



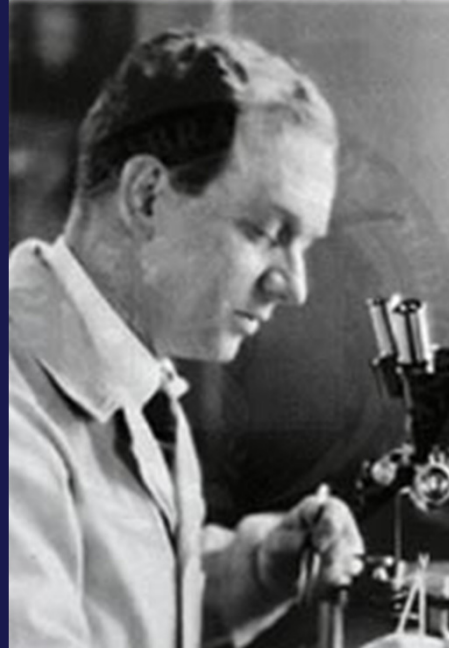
ONCOGÉNESIS VIRAL

NORBERTO SANJUAN

DOCTOR EN MEDICINA (UBA)

*PROFESOR REGULAR TITULAR DE MICROBIOLOGÍA,
FACULTAD DE MEDICINA (UBA – CONICET)*

Francis Peyton Rous



VIRUS DEL SARCOMA DEL POLLO. 1912

**REFERENCIA A ELLERMAN Y BANG
1908**

Richard E. Shope



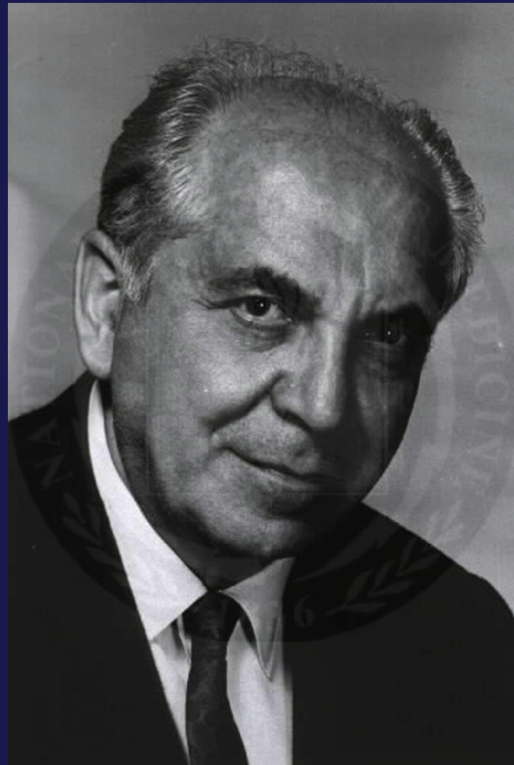
VIRUS PAPILOMA DE LOS CONEJOS. 1933

John J. Bittner



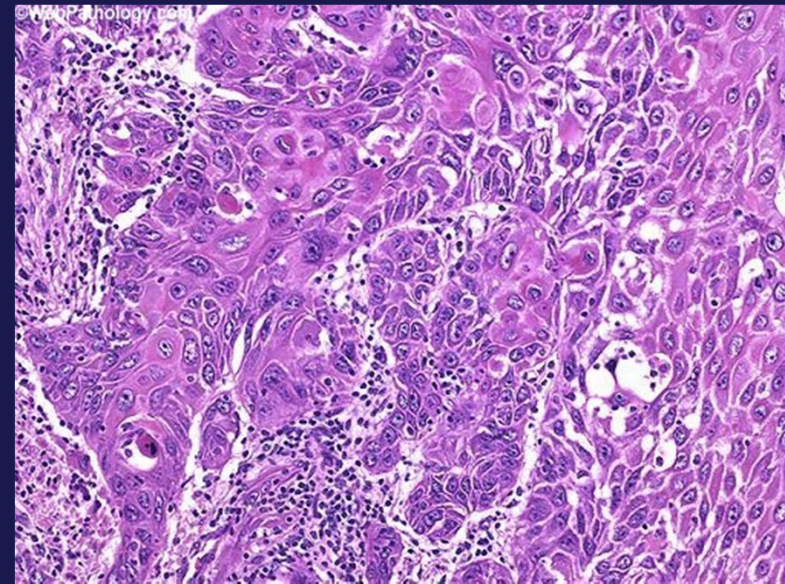
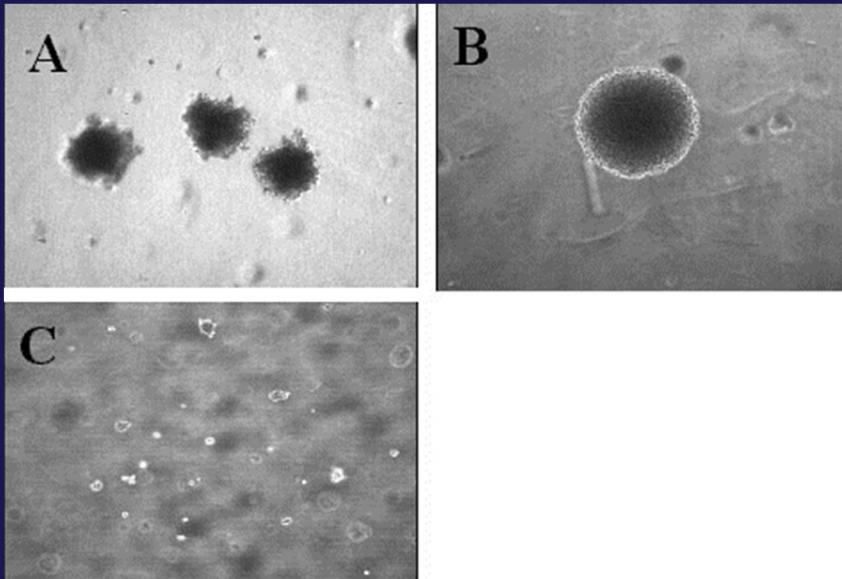
VIRUS DEL TUMOR MAMARIO MURINO. 1936

Ludwig Gross



VIRUS POLIOMA. 1953

TRANSFORMACIÓN CELULAR / ONCOGÉNESIS

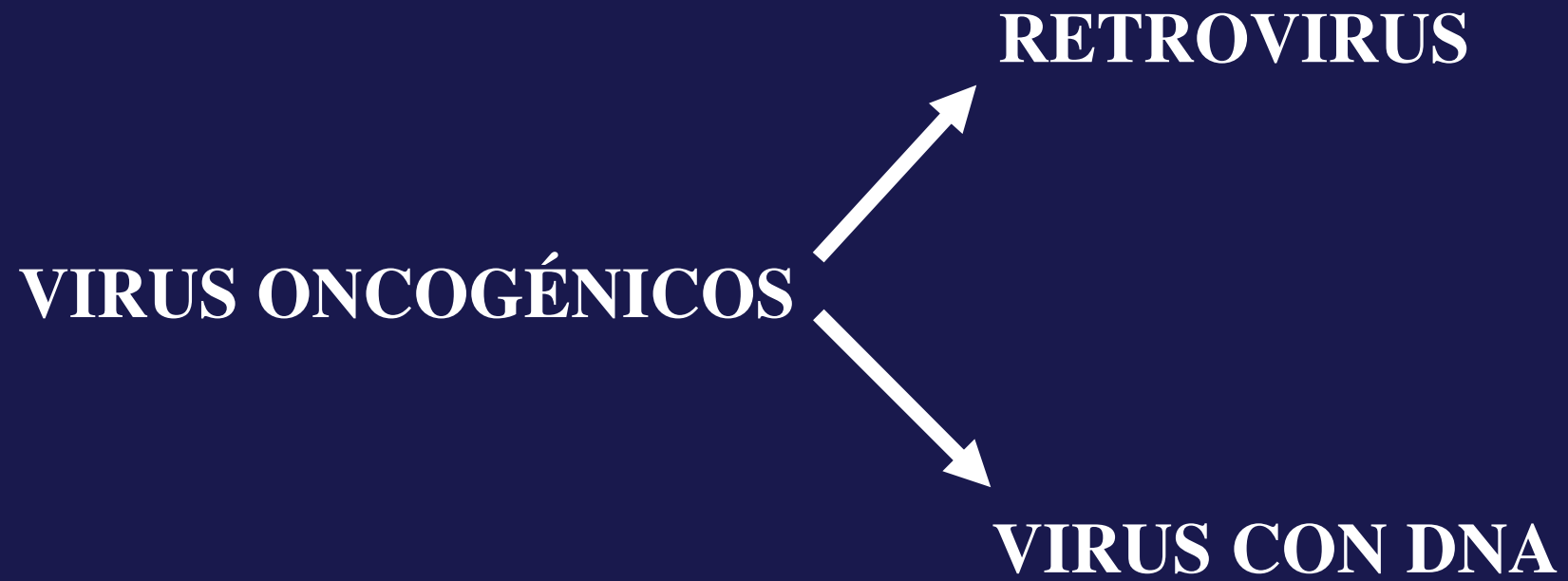


CARACTERÍSTICAS DE LA TRANSFORMACIÓN CELULAR

- **INMORTALIZACIÓN**
- **CRECIMIENTO EN AGAR BLANDO**
- **FORMACIÓN DE FOCOS**
- **DISMINUCIÓN DE LOS REQUERIMIENTOS DE SUERO**
- **EVENTUAL DESARROLLO DE TUMORES EN RATONES
NUDE O SCID**

CARACTERÍSTICAS DE LA ONCOGÉNESIS

- **CRECIMIENTO DE TUMORES SÓLIDOS**
- **ANEUPLOIDÍA**
- **ALTERACIONES NÚCLEO/CITOPLÁSMICAS**
- **ALTERACIONES METABÓLICAS**
- **ALTERACIONES GENÉTICAS**
- **MITOSIS ATÍPICAS**
- **NUCLÉOLOS PROMINENTES**
- **CAPACIDAD DE INVASIÓN LOCAL**
- **CAPACIDAD METASTÁSICA**



VIRUS ONCOGÉNICOS HUMANOS

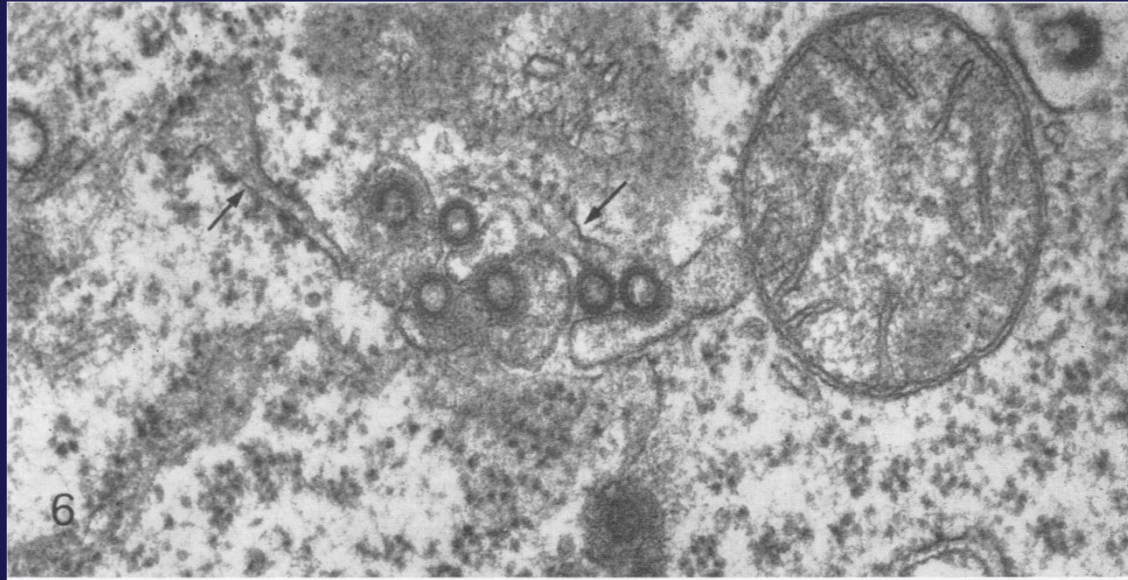
- **RETROVIRUS (HTLV-I)**
- **VIRUS PAPILOMA HUMANO (HPV)**
- **VIRUS DEL Ca DE MERKEL (POLIOMA)**
- **VIRUS HEPATITIS B**
- **VIRUS HEPATITIS C**
- **VIRUS EPSTEIN-BARR**
- **VIRUS HERPES HUMANO 8**

MECANISMOS GENERALES DE ONCOGÉNESIS VIRAL

- **DESREGULACIÓN DEL CICLO CELULAR**
- **INESTABILIDAD GENÓMICA**
- **AUTOFAGIA**
- **RESPUESTA INMUNE**

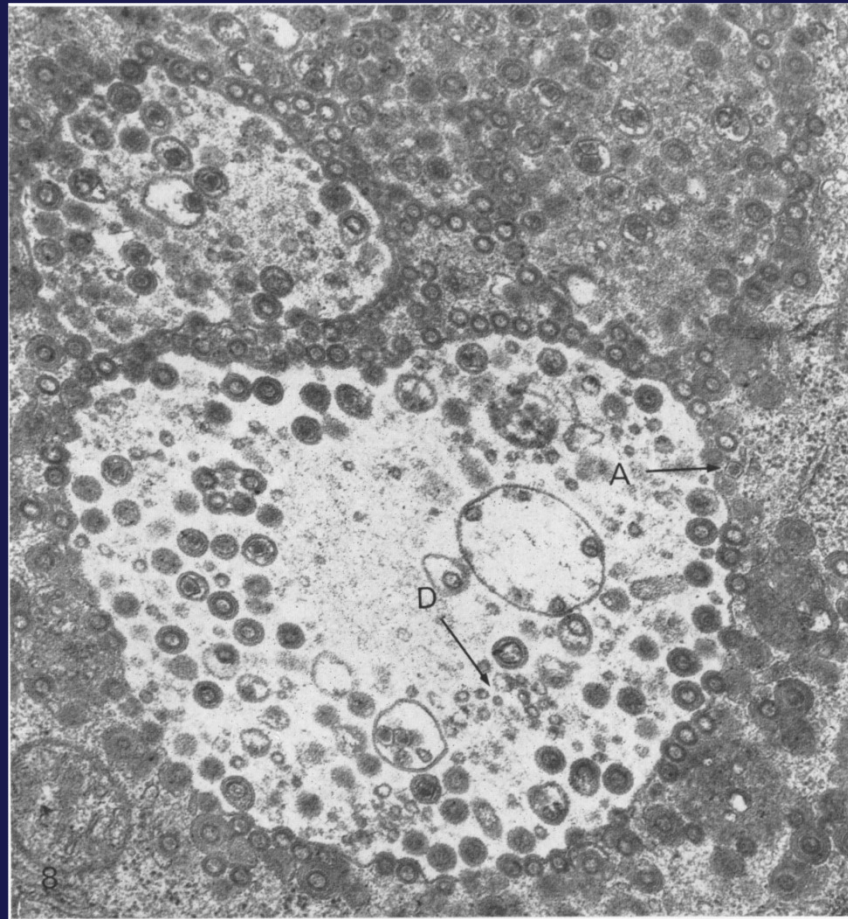
RETROVIRUS

RETROVIRUS. PARTÍCULAS DEL TIPO A



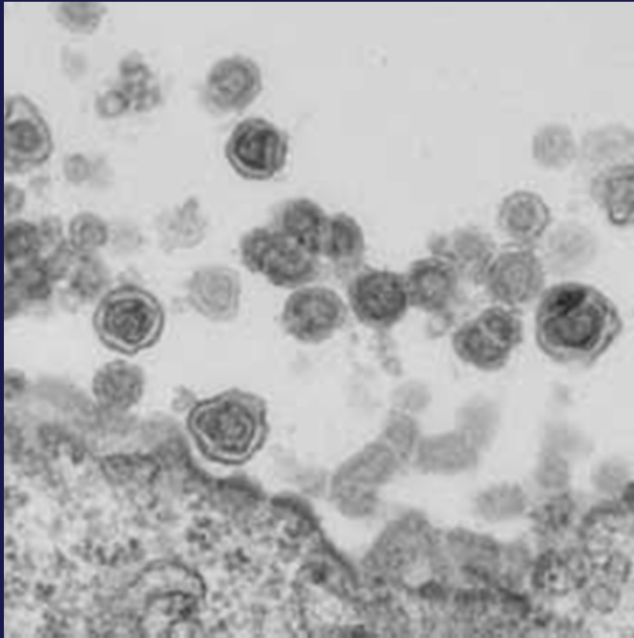
Gay, F.W. et al. J. Virol. 1970

RETROVIRUS. PARTÍCULAS DEL TIPO B (MMTV)

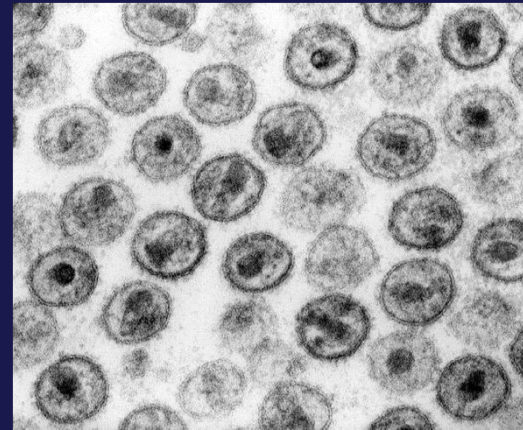


Gay, F.W. et al. J. Virol. 1970

RETROVIRUS. PARTÍCULAS DEL TIPO C

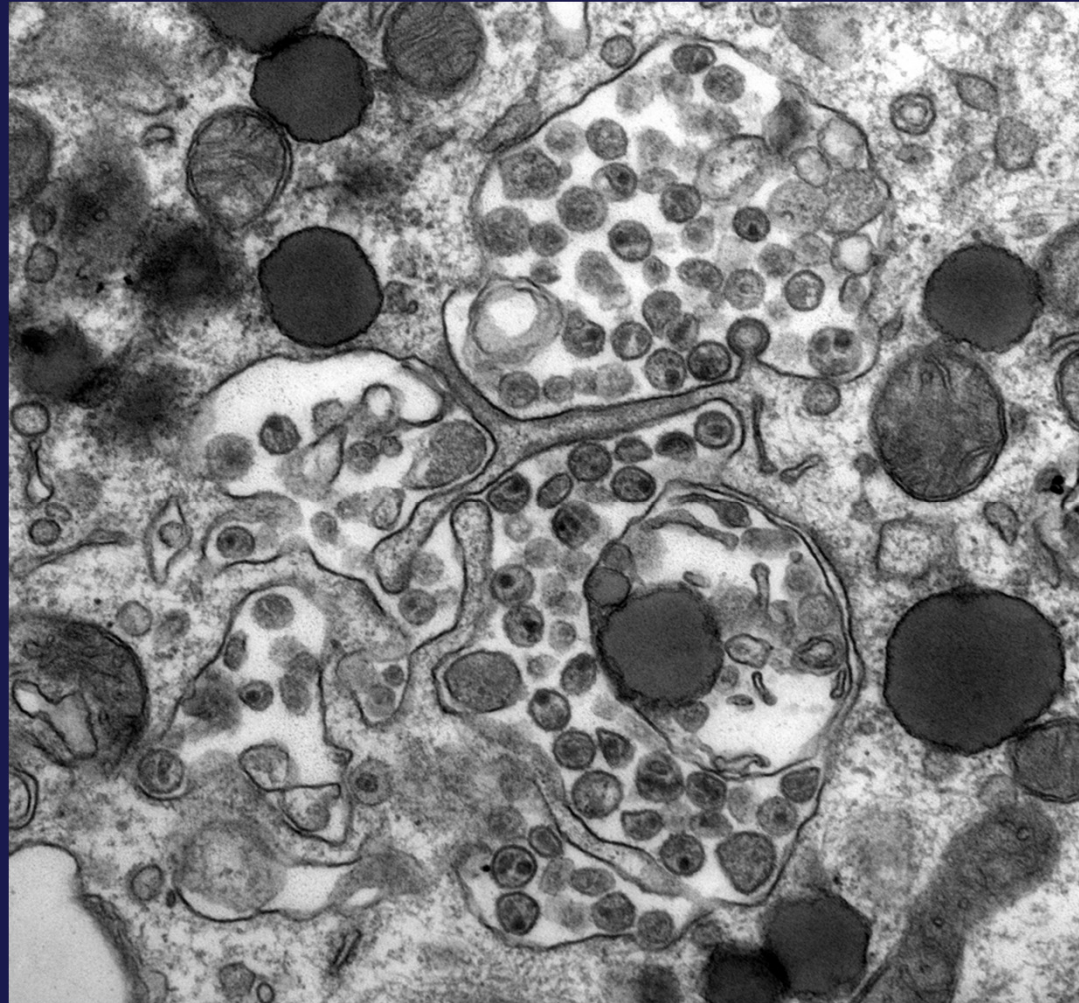


RETROVIRUS
LEUCEMOGÉNICO. *Harmond, K.*
Scientific American online. 2009



HIV. *Ewing, E.P. Jr.*
eMedicine online

RETROVIRUS. PARTÍCULAS DEL TIPO D (MASSON-PFIZER)



Swanson, C.M. et al. Traffic, 2010

Nature. 1976 Mar 11;260(5547):170-3.

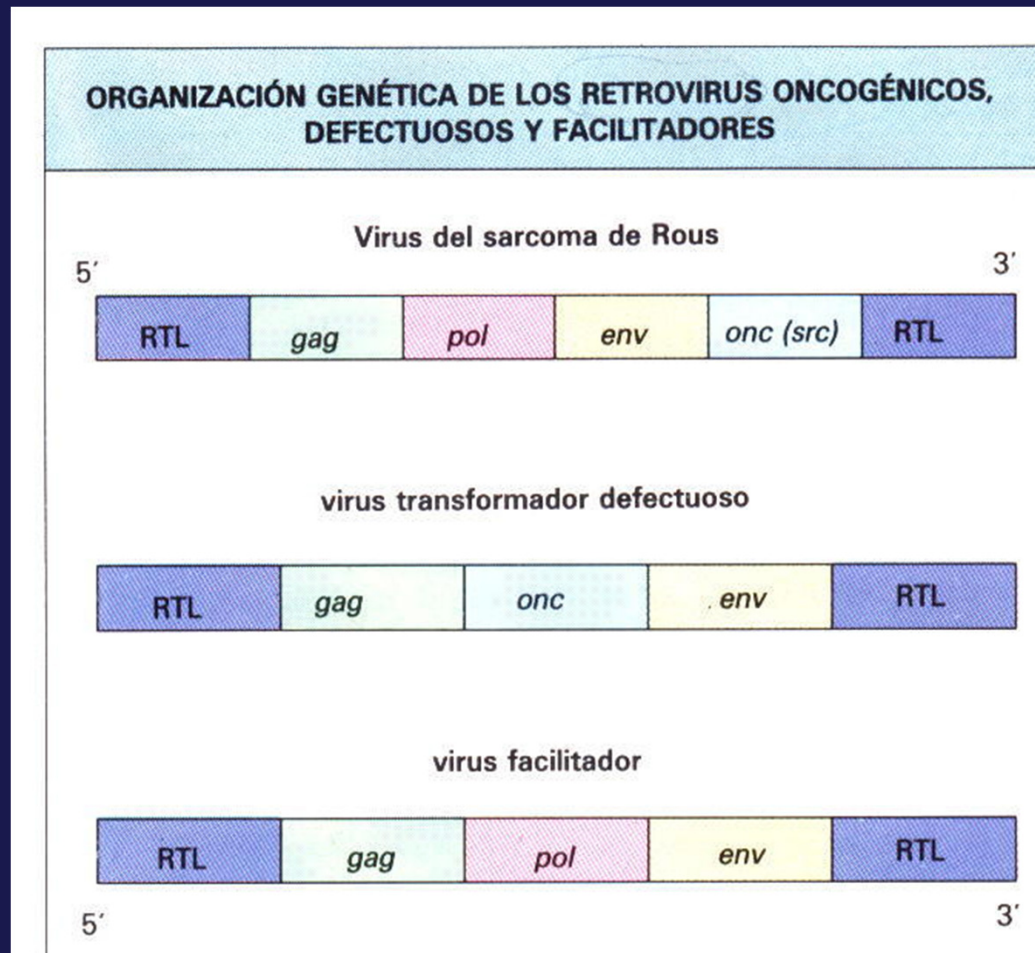
[Related Articles, Links](#)

DNA related to the transforming gene(s) of avian sarcoma viruses is present in normal avian DNA.

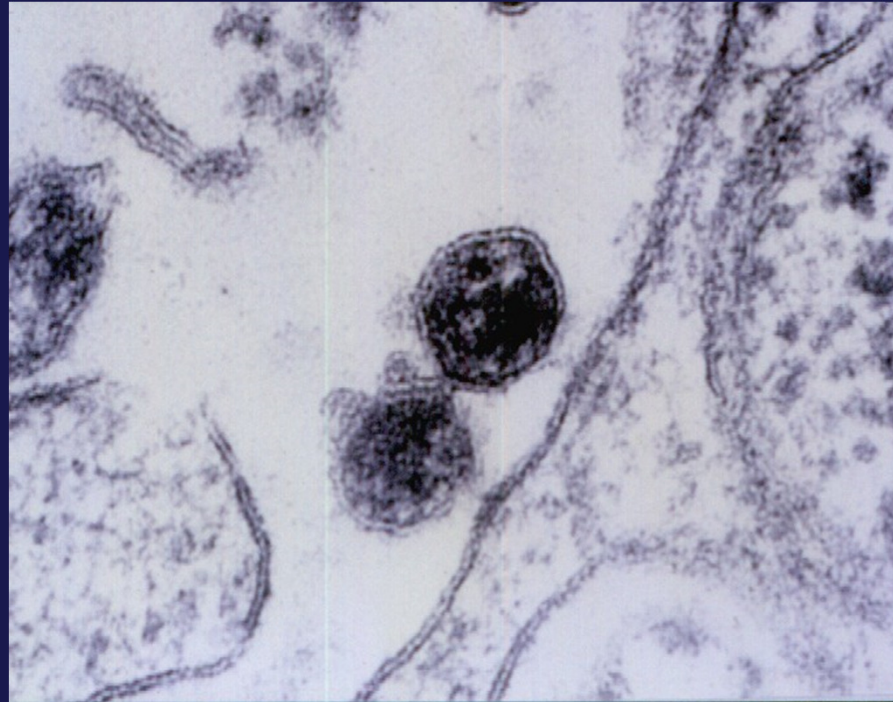
Stehelin D, Varmus HE, Bishop JM, Vogt PK.

PMID: 176594 [PubMed - indexed for MEDLINE]

MECANISMOS DE ONCOGÉNESIS POR RETROVIRUS



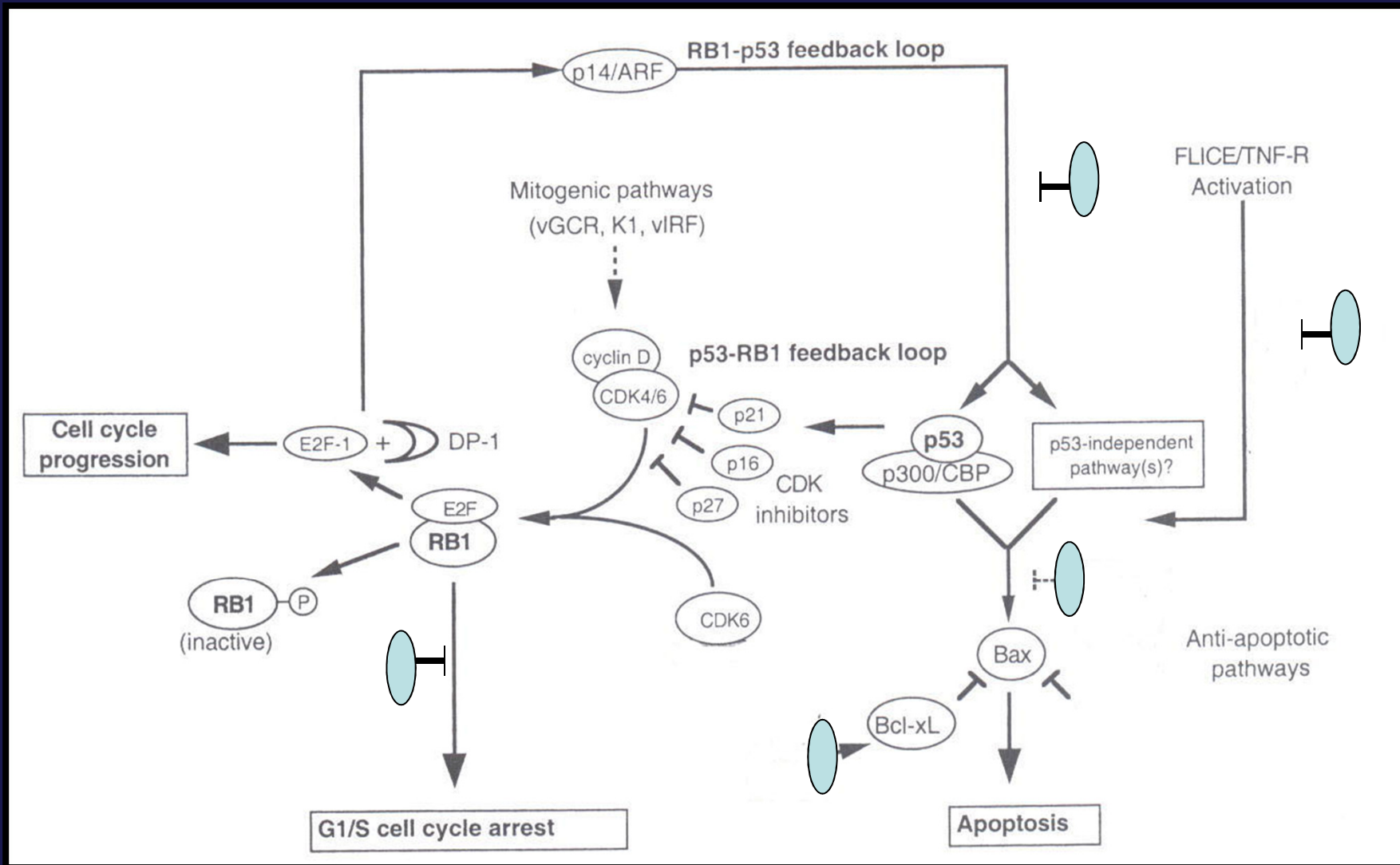
RETROVIRUS ONCOGÉNICO HUMANO: HTLV-I



Sanjuan, N. 1987

VIRUS ONCOGÉNICOS NO RETROVIRUS

MECANISMOS DE ONCOGÉNESIS POR VIRUS CON DNA: INHIBICIÓN DE p53 Y DE RB



AUTOFAGIA

↑_{mTOR}

↓ EFECTORES DE AUTOFAGIA (COMPLEJOS ULK-1 Y BECLIN 1)

↓ AMBRA ← CULINA4

↓ FOSFATIDILINOSITOL TRIFOSFATO (PIP3) EN AUTOFAGOSOMAS

NO AUTOFAGIA

MECANISMOS DE ONCOGÉNESIS: AUTOFAGIA

VIRUS ONCOGÉNICO

AUTOFAGIA

CÉLULA NORMAL

Mantiene indemnidad del genoma

CÉLULA CANCEROSA

Promueve cáncer

**DISMINUCIÓN DE LA AUTOFAGIA: REPLICACIÓN VIRAL
AUMENTO DE LA AUTOFAGIA: ONCOGÉNESIS**

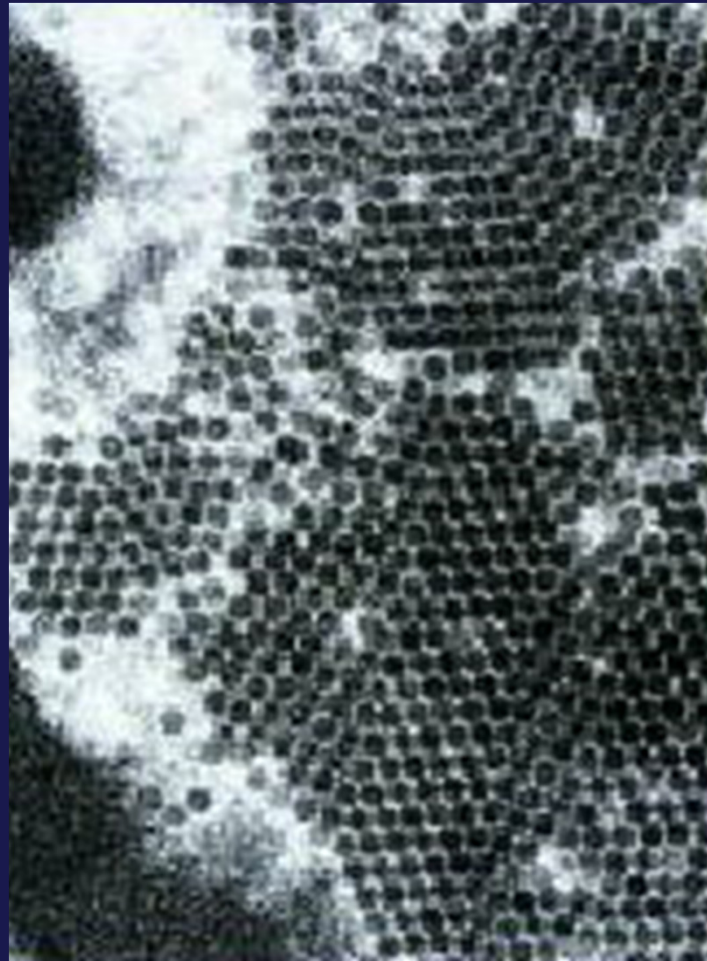
**DEPENDE DE CADA VIRUS O DE UN MISMO VIRUS EN
DIFERENTES MOMENTOS DE LA INFECCIÓN**

**PARADIGMAS DE LA ONCOGÉNESIS VIRAL EN EL
HUMANO: VIRUS PAPILOMA Y POLIOMA**

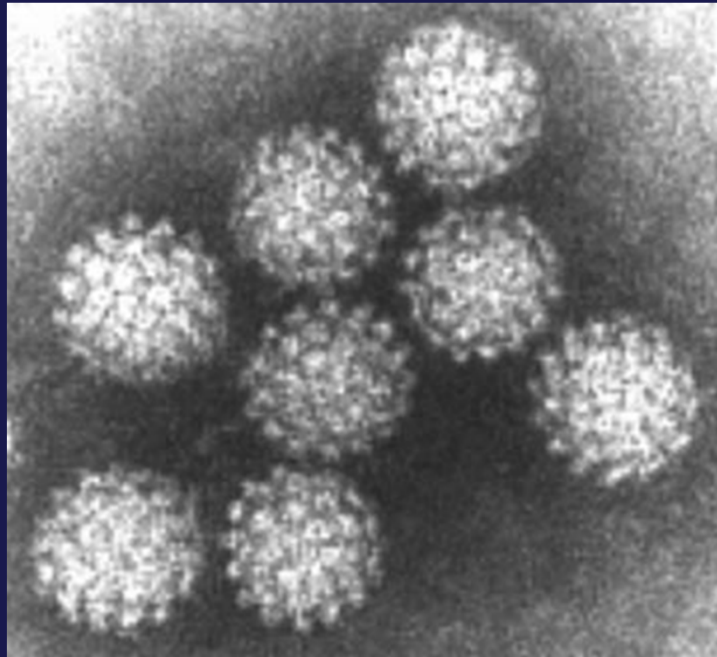
VIRUS PAPILOMA



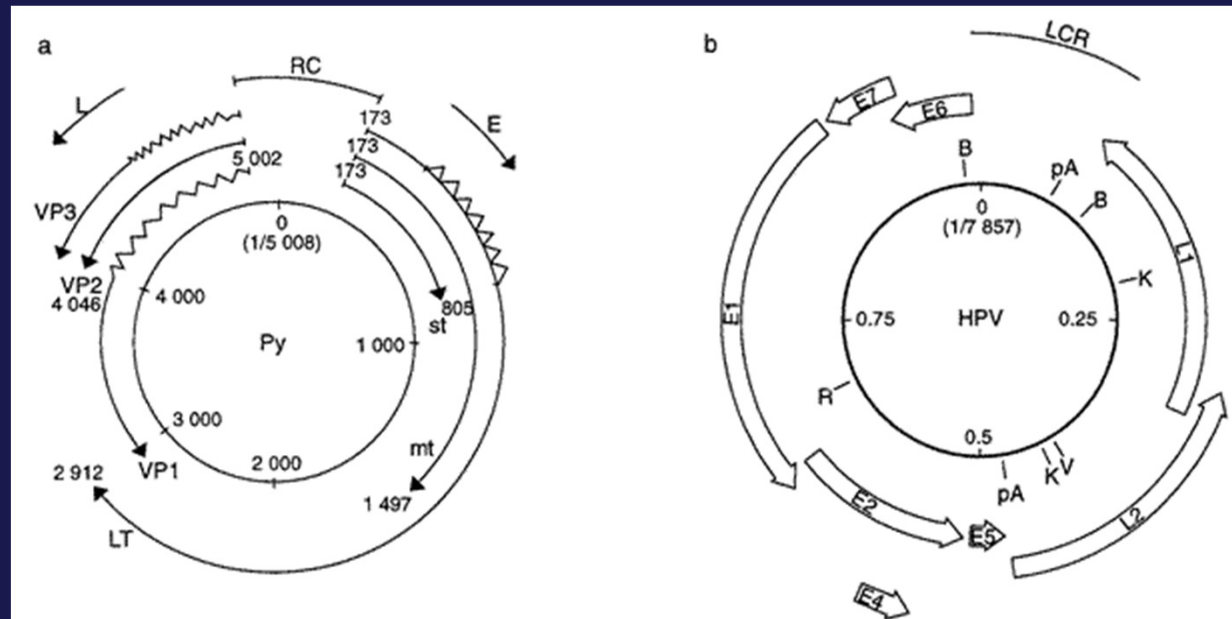
VIRUS PAPILOMA



VIRUS PAPILOMA HUMANO



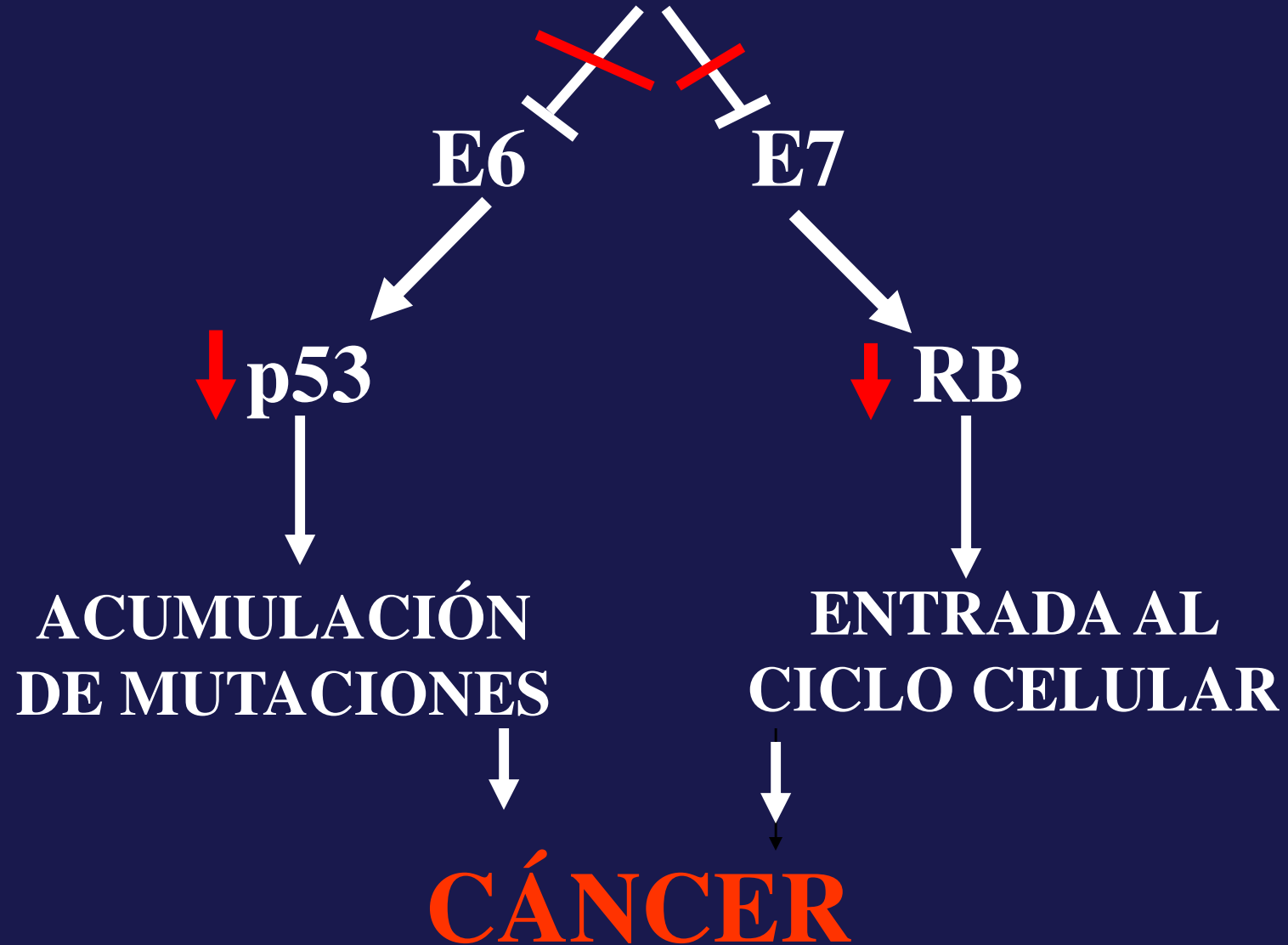
HPV: ORGANIZACIÓN DEL GENOMA



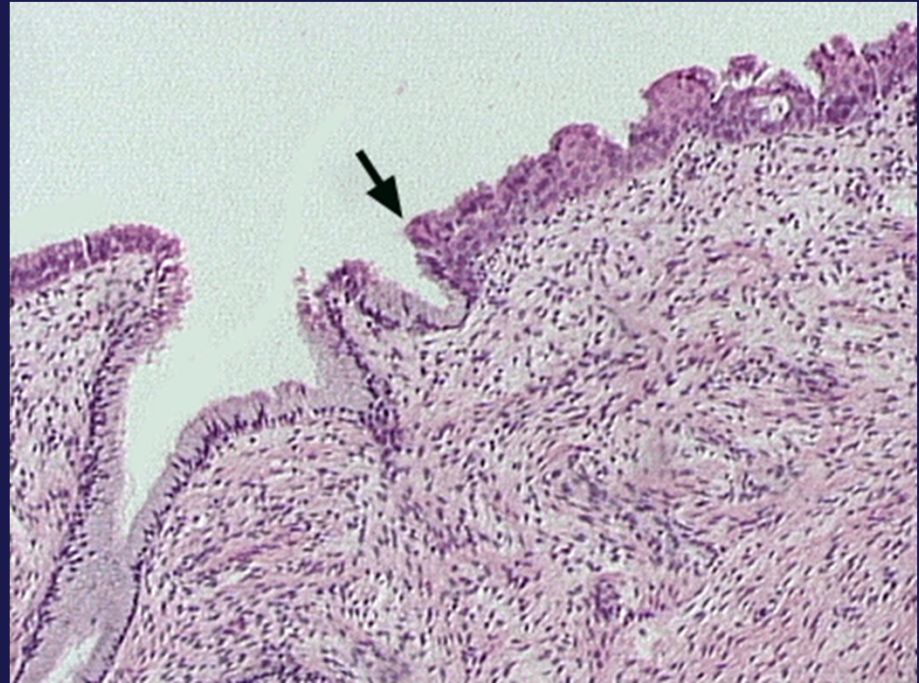
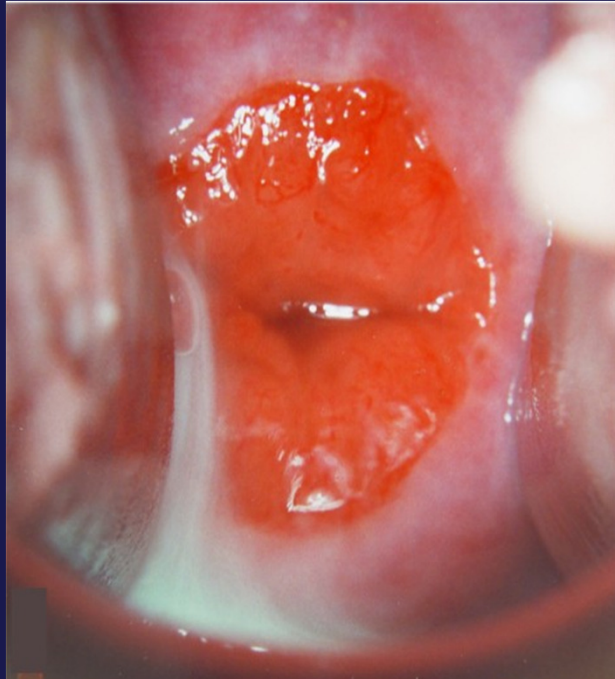
CLASIFICACIÓN DE LOS VIRUS PAPILOMA HUMANOS (2007)

- **ALFA-PAPILOMAVIRUS:** Infeccion las mucosas anogenitales humanas y de primates causando lesiones benignas y malignas. Pueden verse también lesiones cutáneas. Tipos representativos: 16, 18, 31, 33, 45, 6, 11.
- **BETA-PAPILOMAVIRUS:** Infeccion la piel en humanos. Pueden permanecer en forma latente y reactivarse ante la inmunodepresión. Tipos representativos: 5, 20, , 21, 47.
- **GAMMA-PAPILOMAVIRUS:** Infeccion la piel del humano, provocando cuerpos de inclusión intracelulares. Tipos representativos: 4, 50, 60, 65.
- **MUPA-PAPILOMAVIRUS:** Infeccion la piel del humano. Tipos representativos: 1, 63.
- **NUPA-PAPILOMAVIRUS:** Infeccion la piel del humano. Tipo representativo: 41.

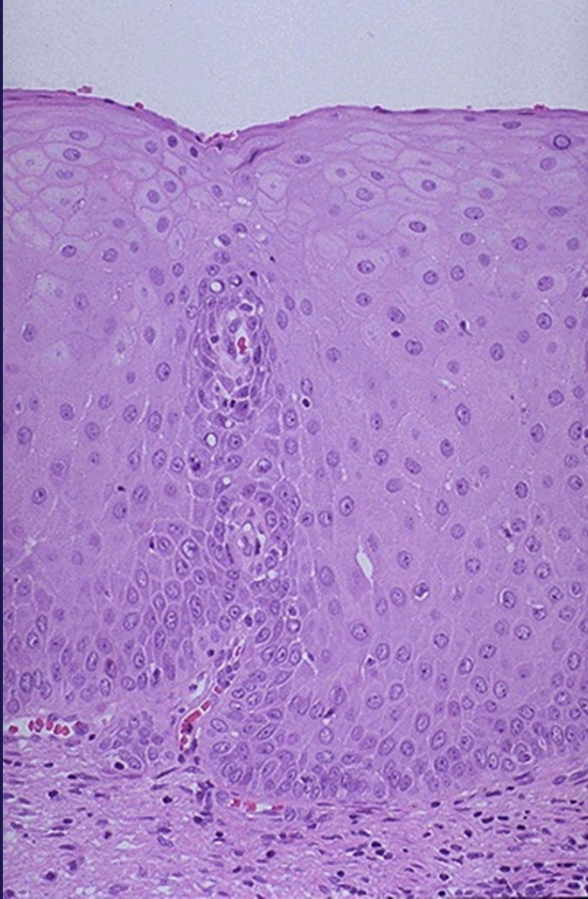
HPV (INTEGRACIÓN POR E2)



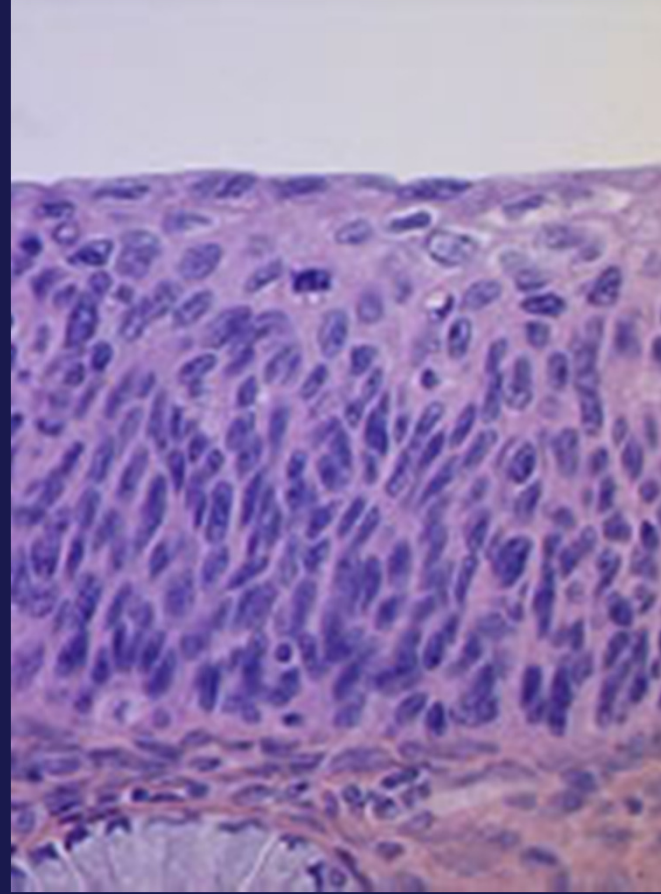
CUELLO UTERINO: ECTROPION Y ZONA DE TRANSICIÓN



HPV: LESIONES CERVICALES

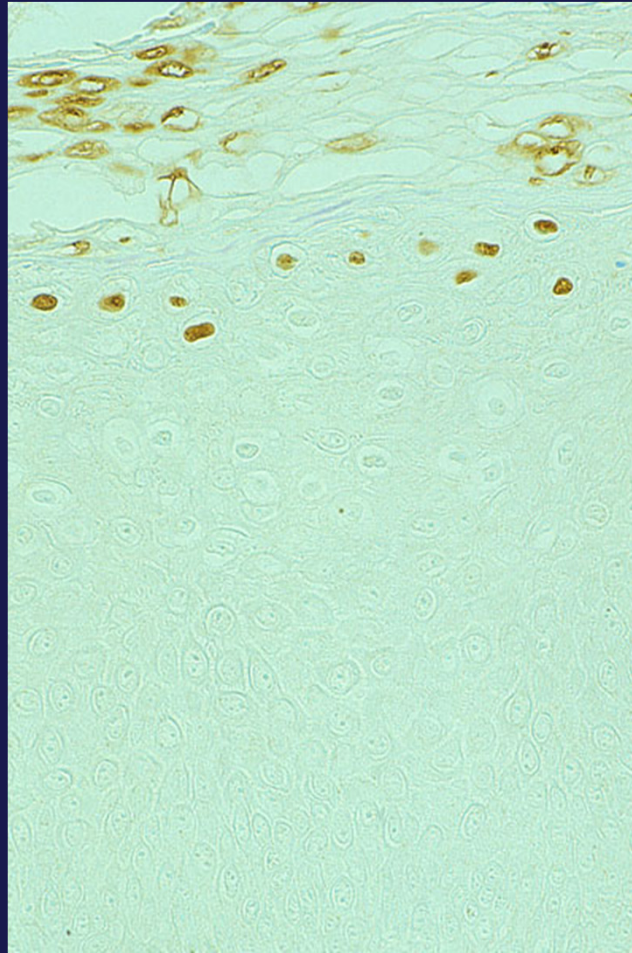


INFECCIÓN LÍTICA



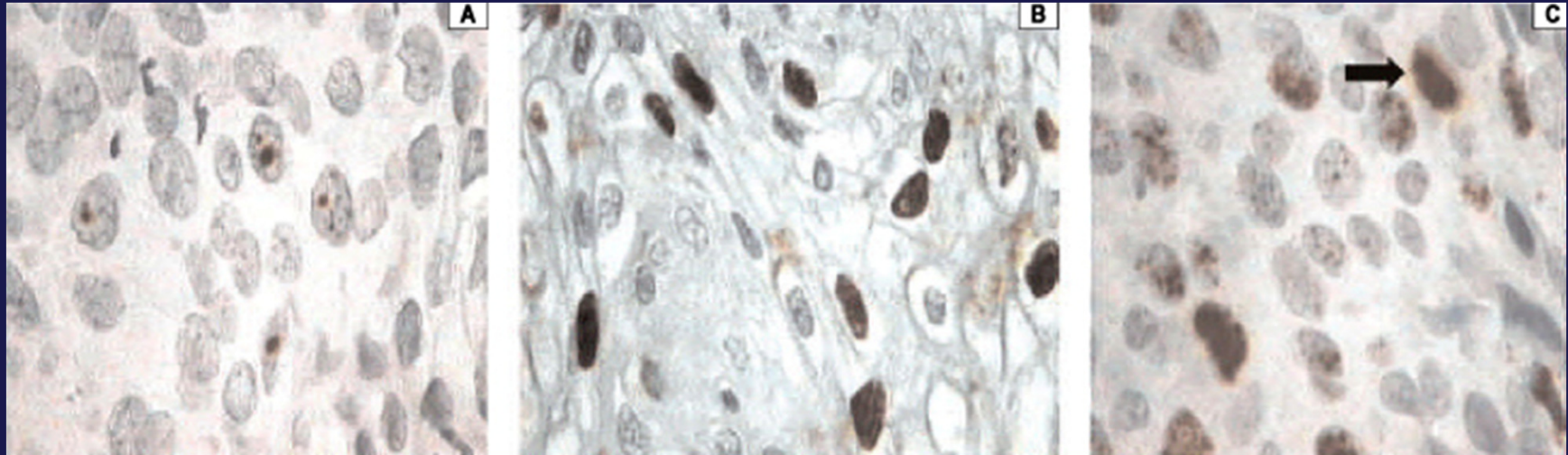
CARCINOMA IN SITU

HPV: INFECCIÓN PRODUCTIVA



ANTÍGENOS ESTRUCTURALES (PAP)

DETECCIÓN DEL DNA DE HPV EN CORTES HISTOLÓGICOS POR HIBRIDIZACIÓN *IN SITU*

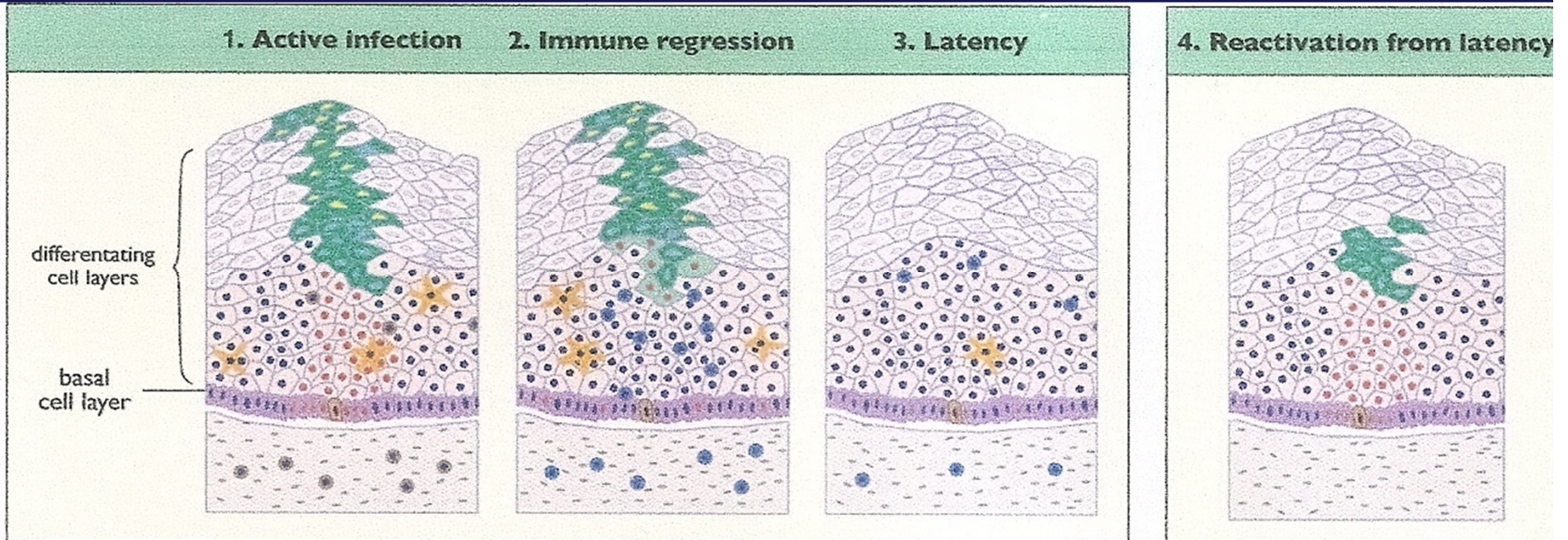


PATRÓN INTEGRADO

PATRÓN EPISOMAL

PATRÓN MIXTO

¿LATENCIA CUTÁNEA POR VIRUS PAPILOMA Y POLIOMA?



VIRUS POLIOMA HUMANOS

- **BK. Nefropatías en inmunodeprimidos.**
- **JC. Leucoencefalopatía multifocal progresiva en inmunodeprimidos.**
- **KI. Aislado en 2007 de aspirados nasofaríngeos.**
- **WU. Aislado en 2007 de secreciones respiratorias.**
- **Merkel. Aislado en 2008 del carcinoma de células de Merkel (piel).**
- **TS. Aislado en 2010 de la Tricodisplasia espinulosa (piel).**
- **6. Aislado en 2010 de piel normal.**
- **7. Aislado en 2010 de piel normal.**
- **9. Aislado en 2011 del suero de un transplantado renal.**
- **Malawi. Aislado en 2012 de materia fecal de niños sanos.**
- **10. Aislado en 2012 de un condiloma de un paciente con síndrome de WHIM (warts, hypogammaglobulinemia, infections and myelokathexis).**
- **MX. Aislado en 2012 de diarreas en niños mexicanos.**

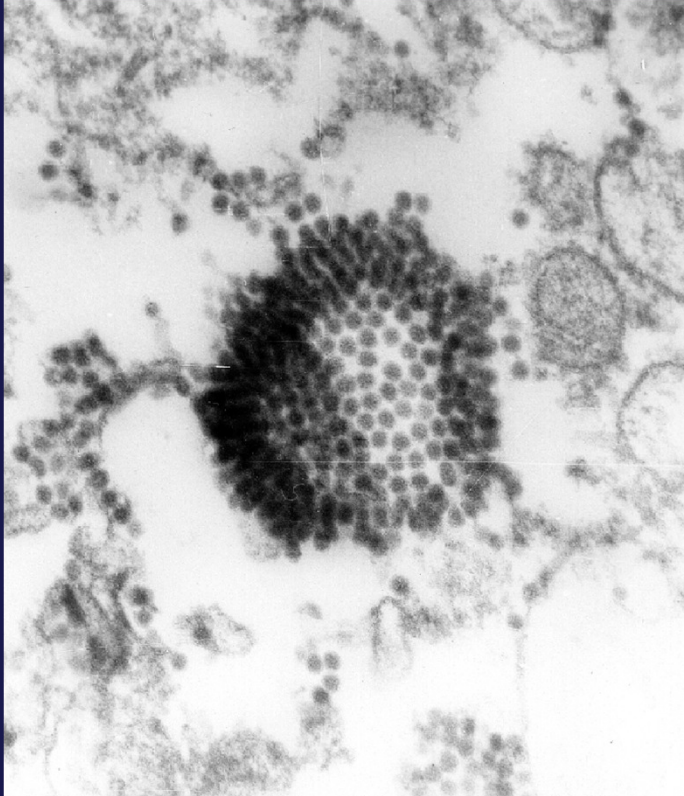
SINOPSIS DE LA PATOGENIA DE LOS VIRUS ONCOGÉNICOS HUMANOS

• <u>VIRUS</u>	<u>ONCOGENES</u>	<u>BLANCOS</u>	<u>CÁNCER</u>
• HPV	E5, E6, E7	p53, pRB	Cervix, vagina, etc
• MCPyV	LT, sT	pRB	Ca. Merkel
• HBV	HBx, HBsAg	p53, NFκB	Ca. hepatocelular
• HCV	NS3/4, NS5A/B	p53	Ca. Hepatocelular
• HHV8	vCiclina D, LANA	p53, pRB	Kaposi
• EBV	LMP1/2; EBNA 3C	NFκB, c-myc	Burkitt, Hodgkin, NF
• HTLV I	Tax, HB2	NFκB	Leuc./linfoma T

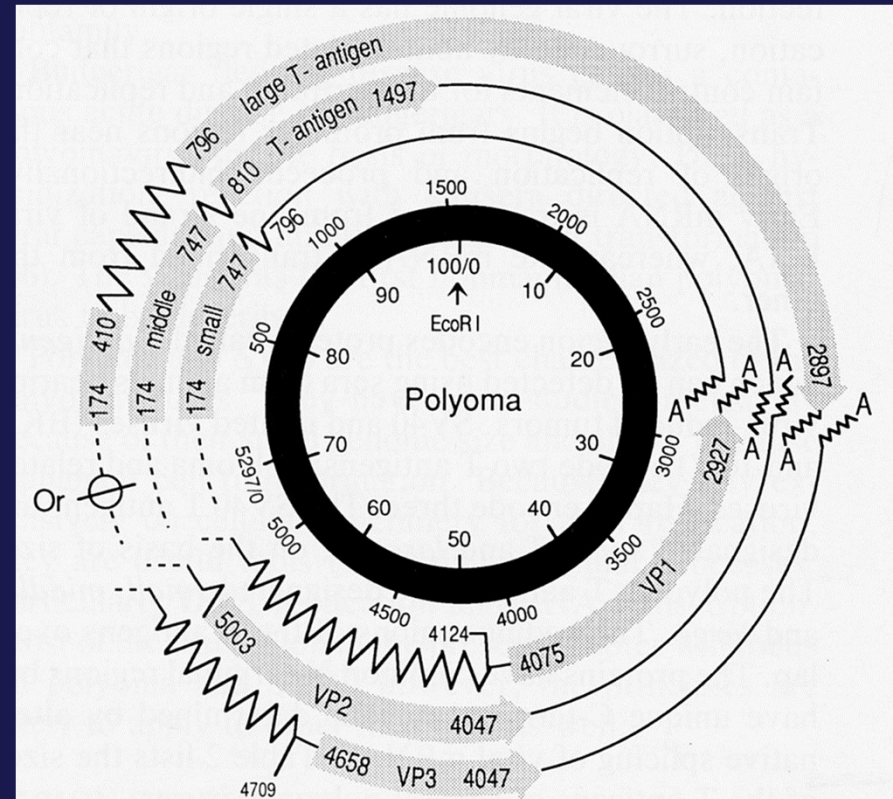
Modificado de Vescovo T et al. Front Cell Dev Biol 8:47 (2020)

EL VIRUS POLIOMA MURINO: UN MODELO EXPERIMENTAL

VIRUS POLIOMA

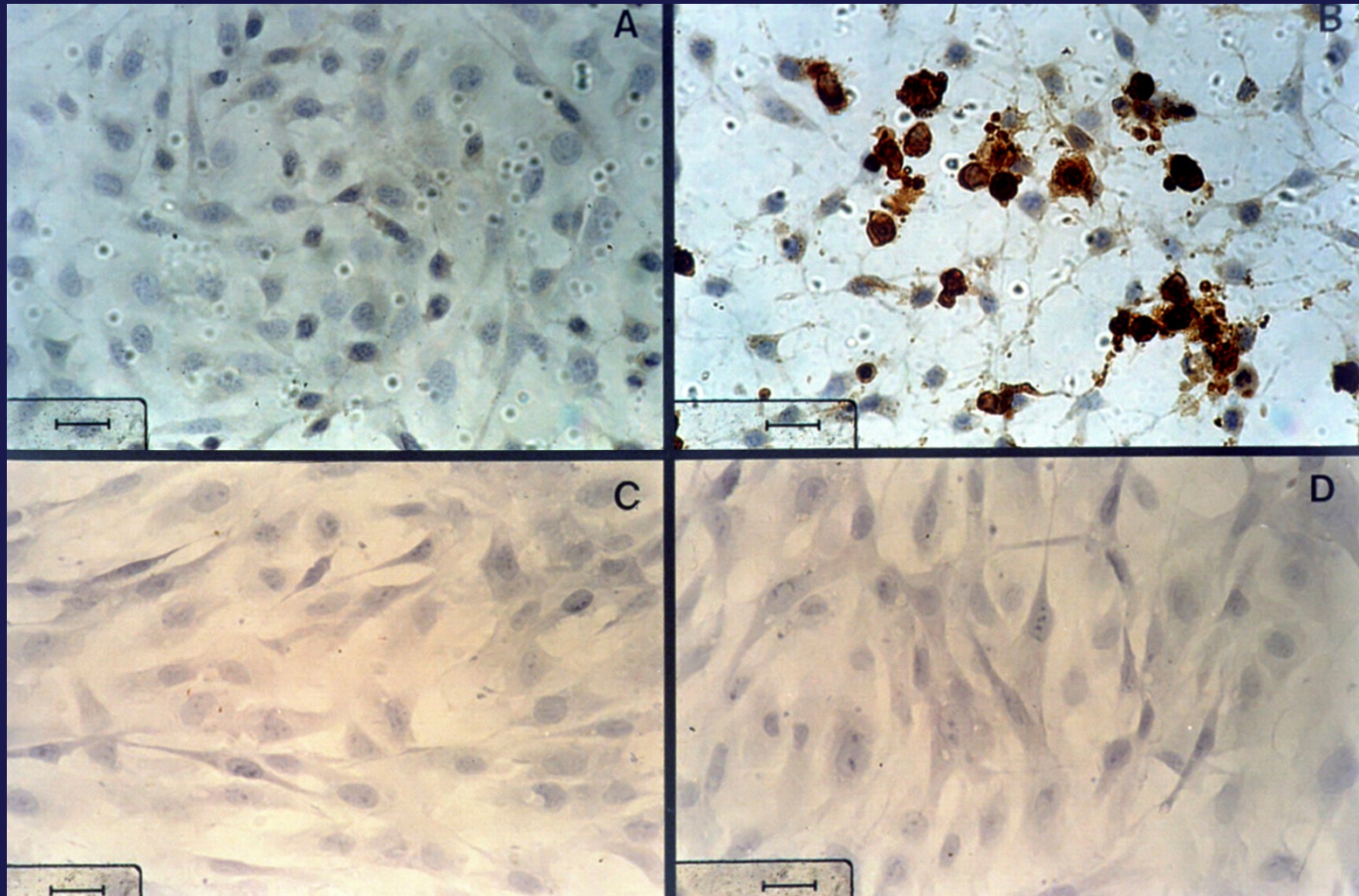


Sanjuan, N. et al. J.Virol. 2001

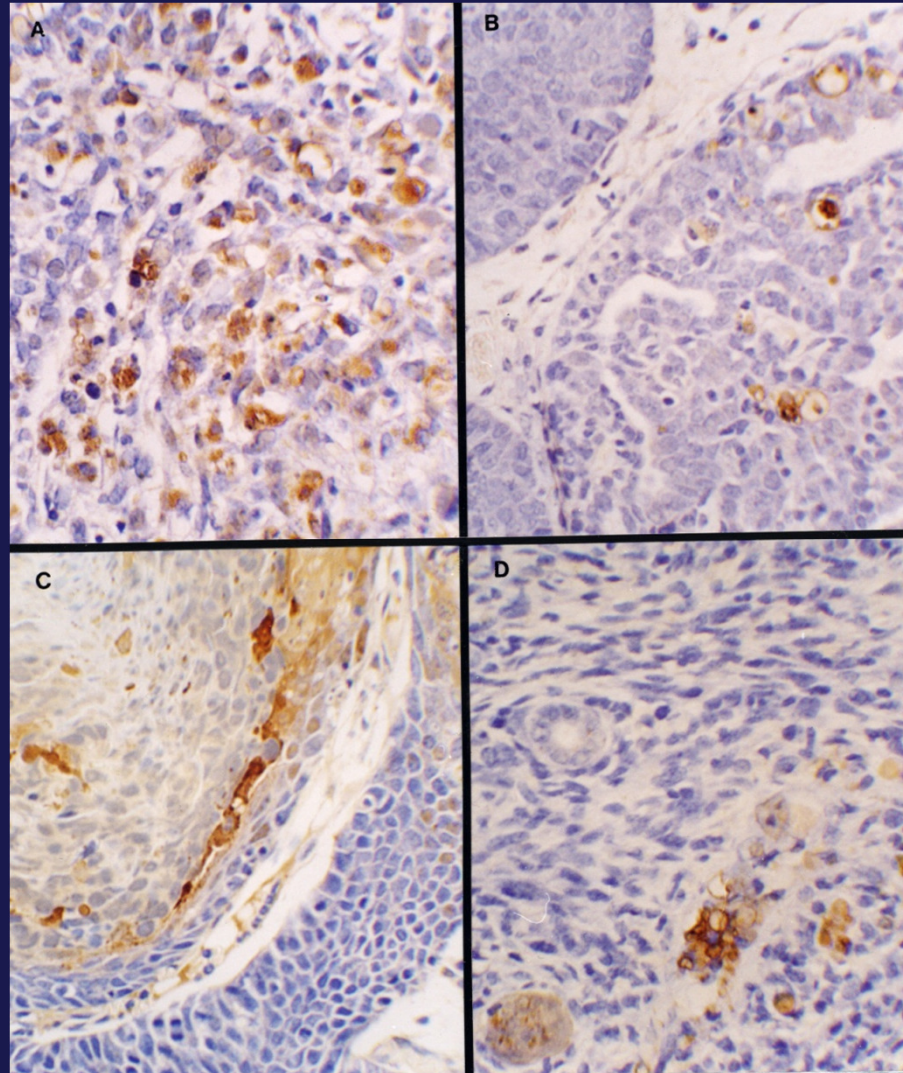


*Reproducido de Field's Virology. 3rd Ed. Lippincott.
2004*

POLIOMA: REPLICACIÓN Y TRANSFORMACIÓN

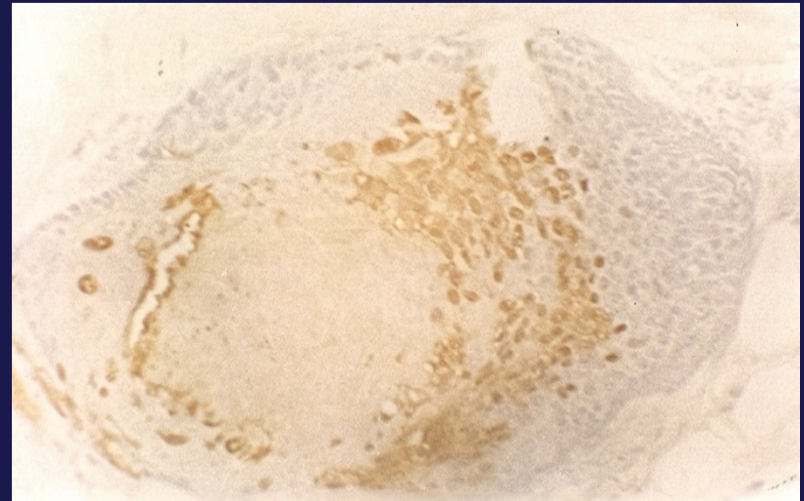
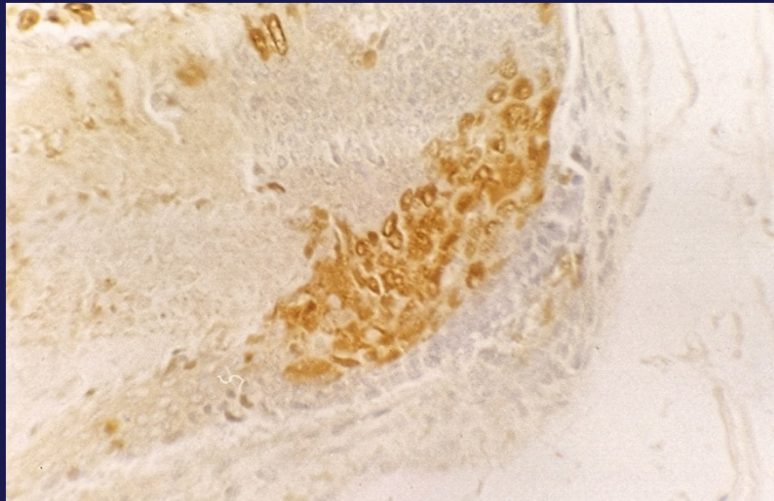
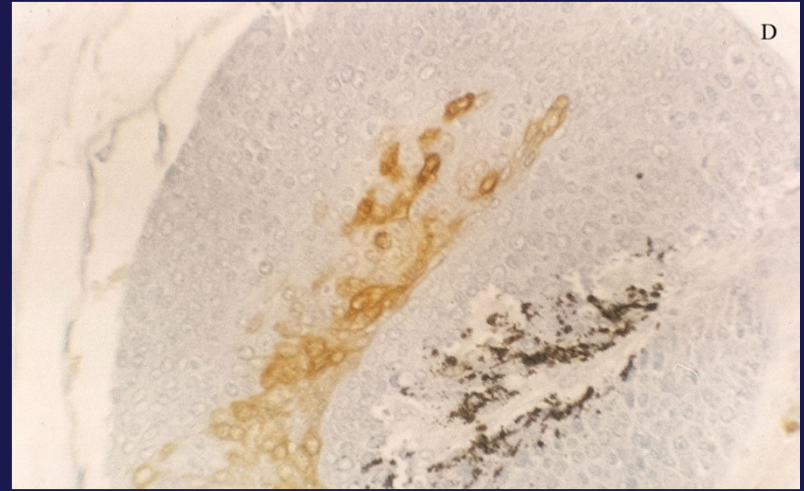
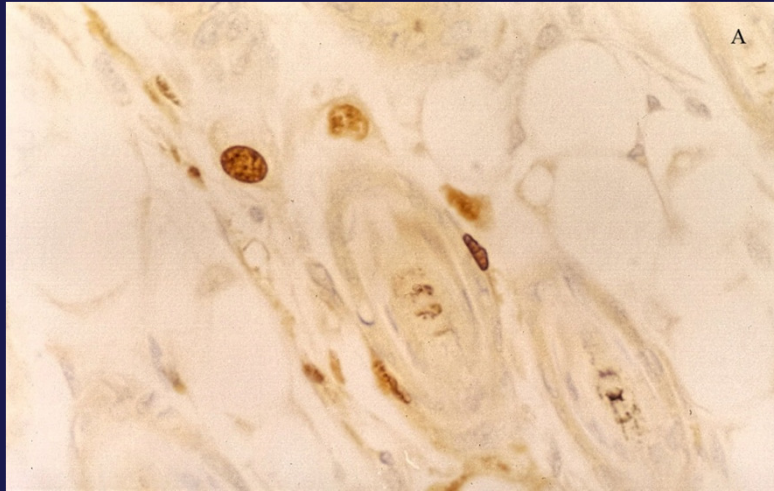


POLIOMA: VP-1 EN NEOPLASIAS



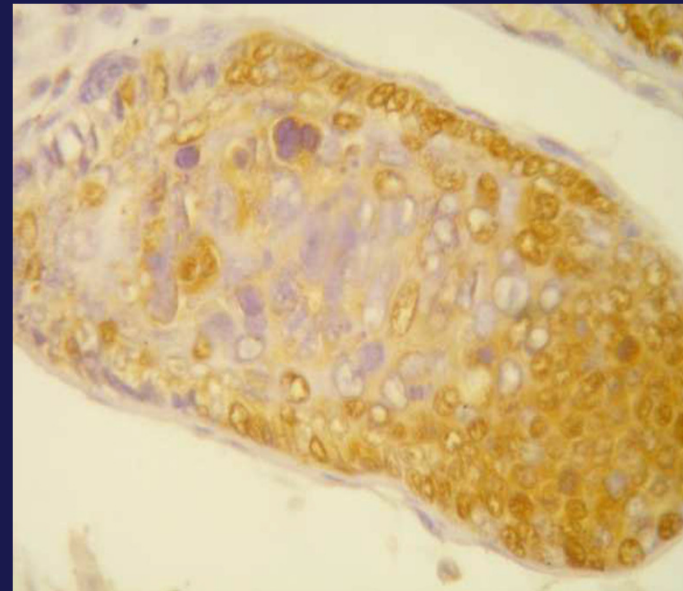
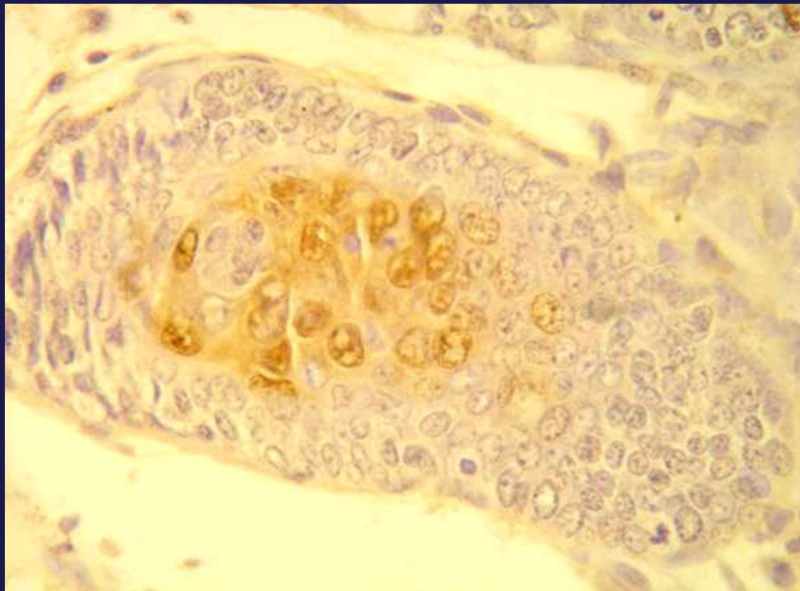
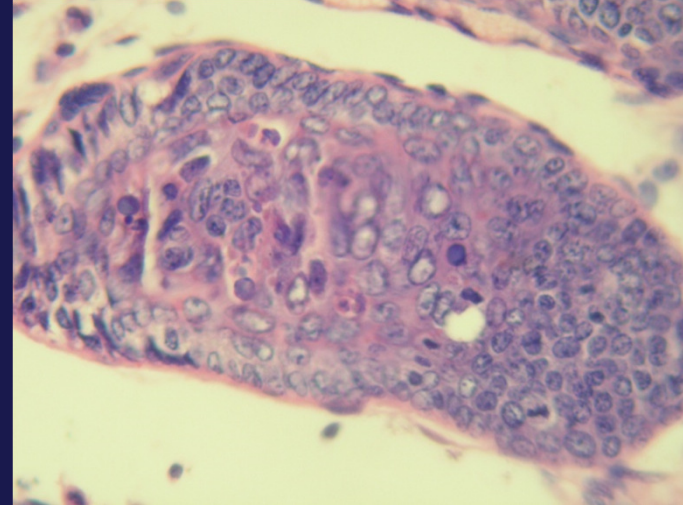
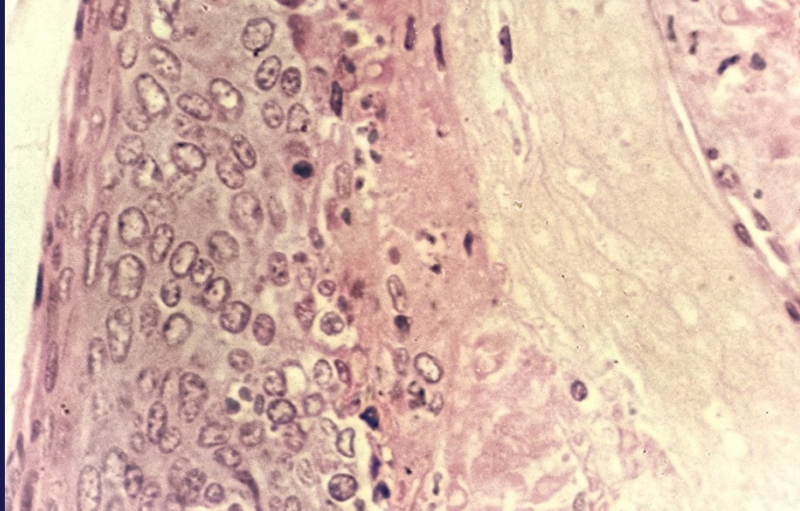
**DESDE LO EXPERIMENTAL A LO CLÍNICO: VIRUS
POLIOMA Y PILOMATRICOMAS**

INDUCCIÓN EXPERIMENTAL DE PILOMATRICOMAS



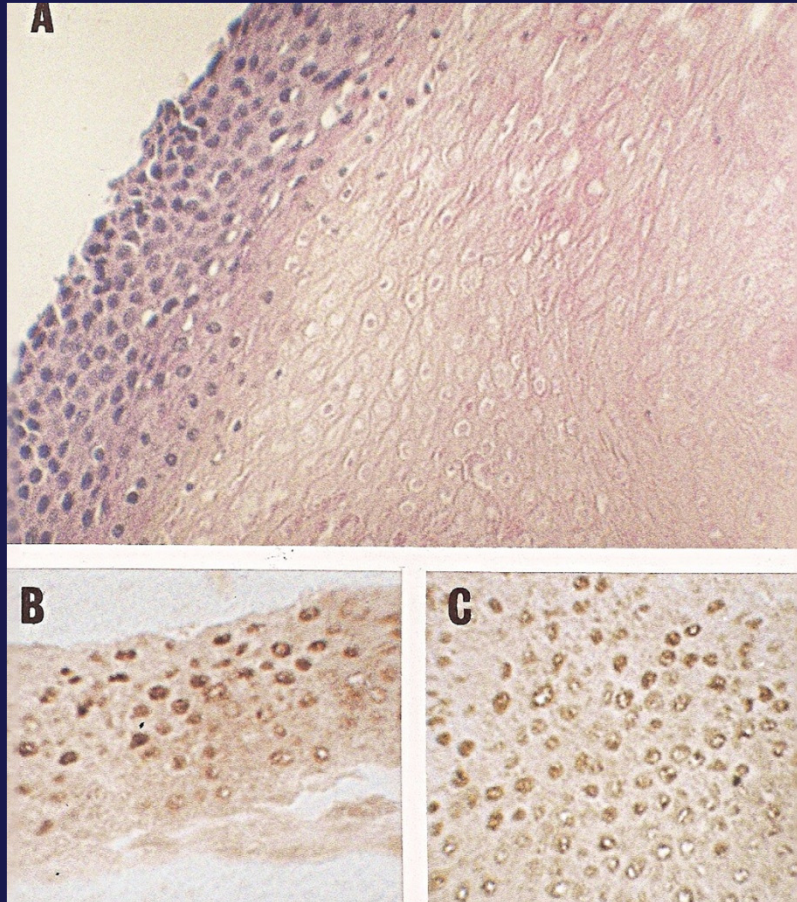
Símula, S & Sanjuan, N. APMIS 2012

INDUCCIÓN EXPERIMENTAL DE PILOMATRICOMAS



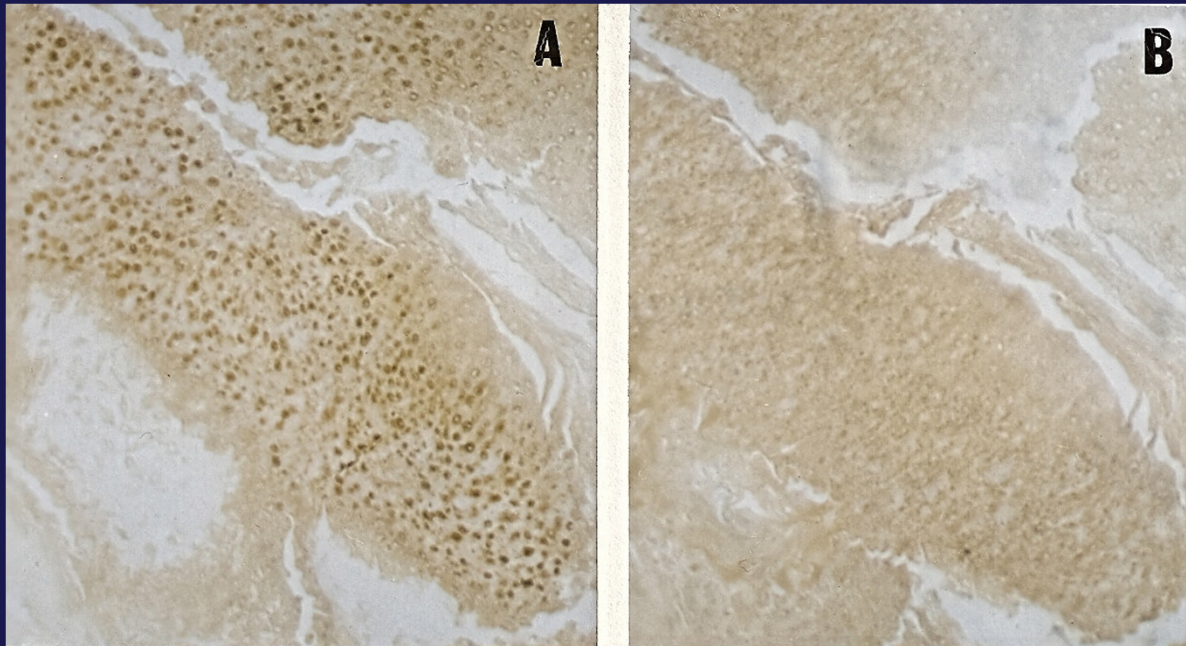
Símula, S & Sanjuan, N. APMIS 2012

VP-1 DE POLIOMA EN PILOMATRICOMAS HUMANOS



Sanjuan, N. et al. Medicina (Buenos Aires). 2010

VP-1 DE POLIOMA EN PILOMATRICOMAS HUMANOS



Sanjuan, N. et al. Medicina (Buenos Aires). 2010

CONCLUSIONES

- **LOS VIRUS ONCOGÉNICOS SON CO-FACTORES EN ALGUNAS NEOPLASIAS HUMANAS**
- **SON ÚTILES COMO MODELOS PARA EL ESTUDIO DE LA ONCOGÉNESIS**
- **TODOS LOS QUE CONTIENEN RNA SON RETROVIRUS, EXCEPTO EL HEPATITIS C**
- **LOS VIRUS ONCOGÉNICOS CON DNA PERTENECEN A FAMILIAS DISTINTAS**
- **EL PUNTO CENTRAL DE LA CARCINOGENESIS VIRAL ES LA RELACIÓN ENTRE LA REPLICACIÓN Y LA ONCOGÉNESIS**



COLABORADORES:

Dra. ANALÍA PORRÁS

Dr. JAVIER OTERO

Dra. PAOLA VILLÁN

Dra. SILVINA SÍMULA

Médica ANA APRILE

Médico JORDI TORRES

COLABORADORES EXTERNOS:

Prof. Dr. JOSÉ CASAS

**Prof. Dr. ALBERTO
WOSCOFF**

