

Evidencias biológicas de los verdaderos oncovirus involucrados en el cáncer gastrointestinal

Biological evidence for the existence of true oncoviruses involved in gastrointestinal

L. S. Castro-Pérez ^a, N. S. Castrejón-Jiménez ^b, T. O. Rojas-Campos ^b, J. C. Hernández-González ^{b,*}

^a Área Académica de Biología, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, 42184, Pachuca, Hidalgo, México.

^b Área Académica de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, 43600, Tulancingo, Hidalgo, México.

Resumen

La OMS reconoce que el tracto gastrointestinal es el sistema más propenso para desarrollar neoplasias malignas, causa alrededor de 1,753,000 muertes al año. El papel de los oncovirus como causa de cáncer en el sistema gastrointestinal (CGI) es controversial, debido a la implicación de diversos factores que intervienen en el desarrollo de las neoplasias. La identificación temprana de la tumorigénesis y la enfermedad favorecen el tratamiento oportuno. Esta revisión expone evidencia científica actualizada de los mecanismos clave que se encuentran implicados en el desarrollo de cáncer gastrointestinal a causa de los patógenos virales EBV, HBV, HCV y HPV. Se aborda el tema del CGI en áreas de genética, respuesta inmune, inmunopatología y métodos de diagnóstico para la detección temprana. Los hallazgos sugieren que los patógenos estudiados no son causa única en el desarrollo de cáncer gastrointestinal; pero una vez que se conjuntan factores extrínsecos e intrínsecos, los oncovirus pueden detonar el desarrollo del CGI. En estos casos es imperante un diagnóstico oportuno con los métodos de mayor sensibilidad y especificidad, ligada a una terapia eficaz.

Palabras Clave: neoplasia, carcinogénesis, vía intrínseca, vía extrínseca, inflamación crónica.

Abstract

The WHO recognizes that the gastrointestinal tract is most prone to developing malignant neoplasms and causes about 1,753,000 yearly deaths. The role of oncoviruses as a cause of cancer in the gastrointestinal tract (GIC) is controversial due to several factors involved in developing neoplasms. Early identification of the disease and tumorigenesis favours timely treatment. Early identification of tumorigenesis and disease favours timely treatment. This review presents updated scientific evidence of the key mechanisms involved in developing gastrointestinal cancer caused by the viral pathogens EBV, HBV, HCV and HPV. GIC is addressed in genetics, immune response, immunopathology, and diagnostic methods for early detection. The findings suggest that the pathogens studied are not the sole cause of the development of gastrointestinal cancer. Still, once extrinsic, and intrinsic factors are combined, oncoviruses can trigger the development of GIC. Early diagnosis with the most sensitive and specific methods, coupled with effective therapy, is essential in these cases.

Keywords: neoplasia, carcinogenesis, intrinsic pathway, extrinsic pathway, chronic inflammation.

1. Introducción

Tradicionalmente la causa de cáncer gastrointestinal (CGI) se asociaba a factores hereditarios, radiaciones y carcinógenos químicos como única causa etiológica (Sitarz *et al.*, 2018). Posteriormente se identificaron varios virus involucrados en el CGI, en su mayoría presentes como resultado de infecciones secundarias. Sólo aquellos virus que son la causa primaria de la tumorigénesis se les reconoce como oncovirus (Manoj *et*

al., 2020). El avance en técnicas basadas en biología molecular, biotecnología e inmunología, han contribuido a demostrar que las infecciones crónicas por oncovirus suponen la causa del 15 al 20% de las enfermedades tumorales (Selgrad *et al.*, 2008).

Los principales oncovirus asociados al desarrollo del CGI se atribuyen al virus del papiloma humano (VPH), hepatitis tipo B y C, además del virus de Epstein-Barr (World Health Organization, 2022; Schlecht *et al.*, 2022). Estudios recientes

*Autor para la correspondencia: juan_hernandez8281@uaeh.edu.mx

Correo electrónico: ca396843@uaeh.edu.mx (Lizbeth Sarahí Castro-Pérez), nayeli_castrejon@uaeh.edu.mx (Nayeli Shantal Castrejón-Jiménez), tania_rojas@uaeh.edu.mx (Tania Olivia Rojas-Campos), juan_hernandez8281@uaeh.edu.mx (Juan Carlos Hernández-González).

Historial del manuscrito: recibido el 28/04/2023, última versión-revisada recibida el 08/07/2023, aceptado el 14/07/2023, en línea (postprint) desde el 01/08/2023, publicado el 05/01/2024. **DOI:** <https://doi.org/10.29057/icbi.v11i22.11049>



indican que es posible que los virus del herpes simple tipo 1 y tipo 2, así como la asociación entre el virus de papilomavirus-inmunodeficiencia humana sean agentes causales de CGI (Konopnicki *et al.*, 2013; Hernández *et al.*, 2020; Haghghi *et al.*, 2021), sin embargo, se requieren de mayores estudios para determinar si pertenecen al grupo de oncovirus (Chin-Hong, 2002; Jain, 2016; Polz-Gruszka *et al.*, 2015). El diagnóstico de los virus oncogénicos ha avanzado debido a técnicas que favorecen una detección temprana y específica en la población de alto riesgo como la detección de marcadores virales expresados en las células, identificación de anticuerpos en suero e identificación de lesiones patognomónicas en histopatología (Kumar *et al.*, 2020; Nshizirungu, 2021). La signología clínica inicial es similar a otros padecimientos gastrointestinales, lo que implica que el diagnóstico definitivo requiere más tiempo y pueda afectar el pronóstico en el tratamiento (Ballesteros, 2015).

Sólo en algunos países se da seguimiento al número de casos de CGI por oncovirus, debido a que las técnicas de diagnóstico aún son complejas y requieren de personal altamente capacitado y equipos especializados. En estos países se ha valorado que los oncovirus más importantes: Virus del papiloma humano, Hepatitis B y C, además del virus Epstein-Barr, provocaron entre 120,000 y 640,000 nuevos casos de CGI sólo en el 2012 (Plummer *et al.*, 2016; Mirzaei *et al.*, 2018).

El objetivo del presente trabajo es exponer una revisión actualizada del grupo de oncovirus que han demostrado evadir la respuesta inmune del hospedero, activar la tumorigénesis y dar origen al CGI.

2. Materiales y métodos

El presente estudio se basa en la investigación bibliográfica de alto impacto científico sobre los oncovirus y su papel en el cáncer gastrointestinal a partir de las siguientes bases de datos: ScienceDirect, The Lancet Oncology, PubMed, Nature, Science, SpringerLink y Elsevier en el periodo del 2000 al 2023. Los criterios de selección fueron artículos de investigación publicados en inglés o español que evaluaron la patogenia y oncogénesis de los virus involucrados en el cáncer gastrointestinal.

3. Generalidades de los oncovirus

Los oncovirus o virus oncogénicos son aquellos que poseen la capacidad de integrar su genoma al ADN de las células del hospedero y/o expresen proteínas virales durante el proceso de replicación, (Kumar *et al.*, 2020; Warowicka *et al.*, 2021) ambos procesos afectan la división celular lo que dirige al desarrollo del cáncer (Tempera and Lieberman, 2021). Generalmente, previo al desarrollo de la tumorigénesis en el tracto gastrointestinal, los virus oncogénicos permanecen latentes por largo tiempo o producen enfermedades crónicas persistentes como la enfermedad gastrointestinal crónica, hepatitis y cirrosis (Warowicka *et al.*, 2021). Actualmente se reconoce que la infección crónica y/o latente por oncovirus requiere que se presenten de forma simultánea factores externos como el desbalance hormonal y el tabaquismo (Nomura *et al.*, 2012; Ladeiras *et al.*, 2008).

4. Cáncer gastrointestinal por oncovirus

El CGI por oncovirus implica el crecimiento desordenado de células en diferentes órganos del tracto gastrointestinal, capaces de causar tumorigénesis en tejido sano circundante y en algunos casos, incluso propician la metástasis (Buján-Murillo *et al.*, 2020). Resulta difícil identificar las manifestaciones clínicas tempranas tanto de la infección viral como del evento neoplásico. La estimación de la extensión y desarrollo del cáncer GI resulta posible tras la identificación tumoral y su estadificación (Guzmán y Norero, 2014).

El propósito de la identificación de los tipos de cáncer es precisar el pronóstico y el plan terapéutico para el paciente, esto se obtiene mediante estudios de imagen, citológicos, moleculares, entre otros y se determinan en función del lugar de origen y el grado de diferenciación celular (Sánchez de Ibarquien *et al.*, 2006). Se reconocen cuatro tipos principales de tumores cancerígenos, sin embargo, en el tracto gastrointestinal únicamente se presentan carcinomas, adenocarcinomas y sarcomas (Espejo-Romero y Navarrete-Siancas, 2003) (Figura 1).

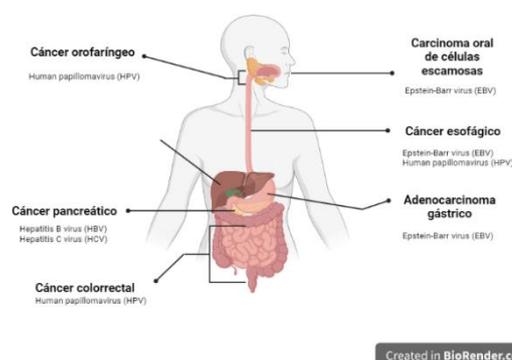


Figura 1. Oncovirus que afectan el tracto gastrointestinal. Creado con BioRender.com

Además de identificar el órgano o tejido del tracto gastrointestinal donde inicia la tumorigénesis por oncovirus, es necesario realizar la estadificación, es decir, cuánto tejido se encuentra afectado (American cancer society, 2022). La asignación se realiza por etapas y se representa con números, los que correlacionan con la menor a mayor afectación: I, II, III y IV, (Woong Cho, 2015). La etapa I corresponde al cáncer en etapas iniciales donde se limita su acción al tejido de origen y cuyo pronóstico es más favorable para el paciente. Las etapas II y III se caracterizan por afectar mayor extensión de tejido ya sea de forma local y regional, principalmente músculos y nódulos linfáticos (Aranda-Aguilar, 2004). La etapa IV tiene un pronóstico menos favorable y reservado debido a que el cáncer ha avanzado hasta convertirse en metástasis (Oliveros, 2017).

El diagnóstico integral es de suma importancia para el diagnóstico y tratamiento oportuno de los pacientes. La evaluación clínica sumado a diferentes técnicas de diagnóstico son vitales para una correcta identificación temprana del CGI, y sin alguno de estos el pronóstico puede resultar no favorable.

5. Virus oncogénicos involucrados en el CGI

5.1 El virus de Epstein-Barr (VEB)

Es un gamma-herpes virus con ADN bicatenario. Presenta tropismo hacia linfocitos T y se encuentra asociado al desarrollo de carcinoma gástrico (CG) (Tavakoli *et al.*, 2020), carcinoma oral de células escamosas (COCE) (Jalouili *et al.*, 2012; Veitía *et al.*, 2015) y cáncer esofágico (Tavakoli *et al.*, 2020; Yang *et al.*, 2020). El CGI por el virus de Epstein-Barr se presenta principalmente en el género masculino por debajo del promedio de los 60 años.

Las técnicas de diagnóstico temprano para la detección del virus del Epstein-Barr (VEB) deben contar con alta sensibilidad y especificidad, que implica una desventaja por su baja disponibilidad para la mayoría de la población, debido a que requiere de equipo, infraestructura y personal altamente capacitado.

Las pruebas de diagnóstico para la detección directa o indirecta del VEB se basan en la detección de anticuerpos o estructuras particulares del virus. Las pruebas que detectan anticuerpos se basan en técnicas serológicas, ELISA principalmente (Ho and Cunningham, 1989; Navarro-Trevisán *et al.*, 2013). Las pruebas para la detección de antígenos virales se basan en la prueba de inmunohistoquímica (Zhang *et al.*, 2019). Finalmente existen pruebas que detectan material genómico del EBV y son la hibridación *in situ* (Zhang *et al.*, 2019) y la detección de material genómico por la técnica de PCR (Parra-Ortega *et al.*, 2010).

5.1.1. Respuesta inmune en el CGI por VEB

El mecanismo de infección del VEB comienza cuando el virus ingresa al epitelio orofaríngeo por medio de la saliva, en donde infecta las células epiteliales para replicarse mientras establece procesos líticos (Nowalk y Green, 2016). Los viriones generados comienzan a infectar células B que transitan cerca de la infección inicial. El virus se propaga a través de la sangre y resulta en una infección masiva en una relación aproximada de uno o más de un linfocito por cada 100 linfocitos infectados circundantes (+1/100) (Tinoco-Racero *et al.*, 2014). Esta infección linfocitaria ocurre con la unión de la glicoproteína viral gp350/220 al receptor de superficie CD21 en el linfocito B, donde posteriormente se establece la latencia viral.

Cuando los linfocitos B infectados alcanzan la submucosa del estómago, son liberados para infectar células epiteliales (Hutt-Fletcher., 2016). Se ha postulado que el VEB logra infectar a las células epiteliales del estómago a través del receptor de efrina A2 (EphA2) (Zhang *et al.*, 2018). En el tejido gástrico, el virus EB se replica preferentemente en la zona proximal del estómago (cardias y cuerpo gástrico) en donde forma nódulos o úlceras, que pueden estar acompañadas por infiltración linfocitaria (Camargo *et al.*, 2016; Oda *et al.*, 2003). En esta etapa de la infección no se presentan manifestaciones clínicas específicas. La persistencia de la infección por el virus de EB se ha asociado a la sobreexpresión de la ciclina D1 y pérdida de la proteína supresora de tumores p16 (Tsang *et al.*, 2012).

Los componentes virales se constituyen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), los cuales son reconocidos por receptores de reconocimiento de patrones

(PRR) por la inmunidad innata (Medina-Ortega *et al.*, 2017). Los principales PRRs que reconocen el VEB se encuentran localizados en el citosol y unidos a la membrana de las células del hospedero, incluyendo a los receptores tipo Toll (TLR), receptores tipo RIG-I (RLR), receptores tipo NOD (NLR), y AIM2. Valente y colaboradores (2012) observaron que VEB estimula la activación de TLR-7 en un proceso que llamaron “aberrante”, debido a que este PRR aumenta la expresión de LMP1, oncoproteína que favorece la latencia del virus (Valente *et al.*, 2012). Liu y col., descubren que el VEB estimula una sobreactivación de la vía TL7/TLR9, lo que resulta en una excesiva inflamación (Liu *et al.*, 2022). El proceso anterior involucra el inicio de la infección persistente y/o aparición de enfermedades crónicas en el tracto gastrointestinal con signología inespecífica, etapa que complica el diagnóstico clínico con otras enfermedades con la misma signología.

El VEB afecta también la inmunidad adaptativa celular. En pacientes con mononucleosis infecciosa por el VEB se ha observado lisis de linfocitos T CD8⁺. La muerte de estas células se debe a que el virus limita la producción de la proteína Bcl-2, necesaria en los linfocitos por su acción de protección contra la muerte celular mediada por pérdida de citocromo c en las mitocondrias (Callan, 2004).

5.1.2 Proceso neoplásico de la infección por VEB

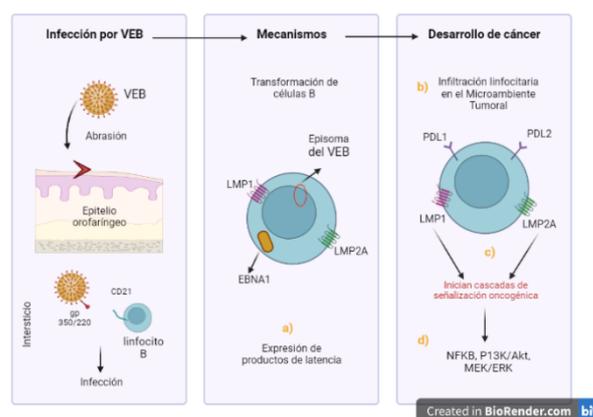


Figura 2. Etapas de la infección y proceso neoplásico del virus del Epstein-Barr. Tras la infección, el virus se replica estableciendo procesos líticos y latentes. a) La infección latente expresa los productos: EBNA1, LMP2A y LMP1. b) Se activa la maquinaria de metilación del ADN transformando a las células infectadas de una división celular normal a la división clonal, formando el microambiente tumoral. c) Evasión del sistema inmune huésped por acción del PD-L1 (ligando de muerte programada 1). d) Activación de la cascada de señalización oncogénica por LMP2A, conduce a la activación de NFκB, P13K/Akt, MEK/ERK y TGFβ. Imagen creada con BioRender.com

El VEB, es reconocido como un agente patógeno que transforma células normales a malignas al provocar alteraciones en la expresión de genes y en la vía del ciclo celular del hospedero (Shannon *et al.*, 2019). Por otra parte, el virus también expresa oncogenes que contribuyen a la aparición del CGI. Es en la etapa de latencia, posterior a la fase de infección, cuando el virus expresa diversos oncogenes y proteínas que inician la tumorigénesis. Estas proteínas incluyen a EBER (fragmentos de RNA codificados por VEB), EBNA1 (antígeno nuclear 1 del VEB) y BARTs (transcritos a la derecha de BamHI-A) (Yang *et al.*, 2020). Existen otras

proteínas del virus que se expresan en baja concentración o en ocasiones no se detecta su producción, e incluyen a la Proteína Latente de Membrana 1 (LMP1), Proteína Latente de Membrana 2A (LMP2A) y Proteína latente de membrana 2B (LMP2B) (Yang *et al.*, 2020). En conjunto actúan al immortalizar y transformar células epiteliales de diferentes tejidos, incluyendo el tejido gástrico, al actuar como un factor de crecimiento mitógeno. Además inducen la expresión de ciclina-D y promueven la sobreexpresión de Bcl-2, éste último evita la muerte de las células malignas, por lo que crecen y sobreviven (Hoebe *et al.*, 2013) (Figura 2).

Una vez realizada la tumorigénesis, el CGI por EBV fácilmente invade la submucosa con una baja frecuencia de metástasis a linfonodos (Ayea *et al.*, 2020). La mayoría de casos de CGI por EBV se han diagnosticado en la etapa III y IV, el 49% de estos pacientes mueren en un periodo promedio de 3 años.

5.2 El virus de Papiloma humano (VPH)

Es el agente causal de tres tipos de cáncer gastrointestinal (Schiffman *et al.*, 2016): orofaríngeo, esofágico y colorrectal (Bae, 2021). Este virus tiene ADN bicatenario y tropismo específico a epitelio plano estratificado en piel y mucosas (de Villiers *et al.*, 2004).

Actualmente la infección por VPH 16 y VPH 18 son las variedades más comunes en el mundo y se asocian a factores como la práctica sexual de alto riesgo en edad temprana (Roesch-Dietlen *et al.*, 2018; OMS, 2020). El CGI por VPH se presenta principalmente en hombres de más de 30 años y en mujeres adultas jóvenes. Se ha demostrado que factores como el tabaquismo (61.4%) y alcoholismo (5.3%) aumentan el riesgo de desarrollar carcinoma epidermoide y adenocarcinoma de esófago en un 85% (Chaturvedi *et al.*, 2019; Roesch-Dietlen *et al.*, 2018). Estos datos contrastan con pacientes que tienen antecedentes oncológicos familiares.

5.2.1. Respuesta inmune en el CGI por VPH

El VPH comienza su mecanismo de inmunopatogenicidad una vez que atraviesa la barrera epidérmica por abrasión, tras la unión de las proteínas de la cápside L1 con el receptor de superficie celular TLR-9 provocando su inhibición, se decapsida (Giroglou *et al.*, 2001; González-Martínez y Núñez-Troconis, 2014) y se establece como episoma en el núcleo de las células del epitelio. Posteriormente comienza la expresión de proteínas que se encargan de la transcripción y replicación viral. Como respuesta del sistema inmune ante el patógeno viral, los queratinocitos (células diana por excelencia) comienzan a expresar TLR-1, TLR- 2, TLR-3, TLR-5, TLR-6, TLR-9 y TLR-10; RIG-1 y MDA5 (Erazo-Luna y Velásquez-Lopera, 2019). Lo anterior desencadena la activación de algunos factores de transcripción como NF κ -B que conduce a la producción de IL-1, IL-6, Factor de necrosis tumoral (TNF), selectina E y el factor de transcripción IFN-1, que conducen a la producción de interferón alfa y beta (IFN α e IFN β) (Woodworth *et al.*, 2000). Las células de Langerhans presentes en la epidermis detectan la infección y asumen el papel de presentadoras de antígenos para el complejo mayor de histocompatibilidad II (MHC II) ante linfocitos Th1, Th2 y

TCD8+ que migran a la zona infectada para tratar de contener la infección viral (MacLachlan, 2017).

Las inmunoglobulinas generadas por la respuesta inmune adaptativa contra VPH son IgG e IgA y sus subclases, tienen como diana las proteínas de la cápside del virión (L1 y L2) (Orozco *et al.*, 2005).

Normalmente la infección no causa síntomas y cuando llega a suceder no dura más de 12 a 24 días postinfección y más tarde desaparece, solo una pequeña fracción poblacional resulta en infección latente persistente que inicia el proceso neoplásico (De Sanjosé y Pavón, 2018) (Figura 3).

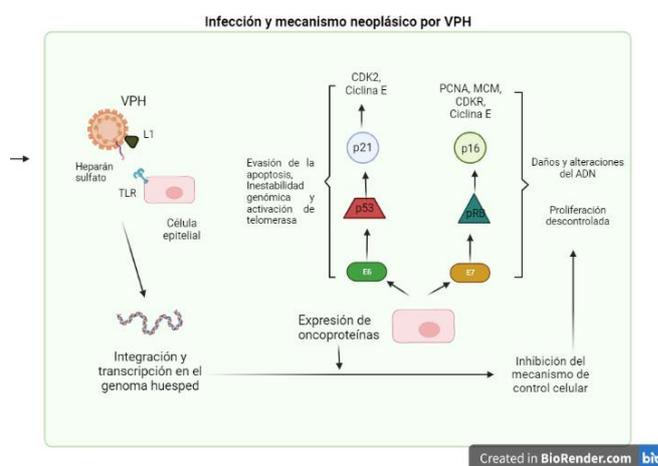


Figura 3. Mecanismo neoplásico de la infección por VPH. a) Infección a células epiteliales. b) Integración y transcripción del genoma viral en el genoma huésped. c) Expresión de oncoproteínas virales E6 y E7 que conducen daños y alteraciones en los puntos de control celular. *Created with BioRender.com*

5.2.2 Proceso neoplásico de la infección por VPH

El ADN del VPH se integra en el genoma huésped donde ocurre la expresión de las oncoproteínas E6 y E7 que actúan inhibiendo las proteínas supresoras tumorales p53 y pRB, guiadas por la proteína E2, lo que induce la pérdida de control de las vías de respuesta inmune así como los puntos de control del ciclo celular (Oyouni, 2023).

Tras la tumorigénesis, el CGI por VPH comienza a crecer en las células escamosas de la orofaringe, la unión gastroesofágica o la pared del colon según corresponda (IMSS, 2015). Es frecuente encontrar estos tipos de cáncer en etapa II y III, por lo que la tasa de supervivencia para cáncer colorrectal es del 65% al 83% (Bofill-Falcón *et al.*, 2022), para cáncer esofágico es del 25% al 46% (Durruthy Wilson *et al.*, 2012) y orofaríngeo del 90% (Rodríguez *et al.*, 2017).

Para el virus del papiloma humano (VPH), las técnicas de diagnóstico más eficientes son las pruebas serológicas, citología, biomarcadores séricos y fecales, hibridación *in situ*, inmunohistoquímica, prueba de inestabilidad de microsátelites (MSI) (Contreras y Venegas, 2015), inmunoperoxidasa, hibridación *in situ* con fluoresceína (FISH), Southern Blot y qRT-PCR (Sanabria-Negrín, 2009).

5.3 Virus de la hepatitis C (VHC) y virus de la hepatitis B (VHB).

El virus de la hepatitis C posee ARN monocatenario, mientras que el virus de la hepatitis B posee ADN bicatenario retrotranscrito. Ambos comparten el tropismo hepatocelular y el modo de transmisión horizontal, además pueden inducir la infección crónica y causar enfermedad hepática crónica (Hayes, *et al.*, 2018), cirrosis y carcinoma hepatocelular a pesar de no pertenecer al mismo grupo dentro de la clasificación de Baltimore (Ringehan *et al.*, 2017; Shih y Liu, 2020). A pesar del desarrollo de vacunas contra la hepatitis B que se aplican en esquemas de vacunación en muchos países del mundo (Chang, 2009; Wong *et al.*, 2022), existe una incidencia del 95% de infección por hepatitis B en infantes y/o lactantes, y del 5% en adultos (Organización Mundial de la Salud, 2022). Mientras que en la infección por hepatitis C predomina la población adulta (masculinos >60 años y mujeres <60 años) con 94.49% de casos y 5.51% de casos en niños y adolescentes (Organización Mundial de la Salud, 2022). Recientemente se ha logrado el desarrollo de vacunas contra Hepatitis C, con resultados bastante prometedores (Marín *et al.*, 2019).

El riesgo de desarrollar cáncer hepatocelular (CHC) posterior al diagnóstico de hepatitis B es de aproximadamente 0,5-1% por año (Idrovo-Cubides *et al.*, 2009) y el riesgo de desarrollar CHC por hepatitis C es del 15% al 30% (Rizzo *et al.*, 2022).

5.3.1 Respuesta inmune en el CGI por VHB y VHC

El ingreso celular del VHB comienza con la unión de la proteína viral gp42 (Romero, 2008) con el receptor membranal polipéptido cotransportador de taurocolato sódico (NTCP) de los hepatocitos (Yan *et al.*, 2015). Por otra parte el VHC ingresa a los hepatocitos por medio de la unión de E2/NS1 con el receptor membrana LDLR (Dueñas-Carrera *et al.*, 2018). Posteriormente ambos siguen la misma ruta, es decir, decapsidación e inicio de los procesos que dan pauta a la replicación vírica (García-Deltoro y Ricart-Olmos, 2019).

La respuesta inmune específica frente al VHB y VHC inicia con la expresión de los PAMPs (Ait-Goughoulte *et al.*, 2010; Stone *et al.*, 2013) RIG-I (RLR), RLH (helicasas tipo RIG), receptores tipo Nod [NLR] y los receptores tipo Toll (TLR) que desencadenan la respuesta de IFN I y II, IFN- α , IFN- β , IFN- λ , TNF- α y de las interleucinas proinflamatorias IL-2, IL-6, IL-10. Esta bomba de factores impulsa la presentación de antígenos (mediada por macrófagos y células dendríticas) por MHC II que presentan partículas virales a los linfocitos B y linfocitos T CD4 y T CD8 para tratar de erradicar la infección (Carretero y Herráiz, 2004).

El mecanismo por el cual estos virus evaden la respuesta inmune es centro de muchas investigaciones y aún con escasa evidencia del proceso. Se sugiere que HBV y HCV son capaces de “silenciar” la respuesta inmune innata al infectar células e intervenir en la expresión de factores clave de señalización celular en los hepatocitos (Kuiper *et al.*, 2020). La infección con HBV en pacientes con infección crónica ha mostrado una baja expresión de TLR-2, importante receptor de reconocimiento para el virus (Ma Z, 2018). En otro estudio se mostró que el HBV evade la acción antiviral del INF (Mutz *et al.*, 2018).

Es poco frecuente encontrar a estos dos virus en coinfección crónica dual HBV/HCV (Crockett y Keeffe, 2005), la OMS indica que corresponde a menos del 1% de los casos totales por año. Cuando se encuentran de esta manera, existe un alto riesgo de desarrollar cáncer hepatocelular (Caccamo *et al.*, 2016).

5.3.2 Proceso neoplásico de la infección por VHB y VHC

Actualmente se desconoce parcialmente el mecanismo de ingreso e infección celular de ambos virus, así como el mecanismo específico que da lugar al desarrollo de cáncer hepatocelular. A pesar de que se han propuesto diversas hipótesis que tratan de explicarlo, aún no hay datos concluyentes. Existen tres hipótesis aceptadas actualmente:

- La transformación maligna del hepatocito por daño hepático progresivo. Provocado por infección crónica o cirrosis (Idrovo-Cubides *et al.*, 2009; Vildózola González y Salinas, 2009) que podría estar asociado con niveles séricos elevados de óxido nítrico (NO) e insulina (Contreras-Omaña *et al.*, 2014).
- La inducción al estrés del retículo endoplásmico de la célula y el estrés oxidativo por parte de las proteínas NS3, NS4B y NS5A del VHC que forman especies reactivas (Levrero, 2006)
- La activación de oncoproteínas que induce alteraciones cromosomales y mutagénesis, activación de las vías - Raf-1/Erk2, Ap-1 y NF- κ B (Hildt *et al.*, 2002) impulsando la transformación de los hepatocitos y desencadenando la progresión del CHC (Ringehan *et al.*, 2017).

La tasa de supervivencia en este tipo de cáncer es del 35% cuando se detecta en etapas tempranas y 4% en etapas más avanzadas. Afortunadamente la vacunación es la mejor prevención contra la infección y desarrollo de CHC. Un estudio realizado en 2021 por Wang y colaboradores, demuestra que la vacunación contra hepatitis B resulta ser más efectiva reduciendo 20.65% las posibilidades de desarrollar CHC cuando se aplica en neonatos que cuando se aplica en adultos (Whang *et al.*, 2021) (Figura 4).

El virus de la hepatitis B (VHB) se diagnostica mediante las pruebas de diagnóstico rápido (por sus siglas en inglés: Rapid Diagnostic Test, RDT), citología, pruebas de detección y medición de niveles de antígeno HBsAg y alanina aminotransferasa (Erhabor, 2014). El antígeno viral HBeAg puede cuantificarse (Allain y Opara, 2016) mediante el ensayo inmunoenzimático ELISA (Navvabi *et al.*, 2022). En los últimos años se desarrolló una prueba rápida de alta sensibilidad llamada inmunoensayo de flujo lateral (LFIA) para HBsAg, está puede usar sangre, suero o plasma y los resultados son visibles en 30 minutos (Martiskainen *et al.*, 2021; Navvabi *et al.*, 2022) sin embargo, en México aún no está disponible comercialmente.

Por último, las técnicas de diagnóstico para el virus de la hepatitis C (VHC) son: prueba de detección de anticuerpos anti-VHC, citología, detección por RT-PCR, qRT-PCR, amplificación mediada por transcripción (TMA), ensayo inmunoenzimático ELISA y marcadores bioquímicos de lesión y función hepática (Hevia-Urrutia, 2006).

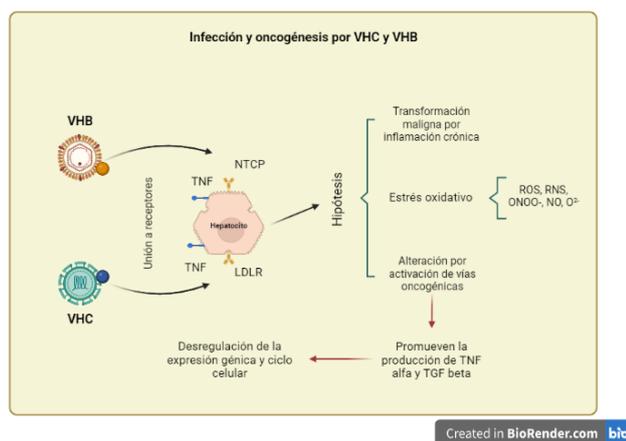


Figura 4. Mecanismos de infección y oncogénesis del virus de la hepatitis B y virus de la hepatitis C. a) Unión a los receptores NTCP-gp42- y LDLR-E2/NS1 del virus de la hepatitis B y hepatitis C respectivamente. b) Proceso de infección mediante fusión de membrana viral con membrana de hepatocito, liberación de nucleocápside, integración y replicación viral. c) Hipótesis aceptadas del mecanismo oncogénico: 1. Transformación maligna por inflamación crónica, 2. Estrés oxidativo que causa la formación de ROS (especies reactivas del oxígeno), RNS (especies reactivas del nitrógeno), ONOO- (anión peroxinitrito) y NO (óxido nítrico), y 3. Activación de oncoproteínas. d) Desarrollo de cáncer por producción de TNF α y TGF β que inducen activación de las vías c-Raf-1/Erk2, Ap-1 y NF- κ B y desregulación de la expresión génica y ciclo celular. *Created with BioRender.com*

6. Conclusión

Los oncovirus revisados resultan ser cofactores que inducen el desarrollo del cáncer gastrointestinal. Es necesario que además de la infección viral se presenten factores de riesgo que comprometan la respuesta inmune del hospedero, dirigiendo a las células al desarrollo de la carcinogénesis. Estos virus desencadenan eventos que interrumpen o desvían la señalización de citocinas a favor de la infección viral, inducen la expresión de oncogenes virales que interrumpen los puntos de control del ciclo celular e inhiben la apoptosis, la hipermetilación de islas CpG y favorecen la inflamación crónica. Los factores de riesgo son variados y dependen del sitio y tejidos así que el virus muestre tropismo. Los procesos virales en el desarrollo del cáncer gastrointestinal aún se desconocen en su totalidad, destaca la importancia de ampliar investigaciones futuras en el área.

En la mayoría de los países el diagnóstico del CGI inicia con una revisión clínica, la cual puede alargar el tiempo para un diagnóstico definitivo, debido a que en el diagnóstico diferencial, se presentan diversas causas en las que la signología es parecida. El diagnóstico de rutina se basa en estudios histopatológicos y de imagenología. En caso de que estas pruebas den evidencia sospechosa de CGI, se decide realizar pruebas de diagnóstico de alta especificidad y sensibilidad. Estas pruebas tienen la limitante de que requieren infraestructura, equipos y personal altamente capacitado, el que se encuentra sólo en hospitales de alta especialidad. La prueba de mayor anticuerpos contra partículas virales. Las técnicas que detectan partículas víricas en suero o tejidos están representadas por la inmunohistoquímica e hibridación *in situ*. El recurso para detectar genes de las partículas víricas está

representado por la técnica de PCR y sus variantes. En México es escaso el registro y seguimiento de los casos de CGI que pudiesen ser atribuidos a oncovirus, se propone que las instituciones médicas consideren ampliar sus estudios con la colaboración de instituciones de investigación para establecer las técnicas y métodos que favorezcan el diagnóstico temprano en beneficio de un tratamiento oportuno y eficaz.

Agradecimientos

Los autores agradecen al CONAHCYT y al PRODEP por el apoyo recibido para la redacción de este escrito.

Referencias

- Ait-Goughoulte, M., Lucifora, J., Zoulim, F., & Durantel, D. (2010). Innate antiviral immune responses to hepatitis B virus. *Viruses*, 2(7), 1394–1410. <https://doi.org/10.3390/v2071394>
- Allain, J.P., Opere-Sem, O. (2016). Detección y diagnóstico del VHB en países de ingresos bajos y medios. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 13, 643–653. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.138>
- American Cancer Society. (2022). Estadificación del cáncer. [cancer.org . 1.800.227.2345. https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/9293.00.pdf](https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/9293.00.pdf)
- Aranda Aguilar, E. (2004). Tratamiento del cáncer de colon estadios II, III y IV. *Oncología (Barcelona)*, 27(4), 130-133. Recuperado en 25 de abril de 2023, de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0378-48352004000400027&lng=es&tlng=en.
- Ayee, R., Ofori, M. E. O., Wright, E., & Quaye, O. (2020). Epstein Barr Virus Associated Lymphomas and Epithelia Cancers in Humans. *Journal of Cancer*, 11(7), 1737–1750. <https://doi.org/10.7150/jca.37282>
- Bae J. M. (2021). Human papillomavirus infection and gastric cancer risk: A meta-epidemiological review. *World Journal of Virology*; 10(5):209–16.
- Ballesteros-Amozurrutia M. A. (2015). Detección oportuna del cáncer gastrointestinal. *Revista de Gastroenterología de México*. 2015;80(Supl 1):1-3.
- Bofill-Falcón, Antonio Luis, Hernández-Ortega, Ania, Sánchez-Cruz, Julio César, Collazo-García, Susana, & Sánchez-Hernández, Ricardo César. (2022). Causas de muerte en pacientes con cáncer colorrectal en el quinquenio 2016-2020. *Colón, Matanzas. Revista Médica Electrónica*, 44(3), 535-545. Epub 30 de junio de 2022. Recuperado en 15 de abril de 2023, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242022000300535&lng=es&tlng=es.
- Buján Murillo, Sebastián, Bolaños Umaña, Stephanie, Mora Membreño, Karla, & Bolaños Martínez, Isabel. (2020). Carcinoma gástrico: revisión bibliográfica. *Medicina Legal de Costa Rica*, 37(1), 62-73. Retrieved July 08, 2023, from http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152020000100062&lng=en&tlng=es.
- Caccamo G, Saffioti F, Raimondo G. (2014). Hepatitis B virus and hepatitis C virus dual infection. *World Journal of Gastroenterology WJG*. 20(40):14559–67.
- Callan M. F. (2004). The immune response to Epstein-Barr virus. *Microbes and infection*, 6(10), 937–945. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2004.04.014>
- Camargo, M. C., Bowlby, R., Chu, A., Pedamallu, C. S., Thorsson, V., Elmore, S., Mungall, A. J., Bass, A. J., Gulley, M. L., & Rabkin, C. S. (2016). Validation and calibration of next-generation sequencing to identify Epstein-Barr virus-positive gastric cancer in The Cancer Genome Atlas. *Gastric cancer: official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*, 19(2), 676–681. <https://doi.org/10.1007/s10120-015-0508-x>
- Carretero, C., Herráiz. (2004). Infección crónica por el VHB. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra Vol. 27, Suplemento 2*. Recuperado de <https://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v27s2/original3.pdf>
- Chang, M. H., You, S. L., Chen, C. J., Liu, C. J., Lee, C. M., Lin, S. M., Chu, H. C., Wu, T. C., Yang, S. S., Kuo, H. S., Chen, D. S., & Taiwan Hepatoma Study Group (2009). Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up study. *Journal of the National Cancer Institute*, 101(19), 1348–1355. <https://doi.org/10.1093/jnci/djp288>
- Chaturvedi, P., Singh, A., Chien, C. Y., & Warnakulasuriya, S. (2019). Tobacco related oral cancer. *BMJ (Clinical research ed.)*, 365, i2142. <https://doi.org/10.1136/bmj.i2142>

- Chin-Hong, P. V., & Palefsky J. M. (2002). Natural History and Clinical Management of Anal Human Papillomavirus Disease in Men and Women Infected with Human Immunodeficiency Virus, *Clinical Infectious Diseases*, 35(9): 1127–1134. <https://doi.org/10.1086/344057>
- Contreras-Omaña R , García-Samper MAX , Bernardo-Escudero R , Montaña-Estrada LF., Crockett, S.D., Keeffe, E.B. (2014). Niveles séricos de interleucina 15, óxido nítrico e insulina en pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C. *Revista MD de gastroenterología*.
- Contreras, William y Venegas, Bernardo. (2015). Virus Papiloma Humano en Cáncer Oral y Orofaringeo: Revisión de la Literatura. *Revista internacional de odontoestomatología*, 9 (3), 427-435. <https://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2015000300012>
- Crockett, S. D., & Keeffe, E. B. (2005). Natural history and treatment of hepatitis B virus and hepatitis C virus coinfection. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, 4, 13. <https://doi.org/10.1186/1476-0711-4-13>
- De Sanjosé, S., Brotons, M., Pavón, M.A. (2018). The natural history of human papillomavirus infection, *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, Volume 47, 2-13, <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.08.015>.
- de Villiers, E. M., Fauquet, C., Broker, T. R., Bernard, H. U., & zur Hausen, H. (2004). Classification of papillomaviruses. *Virology*, 324(1), 17–27. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2004.03.033>
- Dueñas-Carrera, Santiago, Acosta-Rivero, Nelson, Morales-Grillo, Juan, & García-Ferrera, Waldo O. (2018). Biología molecular del virus de la hepatitis C. *Medicina interna de México*, 34(3), 435-442. <https://doi.org/10.24245/mim.v34i3.1903>
- Durruthy Wilson, Odalys, Piña Napal, Juan Carlos, & Santana Álvarez, Jorge. (2012). Esophageal cancer and human papilloma virus. *Revista Archivo Médico de Camagüey*, 16(5), 644-650. Recuperado en 15 de abril de 2023, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552012000500014&lng=es&tlng=en.
- Erazo-Luna, E.V., Velásquez-Lopera, M.M. (2019). Respuesta inmunológica al virus del papiloma humano. *Revista Mexicana de Dermatología*. enero-febrero;63(1):40-59
- Erhabor, O., Kwaifa, IK., Bayawa, AM., Isaac, ZI., Dorcas I., Sani I. (2014). Comparison of ELISA and Rapid Screening Techniques for the Detection of HBsAg among Blood Donors in Usmanu Danfodiyo University Teaching Hospital Sokoto, North Western Nigeria.
- Espejo Romero, Hernán, & Navarrete Siancas, Jesús. (2003). Clasificación de los Adenocarcinomas de estómago. *Revista de Gastroenterología del Perú*, 23(3), 199-212. Recuperado en 08 de julio de 2023, de http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292003000300006&lng=es&tlng=es.
- García Deltoro, M., Ricart Olmos, C. (2019). Infección por el virus de la hepatitis C y nuevas estrategias de tratamiento. *Programa de Control de Calidad Externo SEIMC. Año 2016. Vol 31 núm. S1. páginas 15-19. DOI: 10.1016/S0213-005X(19)30177-6*
- Giroglou, T.; Florin, L.; Schäfer, F.; Streeck, R. E. & Sapp, M. (2001). Human papillomavirus infection requires cell surface heparan sulfate. *Journal of Virol.*, 75(3):1565-70.
- González Martínez, Gerardo, & Núñez Troconis, José. (2014). Historia natural de la infección por el virus del papiloma humano: una actualización. *Investigación Clínica*, 55(1), 82-92. Recuperado en 28 de abril de 2023, de http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332014000100009&lng=es&tlng=es.
- Guzmán, B.S., Norero, M.E. (2014). Cáncer gástrico. *Revista Médica Clínica Las Condes*, Volume 25, Issue 1, Pages 106-113, ISSN 0716-8640, [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(14\)70016-1](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(14)70016-1).
- Haghighi-Najafabadi, N., Roohvand, F., Shams Nosrati, M. S., Teimoori-Toolabi, L., & Azadmanesh, K. (2021). Oncolytic herpes simplex virus type-1 expressing IL-12 efficiently replicates and kills human colorectal cancer cells. *Microbial pathogenesis*, 160, 105164. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.105164>
- Hayes, CN., Zhang, P., Zhang, Y., Chayama, K. (2018). Molecular Mechanisms of Hepatocarcinogenesis Following Sustained Virological Response in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Mdpi journal viruses*. 10,531. doi:10.3390/v10100531
- Hernández-Ramírez, R. U., Qin, L., Lin, H., Leyden, W., Neugebauer, R. S., Althoff, K. N., Hessel, N. A., Achenbach, C. J., Brooks, J. T., Gill, M. J., Grover, S., Horberg, M. A., Li, J., Mathews, W. C., Mayor, A. M., Patel, P., Rabkin, C. S., Rachlis, A., Justice, A. C., Moore, R. D., ... North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design of the International Epidemiologic Databases to Evaluate AIDS (2020). Association of Immunosuppression and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Viremia with Anal Cancer Risk in Persons Living with HIV in the United States and Canada. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 70(6), 1176–1185. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz329>
- Hevia-Urrutia F. (2006). Diagnosis of patients with suspected chronic hepatitis C virus infection. *Annals of Hepatology*. 5(S1): s15-s18, [http://doi.org/10.1016/S1665-2681\(19\)31962-3](http://doi.org/10.1016/S1665-2681(19)31962-3)
- Hildt, E., Munz, B., Saher, G., Reifenberg, K., & Hofschneider, P. H. (2002). The PreS2 activator MHBs(t) of hepatitis B virus activates c-raf-1/Erk2 signaling in transgenic mice. *The EMBO journal*, 21(4), 525–535. <https://doi.org/10.1093/emboj/21.4.525>
- Ho, D. W., Field, P. R., & Cunningham, A. L. (1989). Rapid diagnosis of acute Epstein-Barr virus infection by an indirect enzyme-linked immunosorbent assay for specific immunoglobulin M (IgM) antibody without rheumatoid factor and specific IgG interference. *Journal of clinical microbiology*, 27(5), 952–958. <https://doi.org/10.1128/jcm.27.5.952-958.1989>
- Hoebe, E. K., Le Large, T. Y., Greijer, A. E., & Middeldorp, J. M. (2013). BamHI-A rightward frame 1, an Epstein-Barr virus-encoded oncogene and immune modulator. *Reviews in medical virology*, 23(6), 367–383. <https://doi.org/10.1002/rmv.1758>
- Hutt-Fletcher L. M. (2016). The Long and Complicated Relationship between Epstein-Barr Virus and Epithelial Cells. *Journal of virology*, 91(1), e01677-16. <https://doi.org/10.1128/JVI.01677-16>
- Idrovo Cubides, Víctor, Suárez Q, Carmen Yanette, & Álvarez Quintero, Patricia. (2009). Epidemiología e historia natural de la hepatitis B. *Revista colombiana de Gastroenterología*, 24 (Supl. 1), 4s-12s. Recuperado el 15 de abril de 2023, de http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572009000500003&lng=en&tlng=es.
- Instituto Mexicano del Seguro Social. (2015). Cáncer de colon y recto. Recuperado de: <http://www.imss.gob.mx/salud-en-linea/cancer-colon>
- Jain M. (2016). Assesment of Correlation of Herpes Simplex Virus-1 with Oral Cancer and Precancer- A Comparative Study. *Journal of clinical and diagnostic research for doctors*, 10(8):ZC14–7.
- Jalouli J, Jalouli MM, Sapkota D, Ibrahim SO, Larsson PA, Sand L. (2012). Human papilloma virus, herpes simplex virus and Epstein Barr virus in oral squamous cell carcinoma from eight different countries. *Anticancer Res*. 32(2):571-80. PMID: 22287747.
- Konopnicki, D., De Wit, S. & Clumeck, N. (2013). HPV and HIV coinfection: a complex interaction resulting in epidemiological, clinical, and therapeutic implications. *Future virology* 8(9): 903-915.
- Kuiper, A., Gehring, A. J., & Isogawa, M. (2020). Mechanisms of HBV immune evasion. *Antiviral research*, 179, 104816. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104816>
- Ladeiras-Lopes, R., Pereira, A. K., Nogueira, A., Pinheiro-Torres, T., Pinto, I., Santos-Pereira, R., & Lunet, N. (2008). Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer causes & control : CCC*, 19(7), 689–701. <https://doi.org/10.1007/s10552-008-9132-y>
- Levero, M. Viral hepatitis and liver cancer: the case of hepatitis C. *Oncogene* 25, 3834–3847 (2006). <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209562>
- Liu, L., Wang, Y., Wang, W., Ying, W., Sun, B., Wang, X., & Sun, J. (2022). Increased expression of the TLR7/9 signaling pathways in chronic active EBV infection. *Frontiers in pediatrics*, 10, 1091571. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.1091571>
- MacLachlan, L.J. (2017). Pathogenesis of Viral Infections and Diseases. *Fenner's Veterinary Virology*. 47–78. doi: 10.1016/B978-0-12-800946-8.00003-9. Epub 2016 Nov 4. PMID: PMC7150276.
- Kumar M, Kumari Seema, Ashok Kumar Sharma, Amber Prasad, Nikesh Sinha, Zulfiquar Ali Bhutto, Poonam Kumari. (2020). Chapter 18 - Oncogenic Viruses, Editor(s): Moulay Mustapha Ennaji, Emerging and Reemerging Viral Pathogens, Academic Press. Pages 375-409, ISBN 9780128194003. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819400-3.00018-1>.
- Marín, M. Q., Pérez, P., Ljungberg, K., Sorzano, C. Ó. S., Gómez, C. E., Liljestrom, P., Esteban, M., & García-Arriaza, J. (2019). Potent Anti-hepatitis C Virus (HCV) T Cell Immune Responses Induced in Mice Vaccinated with DNA-Launched RNA Replicons and Modified Vaccinia Virus Ankara-HCV. *Journal of virology*, 93(7), e00055-19. <https://doi.org/10.1128/JVI.00055-19>
- Martiskainen, I., Talha, S.M., Vuorenää, K. et al. (2021). Upconverting nanoparticle reporter-based highly sensitive rapid lateral flow immunoassay for hepatitis B virus surface antigen. *Anal Bioanal Chem* 413, 967–978. <https://doi.org/10.1007/s00216-020-03055-z>
- Medina-Ortega, Ángela Patricia, López-Valencia, David, Mosquera-Monje, Sara Lucía, Mora-Obando, Diana Lorena, & Dueñas-Cuellar, Rosa Amalia. (2017). Virus de Epstein-Barr y su relación con el desarrollo del

- cáncer. *Iatreia*, 30(2), 131-145. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.v30n2a03>
- Mirzaei, H., Goudarzi, H., Eslami, G., & Faghiloo, E. (2018). Role of viruses in gastrointestinal cancer. *Journal of cellular physiology*, 233(5), 4000–4014. <https://doi.org/10.1002/jcp.26194>.
- Mutz, P., Metz, P., Lempp, F. A., Bender, S., Qu, B., Schöneweis, K., Seitz, S., Tu, T., Restuccia, A., Frankish, J., Dächert, C., Schusser, B., Koschny, R., Polychronidis, G., Schemmer, P., Hoffmann, K., Baumert, T. F., Binder, M., Urban, S., & Bartenschlager, R. (2018). HBV Bypasses the Innate Immune Response and Does Not Protect HCV From Antiviral Activity of Interferon. *Gastroenterology*, 154(6), 1791–1804.e22. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.01.044>
- Navarro Trevisán, NP, Figueredo Thiel, SJ, Sánchez Martínez, DF, Espínola Cano, AF, & Campos, S. (2013). Detección inmunohistoquímica del virus de Epstein-Barr en pacientes con linfoma. *Anales de la Facultad de Ciencias Médicas (Asunción)*, 46(2), 25-34. Retrieved April 28, 2023, from http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1816-89492013000200003&lng=en&tlng=es.
- Nomura, AMY, Wilkens, LR, Henderson, BE y col. (2012). La asociación del tabaquismo con el cáncer gástrico: el estudio de cohorte multiétnica. <https://doi.org/10.1007/s10552-011-9854-0>
- Nowalk, a., Green, M. (2016). Epstein-Barr Virus. *Diagnostic Microbiology of the Immunocompromised Host*, Second Edition, 127–134. doi:10.1128/microbiolspec.dmh2-0011-2015
- Nshizirungu, J. P., Bennis, S., Mellouki, I., Sekal, M., Benajah, D. A., Lahmidani, N., El Bouhaddouti, H., Ibn Majdoub, K., Ibrahim, S. A., Celeiro, S. P., Viana-Pereira, M., Munari, F. F., Ribeiro, G. G., Duval, V., Santana, I., & Reis, R. M. (2021). Reproduction of the Cancer Genome Atlas (TCGA) and Asian Cancer Research Group (ACRG) Gastric Cancer Molecular Classifications and Their Association with Clinicopathological Characteristics and Overall Survival in Moroccan Patients. *Disease markers*, 2021, 9980410. <https://doi.org/10.1155/2021/9980410>
- Oda, K., Koda, K., Takiguchi, N., Nunomura, M., Seike, K., & Miyazaki, M. (2003). Detection of Epstein-Barr virus in gastric carcinoma cells and surrounding lymphocytes. *Gastric cancer: official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*, 6(3), 173–178. <https://doi.org/10.1007/s10120-003-0247-2>
- Oyouni A. A. A. (2023). Human papillomavirus in cancer: Infection, disease transmission, and progress in vaccines. *Journal of infection and public health*, 16(4), 626–631. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2023.02.014>
- Oliveros Wilches, Ricardo. (2017). Laparoscopia de estadificación en cáncer gástrico. *Revista Colombiana de Cancerología*, 21(4), 185-186. <https://doi.org/10.1016/j.rccan.2017.12.001>
- Orozco, J. J., Carter, J. J., Koutsky, L. A., & Galloway, D. A. (2005). Humoral immune response recognizes a complex set of epitopes on human papillomavirus type 6 11 capsomers. *Journal of virology*, 79(15), 9503–9514. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.15.9503-9514.2005>
- Parra-Ortega, Israel, López-Martínez, Briceida, Sánchez-Huerta, José Luis, Vilchis-Ordóñez, Armando, & Barrera Dávila, Leticia. (2010). Expresión atípica en la detección y cuantificación del virus de Epstein-Barr utilizando PCR en tiempo real. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 67(5), 416-421. Recuperado en 28 de abril de 2023, de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462010000500004&lng=es&tlng=es.
- Plummer, M., de Martel, C., Vignat, J., Ferlay, J., Bray, F., & Franceschi, S. (2016). Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *The Lancet. Global health*, 4(9), e609–e616. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(16\)30143-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(16)30143-7)
- Polz-Gruszka D., Stec A., Dworzański J., Polz-Dacewicz M. (2015). EBV, HSV, CMV and HPV in laryngeal and oropharyngeal carcinoma in Polish patients. *Anticancer Res.* 35(3):1657–61
- Ringehan, M., McKeating, JA y Protzer, U. (2017). Hepatitis viral y cáncer de hígado. *Transacciones filosóficas de la Royal Society B: Ciencias biológicas*, 372(1732), 20160274. doi:10.1098/rstb.2016.0274
- Rizzo GEM, Cabibbo G, Craxì A. Hepatitis B Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma. *Viruses*. 2022 May 7;14(5):986. doi: 10.3390/v14050986. PMID: 35632728; PMCID: PMC9146458.
- Rodríguez Martín, Odalys, Betancourt Valladares, Miriela, García Ranero, Adriana Bárbara, & Giances Paz, Letissia. (2017). Pronóstico de incidencia y mortalidad del cáncer bucal en la provincia Ciego de Ávila. *Revista Cubana de Estomatología*, 54(3) Recuperado en 15 de abril de 2023, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072017000300005&lng=es&tlng=es.
- Roesch-Dietlen F., Cano-Contreras A.D., Sánchez-Maza Y. J., Espinosa-González J. M., Vázquez-Prieto M.A., Valdés-de la O E. J. (2018). Frequency of human papillomavirus infection in patients with gastrointestinal cancer. *Revista de Gastroenterología México*; 83(3):253–8.
- Romero, Gisela. (2008). Hepatitis B. *Gen*, 62(1), 68-73. Recuperado en 20 de abril de 2023, de http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-35032008000100019&lng=es&tlng=es.
- Sanabria Negrín, José G. (2009). Virus del Papiloma humano. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Rfo*, 13(4), 168-187. Recuperado en 19 de abril de 2023, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942009000400019&lng=es&tlng=es
- Sánchez de Iburgüen B.C., Sánchez Ruiz, A., Maximiliano Alonso, C., Hurtado Nuño, A., Sánchez Yuste M.R. (2006). Carcinoma de origen desconocido: diagnóstico y manejo terapéutico. *Oncología*; 29 (3):95-106
- Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, de Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJ. (2016). Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nature reviews. Disease primers*,2(1):16086
- Schlecht-Louf, G., Deback, C., & Bachelier, F. (2022). The Chemokine System in Oncogenic Pathways Driven by Viruses: Perspectives for Cancer Immunotherapy. *Cancers*, 14(3), 848. <https://doi.org/10.3390/cancers14030848>
- Selgrad, M., Malfertheiner, P., Fini, L., Goel, A., Boland, C. R., & Ricciardiello, L. (2008). The role of viral and bacterial pathogens in gastrointestinal cancer. *Journal of cellular physiology*, 216(2), 378–388. <https://doi.org/10.1002/jcp.21427>
- Shih, Y. F., & Liu, C.-J. (2020). Hepatitis C Virus and Hepatitis B Virus Co-Infection. *Viruses*, 12(7), 741. MDPI AG. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.3390/v12070741>
- Sitarz, R., Skierucha, M., Mielko, J., Offerhaus, G. J. A., Maciejewski, R., Polkowski, W. P. (2018). Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer management and research*, 10, 239–248. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S149619>
- Stone, A. E., Giugliano, S., Schnell, G., Cheng, L., Leahy, K. F., Golden-Mason, L., Gale, M., Jr, & Rosen, H. R. (2013). Hepatitis C virus pathogen associated molecular pattern (PAMP) triggers production of lambda-interferons by human plasmacytoid dendritic cells. *PLoS pathogens*, 9(4), e1003316. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003316>
- Tavakoli A, Monavari S.H., Solyamani Mohammadi F., Kiani S.J., Armat S., Farahmand M. (2020). Association between Epstein-Barr virus infection and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer Journal*. 20:493.
- Tempera, I., & Lieberman, P. M. (2021). Oncogenic Viruses as Entropic Drivers of Cancer Evolution. *Frontiers in virology*, 1, 753366. <https://doi.org/10.3389/fviro.2021.753366>.
- Tinoco Racero I, Caro Gómez N, Rodríguez Leal C, López Tinoco E. (2014). Infecciones por el virus de Epstein-Barr y citomegalovirus [Infecciones by Epstein-Barr virus and cytomegalovirus]. *Medicine (Madr)*. Mar;11(50):2954-2964. Spanish. doi: 10.1016/S0304-5412(14)70722-X. Epub 2014 Mar 21. PMID: 32287897; PMCID: PMC7143684.
- Tsang, C. M., Yip, Y. L., Lo, K. W., Deng, W., To, K. F., Hau, P. M., Lau, V. M., Takada, K., Lui, V. W., Lung, M. L., Chen, H., Zeng, M., Middeldorp, J. M., Cheung, A. L., & Tsao, S. W. (2012). Cyclin D1 overexpression supports stable EBV infection in nasopharyngeal epithelial cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(50), E3473–E3482. <https://doi.org/10.1073/pnas.1202637109>
- Valente, R.M., Ehlers, E., Xu, D., Ahmad, H., Steadman, A., Blasnitz, L., Zhou, Y., Kastanek, B.M., Zhang, L. (2012). Toll-Like Receptor 7 Stimulates the Expression of Epstein-Barr virus Latent Membrane Protein 1. *PLoS ONE Journal* 7(8): e43317. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043317>
- Veitía, D., Liuzzi, J., Correnti, M., Ávila, M., De Guglielmo, Z., Siso, S., & Da Cunha, M. (2015). Detección de virus Epstein Barr en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. *Revista Venezolana de Oncología*, 27(3), 149-155.
- Vildózola Gonzales, Herman, & Salinas, Jorge Luis. (2009). Historia natural de la infección crónica por el virus Hepatitis B. *Revista de Gastroenterología del Perú*, 29(2), 147-157. Recuperado en 15 de abril de 2023, de http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292009000200007&lng=es&tlng=es.
- Wang, R., Liu, C., Chen, T. et al. Neonatal hepatitis B vaccination protects mature adults from occult virus infection. *Hepatology International* 15, 328–337 (2021). <https://doi.org/10.1007/s12072-021-10156-z>
- Warowicka, A., Nawrot, R., Broniarczyk, J., Węglewska, M., & Goździcka-Józefiak, A. (2021). Wirusy onkogenne a nowotwory [Oncogenic viruses

- and cancer]. *Postepy biochemii Journal*, 66(4),336–355. https://doi.org/10.18388/pb.2020_360
- Wong, R. J., Kaufman, H. W., Niles, J. K., Chen, C., Yang, Z., Kapoor, H., Cheung, R., & Gish, R. G. (2022). Low Performance of Hepatitis Delta Virus Testing Among 2 National Cohorts of Chronic Hepatitis B Patients in the United States. *The American journal of gastroenterology*, 117(12), 2067–2070. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001947>
- Woodworth CD, Gaiotti D, Michael E, Hansen L, Nees M. (2000). Targeted disruption of the epidermal growth factor receptor inhibits development of papillomas and carcinomas from human papillomavirus-immortalized keratinocytes. *Cancer Research*. 60(16):4397-402. PMID: 10969784.
- Woong Cho, J. (2015). The Role of Endosonography in the Staging of Gastrointestinal Cancers. *Clinical Endoscopy* 2015;48:297-301 <http://dx.doi.org/10.5946/ce.2015.48.4.297>
- World Health Organization. (2022). Cáncer gástrico. Recuperado de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- World Health Organization (WHO). (2020). Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by region, 2000-2019. WHO. Disponible en: [who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghes-leading-causes-of-death](https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghes-leading-causes-of-death)
- Yan H, Liu Y, Sui J, Li W. NTCP opens the door for hepatitis B virus infection. *Antiviral Research*. 2015 Sep;121:24-30. doi: 10.1016/j.antiviral.2015.06.002. Epub 2015 Jun 10. PMID: 26071008
- Yang, J., Liu, Z., Zeng, B., Hu, G., & Gan, R. (2020). Epstein-Barr virus-associated gastric cancer: A distinct subtype. *Cancer letters*, 495, 191–199. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.09.019>
- Zhang, J., Zhang, S., Zuo, L., Yue, W., Li, S., Xin, S., Liu, L., & Lu, J. (2019). Differential expression profiling of lncRNAs related to Epstein-Barr virus infection in the epithelial cells. *Journal of medical virology*, 91(10), 1845–1855. <https://doi.org/10.1002/jmv.25516>
- Zhang, H., Li, Y., Wang, H. B., Zhang, A., Chen, M. L., Fang, Z. X., Dong, X. D., Li, S. B., Du, Y., Xiong, D., He, J. Y., Li, M. Z., Liu, Y. M., Zhou, A. J., Zhong, Q., Zeng, Y. X., Kieff, E., Zhang, Z., Gewurz, B. E., Zhao, B., ... Zeng, M. S. (2018). Ephrin receptor A2 is an epithelial cell receptor for Epstein-Barr virus entry. *Nature microbiology*, 3(2), 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41564-017-0080-8>