

# Hepatitis B i C: virus amb molt de fetge i tumors molt virals

Carla Fernández Lestón i Núria Borràs Ferré

## Els càncers virals: accidents biològics

S'ha vist que existeix una relació entre càncer i infecció vírica. No obstant això, no és el virus sol el que produeix càncer sinó una combinació de diferents factors relacionats amb l'hoste, l'ambient i el mateix virus que conjuntament acaben podent tenir un efecte sinèrgic que es tradueix en la inducció de la carcinogènesi.

Els científics que no són epidemiòlegs estan perplexos pel fet que els virus causin càncers, ja que la majoria d'aquestes infeccions no comporten tumors. Factors no infecciosos com ara l'edat, la genètica, factors ambientals o la immunitat són determinants perquè un virus acabi ocasionant una malaltia. Aquest mateix principi també s'aplica als càncers d'origen infecciosos.

Els virus de l'hepatitis B i C suposen un problema de salut global causant infeccions cròniques agudes que poden acabar esdevenint un carcinoma hepatocel·lular o inclús altres tipus de càncer, que s'associen a una taxa de mortalitat molt elevada. Així doncs, entendre el rol dels d'aquests dos virus en el desenvolupament de càncer és essencial per poder dissenyar-ne teràpies o tractaments de cara al futur. Aquests dos virus són diferents en la composició genòmica i l'estructura, per això val la pena fer cinc cèntims de com són i quins són els mecanismes que utilitzen perquè es pugui acabar desenvolupant un càncer.

## Virus de l'hepatitis B

Un fet que ens ha d'alertar és que el virus de l'hepatitis B (HBV) és molt més infecciosos que el de la immunodeficiència humana (HIV), conegut com el virus de la SIDA. Segons la Organització Mundial de la Salut, l'any 2019 hi havia 296 milions de persones arreu del món amb hepatitis B crònica i 820.000 van morir com a conseqüència de càncer de fetge relacionat amb el virus. Aquestes són dades molt superiors als 37,7 milions de persones infectades amb el virus de la immunodeficiència humana i a les 680.000 defuncions per SIDA l'any 2020.

Les vies a través de les quals podem infectar-nos amb aquest virus són semblants a les de la transmissió del HIV: compartir agulles, relacions sexuals sense protecció, de mare a fill durant l'embaràs o el part o per transfusions de sang.

Afortunadament, la majoria de persones infectades per HBV es recuperen completament en pocs mesos. Només un petit percentatge (5-10%) es converteixen en portadors crònics (és a dir, de per vida) i podran transmetre el virus a d'altres persones.

Tot i que de vegades pot ocasionar cansament, nàusees o color groguenc de la pell o dels ulls (entre d'altres) normalment una persona infectada no notarà cap símptoma. Per això, una manera d'evitar propagar el virus és saber que s'està infectat mitjançant la detecció amb una anàlisi de sang.

Aquesta infecció per HBV és la causa més comuna (juntament amb el virus de l'Hepatitis C, HCV) del desenvolupament de càncer de fetge a llarg termini. A continuació unes dades que ho demostren: 1 de cada 4 persones que esdevenen infectats crònics durant la infantesa i un 15% dels que ho fan després moriran de càncer de fetge.

El carcinoma hepatocel·lular (nom que rep aquest tipus de càncer) és un dels cinc càncers més importants pel què fa a incidència en la població mundial, essent el més comú en moltes parts del globus. Juntament amb el càncer de cèrvix, representa el 80% de tots els càncers relacionats amb virus.

## Virus de l'hepatitis C

D'altra banda, el genoma de HCV és +ssRNA i més gran que el de HBV. La manca de capacitat "proofreading" de la polimerasa codificada en el genoma viral resulta en una taxa de mutació elevada i la gènesi de quasi-espècies. Replica en el citoplasma dels hepatòcits, no codifica per oncoproteïnes ni integra el seu genoma en el DNA hoste.

Es transmet majoritàriament via transfusions de sang i al compartir xeringues i la probabilitat de transmissió sexual és molt baixa. No obstant, la seva elevada prevalença fa pensar que encara hi ha rutes de transmissió que no s'han descobert. Rarament es transmet de mares a fills.

L'hepatitis C crònica és una malaltia que progressa lentament resultant en cirrosi i fibrosi hepàtica. Alguns dels individus afectats pel virus acaba desenvolupant un càncer suggerint una complexa interconnexió entre l'expressió dels gens virals, de l'hoste i l'ambient per promoure la transformació dels hepatòcits i la carcinogènesi.


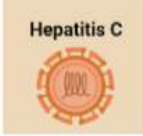
Comparació virus hepatitis B i C				
	Tipus de genoma	Transmissió	Carcinogènesi	Altres malalties
 <p><b>Hepatitis B</b></p>	dsDNA: replicació per transcripció inversa sense integració	Fluids corporals (suor, saliva, sang, contacte sexual, llàgrimes) Compartir agulles Contagi de nadons a través del part	Carcinoma hepatocel·lular	Hepatitis crònica Cirrosi
 <p><b>Hepatitis C</b></p>	+ssRNA: replica al citoplasma sense integració. Manca de proofreading	Transfusions de sang Compartir agulles No transmissió sexual ni de mares a fills.	Carcinoma hepatocel·lular Alguns tipus de limfomes	Hepatitis crònica Cirrosi

Fig. 1 Comparació de les generalitats de les hepatitis B i C. *Imatge pròpia.*

## El paper del virus de l'hepatitis B en la generació d'hepatocarcinogènesi

Però, com una entitat tan petita com un virus pot perdurar tant de temps dins nostre i arribar a provocar un tumor? La raó està en la integració de l'ADN del virus en el nostre propi ADN. D'aquesta manera, el virus passa a ser part de nosaltres, i això promou una proliferació

descontrolada de les nostres pròpies cèl·lules. A més, el virus ens fa servir com a maquinària per fabricar les seves proteïnes, les quals augmenten l'efecte tumoral.

La proteïna vírica que permet tot plegat s'anomena proteïna X i és un transactivador transcripcional. En altres paraules, la proteïna X estimula la replicació del virus usant elements (promotors i factors) de les nostres pròpies cèl·lules.

Les cèl·lules del fetge afectades intenten lliurar-se'n del virus i destruir el tumor incipient, però la proteïna X torna a aparèixer per a impedir-ho: dificulta la funció de la proteïna p53, supressora de tumors i anomenada "guardiana del genoma". D'aquesta manera, la proteïna X ens deixa desprotegits sense una de les nostres protectores genòmiques més importants.

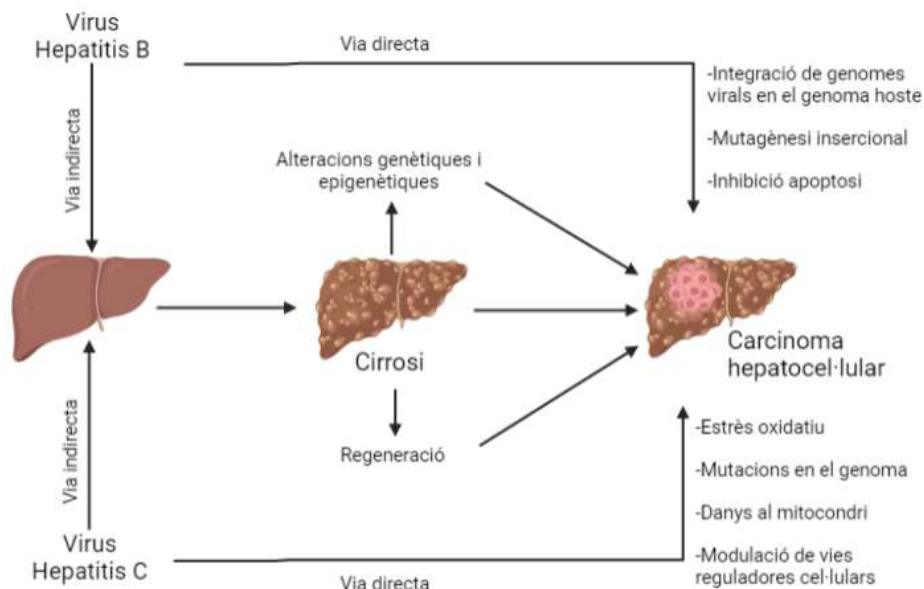
Si bé el virus n'és el desencadenant, les nostres defenses també juguen un paper crucial: la resposta del nostre sistema immune o la regeneració de les cèl·lules infectades per escapar del virus són factors indirectes en el desenvolupament del càncer. El fetge intenta eliminar les cèl·lules que han estat infectades pel HBV i en crea de noves: es regenera. A més regeneració, més cèl·lules es repliquen i major és la probabilitat que alguna d'elles esdevingui cancerosa.

## El paper del virus de l'hepatitis C promovent un micro-ambient oncogènic

Els mecanismes pels quals es genera carcinogènesi són una combinació d'efectes indirectes de la infecció (com la cirrosi) i efectes directes del propi virus que desregulen processos de les cèl·lules hoste (en aquest cas no hi ha integració).

HCV és reconegut per l'hoste i aquest indueix una resposta inflamatòria. La majoria d'individus infectats destrueixen els hepatòcits i els regeneren. Cèl·lules inflamatòries activades alliberen ROS (espècies reactives de l'oxigen que comporten estrès oxidatiu) i indueixen la peroxidació de lípids, la qual cosa promou un microambient carcinogènic. Això provoca mutacions en el genoma i danys al mitocondri.

Algunes proteïnes víriques afecten en la modulació de vies reguladores cel·lulars involucrades en la proliferació cel·lular, el control del cycle cel·lular i la formació de tumors.



**Fig. 2** Paper dels virus de l'hepatitis B i C. Imatge creada amb <https://biorender.com>.

## Importància del càncer com a pandèmia

Des de principis de segle, la taxa de mortalitat degut a hepatitis víriques ha anat augmentant sent actualment més elevada que per VIH o malària. Aquesta mortalitat s'associa al desenvolupament de hepatocarcinomes en infeccions cròniques. HBV és la major causa de generació del càncer tot i existir una vacuna contra aquest virus (importància de la transmissió vertical). És per això que es requereix un tractament curatiu per complementar la vacuna.

Actualment, disposem d'eines terapèutiques que poden reduir el risc de desenvolupament de càncer de fetge pel HCV, ja que associat a aquest tipus de virus generalment ocorre quan s'ha desenvolupat la cirrosi hepàtica. L'accés a teràpies prèvies a l'entrada del virus en fases avançades podria reduir la taxa de mortalitat deguda al càncer.

Malgrat la falta d'interès en les notícies sobre aquest problema sanitari global, el 28 de maig del 2016 a l'Assemblea de Salut Mundial de les Nacions Unides es va signar un compromís que podria canviar el transcurs d'aquesta (no tant coneguda) pandèmia: reduir un 65% les morts per hepatitis B i C i incrementar el tractament al 80% amb l'objectiu d'eliminar l'Hepatitis viral l'any 2030.

Podem tancar el debat fent referència a una famosa dita popular: val més prevenir que curar. Tal i com ens ha ensenyat l'última pandèmia, cal l'esforç conjunt de la comunitat per fer front a un perill de tal magnitud. I la decisió de protegir-nos i protegir els altres rau a les nostres mans.

### **Bibliografia:**

Zella, D.; Gallo, R.C. (2021). Viruses and Bacteria Associated with Cancer: An Overview. *Viruses* 2021, 13, 1039.

Ringehan M, McKeating JA, Protzer U. (2017). Viral hepatitis and liver cancer. *Phil. Trans. R. Soc. B* 372: 20160274.

Janaki Amin<sup>1</sup>, Gregory J. Dore, Dianne L. O'Connell, Mark Bartlett, Elizabeth Tracey, John M. Kaldor, Matthew G. (2006). Cancer incidence in people with hepatitis B or C infection: A large community-based linkage study. *Journal of Hepatology* 45. 197–203.

Hashem B. El-Serag. (2021). Epidemiology of Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *GASTROENTEROLOGY* Vol. 142, No. 6.

Simonetta Bandiera, C Billie Bian, Yujin Hoshida, Thomas F Baumert and Mirjam B Zeisel. (2016). Chronic hepatitis C virus infection and pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *Current Opinion in Virology*. 20:99–105.

Rossner M. T. (1992). Hepatitis B virus Y-gene product: a promiscuous transcriptional activator. *Journal of Medical Virology* 36:101–117.

***Biol. on-line: Vol. 11, Núm. 2 (Juliol de 2022)******ISSN: 2339-5745 online***

Wang X. W., Forrester K., Yeh H., Feitelson M. A., Gu J.-R., Harris C. C. (1994). Hepatitis B virus X protein inhibits p53 sequence-specific DNA binding, transcriptional activity, and association with transcription factor ERCC3. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* 91:2230–2234.

Pol, S. (2015). HBV vaccine—the first vaccine to prevent cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 12, 190–191.

Janet N. Chu, Susan L. Stewart, (et al.). (2022). Effect of a media intervention on hepatitis B screening among Vietnamese Americans, *Ethnicity & Health*. 27:2, 361-374.