

Los virus: Una importante causa de neoplasias en los seres humanos

Iván Delgado-Enciso,* Augusto Rojas-Martínez,* Hugo A. Barrera-Saldaña,* Rocío Ortiz-López*

* Unidad de Laboratorios de Ingeniería y Expresión Genéticas.
Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina,
Universidad Autónoma de Nuevo León.

Viruses: An important cause of human cancer

ABSTRACT

More than 90 years have passed since Peyton Rous reported that a tumor was transmitted between chickens like an infection disease. Currently the viruses are considered the second most important cause of cancer in humans and contribute to 10 to 20% of all cancer cases in the world, some of them being very common, like cervical and hepatocellular carcinomas. Human recognized cancer viruses include HPV, HBV, HCV, EBV, HHV-8 and HTLV-1. The knowledge of how viruses participate in the etiopathogeny of cancer will allow fighting the disease with similar strategies than those that we use to control those infective agents now days. Great efforts are being initiated to decrease incidence of the neoplasms by preventing the initial infection or by prophylactic vaccination.

Key words. Neoplasms. Oncogenic viruses. Oncogenes. Risk factors. Epidemiology.

RESUMEN

Han pasado ya más de 90 años desde que Peyton Rous descubriera que los tumores de aves de corral pudieran transmitirse de manera contagiosa. Actualmente se reconoce que los virus son la causa de 10 a 20% de las neoplasias en humanos. Entre éstos se encuentran el HPV, HBV, HCV, EBV, HHV-8 y HTLV-1, los cuales son responsables de neoplasias, algunas muy frecuentes, como el cáncer cervicouterino y el carcinoma hepatocelular. Sin embargo, esta lista podría incrementarse en un futuro debido a recientes investigaciones que involucran a otros virus en neoplasias humanas. El conocer con claridad la etiopatogenia de los tumores causados por virus brinda la oportunidad de combatirlos de igual manera que a los agentes infecciosos, por lo cual ya son dirigidos grandes esfuerzos para disminuir su incidencia, mediante la prevención de la infección inicial o mediante la creación de vacunas.

Palabra clave. Neoplasias. Virus oncogénicos. Oncogenes. Factores de riesgo. Epidemiología.

INTRODUCCIÓN

En 1910, Peyton Rous descubrió en aves la posibilidad de que los tumores pudieran ser transmitidos de un individuo a otro, como si se tratara de un agente infeccioso.¹ Hoy en día se sabe que aquel tumor es causado por un virus (virus del Sarcoma de Rous), sin embargo, no fue hasta la década de los 60 cuando se relacionó por primera vez a un virus con una neoplasia humana.² Actualmente se ha demostrado que los virus son la segunda causa de cáncer en humanos, siendo sólo superados por el tabaquismo. Éstos pueden contribuir al desarrollo de 10 a 20% de todas las neoplasias malignas en el mundo.³

Los virus tumorigénicos alteran la maquinaria de la célula infectada para promover su propia supervivencia y crecimiento. En este proceso, los virus interfieren con los mecanismos de control celular, originando un crecimiento anormal, alteraciones genéticas y finalmente malignidad.

Los virus involucrados en cáncer se pueden dividir en dos tipos: 1) con genomas de DNA y 2) con genomas de RNA (o retrovirus). 1) Los virus de DNA generalmente provocan la transformación celular mediante la interacción de proteínas virales con proteínas involucradas en el control del ciclo celular. Esta interacción generalmente anula la capacidad reguladora de las proteínas celulares con la

consecuente transformación maligna.⁴ 2) Los virus tumorigénicos de RNA son comunes en pollos, ratones y gatos, pero son raros en humanos. Éstos generalmente pueden inducir neoplasias por los siguientes mecanismos: Cuando un retrovirus entra a una célula, su genoma es convertido en DNA y se integra en los cromosomas celulares. Es importante señalar que en los extremos del genoma viral existen regiones repetitivas largas (LTRs), las cuales además de ayudar en la estabilidad del genoma viral y ser esenciales en la transcripción reversa, integración y empaquetamiento viral, contienen sitios promotores muy potentes. Con frecuencia durante la integración ocurren rearrreglos del genoma viral, con la incorporación de secuencias nucleotídicas del huésped. Ocasionalmente el DNA incorporado es un gen celular que participa en el control del crecimiento. Como este gen ahora forma parte del genoma viral, comienza a ser controlado y expresado en grandes niveles por los LTRs. La función del nuevo gen viral no es diferente a la función que desempeñaba anteriormente en la célula. Si este gen estaba involucrado en crecimiento celular, su producción sin control desencadenará una gran proliferación celular.⁴ Actualmente se han identificado numerosos virus de RNA que han logrado incorporar genes de crecimiento celular a lo largo de su evolución, con lo cual han adquirido una capaci-

dad tumorigénica. Por otro lado, el genoma de un retrovirus se integra al DNA celular azarosamente. Esta integración puede suceder cerca de un gen celular de proliferación. La proximidad de la secuencia viral con este gen permite que los LTRs comiencen a controlar su expresión de manera intensa, lo cual también desencadena un crecimiento celular descontrolado.⁴

Sin embargo, los mecanismos antes mencionados no son exclusivos para un tipo en particular de virus, ya que ciertos virus de DNA han sido capaces de integrarse y obtener genes transformantes de sus células huésped y algunos retrovirus producen proteínas que son capaces de interactuar y bloquear a proteínas de regulación celular. De manera general los mecanismos de oncogénesis viral se pueden resumir de la siguiente manera:

1. Estimulación de proliferación celular por genes virales transformantes denominados oncogenes.
2. Activación de genes celulares por promotores virales insertados en sus proximidades.
3. Generación de mutaciones por inserciones del DNA viral en cromosomas celulares.
4. Inmunosupresión.⁵
5. Inducción no específica de la proliferación celular secundaria a ciclos de reacción inflamatoria y regeneración (Figura 1).

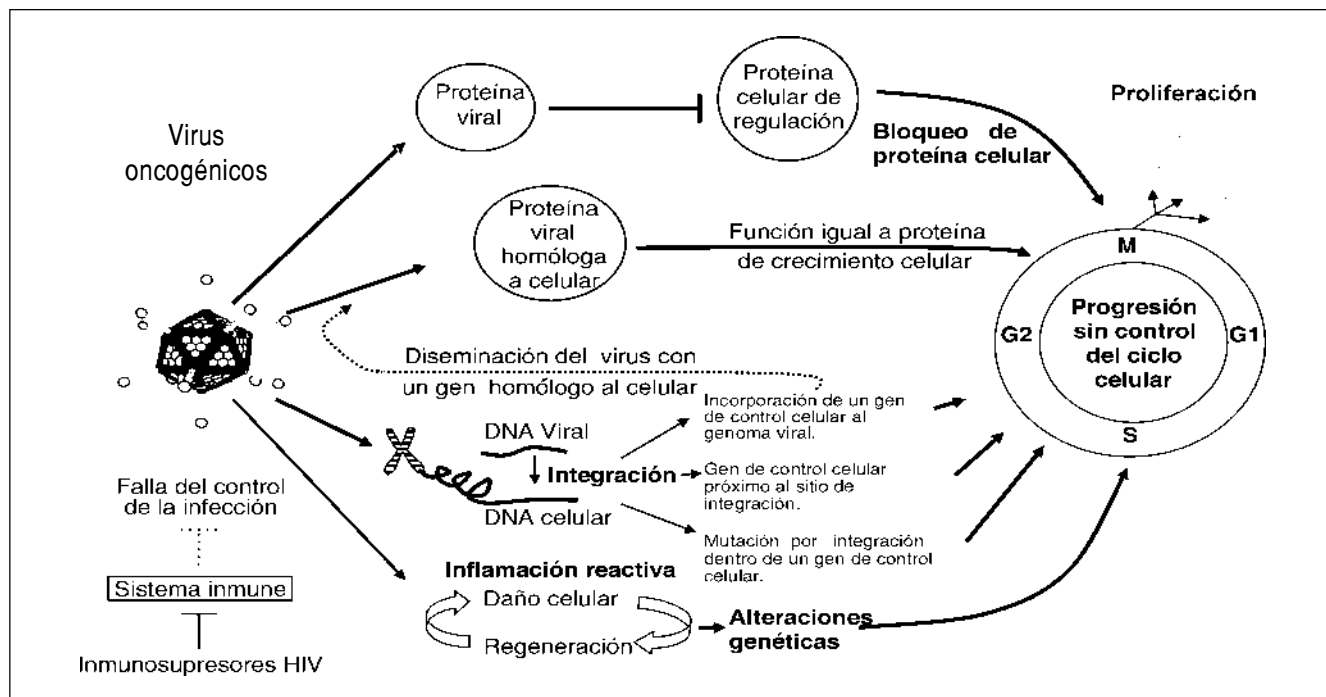


Figura 1. Mecanismos oncogénicos de los virus relacionados con cáncer.

Cuadro 1. Características generales de los virus oncogénicos.

Virus (genoma)	Cáncer	Distribución (prevalencia)	Vías de transmisión
EBV (DNA)	Linfoma de Burkitt Carcinoma nasofaríngeo Enfermedad de Hodgkin	Global (80-100%)	Secreciones salivales ⁶ Postrasplante ⁷
HBV (DNA)	Carcinoma hepatocelular	HBV: África, Asia y oeste del Pacífico	Sexual
HCV (RNA)		(> 8%); sur y este de Europa (2-7%); este de Europa, Norteamérica y Australia (< 2%), ⁸ México (0.3-1.4%) ⁹ HCV: Global (3%); México (0.4-0.8%) ¹⁰⁻¹⁴	Parental Vertical ¹⁵
HPV (DNA)	Cáncer cervicouterino, de vulva, pene, recto, cabeza y cuello	Global (20-30%)	Sexual Rara vez vertical ¹⁶
HTLV-1 (RNA)	Leucemia/linfoma de células T del adulto.	Japón, Melanesia, el Caribe, África Central, zonas de Centro y Sudamérica (0.5 a 50%). EUA (0.02%). ¹⁷ México: Sin estudios concluyentes ¹⁸	Sexual Parenteral Vertical, amamantamiento ¹⁹
HHV-8 (DNA)	Sarcoma de Kaposi, linfoma de cavidades corporales, enfermedad difusa de Castleman	África (40%); Mediterráneo (10%); norte de Europa, sureste de Asia y el Caribe (2-4%), EUA (5-20%) ²⁰	Sexual en HIV positivos Controversial en HIV negativos (saliva, secreción nasal, parenteral, vertical) ²¹⁻²⁴

A continuación se describen algunas de las características más importantes de los virus oncogénicos humanos (resumen en Cuadro 1), así como un panorama general sobre otros virus que recientemente se han involucrado controversialmente a neoplasias malignas en la especie humana.

Virus Epstein-Bar (EBV)

Cuando un virus se encuentra en una baja proporción en la población sana y en alta proporción en población con cáncer, resulta fácil implicarlo en su patogénesis. Sin embargo, el EBV, que fue el primer virus implicado en un cáncer humano, está presente en 90% de la población adulta del mundo y por tal motivo fue difícil asociarlo a cáncer. Este virus generalmente se adquiere durante el primer año de vida en los países en desarrollo, mientras que en los industrializados se adquiere en la juventud. En la mayoría de los casos la infección es asintomática. Sólo ocasionalmente en la primoinfección se desarrolla mononucleosis infecciosa o posteriormente cáncer.²⁵ La identificación del EBV se logró en 1964, siendo el resultado de muchos años de estudios.² Primeramente, Burkitt observó en la década de los 50 que diversos tumores encontrados en niños de África co-

rrespondían a un mismo linfoma maligno. Él observó que todas las tribus y razas eran susceptibles, y aunque no existía el tumor en la India, éste también se presentaba en niños de este país que vivían en África, lo cual le sugirió a Burkitt que un agente infeccioso, probablemente un virus, podría estar implicado. En la siguiente década, Epstein, Achung y Barr reportaron que podían cultivar células de pacientes con linfoma de Burkitt (LB) y que usando microscopia electrónica podían identificar una partícula viral de tipo herpes. Una vez identificado este virus, su DNA fue encontrado en 90% de los casos de los pacientes con LB de África, y en 15% de estos linfomas provenientes de Europa o Estados Unidos. Sin embargo, no se aceptó a este virus como agente etiológico hasta que los pacientes inmunodeprimidos por drogas o por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) comenzaron a desarrollar síndromes proliferativos en los cuales la clona maligna contenía EBV.²⁶ Recientemente, también se le ha asociado con algunas formas de enfermedad de Hodgkin y otros tipos de linfomas de células B (LCB), además de estar relacionado con el carcinoma nasofaríngeo.²⁷ Actualmente, la patogénesis del cáncer por la infección del EBV se fundamenta en la presencia de productos oncogénicos virales y fallas en la

respuesta inmune específica.²⁸ Recientemente se conoce que el producto oncogénico más importante del EBV es la proteína de membrana latente 1 (LMP1, en inglés), la cual es capaz de generar linfomas en modelos murinos, aun en la ausencia del resto de los productos virales.²⁹

En los portadores asintomáticos de EBV no parece justificado el uso continuo de tratamientos antivirales; sin embargo, en portadores de alto riesgo, como los postrasplantados y en pacientes con SIDA, se han realizado estudios para tratar de establecer un manejo profiláctico. Se han desarrollado linfocitos T citotóxicos específicos para EBV que han producido una respuesta inmune protectora contra la aparición de procesos linfoproliferativos que persiste hasta por dos años.³⁰ Esta inmunoterapia profiláctica, a pesar de ser efectiva y segura, requiere de una moderna infraestructura y recursos humanos especializados, lo cual ha limitado su aplicación.

Virus humano de la leucemia de células T o virus linfotrópico tipo 1 (HTLV-1)

La asociación de este virus con cáncer comenzó al momento de su descubrimiento, ya que fue aislado por primera vez a partir de una línea celular de un paciente con leucemia de células T del adulto en 1980.³¹ Éste fue el primer retrovirus humano identificado y actualmente es considerado como el agente causal de la leucemia/linfoma de células T del adulto (LCT), además de otras enfermedades no neoplásicas incurables y progresivas como la paraparesia espástica tropical y la mielopatía asociada a HTLV-1. A pesar de que la infección por este retrovirus es endémica de las islas del sur de Japón, el Caribe, Sudamérica y regiones de África central, el HTLV-1 es considerado hoy en día como un problema global, ya que existen alrededor de 15 a 25 millones de personas infectadas en el mundo.¹⁹ Aunque este virus es muy raro en países como Estados Unidos, su mecanismo de transmisión (sexual, parenteral, vertical y amamantamiento)¹⁹ podría facilitar su diseminación a regiones no endémicas. Se estima que después de un largo periodo de latencia, el riesgo acumulado durante la vida de un portador de padecer LCT es de 2 a 6%.³² El mecanismo de transformación maligna es aún incierto, sin embargo, se reconoce a un oncogén denominado *Tax*, el cual es capaz de interaccionar con diversas proteínas de regulación celular como p300 y CBP.³³

Clínicamente la presencia del HTLV-1 se puede relacionar con otras patologías. Se ha establecido que una superinfección con *Strongyloides stercoralis* o una estrongiloidiasis no diseminada resistente al

tratamiento estándar en pacientes aparentemente inmunocompetentes, podrían ser indicativos de infección por HTLV-1.³⁴ La presencia de este virus también puede alterar desfavorablemente el curso clínico de la escabiosis y de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV).³⁵ Al igual que para el EBV, en los portadores asintomáticos de HTLV-1 parece poco justificado el uso continuo de antivirales profilácticos debido a que la enfermedad neoplásica se presenta varias décadas después de la infección. En el caso de los portadores de alto riesgo (inmunodeprimidos), la cantidad de procesos proliferativos secundarios a este virus son muy raros, por lo que no hay una conducta médica establecida, salvo el evitar trasplantar órganos infectados con este virus.³⁶ Finalmente, es importante mencionar que a pesar de que se han identificado otros virus genéticamente similares, como el HTLV-2, no se les ha demostrado una asociación etiológica con enfermedades humanas.

Virus de hepatitis B y C

El virus de la hepatitis B (HBV) es un problema de salud pública y se estima que existen 350 millones de portadores en el mundo.³⁷ En algunos lugares del sur de África y sureste de Asia más de 50% de la población está infectada por el HBV. La hepatitis crónica activa es encontrada en aproximadamente 25% de los portadores, aunque esto varía desde 90% de los niños infectados al nacimiento, 30% de los niños infectados entre uno y cinco años y en 6% de los individuos que son contagiados después de esta edad.³⁸ La infección crónica puede culminar en cirrosis hepática y/o carcinoma hepatocelular (CHC) después de 20 a 30 años, siendo esta neoplasia la causante de un millón de muertes por año en el mundo.^{26,39} Sin embargo, el panorama en esta enfermedad puede ser favorable en el futuro gracias a las estrategias de vacunación, las cuales podrían disminuir la prevalencia de infección por HBV, y consecuentemente disminuir la frecuencia de CHC.

El virus de la hepatitis C (HCV) fue caracterizado en 1989 y actualmente se estima que existen más de 170 millones de personas infectadas.⁴⁰ Aunque el HCV es menos frecuente que el tipo B, éste puede llegar a causar un mayor número de casos de CHC en regiones económicamente desarrolladas. En estas áreas, en donde la prevalencia del HCV es baja, este virus puede causar más de 50% de los casos de CHC, debido a que hasta 85% de las personas con una infección aguda progresan a una hepatitis crónica.⁴¹ De éstos, 10 a 20% resultan en cirrosis o CHC. Des-

afortunadamente aún no se cuenta con una vacuna para prevenir esta infección y aunque ya se han realizado aproximaciones, existen obstáculos que dificultan su generación por la complejidad de la infección.⁴²

En ambos tipos de hepatitis B o C, no se ha demostrado el mecanismo de transformación, sin embargo, las fuertes asociaciones epidemiológicas son las que han ayudado a determinar a los HBV y C como factores carcinogénicos. Es importante señalar que las infecciones por los virus de la hepatitis deben tener vía común de hepatocarcinogénesis con el alcoholismo y la diabetes mellitus (DM), pues se ha observado un alto sinergismo entre las infecciones crónicas del HBV y C con estas dos enfermedades.⁴³ Se ha propuesto que estos virus podrían generar el tumor a través de perpetuar el daño y reparación, incrementando así la probabilidad de aberraciones genéticas que desencadenan la transformación maligna.⁵ Aunque no es común que los genes virales estén persistentemente expresados, se ha propuesto que algunas proteínas virales potencialmente oncogénicas, como la proteína HBx del HBV, podrían jugar un papel en proceso de transformación maligna.⁴⁴

Los portadores de los HBV y C deben ser evaluados para detectar enfermedad hepática y en caso de presentarla, el consumo de alcohol podría empeorarla por lo que se sugeriría abstinencia. Drogas como el interferón alfa y lamivudina se usan en el tratamiento de la hepatitis B crónica mientras que para el HCV el interferón en combinación con ribavirina es el tratamiento de elección actual.³⁸ En ambos casos el tratamiento tiene una eficacia en 40% de los pacientes.

Herpesvirus humano 8

Este virus herpes (HHV-8) fue aislado en 1994 de lesiones de pacientes HIV positivos con sarcoma de Kaposi (SK),⁴⁵ pero también ha sido identificado en pacientes HIV negativos con SK. Existe una alta prevalencia de HHV-8 en algunos países del Mediterráneo, en comparación con el resto de Europa o Norteamérica, concordando con la alta incidencia del SK clásico en el sur de Europa. También está ampliamente distribuido en África, siendo más común en el Este y Centro del continente.²⁰ El HHV-8 está asociado con tres enfermedades neoplásicas: SK, linfoma asociado a cavidades corporales (LACC) y la enfermedad difusa de Castleman. El SK se manifiesta de cuatro formas: esporádica (en el Mediterráneo), endémica (en áreas de África), y atrófica (en

pacientes inmunodeprimidos) y epidémica (asociado a SIDA).²⁰ Estudios epidemiológicos han demostrado que secuencias de HHV-8 están presentes en todas las formas de SK. El principal factor para el desarrollo de esta neoplasia es la inmunodeficiencia, predominantemente la causada por el HIV. Se estima que la seroprevalencia mundial de HHV-8 en HIV-1 positivos oscila entre 20 a 50% (excepto en el sureste de Asia y el Caribe), siendo superior a la encontrada en la población general.

Con respecto al LACC, la mayoría de los pacientes están infectados por EBV y HHV-8, aunque ocasionalmente se encuentran casos EBV negativos y HHV-8 positivos.⁴⁶ Por otro lado, en la enfermedad difusa de Castleman, considerada un desorden linfoproliferativo atípico, la mayoría de los pacientes son positivos para HHV-8.⁴⁷ El poder oncogénico de este virus se debe a un amplio arreglo de genes que ha obtenido de su célula huésped a lo largo de su evolución. Entre estos genes "pirateados" se encuentran algunos que son homólogos a los genes celulares como CDR1, citocinas, Bcl-2, proteína inhibitoria del ligando fas ICE, varios factores reguladores de interferón, ciclinas y enzimas para la síntesis de DNA. Algunos de estos genes virales "piratas" podrían ser potenciales oncogenes, los cuales serían capaces de facilitar la proliferación celular y malignidad mediante la eliminación de los puntos de control del ciclo celular, la inhibición de la muerte celular programada o apoptosis y el bloqueo de la respuesta inmune mediada por interferón.⁴⁸

Para la infección por HHV-8 no existe una conducta establecida en portadores de riesgo, aunque se puede reducir la viremia y patologías asociadas y ayudar en la remisión del SK mediante la reducción de la inmunosupresión, la inmunoterapia con interferón y la administración de antivirales.^{49,50}

Virus del papiloma humano

Existen más de 100 tipos de virus de papiloma humano (HPVs), muchos de los cuales están fuertemente asociados a malignidades del tracto anogenital, en particular al cáncer cervicouterino (CaCU),⁵¹ cáncer de recto y ano, de vulva, pene y recientemente también se les ha involucrado en algunos cánceres de cabeza y cuello.^{52,53} Los tipos 6 y 11 son relativamente comunes y rara vez son asociados a cáncer, por lo que se les denomina de bajo riesgo; en contraste con otros tipos altamente asociados a neoplasias malignas (alto riesgo) como los tipos 16, 18, 45, 31, 33 y 35.⁵ En el caso del CaCU se ha demostrado que el ADN de HPV se encuentra en casi

100% de las pacientes y aunque existen algunos casos negativos, diversos grupos han propuesto que éstos pueden deberse a fallas técnicas en la toma de la muestra o detección viral. Este virus es encontrado hasta en 25% de las mujeres jóvenes, sin embargo, en la mayoría de ellas la infección es transitoria observándose una regresión en seis a nueve meses. Sólo 10% de las mujeres infectadas quedarán con un HPV persistente en el cérvix uterino, siendo este grupo el que está en riesgo de generar una neoplasia. Los eventos moleculares que desencadenan el cáncer por el HPV son los más conocidos hasta la fecha. Durante un ciclo de vida normal del HPV, éste es capaz de replicarse (ciclo lítico). Sin embargo, alteraciones en el genoma viral pueden modificar el patrón normal de expresión y bloquear el ciclo lítico.⁵³ Esto puede ser causado por la integración viral a cromosomas celulares, lo cual inactiva secuencias necesarias para la replicación, o por la acumulación de mutaciones que modifican secuencias reguladoras del virus.⁵³⁻⁵⁵ Esto puede traer como consecuencia la sobre-expresión de los oncogenes virales E6 y E7 en el estrato basal del epitelio cervical, lo cual propicia la transformación maligna mediante dos mecanismos básicos:

Desregulación del ciclo celular

Normalmente una célula diferenciada del epitelio no es capaz de multiplicarse, ya que se encuentra bloqueada en la primera parte del ciclo celular (arrestada en fase G₁). Esto debido entre otras cosas, a la formación de un complejo entre dos proteínas celulares, E2F y pRb. Este complejo funciona como un freno de la proliferación celular, ya que di-

versos genes involucrados en la progresión del ciclo celular (como las ciclinas) dependen de la presencia de E2F libre para activarse. Sin embargo, cuando el HPV comienza a producir la oncoproteína E7, ésta comienza a unirse a pRb y la proteína E2F es desplazada, la cual al quedar libre activa genes involucrados en la progresión del ciclo celular.⁵⁶ Adicionalmente E7 también puede interactuar con p21 para liberar la inhibición que esta proteína ejerce sobre proteínas de progresión celular, como Cdk2 y las ciclinas E y A.⁵⁷ De esta manera, mediante el incremento de E2F libre y la remoción de la inhibición de ciclinas, pE7 es capaz de favorecer la síntesis de DNA y la progresión del ciclo celular fuera de los controles de una célula normal (Figura 2).

Inhibición de la apoptosis

La apoptosis es un proceso fisiológico por el cual se induce muerte celular en respuesta a una gran variedad de estímulos, como daño al DNA, infecciones virales, etc. La apoptosis se caracteriza por una serie de eventos morfológicos que incluyen la fragmentación del DNA y alteraciones en la forma y permeabilidad celular. Diversos genes involucrados en la apoptosis, como los proto-oncogenes *c-myc*, *c-fos*, *Bax*, *p53*, *pRb* y *bcl-2*, son importantemente afectados por diversos virus tumorigénicos. Sin duda uno de los más importantes es el p53, el cual es expresado en altos niveles en caso de daño al DNA para bloquear el ciclo celular y favorecer la apoptosis. Estos dos procesos evitan la propagación de células con alteraciones en su DNA. La proteína E6 de HPV se une y propicia la degradación de p53, bloqueando la apoptosis (Figura 2) y dejando el camino libre para la proliferación

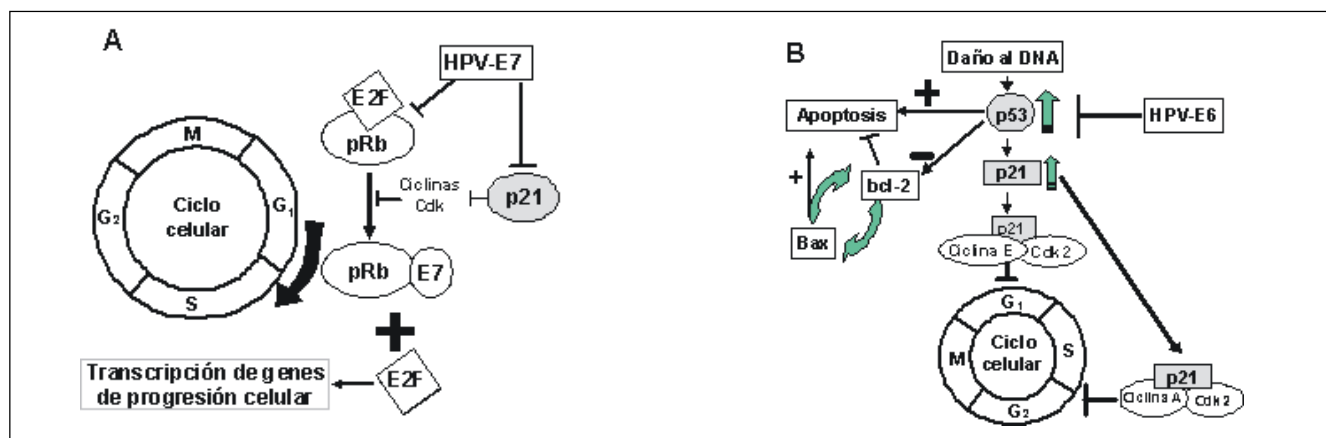


Figura 2. Mecanismos oncogénicos de las proteínas E6 y E7 de HPV. A) Efectos de la oncoproteína E7 sobre la regulación del ciclo celular. Se muestra la liberación de E2F ocasionado por la unión de E7 con pRb. La interacción entre E7 y p21 libera la represión que esta última ejerce sobre Cdk2 y ciclinas E y A. B) Efectos de la proteína E6 en la regulación del ciclo celular. La proteína E6 de HPV bloquea la apoptosis y permite la progresión celular al causar la degradación de p53 (Modificada de Syrjänen y Syrjänen, 2000).⁵⁷

celular a pesar de que existan daños en el DNA.⁵⁷ Adicionalmente se ha reportado que probablemente E6 es capaz de incrementar la actividad de las telomerasas, previniendo el acortamiento de los telómeros durante la replicación celular, lo cual es un proceso asociado con la inmortalidad celular.⁵⁸

Siendo el HPV el agente causal de una de las neoplasias más importantes en el mundo, se han realizado esfuerzos por establecer un manejo de las portadoras del virus en el cuello uterino. Primeramente se establece que para la detección de los virus de alto riesgo se debe emplear un método altamente sensible y que todas las mujeres positivas (aun con citología normal) deben referirse a evaluación colposcópica. Si la biopsia tomada en este procedimiento resulta negativa para lesión o neoplasia intraepitelial, una opción de manejo aceptable es el seguimiento con citología a los 6 y 12 meses y nueva colposcopia si se reportan células epiteliales atípicas de significado indeterminado (ASC-US, del inglés) o grados superiores de anormalidad, o si se detecta de nuevo el DNA de HPV a los 12 meses. Si el HPV es negativo al año y persiste el ASC-US, se seguirán con los procedimientos recomendados por el "2001 Consensus Guidelines for the Management of Woman with Cervical Histological Abnormalities", el cual establece citologías cervicales cada cuatro a seis meses con regreso a colposcopia si se reporta ASC-US o grados superiores en las repeticiones, regresando al programa rutinario cuando dos citologías consecutivas reporten negatividad para lesión o malignidad.⁵⁹ A pesar de que la detección de HPV incrementa grandemente la posibilidad de detectar una lesión cervical de manera oportuna, aún se están realizando un gran número de investigaciones para determinar cuál es el mejor manejo de los portadores de HPV en ausencia de NIC, aunque debe quedar claro que una mujer con HPV persistente debe ser vigilada muy estrechamente.

OTROS VIRUS QUE HAN SIDO ASOCIADOS A CÁNCER

A pesar de que algunos adenovirus y poliomavirus tienen la habilidad de generar inmortalización o transformación de células en cultivo y de generar tumores en modelos animales, esto no ha sido suficiente para catalogarlos como agentes causales de cáncer en humanos en ausencia de asociaciones epidemiológicas. No obstante, algunos estudios ya han comenzado a relacionar a algunos de estos virus con neoplasias malignas.

Adenovirus

Recientemente Sánchez Prieto y cols. postularon una relación directa entre el gen E1A de adenovirus con traslocaciones cromosómicas características del tumor de Ewin,⁶⁰ sin embargo, otros investigadores han concluido que estas alteraciones cromosómicas no son causadas por adenovirus.⁶¹ Actualmente no se ha demostrado claramente una implicación epidemiológica entre adenovirus y neoplasias humanas.

Virus del simio 40 (SV40)

Este virus fue inadvertidamente administrado como un contaminante de vacunas de poliovirus, preparadas con cultivos de células de macaco, en 10 millones a 30 millones de personas en Estados Unidos y a un número no definido en otros países de Europa entre 1955 y 1963.⁶² Sin embargo, también se ha considerado que el SV40 puede ser causa de infección natural en humanos, pues ha sido encontrado en niños nacidos después de 1980.⁶³ El SV40 es oncogénico en roedores y células en cultivo humanas y de otros animales gracias a la capacidad del antígeno T viral de formar complejos con las proteínas de control celular pRb y p53.⁶⁴ Recientemente se ha encontrado un virus de DNA muy similar al de SV40 (SV40-like, en inglés) en una alta proporción de tumores humanos como mesoteliomas, ependimomas y osteosarcomas, los cuales son tres de las neoplasias más frecuentes causadas por virus en hámster. A pesar de que no existe evidencia epidemiológica de que la vacunación contra la poliomielitis haya desencadenado una alta incidencia de tumores, los recientes hallazgos del SV40-like en algunos tumores han hecho resurgir la posibilidad de que este virus pueda ser un potencial carcinógeno humano.⁶⁴

Poliovirus JC (JCV) y poliovirus BK (BKV)

Al igual que otros poliomavirus (como el SV40), el JCV y BKV poseen un antígeno T con actividad oncogénica en tejidos animales. Estos virus, principalmente neurotrópicos,⁶⁵ pueden llegar a infectar hasta 80% de la población en etapas tempranas de la vida.⁶⁶ El JCV en pacientes inmunodeprimidos puede activarse y replicarse en los oligodendrocitos, provocando una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva.⁶⁷ Se ha sugerido que el JCV también pueda estar involucrado en tumores cerebrales,⁶⁸ leucemias,⁶⁹ meduloblastomas⁷⁰ y cáncer de colon.⁷¹

Por otra parte, el BKV asociado con cistitis, nefritis, meningoencefalitis y retinitis en pacientes inmunodeprimidos,^{72,73} también podría estar involucrado en la patogénesis de los neuroblastomas.⁷⁴ Debido a que el JCV y el BKV tienen una alta prevalencia en la población sana, ha resultado difícil asociarlos claramente con cáncer. Sin embargo, la posibilidad existe y los esfuerzos por dilucidar su papel en la patogénesis de las neoplasias humanas aún continúan.

LA INMUNODEFICIENCIA Y LOS VIRUS ONCOGÉNICOS

No hay duda que la inmunodeficiencia ha transformado la epidemiología de las neoplasias producidas por virus oncogénicos. Hoy en día la inmunodeficiencia es causada principalmente por el HIV, aunque también puede ser congénita o estar relacionada a trasplantes de órganos y médula ósea (inducidas por tratamientos con drogas inmunosupresoras). El HIV ha alterado dramáticamente la incidencia de ciertas neoplasias, mayormente la del sarcoma de Kaposi (SK) y la de los linfomas no Hodgkin (LNH), como el de Burkitt, el linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC), el LACC y el LCT entre muchos otros. Para ejemplificar lo anterior, podemos mencionar que entre 1973 y 1987 en la ciudad de San Francisco (EUA), la incidencia del LNH fue diez veces mayor y la del SK se incrementó más de 5,000 veces en los varones entre 20 y 49 años.⁷⁵ Actualmente las neoplasias LNH, SK y CaCU son incluidas en los padecimientos que definen a un infectado con HIV como enfermo de SIDA.⁷⁶ En México, de la totalidad de las neoplasias asociadas a SIDA, 82% son SK y 16% son LNH, lo cual es muy similar a lo reportado para el resto del mundo.⁷⁷ Sin embargo, existen otros tumores como los carcinomas de pulmón, ano, piel, mucosa oral, de cabeza y cuello, seminomas y leiomiomas pediátricos, los cuales a pesar de no ser considerados definitorios de SIDA, su frecuencia es mayor en sujetos infectados con HIV/SIDA que en la población general.⁷⁸⁻⁸¹ Se estima que hasta un tercio de los pacientes con SIDA desarrollarán SK y entre 3 a 5% padecerán un LNH.⁸² Un paciente con HIV/SIDA tiene riesgos aproximados de 1,000 veces para SK, 14-300 veces para LNH y 2-12 veces más riesgo para otros tipos de cáncer que un sujeto no portador del virus.⁸³

La inmunodeficiencia no sólo altera la epidemiología de estas neoplasias, sino también altera su historia natural. Los tumores tienen localizaciones no usuales, son generalmente más agresivos y no muestran las mismas respuestas terapéuticas.⁸⁴ Sin em-

bargo, las incidencias del SK, y en menor medida la del LNH, pueden disminuir considerablemente tras la administración de antirretrovirales, además de que su administración en pacientes que ya han desarrollado la neoplasia puede ayudar a una regresión del tamaño del tumor y a incrementar la supervivencia de los pacientes cuando se combina con terapias estándares.⁸⁵ El mecanismo por el cual el HIV promueve la aparición de estos tumores es considerado indirecto y secundario a la inmunodeficiencia, la cual ya sea producida por este virus o por otras condiciones inmunosupresoras, provoca fallas en sistema inmune para controlar las infecciones de otros virus (como EBV o HHV-8), los cuales a su vez son los responsables directos de la generación de las neoplasias.⁸⁶ Sin embargo, en el caso particular del CaCU se ha observado que su desarrollo no depende del compromiso inmune y se ha propuesto que quizás el HIV sea capaz de alterar directamente la historia natural de la infección por HPV mediante la interacción de ciertas proteínas virales del HIV con proteínas del HPV que aumentarían su actividad transformante, mientras que la inmunodeficiencia facilitaría la progresión de la neoplasia.⁸⁷

PANORAMA ACTUAL Y FUTURO DE LOS VIRUS ONCOGÉNICOS

Los virus ya son la segunda causa de cáncer y se reconoce que son los responsables de neoplasias muy frecuentes, como el CaCU, el CHC y los linfomas. Sin embargo, esta lista podría incrementarse en un futuro debido a las recientes investigaciones que involucran a virus en otras neoplasias muy comunes. Laghi y cols. postularon que el JCV podría estar implicado en el desarrollo de cáncer colorrectal, mientras que Takada ha señalado que el EBV puede contribuir a mantener el fenotipo maligno en 10% de los casos de carcinoma gástrico.⁸⁸ Adicionalmente, otros investigadores postulan que un virus homólogo al virus del tumor mamario de ratón y otros, como el HPV y EBV pueden actuar como cofactores con la dieta, estrógenos y otras hormonas en la iniciación y promoción de algunos tipos de cáncer de mama en mujeres genéticamente susceptibles.⁸⁹ Ludwik Gross ha analizado el hecho de que la mayoría de los tumores y leucemias en diversos animales han sido transmitidos por virus y se pregunta si los humanos podríamos ser tan diferentes y especiales para diferenciarnos en este aspecto del resto de las especies vivientes. Él asume que las enfermedades neoplásicas pueden ser causadas por virus, no sólo en los animales, sino también en humanos y

concluye que tentativamente los virus oncogénicos probablemente representan una infección muy vieja y latente, transmitida de una generación a otra por milenios. Estos virus permanecerían en la mayoría de los casos sumergidos, invisibles e irreconocibles, excepto por el desarrollo ocasional de cáncer o leucemias en algunos de sus portadores.⁹⁰ Por otra parte, zur Hausen (2001) piensa en la posibilidad de que virus oncogénicos de origen animal, aunque no sean capaces de replicarse en el humano, sí puedan inducir proliferación celular y estar relacionados con tumores que actualmente no son atribuidos a virus.⁹¹ Este potencial riesgo se estaría adquiriendo al manejar y preparar productos de origen animal. Sin embargo, esto aún no se ha comprobado. De tal manera no es irracional pensar que en un futuro se incrementará la cantidad de neoplasias en las cuales se acepte la participación de un virus. Lo anterior puede ser posible sobre todo si recordamos que hace tan sólo 20 años aún se dudaba de la participación de los virus en la génesis de las neoplasias malignas en humanos.

No hay duda que el conocer con claridad la etiopatogenia de los tumores causados por virus, brinda la oportunidad de poder combatirlos de igual manera que a los agentes infecciosos. Grandes esfuerzos ya son dirigidos para disminuir la incidencia de estas neoplasias mediante la prevención de la infección inicial o mediante la creación de vacunas. Ejemplos de ello son el uso masivo de la vacuna contra el HBV para prevenir el CHC junto con la cirrosis,⁹² o las investigaciones para desarrollar vacunas contra el HPV o el HTLV-1 para prevenir el CaCU y la LCT.^{93,94} Actualmente también se están realizando estudios enfocados a determinar variaciones genéticas específicas en los portadores o en los virus que incrementen el riesgo de desarrollar neoplasia.^{95,96} Así pues en un futuro es probable que se logre identificar molecularmente a los portadores que están en un riesgo real y muy elevado de desarrollar una neoplasia por su constitución genética, con lo cual se podría justificar una intervención profiláctica en estos portadores aun cuando estén asintomáticos.

En cuanto a la diseminación de los virus a través del mundo, debido al intercambio de personas entre distintas regiones, el HTLV-1 probablemente ya no sea sólo un problema de zonas endémicas. En Latinoamérica este virus está presente en países como Brasil, Chile, Colombia, Perú, Uruguay y Argentina. Por lo anterior Gotuzo y cols. han señalado que en Latinoamérica la detección del HTLV-1 comienza a ser necesaria en donadores e individuos con sospecha clínica para evitar la diseminación,^{97,98} sobre

todo si tomamos en cuenta que los primeros casos de enfermedad aparecerían muchos años después de que el HTLV-1 entrara en contacto por primera vez en una población.

CONCLUSIONES

Finalmente es importante remarcar que el cáncer es una enfermedad multifactorial y que diversos factores, tanto ambientales como propios del huésped pueden influir en su desarrollo. Por tal motivo debe quedar claro que el hecho de tener una infección con un virus oncogénico no equivale al desarrollo forzoso de cáncer y que otros factores ambientales, nutricionales o generadores de inmunodeficiencia junto con la susceptibilidad genética de los individuos juegan un papel determinante.

REFERENCIAS

1. Rous P. A transmissible avian neoplasm. (Sarcoma of the common fowl) by Peyton Rous, M.D., *Experimental Medicine for Sept. 1, 1910*, vol. 12, pp.696-705. *J Exp Med* 1979; 150: 738-3.
2. Epstein MA. Reflections on Epstein-Barr virus: some recently resolved old uncertainties. *J Infect* 2001; 43: 111-15.
3. zur Hausen H. Viruses in human cancers. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1878-85.
4. Lewin B. Oncogenes and cancer. In: Genes VII. Oxford: Oxford University Press; 2000, p. 875-912.
5. zur Hausen H. Viruses in human cancers. *Science* 1991; 254: 1167-73.
6. Niederman JC. Infectious mononucleosis: observations on transmission. *Yale J Biol Med* 1982; 55: 259-64.
7. Haque T, Thomas JA, Falk KI, Parratt R, Hunt BJ, Yacoub M, Crawford DH. Transmission of donor Epstein-Barr virus (EBV) in transplanted organs causes lymphoproliferative disease in EBV-seronegative recipients. *J Gen Virol* 1996; 77: 1169-72.
8. Maddrey WC. Hepatitis B-an important public health issue. *Clin Lab* 2001; 47: 51-5.
9. Tanaka J. Hepatitis B epidemiology in Latin America. *Vaccine* 2000; 18(Suppl. 1): S17-S19.
10. Ladron-de Guevara L, Gomez N, Vazquez-Cantarell M, Garcia-Mendez S, Di Silvio M. Prevalencia y factores de riesgo para hepatitis C en donadores de sangre. *Rev Gastroenterol Mex* 2002; 67: 11-16.
11. Alvarez-Munoz MT, Vences-Aviles MA, Damacio L, Vazquez-Rosales G, Torres J, Gonzalez-Bravo F, Munoz O. Hepatitis C virus RNA (HCV-RNA) in blood donors and family members seropositive for anti-HCV antibodies. *Arch Med Res* 2001; 32: 442-5.
12. Ayala Gaytan JJ, Guerra Avalos FJ, Mora Brondo P, Casillas Romo A. Prevalence of viral markers for hepatitis B, C and human immunodeficiency virus in volunteer blood donors in Northeast Mexico. *Rev Gastroenterol Mex* 1997; 62: 250-3.
13. Pita-Ramirez L, Torres-Ortiz GE. Prevalence of viral antibodies and syphilis serology in blood donors from a hospital. *Rev Invest Clin* 1997; 49: 475-80.
14. Mendez-Sanchez N, Baptista-Gonzalez H, Sanchez-Gomez RH, Bordes-Aznar J, Uribe-Esquivel M. The prevalence of hepatitis

- B and C in blood donors in a 3rd-level hospital of Mexico City. *Sal Pub Mex* 2000; 42: 174-7.
15. Ceci O, Margiotta M, Marelllo F, Francavilla R, Loizzi P, Francavilla A, Mautone A, Impedovo L, Ierardi E, Mastroianni M, Bettocchi S, Selvaggi L. Vertical transmission of hepatitis C virus in a cohort of 2,447 HIV-seronegative pregnant women: a 24-month prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 570-5.
 16. Frega A, Cenci M, Stentella P, Cipriano L, De Ioris A, Alderisio M, Vecchione A. Human papillomavirus in virgins and behaviour at risk. *Cancer Lett* 2003; 194: 21-4.
 17. Poiesz BJ, Papsidero LD, Ehrlich G, Sherman M, Dube S, Poiesz M, Dillon K, Ruscetti FW, Slamon D, Fang C, Williams A, Duggan D, Glaser J, Gottlieb A, Goldberg J, Ratner L, Phillips P, Han T, Friedman-Kien A, Siegal F, Rai K, Sawitsky A, Sheremata LW, Dosik H, Cunningham C, Montagna R. Prevalence of HTLV-I-associated T-cell lymphoma. *Am J Hematol* 2001; 66: 32-8.
 18. Flores-Castañeda MS, Salinas-Carmona MC, Leal-Gonzalez C, Yanez-Rodriguez A, Trejo-Avila LM. Antibodies against human T-cell lymphotropic viruses in subjects at high risk for HIV in Monterrey. *Rev Invest Clin* 1992; 44: 37-41.
 19. Edlich RF, Arnette JA, Williams FM. Global epidemic of human T-cell lymphotropic virus type-I (HTLV-I). *J Emerg Med* 2000; 18: 109-19.
 20. Chatlynne LG, Ablashi DV. Seroepidemiology of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV). *Semin Cancer Biol* 1999; 9: 175-85.
 21. Sosa C, Benetucci J, Hanna C, Sieczkowski L, Deluchi G, Canizal AM, Mantina H, Klaskala W, Baum M, Wood C. Human herpesvirus 8 can be transmitted through blood in drug addicts. *Medicina* 2001; 61: 291-4.
 22. Atkinson J, Edlin BR, Engels EA, Kral AH, Seal K, Gamache CJ, Whitby D, O'Brien TR. Seroprevalence of human herpesvirus 8 among injection drug users in San Francisco. *J Infect Dis* 2003; 187: 974-81.
 23. Pauk J, Huang ML, Brodie SJ, Wald A, Koelle DM, Schacker T, Celum C, Selke S, Corey L. Mucosal shedding of human herpesvirus 8 in men. *N Engl J Med* 2000; 343: 1369-77.
 24. Klussmann JP, Muller A, Wagner M, Guntinas-Lichius O, Jungheulsing M, Sloots T, Ablashi DV, Krueger GR. Human herpesvirus type 8 in salivary gland tumors. *J Clin Virol* 2000; 16: 239-46.
 25. Tosato G, Taga K, Angiolillo AL, Sgadari C. Epstein-Barr virus as an agent of haematological disease. *Baillieres Clin Haematol* 1995; 8: 165-99.
 26. Blaho JA, Aaronson SA. Convicting a human tumor virus: Guilt by association? *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 7484-9.
 27. Goldenberg D, Golz A, Netzer A, Rosenblatt E, Rachmiel A, Goldenberg RF, Joachims HZ. Epstein-Barr virus and cancers of the head and neck. *Am J Otolaryngol* 2001; 22: 197-205.
 28. Niedobitek G, Meru N, Delecluse HJ. Epstein-Barr virus infection and human malignancies. *Int J Exp Pathol* 2001; 82: 149-70.
 29. Kulwichit W, Edwards RH, Davenport EM, Baskar JF, Godfrey V, Raab-Traub N. Expression of the Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 induces B cell lymphoma in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 11963-8.
 30. Kitchingman GR, Rooney C. Cytotoxic T cells and immunotherapy. *Pediatr Radiol* 1998; 28: 489-91.
 31. Maeda M. Human T lymphotropic virus type-I (HTLV-I) immortalizes human T cells in vitro-its implication in the pathogenesis of adult T cell leukemia (ATL). *Hum Cell* 1992; 5: 70-8.
 32. Arisawa K, Soda M, Endo S, Kurokawa K, Katamine S, Shimokawa I, Koba T, Takahashi T, Saito H, Doi H, Shirahama S. Evaluation of adult T-cell leukemia/lymphoma incidence and its impact on non-Hodgkin lymphoma incidence in southwestern Japan. *Int J Cancer* 2000; 85: 319-24.
 33. Georges SA, Giebler HA, Cole PA, Luger K, Laybourn PJ, Nyborg JK. Tax recruitment of CBP/p300, via the KIX domain, reveals a potent requirement for acetyltransferase activity that is chromatin dependent and histone tail independent. *Mol Cell Biol* 2003; 23: 3392-404.
 34. Terashima A, Alvarez H, Tello R, Infante R, Freedman DO, Gotuzzo E. Treatment failure in intestinal Strongyloidiasis: an indicator of HTLV-1 infection. *Int J Infect Dis* 2002; 6: 28-30.
 35. Gotuzzo E, Arango C, de Queiroz-Campos A, Isturiz RE. Human T-cell lymphotropic virus-I in Latin America. *Infect Dis Clin North Am* 2000; 14: 211-39.
 36. Wong's virology. HTLV-I. <http://virology-online.com/viruses/HTLV.htm>
 37. Maddrey WC. Hepatitis B-an important public health issue. *Clin Lab* 2001; 47: 51-5.
 38. Division of viral hepatitis. Centers for disease control and prevention. National Center for Infectious Diseases. <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/b/fact.htm>.
 39. Molmenti EP, Klintmalm GB. Hepatocellular cancer in liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001; 8: 427-34.
 40. Kato N. Molecular virology of hepatitis C virus. *Acta Med Okayama* 2001; 55: 133-59.
 41. Monto A, Wright TL. The epidemiology and prevention of hepatocellular carcinoma. *Semin Oncol* 2001; 28: 441-9.
 42. Lechmann M, Liang TJ. Vaccine development for hepatitis C. *Semin Liver Dis* 2000; 20: 211-26.
 43. Hassan MM, Hwang LY, Hatten CJ, Swaim M, Li D, Abbruzzese JL, Beasley P, Patt YZ. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology* 2002; 36: 1206-13.
 44. Arbuthnot P, Kew M. Hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma. *Int J Exp Pathol* 2001; 82: 77-100.
 45. Gnann JW Jr, Pellett PE, Jaffe HW. Human herpesvirus 8 and Kaposi's sarcoma in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2000; 30(Suppl. 1): S72-S76.
 46. Teruya-Feldstein J, Zauber P, Setsuda JE, Berman EL, Sorbara L, Raffeld M, Tosato G, Jaffe ES. Expression of human herpesvirus-8 oncogene and cytokine homologues in an HIV-seronegative patient with multicentric Castleman's disease and primary effusion lymphoma. *Lab Invest* 1998; 78: 1637-42.
 47. Cesarman E, Knowles DM. The role of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV/HHV-8) in lymphoproliferative diseases. *Semin Cancer Biol* 1999; 9: 165-74.
 48. Choi J, Means RE, Damania B, Jung JU. Molecular piracy of Kaposi's sarcoma associated herpesvirus. *Cytokine Growth Factor Rev* 2001; 12: 245-57.
 49. Pfrommer C, Tebbe B, Tidona CA, Wolfer U, Krengel S, Zeichardt H, Zouboulis CC, Orfanos CE. Progressive HHV-8-positive classic Kaposi's sarcoma: rapid response to interferon alpha-2a but persistence of HHV-8 DNA sequences in lesional skin. *Br J Dermatol* 1998; 139: 516-19.
 50. Luppi M, Barozzi P, Rasini V, Riva G, Re A, Rossi G, Setti G, Sandrini S, Facchetti F, Torelli G. Severe pancytopenia and hemophagocytosis after HHV-8 primary infection in a renal transplant patient successfully treated with foscarnet. *Transplantation* 2002; 74: 131-2.
 51. Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, Schiffman MH, Moreno V, Kurman R, Shah KV. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 796-802.
 52. Sudbo J. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2001; 345: 376-7.

53. zur Hausen H. Human papillomaviruses in the pathogenesis of anogenital cancer. *Virology* 1991; 184: 9-13.
54. Popescu NC, DiPaolo JA. Integration of human papillomavirus 16 DNA and genomic rearrangements in immortalized human keratinocyte lines. *Cancer Res* 1990; 50: 1316-23.
55. Arends MJ, Buckley CH, Wells M. Aetiology, pathogenesis, and pathology of cervical neoplasia. *J Clin Pathol* 1998; 51: 96-103.
56. von Knebel Doeberitz M, Rittmuller C, Aengeneyndt F, Jansen-Durr P, Spitkovsky D. Reversible repression of papillomavirus oncogene expression in cervical carcinoma cells: consequences for the phenotype and E6-p53 and E7-pRB interactions. *J Virol* 1994; 68: 2811-82.
57. Syrjänen K, Syrjänen S. Molecular biology of papillomaviruses. In: Papillomavirus, infections in human pathology. New York: John Wiley & Sons, LTD; 2000, p. 11-51.
58. Stoppler H, Hartmann DP, Sherman L, Schlegel R. The human papillomavirus type 16 E6 and E7 oncoproteins dissociate cellular telomerase activity from the maintenance of telomere length. *J Biol Chem* 1997; 272: 13332-7.
59. Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ. ASCCP-Sponsored Consensus Conference. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 2002; 287: 2120-9.
60. Sanchez-Prieto R, de Alava E, Palomino T, Guinea J, Fernandez V, Cebrian S, Lleónart M, Cabello P, Martín P, San Roman C, Bornstein R, Pardo J, Martínez A, Diaz-Espada F, Barrios Y, Ramon y Cajal S. An association between viral genes and human oncogenic alterations: the adenovirus E1A induces the Ewing tumor fusion transcript EWS-FLI1. *Nat Med* 1999; 5: 1076-9.
61. Kovar H, Fallaux FJ, Pribill I, Jugovic D, Bartl S, Ambros PF, Aryee DN, Wiegant JC, Hoeben RC. Adenovirus E1A does not induce the Ewing tumor-associated gene fusion EWS-FLI1. *Cancer Res* 2000; 60: 1557-60.
62. National Immunization Program, CDC, simian virus 40 (SV40), polio vaccine, and cancer. <http://www.cdc.gov/nip/vacsafe/concerns/cancer/sv40-polio-cancer-facts.htm>
63. Butel JS, Jafar S, Wong C, Arrington AS, Opekun AR, Finegold MJ, Adam E. Evidence of SV40 infections in hospitalized children. *Hum Pathol* 1999; 30: 1496-502.
64. Jasani B, Cristaudo A, Emri SA, Gazdar AF, Gibbs A, Krynska B, Miller C, Mutti L, Radu C, Tognon M, Procopio A. Association of SV40 with human tumours. *Semin Cancer Biol* 2001; 11: 49-61.
65. Elsner C, Dorries K. Evidence of human polyomavirus BK and JC infection in normal brain tissue. *Virology* 1992; 191: 72-80.
66. Taguchi F, Kajioaka J, Miyamura T. Prevalence rate and age of acquisition of antibodies against JC virus and BK virus in human sera. *Microbiol Immunol* 1982; 26: 1057-64.
67. Replogue MD, Storch GA, Clifford DB. Bk virus: a clinical review. *Clin Infect Dis* 2000; 33: 191-202.
68. Del Valle L, Gordon J, Assimakopoulou M, Enam S, Geddes JF, Varakis JN, Katsetos CD, Croul S, Khalili K. Detection of JC virus DNA sequences and expression of the viral regulatory protein T-antigen in tumors of the central nervous system. *Cancer Res* 2001; 61: 4287-293.
69. MacKenzie J, Perry J, Ford AM, Jarrett RF, Greaves M. JC and BK virus sequences are not detectable in leukaemic samples from children with common acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer* 1999; 81: 898-9.
70. Krynska B, Del Valle L, Croul S, Gordon J, Katsetos CD, Carbone M, Giordano A, Khalili K. Detection of human neurotropic JC virus DNA sequence and expression of the viral oncogenic protein in pediatric medulloblastomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 11519-24.
71. Laghi L, Randolph AE, Chauhan DP, Marra G, Major EO, Neel JV, Boland CR. JC virus DNA is present in the mucosa of the human colon and in colorectal cancers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 7484-9.
72. Leung AY, Suen CK, Lie AK, Liang RH, Yuen KY, Kwong YL. Quantification of polyoma BK viruria in hemorrhagic cystitis complicating bone marrow transplantation. *Blood* 2001; 98: 1971-8.
73. Bratt G, Hammarin AL, Grandien M, Hedquist BG, Nennesmo I, Sundelin B, Seregard S. BK virus as the cause of meningoencephalitis, retinitis and nephritis in a patient with AIDS. *AIDS* 1999; 13: 1071-5.
74. Flaegstad T, Andresen PA, Johnsen JI, Asomani SK, Jorgensen GE, Vignarajan S, Kjuul A, Kogner P, Traavik T. A possible contributory role of BK virus infection in neuroblastoma development. *Cancer Res* 1999; 59: 1160-3.
75. Rabkin CS, Biggar RJ, Horm JW. Increasing incidence of cancers associated with the human immunodeficiency virus epidemic. *Int J Cancer* 1991; 47: 692-6.
76. Spano JP, Atlan D, Breau JL, Farge D. AIDS and non-AIDS-related malignancies: a new vexing challenge in HIV-positive patients. Part I: Kaposi's sarcoma, non-Hodgkin's lymphoma, and Hodgkin's lymphoma. *Eur J Intern Med* 2002; 13: 170-9.
77. Mohar A, Volkow P, Sanchez-Mejorada G, Sada E, Soto JL, Perez F, Ruiz-Palacios G, Ponce-de Leon S. AIDS and neoplasms in Mexico. *Sal Pub Mex* 1995; 37: 533-8.
78. Frisch M, Biggar RJ, Engels EA, Goedert JJ; AIDS-Cancer Match Registry Study Group. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *JAMA* 2001; 285: 1736-45.
79. Remick SC. Non-AIDS-defining cancers. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10: 1203-13.
80. Wistuba II, Behrens C, Gazdar AF. Pathogenesis of non-AIDS-defining cancers: a review. *AIDS Patient Care STDS* 1999; 13: 415-26.
81. Katariya K, Thurer RJ. Thoracic malignancies associated with AIDS. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 12: 148-153.
82. Smith C, Lilly S, Mann KP, Livingston E, Myers S, Lysterly HK, Miralles GD. AIDS-related malignancies. *Ann Med* 1998; 30: 323-44.
83. Dal Maso L, Serraino D, Franceschi S. Epidemiology of AIDS-related tumours in developed and developing countries. *Eur J Cancer* 2001; 37: 1188-201.
84. Nasti G, Vaccher E, Errante D, Tirelli U. Malignant tumors and AIDS. *Biomed Pharmacother* 1997; 51: 243-51.
85. Gates AE, Kaplan LD. AIDS malignancies in the era of highly active antiretroviral therapy. *Oncology* 2002; 16: 441-451, 456, 459.
86. Goedert JJ, Cote TR, Virgo P, Scoppa SM, Kingma DW, Gail MH, Jaffe ES, Biggar RJ. Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. *Lancet* 1998; 351: 1833-9.
87. Clarke B, Chetty R. Postmodern cancer: the role of human immunodeficiency virus in uterine cervical cancer. *Mol Pathol* 2002; 55: 19-24.
88. Takada K. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma. *Mol Pathol* 2000; 53: 255-61.
89. Lawson JS, Tran D, Rawlinson WD. From Bittner to Barr: a viral, diet and hormone breast cancer aetiology hypothesis. *Breast Cancer Res* 2001; 3: 81-5.
90. Gross L. The role of viruses in the etiology of cancer and leukemia in animals and in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 4237-8.
91. zur Hausen H. Proliferation-inducing viruses in non-permissive systems as possible causes of human cancers. *Lancet* 2001; 357(9253): 381-4.
92. Monto A, Wright TL. The epidemiology and prevention of hepatocellular carcinoma. *Semin Oncol* 2001; 28: 441-9.

93. Ohashi T, Hanabuchi S, Kato H, Tateno H, Takemura F, Tsukahara T, Koya Y, Hasegawa A, Masuda T, Kannagi M. Prevention of adult T-cell leukemia-like lymphoproliferative disease in rats by adoptively transferred T cells from a donor immunized with human T-cell leukemia virus type 1 Tax-coding DNA vaccine. *J Virol* 2000; 74: 9610-16.
94. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, Chiacchierini LM, Jansen KU. Proof of principle study investigators. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002; 347: 1645-51.
95. Engelbrecht S, Treurnicht FK, Schneider JW, Jordaan HF, Steytler JG, Wranz PA, van Rensburg EJ. Detection of human herpes virus 8 DNA and sequence polymorphism in classical, epidemic, and iatrogenic Kaposi's sarcoma in South Africa. *J Med Virol* 1997; 52: 168-72.
96. Tsukasaki K, Miller CW, Kubota T, Takeuchi S, Fujimoto T, Ikeda S, Tomonaga M, Koeffler HP. Tumor necrosis factor alpha polymorphism associated with increased susceptibility to development of adult T-cell leukemia/lymphoma in human T-lymphotropic virus type 1 carriers. *Cancer Res* 2001; 61: 3770-4.
97. Gioseffi ON, Nucifora E, Fantl D, Dufour C, Milone J, Di Paolo H. Adult HTLV-I positive leukemia-lymphoma in Argentina. *Sangre* 1995; 40: 421-4.
98. Gotuzzo E, Arango C, de Queiroz-Campos A, Isturiz RE. Human T-cell lymphotropic virus-I in Latin America. *Infect Dis Clin North Am* 2000; 14: 211-39.

Reimpresos:

Dra. Rocío Ortiz-López

Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina.
 Universidad Autónoma de Nuevo León.
 Av. F. I. Madero y Dr. Aguirre Pequeño.
 Colonia Mitras Centro.
 64460, Monterrey, NL.
 Tel.: (81) 8329-4174
 Fax: (81) 8333-7747
 Correo electrónico: rortiz@fm.uanl.mx

Recibido el 7 de noviembre de 2002.

Aceptado el 24 de febrero de 2004.