

34

GORDON BARRY PIERCE, M. D.

*Doctor Honoris Causa*

# CONTROL EMBRIOLOGICO DEL CARCINOMA

*(Embryological control of carcinoma)*

DISCURSO EN EL ACTO DE INVESTIDURA

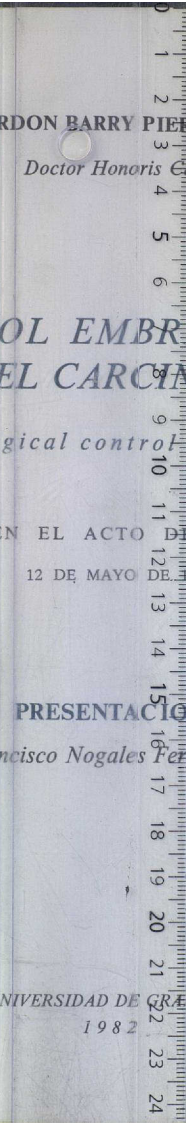
12 DE MAYO DE 1982

PRESENTACION

*Francisco Nogales Fernández*

UNIVERSIDAD DE GRANADA

1982



GORDON BARRY PIERCE, M. D.

*Doctor Honoris Causa*

**CONTROL EMBRIOLOGICO  
DEL CARCINOMA**

*(Embryological control of carcinoma)*

DISCURSO EN EL ACTO DE INVESTIDURA

12 DE MAYO DE 1982

**PRESENTACION**

*Francisco Nogales Fernández*

UNIVERSIDAD DE GRANADA

1982

R. 51.445

GORDON BARRY PIERCE, M. D.

*Doctor Honoris Causa*

# CONTROL EMBRIOLOGICO DEL CARCINOMA

*(Embryological control of carcinoma)*

DISCURSO EN EL ACTO DE INVESTIDURA

12 DE MAYO DE 1982

PRESENTACION

*Francisco Nogales Fernández*

UNIVERSIDAD DE GRANADA

1982

BIBLIOTECA UNIVERSITARIA	
-- GRANADA --	
Sala	C. d.
Folio	148
Número	003(34)

BIBLIOTECA  
UNIVERSITARIA

GORDON BARRY PIERCE, M. D.

Doctor Honoris Causa

CONTROL EMBRIOLÓGICO  
DEL CARCINOMA

(Embryological control of carcinoma)

DISCURSO EN EL ACTO DE INVESTIDURA

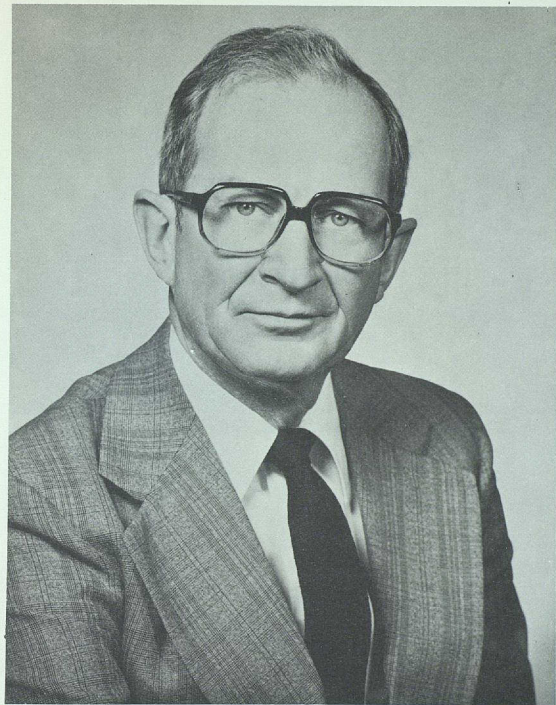
12 DE MAYO DE 1982

PRESENTACION

Francisco Nogales Fernández

Depósito legal Gr. 364.1982.

Imprenta de la Universidad de Granada. Hospital Real.



Gordon Barry Pierce, M. D.



Excmo. Sr. Rector Magnífico de la Universidad de Granada,  
Excelentísimos e Ilustrísimos Srs. Vicerrectores, Decanos y Miembros del  
Claustro Universitario.  
Excelentísimas e Ilustrísimas Autoridades.  
Señoras, señores, queridos amigos:

La presentación ante ustedes de la personalidad humana y científica del  
Prof. Gordon Barry Pierce, a quien hoy la Universidad de Granada confiere el  
grado de Dr. "Honoris Causa", es para mí un alto honor y un extraordinario  
motivo de satisfacción.

Un alto honor, por tratarse de una personalidad científica que reúne, en  
grado máximo, todas aquellas cualidades que el profesor universitario desea  
encarnar: inteligencia, esfuerzo, constancia, así como la necesaria intuición  
creadora que hace emprender arriesgados caminos experimentales, capaces de  
conducir a ideas simplificadoras y geniales que sean, durante mucho tiempo,  
base de conocimientos y piedras angulares de disciplinas tan complejas como  
la Oncología Básica.

Y es, sobre todo para mí, un extraordinario motivo de satisfacción rendir  
homenaje al Maestro, especialmente en estos días en que la conquista  
individual y la competitividad como norma, hacen olvidar algunos de los  
puntos básicos en la conducta universitaria: el agradecimiento, la lealtad y el  
reconocimiento a las personas, que, desinteresada pero conscientemente,  
brindan a la sociedad, no sólo sus extraordinarios conocimientos, sino  
también ese espíritu crítico que conforma el "ser universitario".

Se mantiene así la universalidad que esta Institución necesita, hoy más  
que nunca, y que ha sido su gran norma durante 450 años.

La deseada autonomía que posibilita el esfuerzo responsable y la iden-  
tidad motivadora, no debe caer nunca en el provincialismo. Este acto es un  
testimonio de que la Universidad de Granada, viva durante tanto tiempo,

sigue viva, segura de su comportamiento adecuado al bien común general y lejos de mezquindades o intereses particulares.

En esta presentación, es obligado comentar, aunque brevemente, la trayectoria científica del Prof. Pierce. Nace en una población del estado de Alberta, en Canadá, donde, en íntimo contacto con la montaña, adquiere un interés extraordinario por comprender los fenómenos naturales, interés que mantendrá durante toda su vida. La observación de dichos fenómenos determinará su vocación por la Biología, sin duda tan necesaria para un investigador en el campo de las Ciencias Básicas de la Medicina. Durante toda su actividad investigadora este interés biológico presidirá un intento de descifrar la clave de los procesos más íntimos que rigen la actividad celular.

Esta trayectoria biológica se verá impulsada, en su periodo de formación, por el contacto que mantiene en Pittsburgh con Frank J. Dixon, uno de los patólogos celulares más importantes de este siglo; en dicho laboratorio y en el de la Universidad de Michigan, donde alcanza la Cátedra, establece su gran línea innovadora en un aspecto tan básico de la patología celular como es el de la Diferenciación. En 1968, en la Universidad de Colorado, organiza un departamento de Anatomía Patológica, encaminado a realizar y confirmar sus líneas de trabajo y recrea una idea que será seguida rápidamente por otras Universidades progresivas: la de un Departamento de Patología volcado a la investigación básica y que considere en su justo valor, sin hipertrofiarla, la rutina taxonómica y anatomoclínica de la llamada Anatomía Patológica Quirúrgica. En Denver, frente a las Montañas Rocosas de su infancia, permanece fielmente, tras haber rechazado nombramientos de Cátedras de otras prestigiosas Universidades Norteamericanas.

La gigantesca labor de Gordon Barry Pierce se ve ampliada por su capacidad de organizador en muy diferentes comités, de los cuales solamente citaremos los más importantes: Formación de científicos médicos del "National Institute of Health", Comité de personal científico de la "American National Cancer Institute" y Comité de proyección futura de la "American Cancer Society".

Asimismo, es o ha sido Presidente de Sociedades Científicas de la máxima solvencia y calidad tales como la "American Society of Pathologists", Sección de estudio B (Anatomía Patológica) del "National Institute of Health", Sociedad Internacional de la Diferenciación (de la cual es co-creador) y, finalmente, la "Federation of American Societies of Experimental Biology",

es esta última, sin duda, la sociedad científica mundial con mayor número de miembros inscritos.

Entre las numerosas distinciones científicas, quizás la más valorada por el Prof. Pierce es el nombramiento de Profesor Vitalicio de la "American Cancer Society", que posee desde 1964; debo decir que esta distinción es la máxima a la que puede aspirar un investigador en el campo de la Cancerología.

Una de las cualidades más importantes de Pierce es, para mí, su capacidad de generar ideas totalmente nuevas y de comunicarlas a un equipo de trabajo escogido y organizado capaz de procesarlas. Como tal innovador, va a marcar una serie de hitos en la Anatomía Patológica, que proveen una base racional para, su aplicación práctica, a problemas tan inquietantes como la Biología del Cáncer.

En resumen, podemos decir que sus investigaciones han cambiado los conceptos previamente existentes sobre la Biología de las neoplasias y, como consecuencia, han establecido nuevas técnicas de estudio, capaces de revolucionar la Anatomía Patológica, tanto en su aspecto experimental, como en el de aplicación clinicopatológica.

Pasemos ahora revista a algunos de estos hallazgos:

## I. DIFERENCIACION NEOPLASICA:

La teoría clásica, hasta Pierce, contemplaba que la célula neoplásica sufre, en su evolución, un proceso de desdiferenciación; es decir, que una célula diferenciada se transforma en otra sin los datos de maduración que la caracterizan. Pierce, basándose en el axioma biológico que establece que "la naturaleza jamás da pasos hacia atrás", diseña y desarrolla un elegante sistema experimental, utilizando diferentes entidades tumorales y emite una teoría unitaria, muy importante desde el punto de vista metodológico, que permite definir los siguientes hechos:

a) Las neoplasias se originan a partir de células madre (stem cell) presentes en todos los tejidos; éstas son las encargadas, en condiciones normales, de renovar paulatinamente las células que mueren por agotamiento funcional. El origen de la neoplasia a partir de dichos elementos explica la mayor frecuencia de cánceres que asientan sobre procesos activos de hiperplasia y

regeneración, tales como el cáncer originado en cirrosis y los cánceres favorecidos por la estimulación estrogénica de la mama y el útero.

b) La célula madura postmitótica carece de agresividad intrínseca; por esta razón, el componente diferenciado de los cánceres es inactivo desde el punto de vista de su agresividad biológica.

c) Al provenir los cánceres de las células madre, existe la posibilidad de modular la respuesta madurativa de las mismas, mediante una sustancia adecuada que sea capaz de diferenciarlas, transformando así células malignas en benignas y posibilitando una cura del proceso.

En el curso de estas investigaciones se demostraron, como hallazgos concurrentes, la secreción de gonadotropina coriónica por el trofoblasto y el origen no neural de algunas células del colon con gránulos de neurosecreción, sentándose la base de constatación a la teoría unitaria neural para el sistema APUD de Pearse.

## II. MEMBRANAS BASALES:

Las membranas basales son láminas que rodean ciertos tipos celulares y los aíslan, aparentemente, del medio ambiente tisular. La microscopía óptica las revela como láminas de soporte en células preferentemente epiteliales. Su valor teórico de barrera entre los distintos tipos celulares tiene grandes implicaciones en cancerología; así, un carcinoma "in situ" es aquél que no rebasa los límites de la membrana basal. Pierce demuestra en su investigación el origen epitelial y no mesenquimal de la misma, así como su mecanismo de producción y aspectos fundamentales de su composición específica.

## III. AVANCES TECNICOS:

La necesidad de evidenciar sustancias dentro de las células normales y alteradas que revelen aspectos específicos de su metabolismo, le hacen concebir un sistema permanente de observación que permite determinar, tanto desde el punto de vista óptico como ultraestructural, la localización de dichas sustancias mediante la técnica del marcaje con peroxidasa de rábano de un

anticuerpo específico obtenido contra un componente celular. Pierce, con la ayuda de Paul K. Nakane, desarrolla dicha técnica, que en la actualidad ha pasado a ser un auxiliar de primerísima línea en la patología diagnóstica, aclarando aspectos taxonómicos de las neoplasias en base a la existencia de marcadores de la actividad tumoral. Esta técnica permite reconocer la producción de determinadas sustancias y, por tanto, la identidad celular, en contraposición a las técnicas tradicionales de tinción, puramente empíricas.

También su laboratorio es pionero en la utilización de las técnicas de inmunofluorescencia, histoautorradiografía ultraestructural, purificación selectiva de anticuerpos específicos y conjugación con enzimas marcadoras, así como complejas técnicas de micro-disección, microinyección y clonaje celular.

Toda esta actividad científica se ve reflejada en una producción bibliográfica que, aunque aparentemente no alcanza cotas numéricas que causen asombro, por el contrario, representa, en cada trabajo, una columna miliaria de la Anatomía Patológica y de la Biopatología Celular.





The great honor that you have bestowed on me today was unanticipated, but it is greatly appreciated, because it confers on me membership in a University that epitomizes the common heritage of all universities, which is one of man's most notable aspirations. This heritage is well summarized by the late English Poet Laureate John Masefield:

#### THE UNIVERSITY

There are few earthly things more beautiful than a University. It is a place where those who hate ignorance may strive to know, where those who perceive truth may strive to make others see; where seekers and learners alike, banded together in the search for knowledge, will honor thought in all its finer ways, will welcome thinkers in distress or in exile, will uphold ever the dignity of thought and learning and will exact standards in these things. They give to the young in their impressionable years the bond of a lofty purpose shared, of a great corporate life whose links will not be loosed until they die. They give young people that close companionship for which youth longs, and that chance of the endless discussion of the themes which are endless whithout which youth would seem a waste of time.

There are few earthly things more splendid than a University. In these days of broken frontiers and collapsing values, when the dams are

Agradezco vivamente el inesperado honor que ustedes me conceden en el día de hoy porque me permite ser miembro de una Universidad con 450 años de tradición académica. Una Universidad que compendia la común herencia de todas las Universidades y que es una de las aspiraciones más nobles del hombre. Dicha herencia la ha resumido con acierto el ya fallecido laureado poeta británico John MASEFIELD:

#### LA UNIVERSIDAD

“Existen pocas cosas terrenas más hermosas que una Universidad. Es un lugar donde quienes odian la ignorancia laboran para saber; donde quienes perciben la verdad hacen que otros vean; donde los que buscan y aprenden, juntos todos en pos del conocimiento, le honran en sus aspectos más hermosos, y dan la bienvenida a los pensadores afligidos o exiliados; un lugar que mantiene la dignidad del pensamiento y del saber y extrae las adecuadas consecuencias. Quienes en ella viven, dan al joven, en esos sensibles años de la juventud, el compromiso de un alto propósito, de una gran vida colectiva cuyos nudos no se aflojarán hasta que muera; dan a los jóvenes ese estrecho compañerismo por el que la juventud se afana y esa oportunidad de discutir sin fin los temas que en sí mismos no tienen tampoco fin, sin los cuales aquella podría parecer una pérdida de tiempo.

Existen pocas cosas terrenas más espléndidas que una Universidad. En estos días en que las fronteras han desaparecido y los valores caen,

down and the floods are making misery, when every future looks somewhat grim and every ancient foothold has become something of a quagmire, wherever a University stands, in stands and shines; wherever it exists, the free minds of men, urged on to full and fair enquiry, may still bring wisdom into human affairs.

The members of all universities are grateful to you for your legacy of scholarship.

In this dissertation, I propose discussing cancer research in both philosophic and pragmatic terms.

Cancer, by its very nature, has developed a mystique that often obscures clear thought, thus leading to unbecoming bias. Investigators have searched for and have found many causes of cancer. However, the search for viruses as a cause of human cancer has been largely unsuccessful, thereby eliminating the hope of instituting prophylactic immunization of the population. Chemotherapy has been applied with variable and usually disappointing results. In this approach of seeking causes and eliminating them, in attempting to protect the public by immunoprophylaxis, or in treating breakthrough cases chemically, we appear to be recapitulating the approach ultimately successful in the control of the great pandemics. Just as identification of the etiologic agents of the infectious diseases with knowledge of how to protect the public from them reduced the incidence of these diseases, so would elimination of the causes of cancer reduce the incidence of tumors. Immunotherapy and chemotherapy were successful with the infectious diseases, because treatment was directed at the etiologic agents involved. Unlike the infectious diseases, oncologists treat the result, the tumor itself, not the causes of the tumor, and for cancer with metastases, these treatments are usually palliative only. It is characteristic of tumors that they develop, grow and

cuando los diques se han roto y las inundaciones hacen amarga la vida, cuando cada futuro parece algo triste y cada tierra firme se ha transformado en un cenagal, donde quiera que exista una Universidad se mantiene y brilla; donde quiera que exista, las mentes libres del hombre, incitadas a una completa y justa búsqueda, todavía pueden aportar sabiduría a los asuntos humanos".

Los miembros de todas las Universidades deben estar agradecidos a esta Institución por su legado académico.

En esta disertación, me propongo discutir sobre la investigación cancerológica en términos filosóficos y pragmáticos.

El cáncer, por su propia naturaleza, ha desarrollado una mística que a menudo oscurece la claridad del pensamiento conduciendo a una serie de prejuicios inaceptables.

Los estudiosos han analizado y encontrado muchas causas del cáncer. Sin embargo, la búsqueda de virus como factores causales de neoplasias en la especie humana no ha tenido éxito, eliminándose así la esperanzadora posibilidad de realizar una inmunización profiláctica de la población.

La quimioterapia ha sido aplicada con resultados variables, generalmente descorazonadores. En este proceso de búsqueda y rechazo de causas; en esa pretensión de proteger a la humanidad por inmunoprophylaxis o de tratar los casos desde un punto de vista químico, parece más bien que estamos compendiando el definitivo y fértil acercamiento utilizado en el control de las grandes pandemias. Así como la identificación de los agentes etiológicos de las enfermedades infecciosas, y el consiguiente conocimiento de cómo proteger de ellas a la humanidad redujo su incidencia, de igual forma la eliminación de las causas del cáncer reduciría la incidencia de los tumores. La inmunoterapia y la quimioterapia tuvieron éxito con las enfermedades infecciosas, porque el tratamiento se dirigía a los agentes etiológicos que las producían. Pero a diferencia de lo que ocurre con las enfermedades infecciosas, los oncólogos tratan solamente la consecuencia, es decir el tumor en sí, y no las causas del tumor; incluso en aquellos cánceres con metástasis estos tratamientos no son sino paliativos. Un hecho característico de los tumores es que se desarrollan, crecen y producen sus efectos mucho después de la

produce their effects long after the disappearance of the etiologic agent. Therefore, new approaches are needed for the ultimate solution of the cancer problem.

In examining this problem, let us start at the beginning. A cancer is produced when one or a few cells of a tissue begin to grow at an abnormal rate, appear less mature, invade contiguous normal tissue, and spread throughout the body in a manner incompatible with life. The morphologic, physiologic and chemical features which characterize malignant cells are all normal cellular attributes used by various cell types during the development of the organism<sup>1</sup>. If these attributes are one-time features of normal cells which were repressed during development, the mechanism by which they are re-expressed after carcinogenesis is an essential feature of malignancy. These attributes in toto comprise a phenotype incompatible with life, but in understanding cancer they are much less important than the mechanism underlying their expression. Although many causes are known for cancer, we do not know how any one of the carcinogens changes a normal cell into a cancerous one. We do know that another essential feature of the malignant state resides in the mechanism responsible for the stability and heritability of the malignant phenotype<sup>2</sup>.

It is probable that there will be a common explanation for this stability and heritability of the malignant phenotype and the re-expression of the embryonic features that characterize the malignant process.

Currently, there are two explanations for this stability and heritability. The first is genetic, the second epigenetic.

When animals are fed precarcinogenic chemicals, the cells of the animal convert the chemicals to highly reactive molecules capable of causing transformation of normal cells to malignant ones<sup>3</sup>. These molecules react with DNA of the cell (among other molecules), leading the majority of oncologists to the belief that a structural change in DNA results, in other words a mutation causes transformation of the cell. This is an obvious and easy explanation for the self-perpetuating stable nature of the malignant phenotype. In contrast, a minority of oncologists believe that the mechanism underlying the stability and heritability of

desaparición del agente etiológico; por lo tanto se necesitan nuevos acercamientos para la solución definitiva del problema del cáncer.

A la hora de examinar este problema, conviene que empecemos por el principio. Un cáncer se produce cuando una ó unas cuantas células de un tejido comienzan a crecer de modo anormal, aparecen menos maduras, invaden los tejidos normales contiguos y se propagan por todo el cuerpo de una manera totalmente incompatible con la vida. Las características morfológicas, fisiológicas y químicas que definen a las células malignas, son todas ellas cualidades de la célula normal y son utilizadas por distintos tipos celulares durante el desarrollo del organismo<sup>1</sup>. Si estos atributos han sido en una ocasión propios de células normales pero que fueron reprimidos durante el desarrollo, el mecanismo por el que estas células se reexpresan tras la carcinogénesis es una condición esencial de la malignidad. En su conjunto, estos atributos comprenden un fenotipo incompatible con la vida, pero a la hora de entender el cáncer son mucho menos importantes que los mecanismos que existen bajo su expresión. Aunque existen muchas causas conocidas de cáncer ignoramos cómo cualquiera de los carcinógenos determina el cambio de una célula normal a una cancerosa. Sabemos que otro rasgo esencial del estado de malignidad subyace en el mecanismo responsable de la estabilidad y heredabilidad de el fenotipo maligno<sup>2</sup>.

Es probable que exista una explicación común para esta estabilidad y heredabilidad del fenotipo maligno y para la reexpresión de los rasgos embrionarios que caracterizan al proceso maligno.

En la actualidad existen dos explicaciones para dicha estabilidad y heredabilidad. La primera es genética y la segunda epigenética.

Cuando se administran a animales sustancias químicas precarcinógenas, las células del animal convierten dichas sustancias en moléculas altamente reactivas, que son capaces de transformar a las células normales en malignas<sup>3</sup>. Estas moléculas reaccionan, entre otras moléculas, con el DNA de la célula, lo que ha llevado a la mayoría de los oncólogos a pensar que se produce un cambio estructural en el DNA; o dicho con otras palabras, una mutación es la causante de la transformación de la célula. Esta explicación es obvia y fácilmente aceptable cuando tratamos de explicar la naturaleza estable y autopertuante del fenotipo maligno. Frente a esta hipótesis, una minoría de oncólogos cree que el mecanismo

malignant cells is really no different from that governing the stability and heritability of normal differentiated cells. It is well known that when skin cells divide they do not give rise to brain cells; they give rise to skin cells. Skin cells no matter how stressed do not spontaneously change into muscle cells or lung cells. This stability and heritability of our normal tissues is believed to result from stable regulation of DNA expression rather than from structural changes in the DNA <sup>4</sup>. The idea would be that highly reactive chemical carcinogens would lead not to mutations, but rather to changes in control of DNA leading to the re-expression of embryonic traits which were repressed during normal development. Thus, in this epigenetic idea there would be no change in the structure of DNA, merely a change in its regulation. Indeed, Armin C. Braun has shown this to be the case with crown gall tumors of plants <sup>5</sup>.

Irrespective of the mechanism involved, whether it be genetic or epigenetic, it is the fond hope of molecular biologists that the study of DNA and its regulation of expression will lead to such understanding of malignant disease that new and specific forms of therapy will result. This point of view leads to certain questions. Should all cancer research efforts be directed at DNA? I think not. Should society wait for the complete understanding of cellular controls as a prerequisite for new methods of cure for cancer? This answer is emphatically "No". We still do not understand the molecular nature of diabetes, but the discovery of insulin has allowed millions of diabetics a good life.

Currently chemical treatment for cancer with metastasis is based on the premise that cancer cells beget cancer cells. In other words, once a cancer cell, always a cancer cell. If true, then the cure for cancer must be by killing all of the cancer cells in the body. The most widely used method of killing cancer cells is the administration of drugs that interfere with DNA synthesis. Because cancer cells usually don't replicate faster than

que regula la heredabilidad y estabilidad de las células malignas no es muy diferente del que gobierna la estabilidad y heredabilidad de las células normales y diferenciadas. Es bien sabido que cuando se dividen las células de la piel no dan lugar a células del cerebro, sino que únicamente originan células cutáneas. Las células de la piel, sea cual sea el estímulo al que están sometidas, no cambian espontáneamente a células musculares o pulmonares. Esta estabilidad y heredabilidad de nuestros tejidos normales, mas bien se considera como resultado de una regulación estable de la expresión del DNA que de cambios estructurales del mismo <sup>4</sup>. Tras todo ésto subyace la creencia de que carcinógenos químicos altamente reactivos no darían lugar a mutaciones, sino a cambios en el control del DNA que conducirían a la reexpresión de rasgos embrionarios que fueron reprimidos durante el desarrollo normal. Por tanto, en esta concepción epigenética no existiría cambio aparente en la estructura del DNA, sino meramente un cambio en su regulación. Así, Armin C. Braun ha demostrado que esta es la causa de la formación de algunos tumores vegetales, por ejemplo las agallas <sup>5</sup>.

Con independencia del mecanismo en cuestión, ya sea genético o epigenético, los biólogos moleculares confían esperanzados en que del estudio del DNA y de su regulación de expresión se llegará a tal grado de comprensión de la enfermedad neoplásica, que se traducirá en formas específicas de terapia. Este punto de vista nos lleva a la formulación de algunas cuestiones: ¿deberían dirigirse todos los esfuerzos de la investigación cancerológica al DNA? Mi respuesta es negativa. ¿debería la sociedad esperar a poseer un conocimiento completo de los controles celulares como requisito previo para nuevos métodos en la cura del cáncer?. De manera enfática debo responder que no. A pesar de que aún no conocemos la naturaleza de la diabetes a nivel molecular, sin embargo el descubrimiento de la insulina ha permitido a millones de diabéticos llevar una vida normal.

En la actualidad, el tratamiento químico del cáncer con metástasis se basa en el supuesto de que las células cancerosas se transforman siempre en células cancerosas; o dicho con otras palabras, si una célula es cancerosa, siempre lo será. Si ello fuera cierto, la terapéutica del cáncer debería encaminarse a destruir en el cuerpo toda célula cancerosa. El método más ampliamente utilizado para lograr este fin consiste en la administración de drogas que interfieran con la síntesis del DNA. Dado que normal-

essential normal cells such as those of the bone marrow or those lining the gastrointestinal tract, and the anticancer drugs lack specificity, many normal cells are killed during attempts to kill the malignant ones. In spite of this lack of specificity, clinical oncologists by judicious use of combinations of drugs and meticulous care of their patients, are often able to effect palliation.

My approach to the cancer problem has been influenced by an observation that I made while working in Frank J. Dixon's laboratory at the University of Pittsburgh. Some of the malignant cells of a testicular cancer called embryonal carcinoma could mature or differentiate<sup>6</sup> into benign if not normal cells<sup>9</sup> in a manner similar if not identical to the way in which embryonic cells mature into adult cells; this process is called differentiation. The dogma, "once a cancer cell, always a cancer cell", was incorrect. The observation came as a shock to many investigators. For example, I received a telephone call from an associate editor of the well-known journal to which I had submitted the paper in 1959 who said in effect, "We see nothing wrong with your data, but it is known that cancer cells cannot differentiate. Accordingly, we will publish your paper provided you take the word *differentiation* out of the title". The title as submitted was "Teratocarcinogenesis by Differentiation of Multipotential Cells". I changed it to "Teratocarcinogenesis by Metamorphosis of Multipotential Cells". I suppose people today may wonder whether or not I knew the difference between differentiation and metamorphosis, but the paper was published. I had no difficulty in publishing the confirmatory paper. The most elegant confirmation for the experiment would be to take a single embryonal carcinoma cell, transplant it into a susceptible animal and grow a tumor from it. This was done<sup>8</sup>. The tumors contained embryonal carcinoma and the multiplicity of differentiated benign tissues derived from it. Thus, it was proved that cancer cells could differentiate.

mente las células malignas no se reduplican tan rápidamente como las células normales, como por ejemplo las que encontramos en la médula ósea o las que tapizan el tracto gastrointestinal, y dado también que las drogas anticancerosas carecen de especificidad, morirán muchas células normales en el intento de destruir a las malignas. A pesar de esta ausencia de especificidad, los oncólogos clínicos, son a veces capaces de mitigar la enfermedad mediante un juicioso uso de combinaciones de drogas y un cuidado meticuloso de sus pacientes.

Mi acercamiento a la problemática del cáncer vino mediatizada por una observación que hice cuando trabajaba en el laboratorio de Frank J. Dixon en la Universidad de Pittsburgh. Observé allí que algunas células malignas de un cáncer testicular del tipo carcinoma embrionario podían madurar o diferenciarse<sup>6</sup> en células benignas o casi normales,<sup>9</sup> de igual modo, si no de idéntica forma, al mecanismo por el que las células embrionarias maduran y se transforman en células adultas. A este proceso se le conoce con el nombre de diferenciación. Por tanto, el dogma, antes mencionado que reza "célula que es cancerosa siempre lo será", era totalmente incorrecto. Mi observación produjo una fuerte conmoción en muchos investigadores; por ejemplo, recibí una llamada telefónica del editor de una prestigiosa revista, al que había mandado mi trabajo en 1959, el cual me dijo: "estamos seguros de que sus datos son fidedignos, pero es bien sabido, que las células cancerosas no pueden diferenciarse; por ello, le publicaremos su artículo si está usted de acuerdo en quitar la palabra diferenciación del título". El título con el que había remitido originalmente mi artículo era "Teratocarcinogénesis por diferenciación de células multipotenciales" y lo tuve que cambiar por el de "Teratocarcinogénesis por metamorfosis de células multipotenciales". Supongo que hoy en día muchas personas se preguntarán si por aquel entonces yo conocía la distinción entre diferenciación y metamorfosis, aunque se llegara a publicar el artículo. No tuve dificultad en publicar un segundo trabajo que ratificaba el primero. Pero la confirmación definitiva de este aserto lo obtendríamos si fuéramos capaces de coger una única célula de carcinoma embrionario transplantarla a un animal susceptible, y dejar que creciese un tumor a partir de aquella. Así lo hicimos<sup>8</sup>: los tumores contenían carcinoma embrionario y la gran variedad de tejidos benignos diferenciados derivaban de aquél. Por tanto probamos que las células cancerosas realmente sí podían diferenciarse, siendo el mecanismo de

The mode of differentiation of the embryonal carcinoma cells alluded to previously was shown to parallel that in which cells of the mouse embryo differentiate to form normal cells and tissues. The molecular mechanism of differentiation is unknown, but it is generally believed to be the result of sequential repression and derepression of the genome of cells capable of responding to inductive stimuli<sup>4</sup>. I therefore began searching for inductive stimuli in extracts of embryonic and normal tissues in an effort to reregulate cancer cells and make them behave as normal embryonic cells<sup>9</sup>. Concurrent with these studies were ones in which it was possible to show that our developmental concept was widely applicable to other forms of carcinoma. Thus, some of the malignant stem cells of skin cancers<sup>11</sup>, breast cancers and colon cancers<sup>11</sup> could also differentiate into their respective normal tissue cells.

From these experiments grew the concept that carcinoma is a caricature of the normal process of tissue renewal<sup>2</sup>. Malignant stem cells closely resemble their normal counterparts. Although some of the progeny of malignant stem cells are themselves malignant, others achieve the terminally differentiated benign state characteristic of their counterparts in normal tissues. This mixture of phenotypes produced the caricature mentioned above. I became committed to the idea that if the naturally occurring differentiation of cancer cells could be regulated and enhanced, a malignant tumor could be converted to a benign one. It might be unnecessary to kill cancer cells to achieve a cure<sup>9</sup>.

In 1974 Ralph L. Brinster performed a remarkable experiment<sup>12</sup> that was confirmed within the year in two other laboratories<sup>13, 14</sup>. He injected an embryonal carcinoma cell into the blastocyst of the mouse, which is an early stage of embryonic development attained just prior to implantation of the embryo into the receptive uterine wall. He then returned the injected blastocyst to the uterus of a mouse made pseudopregnant with hormones. The foster mother gave birth to a baby mouse that had the coat colors of the cancer strain and of the embryo strain. This was proof that the blastocyst had reregulated the embryonal carcinoma cell to the point that it behaved as a normal embryonic cell,

este proceso paralelo al que experimentan las células de un embrión de ratón cuando se diferencian para engendrar células y tejidos normales.

El mecanismo molecular de diferenciación es desconocido, pero se admite de forma generalizada que es consecuencia de la represión secuencial y de-represión genómica de células capaces de responder a estímulos inductivos<sup>4</sup>. Por ello empecé a buscar estos estímulos en extractos de tejidos normales y embrionarios con el fin de intentar reregular las células cancerosas y hacerlas comportarse como células embrionarias normales<sup>9</sup>. Junto con estos estudios realizamos otros en los que fue posible demostrar que nuestras ideas eran ampliamente aplicables a otras formas de carcinoma. Así, en nuestros trabajos sobre células primitivas malignas de cánceres de piel, mama y colon<sup>11</sup>, verificamos que también se diferenciaban en células normales de sus respectivos tejidos.

A partir de estos experimentos se fue afianzando la idea de que el carcinoma es una caricatura del proceso normal de renovación tisular<sup>2</sup>. Las células primitivas malignas se parecen extraordinariamente a su contrapartida normal, es decir a las no neoplásicas. Aunque algunas de las hijas de las células malignas primitivas son en sí malignas, otras son capaces de alcanzar un estado diferenciado benigno y terminal, característico de su contrapartida en los tejidos normales. Esta mezcla de fenotipos produce la caricatura que arriba hemos mencionado. Me aferré a la idea de que si la diferenciación que ocurre de modo natural en las células cancerosas pudiera regularse y mejorarse, un tumor maligno podría convertirse en uno benigno. Por tanto sería innecesario destruir las células neoplásicas para lograr una cura del cáncer<sup>9</sup>.

En 1974 Ralph L. Brinster, realizó un notable experimento<sup>12</sup> que fue confirmado ese mismo año en dos laboratorios diferentes<sup>13, 14</sup>. Brinster inyectó una célula de carcinoma embrionario en el blastocito de un ratón; una estructura muy primitiva del desarrollo embrionario previa al anidamiento del embrión en la pared uterina. Una vez implantada la célula cancerosa devolvió el blastocito al útero de un ratón en estadio de pseudopreñez conseguida mediante hormonas. La madre adoptiva engendró un ratoncito que tenía la piel con ambos colores; el de la raza de ratón en el que se había desarrollado el cáncer y el del propio embrión. Esto era prueba concluyente de que el blastocito había sido capaz de regular el



and it and its progeny took part in the development of an apparently normal mouse. That mouse was a chimera because of normal and carcinoma parentage. I asked the questions, Could an assay be developed to determine how the normal blastocyst regulates the embryonal carcinoma cell? Did the blastocyst contain an inductor molecule that could direct the differentiation of embryonal carcinoma cells to normal cells? If so, could this molecule serve as an alternative to cytotoxic therapy for carcinoma with metastasis?

An assay was developed <sup>15</sup>. It was based on the observation that when cancer cells differentiate they lose the ability to form tumors. Single embryonal carcinoma cells were injected into the abdominal cavities of mice and the incidence of tumors obtained was compared to the incidence obtained when the cancer cell was first placed in a blastocyst which was injected into the abdominal cavity. Two of three embryonal carcinomas tested by this procedure were regulated by the blastocyst as evidenced by their failure to produce cancer in the host <sup>16</sup>.

Although the mechanism of differentiation is not known, it is known that the reactions are highly specific, requiring cells capable of responding and appropriate inductors to stimulate the response <sup>10</sup>. Embryonal carcinoma cells are believed to be the malignant equivalent of inner cell mass cells of the late blastula and like normal inner cell mass cells they would be regulated by the specific stimuli of the blastocyst. Tumor cells lacking a normal embryologic counterpart in the blastula would not be expected to be regulated by the stimuli of the blastocyst. Evidence in support of this idea was obtained when cells from a melanoma, a leukemia and a sarcoma were injected into blastocysts but were not regulated <sup>16</sup>. This suggested that if we could identify the stimulus that regulates the embryonal carcinoma cell it would have specificity and would not direct the differentiation of other kinds of normal cells. In other words, it would be nontoxic.

carcinoma embrionario hasta el punto de comportarse como una célula embrionaria normal, y también que su progenie tomaba parte en el desarrollo de un ratón aparentemente normal. El ratón era una quimera, porque tenía unos progenitores que eran uno normal y el otro un carcinoma. Entonces me pregunté lo siguiente: ¿se podía desarrollar un experimento para determinar como el blastocisto normal regulaba a la célula del carcinoma embrionario? ¿contenía el blastocisto una molécula inductora que pudiera dirigir la diferenciación del carcinoma embrionario hacia células normales?; si eso fuese así, ¿podría esta molécula servir como un tratamiento alternativo a la terapia citotóxica en aquellos carcinomas con metástasis?.

Diseñamos un experimento <sup>15</sup> basado en la observación de que cuando las células cancerosas se diferencian pierden su capacidad de formar tumores. Inyectamos, pues, células aisladas de carcinoma embrionario en cavidades abdominales de ratones y comparamos la incidencia tumoral obtenida con la que se lograba tras la implantación de la célula tumoral en un blastocisto que había sido inyectado en la cavidad abdominal.

Dos de los tres carcinomas embrionarios estudiados por este procedimiento habían sido regulados por el blastocisto, como lo probaba el hecho de su incapacidad para producir un cáncer en el huésped <sup>16</sup>.

Aunque se desconoce el mecanismo de diferenciación, se sabe que las reacciones son altamente específicas, requiriéndose células capaces de responder e inductores apropiados para estimular dicha respuesta <sup>10</sup>. Las células de un carcinoma embrionario parecen ser el equivalente maligno de la masa de células que compone el macizo celular interno de la blástula tardía, y al igual que ocurre en las células normales de dicho macizo serían susceptibles de ser reguladas por los estímulos específicos del blastocisto. Las células tumorales que carecen de una contrapartida embriológica normal en la blástula no estarían reguladas por los estímulos del blastocisto. Obtuvimos confirmación de esta hipótesis cuando se inyectaron en blastocistos células de un melanoma, una leucemia y un sarcoma y sin embargo aquellas no fueron reguladas de modo apropiado <sup>16</sup>. Estos hechos sugerían la idea de que si pudiesemos identificar el estímulo capaz de regular la célula del carcinoma embrionario, poseería también especificidad, y por tanto, no dirigiría la dife-



The next step was to test the components of the blastocyst to gain insight into the mechanisms of the regulation. The blastocyst, visible only under the microscope, is a cellular sphere whose cavity is filled with fluid. It contains 1 / 10.000 th of a millionth of a liter of fluid, which is enclosed by a single layer of cells named trophoctoderm. Trophoctoderm differentiates into the placenta, the organ through which the embryo receives nourishment from the mother. No trophoctodermal cells are incorporated into the embryo proper. Attached at one point to the inner surface of the trophoctoderm and bathed by the fluid is a clump of 10 or 12 cells named inner cell mass that will form the embryo proper. As mentioned previously, embryonal carcinoma cells are believed to be the equivalent of malignant inner cell mass cells.

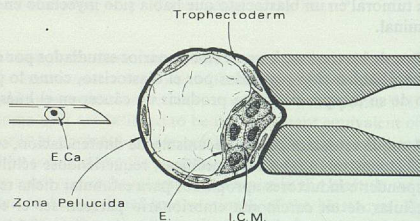


Figure one: The blastocyst is attached to a holding pipette (right) by gentle suction. The blastocyst is envelope by a thick basement membrane named the Zona Pellucida. Within is a layer of trophoctoderm that encloses the blastocoele and the inner cell mass (I.C.M.). A layer of endoderm (E) separates the inner cell mass from the blastocoele. On the left is an injecting pipette with an embryonal carcinoma cell (E. Ca.) which is to be injected into the blastocoele.

renciación de otras células normales; es decir, que sería un estímulo no tóxico.

El próximo paso consistió en estudiar los componentes del blastocisto, al objeto de conocer mejor los mecanismo de la regulación. El blastocisto, visible solamente al microscopio, es una esfera celular cuya cavidad está rellena de líquido en cantidad próxima a una diezmilésima de millonésima de litro rodeada por una sola capa de células que se conoce con el nombre de trofoectodermo. El trofoectodermo se diferenciará en la placenta, que es el órgano a través del cual el embrión recibe el pábulo nutritivo de la madre. En el embrión a término no existen células trofoectodérmicas, ya que estas no se incorporan a los tejidos somáticos. Adherido a un punto de la superficie interna del trofoectodermo y bañado por el líquido existe un grupo de 10 ó 12 células llamado el macizo celular interno que formará al embrión en sí. Como ya hemos dicho, estimamos a las células del carcinoma embrionario como el equivalente de las células del macizo celular interno maligno.

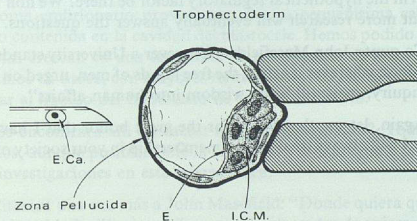


Fig. 1: El blastocisto se halla adherido a una pipeta de succión (derecha). Este se halla envuelto por una gruesa membrana basal denominada zona pelúcida. En su interior existe una capa de trofoectodermo que rodea al blastocoele y al macizo celular interno (I.C.M.). Una capa de endodermo (E) separa el macizo celular interno del blastocoele. A la izquierda, observamos una pipeta de inyección con una célula de carcinoma embrionario (E. Ca.) que va a ser inyectada al blastocoele.

By existing methods the inner cell mass was isolated as a small clump of cells and found unable to regulate embryonal carcinoma cells in tissue culture (unpublished). However, when a means of isolating trophectoderm free of the inner cells mass was developed, it was found to regulate the cancer cells.

There are two ways in which the cancer cell could be regulated by trophoctoderm—by direct contact of the cancer cell to the trophoctoderm or by trophoctoderm secreting a molecule that in turn would react with the cancer cell. We decided to test each possibility simultaneously. In one series of experiments high resolution electron microscopic examinations are being done to see if the cancer cells form the intimate membrane communications essential for control by direct cell-cell contact. In the second, we are developing new techniques of tissue culture by which to grow single embryonal carcinoma cells in the small amounts of fluid contained in the blastocoele cavity. We have now learned to grow them in 1/100th of a millionth of a liter. We hope shortly with further refinements to be able to analyze the blastocyst fluid directly.

Will the hypothetical regulatory factor be there? We don't know as yet, but more research will eventually answer the questions.

To quote John Masefield: "Wherever a University stands, it stands and shines; wherever it exists, the free minds of men, urged on to full and fair enquiry, may still bring wisdom into human affairs".

Again, let me thank you for the great honor that I have received today. I will always treasure my membership in your society of scholars.

Por métodos previamente descritos se aisló el macizo celular interno del blastocisto, obteniéndose una pequeña masa de células incapaces de regular las células del carcinoma embrionario en cultivo de tejidos (estos hallazgos aún no han sido publicados). Sin embargo, cuando desarrollamos un método para aislar el trofoectodermo del macizo celular interno, observamos que el primero era capaz de regular a las células cancerosas.

Existen dos formas mediante las cuales la célula cancerosa podría regularse por el trofoectodermo: por contacto directo de dicha célula con el trofoectodermo, o bien mediante una molécula segregada por el trofoectodermo que fuera capaz a su vez de reaccionar con la célula cancerosa. Decidimos probar cada posibilidad de modo simultáneo. Para el primer supuesto hemos utilizado una serie de experimentos con microscopía electrónica de alta resolución, con el fin de ver si las células cancerosas forman comunicaciones íntimas, membrana a membrana, que son esenciales para el control mediante contacto directo intercelular. Para verificar la segunda hipótesis estamos desarrollando nuevas técnicas de cultivo tisular que nos permitan hacer crecer células aisladas de carcinoma embrionario provenientes de esa pequeñísima cantidad de líquido contenida en la cavidad del blastocoele. Hemos podido conseguir que estas crezcan en una centésima de millonésima de litro. Asimismo esperamos en breve, con mayores refinamientos técnicos, ser capaces de analizar el líquido del blastocisto de un modo directo.

¿Se encontrará allí ese factor hipotético regulador?. Todavía no lo sabemos, aunque posiblemente la respuesta a esta pregunta la ofrecerán otras investigaciones en esta misma línea.

Citemos una vez más a John Masefield: "Donde quiera que se halle una Universidad, allí se incendia y resplandece; donde quiera que exista, las mentes libres de los hombres, incitadas a una plétórica y justa búsqueda, pueden aportar todavía sabiduría a los asuntos humanos".

Otra vez permitanme que les de las gracias por el gran honor que hoy me han conferido. Siempre apreciaré de modo extraordinario el ser miembro de esta docta comunidad científica.

11. PIERCE, G.B., NAKANE, K., MARTINEZ-HERNANDEZ, A. and WARD, J.M. Ultrastructural comparison of differentiation of stem cells of murine endodermis of cells and tissues with their normal counterparts. *J. Nat. Cancer Inst.* 28: 127-134, 1971.
12. BRINSTER, R.L. The effect of cells translated into the mouse blastocyst on endoderm development. *J. Exp. Med.* 140: 1049-1056, 1974.
13. PASACHOIANOU, V.F., MCBURNIEY, M.W., GARDNER, R.L. and EVANS, R.L. Fate of testosteorium cells injected into early mouse embryos. *Nature* 128: 76-77, 1957.
14. MINTY, B. and LEIBROGGER, K. Normal gastrulation marks mice produced from embryonic stem cells. *Nat. New Biol.* 232: 378-381, 1973.
15. PIERCE, G.B., TOWSE, E.H., MILLER, G.L., MORLEY, F. and MILLER, P. Tissue specificity of embryonic stem cells in the early embryo. *Development* 76: 161-166, 1971.
16. PIERCE, G.B., PATRICK, C., CALDWELL, L.B. and WELLS, R.S. Specificity of the embryonic stem cell. *Development* 76: 167-171, 1971.

## BIBLIOGRAFIA

## REFERENCES

1. PIERCE, G.B. and JOHNSON, L.D. Differentiation and cancer. *In Vitro* 7: 140-145, 1971.
2. PIERCE, G.B., SHIKES, R.H. and FINK, L.M. *Cancer: A Problem of Developmental Biology*. Englewood Cliffs, New Jersey, Prentice-Hall, Inc., 1978.
3. MILLER, J.A. Carcinogenesis by chemicals: An overview. G.H.A. Clowes Memorial Lecture. *Cancer Res.* 30: 559-576, 1970.
4. BALINKSKY, B.I. *An Introduction to Embryology*. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1975.
5. BRAUN, A.C. *The Cancer Problem: A Critical Analysis and Modern Synthesis*. New York and London, Columbia University Press, 1969.
6. PIERCE, G.B. and DIXON, F.J. Testicular teratomas. I. The demonstration of teratogenesis by metamorphosis of multipotential cells. *Cancer* 12: 573-583, 1959.
7. PIERCE, G.B., DIXON, F.J. and VERNEY, E.L. Teratocarcinogenic and tissue forming potentials of the cell types comprising neoplastic embryoid bodies. *Lab. Invest.* 9: 583-602, 1960.
8. KLEINSMITH, L.J. and PIERCE, G.B. Multipotentiality of single embryonal carcinoma cells. *Cancer Res.* 24: 1544-1551, 1964.
9. PIERCE, G.B. "Teratocarcinoma: Model for a Developmental Concept of Cancer", in *Current Topics in Developmental Biology*, Vol. 2. (A.A. Moscona and A. Monroy, eds.), New York, Academic Press, pp. 223-246, 1967.
10. PIERCE, G.B. and WALLACE, C. Differentiation of malignant to benign cells. *Cancer Res.* 31: 127-134, 1971.

BIBLIOGRAFIA

11. PIERCE, G.B., NAKANE, P.K., MARTINEZ-HERNANDEZ, A. and WARD, J.M. Ultrastructural comparison of differentiation of stem cells of murine adenocarcinomas of colon and breast with their normal counterparts. J. Nat. Cancer Inst. 58: 1329-1345, 1977.
12. BRINSTER, R.L. The affect of cells transferred into the mouse blastocyst on subsequent development. J. Exp. Med. 140: 1049-1056, 1974.
13. PAPAIOANNOU, V.E., MCBURNEY, M.W., GARDNER, R.L. and EVANS, R.L. Fate of teratocarcinoma cells injected into early mouse embryos. Nature 258: 70-73, 1975.
14. MINTZ, B. and ILLMENSEE, K. Normal genetically mosaic mice produced from malignant teratocarcinoma cells. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 72: 3585-3589, 1975.
15. PIERCE, G.B., LEWIS, S.H., MILLER, G.J., MORITZ, E. and MILLER, P. Tumorigenicity of embryonal carcinoma as an assay to study control of malignancy by the murine blastocyst. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 76: 6649-6651, 1979.
16. PIERCE, G.B., PANTAZIS, C., CALDWELL, J.E. and WELLS, R.S. Specificity of the control of tumor formation by the blastocyst. Cancer Res., In Press, 1982.

CURRICULUM VITAE

PROF. G. BARRY PIERCE M.D.

PROFESSOR AND CHAIRMAN  
DEPARTMENT OF PATHOLOGY  
UNIVERSITY OF COLORADO SCHOOL OF MEDICINE  
DENVER, COLORADO 80202

NAME:	GORDON BARRY PIERCE		
DATE of BIRTH:	July 31, 1925 - Wetlock, Alberta, Canada		
PLACE OF BIRTH:	Wetlock, Alberta, Canada		
EDUCATION:			
University of Alberta	B.Sc. Biology	1946	
University of Alberta	M.Sc. Anatomy	1950	
University of Alberta	M.D. - Medicine	1952	
University of Alberta Hospital	Rotating Internship	1952-1953	
University of Alberta Hospital	Lecturer in Pathology	1953-1955	
University of Pittsburgh	Sarah Mathon Scott Fellow in Pathology	1955-1958	
MILITARY SERVICE:			
Canadian Army	Lieutenant, Infantry	1945-1946	



**PROF. G. BARRY PIERCE, M.D.**

**PROFESSOR AND CHAIRMAN  
DEPARTMENT OF PATHOLOGY  
UNIVERSITY OF COLORADO SCHOOL OF MEDICINE  
DENVER, COLORADO 80262**

**NAME:** GORDON BARRY PIERCE

**DATE &  
PLACE OF BIRTH:** July 21, 1925 - Westlock, Alberta, Canada

**EDUCATION:**

University of Alberta	B.Sc.-Biology	1948
University of Alberta	M.Sc.- Anatomy	1950
University of Alberta	M.D.- Medicine	1952
University of Alberta Hospital	Rotating Internship	1952-1953
University of Alberta Hospital	Lecturer in Pathology	1953-1955
University of Pittsburgh	Sarah Mellon Scaife Fellow in Pathology	1955-1959

**MILITARY SERVICE:**

Canadian Army	Lieutenant, Infantry	1943-1945
---------------	----------------------	-----------

## G. BARRY PIERCE

## BOARD CERTIFICATION:

Diplomate of the American Board of Pathology  
in Anatomical Pathology 1957

## LICENSES:

Licentiate Medical Council of Canada 1953

## ACADEMIC &amp; PROFESSIONAL APPOINTMENTS:

University of Pittsburgh Assistant Professor  
of Pathology 1958-1961

The University of Michigan Associate Professor  
of Pathology 1961-1964  
Professor of Pathology 1965-1968

The University of Colorado Professor of Pathology  
School of Medicine and Chairman of the  
Department 1968-present

## APPOINTMENT IN PROFESSIONAL GROUPS:

National Institutes of Health  
Medical Scientist Training Committee Member 1965-1968  
Cell Biology Study Section Member 1968-1972  
Pathology B Study Section Member 1973-1976  
Chairman 1976-1977

American Cancer Society Committee  
on Personnel Member 1968-1972  
Board of Directors, Colorado Division Member 1972-1978

American Society for Experimental Pathology Chairman  
(American Association of Pathologists) Meritorious  
Awards 1969-1971

American Association for Cancer Research  
Program Committee Member 1973-1974

Federation of American Societies for  
Experimental Biology

## G. BARRY PIERCE

Select Committee, Long Range Planning Member 1974-1975  
Executive Committee Member 1974-1978  
Board of Directors Member 1975-1978  
President 1978

International Society of Differentiation Treasurer 1976-1978  
President 1978-present

Council of Scientific Society Presidents Member 1978-1980

National Cancer Institute  
Board of Scientific Counselors, Division of Cause & Prevention Member 1978-present

American Cancer Society, Committee for  
Planning & Projection Member 1978-present

Jackson Laboratory, Board of Scientific  
Advisors Member 1982-present

## SCIENTIFIC JOURNALS:

Laboratory Investigation Member, Editorial Board 1967-1978

Developmental Biology Member, Editorial Board 1968-1973

Cancer Research Member, Editorial Board 1970-1975  
1980-present

Differentiation Member, Editorial Board 1972-present  
North American Editor 1982-present

## MEMBERSHIP IN LEARNED SOCIETIES:

American Society for Cell Biology  
American Association for Cancer Research  
American Association for the Advancement of Science  
American Association of Pathologists (President 1977)  
Federation of American Societies for Experimental  
Biology (President 1978)  
International Academy of Pathology  
Pluto Club  
Society for Developmental Biology  
International Society for Differentiation  
(President 1978-present)  
American Pathology Chairmen

G. BARRY PIERCE

AWARDS:

- Pope Memorial Gold Medicine in Medicine, University of Alberta, 1952.  
Markle Scholar in Medical Sciences, 1959-1964.  
Guiteras Lecturer, American Urological Association, 1962.  
Lifetime Professorship, American Cancer Society, 1964  
Medical Alumnus of the Year Award, University of Alberta, 1968.  
Mc Farlane Visiting Professor of Medicine, University of Glasgow, 1979.

BIBLIOGRAPHY

- Pierce, G.B. *The Iron Content of Mammary Epithelium*. Master's Thesis. University of Alberta Library, 1950.
- Rawlinson, H.E. and G.B. Pierce. Iron content as quantitative measurement of the effect of previous pregnancies on the mammary glands of mice. *Endocrinology* 46: 426-433, 1950.
- Rawlinson, H.E. and G.B. Pierce. Visible intraepithelial iron in the mammary glands of various species. *Science* 117: 33-34, 1953.
- Rawlinson, H.E. and G.B. Pierce. *Differences in mammary gland development among different mouse strains as measured by the iron content of the gland*. Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 12: 289, 1952.
- Pierce, G.B., E.L. Verney and F.J. Dixon. The biology of testicular cancer. I. Behavior after transplantation. *Cancer Res.* 17: 134-138, 1957, and Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 2: 239, 1957.
- Pierce, G.B., F.J. Dixon and E.L. Verney. The biology of testicular cancer. II. Endocrinology of transplanted tumors. *Cancer Res.* 18: 204-206, 1958.
- Pierce, G.B. and F.J. Dixon. Testicular teratomas. I. The demonstration of teratogenesis by metamorphosis of multipotential cells. *Cancer* 12: 573, 1959, and Fed. Proc. 17: 453, 1958.
- Pierce, G.B. and F.J. Dixon. Testicular teratomas. II. A teratocarcinoma as an ascites tumor. *Cancer* 12: 584-589, 1959.
- Pierce, G.B., F.J. Dixon and E.L. Verney. Endocrine function of a heterotransplantable human embryonal carcinoma. *Arch. Path.* 67: 204, 1959, and Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 2: 334, 1958.
- Verney, E.L. and G.B. Pierce. The biology of testicular tumors. III. Heterotransplanted choriocarcinoma. *Cancer Res.* 19: 633, 1959.

- Midgley, A.R., G.B. Pierce and F.J. Dixon. The nature of colchicine resistance of the golden hamster. *Science* 130: 40-41, 1959, and *Fed. Proc.* 18: 495, 1959.
- Pierce, G.B., F.J. Dixon and E.L. Verney. An ovarian teratocarcinoma as an ascitic tumor. *Cancer Res.* 20: 106-111, 1960, and *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* 3: 511-52, 1959.
- Pierce, G.B. Choriocarcinoma of the testis: Discussion of paper. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 80: 174-177, 1959.
- Pierce, G.B., F.J. Dixon and E.L. Verney. Teratocarcinogenic and tissue forming potentials of the cell types comprising neoplastic embryoid bodies. *Lab. Invest.* 9: 583-602, 1960, and *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* 3: 141, 1960.
- Pierce, G.B., F.J. Dixon and E.L. Verney. A critical evaluation of furacin as an anti-testicular tumor agent. *Urology* 84: 569-574, 1960.
- Pierce, G.B. *Teratocarcinomas. A Problem in Developmental Biology.* Fourth Canadian Cancer Conference (R. Begg, ed.), Vol. 4. Academic Press, New York, 1961, pp. 119-137.
- Pierce, G.B. and E.L. Verney. An *in vitro* and *in vivo* study of differentiation in teratocarcinomas. *Cancer* 14: 1017-1029, 1961, and *Fed. Proc.* 19: 247, 1960.
- Midgley, A. R., G.B. Pierce and W.O. Weigle. Immunobiological identification of human chorionic gonadotropin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 108: 85-89, 1969.
- Midgley, A.D. and G.B. Pierce. Effect of colchicine and x-irradiation on the differentiation of human embryonal carcinoma. *Cancer Res.* 21: 545-549, 1961, and *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* 3: 133, 1960.
- Midgley, A.R., G.B. Pierce and W.O. Weigle. Immunobiological identification of human chorionic gonadotropin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 108: 85-89, 1961.
- Pierce, G.B., A.R. Midgley and E.L. Verney. Therapy of heterotransplanted choriocarcinoma. *Cancer Res.* 22: 563-567, 1962.
- Midgley, A.R. and G.B. Pierce. Immunohistochemical localization of human chorionic gonadotropin. *J. Exp. Med.* 115: 289-294, 1962, and *Fed. Proc.* 21: 198, 1962.
- Pierce, G.B., A.R. Midgley, J.D. Feldman and J. Sri Ram. Parietal yolk sac carcinoma. Clue to the histogenesis of Reichert's membrane of the mouse embryo. *Amer. J. Path.* 41: 549-566, 1962.
- Kleinsmith, L.J., G.B. Pierce and A.R. Midgley. Nephrotoxic roles of antibodies against endothelial and epithelial components of glomerular basement membrane. *Fed. Proc.* 22: 256, 1963.
- Pierce, G.B., A.R. Midgley and J. Sri Ram. The histogenesis of basement membranes. *J. Exp. Med.* 117: 339-348, 1963, and *Fed. Proc.* 22: 256, 1963.
- Pierce, G.B. Pathogenesis of testicular tumors. *Guitares Lecture. J. Urol.* 88: 573-584, 1962.
- Pierce, G.B. and A.R. Midgley. The origin and function of human syncytiotrophoblastic giant cells. *Amer. J. Path.* 43: 153-173, 1963.
- Midgley, A.R. and G.B. Pierce. Immunohistochemical analysis of basement membranes of the mouse. *Amer. J. Path.* 43: 929-943, 1963.
- Midgley, A.R., G.B. Pierce, G.A. Deneau and J.R.G. Gosling. Morphogenesis of syncytio-

- trophoblast *in vivo*: An Autoradiographic demonstration. *Science* 141: 349-350, 1963, and *Fed. Proc.* 23: 574, 1963.
- Sri Ram, J., S.S. Tawde, G.B. Pierce and A.R. Midgley. Preparation of antibody-ferritin conjugates for immunoelectron microscopy. *J. Cell Biol.* 17: 673-675, 1963.
- Pierce, G.B., A.R. Midgley and T.F. Beals. An ultrastructural study of the differentiation and maturation of trophoblast. *Lab. Invest.* 13: 451-464, 1964.
- Gray, J.M. and G.B. Pierce. Relationship between growth rate and differentiation of melanoma *in vivo*. *J. Nat. Cancer Inst.* 32: 1201-1210, 1964, and *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* 4: 24, 1963.
- Pierce, G.B. and T.F. Beals. The ultrastructure of primordial germinal cells of the fetal testes and of embryonal carcinoma cells of mice. *Cancer Res.* 24: 1553-1567, 1964.
- Kleinsmith, L.J. and G.B. Pierce. Multipotentiality of single embryonal carcinoma cells. *Cancer Res.* 24: 1544-1551, 1964.
- Pierce, G.B., J. Sri Ram and A.R. Midgley. *The Use of Labeled Antibodies in Ultrastructural Studies.* *Int. Rev. Exp. Path.* (G.W. Richter and M.A. Epstein, eds.), Vol. 3. Academic Press, New York, 1964, pp. 1-34.
- Pierce, G.B., T.F. Beals, J. Sri Ram and A.R. Midgley. Basement membranes. IV. Epithelial origin and immunological cross reactions. *Amer. J. Path.* 45: 929-959, 1964, and *Fed. Proc.* 23: 534, 1964.
- Pierce, G.B. and O.G. Graf. The Liaison Program of the College of Literature Science and the Arts, and the Medical School, the University of Michigan. *I.C.S.S.* 6: 27-29, 1964.
- Totten, R.S. and G.B. Pierce, J.R. Cortisone and atypical pulmonary "epithelial" hyperplasia: Further studies including electron microscopy, tissue culture, animal transplantation, and long-term observation. *Amer. J. Path.* 45: 977-990, 1964.
- Beals, T.F., G.B. Pierce and C.F. Schroeder. The ultrastructure of human testicular tumors. I. Interstitial cell tumors. *J. Urol.* 93: 64-73, 1965.
- Pierce, G.B. and J. Sri Ram. The localization of epithelial basement membrane antigen in the kidney of the mouse. *Fed. Proc.* 24: 434, 1965.
- Mukerjee, H.J. Sri Ram and G.B. Pierce. Basement membranes. V. Chemical composition of neoplastic basement membrane mucoprotein. *Amer. J. Path.* 46: 4957, 1965, and *Fed. Proc.* 23: 235, 1964.
- Pierce, G.B. Basement membranes. VI. Synthesis by epithelial tumors of the mouse. *Cancer Res.* 25: 656-669, 1965.
- Pierce, G.B. The development of basement membranes of the mouse embryo. *Dev. Biol.* 13: 231-249, 1966, and *Fed. Proc.* 25: 355, 1966.
- Pierce, G.B. Ultrastructure of human testicular tumors. *Cancer* 19: 1963-1983, 1966.
- Sri Ram, J., P.K. Nakane, D.G. Rawlison and G.B. Pierce. Enzyme-labeled antibodies for ultrastructural studies. *Fed. Proc.* 25: 732, 1966.
- Nakane, P.K. and G.B. Pierce. Enzyme-labeled antibody for the light and electron microscopic localization of tissue antigens. *J. Cell Biol.* 33: 307-318, 1967.



Nakane, P.K. and G.B. Pierce. Enzyme-labeled antibodies: Preparation and application for the localization of antigens. *J. Histochem. Cytochem* 14: 929-931, 1966.

Pierce, G.B. Teratocarcinoma: Model for a Developmental Concept of Cancer. In: *Current Topics in Developmental Biology* (A. A. Moscona and A. Monroy, eds.), Vol. 2. Academic Press, New York, 1967, pp. 223-246.

Pierce, G.B. and P.K. Nakane. Nuclear sex of testicular teratomas of infants. *Nature* 214: 820-821, 1967.

Pierce, G.B., L.C. Stevens and P.K. Nakane. Ultrastructural analysis of the early development of teratocarcinomas. *J. Nat. Cancer Inst.* 39: 755-773, 1967.

Pierce, G.B. and P.K. Nakane. Antigens of epithelial basement membranes of mouse, rat and man: A study utilizing enzyme-labeled antibody. *Lab. Invest.* 17: 499-514, 1967.

El-Bolkainy, M.N., G.B. Pierce, Jr. and A.J. French. Regression of an adrenal cortical carcinoma by estradiol treatment. *Cancer Res.* 27: 1846-1854, 1967.

Pierce, G.B. and P.K. Nakane. Basement membrane: Synthesis and deposition in response to cellular injury. *Lab. Invest.* 21: 27-41, 1969, and *Fed. Proc.* 27: 411, 1968.

Lee, P.A., K. Blasey, I.J. Goldstein and G.B. Pierce. Basement membrane: Carbohydrates and x-ray diffraction. *Exp. Molec. Path.* 10: 323-330, 1969.

Pérez-Palacios, G., K.G. Lamont, A.A. Pérez, R.B. Jaffe and G.B. Pierce. *De novo* formation and metabolism of steroid hormones in feminizing testes. *J. Clin. Endocr. Metab.* 29: 786-800, 1969.

Pierce, G.B. Differentiation of normal and malignant cells. *Fed. Proc.* 29: 1248-1254, 1970.

Pierce, G.B., W.K. Bullock and R.W. Huntigton. Yolk sac tumors of testis. *Cancer* 25: 644-658, 1970.

Pierce, G.B. and M.R. Abell. Embryonal carcinoma of the testis. In: *Pathology Annual* (S. C. Sommers, ed.), Vol. 4. Appleton-Century-Crofts, New York, 1970, pp. 27-60.

Pierce, G.B. The origin of basement membrane. In: *Advances in Biology of Skin. The Dermis* (W. Montagna, J.P. Bentley and R.L. Dobson, eds.), Vol. X. Appleton-Century-Crofts, New York, 1970, pp. 173-194.

Johnson, L.D. and G.B. Pierce. Changes in antigenicity of basement membrane during wound healing. *Dev. Biol.* 23: 534-549, 1970.

Pierce, G.B. Hyalogenic (basement membrane-forming) tumors. In: *Chemical Tumor Problems* (W. Nakahara, ed.), Japanese Society for the Promotion of Science, Tokyo, 1970, pp. 139-154.

Pierce, G.B. Epithelial basement membrane: Origin, development and role in disease. In: *Chemistry and Biology of the Intercellular Matrix* (E.A. Balazs, ed.), Vol. I. Academic Press, New York, 1970, pp. 471-506.

Pierce, G.B. and C. Wallace. Differentiation of malignant or benign cells. *Cancer Res.* 31: 127-134, 1971.

Pierce, G.B. and C. Wallace. Differentiation and cancer. In: *Oncology 1970. Proceedings of Tenth International Cancer Congress*, (R.L. Clarj *et al.*, eds.), Vol. I. Year Book Medical Publishers, Inc., Chicago, 1971, pp. 536-542.

Pierce, G.B. and L.D. Johnson. Differentiation and cancer. *In Vitro* 7: 140-145, 1971.

Martínez-Hernández, A., P.K. Nakane and G.B. Pierce. The secretory granules of the acinar cells of the mouse submaxillary gland. *Amer. J. Anat.* 133: 259-267, 1972.

Pierce, G.B. Microscopic diagnosis of eight testicular tumors. Resident and Staff Physician, April, 1972.

Pierce, G.B. Differentiation and Cancer. In: *Cell Differentiation* (R. Harris, P. Allin and D. Viza, eds.), Munksgaard, Denmark, 1972, pp. 109-114.

Wylie, C.V., P.K. Nakane and G.B. Pierce. Degrees of differentiation in nonproliferating cells of mammary carcinoma. *Differentiation* 1: 11-20, 1973.

Martínez-Hernández, A., P.K. Nakane and G.B. Pierce. Relationship between the submaxillary gland and the thymus. *Lab. Invest.* 29: 266-271, 1973.

Pierce, G.B. Cellular heterogeneity of cancers. In: *Chemical Carcinogenesis: Part B* (P.O.P. Ts'o and J.A. DiPaolo, eds.), Marcel Dekker, Inc., New York, 1974.

Pierce, G.B. The benign cells of malignant tumors. In: *Developmental Aspects of Carcinogenesis and Immunity*, 32nd Symposium of the Society for Developmental Biology. Academic Press, New York, 1974, pp. 3-22.

Pierce, G.B., P.K. Nakane and J.E. Mazurkiewicz. *Natural History of Malignant Stem Cells*. Proceedings of the 4th International Symposium of the Princess Takamatsu Cancer Research Fund, Tokyo, 1973 (W. Nakahara, T. Ono, T. Sugimura and H. Sugano, eds.). University of Tokyo Press, 1974, pp. 453-469.

Lehman, J.M., W.C. Speers, D.E. Swartzendruber, and G.B. Pierce. Neoplastic differentiation: Characteristics of cell lines derived from a murine teratocarcinoma. *J. Cell Physiol.* 84: 13-28, 1974.

Martínez-Hernández, A., P.K. Nakane and G.B. Pierce. Intracellular localization of basement membrane antigen in parietal yolk sac cells. *Amer. J. Path.* 76: 549-556, 1974.

Pierce, G.B. Neoplasms, differentiations and mutations. *Amer. J. Path.* 77: 103-118, 1974.

Pierce, G.B. Nonproliferating cells of tumors. In: *Comparative Leukemia Research 1973, Leukemogenesis* (Y. Ito and R.M. Dutcher, eds.). University of Tokyo Press, Tokyo/Karger, Basel, 1975, pp. 271-272.

Pierce, G.B. Teratocarcinoma: Introduction and perspectives. In: *Teratomas and Differentiation* (M. I. Sherman and D. Solter, eds.). Academic Press, New York, 1975, pp. 3-12.

Pierce, G.B. and R.H. Fennell, Jr. *Latent Carcinoma and Carcinoma in Situ*. Presented at the Conference on Spontaneous Regression of Cancer, The Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Md., May 9-10, 1974. *Nat. Cancer Inst. Monogr.* 44: 99-102, 1976.

Martínez-Hernández, A., L.M. Fink and G.B. Pierce. Removal of basement membrane in the involuting breast. *Lab. Invest.* 34: 455-462, 1976.

Pierce, G.B. Origin of neoplastic stem cells. In: *Progress in Differentiation Research, 2nd International Conference on Differentiation*, Copenhagen, Denmark, September 8-12, 1975 (N. Muller-Berat *et al.*, eds.). North-Holland Publishing Company, Amsterdam, The Netherlands, 1976, pp. 269-273.

G. BARRY PIERCE

Nogales-Fernández, F., S.G. Silverberg, P.A. Bloustein, A. Martínez-Hernández, and G. Barry Pierce. Yolk sac carcinoma (endodermis sinus tumor). Ultrastructure and histogenesis of gonadal and extragonadal tumors in comparison with normal human yolk sac. *Cancer* 39: 1462-1474, 1977.

Pierce, G.B., P.K. Nakane, A. Martínez-Hernández and J.M. Ward. Ultrastructural comparison of differentiation of stem cells of murine adenocarcinomas of colon and breast with their normal counterparts. *J. Nat. Cancer Inst.* 58: 1329-1345, 1977.

Pierce, G.B. Neoplastic stem cells. Symposium on "Differentiation and Carcinogenesis". Given Institute of Pathobiology, Aspen, Colorado, August 15-20, 1976. In: *Advances in Pathobiology*. Cancer Biology IV. C. Borek, C.M. Fenoglio and D.W. King, eds. Stratton Intercontinental Medical Book Corp., New York, 1977, pp. 141-152.

Pierce, G.B. Relationship between differentiation and carcinogenesis. *J. Toxicol. Environ. Health* 2: 1335-1342, 1977.

Pierce, G.B., R.H. Shikes and L.M. Fink. *Cancer: A Problem of Developmental Biology*. Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, New Jersey, 1978.

Pierce, G.B. and W.F. Cox, Jr. Neoplasms as caricatures of tissue renewal. Proceedings of 30th Annual Symposium on Fundamental Cancer Research. In: *Cell Differentiation and Neoplasia* (G.F. Saunders, ed.). Raven Press, New York, 1978, pp. 57-66.

Pierce, G.B., S.H. Lewis, G.J. Miller, E. Moritz, and P. Miller. Tumorigenicity of embryonal carcinoma as an assay to study control of malignancy by the murine blastocyst. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 76: 6649-6651, 1979.

Pierce, G.B. and R.H. Fennell, Jr. Pathology. In: *Cancer Medicina* (J.F. Holland and E. Frei, III, eds.), 2nd Ed. Lea and Febiger, Washington Square, Philadelphia, in press, 1980.

Pierce, G.B. Teratocarcinoma. In: *Cancer Markers: Developmental and Diagnostic Significance* (Stewart Sell, ed.), Humana Press, Inc., Clifton, N.J., 1980, pp. 1-36.

Pierce, G.B., C. Pantazis, J.E. Caldwell and R.S. Wells. Embryologic control of malignancy. Proceedings of the ICN-UCLA Symposia, Keystone, Colorado, 1981. In: *Mechanisms of Chemical Carcinogenesis* (Curtis Harris, Peter Cerutti, organizers). In press, 1981.

Cox, W.F., Jr. and G.B. Pierce. The endodermal origin of the endocrine cells of an adenocarcinoma of the colon of the rat. *Cancer*, in press, 1982.

Pierce, G.B., C. Pantazis, J.E. Caldwell and R.S. Wells. Specificity of the control of tumor formation by the blastocyst. *Cancer Research*, in press, 1982.

Pierce, G.B., A. Jones, N.G. Organakis, P.K. Nakane, L. Lustig and A. Martínez-Hernández. Biosynthesis of basement membrane by parietal yolk sac cells. Differentiation, in press, 1982.

Pierce, G.B. and R.S. Wells. Embryologic Microenvironment in Regulation of Cancer. Proceedings of 4th Annual Bristol Meyers Symposium on Cancer Research, Baltimore, Maryland, 1981. In: *Embryonic Development* (A.H. Owens, ed.), in press, 1981.

Los trabajos referidos en la bibliografía han sido patrocinados por la American Cancer Society y el National Cancer Institute. Asimismo fueron potenciados por una generosa donación de las industrias R.J. Reynolds Inc.