

¿Podrían ciertos virus que infectan a animales ser transmitidos al ser humano para promover cáncer?

Could certain viruses that infect animals be transmitted to humans to promote cancer?

Francisco Aguayo^{1*}

AGUAYO, F. ¿Podrían ciertos virus que infectan a animales ser transmitidos al ser humano para promover cáncer? *J. health med. sci.*, 10(2):67-71, 2024.

RESUMEN: Se ha descrito que 7 tipos virales que infectan naturalmente al ser humano, participan en el desarrollo de cáncer. Estos virus, cumplen ciertos requisitos como la persistencia y la capacidad de establecer infección en un hospedero no permisivo. En esta revisión se discute sobre si estas condiciones podrían ser cumplidas por virus que afectan a otras especies animales y la evidencia existente. La posibilidad de transmisión de virus entre especies es real, aunque la evidencia que una infección viral se traduzca en desarrollo de cáncer es limitada y controversial. Dada la cercanía que los seres humanos tenemos con los animales, tanto con propósitos recreativos, afectivos o alimentarios, es indispensable más investigación sobre las consecuencias sobre tales interacciones en salud humana, incluyendo la posibilidad de desarrollo de enfermedades neoplásicas.

PALABRAS CLAVE: virus, animal, cáncer, permisivo.

En realidad, esta es una pregunta muy provocativa que ha sido abordada en el pasado, pero no ha tenido una respuesta clarificadora. Para aproximarnos a una posible respuesta, es necesario tener presente algunas consideraciones previas. Aproximadamente, el 13% de los cánceres humanos se asocian etiológicamente a infecciones virales, aunque este porcentaje varía según factores sociodemográficos (de Martel *et al.*, 2020). De hecho, las infecciones asociadas a cáncer son más frecuentes en países de bajos ingresos en comparación con aquellos de altos ingresos (Plummer *et al.*, 2016). Probablemente, el acceso a los servicios de salud pública, el control para la detección temprana, estrategias de prevención y estilos de vida, entre otros factores, explican estas diferencias. En la actualidad, se sabe que siete virus que infectan naturalmente a seres humanos, están directamente involucrados en el desarrollo de cáncer: virus papiloma humano (VPH) (12 tipos virales llamados de alto riesgo) (Nikmanesh *et al.*, 2024), virus Epstein-Barr (EBV) (Yu and Robertson, 2023), virus del sarcoma de Kaposi (KHSV) (Lopes *et al.*, 2022), Virus de hepatitis B (VHB) (Nasser *et al.*, 2023), virus Hepatitis C (VHC)

(Fiehn *et al.*, 2024), poliomavirus de células de Merkel (MCPYV) (Houben *et al.*, 2023) y virus linfotrópico de células T humanas-1 (HTLV-1) (Forlani *et al.*, 2021) (Tabla 1).

Para promover el desarrollo de cáncer, estos virus muestran ciertas características comunes: primero, todos pueden persistir durante mucho tiempo (años, décadas o durante toda la vida) en el organismo antes del desarrollo del cáncer (Avanzi *et al.*, 2013). En segundo lugar, los virus oncogénicos pueden establecer una infección abortiva, es decir, bajo determinadas condiciones, la infección viral puede no concluir con generación de virus infeccioso (Embry and Gammon, 2024). Los mecanismos para promover una infección abortiva incluyen la integración del genoma viral en el genoma de la célula infectada, con la pérdida de expresión de genes virales involucrados en su replicación (VPH, VHB, MCPYV) (Ye *et al.*, 2023) y la represión de la expresión de genes virales tardíos, lo cual ocurre durante latencia viral o ciclo lítico abortivo, establecidos por herpesvirus (EBV, KSV) (Lieberman, 2016). Para algunos miembros de esta familia viral, la evidencia respalda que el

¹ Laboratorio de Oncovirología, Departamento de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Tarapacá, Arica 1000000, Chile. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9619-7535>

* Autor de correspondencia. fraguayog@academicos.uta.cl

Tabla 1. Virus Oncogénicos en seres humanos.

Virus	Sigla	Cancer	Deteccion (%)	Vacuna
Virus papiloma humano	VPH	Cuello uterino	100	si
		Anogenitales	80-90	
		Orofaringe	30-80	
Virus Hepatitis B	VHB	Carcinoma hepatocelular	55	si
Virus Hepatitis C	VHC	Carcinoma hepatocelular	25-30	no
Virus Epstein-Barr	VEB	Linfoma de Burkitt	90	no
		Linfoma de Hodgkin	50	
		Carcinoma nasofaríngeo	100	
		Cáncer gástrico	9	
Virus Sarcoma de Kaposi	KSHV	Sarcoma de Kaposi	100	no
Virus linfotrópico de células T del adulto	HTLV-1	Leucemia/linfoma células T del adulto	100	no
Virus del carcinoma de células de Merkel	MCPyV	Carcinoma de Merkel	70-80	no

establecimiento de la latencia, la cual involucra permanencia del genoma viral circularizado y anclado al genoma hospedero, o el ciclo lítico abortivo (activación lítica sin expresión viral tardía), son eventos relevantes en el desarrollo de cánceres (Guo *et al.*, 2019). La integración del genoma de aquellos virus que contienen ADN de doble cadena, al genoma del hospedero, es un evento colateral que es funcionalmente catastrófico tanto para el virus como para la célula que lo incorpora, aunque los mecanismos y los factores involucrados en este proceso, han sido poco caracterizados (Molina *et al.*, 2024, Qian *et al.*, 2024). Sin embargo, en el caso del retrovirus HTLV-1, el proceso de integración es muy regulado, forma parte de su ciclo replicativo y pareciera no tener implicancias en el potencial oncogénico de este virus (Giam, 2021). Es de destacar que en el hepatocarcinoma celular, el VHB puede establecer una infección persistente crónica, pero las células expandidas clonalmente, una vez integrado el genoma viral, durante el inicio del cáncer, son aquellas en las que el virus no establece un ciclo replicativo completo. En el caso de VHC, el virus no se integra al genoma pero puede ser finalmente indetectable en especímenes tumorales (Mason *et al.*, 2021, Castelli *et al.*, 2017). *En definitiva, para la carcinogénesis promovida por infecciones virales, se requiere tanto persistencia a largo plazo del virus como el establecimiento de una infección no replicante (ej. abortiva).* En línea con lo anterior, ciertas estrategias terapéuticas para virus no integrados al genoma hospedero como EBV, bajo investigación, consisten en promover replicación viral conducente a lisis celular y destrucción tumoral, tras la incubación con un activador de ciclo lítico y

un agente antiviral como ganciclovir (Wu *et al.*, 2024, Novalić *et al.*, 2017). Es conocido que para la entrada de un virus y su posterior replicación, las células huésped deben ser susceptibles y permisivas, respectivamente. La susceptibilidad define el “*rango de huésped*”, es decir, la cantidad de especies y estirpes celulares que pueden ser infectadas por un virus, dependiendo de la estructura y conformación de los ligandos virales para la unión a los respectivos receptores celulares (Rothenburg and Brennan, 2020). La evidencia respalda el “*salto de especies*” cuando las mutaciones específicas en el gen codificante para el ligando de un virus animal, o eventos de recombinación homóloga durante coinfecciones, incrementan la especificidad por un receptor específico presente en células humanas, para permitir el ingreso del virus (Tan *et al.*, 2024). De hecho, durante la infección por el virus SARS-CoV2, la mutación D614G que afectó el dominio RBD (*receptor binding domain*) perteneciente a la región S1 de la glicoproteína Espiga (S) del virus, implicó capacidad de entrada viral a células humanas mediante el reconocimiento del receptor de la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE-2), con replicación y diseminación de virus infectivos (viriones), lo cual provocó una pandemia por COVID-19 (Graham and Baric, 2010). Por supuesto, en este caso, las células humanas infectadas fueron, además, permisivas para la infección. Para la permisividad, que es la capacidad de la célula infectada de favorecer la replicación del virus, ésta debe proveer un microambiente favorable y los insumos suficientes que permitan un adecuado “*fitness*” viral. Además, la permisividad requiere que el virus pueda usurpar la maquinaria del huésped;

cooptando proteínas involucradas en la replicación/reparación del ADN celular (Jones *et al.*, 2021).

Considerando lo anteriormente expuesto, para desarrollo de cáncer, la célula humana debe ser susceptible pero no permisiva para la infección viral. Entonces, ¿pueden determinadas células humanas ser susceptibles pero no permisivas para un virus animal (zoonosis)? La respuesta es definitivamente sí; en realidad esto pudiera ocurrir más frecuentemente de lo que podríamos previamente imaginar, y hay evidencia de aquello. En este sentido, Harald Zur Hausen, descubridor de la asociación entre VPH y cáncer cérvico-uterino, por lo cual fue galardonado con el Premio Nobel en 2008, postuló que ciertos cánceres en humanos podrían estar relacionados a infecciones virales en sistemas no permisivos (zur Hausen, 2001). Por ejemplo, el virus de leucemia felina (VLF), es capaz de ingresar y replicar en ciertas células humanas *in vitro*, aunque su replicación no es permisiva en células B (específicamente en células Reh, derivadas de leucemia de células B) (Terry *et al.*, 2017). Además, el virus de leucemia de bovino (VLB) es capaz de infectar distintas estirpes de células humanas tanto epiteliales como linfoblásticas (Olaya-Galán *et al.*, 2022) y, el virus del tumor mamario murino (MMTV), que infecta ratones, es capaz de ingresar e integrar su genoma en células de mama humanas (Lawson and Glenn, 2019). Sin embargo, la eventual participación de estos virus en cáncer en seres humanos ha sido un tema controversial. No sería de sorprender que la situación opuesta también ocurra: el adenovirus humano (HAdV) realiza infección productiva en seres humanos, pero genera tumores cuando es inoculado en roedores (Bertzbach *et al.*, 2021). También, infecciones heterólogas: el virus Simian Virus 40 (SV40) genera infección productiva en su huésped natural que es el macaco rhesus (*Macacca mulatta*), pero cuando el virus es inoculado en ratones, genera tumores (Vilchez and Butel, 2004).

El problema real, aplicado a seres humanos, es que desafortunadamente, las infecciones virales no permisivas son difícilmente detectables (asintomáticas), a menos que la infección se manifieste cursando un modelo agudo y sintomático. Por el contrario, como se mencionó anteriormente, el ingreso de virus a células humanas estableciendo una infección no replicativa, constituye un “hit” temprano durante los cánceres inducidos por infecciones virales. De acuerdo con esta noción, el mecanismo “*hit and run*” establece que ciertos virus pueden ingresar

a células eucariontes (ej. humanas) para promover un daño inicial, que se traduce en incremento de propiedades proliferativas, aunque una vez que las células adquieren una ventaja de crecimiento selectivo, el virus ya no es requerido para la progresión del cáncer (Ferreira *et al.*, 2021). En consecuencia, el virus es difícilmente detectable en especímenes tumorales obtenidos de pacientes. Se ha sugerido que algunos virus oncogénicos tales como β -VPH o poliomavirus humanos (HPyV), entre otros, pueden funcionar mediante este mecanismo (Tommasino, 2019, Houben *et al.*, 2012, Lasagna *et al.*, 2023). Afortunadamente, los virus ADN de doble hebra tienen una tasa de mutación baja en comparación con los virus ARN, lo que sugiere que alteraciones en genes virales codificantes para proteínas de superficie viral, que permitan la adquisición de la capacidad de infectar células humanas, son de difícil ocurrencia. Por ejemplo, el virus papiloma de bovino (VPB) infecta el ganado causando verrugas y ocasionalmente algunos tipos de cáncer en estos animales. Aunque hay datos que el virus también puede infectar equinos y otros animales, la infección en humanos ha sido solo anecdótica (Bocaneti *et al.*, 2016). En definitiva, y respondiendo a la pregunta inicial: ¿Podrían ciertos virus que infectan a animales ser transmitidos al ser humano para promover cáncer? La respuesta es que, hay evidencia experimental (*in vitro* e *in vivo*) que eso puede ocurrir. Sin embargo, hasta el momento no existe evidencia epidemiológica y clínica clara ni definitiva. La agencia internacional de investigación del cáncer (IARC), entidad dependiente de la Organización Mundial de la Salud (OMS), solo ha aceptado que los 7 virus inicialmente mencionados son oncogénicos en seres humanos. Diversos estudios han abordado la posibilidad que virus animales promuevan desarrollo de tumores en seres humanos. Hay muchos antecedentes que el virus SV40, proveniente de macacos, podría promover mesotelioma maligno en cooperación con el asbesto, aunque esto por años ha permanecido controversial (Carbone *et al.*, 2020). Adicionalmente, el virus del tumor mamario murino (MMTV) ha sido asociado con cáncer de mama, aunque la evidencia no ha sido clarificadora. Se ha especulado que este virus podría transmitirse desde roedores, a través de las mascotas (gatos o perros) al ser humano, pero de nuevo, esto no ha sido demostrado. De igual manera, el virus de leucemia bovina (VLB) ha sido asociado a ciertos cánceres humanos, el cual podría transmitirse desde carne de vacuno mal cocida o consumo de leche no pasteurizada (Olaya-Galán *et al.*, 2017). Dado que ciertos virus desnudos (sin envoltura o manto) son

resistentes a cambios de temperatura, la posibilidad que este virus pueda permanecer viable y con capacidad infectiva en carne mal cocida, es plausible. Sin embargo, no hay evidencia contundente ni definitiva sobre un potencial rol de VLB en cánceres en humanos.

Finalmente, hay virus que forman parte del viroma, que de manera antigua han sido transmitidos mediante zoonosis a seres humanos, sobre los cuales se ha sugerido una potencial participación en cáncer. Entre ellos tenemos a los anellovirus (AV) y entre ellos, el Torque Teno virus (TTV) ha sido asociado a cáncer colorectal, aunque la evidencia es muy limitada (de Villiers *et al.*, 2007). Tal vez, muchos cánceres esporádicos desarrollados en la población, podrían ser causados por zoonosis virales (Tabla 2). Dada la cercanía que los seres humanos estamos teniendo con animales y mascotas, junto con el consumo de carne o productos de origen animal crudos o mal cocidos, podrían ser factores que faciliten la incorporación de infecciones virales no permisivas. Por todo lo anterior, se requiere mucha investigación adicional, tanto experimental como epidemiológica, y con perspectiva multidisciplinaria y transdisciplinaria, para abordar de manera satisfactoria este tema.

ABSTRACT: Seven viral types, that infect human beings, have been described to be involved in the development of human cancers. These viruses meet certain requirements such as persistence and the ability to establish infection in a non-permissive host. This review discusses whether these conditions could be met by viruses that affect other animal species and the existing evidence. The possibility of virus transmission between species is real, although the evidence that a viral infection leads to cancer development is limited and controversial. Given the closeness that human beings have with animals, whether for recreational, emotional or food purposes, more research is essential on the consequences of such interactions on human health,

including the possibility of development of neoplastic diseases.

KEY WORDS: virus, animal, cancer, permissive.

REFERENCIAS

- Avanzi, S.; Alvisi, G. & Ripalti, A. 2013. How virus persistence can initiate the tumorigenesis process. *World J Virol*, 2, 102-9.
- Bertzbach, L.D.; IP, W.H. & Dobner, T. 2021. Animal Models in Human Adenovirus Research. *Biology (Basel)*, 10.
- Bocaneti, F.; Altamura, G.; Corteggio, A.; Velescu, E.; Roperto, F. & Borzacchiello, G. 2016. Bovine Papillomavirus: New Insights into an Old Disease. *Transbound Emerg Dis*, 63, 14-23.
- Carbone, M., Gazdar, A. & Butel, J.S. 2020. SV40 and human mesothelioma. *Transl Lung Cancer Res*, 9, S47-S59.
- Castelli, G.; Pelosi, E. & Testa, U. 2017. Liver Cancer: Molecular Characterization, Clonal Evolution and Cancer Stem Cells. *Cancers (Basel)*, 9.
- De Martel, C.; Georges, D.; Bray, F.; Ferlay, J. & Clifford, G.M. 2020. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health*, 8, e180-e190.
- De Villiers, E.M.; Bulajic, M.; Nitsch, C.; Kecmanovic, D.; Pavlov, M.; Kopp-Schneider, A. & Löhr, M. 2007. TTV infection in colorectal cancer tissues and normal mucosa. *Int J Cancer*, 121, 2109-2112.
- Embry, A. & Gammon, D.B. 2024. Abortive Infection of Animal Cells: What Goes Wrong. *Annu Rev Virol*.
- Ferreira, D.A.; Tayyar, Y.; Idris, A. & Mcmillan, N.A.J. 2021. A “hit-and-run” affair - A possible link for cancer progression in virally driven cancers. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 1875, 188476.
- Fiehn, F.; Beisel, C. & Binder, M. 2024. Hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma: carcinogenesis in the era of direct-acting antivirals. *Curr Opin Virol*, 67, 101423.
- Forlani, G.; Shallak, M.; Accolla, R.S. & Romanelli, M.G. 2021. HTLV-1 Infection and Pathogenesis: New Insights from Cellular and Animal Models. *Int J Mol Sci*, 22.
- Giam, C.Z. 2021. HTLV-1 Replication and Adult T Cell Leukemia Development. *Recent Results Cancer Res*, 217, 209-243.

Tabla 2. Virus que infectan animales cuya participación en cáncer en seres humano se ha evaluado, pero no ha sido establecida.

Familia	Virus	Huesped natural	Tipo de cáncer
Poliomavirus	SV40	Mono Rhesus	mesotelioma
	MMLV	Ratón	mama
Retrovirus	VLB	Ganado	mama
	TTV	Humanos	colorectal
Anellovirus		Animales domésticos	
		Primates	

- Graham, R.L. & Baric, R.S. 2010. Recombination, reservoirs, and the modular spike: mechanisms of coronavirus cross-species transmission. *J Virol*, 84, 3134-46.
- Guo, X.; Li, T.; Li, F.; Xu, Y.; Wang, H.; Cheng, W.; Tang, J.; Zhou, G.; Chen, H.; Ng, M.; Ji, M.; Ge, S. & Xia, N. 2019. Intermittent abortive reactivation of Epstein-Barr virus during the progression of nasopharyngeal cancer as indicated by elevated antibody levels. *Oral Oncol*, 93, 85-90.
- Houben, R.; Celikdemir, B.; Kervarrec, T. & Schrama, D. 2023. Merkel Cell Polyomavirus: Infection, Genome, Transcripts and Its Role in Development of Merkel Cell Carcinoma. *Cancers (Basel)*, 15.
- Houben, R.; Grimm, J.; Willmes, C.; Weinkam, R.; Becker, J.C. & Schrama, D. 2012. Merkel cell carcinoma and Merkel cell polyomavirus: evidence for hit-and-run oncogenesis. *J Invest Dermatol*, 132, 254-6.
- Jones, J.E., Le Sage, V. & Lakdawala, S.S. 2021. Viral and host heterogeneity and their effects on the viral life cycle. *Nat Rev Microbiol*, 19, 272-282.
- Lasagna, A.; Cassaniti, I.; Sacchi, P.; Figini, S.; Baldanti, F.; Bruno, R. & Pedrazzoli, P. 2023. The 'hit-and-run' strategy and viral carcinogenesis. *Future Oncol*, 19, 341-344.
- Lawson, J.S. & Glenn, W.K. 2019. Evidence for a causal role by mouse mammary tumour-like virus in human breast cancer. *NPJ Breast Cancer*, 5, 40.
- Lieberman, P.M. 2016. Epigenetics and Genetics of Viral Latency. *Cell Host Microbe*, 19, 619-28.
- Lopes, A.O.; Marinho, P.D.N.; Medeiros, L.D.S. & De Paula, V.S. 2022. Human Gammaherpesvirus 8 Oncogenes Associated with Kaposi's Sarcoma. *Int J Mol Sci*, 23.
- Mason, W.S.; Jilbert, A.R. & Litwin, S. 2021. Hepatitis B Virus DNA Integration and Clonal Expansion of Hepatocytes in the Chronically Infected Liver. *Viruses*, 13.
- Molina, M.A.; Steenbergen, R.D.M.; Pumpe, A.; Kenyon, A.N. & Melchers, W.J.G. 2024. HPV integration and cervical cancer: a failed evolutionary viral trait. *Trends Mol Med*.
- Nasser, N.; Tonnerre, P.; Mansouri, A. & Asselah, T. 2023. Hepatitis-B virus: replication cycle, targets, and antiviral approaches. *Curr Opin Virol*, 63, 101360.
- Nikmanesh, N.; Hosseini, S.; Mirbagheri, F.; Asadsangabi, K.; Fattahi, M.R.; Safarpour, A.R.; Abarghoee, E.F.; Moravej, A.; Shamsdin, S.A.; Akrami, H.; Saghi, S.A. & Nikmanesh, Y. 2024. Knowledge on Human Papillomavirus Infections, Cancer Biology, Immune Interactions, Vaccination Coverage and Common Treatments: A Comprehensive Review. *Viral Immunol*.
- Novalić, Z.; Verkuijlen, S.A.W.M.; Verlaan, M.; Eersels, J.L.H.; De greeuw, I.; Molthoff, C.F.M.; Middeldorp, J.M. & Greijer, A.E. 2017. Cytolytic virus activation therapy and treatment monitoring for Epstein-Barr virus associated nasopharyngeal carcinoma in a mouse tumor model. *J Med Virol*, 89, 2207-2216.
- Olaya-Galán, N.N.; Blume, S.; Tong, K.; Shen, H.; Gutierrez, M.F. & Buehring, G.C. 2022. Susceptibility of Human Cell Lines Infection by Bovine Leukemia Virus. *Front Microbiol*, 13, 793348.
- Olaya-Galán, N.N.; Corredor-Figueroa, A.P.; Guzmán-Garzón, T.C.; Ríos-Hernandez, K.S.; Salas-Cárdenas, S.P.; Patarroyo, M.A. & Gutierrez, M.F. 2017. Bovine leukaemia virus DNA in fresh milk and raw beef for human consumption. *Epidemiol Infect*, 145, 3125-3130.
- 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. *Lancet Glob Health*, 4, e609-16.
- Qian, Z.; Liang, J.; Huang, R.; Song, W.; Ying, J.; Bi, X.; Zhao, J.; Shi, Z.; Liu, W.; Liu, J.; Li, Z.; Zhou, J.; Huang, Z.; Zhang, Y.; Zhao, D.; Wu, J.; Wang, L.; Chen, X.; Mao, R.; Zhou, Y.; Guo, L.; Hu, H.; Ge, D.; Li, X.; Luo, Z.; Yao, J.; Li, T.; Chen, Q.; Wang, B.; Wei, Z.; Chen, K.; Qu, C.; Cai, J.; Jiao, Y.; Bao, L. & Zhao, H. 2024. HBV integrations reshaping genomic structures promote hepatocellular carcinoma. *Gut*, 73, 1169-1182.
- Rothenburg, S. & Brennan, G. 2020. Species-Specific Host-Virus Interactions: Implications for Viral Host Range and Virulence. *Trends Microbiol*, 28, 46-56.
- Tan, C.C.S.; Van Dorp, L. & Balloux, F. 2024. The evolutionary drivers and correlates of viral host jumps. *Nat Ecol Evol*, 8, 960-971.
- Terry, A.; Kilbey, A.; Naseer, A.; Levy, L.S.; Ahmad, S.; Watts, C.; Mackay, N.; Cameron, E.; Wilson, S. & NEIL, J.C. 2017. Barriers to Infection of Human Cells by Feline Leukemia Virus: Insights into Resistance to Zoonosis. *J Virol*, 91.
- Tommasino, M. 2019. HPV and skin carcinogenesis. *Papillomavirus Res*, 7, 129-131.
- Vilchez, R.A. & Butel, J.S. 2004. Emergent human pathogen simian virus 40 and its role in cancer. *Clin Microbiol Rev*, 17, 495-508, table of contents.
- Wu, M.; Hau, P.M.; Li, L.; Tsang, C.M.; Yang, Y.; Taghbalout, A.; Chung, G.T.; Hui, S.Y.; Tang, W.C.; Jillette, N.; Zhu, J.J.; Lee, H.H.Y.; Kong, E.L.; Chan, M.S.A.; Chan, J. Y.K.; Ma, B.B.Y.; Chen, M.R.; Lee, C.; To, K.F.; Cheng, A.W. & Lo, K.W. 2024. Synthetic BZLF1-targeted transcriptional activator for efficient lytic induction therapy against EBV-associated epithelial cancers. *Nat Commun*, 15, 3729.
- Ye, R.; Wang, A.; Bu, B.; Luo, P.; Deng, W.; Zhang, X. & Yin, S. 2023. Viral oncogenes, viruses, and cancer: a third-generation sequencing perspective on viral integration into the human genome. *Front Oncol*, 13, 1333812.
- Yu, H. & Robertson, E.S. 2023. Epstein-Barr Virus History and Pathogenesis. *Viruses*, 15.
- Zur Hausen, H. 2001. Proliferation-inducing viruses in non-permissive systems as possible causes of human cancers. *Lancet*, 357, 381-4.

Autor correspondiente:

Francisco Aguayo
Laboratorio de Oncovirología,
Departamento de Ciencias Biomédicas,
Facultad de Medicina,
Universidad de Tarapacá,
Arica 1000000, Chile.
fraguayog@academicos.uta.cl

Recibido: 6 de Mayo, 2024
Aceptado: 21 de Junio, 2024