

Premio Nobel en Fisiología o Medicina 2008

Los virus, el cáncer y el sida

Resulta evidente que este año la Asamblea Nobel ha querido destacar la importancia de la investigación sobre los virus como causantes de enfermedades humanas. Así lo indica el hecho de que haya concedido el Premio en Fisiología y Medicina 2008 a Harald zur Hausen por sus trabajos sobre el virus del papiloma humano (VPH) vinculado con la patogénesis del cáncer de cuello uterino, y a Françoise Barré-Sinoussi y a Luc Montagnier por el hallazgo del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).

El que se haya otorgado la mitad del premio de este año al profesor Harald zur Hausen, enfatiza la trascendencia de la investigación de los virus como causantes de enfermedades humanas, en este caso el cáncer de cuello de útero, la segunda causa de cáncer en la mujer. Los virus están asociados con aproximadamente el 15% del total de los cánceres que afectan al ser humano. Tal el caso de tumores del hígado y algunos tipos de cánceres linfáticos y leucemias, entre otros. Precisamente los trabajos de Harald zur Hausen, quien a los 72 años es profesor emérito de la Universidad de Heidelberg en Alemania, cuyo Centro Alemán de Investigación Oncológica dirigió, lograron demostrar esa estrecha vinculación.

La historia de los estudios de zur Hausen confirma una circunstancia que resulta habitual en la ciencia: las dificultades que enfrentan quienes proponen concepciones que contradicen lo que en un momento dado se considera el dogma establecido. Interesado desde sus épocas de estudiante en el papel de los agentes infecciosos como causantes de enfermedad, zur Hausen constituye un ejemplo de la importancia de persistir en una idea. El mismo ha descrito así esta situación: "Muchos de mis colegas piensan que soy algo tonto porque estudié un mismo problema durante toda mi carrera: la acción de los agentes infecciosos como causa de cáncer. Muchos de quienes trabajaron conmigo en los comienzos se dedicaron a otros temas. Yo pienso que estas enfermedades crónicas requieren un compromiso persistente por parte de los científicos".

Y esa paciencia rindió sus frutos. Durante la década de 1970 propuso que el VPH desempeñaba un papel importante en el cáncer cervical en una época en que la atención se centraba sobre el virus del herpes. Supuso que las células tumorales, en el caso de estar infectadas por un virus oncogénico, deberían almacenar ADN viral integrado en sus propios genomas. Los genes responsables de promover la proliferación celular deberían ser pasibles de detección investigando en las células tumorales la presencia del ADN viral. Trabajó para demostrarlo durante más de una década buscando diferentes tipos de VPH, tarea que se vio muy dificultada por el hecho de que sólo algunas porciones del ADN viral se integran al genoma de la célula huésped. Finalmente, a comienzos de la década de 1980, el científico alemán detectó la presencia del virus del papiloma humano, capaz de producir una alteración de las células que las transforma en cancerosas, identificando en los tumores la presencia de su material genético¹. En ese proceso, encontró que esos virus, que pueden permanecer latentes en las células infectadas, constituyen una familia muy heterogénea y que sólo algunos de sus miembros, como los tipos HPV16 y HPV18, tienen la capacidad de originar cáncer de cuello uterino. Los estudios de zur Hausen permitieron caracterizar el ciclo de la infección viral y comprender el mecanismo molecular por el que el VPH transforma a las células en cancerosas.

Posiblemente haya sido en el año 2006 cuando zur Hausen recibió una recompensa más importante aún que los innumerables premios de prestigio que ha cosechado durante su carrera. Fue entonces cuando se autorizó el empleo de una vacuna preventiva, que ha demostrado evitar la infección viral y el cáncer asociado con ella, en más del 95% de las mujeres que la reciben. Esto cierra el círculo de sus investigaciones iniciadas en la década de 1970, ante la incredulidad de la comunidad científica, que llevaron a comienzos de los años 1980 a demostrar la estrecha vinculación del VPH con el cáncer cervical. Este hallazgo, resultante de un esfuerzo persistente y obstinado, acaba de recibir su justa recompensa.

En el caso del reconocimiento del HIV como causante del sida, la Asamblea Nobel señaló acertadamente que “nunca antes la ciencia y la medicina habían identificado una nueva enfermedad, descubierto su origen y desarrollado tratamientos efectivos en tan escaso tiempo”.

Muy poco después de conocerse en 1981 una nueva enfermedad caracterizada por un serio compromiso del sistema inmunológico, estos científicos franceses, entonces en el Instituto Pasteur de París, se propusieron identificar su agente causal, convencidos de que se trataba de un virus. Pero, como bien lo señaló Montagnier: “Las ideas no son nada, todos las tenemos. Lo importante es hacerlas pasar a los hechos”. En cultivos de ganglios linfáticos aislados de pacientes en las etapas iniciales de la enfermedad, pudieron demostrar la presencia de una enzima, la transcriptasa reversa, que ponía de manifiesto la multiplicación de un retrovirus.

En realidad, los retrovirus no son recién llegados a los Premios Nobel. Efectivamente, en 1966 lo recibió Peyton Rous por la descripción de la retrooncogénesis viral, en 1975 Howard Temin y David Baltimore por el hallazgo de la enzima ya mencionada, la transcriptasa reversa, y Harold E. Varmus y J. Michael Bishop fueron galardonados en 1989 por el descubrimiento de los oncogenes, originalmente descritos para los retrovirus.

Ya sobre la pista cierta de un virus como causa del sida, Montagnier y Barré-Sinoussi lograron observar partículas virales emergiendo por brotación de la superficie de las células infectadas. A partir de entonces aislaron el virus y demostraron que poseía la capacidad de infectar y matar a los linfocitos y que reaccionaba con los anticuerpos producidos por enfermos infectados. A diferencia de otros virus humanos capaces de originar neoplasias –como el caso ya comentado del VPH, cuya identificación como causante del cáncer de cuello de útero le valió a Harald zur Hausen la otra mitad del Premio Nobel de este año– el HIV-1, un lentivirus, no desencadenaba un crecimiento celular anárquico. Actuaba, en cambio, sobre la replicación de la célula, en particular de los linfocitos T que constituían su principal blanco. Al comprometer a estas células, esenciales para la defensa del organismo, se producían profundas alteraciones del sistema inmunológico que, a su vez, eran las responsables de los síntomas de la enfermedad.

Desde hace mucho tiempo se anticipaba que la Asamblea del Instituto Karolinska de Estocolmo reconocería estos hallazgos, dada la difusión planetaria y la gravedad que alcanzó la infección por el HIV: una pandemia con 25 millones de muertos desde 1981 y 33 millones de personas seropositivas en la actualidad. Resultó rápidamente evidente en el ámbito de las ciencias biomédicas que la veloz caracterización del virus causante del sida era de una importancia trascendental. En base a ella resultó posible no sólo encarar el desarrollo de procedimientos que permitieran el diagnóstico de la infección sino también una muy detallada comprensión del mecanismo molecular mediante el que el virus ingresa a las células así como de su acción dentro de ellas. Un hecho de especial importancia fue también la posibilidad que abrieron estos hallazgos de analizar la sangre para detectar en ella la presencia del virus, evitando así su propagación mediante las transfusiones.

Los avances derivados de estos resultados iniciales de Luc Montagnier, quien hoy a los 76 años dirige la Fundación Mundial para la Investigación y Prevención del SIDA con sede en París, y de la

profesora Françoise Barré-Sinoussi, nacida en 1947, quien dirige en la actualidad la Unidad de Regulación de las Infecciones Retrovirales del Instituto Pasteur de París, fueron muy rápidos y permitieron lograr una caracterización muy precisa de los mecanismos de acción del virus. De particular importancia ha sido el establecimiento de la manera en la que el virus logra burlar al sistema inmunológico para alterar así la función de los linfocitos. Esto se debe a que el HIV está dotado de una gran capacidad de experimentar mutaciones, lo que explica la dificultad para obtener vacunas efectivas y que hace muy complejo eliminarlo por completo de los organismos infectados. De allí la necesidad del mantenimiento crónico del tratamiento antiviral y la búsqueda de vacunas que protejan de la infección inicial.

Precisamente, estos avances en la comprensión del mecanismo de acción viral permitieron también el desarrollo, a una velocidad sin precedentes, de una gran cantidad de fármacos antirretrovirales efectivos, específicamente dirigidos a interferir con las distintas etapas de la interacción entre el virus y las células huésped así como con la replicación de la partícula viral una vez que esta ha infectado a las células. Al actuar sobre la prevención de la infección así como tratarla una vez instalada, resultó posible intentar encarar el control de una epidemia que afecta casi al 1% de la población mundial. Como también lo señala la Asamblea Nobel, “La terapia antiviral ha resultado exitosa en lograr que la expectativa de vida de las personas infectadas con HIV alcance en la actualidad niveles similares a la de quienes no han sido infectados”.

Las características de la infección por HIV y su posible consecuencia, el sida, son ampliamente conocidas tanto por la comunidad médica como por la sociedad en su conjunto ya que han sido objeto de masivas campañas de divulgación en todo el mundo. También se ha difundido la controversia mantenida entre Francia y los EE.UU. a propósito del descubrimiento del virus, sobre el que el equipo dirigido por Robert Gallo en el *National Cancer Institute* de Bethesda, Maryland en los EE.UU. también sostenía la prioridad. Este apasionante debate, imposible de reseñar aquí –que fuera descrito en detalle por Pasqualini² en estas mismas páginas y que ya ha dado origen a varios libros– ingresó a la historia de la ciencia y se ha reavivado por el otorgamiento de este premio. Curiosamente, Gallo y Montagnier han compartido premios del prestigio del Albert Lasker y el Príncipe de Asturias por sus contribuciones al estudio del HIV.

Lo que de todos modos resulta asombroso cuando se repasa la historia de los 25 años transcurridos desde que el 20 de mayo de 1983 Barré-Sinoussi, Montagnier y sus colaboradores publicaron su trabajo original en la revista *Science*³, es la capacidad y los recursos de investigadores básicos y clínicos, epidemiólogos, químicos y farmacólogos que les han permitido reunir tantos datos acerca de la conducta del virus y del modo en que resulta posible interferir eficazmente con su acción.

Como señalan Robert Gallo y Luc Montagnier en un artículo conjunto sobre “El descubrimiento del HIV como causa del sida” publicado en *The New England Journal of Medicine* en 2003, el progreso en la investigación científica rara vez sigue un camino recto. En general, se identifican muchos desvíos inesperados con una combinación de buenas y malas ideas, de buena y mala suerte. El descubrimiento del virus de la inmunodeficiencia humana como causante del sida no escapa a este patrón⁴. Por eso, la misma controversia comentada no hace sino señalar la dificultad que existe en la ciencia contemporánea para identificar en una o en pocas personas los hallazgos decisivos cuando los avances son cada vez más interdependientes del trabajo del conjunto de científicos que analizan un área determinada del conocimiento. Es indudable que en el caso específico del HIV y el sida, no sólo el grupo de Gallo sino muchos otros laboratorios de todo el mundo han sido responsables del ya comentado avance vertiginoso operado en este campo. El artículo de Gallo y Montagnier, ya citado, concluye afirmando: “Finalmente, una lección que debe resultar clara es que la colaboración efectiva entre los grupos de científicos y clínicos resulta esencial –y que es posible lograr esa cooperación sin excluir una cierta dosis de espíritu competitivo como estimulante”.

El otorgamiento del Premio Nobel en Fisiología o Medicina de este año constituirá sin duda un estímulo para los científicos de todo el mundo que intentan identificar con mayor precisión la relación –hoy indudable– entre los virus y diversas enfermedades que afectan al ser humano como, por ejemplo, el cáncer.

Guillermo Jaim Etcheverry

e-mail: jaimet@mail.retina.ar

1. Dürst M, Gissmann L, Ikenberg H, zur Hausen H. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *PNAS*. 1983; 80: 3812-5.
2. Pasqualini CD. Cronología del descubrimiento del HIV como causa del sida. *Medicina (Buenos Aires)* 2003; 63: 183-6.
3. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). *Science* 1983; 220: 868-71.
4. Gallo RC, Montagnier L. The discovery of HIV as the cause of AIDS. *New Engl J Med* 2003; 349: 2283-5.

Along the way, I learned how important it can be to have great personal resolve, to cultivate colleagues, to ignore convention, and to look for new vistas. The last of these –the search for new vistas– should hold a special place in the lives of young scientists. I was privileged to participate in the birth and maturation of two research fields, and in both, the great exaltations came mainly in the beginning. It is the pioneers in science who have most fun (albeit not always the most fame).

En el camino, aprendí lo importante que es tener poder de decisión, cultivar colegas, ignorar convenciones, y buscar nuevos horizontes. Esto último –la búsqueda de nuevos horizontes– tendría que ocupar una parte importante de la vida de los jóvenes investigadores. Tuve el privilegio de participar en el nacimiento y maduración de dos campos de investigación, y en ambos, las grandes exaltaciones surgieron bien al principio. Son los pioneros en ciencia los que más se divierten (y no siempre los que adquieren más fama).

J. Michael Bishop

How to Win the Nobel Prize: An unexpected Life in Science.

Cambridge MA: Harvard University Press, 2003, p 58