

LA GENETICA DEL CANCER Y LOS VIRUS

Por María Luisa Durán-Reynals



EL cáncer es probablemente una enfermedad tan vieja como el hombre y ya era bien conocida en la Grecia de la antigüedad. Fue Hipócrates, según se dice, quien le dio el nombre de cáncer, ya que la enfermedad presentaba la forma de un cangrejo alojado en el interior del organismo humano y, así, parecía consistir en una masa o cuerpo del que, con el tiempo, crecían miembros o patas que se extendían por el cuerpo del enfermo. Lo que esto podía significar no empezó a aclararse hasta mediados del siglo XIX, cuando se compro-



María Luisa Durán-Reynals es Doctor en Ciencias por la Universidad de la Sorbona, de París, y Profesora Asociada de Patología del Albert Einstein College de Medicina, de Nueva York, donde trabaja como investigadora del cáncer, bajo los auspicios del Instituto Nacional del Cáncer, de Washington.

* BAJO la rúbrica de «Ensayos» el Boletín Informativo de la Fundación Juan March publica cada mes una colaboración original y exclusiva de un especialista sobre un aspecto del tema general que se aborda a lo largo del año. Anteriormente fueron objeto de estos ensayos temas relativos a la Ciencia, el Lenguaje, el Arte, la Historia y la Prensa. El tema elegido para 1977 ha sido la Biología.

En Boletines anteriores se han publicado: *Control electrónico del cerebro*, por José M. Rodríguez Delgado, Director del Departamento de Fisiología de la Universidad Autónoma de Madrid; *Bioquímica de la nutrición*, por Francisco Grande Covián, Director del Instituto de Investigación de Bioquímica y Nutrición «Don Juan Carlos I-Fundación Cuenca Villoro»; *Las fronteras de la Ecología*, por Ramón Margalef, Profesor de Ecología de la Universidad de Barcelona; *Alteraciones del desarrollo cerebral*, por Federico Mayor Zaragoza, Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad Autónoma de Madrid; *La bioconversión de la energía solar y la crisis energética y alimentaria*, por Manuel Losada, Catedrático de Bioquímica de la Universidad de Sevilla; *Aspectos biológicos del abuso de drogas*, por Josep Laporte, Catedrático de Terapéutica y Farmacología Clínica de la Universidad Autónoma de Barcelona; y *Evolución y Darwinismo*, por Francisco J. Ayala, Profesor de Genética de la Universidad de California en Davis.

bó, sobre todo por los trabajos de los científicos alemanes, la existencia de la célula como una entidad biológica independiente. Por estos estudios se demostró que todos los organismos, desde las plantas al hombre, están formados por una infinidad de células que se diferencian durante el proceso embrionario y adquieren así las características bioquímicas y morfológicas que les permiten ejercer la función a que están destinadas; función que ejercen en calidad de células libres, como las que circulan en la sangre, o en calidad de células que forman un órgano determinado como el hígado o el pulmón. Por medio de esta información se verificó que el cáncer consiste en un trastorno celular; un trastorno de tal magnitud que, transformando a la célula totalmente, la convierte de normal en cancerosa o maligna o, como la describieron los primeros investigadores, en célula anárquica. Rebelándose a las leyes biológicas que mantienen el orden en el organismo de que es parte, esta célula anárquica se rige por sí misma, como si quisiera recobrar la libertad absoluta de que gozó quizás cuando en los albores de la evolución era un organismo autónomo e independiente: renunciando a su identidad de célula diferenciada, vuelve a su condición original de célula primitiva, de modo que en muchos casos es imposible saber por su aspecto o por su comportamiento qué clase de célula pudo haber sido en estado normal. Esta célula primitiva o anárquica no reconoce los controles que mantienen a cada célula normal dentro de su territorio y que dictan hasta qué punto puede reproducirse y renovarse de acuerdo con las necesidades del organismo. La célula cancerosa se reproduce indefinidamente a su albedrío, sin orden ni concierto, y así se aglomera en los tejidos informes que constituyen el tumor local hasta que, escapándose de su territorio de origen, invade el resto del huésped para continuar reproduciéndose en órganos a los que no pertenece. De este modo, careciendo aparentemente del instinto de la preservación, arriesga la existencia del organismo en que se formó y fuera del cual no puede sobrevivir.

A medida que se comprobó la existencia de la célula maligna, se hizo evidente que la causa del cáncer radicaba, en último término, en las condiciones que inducen este cambio celular. Sin embargo, también se hizo evidente que iba a ser muy difícil, si no imposible, llegar a saber en qué consistían tales condiciones, ya que la transformación maligna de la célula parece ser inducida por factores que, actuando en silencio, no se dan a conocer; factores que

causan esta transformación en individuos, animales o personas, que gozan aparentemente de salud normal y que continúan gozando de esta salud hasta que la difusión del tumor altera sus funciones fisiológicas normales. En vista de esto y de que el cambio maligno es transmitido por la célula a sus descendientes en forma aparentemente irreversible, se llegó a la conclusión de que este cambio es causado por una alteración de origen genético; y así se construyó la hipótesis que durante varias décadas dominó la investigación del cáncer, conocida como la teoría de la mutación somática. Esta teoría mantenía que el cáncer era causado por una mutación genética de la célula; pero, por razones que aún no se han aclarado, también mantenía que esta mutación era de origen espontáneo y de esto se dedujeron inevitablemente dos consecuencias de influencia enorme y nefasta en el estudio del cáncer. Una fue que se dejó de investigar la causa de la enfermedad, no solamente porque ésta se daba ya por sabida, sino también porque un fenómeno de origen espontáneo es, por definición, un fenómeno imprevisible y por lo tanto imposible de reproducir experimentalmente. La otra consecuencia fue, que se dio por descontada la no intervención en la génesis de la enfermedad de factores externos o ambientales. Debido a esta posición, la investigación del cáncer se orientó en sus principios casi exclusivamente hacia la genética, con resultados que ampliamente justificaban esta actitud debido a una serie de descubrimientos que confirmaron con prueba sobre prueba la teoría de la mutación somática.

Aunque se había notado que el cáncer humano parecía ser hereditario en ciertos casos, demostrar la transmisión genética de esta enfermedad en el hombre es muy difícil, debido al pequeño número de individuos que constituyen cada generación y a la longevidad de estos individuos, y debido también a que no se puede obtener la información necesaria, ya que muchas personas se resisten a admitir que esta enfermedad pueda predominar en su familia. Sin embargo, se han comprobado unos pocos casos de enfermedades cancerosas o precancerosas que parecen ser hereditarias en el hombre y que incluyen pólipos intestinales, solos o asociados a otros tipos de tumores (syndrome de Gardner), el retinoblastoma y ciertos tipos de neurofibromas y de adenomas, tumores de la piel, como los carcinomas basales múltiples, así como ciertas enfermedades precancerosas también de la piel, como el xeroderma pigmentosum. Por otro lado, se ha observado que individuos con

ciertos genes, como el que determina el grupo sanguíneo A, tienen mayor probabilidad de desarrollar ciertos tumores como el carcinoma gástrico o genital; y que la leucemia es más frecuente en individuos con alteraciones de los cromosomas o en individuos en quien estas alteraciones causan enfermedades con el syndrome de Down, el de Klinefelf y el de Turner. Otro aspecto de este problema es la preponderancia de ciertos tipos de cáncer en ciertas razas, pero en este caso hay que tener en cuenta la influencia posible de factores ambientales. Un caso bien conocido es el de un cáncer raro de la piel del abdomen que es frecuente en ciertas poblaciones que habitan regiones frías de la India y que es causado por la costumbre de llevar una especie de brasero pequeño atado a la cintura, de modo que el calor continuo aplicado a la misma área del abdomen induce una irritación local que termina en cáncer.

Ciertos investigadores consideran que si el cáncer humano puede ser hereditario es de esperar que también exista en el hombre una resistencia genética contra la enfermedad. Esta resistencia se ha observado, aunque los casos son pocos e incluyen particularmente el cáncer de la piel que se da muy raramente en individuos de piel oscura ya que la pigmentación protege al cutis contra la enfermedad. Otros ejemplos incluyen una posible asociación entre la ausencia de cáncer y ciertas enfermedades de origen genético, como se ha observado en individuos que padecen de *osteogénesis imperfecta* y en los que el cáncer parece darse muy raramente.

Aunque la evidencia de que el cáncer humano sea hereditario, al menos en ciertos casos, favoreció sin duda alguna la teoría de la mutación somática, esta teoría se apoyó, sobre todo, en estudios con animales, especialmente ratones. Estos estudios se empezaron sistemáticamente en 1929 en el «Jackson Laboratory» en los Estados Unidos y consistieron en la cría de cepas puras de ratones por el cruce de cada generación de hermano y hermana. Cada una de estas cepas se creó seleccionando ratones de una misma familia que poseían ciertas características genéticas, de modo que al cabo de unas cuantas generaciones todos los miembros de la cepa tenían estas características ya que eran genéticamente idénticos. Una de estas características fue el cáncer, especialmente el cáncer mamario que predominaba en las hembras de una familia y la leucemia que predominaba en los machos y en las hembras de otra familia. Cruzando a cada generación de madres con cáncer mamario con sus hermanos, se creó una de las cepas

más famosas en la investigación del cáncer: la cepa C3H en que prácticamente todas las hembras desarrollan de adultas el cáncer mamario, que se transmite en cada generación de madre a hija. La interpretación que se dio a este fenómeno era que el cáncer se desarrollaba por la influencia de genes que parecían ser dominantes, ya que ratas híbridas del cruce entre ratas C3H y machos de otras cepas heredaban el cáncer de su madre. Empleando el mismo procedimiento de cruzar a cada generación de madres leucémicas con sus hermanos, se creó otra cepa tan famosa como la C3H: la cepa AKR, en la que prácticamente todos los ratones, especialmente las hembras, desarrollan la leucemia entre seis meses y un año de edad. En este caso, la leucemia era transmitida tanto por la madre como por el padre AKR. Ante estos dos ejemplos era muy difícil dudar de la validez de la teoría de la mutación somática.

Un fenómeno curioso de la investigación científica es que el azar parece complacerse de vez en cuando en poner al investigador sobre pistas insospechadas. Esto le sucedió en el siglo XVIII a un médico inglés con el nombre único de Percival Pott, que en el curso de su práctica médica en Londres, notó que un cáncer de la piel muy maligno, que se da solamente en hombres más bien de edad avanzada, era sumamente frecuente en niños de aproximadamente 8 a 12 años, que tenían en común la profesión humilde de limpiar las chimeneas de carbón. Pott dedujo de esto que, en este caso, el cáncer era causado por el hollín; y en 1775 publicó esta conclusión, para la que no había el menor precedente y con la cual no solamente había descrito el primer caso de cáncer industrial, sino que además había hecho imposible toda hipótesis sobre el origen del cáncer humano si en ella no encajaba su observación. Sin embargo, como en aquella época no había manera de evaluar la importancia de este descubrimiento, el cáncer de Pott pasó a ser una de esas curiosidades médicas que nadie puede explicar. Así se llegó al año 1903, cuando probablemente ya nadie se acordaba del cáncer del hollín, y entonces ocurrió una situación similar. Un bacteriólogo francés del Instituto Pasteur llamado Amadee Borrell hizo una observación tan sin precedente —y hasta cierto punto tan debida al azar como la de Pott— en el curso de experimentos con animales a los que había infectado con un virus, que se sabía causa de una enfermedad generalizada generalmente mortal y cuyos efectos en los diferentes órganos internos quería verificar. Uno de

estos efectos claramente evidentes en el pulmón eran lesiones cancerosas. Cuando un investigador se encuentra en esta posición tiene dos alternativas: una es no decir nada; la otra es publicar su descubrimiento sabiendo que, si no lo confirma y se extiende con más experimentos, lo probable es que no sea aceptado. En vista de lo que hizo Borrell, uno no puede menos de preguntarse si es que no se dio cuenta de lo que su descubrimiento podía significar. En un trabajo muy extenso publicado en los Anales del Instituto Pasteur, Borrell describió con gran detalle las lesiones cancerosas del pulmón con la conclusión de que en vista de estos resultados la infección vírica podía ser una causa del cáncer. Después de esta publicación Borrell no volvió a ocuparse más del asunto y se dedicó a otros temas de investigación.

Borrell había estudiado los efectos de la infección vírica porque en aquellos años se habían introducido técnicas que permitían distinguir un virus de otros agentes infecciosos, como, por ejemplo, las bacterias. Por esta razón, la observación de Borrell se confirmó antes que la de Pott, aunque en este caso todo lo que había que hacer era pintar animales con hollín o, como se hizo casi después de un siglo y medio de la muerte de Pott, con alquitrán. En todo caso hacia 1920 se había confirmado tanto el cáncer vírico como el del hollín y así se puso de manifiesto la complejidad inherente del mecanismo que causa la transformación maligna.

Durante los años de 1907 a 1938 se comprobó la inducción del cáncer por los virus en una serie de experimentos llevados a cabo por Ellerman y Bang en Suecia, y por Rous, Shope y Lucké en los Estados Unidos. Estos investigadores identificaron cinco cánceres diferentes, causados por la infección vírica en varias especies animales: una leucemia y un tumor local, o sarcoma de la gallina; dos tumores distintos de la piel del conejo y un tumor del riñón de la rana. Pero el descubrimiento que en este sentido fue más desconcertante, por ser totalmente inesperado, consistió en los resultados observados en los Estados Unidos en 1936 por Bittner, según los cuales el cáncer mamario de las ratas C3H era causado por la infección vírica. Así se comprobó que este tumor, que constituía una prueba contundente de la transmisión genética del cáncer, se transmite de madre a hija, no por influencia de factores genéticos, sino porque todas las madres con el tumor llevan en la leche el virus que lo causa y este virus infecta a la hija durante la lactancia. Esto se verificó por medio

de un experimento tan ingenioso como simple, consistente en amamantar hembras C3H recién nacidas por madres de cepas que no padecen del tumor, observándose que las hembras C3H no amantadas por sus madres no desarrollan el cáncer mamario. De este modo se comprobó que, al seleccionar madres con este tumor para crear la cepa C3H, se habían seleccionado madres infectadas por el virus que causa el tumor.

En 1915 Imaciwa e Itchikawa en el Japón fueron los primeros que demostraron la inducción del cáncer por el alquitrán aplicado a la piel del conejo. Estos resultados se confirmaron en otros animales y, en 1930, Kennaway inició en Inglaterra experimentos con los que se aislaron las fracciones carcinogénicas del alquitrán que incluyen los compuestos más comúnmente usados desde entonces en el estudio experimental de la carcinogénesis química.

En vista de estos descubrimientos era evidente que los defensores de la mutación genética espontánea tenían que reconsiderar su posición; cosa que hicieron hasta el punto de llegar a un acuerdo, pero sin claudicar. El acuerdo fue aceptar la inducción del cáncer por las sustancias químicas, ya que este fenómeno podía explicarse a base de que la sustancia causaba la mutación genética de la célula por un mecanismo parecido, si no idéntico, al que causa esta mutación espontáneamente. La carcinogénesis química fue de hecho acogida por los bioquímicos en el campo del cáncer con entusiasmo, porque les daba la oportunidad de investigar el mecanismo de la mutación genética bajo condiciones experimentales reproducibles; y esto fue una de las razones por las que este fenómeno ha sido uno de los temas más extensamente estudiados en la investigación del cáncer.

En cuanto a la carcinogénesis vírica, la situación fue muy diferente debido a que la llamada teoría vírica del cáncer había suscitado, sobre todo en los Estados Unidos, una oposición tan intransigente; parecía como si tal teoría fuera una herejía o peligro público que bajo ningún concepto se podía tolerar. La evidencia que existía en su favor se consideraba inaceptable por razones tan curiosas como, por ejemplo, la de que los tumores aparentemente causados por la infección vírica no eran cánceres verdaderos, o, que si lo eran, como en el caso clarísimo del tumor mamario de la rata C3H, estaban causados entonces por un agente que parecía un virus, pero que no lo era; y así fue como al virus que causa este tumor se le llamó durante años, como puede verse en la literatura científica de la época, incitador del tumor mamario.

Quizás los historiadores de la ciencia podrán explicar un día este fenómeno; pero yo que lo viví me he preguntado muchas veces si no pudo ser motivado hasta cierto punto por el temor, ya que los virus sugieren automáticamente la idea del contagio. Los que defendían la teoría vírica eran expertos en la infección y podían confrontarse con esta idea, primero porque ésta era su profesión y, segundo, porque sabían que una enfermedad de origen infeccioso no es necesariamente contagiosa como tal, ya que puede ser causada por un agente que se disemina por toda la población, pero originando la enfermedad sólo en individuos que por alguna razón son particularmente susceptibles a sus efectos patogénicos. En este caso la enfermedad no es contagiosa ni puede serlo, porque como los individuos sanos también están infectados, el que tengan o no la enfermedad depende enteramente de su naturaleza. Que esto era lo que sucedía en cuanto al cáncer vírico, se sospechó desde el principio y se ha confirmado plenamente. Los defensores de la teoría vírica sabían esto, pero los que la rechazaban, en su mayoría bioquímicos y genéticos, no lo sabían, en parte porque estos conceptos eran entonces relativamente nuevos y sólo el experto podía asimilar su significación. Así no era de extrañar que la mayoría de los investigadores vieran en la teoría vírica una especie de profecía maléfica que los iba a obligar a confrontarse con la posibilidad amenazadora de que el cáncer era una enfermedad contagiosa.

La oposición a la teoría vírica llegó a su apogeo hacia los años de 1940 a 1950, de modo que los poquísimos virólogos del cáncer que entonces existían se andaban con pies de plomo y eran generalmente considerados en el mejor de los casos como esos excéntricos que se dedican a defender las causas perdidas.

Uno de estos virólogos fue Francisco Durán-Reynals que durante los años de 1939 a 1945 publicó en los Estados Unidos una serie de trabajos con los que describió la historia natural de cómo los virus causan el cáncer. Esencialmente esto ocurre porque los virus son totalmente imprevisibles por su don de causar efectos diferentes en huéspedes diferentes, y uno de estos efectos es el cáncer. Por consiguiente, los virus actúan bajo la influencia del huésped y esta influencia varía dependiendo de las características del virus, así como de las del huésped, de su especie, de su sexo y de su edad. Para simplificar, si suponemos que un mismo virus ha infectado a cuatro especies animales diferentes, veremos que en cada especie se com-

porta de un modo diferente: en la primera causa el cáncer sólo cuando infecta al animal recién nacido, de modo que permaneciendo en forma latente causa la enfermedad cuando el animal llega a la edad adulta; en la segunda especie causa el cáncer sólo cuando infecta al animal adulto y al poco tiempo de la infección; en la tercera especie sólo tiene un efecto cuando infecta al animal recién nacido, pero en este caso causa una enfermedad aguda no cancerosa que puede ser rápidamente mortal; y en la cuarta especie puede permanecer en forma latente indefinidamente sin causar ninguna clase de enfermedad aparente. Si ahora suponemos que una misma especie animal es infectada por dos virus diferentes, también veremos que cada uno de estos dos agentes actúa de un modo diferente en la misma especie: uno causa el cáncer cuando infecta al animal recién nacido y el otro cuando infecta al animal adulto.

En resumen, estos resultados demostraron lo que hoy día es lugar común en virología y en el cáncer: que no hay manera de predecir por las características de un virus y por los efectos que causa en una especie dada, qué efectos puede causar en otra especie.

En los años de 1950 a 1957 se llevaron a cabo en los Estados Unidos experimentos que, confirmando plenamente los resultados de Durán-Reynals, marcan el momento en que empezó la retirada de la oposición a la teoría vírica del cáncer.

Uno de estos experimentos fue de una importancia especial y consistió en la demostración por Gross de que la transmisión de la leucemia en los ratones AKR no era un fenómeno de orden genético sino que, como en el caso del cáncer mamario de las ratas C3H, la causa radica en un virus que se transmite de generación en generación. Debido al mecanismo de esta transmisión, del que trataré más adelante, los ratones AKR ya nacen infectados por el virus y así se desarrolla la leucemia en los adultos, porque este agente causa la enfermedad sólo cuando infecta al animal recién nacido. Como sucedió con la cepa C3H, al seleccionar padres leucémicos para crear la cepa AKR, se había seleccionado a padres infectados con el virus que causa la enfermedad.

Este descubrimiento se publicó en 1951 y fue seguido en los siguientes seis años por experimentos que tienen la distinción especial de ser las primeras contribuciones importantes por mujeres en el cáncer experimental: Sarah Stewart y Berenice Eddie, en colaboración, demostraron la inducción de diferentes tipos de tumores en el ratón

y en otras especies por el virus Polyoma, que ejerce este efecto sólo cuando infecta al animal recién nacido; y Charlotte Friend descubrió un virus (virus de Friend) que causa cierto tipo de leucemia en el ratón, pero sólo cuando infecta al animal adulto.

En los últimos diez o quince años la virología ha llegado a ser la disciplina que domina en la investigación del cáncer sobre todo en los Estados Unidos. Las especies animales en que la infección vírica causa esta enfermedad incluyen hasta el presente: monos, ratones, cobayas, conejos, liebres, ciervos, gallinas, vacas, carneros, gatos, ranas y mosquitos. Virus que causan el cáncer en algunas de estas especies también lo causan experimentalmente en ratas, hamsters, patos y pichones. Los tipos de cáncer que causan estos virus incluyen varios tipos de leucemia, tumores glandulares, sarcomas, tumores del riñón y del pulmón, varios tipos de tumores de la piel y melanomas típicos (en mosquitos).

Con todo este material de experimentación se ha creado la nueva disciplina de la virología del cáncer, que ha contribuido enormemente al conocimiento de la infección vírica así como a sacar a la luz uno de los capítulos más fascinantes de la biología, que trata de los recursos o estrategias de que puede valerse un organismo como el virus para asegurar su supervivencia a costa de otro organismo. Este otro organismo es la célula que, en comparación al virus, es una estructura gigantesca y sumamente compleja en cuanto a sus funciones. Sin embargo, el virus conoce el mecanismo de estas funciones hasta tal punto que se ha especulado si en un pasado remoto pudo ser parte de la célula; si se originó como un «pedazo» del material genético celular que se escapó quizás con la intención de crear su identidad propia. Si esto fue lo que ocurrió, el intento tuvo éxito en el sentido de que el «pedazo» de material genético, que es el virus propiamente dicho, adquirió una identidad química suya en la forma de ácido deoxi-ribonucleico (DNA) o ácido ribonucleico (RNA) y, envolviéndose con una corteza o «abrigo» de proteína, se convirtió en un organismo que, según parece, evolucionó en varias formas con características morfológicas y químicas propias. Esto lo sabemos porque, si bien los virus son invisibles con el microscopio ordinario, se les puede fotografiar con el microscopio electrónico y así se ha comprobado que se diferencian marcadamente en tamaño y morfología.

El virus es un organismo, pero no es un organismo

independiente porque es incompleto al faltarle el mecanismo de la reproducción. Esto le obliga a ser para siempre el parásito o prisionero de la célula de que aparentemente intentó escapar, porque ésta es la única manera en que puede perpetuarse, usando para su propagación el aparato reproductor de la célula que infecta. Sin embargo, ésta es una operación sumamente delicada por parte del virus porque la tiene que llevar a cabo en la célula viva, ya que en la célula muerta no puede ni reproducirse ni sobrevivir. Por consiguiente, el virus ha adquirido una serie de artes que podrían llamarse diabólicas para asegurar la propagación de su especie. Filtrándose a través de las membranas externas que la protejan, el virus penetra dentro de la célula sin que ésta parezca darse cuenta de esta invasión. Orientándose en el laberinto de la maquinaria interna y enorme para él, que controla las funciones celulares, el virus encuentra la manera de alterar estas funciones en cuanto al proceso reproductor. El propósito de esta alteración es modificar, por medio de una maniobra de ingeniería genética, el plan maestro de la reproducción celular, de modo que contenga instrucciones para la replicación del virus y de la célula. Esto es a lo que aspira cada virus que, con un sentido claro de la primera ley de la preservación, trata de conservar la especie de que vive. Pero hasta qué punto es posible realizar esto, depende no solamente de las características del virus sino también de las de la célula. Cuando ciertos virus infectan ciertas células el resultado es desastroso para los dos; el virus se replica sin control hasta matar a la célula y, en consecuencia, toda la población vírica puede perecer a no ser que encuentre otra célula donde sobrevivir y reproducirse hasta que el proceso se vuelva a repetir. Cuando sucede esto, la infección vírica causa las enfermedades agudas y ocasionalmente mortales que en el hombre incluyen dolencias como el sarampión y la viruela.

Las consecuencias son muy diferentes cuando, debido a sus características respectivas, virus y célula establecen una relación simbiótica que les permite sobrevivir a los dos; en este caso el virus lleva a cabo su maniobra de ingeniería genética a la perfección y tanto él como la célula se reproducen sin perjuicio mutuo. En esta situación el virus parece dotado de poderes mágicos que le permiten existir en forma invisible; esto lo consigue «desnudándose», deshaciéndose del «abrigo» de proteína que lo puede delatar y, reducido a puro DNA o RNA, se integra en el DNA de los cromosomas de la célula en que desaparece, pero

en los que se replica cada vez que la célula se divide. Este virus integrado puede permanecer en este estado indefinidamente, pero también se puede replicar usando el aparato reproductor de la célula sin alterarla aparentemente. En este caso se forman partículas víricas nuevas y completas que, envueltas en su «abrigo» de proteína, salen de la célula en que se han formado, también sin alterarla, en busca de otras células que infectar.

Estas son las infecciones latentes y silenciosas que no causan enfermedad aparente y que explican cómo la célula se transforma de normal en maligna en individuos que parecen gozar de salud normal. Por medio de qué mecanismo el virus latente causa en un momento dado esta transformación es el enigma de la génesis del cáncer vírico; enigma que lo conocen, según parece, todos los virus, ya que el cambio celular maligno lo pueden llevar a cabo agentes víricos muy diferentes unos de otros: virus DNA o RNA; virus que se replican dentro o fuera del núcleo de la célula; virus de diferentes tamaños y de diferente morfología; virus que, dependiendo del huésped que infectan, pueden ser completamente inocuos o causar enfermedades agudas no cancerosas.

Uno de estos virus es el que infecta en forma latente los ratones AKR en los que induce la leucemia y que, para simplificar, llamaremos el virus AKR. Este virus es RNA y, durante varios años, su presencia en el ratón no podía comprobarse más que por la ocurrencia de la leucemia; o sea, que si el animal no desarrollaba la enfermedad no estaba infectado por el virus. Sin embargo, esto no es lo que realmente sucede, como se ha comprobado por medio de técnicas introducidas en los últimos años que permiten verificar, muchos antes de que ocurra la leucemia, si el animal está o no infectado por el virus y, si está infectado, hasta qué punto el virus se replica. Usando estas técnicas, varios investigadores en los Estados Unidos, entre los que destacan Huebner, Rowe, Pinkus y Lilly, han conseguido resultados que indican que la inducción de la leucemia por el virus AKR y, por consiguiente, la transformación maligna de la célula por este virus, depende en gran parte de las características genéticas de la célula infectada.

Como el virus AKR está integrado en todas las células del ratón AKR, incluyendo las células germinales, se transmite en esta cepa de generación a generación de modo que los animales ya nacen infectados. Esto no es de extrañar en vista de la alta incidencia de leucemia que padecen estos ratones, pero lo que no se esperaba es que lo

mismo suceda en ratones de otras cepas que no padecen de leucemia o sólo muy raramente en la vejez avanzada. Estos ratones también nacen infectados por el virus AKR, que en forma integrada también se transmite de generación a generación en estas cepas no leucémicas. Sin embargo, este virus integrado no se comporta en estas cepas como se comporta en la cepa AKR; en el ratón AKR el virus se replica en forma infecciosa desde que el animal tiene unas semanas de edad y continúa replicándose hasta que la leucemia se manifiesta y el animal muere. En las otras cepas no leucémicas el virus AKR integrado no se replica, o sólo a un nivel muy bajo, debido a que la célula que infecta no se lo permite, por medio de genes que aparentemente no dejan que el virus use para su replicación el aparato reproductor de la célula, y el virus no causa la leucemia. Uno de estos genes, que se ha denominado FV-1^b es dominante; o sea que ratones híbridos del cruce entre la cepa AKR y cepas no leucémicas nacen como el padre AKR, infectados por el virus; pero, como el padre no es leucémico, pueden suprimir la replicación del virus y así no desarrollan la leucemia más que raramente en la vejez avanzada.

Si ahora suponemos que no se hubiera demostrado el origen vírico ni del cáncer mamario C3H ni de la leucemia AKR, todo lo que sabríamos de estas dos enfermedades malignas es que son hereditarias y que ratones de otras cepas tienen genes que pueden suprimir la leucemia AKR. O sea, que se habría verificado la influencia decisiva de la genética sobre estas dos enfermedades; pero esta información no nos hubiera dado la menor indicación de que este efecto es secundario, debido a que esta influencia genética actúa en el curso de la infección vírica latente, que es la causa, en los dos casos, de la enfermedad. Estos resultados crean inevitablemente la duda en cuanto al origen puramente genético de otros tipos de cáncer que son aparentemente hereditarios, sobre todo en especies como el ratón y como el hombre, en que predominan las infecciones víricas latentes. El hecho de que no se pueda demostrar experimentalmente que el virus latente es la causa directa del tumor no es prueba absoluta de que este tumor se deba únicamente a la influencia de factores genéticos. La prueba experimental de que un cáncer determinado es causado por un virus, consiste en inducir el mismo cáncer con el virus en un huésped que normalmente no desarrolla el tumor. Pero para esto es necesario ante todo conseguir el virus en cantidad suficiente para que ejerza sus efectos patogénicos. Esto se consiguió con el virus C3H

porque está presente en forma libre en la leche materna y con el virus AKR porque se le puede aislar de los tejidos leucémicos; pero estos dos ejemplos parecen ser más bien la excepción que la regla. Como se ha demostrado experimentalmente en varios casos, un virus que puede aislarse del huésped en que no induce cáncer no puede aislarse del huésped en que causa esta enfermedad, probablemente debido a falta de técnicas adecuadas. Por todas estas razones algunos virólogos opinan que la pauta a seguir es dar por hecho que la infección vírica es un factor en todos los casos de cáncer, y tratar de demostrarlo experimentalmente cuando las condiciones lo permitan. Esta posición es, en teoría, aceptable en cuanto a los tumores espontáneos del animal; pero un problema con el que el virólogo del cáncer se tiene que confrontar es la inducción de esta enfermedad por una gran variedad de sustancias químicas y también por la radiación. Que la infección vírica pueda ser también un factor en estos casos de cáncer, es algo que se está investigando hace años con resultados que, en resumen, consisten principalmente en los dos efectos siguientes. Uno es el hecho de que tanto carcinógenos químicos como los Rayos X rebajan la inmunidad y aumentan así la susceptibilidad a la infección, incluyendo la infección por virus latentes que, como se ha demostrado en varios casos, causan la leucemia en el ratón bajo la acción del carcinógeno o de la radiación. El otro efecto es el fenómeno bien conocido de la acción neoplásica conjunta, o sinérgica, de los virus y los carcinógenos químicos. Esto se ha demostrado principalmente en animales, conejos o ratones, cuya piel se infecta con un virus y se pinta con el carcinógeno. El virus solo o el carcinógeno solo no afectan a la piel o, como máximo, pueden causar tumores transitorios benignos; el virus y el carcinógeno juntos causan tumores malignos de severidad extrema.

Una de las razones de por qué los primeros defensores de la teoría vírica del cáncer lucharon con tanto ahinco por imponer este concepto, era la convicción de que si el virus es un factor indispensable en todos los casos de cáncer, esto ofrecía una especie de blanco común, de modo que destruyendo el virus era posible prevenir o curar la enfermedad en todas sus formas. Esta convicción sigue siendo hoy día una razón principal para explicar que, al menos ciertos virólogos, sigan tratando de demostrar, en todos los casos de cáncer en que esta demostración es posible, la influencia decisiva de la infección vírica en la ocurrencia del tumor.

En este ensayo no ha sido posible dar más que una idea

general de la información de que disponemos en cuanto al cáncer del animal, espontáneo o inducido experimentalmente. Esta información es sumamente extensa y la cuestión que ahora debemos considerar es hasta qué punto se aplica al cáncer del hombre. En teoría se aplica perfectamente ya que el cáncer humano, como el cáncer del animal, puede ser causado por carcinógenos químicos, por radiación y, según parece, por la infección vírica. La inducción del cáncer en el hombre por sustancias químicas se ha demostrado, desde los días de Pott, en varios casos de cáncer industrial y se deduce del hecho de que en los últimos años ha habido un aumento en la enfermedad que coincide con la difusión en el ambiente de sustancias químicas potencialmente carcinogénicas, tales como ciertos medicamentos, preservativos y colorantes sintéticos que se añaden a las comidas, gases que contaminan el aire, productos industriales que contaminan el agua, y pesticidas que contaminan las frutas y las verduras.

La inducción del cáncer humano por la radiación también se ha comprobado; por la radiación atómica, como se ha observado en los sobrevivientes de la bomba atómica en el Japón; y por los Rayos X, como ocurrió en los primeros radiólogos que ignorantes de este peligro se expusieron a dosis carcinogénicas de radiación.

Virus latentes de un tipo o de otro infectan, según parece, a todos los seres humanos. En teoría estos virus pueden causar el cáncer pero la evidencia de que esto suceda es forzosamente circunstancial e indirecta. Parte de esta evidencia se deduce de observaciones empíricas que hasta ahora carecen de explicación, como por ejemplo: un aumento inusitado en la incidencia de la leucemia entre niños que van a la misma escuela o viven en el mismo barrio; familias en las que predomina el cáncer pero en las que esta enfermedad no se transmite de acuerdo con las leyes de la genética, y las «casas de cáncer», llamadas así porque, como se ha notado en varios lugares de los Estados Unidos, familias que las habitan desarrollan una incidencia de cáncer mucho más alta que el resto de la población local. Lo más desconcertante de estos casos es que el factor que en teoría causa la enfermedad en estas «casas de cáncer» no se transmite ni siquiera a casas adyacentes y, así, parece depender de condiciones que están estrictamente limitadas a las viviendas en cuestión y que hasta el presente no se han podido identificar. La evidencia más válida, aunque circunstancial, de que el cáncer humano puede ser causado por la infección vírica consiste en la asociación entre la infección por ciertos virus latentes de tipo

herpético y una alta incidencia de ciertos tipos de cáncer, como el carcinoma del cuello del útero, un cáncer nasofaríngeo, que predomina en ciertas poblaciones chinas y la mononucleosis infecciosa, que ahora se considera una forma benigna de la leucemia. Otro ejemplo de esta asociación, que es de interés especial, es el linfoma infantil de Burkitt. Este médico inglés, que pasó varios años de misionero en Africa, observó allí el linfoma que ahora lleva su nombre por haber sido el primero que describió las características únicas de este tumor, según las cuales este linfoma, que es sumamente maligno, parece ser causado por un agente infeccioso que puede ser transmitido por un insecto. Este tumor, que se da en niños de uno a doce años, es muy poco frecuente en la adolescencia y extremadamente raro en adultos. Esto se parece a lo que sucede con las epidemias de parálisis infantil, en que el virus que causa esta enfermedad infecta a toda la población pero causa la parálisis principalmente en niños que, siendo infectados por primera vez, no desarrollan una inmunidad lo suficientemente efectiva contra la infección. De esto dedujo Burkitt que, en el caso del linfoma, un virus local infecta a cada generación en la infancia; en la mayoría de estos individuos el virus incita una reacción de inmunidad que protege contra los efectos de la infección para el resto de la vida, mientras que en una minoría en que esta reacción de inmunidad no ocurre, o no es lo bastante rápida, el virus causa el tumor al poco tiempo de la infección. El tumor se da solamente en ciertas regiones del Africa ecuatorial al que está circunscrito por factores puramente ambientales, ya que la enfermedad se ha observado en niños europeos y orientales así como africanos. Estas regiones en que predomina el tumor son particularmente propicias a los insectos, especialmente mosquitos, debido a su altitud más bien baja, a la temperatura constantemente templada y a la lluvia frecuente. En estas áreas tiende a predominar la malaria, que como se sabe es transmitida por el mosquito. Todos los niños con el tumor, así como la mayoría de la población local, están infectados por un virus latente de tipo herpético previamente desconocido al que se le ha dado el nombre, por sus descubridores, de virus de Epstein-Barr. Este virus podría ser fácilmente transmitido por un insecto, pero hasta el presente esto no se ha demostrado; ni tampoco se ha demostrado que este agente tenga efectos patogénicos en el animal experimental.

Por consiguiente, la conclusión a que se ha llegado de momento es que este virus, que aparentemente sólo infec-

ta al hombre, causa el linfoma en combinación con otro factor, hasta ahora desconocido en las áreas africanas de la enfermedad, pero que también existe, aunque en forma mucho más limitada, en otros lugares, ya que tanto el linfoma como el virus se han observado ocasionalmente en niños que han vivido siempre fuera del continente africano.

El linfoma de Burkitt es el ejemplo más claro de las limitaciones que se imponen a la investigación directa del cáncer humano. Si el virus de Epstein-Barr infecta sólo al hombre, no hay manera de comprobar bajo qué condiciones causa la enfermedad, y así sucede que, para avanzar en el conocimiento del cáncer humano, tenemos que encontrar el sistema, o tipo de tumor, que nos revele lo que se sospecha pero que hasta ahora no se ha podido demostrar. Para encontrar este sistema tenemos que confiar en el azar; el azar que puso en el camino de Pott el cáncer del hollín y que en la inmensidad del continente africano llevó a Burkitt a las áreas que, por su situación geográfica, son ahora conocidas como el cinturón del linfoma.

Por esta razón la investigación fundamental del cáncer, experimental o clínica, es indispensable para obtener la información que se necesita para llegar a resolver el problema del cáncer en el hombre. Cuando Pott afirmó que el hollín causa el cáncer humano, esta observación era, como dije antes, una curiosidad médica que carecía de valor práctico mientras no se verificara; y para esto hubo que esperar casi 150 años hasta que, debido a la difusión de la investigación en el laboratorio, se pudo llevar a cabo el experimento de pintar a unos conejos con alquitrán. Verificar la proposición de Burkitt en cuanto al origen vírico del linfoma infantil era mucho más difícil; y, sin embargo, menos de diez años más tarde, Epstein y Barr ya habían descubierto el virus, hasta entonces desconocido, que causa el linfoma, gracias a que disponían de técnicas de laboratorio que se han tardado años en perfeccionar.

El azar, como dijo Pasteur, que era un experto en la materia, favorece solamente a los que están preparados, a los que son capaces de descifrar los enigmas con que el accidente o la naturaleza se complacen de vez en cuando en poner a prueba el ingenio del investigador.

NOTA:

Los trabajos sobre la leucemia del ratón y sobre los efectos neoplásicos combinados de los virus y los carcinógenos químicos se han llevado a cabo en parte en nuestro laboratorio bajo la subvención de: Grant CA 07160-12 del Instituto Nacional del Cáncer, de los Estados Unidos.