

**NUEVAS PERSPECTIVAS para el
CANCER DE MAMA HUMANO a partir
de MODELOS EXPERIMENTALES**

Simposio Internacional
Academia Nacional de Medicina
Buenos Aires, 4 junio 1997

MEDICINA (Buenos Aires) 1997; (Supl II) 57: 19-20

RETROVIRUS Y CANCER DE MAMA

Introducción

CELIA E. COTO

Cátedra de Virología, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires

Los virus juegan en la vida del hombre un doble papel, por un lado son portadores de malas noticias: enferman; pero a la vez han facilitado el estudio de los procesos biológicos a nivel molecular. En este sentido, los retrovirus son los que, desde el descubrimiento de la transcriptasa reversa hace 25 años, se mantienen al frente de la Ciencia Biomédica ya que, por ejemplo, son los que han provisto de elementos clave para el entendimiento de los mecanismos de crecimiento normal y tumoral de las células.

Los retrovirus pueden transmitirse por la línea germinal, son los virus endógenos o provirus, pero también pueden ingresar al organismo por infección horizontal como virus exógenos. Tienen un modo único de asociación con su huésped con el que han co-evolucionado a través de millones de años insertándose en una especie aún antes de que ésta se especializara. Cientos de formas fósiles de estos virus se reconocen en el genoma de los mamíferos y su estudio evolutivo constituye un aspecto fascinante en el campo de la investigación. Esto no quiere decir que sólo persistan en los genomas retroelementos de estos virus "ancianos", también han ingresado en las células e insertado sus genes nuevos retrovirus y continuarán haciéndolo. La infección de la línea germinal es un evento raro y para justificar la frecuencia con que esto ocurre debe existir una fuerza selectiva poderosa que la favorezca. Este fenómeno no ocurre con todos los virus y el devenir de la interacción de un virus con un organismo huésped es el resultado del potencial del virus para evadir al sistema inmune.

Los virus que tienen la posibilidad de transmitirse de un huésped a otro, como por ejemplo el virus de la poliomielitis, replican en un individuo y cuando el organismo monta una respuesta inmune apropiada son eliminados. Otros virus, en cambio, como los virus Herpes tienen estrategias de replicación mixtas, producen infecciones agudas pero también persistentes, ya que escapan al sistema inmune acantonándose en forma de episomas en los ganglios, para reactivarse ante determinadas circunstancias. A los retrovirus que son específicos de especie, no les resulta ventajoso matar al huésped, sino que establecen infecciones de por vida, ya que les es vital para su sobrevivencia esperar, por lo menos, hasta que el huésped pueda reproducirse. Este es el caso del virus del tumor mamario murino (MMTV) que se transmite por la leche, y que produce cáncer de mama en los ratones.

Las estrategias de los virus para evadir el sistema inmune son varias y entre ellas podemos destacar la del HIV que se aloja en los linfocitos del huésped, o la de los Poxvirus, cuyo miembro más conocido es el virus de viruela, que codifican por receptores solubles de citoquinas similares a las que produce el huésped como respuesta a la infección. En este sentido el MMTV parece ser único en la forma que actúa sobre el mecanismo normal de amplificación de clones de células T del huésped. Tanto los provirus como los virus exógenos contienen en su RNA un gen superantígeno, *sag*. La proteína *sag* funciona como un antígeno normal de modo que, si se expresa en edad temprana, como provirus, se

elimina el clon de células T que puede frenar la expansión de las células B infectadas, que son las encargadas de transferir la infección desde su lugar primario en el intestino a la glándula mamaría.

El descubrimiento del virus MMTV realizado por Bittner ocurrió en 1936, quien demostró la transmisión del cáncer de mama de una cepa de ratón a otra mediante la leche. Posteriormente se describen otros virus causantes de leucemia en el ratón y tal como lo detalló la Dra. Pasqualini en su conferencia (pág. 3), llevó muchos años establecer una relación unívoca entre la infección de ratones con un agente transmisible y la producción de leucemia.

Una compleja y delicada tarea es en la que se embarcó la Sección Leucemia Experimental hace 40 años, en una lucha plagada de algunos éxitos pero sembrada de dificultades y desilusiones. La compleja biología de los retrovirus murinos necesitaba de herramientas más precisas que pudieran arrojar alguna luz sobre los procesos moleculares en los que los genes virales y los celulares se encuentran tan imbricados. Finalmente, los científicos produjeron dichas herramientas y hoy se dispone de una serie de técnicas que han permitido grandes avances en el conocimiento, a nivel molecular, de la replicación

de los virus y de la interacción con las células que los hospedan.

Es entonces, cuando asistimos a este Simposio parte del cuál ha sido dedicado al MMTV y nos encontramos que no sólo las exposiciones de los invitados extranjeros: la Dra. Susan R. Ross del Departamento de Microbiología de la Universidad de Pennsylvania y el Dr. Hans Acha-Orbea del Instituto de Bioquímica de la Universidad de Lausanne, Suiza, deslumbran por su calidad e interés, sino que la presentación de la Dra. Isabel Piazzon, bióloga de la Universidad de Buenos Aires y actual Jefa de la División Medicina Experimental del Instituto de Investigaciones Hemato-lógicas de la Academia Nacional de Medicina, impactó al auditorio por la claridad de exposición y por el nivel de las investigaciones realizadas. Si consideramos las magras condiciones económicas con las que trabajan los científicos de nuestro país, tenemos que celebrar la existencia de este grupo de investigación de elevado nivel intelectual, que seguramente debe superar tremendas dificultades para poder desentrañar este modelo experimental cuyo entendimiento constituye, según hemos aprendido, un aporte fundamental en favor de una de las más terribles batallas que libra el hombre, curar el cáncer.

...La recherche est un processus sans fin dont on ne peut jamais dire comment il évoluera. L'imprévisible est dans la nature même de l'entreprise scientifique. Si ce que l'on va trouver est vraiment nouveau, alors c'est par définition quelque chose d'inconnu à l'avance. Il n'y a aucun moyen de dire où va mener un domaine de recherche donné.

...La investigación es un proceso sin fin del cual nunca se puede decir cómo evolucionará. Lo imprevisto está en la naturaleza misma del emprendimiento científico. Si lo que se va a descubrir es realmente nuevo, entonces es por definición algo desconocido al inicio. No hay manera de predecir dónde llevará un proyecto de investigación determinado.

François Jacob

La souris, la mouche et l'homme. Paris: Editions Odile Jacob, 1997, p 25