

## LOS VIRUS Y EL CÁNCER

María C. Navas y María T. Rugeles L.

La célula normal requiere de mecanismos de control de su proliferación y muerte. En los organismos multicelulares, las alteraciones de este control pueden tener consecuencias más graves dadas las implicaciones que para la fisiología del organismo podría tener un crecimiento anormal, o la muerte anticipada o retardada de grupos de células en los diferentes tejidos. Una enfermedad que se asocia con desregulación de la proliferación y de la muerte celular es el cáncer.

A diferencia de las enfermedades infecciosas, que a lo largo de los años se han asociado con etiologías específicas, la historia de la investigación en cáncer ha sido menos afortunada. A pesar de que los patólogos alemanes desde mediados del siglo XIX habían asociado al cáncer con inestabilidad genética y un posible origen clonal, sólo a principios del siglo XX se hicieron algunas asociaciones causales, como el cáncer de escroto y el alquitrán de hulla, en los limpiadores de chimeneas en Europa.

De la misma manera, en la primera década del siglo XX se describieron las primeras asociaciones etiológicas entre los virus y el cáncer. Fue en 1908 cuando se descubrió que la causa de la leucosis aviar era un agente filtrable. Esta información se vio corroborada en 1911 cuando Payton Rous demostró que el sarcoma de las gallinas era causado por un virus; (desde entonces se conoce esta neoplasia con el nombre de sarcoma de Rous). Años más tarde se demostró la etiología viral del fibroma de Shope y del tumor mamario de los ratones y, en 1951, la de la leucemia murina. (Ver tabla 1).

Esta relación etiológica entre los virus y el cáncer debió haber tenido un gran impacto a principios del siglo, ya que seguramente se pensó que también los tumores del hombre serían producidos por virus, que la investigación muy pronto daría una respuesta al problema de la terapia y que encontraría también la forma de lograr la inmunoprevención. Si bien estas expectativas no se han cumplido en su totalidad, los avances logrados hasta este momento sí

**Tabla 1. Principales descubrimientos en oncogénesis viral**

Fecha	Investigador	Descubrimiento
1908	V. Ellerman y O. Bang	Transmisión de leucemia aviar (Virus de la Leucosis Aviar)
1911	P. Rous	Inducción de sarcoma en aves (Virus del Sarcoma de Rous, VSR)
1932	R. Shope	Primer virus ADN tumoral (Virus del Papiloma en conejos)
1936	Bittner	Transmisión de cáncer mamario en ratones (MMTV)
1951	L. Gross	Primer virus ARN asociado a leucemia murina (MuLV)
1962	D. Burkitt	Observación de partículas virales en cultivo celular derivado de un tumor (Virus Epstein-Barr)
1964	Harvey	Primer virus ARN asociado al sarcoma en ratones (MuSV)
1970	Mason Pfizer	Primer virus ARN asociado al carcinoma en primates (MPMV)
1970	H. Temin y D. Baltimore	Detección de la transcriptasa reversa (ADN polimerasa RNA dependiente) en VSR y Virus de la Leucemia de Rauscher
1970	P. Vogt y P. Duesberg	Primer oncogen viral en VSR

justifican ese entusiasmo, pues gracias al hecho de haber identificado un agente etiológico específico, se ha podido avanzar en el estudio de los mecanismos de la tumorigenicidad y se ha mantenido el interés de los investigadores por la búsqueda de explicaciones y de posibles soluciones. Como veremos más adelante, ya existen varias vacunas contra algunos tipos de tumores producidos por virus y también, durante la última década, se ha comprobado la relación etiológica entre los virus y algunos tipos de cáncer en humanos.

Además de los factores biológicos, como los virus, en la etiología del cáncer también se han identificado otros factores de naturaleza física, como es el caso de la luz ultravioleta asociada con tumores de la piel, principalmente en personas blancas (carentes de melanina en mayor o menor grado). También tenemos agentes de tipo químico, de los cuales muchas están definitivamente asociados y otros tantos se encuentran en estudio. El metil colantreno es una de las sustancias químicas más utilizadas en el estudio experimental de los tumores.

En la actualidad se sabe que efectivamente el cáncer está asociado con cambios genéticos y que tiene origen clonal. Por lo tanto, para dar origen a un cáncer la célula alterada tiene que tener la capacidad de proliferar; hasta aquí hablamos de hiperplasia; y mientras mayor potencial de proliferación, mayor es la probabilidad de cambios que eventualmente conducen a la transformación celular, que es la neoplasia propiamente dicha. Esto explicaría, en parte, el hecho de que el cáncer sea más común en tejidos con una alta tasa de proliferación como es el caso del tejido hematopoyético y menos común en tejidos constituidos por células altamente diferenciadas como sería el caso del músculo cardíaco.

En el proceso de generación del cáncer es necesario distinguir varios eventos: en primer lugar la célula debe entrar en un proceso de proliferación activo, que puede ser una situación fisiológica como el caso de la médula ósea o puede ser inducido por un agente o factor externo. En este proceso de proliferación celular pueden ocurrir mutaciones al azar, que son más probables por el mayor número de eventos de replicación del genoma celular, y conducen a la transformación. Este evento de transformación, como ya dijimos, puede ocurrir al azar por la proliferación inducida por el agente o factor inicial o bien puede ser el producto de la interacción con un segundo agente o factor y en este caso decimos que el tumor tiene una etiología multicausal. Otro evento posterior es la metástasis o eventual diseminación del tumor y esto se explica también por eventos mutacionales adicionales que capacitan a la célula a invadir, migrar y adherirse a otros tejidos.

En resumen, una célula transformada es una célula que ha sufrido un cambio o mutación que es capaz de transmitir a su descendencia. Este cambio genético se puede traducir en alteraciones: a) morfológicas (forma, tamaño, etc.), b) fisiológicas (reducción de los requerimientos nutritivos, aumento de la velocidad de multiplicación, incapacidad para controlar su crecimiento, producción de sustancias que normalmente no produce ese tipo de célula, aparición de nuevos determinantes antigénicos, etc.) y c) la célula adquiere la tumorigenicidad, o sea la capacidad de reproducir el tumor *in vitro* o *in vivo*, si se la inocular en un huésped adecuado.

La condición *sine quanon* para que el virus pueda causar un tumor es que no sea lítico; esto es, que tenga la capacidad de producir una infección crónica; dicho de otra manera, aquel virus que destruya su célula hospedera no podrá ser un virus carcinogénico.

Las células transformadas por virus conservan permanentemente el virus o por lo menos parte del mismo, bien sea integrado al genoma celular o bien en forma episómica, (un episoma es un elemento genético independiente del genoma celular). La presencia del virus es necesaria para mantener el estado

de transformación, (algunos autores hablan hasta de 100 copias de la información genética viral en la célula tumoral, si bien una sola copia podría ser suficiente).

En cuanto a los mecanismos que conducen al cáncer es importante recordar que la citogenética moderna, alrededor de 1950 corroboró la observación de los alemanes sobre la inestabilidad genética y específicamente demostró cambios cromosómicos como el cromosoma Philadelphia y otras translocaciones que se asociaron con leucemias. Más adelante en los primeros años de la década del 70 se describió el fenómeno de apoptosis, o muerte celular programada, que es uno de los principales mecanismos de regulación tisular del organismo.

Justamente algunas de las translocaciones descubiertas por los citogenetistas se asocian con alteraciones en proteínas fundamentales en el control del ciclo celular y de la apoptosis como es el caso, respectivamente, de la proteína Rb que controla la transición de la fase G1 a S y de la proteína P53 que promueve la muerte celular cuando empieza a darse una proliferación exagerada de las células.

En cuanto a mecanismos específicos en la generación del cáncer, por parte de agentes virales, tradicionalmente se ha propuesto, en primer lugar, que el virus se integra al genoma celular y de esta manera altera el código genético de la célula o introduce información que es responsable directa o indirectamente por los eventos de proliferación y transformación. De esta manera se llegó al concepto de oncogene definido como un gen que se asocia con transformación celular. En un principio se identificaron oncogenes virales a los cuales posteriormente se les encontraron genes homólogos en células normales de aves y mamíferos; así nació el concepto de oncogene viral que es aquel que se encuentra en un virus y oncogen celular que es aquel que se encuentran tanto en los virus como en las células. En cuanto al origen de estos últimos, se especula que en el proceso evolutivo los virus hayan "robado" esta información a la célula, pero eventualmente también podría pensarse a la inversa; se trata pues de la vieja discusión de si los virus aparecieron antes o después de la célula.

## Familias de virus ADN asociadas con tumores y cáncer

**Familia Papovaviridae:** esta familia está compuesta por los géneros poliomavirus, y papilomavirus. El género poliomavirus incluye los virus SV40, BK y JC; estos agentes están asociados con leucoencefalopatía multifocal progresiva en el humano, y su capacidad oncogénica ha sido demostrada in vitro y también en ratones y hamster.

En cambio los papilomavirus de los cuales se han descrito por lo menos 100 genotipos están asociados con verrugas en sus huéspedes naturales. En el humano produce varias clases de verrugas (vulgar, plana, plantar, laríngea, anal), las cuales son producidas por diferentes genotipos. Además, produce el condiloma acuminado, la epidermodisplasia verruciforme y el carcinoma anogenital.

Desde el punto de vista médico, el aspecto más importante de los papilomavirus es su asociación con el carcinoma del cervix en humanos. Tanto antígenos como ácidos nucleicos virales han sido demostrados en tejidos de este carcinoma y también en cultivos de células provenientes de carcinoma cervical como es el caso de las células HeLa, SiHa y Caski. Entre los genotipos más fuertemente asociados con el desarrollo del cáncer están el 16, 18, 31 y 45, siendo el 18 y el 16 los más frecuentemente detectados en carcinoma invasor; el último de ellos está asociado hasta a un 60% de los casos.

El tipo de neoplasia inducida por estos virus es progresivo, aparece primero la poikilocitosis, luego la displasia y finalmente el carcinoma in situ. Es interesante mencionar que procesos similares se han descrito en las neoplasias laríngeas, pulmonares, esofágicas y más recientemente, con relación a papilomas anales en homosexuales. Esta característica de progresión por fases es lo que hace posible la prevención del cáncer uterino: la citología regular detecta las fases iniciales de proliferación anormal y permite en su debido momento hacer la recomendación de histerectomía para prevenir la aparición del carcinoma in situ.

Los mecanismos específicos mediante los cuales los papilomavirus inducen el cáncer se han aclarado en la última década. Se sabe que la proteína E7 viral es el factor inicial que actúa uniéndose a la proteína Rb, liberando de esta manera el factor E2F que queda disponible para iniciar el ciclo celular al mediar la transición de la fase G1 a la fase S. Adicionalmente, la proteína viral E6 interactúa con la proteína P53 y evita la acción normal de esta que sería la inducción de la muerte celular. De esta manera, la célula infectada prolifera sin control. Hasta este momento el virus no está necesariamente integrado al genoma celular y parece que justamente cuando esta integración ocurre se puede producir una alteración del gen E2 del virus que es un gen regulador de la expresión de E6 y de E7 lo que conduce finalmente a una mayor expresión de dichos genes aumentando la tasa de proliferación celular y finalmente se produce un evento mutacional bien sea al azar o debido a otro factor desconocido (otra proteína del papilomavirus u otro cofactor) que finalmente conduce al carcinoma in situ.

**Familia Herpesviridae:** Estos virus están definitivamente asociados con diferentes tipos de neoplasias en animales y en humanos. En los animales sobre-

sale el virus de la enfermedad de Marek, que produce linfomas y neurolinfomatosis en gallinas. Este virus y este tumor han sido unos de los modelos más ampliamente explorados en la oncología comparada; más interesante aún es el hecho de que éste fue el primer tipo de cáncer para el cual se desarrolló una vacuna; (abriendo así la posibilidad para hallazgos similares en otras especies).

En animales, los herpesvirus causan neoplasias en micos, en conejos, en ranas y en cobayos. En el hombre la asociación principal existe entre el virus de Epstein-Barr y dos tipos de tumores: el linfoma de Burkitt y el carcinoma nasofaríngeo. Para el desarrollo de estas neoplasias posiblemente se requieren varios factores, uno de los cuales podría ser el virus. En cuanto a otros factores se han hecho asociaciones epidemiológicas con malaria en el África y con hábitos alimenticios en Asia, pero más allá de estas evidencias epidemiológicas poco se sabe acerca de los mecanismos involucrados. El mecanismo por el cual el virus de Epstein Barr participa en la inducción del cáncer está asociado con la activación de oncogenes mediada por la proteína viral EBNA 2; adicionalmente se ha postulado que la proteína EBNA 5 podría inactivar a Rb y a P53. Otro de los herpes virus humanos asociados con cáncer es el herpes virus 8, cuya presencia se ha demostrado en células tumorales de Sarcoma de Kaposi y para el cual se ha postulado que el mecanismo oncogénico está relacionado con la presencia de genes virales homólogos a genes celulares que codifican para la ciclina D que está involucrada en el control del ciclo celular.

**Familia Hepadnaviridae:** En esta familia se encuentra el virus de la Hepatitis B, que está asociado con el carcinoma primario hepatocelular en el hombre; y los virus de la hepatitis de la marmota y del pato, los cuales también están asociados con tumores hepáticos en sus respectivas especies. Esta asociación etiológica se ha corroborado por la presencia del genoma viral en las células tumorales en forma episómica o integrado en múltiples sitios del genoma. El mecanismo propuesto para la inducción del cáncer por parte de este virus se relaciona con la proliferación de las células hepáticas necesaria para reparar el daño de origen inmunopatológico causado por la presencia del virus en el hepatocito; adicionalmente, se ha propuesto que el antígeno viral HBx podría alterar la expresión de oncogenes celulares.

Quizá la primera vacuna contra el cáncer en humanos es la vacuna contra la hepatitis B. Sabemos, sin embargo, que el carcinoma primario hepatocelular también es producido por otros virus como el de la hepatitis C; de tal suerte que la inmunoprevención de este tumor requerirá de varias vacunas. Puesto que la vacuna contra la hepatitis B se introdujo solo hace unos 10 años será necesario esperar un tiempo antes de definir si efectivamente la vacuna tendrá un impacto en la incidencia del carcinoma.

**Familia Adenoviridae:** En este caso, al igual que con los poliomavirus, no se ha demostrado que los adenovirus sean capaces de producir tumores en los huéspedes naturales (solamente in vitro y en animales de laboratorio). Sin embargo, la actividad carcinogénica de los adenovirus es muy conspicua, razón por la cual estos virus se pueden clasificar en poco oncogénicos, medianamente oncogénicos y muy oncogénicos. Entre los últimos se encuentran el 12, el 18 y el 31. De nuevo los mecanismos oncogénicos parecen estar asociados con P53 y Rb; se ha demostrado que las proteínas virales E1B y E1A respectivamente, interactúan con estas proteínas.

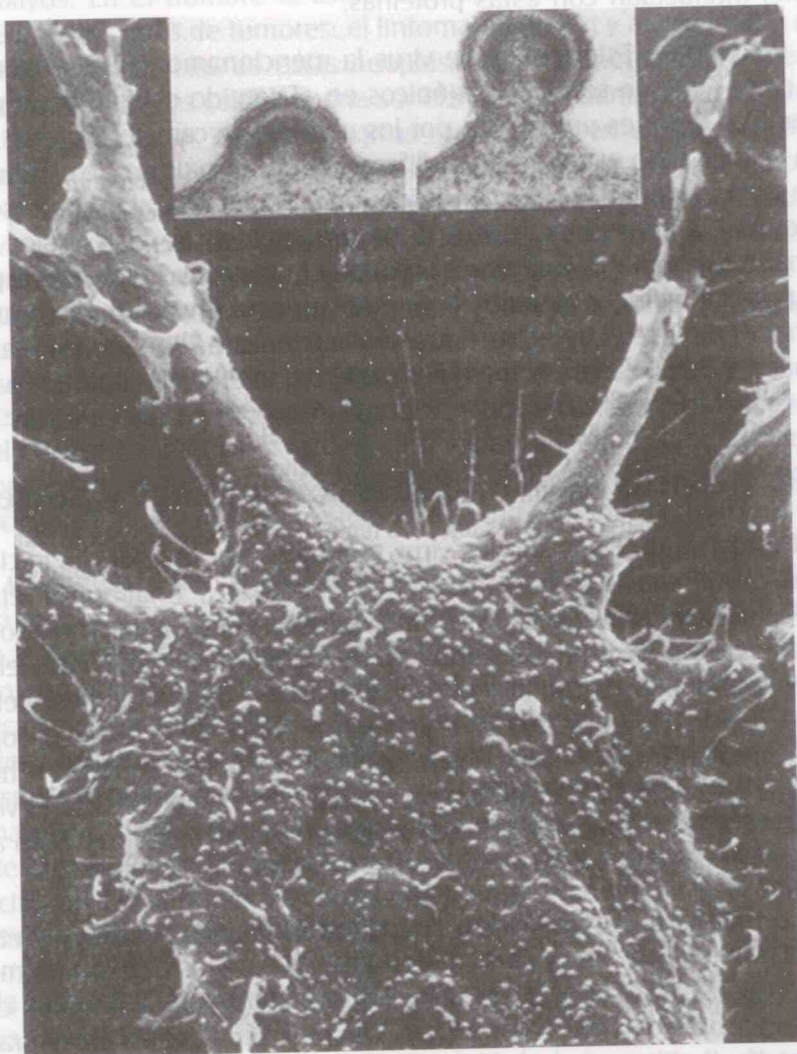
**Familia Poxviridae:** Esta familia de virus la mencionamos en el último lugar, porque estos virus no son carcinogénicos en el sentido estricto de la palabra. En general las lesiones producidas por los poxvirus se caracterizan por la proliferación celular, pero este tipo de proliferación no es maligna (lo cual no significa que estos virus no produzcan infecciones letales en algunos casos). Un buen ejemplo lo constituye el virus de la mixomatosis de los conejos o el ya mencionado fibroma de Shope que producen mixomas y fibromas, respectivamente, pudiendo llegar a matar a sus huéspedes. En el hombre podemos mencionar el molusco contagioso que se caracteriza por pequeñas masas, las cuales pueden localizarse en cualquier parte del cuerpo, excepto en palmas y plantas. Estas lesiones involucionan espontáneamente en uno o varios meses.

## Familias de virus ARN asociadas con tumores y cáncer

**Familia Retroviridae:** Estos son los virus tumorales por excelencia. Inicialmente llamados oncornavirus, posteriormente leucovirus y finalmente retrovirus por poseer transcriptasa reversa. Estos virus han estado asociados con neoplasias en animales desde hace muchos años. Ya mencionamos la leucosis y el sarcoma de las gallinas, la leucemia y el tumor mamario de los ratones; debemos mencionar también la leucosis bovina, la leucosis y el sarcoma felinos, neoplasias en otras especies como la víbora, los micos, los hamsters y las ratas. El hombre se agregó a esta lista más recientemente cuando, en 1980, se aisló el virus de la leucemia T de los humanos (HTLV-I). En resumen, los retrovirus están asociados con leucemias, sarcomas y carcinomas en diferentes especies.

Como se recordará de la replicación de los retrovirus, ellos deben convertir su ARN en ADN para poderse integrar al genoma celular y esto lo logran mediante la transcriptasa reversa. Al ácido nucleico viral, integrado al genoma celular, se le conoce con el nombre de provirus. Los retrovirus tienen envolturas y se liberan mediante gemación de la membrana citoplasmática (ver figura 1). Al microscopio electrónico se han descrito diferencias en la forma como los retrovirus salen de la célula, entonces se habla de retrovirus de tipo A, B, C y D. Esta clasificación no tiene mucha importancia, pero se la encuentra frecuentemente en la literatura universal, por lo tanto es importante saber cuál es su

significado: Tipo A, es una partícula que se observa intracelularmente; tipo B, es una partícula que sale por gemación de la membrana citoplasmática y su núcleo es excéntrico; tipo C, es una partícula que sale también por gemación de la membrana y al microscopia electrónico aparece como una C invertida, pero su núcleo es central; finalmente el tipo D, es una partícula que se puede observar intra o extracelularmente. El caso del HIV (virus de la inmunodeficiencia humana) es un retrovirus tipo C, pero este virus por ser eminentemente lítico, no causa tumores.



**Figura 1.** Microfotografía al microscopio electrónico de barrido. Obsérvense las numerosas partículas del virus de la leucemia murina-retrovirus tipo C gemando de la membrana citoplasmática de una célula infectada. En el recuadro se observa la morfología descrita para los retrovirus tipo C. Tomado de Luria, et al. *General Virology*, 1978.



Los retrovirus también se clasifican en endógenos o exógenos, según se trate de virus que se transmiten en forma vertical, por medio de la línea germinal, como sería el caso de la leucosis aviar donde todas las células de todos los hijos de un animal infectado van a llegar la información viral que eventualmente puede expresarse y dar lugar a nuevas progenies de virus (virus endógenos); o como en el caso de virus de la inmunodeficiencia humana, el cual se transmite en forma horizontal, es decir entre contactos y solamente se encuentra infectando algunas células del organismo (virus exógenos).

**Familia Flaviviridae:** A esta familia pertenece el agente causal de la hepatitis C, descubierto a finales de la década del 80. Como en el caso de la hepatitis B, este virus persiste en forma crónica relativamente asintomática hasta producir cirrosis y posteriormente, hasta 30 años más tarde, el carcinoma hepatocelular. En los tejidos tumorales se detecta el ARN viral, pero el efecto carcinogénico no parece ser directo por el virus sino por factores asociados a la cirrosis y a los procesos de reparación celular; los linfocitos citotóxicos son los principales destructores del tejido infectado. Afortunadamente desde hace unos diez años se dispone de instrumentos diagnósticos que han reducido el riesgo de transfusiones a partir de donantes infectados, pero estamos lejos de la posibilidad de una vacuna.

## Conclusión

Podemos decir, en términos generales, que la asociación etiológica entre los virus y el cáncer está comprobada tanto en animales como en el hombre, pero todos los mecanismos y todos los factores necesarios para que una infección viral resulte en un tumor, no se conocen completamente. Después de haber desarrollado vacunas contra la enfermedad de Marek, contra la leucemia de los felinos y posiblemente contra el carcinoma primario hepatocelular, siguen vivas las esperanzas de que el cáncer pueda llegar a ser considerado una enfermedad inmunoprevenible.

## Bibliografía

- Nevis JR, Vogt PK. Cell Transformation by viruses. In: Virology. Fields BN, Ed. 3rd ed. Lippincott - Raven, Philadelphia. 1996.
- Flint SJ, Enquist LW, Krug NM, et al. Cell transformation and oncogenesis. In: Principles of Virology. Molecular biology, pathogenesis, and control. ASM press, Washington, 2000.
- Zur hausen H. Viruses in human cancers. Eur J Cancer. 35: 1174-1181. 1999.
- Jansen-Durr P. Cell cycle targets of the E7 oncoprotein of HPV-16. In: Eurocáncer 98. John Libbey Eurotext, Paris. pp 165-166. 1998.