

La búsqueda de causas infecciosas del cáncer humano. (*The Search for Infectious Causes of Human Cancer*)

Harald zur Hausen

A PROXIMADAMENTE un 20% de las neoplasias humanas están causadas por agentes infecciosos, incluyendo virus, bacterias y parásitos. Analizamos las causas por las que este hecho es de conocimiento relativamente reciente. Incluimos aportaciones epidemiológicas que permiten un mayor conocimiento de la existencia de nuevos agentes infecciosos posiblemente implicados en procesos linfoproliferativos, neoplasia mamaria y cáncer de colon junto a basaliomas de la piel o cáncer de pulmón entre personas no fumadoras.

En la actualidad hay un número de agentes infecciosos que están directamente considerados como causantes o al menos relacionados con algún tipo particular de cáncer. Aquí se incluye el virus de Epstein-Barr y el virus tipo Herpes 8, así como las familias del virus del papiloma de bajo y alto riesgo, junto con el virus de la hepatitis B y C junto con el recientemente identificado virus del polyoma humano tipo “Mer-

kel cell polyoma virus”. También un número indeterminado de retrovirus endógenos son sospechosos de originar cáncer. Junto a los virus se han identificado también bacterias cual es el *Helicobacter pylori* como contribuyente del cáncer gástrico e infecciones parasitarias como la del *Clonorchis sinensis* implicada en el carcinoma colangiocelular y hepatocelular en Tailandia y China. También hay que recordar que en los humanos existen diferencias importantes relativas a la infección con el virus del papiloma, ya que éste se encuentra fundamentalmente en la mujer relacionado con el carcinoma de cuello de útero.

Desde hace tiempo han existido dificultades para identificar los agentes infecciosos relacionándolos con la inducción del cáncer humano. Ya a principios del siglo XX se sospechó de la implicación del *Schistosoma* en el cáncer de vejiga en Egipto así como de ciertos helmintos en el cáncer de hígado en Oriente, si bien costó más de 65 años hasta poder confirmar que el virus de Epstein-Barr era el causante de linfomas y carcinomas nasofaríngeos humanos. Los avances en estas últimas tres décadas han sido más rápidos conociéndose en la actualidad que un 20 por cien de los cánceres humanos tienen un origen infeccioso.

Motivos que han dificultado este conocimiento:

- El largo tiempo de latencia necesario para desarrollar una neoplasia (20-40 años) aunque existen excepciones.
- Salvo raras circunstancias no se produce la síntesis del agente infeccioso dentro de la célula cancerosa.
- La mayoría de los agentes causantes de cáncer son muy ubicuos en la especie humana y solo una pequeña parte de la población infectada desarrolla cáncer.
- La transformación maligna implica la aparición de mutaciones en la célula huésped o en el genoma viral.
- La mayoría de los agentes mutagénicos son de orden químico o físico. Ello facilita la selección de mutaciones específicas en determinadas células aunque frecuentemente actúan asociándose a agentes cancerígenos de naturaleza infecciosa.
- Ciertos agentes infecciosos son cancerígenos indirectos sin que sus respectivos genes persistan en las células malignizadas (*HIV*, *Helicobacter pilori*, *Schistosoma hematobium* *hepatitis B o C*).

Los estudios epidemiológicos han proporcionado valiosos datos para el hallazgo exitoso como son los

casos de la coincidencia geográfica de lesiones infecciosas particulares como la hepatitis B y el cáncer de hígado que llevó a la sospecha de existir relación entre ambas patologías. A ello también se ha unido el descubrimiento de carcinógenos químicos implicados en el cáncer de hígado localizados en las mismas áreas geográficas.

Existen también nichos regionales para determinados tipos de neoplasias, como es el caso del linfoma de Burkitt localizado en el África ecuatorial, que representa el ejemplo más ilustrativo de esta patología, al asociarse condiciones climáticas y altitud geográfica con infecciones endémicas en la población con alta incidencia en paludismo por el *Plasmodium falciparum*. En consecuencia, se ha especulado que el mismo artrópodo podría ser también el vector del virus. El carcinoma nasofaríngeo que tiene una alta incidencia en el Sudeste Asiático es también otro ejemplo. Lo mismo ocurre con la leucemia T del adulto que presenta una alta incidencia en las costas del sur de Japón. También es el caso de los colangiocarcinomas por su alta incidencia en el sudeste de Tailandia o el carcinoma de vejiga tan frecuente en el Delta del Nilo en Egipto. Aunque sujetos a especulación se sospecha que todos ellos tendrían un origen infeccioso.

La dependencia de ciertos cánceres con contactos sexuales es otro motivo importante de análisis. Dejando a un lado los conocidos cánceres de los deshollinadores descritos en Inglaterra en el siglo XVIII, los estudios de Rigoni-Stern en Verona en 1842 señalaron la posibilidad de que el cáncer de cuello de útero estuviera relacionado con el mantenimiento de relaciones sexuales. Se tardaría más de 140 años hasta identificar que una infección viral sería la causa de este carcinoma en la mujer. Estos mismos estudios han permitido establecer relación adicional con el cáncer anogenital y cánceres orales causados por la misma infección viral.

Nuevos estudios epidemiológicos también han permitido conocer un número de **cánceres relacionados con la inmunosupresión**, factor condicionante de la activación de ciertos virus oncógenos como son los linfomas causados por el virus de Epstein-Barr, el sarcoma de Kaposi relacionado con el virus herpes tipo 8 y el carcinoma de Merkel de la piel relacionado con el virus del polyoma humano. No se ha encontrado relación con la infección del virus del polyoma y el cáncer de cuello de útero, pero sí se conoce que algunos tipos específicos de verrugas aparecen con frecuencia en enfermos inmunodeprimidos.

Es interesante conocer los mecanismos por los que se produce esta activación viral en enfermos transplantados de riñón, o en enfermos portadores del virus HIV con una incidencia que puede ser hasta 200 veces superior al resto de la población.

Aunque el cáncer cervical no es dependiente de esta inmunodeficiencia, es interesante ver cómo solo el 50% del cáncer de vulva y el de pene tienen una reconocida dependencia con el HPV, produciéndose la aparición de los mismos en edades más tardías de la vida, lo cual hace suponer que tienen una distinta etiología causal, posiblemente motivada por virus de otra naturaleza entre los que se podrían encontrar otros tipos de virus HPV o incluso del tipo Polyoma.

También es interesante constatar la incidencia disminuida de numerosos cánceres humanos cuando el enfermo sufre una inmunodepresión, lo cual sugiere que este proceso tendría un efecto protector frente a determinadas neoplasias como el cáncer de mama, próstata, testículo, ovario y del sistema nervioso central.

El cáncer de mama merece una atención particular, ya que no parece influenciado por la inmunodeficiencia tanto en el ratón como en la mujer. En el ratón hay una presencia directa de oncogenes tipo MMTV

(mammary tumor virus) con presencia de partículas virales en la leche materna, a través de las que alcanzarían a los recién nacidos vía placas de Peyer intestinales, despertando una respuesta inmune que condicionaría una tolerancia inmune con depleción de linfocitos T.

En la mujer el proceso podría desencadenarse mediante retrovirus endógenos (HERV) silentes, pero presentes en el genoma y que podrían activarse mediante otros virus. Especial atención merece el HERV-K capaz de codificar partículas virales completas aunque no infecciosas. Estos y otros datos disponibles hacen factible pensar que determinados retrovirus endógenos podrían jugar un papel importante en la génesis del cáncer de mama humano.

El carcinoma basocelular iniciado sobre las cicatrices postvacunales ofrece otro modelo interesante para establecer una posible influencia causativa del cáncer por agentes infecciosos. Se han descrito basaliomas, pero también otras neoplasias como melanomas, dermatofibrosarcomas, fibrohistiocitomas malignos ectra que se pueden iniciar sobre cicatrices postvacunales de la viruela. Es posible considerar la coinfección del las vacunas empleadas para

la escarificación con otros virus bovinos que hubieran sido inoculados en los vacunados al mismo tiempo que el virus atenuado de la viruela. El largo tiempo de latencia (unos 20 a 60 años) se explicaría por el largo tiempo de latencia que estos virus precisan para activarse en el huésped, así como la necesarias mutaciones producidas en las células inflamatorias crónicas de la cicatriz.

Las neoplasias hematológicas son otra fuente de conocimiento de la posible relación entre procesos infecciosos y leucemias

Disponemos de conocimientos sobre posibles factores de riesgo que tienen carácter protector o incidirían en el desarrollo de leucemias.

Paradójicamente, tendría un efecto protector el pertenecer a un estatus social bajo, habiendo sufrido infecciones repetidas durante la infancia, dentro de familias numerosas, habiendo recibido lactancia materna más de 6 meses o incluso perteneciendo a familias numerosas con condiciones higiénicas deficientes. Por contra un mayor riesgo se produce en sujetos que no sufrieron muchas infecciones infantiles, pertenecientes a un status social alto o viviendo en ambientes rurales con granjas de ganado vacuno.

También hay que considerar como factor de riesgo el ser portador prenatal de alteraciones cromosómicas.

Hay diversas hipótesis que tratan de razonar estos hallazgos epidemiológicos. En primer lugar una escasa exposición a infecciones durante los primeros años de vida produciría una maduración insuficiente del sistema inmune mientras que un aumento de las mismas se asociaría a un bloqueo de la carga de agentes leucemiantes, gracias a el aumento de la producción de interferón. Otro motivo de riesgo sería posible como consecuencia de converger poblaciones rurales con escasa exposición a agentes leucemiantes con poblaciones urbanas portadoras de los mismos. Sin duda es evidente que un mayor tercer factor de riesgo es el ser portador de translocaciones cromosómicas que motivan una inestabilidad genética añadida.

Cánceres relacionables con una potencial transmisión de gérmenes entre animales y hombres que afectaría potencialmente a carcinomas de colon

El consumo alto de carne vacuna roja está relacionado con el cáncer de colon y potencialmente también con el cáncer de mama. La mayoría de las cau-

sas desencadenantes se atribuyen a factores relacionados con la dieta ya que hay evidencias de existir relación entre la incidencia de cáncer colorrectal y mamario con el consumo de carne vacuna roja. Disponemos de datos demostrativos como es la presencia elevada de agentes químicos del tipo de los N-nitroso compuestos y tioles así como aminas heterocíclicas e hidrocarburos policíclicos que se liberan como consecuencia de la elaboración de la carne roja. Sin embargo el consumo de carne blanca no estaría relacionado con el cáncer de colon aunque se prepare de manera análoga a la anterior y se liberen también compuestos químicos tóxicos. Además, en países donde el consumo de carne es muy bajo como en la India o se consume carne de cordero o aves (varios países árabes) el índice de cáncer colorrectal también es bajo. Abunda en ello el haberse detectado aumento de este cáncer en países como Japón (1970), donde tras la Segunda Guerra Mundial, así como tras la Guerra de Corea (1990) ha habido aumento del consumo de carne de vacuno y cerdo. En estos países se hizo muy popular el consumo de carne casi cruda (ejemplo son el shabu-shabu, korean yukhoe y el yukke japones). Existe pues una diferencia importante que no depende exclusivamente del tipo de sustancias químicas liberadas durante la preparación de la carne, sea vacuno, porcino o de ave. Estas obser-

vaciones permiten suponer la presencia de uno o varios agentes termorresistentes, potencialmente virus oncógenos bovinos, que pudieran contaminar la preparación de la carne causando infecciones latentes del tracto colorrectal. De esta forma se produciría una acción sinérgica combinando factores cancerígenos químicos liberados durante la cocción con la contaminación por agentes infecciosos víricos.

La carne roja es condimentada de modo que en su porción central, raramente se superan las temperaturas de 55-65 grados centígrados. Determinados virus bovinos resisten estas temperaturas como es el caso de los virus del papiloma y del polyoma que podrían infectar estos alimentos ya que se han detectado sus antígenos circulantes en el suero de estos animales.

Se conoce que diversos miembros de la familia del virus del polyoma, aun no siendo oncógenos en los animales portadores, se revelan como cancerígenos en tejidos heterólogos. En la actualidad se han detectado seis genotipos distintos de virus del polyoma en la especie humana y alguno de ellos podría tener un papel cancerígeno en el colon así como en el pulmón siendo responsables del mecanismo desencadenante de estos cánceres.

Terminamos insistiendo que en la actualidad algo más de un 20% de los cánceres están relacionados con causas infecciosas, habiendo estudios epidemiológicos que sugieren que esta incidencia tenderá a aumentar en el próximo futuro. Hay que tener en cuenta que incluso aquellos cánceres cuyos mecanismos genéticos están bien establecidos, pueden también encontrarse influenciados por otras modificaciones de la interrelación genoma-huésped, donde estén implicados agentes infecciosos.

Numerosas neoplasias de incidencia elevada son candidatas a estar influenciadas por virus, tal es el caso de las leucemias linfoblásticas de la infancia, el linfoma de Burkitt, los linfomas de Hodgkin-virus de Epstein-Barr negativos, los carcinomas basocelulares de la piel, incluso ciertos cánceres de mama, pulmón y colorrecto.

Añadamos finalmente que existen evidencias de que algunas neoplasias infantiles frecuentes, además de las ya señaladas, como son los neuroblastomas y los tumores del sistema nervioso central, revelan peculiaridades epidemiológicas compatibles con la interacción específica entre reorganizaciones cromosómicas e infecciones prenatales.

Aunque todavía parezcan hipotéticas estas propuestas todas son posibles de verificación experimental. Si solo uno de estos supuestos resultara correcto, tendrían enormes implicaciones para la prevención, diagnóstico o incluso para la terapéutica de la respectiva neoplasia.

En la conferencia presentamos evidencias que dan soporte a estas observaciones.