

Artículo Original

HERPESVIRUS HUMANO 8 (HHV-8): UN NOVEDOSO AGENTE INFECCIOSO ONCOGÉNICO PARA LA ESPECIE HUMANA

¹GARCÍA G.A.

1. Experto genética, bioquímica, y biología celular y molecular humana. Experto farmacología y toxicología humana; cátedra de historia de la medicina, socioantropología médica y cultura médica - Fundación Universitaria Sanitas. Grupo de medicina translacional. - Instituto de Investigación. Fundación Universitaria Sanitas. Docente Laboratorio Inmunología Clínica - Facultad de Ciencias - Universidad Javeriana.

RESUMEN

El virus del Sarcoma de Kaposi (KSHV) / Herpesvirus humano 8 (HHV8) es un virus oncogénico asociado con el Sarcoma de Kaposi, varios tipos de desórdenes inmunoproliferativos, y potencialmente con otras enfermedades de variada naturaleza patogénica. Esta revisión pretende describir algunos rasgos genéticos, moleculares, epidemiológicos, históricos e infectológicos de este joven actor en la panorámica médica contemporánea.

Palabras clave: enfermedad de Castleman, enfermedades infecciosas, herpesvirus humano 8 (HHV8), linfoma, microbiología, Sarcoma de Kaposi (KS), Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), virología, virus del Sarcoma de Kaposi (KSHV).

HUMAN HERPESVIRUS-8 (HHV-8): A NEW INFECTIOUS AND ONCOGENIC AGENT FOR THE HUMAN SPECIE

ABSTRACT

The Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV)/ human herpesvirus 8 (HHV8) is the oncogenic virus associated with Kaposi's sarcoma(KS), several immunolymphoproliferative disorders, and potentially other diseases of varied pathogenic nature. This review aims to describe some genetic, molecular, epidemiological, historical and infectological traits of this young actor in the current medical overview.

Key words: Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), Castleman's disease, human herpesvirus 8 (HHV8), infectious disease, infectology, Kaposi's Sarcoma (KS), Kaposi's Sarcoma Herpesvirus (KSHV), lymphoma, microbiology, virology.

*Correspondencia: gregalfgm@gmail.com
Fecha de recepción: 14 de octubre de 2010 - Fecha de aceptación: 18 de julio de 2011

INTRODUCCIÓN

Hoy se estima que variablemente entre un 10-15% del total de los cánceres en la especie humana son causado por virus, y la estadística muestra que en ese porcentaje sobresalen como agentes causales el virus del Epstein-Barr (EBV), el virus de la hepatitis B (HBV), el virus de la hepatitis C (HCV), algunos de los ~120 tipos humanos del virus del papiloma humano (HPV) (serotipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 66; cronológicamente hasta 2002), el retrovirus linfotrópico T humano-1 (HTLV-1) y un nuevo agente denominado como el virus del Sarcoma de Kaposi (KSHV). El KSHV ha sido clasificado como el tipo 8 de los herpesvirus humano (HHV8). Teóricamente hablando, y apoyándose en un cuerpo de investigación importante, es probable que hacia futuro se encuentre que el porcentaje mencionado suba ostensiblemente. La lista de causalidad virus-cáncer cada vez crece más (1).

UN NUEVO AGENTE VIRAL ONCÓGENO

En 1994, la viróloga y patóloga taiwanesa norteamericana Yuan Chang, y su esposo el virólogo y epidemiólogo norteamericano Patrick S. Moore (Ver fotografía 1), junto con un

Fotografía 1. Los científicos descubridores del HHV8, los esposos Yuan Chang y Patrick S. Moore. Fotografías tomadas de referencia 3.

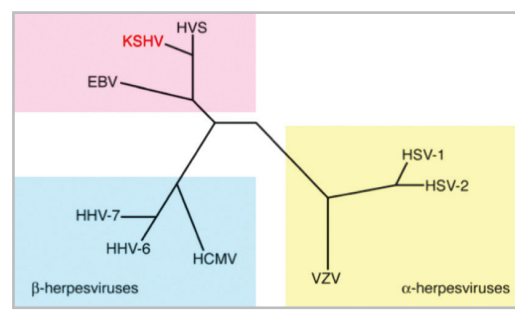


grupo de investigación de *Department of Pathology, College of Physicians and Surgeons, Columbia University* (New York, NY) tuvieron el primer indicio molecular de la existencia de este virus (2). Esto fue antes de que se desarrollaran las pruebas serológicas y el cultivo viral del HHV8. Para tal finalidad aplicaron lo que en su momento era una novedosa técnica basada sobre una modificación de la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) "Análisis Diferencial Representacional", por medio del cual identificaron fragmentos de Ácido Desoxiribonucleico (ADN) de este virus a partir

de muestras biológicas del Sarcoma de Kaposi, pero con el parangón que con la misma no se detecta fragmento en tejido normal. La pareja Moore-Chang son, activos investigadores, actualmente vinculados a *Chang-Moore Laboratory, Molecular Virology Program, University of Pittsburgh Cancer Institute* (Pittsburgh, PA) (3), y es de trascendental importancia mencionar que fuera de su presente investigación de punta con el HHV8, también participaron en el descubrimiento en el 2008, de un virus del tipo polioma, que se ha connotado como el potencial agente infeccioso etiológico del carcinoma de células de Merckel (CCM), neoplasia maligna poco frecuente, para algunos autores de carácter letal, que se origina en las células neuroendocrinas epidérmicas que se nombran con el epónimo. Dado que la positividad para la infección por el virus es en promedio en el 80% de las lesiones del CCM, se habla entonces de lesiones CCM positivo y negativo para el poliomavirus (4, 5, 6).

El KSHV o HHV8 es taxonómicamente clasificado y nombrado dentro del género *Rhadinovirus* de la subfamilia *Gammaherpesvirinae*, y es un herpesvirus oncogénico linfotrópico gamma-2. Por comparación genómica, se demuestra homología con el gamma-1-herpesvirus conocido como EBV, y con el gamma-2-*Herpesvirus saimiri* (HSV) (Ver figura 1). HSV es un patógeno para primates del nuevo mundo. HHV8 es el único Rhadinovirus que se ha detectado infecta la especie humana. Los herpesvirus tienen en común que son virus de ADN de doble cadena (dsADN) lineal y como rasgo peculiar; ellos presentan en sus genomas genes que son similares a los genes del genoma de los animales vertebrados, y se cree que este fenómeno demuestra la co-evolución del virus y las células, lo cual les ha permitido ir hurtando(o

Figura 1. Arbol evolutivo de los herpesvirus. Ver texto. Tomado sin modificar de: Ganem D. KSHV and the pathogenesis of Kaposi sarcoma: listening to human biology and medicine. *J Clin Invest* 2010;120:939-949.



pirateado) genes desde las células huésped durante millones de años. Precisamente este hecho del hurto de genes explica por qué razón los herpesvirus cuando infectan células, expresan estos genes y generan un verdadero caos de control en la célula huésped. Otra peculiaridad de estos virus es que hacen latencia (7).

HHV8 EL NOVEDOSO AGENTE ETIOLÓGICO DE VARIAS NEOPLASIAS HUMANAS

Con peso científico se ha definido al HHV8 como un agente infeccioso y patógeno para la especie humana, el cual puede tener una primoinfección asintomática o similar al cuadro agudo de la mononucleosis infecciosa (7,8). El agente etiológico de 5 entidades nosológicas neoplásicas (4 inmunohematológicas y 1 no inmunohematológica), y existe controversialidad con respecto a 2 trastornos inmunohematológicos neoplásicos más. En las cinco entidades plenamente definidas es sugerente que la inmunosupresión de cualquier origen (ejm.: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida por Virus de la Inmunodeficiencia Humana-HIV-SIDA-, enfermedad renal, inmunosupresión medicamentosa por trasplante), es quien podría desencadenar el fenotipo infeccioso viral (7, 8, 9). Estas entidades son:

- **Sarcoma de Kaposi (SK)**, una lesión neoplásica (se interroga y titula como pseudo-neoplásica o semineoplásica) aún controversial en su historia natural, con angiogénesis importante y fuerte compromiso inflamatorio lesional, tanto así que se ha propuesto la hipótesis de que es una lesión inflamatoria reactiva. Esta entidad patológica fue descrita inicialmente en 1872, en Vienna (Austria) por un dermatólogo húngaro, el doctor Moricz Kaposi (19). Hoy se han podido determinar cuatro variedades: variedad clásica (también denominada crónica o europea) en personas de origen judío Ashkenazi u origen mediterráneo, variedad endémica africana (predomina en la etnia Bantú), epidémico asociado a HIV-SIDA, y la variedad iatrogénica en regímenes de inmunosupresores. Con seguridad la variante que descubrió y describió inicialmente Kaposi, es la clásica. Los avances científicos demuestran que la infección con el virus es necesaria pero no suficiente en las variedades epidémica asociada a HIV-SIDA y la variedad iatrogénica, aunque la seropositividad para HHV8 es aproximadamente y variablemente entre el 90-100% de los individuos con SK. En el caso de la variedad ligada a HIV-SIDA, es esencial el papel connotado de la proteína

ta, la cual promueve el rol patogénico y el fenotipo de la enfermedad. También ha sido descubierta la mayor asociación del virus y el SK, en hombres que tienen sexo con hombres, que tienen un alto número de parejas sexuales, que tienen historia de enfermedades de transmisión sexual, y que usan drogas lúdicas del tipo amil-nitratos. También ha sido notada la exposición al hierro de origen volcánico y las variedades clásica y endémica (11,12).

- **Linfoma de células B primario de efusión pleural** (del inglés *-B-cell primary effusion lymphoma-PEL-*) o también denominado Linfoma B basado en las cavidades corporales (del inglés *-body cavity-based B-cell lymphoma-BCBL-*) (7,8,9). Las variedades de este tipo de linfoma puede incluir la variedad PEL sin masas, linfoma sin efusión pleural y linfoma con efusión pleural. Hasta en el 90% de los casos hay coinfección con EBV. Histopatológicamente tiende a ser de morfología plasmocítica y/o anaplásica (13,14,15,16,17). Esta fue el primer trastorno linfoproliferativo donde se detectó el virus, y este descubrimiento estuvo bajo la tutela de Ethel Cesarman en *Department of Pathology, New York Hospital-Cornell Medical Center*, con la colaboración de los doctores Chang y Moore (18).
- **Enfermedad de Castleman** (también denominada hiperplasia angiofolicular ganglionar o hiperplasia ganglionar gigante). La Enfermedad de Castleman, descrita en 1956 por el patólogo norteamericano Benjamín Castleman (19), es un trastorno que cubre posiblemente cuatro entidades fenotípicas distintas que forman parte de una misma entidad. Las variantes son: unicéntrica (lesión solitaria) hialina-vascular, de células plasmáticas, la variedad plasmoblástica asociada a HHV8 y una cuarta que difiera en sus características clínico-patológicas de las tres anteriores. Puede ser asintomática en la forma unicéntrica (frecuentemente mediastinal) hialina-vascular, o en la forma multicéntrica (como en HHV8) puede cursar con un cuadro clínico de síndrome constitucional con adenomegalias francas. De tal forma que la variante plasmoblástica, célula precursora de la célula plasmática, identifica el estadio que neoplasifica el virus (14,15,16,17,20,21,22).
- **Linfoma plasmoblástico** que se genera en lesiones previas de enfermedad de Castleman HHV8 (+)(14,15,16,17,20, 21,22).

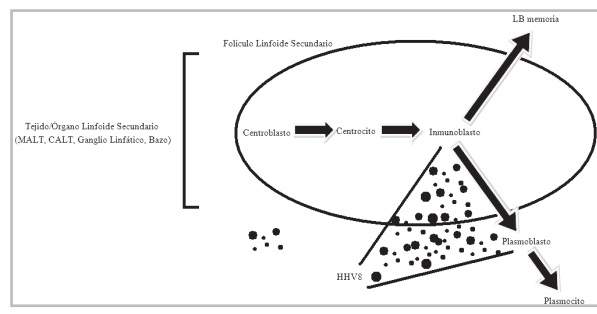
- **Desorden linfoproliferativo germinotrópico**, que es una variedad plasmablástica de trastorno proliferativo en pacientes HIV (-) y donde hay coinfección celular por HHV8 y EBV(13,14,15,16,17,23,24).
- Otras neoplasias donde es dubitativo y controversial su rol oncogénico son el mieloma múltiple y el linfoma angioinmunoblástico (13,14,15,16,17,25,26).

Se puede concluir a partir de lo mencionado que el HHV8 tiene un tropismo patogénico transformante predominantemente hacia células de linaje vascular-endotelial y hacia los linfocitos B en sus estadios diferenciativos hacia plasmocito(células plasmáticas, células productoras de inmunoglobulinas o anticuerpos), aunque hay múltiples tipos celulares que son blanco(células epiteliales, células endoteliales, células de linaje monocito-macrófago, linfocitos). Recordemos que cuando un linfocito B se activa por su antígeno específico, genera un clon de células, de las cuales el 95% es células plasmáticas y un 5% células de memoria, y este proceso sucede a plenitud en tejidos y órganos linfoides secundarios, como los tejidos linfoides asociados a mucosa (MALT), el tejido linfoide asociado a piel (CALT-del inglés *-Cutis-associated-lymphoid tissue-*) ganglios linfáticos, dentro de las estructuras histológicas llamadas folículos linfoides secundarios. En la figura 2 se muestra el proceso diferenciativo clonal de los linfocitos B hacia células plasmáticas y los estadios que son blancos de la infección HHV8.

En relación a la histogénesis del SK, aún no hay un norte claro, porque las células transformadas, descritas como “*spindle-cells (células en huso, o ahusadas)*” presentan ras-

Figura 2. Rol de HHV8 en la oncogénesis del proceso diferenciativo del linaje de la célula plasmática. El virus tiene tropismo por las células en estadio diferenciativo inmunoblasto-plasmoblasto, y de ahí se derivan los cuadros inmunolinfoproliferativos descritos. Ver texto.

Fuente: figura original.



gos quiméricos (en microscopía óptica y electrónica, al igual que en el estudio marcadores de inmuno-histo-cito-química) de diversos tipos celulares, predominantemente endotelial, pero también de células musculares lisas, macrófagos y células dendríticas.

Así mismo, hay estudios defendiendo la postura de origen endotelial linfática y otros por transdiferenciación de células de origen endotelial sanguínea. Otros investigadores postulan la posibilidad que las células infectadas y transformadas sean células madre mesenquimales tisulares y/o de origen en médula ósea. Se debe concluir que probablemente la infección del HHV8 y la presencia de otros factores causales (inflamación reactiva lesional), transforman por reprogramación genética y epigenética a las células diana, y entonces esto precisaría estas anomalías observadas (11,12,27,28,29).

INTERACCIÓN DEL HHV8 CON LA MEMBRANA CELULAR DE LAS CÉLULAS DIANA

El tropismo celular es garantizado por la interacción del HHV8 con proteinglicanos (PG) de membrana celular (mPG), ricos en glicosaminoglicanos (GAG) del tipo heparán-sulfato (HS) y en ciertas células también colabora la proteína membranar DC-SIGN (del inglés *-Dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule3 (ICAM-3)-grabbing nonintegrin-*), y su posterior endocitosis se da tras el anclaje del virus a integrinas (dímeros $\alpha 3\beta 1$, $\alpha V\beta 3$, $\alpha V\beta 5$) y la proteína membranar CD98 (también denominado antígeno 4F2 o MDU1, y corresponde a un transportador membranar -SLC3A2-) de la plasmalema (Ver figura 3) (7,30,31,32,33).

POSIBLES ENFERMEDADES DONDE SE INTERROGA EL PROTAGONISMO DE HHV8

El HHV8 también ha sido interrogadamente asociado en forma causal y/o como sobreinfección particular y/o como modificador de la historia natural en otras entidades tales como: Pénfigo, Penfigoide Bulloso, lesiones neoplásicas linfomatosas de glándulas salivares, sarcoidosis, linfadenitis necrotizante histiocítica de Kikuchi, la enfermedad pulmonar intersticial granulomatosa-linfocítica (del inglés *-Granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease-GLILD-*), hipertensión pulmonar primaria, en un subtipo de diabetes tipo 2 denominada prona a cetosis, y como uno de los agentes causales del síndrome linfocitosis hemofagocítico (34, 35,36,37,38).

ALGUNAS CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DEL HHV8

Del HHV8 por medio de estudios de análisis de secuenciación comparando el gen ORF-K1, se reconocen actualmente varios subtipos moleculares, cuya distribución mundial varía geográfica y étnicamente. Los subtipos A y C son prevalentes en Europa, países mediterráneos, noroccidente de la república China y sur de la región siberiana; el subtipo B prevalece en el África sub-sahariana; el subtipo D en Japón y Oceanía; el subtipo E en nativos americanos incluyendo los amerindios; el subtipo F en Uganda y el subtipo Z en Zambia. Anterior a la epidemia del HIV, SK ocurrió relativamente frecuente en Uganda y Camerún, pero no en otros países africanos como Botswana y Gambia, a pesar de que la infección es un hecho común a estos cuatro países.

Las tasas de prevalencia son bastante variables, es así que la región del África sub-sahariana tiene hasta un 50% de seroprevalencia, 10% ha sido observada en la región Mediterránea (con excepciones como Italia donde llega al 30%), en Estados Unidos y en el norte europeo la seroprevalencia es del 5%, y en el Japón es del 0.2%. En Estados Unidos de esa seroprevalencia del 5% hay que anotar que 15-20% son HIV1 (-) y un ~40% son HIV1 (+), predominando en esta última cifra hombres que tienen sexo con hombres. Algunos investigadores mirando estas tasas estadísticas postulan el rol comensal del HHV8 en la especie humana (7,8,39).

ALGUNAS CARACTERÍSTICAS MOLECULARES Y VIROLÓGICAS DEL HHV8

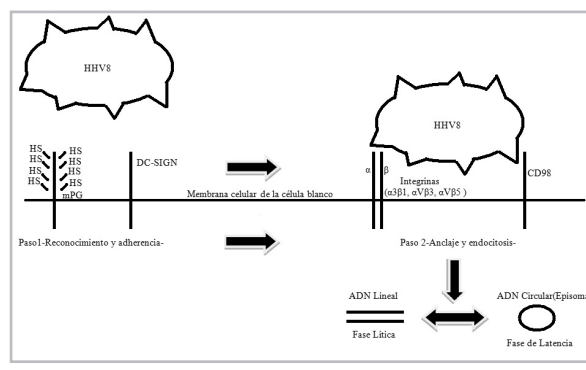
El virus posee un genoma con 86 genes y se ha estimado que al menos ~20 de ellos codifican proteínas homólogas a las células huésped, es decir proteínas parcialmente similares, muchas de ellas con funciones inmunomodulatorias, que favorecen y explican su patogenicidad (Ver figura 4). Estas proteínas pueden clasificarse en: proteínas que modulan las citoquinas y sus receptores (vIRF-1, vIRF-2, vIRF-3/LANA2, vIRF-4, ORF45, RTA, vIL6, vCCL-1, vCCL-2, vCCL-3, vGPCR, Kaposin B), proteínas que modulan la apoptosis (vFLIP, vBcl2, vIAP), proteínas que regulan el complemento sérico (KCP) y proteínas que disregulan el contacto célula-célula (MIR1, MIR2, K1, K15).

Estas proteínas se expresan diferencialmente entre la fase lítica y la fase de latencia, así se tiene que los 4 genes básicos para latencia son LANA1 (del inglés *-latency-asso-*

ciated nuclear antigen 1-), vCiclinaD, vFLIP y Kaposin B (30,31,32,33,40,41).

El cómo estos genes de origen viral homólogos a los genes celulares, producen exactamente paso a paso las enfermedades derivadas de la infección por HHV8, aún es un rompecabezas complejo y difícil, pero hay pistas. Así por ejemplo, normalmente la citoquina denominada interleuquina-6 (IL6) es un factor de crecimiento y regulación del proceso de diferenciación de los plasmocitos y es también un factor angiogénico. El HHV8 posee un gen en su versión viral que es similar a la IL6, por lo cual se nombra como vIL6 (*v-viral-*), y se puede entonces analizar la siguiente situación y el escenario resultante. En las lesiones hísticas donde las células son infectadas por el virus, hay elevada producción de vIL6 que mimifica (del inglés *-mimicry-*) a la IL6 celular, es decir, funciona como un factor de crecimiento que promueve los procesos inmunoproliferativos y endotelioproliferativos. Y las asociaciones pueden resultar mucho más complejas e interesantes, puesto que si hay genes virales como los vIRF que regulan negativamente el papel antiviral de las citoquinas llamadas Interferones (IFN); genes virales como los vCCL que son similares a mediadores de comunicación celular del sistema inmune conocidas como quemoquinas, los cuales promocionan fisiológicamente procesos inflamatorios y proangiogénicos; genes virales anti-apoptóticos; y genes como la vCiclina D que es homóloga a la Ciclina D celular, y su expresión induce cambios en el ciclo celular de la célula infectada, en este caso facultando el proceso de latencia. El resultado de este reprogramamiento genético es per se transformación y neoplasia, sin contar con los otros tantos genes de funciones disímiles, pues se concluye como el HHV8

Figura 3. Tropismo celular del HHV8, receptores en superficie celular y fases virales de la infección. Ver texto. Fuente: figura original.

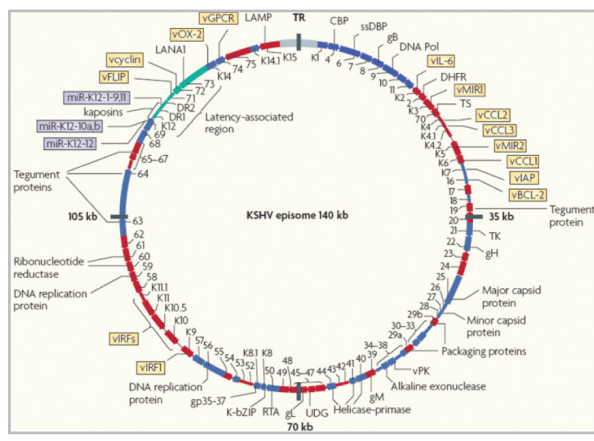


puede ser un inductor de transformación celular, de inmortalización celular, de bloqueo inmunológico anti-infeccioso anti-viral, y proinflamatorio lesional. Hay evidencias que demuestran convincentemente el papel de la inflamación en la oncogénesis, y esto ha sido estudiado y se postula como factor clave patogénico en el SK (30,31,32,33,40,41).

Al igual que todos los herpesvirus, el HHV8 tiene un ciclo de vida bimodal, una fase lítica y una fase latente. En la fase lítica, el virus está en su forma linear, es prototípica la replicación viral y hay una alta expresión de genes. Durante la fase de latencia, la expresión génica es baja y limitada, el genoma viral está en forma circular (episomas), los cuales se replican con la división celular y pasan a las células hijas. Una célula en promedio presenta entre 10-50 episomas (Ver figura 3). El comportamiento de fase lítica es alto en la enfermedad de Castleman, intermedio en el PEL y bajo en SK. La fase lítica es directamente proporcional a la carga viral detectable. Lo anterior es de vital importancia cuando se ha encontrado que el rol oncogénico depende en mucho de la activación y expresión de genes de fase lítica, y esto se explica en la medida en que a partir de unas pocas células neoplásicas infectadas (se estima $\sim 1\%$) la reproducción lítica del virus promueve la diseminación viral, y por otra parte el virus tiene un mecanismo que durante la fase lítica expresa genes pro-inflamatorios, promotores de proliferación y proangiogénicos, que impulsan su rol pro-oncogénico (7,8,31).

Figura 4. Episoma genético del virus HHV8. Tan pronto como el virus infecta las células, se circulariza en una molécula de ADN de doble cadena, la cual no se integra al genoma nuclear de la célula hospedero, sino que existe como una información extracromosómica, llamada por su origen como episoma.

Tomado sin modificar de: referencia 12.



GENÉTICA Y EPIGENÉTICA HUMANA DEL HHV8

La investigación en el área inmunogenética refleja que hay ciertos tipos de moléculas de histocompatibilidad (HLA) que se asocian a protección o susceptibilidad a la infección por HHV8 y el riesgo de desarrollar SK, y hay hallazgos positivos e igualmente se interroga sobre el rol de polimorfismos génicos en genes no-HLA (ejm.: IL6, FCGR3A/CD16...) en casos de susceptibilidad familiar o no familiar, a la infección (42,43,44,45,46,47,48). En personas con una rara entidad inmunológica de patrón autosómico recesivo, que cursa con inmunodeficiencia, hipotonía muscular, displasia ectodérmica anhidrótica, autoinmunidad y desarrollo de trastornos linfoproliferativos, y donde el gen defectuoso es STIM1 (del inglés *-stromal interaction molecule-*), se ha descrito una particular propensión a cuadros fatales de SK (49).

Finalmente, también se está comenzado a estudiar la relación de la epigenética con el HHV8. La epigenética es un nuevo campo de investigación, que estudia como agentes extragenéticos (ejm.: ambiente, infecciones) modifican el ADN sin modificar su secuencia nucleotídica, lo que altera la estructura de la cromatina, definiendo diversidad fenotípica. Las modificaciones epigenéticas del ADN (ejm.: metilación/demetilación de los promotores de genes) y de las proteínas unidas al ADN (sobretudo histonas), producen cambios en la expresión de genes (activación de proto-oncogenes, inactivación de genes supresores tumorales), y por lo tanto, fenotipos diferenciales, como lo es el fenotipo proliferativo, invasivo y pro-oncogénico de células neoplásicas (50). Estas son áreas activas de investigación, que podrían mostrar resultados disímiles al comparar diversos grupos humanos por múltiples motivos, y en parte por la diversidad humana en sí, la diversidad molecular del HHV y la diversidad de factores ambientales modulando la epigenética individual.

MECANISMO DE TRANSMISIÓN

Su transmisión parece ser predominantemente por saliva, al igual que el herpesvirus humano tipo 1 (HSV-1), EBV, el citomegalovirus (CMV) y HHV-6. La transmisión por saliva se explica en parte a que uno de los principales sitios de replicación viral son las células epiteliales orofaríngeas. También se ha encontrado su transmisión sexual predominantemente de tipo homosexual y es aún controvertida y no clara su transmisión heterosexual, hay reportes de caso de transmisión por trasplante de órganos sólidos desde recipientes HHV8 (+), su transmisión vertical madre-hijo es

rara, pero está reportada, y su transmisión por la picadura-succión por insectos es controversial. También está reportada su transmisión transfusional, pero es incierta la magnitud, por la falta de control y la ausencia generalizada de pruebas de test diagnóstico en bancos de sangre (7,8,51,52).

CONCLUSIONES

El HHV8 es un agente infeccioso pro-oncogénico herpesviral que se dio a conocer ampliamente tras la epidemia de HIV-SIDA y la era del desarrollo de potentes inmunosupresores para medicación de enfermedades autoinmunes sistémicas y en medicina de trasplante. El conocimiento de su biología y patobiología aún es inicial, pero ha generado un amplio cuerpo de información que está permitiendo entender mucho mejor diversos procesos relacionados con la génesis del cáncer en la especie humana. La investigación a futuro en este campo ofrecerá un mayor entendimiento del virus, de su comportamiento epidemiológico e infectológico, de su potencial rol como comensal humano, y aclarará su

protagonismo en las enfermedades donde se conoce su rol causal definitivo, y en las otras entidades nosológicas donde se interroga su papel patobiológico.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

GAGM realizó la búsqueda y lectura crítica, al igual que la selección y creación de figuras y gráficos para el presente manuscrito académico de revisión y actualización.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la colaboración de Giovanni Jácome Ramírez, estudiante de X Semestre de la Facultad de Medicina, Fundación Universitaria Sanitas por su valiosa contribución en la diagramación y concepto gráfico de este artículo.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

No declarados. El autor manifiesta que no existe ningún(os) conflicto(s) de interés(es) en lo expuesto en este escrito académico.

BIBLIOGRAFÍA

- Kalland KH, Ke XS, Øyan AM. Tumour virology—history, status and future challenges. *APMIS* 2009;117:382-99.
- Chang Y, Cesarman E, Pessin MS et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994;266:1865-1869.
- Chang-Moore Laboratory [base de datos en Internet]. Pittsburgh, PA(USA): Cancer Virology Program. University of Pittsburgh Cancer Institute. [fecha de acceso 12 de octubre del 2010]. Disponible en: <http://www.tumovirology.pitt.edu/index.html>
- Feng H, Shuda M, Chang Y et al. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science* 2008;319:1096-100.
- Gandhi RK, Rosenberg AS, Somach SC. Merkel cell polyomavirus: an update. *J Cutan Pathol*. 2009;36:1327-9.
- Rockville Merkel Cell Carcinoma Group. Merkel cell carcinoma: recent progress and current priorities on etiology, pathogenesis, and clinical management. *J Clin Oncol* 2009;27:4021-6.
- Kriple DM, Griffin DE, Lamb RA et al(Editors). *Fields's Virology*. 5th ed. Philadelphia, PA(USA): Lippincott Williams&Wilkins(a Wolters Kluwer Business); 2007.
- Mandell G, Bennett JE, Dolin R(Editors). *Mandell's Principles and practice of infectious diseases*. 7th ed. Philadelphia, PA(USA): Churchill Livingstone & Elsevier; 2010.
- Sunil M, Reid E, Lechowicz MJ. Update on HHV-8-Associated Malignancies. *Curr Infect Dis Rep* 2010;12:147-154.
- Kaposi M. Idiopathisches multiples Pigmentsarkom der Haut. *Archiv für Dermatologie und Syphilis*. 1872;4:265-72.
- Burns T, Breathnach S, Cox N et al(Editors). *Rook's Textbook of Dermatology*. 8th ed. Chichester, West Sussex(UK): Wiley-Blackwell(a John Wiley & Sons, Ltd., Publication); 2010.
- Mesri EA, Cesarman E, Boshoff C. Kaposi's sarcoma and its associated herpesvirus. *Nat Rev Cancer* 2010;10:707-19.
- Foerster J, Rogers GM, Paraskeva F et al(Editors). *Wintrobe's Clinical Hematology*. 12th ed. Philadelphia, PA(USA): Wolters Kluwer-Lippincott, and Williams & Wilkins; 2008.
- Ansell SM(Editor). *Rare Hematological Malignancies*. Rosen ST(Editor Series). *Cancer Treatment and Research*. 1th ed. New York, NY(USA): Springer Science+Business Media, LLC; 2008.
- Crisan D(Editor). *Hematopathology-Genomic Mechanisms of Neoplastic Diseases-*. Coleman WB, Tsongalis GJ(Editors Series). *Molecular and Translational Medicine Series*. 1th ed. New York, NY(USA): Humana Press(Division of Springer Science+Business Media, LLC); 2010.
- Dunphy CH(Editor). *Molecular Pathology of Hematolymphoid Diseases*. Cagle PT(Editor Series). *Molecular Pathology Library Series*. 1th ed. New York, NY(USA): Springer Science+Business Media, LLC; 2010.
- Kaushansky K, Lichtman M, Beutler E et al(Editors). *Williams's Hematology*. 8th ed. New York, NY(USA): McGraw-Hill Professional; 2010.
- Cesarman E, Chang Y, Moore PS et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences are present in AIDS-related body cavity-based lymphoma. *New Engl J Med* 1995;332, 1186-1191.

19. Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. *Cancer* 1956;9:822-830.
20. Cronin DM, Warnke RA. Castleman disease: an update on classification and the spectrum of associated lesions. *Adv Anat Pathol* 2009;16:236-46.
21. Oksenhendler E. HIV-associated multicentric Castleman disease. *Curr Opin HIV AIDS* 2009;4:16-21.
22. Roca B. Castleman's Disease. A Review. *AIDS Rev* 2009;11:3-7.
23. Du MQ, Diss TC, Liu H, Ye H et al. KSHV- and EBV-associated germinotropic lymphoproliferative disorder. *Blood* 2002;100:3415-3418.
24. D'Antonio A, Boscaino A, Adesso M et al. KSHV- and EBV-associated germinotropic lymphoproliferative disorder: a rare lymphoproliferative disease of HIV patient with plasmablastic morphology, indolent course and favourable response to therapy. *Leuk Lymphoma* 2007;48:1444-7.
25. Sadeghian MH, Katebi M, Ayatollahi H et al. Immunohistochemical study association between human herpesvirus 8 and multiple myeloma. *Int J Hematol* 2008;88:283-6.
26. Yoon GS, Choi YK, Bak H et al. Angioimmunoblastic T cell lymphomas: frequent cutaneous skin lesions and absence of human herpes viruses. *Ann Dermatol* 2009;21:1-5.
27. Cueni LN, Detmar M. New insights into the molecular control of the lymphatic vascular system and its role in disease. *J Invest Dermatol* 2006;126:2167-77.
28. Aresté C, Blackburn DJ. Modulation of the immune system by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Trends Microbiol* 2009;17:119-29.
29. Riva G, Barozzi P, Torelli G et al. Immunological and inflammatory features of Kaposi's sarcoma and other Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus/human herpesvirus 8-associated neoplasias. *AIDS Rev* 2010;12:40-51.
30. Chandran B. Early events in Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection of target cells. *J Virol* 2010;84:2188-99.
31. Hardie DR. Human gamma-herpesviruses: a review of 2 divergent paths to oncogenesis. *Transfus Apher Sci* 2010;42:177-83.
32. Wen KW, Damania B. Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV): molecular biology and oncogenesis. *Cancer Lett* 2010;289:140-50.
33. Noguchi K, Fukazawa H, Murakami Y et al. Gamma-herpesviruses and cellular signaling in AIDS-associated malignancies. *Cancer Sci* 2007;98:1288-96.
34. Ablashi DV, Chatlynne LG, Whitman JE Jr et al. Spectrum of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, or human herpesvirus 8, diseases. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:439-64.
35. Cool CD, Rai PR, Yeager ME et al. Expression of human herpesvirus 8 in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2003;349:1113-22.
36. Grossman WJ, Radhi M, Schauer D, et al. Development of hemophagocytic lymphohistiocytosis in triplets infected with HHV-8. *Blood* 2005;106:1203-1206.
37. Sobngwi E, Choukem SP, Agbalika F et al. Ketosis-prone type 2 diabetes mellitus and human herpesvirus 8 infection in sub-saharan africans. *JAMA* 2008;299:2770-6.
38. Park JH, Levinson AI. Granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) in common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Immunol* 2010;134:97-103.
39. Hayward GS, Zong JC. Modern evolutionary history of the human KSHV genome. *Curr Top Microbiol Immunol* 2007;312:1-42.
40. Hjalgrim H, Engels EA. Infectious aetiology of Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas: a review of the epidemiological evidence. *J Intern Med* 2008;264:537-48.
41. Provan D, Gribben JG(Editors). *Molecular Hematology*. 3th ed. Chichester, West Sussex(UK): Wiley-Blackwell(A John Wiley & Sons, Ltd., Publication); 2010.
42. Cottoni F, Masala MV, Santarelli R et al. Susceptibility to human herpesvirus-8 infection in a healthy population from Sardinia is not directly correlated with the expression of HLA-DR alleles. *Br J Dermatol* 2004;151:247-9.
43. Gayà A, Esteve A, Casabona J et al; EURO-SHAKS working group. Amino acid residue at position 13 in HLA-DR beta chain plays a critical role in the development of Kaposi's sarcoma in AIDS patients. *AIDS* 2004;18:199-204.
44. Gazouli M, Zavos G, Papaconstantinou I et al. The interleukin-6-174 promoter polymorphism is associated with a risk of development of Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients. *Anticancer Res* 2004;24(2C):1311-4.
45. Guttman-Yassky E, Cohen A, Kra-Oz Z et al. Familial clustering of classic Kaposi sarcoma. *J Infect Dis* 2004;189:2023-6.
46. Brown EE, Fallin MD, Goedert JJ et al; Kaposi Sarcoma Genetics Working Group. A common genetic variant in FCGR3A-V158F and risk of Kaposi sarcoma herpesvirus infection and classic Kaposi sarcoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:633-7.
47. Dorak MT, Yee LJ, Tang J et al. HLA-B, -DRB1/3/4/5, and -DQB1 gene polymorphisms in human immunodeficiency virus-related Kaposi's sarcoma. *J Med Virol* 2005;76:302-10.
48. Brown EE, Fallin D, Ruczinski I et al. Associations of classic Kaposi sarcoma with common variants in genes that modulate host immunity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:926-34.
49. Byun M, Abhyankar A, Lelarge V et al. Whole-exome sequencing-based discovery of STIM1 deficiency in a child with fatal classic Kaposi sarcoma. *J Exp Med* 2010; 207: 2307-12.
50. Pantry SN, Medveczky PG. Epigenetic regulation of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus replication. *Semin Cancer Biol* 2009;19:153-7.
51. Coluzzi M, Manno D, Guzzinati S et al. The bloodsucking arthropod bite as possible cofactor in the transmission of human herpesvirus-8 infection and in the expression of Kaposi's sarcoma disease. *Parassitologia* 2002;44:123-9.
52. Vamvakas EC. Is human herpesvirus-8 transmitted by transfusion? *Transfus Med Rev* 2010;24:1-14.