



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
EL VIROMA DE LOS SÍNDROMES
LINFOPROLIFERATIVOS**

Autora: Ana Quirós Tello

Fecha: Julio 2020

Tutora: María Linares Gómez

ÍNDICE

1. RESUMEN/ABSTRACT

2. INTRODUCCIÓN

2.1. EL VIROMA HUMANO

2.1.1. FAMILIA HERPESVIRIDAE

2.1.2. GÉNERO HEPACIVIRUS

2.1.3. GÉNERO DELTARETROVIRUS

2.2. SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS

2.2.1. LINFOMAS

2.2.2. LEUCEMIAS

3. OBJETIVOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. INFECCIONES VÍRICAS ASOCIADAS CON SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS

5.1.1. VIRUS DE EPSTEIN-BARR

5.1.2. VIRUS DEL SARCOMA DE KAPOSÍ

5.1.3. VIRUS DE LA HEPATITIS C

5.1.4. VIRUS LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS T HUMANAS

6. CONCLUSIONES

7. BIBLIOGRAFÍA

1. RESUMEN/ABSTRACT

RESUMEN

El viroma es el conjunto de todos los virus que forman parte de un mismo entorno, en este caso, el organismo humano. Dicho conjunto presenta una variabilidad muy alta, aunque hay ciertas especies que es bastante frecuente encontrar, como por ejemplo: el virus de Epstein-Barr (EBV), el virus del sarcoma de Kaposi (KSHV), el virus de la hepatitis C (HCV) y el virus linfotrópico de células T humanas (HTLV-1), entre otros. Estos virus (EBV, KSHV y HTLV-1) se caracterizan por establecer infecciones latentes en los linfocitos, excepto el virus de la hepatitis C, que da lugar a una infección crónica. Como consecuencia, estas infecciones pueden derivar en neoplasias hematológicas, concretamente, en síndromes linfoproliferativos como son los linfomas de células B, T y natural killer (NK) o las leucemias linfoides. El viroma y sus componentes juegan un papel importante en el estado de salud del hospedador y en el desarrollo de enfermedades que, en ocasiones, conllevan manifestaciones graves. Por ello, su conocimiento, tanto de manera aislada como su asociación con estas patologías, puede aportar mucha información sobre la etiología de enfermedades de causa aún desconocida, que se sospecha que puedan tener origen vírico.

ABSTRACT

The virome is the set of all viruses that are part of the same environment, in this case, the human body. This set presents a very high variability, although there are several species that are quite frequent to find, such as: the Epstein-Barr virus (EBV), the Kaposi's sarcoma herpesvirus (KSHV), the hepatitis C virus (HCV) and the human T-cell leukemia virus (HTLV-1), among others. These viruses (EBV, KSHV and HTLV-1) are characterized by establishing latent infections in the lymphocytes, except for the hepatitis C virus, which leads to chronic infection. As a consequence, these infections can lead to hematologic malignancies, specifically, lymphoproliferative disorders such as B-cell, T-cell and natural killer (NK) lymphomas or lymphoid leukemias. The virome and its components play an important role in the health status of the host and in the development of diseases that, sometimes, lead to serious manifestations. Therefore, its knowledge, both in isolation and its association with these pathologies, can provide a lot of information on the etiology of diseases of unknown cause, which are suspected to be of viral origin.

PALABRAS CLAVE/KEY WORDS: viroma, virus, EBV, KSHV, HCV, HTLV-1, infección, latencia, linfocitos, síndromes linfoproliferativos, linfoma, leucemia.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. EL VIROMA HUMANO

El viroma humano se define como el conjunto de todos los virus presentes en el cuerpo humano, lo cual incluye a los virus que causan infecciones agudas, persistentes o latentes y a los que forman parte del genoma humano, como los retrovirus endógenos.

El viroma humano se compone de virus eucariotas y procariontes o bacteriófagos. Obviamente, los virus eucariotas tienen importantes efectos sobre la salud, ya que provocan infecciones autolimitadas, fulminantes o crónicas que pueden ser asintomáticas o estar asociadas a enfermedades más o menos graves. De hecho, existen muchas enfermedades cuya causa aún es desconocida, que pueden tener origen vírico. Por ejemplo, hay evidencias de la asociación de los retrovirus endógenos con ciertas patologías. Por otro lado, los bacteriófagos también pueden afectar a la salud humana, puesto que pueden influir en la estructura o la virulencia de las bacterias. (1)

La población viral que coexiste en el organismo humano es mayor de lo supuesto; cifras actuales estiman que hay 100 veces más virus que células eucariotas. Estos virus se reparten de forma desigual en el cuerpo, ya que cada parte constituye un entorno diferente y, por lo tanto, las especies que se pueden encontrar en distintos aparatos o sistemas son muy diversas. Además, el viroma también varía de un individuo a otro o a lo largo de la vida de un mismo sujeto, dependiendo de factores genéticos, ambientales o del estado de salud del huésped. (2)

Tanto en los casos sintomáticos como en los asintomáticos, los virus eucariotas juegan un papel importante en el equilibrio entre la salud y la enfermedad e influyen en la fisiología del hospedador. Algunos de estos efectos son consecuencia de la interacción directa entre el virus y el hospedador, mientras que otros requieren de la intervención de otros componentes del microbioma, principalmente de las bacterias. En algunas especies, tras una infección aguda (primoinfección), el virus permanece en el organismo en estado de latencia durante toda la vida del portador, pudiendo reactivarse en cualquier momento cuando las condiciones del medio sean adecuadas, desarrollándose la enfermedad. También se ha demostrado que la genética del individuo puede participar en la evolución de la infección. (3)

El viroma muta y se adapta rápidamente a los cambios que se producen a su alrededor gracias a la continua evolución de los virus que lo integran. Como ya se ha mencionado, los componentes del viroma interactúan con otros miembros del microbioma y con los genes del propio hospedador. El resultado combinado de estas interacciones da lugar a modificaciones en su fenotipo, lo cual puede tener consecuencias importantes en la salud y la enfermedad. Por ello, la variabilidad genética de cada individuo sumada a la diversidad que presenta el viroma explica las diferentes manifestaciones que surgen en respuesta a una enfermedad. (4)

A continuación se detallan algunas de las familias, géneros o especies de virus más representativos que se pueden encontrar formando parte del viroma humano y cuya reactivación en el organismo puede derivar en graves enfermedades, como las que se verán más adelante.

2.1.1. FAMILIA *HERPESVIRIDAE*

Hasta la fecha, se conocen ocho especies que afectan a los humanos en la familia *Herpesviridae*, que se agrupan en tres subfamilias: *Alphaherpesvirinae*, *Betaherpesvirinae* y *Gammaherpesvirinae*. En la subfamilia *Gammaherpesvirinae* destacan el virus de Epstein-Barr (EBV) o herpesvirus humano 4 (HHV-4) del género *Lymphocryptovirus* y el virus del sarcoma de Kaposi (KSHV) o herpesvirus humano 8 (HHV-8) del género *Rhadinovirus*. Los objetivos principales de estos virus son los linfocitos B, por lo que se relacionan con la aparición de algunos linfomas como el linfoma de Burkitt o el linfoma primario de cavidades, respectivamente. (5)

La familia *Herpesviridae* comprende un conjunto de especies complejas y ampliamente distribuidas que comparten una serie de aspectos comunes como la estructura del virión, las características biológicas de su ciclo y el genoma. Aunque, lo más destacado es que todos los herpesvirus comparten la capacidad de establecerse de forma latente en el hospedador tras una primoinfección; lo que da lugar a una asociación duradera con el individuo infectado. Durante esta fase, la expresión genética del virus se paraliza y sólo sirve para mantener el estado de latencia, sin multiplicarse. Tras la reactivación, el virus comienza a replicarse y se disemina, pudiendo infectar a otros individuos.

Todos los herpesvirus poseen una morfología muy similar en la que se diferencian cuatro elementos estructurales básicos. En el core se aloja una molécula lineal que consiste en una doble cadena de ADN que constituye el genoma vírico; este material genético está protegido por una cápside icosaédrica compuesta por 162 capsómeros; alrededor de la cápside se dispone un tegumento de naturaleza proteica; y, por último, una envoltura que procede de las membranas de las células infectadas, en la que destacan las glicoproteínas, que tienen importantes funciones en el ciclo replicativo del virus.

El genoma de los herpesvirus, formado por una doble cadena de ADN, varía en su tamaño entre aproximadamente 123.000 y 300.000 pares de bases y codifica para entre 70 y 229 proteínas determinadas, dependiendo de la especie. Aproximadamente 40 genes y sus productos correspondientes se conservan en todos los miembros de la familia *Herpesviridae*. Estos genes codifican principalmente para: las proteínas necesarias para la formación de la estructura y la maduración de la cápside, muchas proteínas del tegumento y la envoltura; los mecanismos de replicación, escisión y ensamblaje del genoma; y proteínas con función enzimática del metabolismo. (6)

El mecanismo de entrada a las células es bastante complejo. Al tratarse de un virus envuelto, este proceso se realiza mediante la fusión de la envoltura con la membrana de la célula diana, aunque también se puede producir por endocitosis; en cualquier caso, es fundamental la acción de las glicoproteínas. Según la especie, las glicoproteínas implicadas son distintas, pero la gB y el heterodímero gH/gL son imprescindibles. Después, se libera la cápside al citosol y esta es transportada por microtúbulos hasta el núcleo, donde el material genético entra a través de los poros nucleares. El ensamblaje de las cápsides se produce en el interior del núcleo y, a continuación, vuelven al citosol para terminar su maduración. Para ello, se unen a la membrana interna nuclear, adquiriendo una envoltura primaria, que posteriormente se fusiona con la membrana externa nuclear para, finalmente, liberar las cápsides al citosol. Después, se incorpora el tegumento y este conjunto se fusiona con las vesículas procedentes del aparato de Golgi, originando una envoltura secundaria que completa la formación de los viriones. Finalmente, las partículas se liberan al medio extracelular gracias a la fusión de las vesículas con la membrana de la célula diana. (7)

2.1.2. GÉNERO *HEPACIVIRUS*

El género *Hepacivirus* pertenece a la familia *Flaviviridae*, una familia de virus muy diversos en la que se clasifican especies capaces de infectar al ser humano, ocasionando enfermedades graves. En este género se encuentra el virus de la hepatitis C (HCV).

Esta especie se transmite principalmente por vía parenteral y se caracteriza por producir una infección aguda en los hepatocitos que frecuentemente se cronifica, causando daño hepático que puede derivar en cirrosis o en un carcinoma hepatocelular. Se estima que entre 64 y 103 millones de personas padecen una infección crónica.

Los viriones del HCV tienen aproximadamente 45-65 nm de diámetro y están envueltos por una bicapa lipídica donde están ancladas las glicoproteína E1 y E2. La envoltura rodea una cápside icosaédrica que está compuesta por múltiples copias de la proteína core y contiene el genoma, formado por ARN monocatenario. (8)

Todos los hepacivirus son virus ARN positivo, cuyo genoma consiste en una única cadena de ARN de unos 10 kb de longitud que codifica para una sola poliproteína. En el caso del virus de la hepatitis C, el material genético se traduce en una serie de proteínas importantes para desarrollar sus funciones vitales: una proteína estructural (core), dos proteínas de la envoltura (E1 y E2), proteínas no estructurales de ensamblaje (p7 y NS2) y otras proteínas no estructurales necesarias para la replicación (NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B). (9)

El ciclo replicativo del HCV, y el de la mayoría de especies de la familia *Flaviviridae*, comienza con la interacción de las glicoproteínas E1 y E2 del virus con los receptores de la célula diana, tras la cual, el virus entra en la célula por endocitosis. En los endosomas, la envoltura del virus se fusiona con la membrana del propio endosoma y la cápside se descompone, liberando el genoma al citoplasma. Después, en el retículo endoplasmático (RE), las proteínas virales son traducidas por los ribosomas del hospedador y la ARN polimerasa ARN-dependiente del virus replica el genoma vírico en los compartimentos del RE. A continuación, se produce el ensamblaje de las cápsides y los viriones completos abandonan la célula. (Fig. 1) (10)

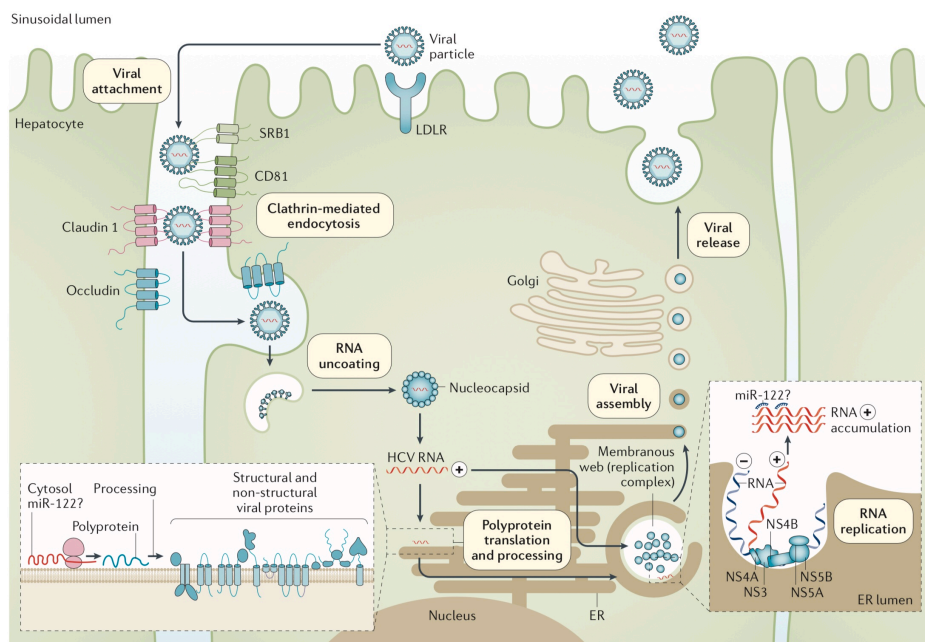


Figura 1. Ciclo del HCV. (8)

2.1.3. GÉNERO *DELTARETROVIRUS*

Entre los deltaretrovirus de la familia *Retroviridae*, destaca el virus linfotrópico de células T humanas (HTLV-1). Esta especie infecta los linfocitos T CD4+, favoreciendo la proliferación celular, lo cual puede derivar en una leucemia/linfoma de células T del adulto.

La estructura típica de los retrovirus es normalmente esférica y tiene un diámetro de 100-200 nm. La morfología de los viriones de las diferentes especies no es idéntica, pero todas las partículas inmaduras tienen en común: una envoltura externa, que se obtiene a partir de la membrana plasmática de la célula infectada; dos copias del material genético, que consiste en ARN positivo de cadena sencilla; y las proteínas virales. (11)

En la estructura del genoma de los deltaretrovirus se diferencian secuencias que codifican para proteínas estructurales del virión y otras necesarias para la síntesis de enzimas implicadas en los procesos de ensamblaje, además de factores reguladores que sirven para eludir la respuesta inmunitaria del hospedador. En el HTLV-1, el genoma es de 9 kb y contiene secuencias a partir de las que se traducen las proteínas reguladoras Tax, Rex y el factor HBZ. (12)

El HTLV-1 se transmite por vía parenteral, contacto sexual o transmisión vertical. En cualquier caso, el mecanismo mediante el cual el virus infecta a una célula es el siguiente: primero, el provirus integrado en el genoma del hospedador de una célula infectada con el HTLV-1 transcribe y traduce su ARN para sintetizar las proteínas estructurales y reguladoras del virus. La expresión génica activa la célula, que adquiere una forma irregular, y regula la adhesión de una molécula denominada ICAM1 en su superficie. El contacto entre la célula infectada y otra no infectada desencadena una vía de señalización mediada por la ICAM1. Esta señal se amplifica gracias a la proteína Tax y da lugar a la polarización de los microtúbulos hacia la zona de contacto y a la formación de una estructura especializada en la que se produce una sinapsis vírica. De esta manera, las proteínas y el genoma del virus son transportados por los microtúbulos al lugar de la sinapsis, donde se ensamblan los viriones que, posteriormente, cruzan el pequeño espacio extracelular y se fusionan con la membrana de la célula diana, liberando su contenido en el citoplasma. El ARN se transcribe en una doble cadena de ADN que se asocia con una integrasa para incorporarse al genoma del hospedador. (Fig. 2) (13)

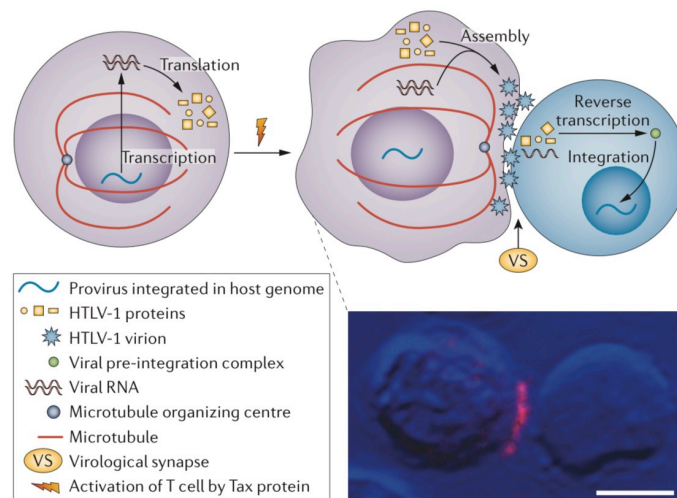


Figura 2. Ciclo del HTLV-1. (13)

2.2. SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS

Los síndromes linfoproliferativos comprenden un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por una incontrolable producción de linfocitos, tanto linfocitos T como linfocitos B, que causa linfocitosis monoclonal, linfadenopatías e infiltración de médula ósea.

Estas enfermedades se dan con frecuencia en individuos inmunocomprometidos que presentan algún tipo de inmunodeficiencia, un sistema inmunológico disfuncional o un problema en la regulación de sus linfocitos. También se pueden desarrollar como consecuencia de una mutación genética que puede ser iatrogénica o adquirida. Además de los anteriores, otros individuos que se consideran grupos de riesgo son los que padecen enfermedades que van acompañadas de una supresión del sistema inmune; los que han sido transplantados y están en tratamiento con fármacos inmunosupresores; y los que han sufrido ciertas infecciones víricas o fúngicas. (14)

2.2.1. LINFOMAS

Los linfomas son neoplasias hematológicas que se forma en el tejido linfoide. Tradicionalmente, se dividen en linfomas de Hodgkin (que suponen el 10% de todos los linfomas) y linfomas no-Hodgkin.

Los linfomas de Hodgkin (HL) se desarrollan con mayor frecuencia en hombres y en grupos de edad de 20 a 34 años. No se conoce con claridad su etiología, pero ciertas condiciones como una infección por el virus de Epstein-Barr o una inmunosupresión hacen que aumente la probabilidad de padecerlo. Los HL se subdividen en el linfoma de Hodgkin clásico (cHL) y en el linfoma de Hodgkin linfoide con predominio nodular (NLPHL). Más del 90% de los casos se le atribuyen al cHL, que se comporta de forma más agresiva que el NLPHL. Además, en el cHL se diferencian cuatro subtipos: HL con esclerosis nodular, HL con celularidad mixta, HL con agotamiento linfocítico y HL rico en linfocitos.

La presentación más común de la enfermedad es una linfadenopatía indolora que se agranda durante meses y se manifiesta mayoritariamente en el mediastino y el cuello. Algunos de los síntomas más frecuentes son fiebre, escalofríos, sudores nocturnos, pérdida de peso, etc; el prurito persistente sin una patología de la piel evidente pues ser una señal temprana de un HL. La tasa de sedimentación eritrocítica puede estar elevada en caso de HL, lo que lo convierte en un indicador para el diagnóstico, aunque para un diagnóstico definitivo se realiza una biopsia del ganglio linfático afectado. Por último, en relación al tratamiento, en la mayoría de los casos graves se recurre a la quimioterapia y a la radiación. (15)

Por otro lado, la frecuencia y el subtipo de linfoma no-Hodgkin varía geográficamente, siendo algunos de los factores de riesgo los siguientes: alteraciones del sistema inmune, medicamentos, infecciones, estilo de vida, genética, raza, historia familiar y factores ocupacionales. Los linfomas no-Hodgkin incluyen un amplio espectro de tipos de cáncer del sistema inmune. Entorno al 85-90% de los linfomas no-Hodgkin derivan de los linfocitos B, mientras que el porcentaje restante recoge los casos de linfocitos T y células NK.

Igual que en el HL, la mayoría de pacientes presentan una linfadenopatía no dolorosa que puede cursar o no con otros síntomas sistémicos como fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso, prurito y fatiga. Sin embargo, como el linfoma no-Hodgkin puede afectar a cualquier órgano, las manifestaciones clínicas pueden ser muy variadas en función de su localización. El diagnóstico también se realiza mediante la biopsia del ganglio linfático o del tumor. (16)

2.2.2. LEUCEMIAS

Las leucemias son neoplasias hematológicas que se inician en la médula ósea y alteran la producción de células sanguíneas. Se clasifican en cuatro grandes grupos en función de la línea celular afectada, mieloide o linfoide, y del grado de maduración de dichas células, aguda o crónica. Por lo tanto, son las leucemias linfoides las que se incluyen en la categoría de síndromes linfoproliferativos, ya que producen un aumento de la producción de linfocitos, especialmente de linfocitos B.

La leucemia linfoide aguda (LLA) se caracteriza por un crecimiento rápido del número de linfocitos inmaduros, que provoca su acumulación en la médula ósea y en sangre periférica. Afecta tanto a adultos como a niños, pero es mucho más frecuente entre la población pediátrica, siendo el cáncer más común en niños pequeños. Hay estudios que han demostrado una asociación fuerte entre ciertos trastornos genéticos, como la anemia de Falconi o el síndrome de Down, y la LLA.

Mientras que, en la leucemia linfoide crónica (LLC), aumenta el número de células maduras y anormales que se acumulan en médula ósea, sangre periférica y órganos linfoides secundarios, como los ganglios linfáticos y el bazo. Afecta mayoritariamente a la población adulta, concretamente a los hombres y tiene mayor prevalencia en los países occidentales. A medida que la enfermedad progresa, los pacientes muestran linfadenopatía, hepatoesplenomegalia y fallos en la médula ósea que conducen a anemia y trombocitopenia. (17)

3. OBJETIVOS

El objetivo principal propuesto en este trabajo consiste en establecer una relación entre los virus que, tras una primoinfección, permanecen de forma latente en el organismo formando parte del viroma humano y la posibilidad de desarrollar un síndrome linfoproliferativo como consecuencia de la reactivación de dichos virus.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica mediante la búsqueda, mayoritariamente, de artículos científicos en bases de datos como Google Scholar, PubMed o ScienceDirect. El criterio establecido para la elección de dichos artículos ha sido, en primer lugar, la relevancia del mismo, seguido del año de publicación; siendo prácticamente todos posteriores al 2010. La revisión se ha centrado en artículos escritos en inglés, debido a su mayor importancia y actualidad, y la búsqueda se ha realizado empleando palabras clave como: “viroma”, “EBV”, “KSHV”, “HCV”, “HTLV-1”, “síndromes linfoproliferativos”, “linfoma” y “leucemia”, entre otras.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. INFECCIONES VÍRICAS ASOCIADAS CON SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS

Aproximadamente un 15% de todos los procesos cancerosos están causados por agentes infecciosos. Entre los virus, denominados oncovirus, que se relacionan con neoplasias hematológicas se encuentran el virus de Epstein-Barr (EBV), el virus del sarcoma de Kaposi (KSHV), el virus de la hepatitis C (HCV) y el virus linfotrópico de células T humanas (HTLV-1). (Fig. 3)

Los oncovirus poseen características muy diversas, pero comparten mecanismos similares de carcinogénesis, como la habilidad de intervenir en las vías de señalización de la célula huésped relacionadas con la proliferación celular, estabilidad genética, diferenciación, apoptosis y reconocimiento del sistema inmune. En general, los oncovirus no son suficiente para desencadenar la enfermedad, aunque sí son necesarios. De hecho, gran parte de la población sufre infecciones por uno o varios oncovirus en algún momento de su vida, pero sólo una pequeña parte desarrollan un cáncer después de sufrir una infección persistente durante muchos años. Durante este largo período de tiempo, tienen lugar multitud de alteraciones genéticas en las células infectadas que, finalmente, dan lugar al desarrollo del cáncer. (18)

El primer paso para el desarrollo de un cáncer es que las células pierdan el control de su crecimiento, lo cual ocurre cuando evitan los puntos de control que hay a lo largo de un ciclo celular normal. Los genes del retinoblastoma (Rb) y de la p53 son los principales genes de supresores tumorales que actúan en estos puntos de control. El gen del Rb forma un complejo con el factor transcripcional E2F, inactivándolo e impidiendo la progresión del ciclo celular. Por otro lado, el papel de la p53 es el de ralentizar o detener el ciclo cuando es necesario, regulando así la proliferación celular. En condiciones normales, esta proteína activa la p21 en la fase G1/S del ciclo, lo que permite que el mismo continúe. Las alteraciones en estos procesos llevan a la célula a una proliferación descontrolada que inicia el proceso oncológico. Los mecanismos que siguen los distintos oncovirus para llevar a cabo dichos procesos son diferentes, especialmente entre ADN virus y ARN virus. (19)

VIRUS	GEN/PROTEÍNA VIRAL	DIANA	CÁNCER ASOCIADO
EBV	LMP1, LMP2, EBNA1, EBNA2	NF-κB, JAK/STAT, c-myc	Linfoma de Burkitt, cáncer nasofaríngeo, linfoma de Hodgkin y no-Hodgkin
KSHV	LANA, v-ciclina	p53, pRb, GSK-3b	Sarcoma de Kaposi, linfoma primario de cavidades
HCV	Proteínas core, NS3, NS4B, NS5A	NF-κB, p53	Carcinoma hepatocelular
HTLV-1	Tax, HBZ	NF-κB, quinasas dependientes de ciclinas	Linfoma de células T del adulto

Figura 3. Relación de los oncovirus con sus patologías asociadas. (20)

5.1.1. VIRUS DE EPSTEIN-BARR

El virus de Epstein-Barr (EBV) es posiblemente el virus de mayor prevalencia en todo el mundo, infectando a aproximadamente el 90% de la población adulta. Es la principal causa de mononucleosis infecciosa, una enfermedad muy frecuente en la adolescencia, que se transmite mayormente a través del intercambio de secreciones orales y se caracteriza por los siguientes síntomas: dolor de garganta, linfadenopatía, fatiga, pérdida de apetito y dolor de cabeza. (21)

Tras la primoinfección, el virus se establece de forma persistente en el hospedador infectando a los linfocitos B. El EBV puede replicarse por dos medios: proliferación de las células B infectadas, ya que las proteínas de latencia del virus favorecen este proceso y así el ADN del EBV se replica a la vez; o producción de viriones mediante el ciclo lítico. Este último es necesario para la transmisión, mientras que para que se desarrolle una infección latente, la infección de las células B parece ser suficiente para que el EBV se disemine en el hospedador.

Tras la infección de un linfocito B virgen, el EBV pasa al estado de latencia III, en el que la totalidad de sus genes están expresados, lo cual desencadena una fuerte respuesta por parte de los linfocitos T citotóxicos. A continuación, los linfocitos B entran en el centro germinal y expresan sólo tres proteínas que son EBNA1, LMP1 y LMP2. Su expresión en el estado de latencia II sirve para asegurar que los linfocitos B infectados sobrevivan al centro germinal para tener acceso a las células B de memoria, donde el EBV permanece sin expresar proteínas en el estado de latencia 0. Sólo durante la proliferación se expresa la proteína EBNA1 en las células B de memoria, lo que se denomina latencia I. Estas formas latentes representan los estados previos de los linfomas asociados a células B: el linfoma de Burkitt y el linfoma Hodgkin expresan latencia II, mientras que el linfoma difuso de células B grandes expresa latencia III. (Fig. 4) (22)

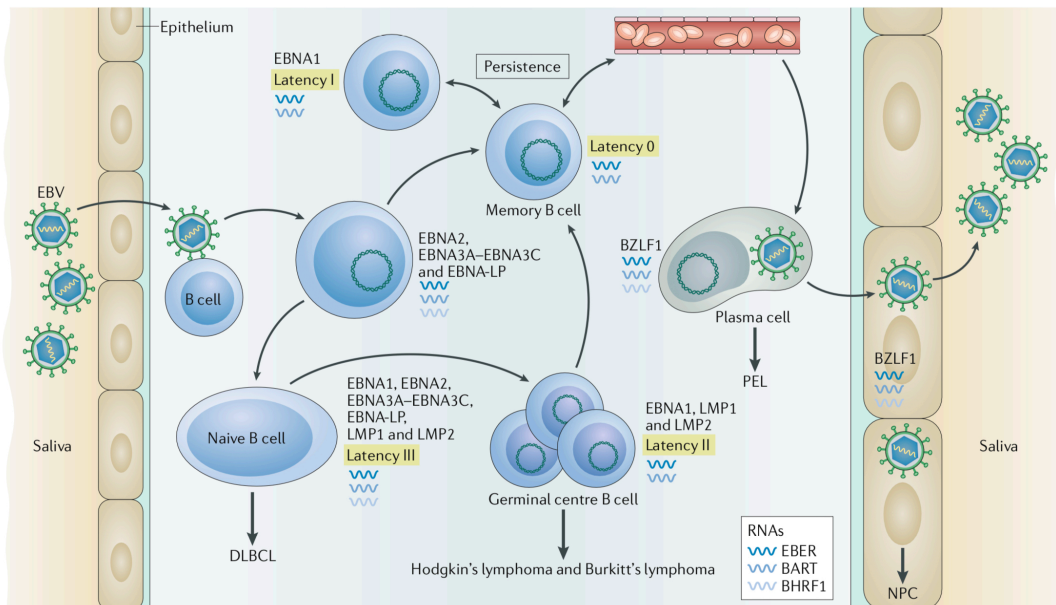


Figura 4. Estados de latencia del EBV. (22)

En la reactivación del virus, se pasa del estado de latencia al ciclo lítico. Durante el ciclo lítico, los genes BZLF1 y BRLF1 se transcriben para sintetizar proteínas activadoras y los genes necesarios para la replicación. Después, se expresan los genes que codifican para proteínas estructurales y se produce el ensamblaje de todos los componentes víricos, lo

que, finalmente, da lugar a los viriones maduros. Aunque los tumores asociados al EBV se relacionan con el estado de latencia, el ciclo lítico contribuye al desarrollo de estas patologías mediante la inducción de factores de crecimiento y la producción de citoquinas oncogénicas. (23)

Tanto las infecciones latentes como las líticas están sujetas al control inmunitario mediado por los linfocitos T, por lo tanto, los individuos que sufren una deficiencia o disfunción de los mismos presentan un alto riesgo de desarrollar un síndrome linfoproliferativo de células B. Las tres clases de linfomas más frecuentes que se asocian al EBV son: el linfoma de Burkitt, el linfoma de Hodgkin y el linfoma difuso de células B grandes. (24)

Linfoma de Burkitt

El linfoma de Burkitt (BL) es un linfoma no-Hodgkin de células B muy agresivo y de rápido crecimiento. Se diferencian tres variantes clínicas: la endémica, que tiene mayor prevalencia en África ecuatorial, es bastante frecuente en la infancia y se manifiesta mediante un tumor facial; la esporádica, que se suele localizar en el abdomen; y la asociada a inmunodeficiencia, que afecta en mayor medida a pacientes infectados de VIH. El EBV coexiste con estas tres variantes del BL, aunque en distinta proporción, siendo en la variante endémica en la que dicha asociación se da con mayor regularidad.

Además del EBV, la malaria también se considera un cofactor en el desarrollo de la variante endémica del BL, aunque no está claro cómo contribuyen a ello. Una hipótesis de cómo se relacionan estas tres enfermedades es la siguiente: *Plasmodium falciparum*, una de las especies que causa la malaria, emplea los retinoides que absorbe del hospedador para infectar los glóbulos rojos, lo cual desencadena la sintomatología típica de la malaria. Este proceso provoca la reactivación del EBV, que activa los genes sensibles al ácido retinoico y, a su vez, mejora la replicación del virus, favoreciendo la proliferación de los linfocitos B del centro germinal, la expresión de la enzima AID y la translocación del gen c-myc, lo cual predispone al individuo infectado al BL. (25)

El desarrollo del BL depende de la expresión del oncogen c-myc, el cual regula los procesos de proliferación celular, diferenciación y apoptosis. El BL se caracteriza por altos niveles de c-myc. Normalmente, este aumento se debe a una translocación entre el brazo largo del cromosoma 8, donde se encuentra dicho gen, y un gen de la cadena pesada del cromosoma 14. Como resultado, la sobreexpresión de c-myc conlleva una rápida proliferación de los linfocitos B y, por lo tanto, el desarrollo del linfoma. Los mecanismos mediante los que el EBV favorece dicho desarrollo no están claros, pero se ha demostrado que las células tumorales que son EBV-positivo son más resistentes a la apoptosis. Este hecho puede atribuirse a la expresión del gen EBNA1, que es capaz de alterar ciertos genes implicados en la supervivencia de los linfocitos B. (24,26)

Linfoma de Hodgkin

Como se mencionó en apartados anteriores, los linfomas de Hodgkin se clasifican en dos categorías: el linfoma de Hodgkin clásico (cHL) y el linfoma de Hodgkin linfoide con predominio nodular (NLPHL). Entre estos tipos, el cHL es el que más se asocia con el EBV. En los HL existe un microambiente tumoral (TME) rico en linfocitos T y B y otro tipo

de células malignas que se encuentran en menor cantidad, denominadas células de Hodgkin/Reed-Sternberg (HRS).

Las células HRS activan distintas vías de señalización y factores de transcripción que favorecen el crecimiento del tumor. El factor de transcripción NF- κ B se puede activar gracias a la interacción de los componentes del TME con los receptores de TNF o debido a alteraciones genéticas en las células HRS. Dichas células también pueden secretar citoquinas, incluyendo IL-3, IL-7, IL-9, IL-13 e IL-21, que activan la vía de señalización JAK/STAT. Además, se ha descubierto que la vía PI3K también está activada en los cHL. Todos estos mecanismos contribuyen a una proliferación celular descontrolada, aunque aún no se conoce con certeza como el virus contribuye a la patogénesis de esta enfermedad. En las células HRS infectadas con EBV se expresan las proteínas virales EBNA1, LMP2 y altos niveles de LMP1, la cual activa las vías de señalización NF- κ B, JAK/STAT y PI3K. (24,27)

Linfoma difuso de células B grandes

El linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) es el tipo de linfoma no-Hodgkin más común en adultos en todo el mundo. La mayoría de los pacientes presentan una masa tumoral de crecimiento rápido que afecta a uno o más ganglios linfáticos y a otros sitios extraganglionares, siendo el tracto gastrointestinal el más habitual. Entre las manifestaciones clínicas se distinguen síntomas no específicos como fiebre, pérdida de peso o sudores nocturnos y otros síntomas relacionados con el órgano afectado. En este tipo de linfoma también destaca la función del factor de transcripción NF- κ B, que se encuentra potenciado por la proteína LMP1 del EBV. (24,28)

5.1.2. VIRUS DEL SARCOMA DE KAPOSI

El virus del sarcoma de Kaposi (KSHV) o herpesvirus humano 8 (HHV-8) se clasifica en el género *Rhadinovirus* de la subfamilia *Gammaherpesvirinae* en la familia *Herpesviridae*. El KSHV muestra una distribución geográfica inusual: su prevalencia es alta en África subsahariana, moderada en la cuenca mediterránea y algunos países de Sudamérica y poco frecuente en la mayor parte del resto del mundo. Este virus se transmite principalmente durante la infancia y se considera que el vehículo de transmisión más importante es la saliva, aunque también se puede adquirir por contacto sexual o por vía parenteral. (29)

El proceso de infección del KSHV sigue los pasos básicos del ciclo de los herpesvirus explicado en la introducción. El virión del KSHV se une a los receptores presentes en la superficie de la célula mediante las glicoproteínas de su envoltura; tras esta unión, entra en la célula por endocitosis. Una vez dentro, pierde el recubrimiento en el citoplasma y el material genético sale de la cápside para entrar al núcleo celular. En el núcleo, el genoma del virus puede permanecer en estado de latencia como un episoma circular conectado a los cromosomas del hospedador mediante un antígeno denominado LANA; o puede entrar en el ciclo lítico, en el que el genoma vírico se replica y produce nuevas partículas víricas. En la estructura de estas partículas se diferencian una serie de proteínas virales como K1, vIL6 y vGPCR, que contribuyen a inducir la proliferación celular, ya que activan la vía de señalización PI3K/Akt/mTOR que participa en el ciclo celular. Además de favorecer la proliferación, el KSHV también altera la diferenciación celular y promueve la

angiogénesis. En todos los tumores asociados al KSHV, las células tumorales expresan el antígeno LANA que, junto con vCYC y vFLIP, constituyen las proteínas de latencia del virus. El antígeno LANA es capaz de unirse e inhibir al factor de transcripción p53, cuya misión es ralentizar el ciclo celular para permitir la reparación del ADN dañado e inducir la apoptosis para evitar que el genoma mutado se reproduzca; lo cual favorece el crecimiento del tumor. (Fig. 5) (29,30)

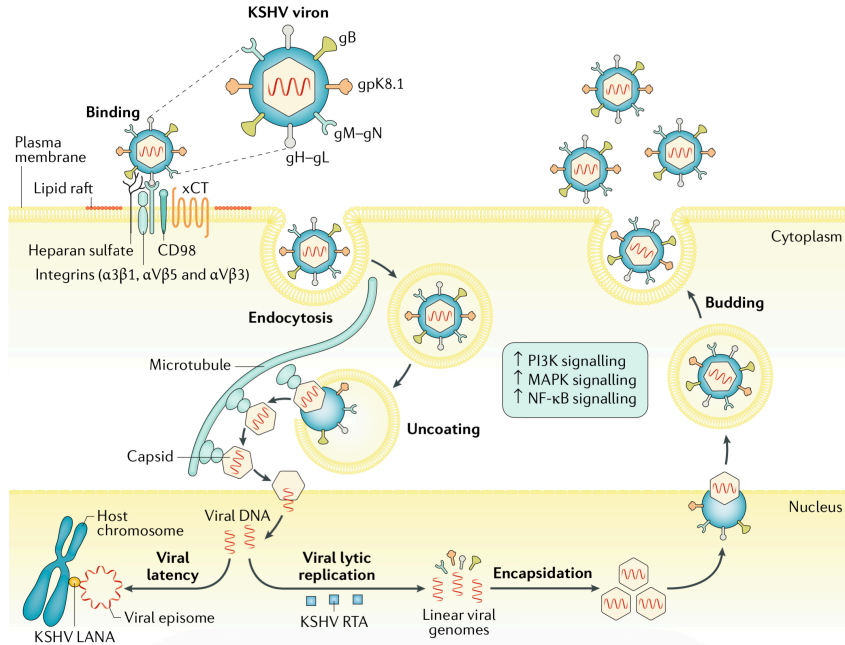


Figura 5. Ciclo del KSHV. (29)

El KSHV está relacionado con diversas enfermedades y causa tumores graves como el sarcoma de Kaposi, la enfermedad de Castleman multicéntrica y el linfoma primario de cavidades.

Sarcoma de Kaposi

El sarcoma de Kaposi es un tipo de tumor que se asocia al KSHV en el que se distinguen cuatro formas epidemiológicas: la forma clásica o esporádica fue la primera en ser descrita, tiene mayor prevalencia en hombres mayores, generalmente muestra un cuadro clínico indolente y prolongado y afecta en mayor medida a la piel de las piernas; la forma endémica se da más comúnmente en África y cursa con una linfadenopatía; la forma relacionada con el SIDA o epidémica produce múltiples lesiones cutáneas en extremidades, tronco y cara, pudiendo afectar a los órganos de forma agresiva; y la forma iatrogénica, que surge como consecuencia de la inmunosupresión que ocasionan algunos fármacos necesarios tras un trasplante de órganos.

La manifestación clínica más común es la aparición de máculas o nódulos cutáneos multifocales que suelen afectar a las extremidades inferiores. El edema, la ulceración, el sangrado, el dolor y la infección secundaria pueden aumentar la mortalidad de esta enfermedad. El sarcoma de Kaposi se puede manifestar a nivel ganglionar, pulmonar, gastrointestinal y óseo, entre otros. El diagnóstico se efectúa mediante una biopsia que muestre células infectadas con KSHV y el tratamiento de inicio debe ir dirigido a corregir la inmunodeficiencia subyacente. (30,31)

Para sobrevivir y persistir en el hospedador, el KSHV es capaz de modular varias vías de señalización celular, entre las que se incluyen las vías PI3K/Akt/mTOR, MAPK y NF-κB. Estas vías se activan por múltiples proteínas virales como vIL-6, vPK y vFLIP respectivamente, que son fundamentales para la supervivencia del virus y promueven la proliferación celular que da lugar a la formación del tumor. (30)

Enfermedad de Castleman multicéntrica

El término enfermedad de Castleman engloba a un grupo heterogéneo de síndromes linfoproliferativos que se pueden clasificar en: enfermedad de Castleman unicéntrica, que sólo afecta a un ganglio linfático o a varios ganglios localizados en la misma zona; y enfermedad de Castleman multicéntrica, en la que se produce una linfadenopatía generalizada que afecta a muchos ganglios linfáticos. Las causas de la forma multicéntrica son diversas; en algunos pacientes es idiopática y en otros es de origen vírico debido a una infección por el KSHV o HHV-8. La enfermedad de Castleman multicéntrica (MCD) se caracteriza por síntomas inespecíficos como sudores nocturnos, fiebre o pérdida de peso, alteraciones en las citoquinas cuyo resultado es un recuento de células sanguíneas anormal, hepatoesplenomegalia y disfunción orgánica. (32)

La MCD asociada al HHV-8 se pone de manifiesto cuando el HHV-8, que se encuentra en estado latente en el hospedador, se reactiva gracias a una infección por VIH u otra causa de inmunodeficiencia. Esta situación permite al virus replicarse mediante el ciclo lítico en los ganglios linfáticos, desencadenando una liberación de citoquinas que da comienzo al periodo sintomático. El virus expresa proteínas que inducen la proliferación de linfocitos B y células plasmáticas y la angiogénesis. Entre estas proteínas destacan la vFLICE que activa el NF-κB y una proteína G viral que regula el VEGF. Además, la IL-6 humana y la IL-6 vírica (vIL-6) también juegan un papel importante en la proliferación de linfocitos B, ya que la vIL-6 puede unirse al receptor de IL-6 sin necesidad de un correceptor, por lo que puede afectar a mayor número de células que la versión humana. (33)

Linfoma primario de cavidades

El linfoma primario de cavidades es una neoplasia agresiva de células B maduras (PEL) caracterizada por un derrame linfomatoso sin masas tumorales que generalmente se relaciona con el KSHV. Es una enfermedad poco común que suele darse en hombres jóvenes infectados de VIH, aunque también afecta a personas mayores, pacientes con cirrosis o hepatitis crónica y transplantados. Los síntomas se relacionan con la presencia de un derrame en la cavidad pleural, pericárdica o peritoneal y entre ellos se incluyen: tos, disnea, pesadez en el pecho o hinchazón abdominal. Para confirmar el diagnóstico es esencial examinar el fluido de los derrames, que suele ser sanguinolento y exudativo.

Los mecanismos que desencadenan esta enfermedad son similares a los mencionados en las patologías anteriores, entre ellos destacan: la inhibición de p53 y de la proteína del retinoblastoma por el antígeno LANA, la activación de la vía NF-κB por la proteína vFLICE y la regulación del VEGF por la vIL-6. Estos procesos alteran el curso normal del ciclo celular, induciendo una proliferación descontrolada y la evasión de la apoptosis, lo cual origina la neoplasia. (34)

5.1.3. VIRUS DE LA HEPATITIS C

El virus de la hepatitis C (HCV) es una de las mayores causas de enfermedad hepática crónica, que puede derivar en cirrosis o en un carcinoma hepatocelular. Se considera un virus de prevalencia global, aunque presenta una variabilidad geográfica considerable; siendo África y el Sudeste asiático las regiones con los porcentajes más altos de infección, mientras que América del Norte, Europa y Australia presentan los más bajos. El vehículo de transmisión más importante es la sangre, por lo que, en países en vías de desarrollo es frecuente la transmisión del virus mediante donaciones de sangre contaminada. Mientras que, en países desarrollados, las transfusiones sanguíneas siguen unos controles de seguridad muy estrictos, por lo que es raro que se produzca una infección en un procedimiento de este tipo; en estos países, la transmisión ocurre principalmente por compartir jeringuillas para el consumo de drogas inyectables. Además de la exposición a sangre infectada, el virus también se transmite de madre a hijo (transmisión vertical) y por contacto sexual. (35)

Una vez que el virus ha entrado en el organismo del hospedador, su objetivo principal es la infección de los hepatocitos. Después, siguiendo el ciclo explicado previamente en la introducción, el virus replica su ARN, el cual codifica para tres proteínas estructurales (core, E1 y E2) y siete proteínas no estructurales (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B). (Fig. 6)

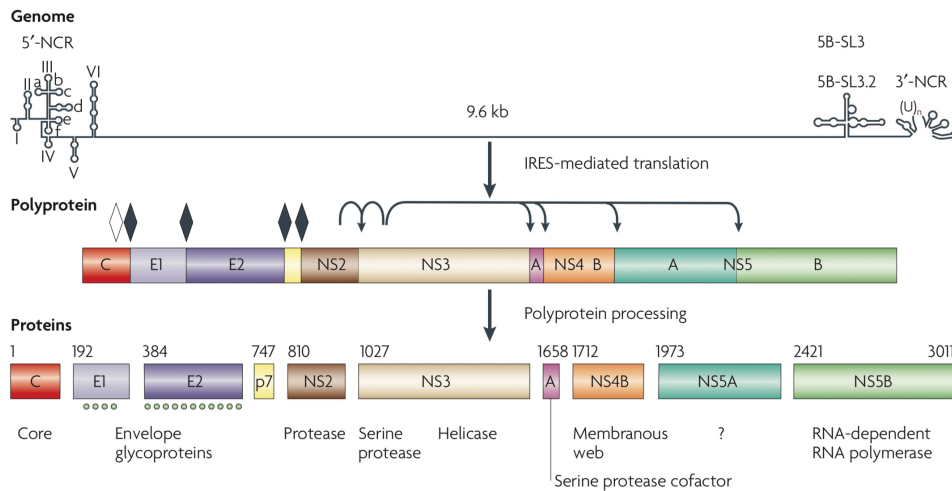


Figura 6. Genoma y proteínas del HCV. (36)

La proteína core es la proteína fundamental que forma la cápside y cuenta con numerosas funciones que implican: unión al ARN, modulación de la respuesta inmune, señalización celular, potencial oncogénico y autofagia. Las glicoproteínas E1 y E2 se encuentran en la envoltura y presentan un alto grado de variabilidad, lo cual hace que la respuesta de los anticuerpos no sea efectiva y favorece la persistencia del virus. Entre las proteínas no estructurales se encuentran: las proteínas p7 y NS2, que son necesarias para el ensamblaje de las nuevas partículas víricas; la proteína NS3, que tiene acción proteasa y helicasa, por lo que es una de las más importantes del virus y se considera uno de los objetivos del desarrollo de fármacos antivirales; la NS4A, que forma un complejo con la NS3 y actúa como cofactor; la NS4B, que induce la formación de una red de membranas necesarias para la replicación del virus; la NS5A, es una metaloproteína que se encarga de unir el ARN viral con distintos factores del hospedador; y, finalmente, la NS5B es una ARN polimerasa-ARN dependiente. (37)

Crioglobulinemia mixta y linfomas no-Hodgkin

El HCV puede provocar una proliferación de linfocitos B, lo cual puede dar lugar a una neoplasia mediante diversos mecanismos biológicos. El desarrollo de un linfoma se puede producir por la estimulación crónica de los linfocitos B, en lo que está involucrada la glicoproteína E2 del HCV. Esta misma glicoproteína se une con alta afinidad al receptor CD81 expresado en los linfocitos B, lo cual desencadena un cascada de señales que aumenta la expresión de NF- κ B y otras proteínas antiapoptóticas como la Bcl-2. El HCV también es capaz de inducir mutaciones que favorecen la formación de tumores mediante un mecanismo denominado en inglés “hit and run”. Por último, una desregulación en el microARN también puede participar en este proceso.

El conjunto de estas alteraciones constituye la base del desarrollo de síndromes linfoproliferativos, como la crioglobulinemia mixta (MC). Esta patología se basa en el deterioro de los vasos sanguíneos debido a la deposición de complejos inmunes enriquecidos con proteínas y ARN del HCV. Prácticamente todos los pacientes con MC están simultáneamente infectados con HCV y muestran los síntomas más frecuentes (artralgia, púrpura palpable y astenia). El tratamiento de elección es el Rituximab. Los pacientes que sufre crioglobulinemia presentan mayor riesgo de desarrollar un linfoma no-Hodgkin como el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) o el linfoma de zona marginal (MZL). (38)

Mieloma múltiple

El mieloma múltiple (MM) es un tipo de cáncer que se caracteriza por una proliferación de células plasmáticas y que está precedido por una etapa asintomática denominada gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS). En ambas fases, las células plasmáticas producen un elevada cantidad de inmunoglobulina monoclonal (Ig mc). Debido a que la infección por HCV estimula la respuesta inmune, activando la producción de Ig mc específicas para el virus, se intenta demostrar que una repuesta anormal de las células plasmáticas frente a dicha infección puede desencadenar el inicio de la enfermedad. Además de esto, también se sabe que un tratamiento antiviral efectivo contra el HCV conduce a una remisión del MM. (39)

5.1.4. VIRUS LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS T HUMANAS

El virus linfotrópico de células T humanas (HTLV-1) fue el primer retrovirus humano en ser descubierto y, hasta la fecha, se han identificado seis subtipos diferentes (A, B, C, D, E y F). Se estima que, aproximadamente, 20 millones de personas están infectadas con este virus y que alrededor del 90% de ellos permanece como portador asintomático durante toda la vida. Las zonas de mayor prevalencia en el mundo son África, las islas del Caribe, Centro y Sudamérica y, especialmente, Japón que es la región más importante en la que el HTLV-1 se considera endémico. Se conocen tres vías principales de transmisión: la transmisión de madre a hijo, especialmente durante la lactancia, mientras que en el embarazo o en el parto es menos frecuente; la transmisión sexual, por practicar sexo sin protección; y la exposición a sangre infectada, como por ejemplo por transfusiones de sangre no analizada. (40)

El HTLV-1 puede infectar distintos tipos de células como linfocitos T, linfocitos B, fibroblastos y macrófagos, lo cual indica que el receptor expresado es común a todas estas células; aunque, la población celular más afectada son los linfocitos T CD4⁺. Se ha demostrado que las proteínas involucradas en la entrada del virus son el transportador de glucosa tipo 1 (GLUT1), los proteoglicanos de heparán sulfato y la neuropilina-1. Una vez que se ha producido la entrada, el virus se disemina por el organismo gracias al mecanismo de transmisión célula-célula, explicado en la introducción. El genoma del HTLV-1 contiene genes estructurales como: gag, que proporciona las proteínas del virión; pol, que codifica para las funciones de transcripción inversa, proteasa e integrasa; env, que participa en el potencial de infección del virus; y una región pX, que contiene secuencias para factores virales reguladores como Tax, Rex, p12, p13, p30, p21 y HBZ. Las células infectadas por el virus tienen que evadir la apoptosis y favorecer la proliferación para asegurar su supervivencia, para lo cual, las vías de señalización NF-κB y Akt son los mecanismos principales activados por Tax. Además, el factor HBZ también posee función de proliferación celular. (41)

La alteración de estos mecanismos del ciclo celular pueden dar lugar a patologías graves como neoplasia hematológicas. Aunque en la mayoría de los casos, la infección por HTLV-1 es asintomática, algunos individuos pueden desarrollar una neoplasia de linfocitos T altamente maligna que se conoce como leucemia/linfoma de célula T del adulto.

Leucemia/linfoma de células T del adulto

La leucemia/linfoma de células T del adulto (ATLL) es una neoplasia rara y bastante agresiva que surge a raíz de una infección crónica por el HTLV-1. Se diferencian cuatro subtipos de esta enfermedad: agudo, linfático, crónico y latente, siendo los dos primeros los más agresivos. El pronóstico para estas variantes no es bueno; y el tratamiento tradicional consiste en Zidovudina e IFN-α combinado con quimioterapia, aunque actualmente se emplean otras opciones terapéuticas como anticuerpos monoclonales como el Brentuximab vedotina o el Mogamulizumab. A este tratamiento se añaden medidas de soporte para paliar algunos síntomas frecuentes como la hipercalcemia. (42)

En el desarrollo de esta neoplasia intervienen las proteínas reguladoras Tax y HBZ, que desempeñan funciones indispensables en el proceso oncogénico. Tax es un potente activador de la transcripción viral, ya que activa las vías de señalización IKK y NF-κB. Por el contrario, HBZ antagoniza algunas de estas funciones. Los pacientes con esta enfermedad muestran mutaciones genéticas que potencian la actividad de Tax. Sin embargo, su expresión normalmente desaparece, mientras que la de HBZ se mantiene en el tiempo; esto sugiere que los efectos oncogénicos de Tax se ejercen en el inicio de la ATLL y que HBZ se asocia con el mantenimiento de la enfermedad. La ATLL se caracteriza por una elevada inestabilidad genómica en la que podría estar implicada la proteína Tax, que reprime la reparación del daño del ADN. (43)

6. CONCLUSIONES

La principal conclusión final es afirmar la existencia de una relación entre las infecciones víricas y el desarrollo de síndromes linfoproliferativos. Aunque en algunos casos, los mecanismos oncogénicos de los virus no están del todo claros; pero la alta prevalencia con la que coinciden ambos factores sumada a las teorías sobre el funcionamiento de los genes y las proteínas virales hacen suponer que la asociación entre los dos componentes es real.

Este hecho es significativo porque el origen vírico que tienen este tipo de neoplasias hematológicas hace que cualquier medida profiláctica destinada a prevenir la infección inicial ayude a reducir el riesgo de padecer las consiguientes enfermedades en un futuro. Entre estas medidas es interesante la idea de desarrollar nuevas vacunas para inmunizar a la población contra los oncovirus.

También hay que tener en cuenta este descubrimiento desde una perspectiva terapéutica, ya que se trata de virus muy comunes, de prevalencia global que infectan a un alto porcentaje de población y que son capaces de desencadenar patologías muy graves. Por lo tanto, a la hora de establecer un tratamiento es importante conocer la etiología de la enfermedad, para buscar el más adecuado y aumentar las posibilidades de éxito.

Por todo ello, el conocimiento del viroma humano es fundamental, ya que permite obtener información acerca de los virus que habitan en el organismo, los procesos por los que se establecen de forma latente en el mismo, las interacciones con el resto de componentes del microbioma, así como de las posibles enfermedades que pueden desencadenar.

7. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Wylie KM, Weinstock GM, Storch GA. Emerging view of the human virome. *Translational Research*. 2012; 160 (4): 283-290.
- (2) Añé Kourí AL. The human virome. Its implications in health and disease. *Rev haban cienc méd*. 2018; 17 (3): 376-385.
- (3) Zárate S, Taboada B, Yocupicio-Monroy M, Arias CF. The Human Virome. *Arch Med Res*. 2018; 48 (8): 701-716.
- (4) Virgin HW. The Virome in Mammalian Physiology and Disease. *Cell*. 2014; 157 (1): 142-150.
- (5) Kawaguchi Y, Mori Y, Kimura H. *Human Herpesviruses*. Vol 1045. Singapur: Springer; 2018.
- (6) Mettenleiter TC, Ehlers B, Müller T, Yoon KJ, Teifke JP. Herpesviruses. En: Zimmerman JJ, Karriker LA, Ramirez A, Schwartz KJ, Stevenson GW, Zhang J. *Diseases of Swine*. 11ª ed. John Wiley & Sons, Inc; 2019. 548-575.
- (7) Heldwein EE, Krummenacher C. Entry of herpesviruses into mammalian cells. *Cell Mol Life Sci*. 2008; 65: 1653-1668.
- (8) Manns MP, Buti M, Gane E, Pawlotsky JM, Razavi H, Terrault N at al. Hepatitis C virus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3 (17006): 1-19.
- (9) Thézé J, Lowes S, Parker J, Pybus OG. Evolutionary and Phylogenetic Analysis of the Hepaciviruses and Pegiviruses. *Genome Biol Evol*. 2015; 7 (11): 2996-3008.
- (10) Gerold G, Bruening J, Weigel B, Pietschmann T. Protein Interactions during the Flavivirus and Hepacivirus Life Cycle. *Molecular & Cellular Proteomics*. 2017; 16 (4): S75-S91.
- (11) Zhang W, Cao S, Martin JL, Mueller JD, Mansky LM. Morphology and ultrastructure of retrovirus particles. *AIMS Biophys*. 2015; 2 (3): 343-369.
- (12) Kanzaki LIB. HTLV-1: A real pathogen or a runaway guest of a diseased cell?. *J Biosci*. 2018; 43: 785-795.
- (13) Bangham CR, Araujo A, Yamano Y, Taylor GP. HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Nat Rev Dis Primers*. 2015; 1 (15012): 1-16.
- (14) Justiz Vaillant AA, Stang CM. *Lymphoproliferative Disorders*. Stat Pearls. 2019.
- (15) Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin Lymphoma: A Review and Update on Recent Progress. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68 (2): 116-132.
- (16) Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. *The Lancet*. 2017; 390 (10091): 298-310.
- (17) Almain AA. Proteomic Profile of Lymphoid Leukemia. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2018; 28 (2): 133-145.
- (18) Tornesello ML, Annunziata C, Tornesello AL, Buonaguro L, Buonaguro FM. Human Oncoviruses and p53 Tumor Suppressor Pathway Deregulation at the Origin of Human Cancers. *Cancers*. 2018; 10 (213): 1-14.
- (19) Mhaske S, Yuwanati M, Bhatnagar N. Oncoviruses: An overview of oncogenic and oncolytic viruses. *Oncobiol Targets*. 2015; 2 (1): 4-12.
- (20) Akram N, Imran M, Noreen M, Ahmed F, Atif M, Fatima Z et al. Oncogenic Role of Tumor Viruses in Humans. *Viral Immunology*. 2017; 30: (1): 20-27.
- (21) Dunmire SK, Verghese PS, Balfour HH. Primary Epstein-Barr virus infection. *Journal of Clinical Virology*. 2018; 102: 84-92.
- (22) Münz C. Latency and lytic replication in Epstein-Barr virus-associated oncogenesis. *Nat Rev Microbiol*. 2019; 17: 691-700.

- (23) Li H, Liu S, Hu J, Luo X, Li N, Bode AM et al. Epstein-Barr virus lytic reactivation regulation and its pathogenic role in carcinogenesis. *Int J Biol Sci.* 2016; 12 (11): 1309-1318.
- (24) Shannon-Lowe C, Rickinson AB, Bell AI. Epstein-Barr virus-associated lymphomas. *Phil Trans R Soc B.* 2017; 372 (1732): 1-15.
- (25) Mawson AR, Majumdar S. Malaria, Epstein-Barr virus infection and the pathogenesis of Burkitt's lymphoma. *Int J Cancer.* 2017; 141: 1849-1855.
- (26) Kalisz K, Alessandrino F, Beck R, Smith D, Kikano E, Ramaiya NH et al. An update on Burkitt lymphoma: a review of pathogenesis and multimodality imaging assessment of disease presentation, treatment response, and recurrence. *Insights Imaging.* 2019; 10 (56): 1-16.
- (27) Vrzalikova K, Sunmonu T, Reynolds G, Murray P. Contribution of Epstein-Barr Virus Latent Proteins to the Pathogenesis of Classical Hodgkin Lymphoma. *Pathogens.* 2018; 7 (59): 1-17.
- (28) Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology.* 2018; 50 (1): 74-87.
- (29) Marigiò G, Koch S, Schulz TF. Kaposi sarcoma herpesvirus pathogenesis. *Phil Trans R Soc B.* 2017; 372: 1-20.
- (30) Cesarman E, Damania B, Krown SE, Martin J, Bower M, Whitby D. Kaposi sarcoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2019; 5 (9): 1-21.
- (31) Goncalves PH, Ziegelbauer J, Uldrick TS, Yarchoan R. Kaposi sarcoma herpesvirus-associated cancers and related diseases. *Curr Opin HIV AIDS.* 2017; 12 (1): 47-56.
- (32) Wu D, Lim MS, Jaffe ES. Pathology of Castleman Disease. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2018; 32: 37-52.
- (33) Fajgenbaum DC, Shilling D. Castleman Disease Pathogenesis. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2018; 32: 11-21.
- (34) Arora N, Gupta A, Sadeghi N. Primary effusion lymphoma: current concepts and management. *Curr Opin Pulm Med.* 2017; 23: 1-6.
- (35) Lee MH, Yang HI, Yuan Y, L'Italien G, Chen CJ. Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2014; 20 (28): 9270-9280.
- (36) Moradpour D, Penin F, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol.* 2007; 5: 453-463.
- (37) Kim CW, Chang KM. Hepatitis C virus: virology and life cycle. *Clin Mol Hepatol.* 2013; 19 (1): 17-25.
- (38) Defrancesco I, Zerbi C, Rattotti S, Merli M, Bruno R, Paulli M et al. HCV infection and non-Hodgkin lymphomas: an evolving story. *Clin Exp Med.* 2020.
- (39) 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): 1-18.
- (40) Utsch Gonçalves D, Proietti FA, Ramos Ribas JG, Grossi Araújo M, Pinheiro SR, Guedes AC et al. Epidemiology, Treatment, and Prevention of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1-Associated Diseases. *Clin Microbiol Rev.* 2010; 23 (3): 577-589.
- (41) Matsuoka M, Jeang KT. Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) and leukemic transformation: viral infectivity, Tax, HBZ and therapy. *Oncogene.* 2011; 30: 1379-1389.
- (42) Dittus C, Sloan M. Adult T-cell Leukemia/Lymphoma: A Problem Abroad and at Home. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2017; 31: 255-272.
- (43) Giam CZ, Semmes OJ. HTLV-1 Infection and Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. A Tale of Two Proteins: Tax and HBZ. *Viruses.* 2016; 8 (161): 1-23.