

CONFERENCIA MARTIN VEGAS

HERPESVIRUSES: FROM VESICLES TO CANCER

Harvey Blank

Fecha: 14 de septiembre de 1973

Salón Sucre

CONFERENCIA "MARTIN VEGAS"

Dr. HARVEY BLANK

Dr. Vegas y señor Presidente: Señoras y señores.

Es un placer y un honor el dirigirme a Uds. con motivo de la Conferencia "Martín Vegas".

El Dr. Vegas es un ejemplo del hombre y del médico integral, maestro de dermatólogos, abanderado de la campaña antileprosa, Decano de la Facultad de Medicina, Senador de la República, protector constante de todas las iniciativas progresistas, representa una meta y un estímulo para todos los que somos dermatólogos.

Ahora les pido me excusen por dar mi conferencia en inglés. Siento mucho no poder darla en español, pero creo que Uds., lo sentirían más si así lo hiciera.

Esta noche quisiera hablar sobre un tema que tiene considerable importancia para la dermatología y otros campos de la medicina, el cual se está desarrollando rápidamente. Los dermatólogos han estado envueltos en algunas de las observaciones y muchos de nuestros pacientes están interesados en los problemas que han sido descritos en artículos periodísticos y médicos.

Vamos a hablar sobre el virus herpes y el cáncer, para empezar tenemos que todos los virus herpes se parecen, tienen un núcleo central el cual es negro (DNA) y luego varias capas que lo cubren y lo hacen de una estructura muy compleja; sin embargo el grupo tiene la misma morfología.

Todos los animales, prácticamente todos los animales conocidos llevan alguna clase de virus herpes, pero hay algunos de estos virus que sólo atacan al hombre. Es interesante saber que la mayoría de ellos han convivido con el hombre durante muchos años perfectamente bien y seguramente son virus muy antiguos. Como sabemos la mayoría de nosotros nos infectamos en la infancia con el herpes simple tipo I,

causante de varicela, el virus del zoster, el virus que causa la mononucleosis infecciosa y que también están relacionados con varios linfomas para poner algunos ejemplos.

El virus herpes simple tipo II, no se presenta en el organismo por lo general sino en la pubertad; así que la mayoría de nosotros tenemos en nuestro organismo anticuerpos además de virus y se cree que llevamos estos virus con nosotros desde la infancia, a través de toda nuestra vida, entonces, si ellos nos pueden causar cáncer esto es motivo de preocupación y debemos estudiarlo con más detenimiento, esto es muy importante.

Un libro publicado sobre una conferencia que realizó la Organización Mundial de la Salud sobre la oncogénesis y los virus herpes, el mismo tema que estamos discutiendo esta noche; fue publicado en 1972 y hoy día ya ha perdido vigencia sin embargo muestra los herpes virus que han sido inculcados, con la confirmación de casi todo el mundo, de causar cáncer a los animales; carcinoma de la rana, tumores linforeticulares en el mono, linfoma maligno en el conejo y un linfoma (Burkitts) casi exclusivo de Africa en humanos. También hablaremos esta noche sobre la evidencia de que los virus herpes pueden causar cáncer del cervix en los humanos.

La historia comienza hace muchos años con los trabajos de los histólogos y dermatólogos alemanes con los virus herpes. Se describen células gigantes de núcleos múltiples, con tres y cuatro núcleos agrupados en montón en el epitelio del cervix humano. La similitud entre estas células gigantes y las células cancerosas sugiere a los patólogos y virólogos que quizás exista una relación entre el virus herpes y el cáncer del cervix; la evidencia se ha estado acumulando y tal vez esto sea cierto.

Hemos estado hablando sobre el herpes simple tipo I y tipo II así que voy a resumir las características de estos dos tipos. El tipo I es biológicamente y químicamente diferente del tipo II. Tenemos entonces que son químicamente diferentes y también biológicamente (inmunológicamente) , pero se encuentran relacionados. Por lo general el virus del tipo I causa las lesiones de la cara, los brazos y los ojos; o sea las lesiones de la parte por encima de la cintura, y se encuentran anticuer-

pos en nuestro organismo durante la infancia, mientras que el tipo II la infección causa lesiones en las partes por debajo de la cintura, debajo del cinturón, por lo general en el área genital. Regularmente se aísla de la matriz en la mujer y del tracto genital en el hombre, creyéndose ahora que se trasmite principalmente como infección venérea.

Tenemos entonces que existen diferencias biológicas y químicas entre estas dos cepas y que el tipo II es el que ha estado recibiendo la mayor atención últimamente.

Traigo información tomada de una revista de la Asociación Médica Americana de fecha 30 de julio de 1973. Esta revista trae en su encabezamiento la información de que "el tratamiento recomendado para el herpes simple" generalmente la luz más colorante (Acridina naranja y otras) que ha sido recomendado por varios autores, puede ser peligroso; esta publicación cita a un virólogo ("Rack") quien sugiere que este tipo de tratamiento puede causar cáncer -usado en el labio o en el pene.

En mi opinión, creo que sería interesante examinar sus experiencias y ver cuáles fueron sus razones para decir esto. Voy a resumir sus experimentos para tratar de explicárselos a ustedes.

En un tejido con partículas de virus herpes simple, los cuales son irradiados con luz ultravioleta para que sus células no se multipliquen más en la forma usual, o sea inactivando los virus pero no matándolos, obtenemos un estado especial de virus no activos. El virólogo colocó estos virus irradiados en cultivos de tejidos de hamsters y al hacerlo, descubrió que las células se habían transformado, esta operación la realizó 14 veces; las células transformadas eran diferentes de como estaban originalmente. Luego inyectó estas células en hámster recién nacidos y después de 6 meses observó que de 43 animales inoculados, 11 desarrollaron cáncer, que a su vez pudo ser reinoculados a los otros animales. Estos tumores resultaron totalmente malignos...

Estos tumores son interesantes en el sentido de que son realmente carcinomas, causados en animales. Este experimento ha sido repetido y demostró que los virus herpes inactivos pueden transformar una célula sana en célula maligna. En una célula de cultivo pueden haber muchos tipos de virus pero sin lugar a dudas la célula con

tendrá también virus herpes puesto que todos estos animales cuando se autopsiaron presentaron anticuerpos en las células, anticuerpos contra el virus herpes simple, o sea que la mayoría de la información del virus había sido transmitida a los otros virus, por lo que estos últimos no eran activamente infecciosos. Este es un nuevo concepto y ya volveremos a él más tarde.

Esto constituye pues, una evidencia más de que el virus herpes tipo II puede causar cáncer; esto ha sido experimentado en cultivos con tejidos y animales.

Mucha de esta información puede verse hoy día en los periódicos y revistas, por tanto es bueno leer la prensa para mantenerse informado sobre los últimos hallazgos en las investigaciones. Existen artículos donde se ha encontrado una relación entre el cáncer y un virus que causa el resfriado común, o sea un virus herpes simple. Es muy posible que un paciente lea esto y junto con el artículo que dice que el virus herpes simple tipo II está relacionado con el cáncer del cervix, venga a solicitar consejo donde su dermatólogo o su médico.

Este artículo se refiere a un interesante trabajo realizado por Roitman y Franklin, de la Universidad de Chicago. Ellos tomaron un cáncer del cervix y extrajeron el ácido nucleico de las células para analizar el DNA y encontraron en el DNA de este cáncer virus herpes simple (DNA).

Otro hecho importante es que al estudiar con un método especial el "virus DNA" se encontraba alrededor del 40% en el origen, esta información contenida en el DNA se encontraba dentro del tumor en sí; así que esta es otra evidencia de que el cáncer humano del cervix es causado por el herpes virus simple.

Una referencia publicada en la revista "Newsweek" del 7 de mayo de 1973 -como les decía anteriormente, hay que leer los artículos populares que se publican para ver estas cosas-. Se trata del resumen de un trabajo realizado por varios autores; el cual es muy interesante e importante. Lo interesante es que hicieron unas pruebas serológicas en pacientes con varias clases de infecciones y tumores. Emplearon un virus completo, la estructura del virus a modo de antígeno y encontraron que resultó positiva la prueba dermatológica y la

fijación de complemento en pacientes con herpes tipo I para las lesiones de la cara y virus herpes tipo II para lesiones de herpes genital. Todos sabemos que esta es información antigua, que existen anticuerpos contra los virus herpes; pero lo que ellos encontraron y que es de interés, que al tomar tejidos de cultivo con virus herpes y hacer un extracto especial que denominaron "NONVIRIUM", que está compuesto principalmente de virus, pero también se formó un antígeno especial, una nueva proteína en la célula y ellos utilizaron esta proteína como antígeno en la prueba de fijación de complemento. La prueba resultó negativa en pacientes con infección herpes simple y positiva en pacientes con carcinoma, carcinomas de los labios, cara y la garganta; tenía anticuerpos del tipo I y los pacientes con carcinoma del cervix, la vulva, la próstata y el riñón, muchos de ellos tenían anticuerpos del tipo II. El sentido de positivo o negativo no está muy claro, pero también es sabido que "otros virus" pueden causar también, mejor dicho, puede estar también asociado a muchas formas de carcinomas y puede presentarse un cruzamiento en las pruebas serológicas. En otras palabras, con este antígeno herpes especial ellos alegan tener una prueba serológica para el cáncer virus tipo I, para cáncer de las partes de arriba del cuerpo y tipo II para cáncer de las partes inferiores.

Obviamente este es un trabajo muy importante y sus detalles no han sido publicados como nos gustaría a nosotros, sin embargo, lo más interesante de todo, en mi opinión, es la siguiente experiencia.

Es un poco complicada y voy a tratar de explicarles de qué se trata.

Este trabajo fue realizado en el John Hopkins, publicado el 13 de julio de 1973. Estos estudios se llevaron a cabo muy cuidadosamente. Tomaron 20 mujeres con atipia del cervix, para comparación tomaron 20 mujeres de la misma edad, la misma raza, la misma clase económica, los mismos hábitos sociales, etc., o sea, que eran todas muy similares. De la misma manera formaron otro grupo de mujeres con carcinoma *in situ* formando así un tercer grupo de cáncer invasivo. Después hicieron un grupo control para cada uno y entonces compararon los grupos afectados.

Al analizar los resultados encontraron que en los grupos afectados (grupos I y III) presentaban en un 100% de los casos anticuerpos, anticuerpos neutralizantes del herpes virus tipo II. En el otro grupo encontraron anticuerpos en cerca del 50% de los casos; lo cual es un poco alto, pero hay que tomar en cuenta que fue un grupo seleccionado especialmente para este estudio. Esto indica que los grupos afectados fueron infectados con virus herpes simple tipo II.

Lo más excitante de este trabajo fue que los autores prepararon un extracto proteínico de tejidos de cultivos infectados con virus herpes simple y elaboraron un antígeno especial, al cual llamaron "AGFluor" proveniente de células infectadas con herpes simple, no el virus propiamente dicho -un nuevo antígeno ha sido preparado- virus asociado al antígeno pero no virus en sí. Al evaluar los resultados con este nuevo antígeno encontraron que las mujeres normales, en 5% tenían anticuerpos a este nuevo antígeno, mientras que mujeres con atipias del cervix 45% fue positivo y en el carcinoma *in situ* 68% fue positivo y para el tiempo en el cual el cáncer fue invasivo, cerca del 1 % de las mujeres tuvieron prueba de sangre positiva.

En esta forma los autores afirman nuevamente que este test es positivo (herpes simple-test serológico) en mujeres con cáncer del cervix y lo más dramático que demuestran es que al seguir estudiando a estas mujeres que han tenido cáncer invasivo del cervix y que fueron tratadas con éxito, los anticuerpos desaparecen y el test y el suero se hacen negativos; con estos hechos los autores tratan de demostrar la especificidad del antígeno ya que no responde a otro tipo de carcinoma.

Esto prueba nuevamente que el carcinoma del cervix en los humanos está relacionado con o es causado por el virus herpes simple tipo II y lo menos que podemos esperar de todo esto es un mejor promedio en el diagnóstico del cáncer del cervix además del Papanicolao o la prueba serológica con el antígeno antes nombrado en un futuro no lejano.

Haciendo una revisión de las evidencias del pasado -la observación original tuvo lugar en 1966, en cuanto a que en ocasiones los cambios en las células del cervix se hallaban asociados a la presencia de herpes simple y también que las mujeres con cáncer del cervix era probable que tuvieran anticuerpos del tipo II, mientras

que las mujeres que no tenían cáncer del cervix era menos probable que tuvieran estos anticuerpos; se encontró que el antígeno de herpes simple podía hallarse en células exploradas como en el Papanicolao y se aisló herpes simple tipo II del cervix así como de cultivos de células cervicales.

Claro que esto solo no prueba que el herpes simple es la causa del carcinoma. Yo diría que este punto está claro ahora después de lo que otras personas han hecho y que nosotros hemos podido probar también, o sea que un paciente puede reinfectarse con herpes simple repetidas veces; esto lo hemos podido hacer experimentalmente y en mi opinión es la causa de la infección con herpes simple (paroniquia), algunos médicos, enfermeras y otro personal, cuando tienen una pequeña herida en la piel y tocan a un paciente infectado adquieren ellos también la enfermedad. Por otro lado, las mujeres que contraen cáncer del cervix es muy probable que también sean promiscuas, que tengan muchos compañeros sexuales siendo entonces posible para ellas reinfectarse una y otra vez.

En resumen: Franklin, Roitman y sus colegas demuestran que el DNA -así como los dos experimentos de que ya hemos hablado de los herpes simples inactivados pueden transformar las células normales en células malignas, y luego tenemos finalmente este nuevo -antígeno- (AG fluor) el cual es positivo, produce una prueba de fijación de complemento positiva en pacientes con cáncer del cervix pero no en los otros.

El nuevo virus se forma en el núcleo de la célula a medida que se va multiplicando, el virus se multiplica y destruye la célula y entonces ésta se rompe y libera más virus. Este es el proceso normal de la infección; es lo que se llama una infección productiva, o sea que produce nuevos virus infecciosos vivos. Además de esto -la infección productiva- en alguna forma el virus puede infectar también la célula y transformarla en una célula que ahora no sólo lleva su propia forma DNA sino también el virus DNA y esta célula es la que puede volverse maligna; desgraciadamente esta es la misma célula infectada que todos llevamos con nosotros después de la infección en la infancia y que luego de una fiebre, una quemadura de sol o

algo por el estilo, al ser transformada puede causar viciosamente una infección productiva y liberar nuevamente los virus; esto causa nuevas vesículas de herpes simple.

Lo que no se sabe todavía es qué cosa controla las células para que vayan en una dirección o en la otra. En mi concepto, está claro que en una infección normal del labio, por ejemplo, existe una infección no productiva entre un ataque y otro; pueden transcurrir 10 años sin ningún otro ataque de herpes simple y luego sobrevenir una fiebre y la erupción por ésta. Durante todo ese tiempo las células que estaban sufriendo división -y aquí se trata de una infección no productiva- lo cual es muy similar a lo que algunos investigadores (Rack) han producido en un tubo de ensayo, con un tejido de cultivo.

Por consiguiente, en mi opinión, el tratar pacientes con acridina naranja y luz, no se va a producir más células transformadas de las que ya se tienen. En otras palabras, yo pienso que este tratamiento no sería necesariamente la vía más rápida de alteración de la célula.

Por consiguiente la condición que puede producir cáncer -infección no productiva- existe de antemano, ya había ocurrido en condiciones normales.