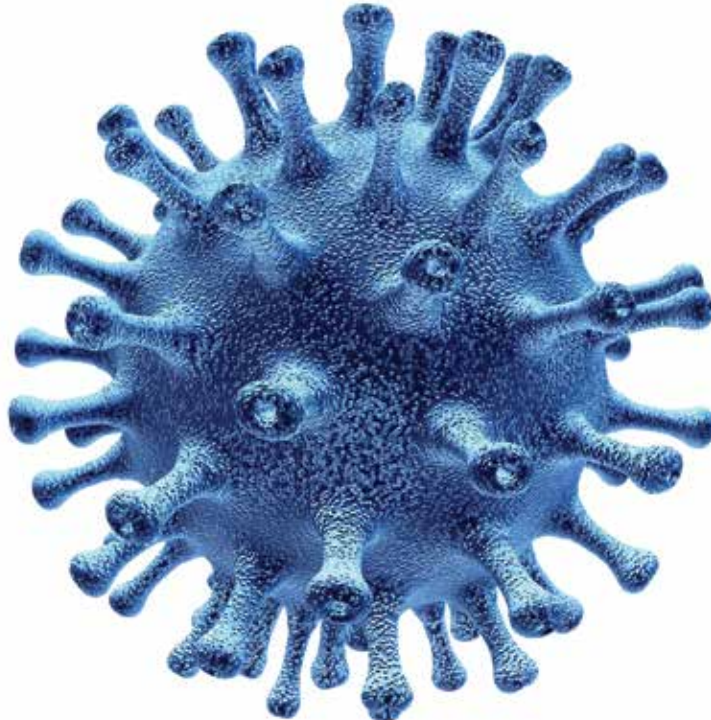


Francisco Alejandro Lagunas Rangel

Virus y cáncer



Los virus infectan y toman posesión de las células para poder multiplicarse, lo cual favorece procesos importantes para el desarrollo del cáncer. Los primeros hallazgos respecto a la relación entre virus y cáncer fueron hechos en 1911 por Peyton Rous, quien informó que un virus era causante del desarrollo de un tumor en gallinas; más adelante se encontró evidencia para el caso de los humanos.

¿Los virus pueden favorecer el desarrollo del cáncer?

Los virus son agentes infecciosos que pueden causar muchas enfermedades. Se denominan parásitos intracelulares obligados; es decir, que requieren de la maquinaria celular del huésped que infectan para poderse multiplicar. Son de tamaño microscópico, incluso más pequeños que las bacterias más conocidas; pero a diferencia de éstas y de los hongos, no son considerados completamente como



células. Se componen de dos o tres partes: su material genético (información para producir nuevos virus) –puede ser ácido desoxirribonucleico (ADN) o ácido ribonucleico (ARN)– y una cubierta proteica que protege a estos **genes**, llamada cápside; adicionalmente, algunos virus también tienen una membrana lipídica que los rodea cuando se encuentran fuera de la célula, conocida como envoltura vírica (véase la Figura 1).

Gen

Unidad de información en el ADN que codifica un producto funcional (proteína o RNA).

Por su parte, el término *cáncer* se refiere a un conjunto de enfermedades que surgen de la división descontrolada de un grupo de células. El cáncer es el resultado de daños en el ADN celular que alteran el balance normal entre proliferación y muerte celular. Las consecuencias de este proceso son modificaciones en el metabolismo, la estructura y la función celular. Una repercusión importante es que todos estos cambios brindan el potencial a la célula con cáncer para diseminarse a otros sitios del cuerpo (metástasis).

Debido a que los virus se apropian de la maquinaria celular de su hospedero, pueden causar cambios genéticos en las células que infectan, lo cual aumenta la posibilidad de que éstas se vuelvan cancerosas. Sin embargo, la transformación de la célula huésped a causa de un virus es un accidente biológico que solamente aquellos virus denominados oncogénicos ocasionan. Las infecciones virales se asocian con aproximadamente 15% de todos los tipos de cáncer; los cánceres del cuello uterino (causados casi en su totalidad por el virus del papiloma humano) y de hígado (debidos en buena proporción a los virus de la hepatitis B y C) representan cerca de 80% de éstos.

Virus oncogénicos

Hasta la fecha, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés) ha clasificado seis virus humanos como oncogénicos: el virus Epstein-Barr (EBV), el virus de la hepatitis B (HBV) y el de la C (HCV); varios subtipos del virus del papiloma humano (HPV), el virus linfotrópico humano de células T tipo1 (HTLV-1) y el herpesvirus asociado al sarcoma de Kaposi (KSHV). Por su parte, un virus recientemente descubierto,

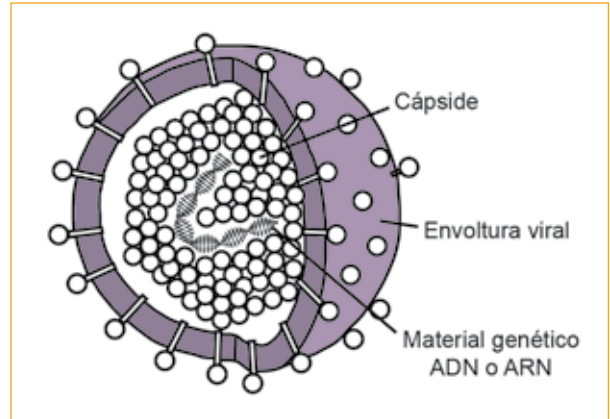


Figura 1. Estructura general de los virus.

denominado poliomavirus de células de Merkel (MCPyV), se ha asociado a un tipo raro y agresivo de cáncer de piel, llamado carcinoma de células de Merkel. Adicionalmente, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tipo 1 se considera un agente causal de cáncer; sin embargo, su principal asociación se establece debido a la susceptibilidad que ocasiona hacia los otros virus.

Los virus pueden inducir el desarrollo de un determinado cáncer de tres formas principales: pueden transportar un oncogén hacia el interior de la célula, pueden activar un protooncogén celular, o bien pueden inactivar un gen supresor de tumores. Además, de manera general todos los virus oncogénicos alteran el proceso de muerte celular (apoptosis) como un mecanismo para sobrevivir de manera indeterminada dentro de la célula huésped. Por otro lado, de manera indirecta la infección por un virus puede ocasionar una inflamación crónica que, con los años, crea un medio ideal para el desarrollo del cáncer (véase la Figura 2).

Oncogenes virales

Los oncogenes son genes con el potencial de convertir una célula normal en una célula maligna, la cual desarrollará un tipo de cáncer. Los oncogenes virales (*v-onc*) son genes únicos, cuyos productos alteran el **ciclo celular** y propician la proliferación de las células. Alternativamente, hay genes alterados en la célula huésped que los virus entremezclan (recombinación) con su material genético y pue-

Ciclo celular

Conjunto ordenado de sucesos que conducen al crecimiento de la célula y su división en dos células hijas.

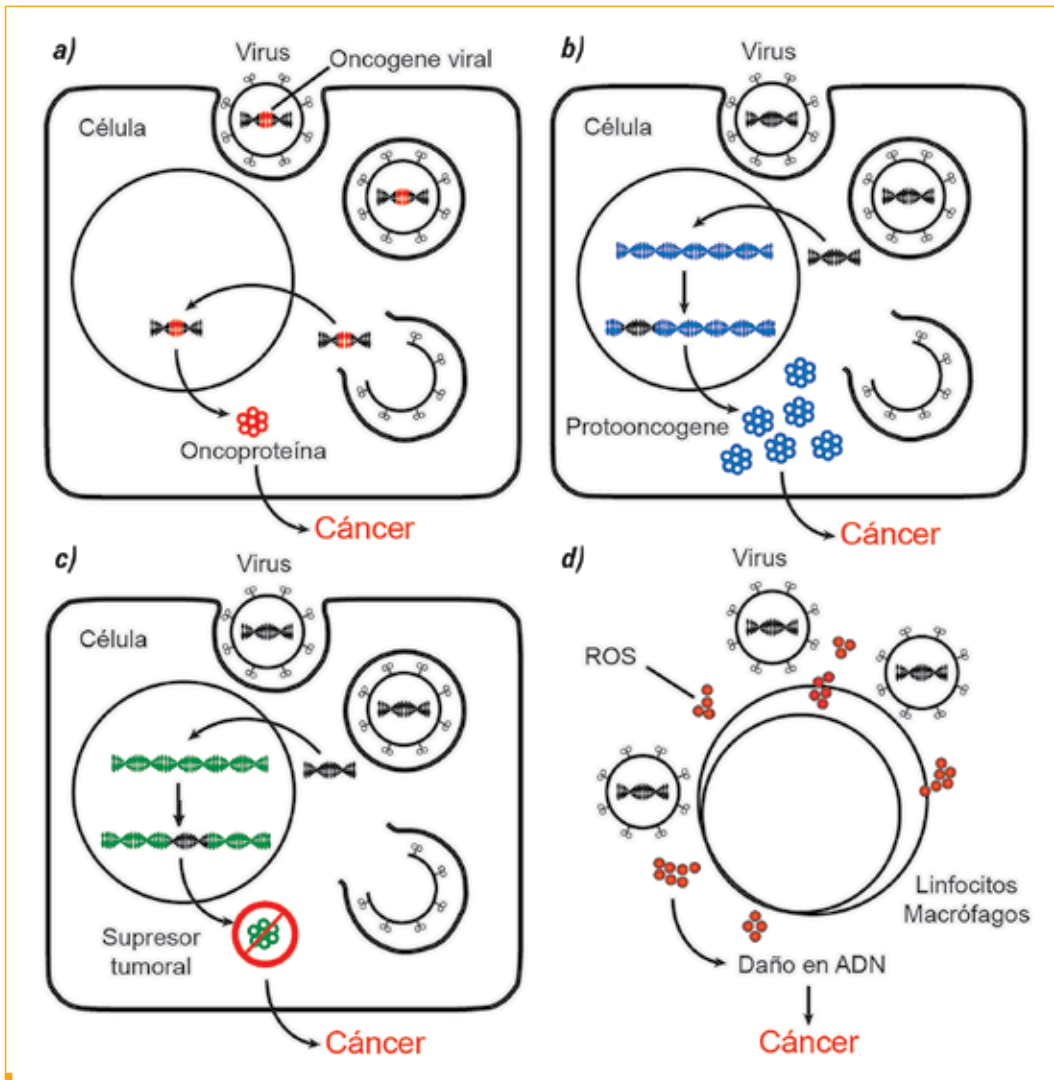


Figura 2. Mecanismos generales de inducción del cáncer por virus oncogénicos: a) a través de los oncogenes virales, b) por la activación de protooncogenes, c) mediante la inactivación de supresores de tumores, y d) debido a la inflamación crónica.

Transducción de señales

A través de sensores en su superficie, denominados receptores, la célula registra los cambios en su ambiente y transmite señales hacia el interior. En esta ruta de comunicación intervienen diversos complejos moleculares y su impacto repercute en la arquitectura de la célula (citoesqueleto), su proliferación, migración y la regulación de la expresión de genes, entre otros procesos.

den insertarlo a la siguiente célula que infectan. Cualquiera de los dos mecanismos propicia que la célula reciba señales para comenzar a dividirse de manera descontrolada, lo que provoca que el genoma de la célula se vuelva inestable. Esta circunstancia finalmente favorece la aparición de daños en el ADN, lo cual transforma a una célula normal en una célula maligna (véase la Figura 2a).

Activación de protooncogenes celulares

Los productos de los protooncogenes (proteínas) participan en funciones celulares relacionadas con el crecimiento y la proliferación celular. Estas pro-

teínas pueden funcionar como *factores de crecimiento* o sus *receptores*, **transductores de la señal**, *factores de transcripción* o *componentes del ciclo celular*. Los protooncogenes pueden convertirse en oncogenes celulares (*c-onc*) activos de forma constitutiva (o constitutivamente activos, es decir, independientes a un estímulo externo) al sufrir cambios en su secuencia (mutaciones). Por consecuencia, la célula es autosuficiente en el proceso de crecimiento y proliferación celular. De manera particular, los virus pueden activar protooncogenes al insertar su genoma en una posición cercana a alguno de estos genes; funcionan como un **promotor** si se encuentran en la misma

Promotor

Región de ADN que controla el inicio de la transcripción de un gen.



Enhancer ▶ Secuencia corta de ADN que al unirse con proteínas (factores de transcripción) aumenta los niveles de transcripción de un gen.

orientación, o bien como un *enhancer* (potenciador) si se encuentran en orientaciones opuestas. Es importante resaltar que en ambos casos se aumenta el nivel de expresión (véase la Figura 2b).

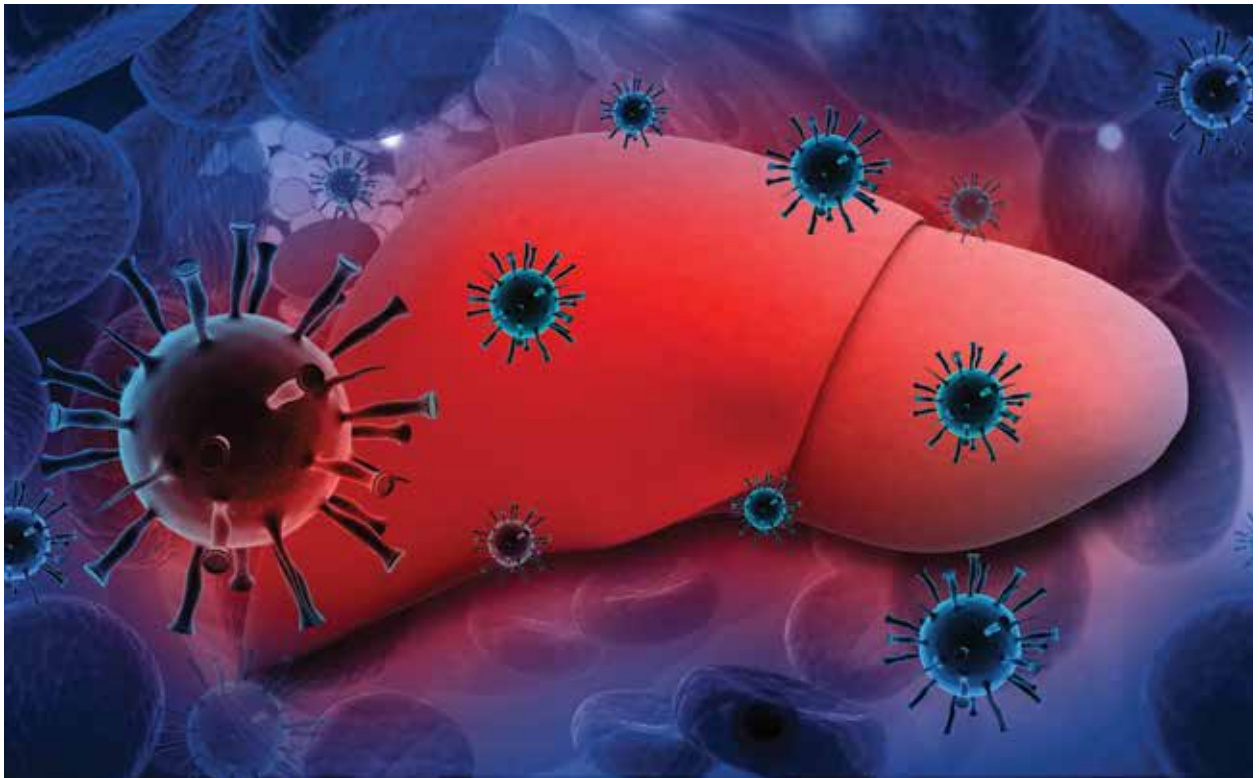
Inactivación de genes supresores de tumores

En comparación con la función de los protooncogenes, los genes supresores de tumores codifican proteínas que *detienen el ciclo celular* o *inducen la muerte celular* (en respuesta a señales externas), o bien *reparan daños importantes del ADN*. En una célula normal, los genes supresores de tumores constituyen una serie de puntos de control que previenen un crecimiento descontrolado; sin embargo, cuando presentan ciertas mutaciones pueden inactivarse, lo cual permite que las células sobrevivan y progresen en el ciclo celular cuando no deberían. Así, adicionalmente, se promueven mutaciones que pueden transformar a los protooncogenes en oncogenes, inactivar otros supresores tumorales o genes implicados en la reparación del ADN, entre otros. Los virus pueden inactivar genes supresores de tumores al bloquear o inducir la degradación de sus productos, o bien al insertar su genoma en secuencias del gen supresor

y con ello evitar su transcripción (transferencia de información) (véase la Figura 2c).

Inflamación crónica

La inflamación es una reacción compleja en los tejidos que consiste principalmente en cambios en los vasos sanguíneos y en la actividad de las células (leucocitos) que nos protegen de las infecciones. De manera general, una infección viral induce una reacción inflamatoria; sin embargo, una infección persistente puede llevar a un proceso inflamatorio crónico que genera daño a diferentes niveles. Las especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) son moléculas que se generan durante la inflamación y poseen una gran capacidad para reaccionar con proteínas, lípidos y ácidos nucleicos; a éstos los dañan y en muchas ocasiones los hacen inservibles para la célula. En el contexto del cáncer, la inflamación crónica favorece otros puntos clave, como el incremento en la proliferación celular y en la sobrevivencia; la formación de vasos sanguíneos, los cuales nutren a la células tumorales (angiogénesis); y el desarrollo de la metástasis (diseminación de la célula maligna) (véase la Figura 2d).



Virus ARN oncogénicos

Virus linfotrópico humano de células T tipo 1

El virus linfotrópico humano de células T tipo 1 se ha asociado al desarrollo de un tipo de cáncer en la sangre (leucemia/linfoma) que afecta de manera particular a las células sanguíneas conocidas como linfocitos T. Los linfocitos T por lo regular orquestan las respuestas de defensa contra agentes infecciosos; ahí radica su importancia. El cáncer surge después de varios años de infección, donde al oncogén viral TAX y su producto proteico se le atribuyen papeles importantes en su inducción. TAX es esencial para la producción de más virus, pero además altera la transcripción de genes en la célula huésped e interacciona con otras proteínas que favorecen el crecimiento, la supervivencia y la pérdida de integridad del ADN (inestabilidad genómica).

Virus ADN oncogénicos

Virus Epstein-Barr

El virus Epstein-Barr está implicado en la patogenia de diversos cánceres humanos: el linfoma de Burkitt, los linfomas de linfocitos B, un subgrupo de enfermedades de Hodgkin, así como carcinomas nasofaríngeos y algunos gástricos, formas raras de linfomas de linfocitos T y NK, entre otros. El virus infecta a los linfocitos B –que son células sanguíneas implicadas en la producción de anticuerpos– y mediante un mecanismo muy complejo provoca su propagación de manera indefinida. Uno de los genes virales cuya proteína se inserta en la membrana celular, denominado *LMP1*, actúa como oncogén al activar algunas vías de señalización, lo cual favorece la supervivencia y proliferación de los linfocitos B. Además, otro gen viral llamado *EBNA-2* codifica para una proteína nuclear que activa algunos protooncogenes al estimular su sobreexpresión y hacerlos susceptibles de sufrir alguna mutación adicional, lo cual los transforma en oncogenes. Un caso particular es el del protooncogén *c-Myc*, cuya alteración está documentada en casos de linfoma de Burkitt.

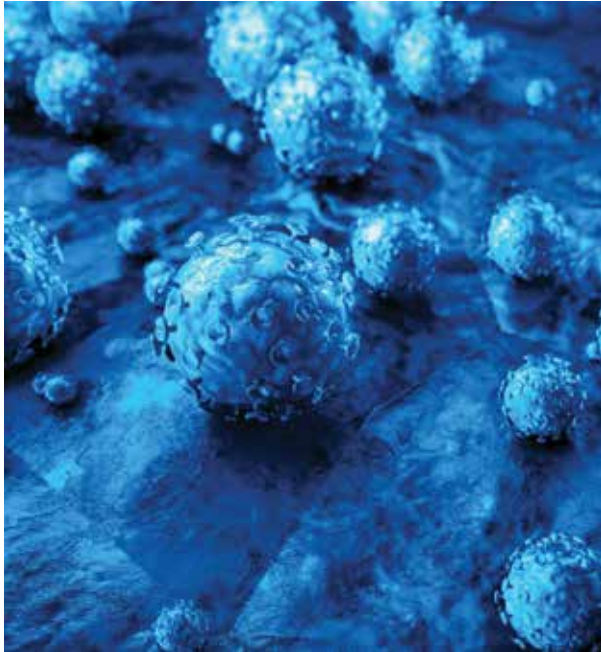
Virus de la hepatitis B y C

Los virus de la hepatitis B y C afectan a los hepatocitos (células del hígado) y se han relacionado con la aparición de cáncer de hígado; no obstante, el genoma de ambos virus no codifica para oncoproteínas víricas. Además, a pesar de que el ADN del virus de la hepatitis B se integra dentro del genoma humano, no se observa un patrón uniforme de inserción (secuencias víricas presentes en el genoma de los hepatocitos). De hecho, el efecto predominante parece consistir en una inflamación crónica y en la muerte de los hepatocitos, lo cual determina una regeneración y, con el paso del tiempo, el daño genómico. El proceso regenerativo fomenta la presencia de factores de crecimiento, citocinas, quimiocinas y otras sustancias bioactivas; todas ellas favorecen la supervivencia celular, la remodelación tisular y la angiogénesis. Por otra parte, el proceso inflamatorio induce la producción de especies reactivas de oxígeno que dañan el ADN, favorecen su modificación y activan la vía celular de NF- κ B (molécula implicada en la transcripción de genes) en los hepatocitos; de esta manera se evita la muerte celular y se permite que aquellas células en división sufran estrés genotóxico (mecanismo que favorece el daño del ADN).

Virus del papiloma humano

Se conocen por lo menos 70 tipos diferentes del virus del papiloma humano. Algunos de éstos producen verrugas, mientras que otros –identificados como de “alto riesgo”– están implicados en el desarrollo de cáncer cérvicouterino, de la región ano-genital, así como de la cabeza y el cuello.

El potencial oncogénico del virus se puede explicar, en gran parte, por las actividades de dos genes víricos que codifican para las proteínas denominadas E6 y E7. La proteína E6 se une a una proteína celular muy importante llamada p53 y media su degradación. La proteína p53 es un supresor tumoral, conocido como “el guardián del genoma” debido a que evita los cambios en la secuencia del ADN e induce la muerte celular por daños importantes en el ADN. La proteína E6 de los virus de alto riesgo tiene una afinidad mayor por p53, comparada con otros virus de bajo riesgo. Es importante resaltar que E6



estimula la expresión de TERT, la subunidad catalítica de una enzima llamada telomerasa que contribuye a la inmortalización celular.

Por otro lado, la proteína E7 complementa los efectos de E6, los cuales se basan en la aceleración del ciclo celular. Adicionalmente, E7 se une a otro supresor de tumores conocido como RB y desplaza los factores de transcripción E2F que normalmente son secuestrados por RB. De la misma manera que E6, las proteínas E7 de los virus de alto riesgo tienen una afinidad mayor a RB que las proteínas de los virus de bajo riesgo. De manera importante, el genoma del virus puede integrarse en el genoma de la célula huésped, siendo el lugar de integración aleatorio; sin embargo, cuando esto ocurre la secuencia del virus se interrumpe, lo cual evita la transcripción del represor vírico E2 y, por lo tanto, permite la sobreexpresión de E6 y E7. En resumen, los tipos de alto riesgo del virus del papiloma humano inactivan supresores de tumores claves, inducen la proliferación celular y evitan la muerte celular; de esta manera promueven muchas de las características del cáncer.

Conclusiones

El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo. A pesar del origen multifactorial del cáncer, los virus son un importante factor que colabora en su generación. El cáncer cérvicouterino y el hepático son los principales asociados a la actividad de un virus. El conocimiento de estas causas y mecanismos da origen a la creación de medidas de control, como es el caso de la generación de vacunas y otras medidas preventivas que pueden reducir los factores de riesgo, lo cual implica más retos por resolver en el caso de los cánceres con otro origen. La investigación de los mecanismos de acción de los virus, sistemas de detección en etapas cada vez más tempranas y mecanismos de prevención, entre otros, favorecerá a mejorar las estadísticas del cáncer, su tratamiento y sobre todo su prevención. En México, como en muchos otros países, se realiza investigación día con día para comprender de una mejor manera la relación entre el virus y el cáncer, y así colaborar al beneficio de la humanidad.

Francisco Alejandro Lagunas Rangel

Departamento de Genética y Biología Molecular, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional.

flagunas@umich.mx

Lecturas recomendadas

- Kumar, V., A. K. Abbas y J. C. Aster (2015), "Neoplasias", en *Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional*, 9.ª ed., Barcelona, Elsevier, pp. 265-340.
- Moore, P. S. y Y. Chang (2010), "Why do viruses cause cancer? Highlights of the first century of human tumour virology", *Nat Rev Cancer*, 10(12): 878-889.
- Shors, T. (2009), "Los virus y el cáncer", en *Virus. Estudio molecular con orientación clínica*, Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana, pp. 242-279.