



Polyomavirus en hospederos inmunocomprometidos: situación en Sudamérica

Francisca Jung, M. José Martínez, Aldo Gaggero y Jonas Chnaiderman

Universidad de Los Andes,
Santiago, Chile.

Estudiante de Medicina (FJ).

Universidad de Chile,
Santiago, Chile

Facultad de Medicina
ICBM, Programa de Virología
(MJM, AG, JCh).

Los autores declaran no tener
conflictos de interés.

Fuente de financiamiento:
Programa de Virología, I.C.B.M.,
Facultad de Medicina, Universidad
de Chile.

Recibido: 19 de julio de 2017

Aceptado: 20 de septiembre
de 2017

Correspondencia a:

Jonás Chnaiderman Figueroa
jchnaiderman@med.uchile.cl

Polyomavirus in immunocompromised patients: the South America's situation

Forty-six years after the identification of the first polyomaviruses in humans (PyV) still there are strong concerns to find new types related to pathologies of different organs in immunocompromised patients. At the time of this review, 15 PyV have been described, many of them without being clearly associated with diseases. In our country, as in much of South America, the knowledge and research of these infectious agents are insufficient, so we systematized what is known about these viruses and their relationship with different human systems with emphasis on immunocompromised and we pointed out data published in our continent. Thus, we hope to encourage the study of these infections.

Key words: Polyomavirus, *polyomaviridae*, immunocompromised, Southamerica.

Palabras clave: Polyomavirus, *polyomaviridae*, inmunocomprometidos, Sudamérica.

Introducción

Los polyomavirus (PyV) fueron descritos por primera vez en la década del 50 como agentes capaces de producir múltiples tumores en roedores, condición que les otorgó su nombre, del griego *poly* (muchos) y *oma* (tumores)¹. En 1953 fueron definidos como “agentes parotídeos” por su capacidad de producir múltiples tumores en la glándula parótida de ratones recién nacidos inoculados con células leucémicas de la misma especie². Ya en 1958, Stewart y cols., describieron al agente parotídeo como un virus capaz de atravesar hacia los tejidos³. Posteriormente, el primer PyV primate llamado virus simio 40 (SV40) fue aislado de células renales de mono verde africano contenidas en preparaciones para vacunas contra poliovirus y adenovirus⁴. En 1971, los primeros PyV humanos, virus BK (BKPyV) y virus JC (JCPyV), fueron aislados de la orina de un paciente con estenosis renal en el contexto de un trasplante renal y del tejido cerebral de un paciente con un linfoma de Hodgkin y leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP), respectivamente. Éstos deben su nombre a las iniciales de los pacientes en quienes fueron descubiertos^{5,6}. Hasta la fecha, se han descrito otros trece nuevos PyV humanos: KIPyV⁷ y WUPyV⁸, que deben su nombre a las instituciones donde fueron descubiertos (Karolinska Institute y Washington University, respectivamente), MCPyV⁹ y TSPyV¹⁰ por su hallazgo en el tumor de células de Merkel y muestras de tricodisplasia espinulosa, respectivamente, el sexto (HPyV6) y el séptimo polyomavirus (HPyV7) identificados en piel¹¹, el noveno polyomavirus (HPyV9)¹² descrito por primera vez en suero y orina, y en muestras de heces los PyV

denominados MWPyV de Malawi, MXPpyV de México y STLPyV de Saint Louis.¹³ El mismo año una variante del MWPyV, denominada HPyV10, fue encontrado en muestras de condiloma¹⁴. Y más recientemente, se describen los HPyV12 en hígado y el NYPyV en biopsia muscular¹³ (Figura 1).

Estructura, organización del genoma y expresión génica

Los PyV, pertenecientes a la familia *Polyomaviridae*, son virus desnudos que están constituidos por 72 capsómeros conformando una cápside de simetría icosaédrica de aproximadamente 45 nm de diámetro, siendo así parte de los virus más pequeños que pueden infectar a seres humanos. Esta cápside envuelve un genoma de ADN de doble hebra de alrededor de 5.000 pares de bases, que está asociado a histonas provenientes de la célula hospedera en la que fueron ensamblados¹. Luego del ingreso a la célula hospedera, la partícula viral es transportada hasta el núcleo, donde se inicia la expresión de sus genes. Desde un punto de vista funcional, el genoma del virus ha sido dividido en tres regiones. La llamada *región de control no codificante* (NCCR, por su sigla en inglés) es donde se localizan un promotor bidireccional y el origen de replicación del genoma viral. Por otro lado, están las dos regiones codificantes que apuntan en dirección contraria a partir del promotor antes mencionado. Desde la llamada *región de genes tempranos*, en un primer momento, se expresan las variantes grande y pequeña del antígeno T (LT-ag y sT-ag) a partir de un mensajero que sufre



splicing alternativo para generar estas proteínas. Ambas proteínas han sido involucradas en la replicación del ADN viral y en la interacción con diversas proteínas celulares, incluyendo a los supresores de tumor pRB y p53, aunque el significado fisiológico de estas interacciones aún es debatible¹⁵. En la *región de genes tardíos* se localizan los genes que codifican las proteínas estructurales VP1, VP2, VP3 y Agnoproteína, aunque algunos PyV codifican otras proteínas adicionales. Estos genes se expresan de forma concomitante a la replicación del genoma viral y dependen de la presencia de LT-ag para dichos procesos. Además, se ha descrito la existencia de un microARN destinado precisamente a la modulación de la expresión del LT-ag¹⁶. Una vez ensambladas las nuevas partículas por la formación de cápsides constituidas por VP1, VP2 y VP3, así como de las nuevas copias de genoma viral, ocurre la liberación de las partículas, proceso en el que podría estar involucrada Agnoproteína funcionando como una "viroporina nuclear"¹⁷.

BKPyV en el paciente receptor de trasplante, pacientes infectados con VIH/SIDA y su rol en oncogénesis

La infección por BKPyV sería adquirida a temprana edad de manera asintomática ya que a los dos años es posible identificar prevalencias por sobre 50% y más de 90% en niños mayores de diez años^{1,18}. Su mecanismo de transmisión es aún desconocido; sin embargo, debido al alto porcentaje de ADN viral encontrado en tejido tonsilar de niños con enfermedades respiratorias, se sospecha que la vía aérea estaría involucrada^{1,18}. El virus tiene capacidad de persistir en el sistema urinario, encontrándose su ADN en 30 a 50% de los riñones normales y 40% de los ureteres^{1,18}. En hospederos inmunocomprometidos, las concentraciones de BKPyV en orina se correlacionan con el grado de inmunosupresión y está clasificado por la OMS como un posible agente carcinogénico; aunque a pesar de su asociación con tumores cerebrales, adenocarcinomas, cáncer de próstata y carcinoma de vejiga, su rol oncogénico es controvertido^{1,18}. Se asocia con mayor frecuencia a cistitis hemorrágica en pacientes receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos y a nefropatía asociada a PyV en receptores de trasplantes renales¹⁸. La cistitis hemorrágica es causada por la reactivación del virus en el urotelio y se caracteriza por disuria y hematuria. Su diagnóstico se realiza con citología urinaria, la que revela células uroteliales con inclusiones virales en su interior (células decoy) y reacción de polimerasa en cadena (RPC)^{1,18}. A su vez, la nefropatía asociada a PyV es una forma de nefritis intersticial aguda con necrosis tubular proximal y denudación de la membrana basal, y su diagnóstico se realiza mediante estudio histológico

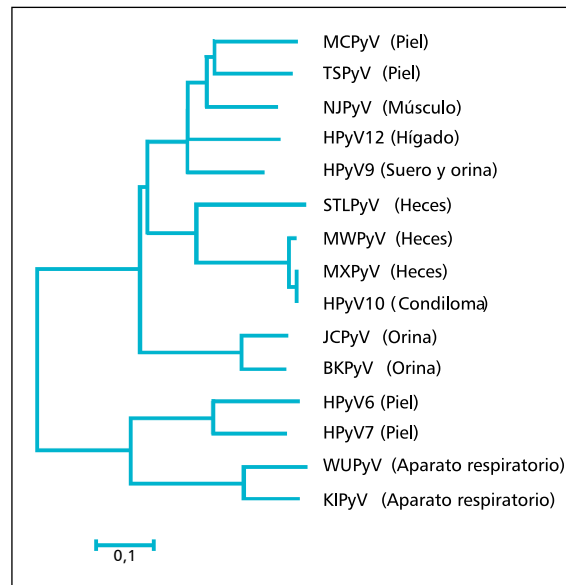


Figura 1. Filogenia de los Polyomavirus (Neighbor joining) a partir del alineamiento de secuencias aminoacídicas parciales de la proteína VP1 (aminoácidos 188 a 271 usando como referencia la secuencia de BKPyV). Elaboración propia.

de inmunohistoquímico de biopsia renal¹⁸. Dentro de los posibles factores de riesgo para desarrollar esta nefropatía se encuentran el estado de inmunocompromiso, seropositividad del donante, defectos de HLA, tratamiento anti rechazo, edades mayores y sexo masculino¹⁸.

Pocos estudios se encuentran en la literatura científica respecto de PyV en Sudamérica. En Argentina se estudió la infección por BKPyV en pacientes receptores de trasplantes renales, en quienes se detectó con frecuencia de 13% en muestras de orina, cifra inferior a un estudio cubano en que se identificó en 38,5% de pacientes positivos^{19,20}. Este es un tema relevante dado el alto porcentaje de pacientes que reciben trasplantes renales que presentan la infección (hasta 60%), con riesgo de nefropatía por PyV y de pérdida del órgano¹⁹. Por estos antecedentes, nos parece necesario incorporar la detección de BKPyV en donantes y receptores de estos tipos de trasplantes.

En pacientes con SIDA, la reactivación de BKPyV puede causar nefritis, neumonitis, encefalitis, retinitis atípica, cistitis hemorrágica y diseminación de la infección a múltiples órganos. Se ha reportado un aumento de concentraciones de BKPyV en pacientes con SIDA y una correlación entre las concentraciones del virus y el grado de inmunosupresión, lo que sugiere que BKPyV podría constituir un patógeno asociado a SIDA. Esta relación fue descrita por Gorrill y cols., quienes demostraron que la proteína Tat del VIH-1 estimula la transcripción del promotor temprano del BKPyV (BKPyV_E) por medio de un mecanismo dependiente de NF- κ B²¹. A pesar de que 20-60% de los pacientes con infección por VIH presentan viruria por BKPyV, la enfermedad clínica es rara. Ha sido muy difícil forjar un modelo de interacción entre BKPyV



y VIH-1, puesto que, dependiendo del tejido analizado (sangre u orina), así como el indicador de inmunosupresión (recuento de linfocitos o carga viral) los resultados han sido muy diversos. Así, la viruria y la concentración urinaria de BKPyV son inversamente proporcionales al recuento total de linfocitos T CD4+, lo que sugiere que la enfermedad clínica podría ser más frecuente en pacientes con estados finales de SIDA²². Sin embargo, se requiere de mayores estudios sobre las interacciones entre ambos virus ya que, de manera contraria a la presencia en orina, la detección de BKPyV en sangre de pacientes chilenos (33%) se relaciona estadísticamente con recuentos bajos de carga de VIH²³.

La asociación entre la infección por este virus y el desarrollo de distintos tumores ha sido objeto de múltiples estudios. La actividad oncogénica de BKPyV ha sido comprobada en modelos animales, en los cuales la inoculación del virus induce el desarrollo de tumores tales como, ependimoma, neuroblastoma, tumores de los islotes pancreáticos y fibrosarcoma, entre otros. En humanos esta capacidad es controvertida y se han propuesto múltiples mecanismos mediante los cuales BKPyV participaría de la génesis de tumores^{24,25}. Varios autores han constatado la presencia del genoma de BKPyV en células tumorales, permitiendo especular que este virus induciría la oncogénesis al integrarse al material genético de la célula infectada. De este modo, la integración en sitios frágiles produciría inestabilidad genética o disrupción en las secuencias de genes supresores de tumores. Sin embargo, no ha sido factible determinar ningún sitio usual de integración, por lo que se presume que además de ser un evento raro es aleatorio²⁶. Por otro lado, diversos estudios avalan la hipótesis de que LT-ag y T-ag serían los principales mediadores involucrados en la inducción de oncogénesis. Estas proteínas virales producirían alteraciones en el ciclo celular de las células infectadas, favoreciendo la proliferación celular²⁶.

Las evidencias en adenocarcinoma prostático asocian la presencia de BKPyV al desarrollo de esta neoplasia, encontrándose una prevalencia acumulativa de 16,5% versus 7% en hiperplasia benigna²⁷. Además, se ha demostrado una mayor cantidad de ADN viral en muestras de tejido, suero y orina de pacientes con adenocarcinoma prostático en comparación con pacientes con hiperplasia prostática benigna²⁴. Se ha planteado la interferencia de BKPyV en el ciclo celular promoviendo la adquisición completa de un "fenotipo tumoral" y progresión tumoral. Por ejemplo, se ha detectado importantes variaciones en las secuencias NCCR del genoma viral en pacientes con cáncer prostático, mutaciones que afectan regiones regulatorias de los genes virales, en particular LT-ag y sT-ag²⁸. De igual manera, se ha determinado un mayor riesgo de desarrollar carcinoma de células renales en pacientes con presencia de ADN de BKPyV. Sin em-

bargo, no se ha establecido esta asociación en la génesis del carcinoma de células transicionales de vejiga, ya que algunos estudios no muestran grandes diferencias en la prevalencia de BKPyV al comparar casos de carcinoma de células transicionales (6,2%) y controles (3,6%), mientras que otros apoyan la asociación basándose en una mayor seroprevalencia en el grupo de casos o en la presencia de células decoy^{25,29-31}.

En neuroblastomas se detectan secuencias de BKPyV mediante RPC en 100% y de LT-ag a nivel citoplasmático por inmunofluorescencia, al igual que en las líneas celulares de este tumor, en las cuales se encontró p53 y LT-ag de ubicación citoplasmática y fue posible observar que la reducción en la expresión de LT-ag resultaba en la restauración de la ubicación nuclear y función de p53²⁵.

En linfomas gastrointestinales también se ha detectado la presencia de ADN viral. Si bien el estudio sólo comprendía 16 muestras, en 11 (68,7%) se detectó la expresión de la proteína viral LT-ag y ninguna presentó VP1, lo que implica que el virus no está realizando ciclos líticos³². Respecto de tumores colorrectales, 11 de 18 muestras fueron positivas para BKPyV, de las cuales 10 presentaron células adyacentes al tumor con tinción positiva para la proteína temprana, lo que permite postular que el virus podría estar implicado en la génesis de estos tumores²⁵. En otras situaciones clínicas como el carcinoma oral de células escamosas en pacientes jóvenes, con un menor consumo de alcohol y tabaco, BKPyV sólo se ha planteado como otro posible coadyuvante³³. Se hace por tanto, imprescindible realizar mayores estudios que alcancen números significativos de pacientes y controles, y que éstos sean comparables en las técnicas utilizadas para la detección viral.

JCPyV en el paciente infectado por VIH/SIDA

La infección por este virus se encuentra asociado al desarrollo de LEMP en personas con infección por VIH/SIDA, enfermedades hematológicas y ciertas enfermedades autoinmunes. En la población adulta sana, la seroprevalencia puede alcanzar a 60% y aunque su mecanismo de transmisión no está claro, se le encuentra frecuentemente en tejido renal normal y en muestras de orina tomadas de manera intermitente, situación que permite postularla como fuente de infección^{1,18}. Previo a la pandemia por VIH, la incidencia de LEMP era baja; sin embargo, con posterioridad a la década de los '80, se observó un aumento de la infección por VIH y asociado a ella, un aumento de la incidencia de LEMP en 50 veces. Por ello, la inmunodeficiencia producida por este virus es considerada el factor de riesgo más importante en el desarrollo de esta enfermedad. Previo al uso de las terapias anti-retrovirales, hasta 5% de los pacientes con infección



por VIH eran diagnosticados con LEMP y la sobrevida media de ellos era de seis meses. Menos de 10% de los pacientes afectados se encontraban vivos después de un año de la aparición de los síntomas. Actualmente, el uso de terapias anti-retrovirales ha aumentado la sobrevida de estos pacientes, disminuyendo la carga viral de VIH y restaurando la respuesta inmune contra JCPyV^{34,35}. La LEMP es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central (SNC), de curso progresivo y fatal, que se desarrolla en el contexto de inmunocompromiso, específicamente con un defecto en la respuesta inmune celular³². Se ha observado una mayor sobrevida en pacientes con altos recuentos de linfocitos T CD4+ y CD8+ específicos para JCPyV, por lo que la respuesta celular estaría involucrada en el control de la enfermedad. La participación de la inmunidad humoral en la respuesta frente a LEMP es controvertida puesto que los niveles de anticuerpos anti JCPyV no se ven alterados durante la progresión de la enfermedad y no han sido detectados en LCR^{36,37}.

En la LEMP se produce la destrucción de los oligodendrocitos con posterioridad a cambios morfológicos, expresión de T-ag, cuerpos de inclusión nucleares y una matriz cristalina de partículas virales^{36,37}. Se ha propuesto que la proteína Tat de VIH-1 podría estimular el promotor tardío de JCPyV y que dicha interacción contribuiría a la patogénesis de LEMP. Este modelo refuerza la importancia de las variaciones (particularmente duplicaciones) de la región NCCR descritas en pacientes afectados por LEMP³⁴. Por otro lado, en pacientes con infección por VIH, los altos niveles de TNF-alfa e IL-4 permiten la activación del factor nuclear de linfocitos T activados 4 (NFAT4) que podría tener un rol en la infección del sistema nervioso central por JCPyV ya que es un activador transcripcional que se une a la NCCR de JCPyV y se encuentra presente en un gran número de células involucradas en la infección y latencia viral, tales como células gliales y células de la médula ósea³⁴.

El VIH causa una disminución del recuento de linfocitos T CD4+ y CD8+, que permite la entrada del virus JCPyV al cerebro solo o junto a linfocitos B, iniciando la desmielinización³⁴. Ambos virus parecen tener un sitio de latencia común, pues se encuentran presentes en células progenitoras CD34+ de la médula ósea y podrían reactivarse frente a la diferenciación hacia linfocitos B. LEMP se considera un trastorno linfoproliferativo de linfocitos B y es posible que la importante disminución de linfocitos periféricos inducida por el VIH estimule la movilización de linfocitos B desde la médula ósea hacia la periferia, lo que enmascararía la LEMP junto con la restitución del sistema inmune posterior a la terapia anti-retroviral altamente activa (HAART)³⁴. La HAART en pacientes infectados por VIH es la única forma de manejar el desarrollo o progresión de LEMP. Sin embargo, la restitución del sistema inmune puede

causar importantes efectos adversos mortales dados por el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (sigla en inglés: IRIS), que hace que los linfocitos se infiltren en lesiones de LEMP. Al restituir el sistema inmune en el sistema nervioso central los síntomas neurológicos podrían inicialmente agravarse³⁴.

En nuestro país, sólo se reporta la detección de la infección por JCPyV en un caso clínico de un paciente con infección por VIH, con signos y síntomas de LEMP, representando en la casuística del grupo SIDA al 2009, 1,1% de las infecciones oportunistas en esta población³⁸. No contamos con estadísticas ni estudios de series de casos que aporten mayor información nacional, a diferencia de publicaciones brasileñas sobre diferentes estudios que identifican JCPyV en pacientes con SIDA mediante distintos protocolos de RPC. Por ejemplo, en un grupo estudiado por lesiones cerebrales sugerentes de LEMP, se identifica el virus en 48% de las muestras de LCR, mientras que en el grupo control no SIDA con otras patologías se encuentra en 1%³⁹. En otro grupo, con sintomatología clínica sugerente de LEMP, se reportó 15% de LCR positivos⁴⁰. Además, los pacientes en etapa SIDA sin síntomas en SNC excretan JCPyV en orina, entre 15 y 60%, BKPyV en 19% y sobre 50% excreta ambos virus^{39,40}. En estos pacientes brasileños se ha identificado el JCPyV tipo 2³⁹. Ambos estudios utilizan RPC estandarizadas y descritas en la literatura científica. Es especialmente interesante el estudio realizado en población indígena sudamericana guaraní, en quienes se ha detectado virus JCPyV filogenéticamente relacionado a los encontrados en población de Navajos de Nuevo México y a los encontrados en población japonesa actual. Estos estudios han sido de utilidad en la identificación de migraciones de poblaciones desde Asia a América, dada las características virológicas de pequeño tamaño, comportamiento benigno y persistente, resistencia a la recombinación, su distribución universal, su alto nivel de excreción y su estabilidad genética durante milenios. De esta manera se pueden ubicar diferencias geográficas de genotipos virales⁴¹.

MCPyV y TSPyV rol oncogénico en la piel del paciente inmunosuprimido

MCPyV fue descrito en 2008 en muestras de carcinoma de células de Merkel (CCM)⁹. El CCM es un tumor neuroectodérmico derivado de células mecanorreceptoras de Merkel y constituye uno de los tumores cutáneos más agresivos (Figura 2) ya que 50% de los casos avanzados sobreviven hasta 9 meses⁴². Su frecuencia es muy baja; sin embargo, ha ido en aumento en las últimas décadas⁴². Clásicamente se presenta en piel fotoexpuesta de pacientes ancianos y en inmunosuprimidos, como pacientes infectados por VIH o que han sido receptores de trasplantes⁴².

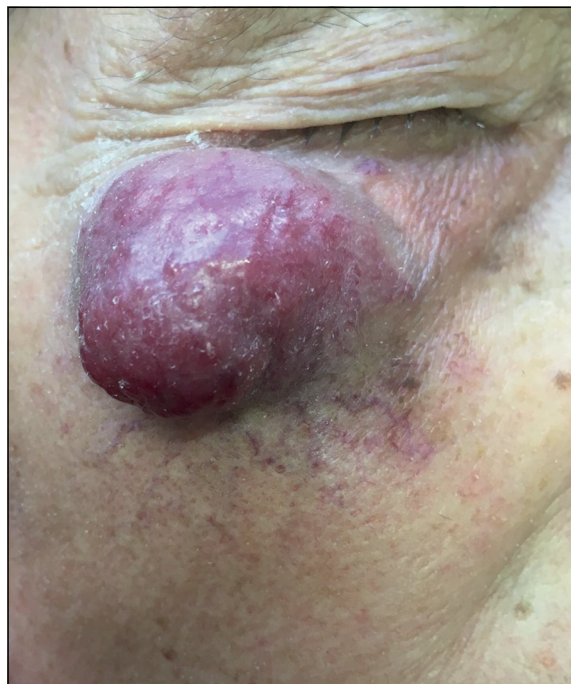


Figura 2. Carcinoma de células de Merkel (Gentileza del Dr. Francisco Bobadilla Bruneau, Dermatólogo del Hospital Barros Luco-Trudeau).

El virus contiene regiones codificadoras para LT-ag, sT-ag, VP1, VP2 y VP3, pero no para Agnoproteína. Su LT-ag carece de un dominio para una amplia gama de hospederos. Análisis de la secuencia de MCPyV proveniente de tumores muestran mutaciones que no están presentes en los virus silvestres. Éstas eliminan un dominio de helicasa en el extremo carboxilo de la proteína LT sin alterar el sitio de interacción con la proteína supresora de tumor retinoblastoma del extremo amino-terminal. De esta manera, se pierde la replicación activa del genoma viral y, por lo tanto, la presencia de este virus tendría un rol oncogénico en un grupo de estos cánceres⁴³. El ADN de este virus ha sido encontrado en tumores no melanocíticos de piel, tales como el carcinoma escamoso, carcinoma de células basales y enfermedad de Bowen, en individuos inmunosuprimidos. Sin embargo, en CCM se le encuentra en proporciones mucho mayores (75 a 89%). Ocasionalmente es detectado en bajas concentraciones en sangre periférica de pacientes con CCM y donantes sanos⁴³. El CCM se asocia con la expresión de los antígenos T de MCPyV y concentraciones altas de anticuerpos contra el mismo en los pacientes, lo que permitió establecer una relación entre la infección por MCPyV y esta neoplasia¹.

Hitomi Fukumoto y cols., utilizando 23 muestras de suero de pacientes con infección por VIH-1 y 110 muestras de pacientes sin esta infección, demostró una mayor asociación entre el desarrollo de CCM y la infección por

VIH-1, respecto de pacientes inmunocompetentes, dado por la mayor detección de ADN de MCPyV (39,1% para VIH-1 positivos y 5,5% para VIH-1 negativos)⁴⁴. Es así como se ha demostrado que los pacientes con SIDA tienen un riesgo 13 veces mayor de tener un CCM respecto de la población general⁴⁴. Un análisis comparativo entre 14 pacientes con infección por VIH diagnosticados con CCM, respecto de pacientes inmunocompetentes con el mismo diagnóstico, reveló un promedio de edad de diagnóstico de cáncer menor en los pacientes inmunosuprimidos, un mayor periodo de tiempo entre el diagnóstico de infección por VIH y de CCM, respecto de otras neoplasias en estos pacientes, un predominio de los tumores en sitios no fotoexpuestos de los pacientes con infección por VIH y la ausencia de una relación clara entre el recuento de linfocitos T CD4+ o la duración del VIH respecto al diagnóstico de cáncer o la supervivencia⁴⁵. Un estudio de cohorte determinó que la inmunosupresión constituye un factor de riesgo de CCM⁴⁶. Dados estos hallazgos, nos parece necesario que los pacientes infectados con VIH tengan controles dermatológicos generales preventivos y periódicos, con el fin de diagnosticar tempranamente este y otros tumores cutáneos.

El interés por PyV se ha extendido en nuestro país hacia la identificación de MCV en muestras de cáncer pulmonar de células grandes, incluyendo adenocarcinomas y carcinomas escamosos, dado que en Chile es la tercera causa de muerte en hombres y la cuarta en mujeres. Los autores demostraron 4,7% de muestras positivas para PyVs, todos ellos secuenciados como MCPyV. Sin embargo, se requieren mayores estudios para lograr asociación con aspectos clínicos y patológicos⁴⁷.

El TSPyV fue identificado por primera vez en 2010, en las espinas faciales de un paciente que recibiera un trasplante cardíaco. La tricodisplasia espinulosa corresponde a una rara enfermedad cutánea que se presenta en pacientes inmunosuprimidos con el antecedente de trasplante y se caracteriza por la presencia de pápulas, espinas y alopecia facial. Para su detección, se sometieron espículas nasales a extracción de ácidos nucleídos y amplificación, identificándose una secuencia que poseía tres genes codificadores para las proteínas VP1, VP2 y VP3 y expresaba los antígenos LT-ag y sT-ag. Un estudio realizado por E. van del Meijden en Los Países Bajos (año 2011) determinó que la seroprevalencia de la infección por TSPyV en 528 personas sanas era de 70%, variando entre 10% para los niños y 80% en adultos (citado en 1). Esta alta seroprevalencia contrasta con la baja frecuencia de esta patología por lo que sería probable que otros factores, además de la inmunosupresión, estén involucrados en la génesis de la tricodisplasia espinulosa. Posiblemente, por su baja frecuencia no se ha observado un impulso en el estudio de su patogenia. En nuestro país como en otros países sudamericanos no existen datos.



Otros PyV identificados en piel o mucosa. ¿Sólo un hallazgo?

HPyV6 fue descubierto junto con HPyV7 en piel durante la secuenciación de MCPyV y no se les ha asociado con cuadros clínicos. Según análisis filogenéticos, comparten un ancestro común con 68% de homología y ambos presentan características comunes con KIPyV y WUPyV. La seroprevalencia reportada para estos virus fue de 69 y 35%, respectivamente, pero no se encontraron muestras positivas al estudiar pacientes con infección por VIH-1⁴⁴. Posiblemente tengan un mecanismo fácil de transmisión en la población y sería interesante ampliar su estudio a futuro hacia grupos de pacientes con diferentes inmunocompromisos con el objetivo de identificarlos, como agentes causales de enfermedades, en tejido cutáneo o mucosas.

HPyV10 fue aislado de muestras de condilomas extirpados de un paciente con síndrome de WHIM, una inmunodeficiencia congénita caracterizada por verrugas, hipogamaglobulinemia, infecciones y mielocatexis¹⁴. En población estadounidense se ha identificado una seroprevalencia de 99% para esta variante⁵². Nos parece necesario entonces, extender la búsqueda de este virus en los estudios de verrugas genitales que se realizan en pacientes con infección por VIH-1, donde el foco se ha puesto sólo en virus papiloma humano.

KIPyV y WUPyV en el aparato respiratorio

Estos virus comparten algunas características genéticas tales como regiones codificadoras para los antígenos LT-ag, sT-ag, VP1, VP2 y VP3, en ausencia mTag y Agnoproteína, razón por la cual son agrupados juntos en una nueva rama filogenética. La seroprevalencia encontrada en población sana es alta (55 a 98%) y se eleva tempranamente en la vida, lo que sugiere una fácil exposición a la infección. KIPyV fue descubierto en un tamizaje viral de aspirados nasofaríngeos de niños con infecciones del tracto respiratorio. Su prevalencia en muestras respiratorias de adultos sanos es baja, de 0,1 a 5% y se encuentra levemente aumentada en algunos casos de hospederos inmunosuprimidos. No se le ha identificado en otras muestras clínicas y su rol oncogénico es incierto, ya que sólo se ha identificado parte de sus genes en un bajo número de tumores pulmonares¹.

WUPyV fue identificado en el aspirado nasofaríngeo de un niño con neumonía; sin embargo, no posee asociación con enfermedad. Su prevalencia en muestras respiratorias varía entre 0,4 y 9% y en deposiciones sólo se le encontró en menos de 1% de los casos. En estudios realizados con muestras tomadas de tumores no se le ha identificado¹.

Al comparar pacientes inmunocomprometidos con pacientes inmunocompetentes, se encontró que los primeros presentan una mayor carga viral de WUPyV o KIPyV y mayores tasas de mutación en la región de control de la transcripción. El ADN de estos virus puede ser detectado en tejido linfóide de pacientes infectados por VIH, con mayor frecuencia que en pacientes sanos; sin embargo, su presencia no se asocia a hallazgo histopatológico específico alguno⁴⁹. Al estudiar la relación entre la infección por KIPyV y WUPyV, carga viral de VIH-1 y el recuento de linfocitos T CD4⁺ de los pacientes, no se demostró asociación entre la infección por estos virus y los grados de inmunosupresión. Sin embargo, hubo un mayor número de infecciones por WUPyV respecto de los controles sanos, no así de KIPyV⁵⁰, lo que nos lleva a plantear que se debería buscar asociación con otros marcadores inmunológicos y celulares que den cuenta de la mayor proporción de infecciones por WUPyV en pacientes infectados por VIH.

En población pediátrica brasileña se estudió la excreción de PyV en saliva, demostrándose que en 28% de los niños con SIDA se detectaba versus 10% en controles no SIDA. Es interesante que la mayoría de las detecciones en los niños con SIDA fueron KIPyV (18%), mientras que en los controles fue JCPyV⁵¹; contrario a lo encontrado en adultos⁵⁰. Se necesitan mayores estudios que puedan demostrar que esta asociación de edad, inmunosupresión y KIPyV es relevante.

Los restantes PyV

HPyV9 fue aislado de muestras de suero y orina en un paciente con trasplante renal en tratamiento inmunosupresor. Se observó que presentaba gran similitud con el gen VP1 del polyomavirus linfotrófico derivado de mono verde (LPV) por lo que HPyV9 podría ser considerado como una variante humana de este virus. Su seroprevalencia es de 21-53% y no se asocia a enfermedad¹².

MWPyV fue identificado por primera vez en muestras de deposiciones de un niño en Malawi y se han determinado seroprevalencias de 42 a 75%^{13,48}. Un estudio realizado en niños norteamericanos con diarrea aguda demostró la presencia del virus en 2,3% de los casos⁴⁸. La identificación y análisis de MXPpyV y STLPyV en deposiciones dejó en evidencia la gran semejanza genética con MWPyV y con HPyV10, lo que hace suponer que se tratarían de variantes, a diferencia del PyV12, el cual no tiene semejanza genética con los demás PyV identificados y se especula que provendría de otra especie⁴⁸.

Hasta ahora el último PyV, nombrado New Jersey (NJPyV), fue obtenido a partir de una muestra de músculo de un paciente receptor de trasplante que presentó una miopatía vasculítica por lo que posiblemente este virus tenga tropismo por células endoteliales⁴⁸.



Resumen

A 46 años de la identificación de los primeros polyomavirus en humanos (PyV), la preocupación por encontrar nuevos tipos relacionados a patologías de distintos órganos en pacientes inmunosuprimidos persiste. Hasta el momento de esta revisión, 15 PyV han sido descritos, muchos de ellos sin estar claramente asociados a enfer-

medades. En nuestro país, al igual que en gran parte de Sudamérica, el conocimiento y la pesquisa de estos agentes infecciosos son insuficientes por lo que sistematizamos aquello que se sabe sobre estos virus y su relación con los diferentes sistemas del cuerpo humano, con énfasis en los inmunosuprimidos y señalamos aquellos datos publicados en nuestro continente. Esperamos así incentivar un mayor estudio de estas infecciones virales.

Referencias bibliográficas

- 1.- Dalinian T, Hirsch H H. Human polyomaviruses in disease and cancer. *Virology* 2013; 437 (2): 63-72.
- 2.- Gross L. A filterable agent, recovered from ak leukemic extracts, causing salivary gland carcinomas in C3H Mice. *Exp Biol Med* 1953; 83 (2): 414-21.
- 3.- Stewart S E, Eddy B E, Borgese N. Neoplasms in mice inoculated with a tumor agent carried in tissue culture. *J Natl Cancer Inst United States* 1958; 20 (6): 1223-43.
- 4.- Sweet B H, Hilleman M R. The vacuolating virus, S.V.40. *Exp Biol Med* 1960;105 (2): 420-7.
- 5.- Gardner S D, Field A M, Coleman D V, Hulme B. New human papovavirus (B.K.) isolated from urine after renal transplantation. *Lancet* 1971; 1: 1253-7.
- 6.- Padgett B L, Walker D L, ZuRhein G M, Eckroade R J, Dessel B H. Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leucoencephalopathy. *Lancet* 1971; 1 (7712): 1257-60.
- 7.- Allander T, Andreasson K, Gupta S, Bjerkner A, Bogdanovic G, Persson M A A, et al. Identification of a third human polyomavirus. *J Virol* 2007; 81 (8): 4130-6.
- 8.- Gaynor A M, Nissen M D, Whiley D M, Mackay I M, Lambert S B, Wu G, et al. Identification of a novel polyomavirus from patients with acute respiratory tract infections. *PLoS Pathog* 2007; 3 (5): 595-604.
- 9.- Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore P S. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science* (80-) 2008; 319 (5866): 1096-100.
- 10.- van der Meijden E, Janssens R W A, Lauber C, Bavincin J N B, Gorbalenya A E, Feltkamp M C W. Discovery of a new human polyomavirus associated with trichodysplasia spinulosa in an immunocompromised patient. *PLoS Pathog* 2010; 6 (7): 1-10.
- 11.- Schowalter R M, Pastrana D V, Pumphrey K A, Moyer A L, Buck C B. Merkel cell polyomavirus and two previously unknown polyomaviruses are chronically shed from human skin. *Cell Host Microbe* 2010; 7 (6): 509-15.
- 12.- Scuda N, Hofmann J, Calvignac-Spencer S, Ruprecht K, Liman P, Kühn J, et al. A novel human polyomavirus closely related to the african green monkey-derived lymphotropic polyomavirus. *J Virol* 2011; 85: 4586-90.
- 13.- Barth H, Solís M, Kack-Kack W, Soulier E, Velay A, Fafi-Kremer S. *In vitro* and *in vivo* models for the study of human polyomavirus infection. *Viruses*. 2016.
- 14.- Buck C B, Phan G Q, Raiji M T, Murphy P M, McDermott D H, McBride A A. Complete genome sequence of a tenth human polyomavirus. *J Virol* 2012; 86 (19): 10887.
- 15.- Van Ghelue M, Khan M T H, Ehlers B, Moens U. Genome analysis of the new human polyomaviruses. *Rev Med Virol* 2012; 22 (6): 354-77.
- 16.- Lagatie O, Tritsmans L, Stuyver L J. The miRNA world of polyomaviruses. *Virol J* 2013; 10 (1): 268.
- 17.- DeCaprio J A, Imperiale M J, Major E O. Polyomaviruses. *Fields Virol*. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia, PA 2013; 2: 1633-61.
- 18.- Jiang M, Abend J R, Johnson S F, Imperiale M J. The role of polyomaviruses in human disease. *Virology* 2009; 266-73.
- 19.- Schiavelli R, Bonaventura R, Rial M C, Petrone H, Soler Pujol G, Gaité L J, et al. First epidemiologic study in Argentina of the prevalence of BK viruria in kidney transplant patients. *Transplant Proc* 2014; 3010-4.
- 20.- Martínez P A, Kouri V, Cordero G, Correa C, Soto Y, Capo V, et al. Assessment of infection with polyomaviruses BKV, JCV and SV40 in different groups of Cuban individuals. *Arch Virol* 2012; 157 (2): 315-21.
- 21.- Gorrill T, Feliciano M, Mukerjee R, Sawaya B E, Khalili K, White M K. Activation of early gene transcription in polyomavirus BK by human immunodeficiency virus type 1 Tat. *J Gen Virol* 2006; 87 (Pt 6): 1557-66.
- 22.- Crum-Cianflone N, Quigley M, Utz G, Hale B. BK virus-associated renal failure among HIV patients. *AIDS* (London, England). England; 2007. p. 1501-2.
- 23.- Martínez M J, Moreno C, Levican J, Pena M, Gaggero A, Chnaiderman J. BK and JC polyomavirus detection in leukocyte extracts of peripheral blood samples of HIV+ patients from the north area of Santiago. *Rev Chilena Infectol* 2016; 33 (3): 298-302.
- 24.- Delbue S, Matei D V, Carloni C, Pecchenini V, Carluccio S, Villani S, et al. Evidence supporting the association of polyomavirus BK genome with prostate cancer. *Med Microbiol Immunol* 2013; 202 (6): 425-30.
- 25.- Abend J R, Jiang M, Imperiale M J. BK virus and human cancer: Innocent until proven guilty. *Sem Cancer Biol* 2009. p. 252-60.
- 26.- Papadimitriou J C, Randhawa P, Rinaldo C H, Drachenberg C B, Alexiev B, Hirsch H H. BK Polyomavirus infection and renourinary tumorigenesis. *Am J Transplant* 2016; 398-406.
- 27.- Delbue S, Ferrante P, Provenzano M. Polyomavirus BK and prostate cancer: an unworthy scientific effort? *Oncoscience*. 2014; 1 (4): 296-303.
- 28.- Anzivino E, Rodio D M, Mischitelli M, Bellizzi A, Sciarra A, Saliccia S, et al. High Frequency of JCV DNA detection in prostate cancer tissues. *Cancer Genomics Proteomics* 2015; 12 (4): 189-200.
- 29.- Bulut Y, Ozdemir E, Ozercan HI, Etem EO, Aker F, Toraman ZA, et al. Potential relationship between BK virus and renal cell carcinoma. *J Med Virol* 2013; 85 (6): 1085-9.
- 30.- Polesel J, Gheit T, Talamini R, Shahzad N, Lenardon O, Sylla B, et al. Urinary human polyomavirus and papillomavirus infection and bladder cancer risk. *Br J Cancer* 2012; 106 (1): 222-6.
- 31.- Robles C, Viscidi R, Malats N, Silverman D T, Tardon A, Garcia-Closas R, et al. Bladder cancer and seroreactivity to BK, JC and Merkel cell polyomaviruses: The Spanish bladder cancer study. *Int J Cancer* 2013; 133 (3): 597-603.
- 32.- Tseng C E, Yeh C M, Fang C Y, Shay J, Chen P L, Lin M C, et al. Detection of human JCPyV and BKPyV in diffuse large B-cell lymphoma of the GI tract. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33 (4): 665-72.
- 33.- Polz D, Morshed K, Stec A, Podsiadlo L, Polz-Dacewicz M. Do polyomavirus hominis strains BK and JC play a role in oral squamous cell carcinoma? *Ann Agric Environ Med* 2015; 22 (1): 106-9.



- 34.- Bellizzi A, Anzivino E, Rodio D M, Palamara A T, Nencioni L, Pietropaolo V. New insights on human polyomavirus JC and pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Clin Dev Immunol* 2013; 2013: 839719.
- 35.- Lima M A. Progressive multifocal leukoencephalopathy: new concepts. *Arq Neuropsiquiatr* 2013; 71 (9B): 699-702.
- 36.- von Giesen HJ, Neuen-Jacob E, Dörries K, Jablonowski H, Roick H, Arendt G. Diagnostic criteria and clinical procedures in HIV-1 associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurol Sci* 1997; 147 (1): 63-72.
- 37.- Asensi V, Carton J A, Maradona J A, Ona M, Melon S, Martin-Roces E R, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection: the clinical, neuroimaging, virological and evolutive characteristics in 35 patients. *Med Clin (Barc) Spain* 1999; 113 (6): 210-4.
- 38.- Lasso M, Ceron I. Mirtazapine and antiretroviral therapy in the treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy associated with HIV-1 infection: report of a case and review of literature. *Rev Chilena Infectol* 2012; 29 (2): 217-20.
- 39.- Fink M C D, de Oliveira A C P, Romano C M, Vidal J E, Urbano P R P, Tateno A F, et al. Molecular characterization of human polyomavirus JC in Brazilian AIDS patients with and without progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Clin Virol* 2010; 48 (1): 6-10.
- 40.- Nali L H da S, Centrone C de C, Urbano P R P, Penalva-de-Oliveira A C, Vidal J E, Miranda E P, et al. High prevalence of the simultaneous excretion of polyomaviruses JC and BK in the urine of HIV-infected patients without neurological symptoms in São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2012; 54 (4): 201-5.
- 41.- Fernández-Cobo M, Agostini H T, Britez G, Ryschkewitsch C F, Stoner G L. Strains of JC virus in Amerind-speakers of North America (Salish) and South America (Guarani), Na-Dene-speakers of New Mexico (Navajo), and modern Japanese suggest links through an ancestral Asian population. *Am J Phys Anthropol United States* 2002; 118 (2): 154-68.
- 42.- Ly T Y, Walsh N M, Pasternak S. The spectrum of Merkel cell polyomavirus expression in Merkel cell carcinoma, in a variety of cutaneous neoplasms, and in neuroendocrine carcinomas from different anatomical sites. *Hum Pathol* 2012; 43 (4): 557-66.
- 43.- Shuda M, Arora R, Hyun J K, Feng H, Sarid R, Fernández-Figueras M T, et al. Human Merkel cell polyomavirus infection I. MCV T antigen expression in Merkel cell carcinoma, lymphoid tissues and lymphoid tumors. *Int J Cancer* 2009; 125 (6): 1243-9.
- 44.- Fukumoto H, Sato Y, Hasegawa H, Katano H. Frequent detection of Merkel cell polyomavirus DNA in sera of HIV-1-positive patients. *Virology* 2013; 10 (1): 84.
- 45.- Izikson L, Nornhold E, Iyer J G, Nghiem P, Zeitouni N C. Merkel cell carcinoma associated with HIV: review of 14 patients. *AIDS (London, England)* 2011; 119-21.
- 46.- Engels E A, Frisch M, Goedert J J, Biggar R J, Miller R W. Merkel cell carcinoma and HIV infection. *Lancet* 2002; 359: 497-8.
- 47.- Gheit T, Muñoz J P, Levican J, González C, Ampuero S, Parra B, et al. Merkel cell polyomavirus in non-small cell lung carcinomas from Chile. *Exp Mol Pathol* 2012; 93 (1): 162-6.
- 48.- Siebrasse E A, Reyes A, Lim E S, Zhao G, Mkakosya R S, Manary M J, et al. Identification of MW polyomavirus, a novel polyomavirus in human stool. *J Virol* 2012; 86 (19): 10321-6.
- 49.- Barzon L, Squarzon L, Militello V, Trevisan M, Porzionato A, Macchi V, et al. WU and KI polyomaviruses in the brains of HIV-positive patients with and without progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Infect Dis* 2009; 200 (11): 1755-8.
- 50.- Babakir-Mina M, Ciccozzi M, Farchi F, Bergallo M, Cavallo R, Adorno G, et al. KI and WU polyomaviruses and CD4+ cell counts in HIV-1-infected patients, Italy. *Emerg Infect Dis* 2010; 16 (9): 1482-5.
- 51.- Robaina T F, Mendes G S, Benati F J, Pena G A, Silva R C, Montes M A R, et al. Polyomavirus in saliva of HIV-infected children, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2013; 155-7.
- 52.- Gossai A, Waterboer T, Nelson H H, Michel A, Willhauck-Fleckenstein M, Farzan S F, et al. Seroepidemiology of Human Polyomaviruses in a US Population. *American Journal of Epidemiology* 2016; 183 (1): 61-9.