

# Multiplicações celulares e tumores induzidos por virus

○ cancer como infecção

pelo

**Dr. F. Rocha Lagôa**

Desde as éras mais remotas da medicina que se conhece a existência entre os organismos pluricelulares de proliferações celulares aberrantes que se designa com o nome de cancer.

Êsses tumores se desenvolvem à custa de transformações das próprias células do hospedador onde crescem. Tem sido assinalados além de no homem entre caninos, felinos (gatos), eqüinos, bovinos, ovinos, roedores (ratos), (coelhos), aves (galinhas), (patos), (pombos), batráquios (rãs), (salamandras), répteis, peixes, insetos e em varias plantas.

Constituem, pois, os tumores uma enfermidade de caráter geral entre os seres vivos, não sendo peculiar nem específica do homem ou de qualquer espécie animal ou vegetal.

Pode-se definir um tumor como sendo crescimentos celulares que se desenvolvem independentemente dos organismos que lhes fornecem nutrição, com estrutura freqüentemente atípica e crescimento por vêzes indefinido. (21)

As multiplicações encontradas nas células tumorais, são progressivas, desordenadas e sem limites, prejudicando os demais tecidos que constituem o organismo, os quais, finalmente, são invadidos e destruídos pelo tecido neoplásico. Por vêzes, alguns de seus elementos são levados a distancia pela corrente sangüínea e implantando-se em outro ponto, determinam novas proliferações tumorais, que são chamadas de metástases.

Constitue, pois, característica fundamental dos tecidos tumorais as multiplicações desordenadas que apresentam as células que os integram e que não sendo controladas pelos organismos onde se desenvolvem invadem e prejudicam os demais tecidos.

Na realidade, entre os fenômenos que caracterizam os seres vivos, chama a atenção pelo pouco conhecimento ainda existente a respeito das causas que o determinam, a divisão celular.

A apreciação cuidadosa das multiplicações celulares apresentadas pelos organismos pluricelulares normais, revela a existência nos mesmos de características impressionantes de organização, principalmente quando consideramos êsses organismos como provenientes de um simples ovo fecundado, onde multiplicações e diferenciações sucessivas logram formar o complexo e harmônico organismo adulto. As multiplicações celulares que encontramos em organismos já formados e hígidos são sempre equilibradas e úteis ao mesmo. Se convenientes, podem ser presentes ou ausentes; assim, são extraordinariamente ativas nos tecidos em formação e nos responsáveis pelas regenerações reparadoras; estacionárias nos tecidos com vitalidade íntegra e diminuídas na senilidade quando constituem sinal precursor da morte.

Por vêzes, sem causa aparente, no decurso da vida de seres já organizados, vemos surgir abruptamente, proliferações celulares desordenadas e grandemente ativas, com características já antes referidas e que constituem os tumores que geralmente conduzem o organismo à morte. Êsses tumores, têm comumente sua nomenclatura em base de ordem anatômica o que permite diferenciá-los em diferentes tipos. Assim, são chamados tumores benignos aquêles geralmente encapsulados por tecido fibroso, que retardam seu crescimento, e cujas células, apesar de anormais, não apresentam os sinais de malignidade características dos denominados tumores malignos, que possuem, além disso, maior invasividade e capacidade de produzir metástases. De acôrdo com sua histogênese, isto é, origem celular dos elementos que os geram, empregam-se designações para melhor caracterizá-los, assim o têrmo carcinoma é aplicável aos tumores que apresentam tecido epitelial, seja pavimentoso ou glandular. Desta forma um tumor de pele pode ser chamado de epitelioma ou carcinoma epidermóide e um tumor da mucosa gástrica ou intestinal de adenocarcinoma. O têrmo sarcoma aplica-se aos tumores do tecido conjuntivo ou muscular, assim um tumor de tecido conjuntivo fibroso é denominado fibro-sarcoma, de cartilagem condro-sarcoma, de vaso sangüíneo angio-sarcoma, de tecido linfático linfo-sarcoma, de músculo estriado rabdo-mio-sarcoma, etc.

Os tumores denominados carcinomas e sarcomas são freqüentemente anaplásicos, apresentando no entanto uma pequena semelhança na estrutura histológica, com a apresentada pelo tecido normal de onde êle se origina. Para designarem-se os tumores chamados benignos, isto é, com crescimento mais limitado, costuma-se omitir o têrmo sarcoma e acrescentar a designação "oma" ao tecido ao qual êles se aproximam e se originam, assim diz-se, fibroma, osteoma, mixoma, angioma, adenoma, lipoma, etc.

Nos tecidos normais também encontramos multiplicações, mas desenvolvem-se elas então ordenadamente, geralmente em proporções logarítmicas, de acôrdo com um plano geral e de forma a não prejudicar os tecidos vizinhos.

As causas reais que determinam as divisões celulares ainda nos escapam, mas já algumas verificações experimentais nos permitem conhecer alguns fatores que influenciam as mesmas.

A primeira dentre elas e que tem suscitado numerosos trabalhos é a chamada relação núcleo-plasmática. BOVERI, (8) após engenhosas experiências logrou demonstrar a existência de uma relação entre o tamanho de uma célula e a massa de seu núcleo. Fragmentou este autor um ovo de Echinoderma em duas partes, uma das quais anucleada, esta última porção quando fecundada por um espermatozóide entra em segmentação e dá uma blástula metade menor que aquela resultante da segmentação do ovo inteiro. No entanto, esta blástula leva o mesmo número de células que a blástula normal, ainda que suas células sejam em média duas vezes menor que a normal.

Podem-se exprimir êsses resultados dizendo que as células de segmentação formadas dependem de um só pronúcleo, quer dizer de uma só massa nuclear representando o valor  $1/2$ , as células menores são também de tamanho reduzido a  $1/2$ .

Inversamente, o ovo de *Strongylocentrotus*, possuindo acidentalmente um número duplo de cromosomas, dá células de segmentação duas vezes maiores que normalmente.

ZUR STRASSEN, (44) mostrou, trabalhando em ovos gigantes de *Ascaris*, que a coalescência de 2 cocitos no momento da fecundação e da formação das membranas, faz com que o número e a disposição típica das células de segmentação sejam normais, mas seu volume torna-se sempre dobrado. Suas observações demonstram que o aumento da massa nuclear é acompanhada do aumento da massa citoplasmática.

HERTWIG admitia que o núcleo e o citoplasma dependem estritamente um do outro; que o núcleo aumenta por intermédio do citoplasma, e que existem no citoplasma substâncias nucleares chamadas cromídios.

Durante a segmentação do ovo dá-se um caso especial nas relações núcleo-plasmáticas, pois ela se efetua sem aumento da massa citoplasmática.

O oócito antes de estar maduro e fecundável, atravessa um longo período de crescimento, durante o qual não se divide, crescendo então a massa citoplasmática muito mais que a massa nuclear, êste período é comparável ao crescimento assimilador e o oócito maduro é uma célula que chegou ao máximo da tensão núcleo-plasmática. A fecundação tende a diminuir a relação  $\frac{N}{P}$  com a constância de espécie, introduzindo massas cromáticas estranhas. Quando a segmentação começa, a massa nuclear aumenta entre cada divisão, enquanto que a relação  $\frac{N}{P}$  aumenta continuamente; quando ela atinge o valor característico da espécie,  $\frac{N}{P} = K$ , a segmentação para ou diminui consideravelmente.

Êste é o esquema geral proposto pelos que estudaram o assunto.

LOEB, (24) admite, concordando com as observações de BOVERI, que o volume de cada um dos núcleos de segmentação é sensivelmente igual ao dos 2 pronúcleos e em consequência a massa nuclear é aproximadamente o dobro em cada divisão. Isto faz supor uma síntese de nucleínas. FAURE-FRÉMIET, (18) faz três interessantes reparos a este respeito:

1.º) Esta síntese não pode se efetuar senão às expensas das substâncias citoplasmáticas. Com efeito, a massa total do ovo não aumenta, a massa nuclear sim, portanto a do citoplasma deve evidentemente diminuir.

2.º) O trabalho químico que corresponde a esta síntese cessa em meio anaeróbio, êle não pode se efetuar se no ovo não há fenômenos da oxidação.

3.º) A síntese das nucleínas só se poderia efetuar de acôrdo com um processo de autocatalise, pelo menos durante o 1.º período, quando a massa nuclear aumenta proporcionalmente à massa já formada. Em outras palavras, êste autor considera as substâncias nucleares como um produto de reações, servindo de catalisador em sua própria síntese; entretanto, a reação citoplasma — substância nuclear tende para um equilíbrio após um período de aceleração contínua.

Admite ainda que a substância nuclear é ou contém um fermento específico e que o limite da reação coincide com a diminuição das substâncias citoplasmáticas transformáveis.

DELLA VALLE, (14) determinou que as massas de substâncias características do núcleo (nucleínas) crescem lentamente durante o crescimento funcional, o entumescimento profásico corresponderia ao crescimento da divisão e seria um fenômeno físico.

Para êste autor as modificações nucleares são precedidas pelo entumescimento profásico que dependeria do aparecimento no citoplasma de uma *substância x, modificando as condições de solubilidade recíproca das fases coexistentes*. Quer dizer, o estado físico-químico do citoplasma pode condicionar o estado do núcleo.

Outros interessantes trabalhos experimentais procurando demonstrar as causas capazes de determinar a divisão celular foram realizados por BRACHET (9) trabalhando com ovos de ouriço do mar (*Paracentrotus lividus*), DALC (13) em ovos de *Asterias* e FAURE-FRÉMIET (17) em ovos de *Sabellaria*. Êsses autores demonstraram que os oocitos colocados artificialmente, antes da maturação, em contacto com água do mar, são inibidos e coagulados no estado em que se encontram no momento da sua postura forçada. Êsses oocitos são contudo fecundáveis, mas sua fecundação é sempre polispérmica. Verificou BRACHET que em numerosos ovos polispérmicos os núcleos espermáticos, penetrados no oocito, ganham o aspecto morfológico de núcleo daquele. A composição, ou estado físico do citoplasma impõe à cromatina nuclear uma estrutura morfológica determinada. O estado do citoplasma condiciona a estrutura nuclear.

Experiências realizadas por CHAMBERS (12) com microdissecção mostram que o ciclo de transformação citoplásmica durante a mitose é o seguinte:

1) Na formação do monoaster; a maior parte do citoplasma do ovo é gelificado.

2) As radiações do monoaster desaparecendo, o citoplasma torna-se fluido, a massa líquida da esfera se separa e vai para os 2 polos do núcleo.

3) As duas esferas polares se envolvem de novas radiações e o citoplasma se gelidifica novamente.

4) A fluidez do citoplasma reaparece no equador da célula; as duas esferas são preparadas, o fuso é cortado, observa-se a constrição celular.

As conclusões dessas experiências são assaz claras. Os diferentes aspectos sucessivos da figura acromática motivam mudanças no estado coloidal do citoplasma.

DUSTIN (16) procurando estudar as causas determinantes das mitoses verificou que um soro estranho inoculado na cavidade peritoneal de camundongos, provoca mitoses em células de vários órgãos após um período de latência de 2-3 dias. Os órgãos envolvidos são: timo, pele, gânglio linfático, epitélio intestinal. Acredita este autor que a mitose é estimulada pela libertação de substâncias provenientes de outras células, em processo de degeneração.

GUTHERZ (20) acredita que núcleos degenerados produzem substâncias (necrohormônios), que provocam as prematuras e incompletas divisões de maturação observadas em oócitos de mamíferos imaduros e formação de oligoespirema em espermatozoides de moluscos.

CHAMBERS e SCOTT (12) acreditam que durante a autólise de células de tumores malignos há produção de uma substância que aumenta o crescimento dos tecidos tumorais *in vitro*.

Este estimulante, acreditam eles, ser derivado do núcleo de células autolizadas.

HABERLANDT, (22) chegou a elaborar uma teoria de hormônios mitóticos para as plantas.

Estudos de CASPERSSON, LANDSTROM-HYDEN e de J. BRACHET mostram que existe uma relação estreita entre o teor de ácido ribonucléico de uma célula e sua aptidão em sintetizar proteínas. Estudos modernos mostram que o ácido timonucléico é formado de outro ácido nucleico que é o ácido ribonucléico, e que este ácido timonucléico aumenta com o número de horas de desenvolvimento. A reação de FEULGEN revela que durante a segmentação do ovo o teor do núcleo em ácido timonucléico modifica-se profundamente.

Segundo BRACHET (10) a concentração e localização dos ácidos nucleicos durante a divisão seria a seguinte: profase; o nucleolo desaparece sem se poder precisar o que acontece com seu ácido nucleico, mas o teor deste ácido no cromossoma aumenta (vem de nucleolo?).

Metafase; é ácido ribonucléico passa em parte para a figura acromática, o restante citoplasma contém muito pouco. O teor de ácido ribonucléico e timonucléico nos cromossomas continua a aumentar.

Telofase; volta a produzir-se um retorno ao estágio inicial. O citoplasma se recarrega em ácido ribonucléico e volta à sua estrutura. A fi-

gura acromática se desfaz e o nucleolo reaparece. O teor de ácido ribonucleico da cromatina decresce.

As constatações citoquímicas em ovos de ouriços do mar sugerem com efeito uma participação do ácido ribonucleico na síntese do ácido timonucleico.

SCHULTZ e CASPERSSON (10), consideraram que a heterocromatina é relativamente inócua sob o ponto de vista genético, mas que ela seria o centro de síntese dos ácidos nucleicos; assim êles controlariam a síntese dos gens.

Para CASPERSSON a heterocromatina contém dois tipos de ácidos nucleicos e grandes quantidades de histonas. O nucleolo seria constituído por histonas associadas ao ácido ribonucleico em proporções mais ou menos elevadas.

Passadas sumariamente em revista as causas prováveis e como se processam as multiplicações normais, seria interessante apreciar quais as causas determinantes das multiplicações tumorais.

Múltiplas têm sido as teorias apresentadas para explicar a origem do cancer. Citemos algumas das mais conhecidas:

CONHEIN (19) em 1875 propôs a chamada teoria embrionária, segundo a qual os tumores se formaria má custa de uma má formação embrionária, durante a formação do embrião normal. Devido a uma alteração cinética, um grupo de células se isolariam não participando do crescimento geral, essas células, permaneceriam em latência durante um tempo mais ou menos prolongado, guardando no entanto toda sua potencialidade de crescimento, que em certo momento, sob a influência de um estímulo desconhecido, voltaria novamente a se desenvolver dando origem a tumores.

Pela teoria chamada de irritação se admitiria que o cancer somente se desenvolveria após ações irritantes mecânicas, químicas ou inflamatórias repetidas.

Pela teoria de reclusão celular de RIBBERT, o importante seria o isolamento, seja congênito ou adquirido de um grupo de células.

Segundo ela a autonomia celular teria que interessar um tecido que normalmente vive em simbiose (epitelial e conjuntivo), por exemplo uma queimadura determinaria uma cicatrização onde se formaria um grupo de células com as características potenciais imaginadas pelo autor.

WARBURG em 1924, após estudos analíticos da bioquímica dos tecidos cancerosos, criou uma teoria bioquímica de cancerização, que coloca na própria intimidade da célula normal a perturbação que acarreta o seu crescimento desorganizado sem perda de sua vitalidade. Para êste autor a modificação essencial seria na respiração da célula cancerosa, que estaria aumentada. A célula cancerosa disporia de outra fonte de energia comparável à que dá a respiração; e que seria a glicolise, que consiste na capacidade de cindir uma molécula de glicose em duas moléculas de ácido láctico por uma reação exotérmica que liberta 24.000 calorias por molécula-grama de glicose. Os tecidos normais, que respi-

ram oxigênio não possuiriam esta capacidade ou a teriam muito fracamente. Os tecidos embrionários apresentam maior intensidade respiratória, em virtude de possuírem poder glicolítico em anaerobiose. As células cancerosas, possuiriam uma forte glicolise aeróbica, possuindo portanto duas fontes de energia: a respiração e a glicolise que determinariam a sua potencialidade de crescimento e multiplicação.

Finalmente, temos as teorias parasitárias e infecciosas do cancer. Onde vemos atribuída a responsabilidade da moléstia a determinantes como vermes e virus.

Apreciando-se as causas determinantes do aparecimento de tumores à luz dos modernos estudos experimentais, verificamos que numerosos são os elementos que se têm mostrado capazes de desencadear a formação de hiperplasias celulares.

Têm sido êles classificados de acôrdo com sua natureza em químicos, físicos e filtráveis ou biológicos.

Outros, mais simplesmente, como GREENSTEIN (12), os separaram em extrínsecos ou intrínsecos.

Entre os primeiros, coloca tôdas as substâncias cancerígenas conhecidas como: alcatrão, hidrocarbonatos policíclicos (1.2.5.8. dibenzoantraceno 1.2 benzoantraceno, 3.4 benzopireno, 20 metil-colantreno, 20 etil-colantreno, 20 isopropil-colantreno, e 20 dimetil-colantreno), corantes azóicos (vermelho escarlata, aminoazotulueno, p. dimetil-amino-benzeno); hidrocarbonetos alogenados alifáticos (tetra-cloretos de carbono, clorofórmio, N acetil-aminofluoreno), sais de rádio, de tório, raios X, radiações ultravioleta, cisticercos, metais como, cromo, cobalto e arsênico.

Entre os intrínsecos, coloca os hormônios estrogênicos e os virus.

Entre os virus, vários têm sido descritos como capazes de produzirem tumores nos mais diversos animais. Assim, têm sido responsabilizados como causadores de sarcomas (37), (36) e epitelomas (7) em galinhas, patos, passarinhos, pombos; adenocarcinomas (5), (6) em ratos, papilomas (39) e mixomas (2) em coelhos; carcinomas (37) em rãs e finalmente papilomas (15) e linfo-sarcomas (35) em cães.

PHILIBERT (30), com muita propriedade, denominou os virus indutores de tumores de citocinéticos, diferenciando-os assim dos demais virus que geralmente produzem lesões destrutivas dos tecidos que atacam os quais, por isso, designou-os de citolíticos.

Presentemente, portanto, é fato conhecido e provado que agentes patogênicos com características de virus citocinéticos determinam a formação de tumores, que por vêzes possuem até características de malignidade.

Êsses virus citocinéticos possuem, como os demais, um certo número de características fundamentais, comuns a todos êles. Assim a propriedade de atravessar as velas bacteriológicas tipo Berkefeld e Chamberland; a capacidade de só se desenvolver no interior celular; o poder de freqüentemente, mas não constantemente, determinar, nas células parasitárias, o aparecimento de inclusões características.

O poder infeccioso é elevado em alguns casos como no mixoma dos coelhos, que se transmite por contágio direto ou indireto e epiteloma das aves. Propriedades infecciosas menos acentuadas mas presentes, encontramos no sarcoma de Rous das galinhas e papiloma de SHOPE dos coelhos. Por vêzes, faz-se necessário certa predisposição ligada à hereditariedade para facilitar a infecção como no adenocarcinoma de BITTNER dos ratos.

Outras vêzes, faz-se indispensável o contacto direto do virus com o tecido a êle sensível para que haja infecção, tal é o caso do papiloma oral do cão. A inoculação em tecido diverso do sensível nada resulta (15).

Em outros, é imprescindível a existência de certas condições de ordem fisiológica, durante o contágio para se desenvolver a moléstia, como no sarcoma venéreo do cão (35).

A especificidade para espécies sensíveis é quase absoluta entre os virus citocinéticos conhecidos. Apenas alguns dêles ocasionam a doença em espécies muito próximas daquelas que originalmente atacam. Tal é o caso do virus do epiteloma da galinha, que pode determinar a doença e mesmo atenuar-se com a adaptação em pombos. O mixoma dos coelhos só ataca o coelho doméstico e o coelho silvestre brasileiro. O virus do sarcoma das galinhas tem se mostrado susceptível de infectar patos jovens. O virus do papiloma dos coelhos silvestres da América do Norte (cotton-tail rabbits), pode causar a doença no coelho doméstico. No que concerne ao agente do sarcoma venéreo do cão, não se conhece ainda outro animal sensível a êle, tendo resultado negativas tôdas as experiências realizadas em várias espécies de animais, inclusive a raposa brasileira, para a reprodução da moléstia. O próprio cão só apresenta susceptibilidade à moléstia quando presentes determinadas condições constitucionais e fisiológicas.

Parece-nos haver uma certa relação entre a existência do poder infeccioso e a propriedade de citocinese, sendo ela tanto maior quanto menor o poder infeccioso como no sarcoma do cão e inversamente, um elevado poder infeccioso implica na diminuição da propriedade citocinética, como nos casos do mixoma dos coelhos e epiteloma das aves, onde há uma elevada infecciosidade e poder citocinético relativamente baixo. A nosso ver, êsses dois últimos virus acham-se situados entre os citolíticos e os citocinéticos, possuindo algumas propriedades de uns e de outros e carecendo das características mais marcantes que individualizam cada um dêles. Por sua vez, o virus de sarcoma de Rous, papiloma de SHOPE, adenocarcinoma de BITTNER, carcinoma das rãs, papiloma oral do cão e sarcoma venéreo do cão, possuem claramente as características típicas dos virus citocinéticos, sendo o último dos menos infecciosos e mais exigentes em relação às condições fisiológicas do hospedeiro para nêle se implantar e desenvolver sua atividade cinética.

Os fatos referidos em relação a êsses virus mostram a existência entre êles de um fenômeno bem conhecido dos biólogos, que é a capacidade de adaptação que induz modificações para o exercício de determinada função, encontrando-se então exacerbação de algumas propriedades e diminuição de outras. Dêsses fenômenos decorre o apareci-



mento dos diversos tipos microbianos dentro de uma mesma espécie, que alcançam por vêzes cifras elevadas, como entre os pneumococos que se tem encontrado acima de 30 tipos distintos.

As verificações experimentais realizadas pelos diversos investigadores, que trabalharam em tumores produzidos por virus, deixam claramente demonstrado serem êles tumores verdadeiros, possuindo mesmo alguns dêles características de malignidade.

As propriedades de citocinese apresentadas por êsses virus provavelmente decorrem da perturbação do equilíbrio núcleo-plasmático que sofrem as células parasitadas e causado pelo desenvolvimento endocelular do virus e também possivelmente, por atuarem êles como co-enzimas sôbre os elementos do sistema enzimático celular responsáveis pelas sínteses e estímulos que determinam a divisão celular, a semelhança do que se observa experimentalmente em relação à multiplicação de ovos de seres inferiores, induzidos por estímulos introduzidos no citoplasma celular.

Essas propriedades citocinéticas que êsses virus apresentam permitem-nos ainda situá-los em posição que vem a preencher mais um ponto de evolução do mundo biológico, mostrando-nos a quanto as modificações adaptativas de um parasitismo estritamente endocelular pode conduzir. Essa adaptação os leva provavelmente à simplificação da forma, das funções nutritivas, a quase e por vêzes absoluta especificidade, guardando no entanto a infecciosidade para os organismos sensíveis para assim poderem se estabelecer em novas células a serem parasitadas. Com o desenvolvimento da capacidade de estimular o aparecimento de novas células a êles sensíveis, vem a diminuição do poder de transmissibilidade aos outros organismos, por não se fazer mais tão necessária a preseça das células sensíveis de outros seres ao seu desenvolvimento.

Apresentando já algumas similaridades com os virus citocinéticos mais típicos, vamos encontrar os gens responsáveis pela determinação dos caracteres hereditários e existentes normalmente no interior dos cromosomas nos animais e também difusos no citoplasma de plantas (plastídeos).

Possuem os gens, como os virus citocinéticos, a propriedade de induzir multiplicações celulares, específicas e em determinado sentido que são orientadas em sentido de organização útil ao conjunto orgânico onde se processam ao contrário do que acontece nas provocadas pelos virus citocinéticos, que apesar de serem também específicas e orientadas em determinado sentido são prejudiciais ao organismo onde se desenvolvem. Outras similaridades existentes entre os gens e os virus são; sensibilidade de ambos aos raios X, que provocam mutações nos gens e modificação na ação de alguns virus citocinéticos (33); presença entre ambos elementos, nos já analisados quimicamente, de elevado teor de ácido timo e ribonucleico; propriedades idênticas de auto-síntese (gens) e auto-formação (virus) à custa de proteínas celulares. Esta capacidade pode-se admitir, hipoteticamente, à luz dos conhecimentos atuais, que poderia se processar, em relação à sua formação específica, à seme-

lhança de como as globulinas séricas se transformam em anticorpos específicos sob a ação dos antígenos que atuam como modelos estimuladores de sua formação e imprimidores de sua especificidade, e sua síntese por uma ação enzimática sobre as proteínas nucleares do tipo daquela que determina a formação da pepsina à custa do pepsinogênico pela ação ativadora de um co-enzima.

Tem-se descrito numerosos gens como responsáveis pela regularidade das mitoses e meioses (40) (11) (40) (4).

Também já se tem demonstrado que gens podem atravessar a membrana nuclear (41) e que os plastídeos dos vegetais são verdadeiros gens livres no citoplasma.

Êsses fatos levam-nos a considerar a hipótese da possível existência de elementos ainda não determinados pelas técnicas usuais e que estariam situados entre os virus citocinéticos e os gens, com poder infeccioso diminuído ao extremo, sendo praticamente ausente nas condições de higidez do organismo sensível, como o que quase já encontramos entre os virus citocinéticos conhecidos e possuidores de grande capacidade de citocinética e ainda como a existente entre os gens, mas que induziriam multiplicações celulares anormais e desorganizadas nos organismos atacados como o fazem os virus citocinéticos.

Devido à sua quase ausência de poder infeccioso, se faria necessária a existência entre os organismos a êles sensíveis e atacados de uma série de condições especiais de predisposição diminuidoras da resistência natural, tais como, fatores ligados à hereditariedade, idade, endocrinismo, ação predisponente de agentes químicos ou físicos, que atuando sobre a resistência natural a diminuíssem tornando favorável o organismo ao desenvolvimento da ação patológica desses elementos.

Ao grupo desses agentes patogênicos poderiam pertencer os causadores dos tumores humanos os quais sendo específicos somente para o homem e com fraco poder infeccioso, não nos permitiria reproduzir a moléstia e manimais os homens hígidos, por ainda desconhecermos e não controlarmos tôdas as condições necessárias à diminuição de resistência do organismo e ao desenvolvimento da patogenicidade desses elementos.

### CONCLUSÕES

- 1) Há provas experimentais incontestes, que fatores que atuam sobre a célula, modificando seu equilíbrio núcleo-plasmático ou as condições existentes no seu citoplasma, podem determinar divisões celulares.
- 2) Os virus indutores de multiplicações celulares, provavelmente, devem a sua propriedade de citocinese às perturbações que sua presença e crescimento produzem no interior celular.
- 3) Há grandes pontos de contacto entre os virus citocinéticos e os gens (atividade indutora de multiplicações celulares, sensibilidade

às radiações ultravioleta e X que modificam a ação dos mesmos, semelhança de substâncias químicas identificadas em ambos).

- 4) As lesões dos tumores humanos apresentam muitas semelhanças com as encontradas em tumores de outros animais e provocadas por virus citocinéticos.
- 5) Aventou-se a hipótese da possível existência de agentes patogênicos situados entre os virus citocinéticos conhecidos e os gens, possuindo debil poder infeccioso pelo que exigem condições de terreno excepcionalmente favoráveis para atuar e sendo possuidores de elevado poder citocinético, poderiam ser os responsáveis pelas multiplicações anormais encontradas nos tumores neoplásicos humanos.

### RESUMO

Após terem sido apreciadas, à luz de fatos experimentais, as principais causas determinantes das multiplicações celulares normais e aquelas responsabilidades pelas multiplicações anormais, encontradas nos tumores blastomatosos, foram analisados os tumores animais que reconhecidamente são causados por virus tais como: o sarcoma e o epiteloma das galinhas; o papiloma e o mixoma dos coelhos; os carcinomas de ratos e rãs, e finalmente, o papiloma oral e o linfo-sarcoma venéreo dos cães.

Em seguida, foram focalizadas as várias propriedades em comum existentes entre os virus indutores desses tumores como: capacidade de determinar multiplicações anormais nos tecidos atacados; elevada especificidade para as espécies sensíveis; existência de diminuição do poder infeccioso à medida que aumenta a capacidade de estimular a formação de tumores e, as afinidades existentes entre êles e os gens, principalmente àquelas referentes à sensibilidade aos raios X.

Finalmente, foi aventada a hipótese da possível existência de elementos patogênicos ainda não identificados, situados entre os virus citocinéticos conhecidos e os gens, com poder infeccioso mínimo, exigindo por isso, condições de susceptibilidade ainda não totalmente conhecidas e controladas, possuidores de elevado poder de induzir multiplicações anormais nos tecidos atacados e possivelmente responsáveis pelos tumores neoplásicos humanos.

### ABSTRACT

After being analysed, upon experimental facts, the principal determinant causes of the normal cellular multiplication, and of the abnormal, found in the tumors, were studied the animal tumors caused by viruses like chicken sarcoma and epithelioma, rabbit, papiloma and infectious myxomatosis, rat and frog carcinoma and also oral papiloma and venereal lympho-sarcoma of dog.

After words there was focused the various common properties existing between the induction viruses of such tumors like that of

abnormal cellular multiplication in the attacked tissues, high specificity for the sensible species, reduction of their infectious power at same time enhancing the capacity of tumor formation and the existing affinities between them and the gens, specially those related to the X ray sensitiveness.

Finally the A. formulated the hypothesis of a third pathogenic element between the cytocyetic virus and the gens, with a mild infectious power, acting only when special condition of susceptibility is present, which is not yet tottaly known nor controlled such element should be the responsible for the human neoplastic tumors.

#### Author's Abstracts.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1 — ANDREWS, C. H.  
1934. Viruses in the relation to the aetiology of tumors.  
Lancet. 227 : 117.
- 2 — ARAGÃO, H. B.  
O mixoma dos coelhos.  
Memórias do Instituto Oswaldo Cruz. 20 : 25.
- 3 — ARAGÃO H. B.  
O virus do mixoma no coelho do mato.  
Memórias do Instituto Oswaldo Cruz. 38 : 93.
- 4 — BEADLE, G. W.  
1931. A gene in maize for supernumerary cell divisions following meiosis.  
Cornell Agrc. Exp. Station. Memoir. 135 : 3-12.
- 5 — BITTNER, J. J.  
1936. Some possible effects of Nursing on the mammary gland tumor incidence.  
Science. 84 : 162.
- 6 — BITTNER, J. J.  
1942. The milk influence of breast tumor in mice.  
Science. 95 : 462.
- 7 — BORREL, A.  
1903. Epithelioses infectieuses et epitheliomas.  
Ann. Inst. Pasteur. 17 : 81.
- 8 — BOVERI  
1905. Zellen Studien. Über die abhängigkeit der Kerngrösse und Zellenzahl der Seeigellaruen von Chromosomenzahl der Ausgangzellen.  
Jenaische Zeitscher. Bd. 39.
- 9 — BRACHET  
1922. Recherches sur la fécondation prématurée de l'oeuf d'Oursin.  
Arch. biol. 32.
- 10 — BRACHET, J.  
1944. Embryologie chimique.  
Masson. Paris.
- 11 — BRIDGES, C. B.  
1919. Specific modifiers of eosin eye color in drosophila melanogaster.  
J. Exp. Zool. 28 : 337.
- 12 — CHAMBERS, H. & SCOTT, G.  
1925. On a growth promoting factors in tumor tissue.  
Brit. J. Exp. Path. 7 : 33.

- 13 — DALCQ  
1923. Recherches sur la fécondation prématurée de l'oeuf d'Oursin.  
Arch. Biol. 33 : 75.
- 14 — DELLA VALLE  
1912. La morfologia della cromatina dal punto di vista fisico.  
Arch. Zool. 6.
- 15 — DEMONBREUN, W. A. e GOODPASTURE, E. W.  
1932. Infections oral papillomatosis of dogs. Am. J. Path. 8 : 43.
- 16 — DUSTIN, A. R.  
1921. Declachement experimental d'une onde cinétique par injection intraperitoneal de serum.  
C. R. Soc. Biol. 85 : 234.
- 17 — FAURE-FRÉMIET, E.  
1924. L'oeuf de Sabellaria Alveolata.  
Arch. Anat. Micr. 20 : 211.
- 18 — FAURE-FRÉMIET, E.  
1925. La cinétique du développement.  
Presses Universitaires de France-Paris.
- 19 — FIRKET, J.  
1947. Notions d'anatomo-pathologie humaine.  
Masson. Paris.
- 20 — GUTHERZ, S.  
1925. Über vorzeitige Chromatinreinigung an physiologisch degenerierten Säugetoocyten des frühen Waschstumperiode.  
Zeit. F. Mikr. Anat. Forsch. 2 : 1.
- 21 — GREENSTEIN, J. P.  
1947. Biochemistry of Cancer.  
Acad. Press N. Y.
- 22 — HABERLANDT, G.  
Über Zellteilungshormone und ihre Beziehungen zur Wandtilung Befruchtung Parthenogenesis und Adventivembryonie.  
Biol. Zentralb. 42 : 145.
- 23 — KIDD, J. G.  
1950. The pathogenesis and pathology of viral diseases.  
Columbia Univ. Press.
- 24 — LOEB, J.  
1910. Über den autokatalischen Charakter der Kernsynthese bei der Entwicklung.  
Biol. Zentralb. Bd. 30.
- 25 — MAGARINOS TÔRRES, C. B.  
1944. Sobre a hiperplasia celular no mixoma infectuoso do coelho.  
Memórias do Instituto Oswaldo Cruz. 41 : 283.
- 26 — MATHEWS  
1907. A contribution to the chemistry of cell-division maturation and fertilization.  
An. J. Physiol. 18 : 89.
- 27 — Cellular inheritance and Transformation.  
Biol. Review. 22 : 360.
- 28 — MORTON, J. J.  
1947. The cancer problem.  
J. A. M. A. 135 : 15.
- 29 — MULLER, H. J.  
1947. The gene.  
Proc. Roy. Soc. (London). 1 : 37.

- 30 — PHILIBERT, A.  
1924. Virus cytotropes (virus filtrants-virus filtrables).  
Ann. de Med. 16 : 283.
- 31 — RIVERS, T.  
1939. Viruses and virus disease.  
Lane Medical Lectures.  
Stanford University Press. California.
- 32 — ROCHA LAGÔA, F.  
1947. Considerações sobre o mixoma dos coelhos e sua relação com os tumores humanos. A propósito da etiologia do cancer.  
Brasil Médico. 51-52 : :.
- 33 — ROCHA LAGÔA, F.  
1952. Modificação da virulência do virus do mixoma provocada pelos raios X.  
Memórias do Instituto Oswaldo Cruz. 50 : 197.
- 34 — ROCHA LAGÔA, F. e EMERY TRINDADE, A.  
1950. Estudos sobre a organização enzimática do virus do mixoma I ação de alguns inibidores de enzimas sobre o virus do mixoma.  
Anais do V Congresso Internacional de Microbiologia.
- 35 — ROCHA LAGÔA, F., DUARTE, E. e VIANA, I.  
1953. Sobre a etiologia do sarcoma venéreo do cão.  
O Hospital. 43 : 683.
- 36 — ROUS, P.  
1946. Concerning the cancer problem.  
American Scientist. 34 : 329.
- 37 — ROUS, P.  
1936. The virus tumors and the tumor problem.  
Ann. J. Cancer. 28 : 233.
- 38 — SCHRADER, F.  
1944. Mitosis.  
Columbia University Press.
- 39 — SHOPE, R. E.  
1933. Infectious papillomatosis of rabbits.  
J. Exp. Med. 58 : 607.
- 40 — SMITH, H. W. & CLOWES, G. H. A.  
1924. The influence of carbon dioxide on the velocity of division of Marine eggs.  
Am. J. Physiol. 68 : 183.
- 41 — STUTERVANT, A. H.  
1929. The claret mutant type of drosophila simulans: a study of chromosome elimination and of cell-lineage.  
Ztsch. Wiss. Zool. 135 : 323.
- 42 — STERN, C.  
1936. During wich stage in the nuclear cycle to the gene produce their effects in the cytoplasm?  
Am. Nat. 72 : 350.
- 43 — WRIGTH, S.  
1941. The physiology of gene.  
Physiol. Rev. 21 : 487.
- 44 — ZUR STRASSEN  
1898. Über die Riesenbildung bei Ascariseneiren.  
Arch. f. Ent. Med. B 17.
-



Fig. 1

Epitelioma das aves. Pinto apresentando tumor epiteliomatoso na cabeça.

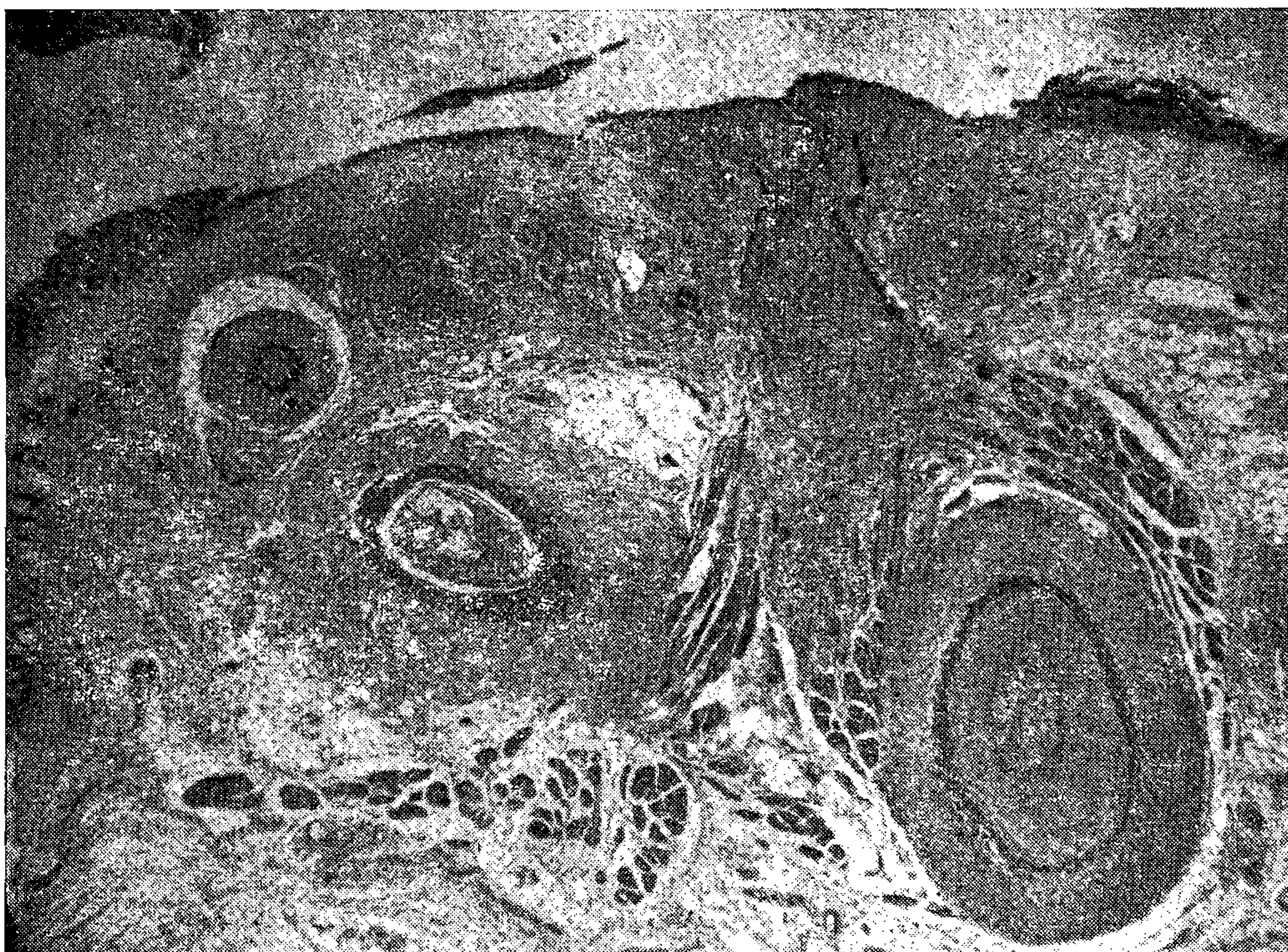


Fig. 2

Aspecto histológico do tumor anterior visto com pequeno aumento Hiperplasia epitelial principalmente em torno das penas.



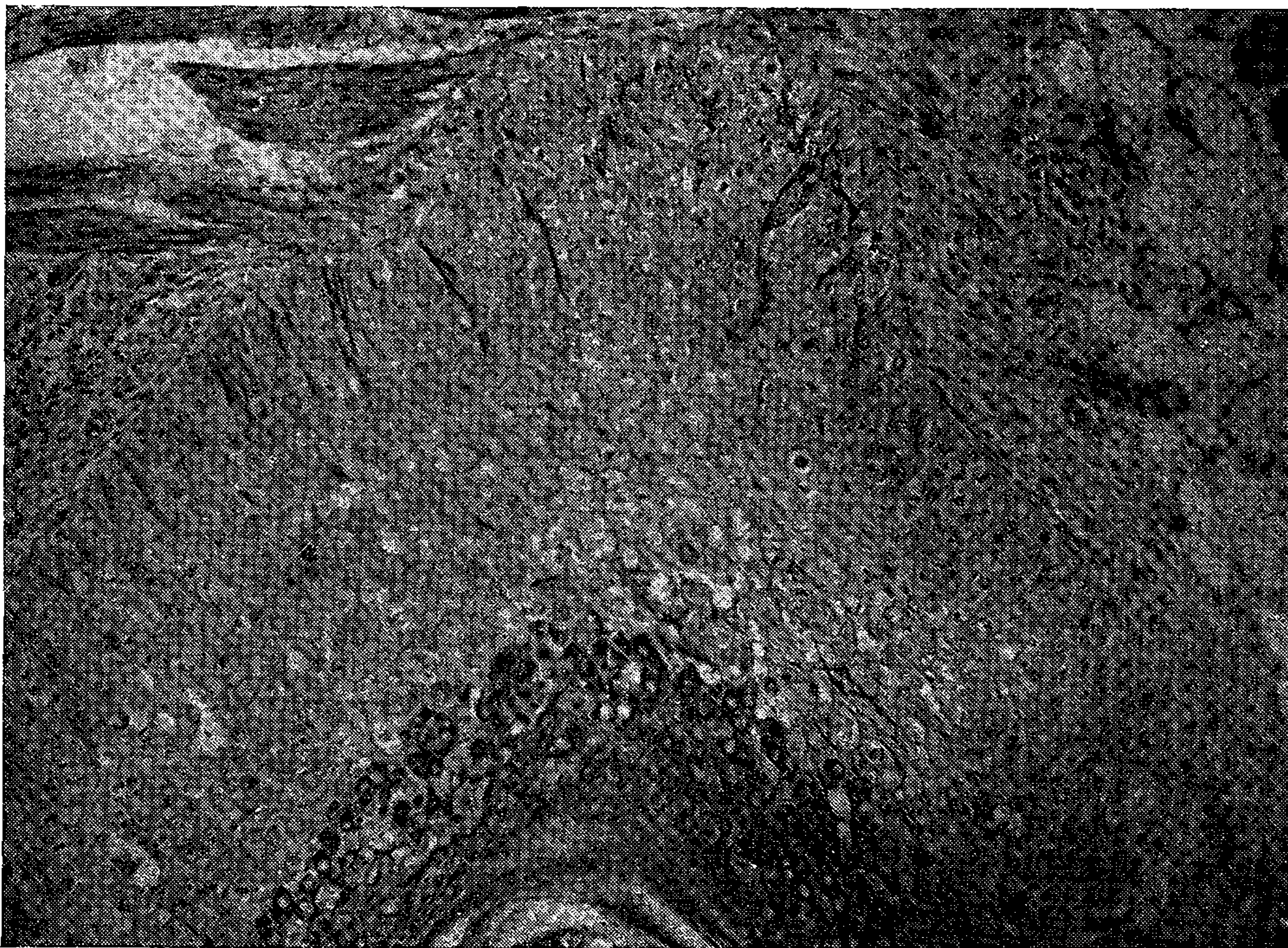


Fig. 3

Lesão anterior vista com grande aumento Hiperplasia epitelial e inclusões nucleares típicas do vírus do epiteloma das aves (corpúsculos de Bollinger).

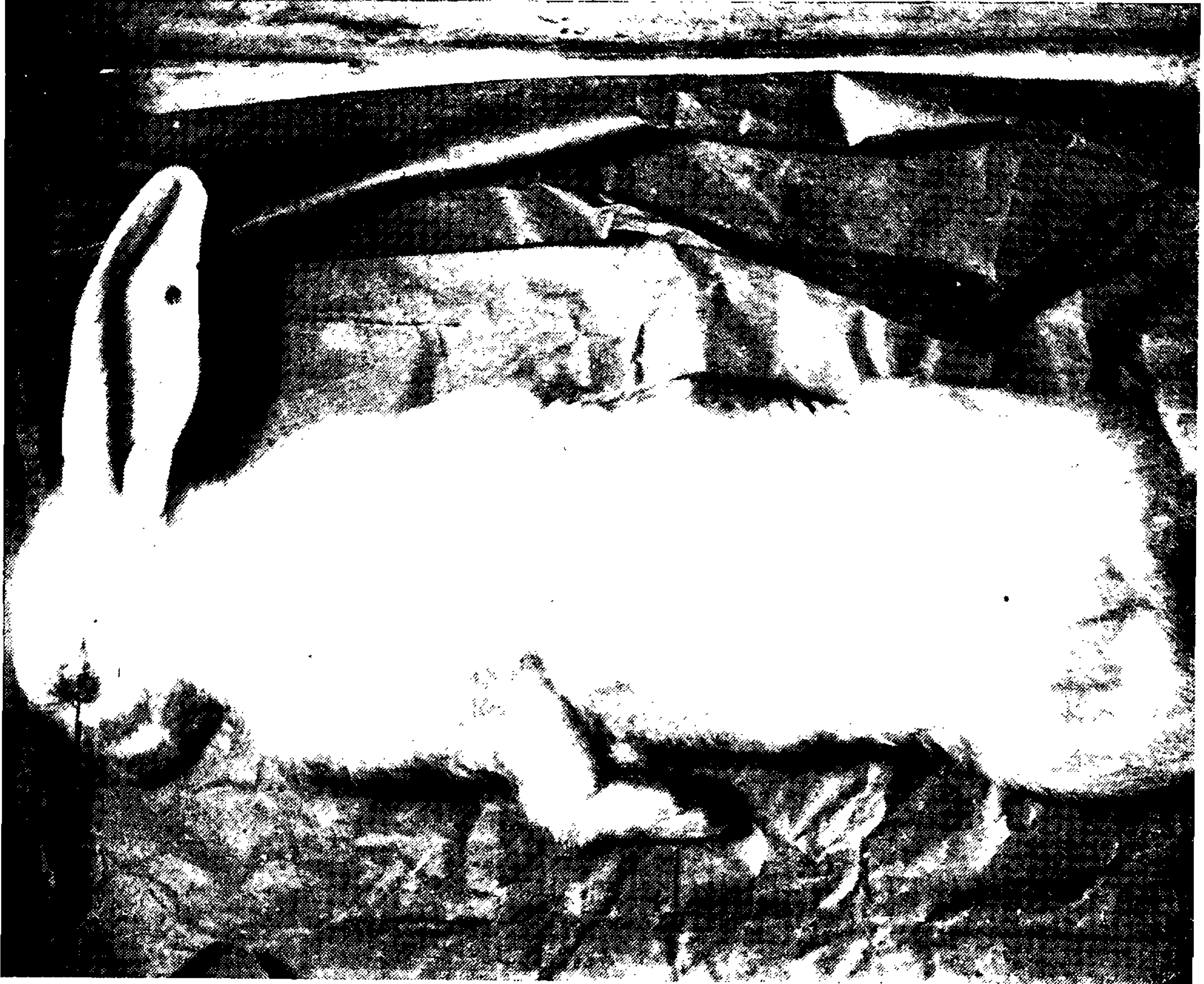


Fig. 4

Mixoma dos coelhos. Aspecto de um grande tumor mixomatoso no dorso de animal injetado.

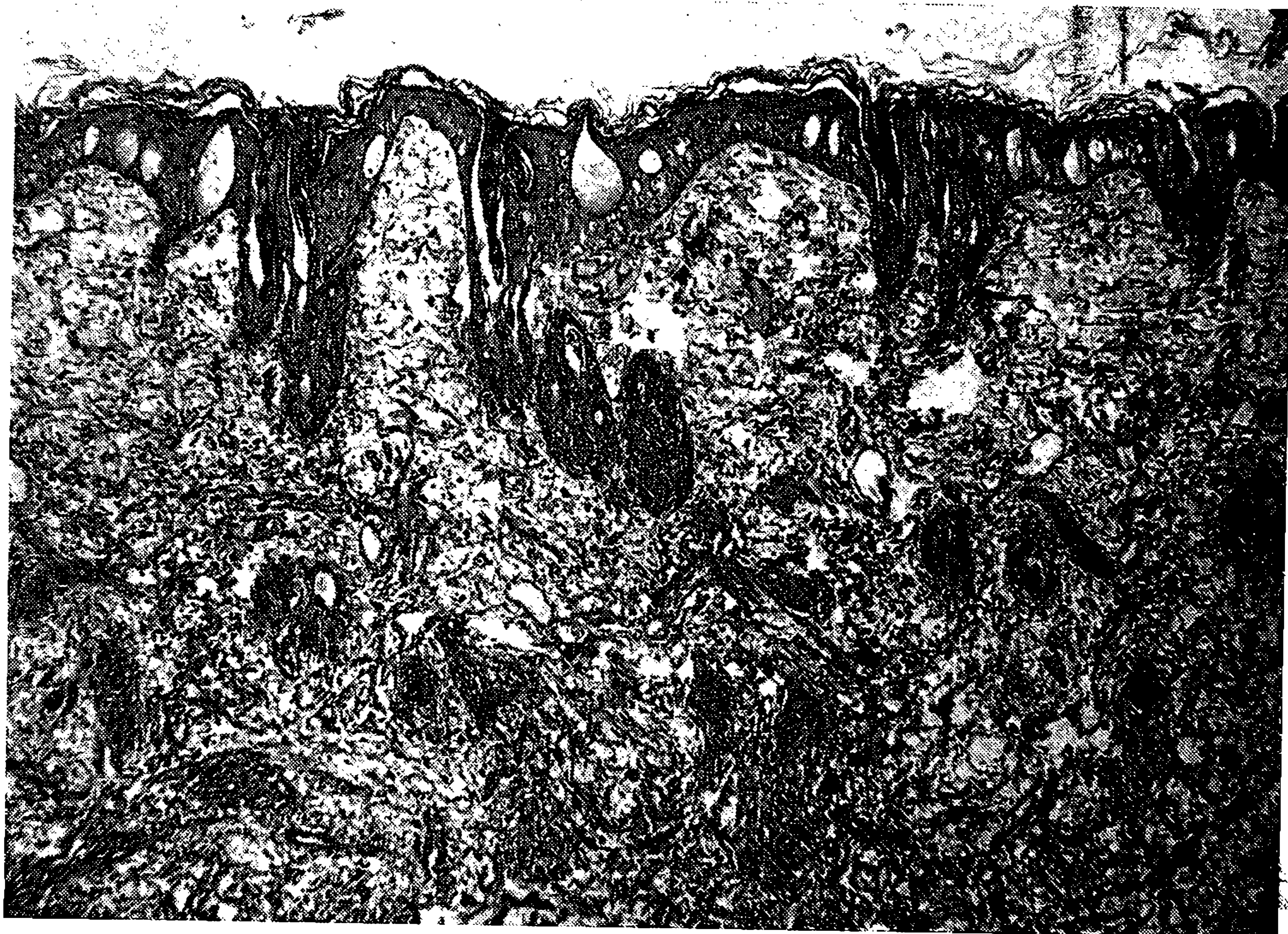


Fig. 5

Aspecto histológico do tumor anterior visto com pequeno aumento. Lesão mixomatosa externa do derma com zonas de necrose e espongiose.

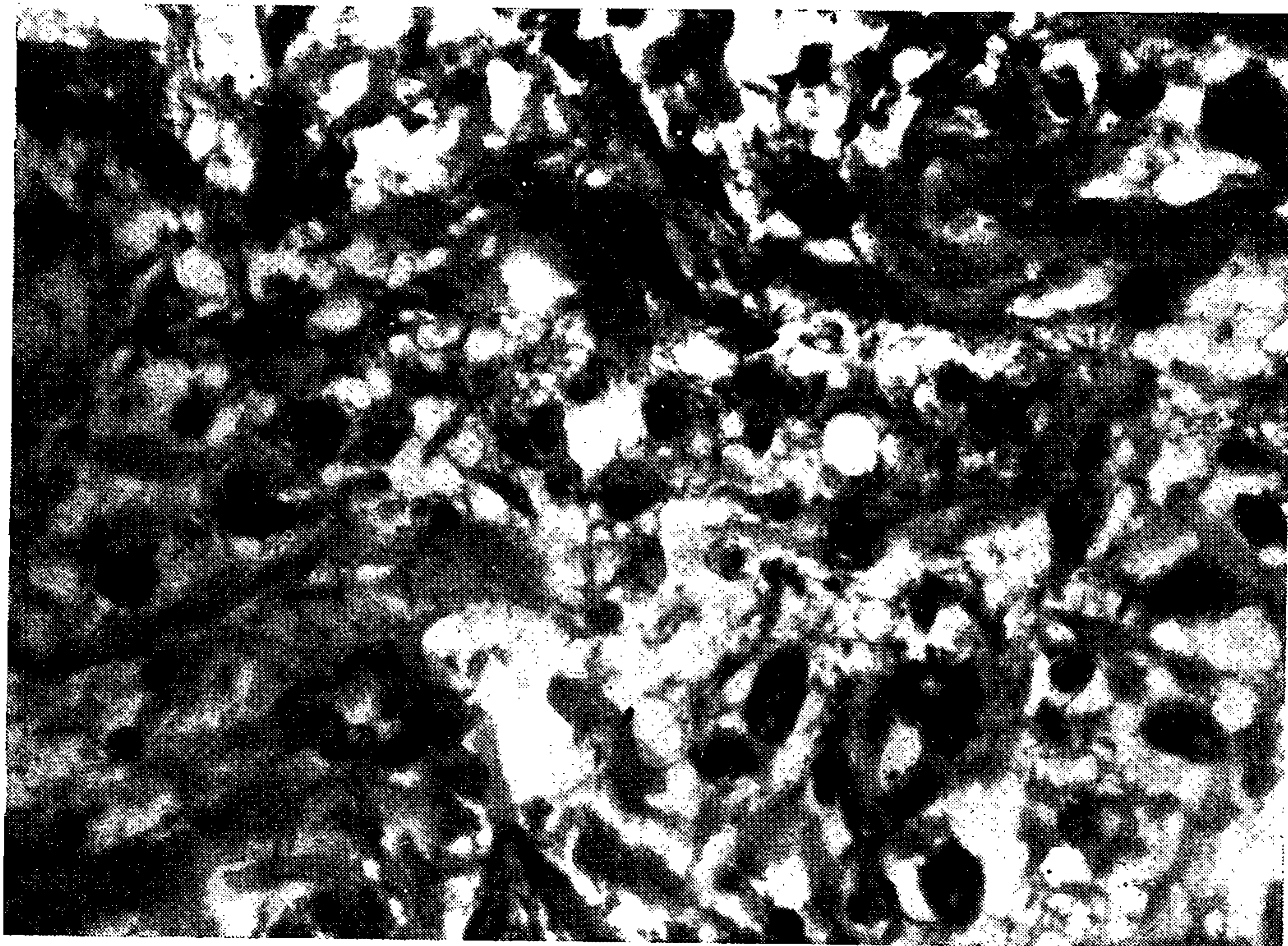
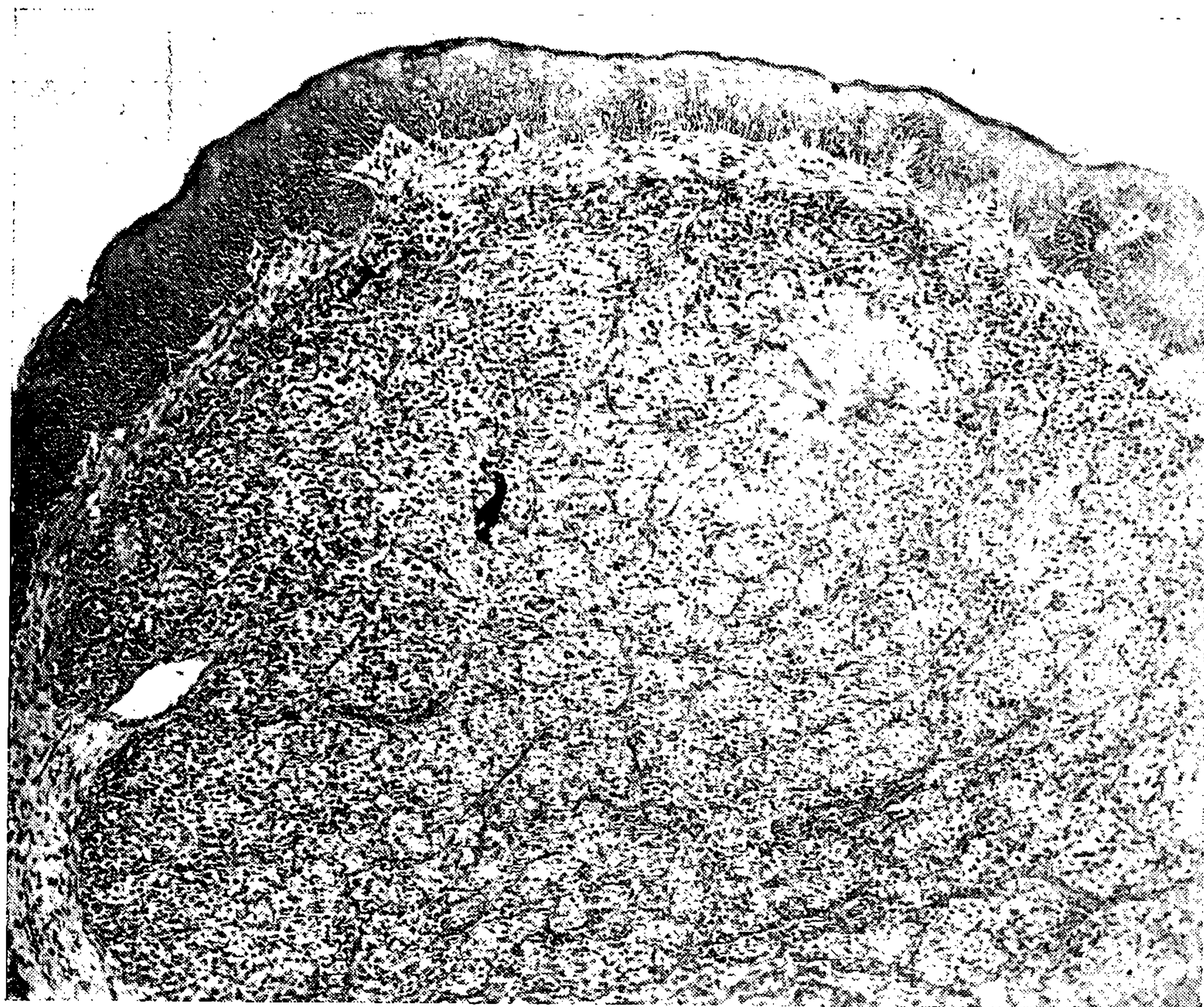


Fig. 6

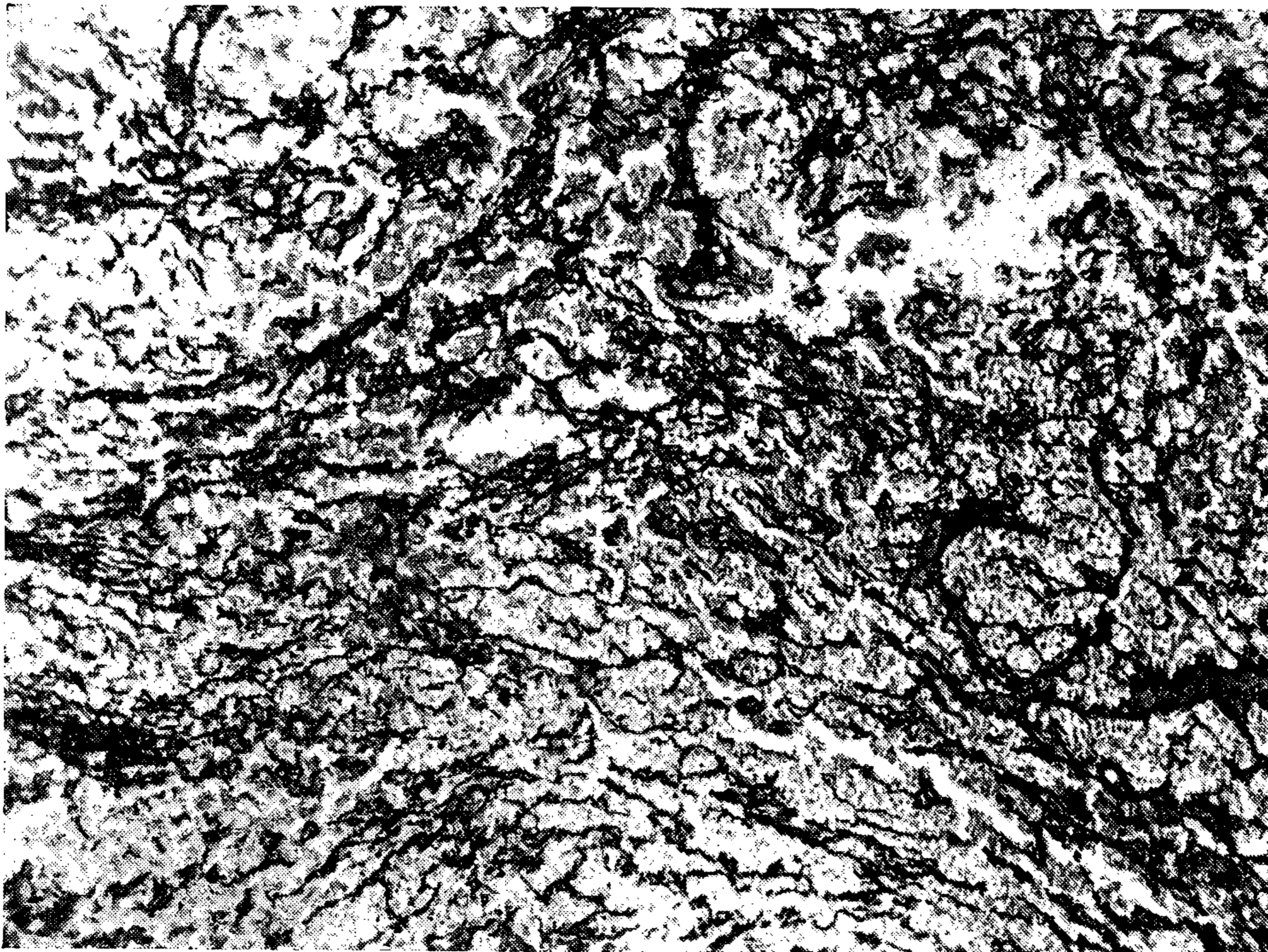
Mesma lesão anterior vista com grande aumento. Células conjuntivas (mixomatosas) apresentando hiper cromatofilia e acentuado polimorfismo.



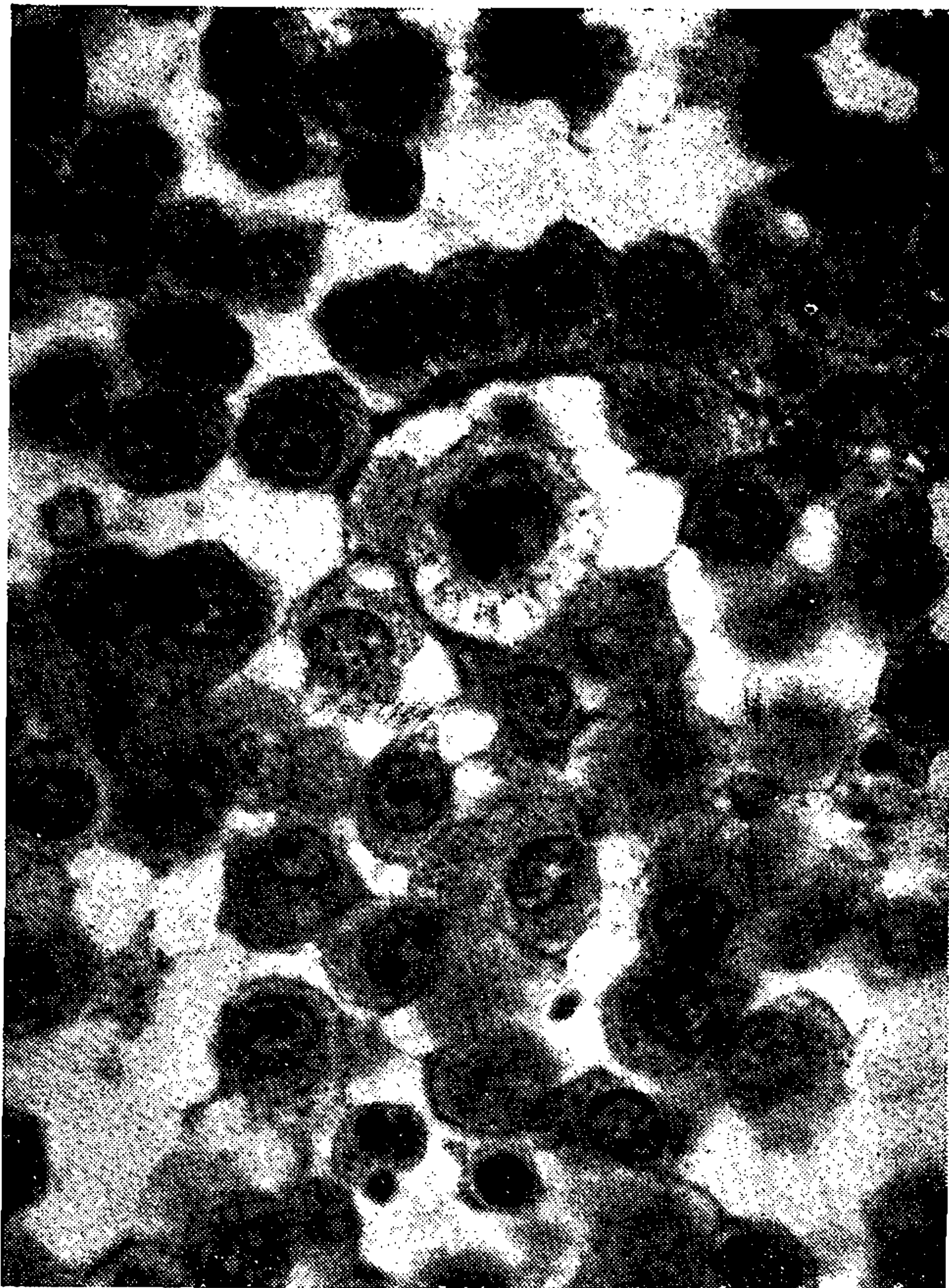
Sarcoma venéreo do cão. Tumor vegetante na vagina. Infecção espontânea.



Aspecto histológico do tumor anterior visto com pequeno aumento. Extensa proliferação de células sarcomatosas, notando-se a integridade da mucosa.

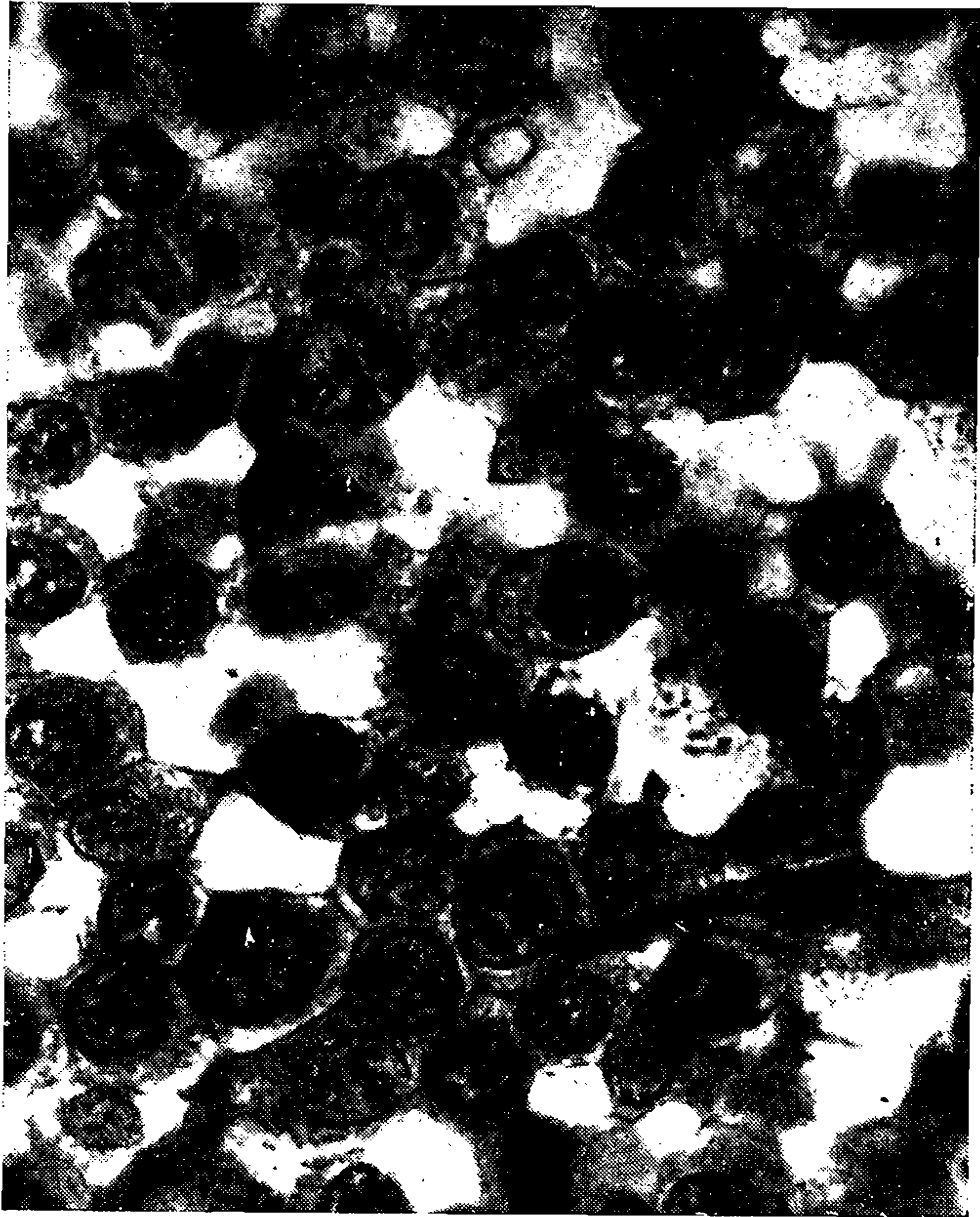


Mesmo material anterior corado pela prata, ressaltando a presença de retículos, característico típica dos linfo-sarcomas.



Lesão tumoral vista em imersão células sarcomatosas apresentando figuras em mitoses e em picnose.

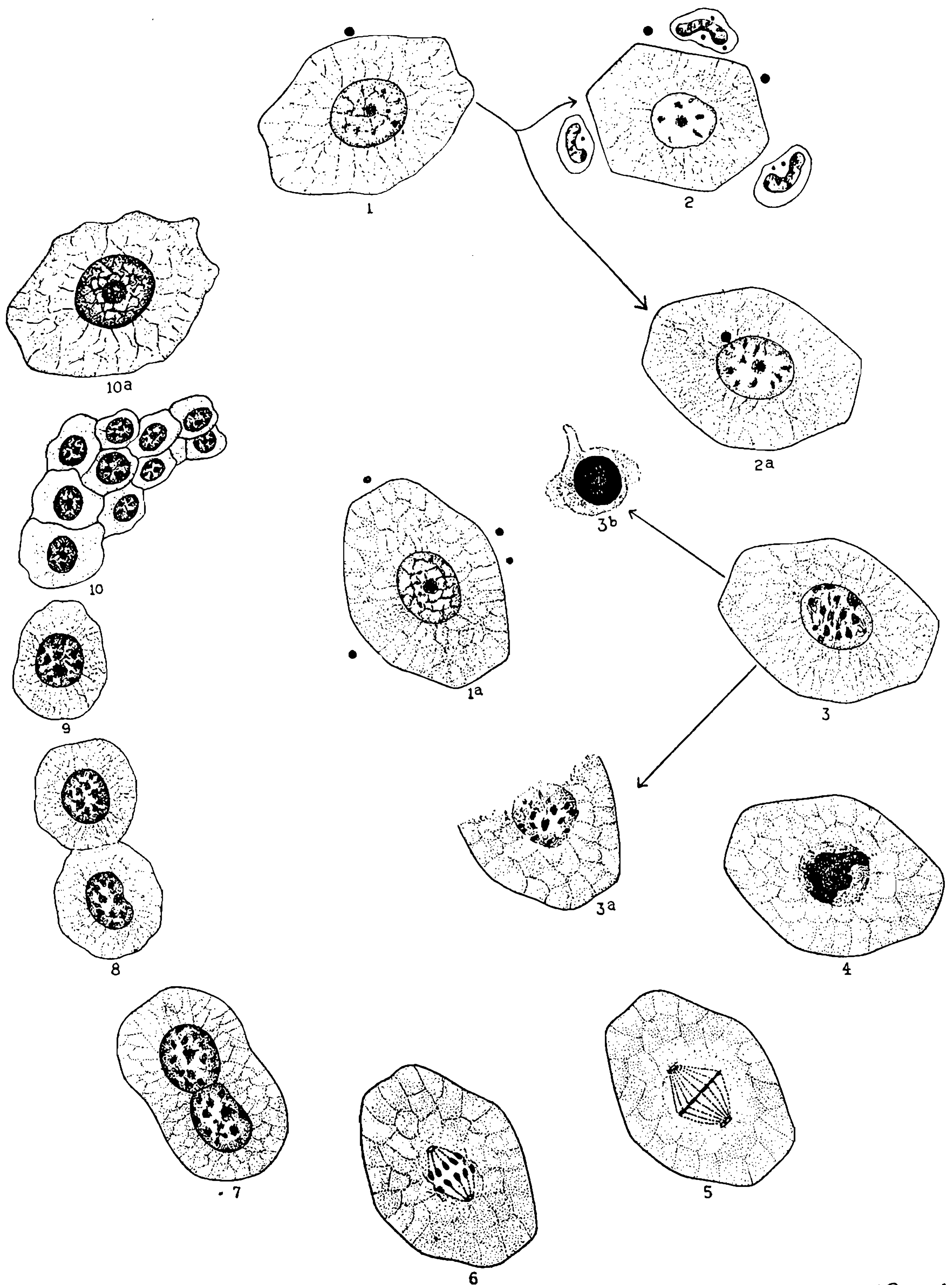




Lesão tumoral vista em imersão outro aspeto de células sarcomatosas apresentando algumas figuras em mitose.

# SARCOMA VENÉREO DO CÃO

## Ciclo de transformações das células infectadas



*A. Regas, del.*

Esquema indicando o possível ciclo do vírus no organismo infectado.

- 1 e 2 — células não sensíveis, (fagocitose vírus)
- 2 e 3 — células sensíveis infectadas
- 3 b. — célula infectada degenerada (picnose)
- 3 a. — célula infectada se desagregando e difundindo o vírus
- 4 a 9 — célula infectada em multiplicação anormal.
- 10 grupos de células sarcomatosas (tumor).