

VIRUS ONCOGÉNICOS

Miriam Monje Gómez, Lydia Lucas Hernández, M^a Luz Pascual Ortiz

Tutora: Esperanza Gómez-Lucía Duato

Dpto. de Sanidad Animal. Fac. de Veterinaria. UCM

Los virus **oncogénicos** u **oncovirus** son un grupo de virus que producen tumores pudiéndolos clasificar, según su ácido nucleico, en dos grupos. En el primer grupo se encuentran los virus con ADN, entre los que se incluyen miembros de las familias *Poxvirus*, *Herpesvirus*, *Adenovirus*, *Papovavirus* y *Hepadnavirus* (Carrasco y Almendral del Río, 2006). En el segundo grupo se encontrarían los *Retrovirus* que poseen ARN como material genético.

Concepto de proto-oncogen y de encogen

En la regulación del ciclo celular están implicados una serie de genes conocidos como **proto-oncogenes**. A pesar de su denominación, son genes totalmente fisiológicos que inducen la proliferación o división celular, expresándose sobre todo en la etapa fetal. Con función inversa o reguladora están los genes **supresores de tumores u oncosupresores**, los cuáles se encargan de regular la acción de los anteriores (proto-oncogenes), inhibiendo la proliferación celular. Si alguno de estos genes sufre modificaciones produce cambios o desaparición de la regulación del ciclo, lo que dará lugar a la proliferación descontrolada de las células. Esto conlleva a la producción de tumores o aparición del cáncer. Cuando esto sucede los proto-oncogenes se convierten en **oncogenes (onc)** que son genes que inducen la división de las células, pero carecen de regulación, por lo que esta proliferación se produce indefinidamente (<http://es.wikipedia.org/wiki/Oncog%C3%A9n>). Las proteínas traducidas por estos genes se denominan oncoproteínas.

Se han descrito dos tipos de oncogenes: celulares (**c-onc**) y víricos (**v-onc**), cuya diferencia estriba en si están en el genoma celular o vírico. Un *v-onc* es un *c-onc* que al ser incorporado por el virus pasa a conocerse como *v-onc*. Si este virus lo introdujese en una segunda célula volvería a denominarse *c-onc*, siempre que esté bajo control celular.

Mecanismos de tumorigénesis

Un proto-oncogen puede perder su regulación convirtiéndose en un oncogen mediante tres mecanismos (<http://es.wikipedia.org/wiki/Oncog%C3%A9n>) que se muestran en la Figura 1:

- a) **Mutación puntual:** Cambio en un punto determinado del proto-oncogen, lo que conlleva la pérdida de la regulación.
- b) **Amplificación:** Duplicación de un proto-oncogen, por lo que su efecto también se multiplica, produciendo una frecuencia de división celular mayor a la normal.
- c) **Translocación:** Cambio de localización de un proto-oncogen de un cromosoma a otro. Este cambio puede suceder cerca de otro proto-oncogen por lo que se produciría una amplificación, o su nueva localización puede ser un cromosoma que se transcribe con mayor frecuencia, como, por ejemplo, el que codifica una inmunoglobulina (Ig). Esto haría que cada vez que hubiera una infección y se produjese esa Ig, al mismo tiempo, se induciría a la división de la célula.
- d)

La inducción de tumores también puede ocurrir por un fallo en los genes oncosupresores (Figura 2). En situaciones normales hay un factor de proliferación que al activarse induce la división de las células. Cuando esto se ha producido de forma correcta y se debe detener, interviene el gen supresor que codifica una proteína que se une al factor de proliferación, inhibiendo su acción, deteniendo así la proliferación. Por el contrario, si apareciese una **mutación** en un punto concreto de este oncosupresor, la proteína codificada será incorrecta o incluso puede llegar a no producirse, por lo que el factor de proliferación quedará libre y sin regulación. Así, no podría detenerse la división de las células y llevaría a la producción de tumores (http://bvs.sld.cu/revistas/onc/vol15_2_99/onc09299.htm).

En cuanto a los cambios producidos por los oncovirus, podemos destacar dos mecanismos básicos que llevan a la formación de los tumores:

- a) **Inserción de un promotor viral:** Incorporación en el genoma de la célula de un promotor que proviene del virus y que se sitúa cercano y por delante de un proto-oncogen, haciendo que éste se transcriba cuando no debe, por lo que se produce división descontrolada de la célula afectada.
- b) **Transducción:** Paso de un proto-oncogen de una célula a un virus, incorporándose a su genoma como un *v-onc*. Este virus al infectar a una

segunda célula introduce este *v-onc* en el genoma de la célula convirtiéndose en un *c-onc* que inducirá la proliferación de las células. Este nuevo *c-onc* incorporado podría situarse junto a otro proto-oncogen produciéndose la amplificación (antes explicada) o en un cromosoma de una inmunoglobulina (traslocación).

Estos dos mecanismos pueden darse simultáneamente, es decir, que se introduzca el promotor vírico y al mismo tiempo un *v-onc* captado de una primera célula.

Virus ADN que inducen tumores

Los virus ADN son un grupo de virus que no emplean el ARN como intermediario durante la replicación. El ADN puede ser tanto de cadena simple (ADNmc) como de doble cadena (ADNbc), siendo estos últimos más diversos y frecuentes. La replicación dentro de las células depende de una ADN polimerasa dependiente del ADN (que lee el ADN). Las familias que poseen miembros oncogénicos son las que se exponen a continuación (Murphy et al., 1999).

Familia Poxviridae

Son virus con ADN de doble cadena con envoltura, los de mayor tamaño y visibles incluso al microscopio óptico. Comprenden géneros que afectan tanto al hombre como a los animales produciendo las viruelas. Actualmente se emplean como vectores vacunales, a los que se incorpora ADN exógeno, que codifica la proteína deseada cuando el vector se replica.

Son virus modélicos que han servido para el estudio de la oncogénesis. Cuando el virus introduce su material genético en el citoplasma de la célula se transcriben diversas proteínas víricas. Entre ellas cabe destacar una en concreto que es homóloga a los factores de crecimiento epitelial y que es reconocida por el mismo receptor que estos factores (Figura 3). Cuando esto ocurre se induce la hiperplasia celular en los epitelios (Biberstein y Zee, 1994).

Dentro de esta familia destaca el virus de la mixomatosis del conejo, que produce tumores generalizados, acompañados de edema palpebral, descarga ocular mucopurulenta, edema en la base de las orejas, genitales y labios.

Familia *Herpesviridae*

El nombre de esta familia proviene del griego "herpein" (deslizarse o reptar), aludiendo a su capacidad de pasar de infección crónica a latente y de aquí a recurrente. Esta familia está ampliamente distribuida en la naturaleza, y prácticamente todas las especies animales han sido infectadas por algún virus de esta familia.

El mecanismo por el que los herpesvirus inducen tumores es a través de una proteína vírica que induce proliferación celular. En situaciones normales la célula expresa una proteína celular que induce a la proliferación, pero llegado un punto se inhibe la división celular. En el caso de que la célula estuviera infectada por un herpesvirus, éste codifica una proteína que induce la proliferación celular, similar a la producida por la célula, pero sin poderse regular por parte de la célula, por lo que la proliferación sucederá de forma indefinida ([http://www2.cbm.uam.es/jalopez/ HSV/HERPESVIRUS.htm](http://www2.cbm.uam.es/jalopez/HSV/HERPESVIRUS.htm)).

En esta familia destacan tres virus que producen enfermedades que cursan con la aparición de tumores: el Herpesvirus B, que afecta normalmente a los monos macacos, pero las personas pueden contagiarse por la manipulación de la saliva de los monos infectados, y adquirirían, en un caso extremo, encefalomiелitis; el de la enfermedad de Marek, que afecta a las aves en las que produce desórdenes linfoproliferativos, que se manifiestan por paresia progresiva, parálisis de una o varias extremidades, incoordinación y ceguera; y por último, el del Sarcoma de Kaposi, que produce manchas, placas y nódulos violáceos de diferentes tamaños en las personas. Actualmente es una enfermedad emergente y aumenta su frecuencia entre la población joven; la causa es la inmunodeficiencia que se produce en el SIDA.

Familias *Adenoviridae* y *Papovaviridae*

La familia *Adenoviridae* incluye virus patógenos de vertebrados, responsables de fiebres faringoconjuntivales, queratoconjuntivitis epidémica, cistitis hemorrágica infantil y gastroenteritis. Se clasifican en dos grupos: mastadenovirus (adenovirus de mamíferos) y aviadenovirus (adenovirus de aves).

En cuanto a la familia *Papovaviridae*, se transmite por contacto directo entre individuos o por vectores (ácaros o pulgas). El nombre Papova es el acrónimo de tres virus distintos pero muy relacionados: Papilloma, Polyoma y Agente Vacuolizante. Son los

productores de las típicas verrugas y papilomas. Tienen una elevada especificidad por el hospedador.

Tanto la familia *Adenoviridae* como la familia *Papovaviridae* tienen un mecanismo tumorigénico muy similar. Como se ha explicado previamente, en situaciones normales los genes supresores de tumores se transcriben produciendo una proteína que se une al factor de proliferación, inhibiendo la proliferación. En un individuo infectado por el virus, éste integra su material genético en el genoma de la célula. Al transcribirse las proteínas víricas, una se combina con la proteína celular unida al factor de proliferación (supresora de la proliferación), provocando que este factor quede libre induciendo a la división descontrolada de las células (Biberstein y Zee, 1994).

El Género *Papylomavirus* se considera que es responsable de varios cánceres, tales como el de cuello de útero en la mujer, el segundo tipo de cáncer más frecuente en la misma. Afortunadamente, gracias a las campañas de prevención en los países desarrollados (exámenes anuales, y posibilidad de vacunación en varios países) su incidencia está disminuyendo; aunque persisten como una grave lacra en los países del tercer mundo. También estos virus son los responsables de la aparición de verrugas, lesiones elevadas en la comisura y mucosa bucal, labio inferior, etc.

Familia *Hepadnaviridae*

A diferencia de las familias anteriores, los Hepadnavirus utilizan una transcriptasa inversa. Sólo se multiplican en el citoplasma de células hepáticas, y se transmiten por sangre (cortes, heridas, inóculos...), contactos sexuales, congénita, etc.

Su mecanismo es igual que en los retrovirus BLV y HTLV. Éste es integrado en el genoma de la célula y al transcribirse da lugar a la producción de la proteína X. Ésta, a su vez, induce la transcripción del genoma de la célula de nuevo por lo que se produce la proliferación celular en mayor medida a lo normal, <http://www.hiperbiologia.net/virologia/hepadnavirus>).

En esta familia, destaca el virus de la Hepatitis B humana y el virus de la Hepatitis del pato, las cuales provocan lesiones hepáticas en el hombre y los primates, y necrosis hepáticas. Los animales se convierten en portadores crónicos de la enfermedad.

Virus ARN que inducen tumores

Familia *Retroviridae*

Esta familia agrupa virus en los que las partículas víricas libres poseen dos moléculas iguales de ARN monocatenario lineal, pero que tienen una fase intranuclear en su ciclo de replicación, en la que el material genético es ADN bicatenario. Se caracterizan por poseer una enzima que es la transcriptasa inversa o retrotranscriptasa (RT) que media el paso de ARN a ADN; también es relevante el hecho de que algunos de ellos posean oncogenes (los de la antigua subfamilia *Oncovirinae*) y que incorporen genes extraños en el genoma de su célula hospedadora; o su gran tasa de mutación, del orden de $10^4 - 10^5$ de los viriones en cada ciclo, debido a que la retrotranscriptasa carece de carácter corrector de errores.

Para su ciclo replicativo se sintetiza ADN a partir del ARN de la partícula vírica, gracias a la RT que actúa como ADN polimerasa. Casi simultáneamente a la síntesis del ADN, la RT va destruyendo la hebra de ARN, y la hebra de ADN que permanece servirá de molde para sintetizar su complementaria, gracias de nuevo a la RT como ADN polimerasa. La nueva molécula de ADN bicatenario penetra en el núcleo, integrándose aleatoriamente en el ADN cromosómico. Una vez que el ADN vírico se ha integrado en el genoma celular pasa a denominarse provirus, y se comporta como un gen celular. Tras un periodo de tiempo variable tiene lugar la transcripción de ARNm a partir del ADN vírico, que sale al citoplasma donde se traduce en proteínas específicas del virus. Tras ensamblarse, los nuevos viriones salen de la célula por gemación.

Los retrovirus producen diferentes efectos en los animales que infectan. Una particularidad de éstos es que no matan a la célula hospedadora, sino que mantienen una asociación estable con ella mientras producen partículas víricas. El potencial oncógeno de los retrovirus se debe a cuatro causas diferentes (Gómez- Lucía, 2002):

1. Presencia de un *v-onc* derivado de un *c-onc*: retrovirus de transformación rápida o trans-activantes: virus de sarcomas.
2. Integración del provirus en las proximidades de un *c-onc*: retrovirus de transformación lenta o cis-activantes, o transformantes débiles: virus de leucemias.
3. Similitud con factores de crecimiento: virus de la leucemia murina (MuLV).
4. Efecto de proteínas trans-activantes (Tax): BLV y del HTLV.

1. - Retrovirus transformación rápida o trans-activantes: Presentan en su genoma un gen *v-onc* que procede de un *c-onc*, que fue captado por el virus debido a la forma de replicarse y a su elevada frecuencia de recombinación. Para capturar el proto-oncogén un provirus, no transformante, se integró en el genoma celular cerca de un proto-oncogén. El proto-oncogén al activarse y pasar a oncogén cambia sus secuencias reguladoras, pierde los intrones y aumenta su expresión. A excepción del virus del sarcoma de Rous (RSV), todos estos virus son defectivos, es decir, son incapaces de replicarse por sí mismos porque al incorporar el *v-onc* a su genoma han tenido que ceder otros genes implicados en su ciclo celular, por lo que se asocian a otros de replicación competente dotados de los genes de los que ellos carecen.
2. - Retrovirus de transformación lenta o cis-activantes, o transformantes débiles: Aunque carecen de *v-onc*, son capaces de inducir tumores en animales, pero con menor frecuencia que los anteriores y sólo tras un largo periodo de latencia, durante el cual se producen numerosos ciclos de infección en el animal. Si se integra por azar en las proximidades de un *c-onc* conduce a la transformación celular (mutación por inserción), al activar la transcripción del *c-onc*. Afortunadamente, existe una escasa posibilidad de que un retrovirus se inserte en un proto-oncogén o adyacente a éste.
3. - Similitud con factores de crecimiento: En algunos casos el virus emplea como receptor moléculas de la superficie celular implicadas en el reconocimiento de factores de crecimiento (Figura 3). Este es el caso del virus de la leucemia murina (MuLV) que emplea como receptor los receptores de la eritropoyetina de los eritroblastos. Al unirse el virus a estos receptores impide la unión de la eritropoyetina, por lo que éstos no maduran y además se dividen descontroladamente induciendo la formación de tumores (Gómez-Lucía et al., 1998).
4. - Acción de la proteína Tax del BLV y del HTLV: La proteína Tax, codificada por el gen *tax* promueve la transactivación de algunos genes celulares muy importantes para la regulación del crecimiento de linfocitos T (en HTLV) y B (en BLV), actuando como factor de crecimiento para linfocitos T o B respectivamente, al favorecer la división desmesurada de estas células y por tanto la aparición de cáncer.

Futuro de las vacunas antitumorales

Para no concluir de forma negativa, destacamos el descubrimiento de vacunas en contra de los virus que producen estos tumores como son las vacunas de cuello uterino en la mujer y para la enfermedad de Marek, primera vacuna en desarrollarse contra un virus oncogénico. Esto es una buena perspectiva de futuro para luchar contra estos virus y evitar las

enfermedades que estos producen (<http://www.cancer.gov/espanol/cancer/hojas-informativas/vacuna-VPH-respuestas>).

BIBLIOGRAFÍA

Biberstein E.L., y Zee YC. **Tratado de Microbiología Veterinaria** . Ed. Acribia, 1994

Carrasco, L., Almendral del Rio, J.M. **Virus patógenos**. Hélice, 2006

Gomez-Lucia E, ZhiY, Nabavi M, Zhang W, Kabat D, Hoatlin ME. An array of novel spleen focus-forming-related viruses that activate the erythropoietin receptor. *J. Virol.*, 72: 3742-3750,1998.

Gómez-Lucía E. Retrovirus. En **Manual de Microbiología Veterinaria**. S. Vadillo, S Píriz, E Mateos (eds). McGraw-Hill Interamericana. 2002.

Murphy FA, Gibbs EPJ, Horzinek MC, Studdert MJ. *Veterinary Virology*. 3rd Ed. Academic Press, 1999.

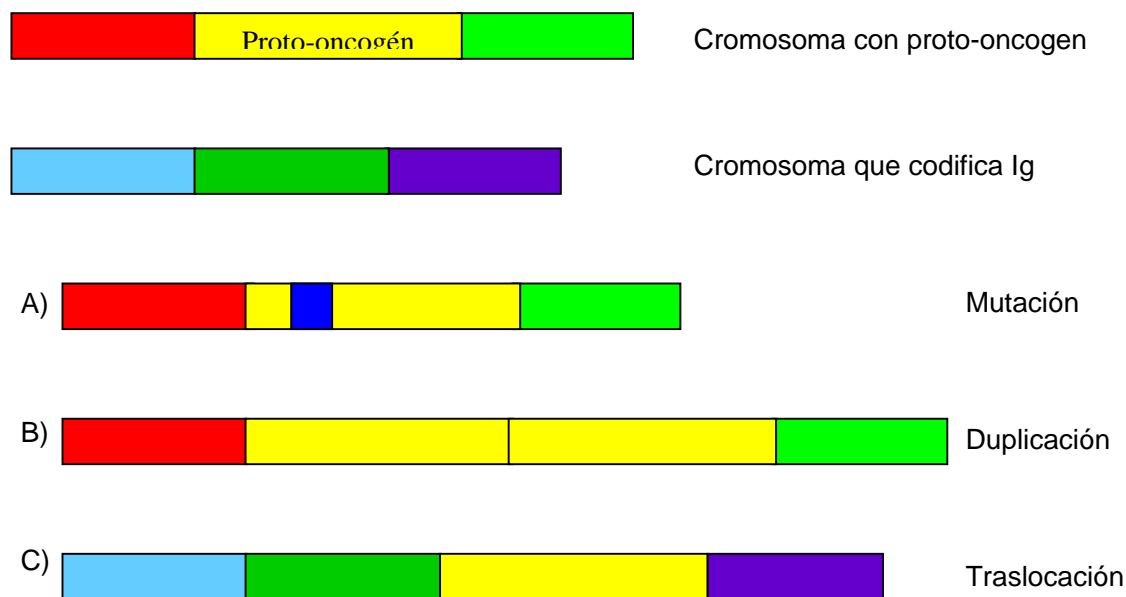


Figura 1. Mecanismos por los que los proto-oncogenes pueden perder el control y regulación. A) Aparición de una mutación en el proto-oncogén. B) Duplicación del proto-oncogén. C) Traslocación a otro cromosoma de expresión frecuente, como por ejemplo, el que codifica para las inmunoglobulinas.

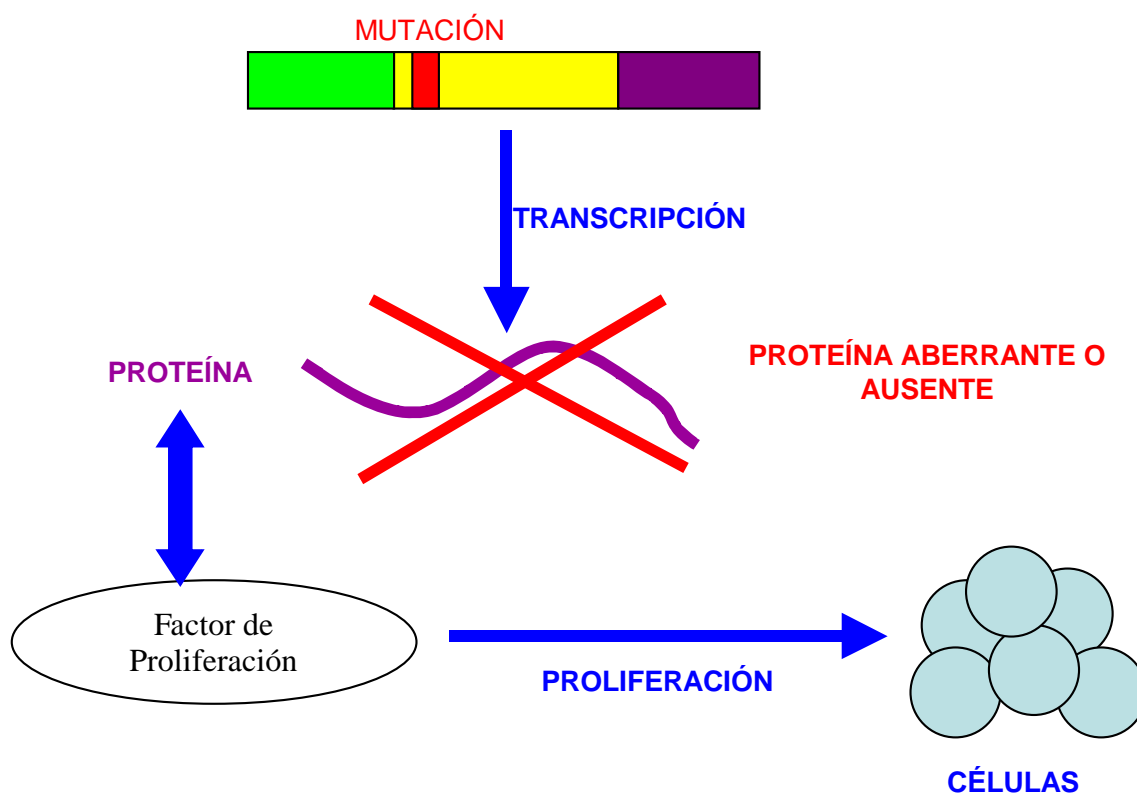


Figura 2. Mecanismo por el que un gen supresor de tumores u oncosupresor puede perder su función. Cuando aparece una mutación en el gen oncosupresor la proteína que debería codificar es aberrante o ausente, por lo que no inhibe la proliferación celular en respuesta a un factor de proliferación producido por otro gen.

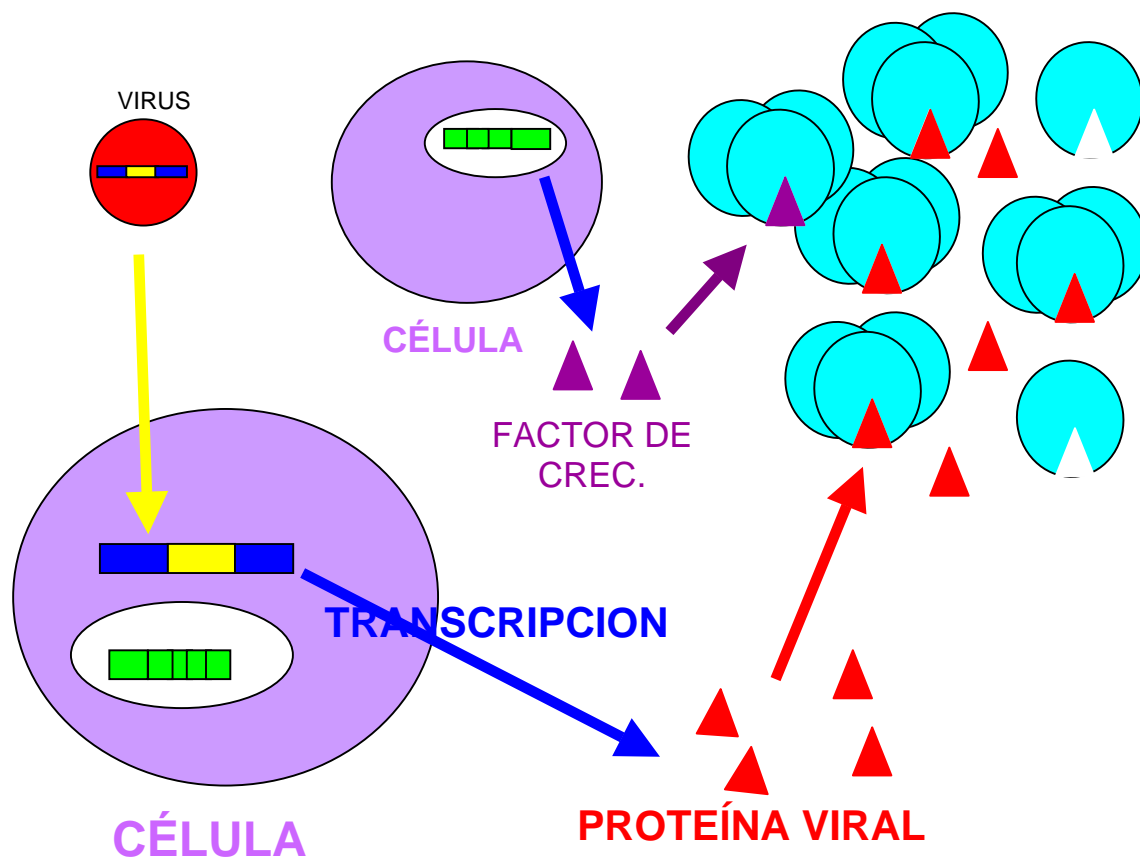


Figura 3. Mecanismo oncogénico de suplantación de factores de crecimiento. Una de las proteínas víricas codificadas por el virus (mostrada en rojo) es similar a algún factor de crecimiento producido por el hospedador (mostrado en morado). Las células sensibles a ese factor de crecimiento no disciernen entre ambas proteínas y, tras reconocer a una u otra, comienzan el proceso que lleva a la proliferación.