



## clínica e investigación en ginecología y obstetricia

[www.elsevier.es/gine](http://www.elsevier.es/gine)



### REVISIÓN DE CONJUNTO

## Cáncer de mama y virus, sí pero no

J. Reina<sup>a,\*</sup> y N. Reina<sup>b</sup>



<sup>a</sup> Unidad de Virología, Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España

<sup>b</sup> Facultad de Medicina, Universitat de Girona, Gerona, España

Recibido el 9 de abril de 2019; aceptado el 17 de junio de 2019

Disponible en Internet el 2 de agosto de 2019

#### PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama;  
Virus oncogénicos;  
Detección

**Resumen** El cáncer de mama es el que con más frecuencia afecta a las mujeres. Aunque no se ha podido todavía establecer una causa asociada a esta neoplasia, sí se conocen ciertos factores que podrían favorecer este proceso. Se ha investigado la presencia de algunos virus oncogénicos en el cáncer de mama (virus del papiloma humano, virus del tumor mamario del ratón y el virus de Epstein-Barr). Las técnicas moleculares actuales no permiten aplicar los postulados de Koch. Mediante las técnicas moleculares convencionales se ha podido detectar la presencia de estos virus en el 0-86% de los tejidos tumorales mamarios; sin embargo, no se ha mostrado evidencia de la transcripción activa de los genes virales en estos tejidos. Partiendo del criterio de que concentraciones de transcritos inferiores a 2 ppm son inconsistentes con la participación de un determinado virus, puede concluirse que no existe actualmente ninguna evidencia científica de que un virus conocido esté implicado.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

#### KEYWORDS

Breast cancer;  
Oncogenic viruses;  
Detection

#### Breast cancer and virus, yes but no

**Abstract** Breast cancer is the most common cancer that affects women. Although it is known that certain factors favour this process, it has not yet been possible to establish a cause associated with this neoplasm. The presence of some oncogenic viruses in breast cancer, such as human papillomavirus, mouse mammary tumour virus, and Epstein-Barr virus, has been investigated. The Koch postulates cannot be applied with current molecular techniques. Although using conventional molecular techniques it has been possible to detect the presence of these viruses in between 0-86% of breast tumour tissues. However, no evidence of active transcription of the viral genes in these tissues has been demonstrated. Based on the criterion that

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jorge.reina@ssib.es](mailto:jorge.reina@ssib.es) (J. Reina).

transcript concentrations lower than 2 ppm are inconsistent with the participation of a certain virus, it can be concluded that there is currently no scientific evidence that a known virus is involved.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente que afecta a las mujeres y representa una cuarta parte de todos los cánceres que se producen en ellas. La mayoría se presentan de forma esporádica y, por ello, se hace muy difícil intentar explicar o encontrar la causa que los originan. De este modo, solo en un 30% de los casos se puede encontrar una predisposición genética. Aunque no se ha podido todavía establecer una causa asociada a esta neoplasia, sí se conocen ciertos factores que podrían favorecer este proceso. Así, entre muchos, se postulan el inicio de la menstruación antes de los 12 años, el inicio de la menopausia después de los 55 años, la ausencia de embarazo o el embarazo tardío, el consumo de alcohol, la obesidad y el sobrepeso, la ingesta de algunos tipos de anticonceptivos orales y la administración de determinados fármacos de terapia hormonal<sup>1</sup>.

En los últimos años se han descrito incrementos significativos en el número de casos de cáncer de mama; así en Australia se ha pasado de 80 casos/100.000 en 1983 a 117/100.000 en 2002, lo cual representa un incremento del 45%<sup>2</sup>. También en Estados Unidos se ha comprobado un incremento en la incidencia cercano al 40% en los últimos 25 años<sup>3</sup>. Este aumento podría deberse a fenómenos ambientales, hormonales o alimentarios, pero no se ha podido establecer una relación directa con ninguno de ellos<sup>2,3</sup>.

En un estudio realizado en 2012, se calculó que alrededor del 15% de todos los cánceres humanos podrían estar asociados a infecciones víricas, es decir unos 2,2 millones de casos. De ellos, 770.000 se deberían a *Helicobacter pylori*, 640.000 al virus del papiloma humano (VPH), 420.000 al virus de la hepatitis B, 170.000 al virus de la hepatitis C y 120.000 al virus de Epstein-Barr (VEB)<sup>4</sup>. El proceso de la oncogénesis viral puede producirse por 3 mecanismos: a) de forma directa, mediado por los propios oncogenes virales (VPH); b) el virus podría disminuir la respuesta inmune del huésped y favorecer la proliferación celular (virus de la inmunodeficiencia humana, VIH) y c) a través de un proceso inflamatorio crónico (virus de las hepatitis B y C)<sup>4-6</sup>.

En 1936 se demostró que una forma transmisible de tumores mamarios del ratón estaban causados por un factor extracromosómico que se transmitía a través de la leche materna; posteriormente, Bittner lo identificó como el virus del tumor mamario del ratón (*mouse mammary tumour virus*, MMTV); más tarde se comprobó que era un betarretrovirus<sup>7</sup>. Con esta implicación viral en el tumor murino se ha intentado implicar, o al menos buscar, la participación de algún virus en la oncogénesis del cáncer de mama humano.

Partiendo del comportamiento biológico de algunos virus y cumpliendo alguno de los requisitos patogénicos ya

citados, se ha investigado la presencia de algunos virus oncogénicos en el cáncer de mama (especialmente HPV, MMTV y el VEB). Como se expondrá, sigue existiendo en estos momentos una importante controversia sobre su verdadero papel en este proceso neoplásico<sup>5,6,8</sup>.

Uno de los principales problemas a la hora de establecer una relación directa entre un determinado virus y el proceso oncogénico es que las técnicas moleculares actuales no permiten aplicar los clásicos postulados de Koch<sup>9,10</sup>. Por ello, se han sustituido por los criterios de Bradford Hill<sup>11</sup>, que se basan en estos aspectos moleculares. De este modo, para probar verdaderamente que un virus es el causante de una enfermedad o proceso canceroso, es preciso que su genoma se detecte en la mayoría de los pacientes (tejido tumoral), que no se detecte en los tejidos no tumorales y que esta evidencia molecular sea reproducible en otros pacientes con el mismo tipo de tumor<sup>9,10</sup>.

Mediante las técnicas moleculares convencionales (PCR) se ha podido detectar la presencia de los VPH de alta malignidad en el 0-86% de los tejidos tumorales mamarios<sup>5,8</sup>; sin embargo, ningún estudio ha mostrado evidencia de la transcripción activa de los genes virales en estos tejidos<sup>5,6</sup>. Debe recordarse que los genes *E6* y *E7* del VPH se han detectado también en gran cantidad de otros procesos tumorales<sup>10,12</sup>.

Las evidencias que apoyan la posible implicación de los VPH en el cáncer de mama se pueden resumir en las siguientes. Diferentes metaanálisis realizados en varios países parecen indicar que la presencia de los VPH de alta malignidad en el tejido tumoral determinan el aumento de unas 5,4 veces el riesgo de desarrollar cáncer de mama<sup>13</sup>. Este riesgo variaría en función del tipo, así el VPH16 incrementaría el riesgo unas 5,7 veces, el VPH33 unas 3,6 y el VPH18 unas 3 veces<sup>14-16</sup>. También se ha podido detectar la presencia de los oncogenes *E6* y *E7* en tejido tumoral, sin embargo, con un nivel de transcripción muy bajo, lo cual podría indicar que su influencia en el proceso tumoral es solo indirecta<sup>17-19</sup>. La presencia de secuencias genéticas en el tejido mamario benigno unos 3-10 años antes del desarrollo del cáncer hacen pensar en un proceso oncogénico semejante al del cáncer de cérvix<sup>16</sup>. Uno de los problemas de este virus es que no siempre expresa actividad replicativa (transcriptos oncogénicos) en el tejido mamario, de modo que tan solo puede tener una influencia oncogénica indirecta.

Es importante recordar que la prevalencia de cáncer de mama no está aumentada en los pacientes inmunodeprimidos o trasplantados; existe, sin embargo, un riesgo 5 veces superior al cáncer de cérvix asociado al VPH<sup>6</sup>. Estos datos hacen pensar en que el VPH, y probablemente los otros, tan solo ejercen un efecto indirecto sobre el pro-

ceso canceroso o bien presentan un acción *hit and run*, es decir, de interacción puntual o desencadenante y posterior desaparición<sup>5,6,20</sup>. Si verdaderamente el VPH está implicado en el cáncer de mama debería observarse una disminución significativa de casos a medida que las cohortes vacunadas lleguen a la edad de desarrollar este tipo de cáncer.

También se ha podido detectar en el 0-57% del cáncer de mama la versión humana del MMTV (*human mammary tumour virus*, HMTV). Sin embargo, Mant et al.<sup>21</sup> han comunicado que los amplicones de este supuesto virus no eran más que restos amplificados pertenecientes al cromosoma 3 humano. En el caso del HMTV, un metaanálisis establece que algunos genes de este virus se pueden detectar en el tejido tumoral mamario humano y que su presencia incrementa unas 15 veces la posibilidad de desarrollar cáncer<sup>22</sup>. La estructura proviral y algunas de sus proteínas se han detectado en células tumorales cultivadas *in vitro* y en tejido tumoral mamario; además la expresión del oncogén *Wnt-1* del MMTV es muy superior en las muestras con presencia de este virus: no solo está sino que se expresa activamente. El MMTV es capaz por sí mismo de infectar células epiteliales mamarias en condiciones fisiológicas *in vitro* e integrarse en algunas regiones cromosómicas. Existe un incremento en la presencia de secuencias virales del HMTV entre el tejido normal, el adyacente al tumor (19%), las zonas de hiperplasia (27%) y el carcinoma *in situ* ductal (82%)<sup>23-27</sup>. Además se han detectado secuencias virales en la leche de mujeres lactantes sanas, cuya prevalencia se incrementa en las que presentan un elevado riesgo de cáncer de mama<sup>28</sup>. Así mismo, se han podido encontrar estas mismas secuencias en la saliva de los niños sanos (27%), adultos sanos (11%) y adultos con cáncer de mama (57%), lo cual indica la facilidad de transmisión de este virus entre los humanos<sup>29</sup>. Toda esta evidencia es compatible con que la versión humana (HMTV) posea la misma influencia que el MMTV en el cáncer de mama humano y del ratón<sup>5,8,20</sup>.

Otro de los posibles virus implicado es el VEB, causante de la mononucleosis infecciosa e implicado en el carcinoma nasofaríngeo, gástrico y en los linfomas de Burkitts y Hodgkin. Además, existe una correlación significativa entre este último tipo de linfoma y el cáncer de mama, lo cual indicaría que el VEB podría contribuir a su desarrollo<sup>5,30</sup>. De este virus se han identificado genes específicos en el tejido canceroso mamario; su prevalencia se sitúa en el 0-100%, dependiendo del país analizado<sup>5,6,30</sup>. Este virus es capaz de infectar *in vivo* a las células epiteliales mamarias y las predispone a la transformación maligna a través de la activación de los genes *HER2* y *HER3*<sup>5,6</sup>. Su evaluación en este tipo de tumores es difícil debido a la muy baja carga viral detectada en estas muestras, lo que dificulta su interpretación patológica. En el estudio de Glenn et al.<sup>20</sup>, utilizando técnicas moleculares y PCR, se ha detectado la presencia de genes propios de este virus (*ENBA* y *LMP1*) en el 68% de las muestras tumorales. Todas estas observaciones hacen que el VEB pueda tener un papel indirecto en el cáncer de mama<sup>20,30</sup>.

Otro virus inicialmente implicado en el proceso de la oncogénesis mamaria ha sido el virus de la leucemia bovina (*bovine leukaemia virus*, BLV). Es un retrovirus oncogénico que causa la leucemia tipo B en los terneros a través de la leche; la transmisión al ser humano se podría producir a

través del consumo de su leche o por contacto directo. En último lugar, el BLV es un retrovirus que provoca leucemia en cerca del 5% de los bovinos<sup>8</sup>. Se ha comprobado en un estudio que el 74% de la población humana presenta anticuerpos que reaccionan con este virus; además, en diferentes estudios se ha podido detectar la presencia de genes específicos del BLV en el 0-59% de los tejidos mamarios analizados<sup>31,32</sup>. Así, se ha comunicado una prevalencia del 59% en tejido tumoral mamario frente al 29% de los controles. En un estudio australiano se pudo detectar este virus unos 3-10 años antes del desarrollo de cáncer de mama<sup>33</sup>.

A pesar de estos estudios positivos para el BLV, este virus no pudo detectarse en tejido mamario canceroso en mujeres chinas, mediante PCR, ni en pacientes europeos mediante secuenciación masiva. Una posible razón para este hecho es que la secuenciación sea una técnica de menor sensibilidad frente a este virus<sup>34</sup>. Por todo ello, la evidencia de su implicación oncogénica es limitada pero compatible con alguna función inductora<sup>35</sup>.

A pesar de estas evidencias, la utilización de las nuevas técnicas moleculares de detección viral (secuenciación masiva y transcriptómica) ha complicado el establecimiento de la relación entre estos virus y el cáncer de mama. Uno de los principales problemas es la determinación del número de copias del virus integrado y la proporción de transcritos víricos que se producen. Así, por ejemplo, en los tejidos del cáncer de cérvix, los transcritos del VPH (ARNm genes *E6/E7*) acostumbran a ser de unos 850 partes por millón (ppm), mientras que en el cáncer de cabeza y cuello no superan los 20-300 ppm<sup>36,37</sup>. De este modo, Tang et al.<sup>36</sup> han propuesto que un tumor debe considerarse positivo para un determinado virus, es decir, participa activamente en su oncogénesis, si se detecta con un valor superior a 2 ppm. Se considera que, por debajo de este valor, su presencia podría atribuirse al contenido de alguna célula del sistema inmune situada en el interior del tejido analizado y ser el resultado de un proceso de contaminación analítica<sup>36</sup>.

Partiendo de estos conceptos, Tang et al.<sup>36</sup> analizaron los transcriptomas de 810 muestras de cáncer de mama y no encontraron ninguna evidencia de ningún transcripto perteneciente a un virus conocido. En otro estudio, y con la misma metodología, se detectaron en una sola muestra tumoral (1,7% del total) genes pertenecientes al virus humano herpes tipo 6 a una concentración de 0,25 ppm y en otra muestra del VEB a 0,06 ppm; de acuerdo con los criterios aceptados, estos 2 virus no pueden considerarse causantes, participantes ni mantenedores del proceso oncogénico en el cáncer de mama<sup>36,37</sup>.

De acuerdo con estos resultados y otros estudios, y partiendo del criterio de que concentraciones inferiores a 2 ppm son inconsistentes con la participación de un determinado virus, puede concluirse que no existe actualmente ninguna evidencia científica de que un virus conocido, y detectable por técnicas moleculares, sea el responsable de los casos esporádicos de cáncer de mama humanos.

## Conflicto de intereses

Los autores no presentan ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2016;66:7–30. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21332>.
2. Bennett IC. Changing patterns in breast cancer detection in Queensland from 1984–1994. *Asian J Surg.* 2001;24:399–408.
3. Howe HL, Wingo PA, Thun MJ, Ries LA, Rosenberg HM, Feigal EG, et al. Annual report to the nation on the status of cancer (1973 through 1998), featuring cancers with recent increasing trends. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:824–42. PMID 11390532.
4. Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: A synthetic analysis. *Lancet Glob Health.* 2016;4:e609–16. [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(16\)30143-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(16)30143-7).
5. Lawson JS, Glenn WK. Multiple oncogenic viruses are present in human breast tissues before development of virus associated breast cancer. *Infect Agents Cancer.* 2017;12:55. <http://dx.doi.org/10.1186/s13027-017-0165-2>.
6. Lawson JS, Salmons B, Glenn WK. Oncogenic viruses and breast cancer: Mouse mammary tumor virus (MMTV), bovine leukemia virus (BLV), human papilloma virus (HPV) and Epstein-Barr virus (EBV). *Front Oncol.* 2018. <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2018.00001>.
7. Bittner JJ. Some possible effects of nursing on the mammary gland tumor incidence in mice. *Science.* 1936;84:162. <http://dx.doi.org/10.1126/science.84.2172.162>.
8. Gannon OM, Antonsson A, Bennett IC, Saunders NA. Viral infections and breast cancer. A current perspective. *Cancer Letters.* 2018;420:182–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2018.01.076>.
9. Fredericks DN, Relman DA. Sequence-based identification of microbial pathogens: A reconsideration of Koch's postulates. *Clin Microbiol Rev.* 1996;9:18–33. PMID 8665474.
10. Dalton-Griffin L, Kellam P. Infectious causes of cancer and their detection. *J Biol.* 2009;8:67. <http://dx.doi.org/10.1186/jbio68>.
11. Hill AB. The environment and disease: Association or causation? *J Royal Soc Med.* 2015;108:32–7. <http://dx.doi.org/10.1177/0141076814562718>.
12. Mason A. Is there a breast cancer virus? *Ochsner J.* 2000;2:36–9. PMID 21765660.
13. Bae JM, Kim EH. Human papillomavirus infection and risk of breast cancer: A meta-analysis of case-control studies. *Infect Agent Cancer.* 2016;11:14. <http://dx.doi.org/10.1186/s13027-016-0058-9>.
14. Delgado-Garcia S, Martinez-Escoriza JC, Alba A, Martin-Bayon TA, Ballester-Galiana H, Peiro G, et al. Presence of human papillomavirus DNA in breast cancer: A Spanish case-control study. *BMC Cancer.* 2017;17:320. <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-017-3308-3>.
15. Salman NA, Davies G, Majidy F, Shakir F, Akinrinada H, Perumal D, et al. Association of high risk human papillomavirus and breast cancer. A UK base study. *Sci Rep.* 2017;7:43591. <http://dx.doi.org/10.1038/srep43591>.
16. Lawson JS, Glenn WK, Salyakina D, Delgado W, Clay R, Antonsson A, et al. Human papilloma viruses and breast cancer. *Front Oncol.* 2015;5:277. <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2015-00298>.
17. Wiest T, Schwartz E, Enders C, Flechtenmacher C, Bosch FX. Involvement of intact HPV16 E6/E7 gene expression in head and neck cancers with unaltered p53 status and perturbed cell cycle control. *Oncogene.* 2002;21:1510–7. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.onc.1205214>.
18. Frega A, Lorenzon L, Bononi M, De Cesare A, Ciardi A, Lombardi D, et al. Evaluation of E6 and E7 mRNA expression in HPV DNA positive breast cancer. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2012;33:164–7. PMID 22611956.
19. Wang D, Fu L, Shah W, Zhang J, Yan Y, Ge X, et al. Presence of high risk HPV DNA but indolent transcription of E6/E7 oncogenes in invasive ductal carcinoma of breast. *Pathol Res Pract.* 2016;212:1151–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.prp.2016.09.009>.
20. Glenn WK, Heng B, Delprado W, Lacopetta B, Whitaker NJ, Lawson JS. Epstein-Barr virus, human papillomavirus and mouse mammary tumor virus, a multiple viruses in breast cancer. *PLoS One.* 2012;7:e48788. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0048788>.
21. Mant C, Gillet C, D'Árrigo C, Cason J. Human murine mammary tumour virus-like agents are genetically distinct from endogenous retroviruses and are not detectable in breast cancer cell line sor biopsies. *Virology.* 2004;318:393–404. PMID 14972564.
22. Wang F, Hou J, Shen Q, Yue Y, Xie F, Wang X, et al. Mouse mammary tumor virus-like virus infection and the risk of human breast cancer: A meta-analysis. *Am J Transl Res.* 2014;6:248–66. PMID 24936218.
23. Lawson JS, Glenn WK, Salmons B, Ye Y, Heng B, Moody P, et al. Mouse mammary tumor virus-like sequences in human breast cancer. *Cancer Res.* 2010;70:3576–85. <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-4160>.
24. Indik S, Gunzburg WH, Salmons B, Rouault F. Mouse mammary tumor virus infects human cells. *Cancer Res.* 2005;65:6651–9. PMID 16061645.
25. Joshi D, Buehring GC. Are viruses associated with human breast cancer? Scrutinizing the molecular evidence. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;135:1–15. <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-011-1921-4>.
26. Melana SM, Nepomnaschy I, Sakalian M, Abbott A, Hasa J, Holland JF, et al. Characterization of viral particles isolated from primary cultures of human breast cancer cells. *Cancer Res.* 2007;67:8960–5. PMID 17875739.
27. Melana SM, Nepomnaschy I, Hasa J, Djougarian A, Holland JF. Detection of human mammary tumor virus proteins in human breast cancer cells. *J Virol Methods.* 2010;163:157–61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.viromet.2009.09.015>.
28. Nartey T, Moran H, Marin T, Arcaro KF, Anderton DL, Etkind P, et al. Human mammary tumor virus (HMTV) sequences in human milk. *Infect Agent Cancer.* 2014;9:20. <http://dx.doi.org/10.1186/1750-9378-9-20>.
29. Mazzanti CM, Lessi F, Armogida I, Zavaglia K, Franceschi S, Al Hamad M, et al. Human saliva as route of inter-human infection for mouse mammary tumor virus. *Oncotarget.* 2015;6:18355–63. PMID 26214095.
30. Thompson MP, Kurzrock R. Epstein-Barr virus and cancer. *Clin Cancer Res.* 2004;10:803–21. PMID 14871955.
31. Mesa G, Ulloa JC, Uribe AM, Gutierrez MF. Bovine leukemia virus gene segment detected in human breast tissue. *Open J Med Microbiol.* 2013;3:84–90.
32. Buehring GC, Shen HM, Jensen HM, Jin DL, Hudes M, Block G. Exposure to bovine leukemia virus is associated with breast cancer. A case-control study. *PLoS One.* 2015;10:e0134304. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0134304>.
33. Buehring GC, Shen H, Schwartz DA, Lawson JS. Bovine leukemia virus linked to breast cancer in Australian women and identified before breast cancer development. *PLoS One.* 2017;12:e0179367. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0179367>.
34. Zhang R, Jiang J, Sun W, Zhang J, Huang K, Gu X, et al. Lack of association between bovine leukemia virus and breast cancer in Chinese patients. *Breast Cancer Res.* 2016;18:101. <http://dx.doi.org/10.1186/s13058-016-0763-8>.
35. Martinez-Cuesta L, Lendez PA, Nieto-Farias MV, Dolcini GL, Ceriani MC. Can bovine leukemia virus be related to human breast cancer? A review of the

- evidence. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2018, <http://dx.doi.org/10.1007/s10911-018-9397-z>.
36. Tang KW, Alaei-Mahabadi T, Samuelsson M, Lindh M, Larsson E. The landscape of viral expression and host gene fusion and adaptation in human cancer. *Nat Commun*. 2013;4:2513, <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms3513>.
37. Khoury JD, Tanir NM, Williams MD, Chen Y, Yao H, Zhang J, et al. Landscape of DNA virus association across human malignant cancers: Analysis of 3.775 cases using RNA-Seq. *J Virol*. 2013;87:8916–26, <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.00340-13>.