

# LOS VIRUS COMO DETONANTE ONCOGÉNICO

## THE VIRUSES AS ONCOGENIC DETONANT

JJael López-Martínez,<sup>1\*</sup> María del Pilar Gabriel-De la Torre,<sup>2</sup> Cristian Cruz-Ochoa,<sup>3</sup>  
Lucía Martínez-Martínez<sup>4</sup> y Miguel Ángel Mayoral-Chávez<sup>5</sup>

Fecha de recepción: 30 de noviembre de 2016

Fecha de aceptación: 30 de agosto de 2017

**Resumen** - Los virus son patógenos intracelulares que se reproducen dentro de una célula utilizando la maquinaria de la misma para obtener más partículas virales. La replicación viral puede afectar genes celulares normales del hospedador, modulando así las vías de señalización que controlan la proliferación, diferenciación, muerte celular, integridad genómica y el reconocimiento mediado por el sistema inmune. Aproximadamente 20% de los cánceres en humanos son causados por virus, conocidos como virus oncogénicos.

El fenómeno que lleva de una infección básica viral a la tumorigénesis es largo, debido a la participación de factores como la complicación inmunitaria, mutaciones celulares y la exposición a otros agentes cancerosos. El virus de Epstein-Barr (EBV), sarcoma de Kaposi- asociado a herpes, también conocido como Herpes virus tipo 8 (HHV-8), virus de papiloma humano (HPV), el virus de la hepatitis B (HBV), el de la hepatitis C (HCV) y el virus linfotrópico humano de células T tipo 1 (HTLV-1) están involucrados con el desarrollo de cáncer en humanos.



**Palabras clave:**

Oncogénesis, virus, oncogenes, genes supresores tumorales.

**Abstract** - Viruses are intracellular pathogens, which are replicated within a cell, using their own machinery to generate more viral particles. Viral replication can affect normal host cell genes, thereby modulating signaling pathways that control cell proliferation, differentiation, and death; genomic integrity, and immune-mediated recognition. Viruses, known as oncogenic viruses, cause about 20% of human cancers.

The phenomenon of a basic viral infection to tumorigenesis is long due to the involvement of several factors, such as immune complications, cellular mutations, and exposure to other cancer agents. Epstein-Barr virus (EBV), Kaposi's sarcoma-associated with herpes, also known as type-8 Herpes virus (HHV-8), human papillomaviruses (HPV), hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV) and type-1 human T-cell lymphotropic virus (HTLV-1) are involved in the development of humans cancers.



**Keywords:**

Oncogenesis, viruses, oncogenes, tumor suppressor genes.

<sup>1</sup> Cátedra Conacyt-Facultad de Medicina y Cirugía UABJO. Centro de investigaciones UNAM-UABJO. Correo electrónico: atorresri@conacyt.mx

La oncogénesis es una transformación celular hereditaria que da como resultado el cáncer y puede asociarse a la presencia de ciertos virus conocidos como oncogénicos, los cuales pueden dividirse en distintos grupos, según su material genético de ADN o de ARN. A su vez, los virus de ADN se clasifican en virus de ADN bicatenario y virus de ADN monocatenario. Por su parte, los virus de ARN se pueden catalogar en virus de ARN monocatenario con sentido positivo, virus de ARN bicatenario con sentido negativo, virus de ARN monocatenario retrotranscrito y virus de ARN bicatenario retrotranscrito (Sxevik, 2012; Zheng, 2010).

Existe un grupo de virus que se asocia al desarrollo de cáncer, tales como el de Epstein-Barr (EBV), sarcoma de Kaposi- asociado a herpes, también conocido como Herpes virus tipo 8 (HHV-8), virus de papiloma humano (HPV), el virus de la hepatitis B (HBV), el virus de la hepatitis C (HCV) y el virus linfotrópico humano de células T tipo 1 (HTLV-1), entre otros (Bouvard, Baan, Straif, Grosse, Secretan, El Ghissassi, Benbrahim, Guha, Freeman, Galichet y Coglian, 2009).

Los virus per se no son capaces de desarrollar tumores, sino que otros factores como la inflamación crónica, mutágenos y la inmunosupresión también están implicados en el desarrollo del cáncer (Parkin, 2006; Aoki, Jaffe, Chang, Jones, Teruya-Feldstein, Moore y Tosato, 1999).

De los 14 millones de casos nuevos de cáncer en el mundo en 2012, alrededor de 2.2 millones (15.4%) se atribuyeron a agentes infecciosos; la mayoría de las incidencias de cáncer asociado a infección (dos terceras partes) ocurrió en países con menor índice de desarrollo (Plummer, De Martel, Vignat, Ferlay, Bray y Franceschi, 2016).

En todo el mundo, más de 50% de las causas asociadas a cáncer son prevenibles, incluyendo las infecciosas (Colditz, Wolin y Gehlert, 2012).

### **Inflamación y virus oncogénicos**

Los virus oncogénicos tienden a establecer infecciones persistentes a largo plazo. La inflamación es parte

importante de la progresión tumoral, pues es una respuesta benéfica que comienza cuando el tejido dañado secreta sustancias químicas que inducen a la activación de las células blancas del tejido sanguíneo, mismas que segregan citoquinas que señalan la localización de las células para dividir y reconstruir el tejido dañado. Una vez que el tejido dañado es reconstruido, el proceso inflamatorio termina. Sin embargo, en los casos de inflamación crónica los procesos continúan, independientemente de si hay daño o recuperación. El incremento de daño genómico, de la síntesis de ADN, de la proliferación celular, de la interrupción de las vías de reparación del ADN, la inhibición de la apoptosis y la promoción e invasión por la angiogénesis también está asociada a la inflamación crónica y pueden facilitar la progresión tumoral (Coussens y Zena 2002; Hofseth y Ying, 2006). El uso de antiinflamatorios no esteroideos puede reducir el riesgo de padecer cáncer, o al menos modificar la conducta agresiva hacia desarrollarlo (Yan, Anderson, DeWitte y Nakada, 2006; De Groot, De Vries, Groen y De Jong, 2007).

### **Los mutágenos asociados al cáncer**

Los antecedentes genéticos, la cantidad y duración de la exposición a mutágenos presentes en el ambiente como la radiación ultravioleta (dependiente del estilo de vida), los contaminantes en el aire (como SO<sub>2</sub>, partículas de tabaco, emisiones de productos de combustión que incluyen compuestos orgánicos, óxidos de nitrógeno, partículas finas, adicionalmente el incremento de ozono, entre otros), en el suelo (herbicidas), en el agua (arsénico, cloración) y en la comida pueden ser causantes de cáncer. Comprender cómo estos factores y cómo al estar expuestos a ellos conduce al desarrollo de la enfermedad es posible que ayude a prevenirla (Stewart, 2008; Boffettay Nyberg, 2003).

### **El sistema inmune y los tumores**

Los tumores no solamente pueden sobrevivir y diseminarse, también pueden imitar algunas vías de señalización del sistema inmune para propagar las

condiciones que favorecen la tolerancia de éste hacia ellos. La tolerancia a antígenos tumorales puede ocurrir debido a su persistencia, a la baja regulación del complejo mayor histocompatibilidad o a la presencia de células T reguladoras antígeno específicos (Zou, 2005; Ghirelli y Hagemann, 2013).

## Oncogenes virales

Los oncogenes virales desempeñan un papel crucial en la proliferación descontrolada de las células del hospedador y codifican para la síntesis de proteínas virales que conducen a la transformación (Judson, 1994).

Los protooncogenes de la célula son contrarios a los oncogenes virales, los cuales son convertidos a un estado oncogénico por mutaciones somáticas (Croce, 2008). Dichas mutaciones somáticas en el genoma celular pueden incluir distintas clases de cambios de secuencias, de las que éstas incluyen sustitución por una o varias bases, inserciones o deleciones de pequeños o largos segmentos; la ruptura de ADN del genoma genera un incremento del número de copias de genes (amplificación de genes) o su reducción, resultando en la completa ausencia de secuencias de ADN (Litwin, Clarke, Dean y Wentzensen, 2017).

Los oncogenes persistentemente luchan con los genes supresores tumorales (protegen al ADN y controlan las actividades celulares), pero en el caso del desarrollo del cáncer, estos últimos pierden la lucha o los oncogenes virales prevalecen, causando inactivación de los genes supresores de tumores (Yokota, 2000).

La mayoría de los virus oncogénicos en humanos codifican para proteínas que específicamente tienen como objetivo genes que codifican para proteínas celulares que controlan la progresión del ciclo celular y la apoptosis; por ejemplo, p53 y la proteína del retinoblastoma pRb, lo que conduce a una pérdida significativa de la supresión tumoral y al desarrollo del cáncer (Levine, 2009; Shackelford y Pagano, 2004).

El cáncer asociado a virus es ocasionado por la presencia de oncogenes virales (v-onc), activación de

protooncogenes celulares, transformaciones celulares, desregulación del ciclo celular e inactivación de supresores tumorales. Los oncogenes virales derivan de los protooncogenes celulares; los productos de los oncogenes pueden ser clasificados como factores de crecimiento, receptores para factores de crecimiento, factores de transcripción, transductores de señales y reguladores de la apoptosis. Tanto los oncogenes celulares como los virales están vinculados a la aparición del cáncer (Croce, 2008).

Los virus pueden causar metilación del genoma de la célula hospedadora, conduciendo al silenciamiento de genes del genoma; también tienen la capacidad de alterar la actividad de las proteínas conocidas como histonas, remodelando la cromatina (Fraga y Esteller, 2005).

Un paso fundamental para la transformación oncogénica es que los virus integran su información genética en el material genético de la célula hospedadora, causando mutaciones, rearrreglos cromosómicos y falla en el control de la división celular, interfiriendo con las vías de señalización mitóticas y el proceso del ciclo celular.

La transformación, más allá de hacerlas inmortales, las pone en un estado de crecimiento indefinido. Los virus de ADN insertan directamente su genoma en el de la célula hospedadora, causando neoplasias; mientras que los virus de ARN tienen que sintetizar ADN mediante transcripción inversa antes de realizar esa misma operación. La interrupción de la regulación del metabolismo a través de la integración del genoma viral en el genoma hospedero es el motivo principal de la transformación (Emmett, Dove, Mahoney, Wurm y Hiscox, 2005).

## El ciclo celular y la apoptosis

El ciclo celular está compuesto por una serie de eventos estrictamente regulados por factores internos y externos, e incluye puntos de control que aseguran su progreso normal. Varias proteínas controlan la transición de una fase a la siguiente durante el ciclo celular, las principales son las ciclinas y las cinasas,

dependientes de ciclinas (CDK), las cuales regulan de manera positiva el avance del ciclo celular. Dicho ciclo también está regulado de manera negativa por los inhibidores de los complejos CDK-ciclina (CDKi), de esta manera se asegura que la replicación y la segregación cromosómica se lleven a cabo correctamente para mantener al organismo en homeostasis (Bagga y Bouchard, 2014).

La apoptosis es un proceso altamente selectivo, muy importante tanto en condiciones fisiológicas como patológicas; este mecanismo mantiene la homeostasis y su desregulación lleva a una ilimitada proliferación y transformación de células. En el cáncer hay una pérdida entre el balance de células muertas y las que deberían estarlo, y que no reciben las señales suficientes para hacerlo. Los virus oncogénicos inhiben de diferentes formas los procesos apoptóticos, permitiendo la propagación de las células dañadas e infectadas. Durante este proceso algunas proteínas virales pueden evadir el sistema inmune, mientras otras pueden interactuar directamente con las caspasas involucradas en la señalización apoptótica. En algunas ocasiones, los virus promueven la apoptosis, lo cual es necesario para una regulación exacta en las etapas iniciales de la infección (Fuentes-González, Contreras, Manzo y Lizano, 2013).

Los virus han desarrollado muchas estrategias para derrotar al sistema regulatorio de las células infectadas. Los virus oncogénicos incrementan o disminuyen los efectos regulatorios de las proteínas que controlan el ciclo celular y arrestan a las células mutadas en la fase del ciclo que induce replicación del ADN.

Los genes supresores tumorales protegen a las células de la transformación maligna, instruyéndolas, previniendo el crecimiento y la división celular. Las oncoproteínas virales interfieren con los genes supresores de tumores, causando desregulación del crecimiento celular y proliferación celular desmedida. El supresor tumoral p53, por ejemplo, es fundamental en la regulación de los procesos celulares, incluyendo la detención del ciclo, apoptosis y senescencia (Bauer y Helfand, 2006).

El HBV codifica para la oncoproteína antígeno-X (HBx), que bloquea la apoptosis mediada por p53. El HCV contiene una proteína no estructural, 5A (NS5A), que interfiere con la unión de p53 al ADN (Bouchard y Schneider, 2004).

La pRb es una proteína reguladora negativa del ciclo celular. La oncoproteína E7 del HPV interfiere con la unión del pRb al factor de transcripción E2F. El efecto biológico de E7 es incrementar la transcripción de proteínas asociadas a la síntesis de ADN, a la autofagia y la inhibición de la señalización mediada por interferón. El estudio molecular del cáncer vinculado a virus juega un papel relevante en el avance del conocimiento de la biología de estos procesos neoplásicos.

La oncogénesis reúne varias características muy particulares, como proliferación celular continua, desregulación energética celular, inestabilidad genómica, inducción de la angiogénesis, invasión inmune y metástasis.

## Oncovirus de ADN

Los virus de ADN son EBV, HPV, HHV-8 y MCV (polioma virus de células Merkerl) (Elgui de Oliveira, 2007). Estos oncovirus, en células permisivas, pueden replicarse viralmente, causando muerte y lisis celular, o bien, en células no permisivas integran su genoma de ADN en el genoma de la célula hospedadora. El ADN que integran estos oncovirus codifica para proteínas que pueden detener a las proteínas reguladoras del ciclo celular, principalmente al p53 y a pRb (Knudson 1971).

Las células hospedadoras transformadas expresan proteínas con posibilidad de facilitar la síntesis de ADN viral y de la propia célula.

## Virus del papiloma humano (VPH)

En 2012, de los 2.2 millones de casos nuevos de cáncer en el mundo asociados a una infección, 29.5% correspondió a infección por VPH, siendo uno de los principales agentes infecciosos relacionados con el desarrollo del cáncer. El VPH se relaciona 100% con el cáncer cervical (Plummer et al., 2016), mismo que

es la cuarta causa de muerte en mujeres alrededor del mundo y la segunda en mujeres entre los 14 y 44 años (Bailey, Chuang, DuPont, Eng, Foxhall, Merrill, Wollins y Blanke, 2016)

Estos virus tienen un genoma de ADN de doble cadena, circular, sin envoltura y su tamaño es de 8kb. Codifica para tres oncogenes: E5, E6 y E7, que regulan los procesos de transformación, dos proteínas reguladoras E1 y E2, responsables de la transcripción y la replicación, y dos proteínas estructurales L1 y L2, que componen la cápside viral (K Munger, 2002). Pertenece a la familia papillomaviridae, infecta a las células de la mucosa epitelial, provocando cáncer de células epiteliales. Se han descubierto 130 tipos de VPH, algunos de los cuales se asocian con cáncer cervical en humanos y se les conoce como virus de alto riesgo. En la infección por VPH, 90% de los casos son asintomáticos y la infección desaparece espontáneamente después de uno o dos años, se considera la enfermedad de transmisión sexual más común. Se estima que hay 0.5 millones de casos al año de cánceres vinculados a infección por VPH de alto riesgo; es el responsable de la aparición de verrugas en el cérvix uterino, boca, ano, pene y orofaringe.

Los VPH de alto riesgo VPH-16 y VPH-18 dan lugar a carcinogénesis, ya que sus oncoproteínas E6 y E7 participan promoviendo inestabilidad genómica, particularmente en células epiteliales (Duensing y Münger, 2002).

Los VPH de bajo riesgo VPH-6 y VPH-11 afectan la mucosa anogenital, provocando hiperplasia epitelial. Aproximadamente, 5% de los cánceres humanos son causados por infecciones de VPH. El comportamiento oncogénico del VPH se vincula con varias mutaciones de genes, incluyendo p53, IL-10, receptor del ácido retinoico y antígenos leucocitarios humanos (Madkan, Cook-Norris, Steadman, Arora, Mendoza y Tyring, 2007).

Desde su descubrimiento, en 1907, se han tomado medidas para evitar el desarrollo de cáncer asociado a VPH. La prueba de rutina, el papanicolaou, proporciona información acerca de la infección por VPH y el

surgimiento de cáncer cervical. Más recientemente se han formulado las vacunas contra VPH de alto riesgo (VPH18 y VPH16), las cuales son altamente efectivas (Lowy y Schiller, 2012).

## Virus de Epstein Bar (EBV)

El EBV, también conocido como herpes virus humano-4 (HHV-4), es un virus grande de ADN de doble cadena, que infecta linfocitos B y células epiteliales.

En el mundo, más de 95% de la población está infectada con EBV, que usualmente ocurre en la infancia, siendo asintomático. En la adolescencia, la infección por EBV se asocia a la mononucleosis infecciosa. En el caso de la infección por EBV en adultos, en algunos casos relaciona con el linfoma tipo no Hodgking, linfoma de Burkitt, carcinoma gástrico y linfoma de células T (Iizasa, 2012; Cho, 2016).

El genoma del EBV puede existir en dos estados diferentes dentro de las células hospedadoras, lítico y de latencia; ambas fases del ciclo de reproducción del EBV se asocian con enfermedad. El EBV puede immortalizar a los linfocitos B y conducir al establecimiento de carcinogénesis. El genoma viral codifica para proteínas de latencia de membrana-1 (LMP-1), que tiene un alto potencial oncogénico, los múltiples dominios carboxi-terminales de LMP-1 imitan al receptor CD40, de la familia de necrosis tumoral, e inducen varias vías de señalización de transducción de señal que resultan en proliferación celular. A través de NF- $\kappa$ B provee señales de supervivencia a los miembros de la familia Bcl-2, también regula la expresión de numerosas proteínas antiapoptóticas y del factor de crecimiento de fibroblastos-2 (Young, 2004; Rowe, Peng-Pilon, Huen, Hardy, Croom-Carter, Lundgren y Rickinson, 1994).

El genoma del EBV codifica para un RNA pequeño (EBER) que provoca hipermetilación y amplificación del gen de la Janus quinasa-2 (Genitsch, Novotny, Seiler, Kröll, Walch y Langer, 2015). En algunos pacientes, la infección por EBV conduce a un estado de latencia que libera algunas proteínas, como el antígeno nuclear del EBV-1 (EBNA-1), LMP-1. EBNA-1 es una proteína

que se expresa en todos los tipos de cáncer asociado a EBV, ayuda a mantener la forma episomal del virus, la replicación y la transformación. Asimismo, lleva a inestabilidad genómica, actuando como un oncogén (Gruhne, Sompallae, Marescotti, Kamranvar, Gastaldello y Masucci, 2009).

La expresión de EBNA-2 induce la desregulación del protooncogen c-myc, causando así un incremento de la proliferación celular.

### **Virus de hepatitis B (HBV)**

Los virus de la HBV tienen un genoma circular de ADN, parcialmente de doble cadena, con cuatro marcos de lectura abierto (ORF's) que codifican para la envoltura (pre S/S), core (pre C/C), la polimerasa y la proteína X (Seeger y Mason, 2000).

Como los retrovirus, la replicación del HBV es dependiente de una transcripción reversa; pero a diferencia de los retrovirus, la integración de su genoma en la célula hospedadora no es necesaria para la replicación viral y le permite ser resistente. Sin embargo, la integración del genoma viral al genoma de la célula hospedadora es un prerrequisito necesario para la progresión a la malignidad. Los eventos de integración del genoma viral originan delecciones cromosomales y transposiciones de las secuencias del cromosoma viral, además de inestabilidad genómica, así como la activación de protooncogenes, y son causa de carcinoma hepatocelular (HCC). El HBV es altamente contagioso, puede transmitirse por vía parenteral, sexual, sanguínea, perinatal y percutánea. La infección por HBV generalmente es asintomática en adultos, mientras que en neonatos, niños y jóvenes puede llegar a ser crónica (Tamori, Yamanishi, Kawashima, Kanehisa, Enomoto, Tanaka, Kubo, Shiomi y Nishiguchi, 2005).

De acuerdo con los datos provistos por la Organización Mundial de la Salud, alrededor de 2 millones de personas en la Tierra han sido infectadas con este virus y 350 millones de ellas

viven con infección crónica asociada a HBV. Éste es el mayor factor etiológico para desarrollar HCC, de 15 a 40% de los individuos infectados con hepatitis crónica activa pueden padecer cirrosis, falla hepática o HCC (Lok, 2004).

El virus de HBV, al integrar su genoma en la célula hospedadora, causa mutaciones que aceleran la inflamación del hígado. Su mecanismo patológico aún no se encuentra completamente comprendido; ninguna de las proteínas del HBV se ha relacionado directamente con la actividad oncogénica (Guidotti y Chisari, 2006).

El desarrollo de carcinogénesis relacionado con HBV se acelera por la exposición a carcinógenos ambientales, como la aflatoxina B, humo de cigarro y alcohol. La hepatitis crónica activa se caracteriza por necrosis de las células del hígado, inflamación y fibrosis, y se cree que el resultado de la cirrosis eventualmente tiene la capacidad de llevar al desarrollo del HCC, debido a la rápida regeneración de los hepatocitos, seguido de la constante necrosis que puede originar la acumulación de mutaciones y la subsecuente selección de células con fenotipo carcinógeno (Kajiya, Hamasaki, Nakata, Miyazoe, Takeda, Higashi, Ohkubo, Ichikawa, Nakao, Kato y Eguchi, 2001).

HBV codifica para el antígeno X (HBx), un factor de transcripción activador de los genes de la célula hospedadora; activa específicamente ciclinas y cinasas dependientes de ciclinas, la vía JAK/STAT, estimula señales de transducción de la vía MAPK/ERK y sobrerregula la expresión de los genes c-myc, conduciendo a la carcinogénesis hepática debido a la interrupción de los genes supresores tumorales. Aunque solo HBx no puede ser el causante de la carcinogénesis, únicamente puede actuar como un inductor de HCC. HBx ocasiona supresión del p53, que promueve la inactivación de pRb y una baja regulación de los inhibidores del CDK (Chami, Ferrari, Nicotera, Paterlini-Bréchet y Rizzuto, 2003).



## Sarcoma de Kaposi- asociado a herpes o Herpes virus tipo 8 (HHV-8)

El genoma del HHV-8 es un virus de ADN de doble hebra, puede provocar infecciones líticas o latentes. Infecta a los linfocitos B, células endoteliales y monocitos. También puede causar linfoma de efusión primario (PEL), sarcoma de Kaposi (KS) y la enfermedad de Castleman (MCD). Su mecanismo de transmisión es por vía sexual o por vía parenteral (Sullivan, Dezube y Koon, 2006).

Las infecciones causadas por HHV-8 frecuentemente son asintomáticas, pero cuando infecta con el virus de la inmunodeficiencia humana-1 (HIV-1) conduce al desarrollo del KS (Ganem D., 2006).

El potencial neoplásico del HHV-8 se observa especialmente en individuos inmunocomprometidos; estudios epidemiológicos ligan al HHV-8 con oncogénesis. El HHV-8 transforma células epiteliales y se ha identificado que codifica genes responsables de la transformación, proliferación, supervivencia y transformación mediada por proteínas de latencia expresadas por el virus junto con un mecanismo paracrino que ejerce directamente o indirectamente las v-citoquinas expresadas durante la fase lítica y el receptor acoplado a proteína G.

La proteína nuclear asociada a latencia (LANA) codificada por HHV-8 participa en el mantenimiento del episoma durante el periodo de latencia, también liga el episoma al cromosoma de la célula hospedadora y une los elementos de repetición virales al genoma viral para mediar su replicación. Las interacciones entre LANA y las proteínas celulares y virales, tales como p53, pRb y quinasa glucógeno sintasa- 3b (GSK-3b), conducen a proliferación celular (Mariggiò, Koch, Zhang, Weidner-Glunde, Rückert, Kati, Santag y Schulz, 2017).

La interacción de GSK-3b incrementa los niveles de betacatenina que progresa a tumores. La inactivación de p53 y pRb impide la detención del ciclo celular y causa proliferación descontrolada (Fujimuro, Wu, ApRhys, Kajumbula, Young, , Hayward y Hayward, 2003). LANA también activa la expresión de la

transcriptasa reversa telomerasa humana, que da como resultado proliferación ilimitada (Verma, Borah y Robertson, 2004).

## Oncovirus de ARN

Entre los virus de ARN o retrovirus, el HCV y el HTLV-1 se relacionan con el desarrollo de carcinogénesis. Éstos tienen diferentes mecanismos oncogénicos, en alguno de los casos la sobreproducción de material oncogénico estimula la proliferación celular, mientras que en otros los virus integran su genoma cerca de genes que activan el crecimiento celular.

Algunos virus tienen proteína Tax que incentiva la expresión de genes celulares, promoviendo la transformación oncogénica a través de la interrupción y divisiones no controladas (Sxevik M, 2012).

## Virus de hepatitis C (HCV)

El genoma del HCV es de cadena simple de 9.6 Kb, es un virus de ARN e infecta aproximadamente a 2% de la población. La infección con HCV se asocia con hepatitis, esteatosis hepática, cirrosis y HCC (Poynard, Man-Fung, Vlad y Ching, 2003).

Se considera que el HCV tiene un papel muy importante en la generación del HCC, que es el quinto tipo de cáncer más frecuente a nivel mundial y la tercera causa de muerte (De Martel, Ferlay, Franceschi, Vignat, Bray, Forman y Plummer, 2012).

La infección por HCV se puede transmitir por transfusión sanguínea, trasplante de órganos y por fluidos de la sangre. Sus proteínas no estructurales, como NS5, pueden interrumpir las señales de control de proliferación celular. NS5A es una fosfoproteína que le confiere resistencia al interferón, incrementa la eficacia de la replicación viral y participa en el ensamble viral; NS5B es una RNA polimerasa dependiente de ARN, fundamental para la replicación del genoma de HCV. La infección por HCV causa inflamación y fibrosis que puede progresar a cirrosis y, por último, al desarrollo de cáncer. Además, las proteínas de HCV pueden inactivar a los supresores tumorales, como a p53 y pRb. El HCV

causa inestabilidad genómica (Munakata, Nakamura, Liang, Li y Lemon, 2005).

NS3 y NS5A reprimen la transcripción de p21 por modulación de la actividad de p53, mientras que NS5A causa perturbación de la regulación del ciclo celular, supresión de la respuesta inmune, inactivación de supresores tumorales y pérdida de la apoptosis, por lo tanto, interrupción de la homeostasis (McGivern y Lemon, 2009).

La infección por HCV estimula el continuo crecimiento celular y la sobreexpresión de la expresión de la telomerasa, resultando en la inmortalización de las células. El HCV también sobreexpone a las metil transferasas y bloquea la expresión de los genes supresores tumorales, con lo que da origen al HCC (Thomas DL, 2000).

### Virus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-1)

El genoma de este retrovirus, HTLV-1, es de cadena sencilla de ARN y se descubrió en adultos con leucemia de linfocitos T (Uchiyama, Yodoi, Sagawa, Takatsuki y Uchino, 1977). Es el único retrovirus conocido que se asocia directamente con neoplasias humanas. Existen en el mundo aproximadamente de 10 a 20 millones de pacientes infectados con HTLV-1 y su mecanismo preciso de patogénesis es un reto para los investigadores. La proteína Tax modula la expresión de varios genes virales y también altera las vías NF- $\kappa$ B y Akt, promoviendo la supervivencia y proliferación celular, generando inestabilidad cromosómica y silenciamiento de p53.

Tax también regula su propia expresión, reclutando metil transferasas de histonas, modificando así la cromatina. HBz, otra proteína de HTLV-1, tiene también participación en el desarrollo del fenotipo oncogénico, Tax como iniciador y HBz como parte del mantenimiento (Matsuoka y Jeang, 2007).

### Conclusión

El avance en el estudio de los virus y su función como un detonante oncogénico ha proporcionado el conocimiento del mecanismo de carcinogénesis, lo

cual resulta de vital importancia, ya que en promedio a nivel mundial 15.4% de los nuevos casos de cáncer se asocian a agentes infecciosos, entre ellos fundamentalmente al HPV, que está estrechamente relacionado al cáncer cervical, que en general es la cuarta causa de muerte en mujeres.

Los oncovirus pueden conducir al desarrollo del cáncer de distintas formas, aunque por sí mismos no son responsables del fenotipo oncogénico y es necesario considerar los factores inmunológicos y ambientales del hospedador, los cuales pueden integrar su genoma al genoma de la célula hospedadora, conduciendo así a la adquisición de infecciones crónicas y procesos inflamatorios; tienen la capacidad de producir mutaciones por inserción, delección y transposición en el genoma de la célula hospedadora, de activar la expresión de oncogenes, de interferir con los mecanismos de control de la proliferación celular, desactivando a los supresores tumorales como p53 y pRb al expresar oncoproteínas, o de inducir cambios en la regulación de protooncogenes y de los genes supresores tumorales.

### Referencias

- Aoki, Y., Jaffe, E. S., Chang, Y., Jones, K., Teruya-Feldstein, J., Moore, P. S. y Tosato, G. (1999). Angiogenesis and hematopoiesis induced by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-encoded interleukin-6. *Blood*, 93(12), 4034-4043.
- Bagga, S. y Bouchard, M. J. (2014). Cell cycle regulation during viral infection. *Methods Mol Biol.*, 1170, 165-227.
- Bailey, H. H., Chuang, L. T., DuPont, N. C., Eng, C., Foxhall, L. E., Merrill, J. K., Wollins, D. S. y Blanke, C. D. (2016). American society of clinical oncology statement: human papillomavirus vaccination for cancer prevention. *J. Clin. Oncol.*, 34(15), 1803-1812.
- Bauer, J. H. y Helfand, S. L. (2006). New tricks of an old molecule: lifespan regulation by p53. *Aging Cell.*, 5, 437-440.



- Boffetta, P. y Nyberg, F. (2003). Contribution of environmental factors to cancer risk. *Br Med Bull*, 68, 71-94.
- Bouchard, M. J. y Schneider, J. R. (2004). The enigmatic X gene of hepatitis B virus. *J. Virol.*, 78(23), 12725-12734.
- Bouvard, V., Baan, R., Straif, K., Grosse, Y., Secretan, B., El Ghissassi, F., Benbrahim-Tallaa, L., Guha, N., Freeman, C., Galichet, L. y Coglian, V. (2009). A review of human carcinogens part B: biological agents. *Lancet Oncol.*, 10(4), 321-322.
- Colditz, G. A., Wolin, K. Y. y Gehlert, S. (2012). Applying what we know to accelerate cancer prevention. *Sci. Transl. Med.*, 4, 127rv4.
- Coussens, L. M. y Zena, W. (2002). Inflammation and cancer. *Nature*, 420, 860-867.
- Croce, C. M. (2008). Oncogenes and cancer. *N Engl J Med.*, 358, 502-511.
- Chami, M., Ferrari, D., Nicotera, P., Paterlini-Bréchet, P. y Rizzuto, R. (2003). Caspase-dependent alterations of Ca<sup>2+</sup> signaling in the induction of apoptosis by hepatitis B virus X protein. *J Biol Chem.*, 278(34), 31745-31755.
- Cho, J. K. (2016). Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Carcinoma and Specific Features of the Accompanying Immune Response. *Journal of Gastric Cancer*, 16(1), 1-7.
- De Groot, D. J., De Vries, E. G., Groen, H. J. y De Jong, S. (2007). Non-steroidal anti-inflammatory drugs to potentiate chemotherapy effects: from lab to clinic. *Crit Rev Oncol Hematol.*, 61, 52-60.
- De Martel, C., Ferlay, J., Franceschi, S., Vignat, J., Bray, F., Forman, D. y Plummer, M. (2012). Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol.*, 13(6), 607-615.
- Duensing, S. y Münger, K. (2002). Human papillomaviruses and centrosome duplication errors: modeling the origins of genomic instability. *Oncogene*, 21(40), 6241-6248.
- Elgui de Oliveira, D. (2007). DNA viruses in human cancer: an integrated overview on fundamental mechanisms of viral carcinogenesis. *Cancer Lett.*, 247, 182-196.
- Emmett, S. R., Dove, B., Mahoney, L., Wurm, T. y Hiscox, J. A. (2005). The cell cycle and virus infection. *Methods Mol Biol.*, 296, 197-218.
- Fraga, M. F. y Esteller, M. (2005). Towards the human cancer epigenome: a first draft of histone modifications. *Cell Cycle*, 4, 1377-1381.
- Fuentes-González A. M., Contreras-Paredes, A., Manzo-Merino, J. y Lizano, M. (2013). The modulation of apoptosis by oncogenic viruses. *Viral J.*, 10, 182.
- Fujimuro, M., Wu, F. Y., ApRhys, C., Kajumbula, H., Young, D. B., Hayward, G. S. y Hayward S. D. (2003). A novel viral mechanism for dysregulation of b-catenin in Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus latency. *Nat Med.*, 9(3), 300-306.
- Ganem, D. (2006). KSHV infection and the pathogenesis of Kaposi's sarcoma. *Annu Rev Pathol Mech Dis*, 1, 273-296.
- Genitsch, V., Novotny, A., Seiler, C. A., Kröll, D., Walch, A. y Langer, R. (2015). Epstein-Barr virus in gastro-esophageal adenocarcinomas-single center experiences in the context of current literature. *Front Oncol*, 5, 73.
- Ghirelli, C. y Hagemann, T. (2013). Targeting immunosuppression for cancer therapy. *J Clin Invest.*, 123, 2355-2357.
- Gruhne, B., Sompallae, R., Marescotti, D., Kamranvar, S. A., Gastaldello, S. y Masucci, M. G. (2009). The Epstein-Barr virus nuclear antigen-1 promotes genomic instability via induction of reactive oxygen species. *Proc Natl Acad Sci USA*, 106(7), 2313-2318.
- Guidotti, L. G. y Chisari, F. V. (2006). Immunobiology and pathogenesis of viral hepatitis. *Annu Rev Pathol Mech Dis.*, 1, 23-61.
- Hofseth, L. J. y Ying, L. (2006). Identifying and defusing weapons of mass inflammation in carcinogenesis. *Biochim Biophys Acta*, 1765, 74-84.
- Iizasa, H. N. (2012). Epstein-Barr Virus (EBV)-associated Gastric Carcinoma. *Viruses*, 4(12), 3420-3439.

- International Agency for Research on Cancer. (2011). *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. A Review of Carcinogen Part B: Biological Agents*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
- Judson, H., et al. (1994). Basic genetic mechanisms. In *Molecular Biology of the Cell* (pp. 273-287). 3rd ed. New York: Garland Science.
- K Munger, H. P. (2002). Human papillomavirus immortalization and transformation functions *Virus Res.* *Virus Res.*, 89, 213-228.
- Kajiya, Y., Hamasaki, K., Nakata, K., Miyazoe, S., Takeda, Y., Higashi, S., Ohkubo, K., Ichikawa, T., Nakao, K., Kato, Y. y Eguchi, K. (2001). A long-term follow-up analysis of serial core promoter and precore sequences in Japanese patients chronically infected by hepatitis B virus. *Dig Dis Sci*, 46(3), 509-515.
- Knudson, A. G. Jr. (1971). Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 68, 820-823.
- Levine, A. J. (2009). The common mechanisms of transformation by the small DNA tumor viruses: The inactivation of tumor suppressor gene products: p53. *Virology*, 384, 285-293.
- Litwin, T. R., Clarke, M. A., Dean, M. y Wentzensen, N. (2017). Somatic Host Cell Alterations in HPV Carcinogenesis. *Viruses*, 9(8), 206.
- Lok, A. S. (2004). Prevention of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 127, S303-9.
- Lowy, D. R. y Schiller, J. (2012). Reducing HPV-associated cancer globally. *Cancer Prev. Res.*, 5, 18-23.
- Madkan, V., Cook-Norris, R. H., Steadman, M. C., Arora, A., Mendoza, N. y Tying, S. K. (2007). The oncogenic potential of human papillomaviruses: a review on the role of host genetics and environmental cofactors. *Br J Dermatol*, 157(2), 228-241.
- Mariggiò, G., Koch, S., Zhang, G., Weidner-Glunde, M., Rückert, J., Kati, S., Santag, S. y Schulz, T. F. (2017). Kaposi Sarcoma Herpesvirus (KSHV) Latency-Associated Nuclear Antigen (LANA) recruits components of the MRN (Mre11-Rad50-NBS1) repair complex to modulate an innate immune signaling pathway and viral latency. *PLoS Pathog.*, 13(4), e1006335.
- Matsuoka, M. y Jeang, K. T. (2007). Human T-cell leukaemia virus type 1 (HTLV-1) infectivity and cellular transformation. *Nat Rev Cancer*, 7(4), 70-280.
- McGivern, D. R. y Lemon, S. (2009). Tumor suppressors, chromosomal instability and hepatitis C virus-associated liver cancer. *Annual review of pathology*, 4, 399-415.
- Munakata, T., Nakamura, M., Liang, Y., Li, K. y Lemon, S. M. (2005). Down-regulation of the retinoblastoma tumor suppressor by the hepatitis C virus NS5B RNA-dependent RNA polymerase. *Proc Natl Acad Sci USA*, 102(50), 18159-18164.
- Parkin, D. M. (2006). The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer*, 118, 3030-3044.
- Plummer, M., De Martel, C., Vignat, J., Ferlay, J., Bray, F. y Franceschi, S. (2016). Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health*, 4(9), e609-16.
- Poynard, T., Man-Fung, Y., Vlad, R. y Ching Lung, L. (2003). *Viral hepatitis C*. *Lancet*, 362, 2095-2100.
- Rowe, M., Peng-Pilon, M., Huen, D. S., Hardy, R., Croom-Carter, D., Lundgren, E. y Rickinson A. B. (1994). Upregulation of bcl-2 by the Epstein-Barr virus latent membrane protein LMP1: a B-cell-specific response that is delayed relative to NF-kappa B activation and to induction of cell surface markers. *J Virol*, 68(9), 5602-5612.
- Seeger, C. y Mason, W. S. (2000). Hepatitis B virus biology. *Microbiol Mol Biol Rev.*, 64(1), 51-68.
- Shackelford, J. y Pagano, J. S. (2004). Tumor viruses and cell signaling: Deubiquitination versus ubiquitination. *Mol Cell Biol.*, 24, 5089-5093.
- Stewart, B. W. (2008). Banding carcinogenic risks in developed countries: A procedural basis for qualitative assessment. *Mutat Res.*, 658, 124-151.

Sullivan, R., Dezube, B. J. y Koon, H. B. (2006). Signal transduction targets in Kaposi's sarcoma. *Curr Opin Oncol*, 18(5), 456-462.

Sxevik, M. (2012). Oncogenic viruses and mechanisms of oncogenesis. *Turk J Vet Anim Sci*, 36, 323-329.

Tamori, A., Yamanishi, Y., Kawashima, S., Kanehisa, M., Enomoto, M., Tanaka, H., Kubo, S., Shiomi, S. y Nishiguchi, S. (2005). Alteration of gene expression in human hepatocellular carcinoma with integrated hepatitis B virus DNA. *Clin Cancer Res.*, 11(16), 5821-5826.

Thomas, D. L., Astemborski, J., Rai, R. M., Anania, F. A., Schaeffer, M., Galai, N., Nolt, K., Nelson, K. E., Strathdee, S. A., Johnson, L., Laeyendecker, O., Boitnott, J., Wilson, L. E. y Vlahov, D. (2000). The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA*, 284(4), 450-456.

Uchiyama, T., Yodoi, J., Sagawa, K., Takatsuki, K. y Uchino, H. (1977). Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood*, 50(3), 481-492.

Verma, S. C., Borah, S. y Robertson, E. S. (2004). Latency-associated nuclear antigen of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus up-regulates transcription of human telomerase reverse transcriptase promoter through interaction with transcription factor Sp1. *J Virol*, 78(19), 10348-10359.

Yan, L., Anderson, G. M., DeWitte, M. y Nakada, M. T. (2006). Therapeutic potential of cytokine and chemokine antagonists in cancer therapy. *Eur J Cancer*, 42(6), 793-802.

Yokota, J. (2000). Tumor progression and metastasis. *Carcinogenesis*, 21, 497-503.

Young, L. S. (2004). Epstein-Barr virus: 40 years on. *Nature Rev. Cancer*, 4, 757-768.

Zheng, Z. (2010). Viral oncogenes, noncoding RNAs, and RNA splicing in human tumor viruses. *Int. J. Biol. Sci.*, 6, 730-755.

Zou, W. (2005). Immunosuppressive networks in the tumour environment and their therapeutic relevance. *Nat Rev Cancer*, 5, 263-74.







Melisa Sánchez Méndez.  
"Serie de peces II",  
medio encausto/tela,  
40x40 cm,  
2016.