



Carcinogenicidad del virus de la hepatitis D, el citomegalovirus humano y el poliomavirus de células de Merkel

Publicado en línea

27 de junio de 2025

[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(25\)00403-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(25)00403-6)

Grupo de trabajo de monografías
Miembros

Sr. Karagas (EE. UU.) – Reunión
Presidente: J Kaldor (Australia);
M Michaelis (Reino Unido);

MM Muchengeti (Sudáfrica) –

Presidentes de reuniones de subgrupos:

D Alfaiate (Suiza);

I Argirion (EE. UU.); XH Chen

(China); C Cunha (Portugal);

S Hantz (Francia); V Koljonen

(Finlandia); HC Laude (Francia);

WO Lui (Suecia); MM Nevels

(Reino Unido); TR O'Brien (EE. UU.);

ME Scheurer (EE. UU.); A Touzé

(Francia); JL Wiemels (EE. UU.)

Declaración de intereses

DA es miembro del comité directivo de

un proyecto que evalúa las

pruebas de VHD, VHB y VHC en el

punto de atención por parte de

asociaciones comunitarias en Francia,

con el apoyo de Gilead Sciences, y ha

recibido gastos de viaje para asistir al

Congreso de la Sociedad Francesa del

SIDA y la presentación de resultados

en dicho congreso. Los demás miembros

del Grupo de Trabajo declaran no tener

conflictos de intereses.

Especialistas invitados

Ninguno

Representantes

M Berraho, Investigación del Cáncer

Instituto, Marruecos (no pudo asistir); M

Alves Soares, brasileño

Instituto Nacional del Cáncer, Brasil;

TK Lam, Instituto Nacional del Cáncer

Instituto, EE.UU.

Declaración de intereses

Todos los representantes declaran no

tener intereses en competencia.

Observadores

Ninguno

Secretaría del CIIC

Yo Aguilera-Buenosvinos;

L Benbrahim-Tallaa; G. Clifford;

A de Conti; X Deng;

RA Dongoran; S Ezzemni;

C Facchin; Y Huang;

AT Kunzmann; F Madia;

HK Mattock; E Pasqual;

MK Schubauer-Berigan;

E Suonio; R Wedekind; Y Zhai

Declaración de intereses

Toda la Secretaría declara no

intereses en competencia.

En junio de 2025, 17 científicos de diez países se reunieron en la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) en Lyon, Francia, para finalizar su evaluación del virus de la hepatitis D (HDV), el citomegalovirus humano (HCMV) y el poliomavirus de células de Merkel (MCPyV).

El HDV se clasificó como carcinógeno para los humanos (Grupo 1) con base en evidencia suficiente de cáncer en humanos. El MCPyV se clasificó como carcinógeno para los humanos.

(Grupo 1) basado en evidencia suficiente de cáncer en humanos, y la combinación de evidencia suficiente de cáncer en animales de experimentación y evidencia mecanicista sólida en humanos expuestos. El HCMV se clasificó como posiblemente carcinógeno para humanos.

(Grupo 2B) basado en evidencia limitada de cáncer en humanos. Estas evaluaciones se publicarán en el Volumen 139 de las Monografías del IARC.¹

El VHD es un virus ARN hematógeno clasificado en el género Deltavirus (familia Kolmioviridae). El VHD infecta específicamente a los hepatocitos, y la infección puede ser aguda y autocurarse o crónica. Es un virus defectuoso que requiere el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) como parte de su envoltura, lo que significa que se requiere una infección previa o simultánea por el virus de la hepatitis B (VHB) para que se establezca la infección.

La transmisión puede ocurrir a través del contacto con sangre u otros fluidos corporales de una persona infectada, como compartir agujas, transfusión de productos sanguíneos contaminados, hemodiálisis o relaciones sexuales sin protección.

La prevalencia de la infección por VHD en poblaciones con HBsAg positivo varía del 1% al 10% en la mayoría de las regiones del mundo, aunque se ha observado una prevalencia mucho mayor en algunos países.² Se ha estimado que la positividad del VHD en la población general se encuentra entre el 0,1% y el 1%. Desde la clasificación anterior del VHD en

En 1994, en el volumen 59 de las monografías del IARC, la literatura disponible se ha ampliado considerablemente.

Había evidencia "suficiente" en humanos de que el VHD causa carcinoma hepatocelular (CHC).

En 15 estudios restringidos a personas con infecciones por VHB, un metaanálisis realizado por el Grupo de Trabajo indicó una asociación positiva sólida y consistente entre la infección por VHD y un mayor riesgo de CHC (riesgo relativo del metaanálisis: 2,13 [IC del 95 %: 1,57-2,87]).

El riesgo elevado de CHC se mantuvo en gran medida constante en los estudios que fueron diversos en cuanto a la población y la metodología del estudio. El riesgo elevado de CHC se mantuvo cuando el metaanálisis se limitó a estudios que habían tenido en cuenta posibles factores de confusión (como la infección por VIH o el virus de la hepatitis C, el consumo de alcohol y el IMC)³ o cuando se restringió a pacientes con cirrosis.⁴ Los estudios que evaluaron las concentraciones de ARN del VHD5, una medida de la replicación viral activa, respaldaron una relación de exposición-respuesta con el CHC.

La evidencia mecanicista del VHD fue sólida para las características clave de los carcinógenos. Específicamente, el VHD induce inflamación crónica en humanos expuestos y en células primarias humanas. En individuos infectados, el VHD exacerba la inflamación causada por el VHB al aumentar las reacciones necroinflamatorias, la infiltración linfocitaria, la fibrosis y la cirrosis, a menudo acompañadas de un aumento de las concentraciones de marcadores séricos inmunoinflamatorios.

En células primarias humanas se observó evidencia consistente y coherente de una respuesta inmunitaria de linfocitos T con inducción de citocinas relacionadas. La evidencia sobre el cáncer en animales de experimentación fue insuficiente.

MCPyV es un poliomavirus con un genoma de ADN bicatenario circular,

Con una alta prevalencia reportada en poblaciones humanas (generalmente muy superior al 50%). El MCPyV se evaluó previamente en las Monografías del IARC, Volumen 104. Las infecciones por MCPyV suelen adquirirse en la primera infancia a través del contacto cercano entre humanos, y el virus persiste como un componente principal del viroma cutáneo normal.

Existía evidencia suficiente en humanos de que el MCPyV causa carcinoma de células de Merkel (CCM). Un estudio de casos y controles anidado, publicado desde la evaluación anterior, halló una fuerte asociación positiva (cinco veces mayor) entre los anticuerpos neutralizantes del MCPyV y el posterior desarrollo de CCM.6

También se observaron razones de probabilidades elevadas para MCC con altas concentraciones de anticuerpos IgG contra pseudoviriones de MCPyV en comparación con la ausencia o bajas concentraciones de anticuerpos.⁶ Este hallazgo complementó los resultados de estudios de casos y controles que informaron marcadores serológicos elevados de MCPyV en casos de MCC, así como múltiples series de casos⁷ que muestran MCPyV integrado, mutaciones grandes truncadas de T (LT) y expresión del antígeno LT en MCC, tumores.

La evidencia suficiente de cáncer en animales de experimentación se basó en un aumento en la incidencia de tumores benignos (papiloma cutáneo) y malignos (carcinoma de células escamosas in situ cutáneo; tumores de alto grado de bazo e hígado; y tumores muy similares al CCM humano) en ambos sexos de una misma especie (ratones transgénicos) en múltiples estudios. En un estudio clave, la coexpresión de MCPyV truncó los antígenos LT y T pequeños (sT) con ATOH1-

La reprogramación celular inducida y la eliminación de p53 condujeron a un aumento significativo en la incidencia de tumores muy similares al CCM humano.⁸

La expresión condicional del antígeno sT, combinada con la delección de p53 en ratones UbcCreERT2; ROSA⁺; p53^{fllox/flox}, resultó

en el desarrollo de tumores de alto grado en el bazo y el hígado.⁹

Se observó un aumento significativo en la incidencia de papiloma de células escamosas espontáneo en K14Cre-MCPyV168 y MCPyV-RbWT.

ratones en comparación con los controles.¹⁰

Existe evidencia sólida de que MCPyV exhibe características clave de carcinógenos en humanos expuestos y sistemas experimentales. En humanos expuestos, la integración clonal de MCPyV con una mutación truncada en el gen LT se ha observado consistentemente en el genoma tumoral de MCC positivo para MCPyV, lo que contribuye al daño del ADN. En sistemas experimentales, la sT de MCPyV indujo roturas de la doble cadena de ADN in vitro, así como la formación de micronúcleos y la rotura cromosómica in vivo. Existe evidencia consistente y coherente en sistemas experimentales de que MCPyV promovió el crecimiento independiente del anclaje y la proliferación sin suero en fibroblastos humanos y de roedores.

También se indujo transformación epitelial y displasia en ratones que expresaban antígenos sT. Además, la sT de MCPyV activó la señalización de NF-κB para aumentar la supervivencia celular, la proliferación y la captación de glucosa en células humanas.

El HCMV es un β-herpesvirus con un ADN bicatenario lineal, que puede transmitirse a través de fluidos corporales como la saliva, la sangre, la orina, el semen y la leche materna, y de la madre al feto durante el embarazo.

El HCMV causa una infección de por vida que se caracteriza por dos fases principales: infección lítica y latencia con reactivaciones esporádicas. La primoinfección por HCMV en la población general suele ser asintomática o causar una enfermedad leve similar a la mononucleosis. Las reactivaciones del HCMV en

Los individuos inmunodeprimidos contribuyen a la morbilidad relacionada con el HCMV. La seroprevalencia mundial se ha estimado en un 83% para la población general. En general, la prevalencia es mayor en países de Sudamérica, África y el sur de Asia. La infección puede presentarse a todas las edades, pero es más común.

Durante la infancia, la prevalencia aumenta con la edad. Además, la infección congénita por citomegalovirus, que se presenta en aproximadamente el 0,7 % de los nacidos vivos, es la causa viral más común de hipoacusia neurosensorial y discapacidades neurológicas en recién nacidos.

Había evidencia "limitada" en En humanos, el HCMV causa leucemia linfoblástica aguda (LLA) en niños. Los estudios más informativos fueron, en general, consistentes con un mayor riesgo de LLA en niños cuyas muestras de sangre neonatal almacenadas mostraron positividad para el ADN del HCMV, ^{>11} o cuyas madres fueron seropositivas para IgM durante el embarazo. ^{>12} Persistieron las preocupaciones sobre la precisión de las estimaciones del estudio y la posibilidad de factores de confusión no medidos. Para otros tipos de cáncer, incluido el glioma, la evidencia fue insuficiente.

La evidencia mecanicista de que el HCMV exhibe las características clave de los carcinógenos fue "limitada". Si bien la literatura abarcaba un gran número de criterios de valoración en las características clave, existían interrogantes sin resolver sobre la interpretación de los estudios e inconsistencias en estudios con diseños similares. Una pequeña minoría del Grupo de Trabajo consideró la evidencia mecanicista como sólida, concluyendo que la evidencia sobre la inducción de alteraciones epigenéticas y la causa de la inmortalización era consistente y coherente, y apoyó la clasificación del HCMV en el Grupo 2A. La evidencia sobre el cáncer en animales de experimentación fue insuficiente.

DA declara haber realizado consultoría para Gilead Sciences en 2024, lo que representó menos del 2% de su salario. Los demás autores declaran no tener conflictos de intereses.

Margaret R. Karagas, John Kaldor, Martín Michaelis, Mazvita M Muchengeti, Dulce Alfaiate, Ilona Argirion, Xiaohua Chen, Celso Cunha, Sébastien Hantz, Virve Koljonen, Hélène C Laude, Weng-Onn Lui, Michael M Nevels, Thomas R O'Brien, Michael E. Scheurer, Antoine Touze, José L. Wiemels,

Lamia Benbrahim-Tallaa, Aline de Conti, Caterina Facchin, Federica Madia, Elisa Pasqual, Roland Wedekind, Inmaculada Aguilera Buenosvinos, Gary Clifford, Xiaobei Deng, Rachmad A Dongoran, Sarra Ezzemni, Yue Huang, Eero Suonio, Yue Zhai, Heidi Mattock, Mary K Schubauer-Berigan*, Andrew T. Kunzmann*

*Coautores principales

- 1 Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer. Volumen 139: Virus de la hepatitis D, citomegalovirus humano y poliomavirus de células de Merkel. Lyon, Francia; 3 al 10 de junio de 2025. IARC Monogr Identificación de peligros cancerígenos Hum (En prensa).
- 2 Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR, et al. Prevalencia mundial de la infección por el virus de la hepatitis D: revisión sistemática y metanálisis. *J Hepatol* 2020; 73: 523–32.
- 3 Béguin C, Atkinson A, Boyd A, et al. Infección por hepatitis delta en personas con VIH en Europa. *Liver Int* 2023; 43: 819–28.
- 4 Roulot D, Layese R, Brichler S, et al. La infección por el virus de la hepatitis D aumenta significativamente el riesgo de carcinoma hepatocelular en pacientes con cirrosis por virus B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2024; publicado en línea el 24 de octubre. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2024.08.046>.
- 5 Romeo R, Foglieni B, Casazza G, et al. Los niveles séricos elevados de ARN del VHD son predictores de cirrosis y cáncer de hígado en pacientes con hepatitis delta crónica. *PLoS One* 2014; 9: e92062.
- 6 Fausto H, Andersson K, Ekström J, et al. Estudio prospectivo del poliomavirus de células de Merkel y el riesgo de carcinoma de células de Merkel. *Int J Cancer* 2014; 134: 844–48.
- 7 Sastre-Garau X, Peter M, Avril MF, et al. Carcinoma cutáneo de células de Merkel: evidencia patológica y molecular de un papel causal del VCM en la oncogénesis. *J Pathol* 2009; 218: 48–56.
- 8 Verhaegen ME, Harms PW, Van Goor JJ, et al. La reprogramación celular directa permite el desarrollo del carcinoma de células de Merkel inducido por el antígeno T viral en ratones. *J Clin Invest* 2022; 132: e152069.
- 9 Shuda M, Guastafierro A, Geng X, et al. El antígeno T pequeño del poliomavirus de células de Merkel induce cáncer y proliferación de células de Merkel embrionarias en un modelo murino transgénico. *PLoS One* 2015; 10: e0142329.
- 10 Spurgeon ME, Liem A, Buehler D, et al. Los antígenos T del poliomavirus de células de Merkel funcionan como promotores tumorales en piel murina. *Cancers (Basel)* 2021; 13: 222.
- 11 Francis SS, Wallace AD, Wendt GA, et al. Infección intrauterina por citomegalovirus y desarrollo de leucemia linfoblástica aguda infantil. *Blood* 2017; 129: 1680–84.
- 12 Lehtinen M, Koskela P, Ogmundsdóttir HM, et al. Infecciones maternas por herpesvirus y riesgo de leucemia linfoblástica aguda en la descendencia. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 207–13.

Próximas reuniones

28 de octubre–4 de noviembre de 2025:

Volumen 140: Atrazina, aliclor y vinclozolina

3–10 de marzo de 2026:

Fosfato de tris(4-oxopropilo), butiraldehído e hidroperóxido de cumilo

9–16 de junio de 2026: flatalato de butilbencilo, flatalato de dibutilo y flatalato de disonitro

Para obtener más información sobre

las monografías del IARC, consulte <https://monografias.iarc.who.int/>

Para consultar el preámbulo de las monografías del IARC, consulte <https://monografias.iarc.who.int/wp-content/uploads/2019/07/Preámbulo-2019.pdf>

Para las declaraciones de intereses del IARC, consulte https://monografias.iarc.who.int/wp-content/uploads/2025/06/06a-Lista-final-breve-de-participantes_139.pdf

Descripción de imágenes

Las opiniones expresadas son las de los autores y no representan necesariamente las decisiones, políticas o puntos de vista de sus respectivas instituciones.