

EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

MARÍA DEL PILAR ARANGO A. *

El interés por el virus del papiloma humano (VPH), surgió para el campo de la ginecología desde muchos siglos atrás por ser estos virus, los causantes de las verrugas genitales y cutáneas.

Los condilomas acuminados han sido documentados desde la época de Hipócrates y las verrugas cutáneas fueron reportadas desde el primer siglo a.c. Solo hasta el siglo XVIII se vino a descubrir la naturaleza de las verrugas. En 1891 Payne reconoció que las verrugas cutáneas se podían transmitir. En 1901 Heidingsfeld describió la transmisión de los condilomas acuminados a través del contacto sexual(3). En 1907 Ciuffo estableció la etiología viral de las verrugas humanas. El primer virus papiloma fue aislado por R. Shope en conejos en 1933(4) En 1949, Strauss y col. aislaron el agente responsable de las verrugas, el virus del papiloma humano y desde este tiempo ha sido ampliamente reconocido como un patógeno humano(3).

Por muchos años el perfil epidemiológico de las mujeres con cáncer cervical ha sido reconocido como parte de un proceso de transmisión sexual y varios gérmes se han implicado como la Chlamidia Trachomatis, el virus del Herpes Simple 2, el Treponema Pallidum y la Neisseria Gonorræe sin establecerse una asociación de causa a efecto clara. Hacia los años 1956 Koss y Durfee encontraron unos cambios celulares en las citologías que denominaron coiloscitos. Luego Meissels fue quien encontró asocio entre coiloscitos y VPH y posteriormente Zur Hausen en los años ochenta fue el primero en sugerir un asocio entre VPH y cáncer cervical. El desarrollo de tecnología que permitió detectar la presencia de ADN del

papiloma virus desde la década de los ochentas, hizo posible establecer un rol etiológico definitivo del VPH en el cáncer cervical. No se puede considerar el virus como un único factor(6).

La infección por el virus del papiloma humano puede asociarse a lesiones benignas y malignas. Las lesiones benignas incluyen verrugas comunes(verrugas vulgares), verrugas plantares, verrugas genitales (condilomas acuminados), lesiones de la boca, nariz y laringe, papilomatosis conjuntival y neoplasia intraepitelial cervical. El virus del papiloma humano también puede asociarse a epidermodisplasia verruciforme que es una enfermedad en que las pacientes pueden desarrollar cáncer de piel, en áreas de lesión por el virus, luego de exposición a la luz. Las lesiones malignas, asociadas al virus, incluyen cánceres de células escamosas de la cavidad oral y respiratoria, del área anogenital y cáncer de cervix uterino.(3)

El virus del papiloma humano es del género Papillomavirus que en conjunto con el género Polyomavirus constituyen la familia Papovaviridae. El tamaño y la organización de los genomas de los dos géneros son diferentes y es probable que en el futuro se reconozcan como familias separadas. Los virus del papiloma están ampliamente distribuidos en la naturaleza e infectan una gran variedad de especies. En general los virus del papiloma de animales son específicos de especie y tienen predilección por epitelios en sitios anatómicos determinados. Se relacionan con diferentes lesiones neoplásicas o hiperplásicas.

El virus del papiloma humano (VPH), es un virus pequeño de 55nm de diámetro, con ADN de doble cadena, no envuelto, de cápsula icosaédrica formada por 72 capsómeras. El genoma se compone de un ADN de doble hebra circular constituida por casi 8000 bp. La

* Docente Facultad de Medicina
Coordinadora Gineco-obstetricia

información genética se localiza sólo en una hebra(1). El genoma contiene regiones tardía(L), temprana(E) y no codificante(NC). La región L(casi 40% del genoma) codifica dos proteínas de la cápside, L1 mayor y L2 menor. La primera constituye más del 95% de ella, con un peso molecular de 57kD, y se conserva en gran parte en diferentes tipos de VPH. L2 constituye menos de 5% de la cápside, su peso molecular es de 70kD y porciones de ella a saber 210 aminoácidos a partir del extremo N, y 30 desde el extremo C, también se conservan mucho. La región E (45% del genoma) codifica hasta 8 proteínas; sus cuadros de lectura abierta se superponen mucho. La región NC(también llamada reguladora de corriente ascendente o región de control larga) contiene secuencias reguladoras y el origen de la replicación del ADN.

Los genes E se denominan tempranos de E1 a E8, pero sólo E1, E2, E4, E6 y E7 se encuentran en todos los VPH estudiados a la fecha. Las proteínas E1 y E2 participan en los pasos tempranos de la replicación viral, los cuadros de lectura abierta de E2 codifican proteínas que actúan como reguladoras de la transcripción viral. La proteína E4 se expresa en etapa tardía del ciclo de crecimiento del virus y al parecer participa en su maduración. Así su asignación dentro de los productos tempranos de genes es incorrecta, a pesar de su presencia en la región E. Los genes E5 independientemente pueden causar transformación tumorigénica in vitro, generalmente secundaria a modificación de factores de crecimiento. Los cuadros de lectura E6 y E7 del VPH codifican las oncoproteínas virales, indispensables para la transformación celular y la conservación de dicho estado, y son las únicas proteínas del VPH constitutivamente expresadas en las células transformadas. La regulación ascendente de E6 y E7 es una característica constante del cáncer asociado a VPH(1).

De acuerdo al tiempo en que los genes virales se expresan, son designados como tempranos o tardíos. Los genes tempranos (E1,

E2,E4,E5,E6,E7) son regulatorios no estructurales y están relacionados con el control de la replicación del ADN viral y la expresión genética del virus.

Los genes tardíos L1 y L2 se expresan en las fases finales de la infección y codifican proteínas estructurales relacionadas con el ensamblaje de las partículas virales (proteínas de la cápside). La transcripción de estos genes parece estar mediada por reguladores celulares de la transcripción, producidos sólo cuando la célula escamosa se diferencia (célula intermedia y superficial), lo que explica su baja concentración en LEI de alto grado o carcinomas invasivos(4).

El virus del papiloma humano no se ha logrado cultivar ni existe un modelo animal pues son muy específicos. El conocimiento que se tiene de ellos no es por técnicas virológicas usuales sino por técnicas de biología molecular. La secuencia genómica de muchos tipos se conoce completamente, sin embargo, poco se conoce del ciclo de vida del virus(2).

Existen diversos tipos llamados genotipos porque su clasificación se basa en las secuencias de nucleótidos del genoma. Dichas secuencias de los genes L1, E6 y E7 de cualquier tipo distintivo deben tener menos del 90% de identidad con otro tipo. Los nuevos virus aislados con una homología entre 90 y 98% con un tipo ya conocido se consideran subtipos. Cuando se aísla un nuevo virus, con más de 98% de homología, se considera variante del tipo relacionado. Se han identificado más de 100 genotipos de VPH hasta la fecha. Con base en su tropismo se dividen en mucosos y cutáneos, una división que no es absoluta; por ejemplo el tipo VPH 16 que es el más importante de las mucosas ha coexistido con cáncer de la piel(1).

Hay más de 30 tipos mucosos que pueden dividirse en de bajo riesgo y de alto riesgo. Esta designación está basada en la frecuencia de detección de los tipos en lesiones malignas. La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la

Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer(IARC) clasificaron la infección por VPH como tipos humanos carcinógenos (16 y 18), probablemente carcinógenos (31 y 33) y posiblemente carcinógenos (otros tipos HPV excepto 6 y 11). Con base en la evidencia de los pasados años se han encontrado otros tipos de riesgo 35,39,45,51,52,56,58,59 y 68. El resto de tipos genitales 6 y 11 y 42 a 44 son considerados de bajo riesgo o ningún riesgo oncogénico.

Se cree que el virus entra al organismo a través de pequeños cortes o abrasiones de la piel o las mucosas. El virus debe llegar a la capa basal del epitelio o a células de metaplasia escamosa inmadura. Dependiendo de una variedad de factores, pobremente entendidos, la infección puede permanecer latente o volverse productiva. La infección latente se define como el mantenimiento de una infección viral sin la producción de virus infeccioso, en la que el ADN viral permanece en el núcleo como una molécula libre, circular llamada episoma. En general los efectos citopáticos del virus no están presentes en estas células. En la infección productiva la replicación del ADN viral ocurre de manera independiente al ADN cromosomal, lo cual produce grandes cantidades de material genético del virus y lleva a la producción de viriones. Este proceso ocurre especialmente en las células superficiales, estimulado por los factores transcripcionales específicos de diferenciación celular y en relación con la maduración epitelial y a su vez con la producción de queratina y otras proteínas de envoltura como la involucrina, terminando con la producción de proteínas de la cápside y el ensamble de nuevas partículas virales. Estas células muestran los efectos citopáticos característicos de la infección por VPH y pueden ser detectadas citológica o histológicamente y el ADN puede presentarse en forma episomal o integrada. Estos efectos aparecen aproximadamente tres meses luego de la infección genital con el virus, con un período de incubación de 3 semanas a 8 meses, aunque puede prolongarse por años. El inicio de la replicación viral puede ob-

servarse en el estrato basal del epitelio, en donde sólo se expresan los genes de la región temprana, pero la producción de partículas virales completas ocurre sólo en el estrato superficial, cuando la célula deja de dividirse y pasa a la diferenciación terminal, lo que implica una conexión entre la diferenciación celular y la conexión genómica viral(4).

Se considera que la integración del ADN viral al genoma celular es de extraordinaria importancia para el desarrollo de células tumorales. Suele haber integración en la región E1/E2 del genoma. La división del gen E2 produce su inactivación. La pérdida de la función E2 permite el refuerzo de los productos E6 y E7, que lleva a la inactivación de las proteínas celulares p53(factor regulador importante en la proliferación celular) y pRb y algunos sucesos posteriores (se estimula la producción de la maquinaria replicativa de la célula en ausencia de una progresión normal de G1 a S del ciclo celular) . Sin embargo, la integración del ADN viral no siempre es condición previa para la aparición del cáncer cervicouterino. En primer lugar, la integración se encontró no sólo en cáncer cervicouterino sino también en lesiones de neoplasia intraepitelial cervical III. En segundo lugar un porcentaje significativo de las biopsias de cáncer cervical se ha encontrado ADN episómico viral. Debido a la falla de los mecanismos de control celular producidos por la actividad de E6 y E7 no se impide el crecimiento celular, ni se repara el daño del ADN. Tanto la desestabilización genética inducida por E6 y E7 como la actividad de carcinógenos externos participan en el avance del cáncer. Las células transformadas pierden la capacidad de expresar proteínas de la cápside del virión y por tanto no son permisivas para la producción del virus(1).

Todo lo anterior va a influir finalmente en la evolución de la infección al inmortalizar las células epiteliales que les permite adquirir una acumulación gradual de cambios celulares específicos, requeridos para la génesis del tumor y que van a reflejar el largo período de tiempo que se describe entre el inicio de la infec-

ción y la aparición de lesiones invasivas del cervix. Se ha encontrado que E6 y E7 son activamente transcritos en el cáncer cervical, lo que sugiere que se requiere la expresión permanente, y no regulada, de estos genes para mantener el fenotipo transformado. In vitro se ha observado que al inhibir las funciones de E6/E7 las células transformadas vuelven a la normalidad(4).

Especialmente las proteínas E6 y E7 trabajan aparentemente en gran coordinación, potenciando sus respectivas funciones y debido a que son constantes y necesarias en el mantenimiento del fenotipo maligno, se constituyen en el blanco más importante de las futuras estrategias terapéuticas basadas en vacunas(6).

El Doctor Thomas R. Broker en las clínicas de Ginecología y Obstetricia, vol 2 del año 87, estableció unos puntos como preocupaciones futuras:

1. No se dispone de vacuna contra la infección por VPH ni de inmunoterapia contra lesiones establecidas. El único medio eficaz para reducir al mínimo el peligro de transmisión es la contracepción por barrera.
2. No hay medicamento alguno o protocolo antiviral específico, solo una destrucción tisular general, como la que se obtiene con podofilinos, supresión quirúrgica o láser, o métodos de extirpación.
3. La selección citológica estándar(frotis papanicolao), aunque muy eficaz si se efectúa con intervalos regulares(anuales) para personas sexualmente activas, no es tan preciso como debiera, y da un número importante de falsos negativos para descubrir la infección viral, en comparación con los resultados de la tecnología complicada de sondas moleculares.
4. Sólo un subgrupo de las personas con infecciones críticas o de grado bajo(incluso por virus potencialmente agresivos) experimenta lesiones progresivas, lo cual demuestra que otros factores causales intervienen en el

desarrollo de carcinomas. Los metabolitos del tabaco en moco cervical se hallan entre otros agentes, y explican el aumento del peligro al doble o al cuádruple de progresión maligna en mujeres que fuman. Herpes virus y otros agentes infecciosos también pueden ser cofactores. Aclarar la naturaleza de otros cocarcinógenos necesitará análisis epidemiológicos moleculares adicionales, cuidadosamente controlados, en grupos de estudio muy diversos y muy numerosos.

El diagnóstico del VPH se basa en la aplicación de estrategias de tamizaje como la citología cervicovaginal y más recientemente la aplicación de las técnicas de capa líquida (Thinprep) que ha logrado mejorar la sensibilidad y especificidad de la prueba.

La detección del ADN viral ha permitido establecer la relación causal entre VPH y cáncer de cervix y ha sentado las bases para definir procedimientos en las áreas de diagnóstico y prevención (vacunas). Se usan para control postoperatorio de mujeres conizadas con lesiones de alto grado para seguimiento, en asociación con citología cervicovaginal para efecto de tamizaje y en estudio de pacientes con citologías cervicovaginales dudosas con por ejemplo reporte de ASC-US.

Las pruebas de detección de ADN de elección actualmente son la reacción en cadena de polimerasa tipo específica o TS-PCR y la captura híbrida de segunda generación o HC II. Esta última se puede realizar sobre el material del Thinprep, lo que facilita el estudio en mujeres con los mencionados cambios de ASC-US.

La detección de ADN no se recomienda en los casos de citologías informadas como de bajo y de alto grado dada la alta prevalencia de VPH de alto riesgo encontradas en estos grupos.

El uso indiscriminado del test de detección de ADN puede conducir a sobrediagnóstico, sobretratamiento, sobre costos y generación de angustia innecesaria en muchas pacientes.

La combinación de una citología negativa y un test negativo para detección ADN VPH de alto grado confiere un alto valor predictivo negativo para cualquier LEI lo que puede ser benéfico en muchos casos, además considerando que la mitad del tiempo para el desarrollo de cáncer invasivo es de 12 a 13 años, se podría postponer el nuevo tamizaje a los 5 años.

La colposcopia fue el método introducido por Hinselman en 1925 en Alemania, utiliza un microscopio estereoscópico para ver luego de aplicar ácido acético y lugol cambios en el cuello uterino que pueden delatar una lesión neoplásica.

No hay una terapia definitiva disponible para el manejo del virus del papiloma humano. Hasta el momento se han usado la ablación de tejidos, la quimioterapia y la inmunomodulación. Se está trabajando en el campo de la prevención y hay, hoy por hoy, algunas vacunas candidatas que están en investigación.

Las vacunas profilácticas usando partículas similares a virus (VLP de Virus like Particles) productos genétidos de VPH L1, L2 o L1 L2 (cápside viral) que se producen por técnicas de ingeniería y que dan por resultado proteínas que se autoensamblan en pseudoviriones antigénicamente iguales a los originales pero a diferencia de ellos no contiene información del genoma viral ni tiene la capacidad de replicación. Ya se han realizado algunos experimentos con la vacuna VLPs-VPH-16.

Las vacunas terapéuticas que buscan la respuesta de la inmunidad celular y la regresión de un daño tisular ya inducido en algunos casos. El objetivo es destruir proteínas tempranas del VPH, que inician el proceso de integración (E2-E6-E7) o que lo perpetúan E6 E7 y están dirigidas a pacientes ya infectados y en riesgo de desarrollar cáncer(6).

Bibliografía

1. Kaufman RH, Adam E, Vonka V. Infección por Virus del Papiloma Humano y Carcinoma Cervicouterino. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas. 2/2000. McGraw-Hill Interamericana. Págs 339-353.
2. Agudelo A, Montoya JG. Papilomavirus genital. Infecciones propias de la mujer. Impresora Feriva S. A. Cali Colombia. 2001. Págs.93-104.
3. Brentjens M, Yeung-Yue K, Lee P, Tryring S. Human Papillomavirus: a review. Dermatologic Clinics. Universidad de Texas. Vol 20. No.2 April 2002.
4. Herrera HH, Restrepo de Stiefken P. El Virus del Papiloma Humano y su Relación con la Neoplasia Cervical Humana. Revisión de Tema. Departamento de Patología. Pontificia Universidad Javeriana.
5. Reid R. Clínicas de Ginecología y Obstetricia y temas actuales. Papilomavirus Humanos. 2/1987. McGraw-Hill Interamericana.
6. Cifuentes R, Lomanto A. Texto de obstetricia y Ginecología. Sociedad Colombiana de Obstetricia y Ginecología. Primera Edición. Capítulo 98. Papiloma Virus Genital. Págs.487-494.
7. Lörincz A. Reid R. Clínicas de Ginecología y Obstetricia. Temas Actuales. Virus del Papiloma Humano. Parte I. 3-1996. McGraw-Hill Interamericana.
8. Lörincz A. Reid R. Clínicas de Ginecología y Obstetricia. Temas Actuales. Virus del Papiloma Humano. Parte II. -1996. McGraw-Hill Interamericana.
9. Unger E. Duarte-Franco E. Obstetrics and Gynecology Clinics. Human Papillomaviruses. Into The New Millenium. Vol 28. No.4 December 2001. Center for Disease Control y Prevention Atlanta.
10. Galloway DA. Papillomavirus Vaccines in Clinical Trials. The Lancet Infectious Diseases. Vol 3. No.8 Agost 2003. Fred Hutchinson Cáncer Research Center
11. Ault Fa. Human papillomavirus infections: diagnosis, treatment, and hope for a vacune. Obstetrics an Gynecology Clinics. Vol 30. No December 2003. Universidad de Iowa.