
ARTÍCULO DE REVISIÓN

Virus oncogénicos.

Oncogenic viruses.

Karel Reyes Bacardi,^I Martha Sonia Robaina Castellanos.^{II}

Resumen

Tradicionalmente se ha asociado al cáncer con radiaciones ionizantes y carcinógenos químicos, pero las infecciones crónicas virales suponen la causa de entre un 15 y 20 % de las enfermedades tumorales. Los virus oncogénicos u oncovirus son un grupo de virus que producen tumores pudiéndolos clasificar, según su material genético, en dos grupos: virus ADN y virus ARN. Los oncogenes pueden ser activados por diferentes mecanismos moleculares y dentro de los cambios producidos por los oncovirus, podemos destacar dos mecanismos básicos que llevan a la formación de los tumores: la inserción de un promotor viral y la transducción. Los tumores humanos asociados frecuentemente con virus son el cáncer hepatocelular, cervicouterino, carcinoma nasofaríngeo, linfomas de Burkitt y Hodgkin y algunas leucemias.

Palabras clave: Virus oncogénicos, oncogénesis, cáncer

Abstract

Cancer has been traditionally associated to ionizing radiations and chemical carcinogens, but chronic viral infections account for 15 % to 20 % of tumoral diseases. Oncogenic viruses are a group of viruses producing tumors that can be classified into two groups according to their genetic material: DNA and RNA viruses. Oncogenes may be activated by different molecular mechanisms, two basic ones outstanding as leading to tumor formation: the insertion of a viral promoter and transduction. Human tumors most frequently associated with viruses are hepatocellular and cervix cancer, nasopharyngeal carcinoma, Burkitt's and Hodgkin's lymphomas and some types of leukemia.

Keywords: Oncogenic viruses, oncogenesis, cancer.

Introducción

El cáncer es uno de los retos más interesantes en materia de investigación. Tradicionalmente se ha asociado con radiaciones ionizantes y carcinógenos químicos, pero en la actualidad se conoce que las infecciones crónicas suponen la causa de hasta un 20 % de las enfermedades tumorales. De ellas las virales han adquirido una importancia creciente con el avance de las técnicas diagnósticas de biología molecular e inmunocitoquímica, que han permitido identificar cada vez más agentes en relación con enfermedades tumorales.

Desde comienzos del siglo XX se sospechaba que la transformación de una célula normal en neoplásica involucraba alteraciones genéticas. Los primeros virus oncogénicos, inicialmente conocidos como “agentes filtrables libres de células”, se descubrieron hace 100

años en la leucemia aviar, por Vilhelm Ellerman y Olaf Bang. En 1911, Peyton Rous reprodujo sarcomas en aves sanas, al inocularlas con filtrados de sarcomas libres de células.¹ Ya en 1912 Boveri² consideró que la causa del cáncer se encontraba en el “material nuclear”. Tiempo después se descubrió que los “agentes libres de células” eran virus ARN. La década del 60 y la del 70 se caracterizaron por la búsqueda del “virus oncogénico humano”. En 1970, Howard Temin y David Baltimore demostraron que en realidad eran retrovirus.³ Con el estudio de dichos agentes se estableció el concepto de virus oncogénicos.

Los virus oncogénicos u oncovirus son un grupo de virus que producen tumores pudiéndolos clasificar, según su ácido nucleico, en dos grupos. En el primer grupo se encuentran los virus con ADN, entre los que se incluyen miembros de las familias *Poxvirus*, *Her-*

^I Doctor en Medicina. Especialista de Primer Grado en Genética Clínica. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Servicio Municipal de Genética Médica Arroyo Naranjo. La Habana. Cuba. Email: karel.reyes@infomed.sld.cu

^{II} Doctora en Medicina. Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Profesor Auxiliar. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana. Cuba.

pervirus, Adenovirus, Papovavirus y Hepadnavirus. En el segundo grupo se encontrarían los *Retrovirus* que poseen ARN como material genético.⁴

Desarrollo

Mecanismos de oncogénesis mediados por virus oncogénicos

Los oncogenes pueden ser activados por diferentes mecanismos moleculares como mutaciones puntuales, inserciones de pequeños fragmentos de ADN en lugares próximos al oncogén, deleciones, translocaciones, amplificación génica y sobreexpresión de la proteína codificada por el oncogén. La inducción de tumores puede ser provocada además por un fallo en los genes supresores tumorales. En algunos casos un mismo oncogén puede ser activado por distintos mecanismos.^{5,6}

En cuanto a los cambios producidos por los oncovirus, podemos destacar dos mecanismos básicos que llevan a la formación de los tumores y que pueden darse simultáneamente:

a) **Inserción de genes transformantes virales:** Incorporación en el genoma de la célula de genes transformantes de origen viral y la no llegada de la célula a la fase tardía. Lo anterior da lugar a proteínas transformantes codificadas por los virus y que son la causa de la transformación cancerígena.⁷

b) **Transducción:** Paso de ADN celular normal a un virus, incorporándose a su genoma. Este virus al infectar a una segunda célula introduce este segmento de ADN transducido en el genoma de la célula comportándose como un oncogén e induciendo la proliferación celular.⁸

Los virus y el desarrollo de tumores

Familia *Retroviridae*

Los principales virus de la familia *Retroviridae* con potencial oncogénico son: el Virus Linfotropo T Humano tipo I (VLTH-I), el virus homónimo tipo II (VLTH-II) e indirectamente el VIH. El primero de ellos es el más estudiado.

Su ciclo vital se basa en la conversión de su ARN genómico en doble cadena de ADN y posteriormente en la integración de éste último en los cromosomas de la célula huésped. De forma ocasional algunas secuencias celulares se recombinan con las anteriores y a su vez estas recombinaciones pueden transferirse a otra población celular infectada, lo que puede tener importantes consecuencias en las funciones celulares.

Tras un periodo de tiempo variable tiene lugar la transcripción a ARNm a partir del ADN vírico, que sale al

citoplasma donde se traduce en proteínas específicas del virus. Tras ensamblarse, los nuevos viriones salen de la célula por gemación.⁸

Muchos retrovirus poseen oncogenes muy similares a sus homólogos celulares: proteína-quinasa, factores de crecimiento y sus receptores, factores de transcripción y proteínas adaptadoras. Se pueden distinguir dos grupos de retrovirus según el tiempo que tardan en transformar una célula. Los de transformación rápida (2 ó 3 semanas) que poseen versiones víricas de los oncogenes y los de transformación lenta, con un periodo de latencia de más de 3 meses, que inducen la tumorigénesis por la propia inserción del retrovirus. Este segundo tipo posee unas regiones en su genoma denominadas repetición terminal larga o LTR, (del inglés *long terminal repeat*) que dirigen el proceso de inserción del virus y provocan la mutación o desregulación de genes del hospedador.⁹

Virus linfotropo T humano tipo I (VLTH-I)

Distintos estudios lo asocian a la leucemia o Linfoma de células T del Adulto (LTA), a la mielopatía asociada a VLTH-I, también llamada paraparesia espástica tropical (MAH/PET). El VLTH-I infecta y transforma preferentemente Linfocitos T CD4; a diferencia del VLTH-II que posee más afinidad por Linfocitos T CD8.¹⁰ Este segundo virus ha sido relacionado con la leucemia atípica de células velludas, aunque estudios más recientes no corroboran esta hipótesis.¹¹ Por otro lado la co-infección VLTH-II y VIH aumenta la incidencia de la leucemia o linfoma de células T asociada a VLTH-II si se compara con personas que solo portan el VLTH-II.¹⁰

Mecanismos moleculares de la oncogénesis

El potencial oncogénico de este virus viene determinado y regulado por la activación y demás propiedades de la proteína Tax (pTax),¹² que promueve la mutación genética en las células infectadas, inhibe el control del ciclo celular y dirige la expresión génica viral. Asimismo la pTax activa al Factor nuclear NF-kappa-B (NFkB) y al Factor de respuesta al suero (SRF), ambos factores de transcripción.¹³ También activa los genes celulares que codifican para la Interleucina 2 (IL-2), el receptor α de IL-2 y el factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos o GM-CSF (por sus siglas en inglés *Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor*). Además la activación de dicha proteína inhibe la expresión de los genes para la Polimerasa- β y el inhibidor 2A de quinasa dependiente de ciclina.¹⁴

Familia Hepadnaviridae. Virus de la hepatitis B

El virus de la Hepatitis B (HBV) ha sido involucrado con el desarrollo de tumores humanos, en particular con el carcinoma hepatocelular (HCC). La coincidencia de áreas con alta prevalencia de infecciones por HBV y alto porcentaje de HCC así lo demuestran. Esto es particularmente evidente en áreas tales como Taiwan, Senegal, Africa del Sur, Hong Kong y China. En Taiwán, por ejemplo, se ha demostrado que los portadores del HBsAg tienen un riesgo de padecer de carcinoma hepatocelular 217 veces más algo que quienes no portan el antígeno. El 51 % de las muertes de portadores del HBsAg son debidas a cirrosis hepática o a carcinoma hepatocelular, comparado al 2 % de la población general.¹⁵

Mecanismos moleculares de la oncogénesis

Se han reportado distintas alteraciones cromosómicas en el hepatocarcinoma, algunas en relación directa con la infección por el VHB:^{16,17}

- Amplificaciones en las regiones cromosómicas 1q, 8q, 6p, y 17q
- Deleciones de en las regiones cromosómicas: 8p, 16q, 4q, 17p, y 13q. Estas regiones cromosómicas contienen elementos con un papel fundamental en el desarrollo de la hepatocarcinogénesis tales como el p53 (17q) o pRb (13q).
- Cambios epigenéticos especialmente en las regiones promotoras de genes individuales, las cuales en contraste con las mutaciones somáticas, son capaces de regular la expresión génica sin cambios en la secuencia del ADN. En el hepatocarcinoma se observa un desequilibrio en la metilación, dándose una hipometilación global de genoma acompañada de hipermetilaciones localizadas en promotores de genes específicos, especialmente de genes supresores tumorales. La importancia de estos cambios epigenéticos radica en que el patrón de metilación de algunos genes parece estar asociado con la infección del virus. Así la E-cadherina y la glutatión transferasa (GSTP1) están preferentemente metilados en el hepatocarcinoma asociado a VHB en comparación con el hepatocarcinoma asociado a VHC. Esto sugiere la participación de factores virales en el proceso de metilación.^{16,17}
- Mecanismos de modulación epigenética específicos del VHB, como la proteína viral HBx, mediante la regulación de la actividad del promotor del gen de la ADN metiltransferasa (DNMTs), puede promover la hipermetilación de promotores de genes específicos.^{16,17}
- En el África Subsahariana y China la exposición a la micotoxina aflatoxina B1 está relacionada con una

alta incidencia de hepatocarcinoma. En estas áreas además, hay una alta proporción de TP53 mutado en la tercera base del codón 249, y se ha encontrado una correlación positiva entre esta mutación y la exposición a aflatoxina. Esta mutación podría suponer una ventaja proliferativa para estas células, de tal manera que la presencia de la mutación en el TP53 constituye un factor de pronóstico desfavorable respecto a las recaídas del hepatocarcinoma.^{16,17}

Implicación directa del VHB en el hepatocarcinoma

Cuando el virus se integra, produce un amplio rango de cambios genéticos en el huésped incluyendo deleciones, traslocaciones, la producción de transcritos de fusión o recombinantes y una generalizada inestabilidad cromosómica. La integración del ADN viral se asocia a deleciones de segmentos cromosómicos muchos de los cuales contienen genes supresores que codifican para proteínas tales como el p53, Rb, ciclina D1 y p16.¹⁷

Familia Flaviviridae. Virus de la hepatitis C (VHC)

El VHB y el VHC son los dos principales agentes causantes del hepatocarcinoma en el 80 % de los casos, ya que ambos generan alteraciones en el genoma del huésped; mientras que el otro 20 % de los casos son atribuidos a otros factores de riesgo tales como abuso de alcohol, esteatosis, hemocromatosis y otros desórdenes metabólicos.¹⁸

Mecanismos moleculares de la oncogénesis

Existen al menos cuatro moléculas que regulan la proliferación celular y la muerte celular que están alterados en el HCC, estos son: la proteína del retinoblastoma, la proteína p53, el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), regulador del crecimiento celular y la β -catenina, un componente de la vía de señalización de Wnt.¹⁹

La acumulación de complejos de β -catenina nuclear conduce a la transcripción sin control de varios genes implicados en el control del ciclo celular. En un artículo publicado en el año 2008 se encontró peor pronóstico y mayor incidencia de recurrencias en estos casos.¹⁸ Se han descrito mutaciones de la β -catenina en un 18-41 % de los CHC, mutaciones que la previenen de ser fosforilada y de este modo de ser degradada, viéndose un peor pronóstico y una mayor tasa de recurrencias en pacientes con acumulación nuclear de esta.^{18,19}

Es relativamente frecuente encontrar pérdi-

das alélicas en las regiones cromosómicas: 2q,5q,6q,10q,11p,13q,14q, 17p y 22q, sugiriendo que en estos sitios se pueden encontrar genes supresores de tumores relevantes para la patogénesis del HCC;¹⁶ hecho confirmado con estudios de genómica usando técnicas de hibridación. Aun así, sólo unos pocos de los genes supresores de tumores localizados en estas regiones están claramente involucrados en el subconjunto de HCCs, por ejemplo: el gen que codifica para p53 está localizado en el 17p y el gen de la pRb está en el 13q.^{18,19}

La disfunción de la telomerasa conduce a inestabilidad cromosómica de los telómeros, ocurriendo en los estadios tempranos de hepatocarcinogénesis; mientras la activación de la telomerasa, enzima que previene los acortamientos de los telómeros y prolonga la vida celular, ocurre tardíamente en la progresión a CHC.¹⁸

La metilación de los promotores de varios genes individuales, por ejemplo: p73, APC, ecadherina, podrían interferir con las uniones a factores de transcripción y otros mecanismos de regulación, produciendo una disminución en la expresión de los genes correspondientes. También se han descrito en genes supresores de tumores áreas hipermetiladas, que alternan con otras hipometiladas.¹⁸

Recientemente se ha descrito la implicación de los microARNs en la hepatocarcinogénesis. Los microARNs son hebras de ARN monocatenario, formados por 21-25 nucleótidos capaces de regular la expresión postranscripcional de otros genes, entre los cuales se encuentran algunos oncogenes (gen ras) y genes supresores de tumores (gen PTEN).¹⁸

Implicación directa de las proteínas del VHC. La proteína del núcleo

Esta proteína participa en la traducción del ARN viral, para conseguir un virión completo. La proteína del núcleo interacciona con los genes supresores de tumores: p53, p73 y pRb, pero las consecuencias de estas interacciones no han sido bien aclaradas aún. Además, también modula la expresión de la quinaasa dependiente de ciclina (CDK), inhibidora de p21/Waf1. p21/Waf1 es una diana transcripcional de p53 y regula las actividades del complejo ciclina/CDK involucrado en el control del ciclo celular y formación de tumor.¹⁹

Otras proteínas como la glicoproteína E2 y las proteínas con dominio serín proteasa NS3 y NS5A tienen un impacto aún más indirecto que la proteína del núcleo. La mayoría de las alteraciones relacionadas con estas proteínas se han identificado en sistemas artificiales,

con un elevado nivel de exposición de proteínas virales, a diferencia de la infección in vivo donde las proteínas se expresan en mucha menor concentración.¹⁹

Familia Papovaviridae. Papilomavirus humano

Las evidencias que involucran las infecciones persistentes de algunos tipos de HPV con el desarrollo de cáncer en humanos son numerosas y entre ellas tenemos: 1) En prácticamente la totalidad de los tumores del cuello uterino (99,7 %) se encuentran secuencias del ADN viral; 2) la mayoría de las ocasiones el genoma viral se encuentra integrado al genoma celular, con la pérdida específica de una región viral (E2); 3) prácticamente la totalidad de los tumores del cuello uterino y líneas celulares derivadas de ellos expresan transcritos específicos de la región E6 y E7.²⁰

Mecanismos moleculares de la oncogénesis

Capacidad transformadora del VPH

- VPH mucosos: un grupo de VPH mucosotropos, incluyendo los tipos de alto riesgo 16 y 18, están asociados a más del 99 % de los carcinomas cervicales. Las células epiteliales cervicales que contienen ADN VPH 16 tienen un crecimiento mayor en comparación a las células que mantienen el genoma viral en una localización extracromosómica. Esto se relaciona con la expresión incrementada de dos genes virales, E6 y E7. Las proteínas tempranas E6 y E7, se unen, inactivan y degradan el producto de un gen supresor de tumores (p53) y la proteína supresora de tumores de retinoblastoma, respectivamente. Es necesaria la expresión de los genes virales E6 y E7 para el continuo crecimiento de las líneas celulares derivadas del cáncer cervical.²¹

- VPH cutáneos: diversos estudios epidemiológicos han demostrado que un subgrupo de VPH cutáneos, también llamados tipo epidermoplastia verruciforme (EV)-VPH, se encuentran en cánceres de piel no melánicos. El número de copias de ADN viral es mucho menor que una copia por célula. En la mayoría de VPH tipo cutáneo se encuentran productos de los genes E6 y E7 que son estructuralmente similares a aquellos que aparecen en los tipos mucosos. La E7 de VPH 38 se une e inactiva el supresor de tumores pRb e induce la pérdida del control de la transición G1/S. Las E6 y E7 del VPH 38 demostraron su capacidad para inmortalizar queratinocitos humanos primarios, lo que sugiere que la infección por VPH 38 tiene un papel en la carcinogénesis de piel.²¹

La expresión de las proteínas E6 y E7 es esencial para la inmortalización, pero son necesarios otros factores para adquirir un fenotipo totalmente transformado. Se

ha visto que las células VPH inmortalizadas se convierten en carcinogénicas espontáneamente o después de ser tratadas con carcinógenos químicos o expuestas a radiación- γ .²¹

Integración de secuencias de VPH

La integración de las secuencias de ADN de VPH tiene lugar en localizaciones específicas de los cromosomas humanos. En los carcinomas cervicales, se observó que la integración de VPH tenía lugar alrededor del gen hTERT, lo que daba lugar a un incremento en la expresión del mismo. Por otro lado, el ADN de VPH 18 se integra en las proximidades del gen c-myc en numerosos cánceres de cérvix.²¹

Algunos estudios citogenéticos y moleculares han demostrado que pueden encontrarse secuencias de ADN de VPH 16 y 18 integradas en *loci* cromosómicos conocidos como sitios frágiles en cánceres cervicales. Una de estas regiones, la FRA3B, abarca tetrámeros frágiles de histidina (FHIT), un gen supresor tumoral localizado en el brazo corto del cromosoma 3. Se ha demostrado una clara asociación entre la pérdida de expresión de FHIT y la progresión de NIC VPH 16-positivo. Se ha visto que los cánceres cervicales invasivos que expresan E6 y E7 de VPH de alto riesgo contenían una expresión normal de FHIT, mientras que sólo se detectaron unas pocas transcripciones de dichas proteínas cuando la expresión de FHIT era anormal. Esto sugiere que E6 y E7 podrían reprimirse en presencia de aberraciones de FHIT. Estos estudios favorecen la idea de que el genoma de VPH pueda interferir con funciones celulares críticas mediante la mutagénesis insercional.²¹

Anomalías cromosómicas en los cánceres asociados a VPH

Se han descrito numerosos cambios cromosómicos en muchos cánceres asociados a VPH incluyendo el cervical, de vulva y de cabeza y cuello. La pérdida del brazo corto del cromosoma 3 y la ganancia en el brazo largo son los eventos más frecuentemente asociados con la progresión de lesiones de alto grado a cáncer cervical. Las alteraciones en 3q son las que más comúnmente se asocian a la severidad de la neoplasia intraepitelial anal, lo cual es similar a lo encontrado en cánceres de cérvix. Se ha sugerido que la pérdida de un locus en el cromosoma X y la activación del oncogen *erb-B2* son importantes en la progresión de metástasis. Se encuentran más aberraciones cromosómicas en lesiones de alto grado con ADN de VPH integrado que en lesiones de bajo grado.²¹

Poliomavirus humano

La existencia de poliomavirus humanos fue sugerida desde 1965, cuando se observaron partículas parecidas a las de poliomavirus en cortes de cerebro de pacientes con una enfermedad desmielinizante progresiva llamada leucoencefalopatía multifocal (PML). Después de seis años de esfuerzos intensos, fue posible aislar el virus JC (JCV) de tejido humano con PML y el virus BK (BKV) de la orina de un receptor de un transplante renal.²² Actualmente, los virus JC y BK constituyen miembros representativos de los poliomavirus y en el caso de BKV, ocurren de manera generalizada en el mundo, a excepción de algunas poblaciones humanas aisladas.

Los poliomavirus humanos tienen la capacidad para transformar algunas características de crecimiento de ciertas células *in vitro*. En la actualidad, sabemos que el genoma de estos virus contiene oncogenes, que de manera similar a los de los retrovirus, son capaces de alterar los controles que regulan la división y el ciclo celular. Algunos de los mecanismos que permiten a los antígenos T (grande, mediano y pequeños) de poliomavirus, transformar células en cultivo se conocen con detalle en la actualidad e involucran la interacción con un número elevado de proteínas celulares, cuyas funciones se ven alteradas como consecuencia de esta interacción.²²

Familia *Herpesviridae*. Virus de Epstein-Barr

Las infecciones con el virus de Epstein-Barr (EBV) han sido asociadas con al menos cuatro tipos diferentes de tumores humanos malignos, en especial con la forma africana de linfoma de Burkitt y el cáncer nasofaríngeo (CNF), pero también con linfomas de células B en individuos inmunocomprometidos después de trasplantes o por SIDA. También se ha propuesto que las infecciones con EBV contribuyen al desarrollo de linfomas de Hodgkin (LH), donde se presenta una forma clonal del ADN viral en cerca del 40 % de los pacientes positivos a células Reed-Sternberg.²³

Mecanismos moleculares de la oncogénesis

El VEB ha desarrollado una serie de mecanismos oncogénicos intrínsecos que aseguran su supervivencia. Estos mecanismos incluyen su capacidad para transformar células B en líneas celulares linfoides en continuo crecimiento. La proteína LMP-1, que se expresa en el LH y en el CNF, es en sí misma un oncogén. LMP-1 juega un papel central en la transformación y en la regulación de varios factores celulares. Lo que es realmente sorprendente es que la mayoría de la población es portadora de este virus en gran parte de su

vida, sin efectos perjudiciales, gracias a la protección de linfocitos T citotóxicos (LTC) específicos en constante vigilancia. Una pequeña proporción puede desarrollar una linfoproliferación espontánea que puede evolucionar a un linfoma de células B VEB positivo. La infusión de linfocitos T citotóxicos específicos para VEB puede invertir este proceso maligno.²³

Linfoma de Burkitt

El linfoma de Burkitt (LB) es una neoplasia maligna que se produce endémicamente entre los niños pequeños, especialmente en varones, en el centro de África y Nueva Guinea y esporádicamente, a cualquier edad, en otras partes del mundo. Se cree que el riesgo de LB es el aumento de la proliferación de los linfocitos B a comienzos de la infección por VEB, interactuando en el curso del efecto mitogénico de la malaria, en zonas donde ambas enfermedades son endémicas. Aproximadamente uno de cada tres de estos carcinomas LB no endémicos es VEB positivo, en comparación con casi el 100 % de los endémicos.²³

Independientemente de su origen geográfico, todos los LB muestran una de las siguientes translocaciones cromosómicas recíprocas, todas ellas se relacionan con el brazo largo del cromosoma 8:

Brazo largo del cromosoma 14 en cualquiera de sus partes (75 % de la casos)

Brazo corto del cromosoma 2 (9 %)

Brazo largo del cromosoma 22 (16 %)

En la mayor parte de los tumores de este tipo se observa la translocación del oncogén *c-myc* desde su posición cromosómica normal en 8q24 hasta una posición distal al locus que codifica para las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas en 14q32. Citogenéticamente esto se observa como una translocación balanceada, pero las zonas activadoras de la transcripción, normalmente asociadas a los genes de las inmunoglobulinas, quedan cercanas al gen *c-myc*. También se ha observado otras translocaciones detectadas relacionadas con *loci* de las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas en los cromosomas 22 y 2. Como resultado de esta translocación se induce un efecto importante sobre el gen *c-myc*, propiciando la expresión descontrolada del mismo y la pérdida del control del crecimiento celular. Este paso se produce durante la generación de anticuerpos frente al VEB. La asociación de VEB con LB se demuestra por la presencia del episoma del VEB en los tumores, que sólo expresan EBNA-1.²³

Carcinoma nasofaríngeo

El carcinoma nasofaríngeo (CNF) se produce en todo

el mundo. Estos tumores son clasificados histológicamente como carcinomas indiferenciados o pobremente diferenciados. Poco se sabe acerca del proceso por el que el VEB se convierte en agente causal del CNF. Existe gran cantidad de estudios que tratan de dar una explicación a este fenómeno. Varios informes han demostrado que el gen *Barf-1* codificado por VEB tiene actividad oncogénica. *Barf-1* se expresa como un gen latente en la mayoría de los carcinomas nasofaríngeo, lo que sugiere que puede tener un papel importante en la oncogénesis del CNF.²³

Linfoma de Hodgkin

El linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia relativamente común en adultos jóvenes occidentalizados, donde la curva de incidencia por edad es en general bimodal. Desde que VEB se identificó por primera vez, fue considerado un candidato para intervenir en la causalidad de este linfoma. La hipótesis de que la edad de contracción de la infección viral puede desempeñar un papel importante en el desarrollo de la LH, fue sugerida por las similitudes epidemiológicas entre LH en los adultos jóvenes y mononucleosis infecciosa (MI) en poblaciones económicamente favorecidas. Se encontró que las personas con antecedentes de MI tienen triplicado el riesgo de desarrollar LH. Además, una gran proporción de casos de LH, 30 % al 40 %, tienen elevados los títulos de anticuerpos para varios antígenos del VEB: IgG-VCA y EA-D.²³

Virus del herpes humano 8 (VHH-8)

En 1994 Chang y Moore publicaron el descubrimiento del último gamma herpesvirus patógeno humano, el VHH-8. Se ha establecido claramente su asociación con el sarcoma de Kaposi (SK), la enfermedad de Castleman multicéntrica (ECM) y el linfoma de derrame primario (LDP). Sin embargo, muchos aspectos sobre la infección y su oncogénesis se desconocen aún.²⁴

Oncogénesis

El proceso de malignización comprende varios mecanismos dependientes tanto del virus como de la célula. Podemos englobarlos en tres pilares fundamentales: control del ciclo celular-apoptosis, escape del sistema inmunológico y regulación del ciclo vital del virus. Se ha otorgado un papel fundamental a algunos de sus genes (*v-bcl-2*, *vIL-8R*, *vMIPs*, *vIL-6* y *v-ciclina D*) que son homólogos virales de los humanos y servirían de nexo entre el virus y la maquinaria celular, modificando la respuesta del huésped a su favor.²³ Actualmente la interacción del virus con la maquinaria

celular es uno de los objetivos principales de investigación y constantemente se descubren nuevos factores, mediadores y vías celulares, etc., que podrían intervenir en la malignización de la infección. Su entendimiento es crucial para caracterizar por completo los procesos biológicos del virus, su relación con el huésped y el desarrollo de la enfermedad maligna.²⁵

Familia *Adenoviridae*. Adenovirus humano

Estos virus son los agentes causantes de una gran variedad de manifestaciones clínicas, que van desde enfermedades respiratorias de la infancia, hasta grandes brotes de neumonitis en cadetes militares.

Estos virus son altamente oncogénicos en animales y solo una porción de ellos es integrada en el genoma de la célula huésped. Esta porción codifica para proteínas de función temprana (la región E1A contiene los oncogenes que codifican varios antígenos tumorales). En un individuo infectado por el virus, éste integra su material genético en el genoma de la célula. Al transcribirse las proteínas víricas, una se combina con la proteína celular unida al factor de proliferación (supresora de la proliferación), provocando que este factor quede libre induciendo a la división descontrolada de las células.²²

Los productos del gen E1A se unen a los productos del gen Rb. Por tanto los adenovirus parecen causar una transformación celular mediante la integración de

genes de función temprana en el cromosoma y la regulación de la expresión de estos genes controladores de la síntesis de ADN. No obstante, ninguna neoplasia humana ha sido inequívocamente asociada con los adenovirus.²²

Conclusiones

Los virus contribuyen al desarrollo de tumores mediante diferentes mecanismos moleculares, que van desde la estimulación de la proliferación celular, la introducción de elementos genéticos capaces de diversos controles celulares vitales, hasta la inducción viral de un estado de supresión inmune que permite la aparición de tumores, que no están ligados directamente al virus supresor. Las infecciones ocasionadas por algunos de estos virus no son suficientes para inducir la formación de tumores, debido a que se requieren largos periodos de latencia entre la infección primaria y el desarrollo del tumor y en algunos casos la necesidad de una interacción específica con algunos factores físicos o químicos, sugieren la necesidad de modificaciones adicionales para el desarrollo del tumor. Sin embargo, debido a que los tumores ligados a infecciones virales constituyen alrededor del 15 % de todos los tumores humanos, estos virus se convierten en el segundo factor de riesgo para desarrollar cáncer entre los humanos, solo precedido por el hábito de fumar.

Referencias bibliográficas

1. Elgui de Oliveira D. DNA viruses in human cancer: an integrated overview on fundamental mechanisms of viral carcinogenesis. *Cancer Lett.* 2007;247(2):182-96.
2. Boveri T. Zur Frage der Entstehung malignertumoren. Jena: Verlag Gustav Fischer, 1914.
3. Baltimore D. Viral RNA-dependent DNA polymerase: RNAdependent DNA polymerase in virions of RNA tumour viruses. *Nature.* 1970;226:1209-11.
4. Benuto ARE, Berumen CJ. Virus oncogénicos: el paradigma del virus del papiloma humano. *Dermatol Rev Mex.* 2009;53(5):234-42.
5. Stehelin, D. Dissection moleculaire des cancers. *Bull. Inst. Pasteur.* 1988; 86: 225-242.
6. Nishimura S, Sekiya T. Human cancer and cellular oncogenes. *Biochem J.* 1987;243: 313-327.
7. Giraldo GE. Role of viruses in human cancer. Elsevier; 1984: 175-179.
8. Monje M, Lucas L, Pascual M L. Virus oncogénicos. *RCCV.* 2007;1(2).
9. Gao P, Zheng J. Oncogenic virus-mediated cell fusion: New insights into initiation and progression of oncogenic viruses-related cancers. *Cancer Letters.* 2011;303(1):1-8.
10. Poiesz B, Dube D, Dube S, Love J, Papsidero L, Uner A, et al. HTLV-II-associated cutaneous T-cell lymphoma in a patient with HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2000; 342(3):930-936.
11. Raab-Traub N, Roizman B. Infectious agents and cancer: criteria for a causal relation. *Seminars in Cancer Biology. Modern Criteria to Identify Human Carcinogens.* 2004;14(6):453-471.
12. Johnson JM, Harrod R, Franchini G. Molecular biology and pathogenesis of the human T-cell leukaemia/lymphotropic virus Type-1 (HTLV-1). *Int J Exp Pathol.* 2001; 82(3):135-147.
13. Jeang KT. Functional activities of the human T-cell leukemia virus type I Tax oncoprotein: cellular signaling through NF-kappa B. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2001;12(2-3):207-217.

14. Gatza ML, Watt JC, Marriott SJ. Cellular transformation by the HTLV-I Tax protein, a jack-of-all-trades. *Oncogene*. 2003; 22(33):5141-49.
15. Azam F, Koulaouzidis A. Hepatitis B virus and hepatocarcinogenesis. *Annals of Hepatology*. 2008;7(2):125-129.
16. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *NEJM*. 1997;337:1733-1745.
17. Pungpapong S, KIM R, Poterucha JJ. Natural History of Hepatitis B Virus Infection: An Update for Clinicians. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(8):967-975.
18. Tan A, Yeh SH, Liu ChJ, Cheung C, Chen PJ. Viral hepatocarcinogenesis: from infection to cancer. *Liver International*. 2008:175-188.
19. Levrero M. Viral hepatitis and liver cancer: the case of case of hepatitis C. *Oncogene*. 2006;25:3834-47.
20. Boyle P., Levin B. Etiology of Cancer. *World Cancer Report*. 2008.
21. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human Papillomaviruses. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans.90. 2005.
22. Boccardo E, Villa LL. Viral origins of human cancer. *Curr Med Chem*. 2007; 14(24):2526-2539.
23. Mueller NE, Birmann BM, Parsonnet J, Schiffman MH, Stuver SO. **Infectious Agents. Cancer Epidemiology and Prevention**. 2006.
24. Kuang E, Tang Q, Maul GG, Zhu F. Activation of p90 Ribosomal S6 Kinase by ORF45 of Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus and Its Role in Viral Lytic Replication. *J Virol*. 2008;82:1838-1850.
25. Zeng Y, Zhang X, Huang Z, Cheng L, Yao S, Qin D, et al. Intracellular Tat of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Activates Lytic Cycle Replication of Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus: Role of JAK/STAT Signaling. *J Virol*. 2007;81: 2401-2417.