

Perspectivas terapéuticas de las nucleasas en el cáncer

Prof. Heberto Alcázar Montenegro

Dra. Susana Alcázar Leyva

Dra. Rosa María Rivera López

Dra. María Teresa Benítez Rodríguez

Instituto de Investigaciones Científicas Hans Selye A.C.

Facultad de Ciencias, UNAM

Las nucleasas son enzimas que se encuentran presentes normalmente en todos los organismos. Participan en la degradación y en el rearreglo de los ácidos nucleicos, en la modulación de los procesos de transcripción y traducción a través de sus mecanismos de reconocimiento de regiones específicas del ADN y ARN, e interactúan con las moléculas reguladoras de la proliferación celular. Las nucleasas tienen un papel muy importante en la lisis de los productos de las células lesionadas, viejas y en la destrucción de las células neoplásicas. Se ha comprobado que en los pacientes con cáncer la concentración de las nucleasas se encuentra modificada así como su actividad en general y muestran una notable disminución o están ausentes en las células neoplásicas y tumorales. Se propone la aplicación de las nucleasas exógenas como una opción terapéutica.

En este trabajo se presentan los resultados que se obtuvieron al tratar a pacientes afectados con diversos tipos de cáncer con desoxirribonucleasa y cocarboxilasa o pirofosfato de tiamina estables en solución, y en algunos casos, también la terapia anticáncer convencional.

Introducción

El cáncer es una de las enfermedades que mayor número de muertes produce en todo el mundo (14). Debido a su origen multifactorial, ha sido muy difícil controlarlo (13). Para ello se ha recurrido a diversos métodos terapéuticos como: radioterapia, quimioterapia y la cirugía, y más recientemente la inmunoterapia, con los cuales se ha tenido éxito en algunos casos (11). En la búsqueda de su control, se ha analizado un fenómeno natural, la apoptosis o muerte celular programada, en la que participan un grupo de enzimas, las

nucleasas, sinérgicamente con algunos oncogenes. Las nucleasas tienen varias funciones, entre las que se destaca, la capacidad de reconocimiento y destrucción de las células neoplásicas (2). Su importancia en este campo se determinó cuando se observó que su concentración y/o su actividad se modifican en el organismo, cuando se establecen diversos procesos cancerosos.

También se ha demostrado que en las células cancerosas las nucleasas están disminuidas o ausentes (5).

A partir de ahí se han publicado datos relevantes que nos permiten valorar su función como probables enzimas antitumorales. Debido a que forman una gran familia de enzimas, se clasifican en: ribonucleasas (RNAsas) y desoxirribonucleasas (DNAsas), de acuerdo al sustrato sobre el que actúan. Su actividad digestiva les permite degradar a los ácidos ribonucleico (ARN) y desoxirribonucleico (ADN) de células muertas, de abscesos, y hematomas, así como de virus y bacterias, por lo que también se reconoce ampliamente su acción germicida (29). Son universales, ya que se encuentran en todos los organismos. En el humano se encuentran en todos los tejidos en concentraciones constantes extra e intracelularmente en condiciones normales, aunque se modifican según el estado del individuo (16). Su presencia en los compartimentos intracelulares se ha relacionado con los mecanismos de regulación de la proliferación celular (21), en los procesos de rearreglos del ADN, que incluyen reparación (9) y degradación (14), además de otras actividades reguladoras en el ADN, probablemente relacionadas con la transcripción y traducción (28). El control de su actividad se realiza mediante otras proteínas que actúan como factores inhibidores, como la actina (19). Debido a los cambios que se han encontrado en la concentración y/o actividad de estas enzimas en los pacientes que sufren de algún tipo de proceso canceroso, se han propuesto a las nucleasas como elementos de orientación para el pronóstico, curso de la enfermedad e incluso de la respuesta a los diversos tratamientos (10, 24, 26). Como los reportes señalan, hay una disminución en la concentración y/o en la actividad de las nucleasas durante el establecimiento del cáncer, por lo que debe de tomarse en consideración la administración exógena de estas enzimas que compensen la deficiencia

que se produce en estos pacientes. En el presente trabajo se muestran los resultados que se obtuvieron al tratar a pacientes afectados de cáncer con DNasa simultáneamente con el pirofosfato de tiamina (PPT) o cocarboxilasa estables en solución, además de los tratamientos anticancerosos convencionales de quimio, inmuno y/o radioterapia.

Metodología

Fueron elegidos 40 pacientes voluntarios, bajo un solo criterio de inclusión: que estuvieran afectados de procesos cancerosos con distinto tiempo de establecido el padecimiento. Se les aplicó por vía intramuscular desoxirribonucleasa (0.03 mg/ml) y cocarboxilasa o pirofosfato de tiamina (40 mg/ml) estables en solución con el siguiente esquema en general: 5 ml. de DNasa alternando con 3 ml. de cocarboxilasa diario durante 15 días; cada tercer día/2 semanas; 2 veces por semana/un mes, y una vez a la semana/un mes. El esquema general varió de acuerdo a la evolución de los pacientes. Además, algunos de los pacientes continuaron con los tratamientos de inmuno, radio y quimioterapia si los tenían asignados previamente. Se realizó el seguimiento de la evolución de los pacientes por un período mínimo de tres meses y máximo de 5 años y se comparó con la evolución de 30 pacientes que sólo recibieron radioterapia y/o quimioterapia. Los estudios que se realizaron para valorarlos incluyeron: biometría hemática, química sanguínea, examen general de orina, ultrasonido, tomografía y radiografía del tejido tumoral, según el caso.

Resultados

Los resultados que se obtuvieron con los tratamientos se muestran en la tabla 1. La respuesta de los pacientes se comparó con la de los pacientes que únicamente recibieron radio,

inmuno y/o quimioterapia durante el mismo lapso de tiempo. Se consideró como buena la respuesta, cuando el paciente no solamente mejoró clínicamente, sino que hubo remisión del proceso canceroso; regular cuando el paciente se estabilizó clínicamente, sin retroceso del cáncer; y sin cambio, cuando el paciente no respondió al tratamiento. Como se observa en la tabla No. 1, el 68% de los pacientes tienen una respuesta favorable a los tratamientos. Los resultados más significativos se obtuvieron en los pacientes con leucemia quienes respondieron positivamente en todos los casos. Se debe considerar que los casos tratados corresponden a los agudos, ya que los pacientes están diagnosticados de leucemia linfocítica aguda y otros pacientes de leucemia linfoblástica. A la fecha, estos pacientes tienen de un año y medio a más de 5 años de haber

recibido el tratamiento, y conservan sus valores sanguíneos normales, como se muestra en las tablas correspondientes. Un reporte similar se tiene respecto a los pacientes afectados de linfoma, en quienes por técnicas radiográficas, tomográficas y de ultrasonido se determinó la remisión del linfoma.

A ninguno de los pacientes a quienes se les aplicaba quimioterapia y/o radioterapia, presentaron efectos secundarios a estos métodos, ni a corto ni a largo plazo durante el tratamiento de la desoxirribonucleasa y cocarboxilasa, por el contrario, se refirieron con mayor energía, asintomáticos, y los que habían perdido peso, lo recuperaron. Además se observó que los pacientes que se trataron cuando el padecimiento se había establecido recientemente y aún no había ocurrido metástasis, la respuesta, fue más rápida y definitiva.

TABLA 1
Resultados Generales

Tipo de Cáncer	Total de Casos	Respuesta al Tratamiento:					
		Remisión	* Tiempo	Parcial	Tiempo	Negativo	Tiempo
Cáncer del Ovario	4	3	3 a 24	---	---	1	24
Cáncer Mamario	6	4	13 a 36	---	---	2	1
Cáncer Uterino	3	2	15	---	---	1	1
Cáncer Hepático	4	1	5	---	---	3	1
Cáncer del Colon	1	---	---	---	---	1	6
Cáncer Gástrico	1	---	---	---	---	1	4
Cáncer Óseo	1	---	---	---	---	1	4
Melanoma	3	3	6 a 18				
Leucemia	5	5	13 a 66				
Linfoma	6	6	4 a 60				
Miosarcoma	2	1	6	---	---	1	2
Tiroma	1	---	---	---	---	1	5
Cáncer Epidermoide	1	---	---	1	36		
Astrocitoma	1	1	9				
Cáncer de Senos Paranasales	1	1	36				

* El Tiempo se da en meses

Discusión

La respuesta favorable que muestran los pacientes que se enlistan en la tabla 1, se pueden atribuir a varios aspectos: al tratamiento de radio, inmuno y/o quimioterapia, debido a que éstos inducen la apoptosis de las células neoplásicas; al tratamiento a base de DNasa, que induce la apoptosis de las células neoplásicas, como ocurre en condiciones naturales, y a la cocarboxilasa o pirofosfato de tiamina, que controla las alteraciones metabólicas provocada por el proceso canceroso. En base a la diferente evolución que tienen los pacientes que únicamente se someten a la radio, inmuno y/o quimioterapia con respecto a los que además recibieron la enzima y la coenzima, se observó que la presencia de estas dos moléculas es determinante en la respuesta positiva al tratamiento ya que potencian la apoptosis y al sistema inmunitario al inducir la destrucción específica de las células cancerosas por un lado, y por otro, la liberación de mediadores químicos que activan a las células citotóxicas (7), lo que le permite al organismo eliminar a las células cancerosas por un mecanismo natural sin alterar la homeostasis.

La importancia del papel que desempeña la DNasa en los procesos cancerosos se desprende de estudios con pacientes afectados de leucemias agudas y con linfomas Hodgkin y No Hodgkin, en donde se ha demostrado que la actividad de la DNasa sérica se encuentra disminuida o está ausente (8). También en células leucémicas de humanos y de ratón se ha comprobado su ausencia (30). No se conoce la causa de estas variaciones enzimáticas; en algunos casos se relaciona con desórdenes genéticos, lo que explicaría la ausencia de una o varias nucleasas. Esto concuerda con una de las teorías que explican el origen del cáncer: la genética.

La respuesta favorable de los pacientes

afectados de leucemias y linfomas con el tratamiento a base de DNasa se fundamenta en que estos padecimientos se originan porque las células linfoides sufren una traslocación cromosómica en regiones específicas del ADN que tienen secuencias de oligopurinas/oligopirimidinas. Estas secuencias también muestran mayor sensibilidad a la acción de las nucleasas (15), de ahí que si se administran exógenamente estas enzimas, se induce la destrucción de las células alteradas por un proceso natural que no se está llevando a cabo, porque como se mencionó previamente, las nucleasas están disminuidas, inactivadas o ausentes en estas células.

Otros investigadores, han observado que una disminución en la concentración de las nucleasas es consecuencia de un incremento en su actividad, y reportan que cuando un tratamiento es eficiente, la enzima disminuye entre el sexto y el noveno día, debido probablemente a la respuesta a la necrosis tumoral inducida terapéuticamente. Por el contrario, cuando no hay respuesta al tratamiento, no se presenta disminución en la concentración ni activación de la enzima. También se reporta que los pacientes que mostraban niveles bajos de la enzima no responden a ningún tratamiento (25). Se propone por lo tanto, que existe otra etiología en este tipo de cáncer, o puede ser que estas enzimas se encuentran inhibidas por factores específicos como la actina, u otros inhibidores que regulan su actividad lítica, como los cationes divalentes, la temperatura y el pH (6). Esto último, se ve reforzado por un dato que hemos obtenido en las muestras sanguíneas de los pacientes, en las que se observa que el pH del plasma está modificado hacia valores alcalinos hasta de un 8.4 cuando el padecimiento es agudo y tiende a revertirse a valores normales cuando el paciente se recupera con el tratamiento.

TABLA 2
Datos Clínicos y de Laboratorio en Algunos Pacientes Tratados

P: A.R.A.			M.A.S.C.		
Edad: 61 años Dx: Mieloma múltiple			Edad: 16 años Dx: Leucemia linfoblástica aguda		
Datos de Laboratorio:			Datos de Laboratorio:		
	<i>Antes:</i>	<i>Después:</i>		<i>Antes:</i>	<i>Después:</i>
Hb	6.5 g/dl	12.3 g/dl	Hb	11.2 g/dl	13.6 g/dl
Htc	22.0 %	42.1 %	Htc	32.7 %	41.8 %
Erit	2780000/ul	5200000/ul	Erit	3320000/ul	5600000/ul
Leuc	3100/mm ³	6200/mm ³	Leuc	3500/mm ³	7420/mm ³
Pla	389000/ul	388000/ul	Pla	113000/ul	280000/ul
Trat	Quimioterapia oral	Suspendida	Trat	Quimioterapia intravenosa	Suspendida
Sint	Astenia, adinamia, infecciones en general, dolor generalizado.	Asintomático	Sint	Astenia, adinamia, lumbago, calambres, visión	Asintomático

P: J.M.T.			M.A.A.R.		
Edad: 57 años Dx: Leucemia linfocítica difusa			Edad: 38 años		
Datos de Laboratorio:			Datos de Laboratorio:		
	<i>Antes:</i>	<i>Después:</i>		<i>Antes:</i>	<i>Después:</i>
Hb	11.5 g/dl	13.9 g/dl	Hb	14.2 g/dl	14.4 g/dl
Htc	36.9 %	43.5 %	Htc	42 %	41.8 %
Erit	3100000/ul	5800000/ul	Erit	5200000/ul	5350000/ul
Leuc	3600/mm ³	6200/mm ³	Leuc	5800/mm ³	5600/mm ³
Pla	200000/ul	380000/ul	Pla	362000/ul	374000/ul
Trat	Quimioterapia oral	Suspendida	Trat	Quimioterapia intravenosa y oral	Suspendida
Sint	Dolor generalizado, crecimiento de ganglios del cuello, artralgias, pérdida de peso.	Asintomático recuperación de peso.	Sint	Astenia, adinamia, náuseas, hiporexia, pérdida de peso.	Asintomático recuperación de peso.

P: U.A.R.			M.G.S.		
Edad: 61 años			Edad: 12 años Dx: Leucemia granulocítica crónica		
Datos de Laboratorio:			Datos de Laboratorio:		
	<i>Antes:</i>	<i>Después:</i>		<i>Antes:</i>	<i>Después:</i>
Hb	9.8 g/dl	14.2 g/dl	Hb	12.0 g/dl	13.7 g/dl
Htc	33.2 %	41.9 %	Htc	36.9 %	42.2 %
Erit	3600000/ul	4950000/ul	Erit	4200000/ul	4400000/ul
Leuc	1500/mm ³	6800/mm ³	Leuc	3200/mm ³	5400/mm ³
Pla	166000/ul	310000/ul	Pla	345000/ul	330000/ul
Trat	Quimioterapia oral	Suspendida	Trat	Quimioterapia oral	Continúa
Sint	Astenia, adinamia, fiebre.	Asintomático	Sint	Pérdida de peso.	Asintomático recuperación de peso.

P: iniciales del paciente; Dx: diagnóstico; antes y después, del tratamiento basado en la aplicación de cocarboxilasa y desoxirribonucleasa; Hb: hemoglobina; Htc: hematocrito; Erit: eritrocitos; Leuc: leucocitos totales; Pla: plaquetas; Trat: tratamiento antineoplásico convencional; Sint: sintomatología.

Otro factor importante para que las nucleasas realicen su función lítica, es que exista una mayor permeabilidad de la membrana plasmática de las células neoplásicas (22), ya que éste es uno de los factores determinantes de la penetración de la enzima. Así, en el interior de la célula transformada, las nucleasas ejercen su acción lítica al reconocer regiones específicas del ADN (restrictivas) que se encuentran fuera de control (3). Esto se ha propuesto en base al papel regulador que tienen en la transcripción y traducción génica al reconocer las regiones activas de la cromatina. En cualquier caso, una disminución en la concentración o en la actividad de las nucleasas es otro factor desencadenante de los procesos cancerosos, por lo que su administración terapéutica debe ser prioritaria.

La aplicación del PPT en estos pacientes se basa en que se ha demostrado que la tiamina y sus ésteres fosfatados como la cocarboxilasa, están deficientes en estos pacientes (27). Se sabe que la coenzima es un factor importante para la degranulación de los basófilos, cuyos productos favorecen la quimiotaxis de los leucocitos encargados de la respuesta inmune celular (18), por lo que se potencia la respuesta inmune en general. Una vez libres, las linfocinas activan a las células citotóxicas para que lleven a cabo su función lítica en contra de las células transformadas. También se ha demostrado en varios trabajos que las células cancerosas tienen afectado su metabolismo, ya que muestran un incremento en la glicólisis lo que conlleva a una de las alteraciones más frecuentes en distintos tipos de cáncer que es la acidosis láctica (4), problema que se resuelve en minutos en presencia del PPT (17). Además hay otras alteraciones como un aumento del sodio intracelular, lo que disminuye el valor del potencial de membrana (23). En diversos modelos experimentales hemos demostrado que el PPT regula el metabolismo intermediario (1), además de

que tiene un papel definitivo en el transporte activo de la membrana celular permitiendo la activación de las ATPasas, normalizando así las concentraciones iónicas respectivas, con lo que se restablece el valor del potencial de reposo (20). En este sentido, se puede explicar el efecto positivo que ejerce la presencia del PPT en los pacientes con cáncer.

Actualmente, estamos desarrollando trabajos con algunas líneas de células cancerosas in vitro con el objeto de determinar el porcentaje de mortalidad cuando se adiciona DNasa directamente en diferentes concentraciones. Los resultados preliminares nos muestran que la enzima induce directamente la lisis de estas líneas celulares en relación a la concentración de la enzima.

Conclusiones

Se concluye que: los pacientes tratados con desoxirribonucleasa y pirofosfato de tiamina o cocarboxilasa estables en solución, así como con los tratamientos antineoplásicos convencionales, muestran resistencia a los efectos negativos de la radio, inmuno y quimioterapia en comparación con los pacientes que sólo recibieron el tratamiento convencional. En el 68% de los casos hay involución y/o control del proceso canceroso, según lo muestra la evolución clínica y los resultados de laboratorio y gabinete. Se evita la metástasis a corto y a largo plazo cuando el tratamiento se aplica en las fases tempranas del padecimiento, lo que hemos observado no solamente en los pacientes que formaron este grupo de estudio, sino los que hemos tratado a lo largo de más de 10 años con esta terapia. Por lo anterior, proponemos que los pacientes con cáncer se traten con la desoxirribonucleasa y cocarboxilasa o pirofosfato de tiamina estables en solución.

Bibliografía

- 1.- Alcázar M.H., Alcázar L.S., Gámez M.A., Benítez R.M.T. (1992) Actividad de la glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa en pacientes diabéticos tratados con pirofosfato de tiamina o cocarboxilasa. *Inv. Med. Int.* 19, 2: 69 - 74.
- 2.- Arends, M.J., A.H. McGregor, N.J. Toft, E.J.H. Brown, A.H. Wyllie (1993) Susceptibility to apoptosis is differentially regulated by c-myc and mutated Ha-ras oncogenes and is associated with endonuclease availability. *Brit. J. Can.* 68, 6: 1127 - 1133.
- 3.- Beckman R.P., M.J. Agostino, M.M. Meltugh, R.D. Sigmund, T.A. Beerman (1987) Assessment of preferential cleavage of an actively transcribed retroviral hybrid gene in murine cells by deoxyribonuclease I, bleomycin, neocarzinostatin, or ionizing radiation. *Biochemistry* 26, 17: 5409 - 5415.
- 4.- Belani C.P. (1991). *Oncologic Emergencies*. En: *Comprehensive Text of Oncology II*. Williams and Wilkins Eds. Baltimore, Maryland. 1859 - 1863.
- 5.- Chen J.Y., M.Y. Liu, S.M. Cho (1987) Antibodies to Epstein-Bar Virus-specific DNase in patients with nasopharyngeal carcinoma and control groups. *J. Med. Virol.* 23: 11 - 21.
- 6.- Dake E., T.J. Hofmann, S. McIntire, A. Hudson, H.P. Zassenhaus (1988). Purification and properties of the major nuclease from mitochondria of *Saccharomyces cerevisiae*. *J. Biol. Chem.* 263, 16: 7691 - 7702.
- 7.- Dinarello, C.A., J.W. Mier (1987) Lymphokines. *N. Engl. J. Med.* 317, 15: 940 - 945.
- 8.- Economidou K.A., M. Lans, H.S. Taper, J.L. Michaux, M. Roberfroid (1988) Variations in serum alkaline DNase activity. A new means. *J. Am. Can. Soc. Cancer* 61: 1838 - 1843.
- 9.- Eder P.S., R.Y. Walder, J.A. Walder (1993) Substrate specificity of human RNase-H1 and its roles in excision repair of ribose residues misincorporated in DNA. *Biochimie* 75: 1 - 2.
- 10.- Endakova C.A., T.P. Novgorodtzeva (1991) A study of acid nuclease activity. *Lab. Delo.* 8: 16 - 19.
- 11.- Fuchberger, N., Kubes M., Kontcek P., L. Bonecky, M. Hornak, A. Godal (1993). In vitro antiproliferative effect of alpha-IFN in solid tumors. Potential predictive test. *Neoplasma* 40, 5: 293 - 296.
- 12.- Hansen R.M., E.C. Borden (1992) Current status of interferons in the treatment of cancer. *Oncology* 6 (11): 19 - 24.
- 13.- Hitterman W.N., E.E. Holdener, I.H. Krakoff (1993). Retinoic acid and IFN combination studies in human cancer. *Eur. J. Can.* 29a suppl. 5: 509- 513.
- 14.- Huang J.C., D.L. Svoboda, J.T. Reardon, A.S. Sancar (1992) Human nucleotide excision nuclease removes thymine dimers from DNA by incising the 22nd phosphodiester bond 5' and the 6th phosphodiester bond 3' to the photodimer. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 89 (8): 3664 - 3668.
- 15.- Lu M., N. Zhang, S. Raimondi, A.D. Ho (1992) Nuclease hypersensitivity sites in an oligopurine/oligopyrimidine DNA from the t(10;14) break point cluster region. *Nucleic Acids Res.* 20, 2: 263 - 266.
- 16.- Miyauchi K., M. Ogawa, T. Shibata, K. Matsuda, T. Mori, K. Ito, N. Minamiura, T. Yamamoto (1986) Development of a radioimmunoassay for human deoxyribo-nuclease I. *Clin. Chim. Acta* 154, 2: 115 - 123.
- 17.- Oriot, D., C. Wood, R. Gottesman, G. Hault (1991) Severe lactic acidosis related to acute thiamine deficiency. *J. Parent. Ent. Nutr.* 15, 1: 105 - 109.
- 18.- Petrukh A.V. (1985) Thiamine diphosphate absorption by the cells of Pliss Lymphosarcoma and Ehrlich ascitic cancer. *Eksp. Onkol.* 7, 6: 53 - 55.
- 19.- Podolski J.L., T.L. Steck (1988) Association of deoxyribonuclease I with the pointed ends of actin filaments in human red blood cell membrane skeletons. *J. Biol. Chem.* 263, 2: 638 - 645.
- 20.- Schoffeniels E., G. Dandrisse, L. Bettendorff (1984) Phosphate derivatives of thiamine and Na⁺ channel in conducting membranes. *J. Neurochem.* 43: 269 - 271.
- 21.- Shevelev I.V., T.P. Kravetskaya, O.R. Legina (1993) Contribution of 3' - 5' exonuclease from rat liver nuclei to the fidelity of DNA synthesis catalysed by Mammalian DNA polymerases alpha. *Mol. Biol.* 27: 2 part 1.
- 22.- Sidik K., M.J. Smerdon (1992) Correlation between repair patch ligation and nucleosome rearrangement in human cells treated with bleomycin, UV radiation or methyl methanesulfonate. *Carcinogenesis* 13 (1): 135 - 138.
- 23.- Soltoff S.P., L.C. Cantley (1988) Mitogens and ion fluxes. *Ann. Rev. Physiol.* 50: 207 - 223.
- 24.- Taper H.S. (1981) Reversibility of acid and alkaline deoxyribonuclease deficiency in malignant tumor cells. *J. Histochem. Cytochem.* 29, 9: 1053 - 1060.
- 25.- Taper, H.S., C.O. Deckers, L.O. Deckers (1981) Increase in nuclease activity as a possible means for detecting tumor cell sensitivity to anticancer agents. *Cancer* 47: 523 - 529.
- 26.- Taper, H.S., M. Lans, A. Economidou, J. de Gerlache, M. Roberfroid (1986) Variations in serum alkaline DNase activity: a possible clinical test for therapeutic prognosis of human tumors. *Anticancer Res.* 6: 949 - 956.
- 27.- Van Zaanen H.C., J. van der Lelie (1992) Thiamine deficiency in hematologic malignant tumors. *Cancer* 69, 7: 1710 - 1713.
- 28.- Yamichev V., M.A.D. Brow, J.E. Dahlberg (1993) Structure-specific endonucleolytic cleavage of nucleic acids by eubacterial DNA polymerases. *Science* 260: 5109 - 5110.
- 29.- Youle J.R., Y.N. Wu, M.S. Mikulski, K. Shogen, R.S. Hamilton, D. Newton, G. D'Alessio, M. Gravel. (1994) RNase inhibition of human immunodeficiency virus infection of H9 cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91, 13: 6012 - 6016.
- 30.- Zollner E. J., J.D. Beck, E. M. Lemmel, R. K. Zahn (1975) Deoxyribonuclease activities in human leukemic cells and mouse lymphoblasts. *Can. Lett.* 1: 119 - 123.

Summary

Nucleases are enzymes normally present in all living forms. They participate in the arrangement of nucleic acids as well as in the processes of transcription and translation through their mechanisms of recognition of specific regions of DNA and RNA, and they also work actively with the molecules that regulate cellular proliferation. Nucleases play a very significant role in the lysis of products from ill and old cells, as well as in the destruction of neoplastic cells.

It has been proved that in patients with cancer, the concentration of nucleases is modified as well as their activity in general, and they show a sharp decrease or they are not present at all in tumoral cells. The application of exogenous nucleases is proposed as a therapeutic option. In this work we report the results obtained when treating patients affected by different types of cancer with deoxyribonuclease and cocarboxylase or thiamine diphosphate in stable solution, in addition to standard anticancer therapy.