

## El virus del tumor de mama humano (HMTV) en 2014

Varios de los cánceres humanos son producidos por virus. Hay varios ejemplos confirmados de cáncer con etiología viral, como el carcinoma de cérvix y algunos cánceres anogenitales producido por el virus de papiloma; el linfoma de Burkitt por el virus de Epstein-Barr, los linfomas/leucemias de adultos a células T por el virus que lleva ese nombre y el carcinoma hepatocelular producido por los virus de la hepatitis B y C. Aunque se han buscado virus en otros tumores como el de próstata, mama y pulmón, no se han logrado obtener evidencias definitivas al respecto.

Cuando John Joseph Bittner (1904-1961), describió que el cáncer de mama en el ratón era producido por un virus<sup>1</sup>, virus de Bittner, *milk factor*, ahora conocido como MMTV (**M**ouse**M**ammary**T**umor**V**irus), numerosos estudios trataron de probar que un virus semejante existía en los casos humanos. El MMTV es un retrovirus, virus ARN con transcriptasa reversa, enzima que invierte el flujo usual de información genética de ADN→ARN, a ARN→ADN, que los transcribe como ADN y se incorporan al genoma del huésped. La presencia de elementos virales endógenos con cierta homología al virus del ratón en el genoma humano, los retrovirus endógenos humanos (**H**uman**E**ndogenous**R**etro**V**irus), y las contradicciones observadas en los resultados de estudios utilizando anticuerpos para detectarlo, determinaron que el proyecto se suspendiera.

En los años noventa, utilizando nuevas tecnologías, nuestro grupo inició la búsqueda de secuencias específicas homólogas al virus del ratón que no existían en el genoma humano normal.

Nuestros resultados indicaron que alrededor del 40% de los tumores humanos contenían secuencias virales<sup>2</sup>. Estos resultados fueron confirmados por varios otros grupos<sup>3-7</sup>. Denominamos las secuencias halladas virus de mama humano HMTV (**H**uman**M**ammary**T**umor**V**irus). Encontramos homología con las secuencias de los retrovirus endógenos solamente en algunas partes del genoma viral como los genes de la transcriptasa reversa y la necesaria e imprescindible proteasa.

Durante las últimas dos décadas hemos tratado de establecer el rol de estas secuencias virales cuyo origen es exógeno porque están solamente presentes en los tumores y no en el tejido normal de la mama del mismo paciente<sup>8</sup>. Las similitudes (homología) de estas secuencias humanas con las del virus del ratón son notables.

La demostración de que un virus es la causa de un cáncer es un complejo proceso y a veces se llega a resultados poco concluyentes. Los postulados de Koch que se utilizan para determinar que un agente infeccioso es la causa de una enfermedad no se pueden usar en humanos. Además, la presencia de un virus en un tumor no significa que éste sea la causa del mismo. Para simplificar el proceso de determinación de causa se han propuesto varios requerimientos epidemiológicos y virológicos basados en los arcaicos principios de Hill modificados por Evans y Mueller<sup>9</sup>. El requerimiento epidemiológico más importante es la correlación de la aparición de la enfermedad con la presencia de anticuerpos en los sueros de los pacientes portadores de tumores que contienen las secuencias virales. Existen bancos de sueros de mujeres que han sido controladas por largos periodos de tiempo con excelentes historias clínicas y que son accesibles para estos estudios. Lo importante es contar con un test inmunológico que sea consistente. Nuestro grupo está trabajando en lograr un test que sea reproducible y se pueda aplicar al estudio de esos bancos de sueros.

Con respecto a los requerimientos virológicos, uno de los más importantes es la demostración de que el virus humano es capaz de infectar y transformar células normales en malignas en experimentos *in vitro* e *in vivo*. Este aspecto también es objeto de activa investigación en nuestro laboratorio.

En 1997 publicamos un trabajo en *Medicina (B Aires)*<sup>10</sup> en el cual se demostraba la presencia y expresión de HMTV en tumores de mama, como parte del Simposio Internacional de Nuevas Perspectivas para el Cáncer de mama a partir de modelos experimentales, organizado por la Dra. Christiane Dosne Pasqualini en la Academia de Medicina. A partir de entonces hemos descrito la estructura pro-viral completa<sup>11</sup>, aislado y caracterizado partículas virales de cultivos primarios de células cancerosas directamente obtenidas de pacientes con metástasis en fluidos de pleura o ascíticos<sup>12</sup>. También demostramos que las proteínas virales se expresan en células tumorales<sup>13</sup>. Tenemos evidencias de que estas partículas son infecciosas<sup>14</sup> y de que la incidencia de las secuencias virales se correlaciona con la prevalencia de la enfermedad en diferentes lugares geográficos<sup>15</sup>. En 2002 publicamos en *Medicina (B Aires)* la presencia de secuencias virales en muestras de cáncer de mama de pacientes argentinas<sup>16</sup>. Más recientemente hemos detectado secuencias virales en leche de mujeres aparentemente sanas, otra similitud con la enfermedad del ratón que se transmite por la leche materna<sup>17</sup>. Aunque los requerimientos para probar que el HMTV está involucrado en la etiología del cáncer de mama son difíciles de lograr, se espera que más trabajo de investigación haga posible arribar a resultados concluyentes.

El desafortunado episodio del virus de ratón XMRV que fue encontrado en el cáncer de próstata y en los linfocitos de pacientes con el síndrome de fatiga crónica y resultó ser una contaminación de laboratorio, ha repercutido negativamente en la aceptación de nuestros resultados y el progreso de nuestro proyecto. Para convencer a la comunidad científica de que nuestros resultados no son el producto de una contaminación hemos utilizado diferentes tecnologías. Así, la saga del HMTV continúa en 2014. Pero si se lograra probar que este virus está relacionado con la causa de los tumores de mama, las implicancias en la prevención (vacunas) y el tratamiento (antivirales) revestirían gran importancia y justificarían el esfuerzo continuo.

Se han detectado otros virus en el cáncer de mama humano<sup>18</sup>. Sin embargo, ninguno de ellos produce una enfermedad semejante en animales como ocurre con el MMTV/HMTV; algunos son ubicuos y se encuentran en tejidos normales como HPV (**H**uman**P**apilloma**V**irus) y EBV (**E**pstein**B**ar**V**irus). Otra similitud con el virus del ratón es la presencia de secuencias virales responsables de la respuesta a las hormonas<sup>19</sup>. La participación de hormonas en la carcinogénesis de la mama en el ratón está bien demostrada.

...Y finalmente, no sabemos aún si los virus son conductores o pasajeros que aprovechan las condiciones metabólicas de los tumores para expresarse...

**Agradecimientos:** Estos trabajos se comenzaron con el auspicio del Dr. Holland cuando era el *Chairman* del Departamento de Enfermedades Neoplásicas y es todavía un entusiasta promotor y colaborador del proyecto. Yue Wang y Stella Melana fueron los primeros investigadores que trabajaron en el tema. Stella Melana continúa contribuyendo al mismo. Dos distinguidas científicas argentinas que visitaron nuestro laboratorio ayudaron al desarrollo del proyecto: Mariana Fernández Cobo e Irene Nepomnanschy. Colaboraron en muchos y diferentes aspectos: Ira Bleiweiss, Paul Levine, Samuel Dales, Kathleen Arcaro y Michael Sakalian. Recientemente Polly Etkind, quien ha contribuido al tema independientemente, se ha incorporado a nuestro grupo. Mi reconocimiento especial a Christiane Dosne Pasqualini, Irene Nepomnanschy, Isabel Kantor y Juan Antonio Barcat por su ayuda en la preparación de este Editorial.

Se agradece también la contribución de numerosos y capaces técnicos de laboratorio.

*Beatriz GT Pogo*

E-mail: beatriz.pogo@mssm.edu

Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York

1. Bittner JJ. Some possible effects of nursing on the mammary gland tumor incidence in mice. *Science* 1936; 84: 162.
2. Wang Y, Holland JF, Bleiweiss IK, et al. Detection of mammary tumor virus *env* gene-like sequences in human breast cancer. *Cancer Res* 1995; 55: 5173-9.
3. Etkind P, Du J, Khan A, Pillitteri J, Wiernik PH. Mouse mammary tumor virus-like *env* gene sequences in human breast tumors and in a lymphoma of a breast cancer patient. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 1273-8.
4. Ford CE, Tran D, Deng Y, Ta VT, Rawlinson WD, Lawson JS. Mouse mammary tumor virus-like gene sequences in breast tumors of Australian and Vietnamese women. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 1118-20.
5. Luo T, Wu XT, Qian K. Study of mouse mammary tumor virus-like gene sequences expressing in breast tumors of Chinese women. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2006; 37: 844-46. [Abstract]
6. Zammarchi F, Pistello M, Piersigilli A, et al. MMTV-like sequences in human breast cancer: a fluorescent PCR/laser microdissection approach. *J Pathol* 2006; 209: 436-44.
7. Zapata-Benavides P, Saavedra-Alonso S, Zamora-Avila D, et al. Mouse mammary tumor virus-like gene sequences in breast cancer samples of Mexican women. *Intervirology* 2007; 50: 402-7.
8. Melana SM, Holland JF, Pogo BGT. Search for mouse mammary tumor virus-like *env* sequences in cancer and normal breast from the same individuals. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 283-4.
9. Evans AS, Mueller NE. Viruses and cancer causal associations. *Ann Epidemiol* 1990; 1: 71-92.
10. Pogo BGT, Holland JF, Wang Y, et al. En busca de secuencias retrovirales relacionadas con el cáncer de mama humano. *Medicina (B Aires)* 1997; 57 (Supl II) 75-80.
11. Liu B, Wang Y, Melana SM, et al. Identification of a proviral structure in human breast cancer. *Cancer Research* 2001; 61: 1754-9.
12. Melana SM, Nepomnaschy I, Sakalian M, et al. Characterization of viral particles isolated from primary cultures of human breast cancer cells. *Cancer Research* 2007; 67: 8960-5.
13. Melana SM, Nepomnaschy I, Hasa J, et al. Expression of HMTV proteins in human breast cancer cells. *J Virol Methods* 2010; 163: 153-61.
14. Melana SM, Fernandez-Cobo M, Marin T, et al. Host response to HMTV infections. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2011; 51: 2302.
15. Pogo BG, Holland JF, Levine PH. Human mammary tumor virus in inflammatory breast cancer. *Cancer* 2010; 116 (11 Suppl): 2741-4.
16. Melana SM, Picconi M A, Rossi C, et al. Detección de secuencias homólogas al gen *env* del virus del tumor mamario murino (MMTV) en cáncer de mama de pacientes argentinas. *Medicina (B Aires)* 2002; 62: 323-7.
17. Nartey T, Moran H, Marin T, et al. Human tumor virus (HMTV) sequences in milk. *Infectious Agents and Cancer* 2014; 9: 20-28.
18. Alibek K, Kapenova A, Mussabekova A, Sypabekova M, Karatayeva N. Role of viruses in the development of breast cancer. *Infectious Agents and Cancer* 2013; 8: 32.
19. Wang Y, Melana SM, Baker B, et al. High prevalence of MMTV like *env* gene sequences in gestational breast cancer. *Medical Oncology* 2003; 20: 233-6.

-----

*Mirando al pasado, nos damos cuenta de que la obra de Bernardo A. Houssay legitimó a la sociedad argentina ensanchando las fronteras del conocimiento. Pero es necesario también darse cuenta que esta tarea de legitimación no ha concluido, que en realidad, comienza con cada generación. Si seguimos el ejemplo de los tres argentinos que ganaron el Premio Nobel –Houssay, Leloir, Milstein–, si superamos nuestra manera de ver la realidad y los modos de leer el mundo, podremos empezar sin demora la tarea de desarrollarnos de acuerdo con las posibilidades, desafíos y oportunidades de nuestro tiempo, brindando ideas y acciones para que la Argentina consiga levantarse, crecer y producir con el valor agregado de la ciencia y la tecnología, ver a las artes y a la cultura caminar junto a la empresa, la investigación constante, las iniciativas grandes y chicas, individuales o grupales.*

Eduardo H. Charreau  
*Medicina (B Aires)* 2005; 65: 541-4

Homenaje recordatorio de los Premios Nobel de Medicina Bernardo Houssay, Federico Leloir y César Milstein. XVII Reunión conjunta de las Academias Nacionales de Medicina del Plata. Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, 7 de octubre de 2005