

## Avances en los factores causales del mesotelioma maligno de la pleura

### Advances in pathogenetic factors of malignant pleural mesothelioma

*El interesante trabajo de Barrera et al publicado en este número de la revista, muestra que existe una incidencia creciente de mesotelioma maligno de la pleura en México, lo que corresponde a casos cuya exposición al asbesto ocurrió hace décadas y que hoy se manifiesta después de una latencia que varía de 10 a 45 años. Las características epidemiológicas de esta casuística son en general similares a las publicadas en la literatura. Es notable que un 34% de estos casos presentó el dato anamnésico de exposición a asbesto, aunque sólo el 2% declaraba una exposición directa<sup>1</sup>.*

*Si bien un alto porcentaje de casos (75%) de mesotelioma maligno de la pleura se relacionan con exposición a asbesto, en cualquiera de sus formas, como laboral doméstica o accidental, hoy en día es importante reconocer y considerar otros factores causales, que pueden explicar esta neoplasia en pacientes sin exposición asbesto<sup>2</sup>. Los factores causales relacionados con mesotelioma maligno de la pleura aceptados actualmente son los genéticos, exposición a asbesto, radiación y virus SV40<sup>2,3</sup>.*

*El asbesto ejercería su acción en forma directa e indirecta, de genética a molecular. En cuanto a qué fibra es responsable se han planteado dos hipótesis: la primera, llamada hipótesis del anfibólico, sostiene que sólo las fibras anfibólicas (crocidolita, tremolita, antofilita y amosita) pueden ser carcinogénicas; la segunda, llamada de Stanton, afirma que las fibras largas y finas son las fuertemente carcinogénicas independiente de su tipo o composición físico-química. El consenso actual es que las fibras largas y las anfibólicas son las que tiene mayor potencial carcinogénico.*

*Existe un mayor riesgo de mesotelioma en pacientes que han sido sometidos a radioterapia que ha cubierto la pleura. Aparentemente, sería un co-factor que junto a los otros factores aumentaría el riesgo de transformación.*

*Una de las novedades en los últimos años ha sido la teoría viral de la carcinogénesis en mesotelioma maligno de la pleura. El virus simiano 40 o SV40 (simian virus 40) es un virus oncogénico, que se descubrió en 1960 y se ha utilizado extensamente en investigación en cáncer por su enorme poder de transformación maligna. SV40 tiene demostrada capacidad de infección y transformación de células humanas "in vitro". En los últimos años ha sido objeto de mayor estudio debido a que se ha demostrado la presencia de este virus en seres humanos, en particular en una serie de neoplasias, que incluyen un amplio espectro de estirpes celulares<sup>4,5</sup>.*

*SV40 pertenece a los virus polio. Estos virus son pequeños de aproximadamente 40 nm de diámetro, icosaédricos, sin envoltura, que contienen ADN circular de cadena doble. El genoma contiene genes tempranos que codifican proteínas reguladoras necesarias para la replicación viral y genes tardíos, que codifican proteínas estructurales para el ensamblaje del virus. Se conocen tres tipos de virus polio que pueden encontrarse en el humano: SV40, virus del Cañón de Jamestown (JCV) y el virus BK (BKV). Usualmente permanecen en estado latente en el humano, pero ocasionalmente pueden ser patógenos. JCV se asocia a una enfermedad neurodegenerativa llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva que es frecuente en pacientes con SIDA; BKV se asocia a cistitis hemorrágica, especialmente en pacientes con trasplante renal. SV40 es de origen simiano y se ha encontrado en neoplasias humanas<sup>5,6</sup>. El huésped natural es el macaco asiático (*Macaca mulatta*) infecta los riñones y se disemina vía urinaria. En el humano se aloja en el riñón y en mesotelio. El modo de transmisión entre huéspedes no se conoce completamente, pero los virus excretados en la orina pueden transmitirse por vía respiratoria y oral.*

*Las proteínas de SV40 relacionadas con transformación y oncogénesis son el antígeno mayor T (LT o Tag) y el antígeno menor t (ST o tag). LT o Tag de SV40-776 es una oncoproteína que se encuentra en el núcleo de las células infectadas; es mutagénica directa y altera el cariotipo y la estabilidad del genoma del huésped induciendo alteraciones cromosómicas estructurales y numéricas. Tag también es capaz de unirse e inactivar los genes supresores p53 y Rb e induce la expresión del factor de crecimiento insulina-símil (IGF-1) y de su receptor; promoviendo directamente el crecimiento celular. ST*

*o tag es una oncoproteína que se detecta en el citoplasma de las células infectadas, donde inhibe la fosfatasa celular 2A, estimula la quinasa MAP e induce actividad de AP-1; tag ayuda a Tag a unirse e inactivar los genes supresores<sup>6</sup>.*

*Si bien SV40 puede infectar varios tipos celulares de roedores y primates, la susceptibilidad para soportar replicación viral, lisis o transformación varía enormemente según el tipo celular y la especie. Las células de mono, fibroblastos humanos y células epiteliales son permisivas para SV40, lo que resulta en lisis celular. Las células mesoteliales humanas se infectan en 100% y aproximadamente el 80% son no-permisivas, por ello la lisis celular es infrecuente y el ADN viral puede permanecer como episoma. Esto produce un alto nivel de transformación (aproximadamente 1 /10<sup>3</sup> células). La transformación maligna ocurre sólo si SV40 se integra al genoma del huésped. En el hámster, la infección por SV40 produce tumores como mesotelioma, osteosarcoma y linfomas; además, sarcomas de partes blandas y tumores cerebrales, especialmente ependimoma. La incidencia de mesotelioma es de 100% después de inoculación pleural y de 60% después de inoculación cardíaca. Se ha detectado SV40 en el mismo espectro de tumores humanos que en roedores, excepto los sarcomas de partes blandas. Las células mesoteliales transformadas por SV40 son inmortales desde los pasajes más tempranos debido a que el virus induce directamente actividad de telomerasa.*

*Se ha determinado que SV40 contaminó vacunas anti-poliomielitis entre 1955 y 1963 y de ahí pasó a los seres humanos, especialmente en EE.UU. y Europa. Se estima que unos 90 millones de personas en cada continente fueron expuestas a 1 ó 2 dosis de vacuna contaminada. En EE.UU. antes de 1963, el 90% de los niños y el 60% de los adultos recibieron una o más dosis de vacuna anti-polio contaminada. También las vacunas contra adenovirus contenían SV40 (1957 a 1965). La prevalencia actual de infección humana por SV40 se desconoce, pero estudios han mostrado que variaría de 3 a 20%<sup>4-6</sup>.*

*Los análisis retrospectivos en suero de personas inoculadas con vacuna Sabin (virus atenuado vía oral = OPV) o vacuna Salk (virus inactivado con formaldehído e inyectado = IPV) mostraron que IPV tenía capacidad de inducir títulos persistentemente elevados contra SV40; posteriormente, se demostró que algunas dosis tenían virus de polio pese a la inactivación con formaldehído; sin embargo, la cantidad de virus vivo era menor que la necesaria para inducir tumores en hámster. OPV en cambio, sí tenía suficiente cantidad de virus para inducir transformación, pero no producía títulos altos de anticuerpos. Los estudios de seguimiento no demostraron mayor incidencia de neoplasias en estos individuos 3 a 20 años después. La introducción de la técnica de PCR permitió identificar secuencias de ADN de SV40 en tumores cerebrales, mesotelioma y osteosarcoma.*

*La exposición de células mesoteliales a asbesto aumenta la transformación de SV40, lo cual sugiere un efecto co-carcinogénico. La relación entre SV40 y mesotelioma humano es causal, pues cumple los criterios de Bradford-Hill. Numerosos reportes han descrito la presencia de SV40 en mesotelioma humano, usualmente con un frecuencia de 50%. Si bien hay variaciones geográficas significativas, pero la participación del virus SV40 en la génesis del mesotelioma humano ha abierto un nuevo campo de investigación para comprender mejor el fenómeno neoplásico del mesotelio y para desarrollar nuevas armas terapéuticas contra esta neoplasia de tan mal pronóstico y sin tratamiento efectivo actualmente<sup>3,6</sup>.*

**Dr. Sergio González Bombardiere**

*Departamento de Anatomía Patológica*

*Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile*

## Bibliografía

- 1.- BARRERA R, CAVARÍA J, MORALES J. Mesotelioma maligno: Experiencia clínico patológica de 247 casos. *Rev Chil Enf Respir* 2010; 26: 134-140.
- 2.- YANG H, TESTA J R, CARBONE M. Mesothelioma epidemiology, carcinogenesis and pathogenesis. *Curr Treat Options Oncol* 2008; 9: 147-57.
- 3.- WEINER S J, NERAGI-MIANDOAB S. Pathogenesis of malignant pleural mesothelioma and the role of environmental and genetic factors. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135: 15-27.
- 4.- GAZDAR A F, BUTEL J S, CRABONE M. SV40 and human tumor: myth, association or causality? *Nature Rev Cancer* 2002; 2: 957-63.
- 5.- JASANI B, CRISTAUDO A, EMRI S A, GAZDAR A F, GIBBS A, KRYNSKA B, et al Association of SV40 with human tumours. *Semin Cancer Biol* 2001; 11: 49-61.
- 6.- DILWORTH S M. Polyoma virus middle T antigen and its role in identifying cancer-related molecules. *Nature Rev Cancer* 2002; 2: 951-6.