

# Virus y Neoplasias Hematológicas

Myrna Candelaria<sup>1</sup>, Enrique Luna-Ochoa<sup>1</sup>, Juan Labardini-Méndez<sup>2</sup>, Aquileo Herrera-Aguilar<sup>2</sup>, Olga Gutiérrez-Hernández<sup>1</sup>, Serrano-Olvera Alberto<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Subdirección de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cancerología.

<sup>2</sup> Departamento de Hematología, Instituto Nacional de Cancerología.

## Resumen

LA INCIDENCIA DE NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS ha incrementado en los últimos 50 años. Avances en el campo de la epidemiología molecular, sugieren la interacción de diferentes agentes biológicos con características de susceptibilidad del huésped, en la patogénesis de estas neoplasias. La asociación de padecimientos linfoproliferativos, con agentes virales, es conocida desde hace varias décadas, con la identificación del Linfoma de Burkitt asociado al virus de Epstein Barr (EBV). En la actualidad, éste, así como otros agentes virales, están implicados en la patogénesis de diversos padecimientos linfoproliferativos. En este artículo se revisa el papel de agentes virales (EBV, HTLV-I, HHV-8/KSHV) involucrados en la génesis de diferentes neoplasias hematológicas.

## Abstract

Hematological neoplasms incidence has increased in the last 50 years, advances in molecular epidemiology suggest that the interaction between biological agents with particular characteristics in human, play an important role in pathogenesis of such neoplasms. Lymphoproliferative disorders associated with viral agents were described, since many years ago, with the identification of EBV-associated Burkitt lymphoma. Actually, EBV and other viral agents, are implicated in the pathogenesis of different lymphoproliferative disorders. This article reviews the role of viral agents (EBV, HTLV-I, HHV-8/KSHV) implicated in the genesis of hematological disorders.

**Key words:** Hematological neoplasms, EBV, HTLV-I, HHV-8/KSHV, Virus and Cancer.

**Palabras Clave:** Neoplasias hematológicas, EBV, HTLV-I, HHV-8/KSHV, Virus y Cáncer.

### Correspondencia:

**Myrna Candelaria**

Instituto Nacional de Cancerología.  
San Fernando # 22. Col. Sección XVI, Tlalpan. C.P. 14080. México D.F.  
e-Mail: myrnac@prodigy.net.mx

## Introducción

El campo de la epidemiología molecular ha aportado nuevas herramientas para la exploración de determinantes etiológicos, ambientales o hereditarios, en el desarrollo de neoplasias hematológicas. En la actualidad es posible identificar algunas características de susceptibilidad del huésped, la medición de dosis efectivas de exposición, así como el efecto de agentes biológicos en la patogénesis de neoplasias hematológicas. Las neoplasias hematológicas constituyen un grupo de enfermedades, que incluye a las leucemias agudas, crónicas, linfomas, enfermedades mieloproliferativas y discrasias de células plasmáticas, que en general son monoclonales y tienen un origen mul-

tifactorial (1,2). La incidencia de este grupo de padecimientos ha incrementado dramáticamente en los últimos 50 años (3). Por ejemplo, el linfoma no Hodgkin incrementó en 60 % de 1973 a 1989. En el *Cuadro 1* se resume este incremento (1).

En los últimos años se ha estudiado el papel de diferentes agentes biológicos, como causa del desarrollo de neoplasias y se han descrito múltiples estrategias utilizadas por los DNA y RNA virus que favorecen la transformación celular y carcinogénesis: el virus de Epstein-Barr (EBV), el HTLV-I, el herpes-virus asociado a sarcoma de Kaposi (HHV-8/KSHV), virus de hepatitis B (VHB) y C (VHC), virus de papiloma humano (VPH), entre otros, son agentes involucrados en la patogénesis de diferentes tumores sólidos. En este artículo se revisan los principales agentes virales involucrados en el desarrollo de neoplasias hematológicas.

## Virus de Epstein-Barr (EBV)

El virus de Epstein Barr (EBV) es un herpesvirus ubicuo que infecta más del 90 % de la población humana. El EBV infecta a los linfocitos B, a través del antígeno CD21 (4) y se encuentra principalmente en neoplasias de células B pero también se ha asociado a otras de células T y NK. Su asociación con

### Cuadro 1 ■

Cambios en la incidencia de neoplasias hematológicas entre 1950 y 1990.

Tipo de enfermedad	Cambio total (%)	Cambio porcentual anual estimado
Linfoma no Hodgkin	+171.9	+2.8
Mieloma múltiple	+182.5	+2.3
Enfermedad de Hodgkin	+26.9	+0.4
Leucemia linfoblástica	+30.9	+2.2
Leucemia mieloblástica	-4.9	-0.8
Leucemia linfocítica crónica	-23.8	-1.4
Leucemia mieloide crónica	-22.2	-1.0
Leucemia monocítica crónica	-17.4	-1.7
Cáncer (todos los sitios)	+45.6	+1.0

### Cuadro 2 ■

Enfermedades linfoproliferativas asociadas a EBV en el huésped no inmunocomprometido.

Enfermedad	Grupo Étéreo	Epidemiología	Características Clínicas
CAEBV tipo células B	Niños, adultos jóvenes.	En países occidentales	Fiebre, síntomas sistémicos, pneumonitis, uveítis, hepatitis, esplenomegalia, adenopatía.
Linfoma de células grandes B, EBV + senil.	Adultos > 60 años.	No predilección geográfica.	Extranodal: piel, GI, pulmón.
Granulomatosis linfomatoide.	Adultos, mediana 40 años	En países occidentales.	Extranodal: pulmón, riñón, hígado, SNC, piel.
CAEBV de tipo celular T/NK	Niños, adultos jóvenes	Asia (Japón, Taiwán, Korea), México, Sudamérica.	Fiebre, hepatoesplenomegalia, trombocitopenia, linfadenopatía, alergia grave al piquete de mosco, enf. linfoproliferativa de la infancia asociada a EBV.
Hydroa vacciniiforme	Niños, adultos jóvenes.	Niños, adultos jóvenes.	Rash papulovesicular con ulceración, puede involucionar en adultos o evolucionar a enfermedad sistémica con falla hepática fulminante y linfoma. Rash pápulo-vesicular con ulceración; posible regresión en el adulto.
Enf. Linfoproliferativa de cél. T, EBV+ de la infancia.	Niños, adultos jóvenes.	Niños, con menor frecuencia adultos jóvenes.	Fiebre, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, falla hepática, coagulación intravascular diseminada.

EBV- Epstein Barr virus, CAEBV- infección crónica activa por virus Epstein-Barr, NK - natural killer.

padecimientos linfoproliferativos en el huésped no inmunocomprometido se resume en el *Cuadro 2*.

El EBV, después de infectar células linfoides, puede ir a replicación lítica, durante la cual se libera la progenie del virus o iniciar una latencia activa, en la cual existe una programación de la expresión de algunos antígenos nucleares de membrana (EBNA) o proteínas latentes de membrana (LMP). Se han descrito tres tipos de latencia, en función de los genes expresados: Latencia I, se limita a la expresión de EBER y EBNA1; latencia II incluye LMP1 y 2; latencia III que se define por la expresión de EBER, las seis proteínas de EBNA y dos proteínas LMP (5-7).

Diferentes partículas virales, de las cuales seis son antígenos nucleares (EBNA1,2,3A,3B,3C,LP) y dos son proteínas de membrana (LMP1 y LMP2) (6), se expresan en los trastornos linfoproliferativos asociados a EBV e influyen en la naturaleza y efectividad de la respuesta inmune y el riesgo potencial de linfomagenesis. El antígeno nuclear del EBV (EBNA-1) mantiene el episoma viral cuando las células se dividen. EL EBNA-2 interactúa con una variedad de proteínas de células del huésped, incluyendo RBP-JK, p399/CBP y p100 para regular la sobreexpresión de genes virales y celulares, incluyendo c-myc, CD21, CD23. EBNA-3A, B y C y también sobre-regulan la expresión de genes celulares (8). Adicionalmente, EBNA3C limita la expresión viral y mantiene un mecanismo de escape inmune durante la infección latente (6). A pesar de estos mecanismos de sub-regulación, se desarrolla una respuesta inmune de células B y T a los antígenos latentes.

Este virus codifica una proteína de membrana latente (LMP1) que comparte propiedades con miembros de la familia del receptor del factor de necrosis tumoral y es un homólogo funcional de CD40 (8). LMP1 se expresa durante la latencia viral y permite la activación oncogénica de vías de señalización, incluyendo NF-kB y Jak/STAT (9). La proteína LMP1 induce transactivación mediada por c-Myc del promotor de hTERT (10). También se ha demostrado

en líneas celulares linfoides B, inmortalizadas con el EBV, que incrementa la actividad de telomerasa (11). Otros autores (12,13) demostraron en linfoblastos B que la inmortalización puede estar asociada con la reactivación de telomerasa, así como con cambios en p16, Rb y p53. Hasta la actualidad, el EBV es el único virus oncogénico que regula hTERT a nivel de la translocación nuclear (14).

La proteína de membrana latente 2A (LMP2A) induce activación constitutiva del receptor de la célula B, lo que evita que entre en el ciclo de replicación lítica. Esta proteína está involucrada en la transformación de células epiteliales (15,16), a través de una reducción de la expresión y actividad de telomerasa al reprimir la actividad del promotor de hTERT (16).

La infección por EBV puede persistir como infección crónica activa (CAEBV), caracterizada por enfermedad linfoproliferativa, fiebre, linfadenopatía y esplenomegalia en pacientes con infección por EBV con o sin inmunodeficiencia conocida (17). El síndrome hemofagocítico asociado a CAEBV se debe a activación excesiva de macrófagos, con hemofagocitosis; con frecuencia es fatal a pesar de un tratamiento dirigido a las células T infectadas (8).

El Linfoma de Burkitt es uno de los modelos más estudiados de la interacción entre un agente viral (EBV) y factores genéticos para el desarrollo de una neoplasia linfoproliferativa. La forma endémica, se asocia en 100 % de los casos a EBV. Este virus infecta e inmortaliza a los linfocitos B pero también produce infecciones latentes en los linfocitos T o células NK (17). La forma endémica de este linfoma se presenta en África y la co-infección por paludismo, permite el escape inmune de células B infectadas por EBV, lo que estimula la replicación de EBV y potencia el desarrollo de translocaciones que involucran al gen myc (18-20); c-myc activa genes involucrados en el control de la proliferación y regulación del ciclo celular y de manera simultánea inhibe la vía de NF-kB e interferón (21,22). En el 80 % de los casos la t(8;14) se presenta con participación del gen de cadena pesada

de inmunoglobulinas (IgH); en el 20 % restante, las traslocaciones afectan las cadenas ligeras de inmunoglobulinas: Igk, Igl, t(2;8) y t(8;22), respectivamente (23). Los genes del virus EBV también co-participan en el desarrollo de estas translocaciones (24).

El EBV también se ha asociado a otros linfomas B, entre ellos, el linfoma difuso de células grandes B y su variante anaplásica. Aproximadamente el 15 % de estas neoplasias contiene genoma de EBV, con expresión de LMP1 (7,25). La expresión de EBNA2 es inconsistente y su expresión se ha asociado con tumores con mejor pronóstico clínico, como el linfoma de células grandes senil, que se presenta en pacientes mayores de 70 años, con características histológicas de los linfomas de células grandes anaplásicos B y que expresan LMP1 en todos los casos y EBNA2 en un tercio de ellos (4, 26, 27).

La transformación de la leucemia linfocítica crónica B, a un linfoma de alto grado o síndrome de Richter, se asocia también en 15 % de los casos a la presencia de EBV. La detección de EBERs o LMP1 de este virus en los blastos indica pobre pronóstico (28).

El Linfoma de Hodgkin es la neoplasia asociada a EBV (40 %) más frecuente en Estados Unidos y Europa. Se ha demostrado que existen poblaciones de células T reguladoras que pueden suprimir el control inmune específico de EBV, a través de la producción de citocinas inmunosupresoras, que incluyen IL-10, IL-13, TGF- $\beta$ , así como IL-13 (6, 29). Adicionalmente esta supresión local inmune también contribuye al desarrollo del Linfoma no Hodgkin. Se ha demostrado que los pacientes con Linfoma no Hodgkin tienen disminución de la respuesta inmune T CD 4+ a EBNA 1 pero mantienen la respuesta de células T a otros antígenos latentes y líticos de EBV (30). Las cuatro variedades de Linfoma de Hodgkin tienen un patrón de latencia II: expresan LMP-1, pero no expresan EBNA-2 (31,32).

La leucemia/linfoma de células NK es una forma poco frecuente de leucemia aguda, caracterizada por la presencia de gránulos citoplasmáticos azurófilos y

expresión de marcadores de superficie específicos de células NK (CD16, CD56), asociada con la expresión monoclonal del DNA de EBV, con expresión de EBNA-1, ausencia de EBNA-2 y LMP-1 y un patrón de latencia para EBV, referido como latencia I (33).

El linfoma nasal de células NK constituye una entidad clínico-patológica diferente, también asociada a un patrón de latencia II del EBV, caracterizado por la expresión de EBNA-1, LMP-1, LMP-2A pero ausencia de EBNA-2 y LMP-2B (34).

La presencia de coinfecciones que controlan el sistema inmune promueve el desarrollo de otros tipos de linfomas (6):

a) El linfoma inmunoblástico o de células grandes, desarrollado después de inmunosupresión considerable por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), que porta antígenos latentes de EBV y es comparable a los trastornos linfoproliferativos postrasplante (35).

b) En asociación con el herpesvirus del sarcoma de Kaposi (KSHV): linfoma primario pleural, expresa EBNA1, como única proteína del EBV; adicionalmente el KSHV contribuye a la proliferación a través de una sobre-regulación en el oncogén c-myc.

c) Linfomas de Burkitt en personas infectadas por VIH, que comprende del 30 al 40 % de linfomas con esta variante histológica (36). La infección por VIH induce la producción de citocinas, como IL-6 e IL-10 que incrementan la proliferación policlonal de células B (37). Algunos autores han relacionado la pérdida de la respuesta de células T CD4 + con el desarrollo de linfomas no Hodgkin en individuos infectados por el VIH (38), lo que sugiere que la pérdida selectiva de la respuesta inmune predispone al desarrollo de enfermedades linfoproliferativas en esta población.

### *Herpes virus asociado a Sarcoma de Kaposi (HHV-8/KSHV)*

El HHV-8/KSHV pertenece a la familia de los  $\gamma$ -herpesvirus y su distribución mundial varía según la región geográfica que se estudie: Las tasas de menor sero-prevalencia (0-5 %) se encuentran en el nor-

te de Europa, Asia y Norte-América, las de prevalencia intermedia (5-20 %) en el Mediterráneo, Europa occidental y el Caribe y la tasa de mayor prevalencia (> 50 %) en el Sur y Centro de África (39-41).

Este virus alterna en dos fases: la fase lítica, que es necesaria para la replicación viral activa, en la cual se expresan productos génicos (42) y una fase latente, en la cual la expresión está limitada (43). Porta genes que codifican oncoproteínas que afectan las señales intracelulares (44): La ciclina-K, producida por el HHV8, forma un complejo con Cdk6 y fosforila a p105; este complejo es activo y resistente a la inhibición de p16 Ink4a, p21 Cip1 ó p27 Kip1, lo que afecta el control y arresto de la célula a nivel de la fase G1 (45). El antígeno nuclear asociado a latencia (LANA) tiene un papel importante en la persistencia episomal latente del genoma viral en células infectadas (46) debido a que altera la función de p53 y Rb (47, 48).

Por otra parte, la codificación de los análogos de Bcl-2: BHRF1 y KSbcl-2, mantiene la viabilidad de las células infectadas, lo que favorece la progresión del ciclo celular y tumorigénesis (49). Adicionalmente el receptor acoplado a proteínas G, vIL-8R, activa dos proteínas cinasas: JNK/SAPK y p38MAPK, lo que induce transformación, secreción de VEGF y angiogénesis (50). La activación del receptor-2 de VEGF activa las vías de PI3k, Akt y mTor (51). También, las células endoteliales transformadas por el KSHV tienen aumento en la actividad de telomerasa. Aun cuando se ha documentado que la infección con este virus se asocia a incremento de angiogénesis, a través de un receptor acoplado a proteínas G (vGPCR), y que mantiene la longitud de los telómeros a través de la vía de ALT, no se ha demostrado que vGPCR tenga un papel oncogénico directo en células transformadas (10). La proteína LANA de KSHV transactiva al promotor de hTERT en líneas celulares, a través de la interacción con Sp1 (52).

El papel oncogénico de este virus, también se realiza de manera autócrina o parácrina, a través de la secreción de vIL-6, que promueve la prolifera-

ción de células tumorales al inducir señales a través de la vía de JAK-STAT (53-56).

La infección por HHV-8/KSHV es asintomática en la mayoría de casos pero puede progresar a los siguientes trastornos linfoproliferativos: Sarcoma de Kaposi (endémico y relacionado a VIH), Enfermedad de Castleman multifocal, linfoma pleural primario, Macroglobulinemia de Waldenström, mieloma múltiple, sarcoidosis y pénfigo (44, 57-59)

El Sarcoma de Kaposi (SK) se asocia con un nivel de replicación limitado del HHV-8/KSHV. Las células T son importantes en la patogénesis del SK en pacientes inmunocomprometidos (43); los pacientes seropositivos para KSHV e infectados por VIH tienen disminución de las células T específicas para KSHV (60) y la respuesta de linfocitos citotóxicos incrementa con el tratamiento con HAART; también modelos experimentales han demostrado una interacción entre los productos del VIH y el KSHV: Tat (derivado del VIH) promueve la migración y proliferación del SK a través de citocinas derivadas de células endoteliales activadas (41,61); por otra parte, el antígeno nuclear asociado a latencia del KSHV potencia la replicación del VIH a través de su asociación con Tat (62, 63). Esta interacción explica el curso agresivo del SK en pacientes con SIDA, en comparación con el comportamiento más indolente en pacientes VIH negativos.

El SK tiene diferentes evoluciones clínico-epidemiológicas (39,43, 64):

- a) El SK clásico, como enfermedad indolente, que afecta a personas mayores, de predominio en varones de la región del Mediterráneo o judíos Ashkenazi, sin asociación con la infección por VIH y con lesiones cutáneas localizadas en extremidades inferiores.
- b) El SK endémico en África, sin asociación con VIH, de curso más agresivo que el clásico. Existen dos subtipos: el primero con afección cutánea y edema masivo, afecta a adultos; el segundo, que afecta a niños Bantú menores de 10 años, con linfadenopatía generalizada.
- c) El SK asociado con inmunosupresión postrasplante.

La incidencia de esta neoplasia es de 500 a 1000 veces mayor, en comparación con la población general. Se desarrolla después de meses de inmunosupresión y en la mayoría de casos, solamente con lesiones mucocutáneas.

d) El SK epidémico, asociado con la infección por VIH, con un curso agresivo, afección mucocutánea, visceral y ganglionar.

El linfoma pleural primario, con participación de las cavidades pleural, pericárdica o peritoneal representa < 2% de linfomas asociados a VIH. Se asocia a la coinfección por EBV y rearrreglos en el gen *c-myc*; es de linaje B y frecuentemente expresa los antígenos CD45 y CD 30, CD 38, CD 138 y coexpresión de MUM1 (65-67). Se asocia con un nivel intermedio de replicación del HHV-8/KSHV (43). La variante clásica se caracteriza por afección linfoide de superficies serosas, mientras que la variante sólida inicia con infiltración de tejido, sin derrame maligno (67).

La Enfermedad de Castleman es un padecimiento linfoproliferativo atípico que se asocia con un nivel alto de replicación del HHV-8/KSHV (43). Se clasifica de acuerdo con los hallazgos histológicos como hialino-vascular, de células plasmáticas o mixto (68); la forma multicéntrica se asocia con la infección por HHV-8, con o sin co-infección por VIH (69,70), puede asociarse a linfoma no Hodgkin. La IL-6 tiene un papel fundamental en la patogénesis de la enfermedad de Castleman (70). Se asocia con frecuencia a anemia hemolítica y gamopatía mono o policlonal. Su curso es agresivo. En los casos con enfermedad multifocal existe linfadenopatía, fiebre, hepatoesplenomegalia, afección pulmonar, hipergama-globulinemia, anemia y puede tener una evolución fatal (71,72).

Otros padecimientos linfoproliferativos, que se han asociado al HHV-8/KSHV son el mieloma múltiple y la macroglobulinemia de Waldenström (44). Sin embargo esta asociación es controversial ya que no se han documentado títulos elevados contra HHV-8 en pacientes con MM, ni la presencia de HHV-8 por PCR en los aspirados de médula ósea de pacientes con MM y la mayoría de autores no aceptan esta asociación (73-75).

### *Virus de la leucemia de células T humana, tipo I (HTLV-1)*

El HTLV-I es un retrovirus linfotrópico, cuya distribución epidemiológica se localiza principalmente en el Sur de Japón, el Caribe, África inter-tropical, Sur de América y Guinea (76); se transmite por vía materno-infantil, sexual y a través de hemoderivados con linfocitos infectados por este virus (77).

El HTLV-I es el agente etiológico de la leucemia/linfoma del adulto de células T. Los linfocitos T expresan de manera característica en su superficie la integración monoclonal del DNA del HTLV-I (77). Defectos de integración del HTLV-I, presentes en aproximadamente un tercio de los pacientes, se asocian con subtipos clínicos y pronóstico diferentes (78).

La proteína Tax del HTLV-I estimula al promotor de hTERT (79,80) o de manera indirecta, a través de la activación de la vía de NF-kB (79) y se asocia con aumento de la actividad de telomerasa (81). Esta proteína también aumenta la producción de citocinas y receptores involucrados en el crecimiento y transformación de células T, incluyendo IL-15 e IL-2 (82,83). Otros autores han demostrado mutaciones o deleciones en los genes supresores de tumor p53, p15INK4B/ p16INK4A en aproximadamente la mitad de los pacientes (84).

El inmunofenotipo en la mayoría de los pacientes, expresa células T CD4+ maduras, con CD2, CD5, CD25, CD45RO, CD29, receptor  $\alpha\beta$  de célula T y HLA-DR (85).

Las manifestaciones clínicas de la leucemia/linfoma de células T se clasifican en 4 variantes (85,86): a) Aguda, b) Linfoma, c) Crónica, d) Indolente. Las formas crónica e indolente no requieren tratamiento y en éstas se tiene una conducta expectativa, como en la leucemia linfocítica crónica. Los principales factores de pobre pronóstico son: trombocitopenia, eosinofilia, afección medular, niveles séricos elevados de IL-5, expresión del receptor 4 de quimiocinas, mutación de p53 y deleción de p16 (87-90).

La coinfección de HTLV-I y VIH significa una interacción potencial, ya que ambos agentes tienen tropismo por células T. Los resultados de esta interacción son controversiales pero la mayoría de estudios sugieren que la co-infección con HTLV-I permite una progresión más rápida y menor supervivencia en la infección por VIH (91).

### Referencias

1. Shpilberg O, Dorman J. S., Shahar A, et al. Molecular epidemiology of hematological neoplasms- present status and future directions. *Leukemia Research* 1997; 4: 265-284.
2. Cline M. J. The molecular basis of leukemia. *New Engl J Med.* 1994; 330: 328-336.
3. Miller BA, Ries LAG, Hankey BF et al. (Eds) SEER Cancer Statistics Review: 1973-1990. National Cancer Institute. NIH Pub. 1993; 93: 2789.
4. Kanegane H, Nomura K, Miyawaki T et al. Biological aspects of Epstein-Barr virus (EBV)-infected lymphocytes in chronic active EBV infection and associated malignancies. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2002; 44: 239-249.
5. Straus SE. The chronic mononucleosis syndrome. *J Infect Dis* 1988; 157: 405-412.
6. Münz C, Moorman A. Immune escape by Epstein-Barr virus associated malignancies. *Seminars in cancer Biology* 2008;18: 381-387.
7. Decluse HJ, Feederle R, Sullivan BO et al. Epstein Barr virus-associated tumours: an update for the attention of the working pathologist. *J Clin Pathol* 2007; 60: 1358-1364.
8. Cohen J.L., Kimura H, Nakamura S, et al. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease in non-immunocompromised hosts: a status report and summary of an international meeting, 8-9 September 2008. *Annals of Oncology.* 2009;20:1472-1482.
9. Zheng H, Li LL, Hu DS, et al. Role of Epstein-Barr virus encoded latent membrane protein 1 in the carcinogenesis of nasopharyngeal carcinoma. *Cell Mol Immunol.* 2007;4:185-196.
10. Bellon M, & Nicot C. Regulation of Telomerase and Telomeres: Human Tumor Viruses Take Control. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100: 98-108.
11. Kataoka H, Tahara H, Watanabe T. et al. Immortalization of immunologically committed Epstein-Barr virus-transformed human B-lymphoblastic cell lines accompanied by a strong telomerase activity. *Differentiation.* 1997; 62: 203-211.
12. Sugimoto M, Tahara H, Ide T. et al. Steps involved in immortalization and tumorigenesis in human B-lymphoblastoid cell lines transformed by Epstein-Barr virus. *Cancer Res.* 2004; 64: 3361-3364.
13. Okubo M, Tsurukubo Y, Higaki T, et al. Clonal chromosomal aberrations accompanied by strong telomerase activity in immortalization of human B-lymphoblastoid cell lines transformed by Epstein-Barr virus. *Cancer Genet Cytogenet.* 2001; 129: 30-34.
14. Li H, Zhao LL, Funder JW, et al. Protein phosphatase 2A inhibits nuclear telomerase activity in human breast cancer cells. *J Biol Chem.* 1997; 272:16729-16732.
15. Young LS, Rickinson AB. Epstein-Barr virus: 40 years on. *Nat Rev Cancer.* 2004; 4: 757-768.
16. Chen F, Liu C, Lindvall C, et al. Epstein-Barr virus latent membrane 2A (LMP2A) down-regulates telomerase reverse transcriptase (hTERT) in epithelial cell lines. *Int J Cancer.* 2005; 113: 284-289.
17. Young LS, Murray PG. Epstein-Barr virus and oncogenesis: from latent genes to tumours. *Oncogene.* 2003; 22: 5108-5121.
18. Dorsett Y, Robbiani DE, Jankovic M, et al. A role for AID in chromosome translocations between c-myc and the IgH variable region. *J Exp Med.* 2007; 204: 2225-2232.
19. Pasqualucci I, Bhagat G, Jankovic M. et al. AID is required for germinal center-derived lymphomagenesis. *Nat Genet* 2008; 40:108-112.
20. Ramiro AR, Jankovic M, Eisenreich T. et al. AID is required for c-myc/IgH chromosome translocations in vivo. *Cell.* 2004; 118: 431-438.
21. Magrath I. Molecular basis of lymphomagenesis. *Cancer Research.* 1992; 52: 5529s.
22. Bornkamm GW. Epstein-Barr virus and the pathogenesis of Burkitt's lymphoma: More questions than answers. *Int J Cancer* 2009;124:1745-1755.
23. Brady G, MacArthur GJ, & Farrel PJ. Epstein-Barr virus and Burkitt lymphoma. *Postgrad Med J.* 2008; 84: 372-377.
24. Osmond DG, Priddle S, & Rico-Vargas S. Proliferation of B-cell precursors in bone marrow of pristane-conditioned and malaria-infected mice: implications for B-cell oncogenesis. *Current Topics in Microbiology and Immunology,* 1990; 166: 149.
25. Hummel M, Anagnostopoulos I, Korbjuhn P, et al. Epstein-Barr virus in B-cell non-Hodgkin lymphomas: unexpected infection patterns and different infection incidence in low- and high-grade types. *J Pathol* 1993;143:1044-1049.
26. Oyama T, Ichimura K, Suzuki R, et al. Senile EBV+ B-cell lymphoproliferative disorders: a clinicopathologic study of 22 patients. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 16-26.
27. Oyama T, Nakamura S. Senile EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorder. *Viruses* 2003;53:211-216.
28. Tsimberidou AM, Keating MJ. Richter's transformation in chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol* 2006; 33: 250-256.
29. Hsu SM, Lin J, Xie SS, et al. Abundant expression of transforming growth factor-beta 1 and -beta 2 by Hodgkin's Reed-Sternberg cells and by reactive T lymphocytes in Hodgkin's disease. *Hum Pathol* 1993; 24: 249-255.
30. Heller KN, Arrey F, Steinherz P, et al. Patients with

- Epstein-Barr virus-positive lymphomas have decreased CD4+ T cell responses to the viral nuclear antigen 1. *Int J Cancer*. 2008; 123: 2824-2831 ■
31. Pallesen G, Hamilton-Dutoit SJ, & Zhou X. The association of Epstein-Barr virus (EBV) with T-cell lymphoproliferations and Hodgkin's disease: two new developments in the EBV field. *Adv Cancer Res*. 1993; 62: 179-239 ■
32. Weiss LM, Chang KL, Hayashi K. Epstein-Barr virus and Hodgkin's disease. In: Osato T, Takada K, Tokunaga M, editors. Epstein-Barr virus and human cancer: gann monograph on cancer research. Number 45. Tokyo, Japan: Scientific Societies Press, 1998:161-172 ■
33. Hart DNJ, Baker BW, Inglis MJ. et al. Epstein-Barr viral DNA in acute large granular lymphocyte (natural killer) leukemia. *Blood* 1992; 79: 2116-2123 ■
34. Kanegane H, Wang F, Tosato G. Virus-cell interactions in a natural killer-like cell line from a patient with lymphoblastic lymphoma. *Blood* 1996; 88:4667-4675 ■
35. Meijer E, & Cornelissen JJ. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: molecular monitoring and early treatment of high-risk patients. *Current Opinion in Hematology* 2008; 15: 576-585 ■
36. Kelly GL, Rickinson AB. Burkitt lymphoma: revisiting the pathogenesis of a virus-associated malignancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007: 277-284 ■
37. Brady G, MacArthur GJ, & Farrel P.J. Epstein-Barr virus and Burkitt lymphoma. *Postgrad Med J*. 2008; 84: 372-377 ■
38. Piriou E, van Dort K, Nanlohy NM, et al. Loss of EBNA1-specific memory CD4+ and CD8+ T cells in HIV-infected patients progressing to AIDS-related non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2005;106:3166-3174 ■
39. Mohanna S, Maco V, Bravo F, et al. Epidemiology and clinical characteristics of classic Kaposi's sarcoma, seroprevalence, and variants of human herpesvirus 8 in South America: A critical review of an old disease. *Int J Inf Dis*. 2005; 9:239-250 ■
40. Moore P. The emergence of kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8). *N Engl J Med*. 2000; 343:1411-1413 ■
41. Bagni R & Whitby D. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus transmission and primary infection. *Current Opinion in HIV & AIDS* 2009;4:22-26 ■
42. Ganem D. KSHV infection and the pathogenesis of Kaposi's sarcoma. *Annu Rev Pathol* 2006;1:273-296 ■
43. Sullivan J. R., Pantanowitz L, Casper C. et al. Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment of Kaposi Sarcoma-Associated Herpesvirus Disease: Kaposi Sarcoma, Primary Effusion Lymphoma, and Multicentric Castleman Disease. *Clin Inf Dis* 2008;47:1209-1215 ■
44. Mikala G, et al. Human Herpesvirus 8 in Hematologic Diseases. *Path Onc Res*. 1999;5:73-79 ■
45. Swanton C, Mann DJ, Fleckenstein B, et al: Herpes Viral cyclin / Cdk6 complexes evade inhibition by CDK inhibitor proteins. *Nature*. 1997;390:184-187 ■
46. Ballestas ME, Chatis PA, Kaye KM. Efficient persistence of extrachromosomal KSHV DNA mediated by latency-associated nuclear antigen. *Science*. 1999;284:641-644 ■
47. Cotter MA 2nd, Robertson ES. The latency-associated nuclear antigen tethers the Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus genome to host chromosomes in body cavity-based lymphoma cells. *Virology* 1999;264:254-264 ■
48. Radkov SA, Kellam P, Boshoff C. The latent nuclear antigen of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus targets the retinoblastoma-E2F pathway and with the oncogene Hras transforms primary rat cells. *Nat Med* 2000;6: 1121-1127 ■
49. Cheng EHY, Nicholas J, Bellows DS. et al: A Bcl-2 homolog encoded by Kaposi sarcoma-associated virus, human herpesvirus 8, inhibits apoptosis but does not heterodimerize with Bax or Bak. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:690-694 ■
50. Bais C, Santomasso B, Coso O. et al: G-protein-coupled receptor of Kaposi's sarcoma-associated activator. *Nature* 1998;391:86-89 ■
51. Sullivan R, Dezube BJ, Koon HB. Signal transduction targets in Kaposi's sarcoma. *Curr Opin Oncol* 2006;18:456-462 ■
52. Verma SC, Borah S, Robertson ES. Latency-associated nuclear antigen of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus up-regulates transcription of human telomerase reverse transcriptase promoter through interaction with transcription factor Sp1. *J Virol*. 2004;78:10348-10359 ■
53. Brousset P, Meggetto F, Attal M. et al: Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection and multiple myeloma. *Science*. 1997;278:1972-1973 ■
54. Brousset P, Theriault C, Roda D. et al: Kaposi's sarcoma associated herpesvirus (KSHV) in bone marrow biopsies of patient with Waldenstroms macroglobulinemia. *Br J Haematol*. 1998;102:795-797 ■
55. Stebbing J, Pantanowitz L, Dayyani F. et al. HIV-associated multicentric Castleman's disease. *Am J Hematol*. 2008; 83: 498-503 ■
56. Laurent C, Meggetto F, & Brousset Pierre. Human herpesvirus 8 infections in patients with immunodeficiencies. *Human Pathol*. 2008;39:983-993 ■
57. Schulz TF. The pleiotropic effects of Kaposi's sarcoma herpesvirus. *J Pathol*. 2006;208:187-198 ■
58. Pantry SN, & Medveczky PG. Epigenetic regulation of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus replication. *Seminars in Cancer Biology*. 2009;19:153-157 ■
59. Casper C. New Approaches to the Treatment of Human Herpesvirus 8-Associated Disease. *Rev Med Virol* 2008;18:321-329 ■
60. Strickler HD, Goedert JJ, Bethke FR. et al. Human herpesvirus 8 cellular immune responses in homosexual men. *J Infect Dis* 1999;180:1682-685 ■
61. Vogel J, Hinrichs SH, Reynolds RK. et al. The HIV tat gene induces dermal lesions resembling Kaposi's sarcoma in transgenic mice. *Nature* 1988;335: 606-611 ■
62. Hyun TS, Subramanian C, Cotter MA 2nd. et al. Latency-associated nuclear antigen encoded by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus interacts with Tat and activa-

- tes the long terminal repeat of human immunodeficiency virus type 1 in human cells. *J Virol* 2001;75:8761-8771▪
- 63.** Caselli E, Galvan M, Cassai E. et al. Human herpesvirus 8 enhances human immunodeficiency virus replication in acutely infected cells and induces reactivation in latently infected cells. *Blood* 2005;106:2790-2797▪
- 64.** Szajerka T. & Jablecki J. Kaposi's sarcoma revisited. *AIDS Rev* 2007;9:230-236▪
- 65.** Asuo H, Said JW, Yang R. et al. Mechanisms of growth control of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-associated primary effusion lymphoma cells. *Blood*. 1998;91:2475-2481▪
- 66.** Nador RG, Cesarman E, Chadburn A. et al. Primary effusion lymphoma: a distinct clinicopathologic entity associated with the Kaposi's sarcoma-associated herpes virus. *Blood*. 1996;88:645-656▪
- 67.** Braza JM, Sullivan RJ, Bhargava P. et al. Images in HIV/AIDS: pericardial primary effusion lymphoma. *AIDS Read* 2007;17:250-252▪
- 68.** Keller AR, Hochholzer L, Castleman B. Hyaline-vascular and plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. *Cancer*. 1972; 29: 670-683▪
- 69.** Stebbing J, Pantanowitz L, Dayyani F. et al. HIV-associated multicentric Castleman's Disease. *Am J Hematol*. 2008; 83: 498-503▪
- 70.** Mylona E, Baraboutis L, Lekakis L. et al. Multicentric Castleman's Disease in HIV infection: a systemic review of the literatura. *AIDS Rev*. 2008; 10: 25-35▪
- 71.** Kojima M, Nakamura N, Tsukamoto N. Clinical implications of idiopathic multicentric Castleman's Disease among Japanese: A report of 28 cases. *Int J Surg Pathol*. 2008; 16: 391-398▪
- 72.** Jongasma T, Verburg R & Geelhoed-Duijvestin P. Castleman's Disease: A rare lymphoproliferative disorder. *Eur J Inter Med*. 2007; 18: 87-89▪
- 73.** DeGreef C, Bakkus M, Heirman C. et al: The absence of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) DNA sequences in leukapheresis products and ex vivo expanded CD34+ cells in multiple myeloma (MM) patients. *Blood*. 1997; 90 (Suppl I):86a▪
- 74.** Tarte K, Olsen SJ, Lu ZY, et al: Clinical-grade functional dendritic cells from patients with multiple myeloma are not infected with Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Blood*. 1998; 91:1852-1857▪
- 75.** Yi Q, Ekman M, Anton D, et al: Blood dendritic cell from myeloma patients are not infected with Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV/HHV-8). *Blood* 1998; 92:402-404▪
- 76.** Gessain A. Epidemiology of HTLV-I and associated diseases. In: Hollsberg P, Hafler DA, eds. *Human T-cell Lymphotropic Virus Type 1*. New York: Wiley, 1996:33-64▪
- 77.** Ishitsuka K. & Tamura K. Treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma: past, present, and future. *Eur J Haematology*, J compilation 2008; 80:185-196▪
- 78.** Tsukasaki K, Tsushima H, Yamamura M. et al: Integration patterns of HTLV-I provirus in relation to the clinical course of ATL: Frequent clonal change at crisis from indolent disease. *Blood* 1997; 89:948-956▪
- 79.** Sinha-Datta U, Horikawa I, Michishita E. et al. Transcriptional activation of hTERT through the NF-kappaB pathway in HTLV-1-transformed cells. *Blood*. 2004; 104:2523-2531▪
- 80.** Bellon M, Nicot C. Telomerase: a crucial player in HTLV-1-induced human T-cell leukemia. *Cancer Genomics Proteomics*. 2007; 4:21-25▪
- 81.** Bellon M, Datta A, Brown M. et al. Increased expression of telomere length regulating factors TRF1, TRF2 and TIN2 in patients with adult T-cell leukemia. *Int J Cancer*. 2006;119:2090-2097▪
- 82.** Azimi N, Brown K, Bamford R. et al. Human T cell lymphotropic virus type 1 Tax protein transactivates interleukin 15 gene transcription through an NFkB site. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95: 2452-2457▪
- 83.** Ballard D, Bohnlein E, Lowenthal J. et al. HTLV-I tax induces cellular proteins that activate the kappa B element in the IL-2 receptor alpha gene. *Science*. 1988; 241:1652-1655▪
- 84.** Yamada Y, Hatta Y, Murata K. et al: Deletions of p15 and/or p16 genes as a poor-prognosis factor in adult T-cell leukemia. *J Clin Oncol* 1997; 15:1778-1785▪
- 85.** Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A. et al. Definition, Prognostic Factors, Treatment, and Response Criteria of Adult T-cell Leukemia-Lymphoma: A proposal from an International Consensus Meeting. *J Clin Oncol* 2008; 27:453-459▪
- 86.** Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). *Br J Haematol*. 1991;79: 428-437▪
- 87.** Utsunomiya A, Ishida T, Inagaki A. et al: Clinical significance of a blood eosinophilia in adult T-cell leukemia/lymphoma: A blood eosinophilia in adult T-cell leukemia/lymphoma: A blood eosinophilia is a significant unfavorable prognostic factor. *Leuk Res*. 2007;31: 915-20▪
- 88.** Takasaki Y, Iwanaga M, Tsukasaki K. et al: Impact of visceral involvements and blood cell count abnormalities on survival in adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL). *Leuk Res*. 2007;31: 751-757▪
- 89.** Inagaki A, Ishida T, Ishii T. et al. Clinical significance of serum Th1-, Th2- and regulatory T cells-associated cytokines in adult T-cell leukemia/lymphoma: High interleukin-5 and -10 levels are significant unfavorable prognostic factors. *Int J Cancer*. 2006;118: 3054-3061▪
- 90.** Tawara M, Hogerzeil SJ, Yamada Y. et al. Impact of p53 aberration on the progression of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Lett*. 2006;234: 249-255▪
- 91.** Brites C, Sampaio J & Oliveira A. HIV/ Human T-cell Lymphotropic Virus Coinfection Revisited: Impact on AIDS Progression. *AIDS Rev*. 2009;11: 8-16▪