

No som prou gallines per tenir aquest càncer

Pol Saludes Peris

Una gran crisi econòmica, una revolució en el món de la biologia i un descobriment que permetria comprendre la formació de molts tipus de càncers. En aquest article no es parlarà ni del virus més mortífer ni del que causa més càncers sinó de l'inici de la relació entre els virus i el càncer de la qual fa més de 100 anys que es té constància. Anem a parlar dels Alfaretrovirus.

Introducció als Alfaretrovirus

A principis del segle XX una crisi econòmica va sacsejar la indústria avícola. Els pollastres de les granges morien per culpa de l'aparició de sarcomes i leucosi (leucèmia). La causa principal d'aquestes morts la tenia un virus del qual no s'havien dut a terme grans estudis fins al moment i que acabaria revolucionant la comprensió que es tenia de la replicació dels virus i del desenvolupament del càncer: els Alfaretrovirus.

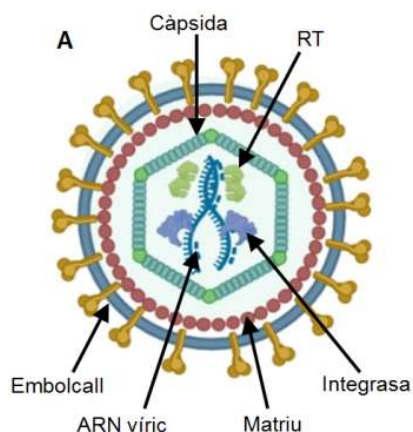
A conseqüència d'aquell desastre aviar, aquest gènere de virus va ser extensament estudiat no només per la importància econòmica, sinó també per l'afany d'investigar el nou patògen. Gràcies a aquesta recerca es va permetre evidenciar que els virus també són capaços de causar càncer i que existeixen variacions en el dogma central de la biologia.

Els principals representants dels Alfaretrovirus són el virus de la leucosi aviar (ALV) i el virus del sarcoma de Rous (RSV), els quals formen part del grup dels virus de la leucosi/sarcoma aviar (ALSV) i van ser els primers virus que es van identificar amb propietats carcinogèniques. En aquest article es tractaran aquests dos virus de forma conjunta parlant de la seva història, estructura, replicació i les patologies associades.

Fotografia dels Alfaretrovirus

L'estudi dels retrovirus oncogènics es remunta a l'any 1908, quan dos investigadors danesos, Ellerman i Bang, van publicar els seus resultats sobre la transmissibilitat de l'eritroleucèmia entre pollastres a partir de filtrats lliures de cèl·lules. Això significava que existien partícules molt petites que no quedaven retingudes en filtres com és el cas dels virus i que podien tenir efectes sobre el desenvolupament de càncers. Tot i això, com en aquell moment la leucèmia no era considerada un càncer, la investigació danesa no va tenir gaire impacte.

Tres anys més tard, en el 1911, Peyton Rous va descobrir un segon virus que era el causant de sarcomes en pollastres, el qual va ser batejat com a virus del sarcoma de Rous (RSV).



Aquests dos descobriments van ser els primers passos en l'inici de la investigació dels retrovirus i d'aquests com a possibles causants de càncers.



Fig. 1 (A) Morfologia d'un Alfaretrovirus madur. Imatge creada amb <https://biorender.com>. (B) Pollastre afectat pel RSV el qual presenta un sarcoma a la part ventral. Font: <https://www.researchgate.net/>

Virus de la leucosi/sarcoma aviar i els retrovirus

L'any 1961, s'observà que els virus del sarcoma de Rous tenien molècules d'ARN i, per tant, es van catalogar com a virus d'ARN que causaven tumors. Tot i això, es va veure que les cèl·lules infectades amb RSV mantenien la capacitat de produir nous virus després de diverses mitosis cel·lulars. Aquest fet va portar a l'investigador Howard Temin a dir que el RSV generava una còpia de DNA que era capaç d'integrar-se al genoma de la cèl·lula hoste. Aquesta característica, tot i que sembla una simple banalitat, va capgirar tot el coneixement que teníem de la genètica i la virologia fins al moment i és el motiu pel qual els Alfaretrovirus formen part dels retrovirus.

El dogma biològic per excel·lència deia que l'ADN d'un organisme es replica a una altra molècula d'ADN o es transcriu a una molècula gènica diferent, l'ARN i que aquesta última és traduïda a proteïnes. Fins aquell moment aquesta teoria era certa. Tot i això, el descobriment dels retrovirus va fer canviar per complet aquest esquema. El que observava Temin era que un virus amb un genoma d'ARN podia generar una molècula d'ADN. En un principi això era impensable fins que es va descobrir que aquests tipus de virus tenen una eina increïble. Els retrovirus es caracteritzen per tenir un enzim capaç de generar una molècula d'ADN a partir d'una d'ARN anomenada transcriptasa inversa (RT).

Com són i com actuen els Alfaretrovirus?

Els Alfaretrovirus tenen un genoma dimèric d'ARN de cadena senzilla i polaritat positiva d'unes 7000 bases nucleotídiques amb un 5'-cap i una cua de poly-A a 3'. El seu genoma conté tres gens, *gag-pol-env*, els quals codifiquen per diferents proteïnes. En ASLV, el gen *gag* codifica per les proteïnes estructurals de la càpsida, la matriu i la nucleocàpsida, a més d'una proteasa. En canvi, el gen *pol* codifica per la transcriptasa inversa i la integrasa i el gen *env* per les glicoproteïnes de transmembrana i de superfície que formen part de l'embolcall.

En entrar dins l'organisme, aquest virus reconeix els receptors de membrana *tva*, *tvb*, *tvc* o *chvHE1* (1). En unir-s'hi, es genera un canvi de conformació en les proteïnes i en la membrana que provoca que aquesta es fusioni amb l'embolcall del virus (2) i que s'internalitzi la càpsida al citoplasma de la cèl·lula hoste. Posteriorment, es desencapsida el genoma del virus (3) i la RT genera una seqüència d'ADN de doble cadena (dsDNA) a partir de l'ARN que contenia el virus (4). Aquesta molècula de dsDNA s'uneix a diverses proteïnes cel·lulars i a una integrasa formant el complex de preintegració (PIC) (5). Gràcies a aquesta integrasa, la qual conté un senyal de transport, la molècula de dsDNA és dirigida a l'interior del nucli cel·lular a través dels porus. Un cop dins el nucli, el material genètic del virus s'integra en àrees del genoma de l'hoste on la transcripció és més activa (6). A partir d'aquí, la seqüència d'ADN vírica es pot transcriure a ARNm (7) i aquesta traduir-se a proteïnes (8). Comentar també que hi ha dues formes d'ARNm viral: la llarga codifica per les proteïnes Gag i Pol a més de ser el material genètic que acabarà en els nous virions i la petita, generada per un procés de *splicing*, que codifica per la proteïna Env. Aquesta última proteïna és modificada a l'aparell de Golgi i es dirigeix cap a la membrana cel·lular (9). Un cop

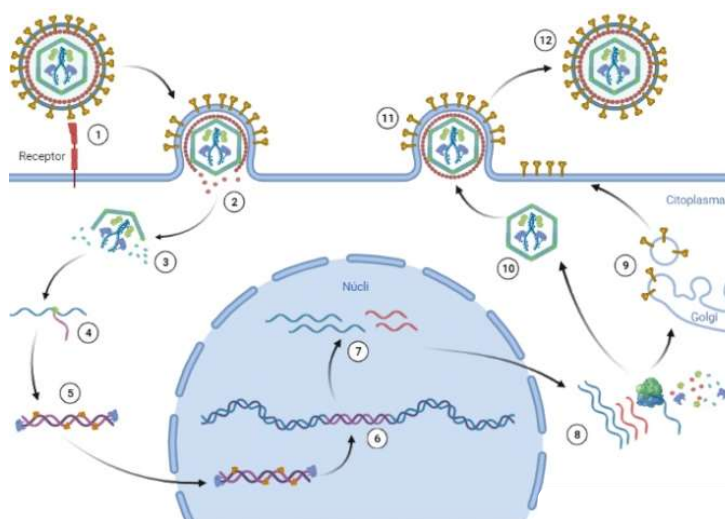


Fig. 2 Cicle víric dels Alfaretrovirus. Imatge creada amb <https://biorender.com>.

encapsidat el genoma del virus (10), Env és arrossegada juntament amb una part de la membrana per un mecanisme de *budding* (11) i s'acaben de formar els nous virions madurs (12).

Patologia dels Alfaretrovirus i la seva relació amb el càncer

Es creu que els pollastres són els hostes naturals dels ASLV, tot i que existeixen altres espècies que també es poden infectar. Aquests virus es transmeten principalment de forma horitzontal per contacte directe o indirecte, però també poden aparèixer infeccions per transmissió vertical de la gallina a l'ou.

Els ASLV es divideixen principalment en dues classes: transformadors ràpids i transformadors lents depenent de la velocitat en què converteixen una cèl·lula normal en una de cancerígena. ALV induïx tumors de forma lenta en un període de diverses setmanes o mesos. Aquest tipus de virus genera els tumors quan s'insereix dins o a prop d'un gen oncogènic del qual en pertorba la seva expressió i pot derivar a un càncer. Es tracta d'un procés anomenat mutagènesis insercional i és comú també en altres retrovirus. Per exemple, l'ALV-A induïx leucosis limfoide en les cèl·lules B que metastatitza a la melsa, el fetge o altres òrgans dels pollastres. En canvi, l'ALV-J, un altre serotip d'aquest virus, induïx diferents tipus de tumors on hi trobem la leucosi mieloide o els hemangiomes.

Per altra banda, trobem aquells virus que provoquen una transformació ràpida o aguda de les cèl·lules normals en cèl·lules neoplàsiques en pocs dies o setmanes. Aquests tipus de virus contenen en el seu genoma oncogens derivats de l'hoste i que el virus els ha incorporat. Per exemple, el RSV va incorporar l'oncogen *v-src* en el seu genoma el qual prové de la forma mutada del gen *c-src* de les cèl·lules hoste i provoca sarcomes en els pollastres.

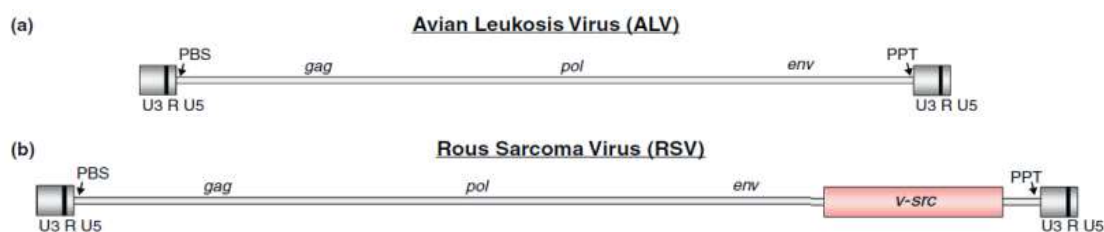


Fig. 3 Comparació entre els genomes de ALV i RSV on s'hi poden observar els gens *gag-pol-env* a més de l'oncogen *v-src* en RSV. Font: Justice, J. (2013)

La pregunta del milió de dòlars: com ens afecten aquests virus a nosaltres?

Els Alfaretrovirus no tenen un efecte directe en l'aparició de càncer en humans com el virus del papil·loma, l'hepatitis o els adenovirus. No per això se'ls ha de restar importància. Gràcies al seu descobriment ens vam poder adonar que els virus podien transmetre càncer i que alguns d'aquests patògens utilitzen mecanismes realment sorprenents per a la seva replicació.

Per tant, tot i que encara hi ha certes qüestions sense resoldre sobre els Alfaretrovirus, aquests han estat una peça cabdal tant per l'avenç en el camp de la virologia com en el de l'oncologia.

Bibliografia:

Justice, J., & Beemon, K. L. (2013). Avian retroviral replication. *Current Opinion in Virology*, 3(6), 664–669.

Maclachlan, J. N., & Dubovi, E. J. (2010a). *Fenner's Veterinary Virology (English Edition) (5.a ed.)*. Academic Press.

Weiss, R. A. (2006). The discovery of endogenous retroviruses. *Retrovirology*, 3 (1).