

# Cáncer de próstata y el retrovirus humano XMRV

## *Prostate cancer and the human retrovirus XMRV*

**Gustavo Frattini**

*Clínica Privada Pueyrredón/Diagnóstico Urológico S.A., Mar del Plata, Buenos Aires.*

---

El reciente descubrimiento del retrovirus XMRV por parte de Urisman y cols. en las piezas de prostatectomía radical de pacientes con cáncer de próstata familiar fue recibido con gran expectativa, con relación a la posibilidad de que un agente infeccioso pueda estar vinculado con el desarrollo de estos tumores<sup>1</sup>.

Antes de hacer referencia a dicho virus, es importante conocer algunos hallazgos previos que pueden ayudar a entender cómo se llegó a encontrar a este agente infeccioso y su posible mecanismo de acción.

### ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN SEXUAL (ETS) Y CÁNCER DE PRÓSTATA

Dos metaanálisis recientes han demostrado un aumento en el riesgo relativo para desarrollar cáncer de próstata en pacientes con antecedentes de ETS<sup>2,3</sup>.

En el estudio de Taylor sobre 6.022 casos y 7.023 controles, analizados en 23 trabajos publicados entre 1966 y 2004, encontraron que la probabilidad (OR) de desarrollar cáncer de próstata era 1,35 superior si el paciente había padecido gonococcia, 1,39 veces superior si tenía antecedentes de HPV y de 1,48 veces superior si tenía antecedentes de cualquier ETS<sup>2</sup>.

El metaanálisis de Dennis encontró resultados similares al analizar 44 publicaciones, reportando un riesgo relativo (RR) para cáncer de próstata de 1,44 si el paciente había tenido como antecedente cualquier ETS<sup>3</sup>.

Los mismos autores mencionan que el RR es de 2,1 para pacientes con compañeros sexuales con ETS, de 1,2 para hombres que frecuentan prostitutas, de 1,3 para aquellos con más de 30 parejas sexuales y de 2,2 para aquellos con relaciones extramaritales<sup>2</sup> (**Tabla 1**).

Podría inferirse de estos hallazgos alguna vinculación entre un agente transmitido sexualmente y el desarrollo de un cáncer de próstata.

El segundo punto a desarrollar entonces sería:

	TAYLOR (OR) <sup>2</sup>	DENNIS (RR) <sup>3</sup>
CUALQUIER ETS	1,48	1,44
SÍFILIS		2,3
GONORREA	1,35	1,36
HPV	1,39	
MÁS DE 30 PAREJAS SEXUALES		1,3
RELACIONES EXTRAMARITALES		2,2
PAREJA CON ETS		2,1
HOMBRES QUE FRECUENTAN PROSTITUTAS		1,2

Tabla 1

### ¿PUEDE UNA INFECCIÓN CAUSAR UN CÁNCER?

En una publicación de la American Cancer Society, Mackay y cols. reportan una relación directa entre agentes infecciosos y cáncer en el 63% de los cánceres de estómago, el 86% de los hepáticos, el 100% de los de cuello uterino, el 100% de los sarcomas de Kaposi y en el 46% de los linfomas de Hodgkin<sup>4</sup>.

Los virus ya han sido vinculados al desarrollo del cáncer hace cerca de 100 años cuando Rous estudiaba tumores en aves<sup>5</sup>.

Actualmente se han descrito al menos 6 virus establecidos como las causas etiológicas de aproximadamente el 25% de los cánceres humanos<sup>6</sup>.

Dichos virus son: HPV (Cáncer de cuello uterino, anogenital y laríngeo), Virus de Epstein Barr (Linfoma de Burkitt, cáncer nasofaríngeo, linfoma asociado con HIV, Linfoma de Hodgkin), Herpes virus-8 (Sarcoma de Kaposi, linfoma, enfermedad de Castleman), HTLV-1 (Leucemia a células T del adulto), Virus de las hepatitis B y C (hepatocarcinoma)<sup>6</sup>.

### ¿PUEDE UN PROCESO INFLAMATORIO CAUSAR UN CÁNCER DE PRÓSTATA?

Como hemos visto, parecería existir alguna asociación entre el cáncer de próstata y el antecedente de ETS, lo que podría llevar a presumir la existencia de un agente infeccioso involucrado<sup>2,3</sup>.

Cualquier infección prostática necesariamente generará un proceso inflamatorio en la glándula.

Es muy frecuente hallar focos de inflamación crónica en las biopsias prostáticas de pacientes con PSA elevado. Su incidencia aún no ha sido establecida, pero en 1999, el Instituto Nacional de Salud (NIH) de los Estados Unidos incorporó a la clasificación de prostatitis la categoría IV (Prostatitis inflamatoria asintomática) como consecuencia de estos hallazgos<sup>7,8,9</sup>.

Existen actualmente datos epidemiológicos que demuestran que la inflamación e infección crónicas pueden tener un papel en el desarrollo del cáncer de próstata<sup>10,11,12</sup>.

Es sabido que las células inflamatorias elaboran poderosos oxidantes que pueden dañar el ADN<sup>13,14</sup>.

Al igual que en otras neoplasias, en el cáncer de próstata ocurren cambios genómicos que pueden incluir mutaciones, deleciones, etc. Uno de esos cambios es la metilación del gen GSTP1<sup>15,16</sup>.

Este gen codifica la Glutathion S Transferasa (clase P1) que es esencialmente hallada en las células basales (y no en las columnares secretorias) de la próstata<sup>10</sup>.

Esta enzima tiene una función protectora contra las hidroperoxidasas, es decir que, por su localización en las células basales, protege al epitelio prostático de carcinógenos y especies reactivas de oxígeno (ROS) generadas por procesos inflamatorios presentes en el intersticio<sup>10,17,18</sup>.

La hipermetilación del gen GSTP inducida por alguno de estos agentes tóxicos para la célula, puede llevar a su silenciamiento y determina la incapacidad de producir la enzima GSTP1, confiriéndole a la célula prostática una tolerancia especial para sufrir daño genómico oxidativo<sup>10</sup>.

Estudios realizados en cánceres prostáticos y neoplasias intraepiteliales de alto grado han mostrado la ausencia de la Glutathion S Transferasa lo que demuestra una alteración en la expresión del GSTP1<sup>17,19</sup>.

De este modo, el GSTP1 no actuaría como un gen supresor de tumor, sino más bien como un guardián del genoma ante el daño oxidativo, siendo su alteración un factor predisponente de daño genético en las células epiteliales prostáticas que podría derivar en el desarrollo del cáncer de próstata<sup>10,19,20</sup>.

En 1999, De Marzo describió una lesión llamada Atrofia Inflamatoria Proliferativa (AIP) y propuso que esta lesión es precursora de la Neoplasia Intraepitelial Prostática (PIN)<sup>21</sup>.

La atrofia inflamatoria proliferativa se asocia con inflamación crónica y suele ser vecina a áreas de PIN y/o cáncer prostático encontrándose en todas ellas similitudes en cuanto a las anomalías genéticas que pre-

sentan, por lo que se infiere que son parte de un mismo proceso evolutivo<sup>20-24</sup>.

De Marzo propone que la inflamación crónica intersticial prostática observada en asociación con zonas de AIP es la responsable de la proliferación de células epiteliales anómalas en respuesta a la injuria nuclear producida por agentes oxidantes inflamatorios<sup>21</sup>.

De este modo, la pérdida de la función del GSTP1 como consecuencia de su hipermetilación secundaria a la exposición a diversas noxas (como, por ejemplo, especies reactivas de oxígeno derivadas de la inflamación crónica), podría definir la transición entre la AIP, la PIN y el cáncer de próstata<sup>19,20,23</sup>.

Por último, alteraciones en dos genes con funciones trascendentes en la respuesta a las infecciones como el RNASEL y el MSR1 han sido vinculados con la susceptibilidad para desarrollar un cáncer de próstata<sup>10</sup>.

## RNASEL

En 1996, Smith y cols. estudiaron familias con tres o más parientes de primer grado afectados por cáncer de próstata y describieron el primer gen vinculado con dicho tumor, ubicado en el cromosoma 1q24-25 al que denominaron HPC1 (*hereditary prostate cancer 1*)<sup>25</sup>. Dicho gen fue posteriormente asociado con la producción de una enzima antiviral denominada RNaseL<sup>26</sup>.

Casey demostró un riesgo 2 veces superior para tener cáncer de próstata en aquellos pacientes con una actividad reducida del RNASEL debida a la variante homocigota de la mutación del gen (denominada R462Q, o variante QQ)<sup>27</sup>.

Si bien varios autores han vinculado al RNASEL con el cáncer de próstata hereditario<sup>26,28,29</sup>, otros no han podido demostrar esta relación<sup>30,31,32,33</sup>. Silverman sugiere que esta discordancia en los estudios puede estar dada por una asociación de causas en el desarrollo del cáncer de próstata que combine factores ambientales y genética<sup>34</sup>.

La respuesta inmune antiviral innata es iniciada por la presencia de moléculas de ARN producidas en las células infectadas por virus<sup>35</sup>.

La nucleasa RNaseL regula la respuesta antiviral del interferón<sup>36,37</sup>.

La activación sostenida del RNASEL como causa de una infección viral lleva a la célula a la apoptosis por vía mitocondrial<sup>38</sup>.

Malathi ha demostrado que la deficiencia de RNaseL se asocia con una producción de interferón beta deficiente ante una infección viral<sup>39</sup>.

Existen varias interpretaciones por las que una alteración en la función de un gen con un predominante papel antiviral podría estar vinculado con el desarrollo de un cáncer: en primer lugar, permitiendo la inmortalización celular al evitar la apoptosis; en segundo lugar, facilitando la infección por virus oncogénicos; y, finalmente, a través de una falla en el control de la respuesta inflamatoria ya que el RNASEL regula una citoquina inhibidora de los macrófagos (MIC1) que es producida ante la mutación del RNASEL<sup>34,38</sup>.

## RESUMEN DE LOS HALLAZGOS HASTA EL AÑO 2006

Como hemos visto, hasta el año 2006 se sabía que algunos cánceres podían tener como factor causal a un agente infeccioso. Se había visto, además, una asociación entre el cáncer de próstata y las ETS sin poderse relacionar con ninguna en particular<sup>40</sup>.

De Marzo había demostrado de qué modo un proceso inflamatorio podía determinar el desarrollo de un tumor prostático, y otros autores hallaron que alteraciones del RNASEL, un gen con clara acción antiviral, se hallaban presentes en pacientes con cánceres de próstata.

Era razonable, entonces, buscar un agente infeccioso en los tumores de próstata cuya acción pudiera correlacionarse con estos hallazgos.

## XMRV

En marzo de 2006, el grupo de Urisman en San Francisco publica su estudio realizado sobre especímenes prostáticos de pacientes con cáncer de próstata que presentaban la variante homocigota de la mutación del RNASEL (R462Q)<sup>1</sup>.

Estudiaron las zonas periféricas de dichas próstatas realizando un screening de secuencias virales usando el "pan-viral DNA microarray"<sup>1,42</sup>.

Mediante este método, individualizaron secuencias de ADN de un nuevo gammaretrovirus no descrito hasta entonces en 7 de 11 casos homocigotas para la variante R462Q del RNASEL (denominada QQ)<sup>1</sup>.

El virus hallado coincidía en un 95% con la secuencia de nucleótidos de un virus ya conocido (causante de la leucemia murina o MLV), pero pudo determinarse que se trataba de un retrovirus nuevo al que se denominó XMRV (*Xenotropic Murine leukemia virus- Related Virus*)<sup>1</sup>.

Los otros dos retrovirus conocidos que afectan a la especie humana son el HIV y el HTLV.

El XMRV tiene un diámetro de 100 micrones, e incluye dos genomas de ARN en su interior que contienen 8.185 nucleótidos<sup>1,42,43,44,45</sup>.

Urisman encontró inicialmente que el virus se hallaba localizado en el estroma prostático<sup>1</sup>. Esta localización parecería tener relación con la presencia en los fibroblastos de un receptor de membrana que permite el ingreso del XMRV a la célula denominado Xpr1<sup>1</sup>.

Knouff y Schlaberg pudieron demostrar más recientemente la presencia del virus en células epiteliales de tumores prostáticos, vinculando la presencia del XMRV con un incremento en el grado tumoral<sup>42,43</sup>.

Simultáneamente se ha reportado que las células tumorales prostáticas expresan el receptor Xpr1 a diferencia del epitelio prostático normal, y es sabido que aquellas células que expresan el gen XPR1 son susceptibles a la infección por XMRV<sup>46,47</sup>. Estos hallazgos explicarían la observación de Schlaberg y Knouff.

Klein y cols. inyectaron XMRV clonados de virus obtenidos de tejido tumoral prostático en monos macacos Rhesus y descubrieron que luego de la inyección endovenosa se produce una viremia de unos 15 días de duración con abundante respuesta inflamatoria. El virus fue detectado inicialmente (autopsia a los 7 días) en el epitelio prostático con técnicas de inmunohistoquímica. En una etapa posterior (5 meses) ya no se lo

encontraba en el epitelio sino que el XMRV se hallaba alojado predominantemente en el estroma prostático<sup>48</sup>.

Una vez dentro de la célula, el XMRV se integra dentro de los cromosomas del huésped en sitios transcripcionalmente activos<sup>48</sup>.

A partir del estudio de Urisman, han aparecido varios reportes que reproducen sus hallazgos, y muchos de ellos han confirmado la presencia del XMRV en tejido prostático aun en pacientes sin alteraciones del RNASEL, por lo que la asociación del XMRV con el cáncer de próstata no se daría solamente en la variante familiar del tumor. Dichos estudios pueden observarse en la **Tabla 2**<sup>1,43,44,48-56</sup>.

En dicha tabla también se destacan los estudios de Sfanos, Hohn y D'Arcy publicados entre 2008 y 2009, donde no les fue posible determinar la presencia de XMRV en los casos que analizaron<sup>44,52,53</sup>.

En la opinión de Silverman, las diferencias entre los hallazgos de los autores pueden deberse a: diferentes técnicas de detección utilizadas, poca especificidad de algunas (como anticuerpos de neutralización), contaminación (PCR), variaciones en la distribución mundial del virus (tal como ocurre con otras enfermedades infecciosas), diferentes tejidos analizados, etc. El autor hace referencia a la necesidad de desarrollar

AUTOR	XMRV DETECTADO	% DE PACIENTES	MÉTODO UTILIZADO	VINCULACIÓN CON RNASEL
Urisman (2006) <sup>1</sup>	SÍ	10%	RT-PCR, FISH, IHQ, Pan viral DNA Microarray	SÍ
Dong (2007) <sup>49</sup>	SÍ	88,8% (en variantes RNASEL QQ)	MAPEO SITIOS DE INTEGRACIÓN VIRAL	SÍ
Kim (2008) <sup>50</sup>	SÍ	NE	MAPEO SITIOS DE INTEGRACIÓN VIRAL	SÍ
Fischer (2008) <sup>51</sup>	SÍ (baja)	-	RT-PCR	NO
Sfanos (2008) <sup>52</sup>	NO	-	PCR	-
D'Arcy (2008) <sup>53</sup>	NO	-	RT-PCR	NO
Knouff (2009) <sup>43</sup>	SÍ	-	RT-PCR	SÍ
Hong (2009) <sup>54</sup>	SÍ	-	RT-PCR	NO
Schlaberg (2009) <sup>42</sup>	SÍ	27%	PCR, IHQ	NO
Furuta (2009) <sup>55</sup>	SÍ	6%	RT-PCR, RESPUESTA INMUNE	-
Hohn (2009) <sup>44</sup>	NO	-	PCR, RT-PCR, ELISA	NO
Arnold (2010) <sup>56</sup>	SÍ	27,5%	PCR, FISH, Ac. NEUTRALIZANTES	SÍ
Klein (2010) <sup>48</sup>	SÍ	15% de secreciones prostáticas de pac. con ca. próstata	IHQ, RT.PCR	-
Stieler (2010) <sup>56</sup>	SÍ	MUY BAJA	RT-PCR, ANTICUERPOS	SÍ variante heterocigota

Tabla 2

anticuerpos monoclonales específicos para la detección del XMRV y a los escasos estudios realizados hasta el momento por tratarse de un virus de muy reciente conocimiento<sup>34</sup>.

Son interesantes los hallazgos del XMRV en líneas clonales de células de cáncer de próstata utilizadas para investigación como la 22Rv1, hecho que no parece ser atribuible a contaminación<sup>43</sup>.

Dong ha demostrado recientemente que los andrógenos (DHT) estimulan en un 167% la replicación del XMRV frente a un grupo control. Dicho efecto puede ser boqueado con un antiandrógeno (Casodex y Flutamida)<sup>57</sup>.

Los autores hallaron la presencia de un elemento funcional de respuesta a los andrógenos (ARE) presente en una región denominada U3 del XMRV<sup>57</sup>. Klein ha confirmado esta sensibilidad del XMRV para replicarse inducida por los andrógenos<sup>48</sup>.

Como hemos visto, el XMRV se integra en el genoma en sitios transcripcionalmente activos. Esta incorporación podría determinar una respuesta al estímulo androgénico en los genes del huésped (no existente previa la infección), causando la activación de genes proinflamatorios o de protooncogenes que lleven al desarrollo del cáncer<sup>48,57</sup>.

Al estudiar la integración del XMRV al genoma, Kim halló que ésta se producía en áreas cercanas a genes relacionados con el cáncer. Dos de estos genes afectan la señal androgénica intracelular y una vía denominada "PI3K-Akt pathway", que están involucradas en el desarrollo del cáncer de próstata<sup>50</sup>.

Esta sensibilización a la acción androgénica, que ocurre en una etapa tardía de la carcinogénesis en la próstata, podría explicar el efecto preventivo que han demostrado los inhibidores de la 5 alfa reductasa<sup>58,59</sup>.

El XMRV ha mostrado un particular tropismo por desarrollarse y replicarse en líneas celulares prostáticas de investigación (LNCaP) y no en otros tipos celulares, posiblemente por la acción del segmento U3 (vinculado con la sensibilidad a los andrógenos) del XMRV<sup>60,61</sup>.

La demostración de la presencia del virus tanto en las células epiteliales como en el estroma prostático ha llevado a pensar que su efecto carcinogénico podría tener vías directas e indirectas.

La vía de integración al genoma y un efecto oncogénico directo sobre las células epiteliales prostáticas podría estar demostrada por el hallazgo de Klein so-

bre la localización inicial del XMRV en las células del epitelio una vez producida la infección aguda, así como por la demostración de Knouff y Schlaberg de la presencia del virus en células tumorales prostáticas<sup>42,43,48</sup>.

Si dicho efecto directamente oncogénico existe, podría implicar eventos de integración múltiple al genoma durante la replicación viral hasta un momento en donde el virus se incorpore dentro de un protooncogen, un gen supresor de tumor o un oncogen celular<sup>62</sup>. Se presume que éste podría ser el mecanismo puesto que, si bien se ha demostrado una especial predilección del virus por integrarse en lugares de inicio de transcripción, islas CpG, sitios DNasa-hipersensibles y densas regiones de genes, estos lugares no parecen ser constantes, por lo que el XMRV no tendría un sitio específico de integración, dentro o cerca de protooncogenes o genes supresores de tumores<sup>50</sup>.

La vía directa se vería apoyada también por el hallazgo de que la integración del XMRV promueve el crecimiento y la supervivencia celular<sup>50</sup>.

El mecanismo carcinogénico indirecto propuesto está vinculado con el hallazgo del XMRV en el estroma prostático, especialmente en la etapa crónica de la infección<sup>48</sup>. Dicho efecto podría estar mediado por la inducción viral de citoquinas, quemoquinas o factores de crecimiento<sup>63,64</sup>.

La presencia de mutaciones en el RNASEL favorecería, entonces, la teoría de la vía indirecta.

El efecto de sensibilización celular a los andrógenos y su potencial efecto transformador celular antes mencionado avala la teoría del mecanismo indirecto, posiblemente involucrando a un mecanismo paraacriño<sup>50,62</sup>.

Se desconoce el modo en que el virus fue transmitido a la especie humana. Si bien hay ejemplos de transmisión inter-especies de virus de leucemia murina (MLVs), el XMRV es la única variante de este virus reportada en humanos<sup>34,65,66</sup>.

Hasta el momento, solo un artículo ha asociado fuertemente al XMRV con el síndrome de la fatiga crónica (Lombardi y cols. XMRV en el 67% de los pacientes estudiados)<sup>45</sup>.

Si bien otros autores no han podido reproducir este hallazgo, el estudio de Lombardi es interesante puesto que demuestra la presencia del XMRV en células sanguíneas infectadas, haciendo suponer un mecanismo de transmisión por vía sanguínea ya que en su trabajo sobre cultivos celulares pudo demostrar que el virus era viable por vías celulares y no celulares<sup>45,67,68,69</sup>.

Este hallazgo ha llevado a que el Canadian Blood Service excluya a los pacientes con síndrome de fatiga crónica como posibles donantes de sangre y ya hay reportes sobre tecnologías de reducción de patógenos en transfusiones que hacen referencia al XMRV<sup>70,71</sup>. Los bancos de sangre de Nueva Zelanda y Australia se han sumado recientemente a esta restricción<sup>72</sup>.

La vía sexual de transmisión también ha sido propuesta.

Los fragmentos de fosfatasa ácida prostática (la proteína predominante en el semen humano) favorecen la infectividad del HIV al neutralizar el rechazo que ejercen las cargas negativas entre el virión y la superficie celular<sup>73</sup>.

De modo similar, Hong ha demostrado que estos fragmentos (denominados SEVI) incrementan la infectividad del XMRV a través de su receptor celular Xpr1<sup>54</sup>.

Por otra parte, el Dr. Klein ha reportado positividad de XMRV en el 15% de las secreciones prostáticas de pacientes con cáncer de próstata, ha podido reproducir los hallazgos de Hong con relación a la influencia de derivados del semen en la replicación del XMRV, y ha encontrado positividad de XMRV en el cérvix y la vagina de sus monas estudiadas, lo que también soporta la teoría de la vía sexual de transmisión<sup>48</sup>.

Finalmente, el retrovirus XMRV está siendo investigado en numerosos centros y cada día se conoce más acerca de su biología, epidemiología y mecanismo de acción, pero debe recordarse que, a pesar de todos los datos expuestos, aún no se ha determinado una relación directa entre la presencia del XMRV y el desarrollo de alguna enfermedad en el hombre, requiriéndose actualmente estudios a mayor escala y mucha más evidencia epidemiológica para poder determinar con precisión si el XMRV es un factor causal o un hallazgo casual en el cáncer de próstata.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Urisman A, y cols. Identification of a novel gammaretrovirus in prostate tumors of patients homozygous for R462Q RNASEL variant. *PLoS Pathog.* 2006; 2:e25.
2. Taylor M, y cols. Prostate cancer and sexually transmitted diseases, a meta-analysis. *Family Med.* 2005; 37:506.
3. Dennis L, y cols. Meta-analysis of measures of sexual activity and prostate cancer. *Epidemiology* 2002; 13:72.
4. Mackay Judith, y cols. The cancer Atlas, part two: infections. [www.cancer.org](http://www.cancer.org)
5. Rous P, y cols. Sarcoma of the fowl transmissible by an agent separable from the tumor cells. *J Exp Med.* 1911; 13:397.
6. Fan H, y cols. A new human retrovirus associated with prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci. USA* 2007; 104:1449.
7. Krieger JN, y cols. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA* 1999; 282:236.
8. Giovanucci E. Medical history and etiology of prostate cancer. *Epidemiol Rev.* 2001; 23:159.
9. Hoekx L, y cols. Elevated serum PSA related to asymptomatic prostatic inflammation. *Acta Urol Belg.* 1998;66:1.
10. Nelson W, y cols. Mechanisms of disease: Prostate cancer. *NEJM* 2003; 349:366.
11. De Marzo y cols. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2007; 7:256.
12. Gardner WA Jr, Bennett BD. The prostate - overview: recent insights and speculations. In: Weinstein RS, Gardner WA Jr, eds. Pathology and pathobiology of the urinary bladder and prostate. Baltimore: Williams & Wilkins, 1992:129-48.
13. Xia Y, y cols. Superoxyde and peroxynitrite generation from inducible nitric oxid synthase in macrophages. *Proc Natl Acad Sci. USA* 1997; 94:6954-8.
14. Eiserich JP, y cols. Formation of nitric oxide derived inflammatory oxidants by myeloperoxidase in neutrophils. *Nature* 1998; 391:393.
15. Millar DS, y cols. Detailed methylation analysis of the glutathione 5 transferase pi (GSTP1) gene in prostate cancer. *Oncogene* 1999; 18:1313.
16. Nelson WG, y cols. The molecular pathogenesis of prostate cancer: implications for prostate cancer prevention. *Urology* 2001; 57:39.
17. De Marzo A, William AK, Meeker N, Coffey DS. Stem cell features of benign and malignant prostate epithelial cells. *Urol.* 1998; 160:2381-92.
18. Kinzler KW, y cols. Cancer susceptibility genes: Gatekeepers and caretakers. *Nature* 1997; 386:761.



19. Brooks JD, y cols. CG island methylation changes near the GSTP1 gene in prostatic intraepithelial neoplasia. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1998; 7:531.
20. Lin X, y cols. GSTP1 CpG island hypermethylation is responsible for the absence of GSTP1 expression in human prostate cancer cells. *Am J Pathol.* 2001; 159:1815.
21. De Marzo AM, y cols. Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: implications for prostatic carcinogenesis. *Am J Pathol.* 1999; 155:1985.
22. Ruska KM, y cols. Histology and cellular kinetics of prostatic atrophy. *Am J Surg Pathol.* 1998; 22:1073.
23. Putzi MJ, y cols. Morphologic transitions between proliferative inflammatory atrophy and high grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Urology* 2000; 56:828.
24. Shah R, y cols. Postatrophic hyperplasia of the prostatic gland: neoplastic precursor or innocent bystander? *Am J Pathol.* 2001; 158:1767.
25. Smith JR, y cols. Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome wide search. *Science* 1996; 274:1371.
26. Carpten J, y cols. Germline mutations in the ribonuclease L gene in families showing linkage with HPC1. *Nat Genet.* 2002; 30:181.
27. Casey G, y cols. RNASEL Arg462gin variant is implicated in up to 13% of prostate cancer cases. *Nat Genet.* 2002; 32:581.
28. Rennert H, y cols. a novel founder mutation in the RNASEL gene, 471delAAAG is associated with prostate cancer in Ashkenazi jews. *Am J Hum Genet.* 2002; 71:981.
29. Rokman A, y cols. germline alterations of the RNASEL gene, a candidate HPC1 gne at 125 in patients and families with prostate cancer. *Am J Hum Genet.* 2002; 70:1299.
30. Downing S, y cols. Mutations in the ribonuclease L gene do not occur at greater frequency in patients with familiar prostate cancer compared with sporadic prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2003; 2:177.
31. Wiklund F, y cols. genetic analysis of the RNASEL gene in hereditary, familiar and sporadic prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2004; 10:7150.
32. Maier C, y cols. Mutation screening and association study of RNASEL as a prostate cancer susceptibility gene. *Br J Cancer* 2005; 92:1159.
33. Li H, y cols. RNASEL gene polymorphism and the risk of prostate cancer; a meta-analysis. *Clin Cancer Res.* 2006; 12:5713.
34. Silverman R, y cols. The human retrovirus XMRV in prostate cancer and chronic fatigue syndrome. *Nat Rev Urol.* 2010; 7:392.
35. Saito T, y cols. Principles of intracellular viral recognition. *Curr Opinion Immunol.* 2007; 19:17.
36. Zhou A, y cols. Expression cloning of the 2-5 A RNase. A uniquely regulated mediator of interferon action. *Cell* 1993; 72:753.
37. Hassel BA, y cols. a dominant negative mutant of 2-5 A dependent RNase suppresses antiproliferative and antiviral effect of interferon. *EMBO J.* 1993; 12:3297.
38. Malhati K, y cols. HPC1/RNASEL mediates apoptosis of prostate cancer cells treated with 2 5 olygoadenylates, topoisomerase I inhibitors, and tumor necrosis factor-related apoptosis induced ligand. *Cancer Res.* 2004; 64:9144.
39. Malathi K, y cols. Small self RNA generated by RNase L amplifies antiviral innate immunity. *Nature* 2007; 448:816.
40. Huang W, y cols. Sexually transmissible infections and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2008; 17:2374.
41. Wang D, y cols. Microarray based detection and genotyping of viral pathogens. *Proc Natl Acad Sci. USA* 2002; 99:15687.
42. Schlaberg R, y cols. XMRV is present in malignant prostatic epithelium and is associated with prostate cancer, especially high-grade tumors. *Proc Natl Acad Sci. USA* 2009; 106:16351.
43. Knouf E, y cols. Multiple integrated copies and high-level production of the human retrovirus XMRV from 22Rv1 prostate carcinoma cells. *J Virol.* 2009; 83:7353. Hohn O, y cols. Lack of evidence for xenotropic murine leukemia virus related virus (XMRV) in german prostate cancer patients. *Retrovirology* 2009; 6:92.
44. Lombardi V, y cols. Detection of an infectious retrovirus, XMRV, in blood cells in patients with chronic fatigue syndrome. *Science* 2009; 326:585.
45. Bhosle S, y cols. Evaluation of celular determinants required for in vitro Xenotropic Murine Leukemia virus-related virus entry into human

- prostate cancer and non cancerous cells. *J Virol.* 2010; 84:6288.
46. Sung S, y cols. Coevolution of prostate cancer and bone stroma in three dimensional co culture. Implications for cancer growth and metastasis. *Cancer Res.* 2008; 68:9996.
  47. Klein E, y cols. Characterization of XMRV in prostate cancer. *J Urol.* 2010; 183:e265.
  48. Dong B, y cols. An infectious retrovirus susceptible to an IFN antiviral pathway from human prostate tumors. *Proc Nat Acad Sci. USA* 2007; 104:1655.
  49. Kim S, y cols. Integration site preference of xenotropic murine leukemia virus related virus, a new human retrovirus associated with prostate cancer. *J Virol.* 2008; 82:9964.
  50. Fischer N, y cols. Prevalence of human gamma-retrovirus XMRV in sporadic prostate cancer. *J Clin Virol.* 2008; 43:277.
  51. Sfanos K, y cols. A molecular analysis of prokaryotic and viral sequences in prostate tissue from patients with prostate cancer indicate the presence of multiple and diverse microorganisms. *Prostate* 2008; 68:306.
  52. D'Arcy F, y cols. No evidence of XMRV in Irish prostate cancer patients with R462Q mutation. *Eur Urol Suppl.* 2008; 7:271.
  53. Hong S, y cols. Fibrils of prostatic and acid phosphatase fragments boost infections by XMRV, a human retrovirus associated with prostate cancer. *J Virol.* 2009; 83:6995.
  54. Furuta R, y cols. The prevalence of xenotropic murine leukemia virus related virus in healthy blood donors in Japan. Presentado en: Cold spring harbor laboratory meeting on retroviruses 18-23 mayo 2009.
  55. Arnold R, y cols. XMRV Infection in prostate cancer patients: a novel serologic assay and correlation with PCR and FISH. *Urology* 2010; 75:755.
  56. Dong B, y cols. Androgens stimulates transcription and replication of xenotropic leukemia virus-related virus. *J Virol.* 2010; 84:1648.
  57. Nelson W. Prostate cancer prevention. *Current Opinion in Urology* 2007; 17(3):157-167.
  58. Barnett S, y cols. Use of 5 alfa reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of clinical Oncology/American Urological Association 2008 clinical practice guideline. *J Clin Oncology* 2009; 27:1502.
  59. Rodriguez J, y cols. Xenotropic murine leukemia virus-related virus establishes an efficient spreading infection and exhibits enhanced transcriptional activity in prostate carcinoma cells. *J Virol.* 2009; 84:2556.
  60. Stieler K, y cols. Host range and celular tropism of the human exogenous gammaretrovirus XMRV. *Virology* 2010; 399:23.
  61. Metzger M, y cols. The prostate cancer associated human retrovirus XMRV lacks direct transforming activity but can induce low rates of transformation in cultured cells. *J Virol.* 2009; 84:1874.
  62. Tlsty T, y cols. Know thy neighbor: stromal cells can contribute oncogenic signals. *Curr Opin Genet Dev.* 2001; 11:54.
  63. Bhowmick N, y cols. Stromal fibroblasts in cancer initiation and progression. *Nature* 2004; 432:332.
  64. Goff S. Retroviridae: The retroviruses and their replication. In: Fields Virology 5ta ed., (Lippincott Williams & Wilkins), 2007:1999-2069.
  65. Colfin J y cols. A new virus for old diseases? *Science* 2009; 326:530.
  66. Groom H y cols. Absence of xenotropic murine leukemia virus related virus I UK patients with chronic fatigue syndrome. *Retrovirology* 2010; 7:10.
  67. Erlwein O, y cols. Failure to detect the novel retrovirus XMRV in chronic fatigue syndrome. *PLos ONE* 2010; 5:e8519.
  68. Van Kupperveld F, y cols. Prevalence of xenotropic murine leukemia-virus related virus in patients with chronic fatigue syndrome in the hetherlands: retrospective analysis of samples from an established cohort. *BMJ* 2010; 340:1018.
  69. [http://www.blood.ca/CentreApps/Internet/UW\\_V502\\_MainEngine.nsf/page/Indefinite\\_Deferral\\_for\\_History\\_of\\_Chronic\\_Fatigue\\_Syndrome?OpenDocument&CloseMenu](http://www.blood.ca/CentreApps/Internet/UW_V502_MainEngine.nsf/page/Indefinite_Deferral_for_History_of_Chronic_Fatigue_Syndrome?OpenDocument&CloseMenu). Prowse C, y cols. Kills 99% of known germs. Editorial. *Transfusion* 2010; 50:1638.
  70. Dolgin E. Chronic controversy continues over mysterious XMRV virus. *Nature Medicine* 2010; 16:832.
  71. Roan N, y cols. The cationic properties of SEVI underlie its ability to enhance HIV infection. *J Virol.* 2008; 285:1861.