

## Infecciones virales, posible factor de riesgo en cáncer de mama

### Viral infection as a potential risk factor for breast cancer

María de los Ángeles Ríos Hernández, Maite Hernández Menéndez,  
Maydelín Frontela Noda

Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

**Introducción:** los factores de riesgo convencionales solo pueden explicar una parte del cáncer de mama esporádico. Se ha propuesto que las infecciones causadas por el virus del tumor mamario en ratón, el virus de Epstein Barr y el virus del papiloma humano constituyen un factor de riesgo potencial para el desarrollo de esta enfermedad.

**Objetivo:** realizar una actualización acerca del papel de algunas infecciones virales en el desarrollo del cáncer de mama.

**Métodos:** se realizó una revisión de los artículos publicados sobre este tema en algunas bases de datos (PubMed, Medline, BioMed Central y SciELO).

**Conclusiones:** aunque existen criterios controversiales sobre el tema, algunos resultados sugieren que la acción de estos virus puede contribuir al desarrollo de las enfermedades malignas de la mama.

**Palabras claves:** cáncer de mama; factores de riesgo; virus del tumor mamario en ratón; virus del Epstein Barr; virus del papiloma humano (VPH).

---

#### ABSTRACT

**Introduction:** conventional risk factors cannot explain all cases of sporadic breast cancer. Infections caused by the mouse mammary tumor virus, Epstein-Barr virus and human papillomavirus have been suggested to be potential risk factors for this condition.

**Objective:** to update the information on the role of some viral infections in the development of breast cancer.

**Methods:** a review was conducted of papers about the subject published in several databases (PubMed, Medline, BioMed Central and SciELO).

**Conclusions:** despite the fact that criteria on the subject are controversial, some results suggest that the action of these viruses may contribute to the development of malignant breast disease.

**Key words:** breast cancer; risk factors; mouse mammary tumor virus; Epstein-Barr virus; human papillomavirus (HPV).

---

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades malignas de la mama presentan las mayores frecuencias de incidencia y mortalidad en el sexo femenino a nivel mundial.<sup>1</sup> A pesar de esto, no existe una respuesta clara a la hora de definir las causas que provocan la aparición y desarrollo de la mayoría de estos tumores.

Diferentes factores de riesgo han sido asociados a dichas enfermedades: como la herencia, los niveles hormonales, la historia de enfermedades benignas de la mama, los embarazos tardíos o la ausencia de partos, la dieta y el consumo de alcohol, entre otros.<sup>2</sup> Sin embargo; para la mayoría de los casos esporádicos, la causa que lo provoca es desconocida.

Los estudios realizados con tumores en animales, en la primera mitad del siglo XX, conllevaron a plantear la hipótesis sobre la posible etiología viral del cáncer. El descubrimiento de partículas filtrables capaces de transmitir una enfermedad de un animal a otro de su misma especie, sentó las bases para el desarrollo de las investigaciones experimentales en el campo de la Oncología viral. *Ittner y col.* (1936) reportaron la presencia del virus del tumor mamario en ratón (MMTV, por sus siglas en inglés), el cual era transmitido de madre a hijo por los genes o a través de la leche materna.<sup>3</sup> Todos estos descubrimientos llevaron a los científicos a pensar que los virus pudieran jugar un papel importante en la carcinogénesis mamaria.

En 1964, fue descubierto que el virus del Epstein Barr (EBV, por sus siglas en inglés) es el agente etiológico del Linfoma de Burkitt, lo que constituyó la primera evidencia de la asociación entre una infección viral y el desarrollo del cáncer en humanos. Posteriormente, fueron descritas otras infecciones virales relacionadas con tumores humanos, como por ejemplo, los virus de la Hepatitis B y C, asociados al carcinoma hepatocelular, el virus linfotrópico T humano tipo 1 (HTLV-1, por sus siglas en inglés) relacionado con la leucemia/linfoma de células T en el adulto (LLTA), el virus del papiloma humano (VPH) asociado al cáncer cérvico-uterino y el virus del herpes humano tipo 8 (HHV8, por sus siglas en inglés) asociado al Sarcoma de Kaposi. Recientemente, se ha descubierto que el poliomavirus de células de Merkel (MCV, por sus siglas en inglés) está asociado al carcinoma de células de Merkel.<sup>3</sup>

Todos estos hallazgos han hecho que muchos científicos focalicen su interés en el campo de la Oncología Viral. Dado el impacto que tiene el cáncer de mama en la salud de las mujeres a nivel mundial, muchos de ellos han centrado sus esfuerzos en la búsqueda de virus que presenten actividad transformante en el epitelio mamario, entre los más estudiados se encuentran MMTV, EBV y VPH.

En tumores mamarios humanos y en la leche materna han sido detectadas secuencias genómicas similares a las encontradas en el MMTV, así como de los virus EBV y VPH, también antígenos virales, anticuerpos contra antígenos nucleares y de membrana, además de otras proteínas víricas. Hasta el momento los resultados obtenidos de estos estudios no han aportado datos concluyentes, sin embargo, muchos de estos reportes muestran aspectos de gran interés que ayudan a aumentar el conocimiento sobre la acción de estos virus en las células mamarias humanas. <sup>4</sup> En este trabajo se realizó una actualización acerca del papel de algunas infecciones virales en el desarrollo del cáncer de mama humano.

## MÉTODOS

Se realizó una revisión de la literatura en las bases de datos PubMed, MedLine, BioMed Central y SciELO, y se utilizaron los términos: papilomavirus humano, VPH, virus del tumor mamario en ratón, MMTV, Epstein Barr virus, EBV, cáncer de mama y factores asociados al cáncer mamario. Se incluyeron los estudios internacionales que involucran datos de países situados en diferentes áreas geográficas, los cuales abarcan zonas de alto, mediano y bajo riesgo de infección por estos virus. Se tuvieron en cuenta, por lo general, aquellos estudios realizados mediante técnicas moleculares como la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR).

## VIRUS DEL TUMOR MAMARIO DE RATÓN (MMTV)

El hecho de que más del 50 % del cáncer mamario en algunas especies de ratón presente una etiología viral, sentó las bases para plantear la hipótesis de que el cáncer de mama en la mujer pudiera estar también asociado a infecciones virales. Desde finales del siglo pasado hasta nuestros días múltiples estudios han sido realizados con vista a detectar partículas virales en dichos tumores, centrando la atención en el MMTV, por su conocido rol oncogénico en ratones.

El MMTV es un retrovirus tipo B perteneciente a la familia *Retroviridae*, cuyo genoma está formado por una molécula de ARN de 9 Kb. Este ARN codifica para los genes de la cápsida viral (gap), los de la reverso transcriptasa e integrasa (pol), que son necesarios para la síntesis de proteínas involucradas en la replicación del virus, y para aquellos genes que codifican las proteínas de la envoltura (env). Además, presenta largas secuencias repetitivas (LTR, por sus siglas en inglés) en ambos extremos de la molécula del ARN (5' y 3'), que son características de los retrovirus. El 3' LTR contiene un marco de lectura que codifica alternativamente las proteínas Sag (super-antígeno Sag) y Rem. El super-antígeno Sag está implicado en el mecanismo de infección de las células blanco del hospedero, especialmente las células B y T del sistema inmunitario, mientras que la proteína Rem es requerida para una salida eficiente del ARN viral del núcleo.<sup>5</sup>

Este virus existe en la naturaleza en dos formas, una exógena y otra endógena, integrada al genoma del hospedero. No presenta oncogenes en su genoma, por lo que desarrolla su capacidad oncogénica de forma indirecta por mutagénesis insertacional, en el entorno de los proto-oncogenes humanos Wnt 1, FgF y Notch, entre otros. Esto resulta en una inapropiada expresión de dichos oncogenes, y de esta forma, provoca el crecimiento clonal de las células infectadas.<sup>6,7</sup>

La detección de partículas retrovirales similares al MMTV (MMTVLS, por sus siglas en inglés) en muestras de tumores mamarios de mujeres, así como en la leche materna, apoyó la hipótesis de que este virus también podría tener un rol oncogénico en humanos. Múltiples estudios, con la utilización de cebadores de diferentes partes del gen env, así como del LTR, mostraron la presencia de MMTVLS en 14 - 78 % de las muestras malignas de mama.<sup>8-14</sup> Sin embargo, en otros estudios que analizaron muestras similares no encontraron presencia viral.<sup>15-18</sup> Reportes de diferentes laboratorios han mostrado la presencia del MMTVLS en cáncer invasivo de mama humano (78%) mientras que en muestras no malignas y normales los porcentajes de aparición fueron muy bajos o nulos.<sup>19</sup>

Los análisis de diferentes fragmentos del gen env, con la utilización de técnicas de secuenciación, han mostrado altos porcentajes de homología (84- 100 %) entre los MMTVLS encontrados en humano y el MMTV de ratón. La mayoría de los cebadores utilizados en estos estudios fueron diseñados para obtener amplicones específicos del MMTV y de baja homología con el HERV, un tipo de retrovirus endógeno de la misma familia retroviral (Betaretrovirus clase II) que el MMTV.<sup>19,20</sup>

Lawson y col. (2010) encontraron que la expresión de la proteína Wnt-1 fue significativamente mayor en los carcinomas ductales infiltrantes e *in situ* positivos al virus, comparado con tumores de mama negativos a la presencia viral y tejido mamario normal.<sup>7</sup>

Recientemente ha sido demostrado que además de la actividad insertacional en la vecindad de los oncogenes Wnt1, FGF y Notch, el MMTV puede contribuir a la carcinogénesis mediante la expresión de proteínas de señalización que actúan directamente en las células, por lo que se ha propuesto que existe más de un mecanismo de transformación del MMTV en el cáncer de ratón.<sup>21</sup>

*Etkind y otros* (2008) publicaron la presencia de MMTVLS en tres miembros de una misma familia: padre, madre e hija, con diagnósticos de carcinoma de mama y nódulo axilar metastásico. La vía por la que los miembros de esta familia fueron infectados es desconocida, pero el hecho de que vivieran por décadas en la misma casa argumenta la posibilidad de que la infección se deba al contacto con ratones, por lo que el MMTV pudiera comportarse como un agente etiológico medioambiental.<sup>22</sup>

Teniendo en cuenta que el cáncer de mama es un tumor dependiente de hormonas, diversos estudios han sido desarrollados con vista a determinar la influencia de los estrógenos y otras hormonas sobre la acción del MMTV. Algunos resultados son de gran interés como el hecho de que los estrógenos inducen la formación de tumores mamarios en ratón en presencia del MMTV pero no en su ausencia. La prevalencia del MMTVLS en mujeres con cáncer de mama gestacional (cáncer que ocurre durante el embarazo o 12 meses *postpartum*), es mucho más alta (62 %), comparada con el cáncer de mama esporádico en mujeres no embarazadas (30-38 %). En células infectadas con el MMTV y tratadas con corticoides se produce de 10 a 100 veces más virus que en los controles no tratados. En tumores de mama de ratón la integración del virus en la vecindad del loci Wnt(int) ocurre como un evento temprano de la oncogénesis, del mismo modo, el crecimiento clonal y el

desarrollo tumoral es inicialmente hormono-dependiente. Los tumores se convierten en hormono independientes y progresan hacia la malignidad, presumiblemente, por la acumulación de otras alteraciones genéticas.<sup>7,23</sup>

A pesar de todos los reportes encontrados en la literatura, no se ha obtenido un consenso en cuanto a la asociación del MMTVLS con los tumores mamarios malignos en el humano.

## VIRUS EPSTEIN BARR (EBV)

El EBV es un miembro de la familia *Herpesviridae*, clasificado como *gamma herpesvirus* y cuyo genoma de 184 Kb está constituido por aproximadamente 100 genes. Es uno de los virus más comunes en humanos, la mayoría de la población mundial puede tolerar la infección por el EBV sin presentar consecuencias adversas para la salud.<sup>24</sup>

Este virus se transmite a través de la saliva y es en la mucosa oral donde ocurre la infección primaria. En esta etapa el virus desarrolla una fase lítica, caracterizada por la replicación activa de nuevos viriones, los cuales son liberados y de esta forma propagan la infección a otros hospederos humanos. En una segunda etapa el virus es controlado por el sistema inmune, y persiste en forma latente en un subgrupo de células B. La infección latente de este virus puede ser diagnosticada a lo largo de toda la vida del hospedero, debido a la capacidad que tienen estos microorganismos de evadir la vigilancia inmunológica. Cuando el equilibrio entre las fases de proliferación, latencia y control inmunológico se rompe, ocurre una amplia proliferación de linfocitos B infectados por el virus, lo que provoca la transformación maligna. La capacidad transformante de estos virus está relacionada con su habilidad de codificar una serie de productos que actúan como factores de crecimiento, transcripción y antiapoptóticos, que promueven una pérdida del control de las vías metabólicas que regulan diferentes funciones celulares.<sup>24,25</sup>

El diagnóstico de la infección ha sido basado en la determinación de: antígenos nucleares (EBNA) (6), proteínas de membrana (LP), anticuerpos contra proteínas virales, proteínas de la cápsida, secuencias de ADN y ARN.<sup>19</sup>

El EBV ha sido ampliamente estudiado debido a su asociación con diferentes enfermedades, malignas o no, como la mononucleosis infecciosa, el carcinoma nasofaríngeo, el linfoma de Burkitt, el carcinoma gástrico, el linfoma de Hodgkin, asociado o no a SIDA, desórdenes linfoproliferativos postransplante y el leiomiomasarcoma en hospederos inmunocomprometidos.<sup>24,26</sup>

Sin embargo, el hecho de que se observara un aumento de cáncer mamario en hombres oriundos de países del Mediterráneo, donde el EBV es endémico, así como en hombres que sufrían otras enfermedades asociadas a este virus, llamó la atención de los científicos sobre el posible rol carcinogénico que podía tener el EBV en el desarrollo del cáncer mamario. La hipótesis de que este virus pudiera ser un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades malignas de la mama conllevó a la realización de una serie de estudios que mostraron la presencia del EBV en muestras de carcinomas mamarios humanos y en la leche materna, así como su capacidad de inmortalizar células epiteliales mamarias *in vitro*.<sup>4,19</sup>

Los reportes de la literatura científica sobre este tema muestran resultados controversiales. La proporción de muestras de lesiones mamarias malignas positivas al EBV oscila entre el 2 y el 100%<sup>27-32</sup>, mientras que otros estudios no muestran la presencia del virus<sup>33-35</sup>.

El primer reporte conocido que mostró la presencia del EBV (21 %), en cáncer mamario humano fue hecho por Labrecque y col. (1995), los cuales llevaron a cabo un estudio con 91 casos de carcinoma mamario en el que se amplificaron las regiones BamHIW, BamHIC y EBER del EBV (ARNs generalmente expresados en células infectadas con EBV en estado latente) por PCR. Estos resultados se confirmaron con el uso de la hibridación *in situ*, además comprobaron que el virus estaba presente en células epiteliales y no en células linfoides, que pudieran estar infectadas por el EBV. Paralelamente estudiaron 21 muestras de tumores benignos y tejidos normales de la mama, en las cuales no se detectó la presencia del virus.<sup>27</sup>

*Joshi y otros* (2009) mostraron la presencia del EBV en 58 lesiones malignas de la mama, sin detectarlo en las 63 muestras benignas estudiadas. Además, mostraron la existencia de anticuerpos IgG contra el EBNA1 en ambos grupos, aunque los niveles fueron significativamente mayores en las muestras malignas que en las benignas (54.22 contra 18.48 IU/ml respectivamente (0,001)).<sup>29</sup>

Los datos reportados por *Arbach H y otros* (2006) mostraron la presencia del EBV en 50 % de los tumores mamarios humanos estudiados por PCR. Con el uso de la técnica de microdissección revelaron que existía una gran variabilidad en el diagnóstico viral entre tumores, así como una distribución heterogénea entre células morfológicamente idénticas. En estudios *in vitro* con la línea celular de carcinoma mamario MDA-MB-231, los autores mostraron que la infección del EBV confirió resistencia al paclitaxel (taxol) y provocó la sobreexpresión del gen de resistencia a multidrogas (MDR, por sus siglas en inglés).<sup>28</sup>

Diferentes estudios sobre la infección del EBV y el cáncer de mama han sido realizados por el grupo de *Mazouni C, Fina F y otros*. En un reporte del 2001 estudiaron 509 tumores mamarios de diversas áreas geográficas con diferentes riesgos de carcinoma nasofaríngeo (CNF) tales como: norte de África (alto riesgo), sur de Francia (riesgo intermedio) y norte de Europa (bajo riesgo). En este trabajo encontraron un 31.8% de positividad al EBV y aunque no observaron diferencias significativas en la prevalencia del EBV entre las diferentes áreas geográficas estudiadas, la carga viral fue mayor en las áreas de riesgo mayor e intermedio comparada con la de bajo riesgo. Un estudio más reciente relacionó la presencia viral con la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida total (DFS y OS, respectivamente, por sus siglas en inglés), teniendo en cuenta cuatro subgrupos moleculares: Luminal A, Luminal B, receptor del factor de crecimiento epidérmico 2 (HER2) y triple negativo (TN). Los tumores positivos al EBV fueron mayoritariamente TN, HER 2 y luminal B. La presencia viral no mostró asociación con la sobrevida de las pacientes (DFS ni OS), sin embargo, mostró relación con el fenotipo tumoral, el tamaño del tumor y la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos.<sup>32,36</sup>

A pesar de tener una alta prevalencia en la población general, el EBV causa malignidad en un grupo pequeño de individuos, quizás porque el virus actúa en conjunto con aberraciones cromosómicas, mutaciones, presencia de otras infecciones y factores medioambientales. *Gruhne y col.* (2009) mostraron la acción de tres proteínas de latencia que pueden, independientemente, promover inestabilidad genómica, aberraciones cromosómicas y desregulación de genes supresores tumorales, lo cual ayuda a la aparición del cáncer.<sup>37</sup>

Estudios experimentales han mostrado la interacción entre el EBV y el VPH tanto *in vivo* como *in vitro*. Se ha observado que tanto los virus completos como sus oncoproteínas pueden conducir a la reducción de la apoptosis, lo cual evidencia que estos virus pueden colaborar en los procesos oncogénicos.<sup>4</sup>

## VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)

El VPH está asociado al cáncer de diferentes localizaciones en ambos sexos. El hecho de que este virus puede inmortalizar células epiteliales mamarias humanas en cultivo<sup>38</sup>, motivó a pensar en su posible rol en el desarrollo del cáncer de mama en humanos.

El VPH es una familia de virus ADN, de doble cadena circular, con aproximadamente 8,000 pares de bases. Estos virus son especie y tejido específico (epitelio y mucosa). Su genoma puede dividirse en 3 regiones: temprana, tardía y de control. La región temprana (ER, por sus siglas en inglés) está compuesta por 6 genes: E1, E2, E4, E5, E6 y E7, los cuales están involucrados en la replicación y regulación viral, así como en su capacidad carcinogénica (E5, E6 y E7). La región tardía (LR, por sus siglas en inglés) se activa en la etapa final de la replicación viral, en la que se codifican dos proteínas L1 y L2 que conforman la cápsida del virus. La región de control (CR, por sus siglas en inglés) regula el ciclo de vida del virus, por lo que cuenta con sitios de fijación a factores transcripcionales celulares, promotores tempranos y tardíos, así como a sitios de reconocimiento a hormonas endógenas.<sup>38</sup>

Existen más de 150 tipos de VPH, de los cuales 40 fueron aislados del tracto anogenital y en dependencia de su capacidad transformante son clasificados fundamentalmente en bajo (6, 11) y alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58 y 59) de desarrollar cáncer cérvico uterino. Los VPH de alto riesgo, especialmente los genotipos 16 y 18, son reconocidos como los principales agentes etiológicos del cáncer de cuello uterino (CCU), relacionados también con tumores de vulva, vagina, ano, pene, cavidad oral, orofaringe, conjuntiva y piel, entre otros. Los VPH de bajo riesgo (6 y 11) están asociados con la aparición de verrugas genitales y la papilomatosis laríngea.<sup>38</sup>

La prevalencia de la infección por el VPH es variable entre regiones geográficas, incluso, entre países de una misma área. Por lo general los países subdesarrollados presentan tasas de infección superiores a los desarrollados. África Subsahariana, América Central y el Caribe, algunos países de América del Sur y el Sureste Asiático son reconocidos como áreas de riesgo de CCU debido a la alta prevalencia de la infección por estos virus.<sup>38</sup>

La tasa de infección por VPH es más elevada en adolescentes y adultos jóvenes, debido a la alta transmisión existente en los primeros años de iniciada la actividad sexual, por lo que es posible detectar hasta un 64% del ADN de estos virus en mujeres menores de 25 años. Una diferencia significativa de la prevalencia es observada entre grupos etáreos, la cual puede variar desde 32 - 36 % en mujeres entre 16 - 24 años y de un 2,8 - 4% en aquellas mayores de 45 años.<sup>39</sup>

La mayoría de las infecciones cervicales por VPH son transcientes, por lo que se eliminan espontáneamente en un plazo de 2 años. La persistencia de una infección por VPH de alto riesgo es el factor más importante para desarrollar cáncer de cuello de útero, así como sus lesiones precursoras.<sup>38</sup> Debido a la amplia distribución y a la fuerte acción oncogénica que poseen los VPH de alto riesgo en diferentes localizaciones del cuerpo humano, estos han sido focalizados como posibles factores de riesgo para el desarrollo del cáncer mamario.

Desde la última década del siglo pasado hasta nuestros días se han realizado múltiples estudios a nivel mundial con vista a determinar la presencia de los VPH en tejidos mamarios malignos humanos, con la utilización de técnicas moleculares. Los reportes de la literatura sobre la distribución de la infección por estos virus son controversiales. Algunos autores no detectaron la presencia de los VPH en muestras malignas, lesiones benignas y tejido normal de la mama,<sup>40-42</sup> mientras que otros reportan la presencia del genoma viral en un rango entre 20 y 86 %.<sup>43-49</sup> Los genotipos de VPH reportados mayoritariamente son 16, 18, 33, 6, 11, 51, donde el más frecuente ha sido el VPH 16 seguido del 18.<sup>44</sup>

Por lo general la vía principal de transmisión del VPH en el tracto anogenital es mediante las relaciones sexuales, en las que se incluye el sexo oral, sin embargo no pueden descartarse otras vías como son el contacto epitelio-epitelio infectado, de madre a hijo a la hora del parto, instrumental médico, entre otras. No obstante, los mecanismos por los cuales se transmite la infección de estos virus a la mama no están completamente esclarecidos. Se plantea que el contacto epitelio infectado-epitelio sano es una posible ruta de infección directa, por ejemplo, a través de las manos desde genitales infectados, así como a través del pezón.<sup>45</sup>

*Joshi D y otros* (2010) en un meta-análisis sobre el tema, compararon los resultados de diferentes áreas geográficas y observaron que la prevalencia de la infección varía desde 0 hasta 86 %.<sup>19</sup> Los mayores porcentajes de la infección se encontraron en Australia, EU y algunos países asiáticos. En América Latina y Europa las tasas de positividad fueron más bajas.<sup>4,19,46,48</sup>

*Ohba y otros* (2014) reportaron que los tumores de mama en etapas tempranas tenían mayor porcentaje de infección con el virus que los de etapas más avanzadas y que los tumores positivos al receptor de estrógeno mostraron un aumento significativo en las tasas de infección por el VPH. En experimentos *in vitro* con células epiteliales normales de mama transfectadas con VPH 18, encontraron un aumento de la expresión del ARNm de la citidina deaminasa, APOBEC3B (A3B), la cual está reportada como una fuente de mutación en el cáncer mamario. El VPH indujo la sobreexpresión del A3B, la cual, a su vez, estimuló la formación de  $\gamma$ H2AX y la ruptura del ADN, lo que sugiere un rol activo del VPH en estadios tempranos de la enfermedad. La  $\gamma$ H2AX es una histona fosforilada 2AX, la cual es ampliamente conocida como un marcador de daño al ADN en el cáncer. Las pacientes con historia familiar de cáncer mamario y aquellas que presentaron tumores bilaterales (en ambas mamas) mostraron mayores porcentajes de positividad al VPH.<sup>49</sup>

La determinación del VPH en muestras malignas, no malignas y normales mamarias, ha sido abordada en diversos estudios. Algunos autores reportan la presencia de este virus en tumores y su ausencia en muestras no malignas o normales, mientras que otros detectan la presencia viral tanto en muestras malignas como en las no malignas. Sin embargo, en todos los estudios el porcentaje de infección por VPH fue mucho menor en las no malignas que en las malignas.<sup>19</sup>

## CONCLUSIONES

Desde finales del siglo XX y principios del XXI se han reportado un gran número de estudios sobre la acción de los virus asociados al cáncer en humano (VPH, EBV, HBV, HCV, HHV-8, HLTV 1). En la actualidad se reconoce que los mismos son responsables del 20% de los tumores en el hombre y por sus altos poderes oncogénicos y su amplia diseminación en diferentes partes del organismo humano, se espera que en el futuro este porcentaje se incremente.

Debido a la capacidad transformante de los virus EBV y VPH en las células epiteliales mamarias *in vitro*, los mismos han sido el centro de atención en las investigaciones para definir su posible rol en la aparición del cáncer mamario en humanos. A ellos se les incorporó el MMTV debido al papel preponderante que tiene en el desarrollo del cáncer de mama en ratones.

Múltiples reportes de la literatura han mostrado la presencia de los virus MMTVLS, EBV, y VPH en muestras de cáncer mamario humano, mientras que en otros estudios no se han detectado, por lo que existen opiniones controversiales al respecto. Las contradicciones existentes en la actualidad podrían eliminarse con el empleo de técnicas moleculares cada vez más sensibles y específicas, rigurosos controles para todas aquellas variables que pudieran conllevar a errores como la calidad del ADN, el uso de cebadores y sondas específicas y las contaminaciones, lo que redundaría en evitar los resultados falsos positivos y negativos.

Es interesante destacar el hecho de que en muchos estudios donde son analizadas tanto muestras malignas como no malignas y normales, por lo general, la presencia de estos virus es detectada en las muestras de cáncer, mientras que las benignas y normales son negativas o presentan muy bajo porcentaje de infección.

Las mayores prevalencias de las infecciones por VPH y MMTVLS han sido observadas en estudios de mujeres que viven en países donde el cáncer de mama ocupa los primeros lugares en incidencia entre las enfermedades malignas del sexo femenino (EU, Australia).

*Glen y otros* (2012) reportaron la existencia de una interacción entre los virus EBV y VPH, lo cual pudiera ser una clara evidencia de potenciación viral entre estos virus en el momento de realizar su acción oncogénica en el cáncer mamario.

La baja carga viral, bajo número de genomas virales presente en las células, es un factor que puede influir en que no se detecten estos virus, especialmente en áreas donde los mismos no son endémicos o presenten baja prevalencia. *Fina y otros* (2001) reportaron que la carga viral del EBV en muestras de cáncer mamario varió entre diferentes áreas geográficas, no siendo así la prevalencia de este virus.

A pesar de las opiniones existentes sobre el tema, muchas veces controversiales, en la actualidad se cuenta con un grupo significativo de estudios que hace pensar en que la acción de estos virus, y quizás otros en el futuro, pudiera tener un determinado papel en la oncogénesis mamaria en humanos. Sería imposible desconocer el hecho de que los virus con reconocido potencial oncogénico y asociados a disímiles tumores malignos no pudieran actuar sobre células epiteliales de la mama y contribuir a su malignización. Al igual que ocurre con otros factores de riesgo establecidos (edad, herencia, nivel hormonal, historia previa de enfermedades mamarias), la acción conjunta de muchos de ellos, bajo determinadas condiciones del hospederio, conduce a la formación de un tumor

maligno y entre estos factores de riesgo no debemos excluir la posible acción de los virus.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, M. Ervik., GLOBOCAN2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC, CancerBase No. 11, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2013.
2. Turkoz FP, Solak M, Petekkaya I, Keskin O, Kertmen N, Sarici F y col. Association between common risk factors and molecular subtypes in breast cancer patients. *Breast*. 2013;22(3):344-50.
3. Moore PS, Chang Y. Why do viruses cause cancer? Highlights of the first century of human tumour virology. *Perspectives* 2010;10:878-889.
4. Glenn WK , Heng B, Delprado W, Iacopetta B, Whitaker NJ, Lawson JS. Epstein-Barr virus, human papillomavirus and mouse mammary tumour virus as multiple viruses in breast cancer. *PLoS One* 2012;7(11):e48788. doi: 10.1371/journal.pone.0048788.
5. Holt MP, Shevach EM, Punkosdy GA. Endogenous mouse mammary tumor viruses (Mtv): new roles for an old virus in cancer, infection, and immunity. *Frontiers in Oncology* (2013);3 (287):1-7.
6. Theodorou V, Kimm MA, Boer M, Wessels L, Theelen W, Jonkers J y col. MMTV insertional mutagenesis identifies genes, gene families and pathways involved in mammary cancer. *Nat Genet*. 2007;39(6):759-69.
7. Lawson JS, Glenn WK, Salmons B, Ye Y, Heng B, Moody P y col. Mouse Mammary Tumor Virus-like Sequences in Human Breast Cancer. *Cancer Res*. 2010;70(1):3576.
8. Melana SM, Holland JF, Pogo BG. Search for mouse mammary tumor virus-like env sequences in cancer and normal breast from the same individuals. *Clin Cancer Res*. 2001;7:283-284.
9. Ford CE, Faedo M, Crouch R, Lawson JS, Rawlinson WD. Progression from normal breast pathology to breast cancer is associated with increasing prevalence of mouse mammary tumor virus-like sequences in men and women. *Cancer Res*. 2004;64:4755-4759.
10. Etkind PR, Stewart AFR, Dorai T, Purcell DJ, Wiernik PH. Clonal isolation of different strains of mouse mammary tumor virus like DNA sequences from both the breast tumors and non-Hodgkin's lymphomas of individual patients diagnosed with both malignancies. *Clin Cancer Res*. 2004;10:5656-5664.
11. Levine PH, Pogo BG, Klouj A, Coronel S, Woodson K, Melana SM, y col. Increasing evidence for a human breast carcinoma virus with geographic differences. *Cancer*. 2004;101:721-726.

12. Zammarchi F, Pistello M, Piersigilli A, Murr R, Di Cristofano C, Naccarato AG y col. MMTV-like sequences in human breast cancer: a fluorescent PCR/laser microdissection approach. *J Pathol.* 2006;209:436-444.
13. Mok MTS, Lawson JS, Lacopetta BJ, Whitaker NJ. Mouse mammary tumor virus-like env sequences in human breast cancer. *Int J Cancer.* 2008;122:2864-2870.
14. Hachana M, Trimeche M, Ziadi S, Amara K, Gaddas N, Mokni M, y col. Prevalence and characteristics of the MMTVlike associated breast carcinomas in Tunisia. *Cancer Lett.* 2008;271:222-230.
15. Zangen R, Harden S, Cohen D, Parrella P, Sidransky D. Mouse mammary tumor-like env gene as a molecular marker for breast cancer? *Int J Cancer.* 2002;102:304-307.
16. Witt A, Hartmann B, Marton E, Zeillinger R, Schreiber M, Kubista E. The mouse mammary tumor virus-like env gene sequence is not detectable in breast cancer tissue of Austrian patients. *Oncol Rep.* 2003;10:1025-1029.
17. Bindra A, Muradrasoli S, Kisekka R, Nordgren H, Warnberg F, Blomberg J. Search for DNA of exogenous mouse mammary tumor virus-related virus in human breast cancer samples. *J Gen Virol.* 2007; 88:1806-1809.
18. Park DJ, Southey MC, Giles GG, Hopeer JL. No evidence of MMTV-like env sequences in specimens from the Australian Breast Cancer Family Study. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;125:229-235.
19. Joshi D, Buering GC. Are viruses associated with human breast cancer? Scrutinizing the molecular evidence. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;135:1-15.
20. De Parseval N, Heidmann T. Human endogenous retroviruses: from infectious elements to human genes. *Cytogenet Genome Res.* 2005;110(1-4):318-32.
21. Katz E, Lareef MH, Rassa JC, Grande SM, King LB, Russo J, y col. MMTV Env encodes an ITAM responsible for transformation of mammary epithelial cells in three-dimensional culture. *J Exp Med.* 2005;201(3):431-9.
22. Etkind PR, Stewart AF, Wiernik PH. Mouse mammary tumor virus (MMTV)-like DNA sequences in the breast tumors of father, mother, and daughter. *Infect Agent Cancer.* 2008;3:2. doi: 10.1186/1750-9378-3-2.
23. Wang Y 1, Melana SM, Baker B, Bleiweiss I, Fernandez-Cobo M, Mandeli JF, y col. High prevalence of MMTV-like env gene sequences in gestational breast cancer. *Med Oncol.* 2003;20(3):233-6.
24. Glaser SL, Hsu JL, Margaret L. Gulley ML. Epstein-Barr Virus and Breast Cancer: State of the Evidence for Viral Carcinogenesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13(5):688-697.
25. Higgins CD, Swerdlow AJ, Macsween KF, Harrison N, Willians H, McAulay K y col. Study of Risk Factors for Acquisition of Epstein-Barr Virus and Its Subtypes. *JID.* 2007;195:474-482.

26. zur Hausen H, Schulte-Holthausen H, Klein G, Henle W, Henle G, Clifford P y col. EBV DNA in biopsies of Burkitt tumours and anaplastic carcinomas of the nasopharynx. *Nature*. 1970;228:1056-1058.
27. Labrecque LG, Barnes DM, Fentiman IS, Griffin BE. Epstein-Barr virus in epithelial cell tumors: a breast cancer study. *Cancer Res*. 1995;55:39-45.
28. Arbach H, Viglasky V, Lefeu F, Guinebretière JM, Ramirez V, Bride N. y col. Epstein-Barr Virus (EBV) Genome and Expression in Breast Cancer Tissue: Effect of EBV Infection of Breast Cancer Cells on Resistance to Paclitaxel (Taxol). *J Virol*. 2006;80(2): 845-853.
29. Joshi D, Quadri M, Gangane N, Joshi R, Gangane N. Association of Epstein Barr virus infection (EBV) with breast cancer in rural Indian women. *PLoS One*. 2009;4(12):e8180. doi: 10.1371/journal.pone.0008180.
30. Yahia ZA, Adam AA, Elgizouli M, Hussein A, Masri MA, Kamal M, y col. Epstein Barr virus: a prime candidate of breast cancer aetiology in Sudanese patients. *Infect Agent Cancer*. 2014;79(1):9. doi: 10.1186/1750-9378-9-9.
31. Aboukassima T, Yasmeena A, Akilb N, Batistac G, Moustafacde AE. Incidence of Epstein-Barr virus in Syrian women with breast cancer: A tissue microarray study. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2015;11(4):951-955.
32. Mazouni C, Fina F, Romain S, Ouafik L, Bonnier P, Martin PM. Outcome of Epstein-Barr virus-associated primary breast cancer. *Mol Clin Oncol*. 2015;3(2):295-298.
33. Deshpande CG, Badve S, Kidwai N, Longnecker R. Lack of expression of the Epstein-Barr virus (EBV) gene products, EBNA1, LMP1, and LMP2A, in breast cancer cells. *Lab Invest*. 2002;82:1193-1199.
34. Perrigoue JG, den Boon JA, Friedl A, Newton MA, Ahlquist P, Sugden B. Lack of association between EBV and breast carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:809-814.
35. Kadivar M, Monabati A, Joulaee A, Hosseini N. Epstein-Barr virus and breast cancer: lack of evidence for an association in Iranian women. *Pathol Oncol Res*. 2011;17(3):489-92.
36. Fina F, Romain S, Ouafik L, Palmari J, Ben Ayed F, Benharkat S, y col. Frequency and genome load of Epstein-Barr virus in 509 breast cancers from different geographical areas. *Br J Cancer*. 2001;84(6):783-90.
37. Gruhne B, Sompallae R, Masucci MG. Three Epstein-Barr virus latency proteins independently promote genomic instability by inducing DNA damage, inhibiting DNA repair and inactivating cell cycle checkpoints. *Oncogene*. 2009;28:3999-4008.
38. Bosch FX, Brokerb TR, Formanc D, Moscickid AB, Gillisone ML, Doorbarf J, y col. Comprehensive Control of Human Papillomavirus Infections and Related Diseases. *Vaccine*. 2013;31(0 8):I1-31.
39. Burk RD, Kelly P, Feldman J, Bromberg J, Vermund SH, DeHovitz JA y col. Declining prevalence of cervicovaginal human papillomavirus infection with age is independent of other risk factors. *Sex Transm Dis*. 1996;23:333-341.

40. Gopalkrishna V, Singh U, Sodhari P, Sharma JK, Hedau ST, Mandal AK y col. Absence of human papillomavirus DNA in breast cancer as revealed by polymerase chain reaction. *Breast Cancer Res Treat.* 1996; 39:197-202.
41. De Cremoux P, Thioux M, Lebigot I, Sigal-Zafrani B, Salmon R, Sastre-Garau XI. No evidence of human papillomavirus DNA sequences in invasive breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;109 55-58.
42. Headu S, Kumar U, Hussain S, Shukla S, Pande S, Jain N, y col. Breast cancer and human papillomavirus infection: no evidence of HPV etiology of breast cancer in Indian women. *BMC Cancer.* 2011;11:27 DOI: 10.1186/1471-2407-11-27.
43. Damin A, Kara R, Zettler C. Evidence for an association of human papillomavirus and breast carcinomas. *Breast Cancer Res Treat.* 2004;84(2):131-137.
44. Khan NA, Castillo A, Koriyama C, Kijima Y, Umekita Y, Ohi Y y col. Human papillomavirus detected in female breast carcinomas in Japan. *Br J Cancer.* 2008;99: 408-414.
45. De León DC, Montiel DP, Nemcova J, Mykyskova I, Turcios E, Villavicencio V y col. Human papillomavirus (HPV) in breast tumors: prevalence in a group of Mexican patients. *BMC Cancer.* 2009;9 :26 DOI: 10.1186/1471-2407-9-26.
46. Antonsson A, Spurr TP, Chen AC, Francis GD, Nigel AJ, McMillan NA, y col. High Prevalence of Human Papillomaviruses in Fresh Frozen Breast Cancer Samples. *Journal of Medical Virology.* 2011;83:2157-2163.
47. Herrera-Goepfert R , Khan NA, Koriyama C, Akiba S, Pérez-Sánchez VM . High-risk human papillomavirus in mammary gland carcinomas and non-neoplastic tissues of Mexican women: no evidence supporting a cause and effect relationship. *The Breast.* 2011;20: 184-189.
48. Fernandes A, Bianchi G, Feltri AP, Pérez M and Correnti M. Presence of human papillomavirus in breast cancer and its association with prognostic factors. *Ecancermedicalscience.* 2015, 9:548 DOI: 10.3332/ecancer.2015.548.
49. Ohba K, Ichiyama K, Yajima M, Gemma N, Nikaido M, Wu Q y col. In Vivo and In Vitro Studies Suggest a Possible Involvement of HPV Infection in the Early Stage of Breast Carcinogenesis via APOBEC3B Induction. *PLoS One.* 2014 May 23;9(5):e97787. doi: 10.1371/journal.pone.0097787.

Recibido: 17 diciembre 2015.

Aprobado: 20 marzo 2016.

*María de los Ángeles Ríos Hernández.* Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba. Correo electrónico: [marios@infomed.sld.cu](mailto:marios@infomed.sld.cu)