

**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; 57 (Supl II): 92-93

**PALABRAS DE CLAUSURA**

*Reflexiones de un oncólogo clínico*

**PEDRO M. POLITI**

*II Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires*

Los organizadores ofrecieron a la audiencia una de esas infrecuentes oportunidades de exposición a lo que se llama "investigación de traducción" (*translational research*), en la que se intenta construir puentes entre el mundo básico y el clínico. La experiencia fue poderosa: los oncólogos clínicos estamos acostumbrados a los conceptos de iniciador y promotor en carcinogénesis, creemos a pie juntillas que el entorno hormonal es un importante factor de riesgo para el cáncer de mama, y para su evolución clínica, y nos esforzamos por incorporar la doble mecánica de los oncogenes y los genes supresores de tumores. Pero para un oncólogo lector de lo que su presupuesto y tiempo le permiten, la idea de un mecanismo *retroviral* de carcinogénesis mamaria estaba fuera de la cuestión. Al menos, hasta antes del simposio.

Como ante toda idea novedosa y atractiva, los planteos del no-entendido en el tema son frecuentemente similares: estos retrovirus (MMTV o su eventual homólogo humano) ¿son "pasajeros" o cumplen los postulados de Koch? en el mejor de los casos, ¿serían responsables (aún parcialmente), de *qué porcentaje* de los casos clínicos?

En otras palabras, las preguntas son muy simples: ¿están allí?, ¿qué son, realmente?, ¿qué hacen? y ¿qué significa esto, biológicamente hablando?

La Dra. Beatriz Pogo respondió a la primera pregunta en forma afirmativa: hallaron secuencias retrovirales (*env*) en 38,5% de 314 tumores primarios, versus 1,8% de 107 muestras de tejido mamario morfológicamente normal. La frecuen-

cia de hallazgo de estas secuencias *símil-env* fue mayor en pacientes con tumor mamario e historia familiar del mismo (85% de 53 casos), y en una pequeña muestra de tumores mamarios de pacientes embarazadas (8 de 10 tumores). Aunque menos relevante para la clínica, cabe mencionar que diversas líneas de carcinoma mamario humano (aunque no todas) contenían estas secuencias, en tanto que no fue posible detectarlas en un número de otras líneas humanas. Mediante la técnica de inmunofluorescencia e hibridización *in situ* (FISH), se detectó hibridización en cromosomas 1, 2, 5 y 16 de algunas líneas de carcinoma mamario humano. Se concluye que estas secuencias similares al *env* del MMTV están presentes en tumores mamarios humanos. Queda por evaluar si otras secuencias retrovirales son además detectables, y confirmar estos datos en un número mayor de pacientes (todas ellas sin tratamiento previo), con prolijo seguimiento clínico a largo plazo.

La naturaleza y el mecanismo de acción de estas secuencias retrovirales podrían inferirse en base a su marcada similitud con las del MMTV, un retrovirus murino que se transmite por la leche, infecta linfocitos B y luego T en las primeras semanas de vida, se integra en el genoma del huésped, modifica el reconocimiento del superantígeno y codifica señales de proliferación celular. Un punto importante a resolver, a fin de determinar en qué medida estos datos son aplicables a los tumores humanos, es definir si el *tipo histológico* de los tumores generados en roedores es similar al que predomina en humanos.



El Dr. José Russo exploró el problema desde otro ángulo: las características del "órgano blanco" que determinan susceptibilidad a factores carcinogénicos. En resumidas cuentas, los resultados del grupo del Dr. Russo indican que los lobulillos mamarios evolucionan con características morfológicas y funcionales claramente diferenciables en cuatro tipos. El tipo I representaría la etapa más incompletamente desarrollada, y el tipo IV, la mama lactante. El tipo I exhibiría mayor tasa de proliferación celular, mayor porcentaje de positividad para receptores a esteroides, y máxima sensibilidad a carcinógenos. En otras palabras, medidas que promoviesen diferenciación mamaria hacia tipos III y IV (ej. preñez), disminuirían el riesgo de cáncer de mama. El Dr. Russo postula que esta transición hacia etapas más diferenciadas se acompañaría de activación de genes que conferirían al lobulillo un status de *carcinógeno-resistente*. Esta línea de razonamiento es consistente con las hipótesis de generación de resistencia a múltiples drogas, mediadas por los genes *mdr-1* y similares, por lo que el planteo del Dr. Russo toma raíz en precedentes biológicamente muy estudiados.

¿Qué hacemos los oncólogos clínicos con estos datos? ¿Cómo nos beneficiamos del *insight* provisto por los investigadores básicos?

Podríamos colaborar de varias maneras:

1. participando en estudios de correlación clínica (aumentando el "n" de estudios como los de la Dra. Pogo) con nuestra contrapartida de datos clínicos prolijos para acompañar a especímenes tumorales;
2. incorporando estas hipótesis en estudios de observación o de intervención (léase quimioprevención del cáncer mamario o estudios similares);
3. simplemente, aceptando la invitación a abrir la mente y expandir los horizontes intelectuales, tal como se planteó en este Simposio;
4. entusiasmandonos para construir más puentes entre lo básico y lo clínico.

La mortalidad por cáncer en general, y la mortalidad global por cáncer de mama en particular, ha variado notoriamente poco en los últimos 25 años, al menos en EE. UU.<sup>1</sup> No podemos continuar desperdiciando esfuerzos. Personalmente, creo que sólo podrá acelerarse el progreso real con una fluida comunicación bidireccional entre el laboratorio y la clínica. Este Simposio fue un paso en esa dirección.

---  
1. Bailar JC III, Gornik HL. Cancer undefeated. *N Eng J Med* 1997; 336: 1569-74.

*It is ironic that even though we know so much more about the molecular nature of tumor antigens and the mechanism by which synthetic and recombinant vaccines generate immunity, our clinical results are not yet nearly so impressive as Jenner's original smallpox vaccine.*

Resulta irónico que a pesar que sabemos tanto acerca de la naturaleza molecular de las vacunas y del mecanismo según el cual vacunas sintéticas y recombinantes generan inmunidad, nuestros resultados clínicos distan mucho de ser tan impactantes como los de la vacuna original de Jenner contra la viruela.

Drew Pardoll

Cancer vaccines: A road map for the next decade.  
*Current Opinion in Immunology* 1996; 8: 619