

Virus y cáncer en animales

Viruses and animal cancer

Juan Miguel Pérez-Enríquez¹ y Laura Patricia Romero-Romero^{1*}

Fecha de recepción: 25 de mayo de 2021
Fecha de aceptación: 31 de agosto de 2021

Resumen - La búsqueda de virus asociados a tumores inició como un interés de identificar la etiología del cáncer y aplicar, con el fin de prevenir su desarrollo, los principios profilácticos que se han utilizado durante mucho tiempo en las enfermedades infecciosas; aunque esta búsqueda de virus se inició con el objetivo de prevenir neoplasias en humanos, el problema no es menos complejo en los animales. En los últimos 40 años se ha incrementado el número de infecciones ligadas al desarrollo de diferentes tipos de cáncer en humanos, estimándose que cerca de 20% de la incidencia de cáncer global se origina como consecuencia de infecciones previas. En medicina veterinaria existen diversos virus oncogénicos, encontrándose tanto virus DNA como RNA. Los virus DNA generalmente se diferencian de los retrovirus oncogénicos en que contienen genes virales auténticos que codifican oncoproteínas capaces de transformar a las células infectadas; mientras que la mayoría de los retrovirus insertan su genoma en el DNA celular y sus elementos reguladores afectan la expresión de genes de la célula huésped cercanos a esta inserción, lo que se conoce como mutagénesis insercional. Entender el papel que juegan los virus en el desarrollo de ciertas neoplasias es de suma relevancia y su estudio ha permitido conocer los mecanismos de oncogénesis en diferentes neoplasias tanto de animales como de humanos. Desde el punto de vista veterinario, estas infecciones tienen repercusiones importantes en los sistemas de producción animal, dejando grandes pérdidas económicas, así como también afectando a los animales de compañía de alta estima.

▼
Palabras clave: Virus oncogénicos, neoplasias, medicina veterinaria.

Abstract - The search for tumor-associated viruses began as an interest in identifying the etiology of cancer and applying the prophylactic principles that have been used for a long time in infectious diseases, in order to prevent the development of cancer; although this search for viruses began with the aim of preventing neoplasms in humans, the problem is no less complex in animals. In the last forty years the number of infections associated with the development of different types of cancer in humans has increased, and it is estimated that about 20% of the incidence of global cancer originates as a consequence of previous infections. In veterinary medicine there are various oncogenic viruses, with both DNA and RNA viruses being found. DNA viruses generally differ from oncogenic retroviruses in that they contain authentic viral genes that encode oncoproteins capable of transforming infected cells; while most retroviruses insert their genome into cellular DNA and their regulatory elements affect the expression of genes in the host cell close to this insertion, which is known as insertional mutagenesis. Understanding the role that viruses play in the development of certain neoplasms is highly relevant and its study has allowed us to know the mechanisms of oncogenesis in different neoplasms of both animals and humans. From a veterinary point of view, these infections have important repercussions on animal breeding systems, leaving great economic losses, as well as affecting dearly esteemed companion animals.

▼
Keywords: Oncogenic viruses, neoplasms, veterinary medicine.

¹ Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Departamento de Patología.

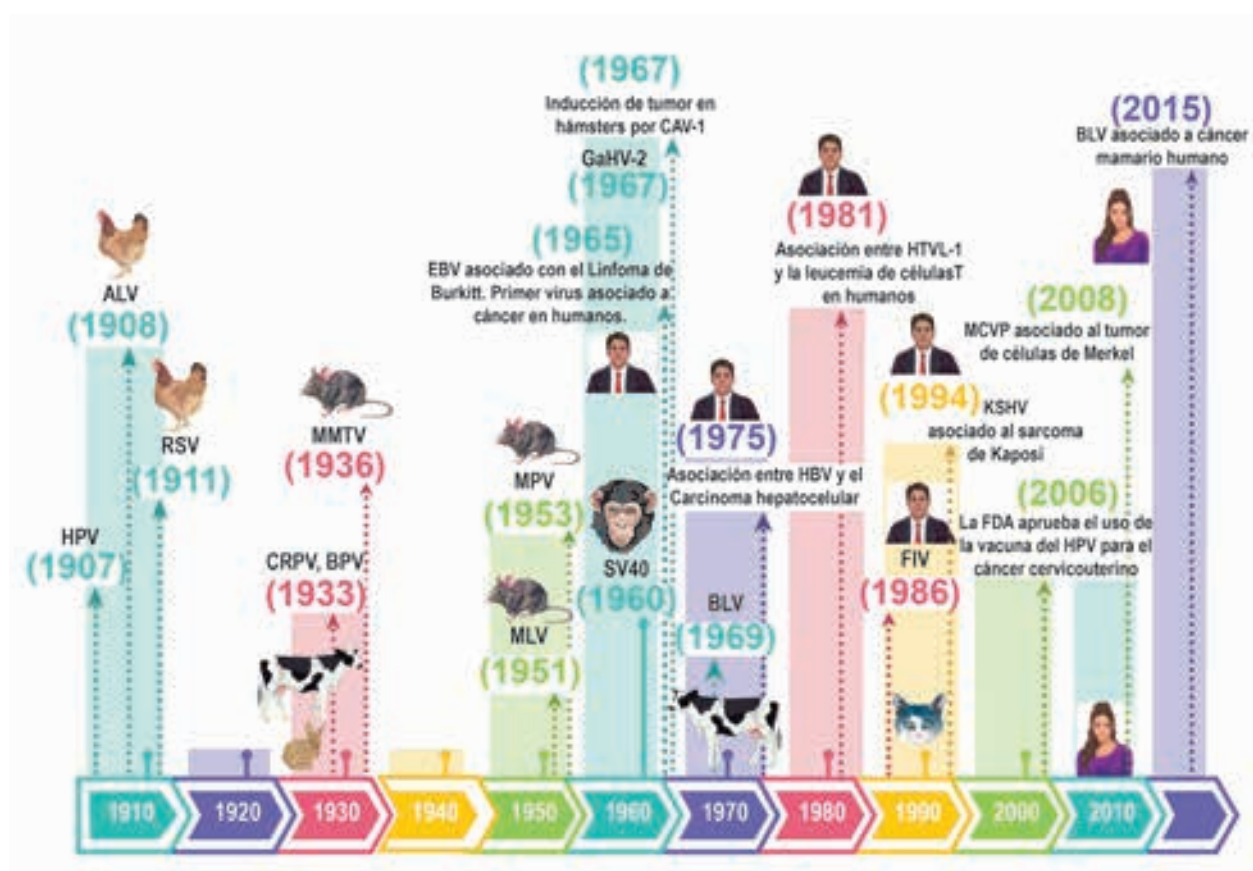
* Autora de correspondencia: lromeror@unam.mx

Introducción

La capacidad oncogénica que se atribuye a ciertos virus es un hecho estudiado y conocido desde el siglo pasado. La búsqueda de virus asociados a tumores se inició como un deseo de identificar la etiología del cáncer y aplicar, para prevenir el desarrollo de la enfermedad, los principios profilácticos que se han utilizado durante mucho tiempo en la microbiología; aunque esta búsqueda de virus se empezó con el objetivo de prevenir neoplasias en humanos, el problema no es menos complejo en los animales (Catherine & Rajeev, 2019). En 1910, el doctor Peyton Rous, un reconocido patólogo alemán, realizó una serie de publicaciones que demostraban la transmisión de un tipo específico de sarcoma en pollos por medio de

la inyección de extractos libres de células, sentando así las bases que demostraban el origen viral de esta neoplasia (Rous, 1910; Rous, 1911). Sucesivamente se fueron descubriendo otros virus con capacidad oncogénica, como los papilomavirus, el virus de tumores mamarios en ratones, el SV40, entre otros (Figura 1). El campo de la retrovirología iniciado por Rous y otros pioneros a principios del siglo XX dio pie a importantes descubrimientos en las siguientes décadas y marcó un gran paso en la virología (Monot, Archer, Gomes, Mornex & Leroux, 2015). Aún existe debate sobre si los virus son seres vivos o no y podríamos encontrar argumentos fuertes para defender ambas caras de la moneda (Pearson, 2008; Moreira & López-García, 2009). Independientemente de cuál sea la respuesta a

Figura 1. Línea del tiempo de los descubrimientos relevantes en el campo de los virus oncogénicos



Fuente: Catherine & Rajeev, 2019.

esa interrogante, lo que sí queda claro, y más en estos tiempos, es que son de suma trascendencia desde la perspectiva médica.

Actualmente sabemos que el cáncer es una patología altamente heterogénea, no solo desde el punto de vista histológico, sino también como una enfermedad derivada de la desregulación de múltiples vías de señalización que dirigen procesos celulares fundamentales, como son la muerte celular, proliferación, diferenciación y migración (Kreeger & Lauffenburger, 2010). Cuando el control del crecimiento normal en una célula se interrumpe, algunas de estas células exhibirán una proliferación desmedida y disminuirá su capacidad para realizar sus funciones, propias del tejido al que pertenece, lo cual da origen al desarrollo de cáncer (Krump & You, 2018). En los últimos 40 años se ha incrementado el número de infecciones ligadas al desarrollo de diferentes tipos de cáncer en humanos, estimándose que cerca de 20% de la incidencia del cáncer global se origina de infecciones previas (Zur Hausen & De Villiers, 2014; Zur Hausen, 2008; Parkin, 2006).

Algunas de estas infecciones emergen como factores necesarios para la aparición del cáncer (ej. papilomavirus de alto riesgo en humanos como antecedente de cáncer cervicouterino); en estos casos la expresión constante de genes virales específicos parece ser un prerrequisito para mantener el fenotipo maligno del cáncer en desarrollo. Otras infecciones contribuyen sustancialmente en un cáncer específico, pero no parecen ser el único componente involucrado o incluso ni siquiera necesario para esta forma de cáncer (ej. *Helicobacter pylori* en el cáncer gástrico, esquistosomiasis en el cáncer de vejiga, virus de la hepatitis B o C en el cáncer hepático). Un tercer grupo de agentes actúa indirectamente suprimiendo el sistema inmune del huésped (HIV 1 y 2), el cáncer derivado de estas condiciones se vincula frecuentemente a la reactivación de infecciones virales con capacidad tumoral latente (virus de Epstein Barr, poliomavirus de células de Merkel, entre otros) (Zur Hausen & De Villiers, 2014).

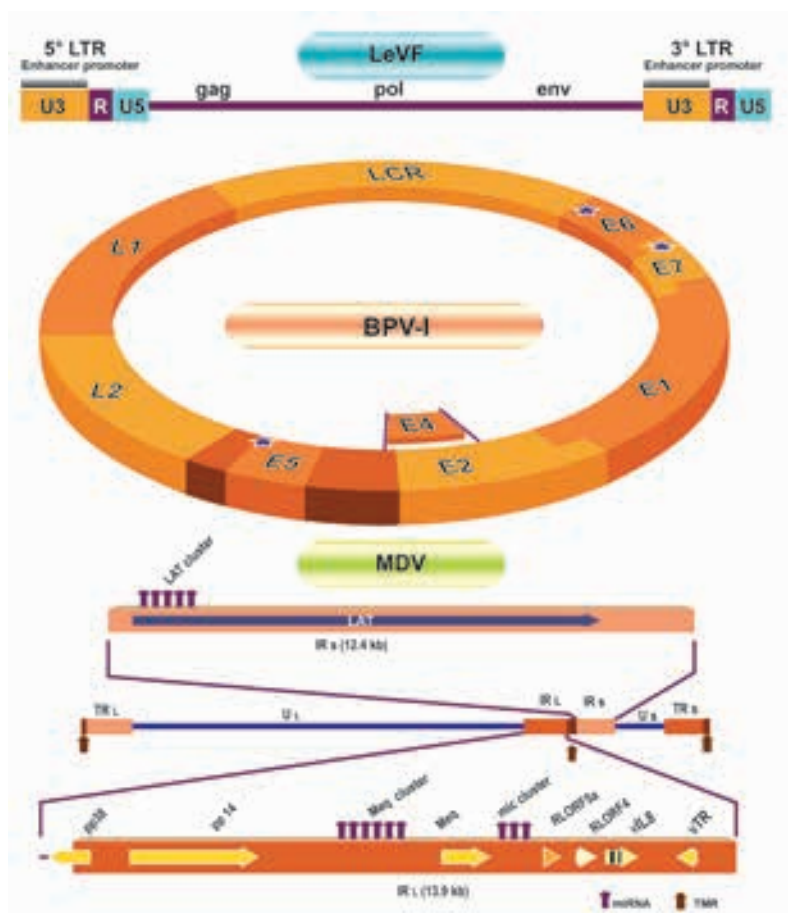
En medicina veterinaria existen varios virus oncogénicos importantes, encontrándose tanto virus DNA como RNA. Su replicación generalmente está ausente o es muy reducida, debido a que una replicación activa podría llevar a la muerte de la célula huésped, impidiendo así la oncogénesis (Catherine & Rajeev, 2019). Los virus DNA generalmente se diferencian de los retrovirus oncogénicos en que contienen genes virales auténticos que codifican oncoproteínas capaces de transformar células infectadas; estas proteínas virales a menudo actúan interfiriendo con las proteínas codificadas por genes supresores de tumores. El virus del papiloma bovino y varios virus del herpes de primates son ejemplos de virus DNA oncogénicos de importancia veterinaria (Catherine & Rajeev, 2019; Cullen & Breen, 2016; Levine, 2009; Fenner *et al.*, 1993).

En cuanto a los retrovirus, éstos engloban al virus de la leucemia viral felina, al virus de la leucosis bovina y al virus de la leucosis aviar, entre otros. Cuando ciertos retrovirus oncogénicos, conocidos como retrovirus no agudos, insertan su genoma en el DNA celular, los elementos reguladores que normalmente controlan la expresión de genes virales también afectan la expresión de genes de la célula huésped cercana a esta inserción. Los virus y las células tienen dos tipos principales de estos elementos reguladores, *enhancers* y *promoters* (potenciadores y promotores); ambos estimulan la expresión génica, pero difieren en sus atributos funcionales. Los *promoters* estimulan los genes adyacentes, pero deben estar correctamente orientados (corriente arriba del gen) para facilitar la expresión. Los *enhancers* incentivan la actividad de un *promoter*, pero a diferencia de éste, su capacidad para estimular la transcripción es independiente de la orientación. Dado que en general los promotores y potenciadores virales son más potentes que sus homólogos celulares, pueden desregular la expresión de los genes celulares significativamente. Cuando un retrovirus se integra dentro de una región de DNA genómico que flanquea un protooncogén, la transcripción del protooncogén puede desregularse, lo que conduce a la transformación celular. En la mayoría de

las circunstancias, los eventos de inserción viral afectan la regulación de la expresión génica, no la función del gen o genes afectados. También existe un segundo tipo de retrovirus oncogénico, llamados retrovirus transformadores agudos, que por lo general son

defectuosos en la replicación, pero portan un oncogén derivado del protooncogén del huésped en su genoma y transforman rápidamente las células infectadas; el virus del sarcoma felino es un ejemplo de este tipo de virus (Cullen & Breen, 2016) (Figura 2).

Figura 2. Esquematación del genoma de tres diferentes virus oncogénicos. A. Genoma del virus de la leucemia viral felina (LeVF), que no contiene oncogenes, pero sus secuencias reguladoras (*promoters* y *enhancers*) en la región U3 del repetido terminal largo (LTR) 5' pueden ocasionar la sobreexpresión de oncogenes propios del huésped por mutagénesis insercional (*c-myc*, *Flvi-1*, *NFkB*, entre otros descritos). B. Genoma del papilomavirus bovino (BPV-1); se marcan con estrella tres de los genes implicados en la oncogénesis producida por este virus, E5 interviene en la disrupción del control de crecimiento celular, E6 y E7 cooperan con E5 en la transformación celular, aumentando la eficacia oncogénica. C. Genoma del virus de la enfermedad de Marek (MDV); las regiones repetidas terminales (TRL, TRs) e internas (IRL, IRs) contienen genes específicos que codifican proteínas o ARN importantes para la patogénesis, tropismo celular y latencia. Las repeticiones teloméricas virales (TMR) son cruciales para la integración del genoma del virus en los telómeros del huésped (flechas); otros genes importantes resaltados en las regiones IRL, IRs son: transcritos asociados a latencia (LAT), fosfoproteínas 14 (pp14) y 38 (pp38), oncogén principal Meq, RLORF4 y 5a, quimiocina viral vIL-8, RNA de telomerasa viral (vTR), miRNA y TMR.



Virus DNA

El primer virus DNA oncogénico aislado lo descubrió Richard Shope en 1932, quien encontró tumores en conejos silvestres de los cuales logró aislar el virus del fibroma del conejo, demostrando que los extractos libres de células tumorales eran capaces de causar fibromatosis benigna en ejemplares sanos a los que se les inyectaba el extracto. Un año después, Shope reportó un segundo virus en conejos, el papilomavirus de Shope, que también producía papilomas benignos en conejos silvestres, pero cuando se inoculaba en ejemplares domésticos (una especie diferente), el virus era capaz de producir carcinomas malignos (Shope & Hurst, 1933). Estas observaciones de que un virus aislado de una especie puede llegar a producir tumores malignos en una segunda especie y de que el agente viral no puede ser aislado de estos tumores (debido a la integración del virus al genoma del huésped) se convirtieron en un paradigma en el campo de los virus DNA oncogénicos (Levine, 200). Históricamente, casi medio siglo después se relacionó el papilomavirus con el desarrollo de cáncer cervicouterino en mujeres, lo cual es un hito en el estudio de virus oncogénicos en medicina humana (Zur Hausen, De Villiers & Gissmann, 1981). El papilomavirus se ha reportado en diferentes especies animales y en algunas de aves. La familia *Papillomaviridae* incluye al papilomavirus bovino (PVB), que consta de hasta 13 genotipos, los cuales consisten en diferentes virus oncogénicos pequeños capaces de infectar tejido epitelial de las mucosas en diferentes especies animales, resultando frecuentemente en crecimientos benignos, pero que en ocasiones deriva en cáncer. Este virus puede atacar también tanto a perros como a gatos; en perros se ha asociado con papilomas orales o placas pigmentadas en la piel, mientras que en gatos se asocia a sarcoides, papilomas de la cavidad oral, carcinomas, incluso se ha sugerido que pueden estar implicados en el desarrollo de carcinoma de células escamosas en felinos (Catherine & Rajeev, 2019). Los papilomavirus pueden diseminarse por contacto directo o indirecto, debido

a que no se inactivan en el ambiente; la infección de células basales obedece a microabrasiones en la superficie cutánea, lo que resulta en la generación de copias de DNA viral que se mantienen dentro de la célula huésped y replican en conjunto con su DNA. Estos virus llegan a causar alteraciones celulares importantes gracias a su capacidad de interrumpir el proceso de diferenciación de una célula infectada, lo que da lugar a alteraciones del ciclo celular y carcinogénesis (Catherine & Rajeev, 2019).

Otros virus DNA con capacidad oncogénica en animales son el virus de la enfermedad de Marek en gallinas, un herpesvirus que ocasiona procesos linfoproliferativos, produciendo diferentes cuadros clínicos en las gallinas infectadas, que van desde parálisis asimétricas hasta lesiones cutáneas (Hirai, 2001; Fenner *et al.*, 1993).

Los adenovirus son otra clase de virus DNA oncogénicos; de hecho, se consideran los más estudiados *in vitro*, de los cuales se tienen muchos modelos de experimentación tanto en humanos como animales (Catherine & Rajeev, 2019) (Cuadro 1).

Virus RNA (retrovirus)

Los retrovirus son considerados los agentes etiológicos de la mayoría de los linfomas, leucemias, sarcomas y otras neoplasias hematopoyéticas que ocurren de manera natural en muchas especies animales, incluyendo bovinos, ovinos, pollos, ratones, gatos y gibones (Catherine & Rajeev, 2019). De todos ellos, los más ampliamente estudiados son los retrovirus oncogénicos felinos.

A pesar de que el virus de la leucemia viral felina (FeLV) fue disminuyendo dentro de las causas del linfoma felino, debido a la aparición de la vacuna, estudios recientes han resaltado el uso de técnicas moleculares para identificar DNA proviral integrado a las células huésped, lo cual se ha correlacionado con la aparición de desórdenes linfoproliferativos (Hofmann-Lehmann *et al.*, 2008). Se ha demostrado que el potencial maligno del FeLV depende de diversos

determinantes genéticos: secuencias reguladoras de la transcripción en la región repetida terminal larga del virus (LTR), influencias potenciales sobre el tropismo de la célula diana, la diseminación *in vivo* por variaciones en una glucoproteína superficial de la envoltura (SU) y la activación de los oncogenes celulares, típicamente por la integración adyacente de un provirus transcripcionalmente activo (Bolin & Levy, 2011). Aún no se ha establecido con claridad una causa subyacente de los linfomas felinos no relacionados a retrovirus; solo se cree que existe una asociación entre la exposición crónica al humo de cigarrillo y el desarrollo del linfoma. También se ha demostrado que esta neoplasia se presenta frecuentemente en órganos o sitios afectados por inflamación crónica y se ha propuesto la relación del linfoma alimentario

con la enfermedad inflamatoria intestinal en gatos. Estas observaciones sugieren que el linfoma, como muchas otras neoplasias, requiere tanto de factores predisponentes como de desencadenantes (Louwerens, London, Pedersen & Lyons, 2005).

Otro retrovirus en felinos vinculado a linfoma es el de la inmunodeficiencia felina (VIF), un análogo del virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Se ha reportado una alta incidencia de neoplasias en gatos infectados con este virus, más frecuentemente el linfoma de células B, cuyo mecanismo no está entendido del todo, pero se sugiere una implicación indirecta del virus en el desarrollo de esta neoplasia, posiblemente como agente inmunosupresor (Magden, Quackenbush & VandeWoude, 2001) (Cuadro 1).

Cuadro 1. Lista de virus oncogénicos de importancia veterinaria

Familia / subfamilia de virus	Género de virus	Virus	Tipo de genoma	Tamaño de genoma	Anfitrión que causa cáncer
<i>Retroviridae</i>	α -Retrovirus	Avian leukosis virus	ssRNA	7.5 kb	Ave de corral
		Rous sarcoma virus		9.3 kb	Ave de corral
		Avian sarcoma virus		3.7 kb	Ave de corral
	β -Retrovirus	Jaagsiekte sheep retrovirus	ssRNA	7.4 kb	Oveja
		Mouse mammary tumour virus		8kb	Ratón
	γ -Retrovirus	Feline leukaemia virus	ssRNA	7.6 kb	Gato
		Murine leukaemia virus		8.3 kb	Ratón
		Viper retrovirus			Reptil
	δ -Retrovirus	Bovine leukaemia virus	ssRNA	8.7 kb	Ganado
	ε -Retrovirus	Walleye dermal sarcoma virus	ssRNA	13 kb	Pez
<i>Papillomaviridae</i>	Papillomavirus	Feline immunodeficiency virus	ssRNA	9.5 kb	Gato
		Bovine papillomaviruses 1-4	dsDNA	7.9 kbp	Ganado
<i>Herpesviridae</i>	Mardivirus	Gallid herpes virus-2	dsDNA	177 kbp	Ave de corral
<i>Adenoviridae</i>	Mastadenovirus	Canine adenovirus-I	dsDNA	30.5 kbp	Hámster

Fuente: Modificado de Truyen & Lochelt, 2006, en Catherine & Rajeev, 2019

Afecciones en las especies domésticas

Las repercusiones de estos padecimientos van desde el fallecimiento de animales de alta estima, hasta pérdidas económicas importantes. La enfermedad de Marek, causada por un herpesvirus, se posiciona como una de las principales que afectan a la avicultura mundial (Cuello, 2014), disminuyendo drásticamente la producción de pollo de engorda, gallinas comerciales y reproductoras, debido a los decomisos en mataderos, la presencia de tumores y alta mortalidad (Lopera, 2016). También en la industria avícola, la leucosis aviar, causada por un retrovirus oncogénico, se ha reconocido dentro del grupo de padecimientos de mayor preocupación por la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE, 2000), en virtud de su impacto económico en la producción comercial de aves de corral y sus posibles efectos negativos en el comercio.

En la industria lechera y cárnica bovina, uno de los virus oncogénicos con más afectación económica es el retrovirus oncogénico, causante de la leucosis bovina enzoótica (BLV), enfermedad infecciosa de distribución mundial con alta incidencia en las explotaciones lecheras, ocasionada, en gran medida, por el hacinamiento y las diferentes prácticas veterinarias que facilitan la transmisión, presentando elevadas prevalencias en la mayoría de los países productores de leche (hasta 78% en México); excepto en aquellos que integran la comunidad económica europea, que desde 1980 implementaron medidas de control o erradicación del virus (Cuello, Vega & Relova, 2014; Lopera & Rodríguez-Lecompte, 2016).

Uno de los virus oncogénicos más estudiados en los animales domésticos es, sin lugar a dudas, el de leucemia viral felina, causante de enfermedades linfoproliferativas en el gato doméstico. Un estudio que reporta su prevalencia en diferentes partes del mundo ubica a Latinoamérica en segundo lugar, solo por debajo de África, con 13% de prevalencia del antígeno (Burling, 2017); sin embargo, se desconoce la tasa específica en nuestro país, siendo el linfoma

felino una de las patologías más frecuentes en la clínica veterinaria (Gutiérrez *et al.*, 2020; Burling *et al.*, 2017).

Conclusiones

El papel que desempeñan los virus en el desarrollo de ciertas neoplasias es de suma relevancia y su estudio ha permitido conocer los mecanismos de oncogénesis en diferentes neoplasias, tanto de animales como de humanos. Sin duda alguna, estas infecciones tienen repercusiones importantes en los sistemas de producción animal, dejando grandes pérdidas económicas, pero también son de suma relevancia en los animales de compañía, quienes paulatinamente se han integrado como miembros de las familias.

Entender las vías por las cuales los virus oncogénicos -que afectan tanto a humanos como a otras especies animales- logran inducir la aparición de cáncer en su huésped abre una ventana de conocimientos que pueden ser utilizados para crear fármacos que ataquen las distintas rutas de oncogénesis, o bien, para desarrollar vacunas contra aquellas neoplasias que dependen en gran medida de la infección para su crecimiento.

Referencias

- Bolin, L. L. & Levy, L. S. (2011). Viral determinants of FeLV infection and pathogenesis: lessons learned from analysis of a natural cohort. *Viruses*, 3(9), 1681-1698. <https://doi.org/10.3390/v3091681>
- Burling, A. N., Levy, J. K., Scott, H. M., *et al.* (2017). Seroprevalences of feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus infection in cats in the United States and Canada and risk factors for seropositivity. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 251(2), 187-194.
- Catherine, P. & Rajeev K. (2019). Virus-Mediated Cancers in Animals. En Y. S. Malik, Singh R. K., Yadav M. P. (eds.), *Recent Advances in Animal Virology* (pp. 409-423). Meerut, India: Springer. 10.1007/978-981-13-9073-9_21

- Cuello, S., Vega, A. & Relova, D. (2014). Enfermedad de Marek: Breve reseña bibliográfica y situación actual. *REDVET. Revista Electrónica de Veterinaria*, 15 (10).
- Cullen, J. M. & Breen, M. (2016). An Overview of Molecular Cancer Pathogenesis, Prognosis, and Diagnosis. En D. J. Meuten (ed.), *Tumors in Domestic Animals* (pp. 1-26). Iowa: Wiley Blackwell. Recuperado de <https://doi.org/10.1002/9781119181200.ch1>
- Fenner, M. F., Gibbs, P. J., Murphy, F. A., Rott, R., Studdert, M. J. & White, D.O. (1993). *Veterinary Virology* (2ª ed.). Academic Press, Inc.
- Gutiérrez, S. E, Lützel Schwab, C. M., Barrios, C. N. et al. (2020). Leucosis bovina: una visión actualizada. *Revista de investigaciones veterinarias del Perú*, 31(3), e16913. <https://dx.doi.org/10.15381/rivep.v31i3.16913>
- Hirai, K. (2001). *Current Topics in Microbiology and Immunology: Marek's Disease (Current Topics in Microbiology and Immunology)*. Berlín: Springer.
- Hofmann-Lehmann, R., Cattori, V., Tandon, R., Boretti, F. S., Meli, M. L., Riond, B. et al. (2008). How molecular methods change our views of FeLV infection and vaccination. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 123, 119-123.
- Kreeger, P. K. & Lauffenburger, D. A. (2010) Cancer systems biology: a network modeling perspective. *Carcinogenesis*, 31(1), 2-8. [PubMed: 19861649]
- Krump, N. A. & You, J. (2018). Molecular mechanisms of viral oncogenesis in humans. *Nature Reviews Microbiology*, 16(11), 684-698. doi:10.1038/s41579-018-0064-6
- 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(2), 285-293. doi: 10.1016/j.virol.2008.09.034
- Lopera Toro, P. A. & Rodríguez-Lecompte, J. C. (2016). Virus de la Enfermedad de Marek: aproximación molecular al virus y respuesta inmune del hospedero. *CES Medicina veterinaria y zootecnia*, 11(3), 71-85.
- Louwerens, M., London, C. A., Pedersen, N. C. & Lyons, L. A. (2005). Feline Lymphoma in the Post-Feline Leukemia Virus Era. *Journal of veterinary internal medicine*, 19, 329-335.
- Magden, E., Quackenbush, S. L. & VandeWoude, S. (2011). FIV associated neoplasms-a minireview. *Veterinary immunology immunopathology*, 143, 227-234. doi: 10.1016/j.vetimm.2011.06.016 S0165-2427(11)00213-3
- Monot, M., Archer, F., Gomes, M., Mornex, J. F. & Leroux, C. (2015). Advances in the study of transmissible respiratory tumours in small ruminants. *Veterinary Microbiology*, 181(1-2), 170-177. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2015.08.008>.
- Moreira, D. & López-García, P. (2009). Ten reasons to exclude viruses from the tree of life. *Nature Reviews Microbiology*, 7(4), 306-311. doi:10.1038/nrmicro2108
- Parkin, D. M. (2006). The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *International journal of cancer*, 118, 3030-3044.
- Pearson, H. (2008). "Virophage" suggests viruses are alive. *Nature*, 454(7205), 677-677. doi:10.1038/454677a
- Rous, P. (1910). A transmissible avian neoplasm (sarcoma of the common fowl.). *Journal of Experimental Medicine*, 12, 696-705.
- Rous, P. (1911). A sarcoma of the fowl transmissible by an agent separable from the tumor cells. *Journal of Experimental Medicine*, 13, 397-411.
- Shope, R. E. & Hurst, E. W. (1933). Infectious papillomatosis of rabbits: with a note on the histopathology. *The Journal of experimental medicine*, 58, 607-624.

Zur Hausen, H. & De Villiers, E. M. (2014). Cancer "causation" by infections-Individual contributions and Synergistic Networks. *Seminar in oncology*, 41(6), 860-875. <http://dx.doi.org/10.1053/j.seminoncol.2014.10.003>

ZurHausen,H.(2008).InfectionsCausingHumanCancers. *Yale Journal of Biology and Medicine*, 81(1), 52-53.

Zur Hausen, H., De Villiers, E. M. & Gissmann, L. (1981). Papillomavirus infections and human genital cancer. *Gynecologic Oncology*, 12, S124-S128.



De corazón a corazón
Gráfica textil
Lana
52 x 68 cm
2018