

ARTÍCULOS ORIGINALES

Agentes infecciosos y cáncer

*Henry Hanssen, MSc, PhD**

Introducción

El propósito de la siguiente revisión temática, es el de proporcionar a los profesionales y estudiantes de las ciencias biomédicas una visión clara y objetiva acerca de la relación entre infección, proliferación celular y transformación maligna; en otras palabras entre la relación de algunos agentes infecciosos y el cáncer.

Actualmente es reconocido y bastante aceptado, que el cáncer surge como resultado de una múltiple secuencia de eventos genéticos, los cuales ocurren en poblaciones de células pluripotenciales, reconocidas con el nombre de “*Stem Cells*”; o células madre. Se sabe también que la replicación del DNA o ADN (Ácido Desoxirribonucleico), ocurre con una increíble fidelidad en la copia de sus cadenas, donde muy raramente ocurren errores[1].

Basados en estos presupuestos, el riesgo de cáncer puede ser incrementado por un agente que actúe directamente sobre el ADN, causándole una mutación e incrementando el número de sus replications u ocasionando ambas circunstancias.

Hoy se conoce que algunos organismos infecciosos, tienen la propensión de causar ciertos estados de enfermedad en los cuales ocurre un incremento de la proliferación ce-

lular por períodos prolongados de tiempo. Esta proliferación es inducida por procesos de necrosis con subsiguiente regeneración de los tejidos, a la mitogénesis directa o a un bloqueo en la capacidad de diferenciación celular. Desde luego que una interacción entre carcinógenos genotóxicos en situaciones específicas puede aumentar el riesgo de carcinogénesis de los procesos infecciosos[2].

Es importante considerar que los efectos directos e indirectos de estos agentes infecciosos en los procesos de carcinogénesis ofrecen una oportunidad para su prevención, bien sea mediante un oportuno tratamiento de la infección o mejor aún a través de una vacuna contra la infección inicial por el agente infeccioso o microorganismo.

Infección, proliferación celular y transformación maligna

El cáncer es una enfermedad devastadora y a su vez es una causa importante de muerte en muchos países del mundo. Los avances en el diagnóstico temprano del cáncer y el

* Profesor de microbiología ambiental. Programa de ingeniería ambiental. Facultad de Ingeniería. Universidad Autónoma de Colombia. Bogotá, D.C., febrero de 2006.

tratamiento de varios tipos de cáncer son ampliamente reconocidos. Sin embargo, la prevención continúa siendo la mejor oferta para reducir su incidencia y mortalidad.

En Estados Unidos el tabaquismo expresado en el consumo de cigarrillo, es la más importante causa de cáncer, no sólo del pulmón, sino de otros tejidos tales como la laringe, cavidad oral y la vejiga urinaria. Adicionalmente han sido identificados otros factores etiológicos como causantes de ti-

pos específicos de cáncer. Estos factores comprenden; la nutrición, las hormonas, el etanol y sustancias químicas ambientales. En la última década se ha evidenciado que varias enfermedades infecciosas contribuyen significativamente al desarrollo de ciertos tipos de cáncer.

Los principales agentes infecciosos relacionados con el incremento del riesgo por ciertos tipos de cáncer[3], se señalan en la tabla que a continuación se presenta:

Tabla 1
Agentes infecciosos y cáncer

Tipo de agente infeccioso Virus	Cáncer relacionado Desorden
<ul style="list-style-type: none"> • Virus de papiloma humano • Virus de Epstein - Barr • Virus de herpes humano tipo - 8 (HHV8) • Virus de hepatitis B • Virus de hepatitis C • Oncovirus humanos tipo C 	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma escamo - celular • Enfermedades linfoproliferativas • Carcinoma nasofaríngeo • Sarcoma de Kaposi • Desórdenes linfoproliferativos • Carcinoma hepatocelular • Leucemias de células T • Linfomas
Tipo de agente infeccioso Hongos	Cáncer relacionado Desorden
Toxinas de ciertos hongos: <ul style="list-style-type: none"> • Aflatoxinas • Ochratoxinas 	<ul style="list-style-type: none"> • Tumores hepáticos
Tipo de agente infeccioso Parásito	Cáncer relacionado Desorden
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Schistosoma haematobium</i> • <i>Schistosoma manzoni</i> • <i>Schistosoma japonicum</i> • <i>Opistorchis viverini</i> • <i>Opistorchis sinensis</i> • <i>Opistorchis felineus</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Cáncer de vejiga • Cáncer de colon • Cáncer biliar
Tipo de agente infeccioso Bacterias	Cáncer relacionado Desorden
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Helicobacter pylori</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Linfomas extranodales • Cáncer de colon • Adenocarcinoma gástrico
Observaciones Otros agentes infecciosos	Cáncer relacionado Desorden
<ul style="list-style-type: none"> • Virus de inclusión citomegálica • Virus de herpes simples (tipos 1 y 2) • Adenovirus humanos 	<ul style="list-style-type: none"> • Cáncer renal • Cáncer cervical • Cáncer de orofaringe

Carcinogénesis y proliferación celular

El descubrimiento en 1953 de la estructura del ADN y la transmisión de la información genética a las células hijas, llevó a poner en evidencia, que las alteraciones relacionadas con la carcinogénesis, definitivamente implican cambios en el ADN. En las últimas cuatro décadas, se ha acumulado evidencia suficiente que sustenta la hipótesis, de que el cáncer es causado por alteraciones en genes específicos.

Estos genes han sido identificados como pertenecientes a dos clases fundamentales[4]:

- Los oncogenes son genes que actúan de una manera dominante.
- Los genes supresores de tumores (*Tumor Supresor Genes, TSG*), son genes que requieren daños en los dos alelos de un determinado gen, y son consistentes con una forma recesiva de expresión.

Se mencionó anteriormente que la replicación del ADN, ocurre con un extraordinario grado de fidelidad, pero esta fidelidad no es del 100%. La rata o tasa de error por cada replicación del ADN en células humanas[5], que contienen 3×10^9 (tres x diez a la novena potencia), número de pares de nucleótidos o bases, es el rango de aproximadamente un error por célula, por cada replicación.

Las alteraciones ocurren más frecuentemente durante la replicación del ADN o en la fase S del ciclo celular y con menor frecuencia en los períodos entre cada replicación del ADN. Debido a que la replicación del ADN conlleva pequeñas ratas de error, pueden ocurrir alteraciones en los genes relacionados con el desarrollo de cáncer, incrementándose el riesgo de que una determinada célula, pueda transformarse en célula tumoral y eventualmente desarrollar-

se en una forma de cáncer. Éstos son llamados cánceres originados en un solo tipo de células o cánceres de proliferación uniclonal.

Teniendo en cuenta que la replicación del ADN no se lleva a cabo a un 100% de fidelidad y que el cáncer es ocasionado por múltiples alteraciones en el ADN; entonces quedan solamente dos vías a través de las cuales, un determinado agente químico o físico (como la radiación), o un agente infeccioso pueden intervenir para aumentar el riesgo de llevar una sola célula a la transformación maligna. Es decir, estos agentes pueden dañar directamente el ADN, como ocurre con las sustancias químicas genotóxicas o con la radiación, o en segunda instancia, pueden aumentar incontroladamente el número de replicaciones del ADN, como ocurre con las hormonas o los organismos infecciosos.

La proliferación celular compromete las poblaciones de células “STEM”

Investigaciones relativamente recientes sustentan el hecho de que hay otros factores comprometidos en la asociación de la proliferación celular y la carcinogénesis. Estos factores están relacionados con las alteraciones en la replicación del ADN, en células pluripotenciales de un determinado tejido. A estas células se les reconoce como “*Stem Cell Population*”. En términos mucho más precisos a estas células, se les reconoce como aquellas células capaces de remplazar o repoblar un tejido que ha sido dañado. Estas células han sido particularmente bien definidas en los tejidos hematopoyéticos.

El modelo de carcinogénesis hasta ahora aquí considerado, implica que cualquier individuo o persona que viva una larga vida, todos desarrollarán un cáncer de un tipo u otro, debido a que los errores en la replicación del ADN, ocurren constantemente y se acumulan con el tiempo. Sin embar-

go, estos errores son eventos extraordinariamente raros y una posibilidad de que múltiples eventos ocurran simultáneamente en una misma célula es raro y de bajas posibilidades en la vida de un individuo. Por lo tanto, la hipótesis de que la mayor parte de los tipos de cáncer en los humanos se originan en forma secundaria al impacto e influencias de factores ambientales es un concepto de gran validez.

Tipos de daño celular

Recientemente se ha demostrado que los errores en la replicación ocurren por una variedad de mecanismos, diferentes a los propios procesos endógenos que ocurren en las células[6]. Estos procesos se presentan en la tabla 2.

Tabla 2
Tipos y mecanismos bioquímicos de carcinogénesis en el daño del DNA
tipo de daño identificado

• Daño oxidativo
• Depuración y depiriminación
• Alkilación inapropiada
• Interacción del óxido nítrico con el ADN
• Formación exocíclica aductiva
• Defectos en la reparación de las bases mal apareadas

* Otros tipos de daño están en proceso de análisis.

Tipos y mecanismos bioquímicos de carcinogénesis en el daño del ADN

Daño oxidativo por sustancias ROS (reactive oxygen species)[7]

Son varios los agentes oxidantes capaces de causar daños genotóxicos y quizás entre los más importantes se encuentran los oxidantes derivados del superóxido. Las moléculas de O₂·-, formadas durante el proceso respiratorio y liberadas dentro de los fagolisosomas o liberadas al medio extracelular, pueden reaccionar con el H₂ para formar peróxido; H₂O₂, sustancia mucho más oxidante que el O₂·- y a su vez capaz de reaccionar con el óxido nítrico (NO·). Estas sustancias fuertemente oxidantes, pueden reaccionar con metales de transición, tales como, el hierro férrico (Fe³⁺) y el cobre bivalente cuproso (Cu²⁺), los cuales pueden estar ligados al ADN. Si estos metales son oxidados se forman radicales ferrilos y perferrilos[8], los cuales son capaces de producir daños extensos al ADN de las células de mamíferos.

En la tabla 3 que se presenta a continuación, se establece una lista de los principales oxidantes a los cuales se les ha probado genotoxicidad, así como su patrón de mutación.

Tabla 3
Principales oxidantes y mecanismo de acción de genotoxicidad

Sustancia o compuesto químico	Mecanismo de acción
• Superóxido (O ₂ ·-)	• Causa transiciones de citosina a timina
• Peróxido de hidrógeno (H ₂ O ₂ ·-)	• Causa transiciones dobles CC (citosina) a TT (timina)
• Radical oxidrilo (OH·-)	• Causa transiciones dobles CC (citosina) a TT (timina)
• Ácido hipocloroso (HOCl)	• Causa transversión G - T guanina timina
• Oxígeno simple (O·-)	• Causa transversión G - T guanina timina
* Todas son sustancias ROS.	
* ROS (Reactive Oxygen Species)	

A las anteriores sustancias se les reconoce con el nombre de sustancias ROS (Reactive Oxygen Species), (especies oxígeno reactivas). Estas sustancias ROS causan un extenso daño oxidativo a las bases y al azúcar (desoxirribosa) del ADN. De la acción de estas sustancias se obtienen modificaciones del ADN en por lo menos 30 (treinta), variaciones identificadas, donde las principales son:

- 8 - Hidroximetil 2 - deoxiguanosina (8HdG)
- Timidina glicol (TGly)
- 5 - Hidroximetil 2' - deoxiuridina (5HmdU)

Estos mismos productos se han identificado como consecuencia del daño del ADN, por acción de la radiación.

Sustancias oxidantes tipo RNOS
(*reactive nitrogen oxide species*)

Otro tipo de sustancias importantes desde el punto de vista genotóxico son las llamadas sustancias RNOS (*reactive nitrogen oxide species*); (*especies óxido nitroso reactivas*), para las cuales su genotoxicidad ha sido plenamente demostrada[9, 10].

Las sustancias RNOS, tienen por lo general la propiedad de deaminar las bases del ADN, que contiene grupos aminocíclicos. La tabla 4, presenta los principales ejemplos de estos mecanismos.

Tabla 4
Principales oxidantes y mecanismo de acción de genotoxicidad

Sustancia o compuesto químico	Mecanismo de acción
• N2O3 trióxido de nitrógeno	• Deamina la citosina C a uracilo U
• HNO2 ácido nitroso	• Deamina la adenina A a hipoxantina
• N2O3 y HNO2	• Deaminan la guanina G a xantina
• N2O3 y HNO2	• Deaminan la 5 - metil citosina a timina T
* Actualmente se analizan otros compuestos RNOS.	

Otras sustancias oxidantes de importancia genotóxicas[11, 12]

Principalmente estas sustancias son:

- Los peroxinitritos → inducen rupturas del ADN
- Los peroxinitritos → producen deleciones (pérdida de bases del ADN)
- Los peroxinitritos → producen inserciones de bases equivocadas en el ADN
- Los peroxinitritos → producen mutaciones puntuales, múltiples en Tandem

Algunos productos de oxidación de los lípidos son capaces de reaccionar con el ADN, formando entrecruzamientos de las bases y ocasionan también transiciones en las bases; por ejemplo:

- Transiciones citosina C-----Guanina G
- Transiciones guanina G-----Timina T

En resumen, se puede concluir que las sustancias ROS RNOS y los productos secundarios derivados de ellas; son todos mutagénicos y citotóxicos. Los productos de oxidación de los lípidos, no solamente dañan el ADN, sino que producen también

lesiones premutagénicas, así como son sustancias quimioatrativas de las células inflamatorias. De otra parte sustancias oxidativas como los tioles o la nitración de los residuos de aminoácido - tirosin, llevan a la injuria y muerte celular, induciendo la proliferación celular.

Interacción de sustancias químicas genotóxicas y las infecciones

Como se mencionó anteriormente, el riesgo de cáncer puede aumentarse por un incremento en el número de replications del ADN. Varios organismos pueden actuar dañando el ADN celular durante la replicación. Asimismo, una buena cantidad de sustancias químicas y agentes físicos pueden lesionar el ADN. Por ejemplo las sustancias ROS y RNOS; así como la radiación ultravioleta y los rayos X. Existe un sinergismo importante entre el daño directo del ADN y la proliferación celular.

Daño del ADN ----> incremento del número de replications ----> proliferación celular ----> cáncer

Este sinergismo ha sido demostrado en China, para el caso de los virus de hepatitis B y hepatitis C, en asociación con la exposición a altos niveles de aflatoxinas, una micotoxina, altamente mutagénica y carcinogénica, para el ADN; cuando son transformadas a sus formas intermedias[13, 14].

El riesgo de sufrir hepatoma es 2.5 veces mayor en personas expuestas a la aflatoxina (exposición de 1.000.000 de nanogramos (ng)/por kilogramo de peso corporal/día), comparado con el riesgo de aquellas personas que no se han expuesto a la aflatoxina[15].

Este masivo incremento del riesgo refleja la sinergia entre los dos tipos de agentes

de riesgo en la carcinogénesis de individuos expuestos a ambos factores: (1) El virus, (un potente y persistente estímulo proliferativo) y (2) Niveles altos de aflatoxina (un estímulo del daño del ADN).

Esta sinergia también sido demostrada en mujeres con infección por el virus de papiloma humano (HPV) y a la vez fumadoras de cigarrillo. El humo del cigarrillo contiene grandes cantidades de químicos, que son activados metabólicamente a intermedios reactivos como las nitrosaminas o los compuestos hidrocarburoados policíclicos aromáticos que son mutagénicos y carcinogénicos[16].

Casi todas las mujeres que desarrollan cáncer cervical, están infectadas con el (HPV); un potente y persistente estímulo proliferativo y particularmente en aquellas mujeres concomitantemente asiduas fumadoras de cigarrillo; un potente y fuerte estímulo de daño en el ADN. Ellas tienen un riesgo incrementado de desarrollar cáncer cervical, comparadas con las mujeres que solamente tienen uno de estos factores[17].

Mitogénesis, inmunodeficiencia y vigilancia inmunológica

Las infecciones no solamente causan necrosis y muerte celular sino que inducen directamente a las células hospederas a una división apresurada. En muchas circunstancias esta influencia directa de los agentes infecciosos en la proliferación celular, depende de las deficiencias del sistema inmune en el hospedero. Varias investigaciones han demostrado que los huéspedes inmunocomprometidos, quienes sufren una mayor incidencia de cáncer[18].

Varias infecciones también han demostrado que la pérdida de la habilidad del sistema inmunológico por reconocer antígenos superficiales de tipo humoral expresados en las células transformadas, es un factor per-

misivo y favorable a la carcinogénesis[19]. Se sabe también que varios agentes virales y también varios agentes químicos causan inmunosupresión. La destrucción del sistema de vigilancia inmunológica es al parecer el mecanismo más efectivo para explicar, la forma como estos agentes son capaces de inducir malignidad.

Los oncogenes y los genes supresores de tumores (TSG)

Casi todos los tumores expresan genes cuyos productos son necesarios para la transformación maligna o el mantenimiento de un determinado fenotipo celular maligno. Se han identificado varios de estos genes y con frecuencia se caracterizan por ser formas alteradas de genes celulares normales que controlan la proliferación y diferenciación celular.

La proliferación incontrolada de células cancerosas, resulta de cambios en las funciones, básicamente de dos tipos de genes: los oncogenes y los genes supresores de tumores (tsg). Los oncogenes pueden ser alterados por mutaciones, deleciones o translocaciones cromosómicas para formar oncogenes cuyos productos poseen actividad transformante. Adicionalmente la integración de material genético viral a protooncogenes celulares normales, puede dar origen a productos estructuralmente anormales con actividad oncogénica. Los genes supresores de tumores codifican también proteínas celulares necesarias para el crecimiento y diferenciación celulares normales y las mutaciones de estos genes pueden dar lugar a productos no funcionales lo que conduce a la transformación maligna.

El cambio más común y conocido de los oncogenes; asociado al cáncer humano es aquel conocido como: ras. El gen c ras codifica por una pequeña proteína, que se constituye en un elemento importante en la vía a

través de la cual las señales extracelulares de los factores de crecimiento son transmitidas hasta el núcleo celular para controlar la expresión genética. Las células se vuelven cancerosas cuando el patrón normal de un oncogén, se trastorna a través de una mutación. Una mutación en el gen ras conduce a una permanente e incontrolada división celular, independientemente de si ésta división es apropiada o no.

Se puede considerar a esta alteración celular como un caso de rebelión permanente. Las células se olvidan de su deber patriótico, que es el de servir a las células germinales (Stem), y se ponen a reproducirse. Cada día por diferentes causas, una célula que rompe filas y empieza a dividirse otra vez de forma irresistible. Si la célula no logra detenerse, al resultado lo llamamos cáncer.

Normalmente se la puede detener, los humanos y muchos animales estamos dotados de una complicada serie de interruptores que las inducen a suicidarse en el caso de que se volvieran cancerosas. El más famoso e importante de estos interruptores, y posiblemente el gen humano del cual más se ha hablado desde su descubrimiento en 1979[20], es el **p53**, situado en el brazo corto del cromosoma 17. Inicialmente se pensó que p53 era un oncogén, pero posteriormente se admitió que p53 era un gen supresor de tumores. Su identificación y la prueba de su funcionalidad tienen connotaciones de espectacularidad. Su descubridor David Lane y su colaborador Peter Hall, con el objetivo de probar si p53 era un gen supresor de tumores se idearon un experimento “voluntario en humanos”, donde ellos eran los principales actores.

Hall marcó uno de sus brazos, reiteradamente con una dosis de irradiación y Lane tomó biopsias, a lo largo de dos semanas sucesivas. Como consecuencia del daño producido por la radiación, el nivel de p53, la proteína fabricada por el gen, aumentó en

forma espectacular, clara evidencia de que el gen respondía al daño causante del cáncer. La mutación del **gen TSP 53 (Tumor Suppressor Protein 53)**, es casi el rasgo determinante de un cáncer mortal; en un 55% de todos los cánceres humanos, el gen TSP 53 está inutilizado. La proporción aumenta a más de un 90% en los cánceres de pulmón. Las personas que heredan una versión defectuosa de TPS 53 de las dos que heredan tienen una posibilidad del 98% de desarrollar cáncer a una edad temprana.

El gen TPS 53 visto de cerca

El gen p53 tiene una longitud de mil ciento sesenta y nueve “letras” o bases y codifica la receta de una proteína sencilla, la p53, que por lo general otras enzimas digieren rápidamente, de modo que tan sólo tiene una vida media de 20 minutos. En estas condiciones, la p53 es inactiva. Pero cuando se recibe una señal, la producción de la proteína aumenta rápidamente y su destrucción casi se detiene. La naturaleza de esta señal es todavía misteriosa, pero parte de ella es un daño sufrido por el material genético ADN.

De una manera u otra los fragmentos de ADN roto advierten a la p53. Como si fuera una brigada de reacción inmediata, la molécula acude al lugar de los hechos, es decir, hacia las células descontroladas o “transformadas” y se hace cargo de ellas. La p53 le dice a la célula alterada, que haga una de dos; o bien que detenga la proliferación, deje de replicar su ADN y haga una pausa hasta que esté reparada, o bien que se suicide.

No es sorprendente que la p53, se haya ganado el nombre de: “Guardián del genoma”. El gen TPS 53 parece codificar por un bien mayor de las células, es como si fuera la cápsula suicida presente en la boca de cada célula, la cual se activa cuando la célula decide rebelarse. A esta forma de suicidio se le conoce con el nombre de:

apoptosis, palabra derivada del griego que significa la caída de las hojas en otoño. Es el arma más importante contra el cáncer presente en el cuerpo humano. A la apoptosis también se le conoce con el nombre de: “muerte celular programada”[21].

Apoptosis o muerte celular programada

En realidad la apoptosis es tan importante que cada vez más se pone de manifiesto en los tratamientos terapéuticos contra el cáncer. En realidad éstos surten efecto debido a la apoptosis. La muerte celular programada ocurre por un proceso de apoptosis que se caracteriza por una condensación del núcleo celular y fragmentación, vesiculación de la membrana, contracción celular y eliminación de las células muertas por fagocitosis.

La radioterapia y la quimioterapia, estimulan la apoptosis. Mientras el gen p53 no esté mutado siempre hay una esperanza. Desafortunadamente los tumores más intratables, melanoma, pulmón, colesterol, vesícula colorrectal y próstata, son normalmente aquellos donde el gen p53 ya está mutado. En ciertos tipos de tumores de mama resistentes a la quimioterapia, ocurre la misma situación el gen p53 está inutilizado. Examinando si el gen p53 ya está inutilizado, los médicos deberían poder decir con antelación si la quimioterapia surtirá efecto. Si no, entonces al paciente y a su familia se les puede ahorrar el sufrimiento y las falsas esperanzas que hoy en día son características de los últimos meses de vida de este tipo de pacientes[22].

Una vez más la selección natural ha elegido un método para resolver un problema. La apoptosis tiene otros cometidos además de eliminar células cancerosas. También es útil en la lucha contra las infecciones. Si una célula detecta que ha sido infectada por un virus, puede suicidarse por el bien de todo el organismo. Existen claros indicios de que algunas células hacen exactamente esto.

También hay pruebas de que algunos virus, pueden evitar que esto ocurra, como es el caso del virus de Epstein - Barr, la causa de la fiebre glandular o la mononucleosis infecciosa, dicho virus contiene una proteína de membrana latente cuya función parece ser la de atajar cada tendencia al suicidio que muestre la célula infectada. El virus de papiloma humano, causa el cáncer cervical, lleva dos genes, que tienen la misión de inactivar el gen p53 y otro gen supresor de tumores.

Genética, oncogenes y apoptosis

Los virus RNA tumorales, también llamados retrovirus, proporcionan la mejor evidencia de que los factores genéticos, juegan un papel importante en el fenómeno de carcinogénesis. Los retrovirus poseen tres genes principales: El gen env; gen gag y el gen pol. El gen env, así como el gen gag codifican por proteínas estructurales y el gen pol codifica por la transcriptasa inversa[23].

La enzima transcriptasa inversa es muy importante ya que le permite a los virus fabricar una copia de DNA a partir de su propio RNA; y de esta forma puede ser incorporado al genoma de las células huéspedes que ellos infectan. Los retrovirus poseen también otro gen que les confiere la habilidad para inducir el crecimiento tumoral “*in vivo*” y transformar las células “*in vitro*”. En esta última situación las células pierden sus características normales de crecimiento y se transforman en neoplásicas[24].

Las secuencias de DNA de origen retroviral, responsables de la transformación son llamadas oncogenes virales y se les ha asignado nombres propios de acuerdo con el origen y especie animal de donde proceden. Por ejemplo: V - Sis (Virus de sarcoma de los simios); V - abl (Leucemia murina de Abelson); V - mos (Virus del sarcoma de

Moloney); V - ras (Virus del sarcoma de la rata)[25].

Posteriormente a estos hallazgos se encontró que los oncogenes virales, tienen genes homólogos celulares llamados (C - onc); oncogenes celulares, del inglés “cellular oncogenes”. Actualmente también se reconoce el término *proto - oncogene*, a aquellos oncogenes celulares, que no tienen el potencial de transformar la célula en su estado natural[26].

La primera evidencia de que un “*agente infeccioso filtrable*”, denominado virus podía inducir cáncer, surgió en 1910, cuando Sir Peyton Rous, demostró que un pollo con un tipo de cáncer llamado Sarcoma, podía transmitir la enfermedad a un pollo sano[27]. Inicialmente el trabajo de Rous fue menospreciado y solamente 56 años más tarde, cuando se descubrieron otros oncovirus, su trabajo fue reconocido y a la edad de 86 años recibió el Premio Nobel de Medicina.

El virus de Rous, fue sometido al secuenciador de genes y se demostró que era portador de un gen especial llamado “**src**” (Sarcoma). En 1975 se demostró que el gen src, no era de origen viral sino que era un gen que todos poseemos, los pollos, los ratones y también los humanos. Desde entonces y cada vez más aceleradamente, se empezó por aceptar que el fenómeno cáncer, tenía un importante componente hereditario, más técnicamente llamado genético.

En aquel entonces muchos científicos fueron reacios en aceptar que el cáncer fuera una enfermedad genética; ya que después de todo lo que se observaba, era que salvo en casos raros el cáncer no se heredaba. Lo que aclaró las circunstancias fue el reconocimiento de que una enfermedad genética, puede reposar en un determinado órgano del cuerpo. Lo que allí sucede es que puede permanecer la mayor parte del tiempo inactiva y si de repente se activa, el resultado puede

ser un cáncer con consecuencias impredecibles.

Es de esperar que un ser vivo de la especie humana con más de tres billones de células somáticas y muchas veces sometidas a cambios bruscos tales como la luz ultravioleta del sol, o los compuestos químicos implicados en el humo del cigarrillo, puedan entonces inducir modificaciones que finalmente terminen en el fenómeno de transformación celular incontrolada o cáncer.

De otra parte el organismo está dotado de genes capaces de detectar el crecimiento incontrolado de células y detenerlo. Estos genes fueron descubiertos a mediados de los años ochenta (1980), en Inglaterra [28]. A estos genes se les conoce con el nombre de genes *Supresores de tumores* o "*Tumor suppressor genes*". El más reconocido y quizá más estudiado de estos genes supresores de tumores, es el denominado TP53. Este gen supresor de tumores está localizado en el cromosoma 17, región 13.1 y se ha encontrado implicado en cánceres de tipo hereditario y en cánceres espontáneos. Es un gen que se ha conservado a través de la evolución. El TP53 murino se relaciona en un 80% de homogeneidad con el TP53 humano.

Los principales órganos de expresión de este gen son: El timo, el bazo, los testículos y los ovarios. El gen tiene una longitud de 1.179 bases y codifica por una proteína sencilla P53. Esta proteína tiene una duración de 20 minutos y en esta condición es inactiva. Al ocurrir alguna señal, la producción de la proteína aumenta rápidamente. La naturaleza de las señales tiene que ver por lo general con un daño a nivel del DNA celular.

Una vez el daño ocurre la TP53, acude al lugar de los hechos y toma el comando de la célula y la insta a que tome uno de dos caminos:

(a) que detenga su proliferación, deje de replicar su DNA, se repone y continúa su vida normal o,

(b) tome el camino del suicidio, también llamado apoptosis o muerte celular programada.

En la apoptosis, la muerte celular puede ocurrir de diferentes maneras. La necrosis es una de las formas que pueden ocurrir, a través de una iniciación accidental, por ejemplo, injuria severa, respuesta inflamatoria, en donde los residuos de la necrosis son luego removidos por intermedio de la fagocitosis. Sin embargo, la apoptosis propiamente dicha ocurre en los tejidos normales e implica el suicidio celular a través de la interacción de una serie de eventos genéticos sin daño inflamatorio.

A nivel molecular la apoptosis se realiza con la participación de varios genes donde se incluyen los llamados Bcl-2 y bcl-2; los cuales inicialmente fueron muy bien caracterizados en experimentos con el nemátodo *Caenorhabditis elegans*. Asimismo con la activa participación del gen TP53, proteína que parece ser la principal participante e inductora de la apoptosis. En fin este fenómeno de la muerte celular programada es prácticamente una situación descentralizada, independiente de un control de planificación central que eventualmente defina qué célula vive o qué célula muere, es decir, es una eugenesia autónoma localizada.

Bibliografía

- 1 Cohen SM, Ellwein LB. *Cell proliferation and carcinogenesis*. Science 1990; 249: 1007-11.
- 2 Edamoto Y, Tani M, Kurata T, Abe K. *Hepatitis C and B virus infections in hepatocellular carcinoma*. Cancer 1996; 77: 787-91.
- 3 Cohen SM, Infection, cell proliferation and malignancy. Infections as a Cause of Human Cancers. Edited by J. Parsonnet. *Microbes and malignancy*. Oxford University Press. Oxford, England 1999.
- 4 Simpson AJG. *The natural somatic mutation frequency and human carcinogenesis*. Adv Cancer Res 1977; 71: 209-40.
- 5 Cohen SM, Ellwein LB. *Genetic error, cell proliferation and carcinogenesis*. Cancer Res 1991; 51: 6493-6505.
- 6 Cohen SM. The role of cell proliferation in neoplasia. In: Bowden GT. *Chemical carcinogenesis and anticarcinogenesis*, vol. 12 of Comprehensive Toxicology. Pergamon Press (Elsevier), Amsterdam, 1977: 401-24.
- 7 Beckman JS, Chen J, Ischiropoulos H, Crow JP. *Oxidative chemistry of peroxy nitrite. Methods of enzymology* 1994; 233: 229-40.
- 8 Simic MG. *DNA markers of oxidative processes in vivo: relevance to carcinogenesis and anticarcinogenesis*. Cancer Res 1994; 54: 1918s-1923s.
- 9 Zimmermann FK. *Genetic effects of nitrous acid*. Mutation Res 1977; 39: 127-48.
- 10 Victorin K. *Review of the genotoxicity of nitrogen oxides*. Mutation Res 1994; 317: 43-55.
- 11 Salgo MG et al. *DNA damage and oxidation of the thiols peroxy nitrite causes in rats thymocytes*. Arch Biochem. Biophys 1995; 322: 500-5.
- 12 Eder E et al. *The possible role of alpha, beta – unsaturated ketones significancy in mutagenesis and carcinogenesis*. Toxicology Lett 1.993; 67: 87-103.
- 13 Buendía MA. Hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma. Adv Cancer Res 1992; 59: 167-226.
- 14 Yen FS et al. *Hepatitis B virus, Aflatoxins and Hepatocellular Carcinoma*. Cancer Res 1999; 49: 2505-9.
- 15 Haseyni MS. *Risk Assessment for aflatoxin. Modeling of the relative risk of hepatocellular carcinoma*. Risk Analysis 1992; 12: 123-8.
- 16 Clarke EA et al. *Smoking as a risk factor in cancer of the cervix: Additional evidence from a case control study*. American J Epidemiol 1982; 115: 59-66.
- 17 Gram IT et al. *Cigarette smoking and the incidence of cervical intraepithelial neoplasia, grade III and cancer of the cervix of the cervix uteri*. American J of Epidemiol 1992; 125: 341-6.
- 18 Penn I. *Tumors of the immunocompromised patient*. Ann Rev Me 1988; 39: 63-73.
- 19 Schwartz RN. *Another look at the immunological surveillance*. New Engl Jour Med 1975; 293: 181-4.
- 20 Levine, AJ. "P53, the cellular gatekeeper for growth and division". Cell 1997; 88: 323-31.
- 21 Le Grand, EK. "An adaptationist view of apoptosis". *Quarterly Review of Biology*. 1997; 72: 135-47.
- 22 Lowe, SW. Cancer Therapy an p53. Current Opinion in Oncology. 1995; 7: 547-53.
- 23 Bishop, JM. *Molecular themes in oncogenesis*. Cell 1991; 64: 235-48.
- 24 Cavanne,WK, White, RL. *The Genetic Basis of Cancer Scientific American*. 1995; 272: 72-9.
- 25 Cookson, W. *The genes hunters: adventures in the genome jungle*. London. Aurum Press 1994.
- 26 Levine, A. "P53. The Cellular Gatekeeper for Growth and Division". Cell: 1997; 88: 323-31.
- 27 Ridley M. *The origins of virtue*. London Viking Press 1996.
- 28 Raff M. *Cell suicide for beginners*. Nature. 1998; 396: 119-22.