

Virus de Epstein-Barr y su relación con el desarrollo de enfermedades linfoproliferativas

M.P. Beltramino, R. Calmet, M. Gatica Valdes

Premio Mejor Monografía Carrera Médico Especialista en Hematología

Fecha de recepción: 30/12/04

Fecha de aceptación: 30/8/05



**ARTÍCULO
ORIGINAL**

HEMATOLOGÍA, Vol. 9 Nº 2: 39-54
Mayo-Agosto, 2005

RESUMEN

El Virus de Epstein Barr (VEB) es un γ herpes virus que infecta al huésped y persiste durante toda la vida del mismo. Se asocia con un espectro variado de desórdenes clínicos desde infecciones agudas y crónicas hasta neoplasias linfoides y epiteliales y se cree que contribuiría en la patogénesis de los mismos. La asociación del VEB con varias neoplasias linfoides es bastante contundente, indicando un rol etiopatogénico en su desarrollo. Sin embargo, dado que la infección por el VEB es prácticamente ubicua en adultos sanos, es difícil establecer su rol causal en la génesis de linfomas. La infección primaria generalmente es asintomática aunque en adolescentes y adultos jóvenes frecuentemente se manifiesta con el síndrome de mononucleosis infecciosa. Luego del primer contacto, el huésped controla al virus a través de una respuesta T específica. Sin embargo, el VEB ha desarrollado estrategias que le permiten minimizar o eliminar su potencial patogénico para mantener la infección y la supervivencia del huésped en el cual persiste. Al desregular el crecimiento celular, favorece la aparición de alteraciones genéticas con la consiguiente transformación celular y desarrollo de linfomas.

INTRODUCCIÓN

La linfomagénesis es considerado un proceso complejo con múltiples pasos. Se reconocen cuatro mecanismos fundamentales:

1. Acumulación de alteraciones genéticas en la célula tumoral
2. Estimulación y selección de las células tumorales por un antígeno
3. Inmunodeficiencia del huésped
4. Infección por virus oncogénicos

Se han asociados tres tipos de virus al desarrollo de linfomas, dos pertenecientes a la familia Herpesviridae, el virus de Epstein-Barr (VEB) o Herpesvirus humano tipo 4 y el Herpesvirus humano tipo 8 (HVH-8), y un retrovirus, el Virus linfotrópico humano de células T-tipo 1 (HTLV-1)¹.

El objetivo de este trabajo será revisar el rol patogénico del VEB en el desarrollo de enfermedades linfoproliferativas.

VIRUS DE EPSTEIN-BARR

El virus de Epstein-Barr (VEB) fue inicialmente identificado en 1964 por Epstein, Achong y Barr con microscopía electrónica de células de linfoma de Burkitt (LB) en cultivo. En 1968 se determinó que era el agente etiológico de la Mononucleosis Infecciosa heterófila positiva. En 1970 se detectó ADN del VEB en tejidos de pacientes VIH positivos con carcinoma nasofaríngeo. Desde entonces se ha encontrado ADN de VEB en diversos tejidos neoplásicos².

El VEB pertenece a la familia de los γ herpesvirus. Como otros herpesvirus, el VEB es un virus con envoltura y contiene un núcleo ADN rodeado por una nucleocápside icosaédrica con 162 capsómeros, una proteína tegumentaria entre la nucleocápside y la envoltura y una envoltura externa con espículas glicoprotéicas. El VEB posee un genoma de ADN doble cadena de 184 kpb, que codifica más de 85 genes. El genoma viral está formado por una serie de terminales directos repetitivos en cada extremo y secuencias repetitivas internas que sirven para dividir al genoma en dominios cortos y largos de secuencia única que poseen la mayoría de la capacidad codificante³.

El VEB o herpes virus humano tipo 4 (HVH-4) pertenece al género de linfocriptovirus, dentro de una subfamilia de γ herpes virus. Las características comunes de estos virus son el linfotropismo, la habilidad para establecer una infección latente dentro de las células del huésped y la capacidad de inducir proliferación de las células con infección latente⁴.

Se conocen 2 subtipos de VEB que infectan al ser humano: VEB tipo-1 y VEB tipo-2. Dichos subtipos

difieren en la organización de los genes que codifican para los antígenos nucleares del VEB (EBNAs)⁵. El VEB tipo-2 transforma a las células B menos eficientemente que el VEB tipo-1, y los linfocitos B infectados in vitro, no crecen bien en cultivos con bajas concentraciones del virus, porque el VEB tipo-2 presenta mayor dificultad para infectar líneas celulares. Estas diferencias están determinadas por las regiones codificadoras de los EBNAs⁶.

PRODUCTOS GÉNICOS DEL VEB

Los productos génicos de VEB interactúan o exhiben homología con una amplia variedad de moléculas antiapoptóticas, citoquinas o señales de traducción que promueven la infección, inmortalización y transformación celular por el VEB⁷.

Después de la infección primaria el virus permanece transcripcionalmente activo, aunque de una forma restringida, y los genes que se expresan entonces son llamados "genes latentes". Estos comprenden aproximadamente diez tipos de productos génicos que son expresados en diferentes perfiles de transcripción o patrones de latencia.

Los genes conocidos como "genes muy tempranos" (IE: immediate early genes) se expresan inmediatamente durante la fase lítica y codifican para factores de transcripción. Los genes cuya activación no se afecta por la síntesis viral, incluyen las enzimas del metabolismo de los nucleótidos del huésped y la síntesis de ADN y se denominan "genes tempranos". Los genes cuya expresión genera nuevos templados genómicos lineales, y que se bloquean por la inhibición de la síntesis de ADN viral lineal en fase lítica, son llamados "genes tardíos" e incluyen a la mayoría de las proteínas virales estructurales, y también a las no estructurales como las de la interleukina 10 viral (IL10v; BCRF1). También pertenecen al grupo tardío los genes que codifican para la glicoproteína 110 (BARFF 4) y la glicoproteína 350 (BLLF 1).

Debido a que la mayoría de los síndromes ligados al VEB se asocian con la latencia viral, las funciones de los genes latentes se han estudiado más exhaustivamente².

GENES LATENTES:

El grupo de genes latentes incluye:

1. ARNs codificados por el VEB (EBERs)
2. Antígenos nucleares del VEB (EBNAs)
3. Proteínas latentes de membrana (LMPs)

ARNs codificados por el VEB (EBERs: EBV-encoded RNAs):

Los EBERs 1 y 2 son pequeños ARNs no poliadenilados que están presentes en un número estimado de 10^5 a 10^6 copias por célula⁸. Son ARNs no codificantes, de 167 y 172 nucleótidos respectivamente. Ambos se expresan en todas las formas de latencia⁹. Tienen una estructura secundaria que presenta un extenso apareamiento de bases intramoleculares con gran homología a los ARN de transferencia⁶. Se unen a la proteinkinasa (PK) activada del ARN de doble cadena inducida por interferón (IFN) inhibiéndola¹⁰. Esta proteinkinasa es un mediador crucial de la acción del IFN, su unión a los EBERs inhibe su actividad suprimiendo los efectos antivirales del IFN⁸. También se ha sugerido que EBER 1 y 2 tendrían un rol en el splicing de otros transcritos virales como EBNAs y LMPs, previniendo la apoptosis y estimulando la producción de interleukina (IL) 10², sin embargo el rol de los EBERs en la transformación celular por el VEB es aún incierta⁷.

Antígenos nucleares del VEB (EBNAs):

EBNA 1: Es una fosfoproteína de unión al ADN de secuencia específica, necesaria para la replicación y el mantenimiento del genoma del VEB¹¹. También tendría un rol central en el mantenimiento de la infección latente por el VEB⁷. Está formada por un dominio amino terminal, un segmento de secuencia Gly-Ala (glicina-alanina) repetidas, de longitud variable, otro dominio básico corto que incluye una secuencia de localización nuclear y un largo segmento carboxi-terminal hidrofóbico de unión al ADN y actividad de dimerización¹². El dímero de EBNA 1 se une al ADN mediante la interacción de una secuencia repetida, que está presente en tres sitios del genoma². Luego de la unión de EBNA-1 al origen de replicación plásmica (Ori P), el VEB utiliza la maquinaria enzimática de la célula huésped para completar la replicación¹³. El EBNA 1 cuando se une al Ori P del VEB episomal, se asocia también a los cromosomas de la célula huésped durante la mitosis¹⁴. Esto sería trascendente para permitir la replicación y persistencia de la forma episomal en las células en división y para la segregación de episomas en los núcleos de las células hijas⁸.

Se cree que EBNA 1 es la única proteína que se expresa en todas las células con infección latente¹⁵, pero lo hace en distintos niveles de transcritos dependiendo del tipo de célula huésped y de su estado de activación. Esto está determinado por la acción

de cuatro tipos de promotores (promotor C, F, Q y W). En los tipos de latencia donde EBNA1 es el único EBNA expresado (tipo I y II), la transcripción es iniciada desde un promotor ubicado en Bam HIQ (promotor Q: Qp). Qp es considerado el verdadero promotor para la transcripción del EBNA latente¹⁶.

A ésta proteína se le ha adjudicado un rol oncogénico potencial. Los ratones transgénicos con el promotor de cadenas pesadas de inmunoglobulinas bajo el control de EBNA, desarrollan linfomas¹². También se cree que la habilidad de EBNA 1 para inducir la expresión de genes activadores de recombinasa RAG 1 y 2 (recombinase-activating genes) determinaría mayor inestabilidad genética².

EBNA2: Es la primera proteína viral que se expresa luego de la infección por el VEB de las células B *in vitro*, y es esencial para la transformación celular⁸. EBNA-2 es un coactivador transcripcional que coordina la expresión de los genes virales en la latencia tipo III y también transactiva numerosos genes celulares jugando un rol crítico en la immortalización celular¹⁷. Las funciones del EBNA 2 están mediadas por su interacción con el factor de transcripción RBP-JK (ribonucleotide binding protein), imitando las señales de activación vía Notch y llevando a las células de G0 a G1. El EBNA 2 se une al CBF1/RBP-JK (core binding factor 1/ribonucleotide binding protein) y desplaza de manera competitiva a un represor transcripcional (que incluye a la histona desacetilasa) permitiendo de esta forma la activación de la transcripción de genes virales¹⁴. Estos genes incluyen, marcadores de activación de células B, CD23 y CD21, y los proto oncogenes *c-fgr* y *c-myc*¹⁸.

EBNA-LP (EBNA5): Es una de las primeras proteínas virales producidas durante la infección de las células B por el VEB¹⁹. EBNA-LP es esencial para la transformación ya sea directa o indirectamente vía EBNA 2, estimulando la expresión de factores del huésped necesarios para el crecimiento de las células B⁶. Interactúa con EBNA-2 para conducir a los linfocitos B en reposo a la fase G1 del ciclo celular por medio de la unión e inactivación de la proteína 53 (p53) y los productos del gen supresor de tumor del retina-blastoma²⁰. EBNA-LP se une a la p53, proteína Rb (retinoblastoma) y a proteínquinas C (PKs C HA 95celular y HAX1), las cuales regulan la transcripción por vías específicas de fosforilación que simulan las vías de activación del receptor de células B (BCR). Este es un paso importante en los estadios tempranos de la transformación mediados por VEB².

EBNA 3: EBNA 3A(EBNA 3), 3B(EBNA 4), 3C(EBNA 6): EBNA 3A, 3B y 3C son reguladores transcripcionales. EBNA 3 A parecería ser importante para iniciar el proceso de immortalización. Se ha de-

mostrado que EBNA 3 B no es fundamental para la transformación y crecimiento de las células B, y que EBNA 3 C sería absolutamente esencial dado que virus recombinantes EBNA 3 C negativos no pueden immortalizar células B²¹. EBNA 3C puede aumentar la producción de LMP 1 el cual facilitaría la transformación y crecimiento celular e inhibiría la apoptosis²². EBNA 3 B se correlaciona *in vitro* con el aumento en la expresión de CD 40 y la disminución en la expresión de CD 77. EBNA 3 A y C regulan la expresión de ciertos genes celulares y se unen a una variedad de proteínas del huésped, incluyendo distintas isoformas del factor de transcripción RBP-JK, modulando el aumento en la expresión de promotores virales y celulares comandados por EBNA 2². EBNA 3 C aumenta la expresión de CD 21 *in vitro* y aumenta la expresión de LMP1 dirigida por EBNA²¹.

Proteínas latentes de membrana (LMPs)

LMP 1: Es una proteína integral de membrana con 6 segmentos hidrofóbicos y un tallo citoplasmático (extremo carboxi-terminal) que contiene la función efectora²³ y presenta características similares al CD 40, un receptor de activación de las células B¹². Está involucrada en la transformación celular dado que actúa como un receptor CD40 constitutivamente activado y mimetiza la señal de crecimiento celular que normalmente resulta de la unión con el CD40 ligando²⁴. LMP1 mimetiza la función del CD40 por asociación con los factores asociados al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAFs)²⁵. Su tallo citoplasmático interactúa con los TRAFs y con los TRADDs (dominios de muerte asociadas al receptor del factor de necrosis tumoral) permitiendo la activación del NF- κ B (factor nuclear κ B) y la quinasa amino-terminal del c-jun (JNC), una cascada de kinasas activadas por citoquinas inflamatorias²⁶. La interacción con TRAF 1 y 3 permite la activación de NF- κ B dando como resultado cambios morfológicos en la célula infectada y aumento de expresión de marcadores de células B incluyendo CD23, CD39, CD40, CD44, Moléculas de histocompatibilidad clase II y moléculas de adhesión celular como LFA-1 e ICAM 1²⁷. También induce el aumento de las señales a través de la vía JAK-STAT por medio de la unión a la quinasa JAK 3 y vía de las MAP kinasas, la cual tiene como mediador al TRAF 2². LMP1 tiene distintos efectos sobre la síntesis de citoquinas que podrían afectar la angiogénesis y la respuesta inflamatoria a nivel de las células tumorales *in vivo*, contribuyendo al crecimiento tumoral y la evasión de la respuesta inmune²⁸.

LMP1 se considera el gen transformante más importante codificado por el VEB por diversas razones:

- Aumenta la expresión de las proteínas anti-apoptóticas bcl-2 y A20 en las células B infectadas protegiéndolas de la apoptosis mediada por la p53²⁹.
- Aumenta la expresión de IL 10, la cual estimula la proliferación de las células B e inhibe la respuesta inmune local².
- In vitro la expresión de LMP1 se asocia con la transformación de líneas celulares de fibroblastos murinos¹⁴.
- LMP1 es un oncogen que estimula la génesis de tumores in vitro. Los ratones transgénicos que expresan LMP 1 bajo el control de los elementos reguladores del promotor de los genes de las cadenas pesadas de inmunoglobulinas, desarrollan linfomas B²⁶.

LMP 2 A y B: Son proteínas integrales de membrana que difieren en su dominio amino-terminal⁹. LMP 2 A y B, sólo se transcriben una vez que el episoma viral ha sido formado². LMP 2 A tiene motivos de activación del inmunoreceptor de tirosina (ITAMS) en su dominio citoplasmático³⁰. Estos motivos ITAMS están presentes en los coreceptores del BCR, CD79a y CD79b, y transmiten señales luego de la activación del BCR¹⁸. LMP 2A se une y secuestra tirosininas del BCR, originando inhibición de las señales transmitidas a través de este receptor. Esto previene la activación gatillada por el antígeno del VEB lo que podría originar la entrada al ciclo lítico. Por otro lado, LMP 2 A por sí misma estimula los receptores de tirosininas imitando la presencia del BCR y generando señales de supervivencia para las células B. Por lo tanto, LMP 2 A sustituye al BCR y evita de esta forma, la apoptosis de las células B que carecen de inmunoglobulina de superficie¹⁴ (Fig. 1).

INFECCIÓN PRIMARIA Y TRANSFORMACIÓN DE LA CÉLULA B

El VEB es transmitido por contacto salival. Durante la infección aguda el VEB inicialmente infecta, y replica en el epitelio escamoso estratificado de la orofaringe³¹ mientras que la infección de los linfocitos B ocurre en el tejido linfóide de la orofaringe³².

La infección del linfocito B está mediada por la interacción de la Glicoproteína 350/220 viral con el CD21 (CR2), receptor fisiológico del factor C3d del complemento³³. Luego de la unión, la envoltura viral se fusiona con la membrana de la célula infectada y la nucleocápside es transportada hasta el límite nuclear, liberando el ADN viral dentro del núcleo, permitiendo la transcripción inicial de EBNA-2 y EBNA-LP ambos esenciales para el crecimiento y transformación de la célula B³⁴. La actividad de EBNA-2 y EBNA-LP es modulada por la subsiguiente expresión de EBNA-3A-C. El segundo evento importante es la disposición del genoma viral en estado episomal a través de los segmentos terminales repetitivos, para lo cual el virus utiliza la maquinaria de reparación del ADN de la célula huésped. Luego de la recircularización del genoma, se expresa, el espectro completo de proteínas latentes³⁵. Este proceso que permite el crecimiento y transformación de la célula huésped incluye la transcripción de los ARNm policistrónicos, codificados en EBNA-1 junto con uno o más de los otros EBNAs, y la transcripción de LMP-1, el mayor oncogen del VEB. El evento final es la expresión única de EBNA-1 necesario para mantener al genoma en estado episomal² (Fig. 2).

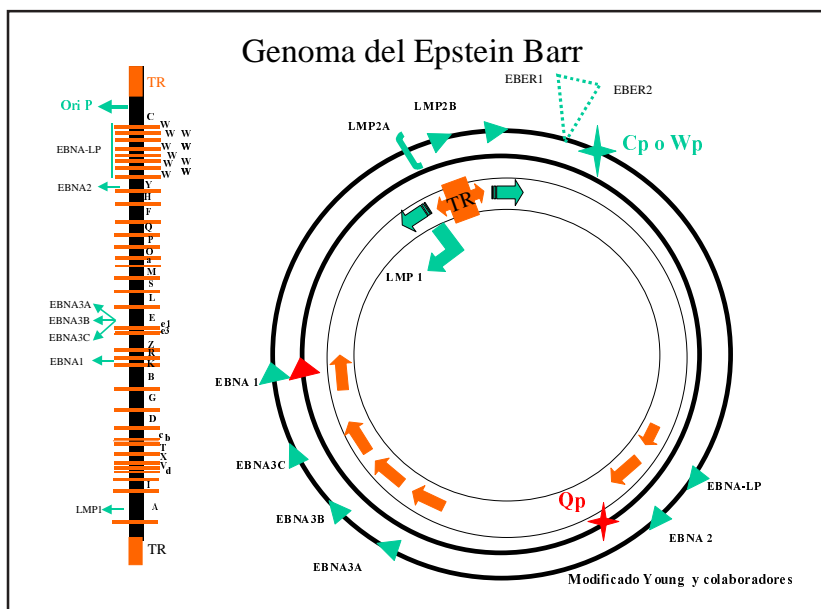


Figura 1

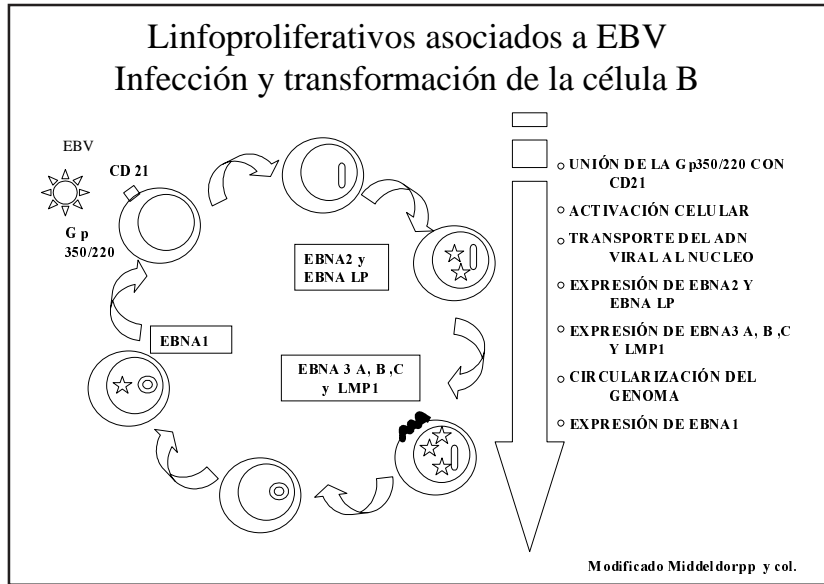


Figura 2

La infección primaria con el VEB frecuentemente ocurre en los primeros años de vida en los países subdesarrollados y es generalmente asintomática. En las áreas más desarrolladas, la infección primaria puede postergarse hasta la adolescencia tardía o adultez temprana y origina mononucleosis infecciosa⁴.

Según Thorley Lawson y col, el VEB utiliza cinco programas de transcripción para establecer y mantener la infección:

1. Programa de crecimiento: incluye la expresión de todos los genes latentes, EBNA-1 a 6, LMP-1, LMP-2 A y LMP-2 B.
2. Programa de default: determina la expresión de EBNA-1, LMP-1 y LMP-2 A
3. Programa de latencia: no se expresan genes virales.
4. Programa EBNA-1: donde EBNA-1 es el único gen viral expresado.
5. Programa lítico: expresión de todos los genes líticos³⁶.

Cesarman y col. denominan a los programas de transcripción como patrones de latencia e incluyen al patrón de latencia tipo I donde EBNA-1 es el único gen viral expresado, el patrón de latencia tipo II (equivalente al programa de default) y el patrón de latencia tipo III (similar al programa de crecimiento). (Estas nomenclaturas serán utilizadas de forma indistinta)²⁶.

LATENCIA Y PERSISTENCIA

Cómo otros herpes virus el VEB persiste durante toda la vida del huésped. Las células B de memoria son el reservorio para el virus latente.

El VEB cuando ingresa al organismo infecta predominantemente a las células B naive subepiteliales de la orofaringe, para convertirlas en blastos B proliferantes a través del programa de crecimiento, pero éstas células son rápidamente eliminadas por la respuesta T del huésped, dirigida contra los genes virales líticos durante la infección primaria temprana. La respuesta T fulminante contra estas células recién transformadas por el VEB es la base del síndrome de mononucleosis infecciosa en adolescentes y adultos jóvenes. El crecimiento de las células B transformadas por el VEB se mantiene bajo el control de una respuesta alerta y persistente contra los productos virales. Una parte de los linfoblastos infectados proliferan y se diferencian a través de una reacción tipo centro germinal y luego ingresan al pool de células B periféricas, como células B de memoria en reposo².

Se piensa que el virus podría transformar a las células B naive infectadas en células de memoria, cambiando a la célula desde su programa de crecimiento al programa de default, el cual comprende la expresión de tres proteínas latentes, dos de las cuales LMP-1 y LMP-2 son capaces de producir las señales del centro germinal que determinan que los blastos B con infección latente, formen centros germinales y realicen la transición al compartimiento de memoria³⁷. La expansión clonal que se produce en el centro germinal aumenta el tamaño del pool de células B infectadas por VEB. Estas células B del centro germinal se diferenciarán a células B de memoria, las cuales serían el reservorio a largo plazo del VEB. Dado que las células B de memoria se encuen-

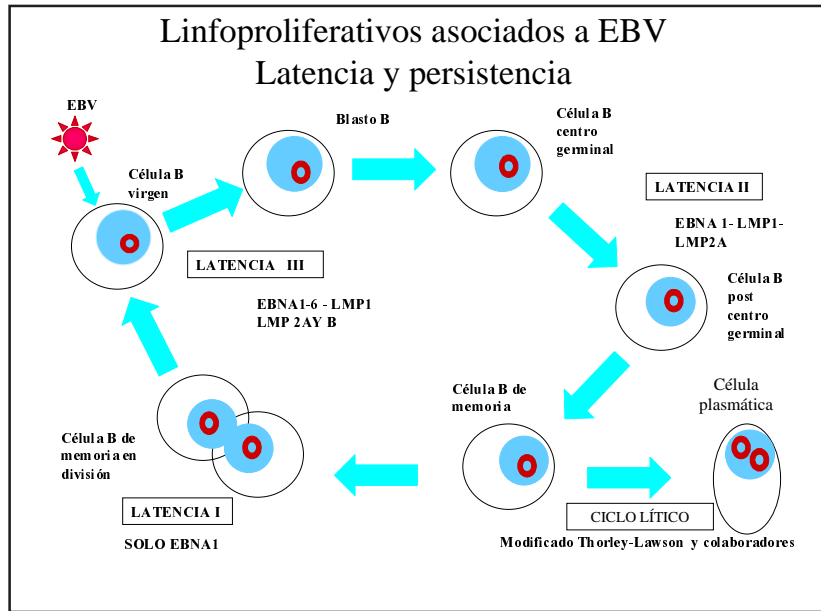


Figura 3

tran en reposo y tienen larga sobrevivencia el virus puede persistir en ellas por largos períodos sin necesidad de expresar genes virales⁸. Las células de memoria con infección latente disminuyen la expresión de proteínas virales, entran al programa de latencia y circulan entre la sangre y el anillo de Waldeyer²⁶. Cuando las células de memoria con infección latente se dividen expresan solo EBNA-1 y permiten la replicación del ADN viral. En este caso la división celular no es regulada por el virus (porque ninguna de las proteínas de crecimiento están presentes), sino por la célula como parte de los mecanismos de homeostasis normal de la célula B de memoria²⁶. Si las células de memoria son activadas y se diferencian a células plasmáticas, el VEB, puede ingresar al ciclo lítico y producir nuevas partículas virales, algunas de las cuales podrán infectar nuevas células B naive regenerando de esta forma el pool de células infectadas³⁷ (Fig. 3).

Las células B infectadas pueden escapar de la respuesta T porque la expresión de proteínas inmunogénicas como EBNA-3 A, 3 B y 3 C, es silenciada una vez que se produce la infección latente. Debido a que EBNA-1 es indispensable para mantener el genoma viral en la célula huésped en división, su transcripción es continua y es iniciada desde un promotor autorregulado. A pesar que EBNA-1 es una proteína extraña para el huésped, las células infectadas que expresan EBNA-1 no son reconocidas por la respuesta T debido al efecto inhibitorio de una proteína Gly-Ala repetida, en el procesamiento proteosomal y la subsiguiente presentación restringida por las moléculas de histocompatibilidad clase I².

LINFOMAGÉNESIS

Es útil considerar a los linfomas como la contrapartida neoplásica de reacciones que normalmente ocurren en el tejido linfóide para comprender su patogenia. La linfomagénesis es considerada un proceso con múltiples pasos durante el cual se produce la acumulación de alteraciones genéticas¹.

Además de las anomalías genéticas, la estimulación antigénica crónica juega un rol importante en la linfomagénesis. La presencia de un antígeno no sólo estimula la proliferación celular transmitiendo las aberraciones genéticas a las células hijas, sino que también induce los procesos de rearrreglo de inmunoglobulinas y por lo tanto, aumenta la probabilidad de que ocurran nuevos rearrreglos aberrantes. En la mayoría de los desórdenes linfoproliferativos asociados al VEB la expresión génica viral es limitada y no involucra la replicación lítica del genoma o la producción de nuevos viriones. En las neoplasias asociadas al VEB el genoma viral se encuentra en las células tumorales en su forma episomal latente y se replica durante la división celular utilizando la maquinaria de la célula huésped².

La asociación de VEB con varias neoplasias linfoides es bastante contundente, indicando un rol etiopatogénico en su desarrollo. Sin embargo, dado que la infección por VEB está presente en la mayoría de los seres humanos es difícil establecer su rol causal en la linfomagénesis. El concepto de que el VEB es un virus oncogénico está avalado por su capacidad para infectar y transformar células B normales in vivo e in vitro determinando su inmortalización y permitiendo el continuo crecimiento de las células B²⁶.

La alta frecuencia de linfomas positivos para el VEB en comparación con la baja frecuencia de células B positivas en portadores sanos y la presencia de virus en todas las células tumorales, con evidencia de infección de la célula madre del clon linfomatoso por el VEB, apoya la relación entre el VEB y la transformación de las células B. En algunos casos se encuentra al VEB únicamente integrado al genoma celular, lo cual indica que el virus podría haber estado presente en más casos de linfomas al inicio y luego haber desaparecido.

Para comprender mejor el rol del VEB en la patogénesis de los linfomas es importante conocer en qué estadio del desarrollo de la célula B que origina al linfoma se produce la infección, y si esa infección ocurre antes o después de eventos transformantes⁸.

Para ser oncogénico, el VEB debe mantener su genoma dentro de la célula blanco, prevenir la muerte de la célula infectada, y evitar que la misma sea reconocida por la respuesta inmune. Finalmente el virus debe activar las vías que controlan el crecimiento celular⁷.

Como se menciona con anterioridad, el VEB activa a las células B con infección latente e induce su transformación a blastos proliferantes para convertirlas en células B de memoria de larga sobrevivida. Este mecanismo tiene importancia en la patogénesis de las enfermedades asociadas al VEB. Por un lado, la activación de células recientemente infectadas es peligrosa tanto para el huésped como para el virus, por el riesgo de desarrollar una enfermedad neoplásica potencialmente fatal que limitará el tiempo en que el virus pueda diseminarse a otros huéspedes, pero por otro lado, el virus se asegura que los linfoblastos proliferantes tengan corta sobrevivida.

El riesgo para el huésped surge si el VEB infecta a una célula B bajo condiciones en las cuales la célula infectada no puede salir del ciclo celular, quedando bloqueada su maduración en el estadio de centro germinal, determinando la expresión constitutiva de los genes del programa de default (o latencia tipo II), o si las células de memoria accidentalmente expresan los genes del programa de crecimiento. Ambas situaciones podrían llevar al crecimiento desregulado y al desarrollo de tumores. Lo anterior se evita porque el VEB tiene la propiedad de conservar los blancos virales que las células T citotóxicas reconocen en los linfoblastos infectados. Por lo tanto el VEB en los linfoblastos proliferantes es un blanco seguro de la respuesta inmune, lo que garantiza que los linfoblastos que expresan el programa de crecimiento pero que no pueden diferenciarse y salir del ciclo celular serán destruidos³⁶.

Los patrones de latencia del VEB están sujetos a la naturaleza de las células de la neoplasia de la cual

derivan, o de la respuesta inmune del huésped como en el caso de las enfermedades linfoproliferativas postransplante y de los linfomas relacionados al SIDA. Además, se han encontrado patrones de expresión en genes del VEB que codifican para proteínas homólogas a las humanas involucradas en la proliferación, diferenciación, inhibición de la apoptosis y supresión de la respuesta inmune local.

Algunos genes latentes pueden ejercer su función predominantemente en la transformación inicial de las células B, como EBNA 2 y EBNA-LP, y luego ser subregulados o aún mejor cambiados por otros. Otros genes latentes, como el EBNA 1 y LMP2 A, pueden ser más importantes, en el mantenimiento de la sobrevivida a largo plazo del genoma del VEB en las células B latentes, mientras que LMP1 puede mantener el crecimiento temporal de estas células al pasar a través de los ganglios linfáticos. Los efectos provocados por la expresión de LMP1, junto con el crecimiento externo o los estímulos que inducen diferenciación proveen las bases para el crecimiento pre maligno. El mantenimiento de la expresión de LMP1 en bajos niveles, parecería ser crucial para la persistencia de las células B transformadas por el VEB. Cuando éstas células se activan en las capas subepiteliales se expresan genes virales adicionales que proveen funciones de crecimiento y sobrevivida. Los transcritos codificados por BHRF 1 (homólogos funcionales de bcl-2) se encuentran principalmente en linfomas de células B, tanto en pacientes inmunocomprometidos como en inmunocompetentes. Se cree que el efecto de la proteína BHRF 1 se suma al efecto de la proteína bcl-2 inducida por LMP1 para evitar la apoptosis estimulando así la sobrevivida de las células del huésped durante la producción de la progenie viral².

La mayoría de los linfomas de células B derivan de las células B del centro germinal o de sus descendientes. Esto se debería principalmente a la extensa proliferación de las células B del centro germinal, lo cual podría aumentar el riesgo de transformación maligna, y a los procesos de remodelación del gen de inmunoglobulinas, hipermutación somática y cambio de clase de las cadenas pesadas que ocurren en el centro germinal y podrían causar lesiones genéticas. El análisis de los linfomas B asociados a VEB demuestra que, en la mayoría de los casos, estas patologías neoplásicas derivan de las células B del centro germinal o de los sobrevivientes atípicos de las reacciones del centro germinal⁸.

Los tres tipos principales de linfomas asociados a VEB difieren marcadamente en su patogénesis y en el probable rol del virus en este proceso.

En el linfoma de Burkitt (LB) endémico el rol principal del VEB sería favorecer las propiedades proliferativas sobre las propiedades pro apoptóticas del

c-myc, promoviendo de esta manera la expansión clonal no controlada de las células B. El LB se originaría a partir de una célula B del centro germinal en su camino hacia el compartimiento de memoria detenida durante la proliferación por un oncogen c-myc activado. (expresándose solo EBNA-1 o programa de latencia tipo I).

En el Linfoma de Hodgkin (LH) las células de Reed-Sternberg (R-S) probablemente deriven de la célula B pre apoptótica del centro germinal infectada por el VEB y la expresión de LMP1 y LMP2 (programa de default o latencia tipo II) podría tener un rol en el rescate de los precursores de las células R-S de la apoptosis. Tanto en el LH como en el LB, el evento crítico podría ser una mutación durante las alteraciones inmunológicas asociadas con la infección aguda por el VEB³⁶.

La situación es más diversa en los síndromes linfoproliferativos postransplante (LPPT). La mayoría de los casos probablemente podrían derivar de las células B del centro germinal, de precursores seleccionados por la expresión del receptor de células B (BCR), o provenir de células B del centro germinal alteradas. En estas patologías la expresión del programa de crecimiento (patrón de latencia III) es necesaria para la expansión de los clones tumorales aunque en algunos casos, la adquisición de eventos transfor-mantes evita la necesidad de expresar el programa completo de latencia⁸ (Fig. 4).

**LINFOPROLIFERATIVOS ASOCIADOS AL VEB
LINFOMA DE HODGKIN**

Existen varias evidencias que vinculan al VEB con el Linfoma de Hodgkin (LH):

1. Cuatro veces más riesgo de padecer LH en individuos con historia de mononucleosis infecciosa²¹.

2. Títulos de anticuerpos anti cápside viral de VEB aumentados en pacientes con LH.

3. Detección de episoma de VEB monoclonal en las células de Hodgkin-Reed-Sternberg³⁸.

El linfoma de Hodgkin (LH) se asocia a la infección con VEB en aproximadamente 40% de los casos en Europa occidental y Estados Unidos y hasta en un 80% en los países en vías de desarrollo²⁶.

El porcentaje de positividad para el VEB se asocia con subtipos histológicos particulares aunque esto no es excluyente. Alrededor del 70% de los casos del LH del tipo celularidad mixta (CM) y cerca del 100% de los casos de la variedad depleción linfocitaria (DL) son VEB positivos El tipo esclerosis nodular (EN) tiene una asociación menos frecuente, aproximadamente el 10 al 40% de los casos son EBV positivos, mientras que la mayoría de los casos de la variedad linfoma Hodgkin predominio linfocítico nodular (LHPLN) son negativos³⁹.

La evidencia definitiva del compromiso del VEB en el LH fue la detección del genoma del VEB en la células R-S, la expresión de antígenos latentes en dichas células y la detección de ARN codificados por VEB⁴⁰.

Además existe asociación con variables epidemiológicas. Es más probable que desarrollen LH VEB positivo los pacientes del sexo masculino, así como también los más jóvenes y los más viejos⁴¹. La asociación con el VEB en pacientes añosos, podría ser atribuida a un aumento de la actividad viral como consecuencia de una inmunidad T deteriorada⁷. Es frecuentemente positivo en hispanos, y la probabilidad es aún mayor en países en vías de desarrollo lle-

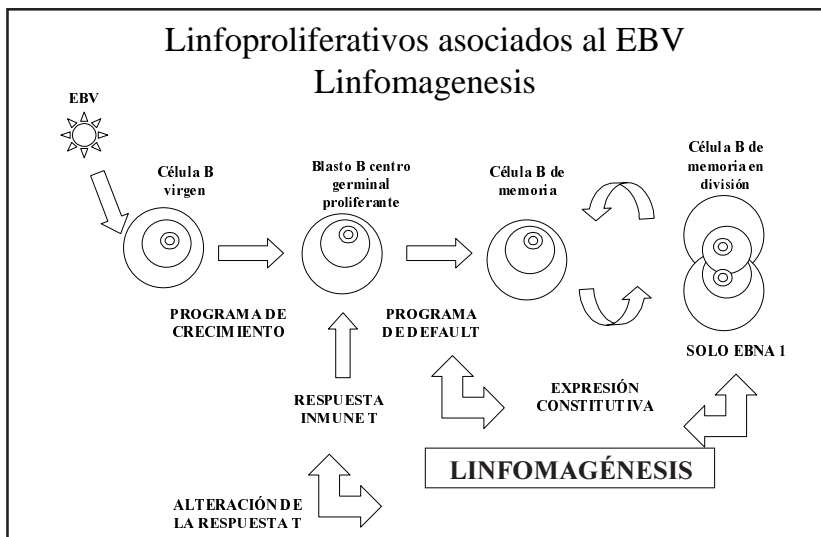


Figura 4

gando casi al 100% en algunas poblaciones. Los pacientes inmunosuprimidos tienen alta tasa de infección por VEB sobre todo el subtipo 2⁴².

En adultos jóvenes la presencia de VEB tiene poco impacto sobre el pronóstico cuando el estadio y la histología son favorables. En los extremos de la vida podría asociarse a peor pronóstico¹⁴.

En el LH, las células de Reed Sternberg (RS) a menudo tienen mutaciones deletéreas de la región variable de las Ig y como consecuencia pierden la expresión del BCR. Las células que adquieren dichas mutaciones normalmente son eliminadas por apoptosis en el centro germinal. Las células de (RS) en pacientes VEB positivos probablemente derivan de células B centro germinales mutadas que fueron rescatadas de la apoptosis por algún evento transformante. El genoma del VEB que en dichas células es monoclonal, indicaría que la infección se produce antes que la expansión clonal de las células malignas³⁶.

El rol del VEB en el LH aún no se halla bien definido. La expresión génica del VEB sigue el patrón de latencia tipo II, con la expresión de EBNA-1, LMP-1, LMP2A, y LMP2B y EBERs. A pesar que tanto LMP-1 como LMP2A están expresados no se desencadena una respuesta inmune T contra las células de Hodgkin-Reed Sternberg⁴³.

El VEB mediante la expresión de LMP 1 y LMP 2 aportaría señales de supervivencia imitando las señales de CD 40 y BCR respectivamente (latencia tipo II). El rol propuesto para el VEB en la patogénesis del LH se basa en el rescate de las células B pre apoptóticas BCR negativas, imitando los procesos de selección normal a través de LMP-1 y LMP-2A¹⁸ (Fig. 5).

Estas proteínas podrían evocar una respuesta inmune mediada por células T citotóxicas aunque in vivo podría existir una inhibición de la respuesta inmune local en el tumor, donde LMP 1 tendría un rol activo directa o indirectamente a través del aumento de IL 10 humana².

La Interleuquina (IL) 10 suprime la respuesta inmune T mediada por Interferón γ y la producción de IL 2 por las células T-cooperadoras Th1, además las células productoras de IL 10 pueden escapar de la inmunovigilancia⁴⁴.

LINFOMA DE BURKITT

El linfoma de Burkitt (LB) es un linfoma particularmente agresivo, cuya marca característica es una translocación cromosómica entre el cromosoma 8 y el cromosoma 14, 2 o 22⁴⁵.

Como consecuencia de ésta translocación, el oncogen c-myc en el cromosoma 8 se yuxtapone con el gen de la cadena pesada de la inmunoglobulina (cromosoma 14) o a los genes de la cadena liviana de inmunoglobulinas (cromosoma 2 o 22). Esta translocación aberrante determina la desregulación de la expresión del oncogen c-myc⁷.

El VEB está presente aproximadamente en el 95% de los linfomas Burkitt (LB) endémicos con localización habitual en mandíbula, mientras que en Estados Unidos y Europa, donde se presenta habitualmente como LB esporádico con localización abdominal su asociación con el VEB es tan sólo del 10 al 20%⁴⁶.

La relación entre el VEB, el LB y la translocación del oncogen c-myc es complicada debido a la exis-

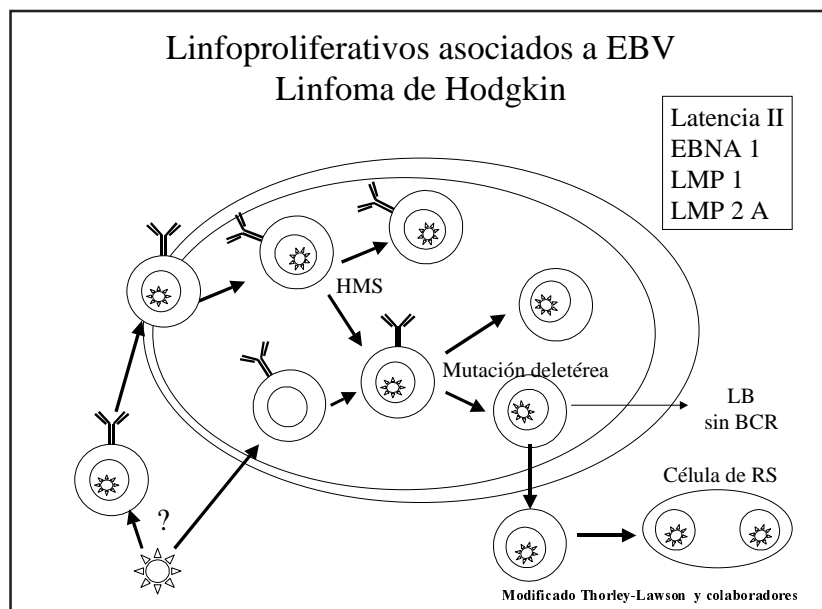


Figura 5

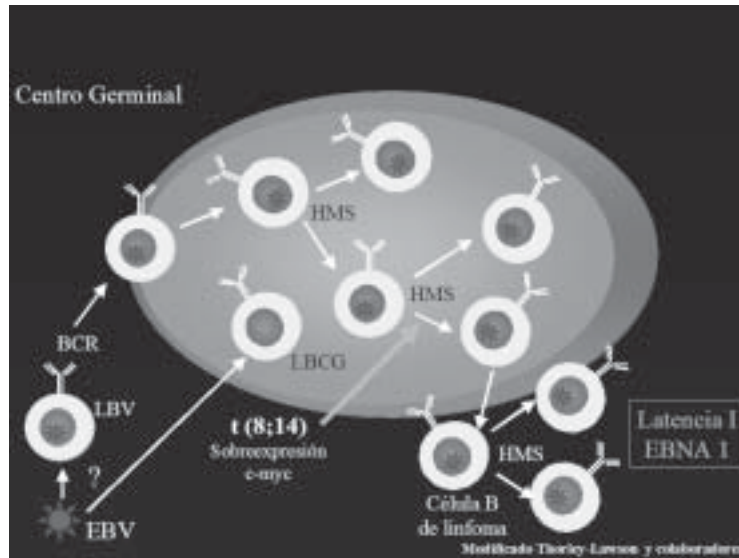


Figura 6

tencia de dos tipos de LB, endémico con VEB generalmente presente, y esporádico con VEB frecuentemente ausente. A pesar que ambos tipos de LB exhiben la translocación del oncogen c-myc, el punto de ruptura dentro de los genes involucrados difieren y probablemente los mecanismos que median la yuxtaposición también³.

El primer indicio de su etiología viral fue la distribución relacionada con las áreas climáticas con alta incidencia en las regiones donde prevalecía la malaria. Ésta última disminuye el control que las células T ejercen sobre las células B facilitando su proliferación. Se postula que la estimulación de las células B causada por las continuas reinfecciones con malaria podrían contribuir a la expansión de células B proliferantes infectadas por el VEB, las cuales tendrían una mayor probabilidad de adquirir alteraciones citogenéticas tales como la t(8; 14)⁴⁷.

El paso clave para la transformación maligna, la t(8; 14), que yuxtapone el oncogen c-myc del cromosoma 8 al locus de la cadena pesada de la Ig en el cromosoma 14, con sobre expresión del oncogén c-myc, ocurre en una célula B centro germinal infectada por VEB en su camino a diferenciarse en célula B de memoria. Esta célula debiera normalmente expresar el programa de latencia, pero debido a la sobreexpresión del oncogén c-myc, se detiene en la etapa de proliferación y expresa constitutivamente sólo EBNA 1 (latencia tipo I)⁸.

In vitro el VEB, contribuye a la génesis del tumor mediante la inhibición de la apoptosis inducida por el oncogén c-myc a través de al menos dos mecanismos: un modesto aumento en la expresión de bcl-2

lo que mantiene la latencia tipo I⁴⁸ y una disminución concomitante en la expresión del oncogén c-myc⁴⁹.

Los EBERs (vía EBNA) inducen expresión de IL 10, que permite al virus escapar de la respuesta inmune mediante la supresión de linfocitos T citotóxicos TH 1, y a su vez la utilizan como factor de crecimiento.

La expresión de EBERs está positivamente regulada por el oncogen c-myc, tienen actividad anti-apoptótica y su expresión sostenida por las células B centro germinales que han adquirido la traslocación, puede contrarrestar el efecto pro-apoptótico del oncogén c-myc⁵⁰. (Fig. 6).

OTROS LINFOMAS NO HODGKIN

Varios tipos de linfomas no Hodgkin se asocian con el VEB⁵¹. Los dos tipos en los cuales el VEB ha sido directamente más implicado son, el linfoma de células T/NK y la linfadenopatía angioinmuno-blástica.

La asociación del VEB con el linfoma no Hodgkin tipo T es sorprendente porque las células T normalmente expresan el receptor del VEB (CD 21) en un índice 10 veces menor que las células B. La asociación depende ampliamente del sitio comprometido. El VEB está especialmente asociado con el linfoma T/NK tipo nasal. Cuando ocurre en la nariz la asociación es de un 100%, mientras que cuando ocurre en otros sitios como el intestino, la asociación es considerablemente menor. El VEB puede infectar linfocitos T citotóxicos y células NK durante el contacto célula/célula, con células blanco infectadas por medio del

intercambio de material genético viral y subsiguiente transformación de la célula efectora.

Se encontró que el VEB se halla presente entre las células citotóxicas neoplásicas, demostrando que es capaz de persistir en ellas. Se podría especular que los linfocitos T citotóxicos o las células NK se infectarían durante la muerte de la célula blanco infectada dado que el virus infecta en forma más productiva a las células B y células epiteliales en oro y nasofaringe.

La ubicación preferencial de las células citotóxicas infectadas puede explicar la presentación de los LNH T asociados al VEB en nasofaringe, vías aéreas y tubo digestivo². El VEB está consistentemente asociado con estos linfomas sin importar la localización geográfica⁵².

El término angiocéntrico fue propuesto por la clasificación REAL debido a la característica invasión y destrucción de vasos sanguíneos que produce necrosis en la mayoría de los casos. El hecho que la invasión vascular pueda identificarse en sólo la mitad a 2/3 de los casos incrementa la posibilidad de que existan otras causas para la necrosis del tumor por ejemplo la expresión aumentada de quimocinas IP 10 y Mig que pueden ser inducidas por VEB. Estas quimocinas median el daño vascular en modelos murinos de enfermedad linfoproliferativa VEB positivo proveyendo las bases de la necrosis y el daño tisular observado⁵³.

Las células del linfoma no Hodgkin T/NK nasal evidencian características genotípicas y fenotípicas únicas. Dichas características incluyen la ausencia de antígenos T, la expresión de CD56, marcador de células NK y la ausencia del rearreglo de los genes del receptor T⁵⁴.

La predisposición racial parece tener un rol en la patogénesis de este linfoma. En un estudio realizado con nativos de Guinea se demostró que este grupo racial tiene una alta prevalencia de HLA A11 que se asocia con una mutación del EBNA 4 que lleva a la anulación del reconocimiento del VEB por las células citotóxicas. En contraste el HLA A 11 es raro entre blancos en quienes el reconocimiento del péptido EBNA 4 por células T citotóxicas, domina la respuesta inmune contra VEB. Esta variación en el fenotipo HLA proveería las bases para la mayor frecuencia de tumores VEB positivos como los linfomas de células T/NK nasal en asiáticos⁵³.

La linfadenopatía angioinmunoblástica es un linfoma de células T en el cual a menudo están presentes clones de células B además de los clones de células T⁵⁰. El VEB puede ser detectado en más del 30% de las linfadenopatías angioinmunoblásticas. Los clones de células B infectadas en la linfadenopatía angioinmunoblástica a menudo muestran hipermu-

tación somática continua sin ninguna selección de funcionalidad para el receptor de células B. Como consecuencia, varios clones adquieren mutaciones destructivas. Se piensa que la proliferación de células B infectadas por VEB es un evento secundario y que el VEB no estaría relacionado causalmente con la patogénesis de estos linfomas. La expansión en red de células foliculares dendríticas que son el sello de estos linfomas, simulan la proliferación de blastos B infectados por el VEB⁸.

La presencia del VEB en sólo una población de las células sugiere que la infección por el VEB es posterior a la neoplasia o que el genoma viral fue perdido por las células malignas. Se observaron células B VEB positivas proliferando en linfomas de células T⁵⁵. Esto hace pensar sobre la posible activación de células B latentemente infectadas con VEB por células T neoplásicas, y/o el rol de las células B VEB positivas en el mantenimiento del proceso T maligno⁵⁶.

SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS EN PACIENTES INMUNOCROMPROMETIDOS

ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA POST-TRASPLANTE

Las enfermedades linfoproliferativas post-trasplante (LPPT), son un grupo heterogéneo de proliferaciones linfoides anormales, generalmente de células B, que ocurren en el contexto de una función T inefectiva a causa de la inmunosupresión farmacológica luego del trasplante de órganos. Casi todos los LPPT se asocian con infección por VEB, lo que se demuestra por la presencia del VEB dentro del tejido maligno⁵⁷.

La incidencia de los LPPT se encuentra dentro de un rango de 0,5 a 30% y varía ampliamente dependiendo del órgano trasplantado, el estatus serológico para el VEB en el donante y el receptor y los tratamientos utilizados para lograr la inmunosupresión⁵⁸.

Los LPPT son heterogéneos en cuanto a su derivación celular. Algunos casos muestran hipermutación somática (HMS) continua durante la expansión clonal, mientras que otros casos tienen mutaciones destructivas de los genes de la región variable de las cadenas de inmunoglobulinas (ausencia de receptor B). Lo antedicho indica que pasos importantes de la transformación maligna ocurren en las células B del centro germinal. Los LPPT generalmente expresan todos los genes latentes del VEB⁸.

En los trasplantes alogeneicos de médula ósea (TALLO) los tejidos linfoides son severamente deplecionados de células linfoides reguladoras permitiendo la activación y crecimiento de las células B VEB positivas y la expresión de proteínas inmunodo-

minantes, mientras que en los trasplantes de órganos sólidos la función celular reguladora local estaría primariamente disminuida por el tratamiento inmunosupresor conservando la arquitectura de los órganos linfoides intacta².

Los LPPT pueden iniciarse cuando una célula B, distinta de la célula B virgen del anillo linfático de Waldeyer, se infecta y expresa el programa de crecimiento. Estas células no pueden salir del programa de crecimiento y continúan proliferando debido a la ausencia de una inmunidad T efectiva. Este mecanismo podría explicar la heterogeneidad de la enfermedad. Aun en pacientes inmunocomprometidos, este evento debe ser raro, porque solo 1-2/1000000 de células infectadas en el cuerpo humano desarrollan tumor³⁶.

Casi todas las formas de LPPT contienen VEB, y estos linfomas tienden a tener un comportamiento agresivo. Su desarrollo es probablemente un proceso con múltiples pasos. A la inmunosupresión iatrogénica que facilita la infección primaria por el VEB o la reactivación de una infección por el VEB latente, le sigue una expansión policlonal de células B con una ventaja proliferativa selectiva. Estas células son susceptibles a la aparición de alteraciones genéticas y el BCL-6 podría ser uno de los primeros genes alterados⁵⁸.

Los LPPT tempranos son en su mayoría expansiones policlonales de células B infectadas por VEB que pueden retrogradar espontáneamente con reducción de la terapia inmunosupresora⁵⁹.

El origen del VEB en los LPPT es variado (Fig. 7). En los receptores de órganos sólidos las células del LPPT se originan típicamente en el receptor, sugiriendo que la infección por el VEB representa la reactivación de un virus previamente quiescente⁵⁷. Frecuentemente en receptores de órganos sólidos el linfoma se presenta en el órgano donado y cuando este no es el caso, comúnmente la presentación es extranodal⁶⁰. El linfoproliferativo afecta al injerto en alrededor del 30% de los pacientes. Los LPPT de comienzo temprano son los que más se asocian con compromiso del injerto⁶¹.

En la mayoría de los casos de LPPT en TALLO se cree que la linfoproliferación deriva del donante, debido a que el sistema linfóide del huésped ha sido erradicado por el régimen condicionante, el cual a menudo incluye irradiación corporal total. En los casos en que el donante es seronegativo, se ha demostrado que los casos de LPPT de médula ósea (MO) se originan en el donante, sugiriendo que las células del donante estaban infectadas con el VEB previo al trasplante. La infección primaria por el VEB también puede originar LPPT, aunque esto es más común en niños debido a la prevalencia de la infección previa con el VEB en adultos⁵⁷. La mayoría de los LPPT son neoplasias de células B⁴⁵.

Varios grupos demostraron que la magnitud del riesgo de desarrollar LPPT asociado al VEB depende del método de depleción linfocitaria utilizado. Los métodos que deplecionan tanto linfocitos B como T

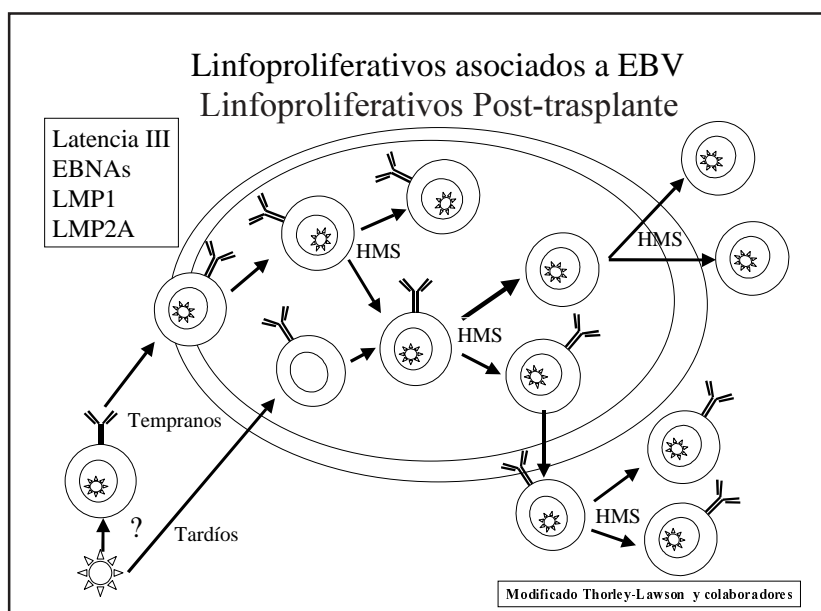


Figura 7

Linfoproliferativos Post-trasplante	
<p style="text-align: center;">Médula ósea</p> <ul style="list-style-type: none"> • Linfoproliferación derivada del donante • Tiempo medio de aparición: 70-90 días • Factores de riesgo <ul style="list-style-type: none"> *Depleción de células T *HLA <i>mismatching</i> *Terapia específica para EIVH *TMO en inmunodeficiencias primarias *EIVH aguda severa *Infección primaria luego del trasplante 	<p style="text-align: center;">Organos sólidos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se originan en el receptor • Tiempo medio de aparición: 6 meses • Factores de riesgo <ul style="list-style-type: none"> *Receptor EBV(-) con donante (+) *Infección primaria luego del trasplante *Enfermedad por CMV o CMV <i>mismatching</i> *Paciente joven *Infección por VHC *Altos niveles de terapia inmunosupresora

Figura 8

generalmente presentan menor incidencia de linfoma que las técnicas que deplecionan selectivamente células T. De manera similar la naturaleza de los anticuerpos anti células T, utilizados para prevenir o tratar el rechazo del injerto y/o la enfermedad injerto versus huésped aguda, podría afectar la incidencia de LPPT asociado al VEB, posiblemente reflejando las diferencias en su capacidad para suprimir o indirectamente estimular la proliferación de células B⁶¹ (Fig. 8).

LINFOMAS RELACIONADOS A SIDA

Los desórdenes linfoproliferativos relacionados al SIDA son un grupo heterogéneo de enfermedades que se presentan en el contexto de una inmunosupresión asociada al VIH, un estado que permite la proliferación no controlada de linfocitos infectados por el VEB. Estos desórdenes agresivos incluyen tanto linfomas del sistema nervioso central como linfomas sistémicos⁷.

El linfoma primario de sistema nervioso central (SNC) es común entre pacientes con SIDA, particularmente antes de la introducción de la terapia antirretroviral de alta actividad (HART). Algunas series de autopsias reportaron una incidencia mayor al 10%. Entre los pacientes con SIDA la incidencia de linfoma primario de SNC fue 3600 veces mayor que en la población general. Con el advenimiento de la terapia antirretroviral de alta actividad, la incidencia parece estar disminuyendo⁶⁰. Los linfomas de SNC relacionados al SIDA derivan de las células B del centro germinal y casi siempre contienen VEB²⁶. Los

linfomas del sistema nervioso central más frecuentes en pacientes con SIDA, incluyen linfomas inmunoblásticos y de células grandes no hendidas. El subtipo inmunoblástico expresa LMP-1 y bcl-2 pero no bcl-6. El subtipo de células grandes no hendidas expresa bcl-6 pero no LMP-1 o bcl-2⁶².

El linfoma primario de SNC representa un desafío diagnóstico. Algunos estudios han demostrado que el VEB puede ser detectado en el LCR de estos pacientes, y sólo raramente en pacientes VIH sin linfoma del sistema nervioso central. Se ha documentado que la detección del VEB precede en 17 meses al diagnóstico de linfoma. La PCR para VEB en combinación con estudios radiológicos hace innecesaria la realización de una biopsia de cerebro en muchos casos⁶⁰.

Los linfomas sistémicos relacionados al SIDA comprenden numerosos subtipos que incluyen al linfoma difuso de células grandes, al linfoma inmunoblástico, al linfoma de Burkitt y al linfoma Burkitt-like. La positividad para el VEB en estos linfomas varía desde un 30% a más del 90% de los casos⁶³.

Los linfomas relacionados al SIDA se originan en su mayoría en las células B y contienen el VEB intrínseco del paciente. A diferencia de los LPPT, la mayoría contienen genoma del VEB monoclonal y frecuentemente se detectan ambos tipos de VEB coinfectando al huésped (tipo 1 y tipo 2). Datos recientes indican igual distribución de VEB tipo 1 y 2 en pacientes con SIDA. La mayoría de los casos de linfoma difuso de células grandes B, especialmente los de SNC, se asocian al VEB y tienen un patrón de expresión génica

comparable a la de los LPPT. En contraste solo el 30 a 40% de los linfomas Burkitt (LB) relacionados a SIDA se asocian al VEB. Estos linfomas nunca muestran expresión de EBNA2 y solo raramente LMP1 sugiriendo un patrón de expresión de latencia tipo I o II.

Las diferencias entre el linfoma difuso de células grandes B y el linfoma de Burkitt en pacientes con SIDA, sugieren que la patogénesis del primero recuerda a aquella de los LPPT, con una proliferación conducida por el VEB que eventualmente lleva al desarrollo de un linfoma maligno, mientras que la patogénesis del linfoma de Burkitt (LB) relacionado a SIDA remeda a la del LB esporádico. Además de la estimulación antigénica crónica, se piensa que la proliferación de las células B inducidas por VIH juega un rol en la patogénesis del LB relacionado a SIDA².

La mayoría de los linfomas relacionados al SIDA tienen mutaciones en el gen bcl-6 que es considerado como un marcador de las células B en transición a través del centro germinal.

Todos los casos de linfoma de Hodgkin (LH) en pacientes VIH positivos están virtualmente asociados al VEB. Las células de Reed Sternberg (RS) del LH en VIH exponen un fenotipo post centro germinal. Aunque las células de RS expresan CD 40, en contraste a la enfermedad de Hodgkin con este fenotipo en la población no VIH positiva, éstas no están rodeadas de linfocitos T reactivos CD 40 ligando positivo. Se sugirió que la interacción CD 40/CD 40 ligando en la población VIH positiva puede estar suplementada por LMP1 que es funcionalmente homólogo a CD 40. El gen LMP1 muestra algunas variabilidades de clase. Los virus con delección carboxi-terminal de 30 pares de bases, son más frecuentes en LH asociados a VIH que en otros LH. La delección variante se cree que tiene vida media intracelular mayor y es menos inmunogénica que el LMP1 completo⁶⁰.

CONCLUSIÓN

Los síndromes linfoproliferativos asociados al VEB pueden ocurrir de forma endémica, en determinadas áreas geográficas, debido a influencias genéticas (HLA), factores ambientales y tolerancia inmunológicas propias de cada individuo.

El virus ha desarrollado estrategias para minimizar o eliminar su potencial rol patogénico en un intento de mantener por un lado una infección persistente y por el otro, la sobrevida del huésped en el cual subsiste.

A pesar de conocerse al menos en forma parcial, las estrategias que utiliza el virus durante la infec-

ción y el rol de éste en la patogénesis de los linfomas, muchos puntos quedan aún por dilucidar.

La convergencia de distintas disciplinas ha permitido reconocer caminos probables en la génesis de éstas neoplasias, que podrían generar en el futuro importantes avances terapéuticos.

BIBLIOGRAFÍA

- Hofmann Ronald et al. "Hematology Basic Principles and Practice" 3rd edition, Philadelphia United States 2000; 1214-1217.
- Middeldorpp JM et al; Pathogenic roles for EBV gene products in EBV- associated proliferative disorders. *Critical reviews in Oncology Hematology* 2003; 45 (1): 1-36.
- Baumforth KRN, et al. The Epstein-Barr virus end its association with human cancers. *Mol Pathol* 1999; 52: 307-322.
- Mandell Douglas y Benett. "Enfermedades infecciosas Principios y práctica" 5^a Edición, Editorial Panamericana, Buenos Aires Argentina, Mayo 2002. Vol1 Parte III Sección A, 1954-1966.
- Sampla J. et al. Epstein-Barr virus type 1 and 2 differ in the EBNA-3A, EBNA 3B, and EBNA-3C genes. *J Virol* 1990; 64: 4084-4092.
- Baumforth KRN et al, The EBV and its association whit human cancers; *J Clin Pathol Molec Pathol* 1999; 52: 307-322.
- Thompson MP et al. Epstein-Barr virus and Cancer. *Clinical Cancer Research* 2004; 10: 803-821.
- Ralf Kúppers; B Cells Under Influence: Transformation of B Cells by Epstein-Barr Virus. *Nature Reviews Immunology* 3: (October 2003); 801-810.
- Rowe D. Epstein-Barr virus immortalization and latency. *Front Biosci* 1999; 4: 346-371.
- Takada K and Nambo N. The role of the EBERs in oncogenesis. *Semin. Cancer Biol* 2001; 11: 461-467.
- Middelton T and Sdgen B. Retention of plasmid DNA in mammalian cells is enhanced by binding of the Epstein-Barr virus replication protein EBNA 1. *J Virol* 1994; 68: 4067-4071.
- Young LS and Murray PG. Epstein-Barr virus and oncogenesis: from latent genes to tumors. *Oncogene* 2003; 22: 5108-5121.
- Gahn T and Scildkraut C. The Epstein-Barr virus origin of plasmid replication, ori P, contains both the initiation and termination sites of DAN replication. *Cell* 1989; 58: 527-535.
- Ambinder R. Epstein- Barr virus associated lymphoproliferative disorders. *Rev Clin Exp Hematol* (December 20053); 74: 362-374.
- Sharon L. Silins et al; Asymptomatic primary Epstein-Barr virus infection occurs in the absence of blood T-cell repertoire perturbations despite high levels of systemic viral load. *Blood* 2001; 98(13): 3739-3744.
- Nonkwelo C, Ruf I and Sample J. Interferon independent and induced regulation of Epstein-Barr virus EBNA 1 gene transcription in Burkitt's lymphoma. *J Virol* 1997; 71: 6887-6897.
- Ambinder R et al. Definitions of the sequence requirements for binding of the EBNA 1 protein to its palindromic target sites in Epstein-Barr virus DNA. *J Virol* 1990; 54: 2369-2379.
- Kaiser C. et al. The proto-oncogene c-myc is a direct target gene of Epstein-Barr virus nuclear antigen 2. *J Virol* 1999; 73: 4481-4484.
- Wensing B and Farrell P.J. Regulation of cell growth and death by Epstein-Barr virus. *Microb Infect* 2000; 2: 77-84.
- Szekely L et al. EBNA-5, Epstein-Barr encoded nuclear antigen, binds to the retinoblastoma and proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 5455-5459.

21. Niedobitek G., Meru N. and Delecluse H.J.; Epstein-Barr infection and human malignancies. **J Exp Path** (2001); 82: 149-170.
22. Allday MJ and Farrell PJ. Epstein-Barr virus nuclear antigen EBNA 3C/6 expression maintains the level of latent membrane protein 1 in G1-arrested cells. **J Virol** 1994; 68: 3491-3498.
23. Farrell, P.J. Signal transduction from the Epstein-Barr virus LMP1 transforming protein. **Trends Microbiol** 1998; 6:175-177.
24. Gire O. et al. Latent membrane protein 1 of Epstein-Barr virus mimics a constitutively active receptor molecule. **EMBO J** 1997; 16: 6131-6140.
25. Etiopoulus, A., et al; CD 40 induced growth inhibition in epithelial cells is mimicked by Epstein-Barr virus -encoded LMP1: involvement of TRAF3 as a common mediator. **Oncogene** 1996; 13: 2243-2254.
26. Cesarman E, Mesri EA; Virus-associated lymphomas; **Curr Opin Oncol** (September 1999); 11(5): 322-32.
27. Izumi K and Kieff E. The Epstein-Barr virus oncogene product latent membrane protein 1 engages the tumor necrosis associated death domain protein to mediate B lymphocyte growth transformation and NF-KB activation. **Proc Natl Acad Sci USA** 1997; 94:12592-12597.
28. Thompson, M.P.; et al; Autocrine lymphotoxin production in Epstein-Barr virus-immortalized B cells: induction via NF-KB activation mediated by EBV-derived latent membrane protein 1. **Leukemia** (Baltimore). 2003; 17: 2196.
29. Fries K. et al. Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 blocks p53-mediated apoptosis through the induction of A20 gene. **J Virol** 1996; 70: 8653-8659.
30. Reth M. Antigen receptor tail clue. **Nature** (London) 1989; 338: 383-384.
31. Sixbey JW et al. Epstein-Barr virus replication in oropharyngeal epithelial cells. **NEJM** 1984; 310: 1225-1230.
32. Babcock GJ. Epstein-Barr virus in memory B cells In vivo. **Immunity** 1998; 395-404.
33. Nemerow G. et al; Identification and characterization of Epstein-Barr virus receptor on human B lymphocytes and its relationship to Cd3 complement receptor(CR2). **J Virol** 1985; 55: 347-351.
34. Sung N. et al. EBNA 2 transactivate a lymphoid-specific enhancer in the Bam HI C promoter of Epstein-Barr virus. **J Virol** 1991; 65: 2164-2169.
35. Allday M, Crawford D. and Griffin B. Epstein-Barr virus latent gene expression during the initiation of B cell immortalization. **J Gen Virol** 1989; 70: 1755-1764.
36. David A. Thorley-Lawson and Andrew Gross; Persistence of the Epstein-Barr Virus and the Origins of Associated Lymphomas. **NEJM** (25 March 2004). 350; 13: 1328-1335.
37. Shouichi Ogha; Immunological aspects of EBV infection. **Critical reviews in Oncology Hematology** (December 2002). 44; 3: 203-215.
38. Herbst, H. et al. Epstein-Barr virus in CD30 malignant lymphomas. **Crit Rev Oncol** 1993; 4:191-239.
39. Gledhill S. et al. Viral involvement in Hodgkin's disease: detection of clonal type A Epstein-Barr virus genomes in tumor samples. **Br J Cancer** 1991; 64: 227-232.
40. L. N. Chapman and A. B. Rickinson; Epstein-Barr virus in Hodgkin's disease. **Annals of Oncology** 1998; 9 suppl 5: S5-S16.
41. Jarrett R. et al. Detection of EBV genomes in Hodgkin's disease: relation to age. **J Clin Pathol** (London) 1991; 44:844-848.
42. Boyle M. et al. Subtypes of Epstein-Barr virus in Hodgkin's disease: association between B type EBV and immunocompromise. **Blood** 1993; 81: 468-474.
43. Lee S. et al. Conserved CLT epitopes within EBV latent membrane protein 2: a potential target for CTL-based tumor therapy. **J Immunol** 1997; 158: 3325-3328.
44. Matsuda M. et al. IL-10 pre-treatment protect target cells from tumor-specific and allo-specific cytotoxic T cells and down-regulates HLA class I molecules. **J Exp Med** 1994; 180: 2371-2377.
45. Gulley ML. Molecular diagnosis of Epstein-Barr virus-related diseases. **J Mol Diagn** 2001; 3: 1-10.
46. Cohen J.I; Epstein-barr infection. **NEJM** 2000; 343: 481-492.
47. Lyons S. and Liebowitz D. The role of human viruses in the pathogenesis of lymphoma. **Semin Oncol** 1998; 25: 461-475.
48. Ruf, I.; et al, Epstein-Barr virus regulates c-myc , apoptosis and tumorigenicity in Burkitt's lymphoma. **Mol Cell Biol** 1999; 19: 1651-1660.
49. Ingrid K. Ruf et al; Epstein-Barr Virus Regulates c-MYC, Apoptosis; and Tumorigenicity in Burkitt Lymphoma. **Molecular and Cellular Biology** (March 1999); 19 (3): 1651-1660.
50. Norihiko Kitagawa et al; Epstein-Barr virus-encoded poly(A)-RNA supports Burkitt's lymphoma growth through interleukin-10 induction. **The EMBO Journal** 2000; 19; 24: 6742-6750.
51. Weis L. et al. Detection and localization of Epstein-Barr viral genomes in angioimmunoblastic lymphadenopathy-like lymphomas. **Blood** 1992; 79: 1789-1795.
52. d'Amore F. et al. Epstein-Barr virus genome in non-Hodgkin's lymphomas occurring in immunocompetent patients: highest prevalence in non lymphoblastic T cell lymphoma and correlation with a poor prognosis. **Blood** 1996; 87: 1045-1055.
53. Elaine S. Jaffe et al; Extranodal Peripheral T-Cell and NK-Cell Neoplasms. **Am J Clin Pathol** 1999; 111; suppl 1: S46-S55.
54. Tao Q. et al. Epstein-Barr virus is localized in the tumor cells of nasal lymphomas of NK, T or B cell type. **Int J Cancer** 1995; 60: 315-320.
55. Ho J. et al. Frequent detection of Epstein-Barr virus-infected B cell in peripheral T-cell lymphomas. **J Patol** 1998; 185: 79-85.
56. Ho J. et al. Differential cytokine expression in EBV positive peripheral T-cell lymphomas. **J Clin Pathol** (Lond.) 1999; 52: 269-274.
57. A W Loren et al; Post-transplant lymphoproliferative disorder: a review. **Bone Marrow Transplantation** 2003; 31: 145-155.
58. Knowles DM. The molecular genetics of post-transplantation lymphoproliferative disorders. **Springer Semin. Immunopathol** 1998; 20: 357-373.
59. Tanner J, Weis J, Fearon D, Whang Y, Kieff E. Epstein-Barr virus gp350/220 binding to the B lymphocyte C3d receptor mediates adsorption, capping, and endocytosis. **Cell** 1987; 50: 203-213.
60. RF Ambinder. Epstein-Barr virus associated lymphoproliferations in the AIDS setting **European Journal of Cancer** 2001; 37: 1209-1216.
61. Jutta K. Preiksaitis and Susan Keay; Diagnosis and Management of Posttransplant Lymphoproliferative Disorder in Solid-Organ Transplant Recipients. **Clinical Infectious Diseases** 2001; 33; suppl 1: S38-S46.
62. Larocca L. et al. The molecular and phenotypic profile of primary central nervous system lymphoma identifies distinct categories of the diseases and is consistent with histogenetic derivation from germinal center-related B cells. **Blood** 1998; 92: 1011-1019.
63. Carbone A. et al. Human immunodeficiency virus associated systemic lymphomas may be subdivided into two main types according to Epstein-Barr virus gene expression. **J Clin Oncol** 1993; 11:1674-1681.
64. Shigeru T, Diagnosis of EBV-associated diseases; **Critical reviews in Oncology Hematology** 2002; 44 (3): 227-238.
65. Brengel-Pesce K et al. Routine use of real-time PCR for laboratory diagnosis of Epstein-Barr virus infection. **J of Medical Virology** 2002; 66: 360-369.

66. Fafi-Kremer S. et al. Assessment of automated DNA extraction coupled with real-time PCR for measuring Epstein-Barr virus load in whole blood, peripheral mononuclear cells and plasma. **J Clin Virology** 2004; 30: 157-164.
67. Kanegane H; Nomura K; Miyawaki T et al. Biological aspects of Epstein-Barr virus-infected lymphocytes in chronic active EBV and associated malignancies. Critical reviews in **Oncology Hematology** 2002; 44 (3): 239-249.
68. Marco Herling et al; Absence of Epstein-Barr Virus in Anaplastic Large Cell Lymphoma: A study of 64 Cases Classified According to World Health Organization Criteria. **Human Pathology** 2004; 35(4): 455-459.
69. G- Jeffrey I. Cohen; Benign and Malignant Epstein-Barr Virus-Associated B-Cell Lymphoproliferative Diseases. **Seminars in Hematology** 2003; 40 (2):116-123.
70. Rifat Hamoudi et al. Distinct cellular origins of primary effusion lymphoma with and without EBV infection. **Leukemia Research** 2004; 28: 333-338.