

Los retrovirus endógenos y su rol en el melanoma cutáneo

The role of endogenous retroviruses in cutaneous melanoma

David De Luca¹

RESUMEN

Los retrovirus endógenos son elementos virales ancestrales insertos en el genoma humano desde hace miles de años. Aunque permanecen quiescentes a lo largo de la vida, ciertos estímulos y mutaciones genéticas pueden reactivar estos elementos genéticos. El más estudiado de los retrovirus endógenos, el HERV-K, aporta diferentes proteínas que tienen acción inmunosupresora y alteran la migración y el fenotipo celular, lo que conduce finalmente a una génesis y progresión de diferentes neoplasias, como el melanoma cutáneo. A través de diferentes métodos, pueden detectarse anticuerpos dirigidos contra las proteínas retrovirales, las cuales correlacionan con un pronóstico desfavorable en pacientes con melanoma en diferentes estadios. La terapéutica dirigida contra HERV-K es una de las futuras herramientas en estudio para reducir la morbimortalidad de esta neoplasia cutánea (*Dermatol. Argent.*, 2013, 19(2): 91-99).

Palabras clave:

retrovirus, melanoma, HERV, HERV-K.

ABSTRACT

Endogenous retroviruses are ancient viral elements that have been embedded in the human genome for thousands of years. Although they remain quiescent, certain stressors and genetic mutations may reactivate these genetic elements. The most studied of the endogenous retroviruses, the HERV-K, provides various proteins with immunosuppressive action that alters migration and cell phenotype, which lead to the genesis and the progression of different malignancies such as cutaneous melanoma. Antibodies against retroviral proteins can be detected by different methods and they correlate with poor prognosis in melanoma patients at different stages. Therapeutic agents against HERV-K are one of the future tools to reduce morbidity and mortality in this skin neoplasm (*Dermatol. Argent.*, 2013, 19(2): 91-99).

Keywords:

retrovirus, melanoma, HERV, HERV-K.

Fecha de recepción: 11/08/2012 | **Fecha de aprobación:** 14/02/2013

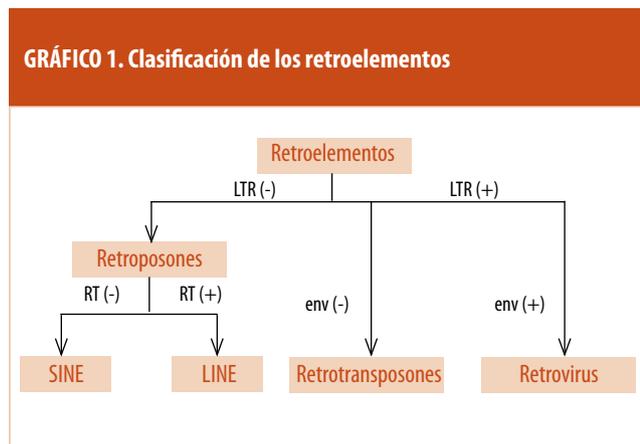
Introducción

El 8% del genoma humano está formado por elementos retrovirales, entre los cuales se distinguen los retrovirus endógenos humanos o HERV (del inglés, *human endogenous retrovirus*), remanentes de infecciones ancestrales de las líneas germinales. La mayoría de los HERV permanecen silentes y se transmiten a través de las leyes mendelianas. Sin embargo, la transcripción de uno de estos retrovirus, llamado HERV-K, puede detectarse a través de la actividad de su transcriptasa reversa, lo que sugiere que alguno de estos elementos son biológicamente activos.¹ Las distintas familias de los HERV juegan papeles fisiológicos y

¹ Médico asociado al Servicio de Dermatología

Hospital Italiano de Buenos Aires, Juan D. Perón 4190, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina

Correspondencia: daviddeluca@gmail.com



Abreviaturas

LTR: repetición larga terminal

RT: transcriptasa reversa

ENV: gen env

SINE: elementos nucleares intercalados cortos (*short interspersed nuclear elements*)

LINE: elementos nucleares intercalados largos (*long interspersed nuclear elements*)

TABLA 1. Composición del genoma retroviral

Genes y elementos virales	Descripción
R	Secuencia de 20 a 250 pares de bases repetidas en los extremos
U5	Secuencia de 75 a 200 pares de bases en el extremo 5' que corresponde a la señal de transcripción y está asociado a la integración del genoma viral.
PBS	Primer sitio de unión del ARNt para la transcripción reversa
Gag	Codifica para la cápside viral, la matriz y las nucleoproteínas virales
Pol	Codifica las enzimas transcriptasa reversa y la integrasa
Env	Codifica los componentes de superficie y transmembrana de la proteína de la envoltura viral
PPT	Tracto polipurina que contienen nucleótidos de adenosina y guanosina, resistente a la degradación enzimática y es el cebador o "primer" durante la síntesis del ADN complementario
U3	Secuencia única en el extremo 3' asociado a la expresión de los distintos genes
An	Región poliadenilada (PolIA)

patológicos a través de la producción de diferentes proteínas o por la integración al genoma humano.²

El melanoma es una de las neoplasias con mayor potencial metastático, en donde la supervivencia del paciente depende de la detección temprana y del tratamiento adecuado. Existen evidencias de que la activación de HERV puede estar involucrada con la transformación maligna de los melanocitos y la adquisición de un fenotipo más agresivo por parte del melanoma, capaz de generar inmunotolerancia al tejido neoplásico.³

La familia de los retrovirus endógenos

Retroelementos

El 41% del genoma humano está representado por retroelementos filogenéticamente antiguos con múltiples mutaciones o pérdida del marco de lectura abierto, que se movilizan dentro del genoma a través de un ARN intermediario. Existen dos tipos de retroelementos, dependiendo de la presencia de repeticiones largas terminales LTR (del inglés, *long terminal repeat region*). Los retroelementos con LTR ocupan un 8% del genoma y en este grupo se encuentran los retrovirus endógenos o ERV (del inglés, *endogenous retrovirus*), que conservan su genoma intacto, por lo que serían capaces de sintetizar partículas virales.⁴⁻⁶ En el gráfico 1 se resume la clasificación.

Características de los retrovirus

Las distintas especies de retrovirus están compuestas por una envoltura aportada por la célula huésped, una matriz viral proteica y una cápside que encierra al ARN viral y a las enzimas transcriptasa reversa, proteasa e integrasa. El genoma viral está compuesto por dos cadenas simples de ARN, no segmentadas en sentido positivo. Los elementos que forman parte del genoma viral se describen en la tabla 1.⁷

La familia de los retrovirus infecta a las células somáticas animales, convierte su ARN en ADN, integra su material genético al del huésped y se transforma en un provirus.⁸ Se considera que un provirus está completo cuando contiene los tres genes mayores: gag, pol y env, y están flanqueados por LTR.⁵

Posterior a la integración del genoma, los retrovirus se amplifican dentro de la célula huésped. Existe la hipótesis de que algunos retrovirus infectan a las células germinales y se transmiten en forma vertical de una generación a la siguiente. Los retrovirus mencionados son conocidos como "endógenos", a diferencia de los que se transmiten en forma horizontal, que se los designa retrovirus "exógenos".⁸

Como consecuencia de mutaciones, deleciones o recombinaciones internas, la mayoría de los ERV perdieron su capacidad

infectiva y de replicación. Sin embargo, en distintas líneas de células tumorales se observó la persistencia del marco abierto de lectura y la expresión de proteínas virales de los ERV, por lo que se cree que los retrovirus jugarían un rol en la inducción y progresión tumoral.^{9,10}

Clasificación de los retrovirus endógenos humanos

Los HERV están constituidos por más de 30 familias, pero el número de copias de HERV en el genoma humano es variable y se los clasifica de acuerdo al aminoácido específico para el ARN de transferencia localizado en el sitio de inicio de la transcripción reversa. En el caso del HERV-K, el primer aminoácido involucrado es la lisina.⁷

Dentro de los retrovirus endógenos humanos, sólo el provirus HERV-K tiene un marco de lectura abierto para todos sus genes. Algunos de estos HERV-K retienen la capacidad de sintetizar partículas virales. Sin embargo, estas partículas virales no son realmente viriones ya que no poseen la capacidad de infectar células.⁷ Existen dos subtipos de provirus HERV-K, los cuales se describen en la tabla 2.^{7,11,12}

La expresión de HERV-K en el melanoma

Aunque la mayoría de las secuencias de los HERV está trunca, algunos de los tejidos normales como el testículo, la placenta, el tejido gastrointestinal y la piel expresan este retrovirus. Empero, los melanocitos normales no desarrollan copias de HERV-K *in vivo*.^{13,14} En algunas enfermedades autoinmunes y ciertos cánceres, como el de próstata, de endometrio, de mama, de ovario, el melanoma cutáneo y ocular, el teratocarcinoma, el seminoma y ciertos linfomas, se expresan proteínas retrovirales endógenas.^{7,13,15,16}

Se postula que las proteínas del HERV-K que se expresan en el melanoma, actuarían en la oncogénesis a través de la activación de protooncogenes e inactivación de genes supresores de tumores, y en diferentes momentos de la progresión tumoral. La expresión de los HERV está regulada por factores endógenos como las citocinas, los niveles de metilación del ADN y por factores exógenos como los rayos ultravioletas.² Por último, la expresión de proteínas retrovirales en las células tumorales tendría acción inmunosupresora y también permitiría escapar a la inmunovigilancia.¹²

Control epigenético

La génesis del melanoma es un proceso que requiere múltiples pasos, en donde los eventos genéticos y epigenéticos cooperan en la formación de células con capacidad metastatizante.

TABLA 2. Características de los dos tipos de provirus HERV-K^{9,13,17}

	HERV-K tipo 1	HERV-K tipo 2
Delección de una base entre los genes env y gag	SÍ	NO
Presencia de gen rec	NO	SÍ
Síntesis de la proteína gag	NO	SÍ
Síntesis de la proteína env	NO	SÍ
Síntesis de la proteína Np9	SI	NO
Síntesis de la proteína rec	NO	SÍ
Marco de lectura abierto	NO	SÍ

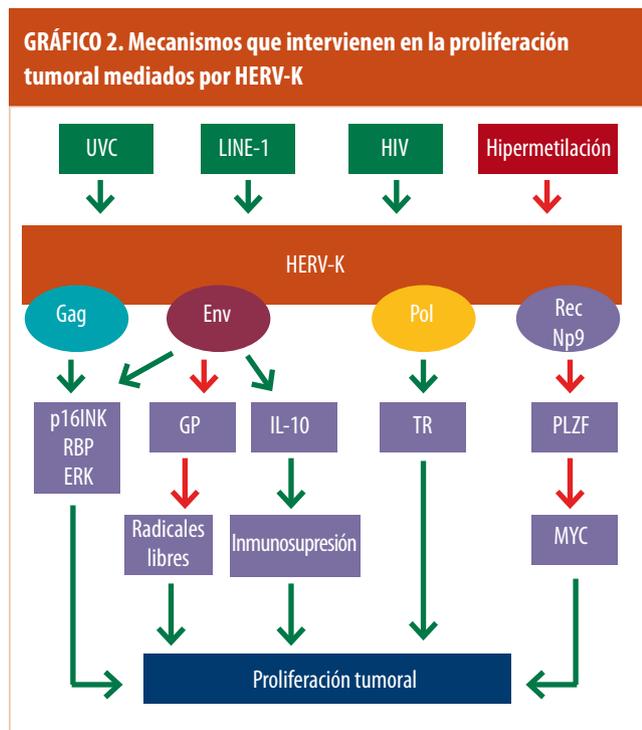
Las secuencias LTR que presentan mutaciones puntuales juegan un rol importante en la expresión tisular de HERV-K. Los LTR tendrían actividad promotora para la expresión de ciertos genes, en situaciones específicas.¹⁷ Los niveles altos de ARNm de HERV-K expresados en el melanoma son el resultado de dos procesos: *upregulation* de la actividad de los factores de transcripción y la falta de metilación de los LTR. Ciertas líneas celulares de melanoma presentan niveles elevados de metilación en LTR y no expresan HERV-K. El uso de agentes desmetilantes sobre LTR como el 5 azacitidine, induce la expresión del ARNm de env, rec y Np9 en estas líneas celulares, que previamente eran silentes. Es por ello que la expresión de HERV-K es un marcador de cambios a nivel genético y epigenético en el melanoma.⁹

Los rayos ultravioletas y HERV-K

Los estudios realizados sobre los melanocitos normales y las líneas celulares de melanoma en estadios tempranos, demostraron que los rayos UVC inducen la expresión de las proteínas rec y Np9 del HERV-K.¹⁸ Aun cuando no se encontraron variaciones en la expresión proteica de HERV-K en melanocitos ante la exposición a radiación UVA y UVB, el gen pol del retrovirus humano inserto en los queratinocitos presenta una transcripción tardía, asociado con la expresión de IL-1 y TNF alfa. Este hecho podría aportar un microambiente proinflamatorio propicio para el desarrollo del melanoma.¹⁹

HIV y HERV-K

La expresión de anticuerpos anti-HERV-K en pacientes HIV-1 (+) alcanza el 70%. Es interesante destacar que HERV-K podría intervenir en el aumento de la incidencia y en la evolución más agresiva de las neoplasias como el



Abreviaturas

ERK: *extracellular signal-regulated kinases* (cinasa regulada por señal extracelular)

Flechas verdes: inducción

Flechas rojas: inhibición

GP: glutatión peroxidasa

HERV-K: retrovirus endógeno humano subtipo K

HIV: virus de la inmunodeficiencia humana

IL-10: interleucina 10

LINE-1: *long interspersed nuclear elements* (elementos nucleares intercalados largos)

MYC: *myelocytomatosis viral oncogene* (oncogén viral de la mielocitomatosis)

PLZF: *promyelocytic leukemia zinc fingers* (dedos de zinc de la leucemia promielocítica)

RBP: proteína del retinoblastoma fosforilada

UVC: rayos ultravioletas C

melanoma en pacientes HIV-1 (+).²⁰⁻²² Contreras *et al.* demostraron *in vitro* que la presencia de partículas de HIV-1 aumenta la concentración de ARN de HERV-K en forma paralela a la carga viral, mientras que en controles sanos los niveles de HERV-K fueron indetectables.^{7,20} Aún cuando no está dilucidada la relación entre melanoma, HIV y HERV-K, la expresión aumentada de las proteínas Np9 y gag del HERV-K en estos pacientes podría correlacionar con la rápida y agresiva evolución del melanoma, ya que ambas proteínas tienen efecto inductor sobre la proliferación tumoral.

HERV-K y progresión tumoral

En los mecanismos asociados a la progresión tumoral del melanoma cabe destacar a la retrotransposición, la supresión de la

inmunovigilancia a través de proteínas virales y la influencia directa de las proteínas virales en la señalización, la proliferación celular, diferenciación y crecimiento dependiente de la unión celular.²³ Los mecanismos implicados se resumen en el gráfico 2.

Retrotransposición

Los retrotransposones son elementos que responden al estrés a través de la movilización e integración a otro sitio del genoma. Los niveles altos de HERV-K inducen cambios genéticos, posiblemente por eventos de retrotransposición.² La inserción de novo por retrotransposición tiene el mismo impacto celular que la inserción por infección viral exógena. Ambas inserciones pueden activar la expresión de genes celulares silentes, alterar el marco de lectura abierto viral o inactivar los genes supresores de tumores, lo que contribuye en el proceso de carcinogénesis y progresión tumoral.²⁴

Asociación de HERV-K y las vías de señalización celular

Existen múltiples vías de señalización celular que se encuentran alteradas en el melanoma.²⁵ Recíprocamente, las proteínas del HERV-K regulan y mantienen las vías de señalización alteradas y estas mismas estimulan la sobreexpresión de dichas moléculas retrovirales. A continuación se mencionan algunas de las vías implicadas (para información más detallada, referirse al glosario):

- La mutación en el gen BRAF en el melanoma, lleva a una activación constitutiva de ERK y la sobreexpresión de la proteína Rb fosforilada, lo que conlleva a niveles altos de ARNm de HERV-K.
- La expresión de las proteínas gag y env de HERV-K se correlaciona con la activación de MEK/ERK y la pérdida de p16INK4A. Ambas vías resultan en la inactivación del gen RB y progresión en el ciclo celular.²³
- Las proteínas rec y Np9 se unen a la proteína PLZF (del inglés, *promyelocytic leukemia zinc fingers*) del melanocito e inhiben la función represora del protooncogén MYC. De esta manera, MYC pierde su inhibición y promueve la proliferación celular.²⁶

Estas asociaciones se esquematizan en el gráfico 3.

Interacción de la matriz extracelular y HERV-K

El ERV murino en un subtipo de células del melanoma llamadas B16, presenta la capacidad de moverse, con la consiguiente inserción a nivel de genes críticos asociados al cambio en el fenotipo celular. Los genes específicos que se ven alterados por la retrotransposición son la integrina alfa 2, llamada itga2, y la proteína de anclaje dok5, implicados

en la migración, en la adhesión intercelular y en la capacidad metastásica. Durante la fase de crecimiento vertical del melanoma, se pierde la adhesión intercelular y la interacción con la matriz extracelular, permitiendo a los clones tumorales migrar hacia los vasos linfáticos. Se observó que en esta fase, *itga2* disminuye su expresión, debido a que el gen que lo codifica está mutado por la inserción del retrovirus.²⁷

Acción inmunosupresora de HERV-K

Se descubrió *in vitro* que diferentes retrovirus son capaces de expresar la proteína env e inducir la producción de IL-10, cuya propiedad inmunosupresora se expresa en pacientes con melanoma.^{28,29} Se postula que los mecanismos por los cuales las proteínas de la envoltura generan inmunosupresión son: a) la inhibición de la proliferación de linfocitos dependientes de IL-2, b) la inhibición de la proliferación de los linfocitos humanos y murinos estimulados por aloantígenos, c) la destrucción de las células tumorales mediadas por monocitos y d) la modulación de la síntesis de citocinas.³⁰

Transición fenotípica y proliferación celular del melanoma

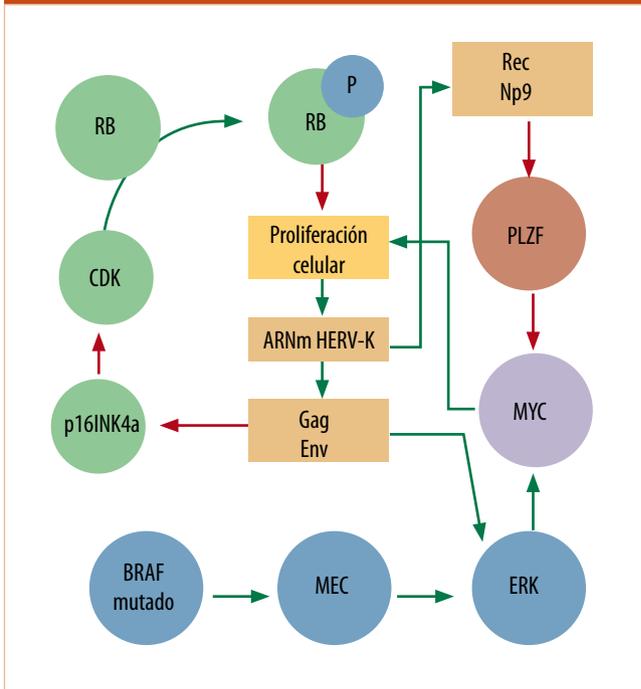
Se postulan diferentes mecanismos fisiopatológicos a través de los cuales el retrovirus endógeno es capaz de estimular la transición fenotípica del melanoma hacia una estirpe más agresiva:

a) En modelos murinos de melanoma, la expresión del ERV es una condición necesaria para que el tumor se desarrolle *in vivo*. La expresión del gen *env* induce el escape de la inmunovigilancia y su inhibición reestablece la velocidad de crecimiento inicial del tumor y la sobrevida en huéspedes inmunocompetentes.³¹

En el caso del melanoma humano, situaciones como una tensión baja de oxígeno generan una transición desde un fenotipo con capacidad de adherencia intercelular a uno de mayor agresividad, no adherente, con disminución de la expresión de HLA-I y de MART-1. Estas modificaciones se acompañan de la activación del HERV-K y de una producción masiva de partículas virales. La introducción de un ARN de interferencia provoca *downregulation* de los genes *env* y *pol*, con la consiguiente disminución de la velocidad de proliferación. A partir de este hecho, se concluye que la expresión de HERV-K es un requisito indispensable para la transición fenotípica del melanoma hacia una forma más agresiva.³²

b) Oricchio *et al.* demostraron en líneas celulares de melanomas indiferenciados, que la interferencia de la región LINE-1 y del HERV-K reduce la velocidad de crecimiento en el melanoma y logra un fenotipo diferenciado comparado con el control. La inhibición de L1 provoca *downregulation* de

GRÁFICO 3. Vías de señalización intracelular del melanoma y las acciones de las proteínas retrovirales sobre la proliferación celular.



Abreviaturas

BRAF/ERK/MEK: *extracellular signal-regulated kinases* (cinasa regulada por señal extracelular)

CDK: quinasas dependientes de ciclinas

Flechas verdes: inducción

Flechas rojas: inhibición

HERV-K: retrovirus endógeno humano subtipo K

p16INK4a: 16kd *inhibitor of cyclin-dependent kinase 4a* (inhibidor de cinasa dependiente de ciclina)

MYC: *myelocytomatosis viral oncogene* (oncogén viral de la mielocitomatosis)

PLZF: *promyelocytic leukemia zinc fingers* (dedos de zinc de la leucemia promielocítica)

RB: proteína del retinoblastoma desfosforilada

RBP: proteína del retinoblastoma fosforilada

HERV-K, pero la inhibición de HERV-K no interfiere con la expresión de L1. Esto sugiere que las diferentes familias de retroelementos no son independientes y actúan de manera jerárquica. Además, la inhibición de ambos genes reducen la proliferación tumoral *in vivo*, pero sólo LINE-1 es capaz de generar cambios a nivel morfológico y reprogramar la expresión de genes asociados a la diferenciación celular.^{3,33}

c) Por último, la proteína *env* del HERV-K es capaz de reducir la síntesis de glutatión peroxidasa, lo que conlleva a la acumulación de peróxido de hidrógeno y de melanin ortoquinona, producto intermedio de la síntesis de melanina normal. Estos productos causarían la formación de la melanina del melanoma, capaz de aportar radicales libres y estimular la transformación hacia estirpes más agresivas.^{34,35}

Detección de anticuerpos anti-HERV-K en pacientes con melanoma

Tanto el melanoma primario como el metastático expresan proteínas estructurales de HERV-K, entre ellas las proteínas gag, env, rec y la TR. Hanh *et ál.* compararon los anticuerpos anti-env y anti-gag en pacientes con melanoma y en controles sanos, a través del ensayo inmunoluminométrico.³⁶ En los controles sanos, los anticuerpos fueron indetectables, y de los 312 pacientes con melanoma analizados, el 7% en estadio I presentó anticuerpos anti-HERV-K, el 13% en estadio II, el 16% en estadio III y el 26% en estadio IV, según la clasificación de la American Joint Committee on Cancer (AJCC).³⁷ Sin embargo, la serología para HERV-K se expresó en el melanoma acrolentiginoso, mucoso y uveal en el 32%, comparado con el melanoma lentigo maligno, la variante extensiva superficial y el melanoma nodular, en donde se observó sólo en el 15%.^{27,36}

Humer *et ál.* analizaron 46 epítopes derivados de las proteínas gag, pol y env del HERV-K capaces de generar anticuerpos, a través del ELISA. Se aisló al péptido G1 (región 214 a 230 de la proteína env) como el péptido con mayor reactividad, y se evaluó la detección de anticuerpos en 81 pacientes con melanoma en diferentes estadios y en controles sanos. En los controles sanos no se evidenciaron anticuerpos, pero en 73 de 81 pacientes con melanoma los mismos fueron positivos. Además, se observaron diferencias significativas entre los estadios tempranos (I y II) y los avanzados (III y IV).³⁸

Pronóstico asociado a la expresión de anticuerpos anti-HERV-K

La presencia de anticuerpos anti-HERV-K es un dato relevante al momento de estimar la supervivencia del paciente con melanoma. Hans *et ál.* calcularon una supervivencia media de 163,2 meses (IC 95% 131,5 a 254,2 meses) en pacientes sin anticuerpos anti-HERV-K, mientras que los pacientes con anticuerpos tanto anti-gag como anti-env redujeron su expectativa de vida a 56,7 meses (IC 95% 34,7 a 114,3 meses). La supervivencia a 5 años de los pacientes con melanoma y serología negativa fue del 74%, mientras que en aquellos donde los anticuerpos eran reactivos, se redujo al 47%. A partir de los datos mencionados, se concluye que la presencia de anticuerpos anti-HERV-K es un factor pronóstico independiente que reduce la supervivencia en pacientes con melanoma en estadios I a III, según la clasificación AJCC.^{37,38}

Conclusión

Los retrovirus endógenos son agentes infecciosos que se integraron a nuestro genoma y se transmitieron de manera vertical hace cientos de miles de años.

El HERV-K tiene la capacidad de provocar un estado de inmunosupresión y escape a la inmunovigilancia, alterar la síntesis de melanina y generar cambios en la morfología celular que altera la interacción con la matriz celular y que en conjunto culminan en la formación de clones con mayor capacidad metastática. La expresión de HERV-K y la respuesta humoral en el huésped permiten obtener un dato clínico relevante al momento del seguimiento de los pacientes afectados por esta neoplasia. La presencia de anticuerpos dirigidos contra proteínas retrovirales es un factor pronóstico independiente asociado a una disminución en la supervivencia, debido a que la posibilidad de metástasis a distancia es mayor. Por último, es importante remarcar que el HERV-K es uno de los elementos clave para entender el comportamiento del melanoma cutáneo. Los distintos antígenos que HERV-K aporta, podrían ser fuente de nuevas vacunas que tengan como objetivo alcanzar la prevención primaria y secundaria de uno de las neoplasias que aumentó su incidencia en los últimos años y que genera una alta morbimortalidad.

Glosario

BRAF: isoforma de la proteína RAF que media la proliferación celular por medio de RAS y MAPK a través de la fosforilación.

Integrasa: enzima necesaria para integrar el ADN viral al del material genético del huésped.

LINE-1: retroelemento de tipo retrotransposón con capacidad de movilizarse dentro del genoma y actividad transcriptasa reversa.

LTR: las repeticiones largas terminales son secuencias de ADN no codificante que flanquean los genes retrovirales. Tienen una acción inductora sobre la expresión de los genes retrovirales, cuando se encuentran hipometiladas.

MART-1: del inglés *melanoma antigen recognized by T-cells*, es una proteína transmembrana de 18 kD que permite identificar melanocitos normales y lesiones cutáneas de la estirpe melanocítica como nevos celulares o melanoma.

MEK/ERK: la proteína cinasa MEK es activada por BRAF por fosforilación. Esta cinasa activa fosforila a ERK, lo que resulta en la activación de factores de transcripción específicos.

MYC: el gen MYC es un protooncogén que codifica para un factor de transcripción nuclear llamado c-myc. La sobreexpresión de c-myc se relaciona con proliferación tumoral.

PLZF: factor de represión transcripcional involucrado en el control del ciclo celular. Su acción está mediada a través de la inhibición de la proteína c-myc.

Provirus: ADN viral integrado al genoma del huésped con capacidad de sintetizar nuevas partículas virales o viriones.

p16INK4a: proteína de 16 kD que inhibe a las cinasas dependientes de ciclinas encargadas de fosforilar a la proteína del retinoblastoma.

Rb: la proteína del retinoblastoma actúa como punto de restricción entre G1 y S del ciclo celular. Cuando las CDK fosforilan a Rb, se libera esta restricción y se lleva a cabo la replicación celular.

Retrotransposones: retroelementos con LTR que presentan secuencias de ADN de genoma viral pero carecen de gen env, por lo que no son capaces de producir viriones.

SINE: retroelemento de tipo retrotransposón con capacidad de movilizarse dentro del genoma y actividad transcriptasa reversa.

Transcriptasa reversa: enzima retroviral capaz de convertir el ARN viral en ADN.

Viriones: partículas virales con capacidad infectiva sintetizadas a partir de la maquinaria celular del huésped.

Bibliografía

- Jordan I.K., Mc. Donald J.F. A biologically active family of human endogenous retroviruses evolved from an ancient inactive lineage, *Genome Letters*, 2002, 1: 1-5.
- Serafino A., Balestrieri E., Pierimarchi P., Matteucci C. *et ál.* The activation of human endogenous retrovirus K (HERV-K) is implicated in melanoma cell malignant transformation, *Exp. Cell. Res.*, 2009, 315: 849-862.
- Serafino A., Balestrini E., Pierimarchi P., Matteucci C. *et ál.* Activation of human endogenous retrovirus K and production of infectious viral like particles in human melanoma cells, *Melanoma Research*, 2006, 16: S84.
- Rebora A. Human endogenous retroviruses and their possible impact on dermatology, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2005, 52: e11-19.
- Khodosevich K., Lebedev Y., Sverdlov E. Endogenous retroviruses and human evolution, *Comp. Funct. Genom.*, 2002, 3: 494-498.
- Villarreal L. Can Viruses make us human?, *Proceedings of American Philosophical Society*, 2004, 148: 296-323.
- Al Dossary R.A. Activation of human endogenous retrovirus K and cellular modifications in human melanoma cell lines: gene expression analysis (Tesis de Doctorado – Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"), 2009. Disponible en: <http://art.torvergata.it/bitstream/2108/1389/1/PhD%20THESIS%20REEM.pdf>. Consulta 27 de octubre de 2010.
- Gifford R., Tristem M. The Evolution, distribution and diversity of endogenous retroviruses, *Virus Genes*, 2003, 26: 291-315.
- Stengel S., Fiebig U., Kurth R., Denner J. Regulation of human endogenous retrovirus-K expression in melanomas by CpG methylation, *Genes Chromosomes Cancer*, 2010, 49: 401-411.
- Hirschl S., Schanab O., Seppele H., Waltenberg A. *et ál.* Sequence variability of retroviral particles derived from human melanoma cells Melanoma-associated retrovirus, *Virus Res.*, 2007, 123: 211-215.
- Ruggieri A., Maldener E., Sauter M., Mueller-Lantzsch N. *et ál.* Human endogenous retrovirus HERV-K (HML-2) encodes a stable signal peptide with biological properties distinct from Rec. *Retrovirology*, 2009, 6: 17.
- Büscher K., Trefzer U., Hofmann M., Sterry W. *et ál.* Expression of human endogenous retrovirus K in melanomas and melanoma cell lines, *Cancer Res.*, 2005, 65: 4172-4180.
- Schiavetti F., Thonnard J., Colau D., Boon T. *et ál.* A human endogenous retroviral sequence encoding an antigen recognized on melanoma by cytolytic T lymphocytes, *Cancer Res.*, 2002, 62: 5510-5516.
- Okahara G., Matsubara S., Oda T., Sugimoto J. *et ál.* Expression analyses of human endogenous retroviruses (HERVs) tissue-specific and developmental stage-dependent expression of HERVs, *Genomics*, 2004, 84: 982-990.
- Krone B., Grange J.M. Melanoma, Darwinian medicine and the inner world, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 2010, 136: 1787-1794.
- Contreras-Galindo R., Kaplan M., Leissner P., Thibault V. *et ál.* Human endogenous retrovirus K (HML-2) elements in the plasma of people with lymphoma and breast cancer. *J. Virol.*, 2008, 82: 9329-9336.
- Sugimoto J., Matsuura N., Kinjo Y., Takasu N. *et ál.* Transcriptionally active HERV-K genes identification, isolation, and chromosomal mapping. *Genomics*, 2001, 72: 137-44.
- Reiche J., Pauli G., Ellerbrok H. Differential expression of human endogenous retrovirus K transcripts in primary human melanocytes and melanoma cell lines after UV irradiation, *Melanoma Res.*, 2010, 20: 435-440.
- Hohenadl C., Germaier H., Walchner M., Hagenhofer M. *et ál.* Transcriptional activation of endogenous retroviral sequences in human epidermal keratinocytes by UVB irradiation, *J. Invest. Dermatol.*, 1999, 113: 587-594.
- Contreras-Galindo R., López P., Vélez R., Yamamura Y. HIV-1 Infection increases the expression of human endogenous retroviruses type K (HERV-K) *in vitro.*, *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 2007, 23: 116-122.
- Lanoy E., Dores G., Madeleine M., Toro J. *et ál.* Epidemiology of non-keratinocytic skin cancers among persons with acquired immunodeficiency syndrome in the U.S., *AIDS*, 2009, 23: 385-393.
- Rodríguez L.K., Klencke B.J., Vin-Christian K., Berger T.G. *et ál.* Altered clinical course of malignant melanoma in HIV-positive patients, *Arch. Dermatol.*, 2002, 138: 765-770.
- Li Z., Sheng T., Wan X., Liu T. *et ál.* Expression of HERV-K correlates with status of MEK-ERK and p16INK4A-CDK4 pathways in melanoma cells, *Cancer Invest.*, 2010, 28: 1031-1037.
- Muster T., Waltenberger A., Grassauer A., Hirschl S. *et ál.* An endogenous retrovirus derived from human melanoma cells, *Cancer Res.*, 2003, 63: 8735-8741.
- Fecher L., Cummings S., Keefe M., Alani R. Toward a Molecular classification of melanoma, *J. Clin. Oncol.*, 2007, 25: 1606-1620.
- Denne M., Sauter M., Armbruester V., Licht J. *et ál.* Physical and functional interactions of human endogenous retrovirus proteins Np9 and rec with the promyelocytic leukemia zinc finger protein, *J. Virol.*, 2007, 81: 5607-5616.
- Singh S., Kaye S., Gore M.E., McClure M.O. *et ál.* The role of human endogenous retroviruses in melanoma, *Br. J. Dermatol.*, 2009, 161: 1225-1231.
- Büscher K., Hahn S., Hofmann M., Trefzer U. *et ál.* Expression of the human endogenous retrovirus-K transmembrane envelope, Rec and Np9 proteins in melanomas and melanoma cell lines, *Melanoma Res.*, 2006, 16: 223-234.

29. Mangeney M., De Parseval N., Thomas G., Heidmann T. *et ál.* The full-length envelope of an HERV-H human endogenous retrovirus has immunosuppressive properties, *J. Gen. Virol.*, 2001, 82: 2515-2518.

30. Mangeney M., Heidmann T. Tumor cells expressing a retroviral envelope escape immune rejection *in vivo*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, 95: 14.920-14.925.

31. Mangeney M., Pothlichet J., Renard M., Ducos B. *et ál.* Endogenous retrovirus expression is required for murine melanoma tumor growth *in vivo*, *Cancer Res.*, 2005, 65: 2588-2591.

32. Balestrini E., Matteucci C., Sorrentino R., Dossary R.A. *et ál.* Activation of human endogenous retrovirus K (HERV-K) and cellular modifications in human melanoma cell line transcriptional profiling analysis, *Retrovirology*, 2009, 6: 4.

33. Oricchio E., Sciamanna I., Beraldi R., Tolstonog G.V. *et ál.* Distinct roles for LINE-1 and HERV-K retroelements in cell proliferation, differentiation and tumor progression, *Oncogene*, 2007, 26: 4226-4233.

34. Mastrangelo G., Krone B., Fadda E., Buja A. *et ál.* Does yellow fever 17D vaccine protect against melanoma?, *Vaccine*, 2009, 27: 588-591.

35. Grange J.M., Krone B., Kölmel, Mastrangelo G. *et ál.* Can prior vaccinations against certain infections confer protection against developing melanoma, *Med. J. Aust.*, 2009, 191: 478-479.

36. Hahn S., Ugurel S., Hanschmann K.M., Strobel H. *et ál.* Serological response to human endogenous retrovirus K in melanoma patients correlates with survival probability, *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 2008, 24: 717-723.

37. Melanoma of the Skin Staging. American Joint Committee of Cancer. 7th Edition. Disponible en: <http://www.cancerstaging.org/staging/posters/melanoma12x15.pdf>. Consulta 3 de noviembre de 2010.

38. Humer J., Waltenberger A., Grassauer A., Kurz M. *et ál.* Identification of a Melanoma marker derived from melanoma-associated endogenous retroviruses, *Cancer Res.*, 2006, 66: 1658-1663.

DERMATÓLOGOS JÓVENES

* CASO CLÍNICO Elección múltiple : placas anulares en MMII *

Eliana Kos, Victoria Rodríguez Estoup y Marisa Seewald

Paciente de sexo masculino de 3 años de edad sin antecedentes patológicos de relevancia, que consultó por lesiones en miembros inferiores de 1 mes de evolución, asintomáticas. Al examen físico presentó placas anulares, con centro color piel normal y bordes sobreelevados eritematosos, de 1,5 cm aproximadamente, localizadas en glúteo y cara anterior de muslo y pierna izquierda.



Foto 1.

La solución, en la pág. 105

1. Con la clínica referida anteriormente, ¿cuál sería su diagnóstico?

- a. Eccema anular.
- b. Dermatitis por contacto.
- c. Granuloma anular de la infancia.
- d. Tiña corporis.
- e. Liquen anular.

2. Respecto del caso anteriormente descrito, usted considera que:

- a. Para llegar al diagnóstico basta con la clínica, y el estudio histopatológico sólo es necesario en los casos atípicos.
- b. Siempre es necesario el estudio del paciente con laboratorio completo y serologías para descartar patologías asociadas.
- c. Para confirmar la clínica pediría el estudio micológico directo y cultivo de la lesión.
- d. Se llega al diagnóstico con 3 o 4 de los criterios mayores y 3 de los 23 criterios menores según el consenso de la SAD
- e. En caso de recidiva se recomienda realizar el test del parche.

3. ¿Qué opción/es considera como verdadera/s?

- a. Es una dermatosis inflamatoria, idiopática y recurrente.
- b. Es más frecuente en el sexo masculino y durante la infancia.
- c. Se consideran como factores desencadenantes las picaduras de insectos, traumatismos, vacunas e infecciones.
- d. La forma clínica más frecuente es la variedad localizada y corresponde al 75-80% de los casos.
- e. a, c y d son correctas.

4. ¿Qué tratamiento instaura en el paciente?

- a. Control evolutivo debido a que es una entidad benigna y autorresolutiva.
- b. Corticoides tópicos de acuerdo con la clínica.
- c. Corticoides tópicos de alta potencia en todos los casos.
- d. Antimicóticos.
- e. a y b son correctas.

Cuestionario de autoevaluación

1. Los retroelementos con LTR y con gen env son conocidos como:

- a. SINE
- b. LINE
- c. Retrotransposones
- d. Retrovirus

2. Los retrovirus se caracterizan por:

- a. Sintetizar ARN a partir de ADN a través de la enzima integrasa
- b. Sintetizar ARN a partir de ADN a través de la enzima transcriptasa reversa
- c. Sintetizar ADN a partir de ARN a través de la enzima integrasa
- d. Sintetizar ADN a partir de ARN a través de la enzima transcriptasa reversa

3. ¿Qué elemento viral está implicado en la síntesis de la enzima transcriptasa reversa?:

- a. Gen pol
- b. Gen env
- c. Gen gag
- d. Región U5

4. Los HERV están implicados en:

- a. Funciones fisiológicas
- b. Patologías autoinmunes
- c. Patologías tumorales
- d. Todas son correctas

5. ¿Cuál de los siguientes factores reprime la expresión de HERV?:

- a. Hipermetilación
- b. Rayos UVC
- c. HIV
- d. LINE-1

6. ¿Cuál de las siguientes proteínas retrovirales inhibe a la enzima glutatión peroxidasa?:

- a. Proteína pol
- b. Proteína gag
- c. Proteína env
- d. Proteína Np9

7. Las proteínas Np9 y rec inhiben la vía:

- a. Retinoblastoma
- b. MYC
- c. RBP
- d. p16INK4

8. La expectativa de vida promedio de pacientes con anticuerpos anti-HERV es de:

- a. 20 meses
- b. 40 meses
- c. 60 meses
- d. 80 meses

9. La inmunosupresión provocada por la proteína env se asocia a:

- a. Aumento de IL-10
- b. Disminución de IL-1
- c. Disminución de TNF alfa
- d. Aumento de IL-3

10. Los anticuerpos contra las proteínas HERV se encuentran en:

- a. Pacientes sanos
- b. Pacientes con nevos displásicos
- c. Pacientes con hepatitis C
- d. Pacientes con melanoma maligno

Respuestas correctas vol. XIX - N° 1 2013

1. d | 2. a | 3. a | 4. c | 5. d | 6. b | 7. d | 8. d | 9. c | 10. d