

Virus, càncer i sida: tres paraules que fa por veure juntes

Èric Castell Caubet

És una realitat que en el nostre dia a dia quan parlem de salut hi ha elements que fan por només d'esmentar-los. "SIDA", "càncer" i, degut a la situació que estem vivint els darrers anys, "virus" són termes que deixen un sabor agre quan surten en una conversa quotidiana però, i si parléssim de les 3 a la vegada? Pot un virus ocasionar-nos un càncer? Què té a veure un herpesvirus amb la SIDA?

Conceptes clau

Abans d'endinsar-nos en termes més complexos a fi de resoldre aquest mar de dubtes, és necessari tenir clars diverses consignes. Primerament, cal esmentar que la SIDA (síndrome d'immunodeficiència adquirida) és una malaltia crònica provocada pel virus de la immunodeficiència humana (VIH), un retrovirus que principalment es transmet per via sexual i que en les etapes més tardanes d'infecció, produeix una davallada del sistema immunològic propi fent-lo així susceptible de patir altres infeccions oportunistes que rarament afectarien a una persona amb el sistema immunitari indemne. Per altra part, anomenem càncer a un conjunt de malalties que es caracteritzen per una reproducció anormal i descontrolada de cèl·lules que acaba originant un tumor el qual pot afectar a òrgans vitals ocasionant la mort en el pitjor dels casos. Els tumors poden ser benignes (si parlem de masses cel·lulars que no son canceroses) o malignes, els quals estan formats de cèl·lules canceroses capaces de desplaçar-se cap a altres regions del cos i afectar òrgans diferents de l'òrgan on es va formar per primer cop. Finalment, cal tenir clar què és un virus, ja que és un mot que hem sentit milers de vegades els darrers anys però que no està de més recordar-ne el concepte. Un virus és un agent infeccios de dimensions nanomètriques format per una o més molècules d'àcid nucleic envoltat d'una càpsida proteica i amb uns receptors d'unió a proteïnes de la cèl·lula hoste que els permet la infecció d'aquestes. Alguns a més contenen un embolcall d'origen lipídic i que deriva de la cèl·lula hoste a la que infecten.

Herpesvirus humà 8

L'HVH8 és un virus membre la família *Herpesviridae* d'entre 120-150nm de mida que infecta exclusivament humans. Està format per una membrana fosfolipídica que embolcalla la càpsida proteica, de forma icosaèdrica i formada per 4 proteïnes diferents la qual envolta una doble cadena d'ADN. Principalment es transmet a través de la saliva i, tot i estar distribuït mundialment, té una alta prevalença a l'Àfrica subsahariana.

Forma part de la subfamília dels gammaherpesvirus, que es caracteritzen per replicar en les cèl·lules limfoblàstiques, encara que no és l'únic lloc, i per romandre en un estat de latència en teixits limfoides on s'hi estableix com a una estructura episòmica nuclear i des d'on el virus es pot reactivar periòdicament per assegurar la transmissió. L'HVH8 pot romandre en estat latent a nivells indetectables als limfòcits B i monòcits circulants que serveixen de reservori per al virus i poden portar el virus als teixits i, després de l'exposició a les citocines proinflamàtores, patir un procés d'infecció

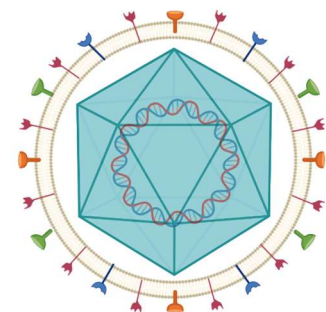


Fig. 1 Estructura del HVH8: L'ADN es troba en forma circular durant la latència i lineal durant el cicle lític. Imatge creada amb <https://biorender.com>.

lítica i transmetre el virus a altres llinatges cel·lulars. Com en la major part dels virus latents, aquestes reactivacions del virus mentre es troba en estat de latència es deuen a períodes d'estrès, cansament, embaràs, lactància, etc. però sobretot a períodes d'immunosupressió.

Pot HHV8 provocar-nos un càncer?

En general, la infecció d'un virus no és suficient per a provocar un càncer, calen altres factors ambientals i personals per a que aquest es doni, tot i això diversos virus poden participar en l'oncogènesi. L'HHV8 està relacionat amb el desenvolupament de la malaltia de Castleman, el limfoma primari d'efusió i sobretot amb el sarcoma de Kaposi on, tot i que la majoria d'infectats per HHV8 no pateixen aquesta malaltia, el 100% d'afectats són seropositius per al virus, és per això que moltes investigacions apunten a la infecció per part d'aquest virus com a condició *sine qua non* en la patogènia del sarcoma de Kaposi.

El sarcoma de Kaposi

El sarcoma de Kaposi és un càncer que provoca el creixement de teixit anormal a la pell, les membranes mucoses que revesteixen la boca, el nas i la gola, els ganglis limfàtics o altres òrgans. En general, les lesions són de color porpra, apareixen per les cames i peus i es componen de cèl·lules canceroses, vasos sanguinis nous, glòbuls vermells i glòbuls blancs. El sarcoma de Kaposi és diferent d'altres càncers perquè les lesions es poden originar a més d'un lloc del cos alhora. Però, i com s'ho fa per a estimular aquesta afectació? Estudis de seqüenciació de l'HHV8 han demostrat que el seu DNA codifica una varietat de proteïnes similars a les proteïnes cel·lulars importants en la regulació del cicle cel·lular, en la diferenciació i activació cel·lular així com en la inhibició de l'apoptosi natural. El virus, en infectar els limfòcits B, promou la síntesi i alliberament per part d'aquestes cèl·lules d'IL-6, factor de creixement derivat de plaquetes (PDGF) i factor de creixement de fibroblasts (BFGF), substàncies que presenten una reconeguda activitat estimulants del creixement cel·lular. D'altra banda, el virus podria afavorir l'expressió cel·lular d'integrines, receptors de membrana per a factors de creixement (CD40) i altres proteïnes de la matriu extracel·lular (Bcl-2 i molècules de la família Bcl-X), que incrementen la supervivència del les cèl·lules, regulen l'apoptosi i afavoreixen la proliferació vascular.



Fig.2 Lesions causades pel sarcoma de Kaposi. S'aprecia un creixement anormal de teixit de la pell de color porpra. Font: <https://www.redaccionmedica.com/>

I la sida, què hi té a veure?

Tal i com hem comentat anteriorment, els virus latents solen reactivar-se en diverses condicions entre les que destaquen els períodes d'immunosupressió i, precisament el SIDA, produeix una davallada del sistema immunològic deixant les defenses del cos a nivells molt inferiors als habituals. A Veneçuela, l'any 2007, es va realitzar un estudi preliminar de la seroprevalença de la infecció pel VHH-8 en pacients amb la infecció pel VIH amb/sense SK. La seroprevalença del VHH-8 en els pacients amb la infecció pel VIH sense SK va ser 0%, i durant 2 anys de seguiment cap va desenvolupar el sarcoma, en canvi, la seroprevalença en els pacients amb la infecció pel VIH i SK va ser de 20%. De fet, diversos estudis afirmen que el SK és més de 20.000 vegades més freqüent en persones amb SIDA que a la població general. Més del 95% dels casos de SK associat al VIH s'observen en homes homosexuals, on és de 7 a 15 vegades més freqüent que altres que adquireixen el VIH a través de vies no sexuals, com els hemofílics. El sexe sembla influir en el desenvolupament de SK en les persones infectades per l'HHV8, sent més freqüent en homes que en dones, encara que poden existir diferències geogràfiques. En l'actualitat, SK apareix en el 10-20% dels pacients infectats pel VIH, de fet, és tal l'associació entre aquestes dues patologies que molts cops s'utilitza SK com a marcador de possible infecció per VIH.

Bibliografia:

Iftode, Nicoleta et al. (2020) "Update on Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV or HHV8) - review." *Romanian journal of internal medicine = Revue roumaine de medecine interne* vol. 58,4 199-208.

Albrecht D, Meyer T, Lorenzen T, Stoehr A, Arnde R, Plettenber A. (2004) Epidemiology of HHV-8 infection in HIV-positive patients with and without Kaposi sarcoma: diagnostic relevance of serology and PCR. *J Clin Virol*; 30:145-149.

Wu, L., Lo, P., Yu, X., Stoops, J. K., Forghani, B., & Zhou, Z. H. (2000). Three-dimensional structure of the human herpesvirus 8 capsid. *Journal of virology*, 74(20), 9646–9654. <https://doi.org/10.1128/jvi.74.20.9646-9654.2000>

Raul Ortiz de Lejarazu, M. Domínguez-Gil y S. Jiménez, "herpesvirus humano 8: implicaciones patógenas y diagnóstico" Sección de Virología, Servicio de Microbiología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid .