ONCOGÉNESIS VIRAL

Norberto Sanjuan Doctor en Medicina

Profesor Regular Titular de Microbiología. Facultad de Medicina (UBA)

Introducción: A mediados del siglo XIX, cuando el positivismo filosófico predominaba sobre las concepciones místicas de la realidad, comenzó a desarrollarse la Microbiología Médica de la mano de investigadores insignes, como lo fueron Pasteur, Koch, y sus discípulos Roux, Ehrlich, von Behring y varios otros. El pensamiento dominante era encontrar una explicación lógica a algunas enfermedades, en este caso las de etiología infecciosa. Se buscaba, en consecuencia, a UN microorganismo productor de UNA enfermedad que, eventualmente, podía ser prevenida por medios sanitarios o por vacunas.

Esa línea de razonamiento se extendió al cáncer y, como resultado, en 1908 los médicos patólogos daneses Ellerman y Bang encontraron que podía transmitirse un tipo de leucemia entre los pollos a través de filtrados libres de células, es decir, a través de lo que hoy conocemos como un virus. Parece ser que sus resultados no fueron tomados en cuenta por la comunidad científica de entonces, no por haber sido inexactos sino porque, simplemente, la Patología no aceptaba que las leucemias fueran neoplasias, sino respuestas inflamatorias. En 1912 Rous describió la génesis de sarcomas en los pollos a través de lo que parecía ser otro virus. Cuando, muchos años más tarde obtuvo el Premio Nobel, tuvo la actitud ética de reconocer el trabajo previo de Ellerman y Bang. El descubrimiento de Rous marcó un hito, que fue seguido por el hallazgo que hizo Shope, en 1933, quien descubrió a los virus papiloma en conejos silvestres y su vía de transmisión percutánea. Más tarde, Bittner, en 1936, describió la transmisión vertical de un factor inductor de cánceres de mama, desde las ratonas madres a sus crías a través de la leche y, en consecuencia, descubrió al virus que hoy conocemos como MMTV (*Mouse Mammary Tumour Virus*). Posteriormente, Gross describió la etiología viral de algunas leucemias murinas y a los virus Polioma y, en 1962, el cirujano inglés Burkitt halló un tipo de linfoma presente en niños africanos y envió especímenes a sus colegas Epstein y Barr, quienes descubrieron al virus que hoy lleva sus nombres y que es capaz de transformar a linfocitos B humanos.

Durante la década de 1970 se invirtieron grandes sumas de dinero en los países denominados "centrales" para buscar el agente causal de varios cánceres humanos —en especial leucemias- inspirados en la Microbiología clásica, es decir, en el hecho de encontrar **un** agente etiológico en cada caso en base a los Postulados de Koch, y poder producir una vacuna preventiva. Eso fracasó, ya que no existen epidemias de cáncer, con lo cual la idea de transmisión horizontal de eventuales virus productores de este tipo de enfermedades como **únicos** agentes etiológicos (como ocurre con cualquier otra virosis) no es aceptada en la actualidad. Se podrá argumentar que el virus Papiloma Humano (HPV) cumple con esta transmisión horizontal, y ese argumento sería válido pero no para el desarrollo de neoplasias, ya que sólo el 5-10% de las mujeres infectadas con los tipos altamente oncogénicos de ese virus desarrollarán cánceres de cuello uterino. También están involucrados en cánceres de

cabeza y cuello. De tal forma que hoy se reconoce que hay virus oncogénicos, pero también se afirma que esos virus son siempre cofactores de un desarrollo neoplásico y no la única causa de la génesis de los tumores.

Oncogénesis y Transformación celular.

La Patología, ciencia que estudia..."las causas y naturaleza de la enfermedad, juntamente con los cambios estructurales y funcionales producidos" (según el Colegio Norteamericano de Patólogos) define al cáncer humano como un conjunto de enfermedades con características comunes que, en cualquier caso, tiene causas genéticas, lo que no quiere decir que sean hereditarias. Ellas consisten en mutaciones puntuales del genoma celular o en cambios aún mayores, como son las translocaciones y/o rupturas cromosómicas, que llevan a alteraciones bioquímicas involucradas en la duplicación y reparación del DNA. Más aún, también se alteran los mecanismos de control de la transcripción y la traducción de la síntesis proteica, la transducción de señales moleculares intracelulares y, eventualmente, también hay cambios epigenéticos que involucran la conformación de la "cromatina" (el DNA formando cromosomas junto a las histonas asociadas) a través de la metilación o de la acetilación de histonas, más allá de los mecanismos de control transcripcionales, traduccionales o posttraduccionales. La consecuencia de todo ello es que, así como el eminente fisiólogo Claude Bernard afirmó que "es la función la que hace a la estructura del órgano" y no al revés, esos cambios subcelulares se traducen en una proliferación anárquica de células con mayor o menor grado de diferenciación (es decir, que se parecen en más o en menos al tejido adulto del que deberían formar parte) y que, usualmente implica que las células tienen una alteración en la relación núcleo/citoplásmica, la presencia de nucléolos prominentes, la existencia de mitosis atípicas (tri o tetrapolares), un aumento de la basofilia citoplásmática (producto del aumento de la síntesis de proteínas y un desarrollo aumentado del sistema retículo endoplásmico rugoso donde ello ocurre), un metabolismo predominantemente anaerobio, la capacidad de atravesar membranas basales epiteliales y la eventual propiedad de migrar por vía de los capilares linfáticos y/o hemáticos hacia otros tejidos, dando lugar a lo que se denominan "metástasis".

La expresión de esos fenómenos, desde el punto de vista clínico (es decir, desde lo que el médico percibe), se traduce como un "tumor sólido", para diferenciarlos de las leucemias, y teniendo en cuenta que el término "tumor" sólo indica, desde Hipócrates hasta hoy, una masa detectable que bien podría ser inflamatoria, infecciosa o de cualquier otra causa no cancerosa. A los tumores provocados por un aumento de la proliferación celular –sea esta cancerosa ("maligna") o "benigna" (porque también puede haber proliferaciones celulares sin las características expresadas arriba)- se los denomina "neoplasias".

Han sido muchos los esfuerzos tendientes a demostrar *in vitro* si una célula es o no cancerosa. Y todos son artificiales. Desde el momento en que una célula es aislada de su contexto tisular y orgánico, su comportamiento no podrá ser considerado como enteramente válido. No obstante, existe acuerdo acerca de definir lo que es "transformación celular *in vitro*". Para ser breves, hay una prueba que consiste en que las células puedan o no crecer en "agar blando", es decir, en una matriz gelatinosa sin soporte sólido alguno. Cualquier célula normal requiere, para expandirse, la fijación previa a un sustrato sólido como condición indispensable para dividirse. En cambio, las células "transformadas" pueden crecer también en el magma

amorfo formado por agar-agar al 0,4% en un medio de cultivo celular, formando esferas visibles al microscopio (o incluso macroscópicamente), lo que determina que tengan una "independencia del anclaje" a un medio sólido. Actualmente, esa prueba es considerada como una de las más importantes para saber si una célula está o no transformada. Otra prueba es hacer crecer las células sobre un sustrato sólido, como es habitual. Las normales dejarán de crecer ni bien entren en contacto entre sí, fenómeno al que se denomina "inhibición por contacto". En cambio, las células "transformadas" no inhibirán su crecimiento y seguirán desarrollándose unas sobre otras, formando "focos" de hiper-crecimiento por haber perdido la inhibición por contacto. Hay una tercera prueba, que consiste en deprivar al medio de cultivo celular del suero fetal bovino que le aporta factores de crecimiento (por ejemplo el PDGF —platelet-derived growth factor-). Las células "transformadas" seguirán creciendo igual porque han aumentado la densidad de sus receptores de membrana plasmática para los factores de crecimiento y ya no dependen de los aportados por el suero fetal bovino; ellas puedes autoabastecerse por "secreción autocrina" en la cual una misma célula segrega factores que la autoestimulan para crecer. Eso no ocurre con las células normales.

¿La transformación celular *in vitro* significa que la célula es cancerosa? No necesariamente. El primer fenómeno sólo es acordado por la nomenclatura internacional. El que una célula "transformada" sea o no cancerosa dependerá de la capacidad que tenga ese cultivo celular "transformado" para formar tumores luego de haber sido inyectado en animales inmunodeprimidos que no lo rechacen. La transformación celular es un fenómeno *in vitro* que intenta remedar lo que ocurre en un cáncer, pero no tiene las propiedades de este último. En cambio, la carcinogénesis involucra no sólo a la "transformación celular" sino a varias otras mutaciones que harán que las células puedan proliferar, infiltrar y, eventualmente, diseminarse a distancia produciendo metástasis.

El hecho de encontrar un virus en una neoplasia en modo alguno indica que ese virus es la causa de la neoplasia, pues bien podría estar sólo replicando en ella. De igual forma, si un virus aislado de un paciente humano puede transformar células *in vitro* tampoco quiere decir que provoque un cáncer en los pacientes. El cáncer humano es mucho más complejo que la "transformación celular" *in vitro*, e involucra factores etiológicos, cofactores múltiples, bases genéticas, una respuesta inmune inadecuada y, probablemente, otros insospechados factores que –es seguro- en el futuro nos asombrarán, en el transcurso de esa aventura hermosa e interminable de la mente humana que es la búsqueda de la verdad a través de la investigación científica.

Los virus oncogénicos.

Pueden ser divididos en 2 grupos: los que contienen RNA en su genoma y los que poseen DNA. Los primeros son los retrovirus y el virus Hepatitis C. En cambio, los virus oncogénicos con DNA pertenecen a muy diferentes grupos, sin relación entre sí. Un listado actualizado de los virus oncogénicos **humanos** incluye al retrovirus HTLV-I y a los virus Hepatitis C, Hepatitis B, Papiloma (HPV), Polioma, Epstein-Barr, y Virus Herpes Humano 8 (HHV-8). Los virus Herpes Humanos 6 y 7 (HHV-6 y HHV-7) también han sido asociados a

algunas neoplasias, aunque es más dudoso y, por último el Herpes simplex-2, si bien no tiene relación con la génesis del cáncer de cuello uterino como se pensaba hasta la década de 1970, sí posee en su genoma fragmentos que pueden llevar a la transformación celular, sin que esté claro si intervienen o no en fenómenos neoplásicos.

Patogenia de las neoplasias inducidas por Retrovirus.

En la década de 1970, Temin y Baltimore descubrieron en forma independiente una enzima presente en un virus, que era capaz de catalizar la síntesis de DNA desde un templado de RNA, hecho que contradecía a todos los postulados biológicos conocidos hasta entonces. Ambos autores la denominaron "transcriptasa inversa" y al virus que la sintetizaba "retrovirus". Los retrovirus tienen envoltura, cápside icosaédrica y un genoma lineal con RNA, que puede "transcribir al revés" en una fase del ciclo de replicación, mediante la transcriptasa inversa. En el curso de una infección, un retrovirus primero reconoce al receptor celular e ingresa a la célula perdiendo su envoltura, luego pierde la cápside en el citoplasma celular y libera su genoma de RNA, que se transcribe en DNA y adquiere dos extremos denominados "LTRs" (long terminal repeats). Estos LTRs son secuencias palindrómicas (es decir, repetitivas pero inversas) que permiten al genoma viral circularizarse e insertarse en el genoma celular como **provirus**. Una vez integrado, el provirus se transcribirá en RNA viral, tanto en mensajeros destinados a la síntesis proteica como en RNA viral genómico. Luego del ensamblaje, los virus brotan a través de la membrana plasmática o de otras membranas celulares, cerrando de esa forma el ciclo. La inserción del genoma viral en el genoma celular puede ser de dos tipos: en sectores preferenciales (denominados "zonas calientes"), como es el caso del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) o al azar, como ocurre con los retrovirus oncogénicos. El HIV no es oncogénico, porque se inserta en sectores del genoma celular que no están involucrados en la regulación de la proliferación celular, siendo -en cambio- que las neoplasias asociadas al SIDA se deben exclusivamente a la inmunodepresión marcada que produce esa enfermedad.

El genoma de todo retrovirus tiene, por lo menos, 3 genes estructurales: el *gag*, que codifica para las proteínas de la cápside, el *pol*, que sintetiza la polimerasa viral y el *env*, que codifica las proteínas de envoltura. Existen, además, otros genes regulatorios que varían en los distintos retrovirus. Cuando el virus tiene esos 3 genes puede encapsidar y formar partículas infectivas. En 1976, Bishop, Varmus y otros descubrieron que el gen *sarc* presente en el virus del sarcoma de Rous y considerado un "oncogén" porque es el responsable de los sarcomas que ese virus provoca, tenía una contraparte en las células normales. Es decir, habían descubierto lo que más tarde se llamaron "proto-oncogenes". Para simplificar puede decirse que en las células del hombre y de los animales existen **proto-oncogenes normales**, que intervienen en múltiples procesos también normales, como son el crecimiento embrionario, la cicatrización de heridas, la proliferación celular, etc. Cuando un retrovirus, a través de la evolución biológica y luego de innumerables ciclos de inserción en el genoma eucariótico adquiere un proto-oncogén, lo muta y lo incorpora en su propio genoma, transformándolo en un **oncogén.** Por caso, se puede sobre-expresar 100 veces un proto-oncogén en una célula y no pasará nada

relevante; en cambio, la expresión de una sola copia de un oncogén derivado del anterior (y por consiguiente mutado) es suficiente para provocar transformación celular.

En consecuencia, un retrovirus puede inducir neoplasias por 3 mecanismos distintos. En el primero, el virus codifica en su genoma los genes gag, pol y env y además, incorporó un oncogén, por ejemplo el sarc. En este caso, el virus podrá replicar porque tiene toda la maquinaria para hacerlo y además, podrá inducir transformación celular in vitro y neoplasias en animales. Esto es simple de entender, pero es un caso excepcional, solamente limitado al virus del sarcoma de Rous. En el segundo caso, el retrovirus incorporó desde la célula un oncogén, pero para hacerlo perdió todo un gen estructural o parte del mismo. Este virus, dado que contiene un oncogén en su genoma, podrá transformar células in vitro e inducir neoplasias en animales, con un breve período de incubación. ¿Pero, cómo replica si carece de un gen estructural? Esa carencia es suplida por un segundo virus denominado "helper" que sí la contiene y que habita como virus endógeno en los animales o células susceptibles. De tal forma que, en el ciclo de replicación, interviene el virus "helper" junto con el virus portador del oncogén. Esto es lo que ocurre con muchos de los virus productores de leucemias en los ratones, pero no tiene -hasta hoy- contraparte humana. El tercer mecanismo sí es empleado por el único retrovirus oncogénico humano conocido hasta hoy: el HTLV-I. Al proceso se lo conoce como "mutagénesis por inserción" y consiste en que el retrovirus se inserta al azar en distintos sitios del genoma celular en cada ciclo replicativo. Al hacerlo, puede inactivar a genes celulares o también regular la expresión de los mismos si la inserción ocurre cerca de un promotor de la expresión de esos genes. Muchas de estas veces, el gen celular afectado no es esencial para la regulación de la replicación celular, pero en una de esas inserciones al azar, el virus puede inactivar o regular a un gen celular clave para la proliferación de esa célula, y allí ocurre un proceso esencial para el fenómeno de transformación. En consecuencia, ese retrovirus podrá replicar in vitro pero no transformar células, aunque sí podrá replicar e inducir neoplasias en animales (o en el hombre) con un muy largo período de incubación. Esto es debido a que su capacidad oncogénica no radica en que tiene una secuencia transformante per se, sino en la probabilidad de que el genoma viral, a través de la mutagénesis por inserción, modifique la expresión de un gen celular crítico para el ciclo mitótico u otras instancias de la proliferación de esa célula.

Patogenia de las neoplasias inducidas por virus con DNA.

Estos virus no forman parte de un único género, sino que difieren marcadamente entre ellos, tanto en las enfermedades que producen cuanto en sus mecanismos de replicación y eventual transformación celular. Sin embargo, la mayoría actúa sobre dos proteínas celulares que, actuando solas o de manera combinada, están involucradas en los mecanismos de transformación. Ellas son las proteínas pRB y p53.

El ciclo celular es un proceso complicado y altamente regulado, donde intervienen mecanismos de transducción de señales desde la membrana plasmática al núcleo, factores de transcripción, factores regulatorios y factores que inducen o frenan la duplicación del DNA cromosómico. Las topoisomerasas, las girasas, los

proto-oncogenes, el NFκB o el AP-1 son ejemplos conspicuos de algunos de esos factores. La falta de control en uno o en varios puntos de ese ciclo puede hacer que las células proliferen en forma desordenada, lo que es una de las características del cáncer.

La proteína pRB obtuvo su nombre cuando Knudson, en 1971, describió a los "genes supresores de tumores" (mal llamados "antioncogenes", dado que no lo son en absoluto), estudiando pacientes con una neoplasia de la retina denominada retinoblastoma y describiendo a las neoplasias como fenómenos consecutivos a mutaciones cromosómicas que debían darse en dos "golpes" (hits): uno inicial, en uno de los genes y otro secundario en su alelo, permitiendo así el completo desarrollo del retinoblastoma. La proteína pRB está presente en todas las células y se la define como "supresora de tumores" porque inhibe la entrada de la célula al ciclo mitótico evitando el pasaje entre la fase G1 y la fase S. Pertenece a una familia de proteínas que también está integrada por p107 y p130. La forma activa de pRB está hipofosforilada y se une tanto al factor de transcripción E2F (compuesto a su vez por un dímero E2F/DP) como a la histona deacilasa HDAC. La inhibición del factor de transcripción E2F y la activación de HDAC (que se une a la cromatina disminuyendo también la transcripción de otros factores), hacen que el ciclo celular no pueda pasar de la fase G1 a la fase S y, en consecuencia, frena la mitosis en la etapa de Interfase evitando que la célula ingrese en mitosis una y otra vez. Cuando la célula va a dividirse, las ciclinas (sobre todo las ciclinas D1, D2 y D3) y las kinasas dependientes de ciclinas (CDK), fosforilan a pRB inactivándola y así permiten el ingreso a un nuevo ciclo de mitosis. Esto vuelve a la quiescencia cuando la fosfatasa PP1 hipofosforila a pRB y restablece su papel inhibitorio sobre la entrada al ciclo celular.

La proteína p-53 es una fosfoproteína presente en todas las células, que interviene en el control de la indemnidad del DNA celular, sea favoreciendo su reparación o, cuando esto no es posible, induciendo la apoptosis celular. De esa manera, es crítica para mantener la indemnidad del genoma. Las células normales tienen poca p53 activa, ya que está bloqueada por la unión con el factor Mdm2. Este hace que p53 sea degradada en el proteasoma celular. Cuando la célula sufre un daño en el DNA o recibe señales de stress, p53 se desacopla de Mdm2 y actúa como factor de transcripción. Inicialmente p53 intenta reparar el daño en el DNA induciendo la síntesis de una endonucleasa que corta la molécula dañada del DNA, y de una DNA polimerasa que la reconstituye, además de activar a una reductasa de ribonucleótidos que interviene en la replicación y reparación del DNA. Si el daño en el DNA fuera irreparable, p53 activa a los genes proapoptóticos, como el BAX que llevan a la célula a una "muerte programada". El hecho de que p53 haga una cosa o la otra parece que depende de su alta afinidad por los promotores de los genes involucrados en la reparación del DNA, que son los primeros en activarse. Si el daño no es reparado, la concentración de p53 aumentará y la molécula tendrá más afinidad por los promotores de los genes pro-apoptóticos. De esta forma, p53 evita que se acumulen mutaciones en el genoma eucariótico. Una vez concluido el proceso de reparación del DNA, p53 induce la síntesis de Mdm2, que a su vez la destruirá, volviendo la célula al equilibrio. Pero para producir la reparación del DNA es necesario que la célula no entre en el ciclo celular mitótico, que está controlado por pRB. Entonces, p53 estimula la síntesis de p21 que, a su vez impedirá la formación de complejos formados por ciclinas y CDK. De esa forma, pRB no se fosforilará y E2F estará inactivo. Como consecuencia de ello, la célula no pasará a la fase S de la Interfase mitótica. Aproximadamente el 50% de las neoplasias humanas presentan mutaciones en p53 que llevan a la inactivación de la misma. Esas mutaciones pueden ser inducidas por carcinógenos químicos, espontáneamente, o por factores desconocidos.

Varios virus oncogénicos con DNA tienen genes que inhiben la acción de p53 y/o de pRB. De esa forma, la célula no será capaz de reparar su DNA y, simultáneamente, entrará en el ciclo mitótico una y otra vez, acumulando mutaciones que terminarán provocando un cáncer.

Ejemplos de virus oncogénicos humanos.

El virus **Epstein-Barr** (**EBV**) pertenece a la familia *Herpesviridae* y se transmite por la saliva desde la primera infancia, pero con mayor probabilidad en la adolescencia Tiene tropismo por los linfocitos B, donde puede replicar y, luego, hacer latencia. Cuando la enfermedad es clínicamente detectable constituye un "síndrome mononucleosiforme" anteriormente llamado "mononucleosis infecciosa", caracterizado por faringitis, adenomegalias generalizadas, esplenomegalia y astenia, con un período de estado de alrededor de 40 días. En el paciente inmunocompetente la enfermedad es benigna y evoluciona a la curación. No obstante, el virus permanece en forma latente en los linfocitos B, presentando 4 formas diferentes de "programas" de expresión de sus genes EBNA y LMP. Se acepta que la integración del genoma viral al núcleo de algunos linfocitos B mimetiza la acción de las citoquinas que favorecen la proliferación contínua de esos linfocitos y, en algunos casos, pueden provocar una neoplasia. El carcinoma nasofaríngeo, el linfoma de Burkitt africano y la enfermedad de Hodgkin variedad "celularidad mixta" en niños (una forma agresiva de esa enfermedad) están asociadas a la presencia de este virus. En los pacientes inmunodeprimidos, en cambio, se lo ha asociado con la patogenia de linfomas no-Hodgkin. Los virus Hepatitis B (HBV) y Hepatitis C (HCV) no tienen relación entre sí, pero ambos pueden provocar hepatitis agudas que eventualmente evolucionarán a la cronicidad, a la cirrosis post-necrótica y al hepatocarcinoma. Los mecanismos oncogénicos conocidos son variados. El HBV tiene al gen X y el HCV a los genes NS5A y NS3. Estos genes actúan como trans-activadores y aumentan la síntesis de las Ciclinas, induciendo a las células a ingresar al ciclo mitótico. Pero simultáneamente, la infección crónica provoca destrucción hepatocitaria (mediada sobre todo por el sistema inmune), regeneración, fibrosis y una fuerte respuesta inflamatoria. La combinación de ambos mecanismos (la inducción del ciclo mitótico con regeneración desordenada del parénquima hepático) y las lesiones consecutivas a la inflamación crónica llevaría a la génesis de hepatocarcinomas, en general en pacientes de edad avanzada. El virus Herpes Humano 8 (HHV8) es el agente etiológico asociado al sarcoma de Kaposi. Antes de la aparición del SIDA, era raro observar casos de sarcoma de Kaposi, y muchos de ellos eran detectados en el paladar duro. Con la inmunodepresión observable en los pacientes con SIDA los sarcomas de Kaposi fueron mucho más evidentes en cualquier localización cutánea, y consisten en una proliferación neoplásica de células fusiformes originadas en el endotelio de los vasos sanguíneos o linfáticos, acompañada de extravasación de eritrocitos, lo que les da un color desde rosado hasta rojo oscuro. El virus tiene un genoma muy particular, ya que ha incorporado genes celulares, pero mutados, como por ejemplo el de la Ciclina D. A este fenómeno evolutivo se le denomina "piratería genética". Otro gen viral es el LANA (*latency-associated nuclear antigen*). Este gen hace que el genoma viral, que está circularizado y en forma extracromosómica, pase a las células hijas durante la mitosis asociado a los cromosomas celulares impidiendo, de ese modo, la pérdida del genoma viral. Aparte, la proteína LANA inhibe a p53 y a pRB, inhibe la apoptosis celular y es angiogenética. Estos fenómenos, sumados al efecto de la Ciclina D viral llevan a una proliferación celular incontrolada y mutada, lo que desemboca en el sarcoma de Kaposi. La supervivencia de ese sarcoma está, a su vez, determinada por la inmunodepresión del paciente. Los virus **Papiloma** (**HPV**) serán descriptos en otro capítulo.

Resumen.

Los virus oncogénicos pueden ser Retrovirus o virus con DNA o RNA. Los primeros actúan por mutagénesis insercional o por la expresión de un oncogén viral que es la contraparte mutada de un proto-oncogén celular normal. Los segundos transforman por la inhibición de las proteínas p53 y pRB que son esenciales para el control del daño del DNA celular y del ingreso de la célula al ciclo mitótico. En el humano, todos los virus oncogénicos conocidos son cofactores de otras noxas que, en forma sinérgica, llevarán al cáncer.

Bibliografía de consulta.

- **1.** Jeong, SW; Jang, JY; Chung, RT. (2012). *Hepatitis C virus and hepatocarcinogenesis*. Clin. Mol. Hepatol. 18:347-356.
- 2. Mesri, EA; Feitelson, M; Munger, K. (2014). *Human viral oncogenesis: a cancer hallmarks analysis*. Cell Host Microbe 15:266-282
- 3. Sanjuan, N., Porrás, A., Otero, J., Perazzo, S. (2001). Expression of major capsid protein VP-1 in the absence of viral particles in thymomas induced by murine polyomavirus. J. Virol. 75:2891-2899.
- **4.** Símula, S., Villán Ozuna, P., Otero, J., Casas, J., Sanjuan, N. (2012). *Polyomavirus-induced pilomatricomas in mice: From viral inoculation to tumour development.* Acta Pathologica, Microbiologica et Inmunologica Scandinavica. 120:397-404.