



Sandra Quijano (izquierda) y Susana Fiorentino (derecha) no cesan en su esfuerzo por dar respuestas que contribuyan al desarrollo de la ciencia y al bienestar de los pacientes. FOTOGRAFÍA DE GUILLERMO SANTOS.

El laboratorio busca pistas para salvar vidas

Un modelo para medir la respuesta del sistema inmune frente al virus Epstein-Barr en pacientes con cáncer podría aplicarse en la detección temprana del cáncer en personas inmunodeficientes. Con este proyecto, investigadores de la Pontificia Universidad Javeriana recibieron por segundo año consecutivo el Premio Nacional de Medicina.

Por Vanessa Molina Medina

Con seguridad, una persona adulta ya perdió la cuenta de cuántas veces en su vida tuvo un cuadro clínico que incluyó fiebre, malestar general, cansancio extremo y dolor de garganta. El diagnóstico debió ser, en la mayoría de casos, influenza o gripa. Lo que pocos saben es que alguno de esos episodios experimentados pudo no ser una gripa común. Es posible que el Epstein-Barr, un virus de la familia de los herpesvirus que se transmite por la saliva, haya sido el responsable. Se estima que el 95 % de la población mundial tiene este virus.

Sin embargo, para una persona sana contagiarse con Epstein-Barr solo significa padecer los síntomas de un resfriado. En pacientes con un sistema inmune normal, que cumple su función de proteger al individuo frente a los diferentes agentes patógenos, el virus, después de que se contrae, permanece en estado de latencia en el organismo sin que haya síntomas que den cuenta de su presencia. La situación es muy distinta en personas cuyo sistema inmune no funciona correctamente.

El virus de Epstein-Barr tiene en su composición proteínas oncogénicas, es decir, aquellas que ante la falta de una respuesta

eficiente del sistema inmunológico generan células tumorales o, en otras palabras, cáncer. Este virus, descubierto por científicos británicos hace cincuenta años, está asociado con el cáncer gástrico, el cáncer de cuello uterino, los linfomas y la leucemia, entre otros. A la fecha, no existen fármacos que lo eliminen.

A partir del comportamiento de este virus, el Grupo de Inmunología y Biología Celular de la Facultad de Ciencias de la Pontificia Universidad Javeriana, liderado por las doctoras Sandra Quijano y Susana Fiorentino, se dio a la tarea de desarrollar un modelo que permitiera caracterizar la respuesta del sistema inmune, tanto de una persona sana como de una con cáncer, frente al virus. El objetivo era determinar si el Epstein-Barr estaba relacionado con el cáncer en los pacientes colombianos.

Para la investigación se decidió trabajar con pacientes diagnosticados con linfoma de célula grande que, según Quijano, dentro de los subtipos de linfoma en nuestra población es uno de los de mayor incidencia en el país. El proyecto se denominó: "Evaluación de la respuesta de células T específicas de virus Epstein-Barr en pacientes con linfoma B difuso de células grandes e individuos sanos seropositivos". El estudio fue financiado

■ LA PRUEBA QUE DETERMINA LA CARGA VIRAL DEL EPSTEIN-BARR NO ES UNA DE LAS QUE RUTINARIAMENTE SE SOLICITAN A PACIENTES INMUNODEFICIENTES. LA RAZÓN: ESTOS EXÁMENES REQUIEREN LA APLICACIÓN DE TÉCNICAS MOLECULARES QUE SON MUY COSTOSAS.

por la Pontificia Universidad Javeriana, y contó con el apoyo del Hospital Universitario San Ignacio y de la Fundación Santa Fe de Bogotá. Se desarrolló entre 2009 y 2013, con la participación de estudiantes de la Maestría en Ciencias Biológicas de la Javeriana, bacteriólogos, patólogos, oncólogos y hematólogos. El equipo de investigación estuvo conformado además por Denny Cárdenas y Graciela Vélez de la Pontificia Universidad Javeriana; María Victoria Herrera, Julio Solano, Ana María Uribe y Mercedes Olaya del Hospital Universitario San Ignacio y el Centro Javeriano de Oncología; Carlos Saavedra, Mónica Duarte y Myriam Rodríguez de la Fundación Santa Fe de Bogotá; Marcos López de la Fundación Cardiovascular de Bucaramanga, y Alberto Orfao del Centro de Investigación del Cáncer de la Universidad de Salamanca de España.

En 2013 la investigación fue premiada por la Academia Nacional de Medicina de Colombia como el mejor trabajo de investigación del país, por su excelencia académica y sus aportes a la comunidad médica y científica en el área clínica. Para Quijano, bacterióloga con maestría en inmunología y con Ph. D. en biología y clínica del cáncer, la distinción es una muestra de que “la comunidad médica reconoce que quienes trabajamos en ciencias básicas le estamos aportando al área clínica con investigaciones de calidad”. Esta es la tercera vez que Quijano gana este premio. En 2001 obtuvo el reconocimiento por una investigación sobre linfoma de Hodgkin financiada por el Instituto Nacional de Cancerología y la Pontificia Universidad Javeriana; y en 2012, por un proyecto sobre leucemias agudas, financiado por el Centro de Estudios e Investigación en Salud de la Fundación Santa Fe de Bogotá, la Universidad de los Andes y el Hospital de la Misericordia.

Desarrollo del modelo

El linfoma de célula grande se caracteriza por hacer metástasis rápidamente. Por eso es considerado un tipo de cáncer agresivo. Se origina en los ganglios linfáticos y se presenta, principalmente, en pacientes mayores de cuarenta años. Para el estudio fue necesario contar con la participación de pacientes diagnosticados por primera vez, que no hubieran recibido ningún tratamiento para

el cáncer. Quijano explica que conseguir los pacientes fue, quizá, una de las tareas más difíciles del proyecto. Es muy complicado que un paciente, tras ser diagnosticado con una enfermedad tan seria como el linfoma, acepte participar en una investigación y mantenga su decisión a medida que avanza su enfermedad. Los investigadores tardaron cerca de dos años en conseguir a los doce pacientes con linfoma que se analizaron.

El trabajo del equipo de estudiosos comenzaba desde el momento en que un paciente era diagnosticado. Los investigadores usaban la misma biopsia que había sido empleada para diagnosticar a los pacientes, para determinar si el virus Epstein-Barr estaba presente en el tumor. Posteriormente, a partir de una muestra de sangre de los pacientes con linfoma, se tomaban los linfocitos (uno de los tipos de células del sistema inmune), y se ponían en contacto con el Epstein-Barr con el fin de caracterizar su respuesta.

Quijano explica: “Mirábamos cómo se comportaban los linfocitos, es decir, si se activaban, si expresaban proteínas, etc. En los pacientes sanos el linfocito siempre reaccionó ante el virus activo, pero en pacientes con cáncer encontramos ‘huecos’ en el sistema inmune”. El equipo notó que en pacientes con linfoma hay una cantidad reducida de linfocitos y existen defectos en la calidad de estos. Los tiempos de contacto del virus con las células del paciente, los tipos de linfocitos que se activan en la respuesta frente al virus y, en general, todo el protocolo seguido en el desarrollo de esta investigación se estandarizó con el fin de utilizar el modelo en próximos estudios.

Un hallazgo interesante se dio al medir la carga viral del Epstein-Barr en la sangre de los pacientes, es decir, al determinar qué tanto material genético del virus hay en la sangre de una persona. “Nosotros encontramos que los pacientes con linfoma que tenían presencia del material genético del virus en la sangre eran los que presentaban más alteraciones en la respuesta inmune entre los pacientes con cáncer. Y esa presencia de material genético del virus puede complicar más estos cuadros clínicos”.

Sin embargo, según explica Quijano, la prueba que determina la carga viral del Epstein-Barr no es una de las que rutinariamente se solicitan a pacientes inmuno-

deficientes. La razón: estos exámenes requieren la aplicación de técnicas moleculares que son muy costosas.

La apuesta de Quijano es que, en la medida en que estudios como este demuestren la importancia de identificar la presencia del virus en la sangre como una estrategia de reducción de la prevalencia del cáncer, las técnicas moleculares podrían empezar a masificarse y volverse más accesibles.

Hacia la prevención y la detección temprana del cáncer

De acuerdo con un reciente informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que los casos anuales de cáncer aumentarán de 14 millones en 2012 a 22 millones en las próximas dos décadas. Según la OMS, la detección temprana es una de esas acciones que aumenta enormemente las posibilidades de que el tratamiento sea eficaz.

Precisamente, una de las aplicaciones concretas del estudio en mención es la posibilidad de identificar, de forma temprana, en pacientes inmunodeficientes la probabilidad de desarrollar cáncer. Quijano explica: “El modelo que generamos al caracterizar la respuesta inmune de pacientes con linfoma de célula grande frente al virus de Epstein-Barr se puede extrapolar y aplicar en otros pacientes. Podemos tratar de ver, por ejemplo, si hay algunos parámetros en la respuesta inmune de quienes tienen linfoma que nos puedan indicar que un paciente con VIH podría estar teniendo una evolución hacia el linfoma antes de que lo tenga”.

Los pacientes con VIH, además de una mayor probabilidad de desarrollar linfoma, suelen presentar un cuadro clínico que se agrava con rapidez. Del mismo modo, los que han sido sometidos a trasplantes constituyen otro grupo poblacional al que afecta este virus, por cuanto a estas personas se les inmunosuprime para que acepten el nuevo órgano. El modelo sería una estrategia para vigilar a los pacientes inmunodeficientes más de cerca y evitar que el cáncer se diagnostique tardíamente. En la actualidad, las doctoras Quijano y Fiorentino diseñan un proyecto para aplicar el modelo a pacientes con VIH. ■

PARA LEER MÁS

› Münz, C. & Moormann, A. (2008). “Immune Escape by Epstein-Barr Virus Associated Malignancies”. *Seminars in Cancer Biology* 18 (6): 381-387. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2615476/>. Recuperado en: 01/02/2014.

› Organización Mundial de la Salud. (2014). “Cribado y detección precoz del cáncer”. Disponible en: <http://www.who.int/cancer/detection/es/index.html>. Recuperado en: 01/02/2014.