



# REVISTA ARGENTINA DE MICROBIOLOGÍA

www.elsevier.es/ram



## EDITORIAL

### Relaciones íntimas entre los microorganismos y el cáncer

#### Close relationships between microorganisms and cancer

María Luján Cuestas

Editora Asociada de REVISTA ARGENTINA DE MICROBIOLOGÍA. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

El cáncer es una enfermedad devastadora que no respeta edad, sexo, condición física o social y constituye una de las principales causas de muerte en todo el mundo.

En los países prósperos, aproximadamente una de cada 5 personas morirá de cáncer; sin embargo, esta no es la razón por la cual le dedicamos una nota en el editorial de esta revista. Las enfermedades cardíacas causan más muertes, y en todo el mundo otros problemas sanitarios son más graves. Sin embargo, en el contexto de la biología celular, el cáncer tiene una importancia única, ya que la familia de enfermedades agrupadas bajo ese nombre tienen un denominador común: alteraciones en las pautas de comportamiento fundamentales de las células de un organismo pluricelular. En el contexto de la microbiología, el cáncer también cobra importancia si tenemos en consideración que un 20 % de los casos de cáncer en el mundo son atribuibles a agentes infecciosos<sup>11</sup>.

Cabe destacar que los agentes infecciosos no son agentes etiológicos del cáncer, pero sí cofactores importantes para su desarrollo. De ahí que no existan epidemias de cáncer producidas por virus, bacterias, parásitos u hongos.

Los primeros microorganismos relacionados con el cáncer fueron los parásitos. Entre ellos, *Schistosoma haematobium* está asociado al cáncer vesical en Egipto, y *Opisthorchis viverrini* y *Clonorchis sinensis* son cofactores importantes de colangiocarcinomas y carcinomas hepáticos en el sureste de Tailandia y sur de China<sup>2</sup>. Los siguientes microorganismos implicados en el desarrollo de neoplasias fueron los virus. Entre ellos, el primero reconocido como carcinogénico para el ser humano fue el virus Epstein-Barr [*Epstein-*

*Barr virus* (EBV)], un herpesvirus asociado con el carcinoma nasofaríngeo, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin y linfoma de células B. El segundo herpesvirus carcinogénico para el hombre es el herpesvirus humano 8 [*Human herpesvirus 8* (HHV-8)] asociado con el sarcoma de Kaposi. Los virus del papiloma humano [*Human papillomavirus* (HPV)] de alto riesgo, como los tipos 16 y 18, están estrechamente relacionados con tumores genitales, carcinoma de células escamosas y carcinoma orofaríngeo. El virus de la hepatitis B [*Hepatitis B virus* (HBV)] y el virus de la hepatitis C [*Hepatitis C virus* (HCV)] están fuertemente asociados con la génesis del hepatocarcinoma celular, mientras que los retrovirus linfotrópicos de células T [*Human T-lymphotropic virus I* (HTLV-I) y HTLV-II] están asociados con leucemias de células T en el adulto. De las bacterias, la primera en ser reconocida como carcinogénica en humanos fue *Helicobacter pylori*, relacionada con el cáncer gástrico y con los linfomas gástricos del tejido linfoide asociado a mucosas [*Mucosa-associated lymphoid tissue* (MALT)]. Otras bacterias como el grupo *Streptococcus bovis*, *Salmonella* Typhimurium, *Chlamydomphila psittaci*, *Chlamydomphila pneumoniae* y *Borrelia burgdorferi* se han relacionado con el cáncer colorectal, cáncer de vesícula biliar, cáncer ocular, cáncer de pulmón y cáncer de piel, respectivamente. Estudios recientes describieron la presencia del genoma del HPV tipo 16 integrado en el genoma de cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas a partir de muestras de cáncer de cervix<sup>5</sup>. Con respecto a los hongos, las micotoxinas producidas por hongos del género *Aspergillus* y *Penicillium*, como las aflatoxinas y las ocratoxinas, están asociadas al cáncer hepático<sup>4</sup> y también pueden inducir tumores en colon, riñón y pulmón. Las fumonisinas producidas por *Fusarium moniliforme* también están asociadas al cáncer de hígado<sup>6</sup>. Sin embargo, son las

Correo electrónico: marilu\_cuestas@yahoo.com.ar

infecciones crónicas con los virus HBV y HCV la principal causa de carcinoma hepatocelular en todo el mundo; de hecho, el 80-85 % de los individuos con dicho cáncer poseen serología positiva para alguno de estos dos virus<sup>1</sup>. Entre los cánceres asociados a agentes infecciosos, *H. pylori* emerge como el principal contribuyente del cáncer gástrico en individuos adultos de sexo masculino (47 %)<sup>10</sup>. En las mujeres, dicha situación difiere sustancialmente dado que *H. pylori* estaría asociado al 26 % de los carcinomas. En las mujeres, la infección con el HPV está asociada al 51 % de los cánceres atribuibles a agentes infecciosos, mientras que en hombres, el cáncer asociado al HPV apenas alcanza cifras cercanas a un 4 %<sup>10</sup>.

De acuerdo a la OMS, en África subsahariana y en algunas regiones del este asiático, hasta un 40 % de los cánceres están asociados a enfermedades infecciosas, mientras que en América del Norte y Europa menos del 10 % de los cánceres se encuentran asociados a infecciones<sup>7</sup>. En relación a ello, se admite que los cánceres promovidos solamente por infecciones víricas, tales como las infecciones por HBV, HCV y HPV, son responsables de hasta un 20 % de las muertes por cáncer en los países de ingresos bajos y medios. Cabe destacar que la inmunosupresión producida por el virus de la inmunodeficiencia humana [(*Human immunodeficiency virus* (HIV))] puede favorecer la reactivación de virus oncogénicos como EBV y HHV-8 en pacientes persistentemente infectados con estos<sup>8</sup>.

Los virus fueron vinculados al cáncer por primera vez en 1911, cuando el científico estadounidense Francis Peyton Rous (1879-1970) descubrió que podía producir sarcomas en pollos sanos inyectándoles filtrados de tumores de otros pollos enfermos.

A partir de allí los virus se han empleado como poderosas herramientas para poder dilucidar algunos de los mecanismos celulares implicados en el desarrollo del cáncer. Los estudios con virus oncogénicos con genoma ARN permitieron revelar por primera vez la participación de los oncogenes celulares en las neoplasias, mientras que los virus oncogénicos con genoma ADN permitieron establecer la participación de los genes supresores de tumores celulares<sup>4,9</sup>. Entre ellos, el ejemplo más conocido es el gen supresor de tumores p53 que se encuentra mutado en el 50 % de los cánceres humanos y representa el gen más estudiado en la historia de la biología moderna, junto con el gen del retinoblastoma.

Estos dos descubrimientos, el de los oncogenes celulares y el de los genes supresores de tumores, revolucionaron la biología del cáncer y proporcionaron el marco conceptual para la base molecular de la carcinogénesis.

Actualmente la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos [*Food and Drug Administration* (FDA)] ha aprobado solo dos tipos de vacunas profilácticas para el cáncer: la vacuna contra el HBV y las vacunas contra el HPV tipos 6, 11, 16 y 18 (Gardasil®) y tipos 16 y 18 (Cervarix®)<sup>3</sup>.

Desde 1992 rige en la Argentina la ley nacional 24151 que declara obligatoria la vacunación contra la hepatitis B de todas las personas que desarrollan actividades en el campo de la salud. A partir del 1.º de noviembre de 2000 se decidió

también en nuestro país, por resolución 940/00 del Ministerio de Salud, la aplicación de la vacuna contra la hepatitis B a todos los recién nacidos. En marzo de 2003, se incorporó al calendario de vacunación a los preadolescentes, quienes deben recibir la vacuna al cumplir los 11 años (junto con una dosis de la vacuna triple viral), en el marco del programa de Salud Escolar.

A partir de 2011, la vacuna contra el HPV se incorporó al Calendario Nacional de Vacunación de manera gratuita y obligatoria para todas las niñas de 11 años, para prevenir el cáncer de cuello uterino. Son necesarias 3 dosis para que sea efectiva. Cabe destacar que a partir de los 25 años, todas las mujeres, estén vacunadas o no, deben realizarse periódicamente la prueba de Papanicolaou para detectar la presencia de lesiones malignas causadas por los tipos de HPV de bajo riesgo no incluidos en la vacuna.

El esfuerzo dedicado a la investigación del cáncer y a los distintos agentes infecciosos asociados a su génesis no solo ha sido beneficioso en lo que concierne al tratamiento del cáncer, sino que también incide en un área mucho más amplia del conocimiento médico y de la biología celular y molecular.

Si el mundo invirtiese en estrategias prioritarias de lucha contra las enfermedades infecciosas y el cáncer, podrían evitarse muchas muertes y sufrimientos.

## Bibliografía

1. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma: an epidemiology view. *J Clin Gastroenterol*. 2002; 35(Supl 2):572-8.
2. Fried B, Reddy A, Mayer D. Helminths in human carcinogenesis. *Cancer Lett*. 2011; 305:239-49.
3. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schiind A, Zahaf T, Innis B, Naud P, De Carvalho NS, Roteli-Martins CM, Teixeira J, Blatter MM, Korn AP, Quint W, Dubin G, Glaxo Smith Kline HPV Vaccine Study Group. Efficacy of bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2004; 364:1757-65.
4. Javier RT, Butel JS. The history of tumor virology. *Cancer Res*. 2008; 68:7694-706.
5. Ma Z, Liu L, Zhang F, Yu M, Wang K, Luo J, Liu K, Chen B, Xu L. Human papillomavirus type 16 exists in bacteria isolated from cervical cancer biopsies. *J Int Med Res*. 2009; 37:1065-74.
6. Marin S, Ramos AJ, Cano-Sancho G, Sanchis V. Mycotoxins: occurrence, toxicology and exposure assessment. *Food Chem Toxicol*. 2013; 60:218-37.
7. Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, Hammoude D, Shah KV, Meijer CJ. Against which human papillomavirus typers shall we vaccinate and screen? *Int J Cancer*. 2004; 111:278-85.
8. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer*. 2006; 118:3030-44.
9. Rubin H. The early history of tumor virology: Rous, RIF, and RAV. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108:14389-96.
10. zur Hausen H. Papillomaviruses - to vaccination and beyond. *Biochemistry (Mosc)*. 2008; 73:498-503.
11. zur Hausen H. The search for infectious causes of human cancers: where and why (Nobel lecture). *Angew Chem Int Ed Engl*. 2009; 48:5798-808.