

Ancestres cancer(i)gens: retrovirus endògens

Isabel Corado Ramis

Aproximadament un 8% del nostre genoma està constituït per seqüències de retrovirus endògens.

Pot un virus 'fantasma' provocar-me un tumor?

Avui en dia, sabem que entre un 8 i un 10% del genoma eucariota està constituït per un tipus de seqüències anomenades seqüències de retrovirus endògens (ERV), que procedeixen d'infeccions dels nostres avantpassats. Això no vol dir ni que nosaltres siguem virus ni que visquem sempre infectats per virus; de la mateixa manera, tampoc vol dir que aquestes seqüències constitueixin "escombraries" en el nostre genoma. La majoria, consisteixen en seqüències fòssil o degenerades ja que han anat incorporat mutacions, esdevenint deletèries. La millor comprensió del nostre genoma fa uns anys que s'està focalitzant en entendre el potencial dels ERV. Hi ha estudis que destaquen com els HERV (retrovirus endògens humans) podrien ser uns dels mecanismes potencials en la iniciació i progressió del càncer.

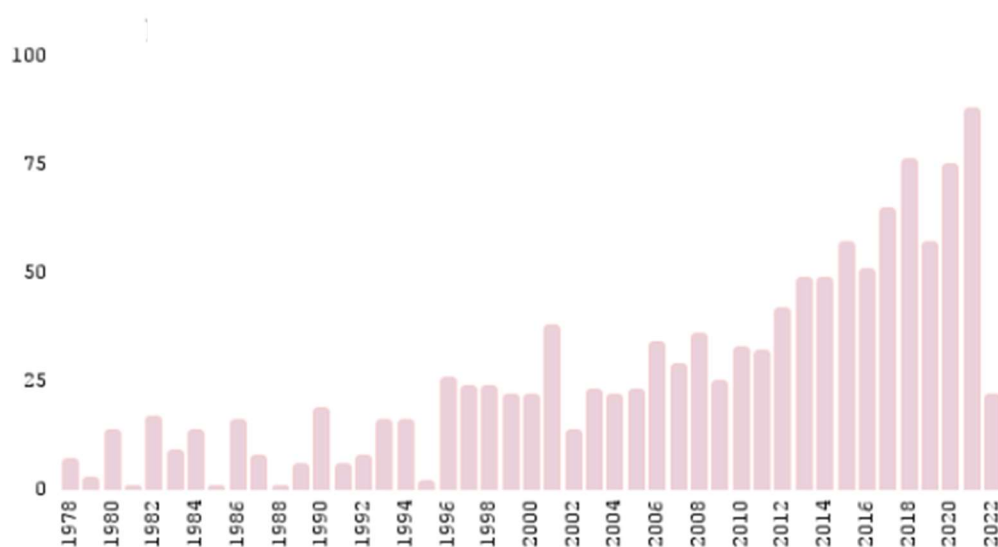


Fig. 1 Estudis publicats sobre retrovirus endògens i càncer fins l'actualitat. Font: PubMed

Origen dels retrovirus endògens

En aquest punt, es important introduir a **retrovirus**, que son uns tipus de virus embolcallats +ssRNA que durant el seu descobriment es van conèixer com oncornavirus, és a dir, com a virus RNA de tumors, donada la seva fàcil susceptibilitat de produir tumors en vertebrats. No tan sol destaquen per això sinó que, a més, es tracta d'un grup de virus que ha aconseguit deixar aquesta petjada en el nostre genoma ja que durant el seu cicle de replicació poden integrar el seu material genètic en forma de provirus. El més important d'aquest fet, com hem

Biol. on-line: Vol. 11, Núm. 2 (Juliol de 2022)

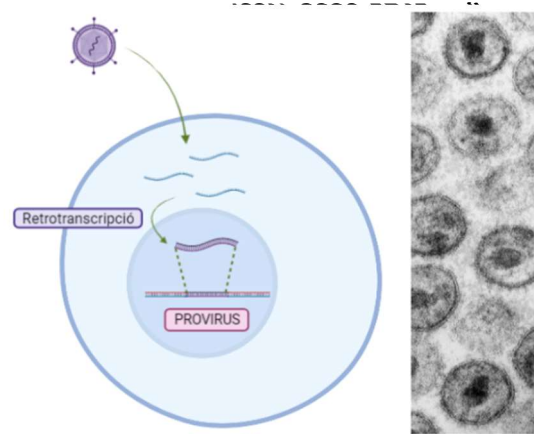
comentat al principi, és que al llarg de la nostra evolució aquesta integració també ha tingut lloc en cèl·lules germinals, heretant-se el genoma retroviral com un gen cel·lular més.

Genètica, retrovirus endògens i mecanismes oncogenics

En aquest procés esquemàtic inspirat en la retroviruses and cancer." (2016) [5] oncogenics relacionats amb el HERV. Les gens cel·lulars, desregulant els mecanismes situacions fatals, com la metàstasi, una proliferació cel·lular descontrolada. La recombinació homòloga no es l'únic mecanisme estudiat que podria relacionar els HERV amb el càncer, doncs trobaríem també l'inducció de tumors a través de la hipermetilació i expressió d'oncògens, com Rec i NP9, o la inactivació de gens supressors de tumors a través de inserció mutacional.

Una branca d'aquests estudis s'estan centrant, en concret, en el paper de les proteïnes dels **HERV-K** en el desenvolupament del **melanoma** i altres tumors. Tot i que el seu paper encara resulta incert per alguns, recentment existeixen algunes demostracions del seu paper en el desenvolupament d'una resposta immunitària d'eficàcia creuada contra el càncer.

En un article científic publicat recentment en la revista *Frontiers in Oncology* es descriuen els resultats d'un estudi que tracta sobre el control epigenètic de HERV-K, fent referència a que aquest es perd durant el procés de carcinogènesi. Cada cop son més les dades que suggereixen que la regulació positiva de ARNm i proteïnes derivades de HERV-K podrien contribuir al creixement tumoral i a la capacitat de metàstasi.



publicació de "Human endogenous
Fig. 2 Integració de *Retroviridae* en la cèl·lula i imatge del
 s'il·lustren potencials mecanismes
 HIV per microscòpia de transmissió electrònica. Imatge
 noves integracions podrien alterar
 creada amb <https://biorender.com>.
 normals de la cèl·lula i induint

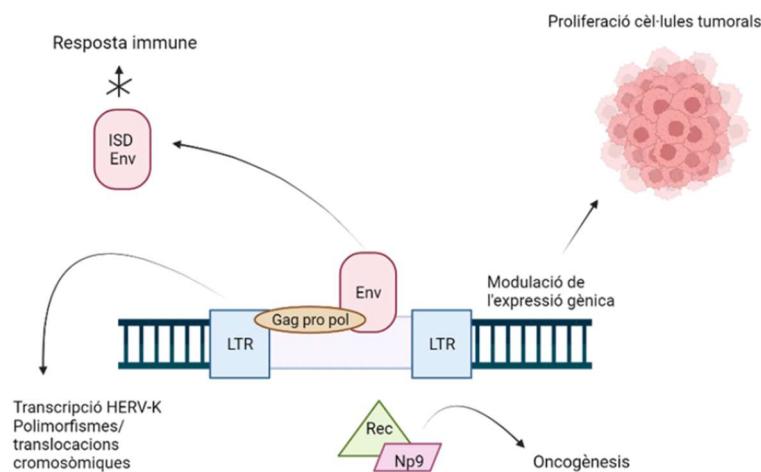


Fig. 3 Mecanisme molecular dels retrovirus en la tumorigènesi. Imatge creada amb <https://biorender.com>.

Articles del

PubMed

relacionats amb HERV i diferents tipus de càncer

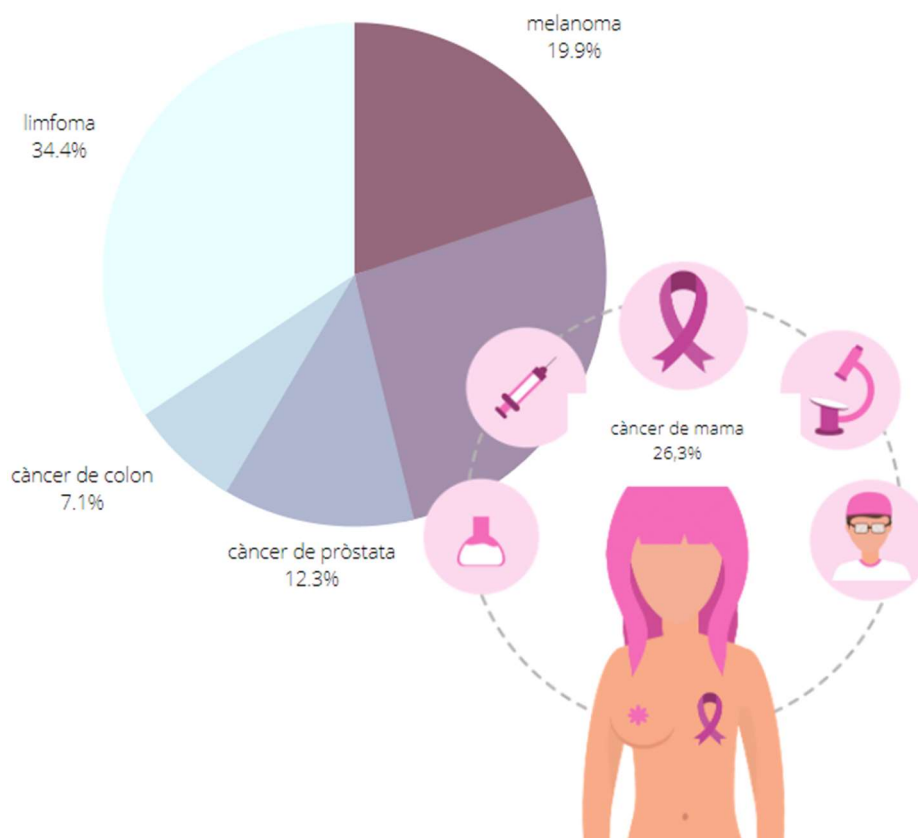


Fig. 4 Gràfic amb la distribució d'articles a PubMed sobre diferents tipus de càncer. Imatge creada amb <https://biorender.com>.

En el gràfic veiem quin és el percentatge d'articles que apareixen a PubMed i estan relacionats amb l'acció dels HERV i diferents tipus de càncer: càncer de colon, càncer de pròstata, melanoma, limfoma i càncer de mama, tots d'ells inclosos dins els més freqüentment enregistrats a Espanya l'any 2021 segons la Red Espanyola de Registres de Càncer (REDECAN).

El càncer de mama és un dels més comuns i mortals entre les dones. Un estudi realitzat el 2021[7] va analitzar la quantitat d'ARNm de HERV-K en mostres de sangs de pacients amb càncer de mama i pacients sans. El resultat va ser un 64% positiu en aquelles pacients amb càncer i negatiu per tots els individus sans. Estudis com aquests, suggereixen l'ús dels retrovirus endògens com a biomarcadors de diagnòstics que podrien servir com a potencials complements per a les mamografies.

Amb tot això caldria remarcar la necessitat de més estudis per obtenir més evidències, ja que podríem estar davant una potencial eina diagnòstica i diana terapèutica que relacionaria HERV-K amb la progressió dels tumors.

Tot plegat, la següent qüestió que ens podem plantejar a partir d'aquestes seqüències víriques "fantasma" és, fins quin punt es veuen relacionades amb l'espècie humana i com d'importants han estat els virus en la nostra evolució?

Bibliografia:

Kassiotis, George. (2014). "Endogenous retroviruses and the development of cancer." *The Journal of Immunology* 192.4 1343-1349.

Singh, Sarita, et al. (2009). "The role of human endogenous retroviruses in melanoma." *British Journal of Dermatology* 161.6: 1225-1231.

Gonzalez-Cao, María, et al. (2016). "Human endogenous retroviruses and cancer." *Cancer biology & medicine* 13.4: 483.

Dervan, Eoin, et al. (2021). "Ancient Adversary—HERV-K (HML-2) in Cancer." *Frontiers in Oncology* 11 1707.

Tourang, Masoud, et al. (2021). "Association between Human Endogenous Retrovirus K gene expression and breast cancer." *Cellular, Molecular and Biomedical Reports* 1.1: 7-13.