



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

**Influencia de los microorganismos patógenos
crónicos en el desarrollo del Mieloma Múltiple.**

Autor: Adrián Caro Pradillos

Fecha: Febrero 2020

Tutor: María Linares Gómez

1. RESUMEN / ABSTRACT.

Resumen

El Mieloma Múltiple (MM) es, hoy en día, una enfermedad sin cura. En España se diagnostican 4 nuevos casos por cada 100.000 personas al año, siendo una de las 5 neoplasias más frecuentes. En total hay unos 1200 diagnosticados en España, siendo estos pacientes el 1% de todos los diagnosticados con cáncer en nuestro país. Qué lo provoca es también desconocido. Diversas teorías son plausibles a la hora de explicar por qué las células linfocíticas B maduran hasta células plasmáticas o plasmocitos en la médula ósea y éstas, comienzan un incontrolado proceso de división, el cual, no tiene lugar en este tipo de células en situaciones fisiológicas normales. Además comienzan a secretar inmunoglobulinas, las cuales, junto con la proliferación de los plasmocitos, crean los síntomas característicos del Mieloma Múltiple. Como en la mayoría de las patologías en las que las células se dividen de manera descontrolada, no hay un solo factor que lo desencadene, siendo la unión de varios lo que explica este fenómeno. Se ha visto en diversos estudios que varios microorganismos patógenos crónicos podrían desencadenar la proliferación de las células plasmáticas y la consecuente producción de Inmunoglobulinas, actuando estos microorganismos a modo de gatillo, acelerando la progresión del MM y adquiriendo más indicadores desfavorables. Por este motivo, este TFG tiene como fin la revisión de bibliografía que saca a la luz la relevancia de la concomitancia de las infecciones crónicas y el mieloma múltiple y evaluar qué efectos tienen estas infecciones en el desarrollo de esta neoplasia.

Abstract.

Multiple myeloma is, nowadays an incurable disease. In Spain, 4 new cases are diagnosed for every 100.000 people every year, and it is one of the 5 most frequent proliferative diseases. There are 1200 diagnosed in Spain and that is a 1% of all cancer diagnosed in our country. What trigger it is also unknown. Some theories are plausible when explaining why B lymphocytic cells matures to plasmatic cells and start secreting immunoglobulins, that also with the fact of the invasion of the bone marrow by the plasma cells create characteristic symptoms of Multiple myeloma. As in most of the pathologies where cells divide in an uncontrolled way, there is not only one factor that trigger it, but the union of several factors. It has been seen in some studies that several pathogenic and chronic microorganisms could trigger the proliferation of plasmatic cells and the consequent production of immunoglobulins, acting those microorganisms as a spark, favouring the progression of Multiple myeloma and acquiring more unfavourable indicators. That is why this bibliographical revision aims to show the relevance in the concomitance of the chronic infections and multiple myeloma as well as the evaluation of the effects that the infections have in development of the neoplastic disease.

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.

2.1 Patología del mieloma múltiple.

El Mieloma Múltiple es una enfermedad hematológica que consiste en el crecimiento anormal de las células plasmáticas. Estas células plasmáticas (que no poseen capacidad de división en situaciones fisiológicas normales), que invaden la médula ósea, y producen inmunoglobulinas, lo que genera los síntomas característicos de esta patología. En gran parte de los diagnosticados la enfermedad se detecta durante análisis rutinarios y que tienen como fin el estudio de otras patologías⁽¹⁾. Se trata de una de las neoplasias hematológicas más comunes (por detrás del linfoma no Hodking)^(1,2). En España se diagnostican 4 nuevos casos por cada 100.000 habitantes al año, siendo una de las 5 neoplasias más frecuentes. En total hay unos 1200 diagnosticados en España, siendo estos pacientes el 1% de todos los diagnosticados con cáncer en nuestro país⁽²⁾.

La aparición de la enfermedad no depende de una sola causa, pero se conocen ciertas mutaciones genéticas que pueden hacer que un linfocito B que ya ha madurado hasta célula plasmática, comience un proceso incontrolado de división, invadiendo la médula ósea. No siempre que se produzca este hecho habrá sintomatología. El mieloma múltiple cursa con un preestadío asintomático que se denomina Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) en el que no se observan síntomas o Mieloma Quiescente (MQ) si el paciente continúa asintomático pero cumple criterios biológicos de MM. En esta fase los pacientes deben ser controlados con cierta regularidad ya que existe el riesgo de que evolucione a MM, aunque no todos los GMSI desarrollan MM. Sin embargo, la falta de sintomatología hace que no requieran tratamiento, pasando este a ser administrado solo cuando hay evolución hacia MM y así lo verifican pruebas concluyentes^(3,4). Existe alta correlación entre la concentración de anticuerpo en sangre (o componente monoclonal (CM)) y la masa tumoral en médula ósea. Por ello, se tipifica y cuantifica el CM para clasificar la enfermedad en GMSI, MQ o MM. La cuantificación es esencial para el seguimiento de la enfermedad, tanto para controlar el GMSI, como para detectar la efectividad del tratamiento en MM o si es necesario empezar a tratar un MQ porque pierde la latencia⁽²⁻⁴⁾.

La patología se caracteriza por la sobreproducción de un solo tipo de anticuerpo o paraproteína denominada componente monoclonal (CM). Al mismo tiempo, las células al dividirse, producen la invasión de la médula ósea en huesos grandes (en la que pueden formarse tumores voluminosos llamados plasmocitomas o diseminarse a medida que se reproducen, ocupando toda la médula sin producir masas sólidas, ocurriendo esta en la mayoría de los casos) como columna vertebral, pelvis, costillas, cráneo además de los huesos de hombros y caderas suele provocar síntomas como dolor óseo, lesiones líticas, fracturas debidas a estas lesiones (ya que las células invasoras causan una hipofunción de los osteoblastos y los osteoclastos conservan su función normal), anemias, trombocitopenia, leucopenia (debido a que las células mielomatosas ocupan el lugar de las células progenitoras de glóbulos rojos, blancos y plaquetas produciendo la escasez de todas las líneas celulares) además de una marcada hipercalcemia producida por la rápida erosión del hueso por los osteoclastos liberando calcio del hueso a la sangre⁽¹⁻⁴⁾.

Por otro lado, la gran concentración del Componente monoclonal (CM) en la sangre, produce una mayor viscosidad de la misma, causando síndrome de hiperviscosidad que

curso con retinopatías, vértigos y convulsiones como principales síntomas acompañado de sangrado (estos efectos se ven agravados en MM donde las inmunoglobulinas producidas son de tipo IgA, ya que estas establecen más interacciones complejas con diversas proteínas plasmáticas, poseyendo también actividad antitrombótica, lo que favorece la aparición de hemorragias)^(5,6). Además, un síntoma incluso más importante que la hiperviscosidad de la sangre y que es consecuencia directa de la concentración alta de anticuerpos en la sangre es la insuficiencia renal. Este se presenta como uno de los síntomas con mayor influencia pronóstica desfavorable. Este síntoma aparece en alrededor de la mitad de los pacientes con MM, dividiéndose los casos en: 25-30% que presentan insuficiencia en el momento del diagnóstico y el resto, que lo desarrolla durante el curso de la enfermedad. El daño renal más común se conoce como glomerulopatía por depósitos, es decir, se depositan en las células del riñón inmunocomplejos que producen daño obstructivo mecánico (además de causar otros procesos bioquímicos que causan la disfunción renal) y producen la nefrotoxicidad^(7,8,9).

2.2 Diagnóstico del mieloma múltiple.

El diagnóstico suele realizarse de manera indirecta, puesto que en la mayoría de los casos se busca otra patología. El síntoma que más destaca en las analíticas es una marcada anemia (baja concentración de glóbulos rojos). Además de esto, para el diagnóstico es necesario verificar en la analítica el: nivel de creatinina, que indica la tasa de filtración glomerular y, en última estancia, el estado de los riñones; la albúmina, proteína abundante en la sangre que, entre otros, interviene en muchas funciones relacionadas con farmacocinética de numerosos principios activos (al unirse a estas). Su producción se ve disminuida por acción de diversas citoquinas, así niveles bajos de albúmina son marcadores de mal pronóstico; niveles altos de calcio (hipercalcemia), que produce efectos como el cansancio y debilidad. A los hallazgos que se pueden hacer en sangre hay que sumarle la detección de la deshidrogenasa láctica que es un marcador de daño tisular, siendo sus niveles altos indicación de una enfermedad avanzada y con peor pronóstico. La orina es útil para el diagnóstico, puesto que gracias a la prueba de orina de 24 horas se puede determinar y cuantificar la concentración de anticuerpos relacionados con el mieloma, por medio de electroforesis. Esta prueba puede realizarse también en suero.

Siguiendo con el proceso de diagnóstico, a parte del diagnóstico serológico, existen distintos tipos de biopsias que nos permiten conocer el estado del interior de la médula, que es donde ocurre la enfermedad. Se toma una muestra perforando el hueso recogiendo una porción del contenido celular. Posteriormente este es sometido a un análisis morfológico y cuantitativo y cuando se caracterizan los tipos celulares y sus características al microscopio se pasa a hacer pruebas complementarias como inmunohistoquímica, citogenética, entre otras para conocer características que aporten información para establecer el diagnóstico de la enfermedad. Por último, el diagnóstico por imagen ofrece información de las lesiones óseas, alcance de la patología, determinación de la eficacia del tratamiento, etc. Estas se basan en radiografías, resonancias, TACs, ecocardiografías (sobre todo para descartar amiloidosis cardiaca) entre otras.⁽⁴⁾

2.3 Tratamiento del mieloma múltiple.

El tratamiento del mieloma múltiple, tiene como fin último reducir el número de

plasmocitos con capacidad de reproducirse, reduciéndose al mismo tiempo las concentraciones de anticuerpos en sangre que estos mismos producen (CM), evitando el daño renal o frenándolo si este ya se ha producido. En general, la eliminación de estas células, cuya proliferación es anormal, trae consigo una remisión de los síntomas de la enfermedad y una reversión de los mismos (salvo el daño renal, que normalmente suele ser permanente)^(9,10). La terapia se basa en el uso continuado y simultáneo de distintos agentes farmacológicos con finalidades distintas, cuyo sinergismo proporciona la mejor opción que existe hoy en día para la remisión de la enfermedad y sus síntomas.

El tratamiento se divide en fármacos usados en terapias de primera línea o de inducción, los cuales se administran como tratamiento inicial y algunas combinaciones son: melfalán + doxorrubicina + prednisona + dexametasona o la terapia MPT (Melfalán, Prednisona y Talidomida), terapia de mantenimiento, la cual distingue entre mayores y menores de 65 años y comienza si el paciente responde. En caso negativo, se instaure un nuevo tratamiento hasta que uno de nuevos resultados. Cuando se ven resultado positivos, y se pasa a iniciar el tratamiento de mantenimiento, también conocido como tratamiento de consolidación, se separa a los pacientes en función de la edad (puesto que los pacientes ancianos suelen resistir menos los ciclos intensos de quimioterapia y se ha visto que es más beneficioso tratamientos con dosis más bajas y más prolongados en el tiempo). Cuando este es efectivo, se comprueban marcadores tumorales y otros parámetros, que, cuando son favorables, hacen que se instaure el tratamiento del soporte.

En general, el tratamiento suele ser efectivo en una primera fase, haciendo que el paciente sufra de una remisión de la enfermedad, que en la mayoría de los casos suele ser una cronificación de la misma, puesto que no son eliminadas por completo todas las células mielomatosas. Sin embargo, hay una gran posibilidad en estos pacientes de que estas células comiencen a dividirse de nuevo, generando un MM de peor pronóstico, puesto que suele ser resistente en estas recidivas a las terapias de primera línea que se administraron anteriormente. Por tanto, suelen tener un peor pronóstico⁽²⁻⁴⁾.

Como se ha comentado, el tratamiento se basa en el uso de costicosteroides como dexametasona o prednisona los cuales disminuyen la inflamación en el tejido óseo, disminuyendo la presión intramedular y con ello los dolores y complicaciones óseas que trae consigo el MM. Asimismo, disminuye la migración de otras células hacia la médula y optimizan las funciones de otros fármacos que se administran en combinación.

Otro grupo terapéutico de primera línea son los inmunomoduladores como la talidomida, lenalidomida y pomalidomida que inhiben la proliferación de determinadas células hematopoyéticas (incluyéndose, de manera obvia, las células plasmáticas tumorales de MM) entre otras funciones.

Por último, se utilizan otros dos grupos terapéuticos en la quimioterapia del MM, uno con eficacia clínica demostrada en múltiples ensayos, y otro más novedoso pero con resultados prometedores. Así, en el primer grupo se encuentran: quimioterápicos clásicos como el melfalán, vincristina, etopósido y doxorrubicina y el segundo grupo son los inhibidores del proteasoma, con el bortezomib como principal fármaco pero también existen otros pertenecientes a la misma familia, menos usados, como carfilzomib e ixazomib.

2.4. El posible papel de los microorganismos en el desarrollo del mieloma múltiple.

La etiología de la enfermedad es, hoy en día, desconocida. Pese a ser desconocida, se ha visto que ocurre en las células plasmáticas una serie de modificaciones genéticas que, siendo en algunas ocasiones totalmente diferentes, llevan al mismo resultado: la proliferación de las células plasmáticas en médula ósea y la producción de anticuerpos por las mismas¹⁰. Algunas de las modificaciones genéticas más comunes son trisomías (que suelen afectar a cromosomas impares: 5, 7, 9, 11, 13 y 15), translocaciones en la zona del locus de la cadena pesada de la inmunoglobulina, que se encuentra en el cromosoma 14, y que puede ir acompañados o no (aunque lo más común es que se de esta asociación) de oncogenes activados en un cromosoma compañero, formando las asociaciones: t(4:14), t(6:14), t(11:14), t(14:16), t(14:20). Las translocaciones suelen llevarse a cabo entre cromosomas compañeros no comunes, es decir, cromosomas que no tienen gran relación en situaciones fisiológicas normales¹¹. Sin embargo, aunque se ha visto que se producen estas modificaciones genéticas, (entre muchas otras, aunque de menor relevancia) no se conoce el evento que las desencadena. Es por eso que hoy en día no poseemos una teoría que explique la etiología completa de la enfermedad.

No obstante, la búsqueda de posibles motivos que expliquen el porqué de estas mutaciones, nos deja evidencias de que algunos microorganismos de naturaleza patológica y que permanecen en el individuo de manera crónica podrían tener un papel importante en el desarrollo de MM¹². Esta relación podría basarse en la capacidad que poseen estos microorganismos para producir una inflamación que, como ya es bien conocido en otras patologías de tipo proliferativo (como por ejemplo la relación entre el virus del papiloma humano y el cáncer de cuello de útero)¹³, provocarían un microambiente que favorecería la disminución de la apoptosis, promueve la angiogénesis y aumenta la posibilidad de que una línea celular se convierta en maligna¹⁴. Sin embargo, en MM se hace más complicado establecer esta relación, debido, principalmente, al obstáculo que supone tener un tamaño de muestra pequeño en los estudios llevados a cabo¹² y a que la aparición de células mielomatosas podría tener una etiología totalmente distinta a otras patologías proliferativas relacionadas con infecciones crónicas. A pesar de ello, se ha conseguido, gracias entre otros motivos, a nuevas técnicas moleculares⁽¹¹⁾, demostrar que las infecciones crónicas producidas por microorganismos como Virus de Epstein-Barr (VEB), Hepatitis C (VHC) y *Helicobacter pilory*, entre otros, tienen relación con el desarrollo de MM.

Se proponen dos mecanismos, relacionados con microorganismos, por el que las células se podrían convertir en células mielomatosas: uno directo en el que el propio linfocito B es infectado por el patógeno (podría ocurrir en aquellos de naturaleza intracelular como VHC y VEB) y otro indirecto causado por la estimulación crónica del receptor del linfocito B (BCR) llevada a cabo por los distintos antígenos de los microorganismos (PAMPs, por sus siglas en inglés)¹⁵. Se ha visto con anterioridad en pacientes infectados con el VHC y con posterior desarrollo de GMSI o MM que los anticuerpos monoclonales reconocían proteínas del propio virus, sobre todo las que poseen un carácter más oncogénico (como la proteína del núcleo o proteína del core del VHC)^{15,16,17}, lo que implicaría una respuesta incorrecta de las células plasmáticas ante el proceso infeccioso, que podría desencadenar en GMSI o incluso MM. Este hecho abriría nuevos caminos en la terapéutica de la enfermedad, basándose en que la eliminación del microorganismo que exagera la respuesta inmune, tendría un efecto

inmediato en la producción de anticuerpos llevada a cabo por las células plasmáticas, consiguiendo, gracias a una terapia que también afecte a esta línea celular, que disminuyera el número de células que se dividen de manera constante o incluso, en el mejor de los escenarios, conseguir una cronicación de la enfermedad.

Por este motivo, conocer el mecanismo por el cual los microorganismos patógenos crónicos influyen en el desarrollo de la enfermedad se encuadra como uno de los objetivos primordiales para comprender enteramente lo que conocemos como MM y optimizar la terapia (hoy en día no lo suficientemente avanzada, como para producir una curación completa y eliminar la posibilidad de recidivas) para conseguir que esta patología tenga el menor efecto posible en las vidas de las personas que son diagnosticadas.

3. Objetivos

El objetivo de esta revisión bibliográfica ha sido esclarecer y recopilar los datos que demuestren que los microorganismos patógenos crónicos pueden influir en el desarrollo del Mieloma Múltiple, todo ello bajo el previo conocimiento del desarrollo de la enfermedad y de cada una de las infecciones que se describen.

El objetivo último de demostrar esta relación tiene como fin la instauración de nuevas medidas tanto profilácticas como terapéuticas para evitar, en primer caso, la aparición del MM y en caso de instauración del mismo, una nueva estrategia terapéutica en pacientes que presenten la infección y el MM de manera concomitante.

4. Material y métodos.

Para dar respuesta a los objetivos propuestos para esta revisión, se han llevado a cabo búsqueda en las siguientes bases de datos bibliográficas: PubMed, Scopus, Unika, Google Scholar, Elsevier así como en el catálogo Cisne perteneciente a la biblioteca de la UCM para la búsqueda de las generalidades en libros de texto especializados.

Se usaron las siguientes palabras clave: Multiple myeloma, HCV, HBV, HIV y EBV en combinación con los operadores booleanos “and” y “or” para maximizar el número de artículos sin restricciones.

Se pretendía seleccionar los artículos en función del año de publicación y del índice de impacto, sin embargo, debido al poco material bibliográfico encontrado referente a algunos aspectos de los temas discutidos, han sido imposible la selección solamente de artículos posteriores del año 2000. Se incluyeron revisiones sistemáticas, ensayos, metaanálisis y estudios retrospectivos poblacionales.

Además, se usaron páginas referentes en la difusión de información sobre mieloma múltiple como Fundación Josep Carreras, la Asociación Española de Enfermos de Leucemia, la American Cancer Society, la Asociación Española Contra el Cáncer y la Sociedad Oncológica Española.

5. Resultados y discusión.

Pese a que la etiología del MM nos es por el momento desconocida, ciertos estudios muestran que hay una relación entre el desarrollo de esta enfermedad y la concomitancia con infecciones de microorganismos que cronican en el individuo. Por otra parte, otros estudios muestran que la relación entre ambos no está del todo clara, siendo estos menos numerosos que los que apoyan lo contrario. Sin embargo, la gran mayoría coinciden en que es necesario un análisis más exhaustivo para obtener datos más fiables que se ajusten más a la realidad.

Para demostrar la influencia de uno sobre otro, el grupo de Booseboeuf et al. parte de una base: las inmunoglobulinas monoclonales (mIgs) producidas por pacientes con MM, conocidas por no tener actividad funcional en estos pacientes, deben ir dirigidas a patógenos comunes para humanos, en caso de que estos tengan relación directa. Para demostrarlo han procedido a contrastar la información cruzando las mIgs con una batería de antígenos o PAMPs de diversos microorganismos patógenos, todos con capacidad de cronicar. Para cruzar todos los PAMPs con las Igs de los sueros de los pacientes se realiza la prueba MIAA (Multiplex Infectious-Antigen Array) donde se cruza al mismo tiempo el suero del paciente con todos los PAMPs que se desea analizar. Esta prueba consta de una platina con 16 regiones y en cada una de estas regiones 64 pocillos donde se fijan los PAMPs a estudiar.

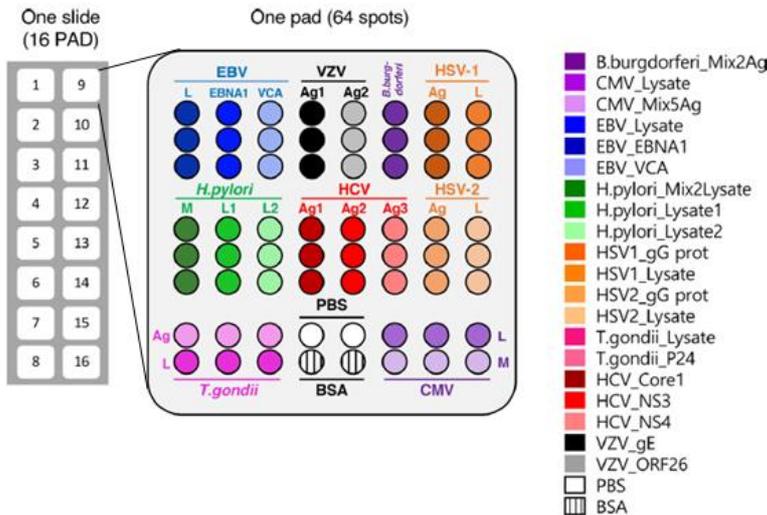


Fig. 1. Se muestra la platina con las 16 regiones y un esquema de cómo es el interior de cada una de ellas, además del esquema de cómo se han colocado los PAMPs de los múltiples microorganismos que se testan en una misma platina. Gracias a esto esta prueba es sencilla de realizar y rápida⁽¹⁵⁾

Para selección de microorganismos con los que cruzar los sueros, Booseboeuf seleccionó un conjunto de agentes

etiológicos de enfermedades infecciosas crónicas, conocidas por ser microorganismos intracelulares con demostrada capacidad oncogénica. Para cruzar los sueros se seleccionaron, o bien concentrados de PAMPs muy inmunogénicos, o bien el producto de lisar los mismos directamente. Se cruzan 9 microorganismos: VEB, VHC, CMV, VHS-1, VHS-2, VVZ, *H. pylori*, *Toxoplasma gondii* y *Borrelia burgdorferi*.

Previo a cruzar las muestras de los pacientes con los PAMPs de los pocillos, se extraen las muestras de sangre de los pacientes con GMSI, MQ y MM, centrifugándose para obtener el suero. Se mide la concentración de IgG de los sueros usando diversas técnicas, la más común es el ensayo de inmuno-nefelometría. A continuación, se procede a purificar el componente

monoclonal mediante electroforesis, obteniendo una banda muy visible en el gel, la cual pertenece al CM. Seguidamente, se pasa a verificar su pureza mediante isoelectroenfoque seguido de un Western-Blot ^(15,17,25).

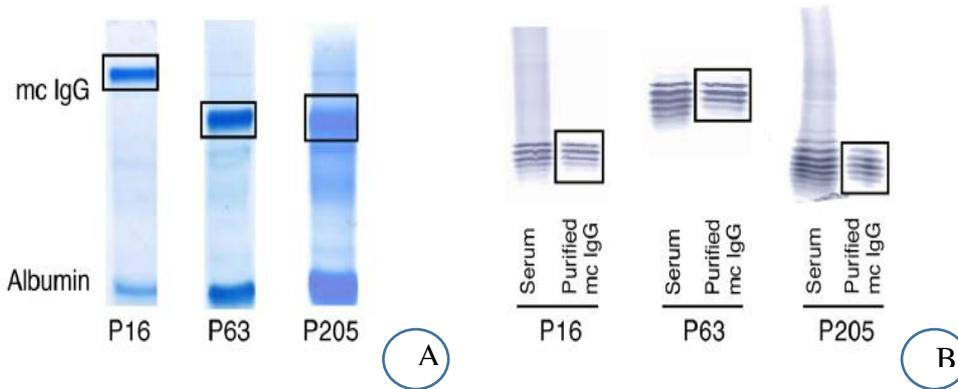


Fig. 2. En A se muestra la banda de los sueros tras la electroforesis pertenecientes al CM. En B se muestra el resultado una vez son purificados con el isoelectroenfoque y el Western-Blot, después del revelado con anti-IgG.⁽¹⁵⁾

Para asegurar la pureza en mAbs algunos pacientes fueron usados también métodos que proporcionarían más información como la espectrometría de masas. Por último, estas muestras ya purificadas fueron cruzadas con los PAMPs en la prueba MIAA determinando la especificidad del antígeno. Los resultados, marcaron una mayor relación entre los microorganismo VHC y VEB que son los que más se mencionan en esta revisión, además de VHB y VIH, cuya marcada evidencia relaciona ambas patologías y no podrían excluirse de esta revisión.

5.1 Virus de la Hepatitis C (VHC)

El virus de la Hepatitis C (VHC), es un virus de transmisión sérica, aunque también es posible su transmisión por vía sexual y vertical. Es intracelular y su genoma es una cadena única de RNA de polaridad positiva. Contiene un cápsida icosaédrica y se clasifica dentro de la familia de los *Flaviviridae*. Es un virus altamente mutagénico y los antígenos más conservados suelen ser aquellos que se usan para realizar el diagnóstico. Al principio el virus cursa con una hepatitis aguda que en una pequeña parte de los casos se resuelve espontáneamente; sin embargo, en la gran mayoría de los casos (3 de cada 4) se produce una cronificación que pueden permanecer estable o evolucionar hasta cirrosis (lo que ocurre en el 20% de los casos)¹⁸. Este virus afecta alrededor del 3% de la población mundial y la Organización Mundial de la Salud atribuye al año unas 53700 muertes en las que el virus es el causante directo, 308000 debidas al cáncer hepático y se estima que causa unas 785000 por cirrosis, lo que eleva la cifra final a alrededor de un millón al año.

Algunos virus son capaces de integrar su genoma en el genoma del hospedador (como el virus de la hepatitis B), siendo esta una de las principales causas por las que esos virus son potencialmente oncogénicos. Sin embargo, el VHC no posee esta propiedad y es incapaz de ligar su material genético al del hospedador. Sin embargo, se cree que el potencial efecto oncogénico que posee sería de naturaleza indirecta y que se debe a su capacidad para eludir la respuesta inmune¹⁹ y a los efectos que tiene en la inmunomodulación del hospedador⁽²⁰⁻²³⁾. Éste efecto ha sido demostrado por varios grupos de investigación, consiguiendo demostrar en poblaciones con MM que antes del desarrollo del mismo, estaban infectados con VHC ^(15-17,20,24). El procedimiento por el que se demuestra se basa en métodos

estadísticos en los que toman una población con MM y hacen un estudio retrospectivo en el que analizan la previa infección por VHC, calculan el Odds Ratio para conocer la influencia del VHC con el MM siendo en todos los casos mayor que 1 por lo que se demuestra que el VHC es un factor que potencia la aparición de MM^(17,20,24). Se basan en estudios poblacionales, o bien, analizan los sueros de pacientes con VHC y mediante pruebas bioquímicas, demuestran la influencia del VHC en MM^(15,17,20).

En pacientes seropositivos para VHC, los antígenos que son reconocidos por el CM son PAMPs con poca capacidad para mutar y que poseen notable importancia en el virus (de ahí que permanezcan invariables) como el antígeno proteico del core o del núcleo (que tiene gran relevancia también en el proceso de diagnóstico de Hepatitis C) y el antígeno NS-4 que son proteínas derivadas de la región del genoma con el mismo nombre (como las proteínas C-200 y C-100-3)^(15,18). Estos antígenos suelen presentarse en el virus, protegidos o incluso asociados a otro tipo de antígenos que evaden la respuesta inmunitaria del hospedador gracias a que son codificados por una región del genoma altamente variable como por ejemplo HVR1 que es una región del RNA que codifica para proteínas de la envoltura y, en contraposición, la región del core es una de las más conservadas en el virus.

Gracias a que estas regiones hipervariables existen, el VHC puede evitar la neutralización por el sistema inmunitario y contribuye al establecimiento de infecciones persistentes además de evitar la respuesta inmune en el tratamiento con interferón. Estos efectos se superan con los nuevos antivirales como sofosbuvir (inhibe la polimerasa del VHC), ledipasvir (inhibe la proteína NS5B, altamente conservada) y elbasvir (inhibe la proteína NS5A esencial para la replicación del virus). Sin el uso de estos fármaco más selectivos para zonas conservadas del virus, hace que sea más difícil de eliminar de manera que cronifica y provoca el continuo reconocimiento del sistema inmunitario en una acción de retroalimentación que podría provocar a la larga las mutaciones que desencadenan el MM o la exacerbación del mismo una vez establecido.

Pese a que se ha demostrado que el VHC es un factor de riesgo para el desarrollo de ciertas enfermedades proliferativas, entre ellas GMSI que se antepondría al MM (por lo cual el VHC sería factor de riesgo para el desarrollo de MM) el mecanismo por el que lo hace sigue sin conocerse. Sin embargo, es bien conocido el linfotropismo del virus, que no solo se limita a infectar hepatocitos, ya que en pacientes con infecciones crónicas se pueden detectar antígenos del virus en células mononucleares periféricas⁽²⁶⁾. Aunque no se tienen evidencias que lo demuestren con total seguridad, varios estudios se basan en la importancia que tendría una estimulación sostenida en el tiempo por el conjunto de antígenos del VHC, que podría ser análogo al mecanismo por el que *H. pylori* aumenta el riesgo de linfomagénesis en pacientes infectados con una cepa virulenta. Si esto fuera así, sería crucial conocer la relación de la unión de la proteína E2 de la envoltura del virus y la molécula CD81⁽²⁷⁾, la cual es muy abundante en la superficie de los linfocitos B, hipotetizándose la importancia del papel de VHC en la producción de una proliferación policlonal de linfocitos B, que a la larga favorezca el MM, primero favoreciendo la linfomagénesis de manera progresiva hasta llegar a la completa malignificación de la línea celular.⁽²²⁾

También se especula que el VHC podría tener capacidad mutagénica que afectaría a oncogenes y genes que codifican para la inmunoglobulina (situados en el cromosoma 14). Esta propiedad se basaría en el mecanismo conocido como "Hit and run", el cual se basa en

la desaparición del virus tras la infección en el tejido, pero permanece la respuesta inmune frente a sus antígenos consiguiendo dañar ciertos tejidos del hospedador⁽²⁸⁾. Este mecanismo tendría efectos sobre todo en los reordenamientos de Bcl-2, que regula la permeabilización mitocondrial y con ella una vía intrínseca de apoptosis (provocando la translocación 14:18). Este hecho se ha visto en pacientes con crioglobulinemia de tipo II y se cree y espera que se repita el mismo patrón en otras enfermedades hematológicas aunque hoy por hoy no hay tantas evidencias en MM^(29,30). En estos pacientes el análisis del material genético de la serie B mostró una expansión clonal con células que mantenían esta mutación⁽³⁰⁾ y se observó una menor relación Bcl2/bax, generando un efecto antiapoptótico en los clones t(14:18). Con tratamiento antiviral óptimo, se alcanza la reducción del número de clones, así como su tasa de división, lo cual demuestra la relación de éstos con el VHC⁽³¹⁾.

Así mismo, como se tienen en cuenta las consecuencias de la actuación indirecta de los antígenos del virus, debemos considerar la acción directa del mismo si tenemos en cuenta que el VHC puede mutar linfocitos B directamente por el mecanismo "Hit and run" comentado anteriormente. En este marco, la baja estimulación de los linfocitos, que al mismo tiempo sufren una reducción o inhibición de la apoptosis, se ha visto que crea un proceso de activación y expansión de células B que reconocen antígenos propios tales como el Factor Reumatoide. Estos, generalmente, crean anticuerpos tipo IgM, que al abundar en la sangre, hacen ésta más espesa siendo su efecto mucho más acusado a temperaturas frías, por eso se le denomina crioglobulinemia (concretamente de tipo III), la cual puede estar relacionada directamente con MM. Algunos estudios sugieren que las células infectadas obtenidas en pacientes con crioglobulinemia corresponden a células B del Factor Reumatoide y que aquellas en las que se encuentra la mutación anteriormente comentada del gen 14 (mutación t(14:18)); éstas son linfocitos B que secretan IgM contra el Factor Reumatoide⁽³²⁾. Algo sobre lo que también se tiene evidencia es que las células B que sobreviven pero acumulan mutaciones de este tipo pueden sufrir al final una transformación de carácter neoplásico como previo paso a una enfermedad hematopoyética⁽²²⁾.

Enlazando con lo anterior, se ha visto que la eliminación del virus con terapia antiviral efectiva, tiene marcado efecto directo reduciendo la linfoproliferación de células B (en individuos donde esta es mayor de lo normal), lo cual señala la relevancia que tiene la concomitancia del virus con la enfermedad en cuestión^(33,34). Este hecho se ha demostrado en enfermedades hematológicas de significado incierto que, si bien no son diagnosticadas como MM, podrían ser una fase que procede al mismo, o incluso un síntoma en la enfermedad ya instaurada pero no diagnosticada ni clasificada como tal⁽²²⁾.

Siguiendo con esta línea, hay estudios que relacionan el tratamiento antiviral inducido con Interferón con una reducción de las enfermedades hematológicas, hecho que, sin embargo, no ha sido observado con otros tratamientos destinados a reducir la carga viral basados en antivirales de acción directa como la combinación sofosbuvir/ledipasvir. Aunque este efecto podría estar relacionado a la posible utilidad del Interferón en el tratamiento del MM⁽³⁵⁾, en un estudio japonés realizado desde el año 1969 hasta el 2006 concluye que los pacientes que recibieron un tratamiento de interferón y consiguieron una respuesta viral sostenida (lo cual quiere decir que eran indetectables) no desarrollaron ningún linfoma comparados con la muestra que representaba a aquellos que no alcanzaron esta respuesta, entre los cuales, se dieron casos de linfomas⁽³⁶⁾.

Esto sugiere que alcanzar la indetectabilidad de VHC por medio del tratamiento con interferón tiene cierto efecto protector en el desarrollo de enfermedad hematopoyéticas. Concretamente hablando del MM, G.N. Ioannou et al. ⁽³⁴⁾ han demostrado que en pacientes en los que se ha alcanzado la respuesta viral sostenida con interferón hay una significativa asociación y reducción de MM (AHR, 0.40; 95% CI, 0.20-0.77) y GMSI (AHR, 0.65; 95% CR, 0.42-0.99) así como otras enfermedades hematológicas y GMSI combinados (AHR, 0.67; 95% CI, 0.53-0.84) donde AHR son las siglas de Adjusted Hazard Ratio. En contraposición, no se vieron estos resultados con antivirales de acción directa en ninguna de las enfermedades hematopoyéticas y, además, el tiempo en el que los pacientes continuaban indetectables era significativamente menor que en aquellos que consiguieron la respuesta sostenida con el interferón: 2.9 años para los antivirales de acción directa y 10.6 para aquellos tratados con interferón ⁽³⁴⁾.

5.2 Virus de la Hepatitis B (VHB).

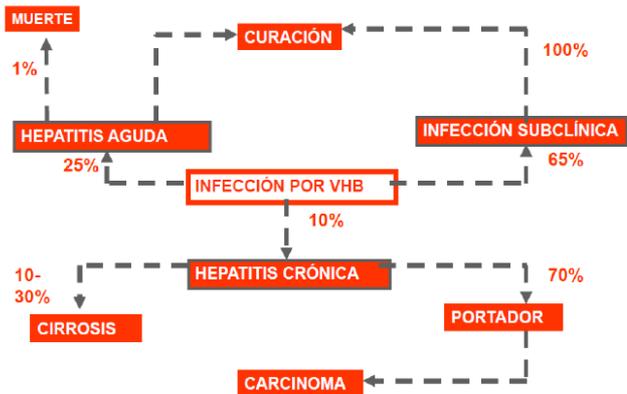
Es un virus, como el anterior, de transmisión sérica, es decir, se trasmite por medio de sangre, suero y hemoderivados. También se puede transmitir por vía sexual y vertical en lo que se conoce como transmisión perinatal. En un virus redondeado, con envoltura, en la cual encontramos los antígenos denominados HBs, los cuales juegan un papel importante en la evasión de la respuesta inmune. Es un retrovirus con material genético en forma de DNA, que proviene de RNA. Posee una retrotranscriptasa o transcriptasa inversa que convierte el RNA en el DNA que posee el virus maduro capaz de infectar. Este DNA es circular e incompleto y bicatenario en su mayor parte (no lo es en toda su superficie puesto que necesita una parte monocatenaria donde actúa la retrotranscriptasa y, además, esto se produce en la cápsida, donde no dispone de todo el arsenal enzimático que podría hacer posible el cierre del ciclo). Es un virus intracelular obligado: transcribe su genoma en el interior del núcleo celular y se ensambla en el citoplasma. El material genético que encapsida es RNA (por lo que se repite todo el ciclo) y una vez encapsidado se transcribe el RNA a DNA para después salir al exterior por exocitosis. Este virus se considera altamente oncogénico. ⁽³⁷⁾

Se estima que hay unos 240 millones de portadores en el mundo y causa la muerte de unas 686000 personas al año. Hay países con una prevalencia muy alta de este virus, siendo en África y Asia las zonas donde más portadores crónicos hay (entre un 8 y hasta un 20% en diversas zonas de China, India y Pakistán). Esto se debe a que en algunas zonas rurales de países como China, no se considera necesario el cambio de aguja en la vacunación de la población, transmitiendo el virus entre los vacunados, alcanzando grandes poblaciones de portadores crónicos. En la zona del Mediterráneo y el este de Europa la prevalencia es menor, oscilando entre un 2-7% y en Europa Occidental y Norteamérica es donde se encuentra la menor prevalencia, calculándose entre un 0.5-2% la tasa de portadores. ⁽³⁸⁾

La clínica del virus varía: en un 65% de los casos, si la infección es subclínica, se observa un 100% de curación. Sin embargo un 25% de los casos desarrolla una hepatitis aguda, resultando esta en consecuencias más graves que pueden causar que hasta el 1% de los individuos que las desarrollan acaben muriendo. Sin embargo, el problema más característico de esta infección se encuentra en el 10% de los infectados, en los cuales se puede observar la cronificación del virus. De éstos, un 70% serán portadores sanos y entre un 10-30% de los restantes acabarán desarrollando una cirrosis, normalmente asociada a

hábitos como el alcohol, coinfecciones como la del VIH, etc. Los portadores, además poseen capacidad de desarrollar cáncer hepático por el estrés al que son sometidos los hepatocitos.^(37,38)

Figura 3. Esquema de las posibles derivas clínicas de la infección del virus de la Hepatitis B (VHB). La hepatitis crónica en el portador sano supone el mayor riesgo de transmisión entre poblaciones sanas, siendo difícil de erradicar y constituyendo un problema para la Salud Pública.



En cuanto al posible papel de este microorganismo en el desarrollo de MM, no se tiene tan claro como en el caso del VHC, ya que los estudios han sido menos consistentes, las muestras obtenidas menores y los distintos factores a tener en cuenta para establecer la relación han sido muy numerosos como para establecer una relación clara. Sin embargo, algunos estudios revelan cierta asociación en la concomitancia de estas enfermedades y estudios retrospectivos muy completos y con gran número y tipos de muestra han sacado conclusiones más firmes acerca de esta asociación.

Comparaciones entre los distintos estudios parecen otorgar cierta importancia a la población donde se toma para ver la relación: En zonas donde hay una gran prevalencia del virus y es posible tomar muestras muy grandes de individuos seropositivos para VHB así como de controles, se puede relacionar, en aquellos en los que desarrollan MM, que éste tiene influencia en la aparición, según los datos estadísticos^(39,40). Sin embargo, en aquellas zonas donde el virus no posee una gran prevalencia, no se consigue demostrar su influencia con MM^(41,42).

Trabajos realizados como los de Su, Thung Hung et al. llevados a cabo en la isla de Taiwán (donde se estima que alrededor de unos 3 millones de personas, un 13% de la población, es portadora del virus) han conseguido ver la relación entre ambas gracias a meticulosos análisis de las muestras obtenidas directamente de su sistema nacional de salud⁽⁴³⁾.

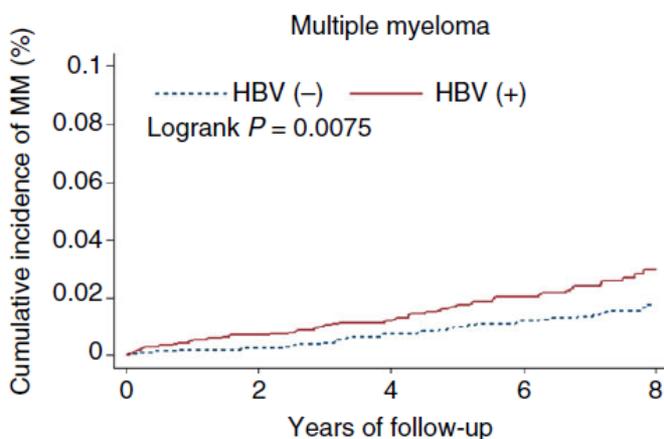


Figura 4. Se muestra la aparición de nuevos casos de MM y se compara con individuos seropositivos para el virus de la hepatitis B (HBV +) y pacientes no infectados con el virus (HBV -), apareciendo en los individuos seropositivos más casos en comparación con los que no portan el virus.

Aunque se ha conseguido evidenciar que el VHB potencia la aparición de MM, el mecanismo por el que este virus puede llevar a este escenario permanece desconocido. Ciertos estudios han conseguido demostrar, como

ocurría en el VHC, que este virus tiene cierto tropismo por las células hematopoyéticas y sus progenitores⁽⁴⁴⁾. Asimismo, se ha conseguido ver que el virus tiene cierta capacidad para integrarse en células mononucleares, siendo este un mecanismo potencial para la mutación que lleve a una malignificación celular.

Se proponen dos posibles vías que expliquen la relación entre la infección del virus y la proliferación de plasmocitos en MM: la primera es una vía directa que consiste en la integración del DNA vírico en la célula hospedadora que conduce a una actividad celular incontrolada si estos ácidos nucleicos integrados consiguen la sobreexpresión de oncogenes o la desactivación o infraexpresión de los genes supresores de tumores. La segunda tiene que ver con la estimulación crónica antigénica llevada a cabo por el microorganismo en las infecciones crónicas. Esta estimulación, a largo plazo, provocaría la liberación de factores hematopoyéticos de crecimiento de tumores por estimulación y expresión de los mismos, lo cual tendría como consecuencia la proliferación de linfocitos⁽⁴⁴⁾. Mecanismos moleculares más concretos no son propuestos para el caso de MM, pero se cree que al ser una enfermedad relacionada con la edad y el deterioro del funcionamiento del sistema inmune, la vía indirecta provocaría un mecanismo más plausible para explicar el desarrollo del MM, puesto que la continua presentación de antígenos llevaría a un descontrol de la respuesta inmune, provocando la invasión de células mielomatosas en la médula ósea y la producción de anticuerpos antiVHB, en último término.

5.3 Virus de la Inmunodeficiencia Humano (VIH).

El virus de la Inmunodeficiencia Humana pertenece a la familia de los *Retroviridae*. Como el anterior, es un virus RNA que necesita la retrotranscriptasa para convertir el RNA en DNA y se integra en el genoma de las células a las que infecta. Las vías de transmisión son variadas, y entre ellas están: sérica, sexual y vertical (transplacentaria, perinatal y en lactancia).

El virus posee dos copias de su material genético en forma de RNA, una retrotranscriptasa, una proteasa y una integrasa. Está rodeado de una membrana lipídica, en la encontramos las espículas formadas por las proteínas gp120 y gp41 (las cuales son utilizadas como marcadores antigénicos). Otro marcador importante es la proteína de la cápsida p24, que también sirve para el diagnóstico y la monitorización del virus en infectados. Su código genético contiene información para 3 genes: el de la envuelta (env), el gen gag, que tiene codificada la información para la codificación de las proteínas estructurales del virus y por último el gen pol, que codifica las enzimas necesarias para la replicación, que son: la transcriptasa inversa, la integrasa y la proteasa. Todas ellas son codificadas en un mismo producto de transcripción y traducción, requiriendo de la proteasa que rompe este complejo creando subunidades, que, tras el plegamiento correspondiente, serán completamente activas⁽⁴⁵⁾.

El virus tiene la capacidad de reconocer el receptor CD4 que se encuentra en múltiples tipos celulares como linfocitos, monocitos, entre otros. Este es reconocido por la proteína de la envuelta lipídica gp120. Gracias a correceptores de citoquinas como CCR5 y CKR5, que actúan como cofactores en la unión del virus, consigue adherirse firmemente a la superficie de la célula diana. La interacción de gp120 con CD4 consigue el acercamiento de gp41 (de la envuelta lipídica) a la célula diana, la cual acaba por detonar un cambio conformacional que

lleva, en un último paso a la fusión del virus con la membrana celular. Una vez dentro de la célula diana, comienza a replicarse.

Las primeras células en detectar la entrada del virus son las células dendríticas. Estas reconocen los antígenos de superficie que primero son restos de la fusión de las membranas y que luego son productos de la actividad del virus, que la expresión de estos son necesarios para la exocitosis e invasión de otras células cercanas. Cuando la célula dendrítica reconoce una célula infectada y la fagocita, el virus acaba infectando a ésta, aunque, sin embargo, no se replica bien en su interior. Pese a que no supone una ventaja en la tasa de replicación, sí que es un éxito para el ciclo del virus, puesto que las células dendríticas acabarán por transportar el virus a zonas con altas concentraciones de células que expresan el receptor CD4 (ganglios linfáticos) donde podrán infectar a las células que allí se encuentren sobre todo a LT CD4, que son su diana definitiva.

En cuanto al desarrollo natural de la enfermedad, ésta comienza con una fase subclínica que comienza a las 2-6 semanas tras la infección. No hay sintomatología específica. Esta fase también es conocida como fase de latencia clínica en la que el virus se multiplica de manera muy activa en los linfocitos T alcanzando valores de copias muy elevados. Seguido de estos se pasa a una fase conocida como linfadenopatía, en la que se controlan las copias y disminuye su número con respecto a la fase anterior, pero el virus se sigue multiplicando de manera lineal. Poco a poco van disminuyendo los niveles de linfocitos T a medida que las copias del virus aumentan poco a poco. A continuación, la baja cantidad de linfocitos, provocada por multiplicación del virus (que sigue creciendo de manera lineal) puede hacer que el sistema inmune se resienta, dejando paso a infecciones oportunistas, que acaban atacando al individuo. Por último, Comienza una etapa conocida como Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirido (SIDA) en la que el sistema inmune está tan debilitado, que las personas infectadas sufren infecciones que comprometen su estado de salud general, tanto es así, que debido a estas infecciones, que, normalmente no causarían un daño grave en un individuo sano, en enfermos de SIDA pueden causar la muerte⁽⁴⁵⁾.

Es por la gran cantidad de tipos celulares que el VIH consigue infectar, que la respuesta inmunológica se vuelve tan compleja. Desencadena diferentes mecanismos pertenecientes a distintos tipos de inmunidad, como la inmunidad humoral y la activación de linfocitos B. Otras reacciones al virus que es posible encontrar son: producción de anticuerpos por linfocitos periféricos, desregulación de ciertas moléculas de superficie y disfunción de la respuesta inmune tras la inmunización, entre otras. Estos hechos nos llevan a relacionar la infección del virus con algún tipo de disfunción en las células B, lo que podría desencadenar en GMSI o incluso en un MM⁽⁴⁶⁾.

Los mecanismos que podría explicar esta relación son tres: desencadenamiento por el componente antigénico del virus, la constante desaparición y disfunción de linfocitos T CD4 y la alteración de la regulación de los linfocitos B.

En el primer escenario, la producción de anticuerpos dirigidos directamente hacia antígenos importantes del virus como p24 (proteína viral más abundante en la partícula viral) y p55 (proteína que participa en el proceso de ensamblaje del virus)⁽⁴⁵⁾ hace pensar que hay cierta relación entre patologías relacionadas con la proliferación de células plasmáticas en coinfecciones de VIH⁽⁴⁷⁾.

El segundo mecanismo mencionado, relacionado con la disminución del número de linfocitos T viables y funcionales se basa en que el virus ataca directamente estas células del sistema inmunitario. Sin embargo, no solo provoca la disminución de la concentración de estas, sino que también produce alteraciones en su funcionamiento. Una alteración marcada en la funcionalidad de estos linfocitos podría provocar la estimulación de linfocitos B, aunque no exista estimulación antigénica. Esto aumenta directamente el riesgo de neoplasia y la expresión de marcadores de activación⁽⁴⁸⁾. Además, una vez establecida la neoplasia, las células cancerígenas afectan a la función de las células T reguladoras, las cuales, normalmente, se caracterizan por tener una función inhibidora para que estas células no se reproduzcan. Gracias a esto las células neoplásicas consiguen evadir la respuesta inmune y además, secretan gran número compuesto inmunológicos activos. Todo este proceso se ve favorecido por el desequilibrio CD4/CD8, el cual ha sido observado en pacientes con VIH en concomitancia con MM⁽⁴⁹⁾

Por último, el tercer mecanismo afecta a la regulación de los linfocitos B. En la infección con VIH se produce una expansión de las células T reguladoras. Estas, como su propio nombre indica, poseen una función reguladora del Sistema Inmunitario, controlando respuestas inmunitarias provocadas por antígenos propios o externos, teniendo un papel primordial impidiendo el desarrollo de enfermedades autoinmunes. Pese a lo que cabría esperar, la expansión de estas células T reguladoras produce una activación excesiva de linfocitos B que puede conducir a una hipergammaglobulinemia⁽⁵⁰⁾.

Además, se ha visto que en individuos seropositivos con altas concentraciones del virus en sangre, que la respuesta de linfocitos B se ve alterada. Un hecho demostrado que defiende esta hipótesis ocurre con la expresión de CD21 en linfocitos B: en pacientes con alta viremia, encontramos dos poblaciones de linfocitos B, una con expresión alta de CD21 (CD21^{high}) y otra con baja expresión de CD21 (CD21^{low}). Gracias a su separación por citometría de flujo, se pudo observar que las CD21^{low} poseían menos capacidad para ser inhibidas por las células T reguladoras y que por este motivo eran capaces de secretar mayores concentraciones de inmunoglobulinas en situaciones de viremia alta⁽⁵¹⁾.

Por estos motivos, se debe considerar al VIH precursor de enfermedades proliferativas como el MM. Estos mecanismos, que pueden al mismo tiempo resultar en un daño considerable del sistema inmunitario y la capacidad para desencadenar la respuesta inmunológica pueden ser la consecuencia de una evolución bioquímica que lleve a los pacientes desde la normalidad hasta el desarrollo de GMSI, MQ y, finalmente, a MM sintomático⁽⁵²⁾.

5.4 Virus de Epstein-Barr. (VEB).

El virus de Epstein-Barr, también conocido como Herpesvirus Humano de tipo 4, pertenece a la familia *Herpesviridae* del género *Lymphocryptovirus* y posee su material genético en forma de DNA monocatenario envuelto en un core formado por una nucleocápside icosaédrica. Se transmite por contacto directo de las mucosas, siendo la principal vía de contagio la saliva (no se ha demostrado el contagio vía sexual ni vertical). Es un virus con una altísima prevalencia, llegando a detectarse hasta en un 95% de la población marcadores que indican una infección pasada. Infecta a células que posee el componente C3B del complemento, las cuales se encuentran, entre otras regiones, en el epitelio faríngeo (lo cual propicia la infección por medio de la saliva). Provoca una faringoamigdalitis vírica que puede

confundirse con una bacteriana. Este es uno de los primeros síntomas de la enfermedad conocida como mononucleosis.⁽⁵³⁾

Sin embargo, el virus posee un marcado linfotropismo, por lo que no permanece en las células de este epitelio, sino que migra hacia linfocitos B del tejido linfoide de la orofaringe, donde ocurrirá la persistencia y la latencia. Dentro del linfocito, el virus no encuentra facilidad para dividirse, ya que los linfocitos no son permisivos para este fin, de modo que el virus permanece en el interior produciendo una infección sin multiplicación activa dando lugar a una infección latente conocida también como semi-productiva. El cuadro hematológico que puede provocar este virus no se debe a la infección misma de los linfocitos, sino a la reacción inmunitaria que se produce por los LT CD8 citotóxicos que eliminarán a los linfocitos B infectados^(53,54).

Su papel en enfermedades proliferativas debe comprenderse como un proceso con múltiple pasos en los que se produce, como efecto final, una acumulación de alteraciones genéticas. Además, como en los casos anteriores, la estimulación antigénica crónica es un factor importante en el desarrollo de neoplasias.

Tras una infección con el VEB, este permanece en el individuo de por vida. El reservorio donde permanece en latencia son los linfocitos B de memoria. Sin embargo, no se ha visto que el virus infecte a estas células de manera directa. El proceso es más complejo, pues infecta a células B maduras, que, por un proceso de crecimiento inducido por el mismo virus denominado programa de default, haría que el linfocito maduro pasara a expresar 3 proteínas: LMP-1, LMP-2 y EBNA-1. Las dos primeras generan unas señales denominadas de centro germinal, por lo que los linfocitos B infectados formarán centros germinales (dando la oportunidad al virus de infectar nuevas células B) y en un último paso, se procede a la conversión de célula B germinal a linfocito B de memoria, donde el virus permanece latente de por vida^(55,56).

Debido a que las células B expresan EBNA-1 que es un antígeno del virus y por tanto, extraño para el sistema inmune, cabe esperar que las células que expresen este antígeno sean atacadas y eliminadas. Sin embargo esto no ocurre porque las células de memoria están protegidas por una proteína formada por Gly-Ala de manera repetida. Estas hace que no sea reconocida la molécula inmunógena y pase desapercibida la célula B de memoria que la expresa⁽⁵⁷⁾.

Se acepta que gracias a su latencia y su supervivencia, el virus tiene la capacidad de ser oncogénico, siempre y cuando se den ciertos aspectos: el genoma debe permanecer dentro de la célula diana, evitar que ésta muera (por lo que no debe poseer ninguna ruta que lleve al agotamiento de esta) y evitar que ésta sea reconocida y atacada por ningún agente del sistema inmune como células NK o linfocitos T citotóxicos. Al mismo tiempo, debe controlar la división celular, lo cual lo consigue gracias a la activación de vías que controlan el crecimiento celular⁽⁵⁸⁾.

En el proceso de infección y posterior control de la latencia, crecimiento y desarrollo de la célula huésped, distintos genes son regulados y silenciados dependiendo del punto del ciclo en el que se encuentren. Por ejemplo EBNA-2 y EBNA-LP son transcritos muy activamente porque participan en la transformación de la célula B, mientras que EBNA-1 y LMP-2 son

importantes en el mantenimiento a largo plazo en la célula B infectada, creando un efecto global que permite un mayor tiempo de vida y viabilidad del genoma del VEB. Asimismo, el mantenimiento de la expresión LMP-1 produce niveles mayores de Bcl-2, teniendo como consecuencia el alargamiento de la vida de la célula B que puede acumular más mutaciones. Teniendo en cuenta que a esto se suma la maquinaria que produce la diferenciación y el crecimiento externo regulado, se instaura en los linfocitos B infectados las condiciones idóneas para que ocurra un crecimiento pre-maligno produciéndose finalmente la neoplasia⁽⁵⁴⁾.

La mayoría de células B observadas en linfomas, derivan del centro germinal, en el cual, las células B maduras sufren un proceso de hipermutación somática que hace que cambien y se reordenen sus genes de inmunoglobulinas (optimizándose la producción de anticuerpos) generando un cambio en su especificidad, cambios de clase de las cadenas pesadas (cambia de IgM a IgG, por ejemplo) de manera que estos son mucho más efectivos y se unen de una manera mucho más eficaz al antígeno ya reconocido. En estos centros germinales hay una gran proliferación y se modifican genes esenciales en el linfocito. En células infectadas podría aumentar el riesgo de transformación maligna ya que se pueden producir lesiones genéticas. Se ha observado en distintos linfomas que no solo las células provenientes del centro germinal son las que mutan de manera aberrante, sino que sus descendientes conservan las mutaciones de los progenitores y estas pueden generar una neoplasia, característica que no poseen, en este caso, las células de donde proceden^(54,56).

Además de ser un agente que propicia la aparición de MM, el VEB provoca un peor pronóstico del mismo. Así lo demuestran estudios que han conseguido observar que en pacientes que presentan la comorbilidad de MM y VEB (observando una alta expresión de DNA de VEB por rtPCR) y que han sido tratados para el MM con bortezomib/talidomida presentaban un menor tiempo de supervivencia libre de progresión en comparación con aquellos que no tenían concentraciones altas de DNA de VEB. Además este tiempo de supervivencia libre de progresión disminuye también con niveles altos de Lactato deshidrogenasa, aunque no se ha demostrado que ésta aumente en los pacientes infectados con VEB. Sin embargo, niveles altos de esta encima empeoran el pronóstico del paciente que, en un principio, reacciona al tratamiento. No se descarta la relación entre el aumento de lactato deshidrogenasa y el VEB aunque no se ha conseguido demostrar, por lo que se requiere más recopilación de datos para analizar su influencia.⁽⁵⁹⁾

6. Conclusiones

Pese al gran avance realizado en el tratamiento, diagnóstico y estadiaje del mieloma múltiple, éste sigue siendo una enfermedad incurable. Aun con todos los progresos, la etiología continúa desconocida y sigue existiendo una alta probabilidad en aquellos que lo sufren de sufrir recaídas o incluso, ser resistentes a la medicación actual.

La demostración anterior de que los microorganismos citados tengan un papel activo en el desarrollo y progresión del mieloma múltiple hace que dispongamos de más herramientas a la hora de predecir la aparición de la enfermedad, así como abrir camino a nuevas líneas terapéuticas, en las que el tratamiento no solo vaya dirigido a eliminar el mieloma, sino también a la infección que lo exacerba e incluso puede darle más características patogénicas, siendo la concomitancia sinónimo en la gran mayoría de los casos, de un peor

pronóstico y un mayor avance de la neoplasia.

Siendo necesarios más estudios que avalen esta teoría, la evidencia de que la eliminación del virus puede disminuir el número de plasmocitos aberrantes da pie a pensar que la eliminación del microorganismo en caso de concomitancia debe ser una prioridad en el comienzo de la terapia.

Esto podría tener múltiples beneficios que ayuden a mejorar el pronóstico en el momento del diagnóstico, así como mejorar el intervalo libre de enfermedad, de tal manera que aumente el periodo entre la remisión o cronificación y la recidiva en caso de que esta tenga lugar. Así mismo, cabe esperar que si estos patógenos crónicos tienen importancia en el desarrollo desde situación fisiológica normal, la eliminación de estos podría llevar a reducir la posibilidad de que se produzca una recidiva, que suelen tener peor pronóstico debido, en general, a la resistencia al tratamiento utilizado previamente.

7. Bibliografía.

1. Joan Townsend J, Corporativa Ketchum Gretta Quiel C. Contacto de Prensa [Internet]. [cited 2019 Dec 17]. Available from: <http://www.cancer.org/cancer/multiplemyeloma/detailedguide/multiple-myeloma-what-is-multiple-myeloma>.
2. 3. Síntomas y manifestaciones | AEAL [Internet]. [cited 2019 Dec 17]. Available from: <http://www.aeal.es/mieloma-multiple-espana/3-sintomas-y-manifestaciones/>
3. Mieloma múltiple | Fundación Josep Carreras contra la Leucemia [Internet]. [cited 2020 Jan 9]. Available from: <https://www.fcarreras.org/es/mieloma>
4. Multiple Myeloma [Internet]. [cited 2020 Jan 9]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/multiple-myeloma.html>
5. Geha RM, Tierney LM. Blood Is Thicker: Hyperviscosity Syndrome. *Am J Med* [Internet]. 2018;131(8):916–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.02.022>
6. RONCORONI AJ, ABBATE E, FIGUEROA CASAS JC, GENE R, MARTELLI N, QUADRELLI S, et al. Myeloma type IgAK, massive hyperlipidemia and hyperviscosity syndrome. *Medicina (B. Aires)*. 1988; 48(1): 54-8.
7. Santamaría S, García J, Camús L., Rivas del Valle P.A. Insuficiencia renal como primera manifestación del Mieloma Múltiple. *Situaciones clínicas*. 2006;32(6):296–8.
8. Lahoz VC, Zulaica EPR, Soler AV, Letosa MM, Buil BA. El fracaso renal agudo por mieloma múltiple: Cuidados de los pacientes en una unidad de hemodiálisis. 2014;17(2):135–43.
9. Caverio T, Praga M. Glomerulopatía C3 : ¿ qué sabemos de esta entidad ? *NefroPlus*. 2017;8(2):95–107.
10. Weber Estrada, N. Revisión fisiopatología, Clínica y Diagnóstico de Mieloma múltiple. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamerica*. 2012;(603):343–9.
11. Kumar SK, Rajkumar SV. The multiple myelomas - Current concepts in cytogenetic classification and therapy. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2018;15(7):409–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41571-018-0018-y>
12. McShane CM, Murray LJ, Engels EA, Landgren O, Anderson LA. Common community-acquired infections and subsequent risk of multiple myeloma: A population-based study. *Int J Cancer*. 2014;134(7):1734–40.
13. Subramanya D, Grivas PD. HPV and cervical cancer: Updates on an established relationship. *Postgrad Med*. 2008;120(4):7–13.
14. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):436–44.
15. Bosseboeuf A, Feron D, Tallet A, Rossi C, Charlier C, Garderet L, et al. Monoclonal IgG in MGUS and multiple myeloma targets infectious pathogens. *JCI Insight*. 2017;2(19):0–18.
16. Hermouet S, Corre I, Gassin M, Bigot-Corbel E, Sutton CA, Casey JW. Hepatitis C virus, human herpesvirus 8, and the development of plasma-cell leukemia [7]. *N Engl J Med*. 2003;348(2):178–9.
17. Edith BC, Gassin M, Corre I, Carrer D Le, Delaroché O, Hermouet S. Hepatitis C virus (HCV) infection, monoclonal immunoglobulin specific for HCV core protein, and plasma-cell malignancy. *Blood*.

- 2008;112(10):4357–8.
18. Casanova A, Casanovas T. Hepatitis por el virus de la Hepatitis C. Control de Calidad SEIMC. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.
 19. Farci P, Shimoda A, Coiana A, Diaz G, Peddis G, Melpolder JC, et al. The outcome of acute hepatitis C predicted by the evolution of the viral quasispecies. *Science* (80-). 2000;288(5464):339–44.
 20. Montella M, Crispo A, De Bellis G, Izzo F, Frigeri F, Ronga D, et al. HCV and cancer: A case-control study in a high-endemic area. *Liver*. 2001;21(5):335–41.
 21. Ferri C, La Civita L, Zignego AL, Pasero G. Viruses and cancers: Possible role of hepatitis C virus. *Eur J Clin Invest*. 1997;27(9):711–8.
 22. Zignego AL, Giannini C, Ferri C. Hepatitis C virus-related lymphoproliferative disorders: An overview. *World J Gastroenterol*. 13(17):2467–78.
 23. Zucca E, Bertoni F, Vannata B, Cavalli F. Emerging role of infectious etiologies in the pathogenesis of marginal zone B-cell lymphomas. *Clin Cancer Res*. 2014;20(20):5207–16.
 24. Li Y, Li Y, Zhang L, Li W. Hepatitis C virus infection and risk of multiple myeloma: Evidence from a meta-analysis based on 17 case-control studies. *J Viral Hepat*. 2017;24(12):1151–9.
 25. Feron D, Charlier C, Gourain V, Garderet L, Coste-Burel M, Le Pape P, et al. Multiplexed infectious protein microarray immunoassay suitable for the study of the specificity of monoclonal immunoglobulins. *Anal Biochem* [Internet]. 2013;433(2):202–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ab.2012.10.012>
 26. Zignego AL, Macchia D, Monti M, Thiers V, Mazzetti M, Foschi M, et al. Infection of peripheral mononuclear blood cells by hepatitis C virus. *J Hepatol*. 1992;15(3):382–6.
 27. Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S, Galli G, Falugi F, Petracca R, et al. Binding of hepatitis C virus to CD81. *Science* (80-). 1998;282(5390):938–41.
 28. Total I. Now that you ' re connected to Mindjet , spread the news : Order Summary : 2001;75(7):1–2.
 29. Sasso EH, Martinez M, Yarfitz SL, Ghillani P, Musset L, Piette J-C, et al. Frequent Joining of Bcl-2 to a J H 6 Gene in Hepatitis C Virus-Associated t(14;18) . *J Immunol*. 2004;173(5):3549–56.
 30. Zignego AL, Ferri C, Giannelli F, Giannini C, Caini P, Monti M, et al. Prevalence of bcl-2 rearrangement in patients with hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia with or without B-cell lymphomas. *Ann Intern Med*. 2002;137(7):571–80.
 31. Giannelli F, Moscarella S, Giannini C, Caini P, Monti M, Gragnani L, et al. Effect of antiviral treatment in patients with chronic HCV infection and t(14;18) translocation. *Blood*. 2003;102(4):1196–201.
 32. Fornasieri A, Bernasconi P, Ribero ML, Sinico RA, Fasola M, Zhou J, et al. Hepatitis C virus (HCV) in lymphocyte subsets and in B lymphocytes expressing rheumatoid factor cross-reacting idio type in type II mixed cryoglobulinaemia. *Clin Exp Immunol*. 2000;122(3):400–3.
 33. Mazzaro C, Franzin F, Tulissi P, Pussini E, Crotto M, Carniello GS, et al. Regression of monoclonal B-cell expansion in patients affected by mixed cryoglobulinemia responsive to α -interferon therapy. *Cancer*. 1996;77(12):2604–13.
 34. Ioannou GN, Green PK, Berry K, Graf SA. Eradication of Hepatitis C Virus Is Associated With Reduction in Hematologic Malignancies: Major Differences Between Interferon and Direct-Acting Antivirals. *Hepatol Commun*. 2019;3(8):1124–36.
 35. Agnarelli A, Chevassut T, Mancini EJ. IRF4 in multiple myeloma—Biology, disease and therapeutic target. *Leuk Res* [Internet]. 2018;72(August):52–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2018.07.025>
 36. Kawamura Y, Ikeda K, Arase Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, et al. Viral Elimination Reduces Incidence of Malignant Lymphoma in Patients with Hepatitis C. *Am J Med*. 2007;120(12):1034–41.
 37. C G, C M, M N. Infección oculta por el virus de la hepatitis B Aspectos clínicos epidemiológicos y moleculares Occult hepatitis B virus infection Clinical epidemiological and molecular aspects. *Acta Medica Colomb*. 2013;38(1):143–53.
 38. Idrovo Cubides V, Suárez Q. CY, Quintero PÁ. Epidemiología e historia natural de la hepatitis B. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2009;24(SUPPL. 1):4–12.
 39. Engels EA, Cho ER, Jee SH. Hepatitis B virus infection and risk of non-Hodgkin lymphoma in South Korea: A cohort study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2010;11(9):827–34. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70167-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70167-4)
 40. Fwu CW, Chien YC, You SL, Nelson KE, Kirk GD, Kuo HS, et al. Hepatitis B virus infection and risk of intrahepatic cholangiocarcinoma and non-Hodgkin lymphoma: A cohort study of parous women in Taiwan. *Hepatology*. 2011;53(4):1217–25.

41. Taborelli M, Polesel J, Montella M, Libra M, Tedeschi R, Battiston M, et al. Hepatitis B and C viruses and risk of non-Hodgkin lymphoma: A case-control study in Italy. *Infect Agent Cancer* [Internet]. 2016;11(1):1–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13027-016-0073-x>
42. Marcucci F, Mele A, Spada E, Candido A, Bianco E, Pulsoni A, et al. High prevalence of hepatitis B virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2006;91(4):554–7.
43. Su TH, Liu CJ, Tseng TC, Chou SW, Liu CH, Yang HC, et al. Chronic hepatitis B is associated with an increased risk of B-cell non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(5):589–98.
44. Marcucci F, Spada E, Mele A, Caserta CA, Pulsoni A. The association of hepatitis B virus infection with B-cell non-Hodgkin lymphoma - a review. *Am J Blood Res* [Internet]. 2012;2(1):18–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22432084><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3301438>
45. Ruiz-Aragón J, García-Martos P, Puerto JL, Marín P, Saldarreaga A, Moya P. Biología celular y molecular del virus de inmunodeficiencia humana (VIH). *Rev Diagnóstico Biológico* [Internet]. 2003;52(1):19–22. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-79732003000100001
46. IJsselmuiden CB, Faden RR. The New England Journal of Medicine Downloaded from nejm.org on January 31, 2011. For personal use only. No other uses without permission. Copyright © 1992 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. 1992;326.
47. Li G, Lewis RD, Mishra N, Axiotis CA. A retrospective analysis of ten symptomatic multiple myeloma patients with HIV infection: A potential therapeutic effect of HAART in multiple myeloma. *Leuk Res* [Internet]. 2014;38(9):1079–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.leukres.2014.07.001>
48. Macchia D, Parronchi P, Piccinni MP, Simonelli C, Mazzetti M, Ravina A, et al. In vitro infection with HIV enables human CD4+T cell clones to induce noncognate contact-dependent polyclonal B cell activation. *J Immunol*. 1991;146(10):3413–8.
49. Tucci M, Stucci S, Strippoli S, Dammacco F, Silvestris F. Dendritic Cells and Malignant Plasma Cells: An Alliance in Multiple Myeloma Tumor Progression? *Oncologist*. 2011;16(7):1040–8.
50. De Milito A, Nilsson A, Titanji K, Thorstensson R, Reizenstein E, Narita M, et al. Mechanisms of hypergammaglobulinemia and impaired antigen-specific. *Blood*. 2004;103(103):2180–6.
51. Moir S, Malaspina A, Ogwaro KM, Donoghue ET, Hallahan CW, Ehler LA, et al. HIV-1 induces phenotypic and functional perturbations of B cells in chronically infected individuals. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(18):10362–7.
52. Bandera A, Colella E, Clerici M, Rizzardini G, Gori A. The contribution of immune activation and accelerated aging in multiple myeloma occurring in HIV-infected population. *AIDS*. 2018;32(18):2841–6.
53. Plata S LM, Oviedo L JF, Rincón Orozco B. Revisión sistemática: estrategias virales para la inducción de cáncer “virus de Epstein-Barr: latencia y mecanismos asociados a la oncogénesis viral.” *Rev la Univ Ind Santander Salud*. 2018;50(3):257–68.
54. M.P B, R. C, M. Gatica V. Virus de Epstein-Barr y su relacion con el desarrollo de enfermedades linfoproliferativas. *Hematología*. 2005;9(2):39–54.
55. Ohga S, Nomura A, Takada H, oncology/hematology TH in, 2002 undefined. Immunological aspects of Epstein-Barr virus infection. Elsevier [Internet]. [cited 2020 Feb 2]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1040842802001129>
56. Küppers, R. B cells under influence: transformation of B cells by Epstein-Barr virus. *Nat Rev Immunol* 3, 801–812 (2003). <https://doi.org/10.1038/nri1201>
57. Middeldorpp JM et al; Pathogenic roles for EBV gene products in EBV-associated proliferative disorders. *Critical reviews in Oncology Hematology* 2003; 45 (1): 1-36
58. Thompson MP, Kurzrock R. Epstein-Barr Virus and Cancer. *Clin Cancer Res*. 2004;10(3):803–21.
59. Xia B, Wang X, Yang R, Mengzhen L, Yang K, Ren L, et al. Epstein-Barr virus infection is associated with clinical characteristics and poor prognosis of multiple myeloma. *Biosci Rep*. 2019;39(10):1–9.