

A scanning electron micrograph (SEM) showing several cells. The cells are colored in shades of green and pink. The green cells have a highly textured, almost crystalline surface, while the pink cells have a smoother, more rounded appearance. The background is black, making the cells stand out prominently.

Microbichos

Los virus: “Amigos” o “enemigos” de la humanidad

Adriana Contreras-Paredes^{1*}
Pilar Ramos-Godínez²

Resumen

Los virus son parásitos intracelulares constituidos por ácidos nucleicos que se asocian con el desarrollo de enfermedades y; por lo tanto, se han catalogado como “enemigos” de la humanidad. Sin embargo, existe otro panorama en el cual los virus se han empleado como herramientas para el desarrollo de tratamientos innovadores contra enfermedades como el cáncer. La terapia contra el cáncer basada en virus denominados oncolíticos representa una opción para los pacientes que no responden a los tratamientos convencionales. Aquí discutiremos las evidencias que apoyan el papel de los virus como agentes oncogénicos y como herramientas en el tratamiento del cáncer.

Palabras clave: Cáncer, virus oncogénicos, virus oncolíticos.

Introducción

Hasta el momento se han descubierto alrededor de 1400 patógenos humanos, una séptima parte de los cuales son virus. Las infecciones virales representan un problema de salud pública, ya que se asocia al desarrollo de diversas enfermedades, entre las que resalta el cáncer; los virus que se asocian al desarrollo de cáncer se denominan virus oncogénicos [1]. Las infecciones con virus oncogénicos son responsables de un número estimado de 150,000 casos de cáncer diagnosticados cada año [2].

El cáncer es un grupo de enfermedades con etiologías diferentes, que tienen en común la pérdida de los procesos reguladores del ciclo celular, lo que resulta en una mayor proli-

feración celular (proceso mediante el cual una célula se divide y da origen a dos células hijas) [3]. La pérdida de control puede afectar tanto a las proteínas supresoras de tumores como a los oncogenes. Además de las mutaciones genéticas intrínsecas de las células y los factores ambientales, la infección por virus oncogénicos también en la transformación celular [2].

Los tratamientos actuales contra el cáncer incluyen cirugía, radiación y medicamentos quimioterapéuticos, que a menudo matan también a las células sanas y provocan toxicidad en los pacientes (nefrotoxicidad, neurotoxicidad, entre otros). Por lo tanto, constantemente se buscan tratamientos dirigidos específicamente contra las células malignas y con toxicidad reducida. Una herramienta empleada en el desarrollo de nuevas terapias más específicas contra cáncer son los virus oncolíticos (VO). En este artículo revisaremos algunas evidencias del papel de los virus tanto como agentes causales del cáncer, así como su papel en el desarrollo de nuevas terapias para el tratamiento de esta enfermedad.

Virus oncogénicos

Aproximadamente el 19% de los cánceres humanos en todo el mundo son causados por la infección con un virus oncogénico, y más del 80 % de los casos ocurren en países en vías de

*Autor para la correspondencia:
adrycont@yahoo.com.mx

desarrollo, como México [4]. Así, uno de cada 7 casos de cáncer está asociado con una infección persistente con algún virus oncogénico. Actualmente la Agencia internacional para la investigación en cáncer (IARC, por su nombre en inglés) ha clasificado como agentes carcinogénicos a los siguientes virus: Virus de la Hepatitis B (VHB), el Virus de la Hepatitis C (VHC), Virus del Herpes Humano tipo 8 (VHH-8), Virus del Papiloma Humano (VPH), Virus de Epstein Barr (VEB), Virus de la leucemia de células T humana (VLTH-1) y el Poliomavirus de células de Merkel (PVCM) (Tabla 1) [4].

Las rutas por las cuales los virus oncogénicos pueden inducir la carcinogénesis pueden ser directas o indirectas. En la carcinogénesis directa, algunos virus oncogénicos contienen información genética que codifica para oncoproteínas, las cuales son capaces de interactuar con proteínas celulares y modular su fun-

ción, sobre todo aquellas involucradas en vías que regulan la proliferación y la muerte celular [4]. El ejemplo clásico de este mecanismo son los VPHs de alto riesgo (VPH-AR), los cuales se asocian al desarrollo de diferentes tipos de cáncer ginecológicos, así como de cabeza y cuello (Tabla 1). Estos virus poseen tres proteínas oncogénicas denominadas E6, E7 y E5 que inhiben la función de numerosas proteínas que regulan el ciclo celular como: p53 y pRb [5]. En la carcinogénesis indirecta los virus no poseen información genética que codifique para oncoproteínas; por lo general, su mecanismo carcinogénico se basa en inducir un proceso inflamatorio persistente y un estado crónico de inmunosupresión [4]. Un ejemplo de estos virus es el VHH-8. Existen algunos virus que pueden combinar ambos mecanismos de acción como es el caso de los VHC y VHB, estos virus generan hepatitis (inflamación del hígado) persistente que inducen entre otras cosas un aumento en las especies reactivas de oxígeno (ROS por sus siglas en inglés) provocando un daño constante al tejido hepático, así como alteraciones en la vigilancia inmunológica, lo que favorece la carcinogénesis. Sin embargo, su genoma también contiene genes que codifican oncoproteínas que pueden promover la transformación celular. El genoma del VHC contiene la información para codificar a la proteína Core, que regula múltiples procesos celulares como la proliferación y la diferenciación celular [6].

Si bien las infecciones virales crónicas están asociados al desarrollo de diversos tipos de cáncer, en su defensa podríamos argumentar que los virus raramente son oncogénicos, ya que las infecciones virales son mucho más comunes que los cánceres existentes; un ejemplo claro es la infección persistente con el VPH, en donde menos del 1% de las mujeres infectadas con este virus desarrollan cáncer de cervix [5].

Además, la carcinogénesis inducida por los virus necesita periodos prolongados para generar la transformación celular (entre 10 y 15 años para el cáncer hepático inducido por el VHC), lo que hace que estos tipos de neoplasias tengan una amplia ventana de tiempo para

Tabla 1. Infecciones virales asociadas al desarrollo de cáncer [4].

Virus	Tipos de cáncer asociados
VEB	<i>Linfoma de Burkitt, Hodgkin, Carcinoma nasofaríngeo y cáncer gástrico</i>
VPH	<i>Cánceres de la región anogenital (Ano, cervix, vulva y vagina), así como cáncer de cabeza y cuello (lengua, orofaringe y paladar)</i>
VHH-8	<i>Sarcoma de Kaposi</i>
VHC	<i>Hepatocarcinomas (cáncer de hígado)</i>
VHB	<i>Cáncer de hígado, cáncer oral, colorrectal y pancreáticos</i>
VLTH-1	<i>Leucemia de células T humana tipo 1</i>
PVCM	<i>Carcinoma de células de Merkel</i>

VEB, Virus de Epstein Barr; VPH, Virus del Papiloma Humano; VHH-8, Virus del Herpes Humano; VHC, Virus de la Hepatitis C; VHB, Virus de la Hepatitis B; VLTH, Virus Linfotrópico Humano; PVCM Poliomavirus de Células de Merkel.

ser detectados y tratados [5,6].

Otra de las ventajas que presentan los cánceres asociados a infecciones virales son la existencia de vacunas que puedan prevenirlos como es el caso de los cánceres asociados a la infección con los VPH, VHC y VHB, para los cuales ya existen vacunas disponibles.

Terapias contra el cáncer basadas en virus oncolíticos

El esquema de tratamiento contra el cáncer se basa generalmente en la radioterapia y la quimioterapia, aunque en los últimos años la

nanotecnología ha mostrado avances prometedores en el campo del desarrollo de fármacos nuevos y su administración. En particular, las aplicaciones de nanopartículas para el tratamiento y diagnóstico del cáncer han alcanzado tal precisión que pueden detectar una célula cancerosa y entregarle una carga de tratamiento, evitando los eventos adversos observados en los esquemas de tratamiento tradicionales [7]. A pesar de que los virus son responsables del desarrollo de numerosos tipos de cáncer convirtiéndose en “enemigos” de la humanidad y que muchos esfuerzos se han enfocado al desarrollo de vacunas contra estos microorganismos, la otra cara de la moneda la representan los VO, los cuales se emplean como una estrategia innovadora para el transporte de fármacos quimioterapéuticos y moléculas biológicas para despertar la respuesta inmune contra el tumor (Figura 1) [7].

Hace más de un siglo se observó por primera vez que los pacientes con cáncer experimentaban una regresión de la enfermedad durante breves períodos, si se infectaban con ciertos virus [8]. En el caso de la leucemia, era bien sabido que adquirir la gripe a veces producía efectos beneficiosos. Aunque no se documentaron casos en los que se indujera una curación completa, el tratamiento con el virus infeccioso se consideraba una alternativa a la falta de efectividad del tratamiento ordinario [8].

Los VO son una nueva clase de microorganismos que promueven la regresión tumoral por su replicación preferencial en células tumorales, estas poseen moléculas específicas en su membrana (receptores u otros antígenos), que les permi-

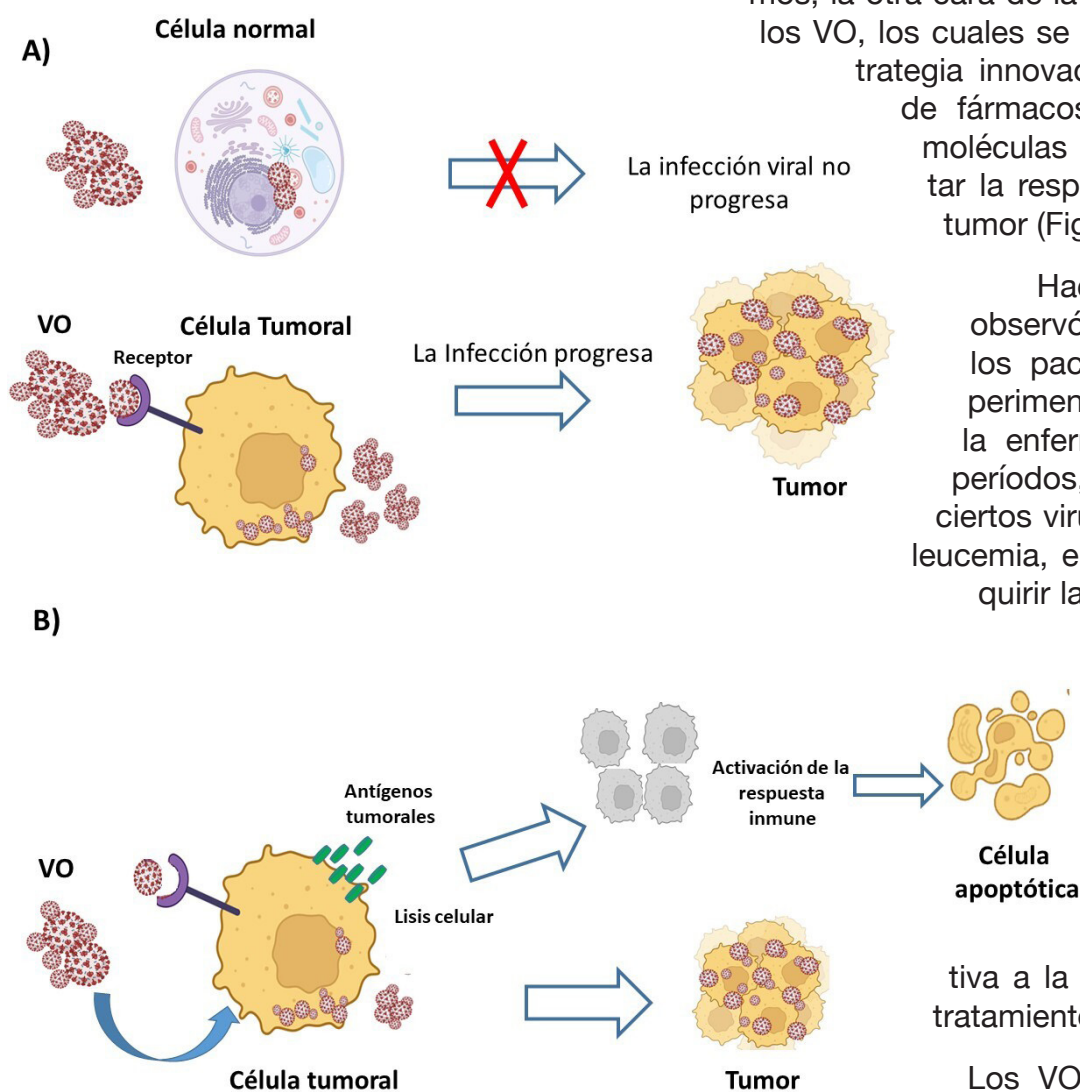


Figura 1. Mecanismo de acción de los virus oncolíticos. A) Los VO infectan selectivamente a células tumorales que expresan moléculas específicas en su membrana celular. B) Los VO matan a la célula cancerosa en primer lugar por lisis, lo que activa la respuesta inmune tumoral que contribuye a la muerte celular por apoptosis.

ten a los virus reconocer a las células tumorales (Figura 1A). La infección viral induce la muerte celular por lisis, lo que libera antígenos que son reconocidos por las células del sistema inmune (células dendríticas), activando la inmunidad antitumoral. Este proceso induce la actividad de enzimas denominadas caspasas que son las responsables de inducir la muerte por apoptosis (muerte celular programada) de las células tumorales [7] (Figura 1B).

La mayoría de los VO elegidos para despertar la respuesta inmune contra el tumor, son cepas que presentan una virulencia atenuada y que pueden replicarse en humanos sin causar ninguna enfermedad grave. Por otro lado, VO empleados como vehículos para hacer llegar agentes quimioterapéuticos específicamente a la célula tumoral, generalmente son cepas que no se pueden replicar en el humano como: los adenovirus. En ambos casos, el principal reto de la viroterapia oncolítica (VTO) era su poca especificidad, ya que los VO infectaban y lisaban indistintamente a las células sanas y a las cancerosas. Sin embargo, el desarrollo de la ingeniería genética y la biología molecular ha permitido que el genoma de los virus naturales puede modificarse para que infecten preferentemente células cancerosas (Figura 1) y transportar agentes quimioterapéuticos a los tumores [7].

La parte más desafiante de la VTO es identificar el virus y el método de administración que sea adecuado para el tipo de cáncer que se pretende tratar, ya sea tumores sólidos o hematológicos. Actualmente, varios virus, incluidos el virus *vaccinia*, *coxsackievirus* y los virus de las familias *adenoviridae*, *reoviridae* y *paramixoviridae* (el virus del sarampión) se están sometiendo a ensayos clínicos para su uso en el tratamiento de diversos tipos de cáncer [7]. A continuación, describiremos brevemente algunos ejemplos exitosos del uso de VTO, que permitirán entender su potencial como herramientas clínicas novedosas.

Hasta la fecha, se han aprobado tres VO a nivel mundial para el tratamiento de cánceres

en etapas avanzadas [8]. El primero fue aprobado en Letonia en el 2004, este es un virus de ARN derivado de la cepa nativa ECHO-7 de un picornavirus, llamado Rigvir, y logró la aprobación para su uso en el tratamiento del melanoma avanzado [8]. Posteriormente en el 2005, se aprobó el adenovirus Oncorine (H101) en China, para el tratamiento del carcinoma nasofaríngeo en combinación con la quimioterapia estándar para este tipo de cáncer [8]. Posteriormente, se desarrollaron otros VO en China, que incluyeron versiones mejoradas del Oncorine denominadas H103 y KH901, así como el virus del herpes simple (r-HSV-1), que se encuentran actualmente en ensayos clínicos para su aprobación en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer [8].

Una de las VTO recientemente aprobadas por la Administración de alimentos y medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos en el 2015, es una forma modificada del virus del herpes simple tipo 1 (HSV-1) denominado Talimogene laherparepvec (T-VEC o Imlygic®). Este VO fue modificado para que su replicación sea específica para las células cancerosas. En las células normales, la replicación de este virus está bloqueada por la activación de la proteína quinasa R (PK), en contraste, en las células cancerosas esta proteína no es funcional, lo que asegura la replicación viral en las células de cáncer [9]. T-VEC se usa para tratar a algunos pacientes con melanoma avanzado que recaen después de la cirugía y no responden a las terapias tradicionales. El empleo de este VO evita los efectos secundarios de la quimio y radioterapia. Además, aumenta significativamente la tasa de supervivencia a cinco años cuando se combina con anticuerpos que bloquean los puntos de control inmunológicos como anti-PDL1 y anti-PD1 [9].

Finalmente, en el 2021 el Teserpaturev/ G47Δ (Delytact®) es otro HSV-1 de tercera generación que ha sido aprobado para su uso en el tratamiento de glioma en Japón [10]. Este virus presenta mutaciones espontáneas que le permiten replicarse más eficientemente en las células tumorales e induce la activación de la

respuesta inmune, reduciendo el tamaño del tumor. Este VO ha demostrado eficacia en varios tumores sólidos como tumores gastrointestinales y melanoma cuando se usa solo o combinado con quimio/radioterapia [10].

Existen varias propuestas de VO que se encuentran en diferentes fases de estudio, uno de los más prometedores es el virus M032, este es un HSV1 cuyo genoma fue modificado para que contenga el gen de la interleucina 12 (IL-12), el cual se incorpora al material genético de las células tumorales cuando son infectadas. Posteriormente, la proteína IL-12 es liberada cuando la célula tumoral es lisada por la infección con VO, lo que promueve una respuesta inmunitaria antitumoral [9].

Un aspecto importante que considerar en el uso de estos virus modificados es el riesgo biológico que existe; ya que, aunque se emplean cepas con virulencia atenuadas e incapaces de replicarse en el humano, en algunos casos se recombinan con el material genético de la célula, pudiendo modificar su capacidad infecciosa y representar un riesgo epidemiológico severo para la humanidad.

Conclusiones

En este artículo mostramos algunas evidencias que nos muestran que los virus no solo son parásitos dañinos para el hombre que se asocian al desarrollo de distintas enfermedades incluyendo el cáncer, sino que también representan una novedosa herramienta para la nanotecnología en el desarrollo de nuevos tratamientos contra el cáncer.

La VTO, aunque compleja y desafiante, podría representar una opción de tratamiento en casos de cáncer en los que las terapias estándar no han sido eficaces o como una terapia complementaria encaminada a disminuir los efectos secundarios de la quimio y radioterapia.

Con lo expuesto en este artículo, podríamos cuestionarnos, ¿son los virus realmente “enemigos” de la humanidad? **iBIO**

Agradecimientos

Este trabajo fue apoyado parcialmente por el proyecto de CONAHCYT- CF.2019-263979.

Referencias

- [1] Parkin, D M. (2006). The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *International Journal of Cancer*, 118(12), 3030-3044. <https://doi.org/10.1002/ijc.21731>.
- [2] Russell, L. (2019). Viruses and tumor cell microenvironment: A brief summary. *Surgical Neurology International*, 10 (160), 1-9. https://doi.org/10.25259/SNI_351_2019.
- [3] White, MK., Pagano, JS., Khalili, K. (2014). Viruses and human cancers: a long road of discovery of molecular paradigms. *Clinical Microbiology Reviews*, 27(3),463-481. <https://doi.org/10.1128/CMR.00124-13>.
- [4] Morales-Sánchez, A., Fuentes-Pananá, E. (2014). Human viruses and cancer. *Viruses*, 6(10),4047-4079. <https://doi.org/10.3390/v6104047>.
- [5] Araldi, P., Sant Ana, H., Grandon D., et al. (2018). The human papillomavirus (HPV)-related cancer biology: An overview. *Biomed Pharmacotherapy*, 106, 1537-1556. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.06.149>.
- [6] Rusyn, I., Stanley, M. (2014). Mechanisms of HCV-induced liver cancer: what did we learn from in vitro and animal studies? *Cancer Lett*, 345(2),210-215. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.06.028>.
- [7] Abdul, N., Khan, A., Jiayi L., et.al. . (2021). Nanotechnology, a tool for diagnostics and treatment of cancer. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 21(15),1360-1376. <https://doi.org/10.2174/1568026621666210701144124>.
- [8] Macedo, N., Miller, D., Haq, R., et.al.. (2020). Clinical landscape of oncolytic virus research in 2020. *Journal Immunother Cancer*, 8(2),1-14. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001486>.
- [9] Kohlhapp, F., Kaufman, H. (2016). Molecular Pathways: Mechanism of action for talimogene laherparepvec, a new oncolytic virus immunotherapy. *Clinical Cancer Research*, 22(5),1048-1054. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2667>.
- [10] Frampton, J. (2022). Taserpaturev/G47Δ: First approval. *BioDrugs*, 36(5),667-672. <https://doi.org/10.1007/s40259-022-00553-7>.