



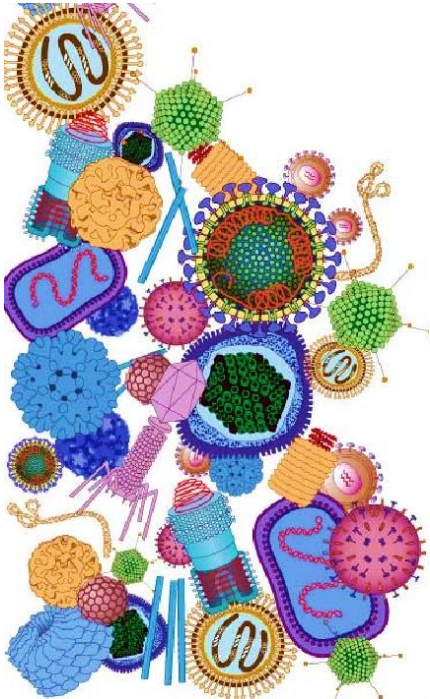
Facultad de Medicina  
Clínica Alemana - Universidad del Desarrollo



# Oncogénesis Viral

Annemarie Ziegler B., Ph.D.

Oncología Molecular  
Agosto 2020

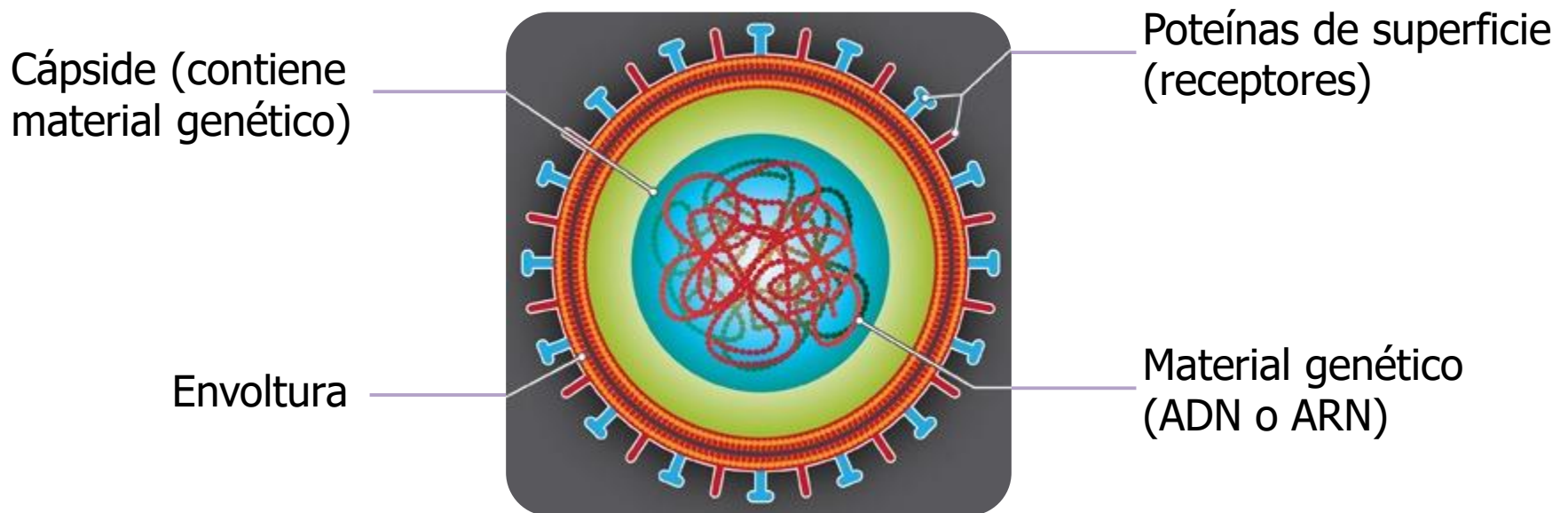


# Objetivos

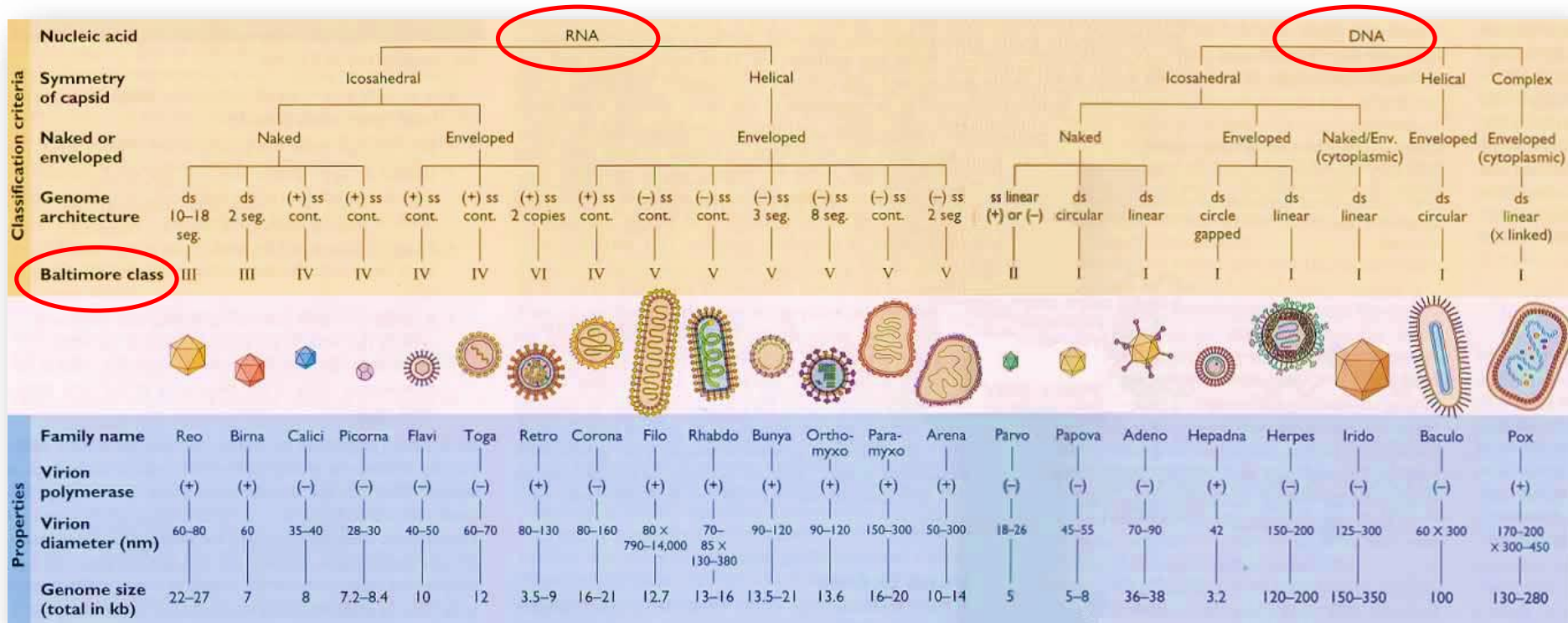
- Distinguir subtipos de virus oncogénicos
- Comprender los mecanismos de oncogenicidad viral
- Conocer ejemplos de enfermedades malignas con etiología viral
- Conocer datos epidemiológicos de enfermedades malignas asociadas a infecciones virales

# ¿Qué es un Virus?

- Agente infeccioso pequeño
- Replicación sólo en huésped (parásitos intracelulares obligados)
- Genéticamente simples, genoma ADN o ARN



# Clasificación (Lwoff, Horne, & Tournier)

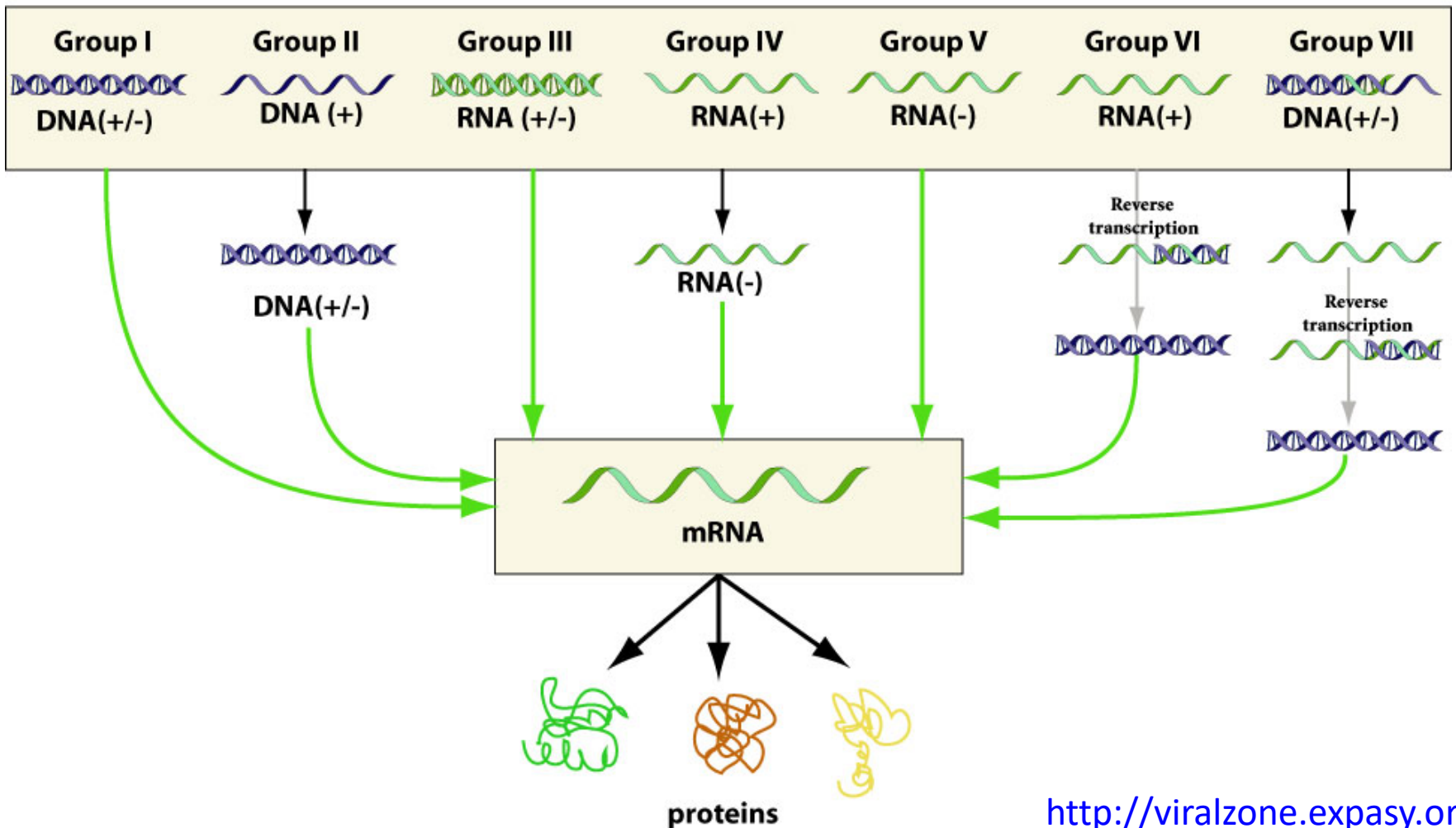
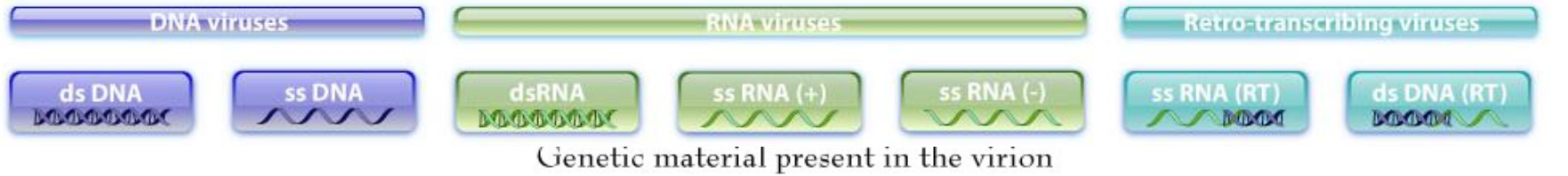


Clasificación jerarquizada (Tipo de ácido nucleico; simetría del cápside; presencia/ausencia de envoltorio; dimensiones del virus y del cápside)

International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV)

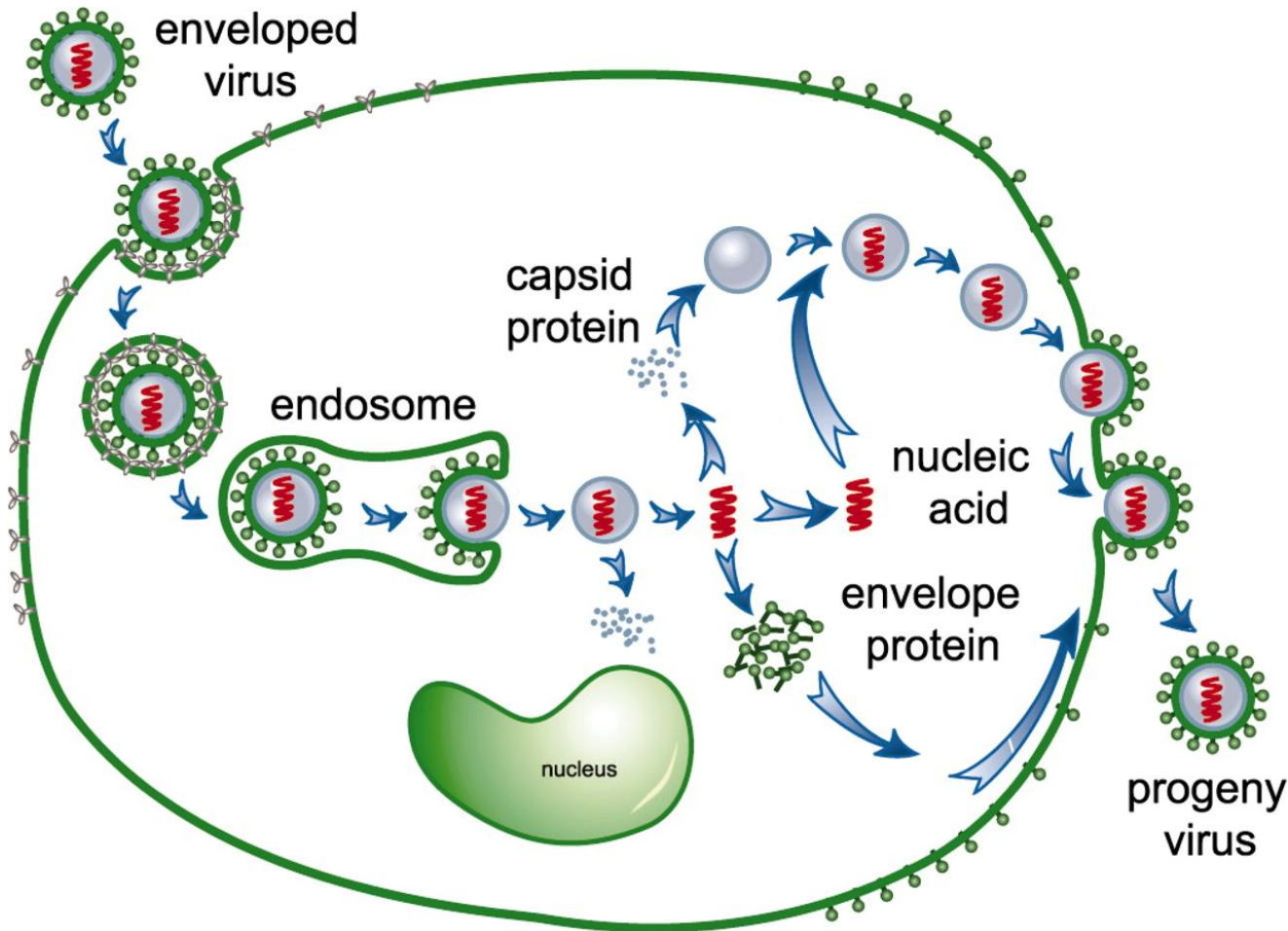
<https://talk.ictvonline.org/>

# Clasificación (Baltimore)

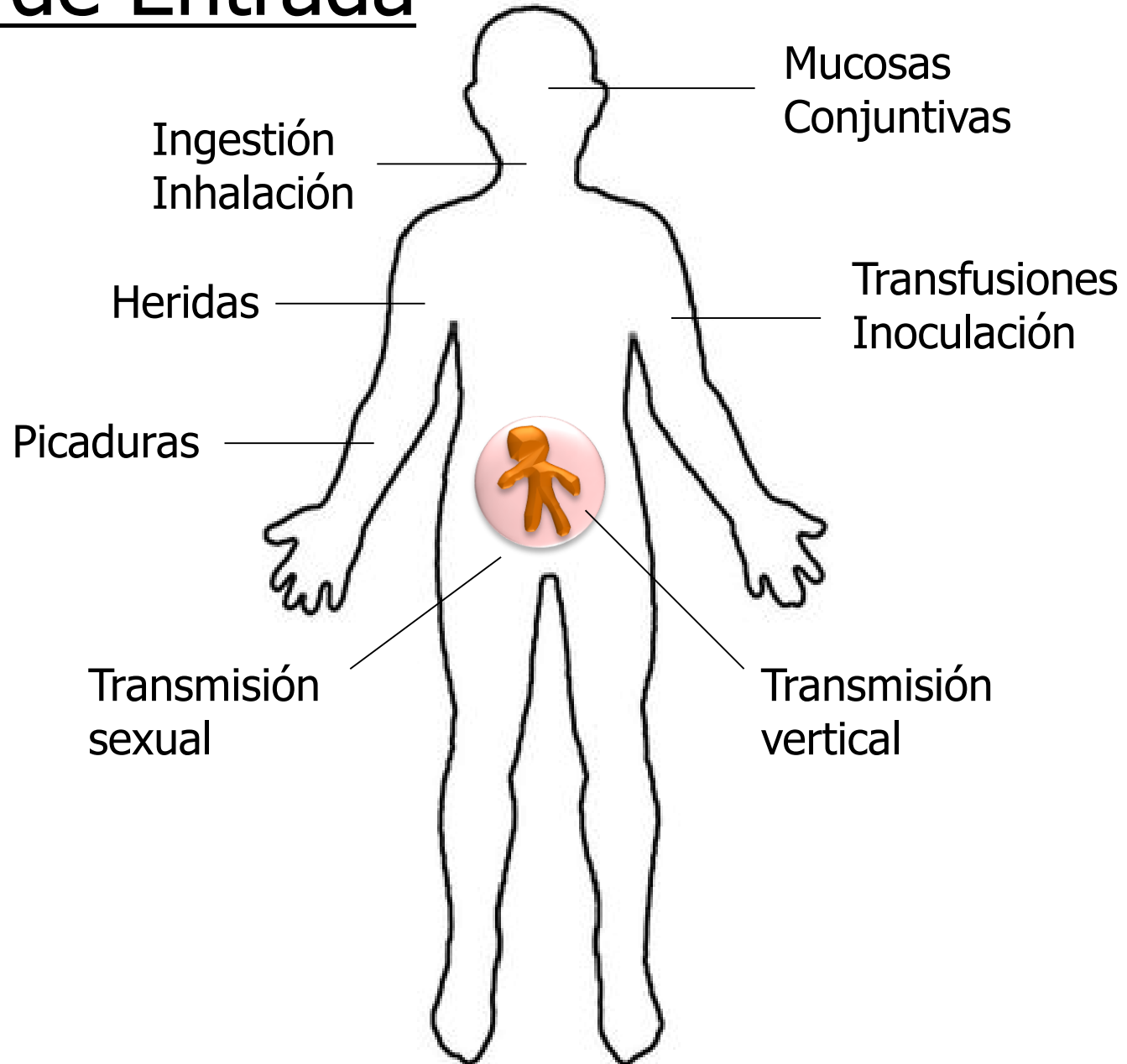


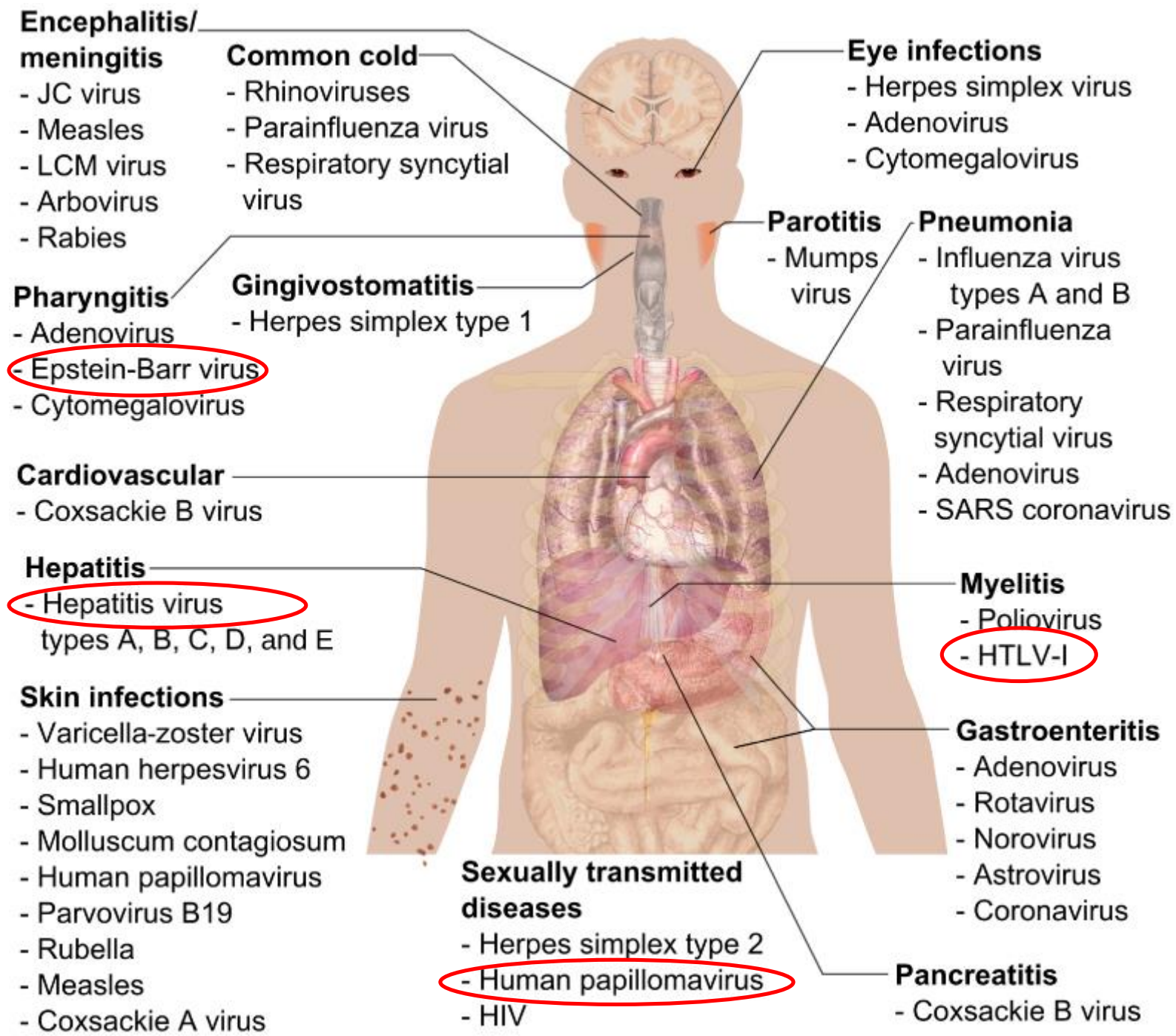
# Mecanismos de Infección (1)

- Efectos citopáticos (muerte celular) por multiplicación viral: **ciclo lítico**



# Rutas de Entrada

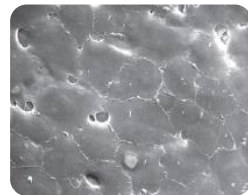




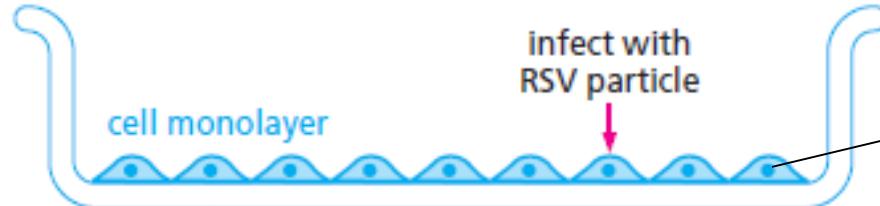


# Mecanismos de Infección (2)

- En algunos casos: inducción de proliferación celular



NORMAL



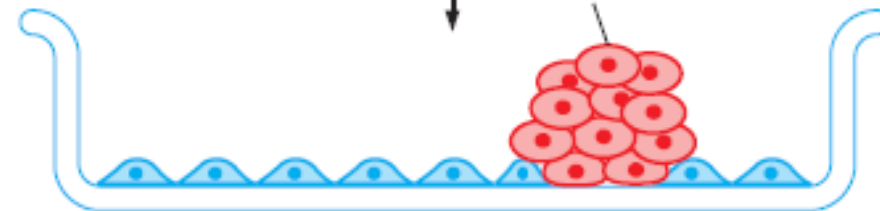
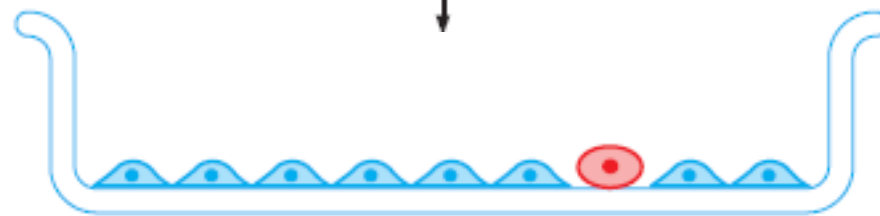
cell monolayer

infect with  
RSV particle

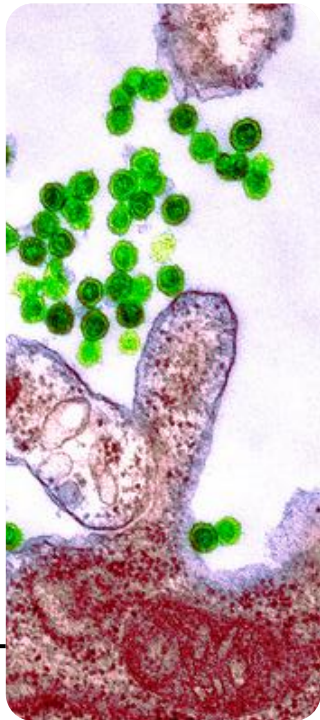
Chicken  
fibroblasts

Petri dish

transformation of a cell



focus



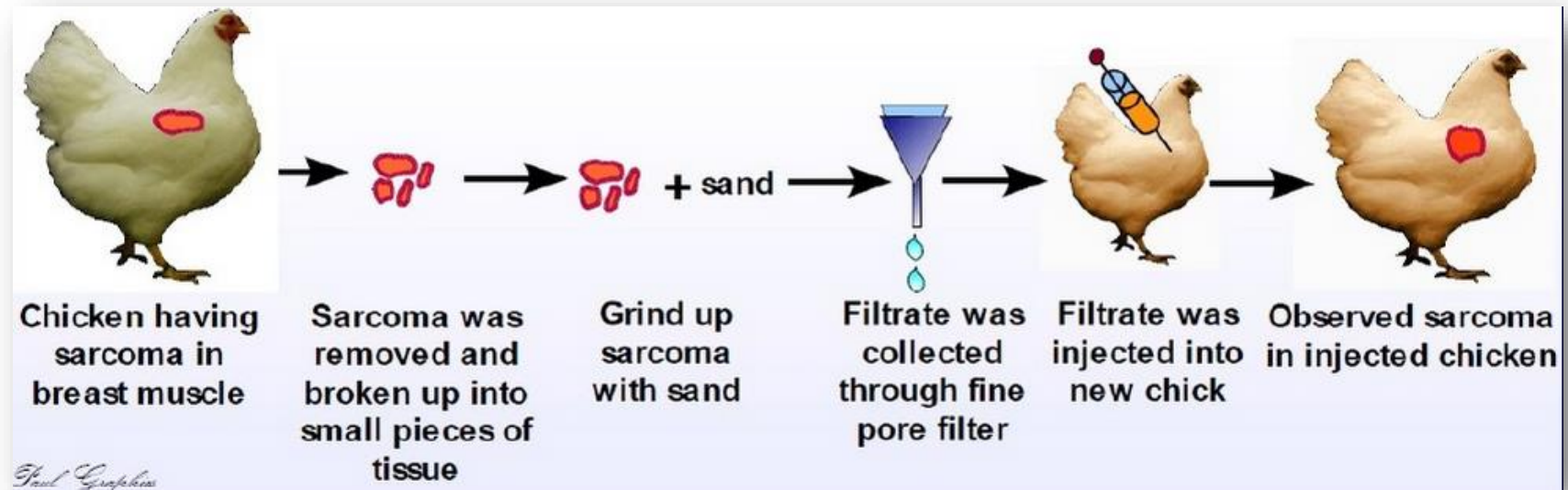
TRANSFORMADO

# Inducción de tumores por RSV

- Peyton Rous (1911): Los sarcomas aviares son causados por un agente transmisible



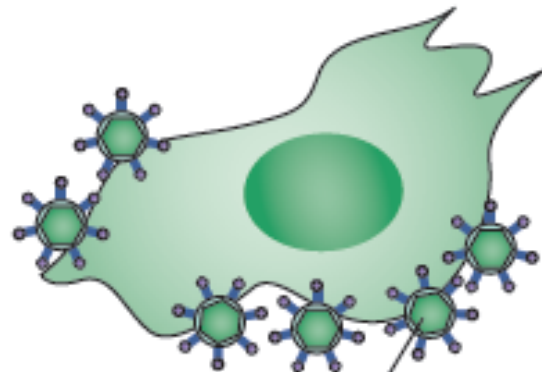
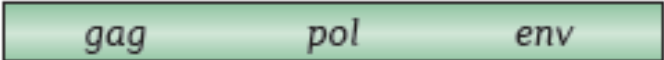
1966



- Identificación del Rous sarcoma virus (RSV) como agente causal de estos tumores

# Genoma de Retrovirus y Transformación

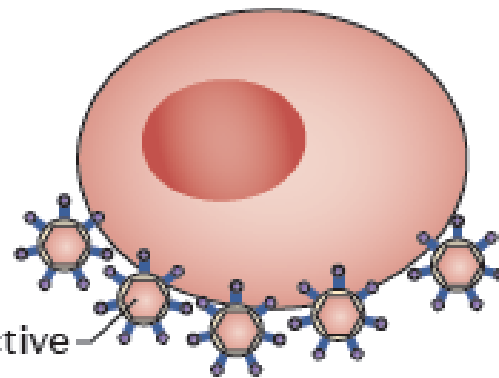
The genome of transformation-defective RSV has lost the *src* gene



Transformation-defective RSV

Defective RSV replicates but does not transform cells

The genome of non-defective RSV carries an extra gene, *src*



Non-defective RSV

Non-defective RSV transforms cells and replicates

# Gen *v-src* Posee un Homólogo Aviar

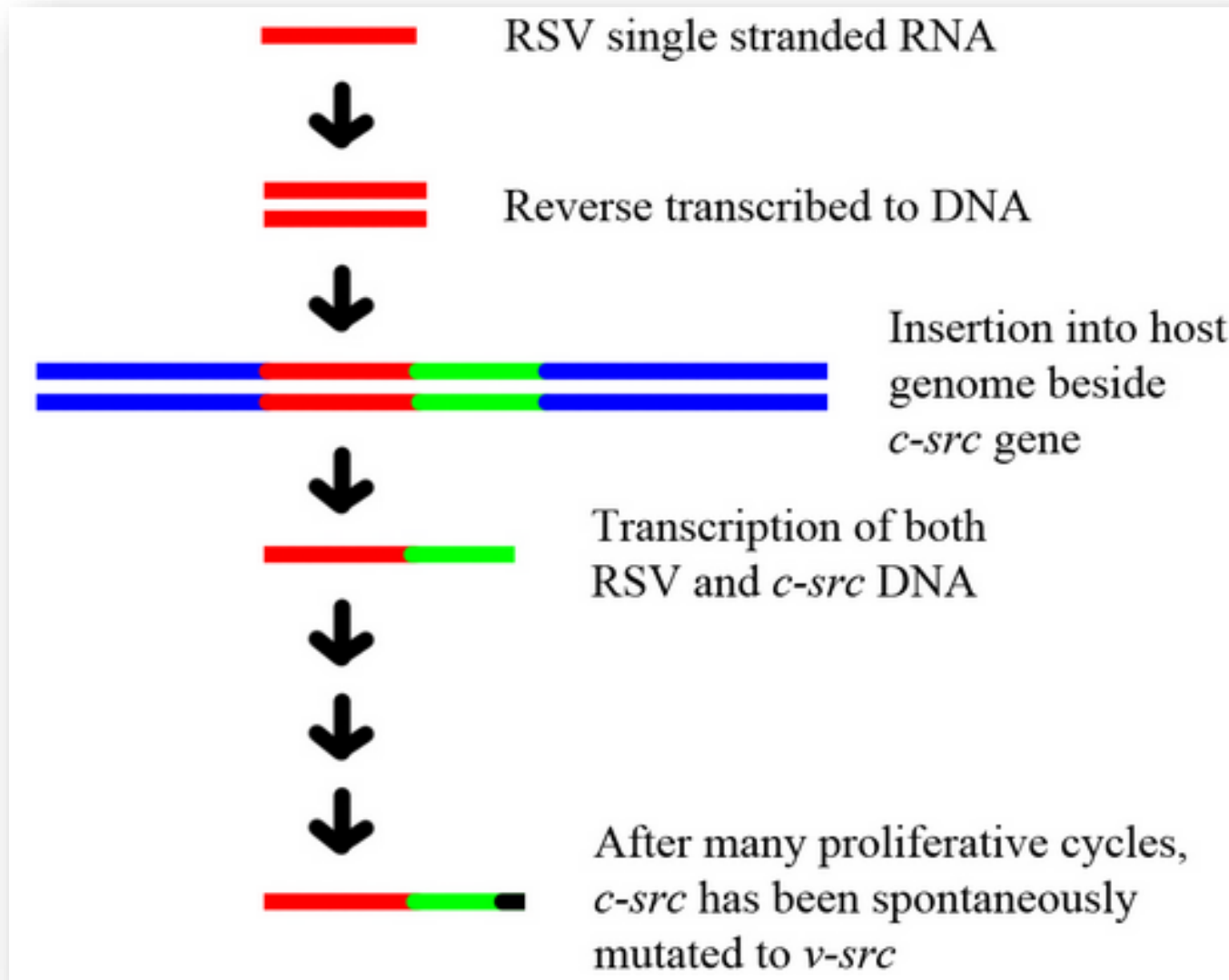


Hibridización  
visualizada por  
microscopía  
electrónica



Interpretación.  
¿Cuál es el ADN  
aviar y cuál el  
viral?

# Origen Celular de Oncogenes Virales



*c*-onc



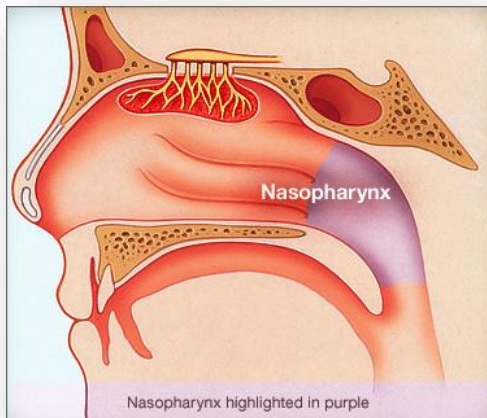
*v*-onc

# Virus Oncogénicos Humanos

	<b>Tumor virus</b>	<b>Associated cancer(s)</b>	<b>Viral oncogenes or potential oncogenes*</b>
DNA	High-risk HPVs	Cervical cancer, anal cancer, penile cancer, vaginal cancer, oropharyngeal cancer	E6, E7
	MCV	Merkel cell carcinoma	T antigens
RNA	HTLV-1	Adult T-cell lymphoma/leukemia	Tax
DNA	EBV	Burkitt lymphoma, Hodgkin lymphoma, non-Hodgkin lymphoma nasopharyngeal cancer, T-cell and NK lymphoma	LMP1
	KSHV	Kaposi's sarcoma, primary effusion lymphoma, multicentric Castleman's disease	LANA, vFLIP, vCyclin, vGPCR, vIRF-1, K1
RNA	HBV	Hepatocellular carcinoma	HBx
	HCV	Hepatocellular carcinoma	Core protein, NS3, NS4B, NS5A

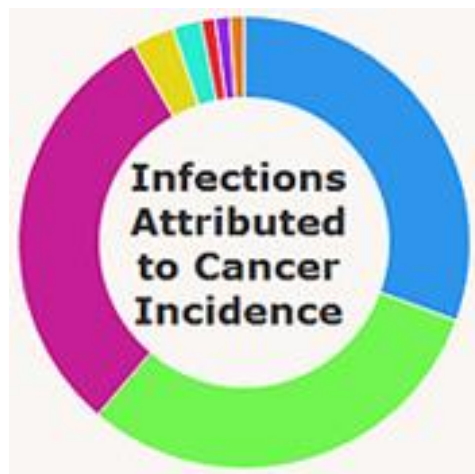
# Relevancia

- WHO IARC: en el año 2002, **20%** de los cánceres humanos fueron causados por agentes infecciosos
- Siete virus son los principales agentes causales en este subgrupo (10-15%)
- Posibilidad para medidas preventivas: vacunación (p.ej. HPV)



# Cáncer Relacionado a Infección

Datos globales:

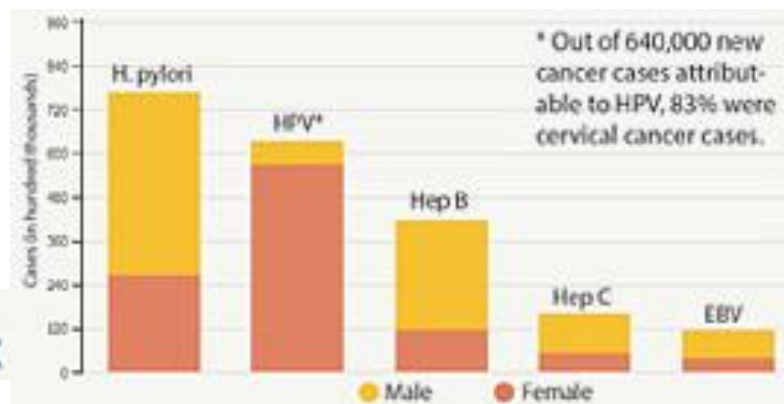


- Hepatitis B and C viruses
- Human papillomavirus
- Helicobacter pylori (*H. pylori*)
- Epstein-Barr virus
- Human herpes virus type 8
- Human T-cell lymphotropic virus type 1
- Oplsthorchis iverri and Clonochis sinesis
- Schistosoma haematobium

1 in 6 cancer diagnoses were attributed to infections

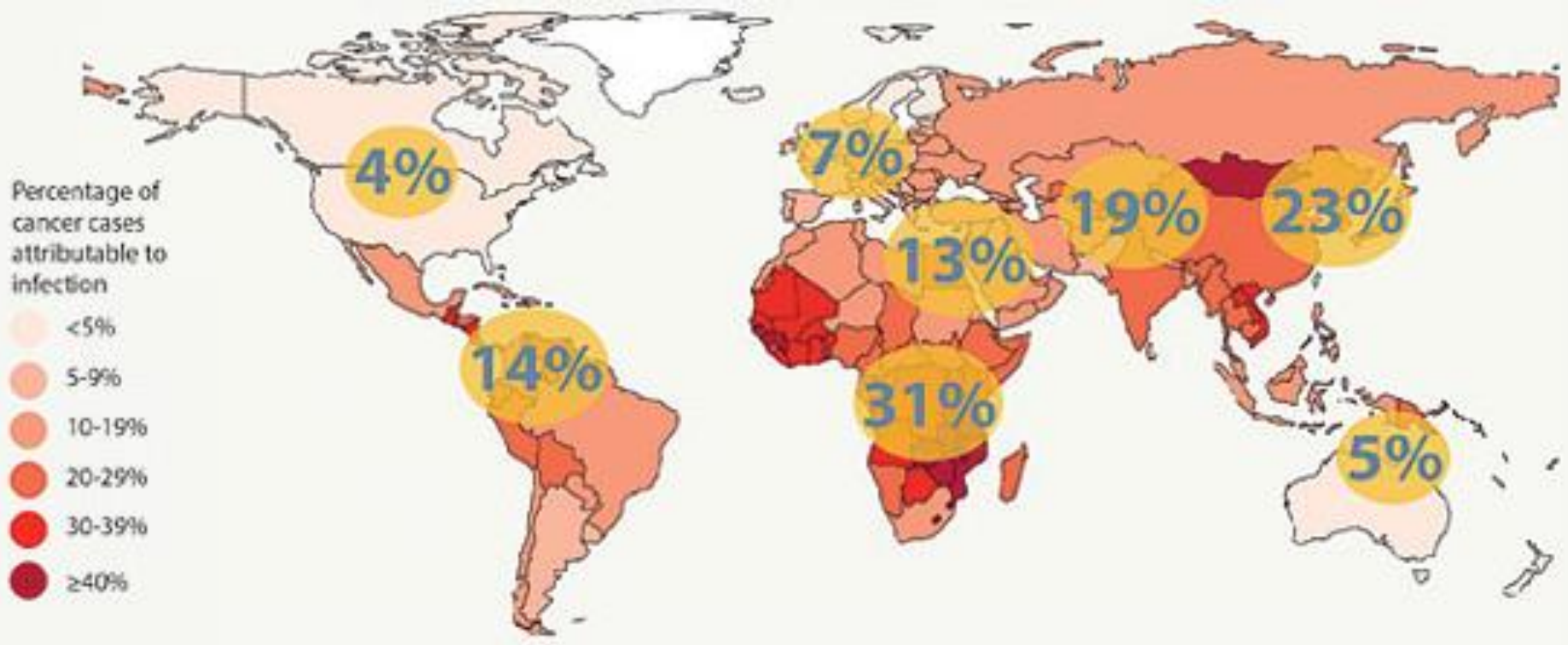
= 2 million cancer cases

NUMBER OF NEW CANCER CASES ATTRIBUTABLE TO INFECTION, BY SEX



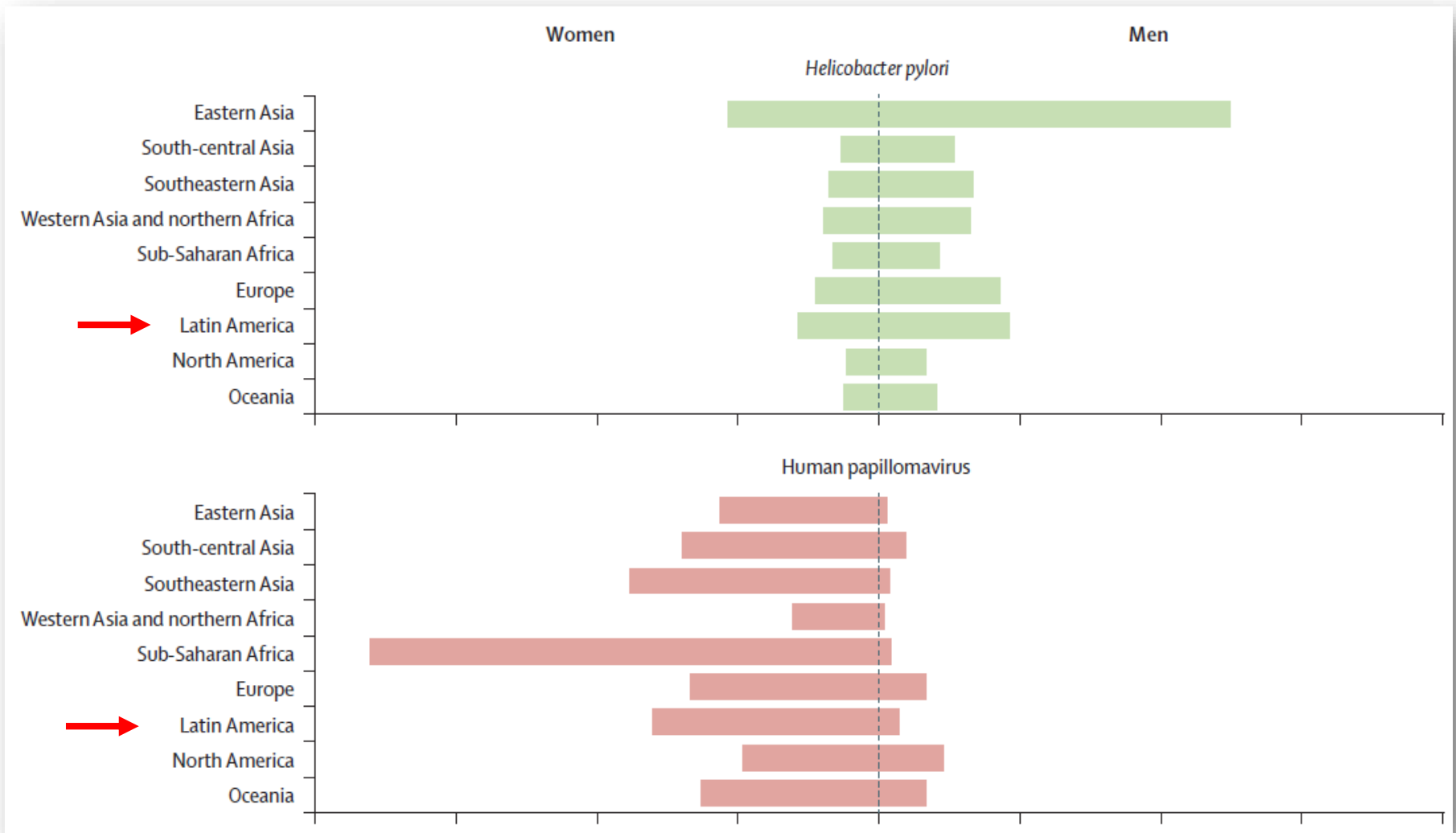


# Variación Geográfica



Plummer 2016. Lancet Glob Health 4:e609-16

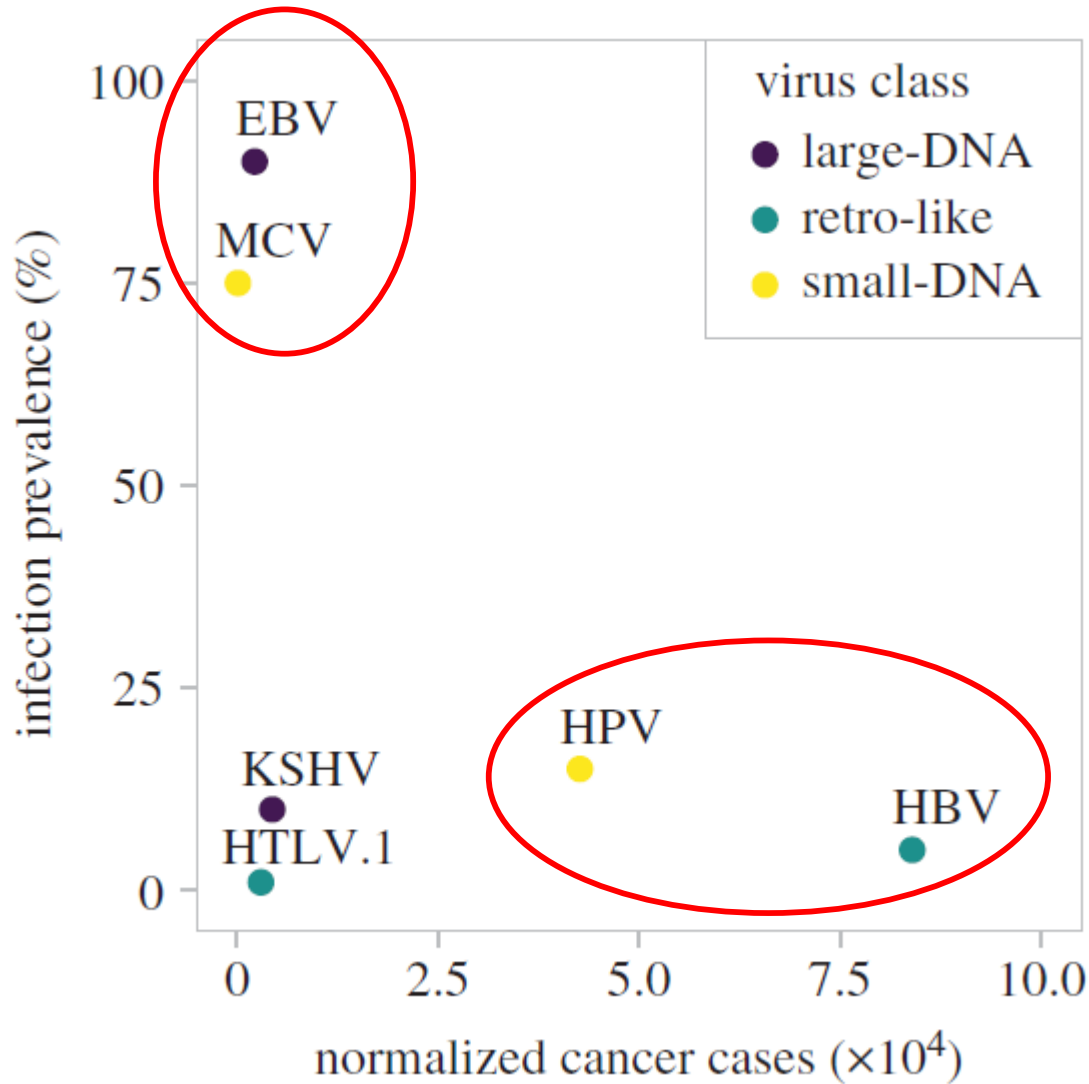
# Variación Geográfica



Incidencia de cáncer ajustada por edad (ASIR) 2018, H. pylori y HPV

# Virus Oncogénicos: Prevalencia Global

Prevalencia global alta, pero baja tasa de cáncer por infección



Prevalencia global baja, pero alta tasa de cáncer por infección

<b>Virus</b>	<b>Cancer</b>	<b>Major regions affected</b>	<b>Refs</b>
Epstein–Barr virus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 40% of Hodgkin lymphoma</li> <li>• &gt;95% of endemic Burkitt lymphoma</li> <li>• 10% gastric carcinoma</li> <li>• Most (type II and III) nasopharyngeal carcinoma</li> <li>• Kaposi sarcoma</li> <li>• Other lymphomas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• East Asia</li> <li>• East Africa</li> <li>• Regions of the Americas</li> </ul>	140,141
Hepatitis B virus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 53% of hepatocellular carcinoma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asia</li> <li>• Sub-Saharan Africa</li> <li>• Regions of South America</li> </ul>	142
Human T-lymphotropic virus 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt;99% of adult T cell leukaemia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Japan</li> <li>• Australia</li> <li>• Regions of Africa, South America and the Middle East</li> </ul>	143,144
Human papillomavirus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt;95% of cervical carcinoma</li> <li>• 70% of oropharyngeal carcinoma</li> <li>• Other anogenital carcinomas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Central America</li> <li>• South America</li> <li>• Sub-Saharan Africa</li> <li>• Regions of Asia</li> </ul>	145,146
Hepatitis C virus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 25% of hepatocellular carcinoma</li> <li>• Non-Hodgkin B cell lymphomas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Regions of Asia, the Americas, North Africa and the Mediterranean</li> </ul>	147,148
Kaposi sarcoma-associated herpesvirus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt;99% of Kaposi sarcoma</li> <li>• &gt;99% of primary effusion lymphoma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Regions of Europe and sub-Saharan Africa</li> </ul>	149
Merkel cell polyomavirus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80% of Merkel cell carcinoma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• North America</li> <li>• Australia</li> <li>• Europe</li> </ul>	19,150

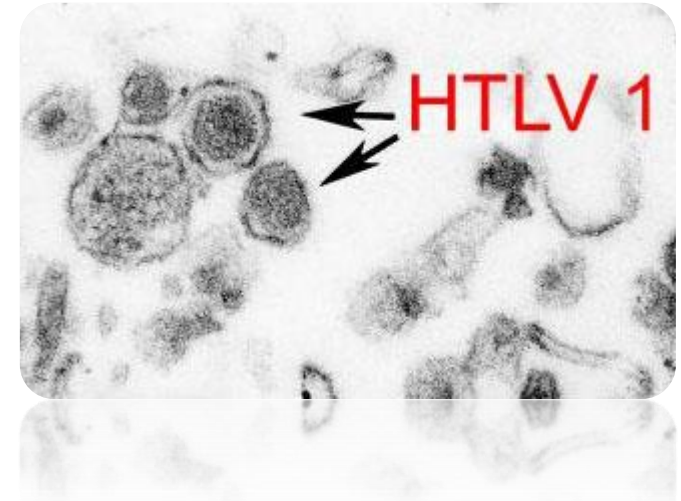
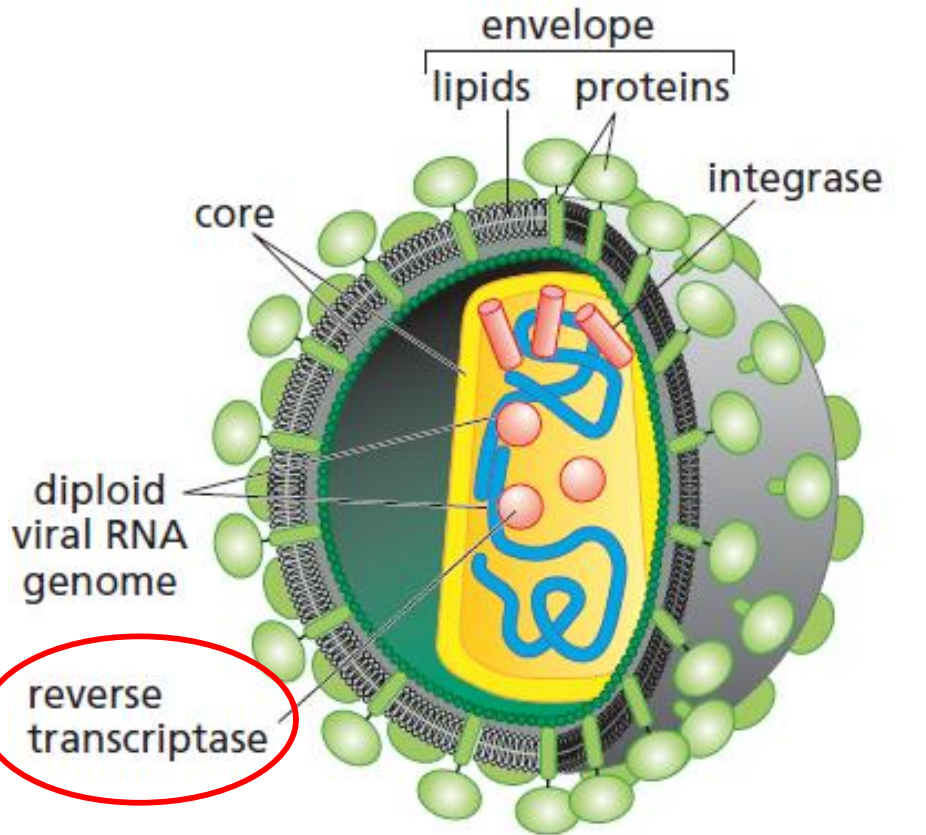
# RETROVIRUS

# Retrovirus: Características

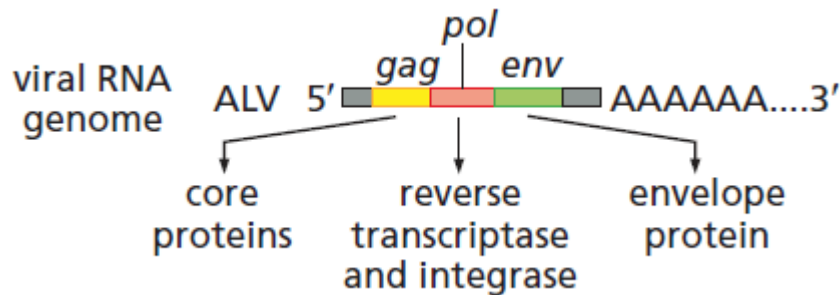
- Genoma: ARN de hebra simple (ssRNA), 2 copias, aprox 9-10 Kb
- Replican su genoma en el núcleo, intermediario de ADN de dos hebras (dsDNA)
- Mínimo 3 genes: *gag* (proteínas estructurales), *pol* (enzimas para replicación), *env* (proteínas de reconocimiento células huésped)
- Integración al genoma del huésped

# Retrovirus: Estructura y Genoma

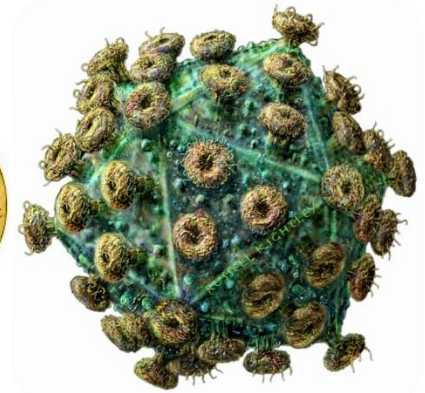
R Weinberg. Biology of Cancer



reverse transcriptase



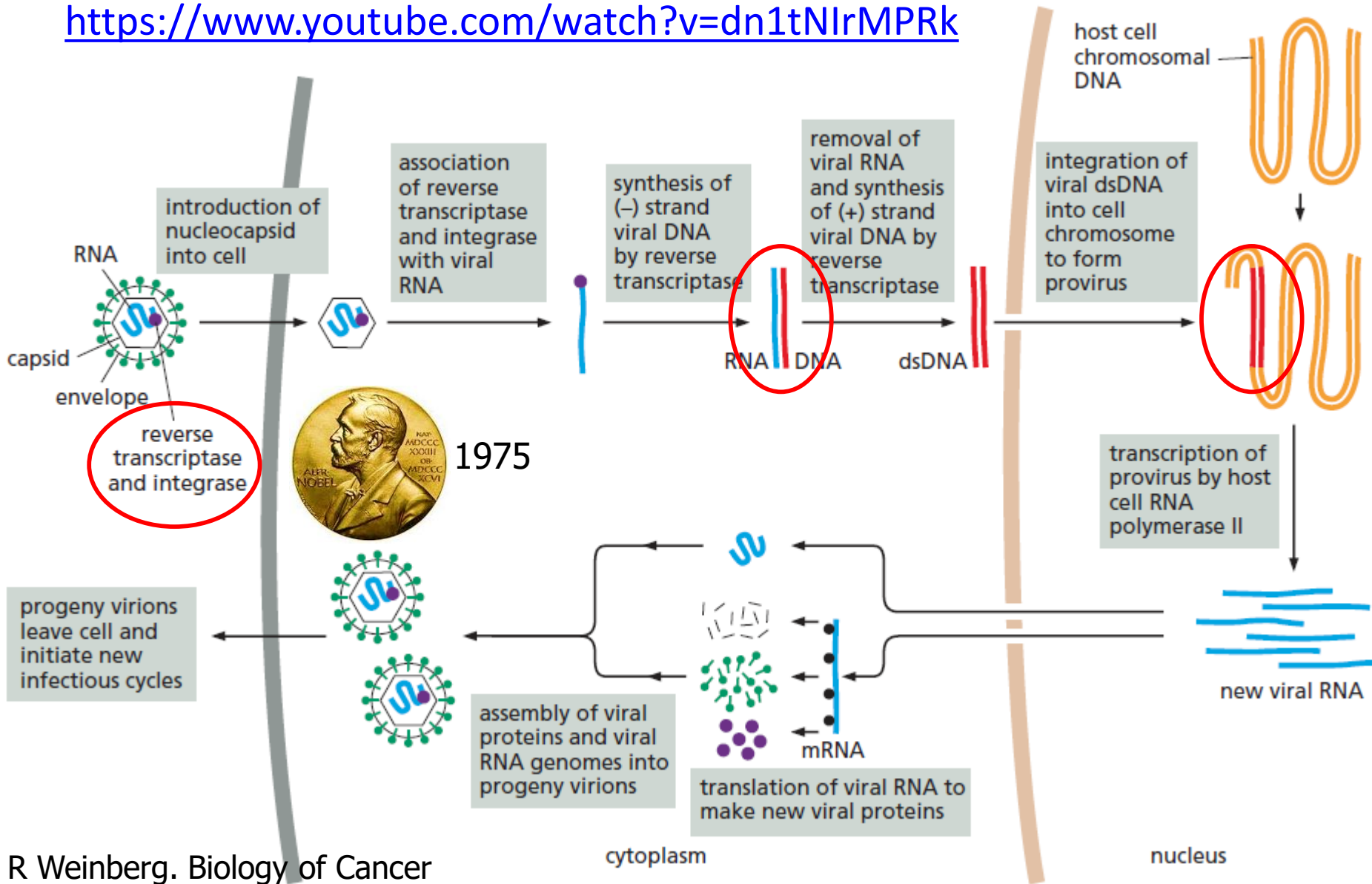
2008



HIV (HTLV-3)

# Ciclo de Vida: Retrovirus

<https://www.youtube.com/watch?v=dn1tNlrMPRk>





# HTLV-I (Human T-Cell Leukemia Virus 1)

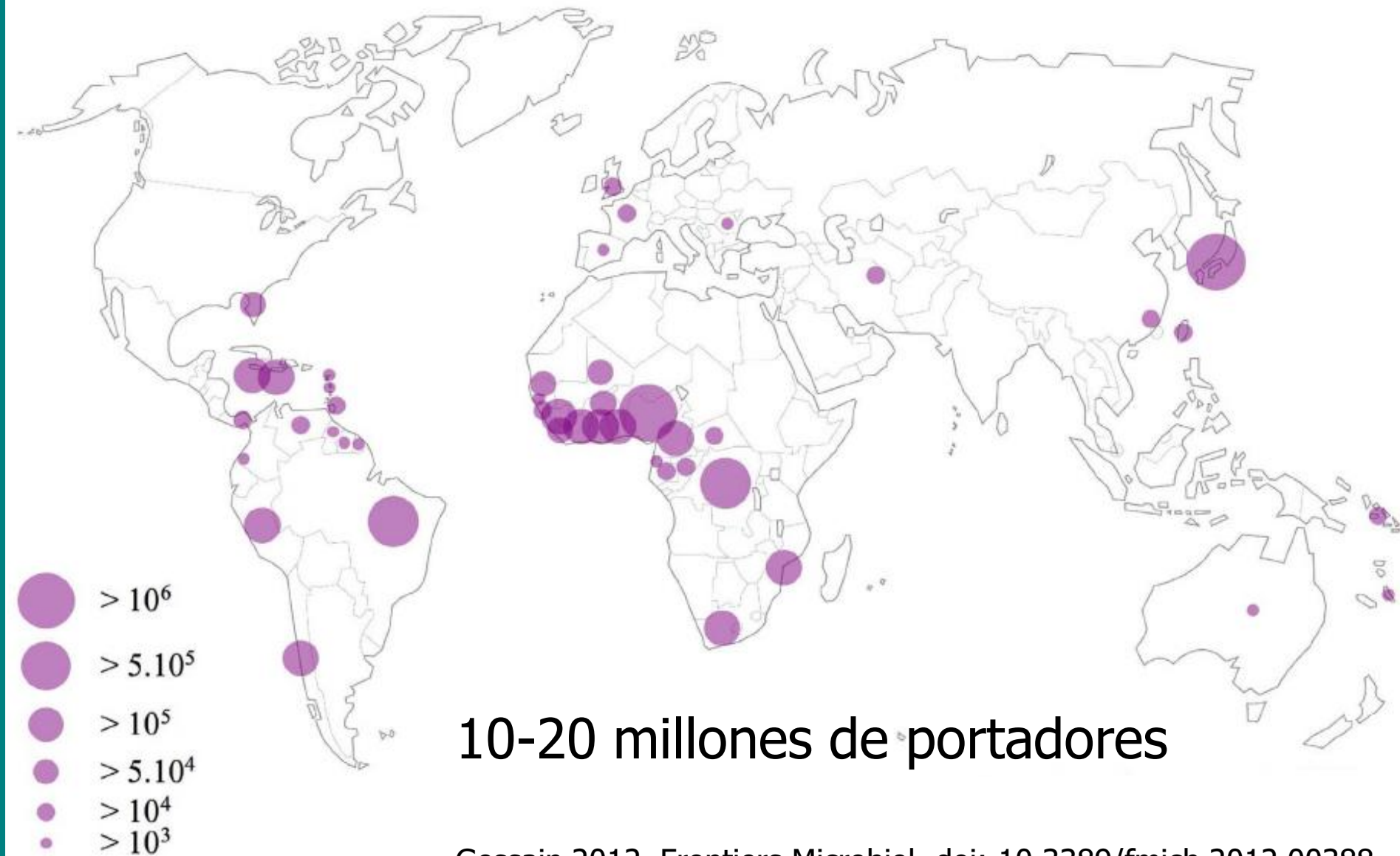
- Primer retrovirus oncogénico identificado (1974, R. Gallo)
- Áreas endémicas, posible efecto fundador
- Diferentes subtipos (4 variantes principales)

## Transmisión:

- Sexual (principalmente de hombre a mujer)
- Madre a hijo: lactancia (menos: transplacentaria)
- Componentes celulares sangre (Transfusión, jeringas contaminadas)
- Origen probable: Transmisión interespecies a partir de STLV-1 de primates

[https://www.youtube.com/watch?v=hY\\_oV0QPgQU](https://www.youtube.com/watch?v=hY_oV0QPgQU)

# HTLV-I: Distribución Geográfica



# HTLV-I en Chile

- Virus ancestral, amerindia de Los Andes
- Genotipo: Cosmopolita
- Seroprevalencia: 0.3-0.73% en donantes de sangre, 1-9% en pueblos originarios; momia ~1.500 años
- No existe tratamiento efectivo ni vacuna
- 2010-2014: ISP detectó HTLV-1 en 42.1% de 6.006 muestras recibidas para confirmación del virus (2.531 casos)

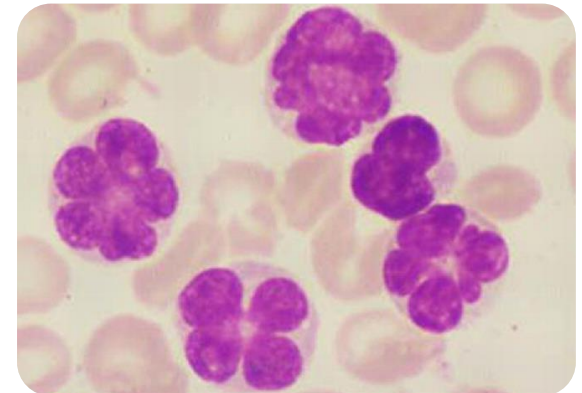
# HTLV-I y Condiciones Clínicas

## Cuadros asociados:

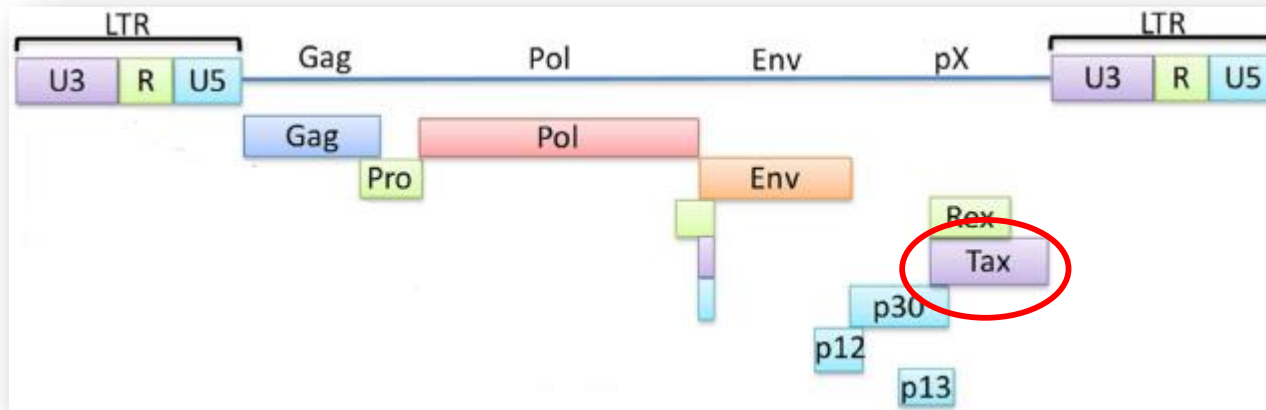
- Leucemia/linfoma de células T del adulto (ATL) → lactancia
- Paraparesia Espástica Tropical o Mielopatía Asociada al HTLV-I (TSP/HAM) → transfusión
- Asociado con Síndrome de Sjögren, polimiositis, broncoalveolitis, tiroiditis, poliartritis y uveitis
- 90% portadores asintomáticos

Mal pronóstico

«Flower cells»

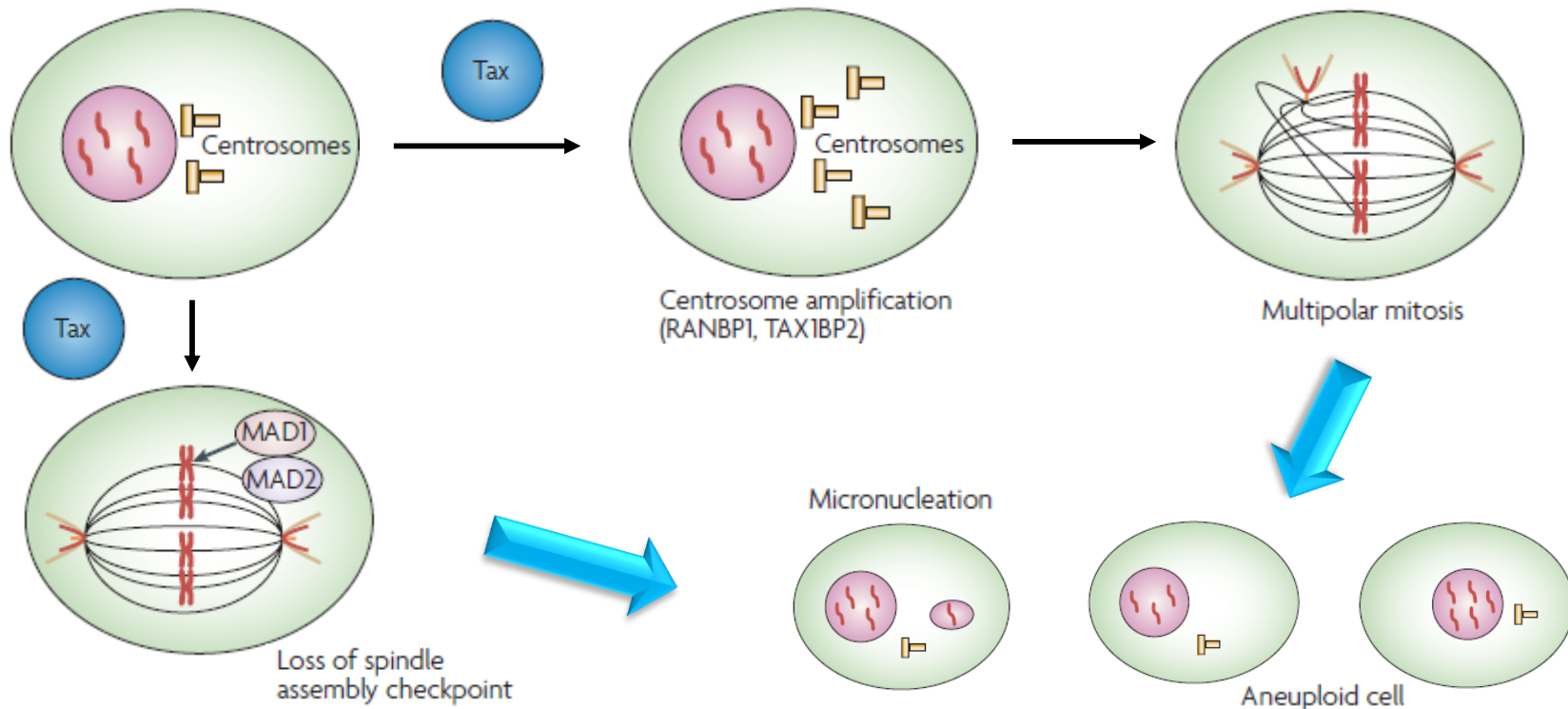


# ¿Por qué HTLV-I es Transformante?

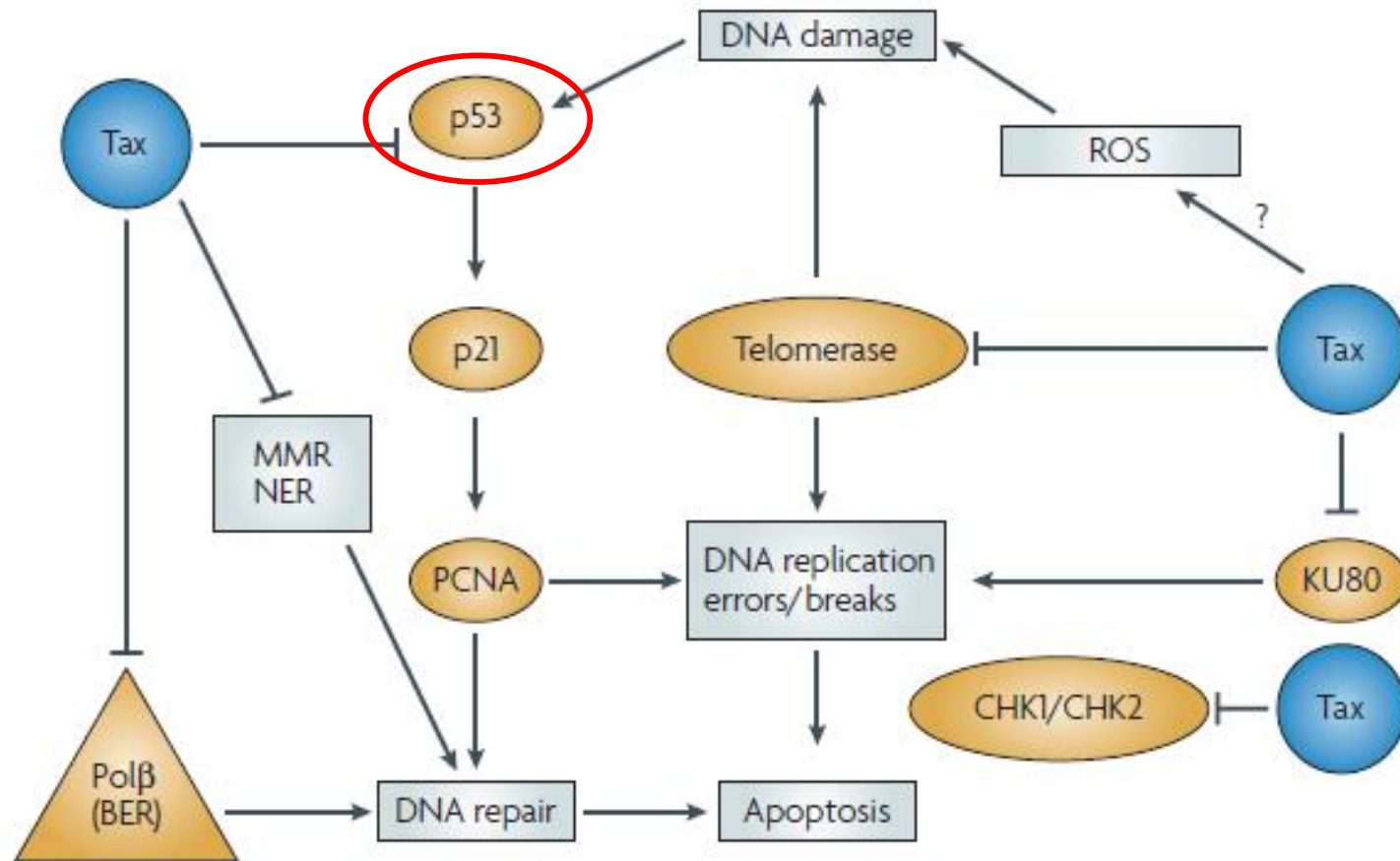


Genoma  
HTLV-1

Currer 2012. Frontiers Microbiol 3: Article 406



# ¿Por qué HTLV-I es Transformante?



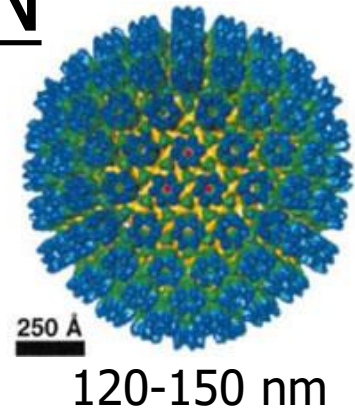
Tax → Daño clasotgénico (quiebres cromosómicos)

# Virus ADN

# Virus Oncogénicos Humanos: ADN

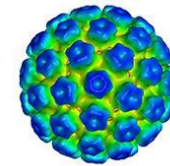
## Herpesviridae

- Human Herpes Virus 8 o virus asociado a sarcoma de Kaposi (HHV8 o KSHV)
- Epstein Barr Virus (HHV4 o EBV)

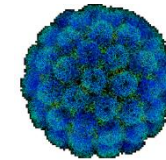


## Papovaviridae

- Human Papilloma Virus (HPV)
- Merkel Cell Polyoma Virus (MCPV)



52-55 nm



40-50 nm

## Hepadnaviridae

- Hepatitis B Virus (HBV)



42 nm



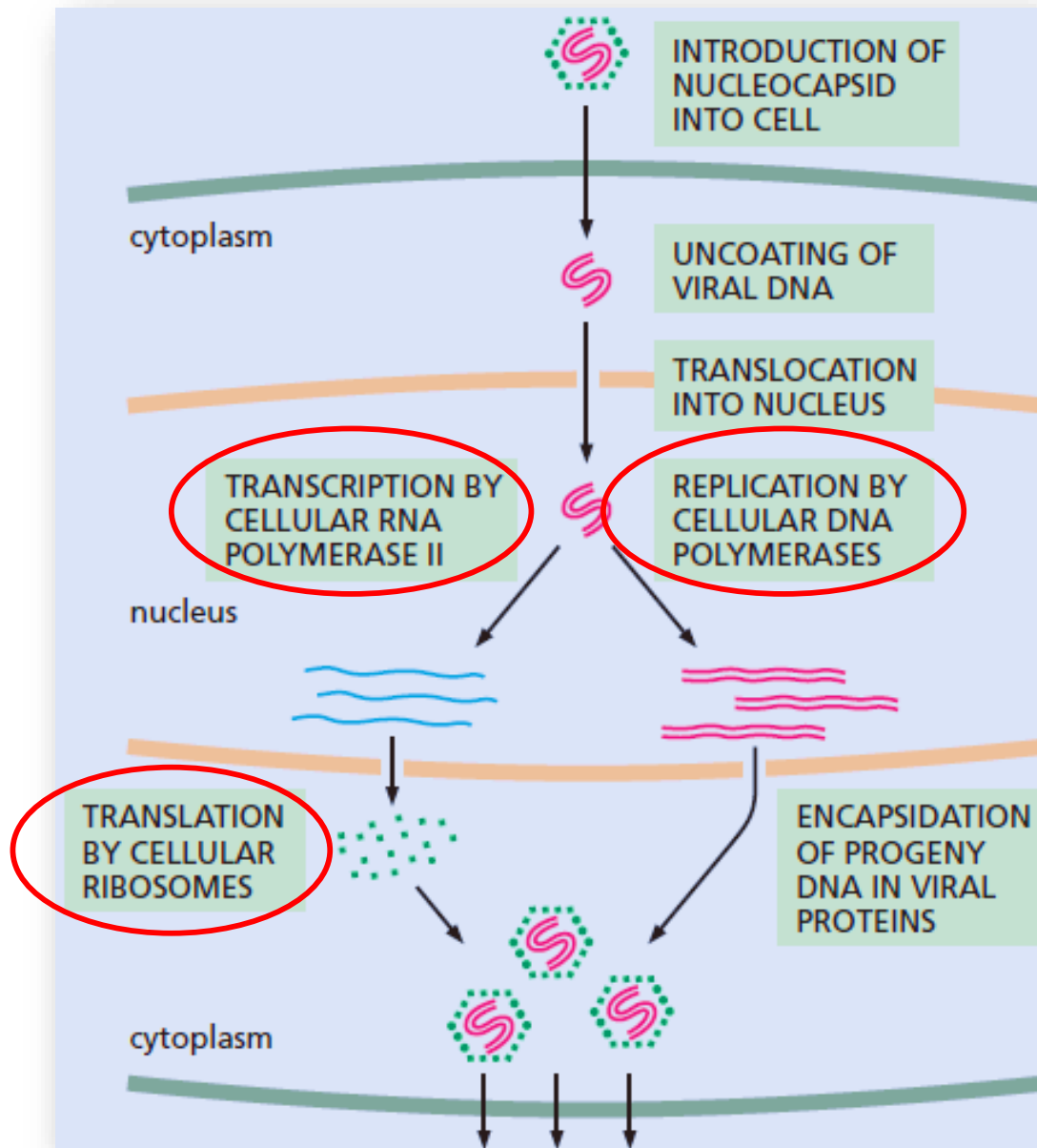
# HPV (Human Papilloma Virus)

- Virus ADN, genoma de doble hebra, ~8 Kb
- Infecta piel y células epiteliales
- >100 subtipos, sólo 13 son agentes causales de cáncer
- Infecciones frecuentes, algunas asintomáticas; persistencia en el tiempo
- Lesiones benignas (verrugas)

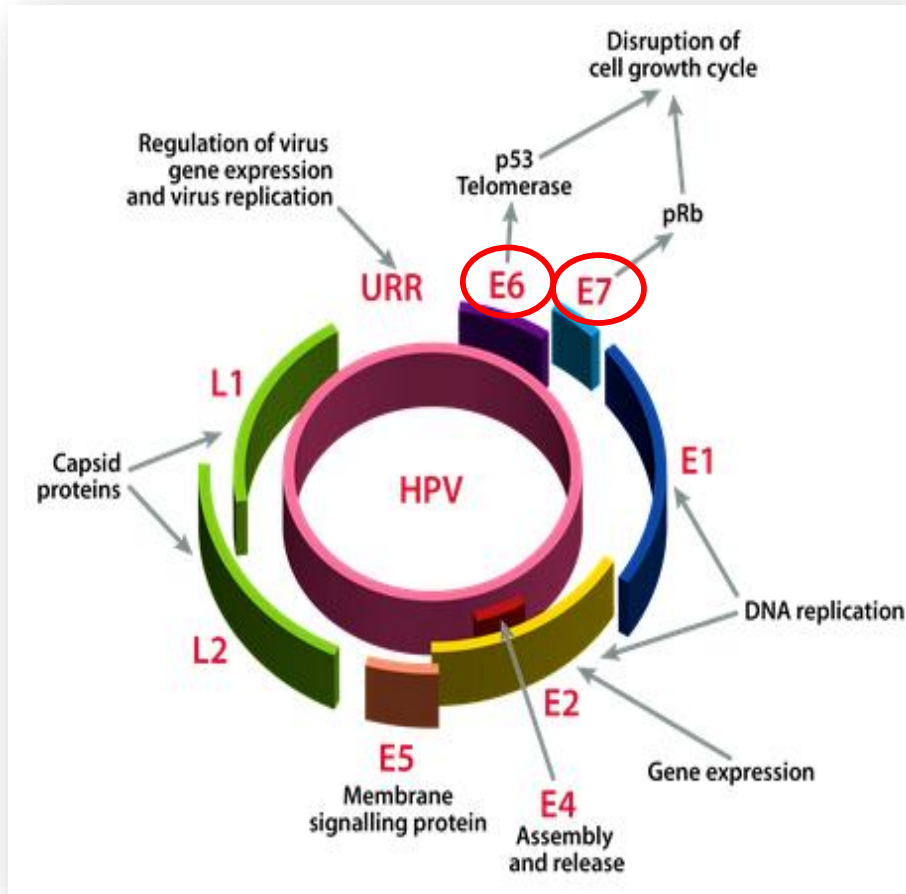
## Transmisión:

- Sexual (principalmente de hombre a mujer)
- Vertical (embarazo, lactancia)

# HPV Ciclo de Vida (Virus dsDNA)

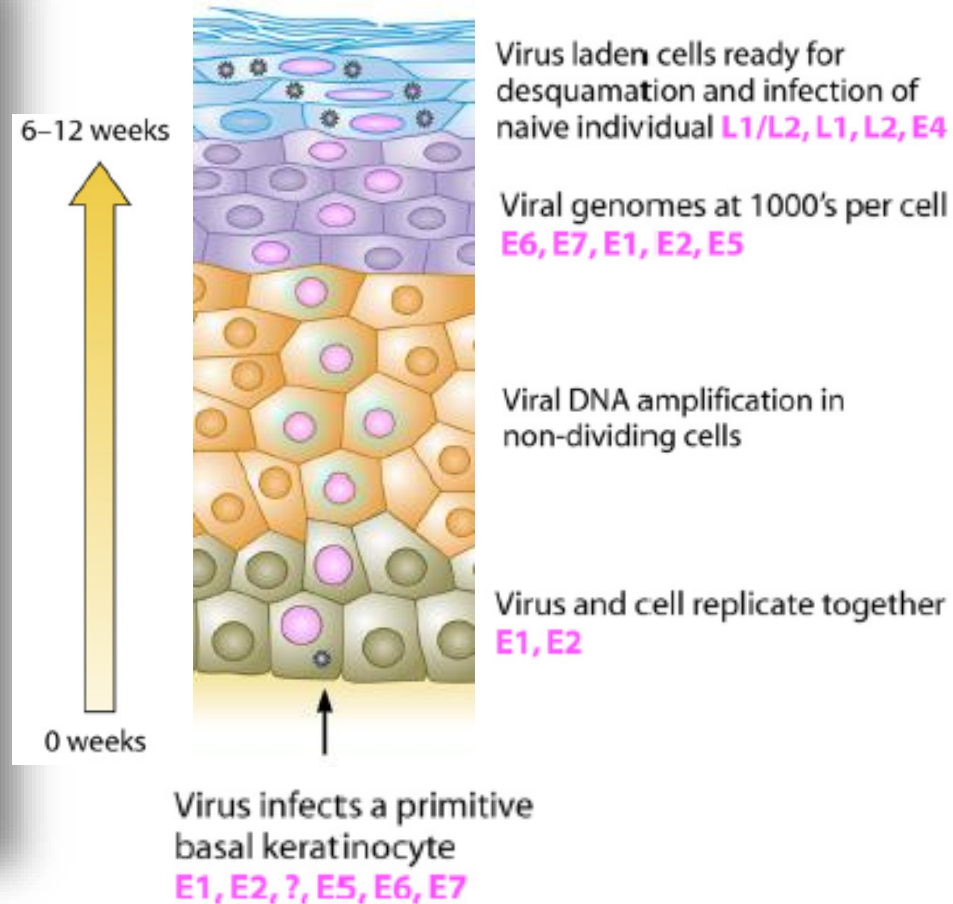


# HPV: Genoma e Infección



L = Late genes

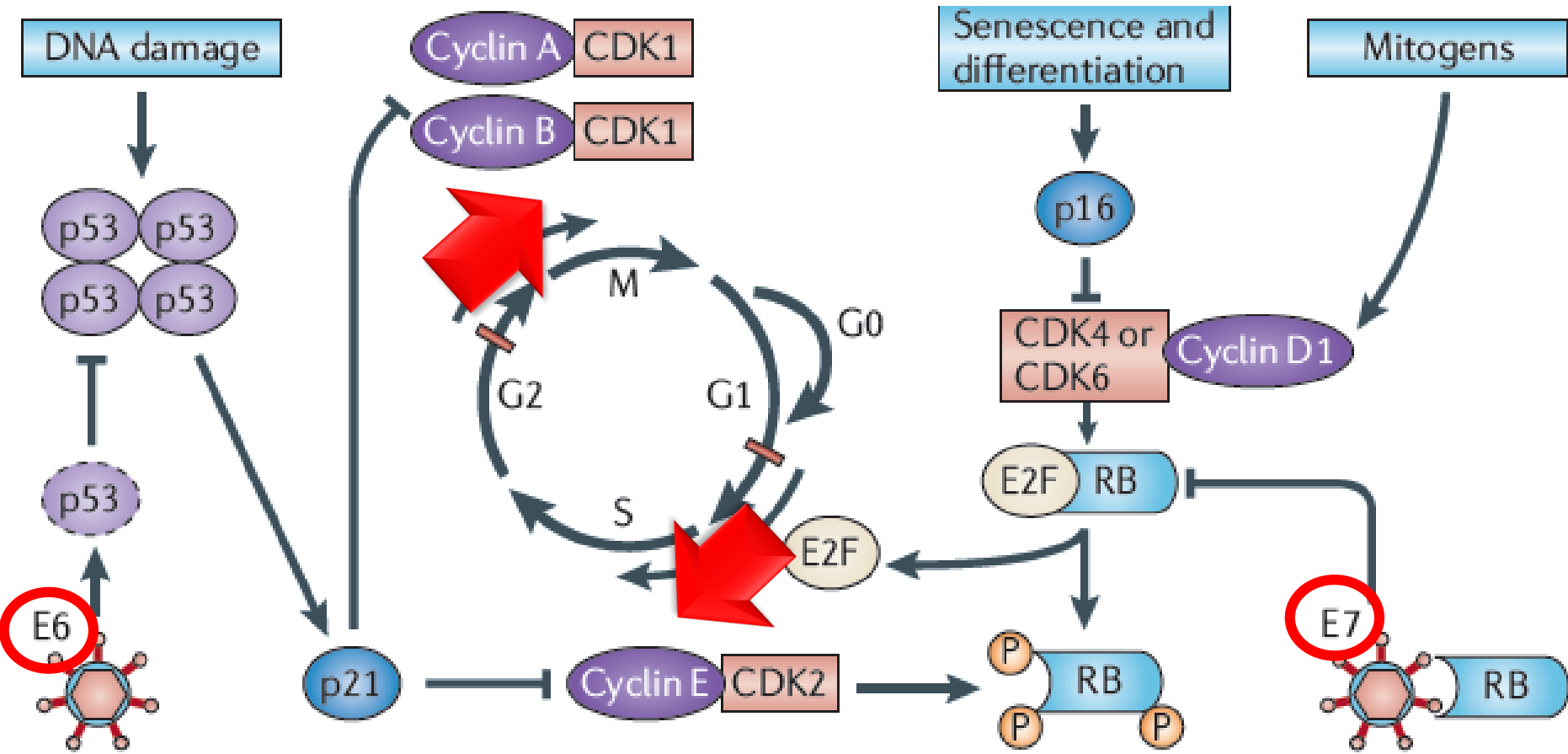
E = Early genes



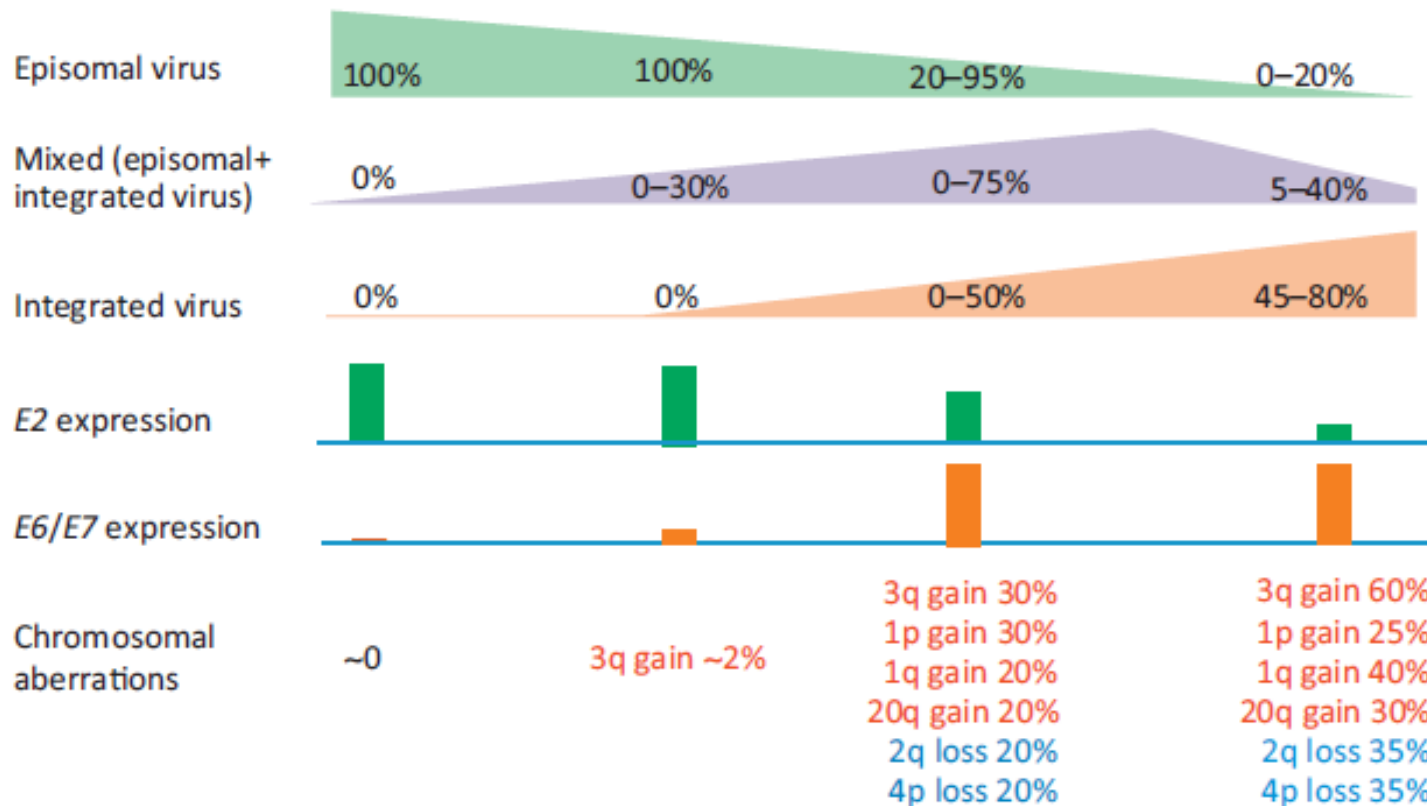
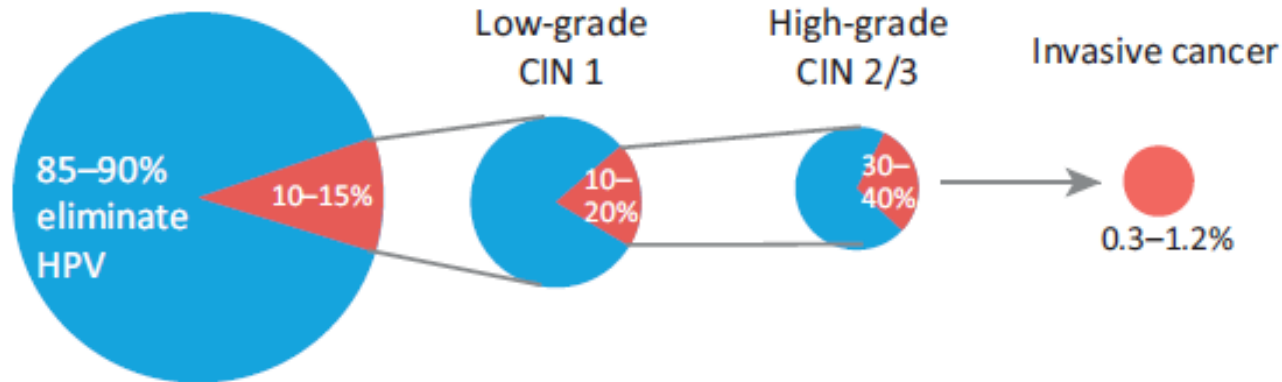
Stanley 2012, Clin Microbiol Rev. doi:10.1128/CMR.05028-11

<https://www.youtube.com/watch?v=WSL8rBMWW1Y>

# HPV: Mecanismos de Oncogénesis Viral

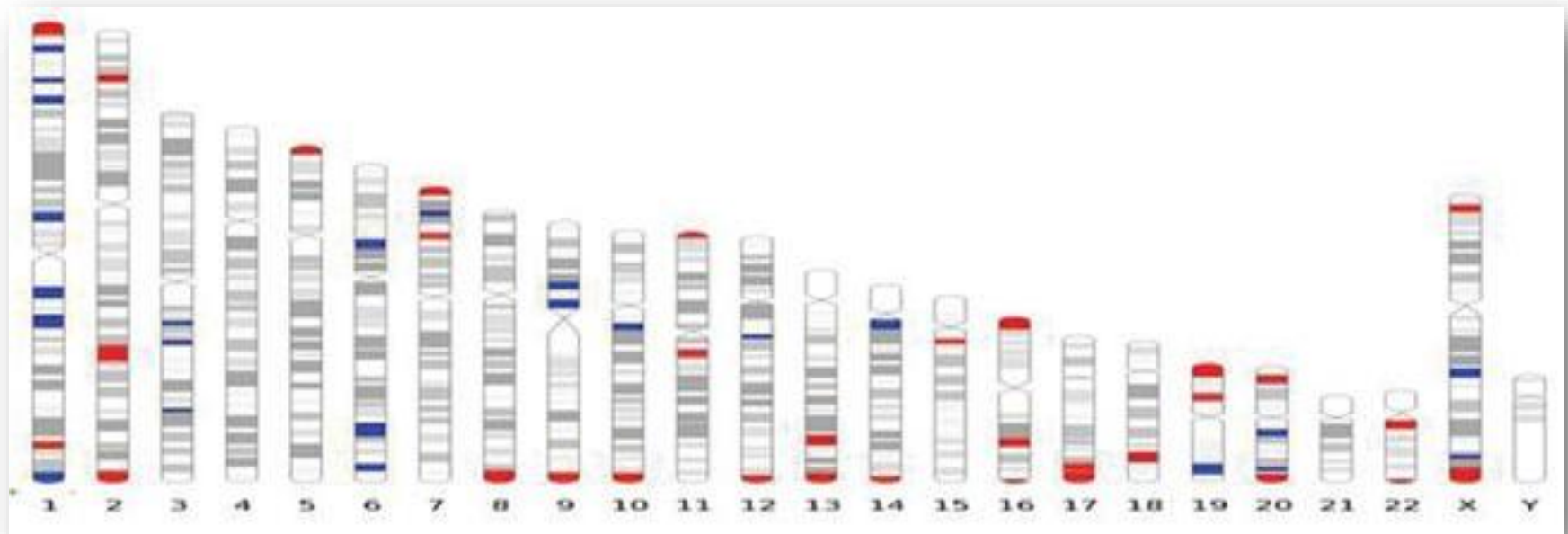


# HPV y Evolución Tumoral



# Mecanismos de Oncogenicidad Viral

- Inducción de cambios epigenéticos persistentes  
Ej: transfección de keratinocitos primarios con HPV16

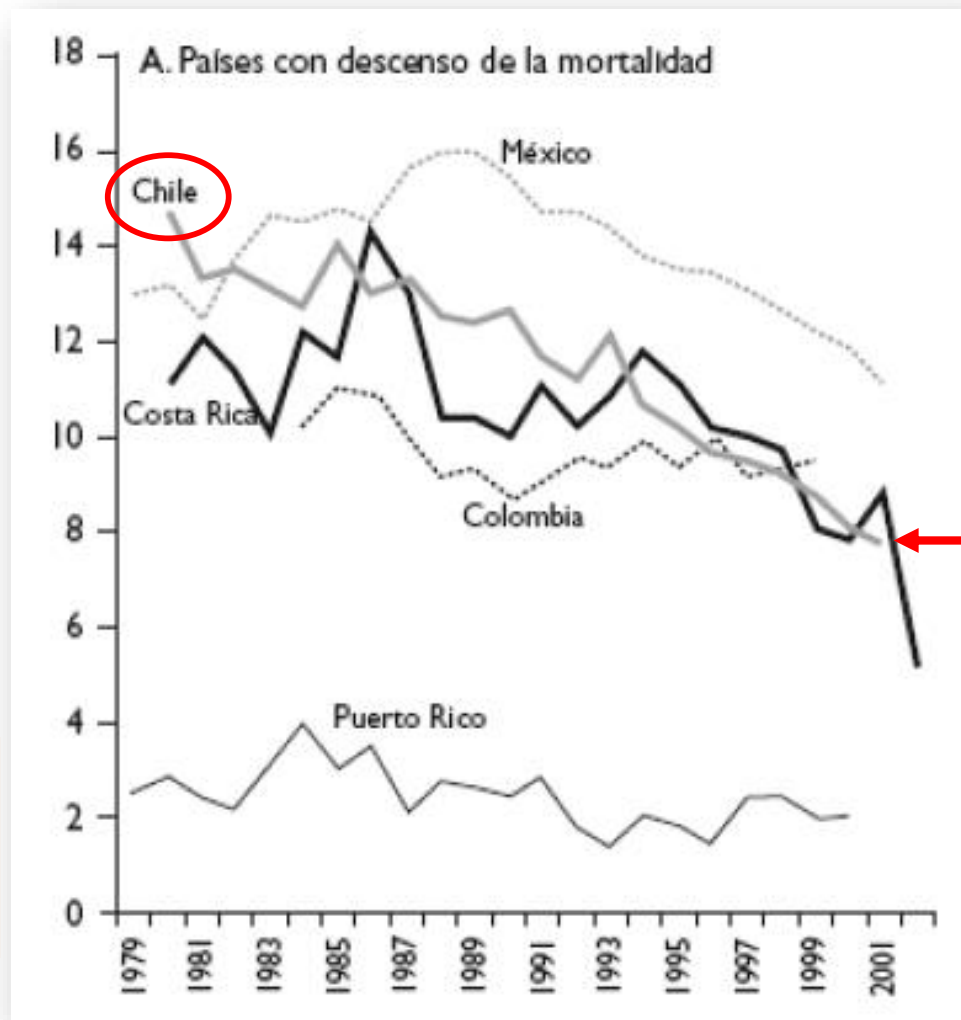
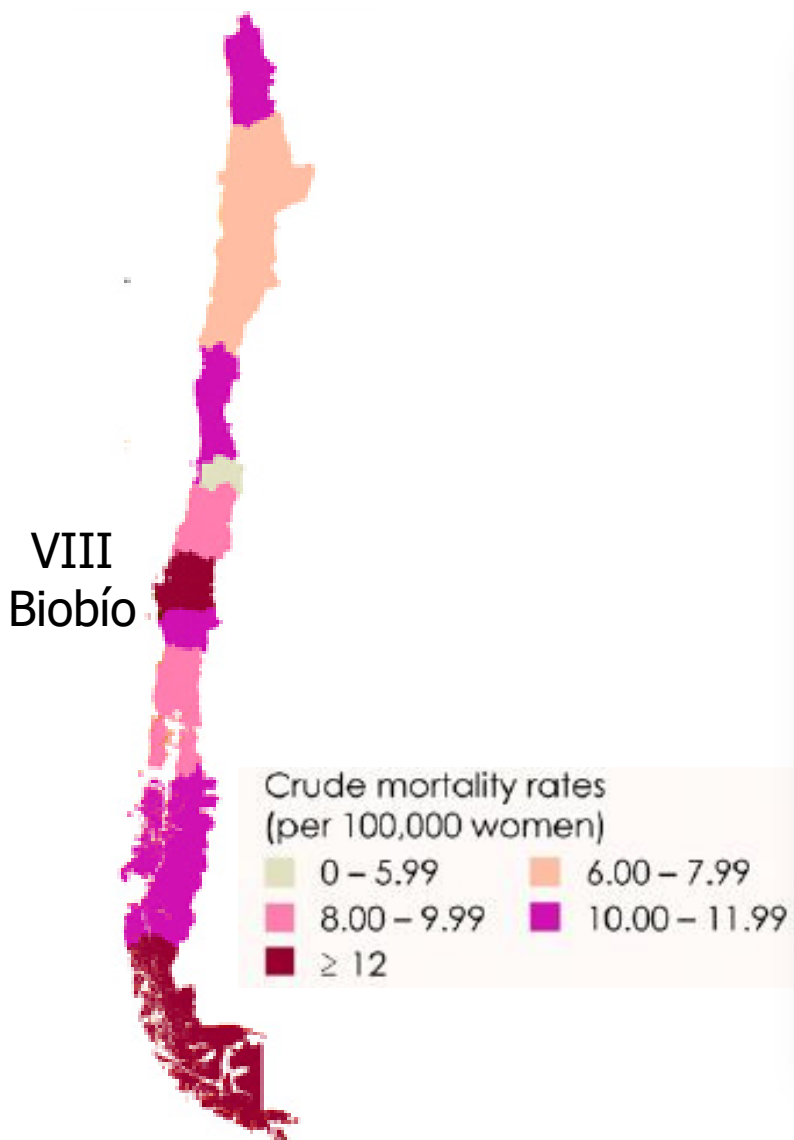


HPV16 hypermethylation hotspots

HPV16 hypomethylation hotspots



# Cáncer Cérvico-Uterino en Chile

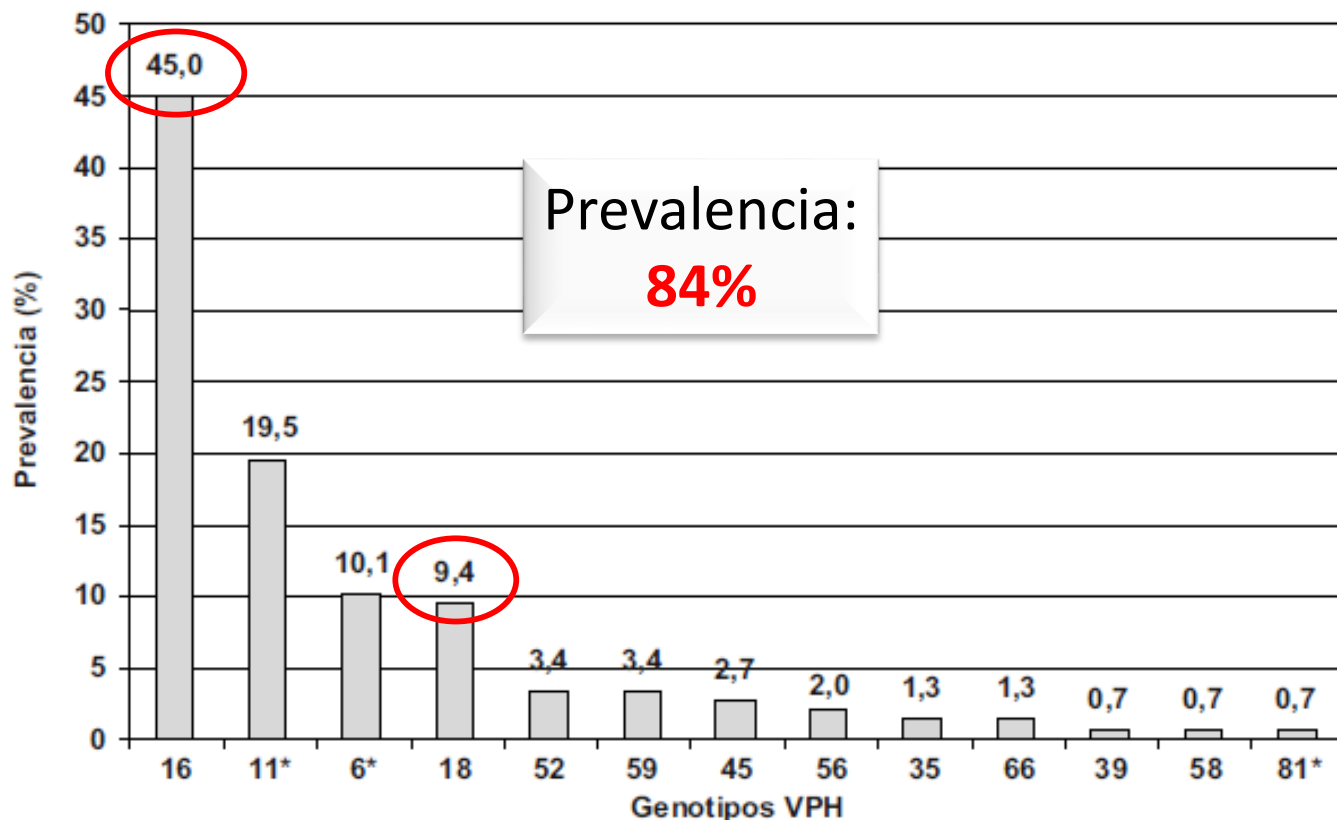


Almonte 2010. Salud Publ México 52, N°6

# HPV en Chile

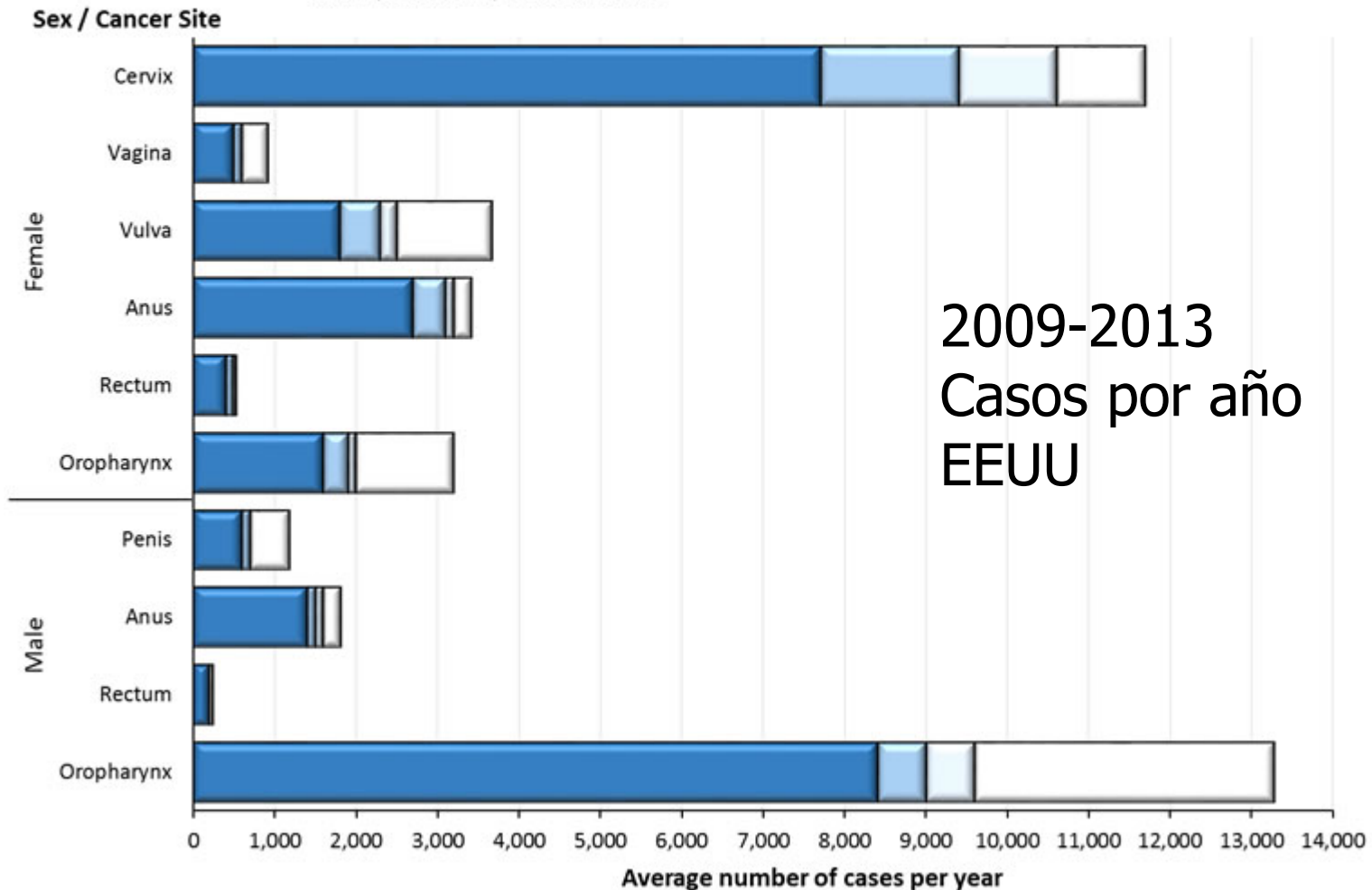
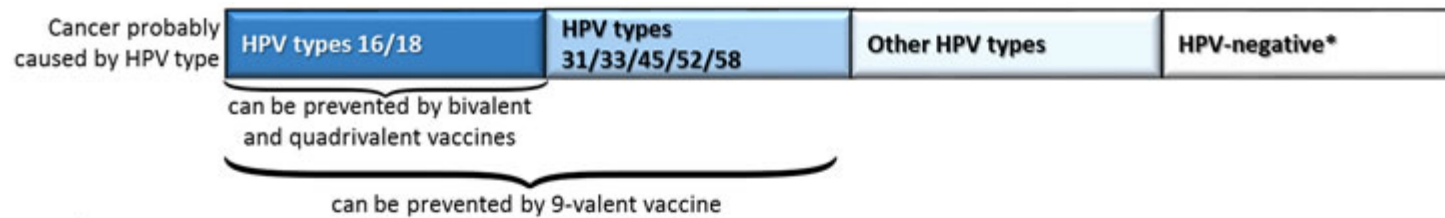
## Prevalencia de la infección genital por virus papiloma humano en hombres universitarios voluntarios de la IX Región, Chile

- Estudio en 62 estudiantes (carreras de la salud), masculinos, asintomáticos, sexualmente activos





# Tipos de Cáncer Causados por HPV

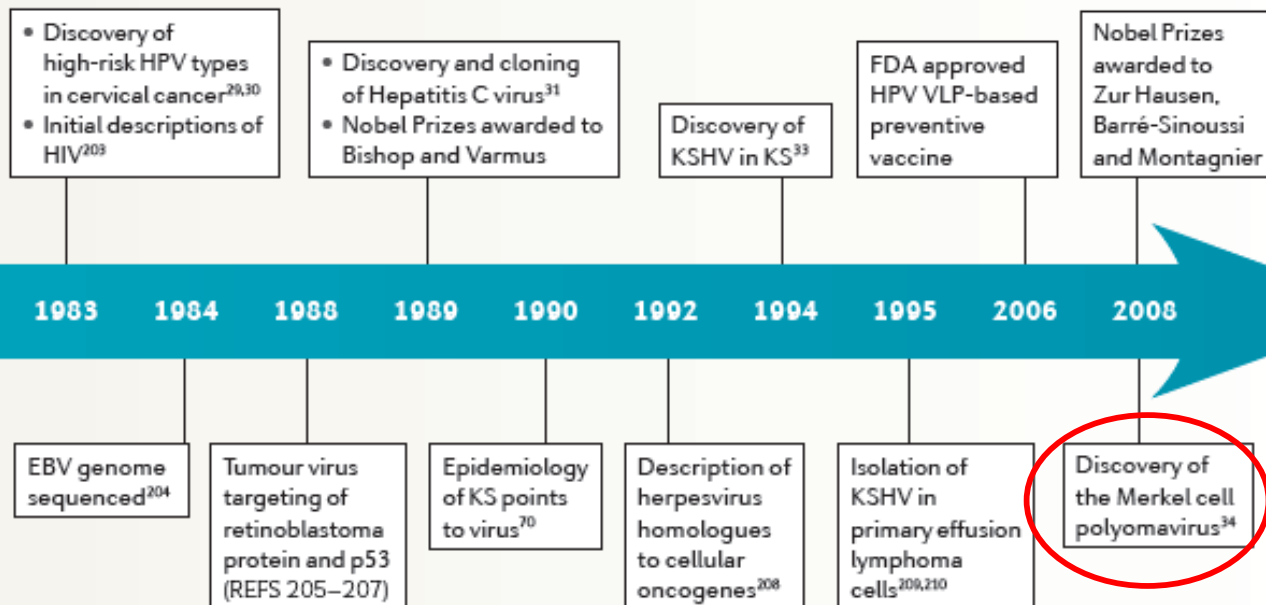
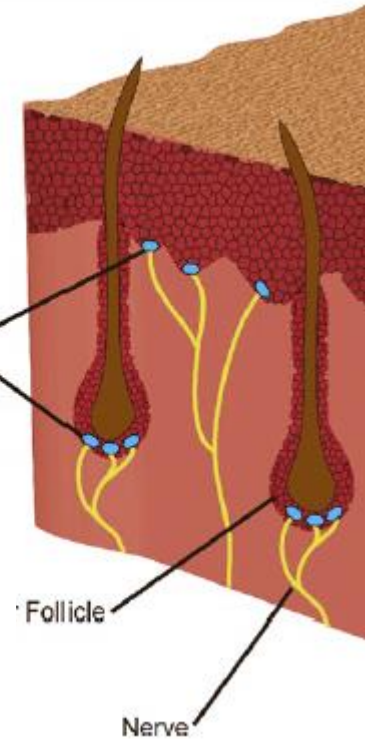


# Períodos de Latencia

- Desde que ocurre la infección hasta que se presenta el cáncer, pueden pasar décadas
- Períodos de latencia
- La (re)activación viral puede involucrar diversos factores (p.ej. inmunidad disminuída, adquisición de mutaciones del virus, daño por inflamación crónica)

# Merkel Cell Polyoma Virus (MCPV)

- Descubierta en 2008, carcinoma cutáneo de Merkel
- Virus común, seroprevalencia ~80% población adulta
- Exposición en la infancia



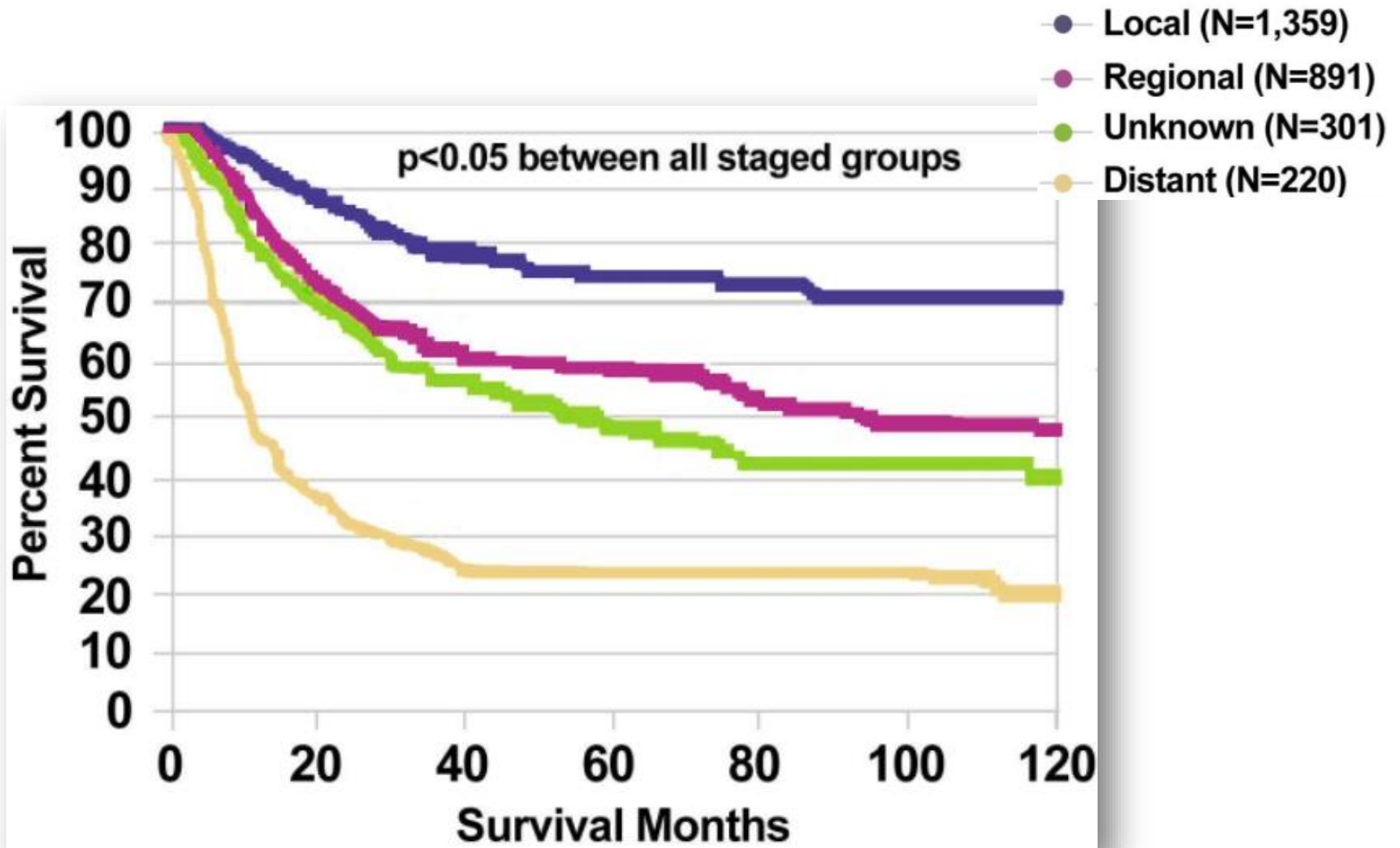
# Merkel Cell Polyoma Virus (MCPV)

- Transmisión? Fecal-oral, vías respiratorias, producción viral cutánea, entre hermanos
- ADN viral en ~75% de MCC (rol causal)
- MCC: tumor neuroendocrino, piel expuesta
- Incidencia en aumento (8% anual), varones, factor etario y de inmunosupresión



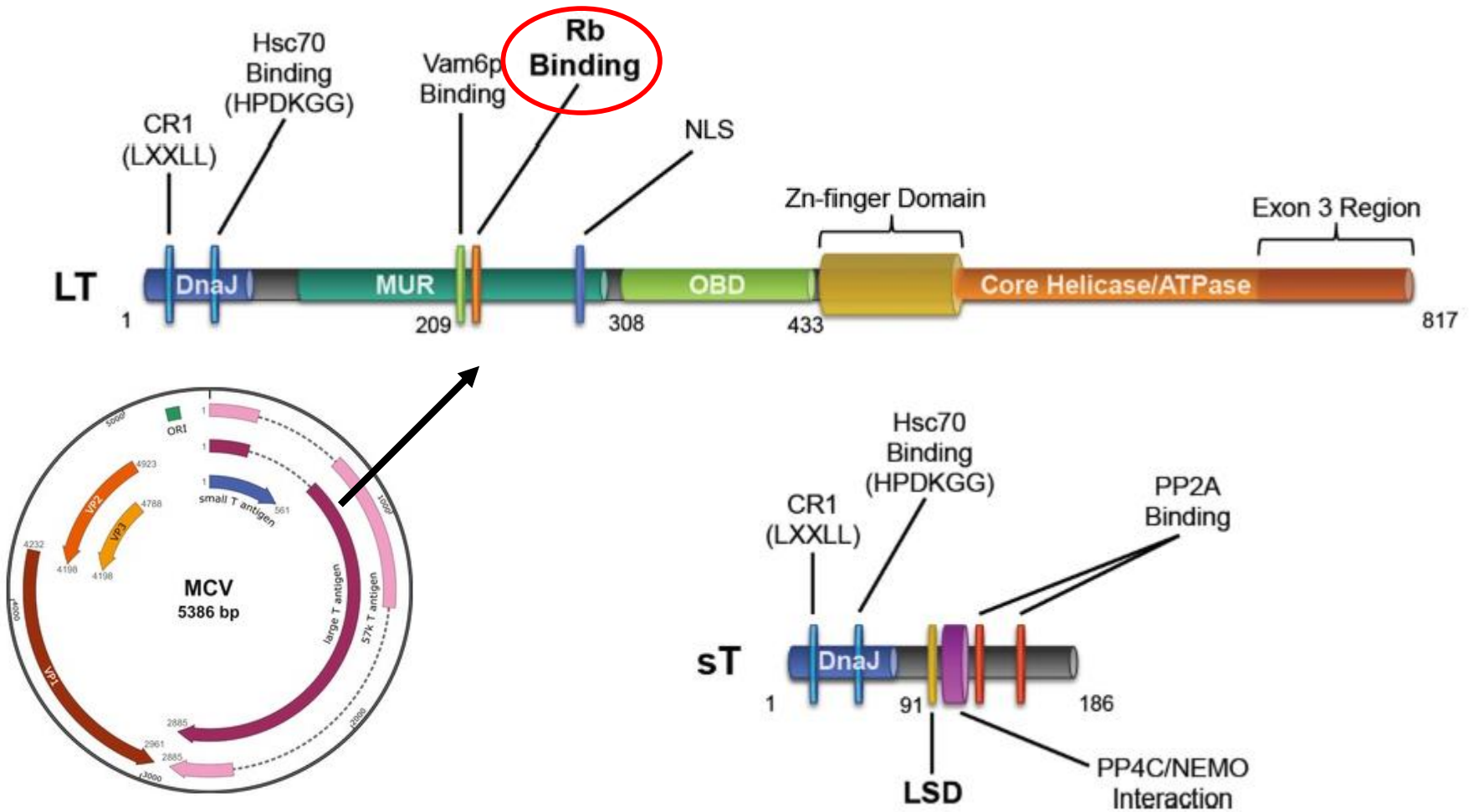
	Men	Women	Total
White	2227	1396	3673
Black	17	21	38
Other	86	73	159
Total	2380	1490	3870

# Merkel Cell Carcinoma (MCC)

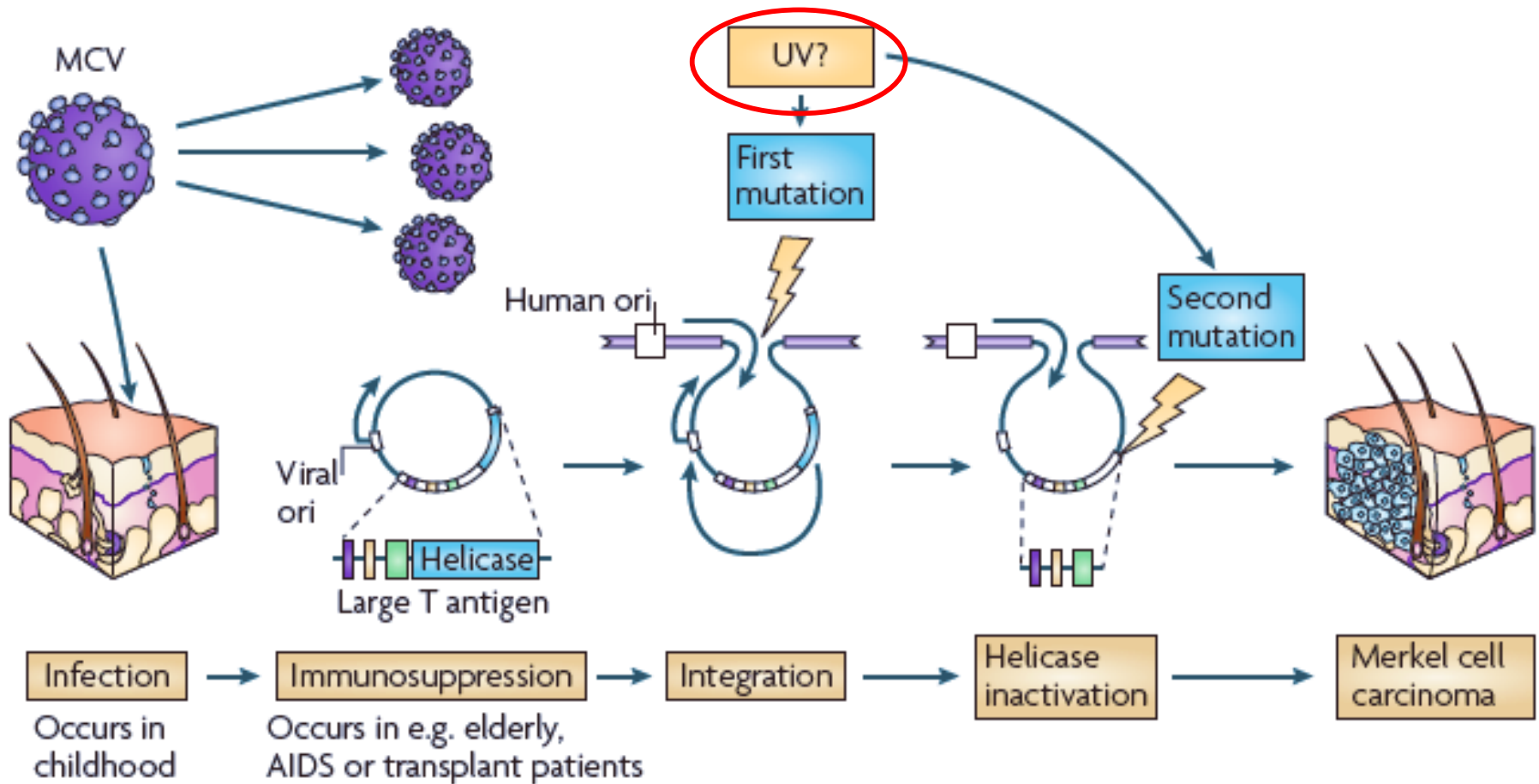


# MCV: Genoma

- Genoma ADN, doble hebra
- Proteínas transformantes: antígenos T (small T, large T)



# MCV: Activación Oncogénica



Moore 2010. Nature Rev Cancer 10;:878-89

MCV presenta mutaciones tumor-específicas → evolución viral, activación

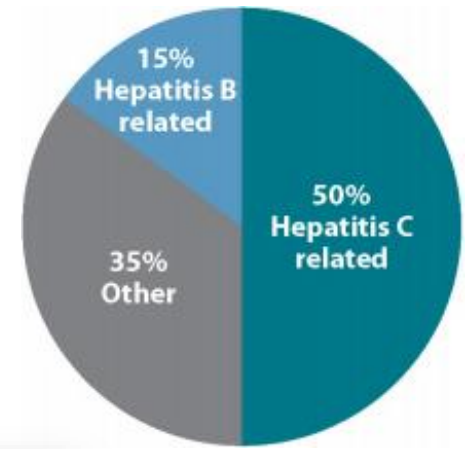
# HBV y Hepatocarcinogénesis

- Transmisión: sangre infectada
- ~257 millones de personas con infección crónica
- 887.000 muertes en 2015 (cirrosis, carcinoma hepatocelular)
- Prevención: vacuna
- Enfermedad crónica: exposición temprana (infancia)
- Tratamiento con agentes antivirales

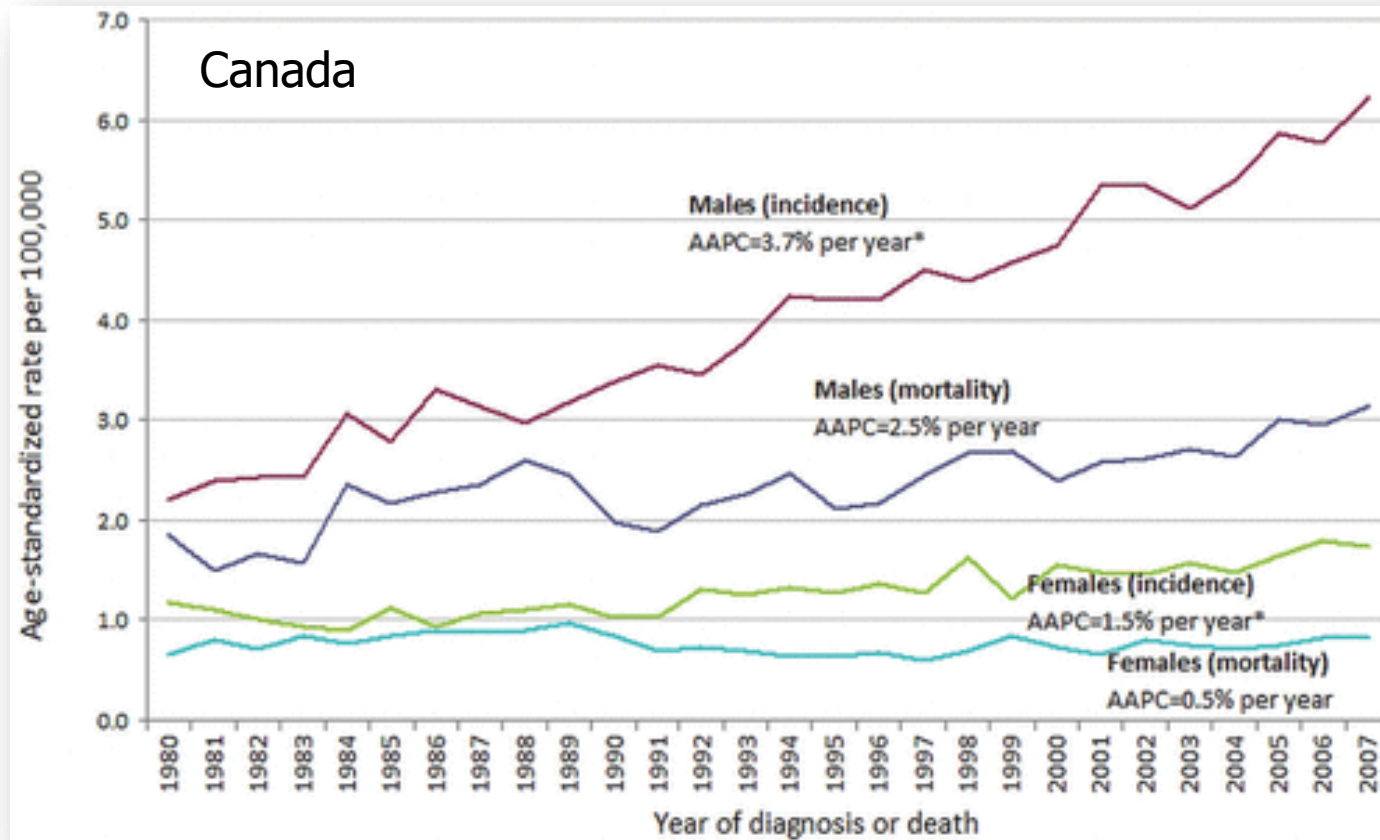


# HBV y Hepatocarcinogénesis

- HBV: ~23% casos de carcinoma hepatocelular (países desarrollados)
- HBV crónico: 20-100x riesgo de HCC

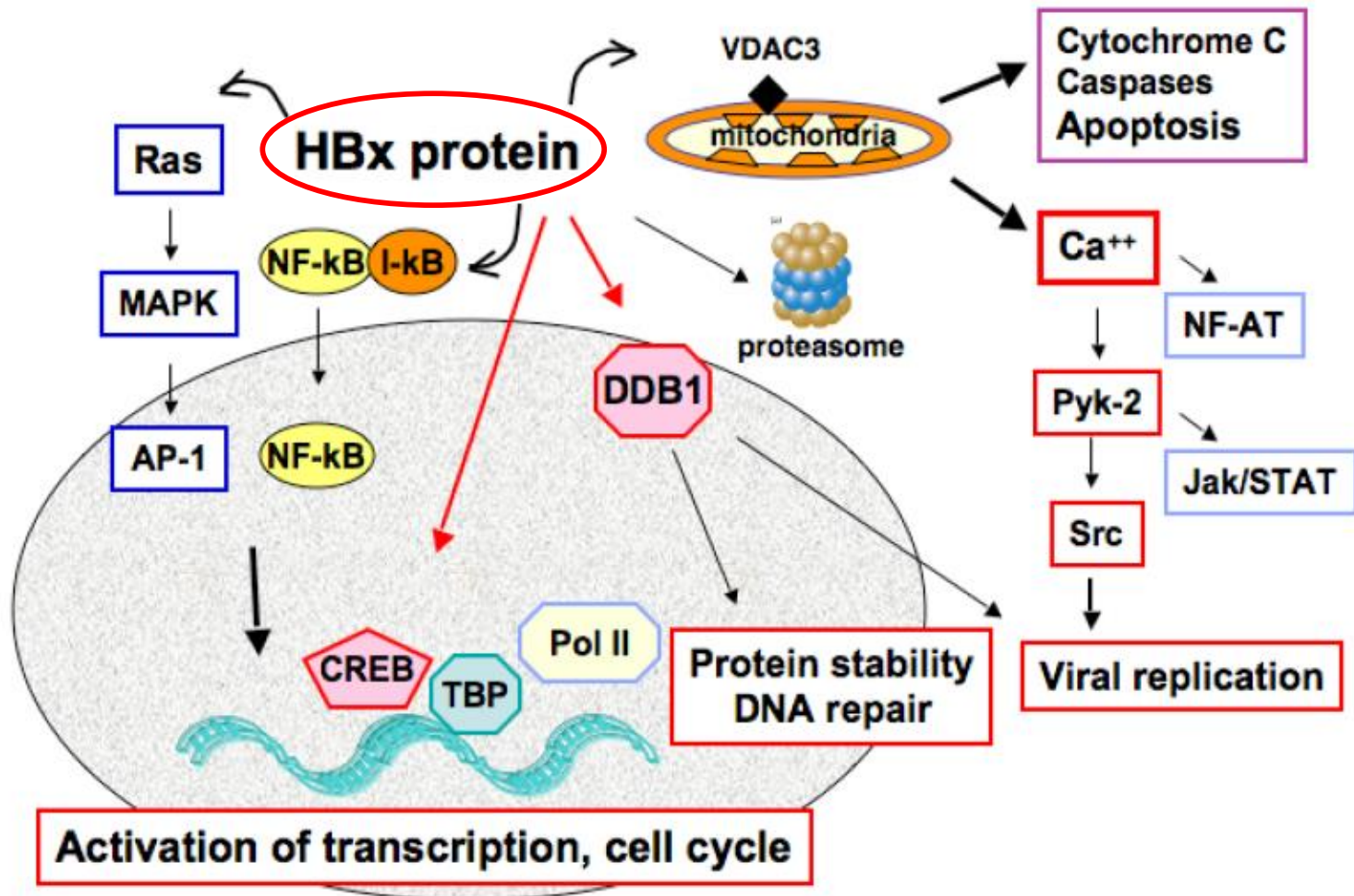


EEUU



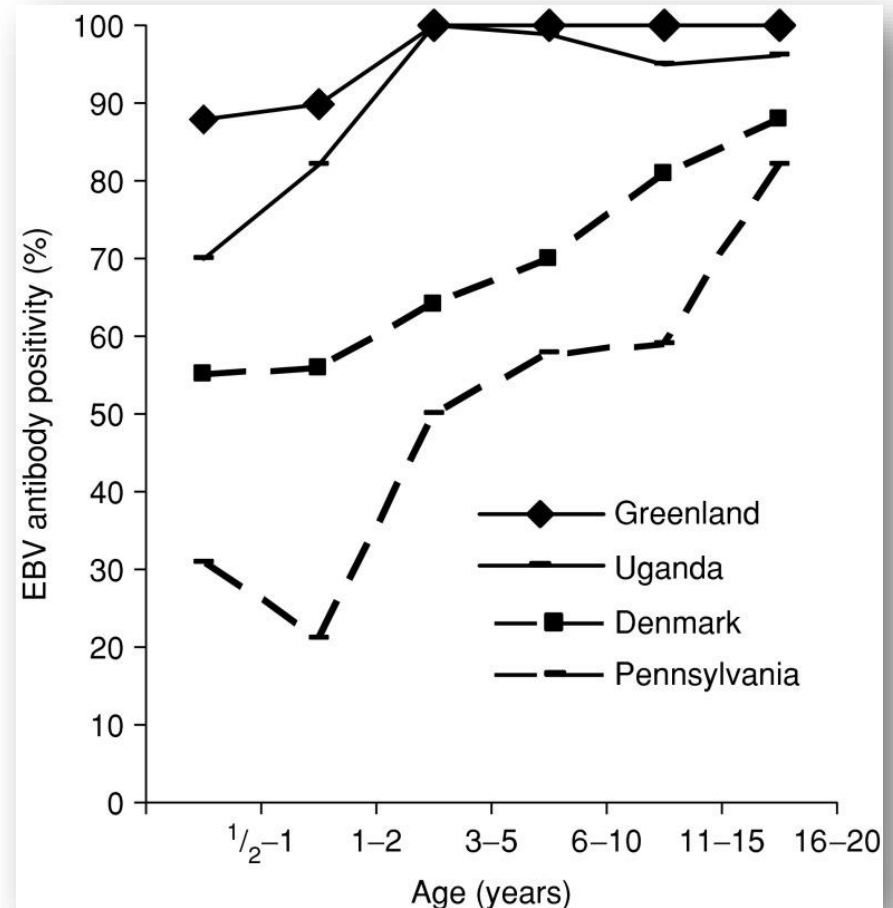
# Transformación por HBV

- Integración del genoma viral, disrupción génica (*MYC*)
- Proteína HbX



# Epstein Barr Virus (EBV)

- Alta prevalencia de seropositividad (familia herpes)
- EBV1 y EBV2: asociados a mismas patologías
- Transmisión: saliva
- Infecta células linfoides, epiteliales
- Mononucleosis infecciosa
- Infección crónica activa → linfoma

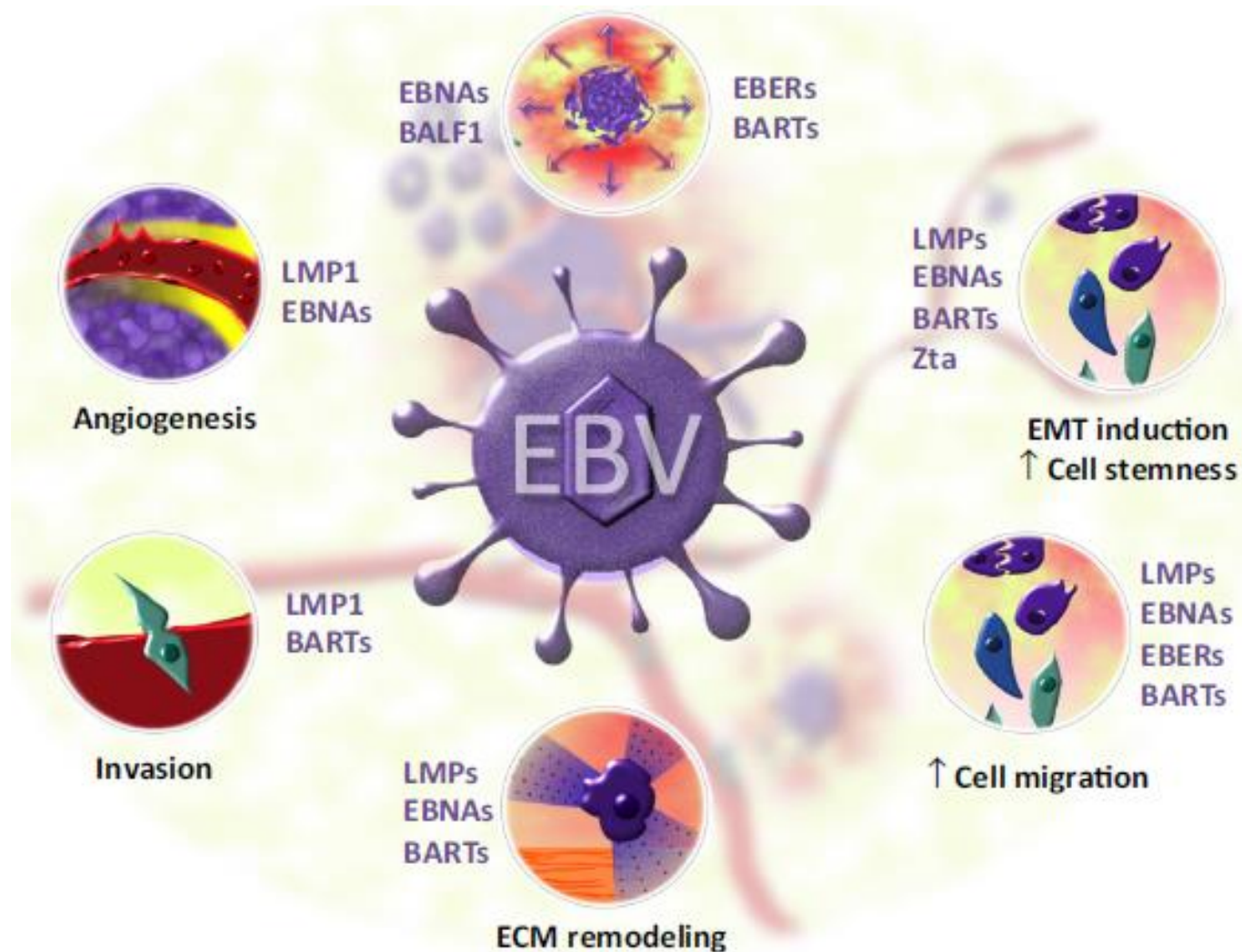


# EBV y Enfermedades Malignas

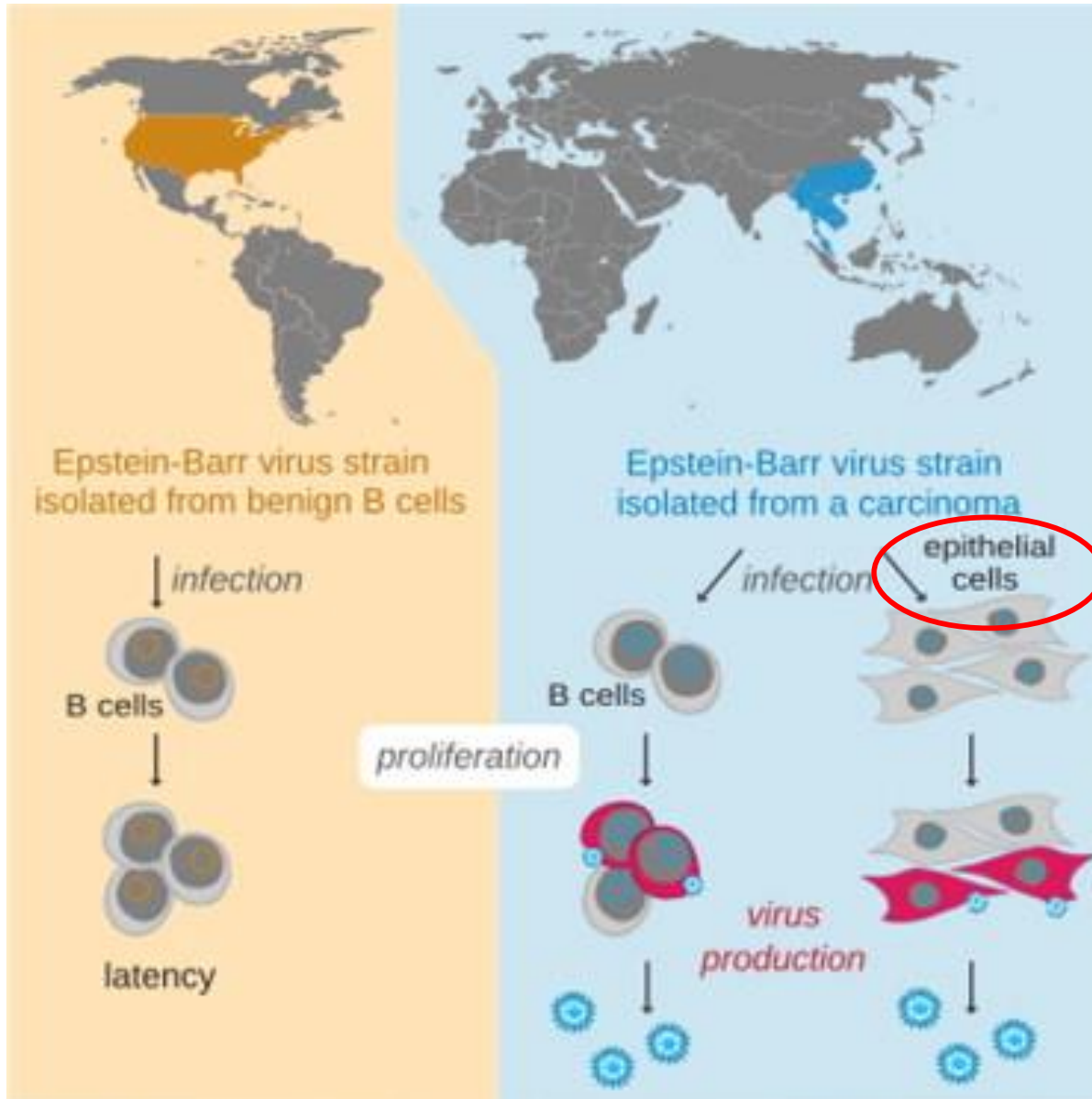
Malignancy	Lines of evidence
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elevated anti-EBV antibody titers preceding and at diagnosis</li> <li>• Elevated levels of free EBV DNA at diagnosis</li> </ul>
Nasopharyngeal carcinoma <b>ASIA</b>	Correlation between anti-EBV antibodies and free virus DNA in plasma, and tumor burden and prognosis
Lymphomas Burkitt's lymphoma variants <b>AFRICA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Demonstration of monoclonal EBV in tumor cells</li> <li>• Elevated anti-EBV antibody titers preceding and at diagnosis</li> <li>• Demonstration of monoclonal EBV in tumor cells</li> <li>• Increased occurrence in immune suppressed patients</li> <li>• Increased occurrence compared with general population</li> </ul>
AIDS associated lymphoma [other than Burkitt' lymphoma]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Overall risk correlates with immune function</li> <li>• Demonstration of monoclonal EBV in malignant cells</li> <li>• Increased occurrence compared with general population</li> <li>• Overall risk correlates with immune function</li> </ul>
Post-transplant lymphoma	• Demonstration of monoclonal EBV in malignant cells
Nasal T/NK lymphoma	• Demonstration of monoclonal EBV in tumor cells
Hodgkin's lymphoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Increased risk in infectious mononucleosis patients</li> <li>• Increased risk in immune suppression</li> <li>• Elevated anti-EBV antibody titres preceding and at diagnosis</li> <li>• Demonstration of mononclonal EBV in malignant cells</li> <li>• Elevated anti-EBV antibody titers preceding and at diagnosis</li> </ul>
Gastric adenocarcinoma	• Demonstration of monoclonal EBV in tumor cells
Lymphoepithelioma-like carcinoma	• Demonstration of monoclonal EBV in malignant cells
Leiomyosarcoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Increased risk with immunosuppression</li> <li>• Demonstration of mononclonal EBV in malignant cells</li> </ul>

# EBV Genoma

- ADN doble hebra, 180 Kb, >80 productos virales



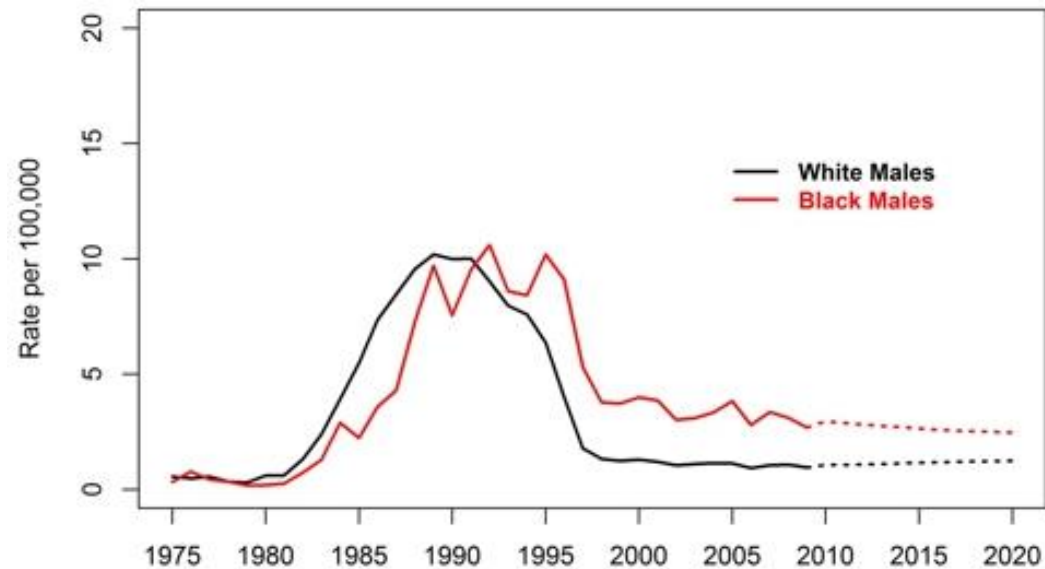
# Divergencia en Genoma del EBV



Tropismo selectivo:  
células  
epiteliales

# Kaposi's Sarcoma Virus

- Familia virus Herpes, descubierto 1994
- Transmisión por contacto homosexual, asociada a HIV, en menor proporción por transfusión, pacientes inmunosuprimidos
- Sarcoma de Kaposi, linfoma, síndrome de Castleman



# Otros Virus

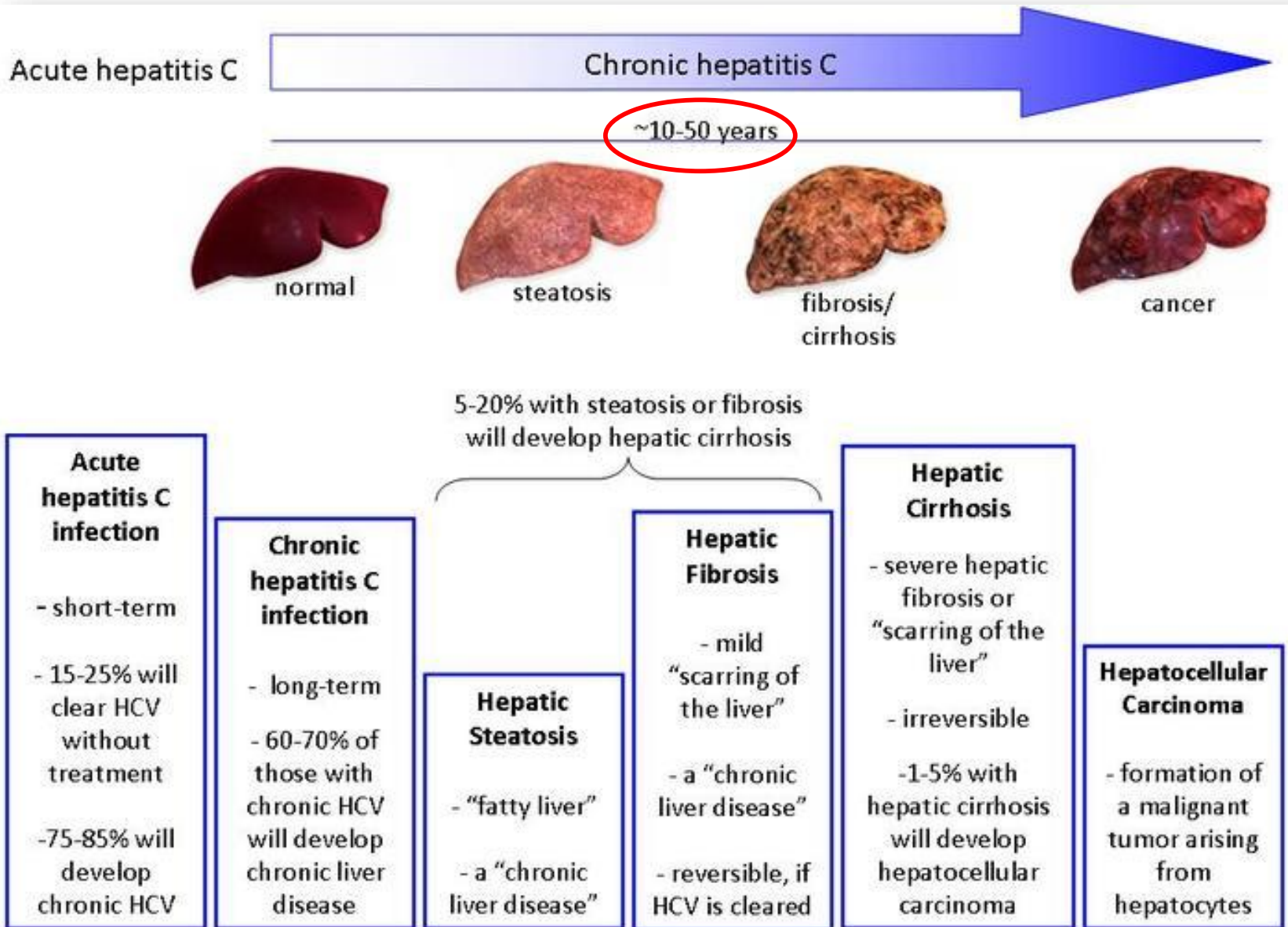
## ARN



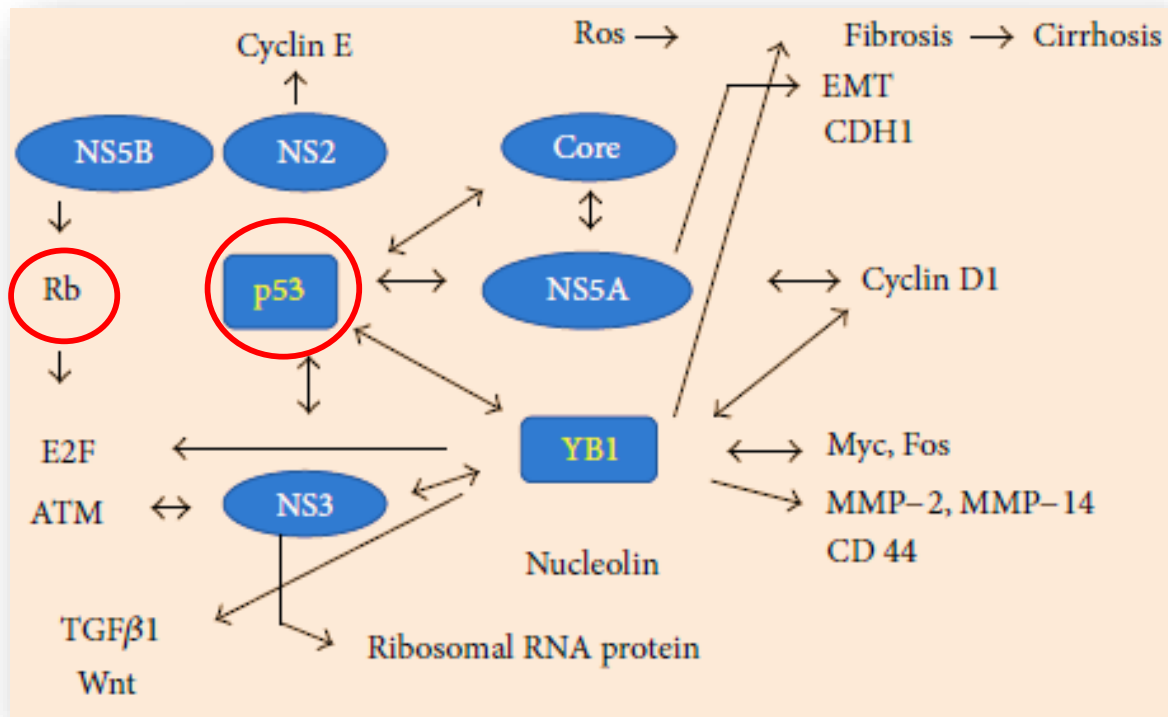
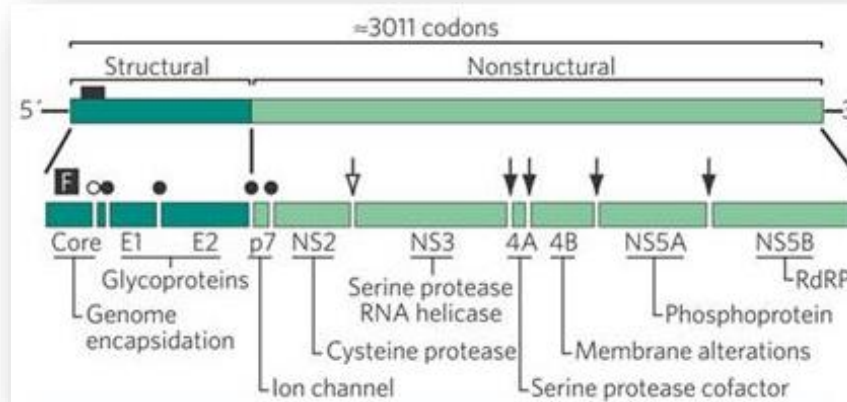
# Hepatitis C Virus (HCV)

- Genoma ARN, virus pequeño
- Transmisión por productos sanguíneos, agujas contaminadas, transfusiones
- ~71 millones de personas con infección crónica por HCV
- 399.000 muertes/año (cirrosis, cáncer hepatocelular)
- Sin vacuna; tratamiento agentes antivirales
- Infección aguda vs. crónica

# HCV y Hepatocarcinogénesis

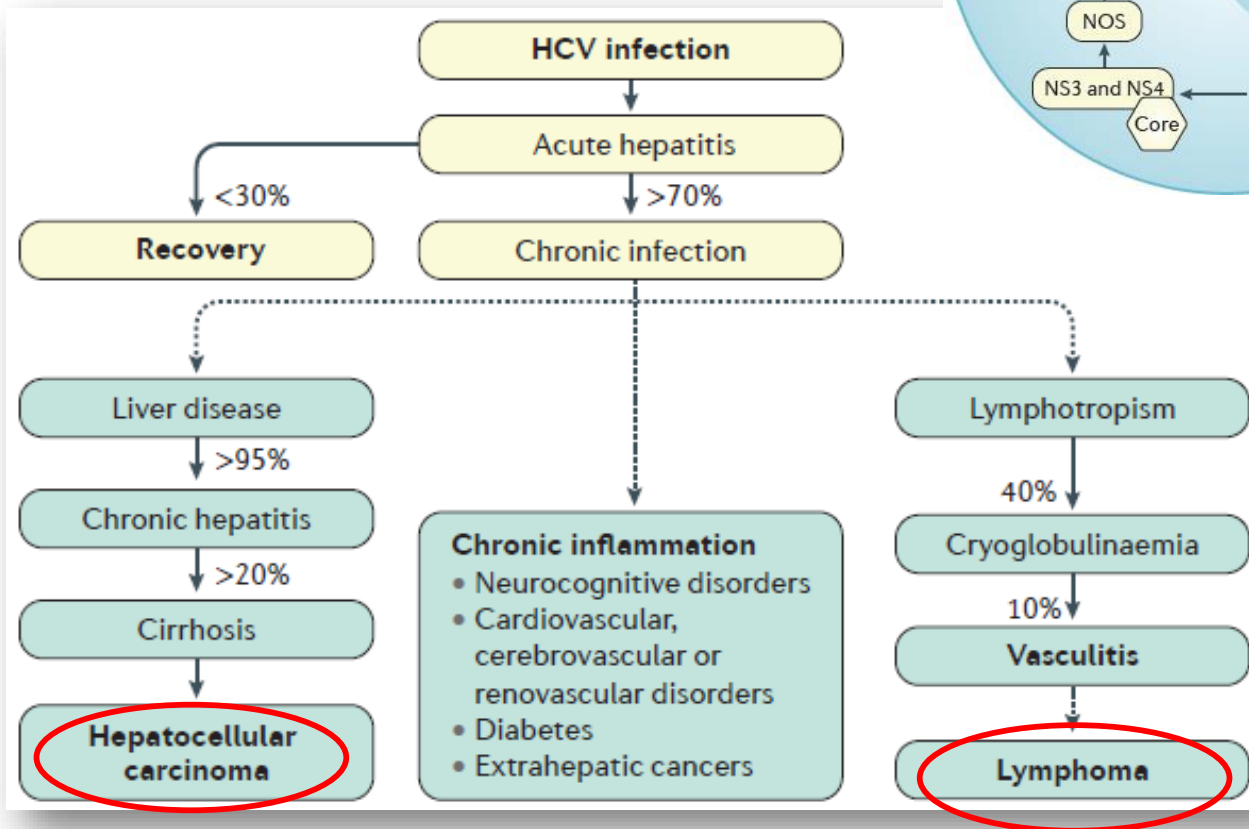
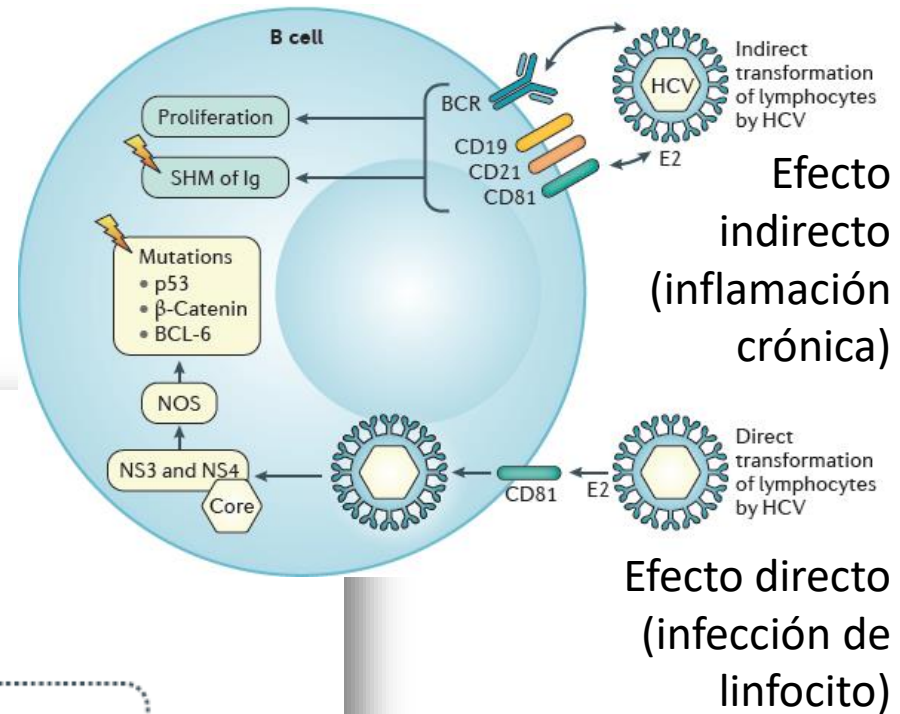


# HCV Genoma, Proteínas, Interacciones



# HCV: ¿Factor Etiológico en Linfoma?

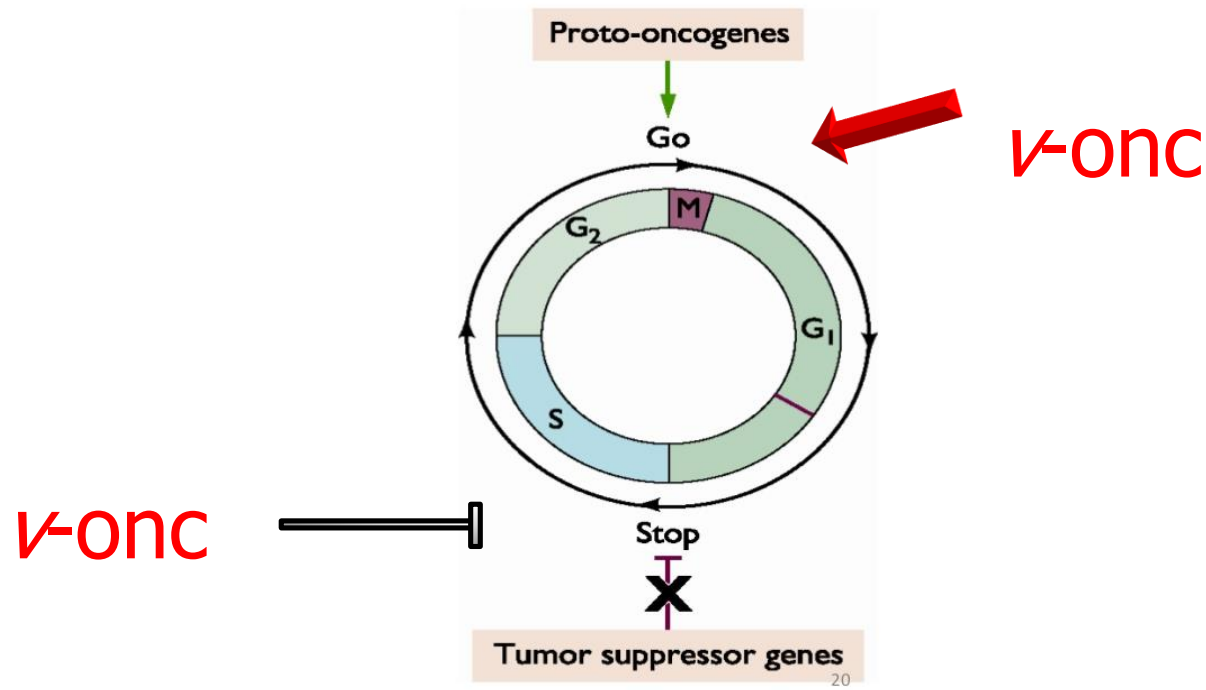
Nature Rev Gastroenterol Hepatology 2018.  
doi:10.1038/nrgastro.2017.172



# Resumen

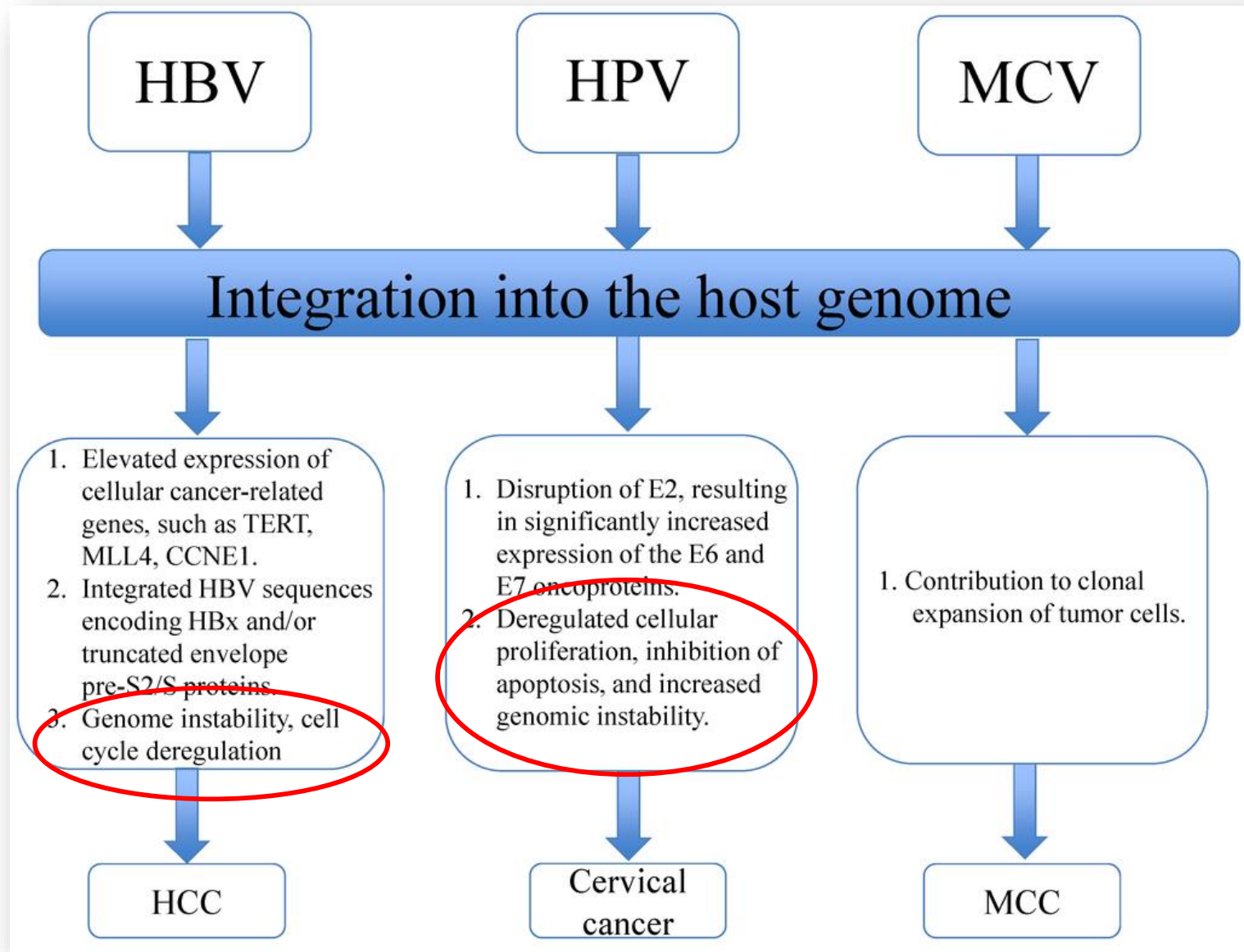
- Existen diferentes subtipos de virus oncogénicos (genomas ADN, ARN)
- Los virus oncogénicos alteran vías claves del control celular (proliferación, apoptosis, epigenoma)
- Su capacidad transformante se asocia a la presencia de oncogenes virales
- La aparición de tumores involucra un período de latencia (infección en la infancia)

# Mecanismos de Oncogenicidad Viral



- Promueven proliferación celular (*v-onc*)
- Interferencia con genes supresores de tumores
- Inserción y disrupción génica (mutagénesis insercional)
- Mecanismos de inflamación crónica

# Integración Viral al Genoma Celular







# También miRNAs Virales



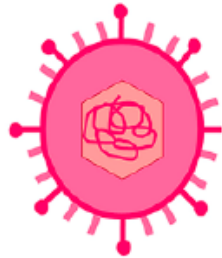
**HBV**

HBV-miRNA-2  
HBV-miRNA-3

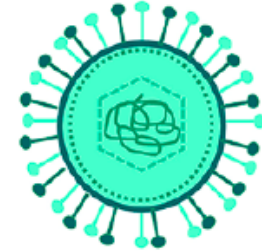


**MCPyV**

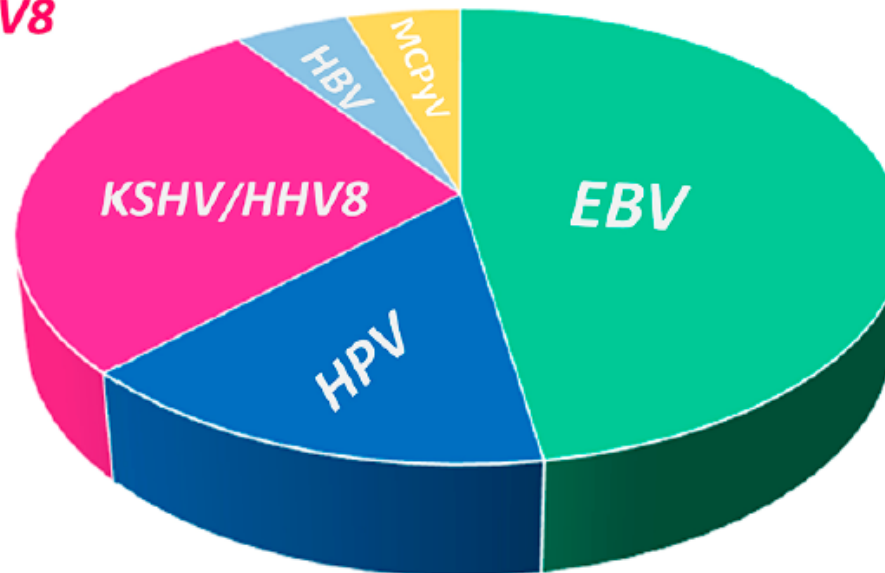
MCV-miR-M1-3p  
MCV-miR-M1-5p



**KSHV/HHV8**



**EBV**



- |                     |                   |
|---------------------|-------------------|
| kshv-miR-K12-10a-3p | kshv-miR-K12-4-3p |
| kshv-miR-K12-10a-5p | kshv-miR-K12-4-5p |
| kshv-miR-K12-10b    | kshv-miR-K12-5-3p |
| kshv-miR-K12-11-3p  | kshv-miR-K12-5-5p |
| kshv-miR-K12-11-5p  | kshv-miR-K12-6-3p |
| kshv-miR-K12-12-3p  | kshv-miR-K12-6-5p |
| kshv-miR-K12-12-5p  | kshv-miR-K12-7-3p |
| kshv-miR-K12-1-3p   | kshv-miR-K12-7-5p |
| kshv-miR-K12-1-5p   | kshv-miR-K12-8-3p |
| kshv-miR-K12-2-3p   | kshv-miR-K12-8-5p |
| kshv-miR-K12-2-5p   | kshv-miR-K12-9-3p |
| kshv-miR-K12-3-3p   | kshv-miR-K12-9-5p |
| kshv-miR-K12-3-5p   |                   |

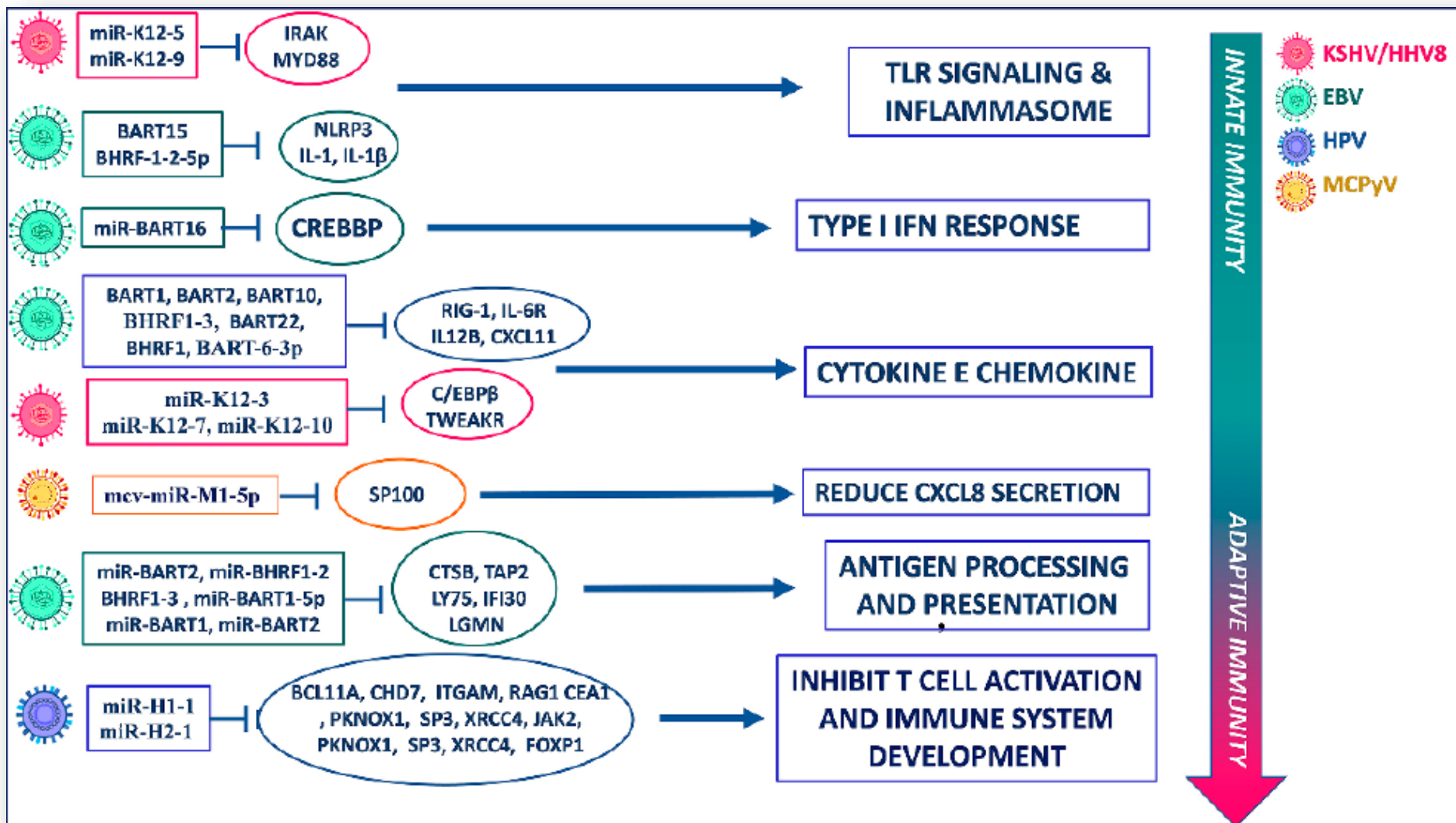
- |                   |                    |
|-------------------|--------------------|
| ebv-miR-BART10-3p | ebv-miR-BART21-5p  |
| ebv-miR-BART10-5p | ebv-miR-BART22     |
| ebv-miR-BART11-3p | ebv-miR-BART2-3p   |
| ebv-miR-BART11-5p | ebv-miR-BART2-5p   |
| ebv-miR-BART12    | ebv-miR-BART3-3p   |
| ebv-miR-BART13-3p | ebv-miR-BART3-5p   |
| ebv-miR-BART13-5p | ebv-miR-BART4-3p   |
| ebv-miR-BART1-3p  | ebv-miR-BART4-5p   |
| ebv-miR-BART14-3p | ebv-miR-BART5-3p   |
| ebv-miR-BART14-5p | ebv-miR-BART5-5p   |
| ebv-miR-BART15    | ebv-miR-BART6-3p   |
| ebv-miR-BART1-5p  | ebv-miR-BART6-5p   |
| ebv-miR-BART16    | ebv-miR-BART7-3p   |
| ebv-miR-BART17-3p | ebv-miR-BART7-5p   |
| ebv-miR-BART17-5p | ebv-miR-BART8-3p   |
| ebv-miR-BART18-3p | ebv-miR-BART8-5p   |
| ebv-miR-BART18-5p | ebv-miR-BART9-3p   |
| ebv-miR-BART19-3p | ebv-miR-BART9-5p   |
| ebv-miR-BART19-5p | ebv-miR-BHRF1-1    |
| ebv-miR-BART20-3p | ebv-miR-BHRF1-2-3p |
| ebv-miR-BART20-5p | ebv-miR-BHRF1-2-5p |
| ebv-miR-BART21-3p | ebv-miR-BHRF1-3    |



**HPV**

- |              |              |
|--------------|--------------|
| HPV6-miR-H1  | HPV16-miR-H6 |
| HPV16-miR-H1 | HPV38-miR-H1 |
| HPV16-miR-H2 | HPV45-miR-H1 |
| HPV16-miR-H3 | HPV68-miR-H1 |
| HPV16-miR-H5 |              |

# miRNAs Virales: Inmuno-Evasión





“Tumors destroy man in a unique and appalling way, as flesh of his own flesh which has somehow been rendered proliferative, rampant, predatory and ungovernable. They are the most concrete and formidable of human maladies, yet despite more than 70 years of experimental study they remain the least understood”.

Peyton Rous, 1966, Nobel Prize Lecture

# Bibliografía

- **R. Weinberg, Chapter 3**

<http://web.mit.edu/jlee08/Public/Cancer/Weinberg-chapter3.pdf>

- Guía Clínica Minsal (HPV))

(<http://www.minsal.cl/portal/url/item/720bfefe91e9d2ede04001011f010ff2.pdf>)

- Guía Clínica AUGE 015 (HPV)

(<http://web.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/09/GPC-CaCU.pdf>)