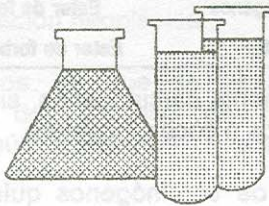


• Por tratarse de un problema de formación se requiere la colaboración de todos los núcleos sociales, de los que hacen parte de las instituciones educativas y dentro de ellas especialmente, la Química, como área del conocimiento: con ello se quiere decir que esta debe asumir un papel protagónico en la formación del hombre, su bienestar y su excelente relación con la naturaleza.

Bibliografía

-Gutierrez. R Psicología y aprendizaje de las ciencias. Modelo de Ausubel. En Revista Enseñanza de las Ciencias. 1987 Vol. 5 pág 118-128.

CAÑAL, P y PORLAN R. Investigando la realidad próxima: Un modelo didáctico alternativo. En Revista Enseñanza de las Ciencias. 1987. Vol 5 pág 89-96 11



CARCINOGENESIS QUIMICA¹

Por: Sandra Mueses Tovar²

Las células cancerosas pueden ser consideradas como organismos independientes que surgen y proliferan en el receptor susceptible, con unas características de vitalidad y de adaptación extraordinarias que les confieren una gran resistencia a su erradicación. Aún cuando el proceso de desarrollo y sus consecuencias clínicas son ampliamente conocidas, el mecanismo íntimo de transformación de la célula normal en neoplásica no está aclarado todavía.

La célula neoplásica se originó, probablemente, durante un determinado periodo de la evolución por la interacción de factores físicos, químicos o

¹ Ponencia presentada en el Seminario de Química. Octubre 1984

² Estudiante del Departamento de Química. U.P.N.

biológicos con metazoos por acción aislada o conjunta. Los factores físicos están constituidos por la radiación ultravioleta y la radiación ionizante: los agentes químicos carcinógenos los conforman una gran variedad y número de compuestos dotados de gran reactividad, en su mayoría de origen sintético, y entre los factores biológicos figuran ciertos virus de los tipos DNA y RNA., la predisposición genética y ciertas hormonas. El ser humano es susceptible del ataque por los agentes físicos y químicos. Aún cuando los virus oncogénicos fueron inicialmente descubiertos en animales, existen pruebas de estar implicados en la etiología de ciertos tipos de cáncer humano.

Uno de los avances más significativos en la investigación sobre cáncer, lo constituye el reconocimiento de ciertos factores ambientales (agentes físicos y químicos) como las causas de la mayoría de las neoplasias humanas. Esta relación entre cáncer y factores ambientales (estilo de vida, ocupación laboral) fue inicialmente descrito en el siglo XVIII por Ramazzini y Hill; el primero, al observar una mayor incidencia de cáncer mamario en monjas debido al celibato, y el segundo, al describir la inducción de una mayor proporción de cáncer oral en hombres que usaban frecuentemente tabaco en polvo (rapé).

En el mismo siglo, en 1775, Perciba Pott describió el nexo entre una ocupación laboral, la de los deshollinadores y la mayor incidencia de cáncer de escroto en operarios que habían trabajado desde su infancia o por largos periodos de tiempo en esta ocupación. La perspicacia de este investigador lo llevó a establecer que la exposición al hollín era la causa de este tipo de cáncer.

Los carcinógenos químicos son capaces de actuar en las células normales de todos los vertebrados durante el ciclo mitótico, causando la conversión de una de ellas en célula iniciada.

Transcurrió un prolongado intervalo de tiempo entre ambas observaciones iniciales de la epidemiología y etiología del cáncer y la primera comprobación experimental de inducción de cáncer en animales por exposición a una



sustancia determinada. Estos experimentos fueron realizados a principios de este siglo por Yamagiwa e Ichikawa, quienes produjeron cáncer cutáneo en conejos tras la repetida administración de alquitrán de carbón; mas tarde, se aislaron del alquitrán de carbón, por Kennawa y colaboradores, componentes químicos definidos como responsables de su efecto carcinogénico y se estableció que eran hidrocarburos policíclicos aromáticos, entre los que figuraban: benzo(a)pireno, benzo(a)antraceno y el metilcolantreno, que en estado puro producían, a muy baja concentración, cáncer cutáneo en animales. Como corolario de estos trabajos, Kennaway apuntó la posibilidad de prevención del cáncer por la detección de sustancias carcinógenas y su eliminación del medio ambiente. Tras estas investigaciones pioneras surgieron una cantidad muy grande de trabajos que han demostrado la variedad y potencia de los agentes químicos con respecto a su capacidad de producir cáncer en animales, así como numerosos datos epidemiológicos durante los siglos XIX y XX sobre la inducción de cáncer debido a ciertos estilos de vida y ocupación en determinadas industrias.

DE LA CARCINOGENESIS QUÍMICA

Los carcinógenos químicos son sustancias dotadas de gran reactividad, producen una mayor incidencia de tumores malignos en animales. Se conocen en la actualidad una gran cantidad de productos químicos carcinógenos, en su mayoría, de origen sintético. Se clasifican según el criterio mecanicista de su capacidad de inducir lesiones en el DNA celular. Los carcinógenos que reaccionan covalentemente con el DNA se incluyen en el grupo de genotóxicos, mientras que los que no poseen esta propiedad se agrupan bajo la denominación de epigenéticos. Ver tabla 1.

Los carcinógenos agrupados en la categoría de genotóxicos constituyen agentes que actúan como electrófilos, que por su actividad se combinan en distintos puntos de los componentes heterocíclicos del DNA. Estos agentes pueden así mismo inducir lesiones en el DNA mediante la formación de radicales libres.

La segunda categoría de los agentes clasificados como epigenéticos, comprende a aquellos carcinógenos en cuyos efectos no se encuentra ninguna prueba de acción directa sobre el material genético. Algunos autores sostienen que estos no

Tabla 1. Clasificación de los carcinógenos químicos según su mecanismo de acción

TIPO DE CARCINOGENOS	EJEMPLOS
GENOTOXICOS	
Independiente de activación	Agentes alquilantes, nitrosoureas
Dependiente de activación	Hidrocarburos aromáticos policíclicos, aminas aromáticas, nitrosaminas.
Inorgánicos	Metales
EPIGENETICOS	
Estado sólido	Plásticos en placas, amianto
Hormonas	Estrógeno, andrógeno.
Inmunosupresores	Análogos de purinas, anticuerpos.
Cocarcinógenos	Ester de forbol, catecol.
Promotor	Ester de forbol, fenobarbital.

serían propiamente carcinógenos, sino mas bien procarcinógenos o cocarcinógenos.

La presencia de carcinógenos químicos en el ambiente terrestre se manifiesta, como se ha indicado, en diversos aspectos de las actividades humanas, desde los más evidentes en ciertas ocupaciones laborales y estilo de vida, con nexo bien definido de causa y efecto, hasta aspectos más complejos, tanto culturales como de posición geográfica. La presencia de carcinógenos químicos no se limita al ambiente de la biósfera y a productos artificiales. La observación de que el número de elementos del sistema periódico que son carcinógenos por sí mismos o en combinación (más de 50, incluidos los radiactivos), es más del doble de la cifra de elementos biogénicos, indica que el proceso de carcinogénesis es intrínseco en la naturaleza. Además, la detección de agentes carcinógenos, que son en su mayoría mutágenos a través de la evolución global prebiótica y biológica, tal como se ha demostrado experimentalmente y por hallazgos en sedimentos arcaicos y la determinación de su existencia en materiales extraterrestres (meteoritos, espacio intergaláctico), sugiere la existencia remota, origen y difusión cósmica de los agentes mutágenos y carcinógenos; los primeros fueron esenciales para los procesos iniciales de la

evolución geológica, biológica, mientras que los segundos deberían haber provocado, por interacción con metazoos, la aparición de la primera célula neoplásica.

Del proceso de carcinogénesis química

Se reconoce en la actualidad que el proceso de transformación neoplásica por agentes químicos consta de varios períodos en su desarrollo. Este concepto fue postulado por Peyton Rouas y Berenblum en los años 40 para explicar el fenómeno que, por la aplicación de aceite de croton (una sustancia no carcinógena) en la piel de animales que previamente habían sido expuestos a una dosis muy reducida de un carcinógeno, se producía un gran aumento en la incidencia de tumores. El carcinógeno empleado fue el benzo(a)pireno, considerado como el "iniciador" del proceso de carcinogénesis y el aceite como "promotor"; este fenómeno, que fue inicialmente observado en el modelo de cáncer cutáneo, ha sido ampliado a diversos tejidos epiteliales y también a células in vitro y va seguido de transformación neoplásica.

Los principios en que se basa el carácter escalonado del proceso de carcinogénesis química según Berenblum y otros autores se pueden resumir en:

1.- El cáncer es focal en origen y surge de una sola célula neoplásica que constituye una clona.

2.- Los carcinógenos químicos son capaces de actuar en las células normales de todos los vertebrados durante el ciclo mitótico, causando la conversión de una de ellas en célula iniciada.

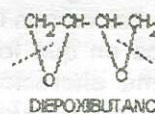
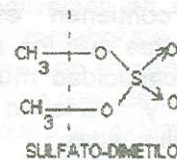
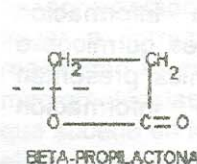
3.- El proceso de carcinogénesis comprende un período de latencia muy prolongado que consta de dos componentes: a- una fase de iniciación que convierte la célula normal en neoplásica, en estado latente y b- una fase de promoción que produce la transformación de la célula neoplásica latente o su descendencia (progenie) en célula neoplásica. Esta secuencia es la norma general, si bien, no todas las formas del proceso de carcinogénesis están comprendidas en ella. La fase de iniciación es rápida y probablemente es debido a una mutación por la interacción mediante enlace covalente del carcinógeno activado con un grupo funcional electrofílico reactivo con las moléculas diana celulares. la fase de promoción, por el contrario, es muy lenta y probablemente de naturaleza epigenética.

4.- La mayoría de los carcinógenos químicos deben ser activados metabólicamente en el organismo para producir los carcinógenos "inmediatos", que se enlazan covalentemente con los ácidos nucleicos y/o proteínas de la célula. La excepción a esta norma la constituyen los agentes alcoilantes, acilantes y carcinógenos inorgánicos que actúan directamente.

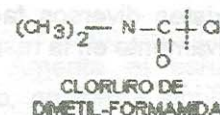
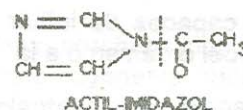
Enseguida se muestran algunas estructuras de carcinógenos químicos que no requieren activación y los que necesitan esta transformación metabólica para mostrar su efecto.

CARCINÓGENOS QUÍMICOS QUE NO REQUIEREN ACTIVACIÓN.

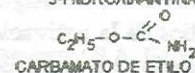
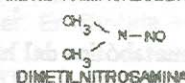
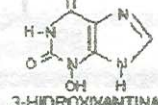
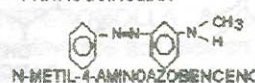
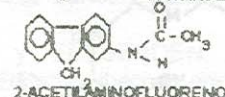
AGENTES ALCOILANTES



AGENTES ACILANTES



CARCINÓGENOS QUÍMICOS QUE REQUIEREN ACTIVACION METABOLICA





5.- El organismo es capaz de detoxificar los carcinógenos químicos, convirtiéndolos en derivados químicamente inactivos, que son eliminados por excreción. La proporción en la cual un carcinógeno determinado es detoxificado o convertido en carcinógeno "inmediato" se traduce en su mayor o menor capacidad en inducir tumores.

6.- Los tumores inducidos por agentes físicos o químicos poseen una gran diversidad de morfología, coeficientes de crecimiento e incluso antigenicidad específica. No existen dos tumores inducidos por estos agentes que sean idénticos. Por el contrario, los tumores inducidos por un virus determinado son indistinguibles en las características antes señaladas, fenómeno que se podría atribuir al hecho de que los virus oncogénicos contienen escasa información genética, mientras que los agentes químicos o físicos en su capacidad mutagénica presentan posibilidades y variedad de información prácticamente ilimitadas.

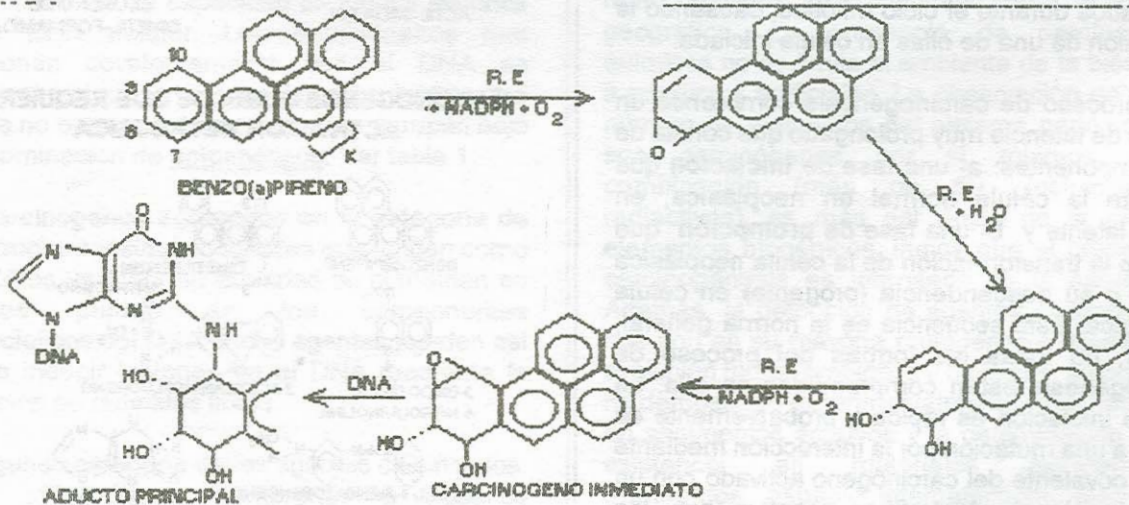
7.- La forma de relacionar la carcinogénesis química o la provocada por agentes físicos con la acción de virus oncogénicos estriba en que los primeros actúan por medio de una alteración mutagénica de la información, mientras que los oncogénicos añaden directa o indirectamente información por incorporación en el genoma de la célula.

8.- Existen diversos factores capaces de influir decisivamente en la respuesta del organismo a la

acción de los carcinógenos, en sentido positivo (cocarcinógenos) o negativo (anticarcinógenos). Las distintas formas en que este fenómeno puede ocurrir, se condensan en : a- acción preliminar sobre el lugar diana de la célula, b- particularidades del carcinógeno, como: solubilidad, estabilidad, metabolismo y excreción, c- acción incompleta en los estadios de iniciación y promoción, d- influencias hormonales (que por sí mismas pueden ocasionar directamente determinados tumores) inmunológicas y en la acción de virus oncogénicos.

**Del mecanismo de activación:
Un ejemplo de hidrocarburos policíclicos
aromáticos.**

Se expuso que los primeros carcinógenos químicos observados epidemiológicamente y más tarde por medios experimentales, fueron los hidrocarburos policíclicos aromáticos contenidos en el alquitrán del carbón. Por figurar este tipo de carcinógenos entre los de mayor potencia y difusión en el ambiente, existen numerosas investigaciones sobre su modo de acción. desde los trabajos iniciales de Boyland, que dice que debería a la gran reactividad que poseen en la denominada región K de estas moléculas; estudios posteriores situaron las posiciones 7 y 8 del hidrocarburo como los puntos de ataque de la oxidación metabólica mediante tres estados de epoxidación catalizados por el sistema del citocromo P-450. El epóxido resultante es susceptible de hidrólisis por mediación de una hidrasa existente en el retículo endoplasmático y



Estudios de la activación metabólica del hidrocarburo aromático policíclico, benzo(a)pireno, para su conversión en carcinógeno inmediato. R.E., retículo endoplasmático.

constituye el sustrato para una epoxidación posterior formando un segundo grupo funcional epoxi en las posiciones 9 - 10. La extraordinaria reactividad electrofílica de este compuesto, su elevada capacidad mutagénica y su gran actividad

Si bien el DNA desempeña el papel preponderante en las transformaciones que conducen al estado neoplásico, existen también mecanismos epigenéticos para la iniciación de la

en la iniciación de adenomas pulmonares en ratones recién nacidos, lo convierten en el candidato principal como el carcinógeno inmediato del benzo(a)pireno, así como de otros hidrocarburos carcinógenos de estructura similar

Los componentes esenciales de la activación de los hidrocarburos aromáticos son el oxígeno molecular, nicotin-amida-dinucleótido-2-fosfato en forma reducida, citocromo P-450-reductasa y fosfolípido, que en conjunto constituyen las oxigenasas de función mixta.

El efecto principal de los hidrocarburos aromáticos policíclicos estriba en su capacidad de provocar la iniciación del proceso carcinogénico tras su activación y conjugación con compuestos del DNA

El aducto formado entre el hidrocarburo activado y el DNA es, según los estudios de Weinstein, el resultado de conjugación entre la posición 10 del benzo(a)pireno y el grupo amino del C-2 de la guanina.

La forma en que la copulación de los carcinógenos del DNA conduce a mutaciones que producirían el proceso de iniciación de la carcinogénesis, está sujeta a amplia especulación.

Se sostuvo la hipótesis de que la fase de iniciación consistiría en una mutación de "punto" resultante de errores en la replicación del DNA lesionado por el carcinógeno; ciertos aspectos del proceso, en especial el periodo prolongado de potencia, abogan en contra de esta suposición. Otra hipótesis implica la inducción de un mecanismo de síntesis susceptible de errores, que puede efectuar mutaciones incluso con DNA no lesionados y que serían producidas por las llamadas "funciones SOS". Otra posibilidad

consistiría en el hallazgo realizado por McClintoc del reajuste de genes que ocurre en los cromosomas ("genes móviles") y estos reajustes controlan la expresión genética que sería influida por el carcinógeno. El problema reside en el hecho de que los mecanismos bioquímicos de las alteraciones provocadas por el efecto de los carcinógenos son extremadamente complejos; por alteración de los procesos normales de reajustes del genoma los carcinógenos producirían una distorsión en el control de la expresión genética y diferenciación, y así, se iniciaría el proceso de carcinogénesis. Si bien el DNA desempeña el papel preponderante en las transformaciones que conducen al estado neoplásico, existen también mecanismos epigenéticos para la iniciación de la carcinogénesis. Aún cuando hasta ahora solo se ha considerado la activación en el sentido de llegar a formar los metabolitos que por su reactividad se conjugan con componentes de las macromoléculas, hay que considerar así mismo lo que sucede en los procesos de detoxificación. En ellos, los epóxidos obtenidos por oxidación enzimática por medio de una conversión no enzimática se transforman en fenoles, que por mediación de la gluconil-transferasa son conjugados y excretados como glucoronidos. Otro mecanismo de detoxificación consiste en la interacción de los óxidos del hidrocarburo aromático con la glutatión-S-transferasa, dando lugar a conjugados que son igualmente eliminados por excreción.

Hay muchos otros ejemplos para explicar la carcinogénesis química. Amerita el esfuerzo plantear el funcionamiento, en forma similar al aquí planteado, de las aminas aromáticas y de las nitrosaminas. Invitamos al lector interesado en la temática a hacer este ejercicio de indagación.

Bibliografía

- AMEROSE, E.J. Biología celular. Alhambra. Primera edición. España 1977
- FAGES SUBIAS, A El cáncer. Salvat Editores. S A Barcelona. 1973
- FESSENDEN, R y FESSENDEN. J. Química Orgánica. Grupo Editorial Iberoamericana. México 1982
- GINER-SOROLLA, A. Carcinogénesis química. En Experimentos actuales en bioquímica.
- SACHS, L. Crecimiento, diferenciación y remisión del cáncer. En Revista Investigación y Ciencia. Octubre 1986
- STRYER, L. Bioquímica. Reverté. S.A. España 1979



- Diccionario de Química. Colombia. Ed. Norma. 1985
- Enciclopedia familiar de la medicina y la salud. Tomos I y II. U.S.A. 1964
- Enciclopedia Lexis 22. Tomos V, VIII, X, XIII, XIV, XXII, Círculo de lectores. España, 1976.



SOBRE EL CONCEPTO DE ENLACE QUÍMICO¹

Por: Nancy P. Torres Salinas²

"Hay agentes en la naturaleza capaces de unir las partículas de la materia. La ciencia tendrá la misión de descubrirlos".

Isaac Newton (1730)

En la enseñanza de las Ciencias por lo general se refleja una imagen de Ciencia Incorrecta, proyectando una visión lineal y acumulativa de la misma. Se deja de lado la importancia de los paradigmas en la construcción y desarrollo del nuevo conocimiento hasta cuando dificultades por resolver o sin solucionar producen una revolución teórica y el surgimiento de un nuevo paradigma.

Esto se pone de manifiesto particularmente, por ejemplo, cuando se introduce la física clásica y la física cuántica sin mostrar la existencia de una ruptura entre ambas, no se establecen los límites de validez ni las diferencias entre ambos paradigmas, proporcionando una imagen deformada de cómo se desarrolla la Ciencia.

¹ Ponencia presentada en el Seminario de Química

² Estudiante del Departamento de Química de la U.P.N.

Al aplicar las ideas de la física moderna, particularmente, en el enlace químico, se debe mostrar como a partir de las ideas cuánticas se conduce a una visión unitaria del enlace químico, dado que anteriormente esta visión no se manifestaba al explicar el enlace químico desde las ideas clásicas, mostró la necesidad de un cambio de paradigmas que supera la distinción clásica entre enlace iónico, covalente ó metálico para llegar a la unificación del enlace químico a partir de las teorías cuánticas teniendo en cuenta que esta descripción cuántica es válida no sólo para el enlace covalente, sino también para los otros.

El concepto de enlace químico es indispensable para explicar la cohesión de la materia, de este modo, este concepto aparece en la antigüedad simultáneamente con la noción de átomo. A partir del momento en que se admitió la existencia de partículas fundamentales, fue necesario imaginar una fuerza capaz de unir las que asegurara la cohesión de la materia.

Este concepto fue durante mucho tiempo empírico (y poco científico), desde Demócrito que concebía a los átomos con ganchos con los cuales podían unirse, hasta los sentimientos de afinidad que se les atribuía en la Edad Media.

Posteriormente, en el siglo XIX aparecieron las primeras teorías físicas. Se impone la noción de valencia (de la palabra latina que significa ("poder"), propuesta por Frankland en 1852, quien generalizó que cada átomo tiene un poder de combinación fijo, como por ejemplo, el calcio, azufre, magnesio y bario tienen una valencia de dos. El nitrógeno, fósforo, aluminio, y oro tienen una valencia de tres. Este concepto fue de gran importancia porque ayudó a clarificar la diferencia entre peso atómico y peso equivalente. La noción de valencia condujo a dos tipos de enlace: covalente y electrovalente.

El modelo atómico propuesto por Bohr (1913) permitió comprender los fenómenos electrónicos que intervienen en el transcurso de la formación de un enlace