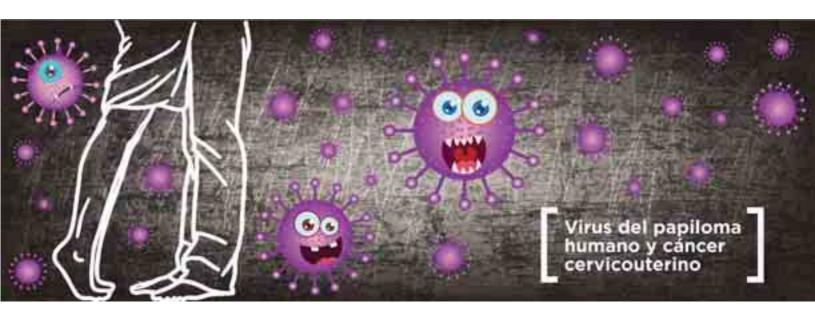
Revista Médica

del Instituto Mexicano del Seguro Social



 volumen 53
 suplemento 2
 2015
 ISSN 0443-5117



Aportaciones originales

Detección de secuencias de semillas de microRNAs celulares dentro del genoma de los virus del papiloma humano David Pineda-Gómez et al.

Temas de actualidad Panorama epidemiológico del cáncer cervicouterino

Dulce M. Hernández-Hernández et al.

Temas de actualidad

Cáncer cervicouterino y virus del papiloma humano. Una mirada desde el enfoque médico familiar

Juan José Flores-Pulido *et al*.

Temas de actualidad El papel de los genes del desarrollo tipo HOX en el cáncer cervicouterino

Ricardo López-Romero et al.

Temas de actualidad Alteraciones epigenéticas en la progresión del cáncer cervicouterino

_ _ _ _ _ _ _ _ _ _

Magdalena Ríos-Romero et al.



vol. 53 suplemento 2

DIRECTOR GENERAL

José Antonio González Anaya

DIRECTOR DE PRESTACIONES MÉDICAS

Javier Dávila Torres

JEFE DE LA UNIDAD DE EDUCACIÓN. INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE

Germán Enrique Fajardo Dolci

COORDINADOR DE EDUCACIÓN EN

SALUD Salvador Casares Queralt

JEFA DE LA DIVISIÓN DE INNOVACIÓN

Norma Magdalena Palacios Jiménez

EDITORES EMÉRITOS

Francisco Olvera Esnaurrizar Juan Manuel Sauceda García

JEFE DE EDITORES

Manuel Ramiro H.

EDITORES ASOCIADOS

Arturo Fajardo Gutiérrez María Gabriela Liceaga Craviotto Laura del Pilar Torres Arreola Olga Lidia Vera Lastra

CONSEJEROS EMÉRITOS

Silvestre Frenk Freund Jesús Kumate Rodríguez Alberto Lifshitz

CONSEJO EDITORIAL Héctor G. Aguirre Gas

Petróleos Mexicanos César Athié Gutiérrez Secretaría de Salud Víctor Hugo Borja Aburto Instituto Mexicano del Seguro Social

José Halabe Cherem Academia Nacional de Medicina

Carlos Lavalle Montalvo

Universidad Nacional Autónoma de México

Abraham Majluf Cruz Instituto Mexicano del Seguro Social Marco Antonio Martínez Ríos Instituto Nacional de Cardiología Guillermo J. Ruiz Argüelles

Academia Nacional de Medicina Arturo Zárate Treviño

Instituto Mexicano del Seguro Social

COMITÉ EDITORIAL INTERNACIONAL

Paul Z. Zimmet Colombia Hugo Castaño A. EE.UU. Jaime Davison Horacio Jinich Brook Erlo Roth Horacio Toledo Pereyra Finlandia Jaakko Tuomilehto Inglaterra

Graham R. V. Hughes Marruecos

Carlos Campillo Artero

Blanca Stéffano de Perdomo

COMITÉ EDITORIAL NACIONAL

Octavio Amancio Chassin Secretaría de Salud Roberto Arenas Guzmán Secretaría de Salud

Lilia Patricia Bustamante Montes Universidad Autónoma del Estado de México

Alfonso Martín Cueto Manzano Instituto Mexicano del Seguro Social

Adolfo Chávez Negrete Instituto Mexicano del Seguro Social Juan Carlos de la Fuente Zuno Instituto Mexicano del Seguro Social María del Carmen García Peña

Instituto Mexicano del Seguro Social Gerardo Guinto Balanzar Instituto Mexicano del Seguro Social

Oscar Arturo Martínez Rodríguez Instituto Mexicano del Seguro Social Haiko Nellen Hummel

Colegio Mexicano de Medicina Interna Alejandro Reyes Fuentes Academia Mexicana de Cirugía

Rafael Rodríguez Cabrera Instituto Mexicano del Seguro Social Ana Carolina Sepúlveda Vildósola Instituto Mexicano del Seguro Social

Carlos Viesca Treviño Academia Mexicana de Historia de la Medicina

Miguel Ángel Villasis Keever Instituto Mexicano del Seguro Social Arturo Viniegra Osorio

Instituto Mexicano del Seguro Social Niels Wacher Rodarte

Instituto Mexicano del Seguro Social Lydia Estela Zerón Gutiérrez Instituto Mexicano del Seguro Social VERSIÓN ELECTRÓNICA

Gabriela Ramírez Parra

CUIDADO DE LA EDICIÓN Iván Álvarez Hernández Omar Vivas Medrano

DISEÑO GRÁFICO

Mylene Araiza Márquez Tannia Y. Juárez Rivera

BIBLIOTECÓLOGOS

David J. Espinosa Almaguer Ana María López Jasso Alicia Zavala Delgadillo

ASISTENTE EDITORIAL

Ivón Luna Robles

REVISTA MÉDICA DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL es una publicación oficial de la Dirección de Prestaciones Médicas. Publicación bimestral editada por la Coordinación de Educación en Salud. Oficinas Administrativas: Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Deleg. Cuauhtémoc, 06725 D. F. México. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social está incluida en los índices MEDLINE, ARTEMISA, Scopus, PERIÓDICA, Imbiomed, ME-DIGRAPHIC, MedicLatina, Europe PubMed Central, EMBASE. Tiraje: 20 000 ejemplares en couché mate de 100 g, más sobrantes para reposición. Versión electrónica disponible a partir del 1 de septiembre de 2015. Número de Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo de Título: 04-2009-012912585200-102, otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Número de Certificado de Licitud de Título: 2000, Número de Certificado de Licitud de Contenido: 1244, D.R. Composición tipográfica en Arial, Gotham, Times New Roman. Impresa en México.

CORRESPONDENCIA DE 2ª CLASE, REG. D.G.C. 015-015-0883 CARACTERÍSTICA: 229441116

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015;53 Supl 2:S113-224 Los conceptos publicados son responsabilidad exclusiva de sus autores Teléfono y fax: (55) 5761 2325 Correo electrónico: revista.medica@imss.gob.mx

En este número In this issue



Las imágenes

En portada: VPH, ilustración, 2015 En artículo destacado: Sin nombre, ilustración, 2015

Por Tannia Yadira Juárez Rivera

Editoriales

Editorials

116

Red de Investigación en Virus del Papiloma Humano

Network Research on Human Papil-Iomavirus

Eduardo Almeida-Gutiérrez, Ramón Paniagua, María Elena Yuriko Furuya

118

El virus de papiloma humano y el cáncer cervicouterino en México: una lucha continua

Human papillomavirus and cervical cancer in México: a constant struggle Kirvis Torres-Poveda, Vicente Madrid-Marina

Aportaciones originales **Original contributions**

122

Prevalencia de genotipos de VPH en México v en el mundo detectados mediante Linear Array

HPV genotypes prevalence in México and worldwide detected by Linear Arrav

María G. Flores-Miramontes,

Luis A. Torres-Reyes,

Adriana Aguilar-Lemarroy,

Verónica Vallejo-Ruíz,

Patricia Piña-Sánchez,

Elva Cortés-Gutiérrez,

Julio Reyes-Leyva,

Luis Felipe Jave-Suárez

132

Frecuencia de lesiones epiteliales cervicales reportadas en el Laboratorio Regional de Citología Exfoliativa de Jalisco

Frequency of cervical epithelial

lesions reported in the Regional Laboratory of Exfoliative Cytology in Jalisco Sergio González-López, María G. Martínez-Silva, Dulce M. Hernández-Hernández, Adriana Aguilar-Lemarroy, Luis Felipe Jave-Suárez

Temas de actualidad **Current themes**

154

Panorama epidemiológico del cáncer cervicouterino

Epidemiological overview of uterine cervical cancer

Dulce M. Hernández-Hernández Teresa Apresa-García,

Rosa Ma. Patlán-Pérez

162

Cáncer cervicouterino y virus del papiloma humano. Una mirada desde el enfoque médico familiar

Cervical cancer and human papillomavirus. A glance from a family medical viewpoint Juan José Flores-Pulido, Mónica Martínez-Correa

166

Aspectos generales de la estructura, la clasificación y la replicación del virus del papiloma humano

General aspects of structure, classification and replication of human papillomavirus

Gerardo Santos-López,

Luis Márquez-Domínguez, Julio Reyes-Leyva, Verónica Vallejo-Ruiz

172

La oncoproteína E7 del virus de papiloma humano y su papel en la transformación celular

Human papillomavirus E7 oncoprotein and its role in the cell transfor-

Verónica Vallejo-Ruiz,

Noé Velázquez-Márquez.

Patricia Sánchez-Alonso,

Gerardo Santos-López.

Julio Reyes-Leyva



Aportaciones originales

140

Detección de secuencias de semillas de microRNAs celulares dentro del genoma de los virus de papiloma humano

Detection of microRNAs seed sequences within human papillomavirus genomes

David Pineda-Gómez, Efraín Garrido,

Pedro Chávez, Mauricio Salcedo

178

Los genes del cáncer

Genes associated to cancer Raúl Peralta-Rodríguez, Alejandra Valdivia, Mónica Mendoza, Jade Rodríguez, Daniel Marrero, Lucero Paniagua, Pablo Romero, Keiko Taniguchi, Mauricio Salcedo

188

El papel de los genes del desarrollo tipo HOX en el cáncer cervicouterino

The role of developmental HOX genes in cervical cancer Ricardo López-Romero, Daniel Marrero-Rodríguez, Pablo Romero-Morelos,

Vanessa Villegas, Alejandra Valdivia, Hugo Arreola, Víctor Huerta-Padilla, Mauricio Salcedo

194

Mecanismos de escape a la respuesta inmune innata en cáncer cervicouterino asociado a VPH

Escape mechanisms to the innate immune response in HPV-associated cervical cancer Susana del Toro-Arreola,^a Mariel García-Chagollán,a

Luis Felipe Jave-Suárez^b

200

Modulación de la apoptosis por el virus del papiloma humano

Apoptosis modulation by human papillomavirus

Luis Felipe Jave-Suárez. Sarah Ratkovich-González, Vicente Olimón-Andalón, Adriana Aguilar-Lemarroy

206

Respuesta inmune en cáncer cervicouterino. Estrategias para el desarrollo de vacunas terapéuticas

Immune response in cervical cancer. Strategies for the development of therapeutic vaccines María de Lourdes Mora-García,

Alberto Monroy-García

212

Alteraciones epigenéticas en la progresión del cáncer cervicouterino

Epigenetic alterations in cervical cancer progression Magdalena Ríos-Romero,

Ana Guadalupe Soto-Valladares, Patricia Piña-Sánchez

218

Vía de señalización Wnt y cáncer cervicouterino

Wnt signalling pathway and cervical cancer

Moisés Ramos-Solano.

Monserrat Álvarez-Zavala,

Beatriz García-Castro,

Luis Felipe Jave-Suárez, Adriana Aguilar-Lemarroy

Red de Investigación en Virus del Papiloma Humano

In order to increase the research in important health questions at a national and institutional levels, the Human Papillomavirus Research Network of the Health Research Coordination of the Instituto Mexicano del Seguro Social offers this supplement with the purpose of assisting patients that daily look for attention due to the human papillomavirus or to cervical cancer.

Keywords: Clinical research, Papillomavirus infections

A fin de incrementar la investigación en temas prioritarios de salud a nivel nacional e institucional, la Red de Investigación del Virus del Papiloma Humano de la Coordinación de Investigación en Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social ofrece este suplemento con el objetivo de beneficiar a las pacientes que día a día se atienden por el virus de papiloma humano o por el cáncer cervicouterino.

Palabras clave: Investigación clínica, Infecciones por papilomavirus

Eduardo Almeida-Gutiérrez,ª Ramón Paniagua,b María Elena Yuriko Furuyaª

aÁrea de Promoción y Seguimiento de la Investigación,
 División de Desarrollo de la Investigación
 División de Desarrollo de la Investigación en Salud

Coordinación de Investigación en Salud, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: María Elena Yuriko Furuya Meguro Teléfono: (55) 5627 6900, extensión 21211 Correo electrónico: maria.furuyam@imss.gob.mx

Recibido: 24/04/2015 **Aceptado:** 15/05/2015 omo una de las estrategias para generar conocimiento científico, dar respuesta a los problemas de investigación nacional e institucional en temas prioritarios de salud y generar resultados exitosos aplicables a la atención integral del derechohabiente, el Área de Promoción y Seguimiento de la Investigación de la División de Desarrollo de la Investigación de la Coordinación de Investigación en Salud inició hace cinco años el Programa de Redes de Investigación Institucional

Dentro de sus objetivos primordiales, está la investigación colaborativa que represente y atienda las diversas realidades de nuestro país y que genere productos aplicables a los procesos de atención médica.

El cumplimiento de estos objetivos se ha logrado a través de la integración de investigadores clínicos de diversas especialidades médico-quirúrgicas, con epidemiólogos, investigadores básicos (ciencias químicas, ciencias biológicas), investigadores en sistemas y en economía de la salud, así como profesionales de salud en áreas administrativas claves en la toma de decisiones del propio organismo institucional, unidos por el interés común, sobre un tema específico.

Así, el 21 de septiembre del 2010 se creó la Red de Investigación del Virus del Papiloma Humano (VPH) como respuesta a la solicitud de incrementar la investigación en los temas prioritarios de salud.

Esta estrategia está hecha de conformidad con el informe que las autoridades del Instituto Mexicano del Seguro Social presentaron al Ejecutivo



Federal y al Congreso de la Unión sobre la situación financiera y los riesgos del Instituto 2013-2014, en donde establece que las enfermedades neoplásicas constituyen, después de las enfermedades cardiovasculares, la diabetes y los desórdenes mentales y del comportamiento, la cuarta causa más frecuente de problemas de salud medida con años de vida saludables perdidos y ajustados por discapacidad, y que los tumores malignos ocupan el quinto lugar de egresos hospitalarios en camas censables.

Las líneas de investigación de la Red se han orientado, principalmente, a caracterizar la asociación de la infección del VPH con el riesgo de cáncer cérvicouterino; conocer los diferentes genotipos del VPH en las diversas zonas del país, 1 con el fin de crear vacunas específicas acordes a nuestra población; determinar el efecto de estrategias preventivas como vacunación y detección temprana; conocer el papel de las coinfecciones con diversos tipos virales de VPH; 1,2 comprender la coexistencia de infección con virus de inmunodeficiencia humana y su asociación con lesiones premalignas y malignas en otros órganos, como

la cabeza, el cuello, el tubo digestivo, o en sistemas como el ginecológico, etcétera.

Las estrategias de prevención y tamizaje en VPH se realizan primordialmente en las unidades de primer y segundo nivel de atención de nuestro Instituto, y dado que la *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* permea ampliamente en todos los niveles de atención médica, los integrantes de la Red la eligieron como medio de difusión idóneo para trasmitir el conocimiento generado en las diferentes latitudes de México. Este suplemento refleja fielmente el trabajo en equipo que motiva a la Red para realizar investigación colaborativa.

Estamos seguros de que el producto científico de la Red de Investigación en Virus del Papiloma Humano, así como las ideas y los conocimientos vertidos en este suplemento generarán más preguntas y líneas de investigación en los aspectos clínicos, básicos, epidemiológicos y de economía de salud, y de una manera directa, tendrán impacto en los trabajadores de la salud y, sobre todo, beneficiarán a las pacientes que diariamente se atienden por este problema en las unidades de atención médica.

Referencias

Salcedo M, Pina-Sanchez P, Vallejo-Ruiz V, Monroy-Garcia A, Aguilar-Lemarroy A, Cortes-Gutierrez EI, et al. Human Papillomavirus Genotypes among Females in Mexico: a Study from the Mexican Institute for Social Security. Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15(23):10061-6.

Aguilar-Lemarroy A, Vallejo-Ruíz V, Cortés-Gutiérrez EI, Salgado-Bernabé ME, Ramos-González NP, Ortega-Cervantes L, et al. On behalf of the IMSS Research Network on HPV. Human papillomavirus infections in Mexican women with normal cytology, precancerous lesions, and cervical cancer: Type-specific prevalence and HPV coinfections. J Med Virol. 2015;87(5):871-84.

El virus de papiloma humano y el cáncer cervicouterino en México: una lucha continua

Given that human papillomavirus and cervical cancer are a health problem in México, since they affect women of reproductive age and have a negative impact on our society, it is crucial to prevent those diseases and to raise awareness among physicians who deal with their clinical and therapeutic management. That is the reason why we show three Original contributions and 13 Current themes in this supplement of the *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*.

Keywords: History of medicine, Health policy, Planning and management, Mexico

Dado que el virus de papiloma humano y el cáncer cervicouterino son un problema de salud en la población mexicana, pues afectan a mujeres en edad reproductiva e impactan de manera negativa a nuestra sociedad, es fundamental prevenir esas enfermedades y concientizar a los médicos que tratan su manejo clínico y terapéutico. Por eso presentamos tres Aportaciones originales y 13 Temas de actualidad en el presente suplemento de la *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*.

Palabras clave: Historia de la medicina, políticas, planificación y administración en Salud, México

Kirvis Torres-Poveda.a Vicente Madrid-Marinab

^aCátedra CONACyT/Instituto Nacional de Salud Pública ^bPresidencia de la Sociedad Mexicana del Virus del Papiloma/Instituto Nacional de Salud Pública

Distrito Federal, México

Comunicación con: Vicente Madrid-Marina Teléfono: (777) 329 3056 Correo electrónico:vmarina@insp.mx

Recibido: 26/10/2014 **Aceptado:** 06/03/2015

a Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social se caracteriza por publicar resultados de investigación y revisiones de temas de importancia clínica y para la salud pública, elaborados por profesionales expertos del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y otras instituciones de salud que hacen accesible información y recomendaciones a la comunidad médica para el manejo de un problema en particular. Tal es el caso del presente suplemento, que muestra temas de actualidad sobre la infección por el virus del papiloma humano (VPH) y el cáncer cervicouterino (CaCU) en México, problema de salud pública que sigue siendo relevante para nuestro país, a pesar de ser el cáncer femenino con el potencial más alto de prevención secundaria.

El CaCU es causado por la infección persistente de VPH de alto riesgo. Estudios sobre prevalencia de VPH oncogénicos han reportado un patrón concordante de prevalencia de VPH con disminución de la edad, eliminación viral y reducción de exposición a nuevos tipos de VPH. La prevalencia viral es el producto de la incidencia (adquisición de nuevas infecciones) y la duración (persistencia). Los posibles mecanismos que favorecerían una mayor prevalencia de VPH incluyen la edad, el comportamiento sexual femenino o masculino, el aumento de la detección de la infección por VPH, cambios del epitelio cérvico vaginal debido a la edad o relacionados con la menopausia y senescencia inmune relacionada con la edad, lo cual conduce a un aumento de la reactivación de infecciones latentes y así a un aumento en la detec-



ción de nuevos casos de infección.¹ Además, ha sido determinada recientemente la prevalencia y la atribución estimada de diferentes genotipos de VPH con el desarrollo de lesión premaligna en cérvix y CaCU.^{2,3}

En virtud de que el CaCU continúa siendo un problema de salud en nuestra población que afecta a mujeres en edad reproductiva e impacta a la sociedad mexicana, es de gran importancia enfrentar el desafío que representa la prevención de esta enfermedad y la concientización del papel que tienen los médicos tratantes en su manejo clínico y terapéutico. Es por eso que este suplemento especial de la *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, conformado por tres artículos originales y doce de revisión, adquiere más relevancia si se toma en cuenta el amplio auditorio de los profesionales de la salud a los que la revista llega.

Los tres artículos originales presentan la prevalencia de genotipos de VPH en México y a nivel mundial. la frecuencia de lesiones epiteliales cervicales reportadas en el Laboratorio Regional de Citología Exfoliativa de Jalisco y la detección de secuencias de semillas de microRNA celulares en el genoma de los VPH. En México, el CaCU es el segundo tumor maligno por el cual fallecen las mujeres (10.4 %); así, con una población femenina estimada para el 2012 de 60 millones, 6240 mujeres mueren anualmente por esta enfermedad.⁴ El CaCU es un cáncer prevenible, ya sea por prevención primaria mediante las vacunas profilácticas o por prevención secundaria por medio de citología y prueba de detección de VPH. La prueba de tamizaje ideal para CaCU debe tener, además de una elevada sensibilidad, un elevado valor predictivo positivo v seleccionar exclusivamente a mujeres con enfermedad significativa (lesión de alto grado o cáncer) o con potencial de progresión. Sin embargo, tanto la citología como el análisis de VPH detectan exceso de mujeres con VPH positivo o no concluyente, sin lesiones significativas o que regresarán espontáneamente. Esto genera una sobrecarga asistencial para su diagnóstico o tratamiento.⁵ De esta manera, la información presentada en este suplemento podría de ser de gran ayuda para el desarrollo de nuevas tecnologías que ayuden a solventar el problema del acumulo de pacientes que tengan diagnóstico positivo de VPH, y que permitan identificar cuál mujer desarrollará CaCU. El conocimiento aportado por estos tres artículos actualizará a los profesionales de la salud y favorecerá la generación de nuevas estrategias para la prevención temprana del CaCU. Esto se enriquece con el artículo de la historia de la evolución de las pruebas de tamizaje en CaCU y los retos que todavía quedan por enfrentar.

El CaCU aqueja a mujeres con detrimento social, económico y cultural. En consecuencia, es mucho

más común en países en desarrollo, en los que se presenta en el 85 % de los casos. En contraste, en países desarrollados la incidencia de CaCU es de 3.6 %.4 En este suplemento el artículo "Cáncer cervicouterino y virus del papiloma humano: una mirada desde el enfoque médico-familiar" aborda al CaCU como un problema médico sociofamiliar y analiza el papel del médico familiar, que por definición es el especialista efector de la atención primaria de la salud, ya que se ocupa del seguimiento y la resolución de los problemas de salud más frecuentes. El aporte de este artículo dará a los profesionales de la salud una visión más integral del problema y redundará en un mejor seguimiento de las pacientes que padecen esta enfermedad.

Asimismo, doce artículos presentan diversos abordajes de la fisiopatología del CaCU, que incluyen los mecanismos de carcinogénesis, del hospedero y del propio VPH. En relación con el VPH, tres artículos describen las propiedades de este virus. que van desde aspectos generales de la estructura, la clasificación y la replicación del VPH hasta el papel de la oncoproteína E7 de este virus y su función en la transformación celular, así como la detección de secuencias semillas de microRNAs celulares dentro del genoma de los VPH. Por otro lado, tres artículos cubren los aspectos celulares y moleculares del huésped en relación con los genes asociados al cáncer, con el papel de los genes del desarrollo tipo HOX en el CaCU y con la vía de señalización Wnt y su asociación con el CaCU. El artículo "Estudio de la inestabilidad cromosómica en la progresión del cáncer cervical mediante la técnica DBD-FISH"; nos habla del papel de las alteraciones sufridas por las moléculas del huésped, las cuales repercuten en el desarrollo del CaCU. Finalmente hay dos artículos que versan sobre aspectos alterados de la respuesta inmune innata y cómo el proceso de apoptosis participa en el desarrollo del CaCU "Mecanismos de escape a la respuesta inmune innata en cáncer cervicouterino asociado a VPH" y "Modulación de la apoptosis por el virus de papiloma humano".

El material aquí reunido es producto del Programa de Redes de Investigación Institucional, de la Coordinación de Investigación en Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social, específicamente del esfuerzo colaborativo de investigadores de diferentes áreas, que se vinculan a través de la Red de Investigación del Virus del Papiloma Humano, grupo pionero en la investigación multidisciplinaria en beneficio de la población.

Este tipo de esfuerzos son notables en virtud de que muchos de los resultados publicados en este suplemento pueden ser usados para mejorar las políticas de salud. Además de la información vertida, un consenso realizado recientemente en México estableció guías de prevención, diagnóstico y tratamiento, con base en la evidencia nacional e internacional para homogeneizar criterios a nivel nacional e interinstitucional que permitan la reducción de la inci-

dencia y mortalidad por esta enfermedad.⁶ Ambos esfuerzos aportan productos que son de gran utilidad para la educación continua de los profesionales de la salud responsables de la toma de decisiones, ya sea clínica o de política de salud.

Referencias

- Siegel R, Jiemin Ma, Zou Zhaochui, Jemal A. Cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2014;64:9-29.
- Lazcano-Ponce E. Nuevas alternativas de prevención secundaria de cáncer cervical. Salud Publica Mex. 2007;49:32-4.
- Castle PE, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Rodriguez AC, Bratti MC, et al. J Infect Dis. 2005;191(11):1808-16.
- Insinga RP, Liaw KL, Johnson LG, Madeleine MM. A systematic review of the prevalence and attribution of human papillomavirus types among cervical, vaginal, and vulvar precancers and cancers in the United States. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008;17:1611-22.
- Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. Int J Cancer. 2007;121:621-32.
- 6. Primer consenso nacional de prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer cervicouterino. Gaceta Mexicana de Oncología. 2014;13, Supl 4.



Guía para autores

Los artículos deberán ser enviados a *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc, 06725 México, D. F.; o por correo electrónico a *revista.medica@imss.gob.mx*. Se entregará acuse de recibo al autor e informe del dictamen del Consejo Editorial.

Los manuscritos que se envíen serán trabajos no publicados ni remitidos a otra revista, excepto en forma de resumen. Todo material aceptado para su publicación quedará en propiedad de *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, por lo que la reproducción del texto o sus partes requerirá autorización previa de los editores.

(Marque con una X una vez verificado el cumplimiento de cada apartado)

Carátula

- O Impresión original a doble espacio en papel tamaño carta.
- O Grabación electrónica en un disco etiquetado.
- O Numeración consecutiva de cada página.
- O Título en español e inglés sin abreviaturas o siglas. Máximo 12 palabras.
 - Título corto en español. Máximo seis palabras.
- O Nombre completo de los autores, sin abreviaturas, iniciales ni grados académicos.
- O Dirección electrónica del autor responsable de la correspon-
- O dencia, así como número telefónico.

Resúmenes

- O En español, extensión de 1500 caracteres con espacio.
- O En inglés, extensión de 1600 caracteres con espacio.
- O Organizados en forma estructurada.

Palabras clave

 En español e inglés, correspondientes al Medical Subject Headings del Index Medicus (www.nlm.nih.gov/mesh/ MBrowser.html). Mínimo tres, máximo cinco.

Texto

- O En Arial a 12 puntos, doble espacio, con márgenes superior e inferior de 3 cm, e izquierdo y derecho de 2.5 cm.
- Los nombres genéricos, posología y vías de administración de fármacos, drogas o sustancias químicas están indicados y expresados conforme a la nomenclatura internacional.

Cuadros

- O La información que contienen no se repite en el texto o en las figuras. Máximo seis en conjunto con las figuras.
- Están encabezados por el título y marcados en forma progresiva con números romanos de acuerdo con su aparición en el texto.
- Están integrados al final del archivo de texto, después de las referencias, y realizados con tablas de Word o están importados de Excel

Figuras

- O Están consideradas las fotografías, los dibujos, las gráficas y los esquemas. Deben ser máximo seis junto con los cuadros.
- O Están identificadas en forma progresiva con números arábigos de acuerdo con su aparición en el texto.
- O Tienen títulos y explicaciones.
- O Se entrega archivo electrónico en formato TIFF o JPG, con una resolución mínima de 300 dpi y máxima de 350 dpi.
- Las gráficas y los esquemas aparecen juntos en un archivo diferente al del texto y en el formato donde fueron originalmente realizadas (PowerPoint, Excel, Corel, Illustrator etcétera).

Referencias

- O De 25 a 30 en artículos originales; de 25 a 35 en artículos de revisión; de 20 a 25 en artículos de práctica clínica; de 15 a 20 en reportes breves.
- O Estructuradas de acuerdo con los modelos de la *National Library of Medicine* de Estados Unidos (versión en español http://bvs.sld.cu/revistas/recursos/Vancouver%202007.pdf)

Artículos de publicaciones periódicas Revilla-Monsalve MC, Arreola F, Castro-Martínez G, Escobedo-de la Peña J, Fiorelli S, Gutiérrez C et al. Pruebas de laboratorio útiles para el control de la diabetes mellitus. Hemoglobina glucosilada. Rev Med

Libros

Corral-Corral C. El razonamiento médico. Madrid, España: Díaz de Santos; 1994.

Capítulos de libros

IMSS. 1995;33(5):501-4.

Anspaugh S. Educating library users in two-year higher education institution. En: John Lubans Jr, editor. Educating the library user. New York, USA: RR Bowker Company; 1974. p. 69-82.

Versión extensa de las instrucciones para los autores disponible en:

http://revistamedica.imss.gob.mx/

Prevalencia de genotipos de VPH en México y en el mundo detectados mediante Linear **Array**

María G. Flores-Miramontes, a,b Luis A. Torres-Reyes, a,b Adriana Aguilar-Lemarroy, a Verónica Vallejo-Ruíz, c Patricia Piña-Sánchez, d Elva Cortés-Gutiérrez, e Julio Reyes-Leyva, c Luis Felipe Jave-Suáreza

HPV genotypes prevalence in México and worldwide detected by Linear Array

Infection with human papillomavirus (HPV) is the main factor associated with the development of cervical cancer (CC). Knowing about the prevalence of HPVs at different stages in the development of CC is important for determining the HPV oncogenic risk, the development of screening strategies, the evaluation of prevention programs, and also for vaccine designing. This paper is a meta-analysis of HPV prevalence worldwide and in Mexico from studies using the Linear Array® HPV Genotyping Test as a diagnostic test (it is the commercial test that, up to date, identifies the largest number of HPV genotypes in a single sample) in DNA of cervical samples from women with normal cytology, with low grade squamous intraepithelial lesions (LGSIL), with high grade squamous intraepithelial lesions (HGSIL) and with CC. The most prevalent genotypes after HPV-16 and -18 in women with CC varies depending on geographic region, which supports the need to develop detection and prevention strategies according to the characteristics of the population.

Keywords Palabras clave

Papillomavirus Papilomavirus

Cervical cancer Cáncer cervicouterino

ten muchos factores asociados al desarrollo de este cáncer, tales como tener actividad sexual de manera temprana, múltiples parejas sexuales, múltiples partos, tabaquismo y ciertas deficiencias en la dieta. La infección con ciertos genotipos del virus del

l cáncer cervical es un problema de salud pública

papiloma humano (VPH) representa el principal factor de riesgo relacionado con el cáncer cervicouterino (CaCU). A la fecha, alrededor de 200 genotipos de VPH han sido identificados; sin embargo, se ha reportado que aproximadamente 40 infectan el tracto ano-genital y solo los tipos de VPH-16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58 y -59 han sido clasificados como carcinogénicos tipo 1, debido a la prevalencia y a los tipos virales encontrados en epitelio del cérvix normal y con cáncer. Existen otros tipos virales como VPH-68, clasificado como probablemente carcinogénico (grupo 2A), y los tipos de VPH-26, -30, -34, -53, -66, -67, -69, -70, -73, -82, -85 y -97, clasificados como posiblemente carcinogénicos (grupo 2B).² A nivel mundial, los tipos más frecuentemente asociados a tumores malignos de cérvix son VPH-16, -18 y -45.2 Sin embargo, algunos tipos virales son encontrados con mayor frecuencia que otros, dependiendo de la región geográfica; por ejemplo, los VPH-31 y -33 son más prevalentes en Europa y Estados Unidos, mientras que los tipos -35 y -45 son más frecuentes en África y los tipos -52 y -58 en Asia.³

En México el CaCU es la segunda neoplasia de mayor frecuencia y la cuarta causa de incidencia y mortalidad por cáncer en la mujer a nivel mundial. En población mexicana se ha reportado que los genotipos de VPH-16, -18, -31, -45 y -58 son los de mayor prevalencia en muestras de cérvix;4 sin embargo, la mayoría de estos estudios tienen ciertas limitaciones debido a las metodologías empleadas para el tamizaje y la genotipificación (pues han identificado solo ciertos tipos virales), ya que en un porcentaje del 5 al 8 % no se detectó

^aCentro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO), Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco

^bDoctorado en Ciencias Biomédicas. Universidad de Guadalaiara. Guadalaiara, Jalisco

°Centro de Investigación Biomédica de Oriente (CIBIOR), Instituto Mexicano del Seguro Social, Metepec, Puebla

dLaboratorio de Oncología Molecular, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas (UIMEO), Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal

eCentro de Investigación Biomédica del Noreste (CIBIN), Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León

México

Comunicación con: Luis Felipe Jave-Suárez Teléfono: (33) 3617 0060, extensión 31926 Aceptado: 04/03/2015 Correo electrónico: lfjave@yahoo.com





La infección por el virus de papiloma humano (VPH) es (prueba comercial que a la fecha identifica la mayor Resumen Array® HPV Genotyping Test como prueba diagnóstica las características de la población.

el principal factor asociado al desarrollo de cáncer cervi- cantidad de genotipos de VPH en una sola muestra), en couterino (CaCU). Conocer la prevalencia de los diver- ADN de raspados cervicales de muieres con diagnóssos VPH en distintas etapas del desarrollo del CaCU es tico citológico normal, con lesión intraepitelial escamosa relevante para determinar los VPH de riesgo oncogé- de bajo grado (LIEBG), con lesión intraepitelial escanico, establecer el desarrollo de estrategias de tamizaje mosa de alto grado (LIEAG) y con CaCU. En mujeres y la evaluación de programas de prevención, así como con este tipo de cáncer, los genotipos más prevalentes para el diseño de vacunas. El presente trabajo es un después de los VPH-16 y -18 varían dependiendo de la metaanálisis sobre prevalencia de VPH a nivel mundial región geográfica, lo que soporta la necesidad de desay en México de estudios que hayan utilizado el Linear rrollar estrategias de detección y prevención acordes a

VPH en CaCU, cuando está reportado que menos del 0.1 % de las muestras de CaCU son negativas a VPH. Además, los métodos empleados no permitieron identificar coinfecciones. Hace pocos años, un método más sensible y específico, basado en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y en la hibridación reversa en línea, hizo posible la detección de 37 genotipos de VPH, así como la identificación de coinfecciones en la misma muestra.⁵ Considerando lo anterior el objetivo del estudio fue realizar un metaanálisis para determinar la prevalencia de los genotipos de VPH a nivel mundial, en muestras de cérvix sin lesiones (normal), con lesiones precursoras y con CaCU por medio del método de Linear Array® HPV Genotyping Test, y realizar una comparación con las prevalencias encontradas en México por nuestro grupo de trabajo.

Métodos

Se realizó una búsqueda en las bases de datos Pub-Med, ScienceDirect, SpringerLink y Wiley para identificar artículos publicados hasta la fecha con los siguientes criterios de selección: que la genotipificación de VPH haya sido realizada mediante el Linear Array® HPV Genotyping Test, que reportaran la prevalencia de VPH de acuerdo con el diagnóstico (mujeres sin lesión cervical; con lesión intraepitelial escamosa de bajo grado, LIEBG; lesión intraepitelial escamosa de alto grado, LIEAG; o CaCU) y que estuvieran reportados en el estudio todos los genotipos de VPH que detectara la prueba. Se revisaron cerca de 60 manuscritos, de los cuales 32 no cumplieron con todos los criterios de inclusión, debido a que solo reportaban los genotipos de VPH considerados de alto grado, no agrupaban los datos según el diagnóstico histológico o no se verificó el diagnóstico de las muestras. De esta manera, se incluyeron un total de 12 estudios, los cuales cumplieron con

todos los criterios de selección antes mencionados

Además, se incluyeron más de 800 muestras de ADN de mujeres mexicanas de diferentes partes de la República (resultados obtenidos de la Red de Investigación de VPH en el Instituto Mexicano del Seguro Social, IMSS), las cuales contaron con un diagnóstico confirmado por citología/histopatología y cuya genotipificación se llevó a cabo mediante el Linear Array® HPV Genotyping Test. Los resultados a detalle se describen en Aguilar-Lemarroy et al. en el Journal of Medical Virology, 2015. En total, el presente metaanálisis incluyó 1425 muestras con citología normal, 1356 muestras con LIEBG, 1556 muestras con LIEAG y 957 muestras con CaCU, provenientes de diferentes países, como México, Estados Unidos, Canadá, Brasil, Suecia, Tanzania, Sudáfrica, Tailandia, Arabia Saudita y Australia (cuadro I). Además, se incluyeron estudios en los cuales se utilizó el mismo método de genotipificación, pero las muestras no estaban divididas por grupo diagnóstico o no se contaba con el diagnóstico de estas (cuadro II).

Genotipificación del VPH

La determinación de los genotipos de VPH, tanto en los reportes seleccionados como en los realizados en las muestras de mujeres mexicanas, se llevó a cabo mediante la prueba Linear Array® HPV Genotyping Test (Roche Molecular Diagnostics TM), que se basa en:

- La extracción de ADN de células provenientes de
- La amplificación del ADN mediante PCR con oligonucleótidos universales para VPH, los cuales están biotinilados.
- La hibridación de los productos amplificados con

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015;53 Supl 2:S122-30

Recibido: 16/02/2015

S124
página
la
ge
Continúa

Mexico 55 16, R2 51, 84 18 62, 70, 64, 1 31 18 84 51, 53 Cp6108 32 Adulisd-demantory operation of a station of a sta	Sin lesión cervical	u	•	, 2	လိ	, 4	2°	°9	۷°	°8	°G	10°	Referencia
F70 16 F2 F4 F4 F4 F4 F4 F4 F5 F5	México	356	16, 62	51, 84	18	53, Cp6108	52, 70, 54, 55						Aguilar-Lemarroy et al. 2015
148 58 66.94 42 54,61,73 18,39,51 31,556 6,336 35,67,72, 35,67,72, 36,639 31,51,56 53,61,68 31,51,56 53,61,68 32,51,56 31,51,53 32,51,56 31,51,53 33,51,56 31,51,53 33,51,56 31,51,53 33,51,56 31,51,53 33,51,51 31,51,53 33,51,51 31,51,53 32,51,53 33,51,51 31,51,51 3	ΠΞ	029	16	52	54	31	18	84	51, 53	Cp6108			Wentzensen <i>et al.</i> 2010
a 23 16, 35 33, 51, 56 66 82 26, 30, 42, 3.3 31, 51, 56, 58, 3.3 32, 55, 58, 38, 3.3 33, 51, 56 56, 39, 61, 68, 3.3 31, 51, 53, 56, 58, 39, 45, 66 32 31, 51, 53, 52, 56, 39, 31, 51, 53, 52, 56, 39, 31, 51, 53, 32, 56, 39, 31, 51, 53, 32, 56, 39, 39, 66 31, 42 18, 56, 59 32 32, 33, 33, 33, 33, 33, 33, 33, 33, 33,	Suecia	28	16,52, 56,59, 53	42	54, 61, 73	18, 39, 51, 84	31, 55, 58,62, 66 Cp6108	6, 33, 40, 45, 70, 83	35, 67, 72, 81, 82				Fröberg <i>et al.</i> 2008
23 16,35 39,42, 69,83 Color 16 53 Color 18 39, 66 2 31 51 51,53 52,56, Color 16 51 39 66 2 18 66,39 31,51,53 52,56, 280 16 51 39 55,61,83 280 16 51 18,53 59 62 53 Color 18 66,39 31,51,53 52,56, 280 16 51 18,53 59 52 63 39,66 52 6 31,42 18,56 58 39 42,84 16,52, 31,56,61, 35,58,59 45,51,67, 196 16 31, 51,53 52 66 39,56 58,59 70,73,83 196 16 31, 51,53 52 66 39,56 73 45 18 18 18 18 18 18 18 18 18 18 18 18 18	「anzania	148	28	99	82	26	16	18, 45					Vidal <i>et al.</i> 2011
6 170 16 53 65 31 51 58,59 45,66 35 315 16 84 58 59 62 18 66,39 70	Sudáfrica	23	16, 35	33, 51, 56	26, 39, 42, 53, 55, 58, 59, 61, 68, 69, 83								Marais <i>et al.</i> 2006
315 16 84 58 59 62 18 66, 39 31, 51, 53, 56, 67 61 62 18 66, 39 31, 51, 53, 56, 67 61 62 18 66, 39 31, 51, 53, 56, 67 61 84 62 63 66, 39 31, 56, 61 83 83, 66 62 6 31, 42 18, 56 83 83 84 83 84, 51, 67, 67, 73, 83 83 84, 51, 67, 73, 83 83 84, 51, 67, 73, 83 84, 51, 67, 73, 83 84	Australia	170	16	53	Cp6108	73	52	31	51	18, 39, 56, 58, 59	45, 66	35	Stevens <i>et al.</i> 2009
315 16 84 58 59 62 18 66, 39 31, 51, 53, 52, 56, 70 61 66, 39 31, 51, 53, 56, 67 70 Cp6108 66, 39 70 70 Cp6108 66 31, 42 18, 56 58 280 16 51 18, 53 59 39, 66 52 6 31, 42 18, 56 58 39 42, 84 16, 52, 756, 66 31, 56, 61 35, 58, 59 45, 51, 67, 67, 73, 83 70, 73,	LIEBG												
508 16 51 39 52 53 Cp6108 66 31, 42 18, 56 58 280 16 51 18, 53 59 39, 66 52 6 31 35, 58 33 39 42, 84 16, 18, 45, 61, 58, 59, 66 51, 58, 59, 66 70, 73, 83 70, 73, 83 70, 73, 83 70, 73, 83 8 85, 56, 66 73 45 18 1 196 16 31, 51, 53 52 66 39, 56 58, 59, 6 73 45 18	México	315	16	84	58	59	62	18	66, 39	31, 51, 53, 70	52, 56, Cp6108	61	Aguilar-Lemarroy et al. 2015
280 16 51 18,53 59 39,66 52 6 31 35,58 33 39 42,84 Cp6108 62,66 70,73,83 a 18 35 51,56 64 51,58,59 a 196 16 31, 53 52 66 39,56 58,59,6 73 45 18	Sanadá	208	16	51	39	52	53	Cp6108	99	31, 42	18, 56	58	Coutlée F <i>et al.</i> 2011
39 42, 84 Cp6108 62, 66 45, 51, 67, a 18 35 53, 56 62, 66 a 196 16 31, 51, 53 52 66 Cp6108	ΠΞ	280	16	51	18, 53	29	39, 66	52	9	31	35, 58	33	Wentzensen <i>et al.</i> 2010
18 35 16,18,45, 51,58,59, 53,56 62,66 196 16 31, 51,53 52 66 39,56 58,59,6 73 45 18 Cp6108	Suecia	39	42, 84	16, 52, Cp6108	31, 56, 61, 62, 66	35, 58, 59	6, 18, 39, 45, 51, 67, 70, 73, 83						Fröberg <i>et al.</i> 2008
196 16 31, 51,53 52 66 39,56 58,59,6 73 45 18 Cp6108	Sudáfrica	18	35	16, 18, 45, 53, 56	51, 58, 59, 62, 66								Marais <i>et al.</i> 2008
	Australia	196	16	31, Cp6108	51, 53	52	99	39, 56	58, 59, 6	73	45	18	Stevens <i>et al.</i> 2009

cervical	u	•	5 °	ကိ	4	ည့်	တိ	/م	စိတ ထ	[°] ဝ	10°	Referencia
LIEAG												
México	30	16	31	18, 70	6, 51, 59, 66, Cp6108	35, 58, 56, 62, 61, 42,	33, 39, 52, 84, 53, 71, 69, 11, 26					Aguilar-Lemarroy et al. 2015
Canadá	238	16	18, 31	52	39	33, 51	53, 61, Cp6108	56, 62	54, 59	58	42, 45	Coutlée F <i>et al.</i> 2011
ПШ	165	16	18, 31	51	33	52	45	58	29	35, 68	53, 54, 82	Wentzensen <i>et al.</i> 2010
EU	89	16	31	52	33, 58	18	45	35, 51	39, 1839	68, 53, 67		Hariri <i>et al.</i> 2012
Noruega	643	16	31	33	52, 18	51	58, 45	39	54, 52	42, 56, 61, 65, 53, 70, 73	35, Cp6108	Sjoeborg <i>et al.</i> 2010
Sur de África	62	16	18	35	31	33, 52, 58	39, 53, 56, 66, 68	26, 45, 51				Marais <i>et al.</i> 2008
Australia	329	16	31	52	51	33	39	18	Cp6108	58	56	Stevens <i>et al.</i> 2009
CaCU												
México	122	16	18	45	52, 58	39	66, 53, 68	33, 35, 51, 70, 6, 71	31, 56, 69			Aguilar-Lemarroy et al. 2015
Canadá	252	16	18	52	45	33	31	39, 53	56, 59, 62, 81, Cp6108	42, 58, 83, 84		Coutlée F <i>et al.</i> 2011
ΠШ	107	16	18	45	33	39, 52						Wentzensen <i>et al.</i> 2009
Π	98	16	45	18	45	33	39, 52	73	31, 51, 58, 66, 69, 82			Hariri <i>et al.</i> 2012
Brasil	143	16	31	33	18	35	45	52, 58, 73	56, 62	11, 39, 53, 72, 84		Mendes de Oliveira <i>et al.</i> 2013
Tanzania	48	16	35	45	18	31	52					Vidal <i>et al.</i> 2011
Tailandia	66	16	52	18, 33	58	31	45	66, 11				Siriaunkgul <i>et al.</i> 2008
Arabía Sau- dita	100	16	31	45	18	73	6, 59, 64					Aisbeih <i>et al.</i> 2011

R Al índice

sondas de oligonucleótidos específicos para cada Resultados tipo de VPH.

• La detección de las sondas mediante determinación colorimétrica.

Esta prueba incluye además la amplificación del gen beta globina humana como control interno. El análisis de resultados se realizó visualmente con una guía de referencia incluida en el kit. Todos los procedimientos se llevaron a cabo siguiendo las instrucciones del fabricante.

El Linear Array® HPV Genotyping Test detecta 37 genotipos de VPH de alto y bajo riesgo: -6, -11, -16, -18, -26, -31, -33, -35, -39, -40, -42, -45, -51, -52, -53, -54, 55, -56, -58, -59, -61, -62, -64, -66, -67, -68, -69, -70, - 71, -72, -73 (MM9), -81, -82 (MM4), -83 (MM7), -84 (MM8), IS39 (subtipo VPH-82) y Cp6108 (conocido comúnmente como VPH-89).

Prevalencia de VPH según los grupos diagnósticos en México

Derivado del estudio realizado en mujeres mexicanas, se encontró una infección por VPH en 12.36 % de las muestras normales, 46.03 % en LIEBG y 100 % en las muestras con diagnóstico de LIEAG y CaCU (Aguilar-Lemarroy et al. J Med Virol, 2015).

La prevalencia de los genotipos de VPH por grupo diagnóstico mostró que el VPH-16 fue el tipo viral más frecuente en todos los grupos; seguido por VPH-62, -51/-84, -18 y -53/-Cp6108 en controles; VPH-84, -58, -59 y -62 en LIEBG; VPH 31, -18-/ -70 y -6/ -51/ -59/ 66/-Cp6108 en LIEAG; y VPH -18, -45, -52/-58 y -39 en CaCU (cuadro I).

Cuadro II Prevalencia de los genotipos de VPH encontrados en diferentes regiones del mundo en muestras del diagnóstico histológico

Sin diagnótico	n	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	9°	10°	Referencia
EU	3446	16	62	31	52	53	51	61, 89	39	59	54	Castle et al. 2008
Mujeres nativas, EU	235	61	52, 59	16	62	18, 68, 45	51, 55, 72	58, 66, 81	71, 83, Cp6108	6, 11, 31, 53, 54, 73	33, 35, 39, 40, 84	Schmidt- Grimminger et al. 2011
Mujeres blancas, EU	246	16	59	53	39, 61, 62	18	54	51, 52, Cp6108	6,45, 83	35,40, 42, 56, 58, 72, 73, 81	33	Schmidt- Grimminger et al. 2011
EU	255	16	52	18	31, 33, 58	45	51	35	56			Hariri et al. 2012
Chile	1110	84, 61	16	62, Cp6108	52, 53	70	58, 71	81	51	56	31, 45, 66, 42, 83	Ferrecio et al. 2008
Rumania	514	16	53	51	52	18	31	Cp6108	6, 45	33	42	Ursu et al. 2011
Egipto	443	16	62	31, 51	52	59, 84	18, 58, 6	66, 40, Cp6108	56, 73, 26, 53, 61, 67, 70, 81, 83			Shaltout et al. 2014
Asia	396	52	16	58	51	18	53, 56	66	33, 68	39	84	Wong et al. 2012
Irlanda	175	16	18, 51	31	53	66	42	73	33	45	Cp6108	Jamison et al. 2009
España, Francia e Italia	311	16	31	53	58	33	51	56	59, 66	52	35	Halfon et al. 2013
Brasil, México, EU Hombres	3899	62	64	16	Cp6108	51	6	53	59	66	61	Vaccarella et al. 2011

VPH = virus de papiloma humano; EU = Estados Unidos

S126



Prevalencia de VPH según los grupos diagnósticos a nivel mundial

Mujeres sin lesión

En el grupo clasificado como mujeres sin lesión cervical, los resultados de cada uno de los estudios a nivel mundial se muestran en el cuadro I. El genotipo de VPH encontrado con mayor frecuencia es el VPH-16, a excepción de África Central (Tanzania), en donde con mayor frecuencia se detecta el VPH-58 y el VPH-16 ocupa el quinto lugar. Es importante mencionar que el VPH-58 también es encontrado en Suecia (quinto lugar), Sudáfrica (tercer lugar) y Australia (octavo lugar).

Después de la infección con VPH-16, la frecuencia de otros genotipos de VPH es muy variable en cada una de las regiones: en Estados Unidos, Suecia y México en común predomina la presencia de los genotipos -52, -53,-54, -84 y Cp6108; el -52, el -53 y el Cp6108 también son frecuentes en Australia; mientras que en Sudáfrica predominan el -35, -33, -51 y -56. El VPH-51 se encuentra frecuentemente en México y Sudáfrica. La presencia de los VPH-62 y -70 solo se reporta en México y Suecia; mientras el VPH-31 solo se identifica en Estados Unidos, Suecia y Australia.

Mujeres con lesión intraepitelial de bajo grado

En relación con los genotipos de VPH identificados en común con mayor frecuencia en el grupo de pacientes con LIEBG, en todas las regiones se encuentra en los primeros lugares el VPH-16, seguido por el VPH-51 (con menor frecuencia solo en México).

El VPH-84 se encontró en los primeros lugares en México y en Suecia, y el Cp6108 en Suecia y en Australia. Cabe resaltar que a diferencia del resto de las regiones, el VPH-42 fue el más frecuentemente encontrado en Suecia (en conjunto con el -84) y el VPH-35 en Sudáfrica. Entre los VPH que se encontraron reportados en todos los estudios para este diagnóstico fueron el VPH-18, -51, -53, -58 y -66. A excepción de Sudáfrica, los VPH-31 y -39 también se han reportado en todas las regiones en mujeres con LIEBG (cuadro I).

Mujeres con lesión intraepitelial de alto grado

Como también se puede observar en el cuadro I, en el grupo de mujeres con lesiones intraepiteliales de alto grado los genotipos de VPH que se encuentran con mayor frecuencia son más homogéneos; en todas las regiones estuvo en primer lugar el VPH-16, seguido por los VPH -31, -18, -52 y -51. De manera interesante, el VPH-35, que ocupa el tercer lugar en Sudáfrica, también se reporta en este grado de lesión en México y Estados Unidos. Es importante resaltar que el VPH-70, que se encuentra en México en tercer lugar de prevalencia, no se reporta en ninguna otra región, a excepción de Noruega, que ocupa el noveno lugar de prevalencia (cuadro I).

Mujeres con cáncer cervicouterino

En el grupo de las mujeres que ya han desarrollado CaCU, al igual que en las muestras de LIEAG, se observa un grupo más homogéneo de genotipos de VPH que se encuentran presentes en todas las regiones. El VPH-16 nuevamente es el que tiene la mayor prevalencia sobre los demás genotipos virales; posteriormente, dentro de los primeros lugares de prevalencia en todas las regiones, se encuentran los genotipos -18, -45, -31 y -35 (estos dos últimos con menor frecuencia en México y Canadá). Es importante recalcar que el VPH-52, que es el segundo más prevalente en Tailandia, ocupa el cuarto lugar en México, el tercer lugar en Canadá, el quinto lugar en Estados Unidos y el séptimo lugar en Brasil; adicionalmente, el VPH-58 se encuentra en cuarto lugar tanto en México como en Tailandia, en séptimo lugar en Brasil y Estados Unidos y en décimo lugar en Canadá. Otro genotipo también prevalente en varias regiones es el VPH-33 (a excepción de Tanzania y Arabia Saudita). Es de notable interés mencionar que en el CaCU se encuentra también reportada la presencia del VPH-39 solo en países de América, como Canadá, Estados Unidos, México y Brasil (cuadro I).

Discusión

La infección con ciertos tipos de VPH ha sido considerada como el factor de mayor riesgo para CaCU, ya que múltiples estudios han reportado que más de 99 % de las muestras con esta patología son positivas a VPH de alto potencial oncogénico. ¹ En estudio previo de este grupo de trabajo (Aguilar-Lemarroy et al, J Med Virol, 2015) detectamos al 100 % de las muestras con LIEAG y CaCU infectadas con algún tipo de VPH; estudios previos realizados en México han detectado entre 95 y 98 % de casos positivos, posiblemente por la menor sensibilidad de los métodos empleados para su detección. Mientras, en citologías sin alteraciones neoplásicas detectamos un 12.36 % de infección por VPH. Estas observaciones coinciden con lo reportado mundialmente. Estudios previos realizados en población mexicana han reportado un porcentaje de infección con VPH del 10 al 12 % en mujeres sanas de la Ciudad de México, un 16.7 % en el estado de Morelos y altos porcentajes



(entre 35 y 40 %) en mujeres del sur de México. ⁷ Esta discrepancia puede deberse posiblemente a que son diferentes las áreas regionales analizadas o a la sensibilidad del método de diagnóstico utilizado en el estudio, incluso podrían atribuirse a diferencias en cuanto al diagnóstico citológico.

El VPH-16 es el tipo de mayor prevalencia en todos los grupos de diagnóstico, hallazgo que ha sido también reportado por un gran número de autores a nivel mundial, así como en México. Las excepciones en las que otros genotipos de VPH fueron encontrados en primer lugar fueron: en cérvix sin lesión el VPH-58 en Tanzania, en LIEBG los VPH -42 y -84 en Suecia y el -35 en Sudáfrica. Sin embargo, la prevalencia de los genotipos restantes difiere dependiendo de la severidad de la lesión.

En el grupo de muestras de mujeres sin lesiones cervicales, los VPH que se encuentran presentes en las diferentes regiones son muy heterogéneos. Es de notable interés que los genotipos de VPH encontrados en mujeres mexicanas son los mismos que los identificados en genitales externos de hombres (glande, corona del pene, surco, tallo y escroto) en Estados Unidos, México y Brasil; en este reporte, los genotipos de VPH más frecuentemente encontrados fueron -62, -84, -16, Cp6108, y -51. Aunado a esto, en un estudio abierto en mujeres chilenas, también se reportó la alta prevalencia de VPH-84, -16, -62 y Cp6108.

Con respecto a los genotipos de VPH más comúnmente encontrados en las LIEBG, como se puede observar en el cuadro I, se encontró, además del VPH-16, una alta prevalencia de infección con el VPH-84 en México (Aguilar-Lemarroy *et al.*, 2015) y Suecia. Otros estudios (cuadro II) también han reportado alta frecuencia de este genotipo viral en Chile¹² y Egipto.

En contraste con cualquier otra región, el genotipo más prevalente en Sudáfrica es el VPH-35, el cual se encuentra también en cuarto lugar en Suecia en muestras de LIEBG, mientras que en Estados Unidos y algunos países de Europa se encuentra poco prevalente en muestras de cérvix sin diagnóstico. En relación con el VPH-62, se encuentra dentro de los primeros cuatro lugares de prevalencia en Suecia, Sudáfrica y México (cuadro I) en este tipo de lesión; además, se ha encontrado dentro de los primeros lugares de prevalencia en algunos otros países (Chile, 12 Turquía, 14 Estados Unidos, 15 y Egipto 13), a pesar de que no se especifica el grupo diagnóstico.

En cuanto al grupo con LIEAG, se encontró una prevalencia importante en México de los genotipos virales -16, -31, -18, -70 y -51. Todos ellos, a excepción del VPH-70, también han sido reportados como prevalentes en este grupo diagnóstico en Canadá, ¹⁶ Estados Unidos, ¹⁷ Noruega, ¹⁸ Sudáfrica ¹⁰ y Austra-

lia. 19 Adicionalmente se han reportado en otros estudios en España, 20 Suiza, 21 Portugal, 22 e Irlanda. 23

En relación con el VPH-70, es de interés mencionar que este genotipo viral se ha encontrado en todos los grupos diagnóstico en mujeres mexicanas (Aguilar-Lemarroy *et al, J Med Virol*, 2015); también se ha encontrado frecuentemente en Finlandia,²⁴ en la Isla Terceira,²⁵ en Dinamarca²⁶ y en Chile.¹² Dentro de los estudios encontrados que se realizaron mediante el Linear Array[®] HPV Genotyping Test, solo se encuentra en Suecia en el grupo de mujeres sin lesión y con lesión cervical de bajo grado⁹ y en Noruega en el grupo de mujeres con lesión cervical de alto grado,²⁷ por lo que se puede agregar que es un tipo viral común en México (Aguilar-Lemarroy *et al. J Med Virol*, 2015), pero raro en otras poblaciones.

Finalmente, en el grupo de CaCU, en México los genotipos de VPH-16, -18 y -45 fueron los más frecuentemente encontrados, seguidos por el VPH-52, -58 y -39. El VPH-52 se ha reportado también dentro de los cinco primeros lugares en Canadá, 16 Estados Unidos^{28,29} y Tailandia,³⁰ así como en algunos países de Asia,³¹ y en Chile.¹² Es relevante mencionar que este genotipo viral no solamente se ha reportado prevalente en CaCU, sino también en lesiones de bajo y alto grado, así como en muestras de pacientes sin lesión cervical.^{9,17,19} En relación con la prevalencia del VPH-58 se reporta en cuarto lugar tanto en México (Aguilar-Lemarroy et al., 2015) como en Tailandia³⁰ en muestras de CaCU, y con menor prevalencia en Canadá, Estados Unidos y Brasil en este grupo diagnóstico (cuadro I). En diferentes tipos de lesiones cervicales se ha reportado en Suecia, Sudáfrica, Australia, Estados Unidos y Canadá (cuadro I); así como en Chile, Egipto y en algunos países europeos (cuadro II). Es importante destacar que es muy común en el Este de Asia;³¹ de hecho, en este continente los investigadores están desarrollando actualmente vacunas que incluyen protección contra este genotipo viral.³² Interesantemente, también se ha reportado que el VPH-58 es encontrado de manera frecuente en el sureste de México (Yucatán).³³ A pesar de que este genotipo está clasificado como de alto riesgo, también lo podemos encontrar en grupos de mujeres sin lesión cervical, como es el caso de Suecia, Tanzania, Sudáfrica y Australia (cuadro I). Con respecto al VPH-39, en México se encuentra en quinto lugar en muestras de CaCU; a pesar de que existen pocos reportes, se ha considerado que el VPH-39 tiene una prevalencia significativa en los Estados Unidos y Canadá; 16,28 también se ha reportado su presencia en Brasil, aunque con una menor prevalencia.³⁴ Una observación importante es que todos estos países pertenecen al continente americano, por lo que probablemente pudiera estar implicada una variante de este genotipo más agresivo.

Otro punto importante que se debe mencionar es que el VPH-71 se encontró presente solamente en muestras de LIEGB y CaCU en población mexicana; hasta el momento no se le ha asignado a este genotipo el potencial oncogénico. Considerando que se ha reportado que la oncoproteína E6 de VPH-71 tiene la capacidad de degradar a p53 de manera eficiente³⁵ y que en población mexicana se ha encontrado una prevalencia muy similar a los VPH-33, -39 y -52 (en LIEAG) y -33, -35, y -51 (en CaCU), pudiera ser clasificado como un VPH "probablemente" carcinogénico para humanos, pero sería necesario realizar más estudios para determinar su potencial oncogénico.

Por lo que se refiere a los tipos de VPH clasificados como "probablemente" o "posiblemente" carcinogénicos, tales como VPH-26 y -67, en México no se detectó la presencia de estos genotipos virales en muestras de CaCU, por lo que consideramos que estos genotipos no están asociados con cáncer en nuestra población. Sin embargo, los VPH-66 y -70 sí fueron detectados en muestras de CaCU en mujeres mexicanas. Asimismo, del VPH-66 se encontraron muestras de Estados Unidos y Tailandia (cuadro I),

por lo que su potencial oncogénico y su contribución a la transformación deberían ser evaluados detalladamente

Considerando otros genotipos de VPH, y sin tomar en cuenta el tipo de lesión histológica, se encontró una frecuencia muy baja en población mexicana de los VPH-6, -26, -40, -54, -55, -67, -73, -72 y -82.

Conclusiones

El análisis realizado mostró que además del VPH-16 y del -18, los genotipos -31, -33, -35, -45, -52 y -58 son muy prevalentes, especialmente en CaCU en la mayoría de las regiones geográficas, por lo que es necesario implementar estrategias de detección y prevención adecuadas.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

- Zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers - a brief historical account. Virology. 2009;384(2):260-5.
- Biological agents. Volume 100 B. A review of human carcinogens. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2012;100(Pt B):1-441.
- De Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B. et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. Lancet Oncol. 2010;11(11):1048-56.
- 4. Peralta-Rodriguez R, Romero-Morelos P, Villegas-Ruíz V, Mendoza-Rodríguez M, Taniguchi-Ponciano K, Gonzalez-Yebra B. et al. Prevalence of human papillomavirus in the cervical epithelium of Mexican women: meta-analysis. Infect Agent Cancer. 2012;7(1):34.
- Koshiol J, Dunn ST, Walker JL, Zuna RE, Schiffman M, Sherman ME et al. Reproducibility of linear array for human papillomavirus genotyping. J Clin Microbiol. 2013;51(2):625-8.
- De Sanjose S, Diaz M, Castellsague X, Clifford G, Bruni L, Munoz N. et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2007;7(7):453-9.
- Lazcano-Ponce E, Herrero R, Muñoz N, Cruz A, Shah KV, Alonso P. et al. Epidemiology of HPV infection among Mexican women with normal cervical cytology. Int J Cancer. 2001;91(3):412-20.
- Vidal AC, Murphy SK, Hernández BY, Vasquez B, Bartlett JA, Oneko O et al. Distribution of HPV geno-

- types in cervical intraepithelial lesions and cervical cancer in Tanzanian women. Infect Agent Cancer. 2011;6(1):20.
- Fröberg M, Johansson B, Hjerpe A, Andersson S. Human papillomavirus 'reflex' testing as a screening method in cases of minor cytological abnormalities. Br J Cancer. 2008:99(4):563-8.
- Marais DJ, Passmore JAS, Denny L, Sampson C, Allan BR, Williamson AL. Cervical and oral human papillomavirus types in HIV□1 positive and negative women with cervical disease in South Africa. J Med Virol. 2008;80(6):953-9.
- Vaccarella S, Plummer M, Franceschi S, Gravitt P, Papenfuss M, Smith D. et al. Clustering of human papillomavirus (HPV) types in the male genital tract: the HPV in men (HIM) study. J Infect Dis. 2011;204(10):1500-4.
- Ferreccio C, Corvalán A, Margozzini P, Viviani P, González C, Aguilera X. et al. Baseline assessment of prevalence and geographical distribution of HPV types in Chile using self-collected vaginal samples. BMC Public Health. 2008;8(1):78. doi: 10.1186/1471-2458-8-78.
- Shaltout MF, Sallam HN, Abou Seeda M, Moiety F, Hemeda H, Ibrahim A. et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus among women older than 18 years in Egypt: a multicenter, observational study. Int J Infect Dis. 2014;29(2)26-31.
- Demir ET, Ceyhan M, Simsek M, Gunduz T, Arlier S, Aytac R. et al. The prevalence of different HPV types in Turkish women with a normal Pap smear. J Med Virol 2012;84(8):1242-7.
- Castle PE, Gravitt PE, Solomon D, Wheeler CM, Schiffman M. Comparison of linear array and line

Flores-Miramontes MG et al. Prevalencia mundial de genotipos de papilomavirus

- blot assay for detection of human papillomavirus and diagnosis of cervical precancer and cancer in the atypical squamous cell of undetermined significance and low-grade squamous intraepithelial lesion triage study. J Clin Microbiol. 2008;46(1):109-17.
- 16. Coutlée F, Ratnam S, Ramanakumar AV, Insinga RR, Bentley J, Escott N. et al. Distribution of human papillomavirus genotypes in cervical intraepithelial 27. neoplasia and invasive cervical cancer in Canada. J Med Virol. 2011:83(6):1034-41.
- 17. Wentzensen N, Wilson LE, Wheeler CM, Carreon JD, Gravitt PE, Schiffman M et al. Hierarchical 28. clustering of human papilloma virus genotype patterns in the ASCUS-LSIL triage study. Cancer Res. 2010:70(21):8578-86.
- 18. Halfon P, Lindemann ML, Raimondo A, Ravet S, Camus C, Khiri H. et al. HPV genotype distribution according to severity of cervical neoplasia us- 29. ing the Digene HPV genotyping LQ test. Arch Virol. 2013;158(6):1143-9.
- 19. Stevens MP, Garland SM, Tan JH, Quinn MA, Petersen RW, Tabrizi SN. HPV genotype prevalence in women with abnormal pap smears in Melbourne, Australia. J Med Virol. 2009;81(7):1283-91.
- 20. Mateos Lindemann ML, Sánchez Calvo JM, Chacón de Antonio J, Sanz I, Díaz E, Rubio MD et al. Prevalence and distribution of high-risk genotypes of HPV in women with severe cervical lesions in Madrid, Spain: Importance of detecting genotype 16 and other highrisk genotypes. Adv Prev Med. 2011;2011:269468. 31. doi: 10.4061/2011/269468. Epub 2010 Sep 27.
- 21. Dobec M, Bannwart F, Kilgus S, Kaeppeli F, Cassinotti P. Human papillomavirus infection among women with cytological abnormalities in Switzerland investigated by an automated linear array genotyp- 32. Zhang T, Xu Y, Qiao L, Wang Y, Wu X, Fan D. et ing test. J Med Virol. 2011;83(8):1370-6.
- 22. Pista A, de Oliveira CF, Lopes C, Cunha MJ. Human papillomavirus type distribution in cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3 and cervical cancer in Portugal: a CLEOPATRE II Study. Int J Gynecol Cancer: 2013;23(3):500-6.
- 23. Anderson L, O'Rorke M, Jamison J, Wilson R, Gavin A. Prevalence of human papillomavirus in women attending cervical screening in the UK and Ireland: new data from northern Ireland and a 34. De Oliveira CM, Fregnani JH, Carvalho JP, Longatsystematic review and meta-analysis. J Med Virol. 2013;85(2):295-308.
- 24. Louvanto K, Rintala MA, Syrjanen KJ, Grenman SE, Syrjanen SM. Incident cervical infections with highand low-risk human papillomavirus (HPV) infections among mothers in the prospective Finnish Family HPV Study. BMC Infect Dis. 2011;11:179.
- 25. Dutra I, Santos MR, Soares M, Couto AR, Bruges-Armas M, Teixeira F. et al. Characterisation of human papillomavirus (HPV) genotypes in the Azorean

- population, Terceira island. Infect Agent Cancer.
- Nielsen A, Iftner T, Norgaard M, Munk C, Junge J, Kjaer SK. The importance of low-risk HPV infection for the risk of abnormal cervical cytology/histology in more than 40 000 Danish women. Sex Transm Infect. 2012;88(8):627-32.
- Sjoeborg KD, Trope A, Lie AK, Jonassen CM, Steinbakk M, Hansen M et al. HPV genotype distribution according to severity of cervical neoplasia. Gynecol Oncol. 2010;118(1):29-34.
- Wentzensen N, Schiffman M, Dunn T, Zuna RE, Gold MA, Allen RA. et al. Multiple human papillomavirus genotype infections in cervical cancer progression in the study to understand cervical cancer early endpoints and determinants. Int J Cancer. 2009;125(9):2151-8.
- Hariri S, Steinau M, Rinas A, Gargano JW, Ludema C, Unger ER et al. HPV genotypes in high grade cervical lesions and invasive cervical carcinoma as detected by two commercial DNA assays, North Carolina, 2001-2006. PLoS One. 2012;7(3):e34044. doi: 10.1371/journal.pone.0034044. Epub 2012 Mar 29.
- 30. Siriaunkgul S, Suwiwat S, Settakorn J, Khunamornpong S, Tungsinmunkong K, Boonthum A. et al. HPV genotyping in cervical cancer in Northern Thailand: adapting the linear array HPV assay for use on paraffin-embedded tissue. Gynecologic Oncology. 2008;108(3):555-60.
- Wong OG, Lo CK, Chow JN, Tsun OK, Szeto E, Liu SS et al. Comparison of the GenoFlow human papil-Iomavirus (HPV) test and the Linear Array assay for HPV screening in an Asian population. J Clin Microbiol. 2012;50(5):1691-7.
- al. Trivalent Human Papillomavirus (HPV) VLP vaccine covering HPV type 58 can elicit high level of humoral immunity but also induce immune interference among component types. Vaccine. 2010:28(19):3479-87.
- 33. González-Losa Mdel R, Rosado-Lopez I, Valdez-González N, Puerto-Solis M. High prevalence of human papillomavirus type 58 in Mexican colposcopy patients. J Clin Virol. 2004:29(3):202-5.
- to-Filho A, Levi JE. Human papillomavirus genotypes distribution in 175 invasive cervical cancer cases from Brazil. BMC Cancer. 2013 Jul 24;13:357. doi: 10.1186/1471-2407-13-357.
- 35. Fu L, Van Doorslaer K, Chen Z, Ristriani T, Masson M, Trave G. et al. Degradation of p53 by human Alphapapillomavirus E6 proteins shows a stronger correlation with phylogeny than oncogenicity. PLoS One. 2010 Sep 17;5(9). pii: e12816. doi: 10.1371/journal.pone.0012816.

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015;53 Supl 2 S122-30 S130



Frecuencia de lesiones epiteliales cervicales reportadas en el Laboratorio Regional de Citología Exfoliativa de Jalisco

Sergio González-López.^a María G. Martínez-Silva.^b Dulce M. Hernández-Hernández, c Adriana Aguilar-Lemarroy, d Luis Felipe Jave-Suárezd

Frequency of cervical epithelial lesions reported in the Regional Laboratory of Exfoliative Cytology in Jalisco

Introduction: The Official Mexican Norm for the prevention, treatment and control of Cervical Cancer (CC) indicates that the Papanicolau (Pap) is the procedure for the detection of this neoplasia; therefore, it is of interest to know the prevalence of suspected cases by this technique in Mexican population. In this study, we show the diagnosed cases in the State of Jalisco. México.

Methods: A retrospective study was made to the samples that arrived for their analysis to the Laboratorio Regional de Citología Exfoliativa (LARCE), of the Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) in Guadalajara, Jalisco. We considered all cases from January 2010 to December 2012.

Results: We analyzed 188 095 cases, from which 5.3 % had a diagnosis of low dysplasia, 0.18 % of moderated dysplasia and 0.05 % of high dysplasia. Microinvasive and invasive cancer showed a low frequency (0.03 %). Conclusions: The frequency of abnormal findings identified by vaginal cervical cytology is relatively low. The number of inadequate and limited samples for cytological assessment is high; there is a high proportion of women attending for the first time in life to cytology evaluation in older age groups.

Palabras clave

Screening Cytology

Tamizaie Citología

Cervical intraepithelial neoplasia Neoplasia intraepitelial cervica

Recibido: 22/10/2014

S132

México Mexico

a,b,dInstituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México

Teléfono:(333) 3617 0060, extensión 31926 Correo electrónico: Ifjave@yahoo.com

☐ l cáncer cervicouterino es a nivel mundial el estimado de 530 000 casos nuevos tan solo en el 2008. Epidemiológicamente, los países en desarrollo presentan mayor incidencia de esta enfermedad, sumando más del 85 % del total y representando un 13 % de todos los cánceres en mujeres con un índice de mortalidad del 52 %. En relación con esta última cifra, los países de América Latina y del Caribe sumaron 31 400 muertes por CaCU. 1 En nuestro país, se estimó una incidencia promedio en el 2008 de 10 186 nuevos casos y 5601 muertes,2 por lo que esta enfermedad se ha mantenido como la principal causa de muerte en mujeres mayores de 25 años de edad.3 El CaCU representa un grave problema social, ya que aproximadamente el 30 % de las mujeres diagnosticadas se encuentran en etapa reproductiva y el 3 % se

encuentran embarazadas.4

El principal factor etiológico del CaCU es la infección del virus del papiloma humano (VPH);5 existen más de 100 tipos de VPH clasificados como de bajo o alto riesgo según su capacidad oncogénica. Aproximadamente 30 de ellos están relacionados con cánceres ano-genitales y la infección de algunos de ellos (aproximadamente 14 tipos) ha sido descrita como de alto riesgo, ya que favorece el desarrollo de la carcinogénesis cervical.⁶ La infección del VPH en las células de la membrana basal puede originar una neoplasia intraepitelial cervical (NIC), la cual, según su grado de afección, se subclasifica en tres grados: NIC I (displasia leve), NIC II (displasia moderada) y NIC III (displasia severa). Las lesiones tipo NIC I pertenecen al grupo de las LSIL (del inglés low squamous intraepithelial lesions) y las lesiones NIC II y NIC III son consideradas como HSIL (del inglés: high squamous intraepithelial lesions). 7,8 La tumorigénesis es un proceso lento y puede ser regresivo (generalmente hasta la NIC II) y en el caso de progresar hasta cáncer puede llegar a tardar décadas en hacerlo.9 Cuando las células

^aLaboratorio Regional de Citología Exfoliativa (LARCE)

^bDepartamento de Anatomía Patológica, Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO)

°División de Mejora a la Gestión de los Servicios de Salud, Coordinación de Políticas en Salud, Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito

^dDivisión de Inmunología, Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO)

Comunicación con: Luis Felipe Jave-Suárez



Introducción: La Norma Oficial Mexicana para la Jalisco. Se consideraron todos los casos de enero de Resumen prevención, tratamiento y control del Cáncer Cérvico Uterino (CaCU) indica que el Papanicolaou (Pap) esta técnica en la población mexicana. En la presente observó una baja frecuencia (0.03 %). investigación se muestran los casos que se identifi- Conclusiones: la frecuencia de hallazgos anormales caron como sospecha para CaCU por tamizaje en el estado de Jalisco. México.

Métodos: se realizó un estudio retrospectivo de las muestras que llegaron para su análisis al Laboratorio Regional de Citología Exfoliativa (LARCE) del Instituto mera vez en la vida a estudio citológico en grupos de Mexicano del Seguro Social (IMSS) en Guadalajara,

2010 a diciembre de 2012.

Resultados: se analizaron 188 095 casos, de los cuaes el procedimiento de elección para la detección les el 5.3 % se reportaron con sospecha de displasia oportuna de esta neoplasia, por lo que es de interés leve, el 0.18 % de displasia moderada y el 0.05 % de conocer la prevalencia de casos tamizados mediante displasia grave. En cáncer microinvasor e invasor se

> identificados por citología cervicovaginal es relativamente baia. El número de muestras inadecuadas más limitadas para valoración citológica es alto; existe una elevada proporción de mujeres que asisten por pri-

S133

cancerosas rompen la membrana basal pueden acceder a vasos sanguíneos o linfáticos y hacer metástasis en otros órganos. La citología cervical se ha utilizado de manera generalizada como una prueba de cribado en los programas para la prevención del cáncer cervicouterino. 10 La prueba fue introducida por Papanicolaou en 1941 y su aplicación generalizada en los años siguientes provocó una drástica disminución en las tasas de incidencia del CaCU. En las últimas décadas, los programas de tamizaje por citología han reducido sustancialmente la incidencia y la mortalidad del cáncer cervical en países desarrollados. Por ejemplo, en Estados Unidos la incidencia de cáncer invasor en 1975 era de 14.8 por cada 100 000 mujeres; en 2006, esa cifra se redujo a 6.5 por cada 100 000 mujeres, gracias a los programas de detección temprana. 11 Sin embargo, el éxito de la citología en la disminución de la incidencia del CaCU no se ha logrado reproducir con éxito en países de ingresos medios a bajos, en los cuales a pesar de observarse una disminución en la incidencia, esta disminución dista aún de las cifras obtenidas por los países desarrollados.

En el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) se implementó el programa de prevención y control del CaCU en 1973 y tras casi 20 años de aplicación, la tasa observada en 2002 alcanzó la cifra de 14.1 mujeres por cada 100 000, tras una reestructuración del programa y con la consolidación del mismo se logró disminuir la tasa de mortalidad de esta enfermedad en 2005 a 8.9 por cada 100 000 mujeres. 12,13 Pese a la reducción de las tasas de incidencia de esta enfermedad, los valores alcanzados siguen siendo relativamente altos, por lo que actualmente el CaCU sigue siendo una de las causas principales de muerte en mujeres en nuestro país. El mismo fenómeno se observa en países de bajos a medianos ingresos. 14,15 Los datos anteriores nos llevan a cuestionar no solo la eficacia de la citología como método de cribado, sino también la eficiencia de los programas de detec-

ción temprana en dichos países. La citología cervical ha mostrado éxito en la disminución de la incidencia del CaCU; sin embargo, a pesar de esto, se estima que el 50 % de las mujeres diagnosticadas con CaCU nunca se realizaron una prueba citológica y que en aquellas que sí se hicieron el estudio citológico, el 10 % no se lo había realizado en los últimos cinco años. 16,17 Lo anterior demuestra que la ausencia de cribado representa un gran factor de riesgo para la falta de detección oportuna del CaCU.

Desde 1994 se instauró en México la Norma Oficial Mexicana para la prevención, tratamiento y control del cáncer cérvico uterino, que establece que el estudio citológico de Papanicolaou (Pap) es el procedimiento de elección para la detección oportuna de esta neoplasia maligna. El Programa Nacional para la Detección Oportuna del Cáncer Cérvico Uterino en México se ofrece anualmente a mujeres de 25 a 64 años y forma parte integral de los servicios de salud, pero la infraestructura es insuficiente para cubrir a toda la población femenina del país. 18

En este estudio se analizaron los resultados de las citologías cervicales de los años 2010, 2011 y 2012 que llegaron a valoración al Laboratorio Regional de Citología Exfoliativa (LARCE), el cual recibe muestras de todo el estado de Jalisco. Esto se hizo con el propósito de determinar la prevalencia de casos sospechosos de lesiones premalignas y cáncer cervical, valorados por citología exfoliativa en mujeres derechohabientes del IMSS del estado de Jalisco incluidas en el programa de detección oportuna del CaCU.

Métodos

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo y observacional de las pacientes a quienes se realizó la detección oportuna del cáncer cervicouterino, en el LARCE del IMSS, en Guadalajara, Jalisco;

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015;53 Supl 2:S132-9

Aceptado: 15/05/2015



se consideraron todos los casos de enero de 2010 a diciembre de 2012.

La información se obtuvo de la hoja de citología cervical que contiene los datos que se consideran importantes, como la edad, la adscripción de procedencia, el utensilio con el que se tomó la muestra, la calidad de la muestra, el diagnóstico citológico, la citología del cuello uterino de primera vez o subsecuente, la situación ginecoobstétrica al momento de la muestra, la observación macroscópica del cérvix y los hallazgos adicionales. El LARCE recibe un alto índice de estudios citológicos anuales; además, su población es representativa de la mujer urbana, lo que permite extrapolar los hallazgos.

Se incluyeron mujeres de cualquier edad a las cuales se les tomó muestra de Pap, debidamente identificada y fijada. Se excluyeron del estudio aquellas laminillas de citologías quebradas o sin rotulación correspondiente.

Las variables que se analizaron fueron edad y diagnóstico citológico (citologías sin lesión, inflamatorias, displasia leve, moderada, severa, así como carcinoma in situ o invasor).

Se incluyó la población total que contó con estudio citológico de Papanicolaou; fueron en total 188 065 casos.

Cuadro II Diagnóstico citológico derivado de las 188 065 muestras

Diagnostico citológico	n	%
Sin lesión	3712	1.97
Proceso inflamatorio	173 763	92.44
Displasia leve	9965	5.29
Displasia moderada	375	0.18
Displasia grave	98	0.05
Cáncer in situ	27	0.01
Cáncer invasor	47	0.02
Muestras inadecuadas	78	0.04
Total	188 065	100.00

Los datos obtenidos se recopilaron en el programa Microsoft Excel 2010. Después fueron llevados al programa PASW Statistics, versión 18 para su análisis. Las variables cualitativas se expresaron de acuerdo con su frecuencia y proporción. Algunas variables se agruparon para facilitar su presentación.

Para la realización de esta investigación, se recolectaron los resultados a partir de la base de datos del LARCE de manera retrospectiva, sin dar a conocer la identidad de las mujeres incluidas en el estudio, por lo cual ha sido catalogado como sin riesgo y carece de conflicto de intereses.

Resultados

Durante el periodo de enero de 2010 a diciembre de 2012, se interpretaron 188 065 citologías cervicales en el LARCE del IMSS. El utensilio más frecuentemente utilizado con el que se tomó la muestra fue la espátula de Ayre modificada y el hisopo (92 %). Con respecto a la calidad de la toma de la muestra, del total de muestras se invalidó el 2.83 % por considerarse inadecuadas para la interpretación citológica y el 97.13 % fue considerado con calidad adecuada y limitada. Se reportaron como "adecuadas" 72.58 % de las muestras (aquellas con células endocervicales o metaplasia epidermoide), las cuales se mantuvieron con el mismo logro porcentual durante los tres años de estudio; y como "limitadas" (muestras sin células endocervicales o metaplasia epidermoide) 24.46 %, con un incremento del 7.61 % en el periodo trianual. Asimismo, las muestras inadecuadas para interpretación citológica que en 2010 representaron el 7.24 % del total de las muestras, disminuyeron en 2012 a 0.12 %. Esto representó una disminución de 98.3 %. Sin embargo el porcentaje de muestras de calidad limitada, que en 2010 fue de 19.78 %, aumentó a 27.39 % en 2012 (cuadro I). De acuerdo con el reporte citológico, en las 188 065 muestras predominó el proceso inflamatorio en 92.44 %, seguido de 5.29 % de displasias leves, 0.18 % de displasias moderadas, 0.05 %



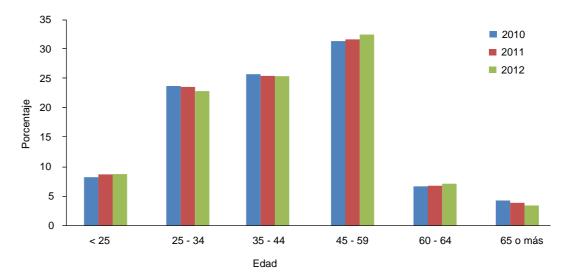


Figura 1 Porcentaje de los rangos de edad de las mujeres que acudieron a realizar su diagnóstico de Papanicolaou durante los años 2010, 2011 y 2012

de displasias graves y 0.03 % de probables carcinomas cervicales. Las citologías consideradas sin lesión fueron el 1.97 % (cuadro II).

De todos los casos analizados, e independientemente de la edad, del 5 al 6 % sugirieron infección por VPH, tomando en cuenta sus características citológicas. Cabe mencionar que por grupo de edad, el que presentó mayor porcentaje de casos que sugirieron infección por VPH fue el grupo de 35 a 44 años y esto coincide con el grupo en el que se ve la mayoría de casos de cáncer invasor de cuello uterino, que junto con el grupo de 45 a 59 años de edad, aparecen como los grupos más vulnerables a presentar los casos de lesiones premalignas y cáncer del cuello uterino.

Independientemente del reporte citológico, el grupo de edad que más frecuentemente acudió a realizarse sus estudios fue el comprendido entre los 45 y los 59 años de edad (de 31 a 33 % de las mujeres diagnosticadas), seguido por el grupo de edad de 35 a 44 años (de 25 a 26 %) y el de 25 a 34 años (de 23 a 24 %). Como se puede apreciar en la figura 1, este patrón fue similar durante los años 2010, 2011 y 2012. Interesantemente, de este análisis se puede observar que después de los 59 años hay un decremento drástico en el número de pacientes que acuden a estudio citológico; ese número tan solo constituye el 7 % del total de estudios realizados. Este porcentaje disminuye aún más después de los 65 años (entre 3 y 4 %).

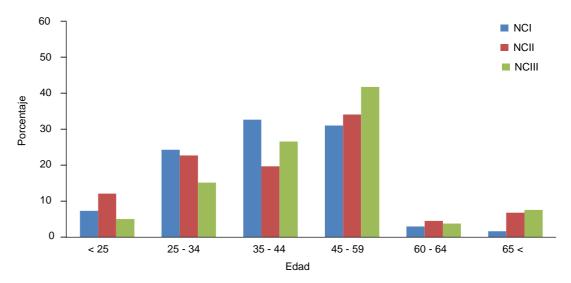


Figura 2 Porcentajes acumulados de los casos diagnosticados con displasia leve (NIC I), moderada (NIC II) y grave (NIC III) durante los años 2010, 2011 y 2012

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015;53 Supl 2:S132-9 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015;53 Supl 2:S132-9 S135

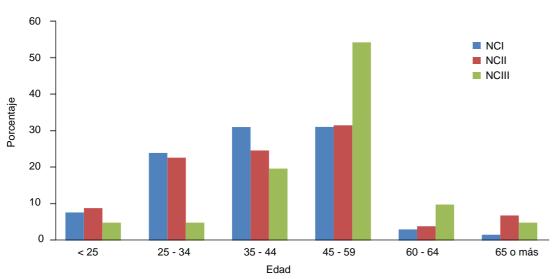


Figura 3 Porcentaje de los casos diagnosticados con lesiones premalignas (LP), independientemente del grado de malignidad, y graficados por grupos de rango de edad, durante los años 2010, 2011 y 2012

Otro hallazgo interesante estriba en que, de las muestras con displasia, aquellas reportadas como leves (NIC I), se presentaron con mayor frecuencia entre los 35 y los 59 años, mientras que a partir de los 60 años disminuyeron considerablemente (figura 2). Por otro lado, las muestras diagnosticadas como NIC II y NIC III alcanzaron su pico mayor entre los 45 y los 59 años de edad.

Considerando todos los estadios de NIC como lesiones premalignas (LP), podemos observar que el porcentaje de LP en el rango de edad más bajo, osciló entre 4 y 6 % entre el 2010 y el 2012. Cabe resaltar que este porcentaje se incrementa con la edad y alcanza su máximo pico en el rango de 35 a 44 años, donde podemos observar una incidencia de hasta el

7.4 %. En los rangos de edad más avanzados, el porcentaje de LP disminuye hasta alcanzar un rango de 2 a 4 % en las edades de 60 años o más (figura 3).

A las pacientes a las cuales se les realizó el estudio citológico, se les preguntó si era la primera vez en la vida que se realizaban un estudio de este tipo o si ya se habían realizado un estudio previo (1, 2 o 3 años o más). Con base en ello fueron clasificadas como pacientes de primera vez o subsecuentes. Como se muestra en la figura 4, en ambos grupos, primera vez y subsecuentes, en los años 2010, 2011 y 2012, se observó en los rangos de edad < 25 y de 25 a 34 años, un patrón esperado, mayor número de pacientes de primera vez con tendencia a disminuir conforme aumentaba la edad. Sin embargo, en los rangos de edad superiores (arriba de

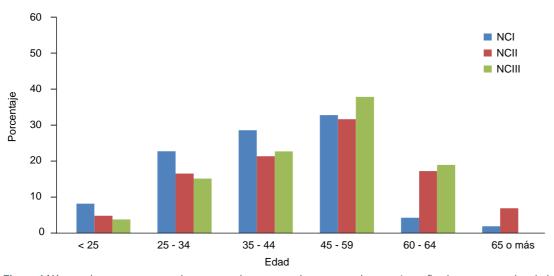


Figura 4 Número de casos que se revisaron por primera vez y de manera subsecuente graficados por grupo de edad e independientemente del diagnóstico, durante los años 2010, 2011 y 2012



Cuadro III Preva	alencia de lesi	ones premalig	gnas y CaCU p	or año y grup	oo de edad				
		2010			2011			2012	
Edad	LSIL	HSIL	CaCU	LSIL	HSIL	CaCU	LSIL	HSIL	CaCU
< 25	4.80	0.42	0.06	4.00	0.18	0.00	5.69	0.14	0.00
25 - 34	5.60	0.31	0.04	4.57	0.16	0.00	6.06	0.18	0.00
35 - 44	7.03	0.32	0.11	5.50	0.18	0.01	6.86	0.22	0.01
45 - 59	5.39	0.43	0.06	4.41	0.21	0.00	6.16	0.26	0.02
60 - 64	2.37	0.23	0.10	2.04	0.14	0.00	3.67	0.64	0.00
> 65	2.04	0.59	0.08	1.89	0.32	0.00	3.37	0.44	0.00
Global	5.45	0.37	0.07	4.43	0.19	0.00	6.00	0.25	0.01

CaCU = cáncer cervicouterino; LSIL = low squamous intraepithelial lesions; HSIL = high squamous intraepithelial lesions

35 años) era de esperarse que el número de pacientes de primera vez disminuyera drásticamente, lo cual no ocurrió. Nuestros datos indican que hubo un número casi similar de pacientes que acudían por primera vez, comparado con las pacientes de estudio subsecuentes en los grupos de edad comprendidos entre los 35 y los 59 años de edad; más aún, en los rangos de edad mayores de 59 años se observó un número considerable de pacientes que acudían por primera vez a realizarse un estudio citológico, lo cual es un claro indicio de que las pacientes acuden a realizarse sus estudios citológicos de manera tardía.

Al analizar las prevalencias de las lesiones premalignas y de CaCU en la población captada por el LARCE, se observó que la prevalencia más alta de LSIL fue en el grupo de 35 a 44 años de edad con 7.03 % en el 2010, 5.5 % en el 2011 y 6.16 % en el 2012. El grupo que presentó menor prevalencia de lesiones de bajo grado fue el de 65 años o más. En cuanto a las HSIL se observó lo opuesto: el grupo de 65 años o más fue el que presentó mayor prevalencia, por lo menos en los años 2010 y 2011, ya que en el año 2012 el grupo de 60 a 64 años presentó mayor prevalencia de HSIL. Es importante destacar que aunque la norma indica que los estudios citológicos deben realizarse a partir de los 25 años, el LARCE recibe citologías de pacientes menores de 25 para su evaluación; en estas citologías se ha encontrado que en pacientes menores de 25 años la prevalencia de LSIL se encuentra en el rango de 4.0 a 5.7 % y de HSIL en el de 0.14 a 0.42 %, en los tres años analizados (cuadro III).

Discusión

El CaCu constituye un problema de salud pública en el ámbito mundial, ya que es la segunda neoplasia que más muertes ocasiona entre la población femenina. A pesar de que desde 1974 se implementó en México el Programa Nacional de Detección Oportuna de Cáncer (PNDOC), la mortalidad por CaCU durante los últimos 25 años no ha disminuido significativamente. La herramienta principal del PNDOC para la detección oportuna de este tipo de neoplasia es la citología cervical. En este sentido, en México se ha reportado que la citología cervical en vez de ser una herramienta para la detección temprana de anomalías citológicas, frecuentemente está detectando casos de CaCU en estadios avanzados. 19

Un dato importante que resalta del análisis de la información obtenida de la base de datos del LARCE es el porcentaje de muestras citológicas limitadas e inadecuadas (cuadro I); la suma de ambos porcentajes alcanza casi la cuarta parte de las muestras que recibe el LARCE anualmente. Las muestras limitadas tienen *per se* una tendencia a la falla diagnóstica, lo cual se atribuye a la toma de la muestra. Lo anterior nos indica la necesidad de la aplicación de programas de capacitación para la toma de muestras citológicas.

Se estima que la aplicación efectiva de un programa de detección temprana de CaCU podría prevenir entre el 20 y el 60 % de las muertes por esta enfermedad. En México el actual programa de detección oportuna, basado en la citología cervical, previene menos de 13 % de las defunciones por CaCU potencialmente prevenibles y esto se debe a la baja cobertura y a los bajos estándares de calidad. 14,20 Es importante hacer notar que aun contando con estándares adecuados de calidad, la citología convencional tiene una sensibilidad relativamente baja (53 %),21 por lo que el éxito de la prueba radica en la repetición constante de la misma y en el seguimiento sistematizado de las pacientes con anormalidades citológicas. 22 La repetición constante de la

prueba va en relación con la frecuencia con que la paciente acude a realizarse el estudio citológico. Esto al parecer no está ocurriendo en la población captada por el LARCE, ya que se observa un porcentaje relativamente similar de pacientes que acuden por primera vez (primera vez en la vida) en relación con las pacientes con estudios citológicos previos (1, 2 y 3 años o más). Nuestros datos sugieren que la incorporación de mujeres mayores de 25 años en el cribado citológico es insuficiente, por lo que se deben diseñar estrategias para estimular en la población femenina la toma de conciencia y el ingreso espontáneo en los programas de cribado citológico. Estos resultados se correlacionan con los reportados por Donoso et al., quienes observaron un problema similar en la población chilena.²³ Adicionalmente, se debería valorar la ampliación del rango de edad por debajo de los 25 años para la realización de la citología en las pacientes; en el LARCE, se reciben para análisis muestras de pacientes menores a 25 años y los datos indican una alta prevalencia de lesiones de bajo grado, así como la presencia de lesiones de alto grado. En relación con esto, un estudio realizado por Valderrama et al., en una población de estudiantes en Lima. Perú, demostró una alta incidencia de lesiones cervicales e infección con VPH en el rango de edad de 21 a 23 años.²⁴ Igualmente, Ulate-Arguedas y Alfaro-Pacheco encontraron en el 2011, en una población femenina menor de 20 años de una región de Costa Rica, una prevalencia del 3.69 % para citologías alteradas.²⁵ Por lo tanto es importante valorar la incorporación de grupos de edad más jóvenes a los programas de detección oportuna del CaCU.

En cuanto a las LP, es notable que los datos del LARCE sitúen a Jalisco con una prevalencia entre el 6 y el 7.5 % en el grupo de edad más crítico (de 35 a 45 años) (figura 4). Si comparamos estos datos con los de la literatura mundial, correspondientes a citología exfoliativa, en los cuales la prevalencia de las LP

oscila entre 5 y 30 %, dependiendo de la región y el tipo de población estudiada, ^{26,27} esto nos indica que la población de Jalisco, por lo menos aquella captada por el LARCE, se encuentra en el rango inferior de prevalencia, asemejándose más a las poblaciones de países desarrollados. Esto podría deberse a que la población captada por el LARCE es población derechohabiente del IMSS, lo cual sitúa a estas mujeres en un status social medio, con acceso a servicios de salud.

Conclusiones

Los datos del LARCE indican que las displasias leves tienen una frecuencia global de 5.3 %, mientras que las moderadas disminuyen a un 0.18 % y las graves a 0.05 %, por lo que se observa una baja frecuencia de cáncer in situ e invasor (0.03 %). La prevalencia de las lesiones del cuello uterino (5.52 %) en la población captada por el LARCE es relativamente menor con respecto a la reportada para otras regiones de México y Latinoamérica. El número de muestras inadecuadas más limitadas para valoración citológica es muy alto, lo cual indica problemas al momento de la toma de la muestra y, sobre todo, la necesidad de implementar programas de capacitación para la toma de muestra. Por otro lado, se observa una alta proporción de mujeres que asisten por primera vez en la vida a estudio citológico en grupos de edad avanzados. Lo anterior nos muestra que hay un grupo poblacional al cual el estudio citológico está llegando de manera tardía; sería recomendable, por lo tanto, profundizar en las causas que originan este comportamiento.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer. 2010;127:2893-917, doi:10.1002/ijc.25516
- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011;61:69-90, doi:caac.20107 [pii]10.3322/ caac.20107
- 3. Sosa-Rubi SG, Walker D, Servan E. [Performance of mammography and Papanicolaou among rural women in Mexico]. Salud Publica Mex. 2009;51 Suppl 2, s236-45. doi:S0036-36342009000800014 [pii]
- Flannelly G. The management of women with abnormal cervical cytology in pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet

- Gynaecol. 2010;24,51-60, doi:S1521-6934(09)00101-1 [pii]10.1016/j.bpobgyn.2009.07.001
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol. 1999;189:12-9. doi:10.1002/ (SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F [pii]10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F
- Kahn JA. HPV vaccination for the prevention of cervical intraepithelial neoplasia. N Engl J Med. 2009;361:271-8. doi:361/3/271 [pii]10.1056/NEJMct0806938
- Di Saia PJ, Creasman WT. Clinical Gynecologic Oncology. 8th ed., Philadelphia PA, USA: Saunders Elsevier; 2012.
- Berek JS, Hacker NF. Berek & Hacker's Gynecolog-



- ic Oncology. 5th ed., Philadelphia, PA, USA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health: 2010.
- Jayshree RS, Sreenivas A, Tessy M, Krishna S. Cell intrinsic & extrinsic factors in cervical carcinogenesis. Indian J Med Res. 2009;130:286-95.
- Oxorn H. Cervical cytology; key to diagnosis of early uterine cancer. Surg Gynecol Obstet. 1948;87:197-205.
- Koss LG. The Papanicolaou test for cervical cancer detection. A triumph and a tragedy. JAMA. 1989:261:737-43.
- Gutierrez-Trujillo G, Martínez-Montañez OG, Fernández-Gárate IH, Mejía-Rodríguez I, Alvarado I, Reyes-Morales H. [Analysis of the decrease in mortality due to cervical cancer at the Mexican Institute of Social Security, from 1991 to 2005]. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2006;44 Suppl:S129-34.
- Cannistra SA, Niloff JM. Cancer of the uterine cervix. N Engl J Med. 1996;334:1030-8. doi:10.1056/ NEJM199604183341606
- Vesco KK, Whitlock EP, Eder M, Burda BU, Senger CA, Lutz KW. Risk factors and other epidemiologic considerations for cervical cancer screening: a narrative review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2011;155:698-705. W216, doi:0003-4819-155-10-201111150-00377 [pii]10.7326/0003-4819-155-10-201111150-00377
- Kalliala I, Dyba T, Nieminen P, Hakulinen T, Anttila A. Mortality in a long-term follow-up after treatment of CIN. Int J Cancer. 2010;126:224-31. doi:10.1002/ iic.24713
- Shingleton HM, Patrick RL, Johnston WW, Smith RA. The current status of the Papanicolaou smear. CA Cancer J Clin. 1995;45:305-20.
- Hernandez-Hernandez DM, Linaldi-Yepez F, Apresa-García T, Escudero-de los Ríos P, Alvarado-Cabrero LA, Ornelas-Bernal A, et al. [Associated factors for women's non-compliance for cervical cancer screening]. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2007;45:313-20.
- Sankaranarayanan R, Budukh AM, Rajkumar R. Effective screening programmes for cervical cancer in low- and middle-income developing coun-

- tries. Bull World Health Organ. 2001;79:954-62. doi:S0042-96862001001000009 [pii]
- Hidalgo-Martínez AC. El cáncer cérvico-uterino, su impacto en México y el porqué no funciona el programa nacional de detección oportuna. Rev Biomed. 2006;17:81-4.
- Lazcano-Ponce EC, Nájera-Aguilar P, Buiatti E, Alonso-de Ruiz P, Kuri P, Cantoral L, et al. The cervical cancer screening program in Mexico: problems with access and coverage. Cancer Causes Control. 1997;8(5):698-704.
- Cuzick, J, Szarewski A, Terry G, Ho L, Hanby A, Maddox P. Human papillomavirus testing in primary cervical screening. Lancet. 1995;345:1533-6.
- McCrory DC, Matchar DB, Bastian L, Datta S, Hasselblad V, Hickey J, et al. Evaluation of cervical cytology. Evid Rep Technol Assess (Summ). 1999;(5):1-6.
- Donoso E, Cuello M, Villarroel PL. Reducción de la Mortalidad por Cáncer Cérvico Uterino en Chile, 1990-2003. Rev Chil Obstet Ginecol. 2006:71:307-12.
- Valderrama M, Campos F, Cárcamo C, García P. Factores Asociados a lesiones cervicales o presencia del virus del papiloma humano en dos poblaciones de estudiantes de Lima. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2007;24:234-9.
- 25. Ulate-Arguedas H, Alfaro-Pacheco R. Incidencia de citologías cervicales alteradas en mujeres menores de 20 años, en el área de salud de Paso Ancho San Sebastian entre el 2006 y el 2010. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica. 2011;LXVIII,596:127-31.
- Vizcaino AP, Moreno V, Bosch FX, Muñoz M, Barros-Dios XM, Borras J. International trends in incidence of cervical cancer: II. Squamous-cell carcinoma. Int J Cancer. 2000;86:429-35. doi:10.1002/(SICI)1097-0215(20000501)86:3<429::AID-IJC20>3.0.CO;2-D [pii]
- Parkin DM, Ferlay J, Curado MP, Bray F, Edwards B, Shin HR, et al. Fifty years of cancer incidence: CI5 I-IX. Int J Cancer. 2010;127:2918-27. doi:10.1002/ ijc.25517 (2010).

S139

S138 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015;53 Supl 2:S132-9 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015;53 Supl 2:S132-9



Detección de secuencias de semillas de microRNAs celulares dentro del genoma de los virus del papiloma humano

David Pineda-Gómez.a Pedro Chávez,b Mauricio Salcedo^a

Detection of microRNAs seed sequences within human papillomavirus genomes

In this paper we are reporting for the first time the presence En el presente trabajo reportamos por primera vez la existencia of seed sequences of human and viral microRNAs embedgenomes. These seed sequences have high oncogenic potential. They were found using an *in silico* analysis based on the microRNA sequences added to Sanger's database. Among these sequences, it was observed a potential fingerprint harbouring several repeated sequences of microRNA 297 (miR-297) within the LCR region of HPV types 16, 18, 33, 45 and 52. Further analyses were performed for low risk HPV types 6 and 11 and 16, 18, 33, 45 y 52. Además, se realizó la búsqueda de semillas en we observed that the probable fingerprint was absent in HPV11. even when we detected other repeated sequences of miR-363. According to these findings, besides the fact that we detected repeticiones de la semilla de otro microRNA, miR-363. Con base the presence of microRNA sequences within HPV genomes, we suggest a common putative viral mechanism of gene expression regulation shared among human virus.

de secuencias semilla de diferentes microRNAs (codificados en humano y de otros virus) en el genoma de los virus de papiloma Sanger. Entre ellas se detectó una posible huella que consiste en la presencia de varias repeticiones de la semilla del microRNA 297 (miR-297) en la región LCR y que fue detectada en los tipos virales los tipos virales de bajo poder oncogénico 6 y 11 y se observó que esta posible huella está ausente en el tipo 11, si bien se localizaron en este hallazgo, además de que se detectaron semillas de otros virus en las diferentes regiones de los seis tipos virales, se abre la posibilidad de la existencia de un mecanismo de regulación de la expresión de genes celulares a través de la transcripción de las diferentes regiones del genoma de los VPH de alto poder oncogénico que contienen las diferentes semillas de microRNAs.

Keywords MicroRNAs HPV

Palabras clave MicroARN VPH

^aUnidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas, Hospital Comunicación con: Mauricio Salcedo de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Se-

Teléfono: (55) 5627 6900, extensión 22706

Recibido: 22/10/2014 **Aceptado:** 15/05/2015



os microRNAs son pequeñas moléculas de RNA de una longitud de 22 a 24 nucleótidos de longitud que juegan un importante papel en la regulación de la expresión génica a nivel de traducción. 1 Ejercen esta función gracias a su capacidad de integrarse a los complejos silenciadores de la traducción, los cuales son dependientes de RNA de interferencia (RISC). Estos inhiben la traducción al unirse a moléculas específicas de RNA mensajero (RNAm), silenciándolas o bien dirigiéndolas a degradación. Se han detectado casi 10 000 secuencias de microRNAs en una amplia variedad de especies, pero solo en una fracción de estas se han logrado identificar y caracterizar sus blancos fisiológicos; sin embargo, se ha demostrado que algunos microRNAs detectados en humano tienen blancos, ya sea relacionados con la regulación de ciclo celular, con la expresión de factores de crecimiento o con el desarrollo del individuo.²

Los microRNAs también se han relacionado con el desarrollo de diferentes tipos de cáncer en el ser humano. 1 Su expresión se ha reportado en diferentes virus que infectan al humano y que desarrollan alguna patología.³ Aunque aparentemente este tipo de moléculas están ausentes en el genoma de los virus de papiloma humano (VPH), el cual es el principal agente etiológico del cáncer cervicouterino, en el presente trabajo reportamos la existencia de secuencias semilla de microRNAs en el genoma de diferentes tipos de VPH, las cuales han sido reportadas previamente en el genoma de otras familias de virus y en el humano.

Métodos

Se descargó de la página del Instituto Sanger la base de datos con las secuencias de microRNAs correspondiente a la versión 10.0 (http://www.microrna.sanger.ac.uk/).4-6 Se clasificaron las secuencias de microRNAs en familias, de acuerdo con la similitud en sus secuencias v se procedió a seleccionar las secuencias semilla de cada uno de ellos (tomando los nucleótidos 2-8 en el extremo 5') y a eliminar la redundancia de ellas, con lo cual se obtuvieron solamente 1253 semillas, cada una de ellas representativa de una familia (de estas semillas, 280 correspondieron a H. sapiens). A esta base de datos se le denominó Fam miRNAs. A continuación, se descargaron de la página electrónica del National Center of Biotechnology Information (NCBI) las secuencias consenso de los genomas de VPH tipo 16 y 18 (NC 001526.1 y X01505, respectivamente) y de diferentes secuencias reportadas de los genomas completos de VPH6 (AF092932), -11 (EU918768, cepa LZod45-11), -33 (EU918766, cepa LZcc12-33), -45 (EF202164, cepa Qv25000) y -52 (X74481), todas en formato Fasta.

Se procedió a crear una hoia de cálculo en el programa Excel (parte de la suite Office de Microsoft, versión 2003) que permitiera detectar las diferentes semillas a partir de la base de datos Fam miRNAs en el genoma de los VPH: se usó la función Encontrar, la cual requiere que en la misma hoja de cálculo se introduzca la secuencia del genoma viral de interés y las semillas contenidas en la base de datos Fam miRNAs. La función generó un reporte, en el que se registraron aquellas semillas que se localizaban y la región viral en la cual se ubicaron. Con base en esta información, se generó una nueva base de datos, denominada miRNAs VPH X, en la que la X representaba el tipo viral en el que se llevó a cabo la detección. Después de seleccionar las diferentes semillas de microRNAs de H. sapiens, se procedió a ubicarlas dentro de un mapa genético de los tipos virales; para ello se utilizó la secuencia génica de los virus cargada en el programa Word (suite Office de Microsoft, versión 2003) y el comando Buscar (que se ubica dentro de la opción Edición de la barra de herramientas), en el cual se introducía la secuencia de la semilla que se iba a localizar y el programa realizaba su detección en las diferentes regiones virales. Se procedió a marcar con diferentes colores las semillas, dependiendo de su origen (virales, diferentes a VPH y H. sapiens) y se anotó el número de copias de cada una de ellas, además de asentar cuáles semillas se sobreponían y cuáles se encontraban contiguas unas con otras.

Resultados

Con el objeto de trabajar con las secuencias genómicas representativas de cada uno de los tipos de VPH, se realizó la búsqueda de las secuencias en la base de datos Entrez de NCBI y esta únicamente arrojó las correspondientes a los tipos 16 y 18. De las otras secuencias de genomas virales buscadas, solamente se detectaron reportes de diferentes cepas, de las cuales se seleccionaron aquellas que contuvieran las secuencias genómicas completas.

Al aplicar la función Encontrar del programa Excel, se detectaron cantidades variables de semillas de microRNAs tanto de H. sapiens como de diferentes virus en los diferentes tipos virales de VPH analizados (cuadro I). El listado de las secuencias semilla correspondientes a los microRNAs de origen viral se encuentra en el anexo 1, mientras que en los anexos 2 y 3 se detallan las secuencias semilla de los microR-NAs pertenecientes a H. sapiens detectadas en los tipos de VPH.

También se detectaron repeticiones de algunas de las semillas en diferentes regiones de los genomas, de de la semilla del miR-297 en los tipos 16, 18, 33, 45 y 52. En el anexo 4 se muestran las regiones LCR de los diferentes tipos de VPH incluidos en este estudio, en las cuales se indica la posición de dichas repeticiones.

Discusión

Desde principios del siglo XXI en que los microRNAs fueron descubiertos en C. elegans se ha reportado un número cada vez mayor de secuencias de microRNAs en diferentes organismos y se ha demostrado que forman parte de un mecanismo de regulación de la expresión génica, el cual apenas ha comenzado a estudiarse.^{7,8} Varias secuencias de microRNAs se han detectado en una variedad de virus patógenos, como en el caso de la familia Herpesviridiae y en algunos miembros de las familias de los poliomavirus y adenovirus.³ Más recientemente se ha reportado la presencia de microRNAs en el genoma del virus de la imunodeficiencia humana (VIH).9 Estos datos sugerirían que los virus también poseen este tipo de elementos de regulación génica.

Aunque se han realizado varios intentos por detectar secuencias compatibles con microRNAs en el genoma de los VPH, las diferentes estrategias han fallado y se ha reportado solamente el hallazgo de microRNAs celulares, como en el caso del VPH31¹⁰ y los intentos de detección en líneas celulares VPH+.11 Después de estos reportes identificamos secuencias compatibles de microRNAs celulares dentro de los genomas de VPH. Desafortunadamente en su momento los datos no fueron aceptados para su publicación (V Villegas, M Salcedo, comunicación personal, 2011). Sin embargo, recientemente ha sido reportada la presencia de microRNAs en los VPH de los tipos 16 (seis candidatos en dos de ellos localizados en la LCR), 38, 45 y 68 (un candidato en cada uno de ellos). 12 Con este reporte mostramos y sugerimos que los VPH contienen secuencias de semillas de microRNAs compartidas por secuencias de microRNAs humanos y de otros virus.

En el presente trabajo se presenta un análisis in silico que se implementó como una estrategia de detección de posibles microRNAs conservados entre las diferentes especies registradas en la base de datos del Instituto Sanger y distintos genomas del VPH; para esto, se utilizaron herramientas contenidas en dos programas de la suite Office de Windows. La metodología mostrada se propone como una alternativa al uso de otros programas que requieren conocimientos básicos de programación y de realización de scripts, como en el caso de Perl. Esta estrategia ha sido utilizada exitosamente para la detección de las semillas de aproximadamente 100 microRNAs

las cuales la más notable fue la registrada en la LCR distintos que están codificados en H. sapiens y otros virus. No fue posible detectar secuencias completas de microRNAs maduros o de sus precursores (premiRNAs) en cualquiera de los genomas analizados al comparar las secuencias reportadas en la base de datos miRBAse. Dada la longitud de los genomas de los VPH, pensamos que existe la posibilidad de que estos virus hayan desarrollado la estrategia de mantener en su genoma solamente las semillas de los microRNAs que pueden reportarles algún beneficio para su supervivencia, regulando negativamente genes que codifican para proteínas supresoras de tumores o de reconocimiento del sistema inmunológico, o bien, permitiendo de manera indirecta la síntesis de proteínas oncogénicas por mecanismos como los reportados por Esquela-Kerschner et al.1 Por otra parte, se ha demostrado la existencia de un corte de intrones y un empalme de exones alternativo para la generación de una variedad de RNAs regulatorios en el VPH16, como ha sido demostrado anteriormente, ¹³ por lo cual sugerimos que, como parte de este mecanismo, podrían transcribirse ciertas regiones donde se localizan las diferentes semillas de microRNAs, lo cual generaría una molécula de RNA no codificante que le permitiría ejercer, así, una posible función regulatoria.

De ser cierto lo anterior, es probable que estas secuencias las hayan adquirido como consecuencia de la evolución conjunta del VPH y H. sapiens, como fue propuesto por varios autores para el VPH16 y 18, 14-17 y que pueden haberse conservado en el genoma viral como una estrategia de supervivencia que incluye evasión del sistema inmune y regulación del ciclo celular. Resulta intrigante, además, la presencia de semillas derivadas de microRNAs de otros virus que tienen como hospedero al humano, como es el caso del virus del sarcoma de Kaposi, el virus de Epstein-Barr o el citomegalovirus; podría especularse que todos estos virus comparten el mismo esquema de infección y una posible regulación de las funciones celulares. La baja o nula capacidad oncogénica de los VPH6 o 11 podría explicarse, al menos en parte, por este evento, ya que no pudo demostrarse una relación entre la evolución del virus y la aparición de las diferentes razas del hombre. 18 Por otra parte, no se ha demostrado aún la existencia de una posible recombinación entre los diferentes tipos de VPH, ¹⁷ por lo cual pensamos que la presencia de las semillas de microRNAs de humanos en el genoma viral es un evento causado por su

En cuanto a los resultados del análisis bioinformático, existen claras diferencias en la cantidad de semillas presentes en los tipos de VPH de bajo y alto riesgo. Los primeros muestran pocas semillas de microRNAs de otros virus, si bien el tipo 11 muestra un número

S143

elevado de copias de estas. Los tipos de alto riesgo muestran un número mayor de semillas de este tipo y un menor número de copias, lo cual puede significar que se requiere de un mayor número de estas semillas para que el VPH induzca una lesión en su hospedero y, posiblemente, el desarrollo de algún tipo de cáncer en el cérvix. La baja cantidad de semillas de otros virus en los tipos de VPH de bajo riesgo, en consecuencia, podría explicar, al menos en parte, que estos VPH solo sean capaces de inducir lesiones intraepiteliales de bajo grado.

Existen semillas que se sobreponen entre sí en los diferentes tipos virales (como es el caso de la correspondiente al miR-297), las cuales están presentes en la región LCR de los VPH16, 18, 33, 45 y 52. Este evento puede tener los siguientes significados: 1) que dicha superposición lleve a la inactivación de las semillas, de manera que, al transcribirse la región genómica donde se localizan, se generaría un RNA mensajero que codifica para la proteína viral y que no codifica para RNAs pequeños regulatorios: o bien, 2) que la superposición de semillas genere un posible microRNA exclusivo del virus, el cual puede interactuar con varios RNA mensajeros que sean objetivo a la vez. Este último evento ha sido demostrado en algunos casos cuando un pre-miRNA es policistrónico, es decir, que codifica para dos o más microRNAs en un solo transcrito,³ o bien que están agrupados en tándem, como es el caso de un conjunto de microRNAs detectados en el cromosoma 19 en el humano. ¹⁹ Inclusive, la longitud de este hipotético microRNA de VPH podría poseer sitios de unión adicionales al RNAm objetivo, los cuales podrían favorecer la estabilización de la interacción microRNA-RNAm y la subsecuente regulación. Quedaría por demostrar, mediante técnicas moleculares, la existencia de este tipo de moléculas y si alguna de estas dos hipótesis puede tener algún significado para la actividad viral.

En lo que respecta a las semillas de microRNAs presentes en H. sapiens, también se observan diferencias entre los tipos de VPH de alto riesgo. Las mayores similitudes entre estas permiten agrupar a los tipos 18 y 45, mientras que los tipos 16, 33 y 52 formarían otro grupo, lo cual está en concordancia con los árboles filogenéticos desarrollados a partir de la proteína L1.²⁰ Esto puede deberse a que las semillas compartidas se encuentran en secuencias o dominios altamente conservados entre los diferentes tipos virales y posiblemente reflejan un mismo potencial de inducción de lesiones en los VPH pertenecientes a los dos grupos.

La presencia de las repeticiones de las semillas de miR-297 en las LCR de los tipos virales de alto riesgo podría indicar que estas repeticiones forman un agrupamiento o clúster que es necesario para la regulación de la expresión del genoma viral o celular, dada la localización particular de estas semillas (la LCR). Acorde con lo anterior, la presencia de varias repeticiones de la semilla de miR-363 en la correspondiente LCR del VPH11 podría reflejar que es necesaria la presencia de repeticiones en dicha región, sin importar el microRNA particular al que pertenezcan, y este evento podría apuntar hacia una posible huella genética que permitiera identificar la presencia del VPH y diferenciarlo de otros virus que pudieran estar presentes en una misma muestra de

En resumen, en este trabajo se reporta una metodología sencilla para un análisis in silico que permitió detectar una variedad de semillas de microRNAs en el genoma de diferentes tipos de VPH. Esta estrategia de detección puede emplearse también para detectar secuencias de microRNAs conservados en genomas de otras especies, aun de aquellas que se encuentren en proceso de ensamble.

En conclusión, los virus de papiloma humano de alto poder oncogénico teóricamente comparten secuencias compatibles a microRNAs humanos y virales, lo que sugeriría mecanismos de regulación viral común. Estas secuencias al menos pueden presentarse en clústers o agrupamientos dentro de la región control LCR.

Agradecimientos

El presente trabajo se deriva de un proyecto aprobado por fondos sectoriales de CONACyT y el proyecto IMSS sobre la detección de microRNAs en los virus de papiloma humano.

Durante la realización del presente trabajo, David Pineda Gómez fue becario de CONACyT en el programa de Doctorado de Biotecnología y Biomedicina Molecular en la ENCB-IPN.

Nota aclaratoria: hace más de dos años enviamos a publicación el reporte de la existencia de microRNAs en los VPH a dos diferentes revistas indexadas y en ambas ocasiones fue rechazado. Sin embargo, en el 2013, fue publicado un artículo en la revista PLoS ONE que reportaba la presencia de los microRNAs en los VPH.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no ha sido reportado alguno que esté relacionado con este



Referencias

- 1. Esquela-Kerschner A, Slack FJ. Onomirs microRNAs with a role in cancer. Nat Rev Cancer. 2006:6:259-69.
- 2. Martello G, Zacchigna L, Inui M, Montagner M, Adorno M, et al. MicroRNA control of Nodal signalling. Nature. 2007;449:183-9.
- 3. Sarnow P, Jopling CL, Norman KL, Schütz S, Wehner KA. MicroRNAs: expression, avoidance and subversion by vertebrate viruses. Nat Rev Microbiol.
- 4. Griffiths-Jones S. The miRNA Registry. Nucleic Acids Res: 2004:32:D109-D111.
- 5. Griffiths-Jones S, Grocock RJ, van Dongen S, Bateman A, Enright AJ. miRBase: microRNA sequences, targets and gene nomenclature. Nucleic Acids Res. 2006;34:D140-D144.
- 6. Griffiths-Jones S. Saini HK, van Dongen S. Enright AJ. Nucleic Acids Res. 2008;36:D154-D158.
- 7. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism and function. Cell. 2004;116:281-97.
- 8. Vella MC, Slack FJ. C. elegans microRNAs. Wormbook, 2005:21:1-9.
- 9. Holland B, Wong J, Li M, Rasheed S. Identification of Human MicroRNA-like sequences embedded within the protein-encoding genes of the human immunodeficiency virus. PLoS ONE. 2013;8:e58586.
- 10. Cai X, Schäfer A, Lu S, Bilello JP, Desrosiers R, Edwards R. et al. Epstein-Barr Virus MicroRNAs Are Evolutionarily Conserved and Differentially Expressed. PLoS Pathog. 2006;2(3):e23.
- 11. Reshmi G, Pillai MR. Beyond HPV: Oncomirs 20. Bernard HU, Chan SY, Manos MM, Ong CK. Villa as new players in cervical cancer. FEBS Lett. 2008:582:4113-6.
- 12. Qian K, Pietilä T, Rönty M, Michon F, Frilander MJ, et al. Identification and Validation of Human Papillomavirus

- Encoded microRNAs. PLoS ONE:2013:8(7): e70202.
- 13. Mole S, Milligan SG, Graham SV. Human papillomavirus type 16 E2 protein transcriptionally activates the promotor of a key cellular splicing factor, SF2/ASF, J Virol, 2009;83:357-67.
- 14. Chan SY, Ho L, Ong CK, Chow V, Drescher B, et al. Molecular variants of human papillomavirus type 16 from four continents suggest ancient pandemic spread of the virus and its coevolution with humankind. J Virol. 1992:66:2057-66.
- 15. Ho L, Chan SY, Burk RD, Das BC, Fujinaga K, et al. The genetic drift of human papillomavirus type 16 is a means of recosntructing prehistoric viral spread and the movement of ancient human populations. J Virol. 1993:67:6413-23.
- 16. Ong CK, Chan SY, Campo MS, Fujinaga K, Mavromara-Nazos P, et al. Evolution of human papillomavirus type 18: an ancient phylogenetic root in Africa and intratype diversity reflect coevolution with human ethnic groups. J Virol. 1993;67:6424-31.
- 17. Bernard HU, Calleja-Macias IE, Dunn ST. Genome variation of human papillomavirus types: phylogenetic and medical implications. Int J Cancer. 2006;118:1071-6.
- 18. Heinzel PA, Chan SY, Ho L, O'Connor M, Balaram P, et al. Variation of human papillomavirus type 6 (HPV-6) and HPV-11 genomes sampled throughout the world. J Clin Microbiol. 1995:33:1746-54.
- 19. Bentwich I, Avniel a, Karov Y, Aharonov R, Gilad S, et al. Identification of hundred of conserved and nonconserved human microRNAs. Nat Gen. 2005;37:766-70.
- LL, et al. Assessment of known and novel human papillomaviruses by polymerase chain reaction, restriction digest, nucleotide sequence, and phylogenetic algorithms. J Inf Dis. 1994;170:1077-85.

S145

G	ΑI	índice	
			d

VPH6	VPH11	VPH16	VPH18	VPH33	HPV45	HPV52
ebv-miR-BART10	ebv-miR-BART12	ebv-miR-BART10	ebv-miR-BART10	ebv-miR-BART11-5p	ebv-miR-BART10	ebv-miR-BART14
ebv-miR-BART11-5p	ebv-miR-BART14	ebv-miR-BART12	ebv-miR-BART11-5p	ebv-miR-BART12	ebv-miR-BART12	ebv-miR-BART17-5p
ebv-miR-BART12	ebv-miR-BART16	ebv-miR-BART15	ebv-miR-BART12	ebv-miR-BART16	ebv-miR-BART14	ebv-miR-BART20-5p
ebv-miR-BART14	ebv-miR-BART17-5p	ebv-miR-BART1-5p	ebv-miR-BART13	ebv-miR-BART17-5p	ebv-miR-BART1-5p	ebv-miR-BART3
ebv-miR-BART15	ebv-miR-BART19-5p	ebv-miR-BART19-5p	ebv-miR-BART14	ebv-miR-BART19-5p	ebv-miR-BART3	ebv-miR-BART5
ebv-miR-BART19-5p	ebv-miR-BART3	ebv-miR-BART3	ebv-miR-BART15	ebv-miR-BART2-5p	ebv-miR-BART4	ebv-miR-BART6-5p
ebv-miR-BART4	ebv-miR-BART4	ebv-miR-BART5	ebv-miR-BART1-5p	ebv-miR-BART3	ebv-miR-BART5	ebv-miR-BHRF1-1
ebv-miR-BART5	ebv-miR-BART5	ebv-miR-BART6-5p	ebv-miR-BART17-5p	ebv-miR-BART5	ebv-miR-BART6-5p	hcmv-miR-UL148D
ebv-miR-BHRF1-1	ebv-miR-BART6-5p	ebv-miR-BART9	ebv-miR-BART2-5p	ebv-miR-BART6-5p	hcmv-miR-UL112	hcmv-miR-US33-5p
ebv-miR-BHRF1-2	ebv-miR-BHRF1-2	hcmv-miR-US33-5p	ebv-miR-BART3	hcmv-miR-UL148D	hcmv-miR-US33-5p	hcmv-miR-US5-1
ebv-miR-BHRF1-3	hcmv-miR-US33-5p	hcmv-miR-US5-1	ebv-miR-BART4	hcmv-miR-US33-5p	hcmv-miR-US5-2	hcmv-miR-US5-2
hcmv-miR-UL148D	hcmv-miR-US5-2	hcmv-miR-US5-2	ebv-miR-BART5	hcmv-miR-US5-1	hiv1-miR-H1	hiv1-miR-N367
hcmv-miR-US33-5p	hiv1-miR-H1	hiv1-miR-N367	hcmv-miR-UL112	hcmv-miR-US5-2	hsv1-miR-LAT	hsv1-miR-H1
hcmv-miR-US5-2	hiv1-miR-N367	kshv-miR-K12-1	hcmv-miR-UL36	hiv1-miR-N367	kshv-miR-K12-1	hsv1-miR-LAT
hiv1-miR-H1	hsv1-miR-LAT	kshv-miR-K12-10a	hcmv-miR-US33-5p	hsv1-miR-H1	kshv-miR-K12-10a	kshv-miR-K12-1
hiv1-miR-N367	kshv-miR-K12-1	kshv-miR-K12-10b	hcmv-miR-US5-2	hsv1-miR-LAT	kshv-miR-K12-10b	kshv-miR-K12-10a
hsv1-miR-H1	kshv-miR-K12-10a	kshv-miR-K12-12	hsv1-miR-LAT	kshv-miR-K12-1	kshv-miR-K12-2	kshv-miR-K12-10b
hsv1-miR-LAT	kshv-miR-K12-4-5p	kshv-miR-K12-3	kshv-miR-K12-10a	kshv-miR-K12-10b	kshv-miR-K12-6-5p	kshv-miR-K12-2
kshv-miR-K12-1	kshv-miR-K12-6-5p	kshv-miR-K12-4-5p	kshv-miR-K12-10b	kshv-miR-K12-2	mdv1-miR-M2	kshv-miR-K12-4-5p
kshv-miR-K12-10b	kshv-miR-K12-9	kshv-miR-K12-6-5p	kshv-miR-K12-5	kshv-miR-K12-5	mdv1-miR-M3	kshv-miR-K12-5
kshv-miR-K12-2	mdv1-miR-M2	kshv-miR-K12-9	kshv-miR-K12-6-5p	mdv1-miR-M2	mdv2-miR-M14-5p	kshv-miR-K12-6-5p
kshv-miR-K12-6-5p	mdv1-miR-M3	mdv1-miR-M1	mdv1-miR-M1	mdv1-miR-M3	mdv2-miR-M16	mdv1-miR-M2
kshv-miR-K12-7	mdv2-miR-M14-5p	mdv1-miR-M3	mdv1-miR-M2	mdv2-miR-M14-5p	mdv2-miR-M20	mdv1-miR-M3
mdv1-miR-M1	mdv2-miR-M15	mdv2-miR-M14-5p	mdv1-miR-M3	mdv2-miR-M15	mdv2-miR-M21	mdv2-miR-M15
mdv1-miR-M2	mdv2-miR-M16	mdv2-miR-M16	mdv2-miR-M14-5p	mdv2-miR-M21	mdv2-miR-M26	mdv2-miR-M18-5p
mdv1-miR-M3	mdv2-miR-M20	mdv2-miR-M18-5p	mdv2-miR-M15	mdv2-miR-M22	mghv-miR-M1-1	mdv2-miR-M22
mdv1-miR-M6	mdv2-miR-M22	mdv2-miR-M22	mdv2-miR-M16	mdv2-miR-M26	mghv-miR-M1-7-5p	mdv2-miR-M27-5p
mdv2-miR-M14-5p	mdv2-miR-M24	mdv2-miR-M25-5p	mdv2-miR-M18-5p	mdv2-miR-M30	mghv-miR-M1-9	mghv-miR-M1-1
mdv2-miR-M15	mghv-miR-M1-1	mghv-miR-M1-1	mdv2-miR-M21	mghv-miR-M1-1		mghv-miR-M1-2
mdv2-miR-M16	mghv-miR-M1-7-5p	mghv-miR-M1-2	mdv2-miR-M22	mghv-miR-M1-2		mghv-miR-M1-9
mdv2-miR-M18-5p	mghv-miR-M1-9	mghv-miR-M1-9	mdv2-miR-M25-5p	mghv-miR-M1-9		
mdv2-miR-M19			mdv2-miR-M26			
mdv2-miR-M22			mghv-miR-M1-1			
mdv2-miR-M24			mghv-miR-M1-7-5p			
mghv-miR-M1-1						
mghv-miR-M1-7-5p						
mghv-miR-M1-9						

= virus de la sarcoma de Kaposi; virus del s del herpes simplex; kshv = ebv = virus de Epstein-Barr; hcmv = citomegalovirus humano = hiv = virus de inmunodeficiel enfermedad de Marek; mghv = gammaherpesvirus de ratón

9HHV	o P	1111V		0.LL4>	0	8.577	718 -118
microRNA	Posición	microRNA	Posición	microRNA	Posición	microRNA	Posición
hsa-miR-141	6827	hsa-miR-143	1915	hsa-miR-143	3109	hsa-miR-141	5647
hsa-miR-143	735	hsa-miR-144	5961	hsa-miR-220b	7103	hsa-miR-143	3428
hsa-miR-144	5980	hsa-miR-147	260	hsa-miR-220c	6583	hsa-miR-144	4667
hsa-miR-147	3477	hsa-miR-193b	3799	hsa-miR-223	409	hsa-miR-187	7632
hsa-miR-187	6713	hsa-miR-200a	5516	hsa-miR-27b	2670	hsa-miR-220c	1039
hsa-miR-193b	3803	hsa-miR-220b	3033	hsa-miR-297	286	hsa-miR-221	3772
hsa-miR-220b	3034	hsa-miR-220c	1323	hsa-miR-298	5240	hsa-miR-223	3237
hsa-miR-223	2842	hsa-miR-223	2841	hsa-miR-29b-1	5928	hsa-miR-23a	5764
hsa-miR-297	3133	hsa-miR-297	7370	hsa-miR-323-5p	3319	hsa-miR-24-1	4888
hsa-miR-298	5411	hsa-miR-298	6911	hsa-miR-325	4866	hsa-miR-296-5p	4531
hsa-miR-299-5p	4806	hsa-miR-29a	3983	hsa-miR-326	6473	hsa-miR-297	776
hsa-miR-29a	6409	hsa-miR-29b-1	5589	hsa-miR-331-5p	2416	hsa-miR-298	1676
hsa-miR-29b-2	1796	hsa-miR-325	6621	hsa-miR-338-5p	716	hsa-miR-299-5p	5862
hsa-miR-328	5623	hsa-miR-329	7708	hsa-miR-346	3920	hsa-miR-29b-1	961
hsa-miR-329	4282	hsa-miR-331-5p	4583	hsa-miR-376c	1098	hsa-miR-300	2414
hsa-miR-331-5p	7028	hsa-miR-339-5p	5166	hsa-miR-378	5074	hsa-miR-324-5p	893
hsa-miR-338-5p	7592	hsa-miR-340	7207	hsa-miR-382	3517	hsa-miR-325	608
hsa-miR-340	2853	hsa-miR-363	1349	hsa-miR-409-5p	6533	hsa-miR-328	3058
hsa-miR-367	869	hsa-miR-367	296	hsa-miR-410	3000	hsa-miR-329	06
hsa-miR-370	7233	hsa-miR-376c	1334	hsa-miR-411	1970	hsa-miR-337-5p	926
hsa-miR-376c	1341	hsa-miR-378	580	hsa-miR-450b-5p	2726	hsa-miR-338-5p	1304
hsa-miR-382	5845	hsa-miR-382	7498	hsa-miR-485-5p	928	hsa-miR-363	4405
hsa-miR-410	5631	hsa-miR-409-5p	7901	hsa-miR-488	5913	hsa-miR-367	1766
hsa-miR-411	617	hsa-miR-411	1374	hsa-miR-490-5p	3091	hsa-miR-376a	2872
hsa-miR-433	5215	hsa-miR-450b-5p	170	hsa-miR-493	1920	hsa-miR-376c	184
hsa-miR-450b-5p	5266	hsa-miR-452	4887	hsa-miR-495	380	hsa-miR-410	4629
hsa-miR-452	6761	hsa-miR-454	5475	hsa-miR-500	2692	hsa-miR-411	1790
hsa-miR-486-5p	3900	hsa-miR-483-5p	5281	hsa-miR-501-5p	2693	hsa-miR-412	6463
hsa-miR-488	2270	hsa-miR-486-5p	3883	hsa-miR-504	4949	hsa-miR-433	5203
hsa-miR-493	3879	hsa-miR-493	3853	hsa-miR-509-3-5p	3691	hsa-miR-450b-5p	2797
hsa-miR-494	1285	hsa-miR-494	1278	hsa-miR-512-5p	1284	hsa-miR-483-5p	934
hsa-miR-495	2802	hsa-miR-495	6216	hsa-miR-513-5p	2052	hsa-miR-486-5p	5321
hsa-miR-501-5p	6139	hsa-miR-500	2961	hsa-miR-515-5p	1764	hsa-miR-488	3873
hsa-miR-504	585	hsa-miR-502-5p	5892	hsa-miR-518a-5p	1469	hsa-miR-492	3597
hsa-miR-509-3-5p	220	hsa-miR-504	584	hsa-miR-519a	3107	hsa-miR-493	4185
hsa-miR-511	1485	hsa-miR-507	6508	hsa-miR-520d-5p	292	hsa-miR-504	5309
hsa-miR-513-5p	7041	hsa-miR-513-5p	7025	hsa-miR-521	4438	hsa-miR-508-5p	4569
hea-miB-514	6370	hsa-miR-518a-5n	7167	hsa-miR-539	2894	hsa-miR-509-3-5n	ALCA ALCA

Continúa en la página S148

Anexo 1 Semillas de microRNAs presentes en el genoma de otros virus, detectadas en el genoma de VPH de bajo y alto riesgo

R Al índice	
-------------	--

MicroBNIA	Dogioión	VIVO	Doeioión	ANGoroim	Dogiojón	NIOCICIA	nòioiao
LINCODINA		HICIONIA		HICIONIA	LOSICIOII	ANNOIDILL	LOSICION
hsa-miR-519a	108	hsa-miR-518b	7210	hsa-miR-541	2070	hsa-miR-511	4144
hsa-miR-520d-5p	1770	hsa-miR-520d-5p	1769	hsa-miR-544	2341	hsa-miR-512-5p	3459
hsa-miR-520g	1772	hsa-miR-520g	1771	hsa-miR-548a-3p	7833	hsa-miR-513-5p	3290
hsa-miR-539	2443	hsa-miR-539	2554	hsa-miR-548a-5p	1543	hsa-miR-515-5p	6492
hsa-miR-544	4651	hsa-miR-543	5495	hsa-miR-549	615	hsa-miR-517	5729
hsa-miR-548a-3p	2244	hsa-miR-548a-5p	106	hsa-miR-551a	125	hsa-miR-520d-5p	1953
hsa-miR-548a-5p	1679	hsa-miR-549	270	hsa-miR-551b	1551	hsa-miR-539	2542
hsa-miR-550	6588	hsa-miR-550	292	hsa-miR-552	994	hsa-miR-541	1680
hsa-miR-551b	1741	hsa-miR-551b	319	hsa-miR-556-5p	2668	hsa-miR-543	7758
hsa-miR-553	14	hsa-miR-553	40	hsa-miR-558	155	hsa-miR-544	5807
hsa-miR-561	7133	hsa-miR-555	6268	hsa-miR-561	304	hsa-miR-548a-3p	7401
hsa-miR-564	471	hsa-miR-561	7117	hsa-miR-567	2419	hsa-miR-548a-5p	1529
hsa-miR-566	4774	hsa-miR-567	3278	hsa-miR-568	15	hsa-miR-550	416
hsa-miR-567	3279	hsa-miR-569	6194	hsa-miR-569	807	hsa-miR-552	3783
hsa-miR-569	6210	hsa-miR-570	2480	hsa-miR-575	6494	hsa-miR-553	47
hsa-miR-570	2784	hsa-miR-578	7331	hsa-miR-579	7825	hsa-miR-556-5p	2034
hsa-miR-576-5p	1993	hsa-miR-579	1486	hsa-miR-581	7290	hsa-miR-561	1174
hsa-miR-581	3473	hsa-miR-582-5p	1824	hsa-miR-582-5p	6751	hsa-miR-564	944
hsa-miR-582-5p	1825	hsa-miR-583	24	hsa-miR-584	3217	hsa-miR-567	1845
hsa-miR-583	3240	hsa-miR-586	1580	hsa-miR-585	28	hsa-miR-570	1196
hsa-miR-584	6374	hsa-miR-592	418	hsa-miR-586	2476	hsa-miR-577	4366
hsa-miR-586	2952	hsa-miR-596	4649	hsa-miR-587	476	hsa-miR-579	2432
hsa-miR-587	5936	hsa-miR-597	419	hsa-miR-592	2783	hsa-miR-584	7225
hsa-miR-592	419	hsa-miR-600	5097	hsa-miR-595	739	hsa-miR-586	2703
hsa-miR-596	288	hsa-miR-602	1216	hsa-miR-599	7302	hsa-miR-595	788
hsa-miR-597	420	hsa-miR-607	1812	hsa-miR-603	1412	hsa-miR-600	225
hsa-miR-598	3517	hsa-miR-608	1348	hsa-miR-605	7556	hsa-miR-602	5442
hsa-miR-599	4734	hsa-miR-611	7181	hsa-miR-606	7624	hsa-miR-606	6845
hsa-miR-609	4233	hsa-miR-612	779	hsa-miR-607	6500	hsa-miR-609	7356
hsa-miR-614	3468	hsa-miR-615-5p	5319	hsa-miR-608	1357	hsa-miR-611	1018
hsa-miR-620	4186	hsa-miR-620	4346	hsa-miR-609	1397	hsa-miR-612	496
hsa-miR-622	5618	hsa-miR-622	5599	hsa-miR-611	2732	hsa-miR-619	3560
hsa-miR-624	6792	hsa-miR-624	2896	hsa-miR-614	7677	hsa-miR-624	3432
hsa-miR-625	6578	hsa-miR-625	2317	hsa-miR-620	267	hsa-miR-630	6482
hsa-miR-626	1483	hsa-miR-627	5208	hsa-miR-626	1742	hsa-miR-631	3559
hsa-miR-629	3804	hsa-miR-629	3800	hsa-miR-632	3919	hsa-miR-632	6322
hsa-miR-632	6922	hsa-miR-630	3950	hsa-miR-633	2018	hsa-miR-634	2365
			0	700 0:5:			

2		VTH11		VPH16		VPH18	
microRNA	Posición	microRNA	Posición	microRNA	Posición	microRNA	Posición
hsa-miR-637	4617	hsa-miR-636	4687	hsa-miR-636	7205	hsa-miR-641	181
hsa-miR-639	507	hsa-miR-637	4661	hsa-miR-641	451	hsa-miR-642	6488
hsa-miR-641	386	hsa-miR-641	2172	hsa-miR-643	7208	hsa-miR-643	1842
hsa-miR-642	6929	hsa-miR-643	7333	hsa-miR-647	5646	hsa-miR-646	849
hsa-miR-644	3478	hsa-miR-644	261	hsa-miR-650	6867	hsa-miR-649	194
hsa-miR-647	2222	hsa-miR-647	2221	hsa-miR-653	7167	hsa-miR-650	1184
hsa-miR-649	6583	hsa-miR-649	4157	hsa-miR-655	4065	hsa-miR-652	105
hsa-miR-653	366	hsa-miR-654-5p	6235	hsa-miR-656	3225	hsa-miR-654-5p	4466
hsa-miR-654-5p	8609	hsa-miR-655	4907	hsa-miR-665	6864	hsa-miR-655	1695
hsa-miR-655	3870	hsa-miR-656	3193	hsa-miR-765	099	hsa-miR-656	1709
hsa-miR-656	3221	hsa-miR-656	3193	hsa-miR-766	6931	hsa-miR-660	4867
hsa-miR-657	5119	hsa-miR-671-5p	2150	hsa-miR-768-5p	6831	hsa-miR-770-5p	6625
hsa-miR-660	1052	hsa-miR-765	6829	hsa-miR-802	3601	hsa-miR-802	7327
hsa-miR-675	7789	hsa-miR-768-5p	6074	hsa-miR-873	5746	hsa-miR-871	346
hsa-miR-768-5p	4584	hsa-miR-770-5p	5039	hsa-miR-874	2440	hsa-miR-873	543
hsa-miR-770-5p	1821	hsa-miR-871	2705	hsa-miR-885-5p	711	hsa-miR-877	4563
hsa-miR-802	2524	hsa-miR-872	5111	hsa-miR-886-5p	490	hsa-miR-886-5p	1043
hsa-miR-871	2706	hsa-miR-874	7683	hsa-miR-891a	3359	hsa-miR-889	1005
hsa-miR-872	5121	hsa-miR-875-5p	6291	hsa-miR-891b	7883	hsa-miR-891a	2504
hsa-miR-873	2757	hsa-miR-885-5p	3827	hsa-miR-892a	430	hsa-miR-921	7322
hsa-miR-874	7729	hsa-miR-886-5p	862	hsa-miR-892b	2937	hsa-miR-922	445
hsa-miR-877	4992	hsa-miR-889	3977	hsa-miR-921	322	hsa-miR-92a-1	7831
hsa-miR-885-5p	7048	hsa-miR-890	4226	hsa-miR-922	1287	hsa-miR-935	5838
hsa-miR-889	3664	hsa-miR-892a	2909	hsa-miR-934	3828	hsa-miR-939	1211
hsa-miR-891a	130	hsa-miR-92a-2	3796	hsa-miR-935	209	hsa-miR-941	5001
hsa-miR-892b	4628	hsa-miR-935	5387	hsa-miR-936	4515	hsa-miR-943	3814
hsa-miR-921	3737	hsa-miR-936	364	hsa-miR-940	4305	hsa-miR-944	6595
hsa-miR-92a-1	4590	hsa-miR-938	7605	hsa-miR-944	3381		
hsa-miR-92a-2	6575	hsa-miR-940	1036				
hsa-miR-92b	7199	hsa-miR-944	6675				
hsa-miR-935	4857						
hsa-miR-938	6335						
hsa-miR-940	1037						

S149

C AI	índice
------	--------

microRNA	Posición	microRNA	Posición	microRNA	Posición
hsa-miR-143	7701	hsa-miR-124	3587	hsa-miR-143	192
hsa-miR-144	2197	hsa-miR-141	5642	hsa-miR-144	2191
hsa-miR-187	6532	hsa-miR-143	1456	hsa-miR-187	209
hsa-miR-193b	4363	hsa-miR-144	2232	hsa-miR-220b	2289
hsa-miR-221	3665	hsa-miR-185	360	hsa-miR-221	3701
hsa-miR-222	1593	hsa-miR-187	3434	hsa-miR-222	2487
hsa-miR-223	414	hsa-miR-220b	5648	hsa-miR-223	287
hsa-miR-297	3652	hsa-miR-221	3736	hsa-miR-297	3680
hsa-miR-298	4735	hsa-miR-223	6078	hsa-miR-298	1593
hsa-miR-302a	7031	hsa-miR-24-1	4526	hsa-miR-29a	2005
hsa-miR-323-5p	3313	hsa-miR-27b	908	hsa-miR-29b-1	911
hsa-miR-328	5430	hsa-miR-297	778	hsa-miR-29b-2	7646
hsa-miR-329	5331	hsa-miR-298	1634	hsa-miR-300	227
hsa-miR-331-5p	3212	hsa-miR-29b-1	961	hsa-miR-323-5p	3307
hsa-miR-338-5p	5235	hsa-miR-302a	7517	hsa-miR-325	4500
hsa-miR-340	71	hsa-miR-326	4610	hsa-miR-329	3430
hsa-miR-376a	946	hsa-miR-329	1896	hsa-miR-331-5p	3740
hsa-miR-378	5046	hsa-miR-331-5p	5521	hsa-miR-338-5p	2997
hsa-miR-382	3472	hsa-miR-338-5p	1304	hsa-miR-370	5258
hsa-miR-410	3846	hsa-miR-367	1758	hsa-miR-376c	2200
hsa-miR-421	778	hsa-miR-370	7075	hsa-miR-378	5479
hsa-miR-452	1887	hsa-miR-411	6029	hsa-miR-379	1301
hsa-miR-485-5p	6401	hsa-miR-421	4928	hsa-miR-382	821
hsa-miR-486-5p	5639	hsa-miR-450b-5p	2755	hsa-miR-409-5p	2062
hsa-miR-490-5p	6043	hsa-miR-452	6372	hsa-miR-410	1954
hsa-miR-493	3225	hsa-miR-490-5p	4803	hsa-miR-433	1949
hsa-miR-494	1761	hsa-miR-491-5p	1416	hsa-miR-452	4094
hsa-miR-495	374	hsa-miR-492	2321	hsa-miR-453	7585
hsa-miR-500	2686	hsa-miR-493	1393	hsa-miR-483-5p	1304
hsa-miR-501-5p	2687	hsa-miR-494	1796	hsa-miR-486-5p	5685
hsa-miR-504	4993	hsa-miR-495	3606	hsa-miR-488	2002
hsa-miR-505	1795	hsa-miR-501-5p	5024	hsa-miR-490-5p	6272
hsa-miR-509-3-5p	6743	hsa-miR-509-3-5p	6929	hsa-miR-492	2280
hsa-miR-512-5p	1296	hsa-miR-510	1352	hsa-miR-493	3854
hsa-miR-514	5501	hsa-miR-514	1065	hsa-miR-494	1488
hsa-miR-517	2576	hsa-miR-516b	4428	hsa-miR-495	940
hsa-miR-518a-5p	3273	hsa-miR-517	2099	hsa-miR-500	2680
hsa-miR-518c	4743	hsa-miR-518a-5p	204	hsa-miR-501-5p	2681

>	2	ひ 4 1 1 1 1 1	0.4L	70117	70
microRNA	Posición	microRNA	Posición	microRNA	Posición
hsa-miR-520d-5p	2134	hsa-miR-519a	88	hsa-miR-504	131
hsa-miR-520g	1158	hsa-miR-520d-5p	1911	hsa-miR-508-5p	3476
hsa-miR-539	2465	hsa-miR-520g	4334	hsa-miR-513-5p	7077
hsa-miR-548a-3p	2815	hsa-miR-539	2500	hsa-miR-518a-5p	3264
hsa-miR-548a-5p	2038	hsa-miR-548a-3p	7665	hsa-miR-520d-5p	2872
hsa-miR-549	168	hsa-miR-548a-5p	2073	hsa-miR-539	1924
hsa-miR-553	29	hsa-miR-549	3162	hsa-miR-541	1597
hsa-miR-556-5p	1255	hsa-miR-550	413	hsa-miR-544	4297
hsa-miR-561	1139	hsa-miR-552	1150	hsa-miR-548a-3p	3793
hsa-miR-564	1008	hsa-miR-553	44	hsa-miR-548a-5p	1327
hsa-miR-567	7195	hsa-miR-561	1174	hsa-miR-552	4442
hsa-miR-568	1566	hsa-miR-564	533	hsa-miR-553	43
hsa-miR-570	4792	hsa-miR-567	779	hsa-miR-554	4812
hsa-miR-574-5p	2863	hsa-miR-568	394	hsa-miR-555	6158
hsa-miR-580	6664	hsa-miR-570	1196	hsa-miR-560	0099
hsa-miR-582-5p	2185	hsa-miR-579	2390	hsa-miR-561	1124
hsa-miR-583	1491	hsa-miR-582-5p	6734	hsa-miR-564	5218
hsa-miR-584	1769	hsa-miR-584	7171	hsa-miR-567	3681
hsa-miR-587	5579	hsa-miR-586	2505	hsa-miR-568	408
hsa-miR-591	105	hsa-miR-591	5360	hsa-miR-569	456
hsa-miR-592	774	hsa-miR-592	6048	hsa-miR-570	356
hsa-miR-599	436	hsa-miR-595	788	hsa-miR-574-5p	1212
hsa-miR-605	4689	hsa-miR-600	808	hsa-miR-582-5p	7414
hsa-miR-606	814	hsa-miR-601	4375	hsa-miR-584	7388
hsa-miR-607	2009	hsa-miR-606	7553	hsa-miR-586	759
hsa-miR-608	1365	hsa-miR-609	5822	hsa-miR-587	5625
hsa-miR-609	3972	hsa-miR-611	2761	hsa-miR-592	7178
hsa-miR-624	4324	hsa-miR-612	493	hsa-miR-596	5256
hsa-miR-628-5p	3375	hsa-miR-622	3978	hsa-miR-598	548
hsa-miR-630	3279	hsa-miR-624	3390	hsa-miR-602	3538
hsa-miR-633	7646	hsa-miR-632	6320	hsa-miR-605	4845
hsa-miR-634	2288	hsa-miR-633	3788	hsa-miR-607	1022
hsa-miR-641	6685	hsa-miR-634	1660	hsa-miR-608	1350
hsa-miR-644	3049	hsa-miR-640	4532	hsa-miR-609	4413
hsa-miR-648	2864	hsa-miR-641	1527	hsa-miR-612	1150
hsa-miR-649	737	hsa-miR-642	4727	hsa-miR-620	2159
hsa-miR-653	6691	hsa-miR-646	849	hsa-miR-622	5303
	1760	hea-miP-640	3875	hea-miD-627	7603

S150 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015;53 Supl 2:S140-53 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015;53 Supl 2:S140-53 S151

microRNA					VPH52
	Posición	microRNA	Posición	microRNA	Posición
hsa-miR-656	1476	hsa-miR-650	1184	hsa-miR-628-5p	0022
hsa-miR-658	1167	hsa-miR-652	102	hsa-miR-632	1108
hsa-miR-758	3707	hsa-miR-655	383	hsa-miR-633	3633
hsa-miR-766	4724	hsa-miR-656	338	hsa-miR-641	449
hsa-miR-768-5p	525	hsa-miR-660	4859	hsa-miR-644	5649
hsa-miR-802	5993	hsa-miR-662	3565	hsa-miR-650	2979
hsa-miR-871	1378	hsa-miR-758	524	hsa-miR-651	3936
hsa-miR-873	6435	hsa-miR-802	1493	hsa-miR-655	1612
hsa-miR-876-5p	5849	hsa-miR-871	5053	hsa-miR-656	481
hsa-miR-877	1667	hsa-miR-877	4555	hsa-miR-660	2620
hsa-miR-890	6073	hsa-miR-885-5p	3713	hsa-miR-662	5369
hsa-miR-891a	219	hsa-miR-886-5p	1043	hsa-miR-758	719
hsa-miR-892a	300	hsa-miR-889	1005	hsa-miR-768-5p	2165
hsa-miR-892b	4417	hsa-miR-891a	125	hsa-miR-802	1329
hsa-miR-921	5614	hsa-miR-891b	2885	hsa-miR-871	1366
hsa-miR-922	994	hsa-miR-921	3791	hsa-miR-873	2560
hsa-miR-92a-2	1367	hsa-miR-922	442	hsa-miR-877	1390
hsa-miR-940	4556	hsa-miR-92a-1	7820	hsa-miR-885-5p	5489
hsa-miR-943	3710	hsa-miR-92a-2	1415	hsa-miR-888	2359
		hsa-miR-934	7089	hsa-miR-889	2344
		hsa-miR-936	813	hsa-miR-892a	5670
		hsa-miR-939	1211	hsa-miR-921	1838
		hsa-miR-943	6159	hsa-miR-922	1284
		hsa-miR-944	6530	hsa-miR-92a-2	1352
				hsa-miR-933	6601
				hsa-miR-936	2488
				hsa-miR-940	2066
				hsa-miR-944	6571

Continúa de la página S151

f) Región LCR del VPH45

ž miR-934 7081 gettecacator

g) Región LCR del VPH52

7261 caaaaccaa<u>aagtaa</u>tatatg<u>tgtgtaagt</u> miR-548a-5p miR-578 7321 gtgtatatgtttcttgtattgtgtatatgtgtatatg miR-643 mdv1-miR-M2 miR-567

7381 tatgttatgttgttatgta miR-29 miR-567 miR-567 7441 atgtatgttttt miR-297

b) Región LCR del VPH11 L1« miR-592

Anexo 4 Región LCR de los diferentes tipos de VPH, donde se muestra la posición de las diferentes semillas de microRNAs detectadas. Se señala, con letra en color rojo la posición donde finaliza la región L1 y con letra en color verde la posición donde inicia la región E6. Los recuadros en color gris claro señalan la posición de las semillas correspondientes a otros virus, mientras que en los recuadros en color azul se muestran las posiciones de las semillas correspondientes a microRNAs detectadas en H. sapiens. La semilla del miR-297 se encuentra repetida cinco veces, de las cuales tres se encuentran sobrelapadas con otras semillas. Debido a este sobrelapamiento, algunos de los nombres de las semillas se encuentran anotados por debajo de la secuencia genómica correspondiente.

7201

7261 tgttgtttgcatgtta miR-297 7321 atgttt

> miR-297 mi L1<< lcgtaagctgta<mark>a</mark>g c) Región LCR del VPH16 kshv-miR-K12-4-5p tacaact**actaana**nna

miR-297 taataaacacgtgtgtatg

d) Región LCR del HPV18

7201 tgta

e) Región LCR del VPH33 «L1

miR-223*
7261 tigicagtitocigittigigtataigttaataaaacattgigigtattigitaaactatt
miR-297
7321 tigiaggiatgitatagatataggigtacctatatgagtaaggaggigtoccct

S152

7381 tatgtgtgta 7441 taa

miR-297 7321 tgtgtgtatgiactnum

a) Región LCR del HPV6

Temas de actualidad

Panorama epidemiológico del cáncer cervicouterino

Dulce M. Hernández-Hernández.^a Teresa Apresa-García.^b Rosa Ma. Patlán-Pérezc

Epidemiological overview of uterine cervical

The World Health Organization (WHO) reported more than 6 million cases of cancer worldwide in women during 2008; 57.2 % of those cases occurred in less developed countries. Cervical cancer (CC) ranks third in the world in all cancers affecting women, with an estimated of 530 000 new cases. CC has multiple causes and it arises by the association of various risk factors. The main factor is related to the human papillomavirus infection (HPV), which acts as a necessary but not sufficient cause. Also, the interaction with other cofactors has an impact on the development and severity of this neoplasm. Survival is related to the timeliness of care and, therefore, to more access to health services. CC is a neoplasm considered a preventable cancer; thus, it is possible to save more than 150 000 lives by 2030 if control measures are applied with opportunity. The aim of this work is to review the CC in different geographical areas and to make an analysis of risk factors related to this neoplasm.

Risk Factors

Palabras clave

Famale genital neoplasms Epidemiology

S154

Cáncer cervicouterino Epidemiología

Factores de riesgo

Recibido: 22/10/2014 **Aceptado:** 15/05/2015

as enfermedades neoplásicas y en particular el cáncer cervicouterino (CaCU) han sido reco-Inocidas a nivel mundial como un problema de salud pública. Esto ha sido debido a su comportamiento con el devenir del tiempo, ya que en las sociedades actuales ocupan uno de los primeros lugares en frecuencia de morbilidad y mortalidad, en los países llamados desarrollados y en los que están en vías de desarrollo.1 La infección por virus de papiloma humano (VPH) de alto riesgo es una condición necesaria para el desarrollo de una lesión cervical, pero solo una fracción de las lesiones precursoras progresan a cáncer invasor. Esto implica que se requiere la presencia de factores adicionales, además del tipo viral, para aumentar las probabi-

Epidemiología

lidades de progresión a cáncer invasor.

El CaCU es el segundo cáncer más frecuente de distribución mundial que se presenta en la población femenina, con una estimación de 530 232 casos nuevos, de los cuales aproximadamente el 86 % (453 531 casos) se presenta en los países en desarrollo. De acuerdo con estimaciones de la OMS en 2008.² la tasa estandarizada a nivel mundial es de 15.2 x 100 mil mujeres, solo por debajo del cáncer de mama (38.9 x 100 mil mujeres). Las tasas con mayor incidencia por CaCU se presentan en las regiones de África, sureste de Asia y las Américas, con intervalo de 30.7, 24.4 y 15.3 x 100 mil mujeres, respectivamente, que comparativamente con otras áreas geográficas de baja frecuencia llegan a ser mayores de 1.7 a 3.4 veces^{1,3} (figura 1). En los países de América Latina el CaCU es el segundo cáncer más común en mujeres. Los países con tasas de incidencia mayores de 30 x 100 mil mujeres son Guyana (44.7), Nicaragua (39.9), Honduras (37.8), El Salvador (37.2 x 100 mil), Bolivia (36.4), Paraguay (35.0), Perú (34.5), Venezuela (31.4) y Guatemala (30.5). Solo Chile y Puerto Rico presentan tasas menores de 15 x 100 mil mujeres (14.4 y 7.5, respectivamente). Los países más desarrollados muestran tendencias

^aDivisión de Mejora a la Gestión de los Servicios de Salud, Coordinación de Políticas en Salud, Unidad de Educación, Investigación v Políticas de Salud

^bUnidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI °Servicio de Ginecología Oncológica, Hospital de Ginecoobstetricia No. 3A, Centro Médico Nacional La Raza

Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Dulce M. Hernández Hernández Teléfono: 5726 1700, extensión 15647 Correo electrónico: dulce.hernandez@imss.gob.mx

R Al índice

Hernández-Hernández DM et al. Epidemiología del cáncer de cuello uterino

2008 más de 6 millones de casos de cáncer en mujesuficiente. Asimismo, la interacción con otros cofac-relacionados con esta neoplasia.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó en tores incide en el desarrollo y la severidad de esta Resumen neoplasia. La sobrevida se encuentra relacionada con res: el 57.2 % de esos casos ocurrió en países menos la oportunidad de atención y por lo tanto con mayor desarrollados. El cáncer cervicouterino (CaCU) ocupa accesibilidad a los servicios de salud. El CaCU es una el tercer lugar de las neoplasias malignas que afectan neoplasia considerada como un cáncer prevenible, así a la mujer, con un número estimado de 530 000 casos que es factible salvar más de 150 mil vidas para 2030 nuevos. El CaCU es multicausal y obedece a la aso- si las medidas de control se aplican con oportunidad. ciación de diferentes factores de riesgo. El principal El objetivo de este trabajo es revisar el comportade ellos es la infección por virus de papiloma humano miento del CaCU en diferentes ámbitos geográficos, (VPH), que actúa como una causa necesaria pero no así como realizar un análisis de los factores de riesgo

importantes hacia la disminución en la incidencia de casos. Por ejemplo, Dinamarca, que tenía una tasa de 22.5 x 100 mil en 1975, disminuyó 20 puntos para una tasa reportada de 2.5 x 100 mil mujeres en 2008. Sin embargo, en países con menor desarrollo no es tan evidente esta relación.

Las muertes por CaCU ocupan el tercer lugar de la mortalidad por cáncer en la mujer en el mundo, con un total de 31 712 defunciones,² lo cual representa el 8.22 % de las muertes ocurridas por neoplasias malignas, con una tasa de mortalidad estandarizada de 7.8 x 100 mil mujeres. Las tasas de mortalidad son coincidentes con la incidencia reportada para países en el área de las Américas. Las tasas de mortalidad más elevadas por arriba de 20 x 100 mil mujeres se observaron en Jamaica, Guyana y Nicaragua, mientras que las mas bajas, menores a 7 defunciones x 100 mil

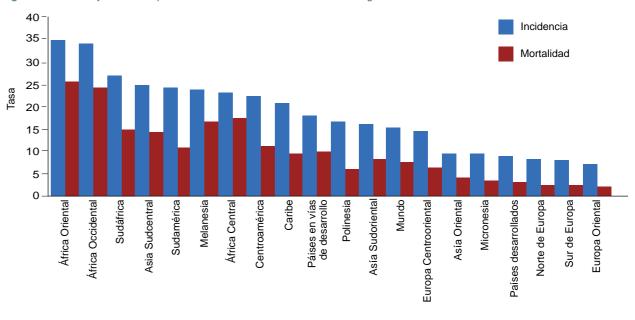
Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015;53 Supl 2:S154-61

mujeres se reportaron en Uruguay, Chile y Puerto Rico (6.8, 6.6 y 2.8 respectivamente).⁴

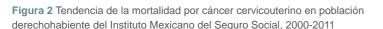
En los países en desarrollo la mayor importancia del CaCU se debe a las altas tasas de mortalidad reportadas, las cuales están relacionadas con el diagnóstico tardío en etapas avanzadas de la enfermedad.^{5,6}

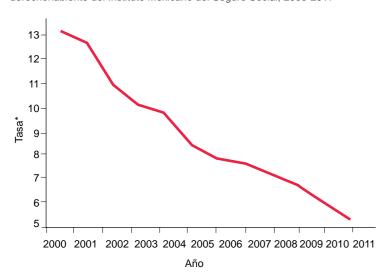
En México, de acuerdo con la OMS (2008), la frecuencia de casos nuevos de CaCU fue de 10 186, lo cual representa una tasa estandarizada a nivel mundial de 19.2 x 100 mil mujeres; esto implica un riesgo acumulado de 1.94 x 100 mujeres. El CaCU ocupa el segundo lugar en frecuencia de morbilidad por neoplasias malignas en la mujer, después del cáncer de mama (27.2 x 100 mil mujeres), a diferencia de las mujeres hispanas residentes en Estados Unidos, donde el CaCU ocupa el séptimo lugar de las neoplasias, mientras que el cáncer de mama se mantiene en la primera posición.⁷





Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015;53 Supl 2:S154-61





*Tasa ajustada por edad x 100 000 mujeres derechohabientes de 25 años o más

La tasa de mortalidad en México disminuyó aproximadamente 2.5 % por año en la década de los noventa y aproximadamente 5 % por año en la última década, con un estimado en el 2008 de 9.7 x 100 mil mujeres (5061 defunciones), el cual se considera todavía excesivamente alto.^{3,8} En relación con la población derechohabiente del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), institución de salud que atiende a cerca de la mitad de la población en México, se reporta que la tendencia de la mortalidad continúa disminuyendo, con una tasa de 13.3 defunciones x 100 mil mujeres en el año 2000 y de 5.3 x 100 mil en el año 2011 (figura 2). De acuerdo con esta información, para el año 2011 los tres estados que presentaron tasas iguales o mayores a 9.0 x 100 mil mujeres derechohabientes fueron Morelos, Tamaulipas y Quintana Roo; la media nacional fue de 5.4 x 100 mil mujeres, y entre los estados con valores mínimos de referencia mundial (< 2.0 x 100 mil) estaban Baja California Sur y Durango (figura 3).9

Historia natural del cáncer cervicouterino

De acuerdo con la historia natural de CaCU se ha mostrado que está precedido por una serie de lesiones celulares dentro del epitelio endocervical. Estas lesiones, consideradas como preinvasoras, son denominadas como neoplasia intraepitelial cervical (NIC) o lesiones escamosas intraepiteliales (LEI) de acuerdo con el sistema Bethesda. Desde el punto de vista histológico la clasificación de LEI depende del grado de lesión celular dentro del epitelio y esta clasificación está diseñada para estandarizar el sistema de reporte para la prueba

de Papanicolaou. Se basa en la descripción morfológica de las lesiones, lo cual permite identificar datos que sugieren infección por VPH y las alteraciones celulares relacionadas con el desarrollo del CaCU, las cuales fueron identificadas como atipia de células escamosas de significado indeterminado (ASCUS) y LEI de bajo y alto grado. ^{10,11}

En estudios prospectivos se ha reportado que las LEI de bajo grado (LEI-BG) pueden llegar a presentar tasas de regresión espontánea sin tratamiento en más del 60 % de los casos en una mediana de seguimiento de 12 a 18 meses. Y también pueden llegar a alcanzar tasas de 91 % a los tres años de seguimiento. Mientras que el riesgo de desarrollar LEI-AG o NIC3 en las mujeres incluidas en estas cohortes fue de 3 a 5 %. Por otro lado en un reporte de metaanálisis de la historia natural del CaCU, realizado con un total de casi 28 mil pacientes, la tasa de progresión reportada en quienes fueron detectadas con LEI-AG a un cáncer invasor posterior a un seguimiento de dos años fue de 1.44 % (0-3.95 %).¹² Algunos autores afirman que transcurren alrededor de diez años en promedio a partir de detectarse alteraciones de bajo grado para que se llegue a presentar un cáncer invasor in situ. 13 Según la edad, el pico de incidencia para NIC3 se ha reportado de 27 hasta 35 años de edad promedio, mientras que para el cáncer invasor se presenta al menos diez años más tarde (con una media de 48 años), lo que hace evidente la progresión de la enfermedad con la edad (figura 4).¹⁴

Factores de riesgo

La gran cantidad de estudios epidemiológicos, moleculares y experimentales realizados en la búsqueda de asociaciones causales ha demostrado que el VPH es el principal agente etiológico del CaCU. 15-16 Los primeros estudios mostraron una relación muy estrecha entre factores sexuales y reproductivos con la presencia de CaCU invasor y lesiones precursoras. Consistente con la etiología infecciosa, un importante efecto ha sido observado en mujeres que refirieron tener múltiples parejas sexuales y mostraron que tenían un exceso de riesgo dos y hasta 10 veces mayor cuando se identificaba un mayor número de parejas (más de 10 parejas). El inicio de la vida sexual antes de los 18 años se asoció con un exceso de riesgo que es entre 1.5 y 5 veces mayor y no mostró una relación lineal; de manera correlacionada, el primer embarazo en menores de esa edad presenta un impacto similar en el riesgo. Asimismo, los embarazos múltiples (más de tres) elevan significativamente el riesgo, aun después de ajustar por otros parámetros sexuales. 17,18

Las coinfecciones del VPH con otros agentes infecciosos de transmisión sexual, como *Chlamydia*



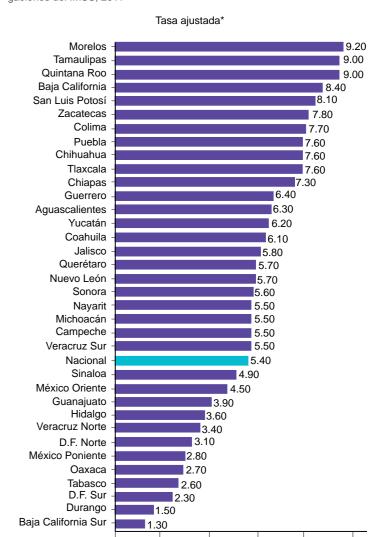
trachomatis, el virus herpes simple tipo 2 (HVS-2) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) posiblemente condicionen un efecto sinérgico que aumente las posibilidades de alteraciones celulares que conducen al desarrollo de una neoplasia. La infección por Chlamydia trachomatis y marginalmente el HVS-2 favorecen la entrada y persistencia de múltiples tipos de VPH, lo cual conduce a integración viral, inhibición de apoptosis, sobreexpresión de oncogenes E6/E7 y transformación celular. 19 Sin embargo, a la fecha los mecanismos de integración viral no están totalmente definidos. Recientemente se ha sugerido que el proceso inflamatorio juega un papel importante en el desarrollo de la carcinogénesis y sobre todo la integración viral en el VPH; se sugiere que las especies reactivas de oxígeno generadas durante el proceso inflamatorio pueden provocar rupturas en la cadena de DNA, lo cual permitiría la integración viral.^{20,21}

En mujeres infectadas con HIV la frecuencia de infección por VPH es de alrededor del 50 % y llega hasta el 75 % en edades de 25 a 34 años, casi cuatro veces mayor a la reportada en población sin riesgo. En este grupo de mujeres se observa una mayor frecuencia de infección relacionada con un menor conteo de células CD4 y mayor severidad de lesiones cervicales.²²

Entre las mujeres usuarias de anticonceptivos orales, el riesgo de CaCU aumenta con el incremento en la duración del uso (riesgo relativo —RR— para cinco años o más comparado con no usuarias, 1.9, IC 95 % 1.7-2.1). El riesgo disminuye al mismo nivel de las no usuarias después de 10 años de suspender el uso.²³ En un estudio se observó que las mujeres usuarias de hormonas sexuales esteroideas tienen un efecto interactivo dependiente de un polimorfismo de la haptoglobina, una proteína que actúa en la modulación de la respuesta inmune local en epitelios. Se observó que en las portadoras del alelo 1 de la haptoglobina y usuarias de hormonales esteroideos el RR aumentó seis veces en relación con las no portadoras y las no usuarias.²⁴

El tabaquismo, que es otro agente no infeccioso sino químico, es uno de los factores que se ha estudiado de manera importante en la asociación con el CaCU. Altas concentraciones de los constituyentes del tabaco en el moco cervical y las concentraciones séricas han mostrado una evidencia biológica en el desarrollo del CaCU. Se ha observado que la fracción del DNA en fase-S (como una medida de proliferación) estuvo correlacionada con la cantidad de cigarrillos fumados y el nivel sérico de progesterona.²⁵ En otro estudio realizado en mujeres mexicanas se observó una asociación entre un polimorfismo del CYP1A1 (MspI) con el CaCU, lo cual potenció el efecto tres veces más en mujeres fumadoras cuando se encontraba presente el genotipo C/C, en compara-

Figura 3 Tasa de mortalidad por cáncer cervicouterino de acuerdo con delegaciones del IMSS, 2011



*Tasa ajustada por edad x 100 000 mujeres derechohabientes de 25 años o más

Tasa

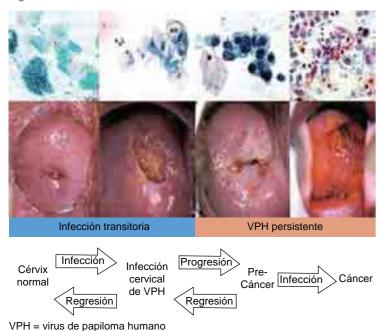
ción con mujeres no fumadoras y sin este genotipo. Las enzimas derivadas del CYP1A1 juegan un papel significativo en la detoxificación de los hidrocarburos aromáticos y las aminas aromáticas presentes en el cigarro.²⁶

Virus de papiloma humano

La infección genital por VPH es considerada como una de las infecciones más frecuentes de transmisión sexual (ETS) en la población mundial, presente sobretodo en mujeres jóvenes, aunque también están ampliamente difundidas entre adultos que han sido sexualmente activos.²⁷ La infección del epitelio escamoso del tracto genital por diferentes tipos de VPH se







manifiesta en forma clínica, subclínica o latente. La infección clínica por VPH se define como cualquier lesión visible en el epitelio o que causa síntomas. La infección subclínica no causa síntomas y puede diagnosticarse solo con ayuda del colposcopio o microscopio, mientras que la infección latente no se asocia con anormalidades del epitelio escamoso y puede ser detectada solo por virología. La historia natural de la infección por VPH demuestra que la resolución espontánea se presenta en el 90 % de mujeres inmunocompetentes en aproximadamente el curso de dos años. 14 La tasa de infección en población femenina se estima en 40 % para mujeres de 20 a 29 años de edad y en población general independiente de la edad se reportan cifras de 13 a 15 %, 16,17,27 cifras que exceden por mucho el número de casos de cáncer invasor estimado en menos del 0.01 %. Por otro lado más del 98 % de los casos de cáncer invasor del cérvix uterino están asociados a algún tipo de VPH. Esta es la principal razón por la que se ha establecido que la infección por VPH es una causa necesaria pero no suficiente para desarrollar un cáncer invasor. 15 Así se han determinado otros factores de riesgo que se asocian tanto a la adquisición de una infección por VPH como a su persistencia, condiciones que favorecen el subsecuente desarrollo de un cáncer invasor. Entre ellos se encuentran los tipos y subtipos virales, entre los que se identifican como los de mayor probabilidad para la persistencia de la infección los VPH 31, 16, 58 y 52. La carga viral, definida como el número de genomas de VPH presentes en las células, ha mostrado una correlación con la severidad de la enfermedad. Niveles mayores de VPH de alto riesgo fueron detectados en NIC3 y lesiones invasoras, comparados con los presentes en lesiones de bajo grado.²⁸

Los VPH son clasificados en genotipos sobre la base de la secuencia de los ácidos nucleicos que componen su genoma; los genotipos individuales de VPH se definen por tener marcos de lectura abiertos en L1, E6 y E7 que difieran en mas del 10 %. Se han detectado mas de 170 genotipos de VPH y más de 20 se han detectado en el tracto genital humano.²⁹ Los tipos de VPH que se encuentran con mayor frecuencia en lesiones precursoras y malignas de CaCU son los VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68, por lo que se ha considerado que su presencia es de alto riesgo para el desarrollo de cáncer invasor. A nivel mundial el VPH 16 es el genotipo más frecuentemente encontrado en el cáncer cervical (50 %; 45-64 %), seguido del VPH 18 (14 %; 6-23.4 %), el VPH 45 (8 %; 3-13.8 %) y el VPH 31 (4.5 %; 1-7-2 %), con variaciones determinadas por diferentes áreas geográficas. En México en un estudio de metaanálisis se reportan las siguientes frecuencias de VPH de acuerdo al tipo de lesión: en cáncer invasor, VPH 16 (63.1 %), VPH 18 (8.6 %), VPH 58 y VPH 31 (5 %); para lesiones intraepiteliales de alto grado (LEIAG): VPH 16 (28.3 %), VPH 58 (12.6 %), VPH 18 (7.4 %) y VPH 33 (6.5 %); para para lesiones intraepiteliales de bajo grado (LEIBG): VPH 16 (13.1 %), VPH 33 (7.4 %), VPH 18 (4.2 %) y VPH 58 (2.6 %); mientras que en mujeres sin lesiones: VPH 16 (3.4 %), VPH 33 (2.1 %), 18 y 58 (1.2 %).³⁰

Las variantes del VPH 16 y VPH 18 han mostrado una distribución diferencial entre la severidad de las lesiones cervicales en CaCU, muy probablemente debido a sus diferencias filogéneticas. En México las variantes de VPH 16 reportadas con mayor frecuencia son VPH 16 var E (58.8 %), VPH 16 var AA-a (32.3 %) y VPH 16 var AA-c (8.8 %). De manera interesante VPH 16 var AA-c a pesar de su baja frecuencia solo fue observada en casos de cáncer invasor.³¹

La infección por VPH genital se debe principalmente a transmisión sexual, como muestran las evidencias referidas anteriormente; sin embargo, se han mostrado otros posibles mecanismos de transmisión en función de las siguientes observaciones: la determinación de altas frecuencias de anticuerpos en niños; la ausencia de asociación de seropositividad a VPH con la actividad sexual; la presencia de ADN-VPH en raspados de cavidad oral en niños y adultos; y el desarrollo de papilomatosis respiratoria recurrente en niños expuestos a VPH 6 u 11 durante el nacimiento.³²



Cuadro I Factores de riesgo para	Cuadro I Factores de riesgo para infección por VPH y CaCU. Medidas preventivas de acuerdo con su potencial de modificación				
	Factores	de riesgo			
Infección por virus	de papiloma humano	Cancer cervice	outerino invasor		
Riesgo	Prevención	Riesgo	Prevención		
Edad, alta frecuencia en época de mayor actividad sexual	Educación para la salud. Prevención primaria, vacunación	A mayor edad, aumenta la probabilidad de desarrollo (pro- medio 46 años)	Educación para la salud, apego a programas de detección oportuna		
Parejas sexuales, relación directa entre el número y la probabilidad de infección	Educación para la salud	Inicio de relaciones sexuales en menores de 18 años de edad	Educación para la salud en adolescentes		
Antecedente de enfermedades de transmisión sexual. Chla- mydia tracomatis, herpes virus, otros	Uso de preservativos, evitar relaciones sexuales inseguras	Infección por tipos de VPH oncogénicos, variantes, reinfec- ciones, coinfecciones y carga viral	Disminución del riesgo de infección		
Susceptibilidad inmunológica, VIH y enfermedades por inmu- nocompromiso	Consejo médico y protección específica	Susceptibilidad inmunológica. Enfermedades asociadas a inmunodepresión	Consejo médico y protección específica		
Tabaquismo, disminución de barreras biológicas	Evitar el consumo de tabaco	Susceptibilidad genética. Mayor probabilidad cuando existen antecedentes familiares positivos a cáncer	Consejo médico, protección específica, apego a tamizaje		
Embarazo, antecedentes de un número alto de embarazos, aumento del riesgo de infección	Atención prenatal y planificación familiar	Incumplimiento a las acciones de prevención secundaria por tamizaje	Promoción para la salud, medios de comunicación		
Factores sociales de margi- nación, analfabetismo o baja escolaridad	Promoción para la salud	Referencia de pacientes con sospecha de manera oportuna	Vinculación entre niveles de atención		
		Barreras de accesibilidad a los servicios de salud	Políticas de salud		

VPH = virus de papiloma humano; CaCU = cáncer cervicouterino; VIH = virus de inmunodeficiencia

Riesao aenético

Algunas evidencias epidemiológicas demuestran una predisposición genética al cáncer cervical. Se reporta un exceso de riesgo (RR = 1.83; IC 95 %, 1.77-1.88) de haber padecido cáncer de cérvix en las madres biológicas de mujeres identificadas como casos (CaCU), mientras que para las madres adoptivas el riesgo relativo no fue diferente significativamente de la unidad (1.1, 0.76-1.5). El riesgo relativo para las hermanas biológicas de los casos fue de 1.93 (1.85-2.0), mientras que para las hermanas no biológicas de los casos, el riesgo fue de 1.1 (0.8-1.5), lo cual indica que hay un riesgo elevado significativo para los familiares biológicos de primer grado de mujeres con cáncer cervical.³³

En países en desarrollo, la presencia de cáncer cervical se asocia además con factores relacionados con la pobreza, como la baja escolaridad, el desempleo, la residencia en zonas rurales y la falta de acceso a los servicios de salud. 17,18,28 En el cuadro I se resumen los principales factores de riesgo para la infección por VPH y el desarrollo de cáncer cervical.

Conclusiones y recomendaciones

El cáncer del cuello uterino es una neoplasia de relevancia en salud pública por la magnitud que presenta en el mundo respecto a la morbilidad y mortalidad, sobre todo si se toma en cuenta su alto potencial de ser prevenible a fin de evitar la mortalidad por esta causa. En algunos países, entre ellos México, se ha observado una tendencia hacia la disminución de la frecuencia del CaCU. La infección por VPH es la principal causa asociada a la presencia de este cáncer, por lo que habrá que reforzar las acciones preventivas que impacten para lograr un menor riesgo de contagio. Los factores sociales y reproductivos influyen de manera preponderante en una mayor probabilidad de infección por VPH. La vacuna profiláctica contra la infección por este virus es una alternativa dirigida hacia algunos tipos virales que puede disminuir el riesgo de infección.

Se ha atribuido como principal causa de mortalidad la inoportunidad en el diagnóstico, entre cuyos factores se identifican, entre otros, las barreras de accesibilidad a la atención médica, los aspectos sociales y culturales que impiden la detección oportuna y la solicitud de demanda a los servicios ante los primeros síntomas de la enfermedad. Por lo tanto los servicios de salud deben fortalecer las acciones dirigidas a la educación para la salud, promover la prevención primaria por inmunización y la promoción secundaria a través de la detección oportuna, así como contar con los recursos de atención médica necesarios para atender la demanda en los casos

nuevos identificados que contribuyan a disminuir la mortalidad por esta causa.

Declaración de conflicto de interés: las autoras han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

- 1. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. [Internet]. GLOBOCAN 2008. Estimated cancer incidence, mortality, prevalence and disability-adjusted life years worldwide in 2008. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/
- 2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer incidence and mortality world-wide: IARC Cancer Base No. 10 [Internet]. Lyon, France: Inter-national Agency for Research on Cancer: 2010. Disponible en: http:// globocan jarc fr
- 3. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer 2010; 127(12):2893-917.
- 4. Parkin DM, Ferlay J, Curado MP, Bray F, Edwards B, C15 I-IX. Int J Cancer 2010; 127(12):2918-27. doi: 10.1002/ijc.25517.
- 5. Brookfield KF, Cheng MC, Lucci J, Fleming LE, Koniaris LG. Disparities in survival among women with invasive cervical cancer. A problem of access to care. Cancer 2009;115(1):166-78.doi: 10.1002/cncr.24007.
- 6. Knaul FM, Bhadelia A, Gralow J, Arreola-Ornelas H, Langer A, Frenk J. Meeting the emerging challenge of breast and cervical cancer in low-and middleincome countries. Int J Gynaecol Obstet 2012;119 (Suppl 1): S85-8. Epub 2012 Aug 9. PubMed: 2012:11985-8..11985-8.
- 7. Siegel R, Nishadham D, Jemal A. Cancer satistics for Hispanics/Latinos, 2012. Ca Cancer J Clin 2012;62(5):283-298. doi: 10.3322/caac.21153.
- 8. Bosetti C, Rodríguez T, Chatenoud L, Bertuccio P, Levi G, Negri E, La Vecchia C. Trends in cancer mortality in Mexico. 1981-2007. Eur J Ca Preven 2011:20(5):355-363. doi: 10.1097/CEJ.0b013e32834653c9.
- 9. Instituto Mexicano del Seguro Social, Dirección de 21. Prestaciones Médicas, Unidad de Salud Pública, Coordinación de Vigilancia Epidemiológica y Apovo a Contingencias. Boletín Epidemiológico, Morbilidad y Mortalidad por enfermedades no transmisibles. 2011. p. 84
- 10. National Cancer Institute Workshop. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. JAMA 1989; 262(7):931-4.
- 11. Solomon F, Davey D, Kurman R. The Bethesda system 2001: terminology for reporting the results of cervical cytology. JAMA 2002;287(16):2115-9.
- 12. Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, Chan BK, Howell 23.

- LP. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. Obstet Gynecol 1998; 92(4 Pt 2):727-35.
- Wheeler CM. Natural history of human papillomavirus infections, cytologic and histologic, abnormalities, and cancer. Obstet Gynecol Clin N Am 2008:35(4):519-536
- Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. Vaccine 2006;24 (Suppl 3):S3:42-51.
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA. Shah KV. et.al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999;189(1):12-9.
- De Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, et.al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. Lancet Oncol. 2012 Jun;13(6):607-15.
- Shin HR, Forman D. Fifty years of cancer incidence: 17. Bosch FX, de Sanjosé S. The epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer. Dis Markers 2007; 23(4):213-27. Texto libre: http://www. ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3850867/
 - Thulaseedharn JV, Malila N, Hakama M, Esmy PO, Cheriyan M, Swaminathan R, et.al. Socio demographic and reproductive risk factors for cervical cancer - a large prospective cohort study from rural India. Asian Pac J Cancer Prev 2012;13(6):2991-5.
 - Paba P, Bonifacio D, Di Bonito L, Ombres D, Favalli C, Syrjänen K, Ciotti M. Co-expression of HSV2 and Chlamvdia trachomatis in HPV-positive cervical cáncer and cervical intraepithelia neoplasia lesions is associated with aberrations in key intracelular pathways. Intervirology 2008;51(4):230-234. Texto libre: http://www.karger.com/Article/Abstract/156481
 - Williams VM, Flippova M, Soto U, Duerksen-Hughes PJ. HPV-DNA integration and carcinogenesis: putative roles for inflammation and oxidative stress. Future Virol. 2011 Jan 1;6(1):45-57.
 - Bhatla N, Puri K, Joseph E, Kriplani A, Iyer VK, Sreenivas V. Association of Chlamydia trachomatis infection with human papillomavirus (HPV) & cervical intraepithelial neoplasia - a pilot study. Indian J Med Res. 2013;137(3):533-9. Texto libre: http://www.ncbi. nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3705662/
 - Singh DK, Anastos K, Hoover DR, Burk RD, Shi Q, Ngendahayo L, Mutimura E, Castle P. Human papillomavirus infection and cervical cytology in HIV-infected and HIV-uninfected Rwandan women. J Infect Dis 2009;199(12):1851-1861. Texto libre: http://www. ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2814215/
 - International Collaboration of Epidemiological Stud-



- ies of Cervical Cancer. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16573 women with cervical cancer and 35 509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. Lancet 2007;370(95099):1609-1621
- 24. Bicho MC, Pereira da Silva A, Matos A, Medeiros SR, Diamantino BM. Sex steroid hormones influence the risk for cervical cáncer: modulation by haptoglobin genetic polymorphism. Cancer Genet Cytogenet 2009;191(2):85-89.
- 25. Helberg D, Stendahl U. The biological role of smoking, oral contraceptive use and endogenous sexual steroid hormones in invasive squamous epithelial cervical cancer. Anticancer Res 2005:25(4):3141-3146.
- 26. Cedillo-Juárez T. Valleio M. Fragoso JM. Hernández-Hernández DM, Rodríguez-Pérez JM, Sánchez-García JM, et.al. The risk of developing cervical cancer in Mexican women is associated to CYP1A1 Mspl polymorphism. Eur J Cancer 2007;43(10):1590-1595.
- 27. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, et.al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. Vaccine. 2012 Nov 20;30 (Suppl 5):F12-23. doi: 10.1016/j. vaccine.2012.07.055.
- 28. Hernández HDM, Ornelas-Bernal L, Guido-Jiménez MC, Apresa-García T, Alvarado-Cabrero I, Salcedo-Vargas et.al. Association between High-risk human papillomavirus DNA load and precursor lesions of

- cervical cancer in Mexican women. Ginecol Oncol 2003; 90(2):310-317.
- 29. de Villiers EM. Cross-roads in the classification of papillomaviruses. Virology 2013 445(1-2)):2-10. doi: 10.1016/j.virol.2013.04.023. Epub 2013 May 16.
- 30. Peralta-Rodríguez R, Romero-Morelos P, Villegas-Ruíz V, Mendoza-Rodríguez M, Taniguchi-Ponciano K, González-Yebra B, et.al. Prevalence of human papillomavirus in the cervical epithelium of Mexican women: meta-analysis. Infect Agent Cancer. 2012;7(1):34. Taxto libre: http://www.ncbi.nlm.nih. gov/pmc/articles/PMC3586354/
- 31. Lizano M, De la Cruz-Hernandez E, Carrillo-García A, Ponce de Leon-Rosales S. García-Carrancá A. Dueñas-Gonzalez A. et.al. Distribution of HPV-16 and -18 intratypic variants in normal cytology, Gynecol Oncol 2006; 102(2):230-5. Texto libre: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825805010656
- 32. Marais DJ, Sampson CC, Urban MI, Sitas F, Williamson AL. The seroprevalence of IgG antiboides to human papillomavirus (HPV) types HPV-16, HPV-18, and HPV-11 capsid-antigens in mothers and their children. J Med Virol 2007;79(9):1370-1374.
- 33. Hemminki K, Bowang Ch. Familial risks for cervical tumors in full and half siblings: etiologic apportioning. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006;15(7):1413-1414. Texto libre: http://cebp.aacrjournals.org/cgi/pmi dlookup?view=long&pmid=16835346

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015;53 Supl 2:S154-61 S161 S160 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015;53 Supl 2:S154-61

Juan José Flores-Pulido, a Mónica Martínez-Correa b

Cervical cancer and human papillomavirus. A glance from a family medical viewpoint

Cervical cancer is a health population problem that affects all the world. It remains globally the second leading cause of death in women according to the reports of the International Agency for Cancer Research. In 2008 it was reported an incidence of 8.8 %, which represents a total of 530 232 new cases worldwide and a mortality rate of 8.2 %, meaning a total of 275 008 deaths from this pathology that year. If we bear in mind that the affected group is composed by women in reproductive age, we can size the sociodemographic and family consequences that this pathology brings. So the integral level approach with emphasis on the preventive area is the key to the reduction of morbidity from this disease. This premise suggests the need to offer a broad outlook about the role played by health personnel with care in Family Medicine.

Uterine cervical neoplasms Family medicine Medicina familiar

Recibido: 22/10/2014

Palabras clave

Neoplasias del cuello uterino

^bJefatura de Salud Reproductiva, Servicios de Salud de Tamaulipas. Tamaulipas

^aUnidad de Medicina Familiar 1. Delegación Sur. Distrito Federal

Panorama epidemiológico del cáncer cervi-

La atención de la salud reproductiva en la actualidad

se define como el conjunto de métodos, técnicas y ser-

vicios que contribuyen a la salud y bienestar reproduc-

tivos al evitar y resolver los problemas relacionados

con esa índole de la salud. Incluye la salud sexual,

cuyo objetivo es el desarrollo de la vida y de las rela-

ciones personales y no solo de la consejería y la atención en materia de reproducción y de infecciones de

El cáncer es la primera causa de muerte en los países desarrollados y la segunda en los países en vías de desarrollo. Según las proyecciones a nivel mundial, seguirá aumentando la incidencia de esta enfermedad

en el mundo entero y se calcula que se registrarán 13.1

Podemos observar de acuerdo con los reportes de la Agencia Internacional de Investigación para el Cáncer,

que en el 2008 se encontró una incidencia de cáncer

cervicouterino del 8.8 %, lo cual se tradujo en 530 232

nuevos casos anuales a nivel mundial, así como una

tasa de mortalidad de 8.2 %, que representó 275 008

Estadística y Geografía (INEGI), en el 2011 se reportó

que entre los principales tumores malignos por los que

fallecía la población de 20 años o más, se observaban

diferencias significativas entre hombres y mujeres.

Las mujeres morían por cáncer de mama (13.8 %), por

cáncer cervicouterino (10.4 %) y de estómago (7 %).

En tanto, los hombres fallecían por cáncer de próstata

(16.9 %), de bronquios y pulmón (12.8 %) y de estó-

También podemos ver que los resultados de la

Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 (ENSA-NUT 2012) muestran que una mayor proporción de

mujeres de 20 a 65 años acudieron en los últimos 12

meses a realizarse una prueba de detección de cáncer cervicouterino en comparación con los resultados de

la ENSANUT 2006 y ENSA 2000. Así, en 2012 se

encontró que 44.3 % de las mujeres de 20 a 65 años

acudió a un servicio médico para una prueba de Papa-

nicolaou durante el año previo al levantamiento, mien-

En México, según cifras del Instituto Nacional de

millones de muertes para el año 2030.²

defunciones por esta patología.³

mago (8.6 %).4

transmisión sexual 1

couterino y del virus del papiloma humano

Instituto Mexicano del Seguro Social, México

Comunicación con: Juan José Flores-Pulido Teléfono: (55) 11 02 64 70 Aceptado: 15/05/2015 Correo electrónico: dr_flores77@hotmail.com



Flores-Pulido JJ et al. Cáncer cervicouterino y virus del papiloma humano. Una perspectiva médico-familiar

poblacional que afecta a todo el mundo y continúa podemos dimensionar las secuelas sociodemográfisiendo la segunda causa de muerte en muieres a nivel cas v familiares que esta patología trae como conseglobal. En el 2008 la Agencia Internacional de Investicuencia, por lo cual el abordaje de manera integral con gación para el Cáncer reportó una incidencia del 8.8 %, énfasis en el área preventiva es la clave para lograr la lo cual representa un total de 530 232 nuevos casos a reducción de la morbimortalidad por esta enfermedad. nivel mundial y una tasa de mortalidad de 8.2 %, que De esta premisa se desprende la necesidad de brindar significaron un total de 275 008 defunciones por esta un panorama amplio del rol que juega el personal de patología. Si tomamos en cuenta que el grupo con salud con atención en Medicina Familiar.

El cáncer cervicouterino es un problema de salud mayor afectación son mujeres en edad reproductiva, Resumen

tras que 37.1 y 29.4 % lo habían hecho el año previo al levantamiento de la ENSANUT 2006 y al de la ENSA 2000, respectivamente. Aunado a esta cifra de 2012, se agregan las mujeres que fueron a realizarse la prueba para detección del virus del papiloma humano (VPH) (información no recolectada previamente), con 10.3 % de las mujeres de 35 a 50 años.⁵

La infección originada por el virus del papiloma humano (VPH) se ha incrementado de forma exponencial en las últimas décadas y se ha llegado a considerar un grave problema de salud pública que afecta principalmente a grupos de adolescentes y mujeres jóvenes, y condiciona la aparición de lesiones precursoras y cáncer cervicouterino, lo cual nos habla del comportamiento de las actividades en las prácticas sexuales a temprana edad. El cáncer cervicouterino puede evitarse, siempre y cuando se realice un diagnóstico y un manejo adecuado de las lesiones precursoras.³

Es de suma importancia saber las repercusiones que tienen las infecciones por VPH en el hombre y la mujer, así como en el ambiente de seguridad que pudiera tener la pareja afectada, sobre todo por las implicaciones secundarias en la confianza de pareja y en los tratamientos que hay que seguir en el futuro inmediato.

Si bien se sabe que en el hombre son muy raras las implicaciones o cambios malignos de las lesiones de VPH peneanos, en la mujer es indudable que las repercusiones infecciosas pueden llegar a tener una connotación muy diferente a la de la contraparte masculina. En ellas producirá un clima de angustia, miedo y preocupación intensa debido a las posibles implicaciones malignas que pudieran darse, aun cuando sepamos que son la minoría; sin embargo, la paciente que tenga estos cambios displásicos no entenderá las cifras estadísticas sino que sufrirá directamente las consecuencias de la infección. En el hombre producirá un alejamiento de su pareja, por no infringirle más posibilidades de contagio, además de que ocasionará un sentimiento de culpa muy dificil de eliminar y sobre

todo debido a la recurrencia de la enfermedad. En ocasiones se trata de mujeres que están en su tercera década de la vida y que no han tenido todavía hijos, por lo cual las implicaciones soy mayores en relación con las expectativas vitales de formar una familia.

El rol del médico familiar en la atención primaria de la salud

La Medicina Familiar, que por definición es la especialidad médica efectora de la atención primaria de la salud (APS), al igual que la mayoría de las demás especialidades médicas, posee un cuerpo de conocimientos que le es propio, así como instrumentos y habilidades que le permiten diferenciarse en el objeto de su práctica. Dado que el propósito y la unidad funcional de los cuidados primarios es la familia y no el individuo, el abordaje de la atención de la salud para la Medicina Familiar se desarrolla dentro de este contexto microsocial, evitando fragmentar el grupo familiar en distintos componentes, cada uno con un proveedor de salud diferente.

La Medicina Familiar es la especialidad clínica que se ocupa del mantenimiento y la resolución de los problemas de salud frecuentes en los individuos, familias o comunidades, independientemente de la edad, sexo o el órgano o sistema afectado. Es también la especialidad que integra en profundidad las ciencias biológicas, clínicas y de la conducta. El médico de familia debe considerar cada encuentro con el paciente como una oportunidad para la educación o la prevención.

Existen dos estrategias importantes para mejorar el cumplimiento de las prácticas preventivas: el rastreo o tamizaje (screening, en inglés) y la pesquisa de casos (case finding). Sin duda, esta última es la más efectiva. Como estrategia, la pesquisa clínica de casos se define cuando es el médico quien inicia la intervención, incluso cuando el paciente concurre a la consulta por

S163

Flores-Pulido JJ et al. Cáncer cervicouterino y virus del papiloma humano. Una perspectiva médico-familiar

otros motivos. Si consideramos que, en promedio, cada paciente ve a su médico de cabecera al menos dos veces al año, las posibilidades de poder implementar servicios preventivos se multiplican y también la diferencia entre lo que significa estar sano o enfermo para el médico, por un lado, y para el paciente, por el otro (problemas funcionales, alcoholismo, violencia doméstica y otras enfermedades sociales, padecer cáncer, tuberculosis o sida en distintos grupos étnicos, etcétera).

Conociendo el rol tan importante que juega el médico familiar, como podemos decir que es de suma importancia integrar y sumar los esfuerzos del equipo multidisciplinario de las unidades de medicina familiar a fin de llevar a cabo acciones específicas y

sistematizadas para lograr un diagnóstico temprano y la referencia oportuna, contribuyendo a disminuir las cifras tan elevadas de morbimortalidad y el saldo social, del cual no podemos ver cifras pero podemos inferir que la orfandad y la desintegración familiar forman parte del lastre de estas patologías, que lejos de disminuir van a la alza con un marcado predominio en los países en vías de desarrollo.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

- Hernández-Ávila M, Lazcano-Ponce E. Aplicación 13, Salud reproductiva y género. En: Salud pública: teoría y práctica. Patricia Uribe Zuñiga, Aurora del Río Zolezzi. México: Instituto Nacional de Salud Pública-Manual Moderno; 2013. p 579-92.
- Programas mundiales del cáncer [Internet] [citado 5 feb 2013]. Disponible en http://www.cancer.gov/ espanol/instituto/prioridades/programas-mundiales.
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Globocan 2008 v2.0, Cancer Incidence
- and Mortality Worldwide: IARC CancerBase n. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2010 [Internet]. Consultado el 23 abril de 2013. Disponible en http://globocan.iarc.fr
- Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática. Consultado el 20 de febrero de 2013). Disponible en http://www.inegi.gob.mx
- Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2012.

\$164 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015;53 Supl 2:S162-4



Aspectos generales de la estructura, la clasificación y la replicación del virus del papiloma humano

Gerardo Santos-López, a Luis Márquez-Domínguez, a Julio Reyes-Leyva, a Verónica Vallejo-Ruiza

General aspects of structure, classification and replication of human papillomavirus

Human papillomavirus (HPV) refers to a group of viruses which belongs to a larger group, commonly referred to as papillomaviruses. These viruses are taxonomically located in the Papillomaviridae family. Papillomaviruses are small, non-enveloped with a genome of double-stranded DNA and they have affinity for epithelial tissue. Many of them are associated with human infection; they induce benign lesions of the skin (warts) and mucous membranes (condylomas), but they are also associated with some epithelial malignancies, such as cervical cancer and other tumors of the urogenital tract. Papillomaviridae contains 16 genera, which are named with a Greek letter prefix and the termination papillomavirus, e.g., Alphapapillomavirus, Betapapillomavirus, etcetera. From the clinical point of view, human papillomaviruses infecting the genital tract (which are located in the genus Alphapapilomavirus) have been divided into two groups: those of low risk, associated with benign genital warts, and those of high risk, with oncogenic potential, which are the etiological agents of cervical cancer. In this paper we review some relevant aspects of the structure, replication cycle and classification of human papillomaviruses.

Human papillomavirus High risk HPV HPV classification

S166

Palabras clave Virus de papiloma humano VPH de alto riesgo Clasificación del VPH

de doble cadena, los cuales tienen afinidad por el tejido epitelial. Muchos de ellos están asociados con infección en humanos; producen lesiones en piel (verrugas) y en mucosas (condilomas), pero también están asociados con algunos procesos malignos en epitelio, especialmente con cáncer cervicouterino y otros tumores de tracto anogenital, así como de cabeza y cuello. 1-3 La asociación entre verrugas humanas y virus se

os papilomavirus comprenden un grupo de virus

pequeños, no envueltos con genoma de ADN

documentó desde principios del siglo XX, cuando el italiano G. Ciuffo reportó que a partir de un filtrado libre de células se podía reproducir la presentación de verrugas. Más tarde, en 1935, R. Shope y E.W. Hurst demostraron que los papilomavirus pueden causar carcinoma de piel en un modelo de conejo y unos años más tarde la presencia del virus pudo ser comprobada visualmente mediante microscopía electrónica con los trabajos de M.J. Strauss en 1949. 1,4,5

Fue hasta principios de la década de 1970 que H. zur Hausen propuso que un virus podría ser el agente etiológico del cáncer cervical en humanos. Y en la década de 1980 su grupo demostró con un análisis de Souther blot la presencia de ADN de dos tipos de virus de papiloma en biopsias de cáncer cervical, nuevos por aquel entonces: los virus de tipo 16 y los de tipo 18.4-6 Durante el tiempo transcurrido, desde entonces muchos trabajos de investigación han definido la importancia del VPH en el cáncer y han mostrado que es el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer cervicouterino y que existen variedades de estos virus que están directamente relacionadas con estos procesos de transformación y otras que no, lo cual permite tener herramientas para el diagnóstico y tratamiento de este importante problema de salud pública.

Estructura viral

Las partículas del VPH son icosaédricas, no presentan envoltura y miden entre 52 y 55 nm de diámetro. La cápside está constituida por 72 capsómeros pentaméricos de la proteína más abundante (L1) en un arreglo con número de triangulación (T) de 7 (figura 1). Otra proteína de la cápside denominada L2 se asocia internamente a un subgrupo de capsómeros formados por L1. Los viriones son resistentes a tratamientos con

^aLaboratorio de Biología Molecular y Virología, Centro de Investigación Biomédica de Oriente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Metepec, Atlixco, Puebla, México

Comunicación con: Gerardo Santos-López Teléfono: (244) 444 0122 Aceptado: 15/05/2015 Correo electrónico: gerardo.santos.lopez@gmail.com

Recibido: 22/10/2014



Virus del papiloma humano (VPH) hace referencia con una letra griega como prefijo y con la terminación Resumen a un grupo de virus que se encuentra a su vez en un

papillomavirus; por ejemplo: Alphapapillomavirus, Betagrupo mayor denominado comúnmente papilomavirus. papillomavirus. etcétera. Desde el punto de vista clínico. y que se ubica taxonómicamente en la familia Papillo- los papilomavirus humanos que infectan la mucosa del maviridae. Los papilomavirus son virus pequeños, no tracto genital (los cuales están ubicados en el género envueltos con genoma de ADN de doble cadena y que Alphapapilomavirus) han sido divididos en dos grutienen afinidad por el tejido epitelial. Muchos de ellos pos: los de bajo riesgo, que se asocian principalmente están asociados con infección en humanos; producen con verrugas genitales benignas, y los de alto riesgo, lesiones en piel (verrugas) y en mucosas (condilomas), que presentan un alto potencial oncogénico y son los pero también están asociados con algunos procesos agentes etiológicos del cáncer cervicouterino. En este malignos en epitelio, como cáncer cervicouterino y otros artículo revisamos algunos aspectos sobresalientes de tumores del tracto anogenital. La familia Papillomaviri- la estructura, el ciclo replicativo y la clasificación de los dae contiene 16 géneros, los cuales son nombrados virus de papiloma humano.

éter, ácidos y calor (50° por una hora). En los viriones no se han encontrado componentes de naturaleza lipídica ni glicosídica. ^{1,7,8} Dentro de la cápside se ubica el genoma viral, que está constituido por ADN de doble cadena covalentemente circularizado. 1,9

Genoma y proteínas del virus

El genoma de los papilomavirus mide entre 6800 y 8400 pares de bases (pb) y se encuentra asociado con proteínas del hospedero, las histonas H2a, H2b, H3 y H4, en una estructura del tipo de la cromatina del hospedero. 8,10

El genoma ha sido dividido en tres regiones principales: una región reguladora no codificante de aproximadamente 1 kb, la cual se denomina región larga de control (LCR, long control region); una región que incluye genes de expresión temprana, que dan origen a proteínas no estructurales y una región que contiene los genes de expresión tardía, que dan origen a dos

proteínas estructurales. En total se encuentran 9 o 10 marcos de lectura abierta y en todos los papilomavirus están localizados en una sola de las hebras del ADN genómico (figura 2).^{1,11}

La LCR contiene elementos de respuesta para factores de transcripción celulares, tales como AP1, SP1, Oct1, etcétera, así como para las proteínas virales E1 y E2, que controlan la replicación y la expresión del genoma viral. Particularmente, se ha determinado que el VPH 16 posee elementos conocidos como PE (o p97) y PL (o p670), que son promotores que regulan la expresión de genes tempranos y tardíos, respectivamente, así como la presencia de ARNm con modificaciones de corte y empalme (splicing) durante la diferenciación de las células epiteliales. 12

Los marcos de lectura se agrupan en dos conjuntos denominados genes de expresión temprana (E, early) y genes de expresión tardía (L, late). En el primer grupo se encuentran E1, E2, E4, E5, E6 y E7, mientras que en el segundo se encuentran L1 y L2. 11,12 En algu-

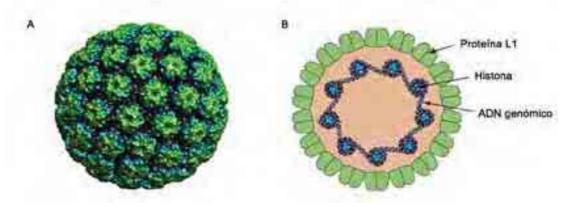


Figura 1 Estructura de los papilomavirus. A) Imagen en 3D de un virión que ha sido reconstruido por medios informáticos a partir de imágenes obtenidas por microscopía crioelectrónica y de la proteína L1 cristalizada. Obtenida de VIPER db: http://viperdb.scripps.edu/info_page.php?VDB=1I0t, consultado el 24 de mayo de 2013. B) Diagrama de la cápside del VPH, donde se observa la proteína principal de la cápside L1, así como el genoma viral empaquetado con histonas celulares. Obtenida de Viral Zone: http://viralzone.expasy.org/.

nos papilomavirus se pueden identificar dos marcos de lectura adicionales, denominados *E3* y *E8*.¹³

Las proteínas codificadas en el genoma que forman parte de la estructura del virión son solo dos: L1 y L2. Las demás proteínas virales cumplen diferentes funciones durante el ciclo replicativo. En el cuadro I se resumen las funciones generales de las proteínas del VPH.

Ciclo replicativo

Los papilomavirus tienen una alta especificidad por células epiteliales escamosas. En estas células es donde se lleva a cabo la síntesis de nuevas partículas virales. El ciclo replicativo de los papilomavirus se divide comúnmente en dos etapas, denominadas temprana y tardía. Estas etapas están ligadas al estado de diferenciación de la célula epitelial presente en el tejido. 1,11,12

El establecimiento del virus en el tejido requiere de la infección de los queratinocitos basales, frecuentemente a través de lesiones o abrasiones en el tejido,

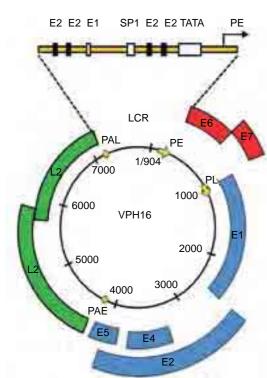


Figura 2 Diagrama del genoma del virus de papiloma humano tipo 16. Se trata de un genoma de doble cadena circularizado de 7904 pares de bases. Se señalan los promotores PE y PL, para la expresión de los genes tempranos y tardíos, respectivamente, así como de los elementos PAE y PAL, que son señales de poliadenilación para los genes tempranos y tardíos, respectivamente. En la parte superior se observa una amplificación de la región larga de control (LCR) con diferentes elementos de respuesta a factores de transcripción virales y celulares. Figura tomada y modificada de Doorbar *et al.*¹²

lo cual sugiere que es necesaria la presencia de células con actividad mitótica. ¹² La introducción de los viriones en la célula es iniciada por la interacción de la proteína *L1* con heparán-sulfato y sindecano 3 en la superficie celular. ^{14,15} Se ha implicado también a la integrina alfa-6 en el ingreso del virus a la célula, cuya interacción induce señales que llevan a inhibir la apoptosis a través de Ras/MAP y PI3K/Akt. ^{16,17}

La mayoría de los papilomavirus parece entrar a la célula mediante endocitosis dependiente de clatrina mediada por receptor. El desnudamiento del virión y la salida del genoma viral ocurren en el endosoma. Posteriormente la proteína *L2* y el genoma migran al núcleo. Hay varios trabajos que muestran la importancia de la proteína *L2* en este proceso. ^{1,11,12}

Una vez dentro del núcleo, el genoma es transcrito en una serie de procesos complejos que involucra la presencia de múltiples promotores, patrones diversos de modificación del ARNm (splicing), así como una producción diferenciada de los mismos entre distintas células.¹

La E1 y la E2 son de las primeras proteínas en expresarse, lo cual genera un control en el número de copias del genoma viral episomal (no integrado al genoma celular). Esas proteínas se mantienen entre 20 y 100 copias por célula. Ambas forman un complejo para reclutar la maquinaria de polimerización celular y factores accesorios para la replicación del genoma.^{1,11} En la capa suprabasal la expresión de los genes E1, E2, E5, E6 y E7 contribuye al mantenimiento del genoma viral e induce la proliferación celular, incrementando el número de células susceptibles de ser infectadas, lo cual redunda en una mayor producción viral. En las zonas donde se encuentran las células más diferenciadas se mantiene la expresión de los genes E1, E2, E6 y E7, además se comienza a expresar el gen E4, que tiene la función de amplificar la replicación del genoma viral, incrementando significativamente el número de copias del genoma, mientras que se activa la transcripción de los genes tardíos L1 y L2, involucrados en el ensamble y en la salida de los nuevos viriones. 11,12,18

Las funciones tardías de los papilomavirus, tales como la síntesis de ADN viral, de las proteínas de la cápside, así como el ensamble de los viriones ocurren exclusivamente en queratinocitos diferenciados. La regulación transcripcional de los genes tardíos es dirigida por un promotor específico que solo responde en queratinocitos diferenciados. Poco es lo que se sabe del proceso de ensamble y liberación de las partículas virales; sin embargo, la encapsidación del genoma es asistida por L2 y es facilitada por E2. Las partículas se han observado en la capa granular del epitelio, pero no en estratos inferiores. Se asume que el virus no es citolítico y la liberación de las partículas virales no ocurre antes de la capa cornificada del epitelio queratinizado; sin embargo, los mecanismos son aún desconocidos.^{1,11,12,18}



Cuadro I Proteínas del virus	del papiloma humano y	y funciones asociadas 10,13,18
------------------------------	-----------------------	--------------------------------

Tipo de proteína	Nombre	Funciones o actividades asociadas
	E1	Tiene funciones de helicasa. Es esencial para la replicación y la transcripción
	E2	Esencial para replicación y transcripción viral, segregación genómica y encapsidación
	E4	Regula la expresión de genes tardíos, controla la maduración viral y la salida de los viriones
	E5	Estimula la actividad transformante de E6 y E7, promueve la fusión celular generando aneuploi- día e inestabilidad cromosómica, contribuye a la invasión de la respuesta inmunitaria
No estructurales	tructurales E6	Se une e induce la degradación de la proteína supresora de tumores p53, inhibiendo la apoptosis; interactúa con proteínas del sistema inmunitario innato, contribuye a la evasión de la respuesta inmunitaria y a la persistencia del virus; activa la expresión de la telomerasa
E7	Se une e induce la degradación de la proteína supresora de tumores pRB; incrementa la activi- dad de cinasas dependientes de ciclinas; afecta la expresión de genes de fase S por interacción directa con factores de transcripción E2F y con histona desacetilasa; contribuye a la evasión de la respuesta inmunitaria	
Fotovotvrolog	L1	Proteína principal de la cápside. Reconoce receptores sobre la célula hospedera. Es altamente inmunogénica e induce anticuerpos neutralizantes
Estructurales	L2	Proteína secundaria de la cápside. Participa en la unión del virión a la célula, en su entrada a la célula y su transporte al núcleo, la liberación del genoma y el ensamble de los viriones

La denominación de E o L se refiere a temprana (early) o tardía (late), de acuerdo con su síntesis o funciones durante el ciclo replicativo. Algunos papilomavirus tienen marcos de lectura para las proteínas E3 y E8, aunque aún se desconocen sus funciones

Las proteínas E6 y E7 han sido ampliamente estudiadas y se sabe que son muy importantes en la transformación celular. La proteína E6 de los virus de alto riesgo, por ejemplo, es capaz de unirse e inducir la degradación de la proteína supresora de tumores p53, lo cual hace que la célula infectada no entre en proceso de apoptosis y pueda seguir albergando el virus. Algo similar sucede con la proteína E7, que se une e induce la degradación de la proteína supresora de tumores pRB con consecuencias similares. Se ha asociado selectivamente a la proteína E6 y su efecto sobre p53 en la discriminación de virus de alto riesgo con los de bajo riesgo, ya que los primeros poseen una proteína E6 muy activa contra p53, mientras que la E6 de los virus de bajo riesgo tiene una menor afinidad por p53 y estos casi no tienen efecto sobre ella.^{2,19,20}

Otra importante característica, usualmente asociada a los virus de alto riesgo, es que el genoma viral se integra al genoma de la célula, mientras que en los virus de bajo riesgo el genoma permanece de manera episomal. Este proceso de integración se ha asociado con el paso de una lesión de alto grado a cáncer invasivo. Se ha reportado que en más de la mitad de los casos de cáncer con infección VPH 16 y la mayoría con infección por VPH 18 tienen integrado el genoma viral. No se han identificado de manera específica sitios en los que se da la integración del genoma viral; sin embargo, se ha detectado que ocurre en sitios frágiles de regiones de inestabilidad genómica. En las etapas tempranas de la infección los genes *E6* y *E7* son reprimidos por la

proteína *E2*; empero, cuando el genoma viral se integra al genoma celular, se interrumpe el gen *E2* y se pierde la síntesis de su proteína y por tal motivo las proteínas *E6* y *E7* se incrementan, con lo cual la célula puede ser transformada, inmortalizada y consecuentemente puede aparecer el cáncer.^{2,19-21}

Clasificación de los papilomavirus

La clasificación de los papilomavirus ha sido algo complicada debido a varios factores. A diferencia de otros virus, los papilomavirus no generan una respuesta inmunitaria humoral consistente, ya sea en humanos o en otros mamíferos, por lo cual no ha sido posible desarrollar un sistema de clasificación por serotipos, a lo cual se agrega la carencia de modelos de infección celulares o de animales de laboratorio. 8,22

Para la clasificación inicial de los papilomavirus se toman dos criterios básicos: a) el hospedero, ya que se trata de virus que son altamente específicos de especie, y, b) las secuencias genéticas, que permiten la distinción entre diferentes aislamientos de manera detallada.⁸ La secuencia más utilizada para la clasificación de los papilomavirus es la del gen *L1*, que es altamente conservado, aunque se han utilizado también otros genes como *E6* y *E7*. Se establece un nuevo tipo de papilomavirus cuando las secuencias del gen *L1* varían en más de 10 % respecto a tipos virales ya conocidos. Si la diferencia es de 2 a 10 %, se les clasi-

S169

Santos-López G et al. Estructura, clasificación y replicación del virus del papiloma humano

fica como subtipos virales v si la diferencia es menor a 2 % se definen como variantes virales.^{23,24}

Un hecho importante que puede causar confusión es que desde el hallazgo de los primeros papilomavirus se empezó a utilizar la palabra tipo y un número, para denominar a los diferentes virus descubiertos, lo cual puede llevar a pensar que un tipo es equivalente a una especie de papilomavirus.^{6,8} De acuerdo con la clasificación actual en una especie, pueden estar virus que han sido nombrados como tipos diferentes; por ejemplo, en la especie virus del papiloma humano 16, se incluyen los virus tipos 16, 31, 33, 35, 52, 58 y 67. Este dato puede consultarse en la versión en línea de la clasificación de los papillomavirus del Comité Internacional de Taxonomía Viral (http://ictvdb.bio-mirror. cn/Ictv/fs papil.htm, con acceso el 24/05/2013).

En resumen, los papilomavirus forman una familia denominada Papillomaviridae, la cual contiene hasta el año 2013, un total de 170 miembros reconocidos como papilomavirus humanos.²⁴ Los miembros están agrupados en 16 géneros, los cuales son nombrados con una letra griega como prefijo y con la terminación papillomavirus. Por ejemplo: Alphapapillomavirus, Betapapillomavirus, etcétera. Dentro de cada género existen las especies; por ejemplo, en el género Alphapapillomavirus hay 15 especies, entre ellas el virus de papiloma humano 16, que, como hemos mencionado, tiene variedades genéticas que pueden ser nombradas con un número diferente. 6, 8

Desde el punto de vista clínico, los papilomavirus humanos que infectan la mucosa del tracto genital (los cuales están ubicados en el género Alphapapilomavirus) han sido divididos en dos grupos: los de bajo riesgo, que se asocian principalmente con verrugas genitales benignas y los de alto riesgo, que presentan un alto potencial oncogénico y son los agentes etiológicos del cáncer cervicouterino.25

En un trabajo multinacional (de nueve países) en 2003 se analizaron muestras de cáncer cervical de 1918 mujeres, con las cuales se propuso la clasificación epidemiológica de VPH de alto o bajo riesgo, de acuerdo con la presencia de tipos determinados en las muestras analizadas.²⁶ Básicamente se propusieron 15 tipos de VPH como de alto riesgo: (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82); tres tipos como de probable alto riesgo (26, 53 y 66) y 12 como de bajo riesgo (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 y CP6108).

En un análisis de 2012 se reporta que el VPH tipo 16 es causante del 54.4 % de los casos de cáncer cervicouterino en el ámbito global, seguido por el tipo 18 con 16.5 %, mientras que los tipos 52, 31, 45, 33 y 58 como causantes del 3 al 5 % de los casos.²⁷

Los virus tipo 16 y tipo 18 son los mejor estudiados desde diferentes puntos de vista; por ello, se cuenta con información más detallada de su variación genética, lo cual ha llevado a su subclasificación en variantes. Así, el virus tipo 16 presenta las variantes europea (E), asiática (As), asiático-americana (AA), norteamericana (NA), africana-1 (Af1) y africana-2 (Af2),²⁸ mientras que el tipo 18 presenta las variantes europea (E), africana (Af) y asiáticoamerindia (AAI).²⁹

Con el fin de facilitar la nomenclatura de los papilomavirus de importancia médica, se ha creado otra forma de nombrarlos. Todos los papilomavirus que están relacionados con cáncer se ubican en el género Alphapapillomavirus. Al graficar un árbol filogenético, los virus constituyentes pueden quedar agrupados en ramas que, en lugar de ser nombradas como especie, lo cual ya se mencionó en este texto, se pueden numerar progresivamente del 1 al 14, formando grupos que se han nombrado como alfa 1 o A1 hasta alfa 14 o A14.^{24,30} Así. por ejemplo en el grupo alfa 9 se encuentran los virus tipo 16, 31, 33, 35, 52, 58 y 67, es decir, que están ubicados en la especie virus del papiloma humano tipo 16, como se mencionó previamente.

Notas finales

Aunque los virus de papiloma han sido ampliamente estudiados por su importancia en relación con la salud humana, aún falta investigar muchos aspectos de la estructura, el ciclo replicativo y la patogénesis para poder enfrentar los problemas que causan. No obstante, también hace falta realizar estudios epidemiológicos en diferentes poblaciones para definir si existen más tipos virales asociados con cáncer y también para definir la clase de vacunas y los tipos virales que deberán contener en el futuro, así como establecer mejores formas de identificación y clasificación genética de los virus y su potencial para causar cáncer.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Howley PM, Lowy DR. Papillomaviruses. In: Knipe DM, Howly PM, editors. Fields Virology. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 3.

- 2007. p. 2299-354.
- 2. Lizano M, Berumen J, Garcia-Carranca A. HPVrelated carcinogenesis: basic concepts, viral types and variants. Arch Med Res. 2009;40(6):428-34.
 - Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S.



- squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005;14(2):467-75.
- 4. Zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers - a brief historical account. Virology. 2009;384(2):260-5.
- Sarid R, Gao SJ. Viruses and human cancer: from detection to causality. Cancer Lett. 2011:305(2):218-27.
- 6. Bernard HU, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, zur Hausen H, de Villiers EM. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. Virology. 2010:401(1):70-9.
- 7. Belnap DM, Olson NH, Cladel NM, Newcomb WW, Brown JC, Kreider JW, et al. Conserved features in papillomavirus and polyomavirus capsids. J Mol Biol. 1996:259(2):249-63.
- 8. Bernard HU, Burk RD, de Villiers EM, zur Hausen H. Family - Papillomaviridae. Virus Taxonomy. San Diego: Elsevier; 2011. p. 235-48.
- 9. Garcea RL, Chen XS. Papillomavirus Structure and Assembly. In: Garcea RL, Di Maio D, editors. The Papillomaviruses. New York, USA: Springer; 2007.
- 10. Hiller T, Iftner T. The human papillomavirus. In: Prendiville W. Davies P. editors, HPV Handbook. London, U.K.: Taylor & Francis Group; 2004. p. 11-26.
- 11. Conway MJ, Meyers C. Replication and assembly 2009:88(4):307-17.
- 12. Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, papillomaviruses. Vaccine. 2012;30 (Suppl 5):F55-70.
- 13. Semba M, Mori N. Mechanisms of virus immune evasion lead to development from chronic inflammation to cancer formation associated with human papillomavirus infection. Oncol Rev. 2012;6:e17. doi: 10.4081/oncol.2012.e17. eCollection 2012.
- 14. De Witte L, Zoughlami Y, Aengeneyndt B, David 28. Ong CK, Chan SY, Campo MS, Fujinaga K, G, van Kooyk Y, Gissmann L, et al. Binding of human papilloma virus L1 virus-like particles to dendritic cells is mediated through heparan sulfates and induces immune activation. Immunobiology. 2007;212(9-10):679-91.
- Streeck RE, Chen XS, et al. Surface-exposed amino acid residues of HPV16 L1 protein mediating interaction with cell surface heparan sulfate. J Biol Chem. 2007;282(38):27913-22.
- 16. Evander M, Frazer IH, Payne E, Qi YM, Hengst K, McMillan NA. Identification of the alpha6 integrin as a candidate receptor for papillomaviruses. J Virol. 1997;71(3):2449-56.
- 17. Fothergill T, McMillan NA. Papillomavirus viruslike particles activate the PI3-kinase pathway via alpha-6 beta-4 integrin upon binding. Virology. 2006;352(2):319-28.

- Human papillomavirus types in head and neck 18. Fernandes JV, Fernandes TAAM. Human papillomavirus: biology and pathogenesis. In: Broek DV. editor. Human papillomavirus and related diseases from Bench to Bedside a clinical perspective. Rijeka, Croatia: InTech; 2012. p. 3-40.
 - Moody CA, Laimins LA. Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. Nat Rev Cancer. 2010;10(8):550-60.
 - 20. Leto M, Santos Junior GF, Porro AM, Tomimori J. Human papillomavirus infection: etiopathogenesis. molecular biology and clinical manifestations. An Bras Dermatol. 2011;86(2):306-17.
 - 21. Wentzensen N, Vinokurova S, von Knebel Doeberitz M. Systematic review of genomic integration sites of human papillomavirus genomes in epithelial dysplasia and invasive cancer of the female lower genital tract. Cancer Res. 2004;64(11):3878-84.
 - 22. Van Doorslaer K, Bernard HU, Chen Z, de Villiers EM, zur Hausen H, Burk RD. Papillomaviruses: evolution, Linnaean taxonomy and current nomenclature. Trends Microbiol. 2011;19(2):49-50; author reply 50-1.
 - 23. Picconi MA, Alonio LV, Garcia Carranca A, Lizano M, Cervantes Vazquez G, Distefano AL, et al. [Molecular variants of human papillomavirus (HPV) types 16 and 18 in adenocarcinomas of the cervix]. Medicina (B Aires). 2000;60(6):889-94.
 - 24. De Villiers EM. Cross-roads in the classification of papillomaviruses. Virology. 2013. 445(1-2):2-10. doi: 10.1016/j.virol.2013.04.023. Epub 2013 May 16.
- of human papillomaviruses. J Dent Res. 25. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. Virology. 2004;324(1):17-27.
- Broker TR, et al. The biology and life-cycle of human 26. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med. 2003;348(6):518-27.
 - 27. Crow JM. HPV: The global burden. Nature. 2012;488(7413):S2-3.
 - Mavromara-Nazos P, Labropoulou V, et al. Evolution of human papillomavirus type 18: an ancient phylogenetic root in Africa and intratype diversity reflect coevolution with human ethnic groups. J Virol. 1993;67(11):6424-31.
- 15. Knappe M, Bodevin S, Selinka HC, Spillmann D, 29. Yamada T, Wheeler CM, Halpern AL, Stewart AC, Hildesheim A, Jenison SA. Human papillomavirus type 16 variant lineages in United States populations characterized by nucleotide sequence analysis of the E6, L2, and L1 coding segments. J Virol. 1995:69(12):7743-53
 - 30. Burk RD, Chen Z, Harari A, Smith BC, Kocjan BJ, Maver PJ, et al. Classification and nomenclature system for human Alphapapillomavirus variants: general features, nucleotide landmarks and assignment of HPV6 and HPV11 isolates to variant lineages. Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat. 2011;20(3):113-23.

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015;53 Supl 2:S166-71 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015;53 Supl 2:S166-71 S171

La oncoproteína E7 del virus de papiloma humano y su papel en la transformación celular

Verónica Valleio-Ruiz.^a Noé Velázquez-Márquez.^b Patricia Sánchez-Alonso.^c Gerardo Santos-López, a Julio Reyes-Leyva

Human papillomavirus E7 oncoprotein and its role in the cell transformation

Human papillomavirus (HPV) genome codifies proteins with oncogenic activity, such as E7. Due to its structural characteristics, the E7 protein may interact with a great variety of cellular proteins. Some of these proteins act as cell-cycle regulators and other proteins function as transcription factors. These interactions play an important role in the induction of mitogenic pathways, in G1/S progression, and the inhibition of cellular differentiation, which increases chromosomal instability. The aim of this study is to describe the interactions of HPV E7 protein with different cellular proteins, and their contribution in the development of cervical

Papillomavirus E7 proteins Papillomavirus Cervical cancer

S172

Proteínas E7 de papillomavirus Papilomavirus

Palabras clave

Cáncer cervicouterino

Recibido: 22/10/2014 **Aceptado:** 15/05/2015

■ 1 virus de papiloma humano (VPH) se con-→ sidera el agente de transmisión sexual más común en todo el mundo. Múltiples estudios han asociado la infección causada por el VPH con el desarrollo de cáncer cervicouterino (CaCU) y lo han considerado como el principal factor etiológico de este tipo de cáncer. 1,2 La prevalencia del VPH en población abierta varía de manera importante en distintas partes del mundo, desde 1.4 % hasta 25.6 %.3 Estos valores se incrementan en mujeres con alteraciones neoplásicas y cáncer. 1,4 De hecho, más del 90 % de los casos de CaCU están relacionados con la presencia del VPH.^{1,2}

Los papilomavirus humanos han sido agrupados de acuerdo con su asociación con lesiones benignas o con tumores malignos, en virus de bajo y alto riesgo, respectivamente. Dentro de los VPH de alto riesgo se encuentran los tipos: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 58, 59, 67, 68 y 70, entre los cuales los tipos 16 y 18 son los de mayor prevalencia en lesiones malignas de cérvix. Por otro lado, los tipos 6, 11, 13, 44 y 74 se consideran de bajo riesgo, ya que generalmente se encuentran asociados a lesiones benignas.^{2,4}

Los VPH pertenecen a la familia *Papillomaviridae*, que incluye virus relativamente pequeños, sin envoltura, con diámetro de 55 nm. Tienen una cápside icosahédrica formada por 360 copias de la proteína L1 y 12 copias de la proteína L2, que se organizan en 72

El genoma del VPH es una molécula circular de ADN de doble cadena que está dividida en tres regiones: una región reguladora no codificante, que abarca cerca del 10 % del genoma y se denomina región larga de control (LCR; long control region); la región de genes de expresión temprana (E; early), denominados así porque codifican las proteínas no estructurales E1, E2, E4, E5, E6 v E7, que se expresan al inicio de la infección y están involucradas en la regulación de la replicación viral y en la oncogénesis; por último, se encuentra la región que contiene los genes de expresión tardía (L; late), que codifica las proteínas estructurales L1 y L2, las cuales constituyen la cápside viral.⁶

^aLaboratorio de Biología Molecular y Virología, Centro de Investigación Biomédica de Oriente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Metepec

^bFacultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Pue-

^cCentro de Investigaciones en Ciencias Microbiológicas, Instituto de Ciencias. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Puebla

Puebla México

Comunicación con: Verónica Vallejo-Ruiz Teléfono y fax: 24 44 44 01 22 Correo electrónico: veronica_vallejo@yahoo.com, veronica.vallejor@imss.gob.mx



El genoma del virus de papiloma humano (VPH) codi- la progresión del ciclo celular de la fase de reposo Resumen fica proteínas con actividad oncogénica, entre las que (G1) a la de síntesis (S), la iniciación de la mitosis se encuentra la E7. Las características estructurales v la inhibición de la diferenciación celular: además. de la proteína E7 le confieren la capacidad de inte- esta proteína genera inestabilidad cromosómica. La ractuar con una amplia gama de proteínas celulares, presente revisión tiene como finalidad describir las algunas de las cuales actúan como reguladores del interacciones de la proteína E7 del VPH con diferen-

ciclo celular y otras como factores de transcripción. A tes proteínas celulares, así como su contribución al través de estas interacciones, la proteína E7 induce desarrollo del cáncer cervical.

El potencial oncogénico de los VPH de alto riesgo reside en las oncoproteínas E6 y E7, que son las responsables de perturbar el control del ciclo celular y de iniciar la serie de alteraciones asociadas con la transformación celular.^{7,8}

La expresión de los oncogenes virales puede ser regulada por proteínas celulares y por proteínas codificadas por el virus, como la proteína viral E2, que actúa como factor transcripcional. La proteína E2 forma homodímeros que reconocen de manera específica las secuencias palindrómicas ACCGNN-NNCGGT, localizadas en la LCR del genoma viral; su unión a este sitio induce la transcripción de E6 y E7.9,10 Algunas proteínas celulares pueden favorecer la transcripción de genes virales, como es el caso de la proteína H-ras, que incrementa la transcripción de los oncogenes E6 y E7.¹¹

Las oncoproteínas virales interactúan con diversas proteínas que regulan la expresión genética y afectan el control del ciclo celular. Dada la importancia de la proteína E7 del VPH tipo 16 (el tipo más frecuente en los tumores malignos de cérvix), en esta revisión se describirán sus características estructurales y funcionales más importantes y su papel en la

El gen E7 del VPH tipo 16 codifica para una fosfoproteína nuclear ácida de 98 aminoácidos. La proteína E7 posee similitud estructural y funcional con las proteínas transformantes E1A de adenovirus y el antígeno T de los poliomavirus. 12,13 La proteína E7 posee tres regiones conservadas (RC1, RC2 v RC3), nombradas así por su similitud en secuencia de aminoácidos con la proteína E1A de adenovirus. La RC1 de E7 está constituida por los residuos 1-15 del extremo aminoterminal. La RC2 está formada por los residuos 16-38 y contiene el motivo LXCXE, que establece interacciones de alta afinidad con la proteína de retinoblastoma (pRb). 14 Finalmente la RC3 está constituida por los residuos 39-98 del

extremo carboxilo terminal; esta región contiene dos motivos CXXC, los cuales forman una estructura de dedo de zinc, lo que le permite actuar como factor de transcripción. 15,16

La proteína E7 es estructuralmente dinámica, es decir, sufre transiciones conformacionales que le permiten establecer una serie ordenada de asociaciones con distintas proteínas que participan en el control del ciclo celular. El extremo N-terminal es el que le confiere plasticidad conformacional a la oncoproteína E7 y el que establece contacto con otras proteínas. 17,18 Estas propiedades de transición y plasticidad de E7 juegan un papel clave en su capacidad para interferir con diferentes procesos celulares y de esa forma iniciar la transformación maligna.

Uno de los procesos que dan origen a la transformación celular es la inhibición de pRb por la proteína E7 de los VPH de alto riesgo. 19 La proteína pRb mantiene un bajo control del ciclo celular, ejerciendo una acción supresora sobre el factor de transcripción E2F, que cuando se encuentra libre promueve la expresión de numerosos genes involucrados en la progresión de la fase G1 a la fase S del ciclo celular. La proteína pRb se une a E2F y forma un complejo (pRb/E2F) que mantiene secuestrado este factor de transcripción durante la fase G1 del ciclo celular (figura 1). La interacción de E7 con pRb conduce a la disociación del complejo pRb/E2F, a la degradación subsecuente de pRb y a la activación prematura de E2F, lo que motiva que se encienda la transcripción de numerosos genes requeridos por la célula para entrar a la fase S. Entre los genes activados por E2F se encuentran los que codifican las ciclinas A y E y las cinasas dependientes de la ciclina (CDK2). Las ciclinas son proteínas que regulan la transición entre distintas fases del ciclo celular debido a su función como factores de activación de cinasas.²⁰

Se ha descrito que la proteína E7 es capaz de inducir el marcaje de proteínas con ubiquitina al interactuar con culina 2, una proteína que forma parte del



compleio ubiquitín-ligasa. La unión de E7 con culina 2 promueve una ubiquitinación atípica de las proteínas de la familia de retinoblastoma (pRb, p107 y p130), lo que conduce a su degradación en el proteasoma. 21-24

No solo la proteína E7 de los VPH de alto riesgo se une a los miembros de la familia de retinoblastoma; también la proteína E7 de VPH de bajo riesgo es capaz de asociarse con pRb y p130, lo cual provoca un decremento de involucrina, que es un marcador de diferenciación celular, aunque, la afinidad de E7 con pRb es 10 veces mayor en los VPH de alto riesgo que en los de bajo riesgo.²⁵

Los cambios en el proceso de diferenciación de las células infectadas con VPH son resultado de la unión de E7 con las proteínas de retinoblastoma, pero también de la actividad de la cinasa CKII,²⁶ que desempeña un papel importante en el control de la mitosis v en la proliferación celular.²⁷

Otro blanco fundamental de la oncoproteína E7 de los VPH de alto riesgo es la proteína Cdc25A. Esta es una tirosín-fosfatasa que se requiere para la transición de la fase G1 a la fase S del ciclo celular. La Cdc25A remueve los grupos fosfato que mantienen inhibida la cinasa dependiente de las ciclinas (CDK2), lo que le permite entonces formar complejos de activación con las ciclinas A y E. 28,29 La proteína E7 del VPH tipo 16 puede actuar sobre el promotor del gen que codifica Cdc25A para inducir su transcripción y aumentar los niveles de la proteína³⁰ o puede asociarse y activar directamente a la proteína Cdc25A o a los complejos ciclina A/Cdk2 y ciclina E/Cdk2, por medio de sitios de unión diferentes a los que utiliza para unirse a pRb. 30,31

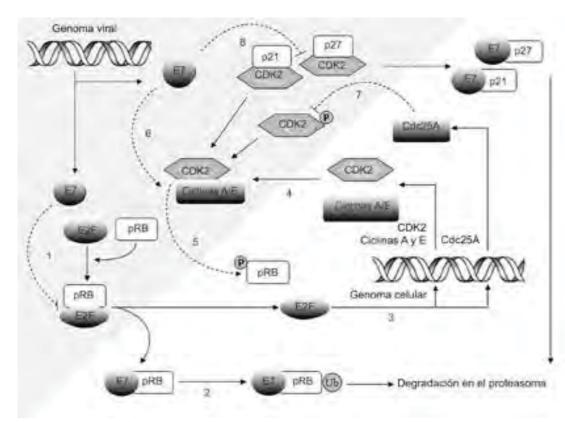


Figura 1 Papel de la proteína E7 en la alteración del ciclo celular. La proteína E7 inhibe la formación de complejos entre pRb y E2F o disocia los complejos pRb/E2F previamente formados (1). La proteína pRb permanece unida a E7 y es marcada con ubiquitina para ser degradada en el proteasoma (2). La liberación del factor de transcripción E2F activa la transcripción de genes que promueven el inicio de la fase S del ciclo celular (3). Entre estos se encuentran los genes de ciclinas y de las cinasas dependientes de ciclinas (CDK) (4). Estas cinasas promueven la fosforilación de numerosos reguladores del ciclo celular, incluyendo la pRB, que es inhibida (5). La inactivación de pRB por fosforilación refuerza la liberación del factor de transcripción E2F y cierra el ciclo de progresión hacia la fase S. La E7 puede activar los complejos ciclinas A y E/CDK2, ya sea por una interacción directa con ellos (6) o mediante la activación de la fosfatasa Cdc25A que desfosforila a CDK2 y la reactiva (7). La E7 también disocia los complejos formados por los represores p21cip1 y p27kip1, que mantienen secuestrado a CDK2 durante la fase G1 (8); por lo tanto, se incrementa la disponibilidad de esta cinasa. La unión de E7 con p21 y p27 promueve su degradación en el proteasoma. Las líneas punteadas indican la actividad de una proteína sobre otra; las líneas continuas indican los efectos. Los procesos de promoción se señalan con flechas (→), los de inhibición terminan en líneas cortadas. La zona sombreada indica los mecanismos que predominan en la fase de reposo G1 y la zona clara los que inducen el ingreso a la fase 5.

La E7 también puede inhibir otros factores involucrados en la regulación del ciclo celular, lo cual incluye las proteínas p21cip1 y p27kip1, que reprimen la acción de Cdk2.32,33 Todo esto concuerda con la activación atípica de Cdk2 en células que expresan la proteína E7 del VPH tipo 16; esta activación conduce a la inducción aberrante de centrosomas supernumerarios y a la aneuploidía. La inducción de anormalidades en los centrosomas mitóticos se lleva a cabo. en parte, por la asociación de E7 con la tubulinagama, el regulador del centrosoma, y por la alteración concomitante del ensamblaje de tubulina-gama en los centrosomas, que conducen a la inestabilidad cromosomal.34

Otro represor transcripcional inactivado por E7 es el factor E2F6, un miembro de la familia de los factores E2F que regula la fase-S.35 Este factor actúa como represor independiente de las proteínas de retinoblastoma. 20,36 La abundancia de E2F6 parece ser menor en células infectadas con VPH o que expresan E7.35

Como se mencionó anteriormente, la proteína E7 del VPH disocia los complejos pRb/E2F, que mantienen reprimido al factor transcripcional E2F durante la fase G1, pero, una vez disociado, E2F juega un papel crítico en la transcripción de genes que promueven la progresión del ciclo celular.

La proteína E7 también interactúa con otras proteínas reguladoras de la transcripción, como las proteínas de unión a caja TATA (TBP) y los factores de transcripción AP-1 y c-Myc. La interacción de E7 con estos factores de transcripción contribuye con el proceso de transformación maligna.

El factor transcripcional AP1 representa, junto con la proteína viral E2, un factor clave, aunque no único, para la inducción de la transcripción de los genes virales E6 y E7. La LCR de los VPH de alto riesgo tiene dos sitios de unión a AP1, uno localizado en el potenciador (enhancer) y otro en la región promotora, además de sitios de unión a otros factores transcripcionales. La inhibición de la interacción de AP1 a la LCR reduce la expresión de las proteínas infectadas con VPH.37-39

La proteína E7 puede interactuar con el factor de transcripción AP-1 a través de su dominio tipo "dedo de zinc", modulando, entre otras moléculas, la expresión de N-caderina, vía MEK-ERK.⁴⁰

También se ha identificado que la expresión de E7 provoca un incremento en los niveles de c-Myc. La proteína c-Myc es un factor transcripcional clave en la progresión del ciclo celular, su proliferación, metabolismo, transformación y apoptosis. 41-43 La proteína c-Myc es capaz de interactuar y formar complejos específicos con E7 del VPH tipo 18, promoviendo la

unión de esta proteína al ADN v aumentando la actividad de transactivación de c-Myc. Se ha reportado recientemente que la capacidad de unión de Myc al promotor de la transcriptasa inversa de la telomerasa aumenta conforme aumenta la concentración de E7, y que la proteína E7 del VPH 16 coopera con la proteína c-Myc para inmortalizar queratinocitos humanos. 44,45 Los resultados encontrados muestran la importancia del efecto de la interacción E7/c-Myc sobre diversas vías celulares que tienen gran importancia en el desarrollo tumoral.

Como se describe previamente, la oncoproteína E7 es necesaria para la inducción y el mantenimiento de la transformación maligna; el desarrollo de vacunas terapéuticas contra el CaCU ha representado un reto en la investigación del cáncer. Uno de los esfuerzos se ha enfocado en el desarrollo de vacunas capaces de inducir una respuesta inmune específica contra las células tumorales. La oncoproteína E7 ha representado un blanco ideal para el desarrollo de inmunoterapias mediadas por linfocitos T-citotóxicos. Dado que la proteína E7 es un inductor pobre de la respuesta T citotóxica, se están desarrollando diferentes estrategias en el desarrollo de vacunas que generen mejores respuestas, como el uso de proteínas quiméricas con epítopes de la proteína E7 acopladas a nanopartículas; la fusión de E7 con una subunidad de la toxina de ricino, o bien el desarrollo de partículas semejantes a virus (VLP, por su siglas en inglés) también han representado una estrategia de vacunación segura y ambas se han realizado. 46-48

Recientemente mediante análisis proteómico, se identificó la interacción de diversas proteínas celulares con E7 de 17 tipos distintos de VPH. Este estudio demostró interacciones conservadas entre UBR4/ p600 v E7 de los distintos tipos de VPH, mientras que ENC1 se une específicamente a E7 de VPH 18 y VPH 45, ambos del género alfa especie.⁴⁹

Conclusiones

E6 y E7, y la transformación maligna de las células La oncoproteína E7 de los VPH de alto riesgo ha sido ampliamente estudiada debido a sus implicaciones en el desarrollo del cáncer cervical. La importancia de la E7 se confirma por el hecho de que su expresión es constante en la mayoría de los tumores malignos positivos al VPH. La flexibilidad estructural de E7 la hace capaz de unirse a distintas proteínas que actúan como reguladores transcripcionales, activando o reprimiendo genes cuvo efecto biológico será reflejado en procesos celulares que contribuyen al desarrollo de la transformación maligna. Este importante papel de E7 en la patogénesis de la infección por VPH y en la oncogénesis la convierte en el blanco de estrategias terapéuticas para combatir el cáncer. En la actualidad se estudian diferentes formas de inhibir la función de la proteína E7 y es probable que a mediano plazo se encuentren algunos agentes terapéuticos que inhiban sus efectos en los pacientes con

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado v enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

cáncer cervicouterino.

- 1. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. J Clin Virol. 2005;32 13. Suppl 1:S16-24.
- 2. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with 14. cervical cancer. N Engl J Med. 2003:348:518-27.
- 3. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJ, Vaccarella S, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. Lancet. 2005;9490:991-8.
- 4. Velázquez-Márquez N, Paredes-Tello MA, Pérez- 16. Terrón H, Santos-López G, Reyes-Leyva J, Vallejo-Ruiz V. Prevalence of human papillomavirus genotypes in women from a rural zone of Puebla, Mexico. Int J Infec Dis. 2009;13(6):690-5.
- 5. Modis Y. Trus BL. Harrison SC. Atomic model of the papillomavirus capsid. EMBO J. 2002;21:4754-62.
- 6. Velázquez-Márquez N, Reyes-Leyva J, Vallejo-Ruiz V. Papel de oncogenes del virus del papiloma humano en la inducción de cáncer cervicouterino. En: Rocha-Gracia RC, Martínez-Laguna Y, Lozano-Zarain P, Editores. Mecanismos de patogenicidad e interacción parásito hospedero. Puebla, México: Publicación especial de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla; 2004. p277-92.
- 7. Boulet G, Horvath C, Broeck VD, Sahebali S, Bogers. Human papillomavirus: E6 and E7 oncogenes. 19. IJBCB. 2007;39:2006-11.
- 8. Ueno T, Sasaki K, Yoshida S, Kajitani N, Satsuka A, Nakamura H, et al. Molecular mechanisms of hyperplasia induction by human papillomavirus E7. Onco- 20. Attwooll C, Lazzerini-Denchi E, Helin K. The E2F gene. 2006;25:4155-64.
- 9. Hawley-Nelson P, Androphy EJ, Lowy DR, Schiller JT. The specific DNA recognition sequence of the 21. bovine papillomavirus E2 protein is an E2-dependent enhancer. EMBO J. 1988;7(2):525-31.
- 10. Hirochika H, Hirochika R, Broker TR, Chow LT. Functional mapping of the human papillomavirus type 11 transcriptional enhancer and its interaction with the trans-acting E2 proteins. Genes Dev. 1988:2(1):54-67.
- 11. Medina-Martínez O, Vallejo V, Guido MC, García-Carrancá A. Ha-ras oncogene-induced transcription of human papillomavirus type 18 E6 and E7 onco- 23. Wang J, Sampath A, Raychaudhuri P, Bagchi S. genes. Mol Carcinogen. 1997;19:83-90.
- 12. Barbosa MS. Edmonds C. Fisher C. Schiller JT. Lowy DR, Vousden KH. The region of the HPV E7 oncoprotein homologous to adenovirus E1a and 24.

- SV40 large T antigen contains separate domains for Rb binding and casein kinase II phosphorylation. EMBO J. 1990;9(1):153-160.
- Pahel G, Aulabaugh A, Short SA, Barnes JA, Painter GR, Ray P, et al. Structural and functional characterization of the HPV16 E7 protein expressed in bacteria. J Biol Chem. 1993;268:26018-25.
- Dyson N, Guida P, McCall C, Harlow E. Adenovirus E1A makes two distinct contacts with the retinoblastoma protein. J Virol. 1992;66(7):4606-11.
- Massimi P, Pim D, Banks L. Human papillomavirus type 16 E7 binds to the conserved carboxy-terminal region of the TATA box binding protein and this contributes to E7 transforming activity. J Gen Virol. 1997;78(Pt 10):2607-13.
- McIntyre M, Frattini MG, Brossman SR, Laimins LA. Human papillomavirus type 18 E7 protein requires intact Cys-X-X-Cys motifs for zinc binding, dimerization, and transformation but not for Rb binding. J Virol. 1993:67:3142-50.
- Alonso LG. Garcia-Alai MM. Nadra AD. Lapena AN. Almeida FL, Gualfetti P, et al. High-risk (HPV16) human papillomavirus E7 oncoprotein is highly stable and extended, with conformational transitions that could explain its multiple cellular binding partners. Biochemistry. 2002;41:10510-18.
- Garcia-Alai MM, Alonso LG, Prat-Gay GD. The Nterminal module of HPV16 E7 is an intrinsically disordered domain that confers conformational and recognition plasticity to the oncoprotein. Biochemistry. 2007;46:10405-12.
- Lee JO, Russo AA, Pavletich NP. Structure of the retinoblastoma tumour-suppressor pocket domain bound to a peptide from HPV E7. Nature. 1998:391:859-65
- family: specific functions and overlapping interests. EMBO J. 2004.23(24):4709-16.
- Berezutskaya E, Bagchi S. The human papillomavirus E7 oncoprotein functionally interacts with the S4 subunit of the 26 S proteasome. J Biol Chem. 1997:272:30135-40
- Huh KW, Zhou X, Hayakawa H, Cho JY, Libermann TA, Jin J, et al. Human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein associates with the cullin 2 ubiquitin ligase complex, which contributes to degradation of the retinoblastoma tumor suppressor. J Virol. 2007;81:9737-47.
- Both Rb and E7 are regulated by the ubiquitin proteasome pathway in HPV-containing cervical tumor cells. Oncogene. 2001;20:4740-49.
 - Ying H, Xiao ZXJ. Targeting retinoblastoma pro-



- 2006:5:506-8.
- 25. Gage JR, Meyers C, Wettstein FO. The E7 proteins of the nononcogenic human papillomavirus type 6b (HPV-6b) and of the oncogenic HPV-16 differ in retinoblastoma protein binding and other properties. J Virol. 1990;64(2):723-30.
- 27. Genovese NJ, Banerjee NS, Broker TR, Chow LT. Casein kinase II motif-dependent phosphorylation of human papillomavirus E7 protein promotes p130 degradation and S-phase induction in differentiated human keratinocytes. J Virol. 2008;82:4862-73.
- 28. McKendrick L, Milne D, Meek D. Protein kinase CK2dependent regulation of p53 function; evidence that the phosphorylation status of the serine 386 (CK2) site of p53 is constitutive and stable. Mol Cell Biochem. 1999;191(1-2):187-99.
- 29. Bhawal UK, Sugiyama M, Nomura Y, Sawajiri M, Tsukinoki K, Ikeda MA, et al. High-risk human papillomavirus type 16 E7 oncogene associates with Cdc25A over-expression in oral squamous cell carcinoma. Virchows Arch. 2007;450(1):65-71.
- 30. Katich SC, Zerfass-Thome K, Hoffmann I. Regulation of the Cdc25A gene by the human papillomavirus Type 16 E7 oncogene. Oncogene. 2001;20:543-50.
- 31. Nguyen CL, Münger K. Direct association of the HPV16 E7 oncoprotein with cyclin A/CDK2 and cyclin E/CDK" complexes. Virology. 2008;380:21-5.
- 32. He W, Staples D, Smith C, Fisher C. Direct activation of cyclin-dependent kinase 2 by human papillomavirus E7. J Virol. 2003;77:10566-74.
- 33. Funk JO, Waga S, Harry JB, Espling E, Stillman B, Galloway DA. Inhibition of CDK activity and PCNAdependent DNA replication by p21 is blocked by interaction with the HPV-16 E7 oncoprotein. Genes Dev. 1997;11(16):2090-100.
- 34. Zerfass-Thome K, Zwerschke W, Mannhardt B, Tindle R, Botz JW, Jansen-Dürr P. Inactivation of the cdk inhibitor p27KIP1 by the human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein. Oncogene. 1996;13(11):2323-30.
- 35. Nguyen CL, Eichwald C, Nibert ML, Münger K. Human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein associates with the centrosomal component v-tubulin. J Virol. 2007;81:13533-43.
- 36. McLaughlin-Drubin ME, Huh KW, Münger K. Human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein associates with E2F6. J Virol. 2008;32:8695-705.
- 37. Storre J, Schäfer A, Reichert N, Barbero JL, Hauser S, Eilers M, et al. Silencing of the meiotic genes SMC1ß and STAG3 in somatic cells by E2F6. J Biol Chem. 2005;280(50):41380-6.

- tein for degradation by proteasomes, Cell Cycle, 38, Antinore MJ, Birrer MJ, Patel D, Nader L, McCance DJ. The human papillomavirus type 16 E7 gene product interacts with and trans-activates the AP1 family of transcription factors. EMBO J. 1996;15:1950-60.
 - 39. Thierry F, Spyrou G, Yaniv M, Howley P. Two AP1 sites binding JunB are essential for human papillomavirus type 18 transcription in keratinocytes. J Virol.1992;66:3740-8.
 - 40. Villanueva R, Morales-Peza N, Castelán-Sánchez I, García-Villa E. Tapia R. Cid-Arrequi A. et al. Heparin (GAG-hed) inhibits LCR activity of human papillomavirus type 18 by decreasing AP1 binding. BMC Cancer. 2006;6:1-15.
 - 41. Yuan H. Ito S. Senga T. Hvodo T. Kivono T. Kikkawa F, et al. Human papillomavirus type 16 oncoprotein E7 suppresses cadherin-mediated cell adhesion via ERK and AP-1 signaling. Int J Oncol. 2009; 35(2):309-14
 - 42. Adhikary S, Eilers M. Transcriptional regulation and transformation by Myc proteins. Nat Rev Mol Cell Biol. 2005;6:635-45.
 - 43. Eisenman RN. Deconstructing myc. Genes Dev. 2001;15(16):2023-30.
 - 44. Mai S, Mushinski JF. c-Myc-induced genomic instability. J Environ Pathol. Toxicol Oncol. 2003;22(3):179-99.
 - 45. Liu X, Disbrow GL, Yuan H, Tomaic V, Schlegel R. Myc and human papillomavirus type 16 E7 genes cooperate to immortalize human keratinocytes. J Virol. 2007;81(22):12689-95.
 - 46. Wang YW, Chang HS, Lin CH, Yu WC. HPV-18 E7 conjugates to c-Myc and mediates its transcriptional activity. Int J Biochem Cell Biol. 2007;39:402-12.
 - 47. Juarez V, Pasolli A, Hellwig A, Garbi N, Arregui AC. Virus-Like Particles Harboring CCL19, IL-2 and HPV16 E7 Elicit Protective T Cell Responses in HLA-A2 Transgenic Mice. Open Virol J. 2012;6:270-6.
 - 48. Rasoul-Amini S, Mansoorkhani MJ, Mohkam M, Ghoshoon MB, Ghasemi Y. Induction of antitumor immunity against cervical cancer by protein HPV-16 E7 in fusion with ricin B chain in tumor-bearing mice. Int J Gynecol Cancer. 2013; [Epub ahead of print].
 - 49. Caballero JM, Garzón A, González-Cintado L, Kowalczyk W. Jimenez Torres I. Calderita G. et al. Chimeric infectious bursal disease virus-like particles as potent vaccines for eradication of established HPV-16 E7dependent tumors. PLoS One. 2012;7(12):e52976.
 - 50. White EA, Sowa ME, Tan MJ, Jeudy S, Hayes SD, Santha S, et al. Systematic identification of interactions between host cell proteins and E7 onco proteins from diverse human papillomaviruses. Proc Natl Acad Sci USA. 2012;109(5):E260-267.

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015;53 Supl 2:S172-7 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015;53 Supl 2:S172-7 S177

Los genes del cáncer

Raúl Peralta-Rodríguez, a Alejandra Valdivia, a Mónica Mendoza, a Jade Rodríguez, a Daniel Marrero, a Lucero Paniagua, a Pablo Romero, a Keiko Taniguchi, a Mauricio Salcedoa

Genes associated to cancer

In 2010, in a cancer genes census, 291 genes were enumerated. These represent near to the 1 % of the total genes, for which there is enough biological evidence that they belong to a new genes classification, known as the cancer genes. These have been defined as the causal genes for sporadic or familiar cancer, when they mutate. The mutation types for these genes includes amplifications, point mutations, deletions, genomic rearranges, amongst others, which lead to a protein over-expression, muting, production of chimeric proteins or a de novo expression. In conjunction these genomic alterations or those of the genetic expression, when they affect specific genes which contribute to the development of cancer, are denominated as cancer genes. It is possible that the list of these alterations will grow longer due to new strategies being developed, for example, the genomic analysis.

> Keywords Palabras clave

Genes Genes Mutation Mutación HER2/neu HER2/neu CRBP1 CRBP1

Recibido: 22/10/2014

S178

borrador del genoma humano. En él se enumeraron cerca de 28 000 genes. 1,2 Sin duda ese fue un hecho trascendente obtenido gracias a la carrera tecnológica que hubo que desarrollar para culminar con este borrador. Del catálogo de genes identificados cerca del 1 % (291 genes) muestra suficiente evidencia biológica de que pertenece a una nueva clasificación de genes, los genes del cáncer. Estos se han definido como los genes involucrados en la susceptibilidad, el desarrollo y la progresión de los distintos tipos de cáncer, cuando no funcionan de manera normal.³

ace una década justamente se publicó el primer

Los estudios publicados por los doctores H. Varmus y M. Bishop en la década de los ochenta generaron el punto de partida para una clasificación de los genes que se asociaban al cáncer. Gracias al conocimiento de los retrovirus fue posible determinar que dichos virus contenían secuencias similares a las humanas, las cuales eran capaces de generar un crecimiento tumoral. Gracias a esto fueron acuñados con el término oncogenes (lo cual quiere decir genes activos). En su contraparte humana, se determinó que dichas secuencias se encontraban funcionando de manera normal, por lo que se les denominó protooncogenes. Posteriormente se sabría que dichos protooncogenes podrían sufrir distintos tipos de mutaciones, lo que provocaba su activación molecular, por lo que se convirtieron así en los famosos oncogenes celulares. De manera casi similar sucedió con los llamados antioncogenes, los cuales "supuestamente" regulaban de manera negativa a los oncogenes; sin embargo, al sufrir un daño genético, como las mutaciones, en especial mutación puntual o las deleciones, estos se inactivaban y perdían así dicho freno molecular. Posteriormente, estos fueron considerados, dadas sus características, como los famosos genes supresores de tumor.4

Durante muchos años se han realizado considerables esfuerzos para la identificación de genes específicos, o "marcadores", involucrados en el desarrollo del cáncer. Tal es el caso de los genes BRCA1 y BRCA2, que fueron descritos en la década de los noventa como genes del cáncer de mama y ovario en casos hereditarios y que en la actualidad se han incorporado a la práctica clínica cotidiana en el diagnóstico molecular en oncología. Lo mismo sucede con el gen *ERBB2* (Her2-neu), que se reportó en los ochenta como un gen del cáncer de mama. Desde entonces, se han realizado

^aLaboratorio de Oncología Genómica, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas, Hospital de Oncología, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Mauricio Salcedo-Vargas Teléfono: (55) 5627 6900, extensión 22706 Aceptado: 15/05/2015 Correo electrónico: maosal89@yahoo.com



En el año 2010, en un censo de genes del cáncer, entre otros, los cuales conducen a una sobreexprepuntuales, las deleciones, los rearreglos genómicos, lisis genómico.

se enumeraron 291 genes humanos que representan sión proteica, silenciamiento, producción de proteícerca del 1 % de los genes totales, para los cuales nas guiméricas o una expresión de novo. Cuando existe suficiente evidencia biológica de que pertene- afectan genes específicos que contribuyen al desacen a una nueva clasificación de genes: los genes del rrollo de un cáncer, estas alteraciones genómicas o cáncer. Estos se han definido como los genes causa- de la expresión génica son denominadas en conjunto les de cáncer esporádico o cáncer familiar, cuando como genes del cáncer. Es posible que esta lista mutan. El tipo de mutaciones para estos genes del crezca más debido a las nuevas estrategias que se cáncer incluye las amplificaciones, las mutaciones están desarrollando, como, por ejemplo, las de aná-

múltiples estudios que apoyan la evidencia biológica de la sobreexpresión de este gen como factor de mal pronóstico en pacientes con cáncer de mama; mas aún, se ha desarrollado una inmunoterapia que mejora significativamente el pronóstico en dichos pacientes. De la misma manera, en los años recientes se han realizado una gran cantidad de estudios en la identificación de nuevos genes del cáncer; dichos estudios se han incorporado cada día más en el diagnóstico molecular del cáncer. Tal es el caso de la expresión aberrante del gen CRBP1, que se reportó en el año 2002 como asociado a diferentes tipos de cáncer, y para el año 2010, a partir de la aplicación de metodologías de análisis genómico, se le asoció con la sobrevida en pacientes con cáncer de laringe.^{8,9}

En el año 2010 en un censo de genes del cáncer se enumeraron 291 genes humanos que representan cerca del 1 % de los genes totales, para los cuales existe suficiente evidencia biológica de que son causales de cáncer esporádico o cáncer familiar cuando mutan. El tipo de mutaciones para estos genes del cáncer incluye los rearreglos genómicos, las mutaciones puntuales, las deleciones y las amplificaciones, entre otras (figura 1).³

Amplificación génica o ganancia de copias génicas extras

Por ejemplo, en mutaciones de tipo amplificación (o ganancia en copias extras del gen) únicamente se han identificado seis genes del cáncer, es decir, que se encuentran alterados por un mecanismo de amplificación génica y como consecuencia hay una sobreexpresión de los genes AKT2, ERBB2, MYC, MYCL1, MYCN y REL. Esta pequeña lista no se debe a que la amplificación génica sea un mecanismo poco frecuente en el cáncer, sino, por el contrario, en prácticamente todos los estudios citogenéticos que se han realizado en células cancerosas, se han observado regiones ampli-

ficadas (anteriormente conocidas como DM o dobles minutas). Más bien, esta lista corta de genes amplificados refleja la dificultad para identificar los genes específicos asociados con el cáncer, localizados en amplicones (fragmento de DNA amplificado), debido principalmente a que en estos se suele localizar una gran cantidad de genes. El término de amplificación génica se refiere al incremento en el número de copias adquirido somáticamente de una región específica del genoma y que resulta regularmente en una sobreexpre-

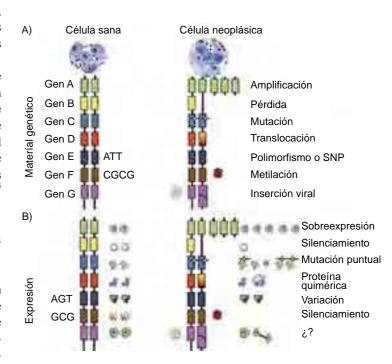


Figura 1 Alteraciones génicas y cambios de la expresión en la célula del cáncer. En A se observan algunas de las alteraciones más frecuentes en el material genético en la célula del cáncer, como la amplificación, la pérdida. la mutación puntual, la translocación, los polimorfismos, la metilación y la inserción viral. En B se observan los cambios en la expresión génica de la célula del cáncer, entre los que se encuentran: sobreexpresión, silenciamiento, mutación proteica, proteína quimérica y variación de la proteína

sión de los genes localizados en esta región. El mecanismo de amplificación es complejo; entre algunos de estos tipos de mecanismo se encuentran el corte y la fusión de fragmentos de cromosomas, la formación y la reinserción de cromosomas DM o la formación de agrupamientos de pequeños fragmentos genómicos.¹⁰ Los eventos de amplificación génica incluyen múltiples genes a lo largo de todo el genoma. Sin embargo, la identificación dentro del amplicón de un gen del cáncer es insuficiente únicamente con la amplificación génica, pues además se requiere evidencia de una sobreexpresión en los tumores que tienen algún amplicón en específico, así como la correlación de la amplificación o la sobreexpresión con las características clínicas de los pacientes y, en algunos casos, la investigación biológica de la función y la eficiencia de drogas contra estas proteínas sobreexpresadas. La interpretación de estos datos también puede ser difícil si más de un gen pudiera estar contribuyendo al efecto biológico de un amplicón o si la identidad de los genes que promueven el tumor en un amplicón definido genéticamente es diferente en distintos tipos de cáncer.

Para identificar a los genes que promueven el desarrollo del tumor dentro de un amplicón, es necesario analizar si diferentes tipos de tumores comparten lo que se conoce como una región mínima de amplificación. Por ejemplo, en el amplicón 2p24, que es común para todos los neuroblastomas, se ha identificado al gen *MYCN* como un gen del cáncer que actúa por un mecanismo de amplificación génica. ¹¹ Sin embargo, no se puede excluir la contribución biológica de los genes adyacentes que son coamplificados; por ejemplo, el gen *DDX1* en el amplicón 2p24 que sugiere ser, al igual que *MYCN*, un gen del cáncer en este mismo amplicón. ¹²

Otro ejemplo claro de este fenómeno se presenta en el cáncer de mama esporádico. En este cáncer se encuentra el amplicón 11q13, que contiene los genes CCND1, EMSY y PAK1 como genes del cáncer. La actividad de la ciclina D1 (CCND1) es requerida para la transición G1/S en el ciclo celular, de tal manera que al sobreexpresarse se promueve la proliferación celular; la proteína EMSY suprime la actividad de BRCA2 que es crucial para la reparación del DNA; y la cinasa PAK1 regula la movilidad celular y en proceso de apoptosis su actividad debe ser inhibida, por lo que al ser sobreexpresado las células dañadas no pueden llevar a cabo la apoptosis de manera normal. La sobreexpresión de estas proteínas conduce a una transformación celular que tiene el amplicón 11q13 en el cáncer de mama esporádico. 13 Algunas pruebas moleculares para identificar especialmente genes amplificados que contribuyan al desarrollo de un cáncer son efectivas cuando se dirigen fármacos específicos contra estas proteínas sobreexpresadas. Esto ha

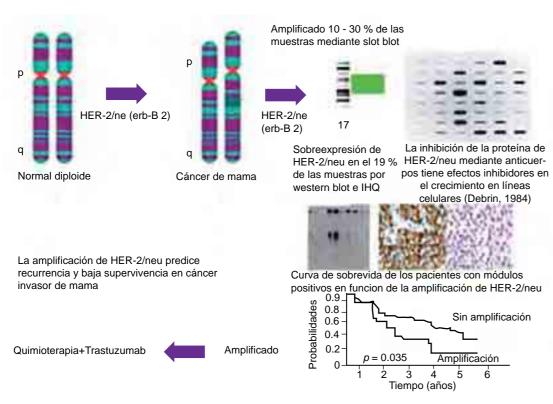


Figura 2 Amplificación de *HER-2/neu* en cáncer de mama. La amplificación y sobreexpresión de este gen ha permitido el diseño de anticuerpos dirigidos que mejoran el pronóstico del paciente



sido demostrado con la administración del anticuerpo trastuzumab para el tratamiento de cáncer de mama metástasico en aquellas pacientes que sobreexpresan el receptor ERBB2. El trastuzumab, combinado con quimioterapia, mejora sustancialmente el pronóstico de las pacientes, comparado con la quimioterapia únicamente. La efectividad de este tratamiento depende de la identificación del gen *ERBB2* amplificado, mediante un ensayo de inmunohistoquímica o hibridación *in situ* fluorescente y de esta forma se selecciona a las pacientes para la administración de este fármaco, llevando a un tratamiento más individualizado (medicina genómica) (figura 2).²⁸

Este ejemplo demuestra la importancia en la identificación de los genes del cáncer, dado que de esta forma es posible diseñar tratamientos dirigidos que mejoren sustancialmente la calidad de vida de los pacientes oncológicos, para lo cual resulta esencial, además de identificar los genes del cáncer, describir sus mecanismos de acción.

La correlación entre genes amplificados y el pronóstico del paciente no es a menudo llevada a cabo, debido principalmente a la dificultad para darle seguimiento. Sin embargo, tales correlaciones pueden ser utilizadas para determinar si un evento de amplificación está implicado en el futuro clínico del paciente. Con la introducción de los microarreglos de CGH ahora es posible delimitar genes específicos dentro de un amplicón y realizar un mejor pronóstico del paciente (tiling array). Por ejemplo, un análisis de muestras en tumores de Wilms identificó al amplicón 1g25.3 asociado a un mal pronóstico en estos pacientes.²² Existen diferentes técnicas en citogenética, utilizadas para el estudio de regiones amplificadas o desbalances cromósomicos. Una de estas metodologías es la hibridación genómica comparativa (CGH, de comparative genomic hybridization). Esta técnica de citogenética molecular se desarrolló a principios de los noventa y ha sido ampliamente utilizada para el análisis de desbalances cromósomicos en diversos tipos de tumores. Con esta metodología se puede analizar en un solo experimento todo el genoma del tumor y conocer los cambios a nivel cromósomico en relación con pérdidas, ganancias o amplificaciones de material cromósomico. Sin embargo, esta técnica presenta algunos problemas al limitar su resolución a 10 Mpb (10 millones de pares de bases) y no detectar alteraciones a nivel génico, aunque esto ha sido resuelto con el desarrollo de una técnica denominada CGH en 249 y 273.²¹ microarreglos. En ella no se utilizan metafases, sino una formación de clonas arregladas en superficies de vidrio o silicón. La resolución de esta técnica puede llegar a nivel génico e incluso en la secuencia de DNA y el análisis final no requiere del cariotipado convencional, sino de un análisis directo mediante el uso de

un escáner especial para el microarreglo que se utilice acoplado a un programa informático. ^{14,15} El desarrollo de la tecnología de microarreglos ha servido como una herramienta útil para el estudio molecular del cáncer. Con esta tecnología ha sido posible identificar genes específicos que sufren de cambios en su número de copias dentro de un amplicón, con lo que ahora es posible identificar posibles genes del cáncer ¹⁶

Sobreexpresión proteíca

Cabe mencionar que los genes que contribuyen al desarrollo del tumor también pueden estar sobreexpresados por diferentes mecanismos en la ausencia de amplificación de DNA. Un ejemplo lo tenemos en el gen MDM2 en los sarcomas humanos. Este gen codifica para la proteína MDM2, la cual actúa como un regulador negativo de P53, de tal manera que al encontrarse sobreexpresado inhibe la acción del gen supresor de tumor P53.¹⁷ Otro ejemplo se presenta en el gen KIT (4q12), que puede ser activado al igual que MDM2 por mutaciones puntuales en el tumor de las células germinales testiculares. Este gen codifica para un receptor de factor de crecimiento de células progenitoras, por lo que su sobreexpresión en células germinales conduce a una proliferación. ¹⁸ Las mutaciones y amplificaciones representan mecanismos diferentes para la activación de los genes y generalmente son dos eventos excluyentes.

Mutaciones puntuales

Las mutaciones puntuales son ampliamente encontradas en el gen *P53* (gen maestro o guardián del ciclo celular, denominado así por la revista *Science* en 1993), en una gran cantidad de cánceres humanos. ¹⁹ Este gen se localiza en la región 17p13 y codifica para un factor de transcripción nuclear que resulta esencial para inducir la respuesta de la célula ante el daño al DNA, por lo que desempeña un papel importante en la apoptosis y el ciclo celular. Un *P53* defectuoso permite que las células dañadas proliferen, dando como resultado el cáncer o, de otra manera, marcando a las células para su muerte celular. Por ejemplo, se ha descrito que hasta el 50 % de los cánceres humanos presentan mutaciones en este gen; tal es el caso de las mutaciones G>T en los codones 157, 158, 245, 248, 249 y 273. ²¹

Un interés especial y afortunadamente poco frecuente son las mutaciones puntuales heredadas que pueden predisponer al cáncer y como ejemplo tenemos las mutaciones heredadas en la cinasa 4 dependiente de ciclina (*CDK4*). Otro ejemplo que en mucho rompe la regla "un gen, una enfermedad" lo encon-

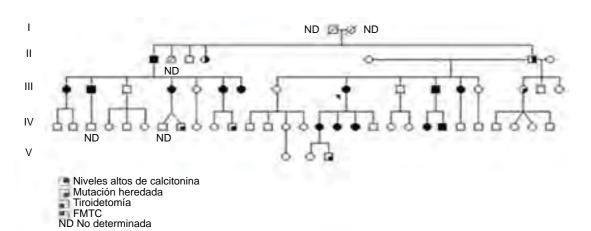


Figura 3 Penetrancia de la mutación C634Y RET. Seguimiento de una familia con mutación heredada en el oncogen RET. El cambio en un solo aminoácido predispone al cáncer medular de tiroides (tomado de Beatriz González et al.)²⁰

tramos en el clásico oncogen *RET*, relacionado con el cáncer medular de tiroides esporádico y hereditario; sin embargo, alteraciones en este gen, como las translocaciones, también pueden asociarse a cáncer papilar de tiroides. En un estudio de seguimiento de una familia afectada por cáncer hereditario medular de tiroides se confirmó la mutación de *C634Y RET*, que predisponía a una alta penetrancia de la enfermedad a temprana edad (figura 3).²⁰

Rearreglos genómicos

En cuanto a las mutaciones de tipo rearreglo genómico, la más común es la translocación cromosómica. En este tipo de mutación, parte de dos cromosomas intercambian sus posiciones, lo cual da como resultado la producción de una proteína quimérica, la sobreexpresión de un gen y la pérdida de la función de otro gen. El ejemplo clásico ampliamente documentado es el cromosoma Filadelfia, también llamado translocación Filadelfia, que se encuentra hasta en el 95 % de los casos de leucemia mieloide crónica. Esta anormalidad afecta a los cromosomas 9q34 y 22q11, es decir que la región q34 del cromosoma 9 se fusiona con la región q11 del cromosoma 22. El resultado es la fusión del gen BCR del cromosoma 22 con el gen ABL del cromosoma 9 (figura 4). Dado que la función de ABL es unir grupos fosfatos a residuos de tirosina, la fusión resultante de BCR-ABL permanece activa continuamente, sin necesidad de otras proteínas reguladoras, lo que a su vez activa otras proteínas controladoras del ciclo celular, además de inhibir la reparación del DNA, causando inestabilidad genómica. Este fenómeno fue descubierto y descrito en 1960 por Nowell y Hungerford, un par de investigadores de Filadelfia (origen del nombre de la alteración genética), y más tarde la doctora Janet Rowley identificó la translocación genética como el origen de la anormalidad.²⁶

Deleciones o pérdidas

Una mutación de tipo deleción es frecuente encontrarla en el gen *DCC* hasta en un 70 % del cáncer de colón. Este gen se localiza en la región 18q21 y codifica una proteína que tiene propiedades de adhesión celular, por lo que al estar alterado aumenta su capacidad de adhesión o invasión (figura 5). Las pérdidas alélicas se asocian a una mayor tasa de metástasis y a una menor esperanza de vida.²⁷

Criterios utilizados para identificar los genes del cáncer

Existen diferentes criterios utilizados para hacer una clasificación de los genes del cáncer. Una de las clasificaciones moleculares se basa en el tipo de mutaciones que presentan: mutaciones dominantes (esto es, que se necesita que un solo alelo sea mutado) o mutaciones recesivas (es decir que se necesita que los dos alelos estén mutados). En este sistema se clasifica a los genes a partir de su capacidad para promover o inhibir el crecimiento celular y el tipo de mutación requerido para la activación o inhibición de estos genes. De esta manera se denominó como oncogenes a los genes que tenían la capacidad de promover el crecimiento celular descontrolado, una vez que se activaban estos genes por diferentes tipos de mutaciones. La activación de estos genes se genera de manera dominante; es decir, la mutación únicamente puede afectar a un alelo para afectar la expresión. El otro grupo de genes del cáncer se denominó como genes supresores de tumor, los cuales tienen la capacidad de inhibir el crecimiento



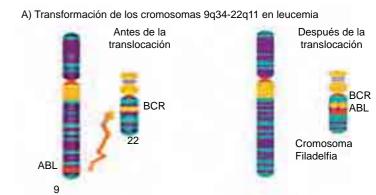
celular y son activados por mutaciones recesivas; es decir, ambos alelos tienen que mutar para inhibir la expresión de estos genes.²⁹ Recientemente se ha realizado una clasificación de los genes del cáncer en cuatro clases (I-IV) y a partir de los siguientes criterios:

- Que exista una correlación clínica, es decir, que la expresión del gen mutado se asocie con el resultado clínico.
- Que se tenga el conocimiento de los genes que participan en sus vías de control y que estos sean afectados por la acción del gen del cáncer.
- Que se tenga la evidencia biológica, es decir que experimentos in vivo o in vitro demuestren el efecto biológico del gen mutado al ser bloqueado mediante diferentes mecanismos, como el uso de siRNAs, fármacos específicos u otros.
- Que se cuente con estudios en animales, es decir, que existan experimentos en modelos animales en los que se controle el efecto de la sobreexpresión de los genes mutados.

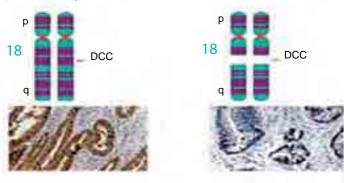
Con base en estos criterios se han definido aproximadamente 200 genes dentro de la clase IV, que corresponden esencialmente a resultados de estudios genómicos; 62 genes dentro de la clase III; 12 genes en la clase II, y seis genes en la clase I.³ Los análisis genómicos, como los microarreglos de expresión génica, el análisis en serie de la expresión génica (SAGE) y los microarreglos de CGH han ampliado el número de genes potenciales del cáncer; por ejemplo, Nikolosky et al. identificaron 1747 genes amplificados, organizados dentro de 30 amplicones en muestras de cáncer de mama. De esta lista se buscaron los genes que han sido reportados por sufrir alteraciones por otros mecanismos (mutaciones puntuales, translocaciones, etcétera) en el mismo tipo de cáncer. Este estudio identificó nueve genes pertenecientes a la clase III con los criterios antes mencionados.³⁰ Dados estos resultados, es de esperar que en los próximos años aumente el número de genes del cáncer.

Formas de adquisición de las mutaciones en los genes del cáncer

Existen dos vías de adquisición de mutaciones en los genes del cáncer: las mutaciones somáticas, adquiridas por exposición a factores ambientales y las mutaciones transmitidas a través de la línea germinal, que dan como resultado susceptibilidad al cáncer. Por fortuna, aproximadamente el 90 % de los genes del cáncer muestra mutaciones somáticas, mientras que el resto presenta mutaciones de la línea germinal.³¹







Las pérdidas del gen se asocian a metástasis y menor esperanza de vida en cáncer de colon

Figura 4 Translocación y deleción en la célula del cáncer. A) Translocación del cromosoma 9q34-22q11 en leucemia (cromosoma Filadelfia). Esta translocación conduce a una proliferación celular. B) Deleción del gen DCC en cáncer de colon. La pérdida de este gen promueve la metástasis e invasión. Ambos tipos de alteraciones conducen a un mal pronóstico de sobrevida en los pacientes

Cuando las mutaciones somáticas ocurren en genes que regulan la proliferación, la diferenciación, la muerte celular o la reparación del DNA, la célula es transformada y puede conducir a un cáncer. Se sabe que las mutaciones somáticas suceden aleatoriamente en las células normales; sin embargo, la mayoría se presentan como mutaciones pasajeras o que no le confieren a la célula ninguna ventaja de crecimiento clonal y además el sistema de reparación actúa, de manera que la mayoría de estas mutaciones no conducen a un fenotipo canceroso. Sin embargo, cuando se incrementa la tasa de mutaciones somáticas, se incrementa la probabilidad de que estas mutaciones no puedan ser reparadas o que el sistema de reparación también sea afectado, lo que conduce a una transformación de la célula.31

En general, el espectro de neoplasias que se encuentran asociadas a mutaciones en la línea germinal de un gen en particular es similar al reportado con mutaciones somáticas. Sin embargo, hay notables excepciones a esta regla; por ejemplo, las mutaciones

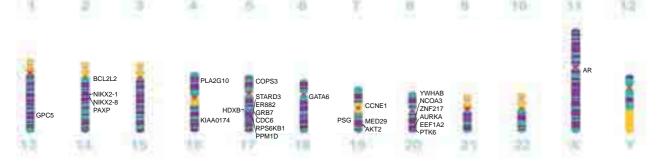


Figura 5 Genes del cáncer. Los genes del cáncer se encuentran distribuidos en prácticamente todo el genoma (modificado de Santarius et al.)3

somáticas en el gen *TP53* se encuentran en más de la mitad de los cánceres colorrectales, en los que las mutaciones en la línea germinal no parecen ser una causa de predisposición a este tipo de cáncer. Los genes con mutaciones en la línea germinal que causan predisposición a cáncer muestran muy poca tasa de mutación somática en cánceres esporádicos, como en los genes BRCA1 y BRCA2 en cáncer de mama. La razón de estas diferencias entre los tumores con mutaciones somáticas y los tumores que se encuentran asociados a mutaciones de la línea germinal son desconocidas.³¹

Estrategias metodológicas para identificar genes del cáncer

Originalmente (en las décadas de los ochenta y los noventa) se identificaban los genes del cáncer mediante la metodología molecular de clonación posicional sin ninguna hipótesis previa de su función biológica; esta metodología es lenta y laboriosa. Con esta estrategia, los genes del cáncer son localizados como una pequeña parte del genoma y se determina si tienen mutaciones. Las primeras pistas posicionales han sido diversas e incluyen los rearreglos en los cromosomas que son visibles en la metafase de células neoplásicas. El cambio en el número de copias en el DNA de las células tumorales y la susceptibilidad

de los genes al cáncer se han estudiado mediante análisis genético de ligamiento, en familias con muchos casos de cáncer.³²

Asimismo, los genes del cáncer han sido detectados a través de ensayos biológicos. El ejemplo más notable ha sido el ensayo de transformación de la línea celular NIH-3T3, en el que el DNA humano que ha sido transformado es introducido en una línea de fribroblastos de ratón. Esta línea incorpora algunos genes del cáncer humano que están mutados y adquieren el fenotipo transformado.³⁴ El resto de las mutaciones en los genes han sido identificadas a través del análisis de posibles candidatos basados en los patrones biológicos conocidos de las células tumorales. Sin embargo, esto solo ha sido en un pequeño número de genes del cáncer.

Determinar el posible papel de un gen en un tipo de cáncer se hace sin duda alguna mediante el uso de diversas metodologías. Así, algunas metodologías son utilizadas para dilucidar la importancia biológica de genes específicos que son importantes para el desarrollo tumoral. El RNA corto de interferencia (siRNA) es utilizado para bloquear la expresión de genes amplificados y sobreexpresados en líneas celulares.²³ Tales experimentos proveen los resultados funcionales de los genes involucrados en el desarrollo del cáncer *in vitro*, por lo que suelen ser cuidadosamente interpretados. Estudios de siRNA en líneas celulares de cáncer de mama con el amplicón 17q12 muestran que el

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015;53 Supl 2:S178-87



gen *ERBB2* y los genes adyacentes coamplificados *G GRB7* y *STARD3* contribuyen de la misma manera al efecto biológico de este amplicón.²⁴ Experimentos análogos *in vitro*, mediante el uso de drogas dirigidas específicamente a los productos génicos amplificados, han demostrado para el caso del gen *MET* que únicamente inhiben el crecimiento en líneas celulares de cáncer gástrico que contienen el amplicón 7q31, que es donde se encuentra este gen.²⁵

Este problema pudiera explicar en mayor medida el "cuello de botella" para definir la asociación de un gen con un cáncer. Es decir, cada vez se hace mas evidente que en el cáncer no existe un marcador específico. Hay excepciones, por ejemplo, el cromosoma Filadelfia en leucemias de tipo mieloide crónica (95 % de los casos), el oncogén RET en cáncer medular de tiroides (100 %) y el gen supresor DCC en cáncer de colon (70 %). Otra posible explicación es que las actuales metodologías no son tan eficaces para definir un nuevo gen del cáncer. ^{26,27}

Dominios de proteínas codificadas por los genes del cáncer

Actualmente existen más de 2600 clases de dominios de proteínas reportadas en *Pfam* (una base de datos de las familias de dominios de proteínas) que están codificadas por genes en el genoma humano. De esos dominios, 221 son de proteínas codificadas por genes del cáncer. Un análisis posterior reveló que al menos 11 dominios de la base de datos *Pfam* están claramente sobreexpresados entre las proteínas que son codificadas por genes del cáncer. Estos incluyen los dominios de cinasas de proteína, dominio bromo, asa de doble hélice (hélix-loop-helix), homeobox, proteína de unión a DNA carboxilo terminal, PAX, hidrolasa de prolina, MMR, ATPasa, amino terminal MYC y AF-4.³³

El dominio más común que está codificado por los genes del cáncer es la cinasa de proteínas y también es el dominio para el que existe mayor evidencia de sobreexpresión. Existen 27 genes del cáncer que codifican para estos dominios, en lugar de los seis que serían de esperar en una selección al azar en el mismo número de genes del conjunto de genes humanos. La mayoría de genes que codifican para estas proteínas muestran mutaciones somáticas en cáncer; sin embargo, también existen algunas que presentan las mutaciones en la línea germinal y que tienen asociación con el cáncer, como sucede con los genes MET, KIT, STK11 y CDK4. Otra característica de estos genes es que presentan mutaciones dominantes a nivel celular. Sin embargo, también existe una minoría que actúa de manera recesiva a nivel celular,

como los genes del cáncer ATM, STK11 y BMPR1A, que son inhibidos por mutación. Las mutaciones en estos genes se encuentran principalmente en los tumores epiteliales y en menor medida en leucemias, linfomas y tumores mesenquimales. Las mutaciones que actúan de forma dominante en estos genes son del tipo de amplificación génica, sustitución de bases y deleciones; por ejemplo, en los genes FTL3 y EGFR. Las dos principales cinasas de proteínas que se sobreexpresan en los genes del cáncer son las cinasas de tirosina y las cinasas de treonina-serina, de las cuales las cinasas de tirosina se encuentran en un cuarto de todas las cinasas de proteína conocidas y dos tercios de las cinasas de proteína codificadas por los genes del cáncer.³⁴

Después de las cinasas de proteinas, los dominios *Pfam* más sobrerepresentados son los que se expresan de manera constitutiva en las proteínas que están implicadas en la regulación transcripcional, como los dominios *HLH*, *ETS*, *PAX*, *homeobox*, *MYCN*, *bromodomain*, *AF-4* y *PHD*.

El último grupo de dominios que están sobreexpresados entre los genes del cáncer están asociados con el mantenimiento y la reparación del DNA (dominios MMR y de ATPasa). Estos genes del cáncer generalmente actúan en forma recesiva a nivel celular y frecuentemente se presentan como mutaciones germinales que resultan en la predisposición al cáncer. Por lo tanto, una gran proporción de genes mutados en la línea germinal que causan la predisposición al cáncer están involucrados en el mantenimiento y la reparación del DNA.

Existen otros dominios Pfam que están frecuentemente codificados por genes del cáncer y que no necesariamente están sobreexpresados. Por ejemplo, 10 genes del cáncer codifican los dominios de dedos de zinc (C2H2), los cuales están implicados en la unión al DNA y la regulación transcripcional. Sin embargo, los dedos de zinc son un motivo común y es este el número que se espera en una selección al azar. Ciertos dominios Pfam están poco representados entre los genes del cáncer, por ejemplo, solo un gen del cáncer codifica para un dominio transmembranal parecido a la rodopsina, la cual forma parte de una gran familia de receptores acoplados a proteínas G (GPCR), que responden a una gran variedad de señales. Su baja representación entre los genes del cáncer es sorprendente, dada la sobrerepresentación de las cinasas de proteínas, como dos grupos de proteínas que están involucradas en la transducción de señales. Sin embargo, los resultados indican que las conexiones metabólicas normales de muchos GPCR no influyen sustancialmente en el proceso de proliferación celular, diferenciación y muerte, que son la base del cambio neoplásico.³⁵

S187

Conclusiones

Existen anormalidades recurrentes en el número de copias en prácticamente todos los tipos de tumores humanos, para los cuales el gen blanco ya ha sido identificado y podría haber genes con variantes en la secuencia germinal que confieran un riesgo adicional de cáncer (genes de susceptibilidad a cáncer). Las estrategias convencionales, como la clonación posicional, podrían pasar por alto muchos genes mutados del cáncer, simplemente porque no tienen el panorama general de las mutaciones en el genoma completo. En cambio, con nuevas estrategias de análisis global, ahora se han identificado desde genes con cambios en su número de copias, hasta genes con cambios en la expresión. Entonces, es probable que aún falten genes del cáncer por identificar, los cuales podrían ser identificados ahora con la disposición del genoma humano completo.

A la fecha se tiene identificado aproximadamente 1 % de los genes del genoma humano como genes del

cáncer (figura 5). Aplicando diferentes criterios en la identificación de estos genes, se han identificado menos de 300 candidatos. Es posible que esta lista aumente debido a las nuevas estrategias que se están desarrollando, como la pirosecuenciación, la secuenciación SNAPShot, etcétera.

Agradecimientos

El presente trabajo ha sido parcialmente apoyado por los proyectos de fondos sectoriales CONACyT 69719

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no ha sido reportado alguno que esté relacionado con este

Referencias

- 1. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, et al. The sequence of the human genome. Science 2001;291 (5507):1304-1351.
- 2. International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. Nature 2004;431(7011):931-945.
- 3. Santarius T, Shipley J, Brewer D, Stratton MR, Cooper CS. A census of amplified and overexpressed human cancer genes. Nature 2010(1);10:59-64.
- 4. Bishop JM. Oncogenes. Sci Am. 1982;246(3):80-92.
- 5. Narod SA, Foulkes WD. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. Nat Rev Cancer 2004;4(9):665-676.
- 6. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich 14. A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER2/ neu oncogene. Science 1987;235(4785):177-82.
- 7. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first line treatment of HER2-overexpress9ing metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2002;20(3):719-726.
- 8. Esteller M, Guo M, Moreno V, Peinado MA, Capella G, Gaim O, et al. Hypermethylation associated inactivation of the Cellular Retinol-Binding Protein 1 Gene in Human Cancer. Cancer Res 2002;62:5902-5905.
- 9. Peralta R, Baudis M, Vazquez G, Juárez S, Ortiz R, Decanini H, et al. Increased expression of cellular retinol-binding protein 1 in laryngeal squamous-cell carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol 2010:136(6):931-8.
- 10. Bignell GR, Santarius T, Pole JC, Butler AP, Perry J, Pleasance E, et al. Architectures of somatic genomic rearrangement in human cancer amplicons at sequence-level resolution. Genome Res 2007;17(9):1296-1303.
- 11. Fix A, Lucchesi C, Ribeiro A, Leguin D, Pierron G,

- Schleiermacher G, et al. Characterization of amplicons in neuroblastoma: high-resolution mapping using DNA microarrays, relationship with outcome, and identification of overexpressed genes. Genes Chromosom Cancer 2008;47(10):819-34.
- Kaneko S, Ohira M, Nakamura Y, Isogai E, Nakagawara A, Kaneko M. Relationship of DDX1 and NAG gene amplification/overexpression to the prognosis of patients with MYCN-amplified neroblastoma. J Cancer Res Clin Oncol 2007;133(3):185-92.
- 13. Ormandy CJ, Musgrove EA, Hui R, Daly RJ, Sutherland RL. Cyclin D1, EMS1 and 11q13 amplification in breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2003;78(3):323-35.
- Kallioniemi OP, Kallioniemi A, Sudar D, Rutovitz D, Gray JW, Waldman F, et al. Comparative genomic hybridization: a rapid new method for detecting and mapping DNA amplification in tumors. Semin Cancer Biol 1993:4(1):41-6.
- 15. Albertson DG, Pinkel D. Genomic microarrays in human genetic diseases and cancer. Hum Mol Genet 2003;12 Suppl 2:145-52.
- 16. Alloza E, Al-Shahrour F, Cigudosa JC, Dopazo J. A large scale survey reveals that chromosomal copynumber alterations significantly affect gene modules involved in cancer initiation and progression. BMC Med Genomics 2011;4(1):37.
- Cordon-Cardo C, Latres E, Drobnjak M, Oliva MR, Pollack D, Woodruff JM, et al. Molecular abnormalities of mdm2 and p53 genes in adult soft tissue sarcomas. Cancer Res 1994:54(3):794-9.
- McIntyre A, Summersgill B, Grygalewicz B, Gillis AJ, Stoop J, van Gurp RJ, et al. Amplification and overexpression of the KIT gene is associated with progression in the seminoma subtype of testicular germ cell tumors of adolescents and adults. Cancer Res 2005;65(18):8085-9.



- 19. Hayward NK. Genetics of melanoma predisposition. Oncogene 2003;22(20):3053-62.
- 20. González B. Salcedo M. Medrano ME. Mantilla A. Quiñónez G, Benítez-Bibriesca L, et al. RET oncogene mutations in medullary thyroid carcinoma in Mexican families. Arch Med Res 2003;34(1):41-9.
- 21. Agoff SN, Hou J, Linzer DI, Wu B. Regulation of the human hsp70 promoter by p53. Science 1993;259(5091):84-7.
- roblastoma and Wilms' tumor. Surg Clin North Am 2006;86(2):469-87.
- 23. Vázquez-Ortiz G, Piña-Sánchez P, Salcedo M. Great croRNA. Rev Invest Clin 2006:58(4):335-49.
- 24. Kao J, Pollack R. RNA interference-based funtional dissection of the 17q12 amplicon in breast cancer reveals contribution of coamplified genes. Genes Chromosom Cancer. 2006;45(8):761-9.
- 25. Comoglio PM, Giardano S, Trusolino L. Drug development of MET inhibitors, targeting oncogene ad-2008;7(6):504-16.
- 26. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian M. The biology of chronic myeliod leukemia. N Engl J Med. 1999; 341(3):164-72.
- 27. Mehelen P, Fearon R. Role of dependence receptor

- DCC in colorrectal cancer pathogenesis. J Clin Oncol. 2004;22(16):3420:8.
- 28. Elkin EB. Weinstein MC. Winer EP. Kuntz KM. Schnitt SJ, Weeks JC. HER-2 testing and trastuzumab therapy for metastatic breast cancer: A cost-effectiveness analysis. J Clin Oncol 2004;22(5):854-63.
- 29. Huff V. Wilms' tumours: about tumour suppresor genes, an oncogene and chamaleon gene. Nat Rev Cancer. 2011;11(2):111-21.
- 22. Kim S, Chung DH. Pediatric solid malignancies: neu- 30. Nikolsky Y, Sviridov E, Yao J, Dosymbekov D, Ustyansky V, Kaznacheev V, et al. Genome-wide funtional synergy between amplified and mutated genes in human breast cancer. Cancer Res 2008;68(22):9532-40.
 - potential of small RNAs; RNA interference and mi- 31. Coate L, Cuffe S, Horgan A, Hung RJ, Christiani D, Liu G. Germline genetic variation, cancer outcome, and pharmacogenetics. J Clin Oncol 2010;28(26):4029-37.
 - 32. Erickson RP. Somatic gene mutation and human disease other than cancer: an update. Mutat Res 2010;705(2):96-106.
 - 33. Boehm T. Positional cloning and gene identification. Methods 1998;14(2):152-158.
 - diction and expedience. Nature Rev Drug Discov. 34. Krontiris TG, Cooper GM. Transforming activity of human tumor DNAs. Proc Natl Acad Sci USA 1981;78(2):1181-4.
 - 35. Finn RD, Mistry J, Tate J, Coggill P, Heger A, Pollington JE, et al. The Pfam protein families database. Nucleic Acids Res. 2010;38(Database issue):211-222.

El papel de los genes del desarrollo tipo HOX en el cáncer cervicouterino

Ricardo López-Romero, a Daniel Marrero-Rodríguez, a Pablo Romero-Morelos, a Vanessa Villegas, a Alejandra Valdivia, Hugo Arreola, Víctor Huerta-Padilla, a Mauricio Salcedo^a

The role of developmental HOX genes in cervical

Cervical cancer (CC) is a multifactorial disease associated to genetic, environmental and epigenetic factors, being the infection by human papillomavirus the main etiologic agent. Additionally, the alteration in the expression of transcription factors has been considered of importance for the development of this tumor. HOX genes encode a group of transcription factors involved in cellular proliferation and differentiation processes during the development of embryonic structures in vertebrates; their aberrant expression is associated with tumorigenesis and metastasis. A range of evidence suggests a role for HOX genes in the development of cervical neoplastic cell. Studies in CC cell lines, primary tumors and premalignant lesions have suggested the involvement of HOXA1, HOXC5, C6, C8 and C10, HOXD9 and HOXD13 in the process of cervical carcinogenesis. Also, the de novo expression of genes HOXB2, B4, B13 and HOXC11-C13 appears to be involved in the process of malignant transformation of cervical epithelial cell. These data would allow to open a field in search of new molecular markers in cervical cancer and the development of new therapeutic strategies for this malignancy.

Palabras clave

Homeobox genes

S188

Genes Homeobox

Uterine cervical neoplasms Neoplasias del cuello uterino

Aceptado: 15/05/2015 Recibido: 22/10/2014

Cáncer cervicouterino

En la actualidad, el cáncer es una de las enfermedades más frecuentes a nivel mundial, y una de las principales causas de decesos en la población, pues tan solo en nuestro país es la segunda causa de muerte. El cáncer no se origina por una sola causa, ya que en su generación operan múltiples factores; por eso se dice que es una enfermedad multifactorial, lo cual lo convierte en un serio problema de salud pública (a nivel internacional y nacional) que puede afectar a cualquier tipo de persona en cualquier etapa de la vida.

El cáncer es el resultado de la acumulación de múltiples alteraciones en genes que regulan el crecimiento celular, la división celular, la proliferación, etcétera, entre otras, las cuales traen consigo otras alteraciones morfológicas y metabólicas en las células que las presentan.

Específicamente, el cáncer cervicouterino (CaCU) y sus lesiones precursoras son un problema que afecta a la población femenina y cada vez es más frecuente en mujeres que han iniciado su vida sexual con una edad menor a los 18 años, las cuales se caracterizan en su mayoría por tener múltiples parejas sexuales, uso indiscriminado de anticonceptivos hormonales, inadecuados hábitos higiénicos, múltiples embarazos, abuso de drogas, infecciones de transmisión sexual, principalmente por el virus del papiloma humano (VPH) y una nula revisión ginecológica de rutina.

El CaCU se inicia probablemente con lesiones premalignas, denominadas también como neoplasias intraepiteliales cervicales, y los virus de papiloma humano o VPH son considerados los principales agentes etiológicos de lesiones premalignas y tumores invasores del cérvix humano.² Sin embargo, el desarrollo del cáncer cervical es un proceso multifactorial que no puede ser explicado simplemente por la sola infección con tipos específicos de VPH. Eventos como la alteración en la expresión de factores de transcripción pudieran constituir pasos adicionales en la carcinogénesis cervical.

Biología de los genes HOX

En la mosca de la fruta (Drosophila melanogaster) existe un grupo de genes denominado complejo homeótico o HOM-C que contiene a los grupos de genes Ante-

^aUnidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Ricardo López-Romero Teléfono: (55) 5627 6900, extensión 22705 Correo electrónico: rlopez_99@yahoo.com



El cáncer cervicouterino (CaCU) es una enferme- papel importante para los genes HOX en el desarrollo Resumen dad multifactorial que se asocia a factores genéticos, neoplásico de la célula cervical. Estudios realizados ambientales y epigenéticos, y cuyo principal agente en líneas celulares de CaCU, lesiones premalignas y etiológico es la infección por el virus del papiloma tumores primarios han sugerido el involucramiento de humano. Además, la alteración en la expresión de HOXA1, HOXC5, C6, C8 y C10, HOXD9 y HOXD13 factores de transcripción ha sido considerada de en el proceso de carcinogénesis cervical. Asimismo, importancia para el desarrollo de esta neoplasia. Los la expresión de novo de los genes HOXB2, B4, B13 y genes HOX codifican un grupo de factores de trans- HOXC11-C13 parece estar involucrada en el proceso cripción que participan en los procesos de prolifera- de transformación maligna de la célula del epitelio ción y diferenciación celular durante el desarrollo de cervical. Estos datos permitirían abrir un campo en la las estructuras embrionarias en los vertebrados; y su búsqueda de nuevos marcadores moleculares en cánexpresión aberrante ha sido asociada con oncogéne- cer cervical y en el desarrollo de nuevas estrategias sis y metástasis. Una serie de evidencias sugiere un terapéuticas para atender esta neoplasia.

napedia y Bitórax.^{3,4} Estos genes homeóticos participan en el desarrollo de los segmentos individuales a lo largo del eje anteroposterior del embrión de la mosca. Los genes Antenapedia controlan la identidad de los segmentos de la cabeza y tórax del embrión, mientras que los genes Bitórax controlan los segmentos del tórax y abdomen (figura 1). Los genes homeóticos de la mosca de la fruta tienen sus contrapartes en los mamíferos y son conocidos como genes HOX.6

Estos genes juegan un papel fundamental durante el desarrollo embrionario; constituyen una familia de factores de transcripción que controlan el patrón de formación anterior-posterior y participan en procesos de proliferación y diferenciación celular.^{4,7} Los genes HOX contienen una secuencia de 183 pares de nucleótidos denominada homeobox, que codifica para una proteína de 61 aminoácidos, denominada homeodominio.

El homeodominio de los genes HOX es capaz de unirse a secuencias específicas de DNA en sus genes blanco⁸ y regular su expresión. Las homeoproteínas (aquellas que contienen homeodominio) pueden por lo tanto actuar como factores de transcripción.

Desde su descripción inicial, 39 genes Hox han sido identificados en mamíferos y clasificados en cuatro grupos denominados A, B, C y D^9 (figura 1). Estos genes se localizan en los humanos, en las regiones cromosómicas 7p15.3, 17q21.3, 12q13.3 y 2q31, respectivamente. 10,11 Cada grupo HOX contiene entre 9 y 11 genes alineados en 13 grupos parálogos de acuerdo con la similitud de sus secuencias nucleotídica y aminoacídica y su posición dentro del cromosoma (figura 1). El ordenamiento de los genes dentro de cada complejo HOX es esencialmente el mismo que el del complejo HOM de *Drosophila*, lo cual sugiere que los cuatro grupos completos de los vertebrados se originaron por duplicaciones de un solo complejo primordial, el cual ha preservado su organización básica. 12,6

En humanos (HOX) y ratones (Hox), estos genes participan en el control de la diferenciación de estruc-

turas a lo largo del eje rostro-caudal del embrión y su expresión es regulada bajo las reglas de colinearidad espacio-temporal, coincidiendo con su posición a lo largo del cromosoma; es decir, los genes localizados en el extremo 3' del cromosoma son expresados tempranamente en las estructuras más anteriores del cuerpo del embrión, mientras que aquellos genes localizados en el extremo 5' del cromosoma se expresan tardíamente en las regiones más posteriores del embrión (figura 1).⁴ De esta manera, los genes 5' (parálogos 9-13) están involucrados en la diferenciación de las estructuras genitourinarias de la región

Además de las estructuras embrionarias, los genes HOX se expresan en diversos tejidos adultos, donde al parecer están implicados en una variedad de rutas biológicas que incluye homeostasis, diferenciación celular y el mantenimiento de la función orgánica;¹³ sin embargo, su papel no ha sido totalmente definido.

Genes HOX y cáncer humano

Los genes HOX han sido involucrados también en procesos neoplásicos; de hecho, la expresión aberrante de los HOX está típicamente asociada con oncogénesis y puede variar de acuerdo con el tipo histológico y la etapa de progresión de la neoplasia, incluida la metástasis. Diferentes tipos de cáncer muestran distintos cambios en la expresión de los HOX, va sea por un incremento de expresión cuando usualmente esta es baja en los tejidos normales, o como una expresión de novo cuando no existe en los tejidos sanos. 14 Numerosos estudios han demostrado la expresión desregulada de genes HOX en cáncer de distintos tejidos humanos, incluidos pulmón, próstata, mama, colon, vejiga y tiroides, 15 así como cáncer de ovario. En resumen, se sugiere que algunos genes HOX pueden ser clave en etapas específicas

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015;53 Supl 2:S188-93

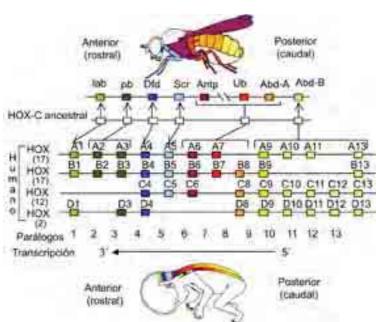


Figura 1 Organización genómica y similitud del complejo HOM de *Drosophila* y los grupos HOX de humano. Representación esquemática del complejo homeótico de *Drosophila* (HOM-C), los cuatro clúster HOX de humano y un hipotético complejo homeótico ancestral son mostrados con sus posibles relaciones filogenéticas. Cada columna de genes indica la correspondencia, basada sobre la homología de la secuencia del *homeobox*, entre el complejo HOM y los cuatro grupos HOX de los mamíferos. Los números del 1 al 13 indican los genes parálogos identificados hasta el momento. Los números entre paréntesis indican los cromosomas sobre los cuales están localizados los grupos HOX en el humano. Cada gen es representado por un cuadro coloreado. Los dominios de expresión de los genes *HOM/HOX* son esquematizados en la mosca y en el SNC de un feto humano (extrapolado de datos en el ratón). Cada color en los cuadros describe el dominio de expresión de cada grupo HOX en el eje antero-posterior (tomado y modificado de Mark *et al*).⁵

lab = labial; pb = proboscipedia; Df = Deformed; Scr = Sex combs reduced; Antp = antennapedia; U = Ultrabithorax; abd-A = abdominal-A; Abd-B = Abdominal-B

de diferenciación celular o en el mantenimiento de células diferenciadas y que la desregulación de estos puede ser importante en la transformación celular o en la progresión tumoral.¹⁶

Genes HOX en el desarrollo y mantenimiento de estructuras genitourinarias femeninas

El desarrollo y el mantenimiento de la identidad celular son vitales para la función de los tejidos adultos y la clave para lograrlo es el establecimiento de un estado transcripcional celular estable. La adecuada regionalización del tracto reproductor femenino para dar identidad al cérvix, al útero y a la vagina se vale de una fina homeostasis entre moléculas de señalización y factores de transcripción; y los genes HOX juegan un papel crucial en este aspecto.

Como se mencionó con anterioridad, la disposición de los diferentes genes HOX en el cromosoma

determina la expresión espacio-temporal que estos tendrán a lo largo de los segmentos del embrión en los organismos, de tal forma que, para el caso de las estructuras genitourinarias, los miembros HOX involucrados son aquellos localizados en el extremo 5', es decir, aquellos que tienen su expresión en forma tardía y en la región caudal. En este sentido, los genes parálogos 9 al 13 (del tipo Abdominal-B o Abd-B) son los que están implicados en el desarrollo de las estructuras que darán origen a los órganos finales. Según Taylor et al. 17 se presenta un eje coordinado y conservado del cual se desarrolla el sistema reproductivo del humano y el ratón, en el que la expresión del clúster HOXA está implicada. De acuerdo con los autores, en el oviducto se expresa HOXA9, en el útero HOXA10, el gen HOXA11 es expresado en el cérvix, mientras que la expresión de HOXA13 es restringida a las estructuras más posteriores, por lo cual su expresión es débil en el cérvix pero fuerte en la vagina. La expresión de los HOX ocurre primordialmente en las estructuras en desarrollo, en las que la diferenciación va tomando lugar; y un símil pudiera ocurrir en tejidos genitales adultos, en los que cambios celulares y de diferenciación se llevan a cabo durante el transcurso del ciclo hormonal. De hecho, se ha sugerido que la expresión de HOXA10, HOXA11 y HOXA13 puede tener un papel importante en la plasticidad de los tejidos reproductivos durante el ciclo menstrual.¹⁷ Al parecer, HOXA10^{18,19} y HOXA11²⁰ son importantes en el desarrollo del endometrio y miometrio bajo la regulación de hormonas esteroides sexuales^{21,18,20} y son esenciales para la implantación en ratones. Ensavos con deleciones dirigidas en Hoxa10²² y Hoxa11²³ han demostrado que inducen infertilidad en ratones.

Adicionalmente, mutaciones en *HOXA13* han sido reportadas en mujeres con el síndrome hand-footgenital (SHFG), en el cual un útero parcial o completamente dividido es desarrollado debido a la fusión incompleta de los tubos mülerianos.²⁴

Genes HOX y cáncer cervicouterino

Los tejidos embrionarios siguen un patrón de expresión HOX de manera colinear en el tiempo y el espacio; sin embargo, los tejidos con cáncer pierden esta particularidad y se puede presentar expresión de genes del extremo 5' (parálogos 9-13), extremo 3' (parálogos 1-4) o intermedios (parálogos 5-8).

La mayoría de los estudios se ha enfocado en la determinación de la expresión de genes HOX en cáncer invasor y su comparación con la del epitelio cervical sano (cuadro I). De esto se ha sugerido que miembros particulares de los cuatro clúster HOX pudieran estar involucrados en la transformación



Cuadro I Descripción de	e los genes HOX reportados en cáncer ce	ervicouterino humano		
Gen HOX	Tejido o línea celular	Alteración	Detección	Referencia
A1	Carcinoma de células escamosas	Sobreexpresión	Microarreglos de expresión	28
C5, C8	Células SiHa	Expresión de novo	RT-PCR	26
D9	Células HeLa	Expresión de novo	RT-PCR	25
A1, B2, B4, C5, C10, D13	Líneas celulares del CaCU	Expresión de novo	RT-PCR	27
C6, C10	Carcinoma invasor	Sobreexpresión	Microarreglos de expresión	29
B2, B4, B13	Carcinoma invasor	Expresión de novo	RT-PCR	31
B13, C9, C11, C12, C13, D9, D10	Carcinoma invasor	Expresión de novo	RT-PCR	30
C10	Carcinoma invasor	Expresión de novo	Microarreglos de expresión	34
B4	LIEAG, carcinoma invasor	Expresión de novo	Espectrometría de masas/ IHQ	32
B7	Líneas celulares del CaCU	Desregulación	RT-PCRq /WB	35

LIEAG = lesión intraepitelial de alto grado; CaCU = cáncer cervicouterino; RT-PCRq = RT-PCR cuantitativa; IHQ = inmunohistoquímica; WB = western blot

de la célula cervical normal en una célula cervical neoplásica. En este sentido, algunos reportes han demostrado la expresión de *HOXD9*,²⁵ *HOXC5* y *C8*,²⁶ *HOXC10* y *D13*²⁷ en células cervicales neoplásicas en cultivo pero no en células normales. Shim *et al.*²⁸ reportaron mediante análisis con microarreglos de cDNA en células de cáncer cervical y epitelio cervical que *HOXA1* pudiera estar involucrado en tumorigénesis cervical.

Mediante análisis de expresión por RT-PCR Li *et al.*²⁵ mostraron que *HOXD9* es diferencialmente expresado en células de cáncer cervical pero no en células cervicales normales, y sugieren que *HOXD9* pudiera estar involucrado en la patogénesis del cáncer cervical.

Alami *et al.*²⁶ realizaron ensayos de expresión por RT-PCR y reportaron que de 39 genes HOX, solo *HOXC5* y *C8* son expresados en células transformadas de SiHa pero no en queratinocitos cervicales primarios en cultivo; los autores extendieron sus análisis a otras dos líneas celulares de queratinocitos transformados de origen independiente, las células Eil-8 y 18-11S3, y encontraron los mismos resultados, por lo que sugieren que *HOXC5* y *C8* pudieran estar involucrados en el proceso que dirige la transformación de queratinocitos cervicales.

El clúster HOXC ha sido reportado como uno de los más activos en cáncer cervical, pues en tejidos de tumores invasores se ha demostrado sobreexpresión o expresión *de novo* en algunos de sus miembros. De esta manera, al parecer una sobreexpresión de *HOXC6* y *C10* se presenta en carcinomas cervicales invasores comparados con queratinocitos cervicales normales, ²⁹ mientras que una expresión *de novo* para *HOXC9*, *C11-C13* ha sido reportada en cáncer cervical inva-

sor.³⁰ De manera similar, miembros del clúster HOXB parecen estar presentes solo en carcinomas cervicales invasores pero no en epitelio sano, lo que ha llevado a sugerir que algunos de estos miembros pudieran estar relacionados con el proceso de transformación maligna de las células del epitelio cervical, como ha sido reportado para *HOXB2*, *B4* y *B13*.^{27,31}

A pesar de lo anterior, poco se conoce acerca del papel que estos genes tienen en el proceso neoplásico de la célula cervical humana; sin embargo, algunos datos han demostrado y sugerido funciones particulares en este proceso. Barba et al.³² demostraron mediante análisis de espectrometría de masas e IHQ que HOXB4 fue diferencialmente observado en cáncer cervical respecto al tejido normal. La proteína HOXB4 fue inmunodetectada en el núcleo de las células epiteliales de tumor invasor y lesiones preinvasoras, mientras que en el epitelio cervical normal estuvo ausente. Estos hallazgos sugieren que HOXB4 podría ser una proteína relacionada con el estado neoplásico del epitelio cervical humano y eventualmente constituir un marcador de células no diferenciadas.

Datos experimentales han demostrado que *HOXB7* podría ser uno de los orquestadores del fenómeno de angiogénesis en el proceso de invasión en el CaCU. Mediante diferentes estrategias experimentales, se determinó que el miRNA-196b es un regulador transcripcional de *HOXB7*, el cual a su vez induce la expresión del VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular, por sus siglas en inglés). El abatimiento de la expresión de *HOXB7* mediante siRNA, así como su regulación a través de miR-196b, resultó en un reducido crecimiento celular, clonicidad, migración e

invasión in vitro, así como una reducida angiogénesis (uno de los sellos distintivos del cáncer) y proliferación celular tumoral in vivo. La desregulación de esta vía estuvo significantemente asociada con una mala sobrevida libre de enfermedad en pacientes con CaCU tratados con quimiorradiación. De esta manera, los autores señalan que la ruta miR-196b~HOXB7~VEFG juega un papel importante en la progresión del CaCU y que esta vía podría ser blanco para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para un futuro manejo de esta neoplasia.

El gen de ratón mgl-1, análogo al supresor de tumor "lethal l(2) giant larvae (l(2)gl)" de D. melanogaste es un gen blanco de Hoxc833 y HOXC8 es activamente expresado en células neoplásicas del CaCU²⁶; sin embargo, una función similar para HOXC8 en CaCU humano no ha sido demostrada todavía. Si en el cérvix humano existen genes supresores de tumor regulados por este u otros genes HOX, la pérdida de estos supresores de tumor en el tejido neoplásico, debida probablemente a su inactivación por genes HOX, pudiera ser un evento importante en el desarrollo del cáncer cervical.

Mediante diversas aproximaciones moleculares in vitro e in vivo, Zhai et al.34 han demostrado que HOXC10 es uno de los genes importantes en el proceso de invasión celular para que una lesión cervical preinvasiva avance a un carcinoma invasor. La ausencia de HOXC10 en el epitelio sano, expresión leve en lesiones preinvasiva y fuerte expresión en carcinomas invasores, así como ensayos en Matrigel sustentan la postura de los autores de que HOXC10 es uno de los responsables del proceso de invasión en el CaCU.

Las evidencias muestran que otras de las vías relacionadas al cáncer y en especial para el CaCU, son las alteraciones en los genes homeóticos HOX. La fina regulación génica de algunos HOX mediante los microRNAs, muestran la complejidad de la célula tumoral. De esta manera, las bases moleculares del cáncer, cada vez se estará modificando debido en gran medida a los nuevos hallazgos de genes que potencialmente estén relacionados con el proceso de la transformación celular. Así, los genes HOX podrían ser considerados como genes del cáncer.

Conclusión

El cérvix uterino humano es un tejido que presenta una plasticidad tisular durante el ciclo hormonal y al parecer algunos miembros de los genes HOX del tipo Abd-B participan en este desarrollo y en el mantenimiento de las estructuras genitourinarias adultas. Una alteración en la regulación de diversos genes HOX pudiera ser responsable en parte de los procesos que dirigen la transformación de una célula cervical sana en una célula cervical neoplásica, por lo que su investigación en CaCU, así como la determinación de sus genes blanco resulta de sumo interés para un mejor conocimiento de su fisiopatología y así eventualmente abrir un nuevo campo para el desarrollo de estrategias terapéuticas para un futuro manejo de esta neoplasia considerada un problema de salud pública a nivel mundial

Agradecimientos

Agradecemos el apoyo brindado por la Red de Investigación en Virus del Papiloma Humano de la Coordinación de Investigación en Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social para la generación de este producto, especialmente a los doctores Fabio Salamanca, Israel Grijalva, María Elena Furuya, María Elena Galván y Eduardo Almeida, por su incesante trabajo y por su apoyo fundamental.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

S192

- 1 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002, CA Cancer J Clin, 2005:55(2):74-108.
- 2. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol. 2002;55(4):244-65.
- 3. Coletta P, Shimeld S y Sharpe P. The molecular anatomy of Hox gene expression, J Anat. 1994:189(Pt 1):15-22.
- 4. McGinnis W y Krumlauf R. Homeobox genes and axial patterning. Cell. 1992;68(2):283-302.
- 5. Mark M, Rijli FM, Chambon P. Homeobox genes in embryogenesis and pathogenesis. Pediatr Res.

- 1997; 42(4):421-9.
- 6. Akam M. Hox and HOM: homologous gene clusters in insects and vertebrates. Cell. 1989;57(3):347-9.
- 7. Krumlauf R. Hox genes in vertebrate development. Cell. 1994:78(2):191-201.
- Gehring WJ, Qian YQ, Billeter M, Furukubo-Tokunaga K, Schier AF, Resendez-Perez D, et al. Homeodomain-DNA recognition. Cell. 1994;78(2): 211-23.
- Garcia-Fernández J. The genesis and evolution of homeobox gene clusters. Nat Rev Genet. 2005:6(12):881-92.
- 10. Scott MP. Vertebrate homeobox gene nomenclature. Cell. 1992;71(4):551-3.
- 11. Apiou F, Flagiello D, Cillo C, Malfay B, Poupon M y



- ter. Cytogenet Cell Genet. 1996;73(1-2):114-5.
- 12. Ferrier DE. Holland PW. Ancient origin of the HOX gene cluster. Nature. 2001;2(1):33-8.
- 13. Veraksa A, Del Campo M, McGinnis W. Developmental patterning genes and their conserved functions: from model organisms to humans. Mol Genet Metab. 2000;69(2):85-100.
- 14. Abate-Shen C. Deregulated homeobox gene expression in cancer: cause or consequence? Nat Rev Cancer. 2002;2(10):777-85.
- 15. Cantile M, Franco R, Tschan A, Baumhoer D, Zoblec I, Schiavo G, et al. HOXD13 expression across 79 tumor tissue types. Int J Cancer, 2009:125(7):1532-41.
- 16. Stuart E. Yokota Y. Gruss P. PAX and HOX in neoplasia. Adv Genet. 1994:33:255-74.
- Hox axis in the mouse and human female reproductive system: late establishment and persistent adult expression of the Hoxa cluster genes. Biol Reprod. 1997;57(6):1338-45.
- 18. Taylor HS, Arici A, Olive D, Igarashi P. HOXA10 is expressed in response to sex steroids at the time of implantation in the human endometrium. J Clin Invest. 1998;101(7):1379-84.
- 19. Cermik D, Karaca M, Taylor HS. HOXA10 expression is repressed by progesterone in the myometrium: differential tissue-specific regulation of HOX gene expression in the reproductive tract. J Clin Endocrinol Metabol. 2001;86(7):3387-92.
- 20. Taylor HS, Igarashi P, Olive DL, Arici A. Sex steroids mediate HOXA11 expression in the human peri-implantation endometrium. J Clin Endocrinol Metabol. 1999;84(3):1129-35.
- 21. Ma L, Benson GV, Lim H, Dey SK, Mass RL. Abdominal B (AbdB) Hoxa genes: regulation in adult uterus by estrogen and progesterone and repression in Müllerian duct by the synthetic estrogen diethylstilbestrol (DES). Dev Biol. 1998;197(2):141-54.
- 22. Satokata I, Benson G, Mass R. Sexually dimorphic sterility phenotypes in Hoxa10 deficient mice. Nature. 1995;374(6521):460-3.
- 23. Gendron RL, Paradis H, Hsieh-Li HM, Lee DW, Potter SS. Markoff E. Abnormal uterine stromal and glandular function associated with maternal reproductive defects in Hoxa-11 null mice. Biol Reprod. 1997;56(5):1097-105.
- 24. Mortlock DP, Innis JW. Mutation of HOXA13 in hand-foot-genital syndrome. Nature Genet. 1997;15(2):179-80.

- Dutrillaux B. Fine mapping of human HOX gene clus- 25. Li H, Huang CJ, Choo KB. Expression of homeobox genes in cervical cáncer. Gynecol Oncol. 2002:84(2):216-21.
 - 26. Alami Y, Castronovo V, Belotti D, Flagiello D, Clausse N. HOXC5 and HOXC8 expression are selectively turned on in human cervical cancer cell compared to normal keratinocytes. Biochem Biophys Res Commun. 1999;257(3):738-45.
 - 27. Hung YC, Ueda M, Terai Y, Kumagai K, Ueki K, Kanda K. et al. Homeobox gene expression and mutation in cervical carcinoma cells. Cancer Sci. 2003;94(5):437-41.
 - 28. Shim C, Zhang W. Hun C, Lee J-H. Profiling of differentially expressed genes in human primary cervical cancer by complementary DNA expression array. Clin Cancer Res. 1998;4(12):3045-50.
- 17. Taylor HS, Vanden GB and Igarashi P. A conserved 29. Santin AD, Zhan F, Bignotti E, Siegel ER, Cané S, Bellone S, et al. Gene expression profiles of primary HPV16- and HPV18-infected early stage cervical cancers and normal cervical epithelium: identification of novel candidate molecular markers for cervical cancer diagnosis and therapy. Virology. 2005;331(2):269-91.
 - 30. López R, Garrido E, Vázquez G, Piña P, Pérez C, Alvarado I, et al. A subgroup of HOX Abd-B gene is differentially expressed in cervical cancer. Int J Gynecol Cancer, 2006:16(3):1289-96.
 - López R, Garrido E, Piña P, Hidalgo A, Lazos M, Ochoa R, et al. HOXB homeobox gene expression in cervical carcinoma. Int J Gynecol Cancer. 2006:16(1):329-35.
 - 32. Barba-de la Rosa AP, Briones-Cerecero E, Lugo-Melchor O. De León-Rodríguez A. Santos L. Castelo-Ruelas J, et al. Hox B4 as potential marker of nondifferentiated cells in human cervical cancer cells. J Cancer Res Clin Oncol. 2012;138(2):293-300. doi: 10.1007/s00432-011-1081-2. Epub 2011 Nov 27.
 - 33. Tomotsume D, Shoji H, Wakamatsu Y, Kondosh H, Takahashi N. A mouse homologue of the Drosophila tumor-suppressor gene I(2)gl controlled by Hox-C8 in vivo. Nature. 1993;365(6441):69-72.
 - 34. Zhai Y, Kuick R, Nan B, Ota I, Weiss SJ, Trimble CL, et al. Gene expression analysis of preinvasive and invasive cervical squamous cell carcinomas identifies HOXC10 as a key mediator of invasion. Cancer Res. 2007;67(21):10163-72.
 - 35. How C, Hui AB, Alajez NM, Shi W, Boutros PC, Clarke BA, et al. MicroRNA-196b regulates the homeobox B7-vascular endothelial growth factor axis in cervical cancer. PLoS One. 2013;8(7):e67846.

Temas de actualidad

Mecanismos de escape a la respuesta inmune innata en cáncer cervicouterino asociado a VPH

Susana del Toro-Arreola, a Mariel García-Chagollán, a Luis Felipe Jave-Suárezb

Escape mechanisms to the innate immune response in HPV-associated cervical cancer

Cervical cancer is characterized by persistent human papilloma virus (HPV) infection. But, why, in some cases, is the immune system unable to reliably detect the HPV infection? For years, this has been a central question, which has yet to be fully answered. At present, it is well known that HPV has evolved a variety of mechanisms to evade the immune attack, and it is the success of these, which will be critical to determine whether the infection will be cleared or remain as a persistent infection. This review will be particularly focused on addressing some of the mechanisms used by HPV to avoid early recognition by the host innate immune system, which will then facilitate viral persistence with the consequent risk of eventual progression towards cervical cancer. Undoubtedly, an understanding of the balance between viral and immunological factors will provide crucial information that must to be taken into account for the design of prophylactic and therapeutic vaccines against HPVassociated cervical cancer.

Immunity

Uterine cervical neoplasms Papillomavirus infections

Neoplasias del cuello uterino infecciones por papilomavirus

Aceptado: 15/05/2015 Recibido: 22/10/2014

S194

R Al índice

apoyan la relación causal entre la infección con El cáncer cervicouterino (CaCU) se caracteriza por mismo, en esta revisión se abordarán algunos de los Resumen tipos oncogénicos del virus de papiloma humano (VPH) y el desarrollo de cáncer cervicouterino (CaCU). Sin embargo, la infección por VPH es, en la mayoría de los casos, un fenómeno transitorio que resulta en la eliminación del virus sin evidencia clínica o que conduce a lesiones de grado bajo que a menudo mostrarán una regresión espontánea. La presencia de VPH es así una causa necesaria, pero no suficiente en el desarrollo de lesiones cervicales; es precisamente la persistenconsiguiente, el riesgo de progresión a cáncer. Por lo a la infección por VPH. cia de la infección lo que parece ser un prerrequisito para el desarrollo de neoplasia intraepitelial grado III y posteriormente de CaCU. 1-3 Factores ambientales, virales y del hospedero, como la respuesta inmune, pue-

> evadir o subvertir la vigilancia inmune, 7 lo cual será crítico para definir si ocurre o no la persistencia viral y, por consiguiente, el riesgo de progresión a cáncer. Indudablemente el entendimiento del equilibrio entre factores virales e inmunológicos proporcionará información determinante que deberá tomarse en cuenta en la planeación estratégica de vacunas inmunoprofilácticas y terapéuticas contra CaCU asociado a infección por VPH.

ca e a la ba e a na ale en el CaC a ciad a infección VPH

La replicación del VPH se relaciona con la diferenciación de los queratinocitos

Primariamente, el ciclo infeccioso del VPH es ya por sí mismo un mecanismo de evasión inmune; esto en virtud de que no causa lisis celular, debido a que los mecanismos de replicación y liberación del virus ocurren siguiendo el propio programa de diferenciación de la célula blanco infectada, es decir el queratinocito, 8-10 el cual ya está programado a morir "por causas naturales"; por lo mismo, al no generarse un proceso inflamatorio importante en el epitelio cervical, esta muerte no se traduce como situación de daño y puede resultar en infección crónica persistente. Ciertamente, las señales de daño son un prerrequisito para la migración de las primeras células de defensa al medio local, y es así como el sistema innato empieza "el ataque a la célula infectada por VPH".7-10

Las células de Langerhans sufren alteraciones en el epitelio infectado por VPH

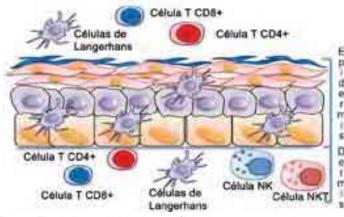
Al ser las infecciones por VPH exclusivamente intraepiteliales, teóricamente el ataque viral debe ser iniciado por las células presentadoras de antígeno (APC, por

Del Toro-Arreola S et al. Inmunoescape en cáncer cervicouterino

el establecimiento de una infección persistente cau- mecanismos más importantes que el VPH utiliza para sada por el virus del papiloma humano (VPH). Pero escapar al ataque inicial impuesto por la respuesta ¿por qué el sistema inmune ignora o al menos mues- inmune innata y que le permiten establecerse como tra fallas para detectar la infección por VPH? Esta una infección persistente, lo cual facilita la progresión ha sido una pregunta central que ha permanecido de las lesiones cervicales hasta que se convierten en durante años y que aún sique sin contestarse en su cáncer. Indudablemente, el entendimiento del equilitotalidad, aunque en la actualidad ya se sabe que el brio entre factores virales e inmunológicos proporcio-VPH emplea una variedad de estrategias para evadir nará información determinante que deberá tomarse o subvertir la vigilancia inmune, lo cual será crítico en cuenta en la planeación estratégica de vacunas para definir si persiste o no la infección viral y, por profilácticas y terapéuticas contra el CaCU asociado

> sus siglas en inglés) en el epitelio escamoso. 11-12 Estas células centinela (incluyendo células epiteliales, células de Langerhans y células dendríticas) continuamente "registran" el microambiente y coordinan con otros efectores innatos (monocitos, macrófagos, leucocitos polimorfonucleares y células NK, o natural killer) la protección a la mucosa del epitelio cervical (figura 1).⁷

> Dentro del epitelio escamoso del cérvix, las células de Langerhans son el tipo celular primario responsable del reconocimiento, el procesamiento y la presentación antigénica, 13 lo cual hace que estas células sean de importancia clave en la defensa inmune local, pues una vez activadas, procesan al antígeno y migran a los ganglios linfáticos más cercanos para presentar antígenos



ig a 1 El epitelio cervical es rico en células inmunes que pueden ser activadas en respuesta a una infección viral. Aunque la mayoría de las células inmunes "clásicas" están confinadas a la dermis, algunas poblaciones residen de igual manera en la epidermis. En esta, además de los queratinocitos, la población de células inmunes que predomina está constituida por las células de Langerhans (LC), las cuales han mostrado que son el tipo celular primario responsable del reconocimiento, el procesamiento y la presentación antigénica. Sin embargo, a nivel del estroma (dermis) se encuentran importantes mediadores de la respuesta inmune, como las células NK, NKT, lo cual hace que predomine la población de células T, la cual participa al proveer una respuesta inmune a la reexposición de antígenos virales.^{7,13}

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015;53 Supl 2:S194-9

xisten datos epidemiológicos y moleculares que

den influenciar el curso de la infección por VPH;4 este último factor juega un papel importante en determinar si

la infección persistirá, regresará o progresará a lesiones

más avanzadas. 1-2,5 De allí la razón por la cual el estudio

de los mecanismos de inmunidad en el CaCU se ha diri-

Aunque la respuesta inmune al VPH no está com-

pletamente entendida, se sabe que la vigilancia inmune

local y sistémica juega un papel importante durante el

establecimiento de latencia de la infección. Una infec-

ción latente puede ocurrir de manera asintomática

en aproximadamente un 30-60 % de mujeres sexual-

mente activas. La interconexión entre los mecanismos

de inmunidad innata y la inmunidad específica con-

tra antígenos desempeña un papel crítico en definir la

eliminación de la infección. 1-2,5 Sin embargo, dada la

naturaleza infecciosa en el desarrollo del CaCU, se ha

reportado que existe un número sorprendente de muje-

res que no desarrollan una respuesta inmune efectiva

Los hallazgos anteriores indican que la infección por

VPH o el proceso de transformación maligna inhiben

de algún modo la capacidad del sistema inmune para

generar una respuesta efectiva.^{5,7} ¿Por qué el sistema

inmune ignora o al menos muestra fallas para detectar

la infección por VPH? Esta ha sido una pregunta central

que ha permanecido durante años y que aun sigue sin

contestarse en su totalidad, aunque en la actualidad ya se

sabe que el VPH emplea una variedad de estrategias para

^aLaboratorio de Inmunología, Departamento de Fisiología, Centro

Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara

^bDivisión de Inmunología, Centro de Investigación Biomédica de

Occidente. Instituto Mexicano del Seguro Social

Comunicación con: Susana del Toro-Arreola

Correo electrónico: susana@cucs.udg.mx

Guadalajara, Jalisco, México

Teléfono y fax: (33) 1058 5307

para erradicar la infección por VPH.^{1,6}

gido en gran medida a la infección por VPH.



a los linfocitos T CD4+; una vez que esto ocurre, los linfocitos T ya diferenciados en células efectoras serán capaces de activar a su vez a los linfocitos T CD8+, responsables de llevar a cabo la destrucción de los queratinocitos infectados.^{7,13} Sin embargo, la sola infección por VPH ha mostrado que disminuye el número de células de Langerhans cervicales, en parte, porque las señales de daño requeridas para dar inicio a la migración de células presentadoras de antígeno se encuentran ausentes en el epitelio escamoso asociado a la infección por VPH, debido precisamente a la ausencia de muerte celular, como ya previamente se mencionó.⁸ Además, se ha visto que esta disminución es todavía más pronunciada en aquellos casos que han progresado a neoplasia intraepitelial.^{14,15}

No existe evidencia que apoye una replicación competente del VPH en células de Langerhans, por lo que una disminución en el número de estas podría llevarse a cabo de manera indirecta a través de los efectos mediados por queratinocitos infectados. Al menos, en el caso particular de VPH-16, se ha propuesto que la proteína E6 reduce el número de células de Langerhans dentro de la epidermis, mediante la disminución de E-caderina en la superficie de queratinocitos infectados. ¹⁴ La E-caderina juega un papel importante en la retención de células de Langerhans en la epidermis; es, pues, a través de esta vía que los queratinocitos infectados por VPH-16 limitan la presentación de antígenos virales por parte de las células de Langerhans, previniendo el inicio de una respuesta inmune mediada por células T y, en consecuencia, promoviendo la persistencia viral. 14,16,17

Otro foco interesante en el microambiente inmune es el arreglo de moléculas expresadas en la superficie de las células de Langerhans, las cuales constitutivamente expresan una batería de moléculas coestimuladoras como B7.¹⁸ Algunos estudios han demostrado un fenotipo coestimulador (CD11a, CD50, CD54 y CD86) muy restringido en células de Langerhans presentes en muestras de lesiones intraepiteliales, indicativo de una limitada respuesta inmune en el epitelio cervical dañado. ¹⁹⁻²⁰ El fenotipo de las células de Langerhans en neoplasias cervicales, sugiere, por lo tanto, solo una limitada activación inmune en estas lesiones. A su vez, también se ha reportado que existen alteraciones en la expresión de otros importantes marcadores, como las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC, por sus siglas en inglés) clase I (MHC-I) y clase II (MHC-II),²¹ las cuales son primordiales para llevar a cabo una presentación eficiente de antígenos a los linfocitos T.

Disturbios moleculares del MHC-II favorecen el escape a la respuesta celular

La capacidad para presentar antígenos exógenos depende de la expresión de moléculas del MHC-II.

Típicamente, los queratinocitos no expresan moléculas del MHC-II, en contraste con la manera como lo hacen las células presentadoras de antígeno profesionales (como las células de Langerhans y las células dendríticas). No obstante, existen reportes en los que se ha mostrado la expresión transitoria de estas moléculas en la superficie de queratinocitos derivados de lesiones malignas asociadas a VPH;²² así, los queratinocitos infectados podrían adquirir la capacidad de presentar antígenos a las células T CD4+ que infiltran la lesión.

Respecto a lo anterior, queratinocitos transfectados con la proteína E5 del VPH-16 han mostrado que tienen una acidificación reducida en los compartimentos endocíticos (donde se lleva a cabo la degradación proteolítica de antígenos exógenos), lo que resulta en una pobre generación de epítopes antigénicos, con la consecuente alteración en la formación de complejos maduros MHC-II.²³ Adicionalmente, la pobre acidificación en endosomas también previene la degradación de la cadena invariante (Ii), una chaperona importante en la maduración de los complejos MHC-II, digerida por proteasas que funcionan solo a pH ácido, lo cual conduce a la inhibición de la expresión de moléculas del MHC-II en la superficie celular (figura 2), lo cual puede permitir a las células infectadas escapar al reconocimiento inmune del hospedero y consecuentemente favorecer el establecimiento y la persistencia del VPH.²⁴

Defectos en moléculas del MHC-I en el epitelio cervical

En otro orden de ideas, una pérdida en la expresión de moléculas del MHC-I también ha sido reportada en CaCU.²⁵ En diferentes estudios hechos en especímenes cervicales de pacientes con carcinoma escamoso cervicouterino, se ha observado una pérdida parcial o completa en la expresión de moléculas del MHC-I,²¹ donde una expresión reducida fue vista hasta en un 70 % de los casos (con pérdida de una región monomórfica o incluso pérdida de un alelo específico). 17 La ausencia de moléculas del MHC-I en CaCU ha sido explicada a través de diferentes mecanismos que incluyen alteraciones en la maquinaria de procesamiento y ensamblaje de los complejos maduros MHC-I. Por ejemplo, una molécula involucrada en la vía de presentación MHC-I es la proteína TAP (transportador asociado con el procesamiento antigénico), compuesta por el heterodímero TAP1/TAP2. Su función es entregar péptidos derivados de antígenos citosólicos al lumen del retículo endoplásmico, donde estos péptidos se asociarán con las moléculas MHC-I. Así, cualquier defecto en la proteína TAP podría alterar significativamente la presentación antigénica. Y precisamente los defectos en los genes que codifican para el heterodímero TAP1/TAP2 son comunes

en el CaCU, en el que se ha visto que esta falla se correlaciona con progresión de la enfermedad.26 Además de las alteraciones génicas descritas, también se ha visto que la oncoproteína E7 del VPH-18 reprime la actividad promotora de TAP1, lo cual se refleja en la inhibición transcripcional de TAP1.²⁷ Estos hallazgos señalan que el CaCU se encuentra bajo presión selectiva y sugieren el mantenimiento de células deficientes en moléculas MHC-I. Así, la desregulación en la expresión de estas moléculas en la superficie de los queratinocitos facilitaría la persistencia del VPH y la progresión de las lesiones a etapas más avanzadas, precisamente por promover el escape al ataque citotóxico mediado por linfocitos T CD8+ (los cuales son el tipo celular primario en la defensa contra infecciones virales y el control del crecimiento tumoral).

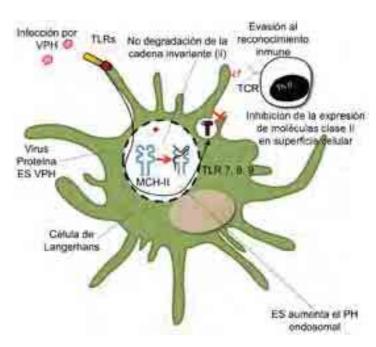
R Al índice

La información anterior indica que el CaCU se encuentra bajo un grado de vigilancia inmune, en el que al menos la respuesta inmune mediada por linfocitos T citotóxicos no sería entonces la más efectiva para aquellos casos en los cuales las células tumorales han dejado de expresar moléculas de histocompatibilidad clase I. Así, en acuerdo con la hipótesis del missing self propuesta por Kärre en 1990, una función de las células NK es reconocer y eliminar aquellas células que han dejado de expresar moléculas del MHC-I (un evento frecuentemente observado en células tumorales o infectadas por virus).²⁸ En consecuencia, todos los hallazgos anteriores pudieran ser clínicamente relevantes, en virtud de que durante el desarrollo del CaCU se va perdiendo la expresión de moléculas MHC-I, por lo que teóricamente estas células resultarían un blanco adecuado para ser eliminadas por células NK. Sin embargo, alteraciones en las células NK han sido también descritas en pacientes con CaCU.

El CaCU tampoco es un blanco adecuado para la lisis efectuada por células NK

El papel de las células NK en el desarrollo del CaCU no está completamente esclarecido, a pesar de que durante las dos últimas décadas se ha tenido un gran avance en el entendimiento de los mecanismos que regulan su actividad, la cual está bajo un fino control de señales generadas desde receptores de inhibición y de activación que, en conjunto, dictarán el destino de las células NK en la citotoxicidad natural contra las células infectadas por virus o células transformadas.²⁹

Un grupo importante de receptores con capacidad de inhibir la citólisis mediada por células NK son los receptores killer tipo inmunoglobulina (conocidos en inglés como KIR). La importancia biológica de los KIR es precisamente prevenir la muerte de células normales que expresan moléculas del MHC-I, pero una vez que estas se han dejado de expresar, se convier-



ig a 2 Queratinocitos transfectados con la proteína E5 de VPH-16 han mostrado que tienen una acidificación reducida en los compartimentos endocíticos. La E5 inhibe la acidificación de los endosomas tardíos, lo cual afecta la interacción de los péptidos antigénicos con las moléculas del MHC-II. Los antígenos del MHC-II son sintetizados en el RE, donde las subunidades (alfa y beta) se asocian a una molécula denominada cadena invariante (li). En los compartimentos endocíticos li es degradada por medio de proteasas que funcionan solo a pH ácido. Por lo tanto, la E5 afecta la maduración de la molécula de MHC-II, lo cual disminuye el reconocimiento inmune, mediado por proteínas de MHC-II, de los queratinocitos infectados por VPH.²³⁻²⁴

ten en un blanco adecuado para ser eliminadas por las células NK.²⁹ La importancia del repertorio KIR no ha sido aun explorada en CaCU y los escasos hallazgos al respecto se reportan en un estudio en el que se evaluó la presencia de ciertos genotipos KIR y se concluyó que ciertos genes y genotipos están asociados con un riesgo incrementado de desarrollar neoplasia cervical.³⁰ Sin embargo, el significado biológico que estos hallazgos pudieran tener específicamente durante la infección por VPH y su asociación con el desarrollo del CaCU, no se ha definido en su totalidad.

Por otro lado, las células NK pueden ser eficientemente activadas tras reconocer células tumorales o infectadas por virus y que previamente hayan sido recubiertas por anticuerpos. Este reconocimiento efectuado por CD16 (receptor de baja afinidad para la porción Fc de la IgG1 e IgG3) dará como resultado la destrucción de la célula infectada a través de un mecanismo conocido como citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC por sus siglas en inglés: antibody-dependent cell citotoxicity). Así, es claro que la ADCC es una vía potencialmente importante para el reconocimiento inmune de tumores y blancos infectados por virus. Sin embargo, ya también se ha demostrado una incapacidad

de las células NK derivadas de pacientes con CaCU de eliminar células tumorales. De manera interesante, en estos estudios también se demostró que la disminución de la citotoxicidad natural fue más severa conforme fue aumentando la carga tumoral y el estadio de la enfermedad.31

Además de la ADCC, indudablemente la función de las células NK también depende en gran medida de una nueva familia de receptores denominados NCR (por sus siglas en inglés: natural cytotoxicity receptors). Esta familia incluye tres miembros: NKp30, NKp46 y NKp44; los dos primeros se expresan de manera constitutiva en células NK; el último solo en células activadas. De manera interesante, se ha visto que células NK de pacientes con cáncer muestran un fenotipo de expresión disminuido de los NCR. Esto particularmente se ha observado en pacientes con leucemia mieloide aguda, a partir de los cuales se demostró que las alteraciones en la función citotóxica natural ocurrieron debido a una deficiente expresión de los NCR.³² El significado de los NCR durante el desarrollo y la progresión del CaCU no se ha explorado con profundidad; sin embargo, está reportada una disminución en la expresión de NKp30 y NKp46 en células NK de sangre periférica de mujeres con CaCU y lesiones de grado alto; además, este defecto se asoció con una baja actividad citolítica de estas células.³³ Otro hallazgo interesante al respecto tiene que ver con las células NK de pacientes con lesiones premalignas del cérvix o con cáncer. Estas células muestran defectos en la expresión de componentes involucrados en vías de señalización. Tal ha sido el caso de defectos observados en la expresión de la cadena zeta,³⁴ lo cual podría tener implicación biológica, debido a que al menos en el caso de NKp30 y NKp46, estos receptores se asocian con esa cadena para transmitir la señal generada desde el medio extracelular hacia el interior de la célula, en un mecanismo similar a como lo hace el receptor de células T (TCR) en los linfocitos T.35 Así, defectos en el señalamiento celular sugieren que, aun en estadios tempranos de las lesiones cervicales, algún extendido de la supresión inmune reflejado por la disminución en la expresión de la cadena zeta va ha ocurrido. lo cual podría ser causado por la lesión neoplásica, o bien, por la infección per se debida al VPH.

C ncl i ne

Hasta el momento, es claro que aunque algunas infecciones persistentes con tipos oncogénicos del VPH pueden progresar a CaCU, la respuesta inmune del hospedero generalmente será capaz de eliminar a la mayoría, proporcionando con esto una oportunidad para prevenir este tumor a través de programas de vacunación. Esta revisión abordó algunos de los mecanismos que el VPH utiliza para subvertir el reconocimiento inmune y, ciertamente, este virus debe tener otros mecanismos adicionales que, en suma, le permiten ser irrevocablemente ignorado por el sistema inmune. En la medida en que se sigan conociendo nuevos mecanismos por los cuales las lesiones cervicales asociadas a infección por VPH escapan a la inmunovigilancia local y progresan a cáncer, se logrará tener medidas más efectivas para la prevención de este tumor. Por esta razón, los programas de control del CaCU necesitarán ser reevaluados, de tal modo que se tomen en consideración factores como una tolerancia satisfactoria a la vacuna, así como que esta brinde una adecuada inmunogenicidad capaz de revertir las estrategias utilizadas por el VPH para evadir la respuesta inmune. Una vez que se logre hacer frente a todos estos obstáculos, la vacunación contra el CaCU podrá reducir en gran medida los costos médicos generados, pero de manera más importante, podrá disminuir el número de muertes debidas a este tumor.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

- 1. Cuschieri KS, Cubie HA, Whitley MW, Gilkison G, Arends MJ, Graham C, et al. Persistent high risk HPV infection associated with development of cervical neoplasia in a prospective population study. J Clin Pathol. 2005:58:946-50.
- 2. Dalstein V, Riethmuller D, Pretet JL, Le Bail Carval K, Sautiere JL, Carbillet JP, et al. Persistence and load of high-risk HPV are predictors for development of high-grade cervical lesions: a longitudinal French cohort study. Int J Cancer. 2003;106:396-403.
- 3. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus

- and cervical cancer, J Clin Pathol, 2002;55:244-65.
- 4. Kjellberg L, Hallmans G, Ahren AM, Johansson R, Bergman F, Wadell G, et al. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. British Journal of Cancer. 2000:82:1332-8.
- Frazer IH. Immunology of papillomavirus infection. Current Opinion in Immunology. 1996;8:484-91.
- Dugue PA, Rebolj M, Garred P, Lynge E. Immunosuppression and risk of cervical cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2013;13:29-42.
- Stanley MA. Immune responses to human papilloma viruses. Indian J Med Res. 2009:130:266-76.



- 8. Doorbar J. The papillomavirus life cycle, J Clin Virol. 2005;32 Suppl 1:S7-15.
- 9. Longworth MS. Laimins LA. Pathogenesis of human papillomaviruses in differentiating epithelia. Microbiol Mol Biol Rev. 2004:68:362-72.
- 10. Zheng ZM, Baker CC. Papillomavirus genome structure, expression, and post-transcriptional regulation. Front Biosci. 2006;11:2286-302.
- 11. De Jong EC, Smits HH, Kapsenberg ML. Dendritic cell-mediated T cell polarization. Springer Semin Immunopathol. 2005;26:289-307.
- 12. Granucci F, Zanoni I, Ricciardi-Castagnoli P. Central role of dendritic cells in the regulation and deregulation of immune responses. Cell Mol Life Sci. 2008:65:1683-97.
- during infection persistence and regression. The Open Virology Journal. 2012;6:241-8.
- 14. Matthews K, Leong CM, Baxter L, Inglis E, Yun K, Backstrom BT, et al. Depletion of Langerhans cells in human papillomavirus type 16-infected skin is E-cadherin. J Virol. 2003;77:8378-85.
- 15. Zimmermmann JB, Gobbi H, Alves MJ, Quirino MG, Melo VH. Langerhans cell density in cervical intraepithelial neoplasia associated with human papillomavirus infection in HIV-infected and HIVnoninfected Brazilian women. Int J Gynecol Cancer. 29. 2012:22:1291-6.
- 16. Hubert P, Caberg JH, Gilles C, Bousarghin L, Franzen-Detrooz E, Boniver J, et al. E-cadherindependent adhesion of dendritic and Langerhans cells to keratinocytes is defective in cervical human papillomavirus-associated (pre)neoplastic lesions. J Pathol. 2005:206:346-55.
- 17. Keating PJ, Cromme FV, Duggan-Keen M, Snijders PJ, Walboomers JM, Hunter RD, et al. Frequency of down-regulation of individual HLA-A and -B alleles in cervical carcinomas in relation to TAP-1 expression. British Journal of Cancer, 1995;72:405-11.
- 18. Rattis FM, Peguet-Navarro J, Staquet MJ, Dezutter-Dambuyant C, Courtellemont P, Redziniak G, et al. Expression and function of B7-1 (CD80) and B7-2 (CD86) on human epidermal Langerhans cells. Eur J Immunol. 1996;26:449-53.
- 19. Mota F, Rayment N, Chong S, Singer A, Chain B. The antigen-presenting environment in normal and human papillomavirus (HPV)-related premalignant cervical epithelium. Clin Exp Immunol. 1999;116:33-40.
- 20. Cassandri F. Tozetti IA. Fernandes CE. Almeida FG. Falcao GR, Scapulatempo ID, et al. S100, CD68, and MHC class II molecule expression in cervical highand low-grade HPV-induced lesions. Rev Soc Bras Med Trop. 2012;45:3-8.
- 21. Rvu KS. Lee YS. Kim BK. Park YG. Kim YW. Hur SY, et al. Alterations of HLA class I and II antigen expression in preinvasive, invasive and metastatic cervical cancers. Exp Mol Med. 2001;33:136-44.
- 22. Glew SS, Duggan-Keen M, Cabrera T, Stern

- PL. HLA class II antigen expression in human papillomavirus-associated cervical cancer. Cancer Res. 1992:52:4009-16.
- 23. Disbrow GL, Hanover JA, Schlegel R. Endoplasmic reticulum-localized human papillomavirus type 16 E5 protein alters endosomal pH but not trans-Golgi pH. J Virol. 2005;79:5839-46.
- 24. Zhang B, Li P, Wang E, Brahmi Z, Dunn KW, Blum JS, et al. The E5 protein of human papillomavirus type 16 perturbs MHC class II antigen maturation in human foreskin keratinocytes treated with interferon-gamma. Virology. 2003;310:100-8.
- 25. Breitburd F, Ramoz N, Salmon J, Orth G. HLA control in the progression of human papillomavirus infections. Seminars in Cancer Biology, 1996:7:359-71.
- 13. Hibma MH. The immune response to papillomavirus 26. Cromme FV, Airey J, Heemels MT, Ploegh HL, Keating PJ, Stern PL, et al. Loss of transporter protein, encoded by the TAP-1 gene, is highly correlated with loss of HLA expression in cervical carcinomas. The Journal of Experimental Medicine. 1994;179:335-40.
 - associated with E6-mediated down regulation of 27. Abele R, Tampe R. Modulation of the antigen transport machinery TAP by friends and enemies. FEBS letters. 2006;580:1156-63.
 - 28. Ljunggren HG, Karre K. In search of the 'missing self': MHC molecules and NK cell recognition. Immunology Today. 1990;11:237-44.
 - Moretta L, Bottino C, Pende D, Castriconi R, Mingari MC, Moretta A. Surface NK receptors and their ligands on tumor cells. Seminars in Immunology. 2006;18:151-8.
 - Arnheim L, Dillner J, Sanjeevi CB. A populationbased cohort study of KIR genes and genotypes in relation to cervical intraepithelial neoplasia. Tissue antigens. 2005;65:252-9.
 - 31. Satam MN, Suraiya JN, Nadkarni JJ. Natural killer and antibody-dependent cellular cytotoxicity in cervical carcinoma patients. Cancer Immunology, Immunotherapy: CII. 1986;23:56-9.
 - 32. Fauriat C, Just-Landi S, Mallet F, Arnoulet C, Sainty D, Olive D, et al. Deficient expression of NCR in NK cells from acute myeloid leukemia: Evolution during leukemia treatment and impact of leukemia cells in NCRdull phenotype induction. Blood. 2007;109:323-30.
 - 33. Garcia-Iglesias T, Del Toro-Arreola A, Albarran-Somoza B, Del Toro-Arreola S, Sanchez-Hernandez PE, Ramirez-Duenas MG, et al. Low NKp30, NKp46 and NKG2D expression and reduced cytotoxic activity on NK cells in cervical cancer and precursor lesions, BMC Cancer, 2009:9:186
 - Kono K, Ressing ME, Brandt RM, Melief CJ, Potkul RK, Andersson B, et al. Decreased expression of signal-transducing zeta chain in peripheral T cells and natural killer cells in patients with cervical cancer, Clinical Cancer Research, 1996:2:1825-8.
 - 35. Whiteside TL. Down-regulation of zeta-chain expression in T cells: a biomarker of prognosis in cancer? Cancer Immunology, Immunotherapy: CII. 2004:53:865-78.

Modulación de la apoptosis por el virus del papiloma humano

Luis Felipe Jave-Suárez, a Sarah Ratkovich-González, Vicente Olimón-Andalón, a Adriana Aguilar-Lemarroya

Apoptosis modulation by human papillomavirus

One of the most important processes to keep the homeostasis in organisms is the apoptosis, also called programmed cell death. This mechanism works through two pathways: The intrinsic or mitochondrial, which responds to DNA damage and extern agents like UV radiation; and the extrinsic or receptor-mediated, which binds to their ligands to initiate the apoptotic trail. The evasion of apoptosis is one of the main causes of cellular transformation to malignity. Many viruses had shown capacity to modify the apoptotic process; among them is the human papillomavirus, which, by means of its oncoproteins, interferes in pathways, reacting with the receptors and molecules and participating in the death mechanism. This creates ideal conditions for cancer development.

Palab a cla e

Apoptosis Human papillomavirus Uterine cervical neoplasms

Recibido: 22/10/2014

S200

Apoptosis Papilomavirus humano Neoplasias del cuello uterino

de a

La evasión de la apoptosis (muerte celular programada) es uno de los eventos cruciales que una célula desarrolla durante su proceso tumorigénico. Día con día surgen nuevas evidencias que corroboran la estrecha relación entre alteraciones en la apoptosis y el desarrollo del cáncer. La palabra apoptosis deriva del griego apó, que significa separación o derivación, y ptosis, que quiere decir caída. Este término se utilizaba en la antigua Grecia para describir la caída de las hojas de los árboles en el otoño. Con esta expresión se resalta el carácter fisiológico de la apoptosis, ya que implica que para que un organismo funcione adecuadamente, no solo debe tener la capacidad de producir nuevas células, sino también la habilidad de eliminarlas. En contraste con la necrosis, la cual puede provocar una reacción inflamatoria, la apoptosis remueve las células de una manera silenciosa y paulatina sin inducir inflamación. El proceso apoptótico puede ser dividido en tres etapas: 1) iniciación, en la cual la célula recibe el estímulo que la conduce a la muerte; 2) ejecución, que es cuando ocurre la mayor parte de los cambios morfológicos y bioquímicos característicos de la apoptosis y 3) eliminación, en la cual los restos celulares son fagocitados por macrófagos y células adyacentes.1

V a de ind cción de la a

La inducción a la apoptosis está mediada principalmente por dos mecanismos: 1) por la activación de "receptores de muerte" en las células blanco, denominada vía extrínseca, y 2) por cambios en la mitocondria que culminan en la formación y activación del apoptosoma, vía conocida como intrínseca o mitocondrial.²

En la vía extrínseca, la señal proapoptótica es desencadenada por la unión de un receptor de muerte con su ligando. Los primeros incluyen un grupo de moléculas de superficie celular de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral (TNF), como por ejemplo TNFR-1, CD95/Apo-1/Fas y TRAIL-R (TNF related apoptosis inducing ligand-receptor), los cuales se unen a sus respectivos ligandos, TNF-alfa, CD95L y TRAIL, expresados principalmente en la superficie de los linfocitos T citotóxicos. 1 Esta subfamilia de receptores TNF está caracterizada por tener un dominio intracelular denominado dominio de muerte (DED). Al

^aDivisión de Inmunología, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco México

Comunicación con: Luis Felipe Jave-Suárez Teléfono y fax: (33) 3617 0060, extensión 31926 Aceptado: 15/05/2015 Correo electrónico: Ifjave@yahoo.com



miento de la homeostasis en el organismo es la apopto- causas de transformación celular hacia la malignidad. sis, también denominada muerte celular programada. Muchos virus han mostrado capacidades para modifi-Este mecanismo funciona por medio de dos vías: la car el proceso apoptótico, entre ellos el VPH, el cual intrínseca o mitocondrial, que responde a daños al interfiere por medio de sus oncoproteínas en ambas ADN y a agentes externos, como la radiación UV; y vías y reacciona con los receptores y las moléculas la extrínseca o mediada por receptores, los que se que participan en el mecanismo de muerte y crea con-

Uno de los procesos más importantes para el manteni- La evasión de la apoptosis es una de las principales Resumen unen a sus ligandos para iniciar la cascada apoptótica. diciones propicias para el desarrollo del cáncer.

ser activados los receptores por la unión con sus ligandos, el DED atrae proteínas adaptadoras intracelulares, sobre todo a la FADD (fas-associated death domain), la cual se encarga de reclutar la procaspasa 8. El complejo de proteínas resultantes se llama DISC (death inducing signaling complex);³ la formación del DISC permite la escisión de la procaspasa 8, la cual al ser cortada se activa (caspasa 8) y a su vez activa a las procaspasas 3 y 7. Estas últimas caspasas son denominadas efectoras, ya que se unen a diferentes sustratos diana, dentro de los cuales se incluye la proteína poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP), la cual es una enzima nuclear que detecta la aparición de roturas en el ADN. La caspasa 3 escinde la PARP en dos fragmentos, uno de 24 kDa y otro de 89 kDa, eliminando de ese modo la capacidad de la PARP para funcionar en la reparación del ADN y, por consiguiente, provocando la acumulación de daños en este, lo que promueve aún más la apoptosis.⁴

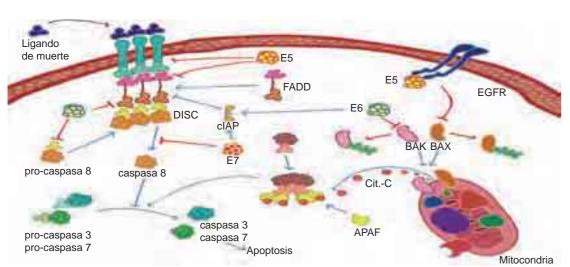
Por su parte, la vía intrínseca puede ser inducida por una amplia gama de señales, entre las que se incluyen la radiación, fármacos citotóxicos, estrés celular y la falta de citocinas o factores de crecimiento. Esta vía está finamente regulada por la acción concertada de muchas moléculas, incluidos miembros de la familia BCL-2, los cuales actúan como agentes proapoptóticos (proteínas con dominios BH3) y antiapoptóticos (Bcl-2, Bcl-XL, Bcl-w, Mcl-1, Bfl1/A-1, y Bcl-B).⁵ Las interacciones entre estas proteínas controlan el proceso de liberación del citocromo C del interior de la mitocondria, lo cual va precedido de pérdida del potencial de membrana mitocondrial y desestabilización de la membrana externa de la mitocondria. La permeabilización de la misma se considera como el "punto de no retorno" en la muerte por apoptosis. En el citosol, el citocromo C se une al Apaf-1 y en presencia de dATP o ATP, se forma el complejo conocido como apoptosoma, el cual recluta y activa a la caspasa 9, la que a su vez es capaz de activar a las caspasas efectoras (caspasas 3, 6 y 7) (figura 1).¹

La vía intrínseca juega un papel sumamente importante en la respuesta a la terapia contra el cáncer, ya que se ha observado la sobreexpresión de miembros antiapoptóticos de la familia BLC-2 en varios tipos de cáncer en humanos resistentes a quimioterapia.⁶

Entre los factores que pueden inhibir el proceso de apoptosis se encuentran aquellos que interfieren directamente con la activación de los receptores de muerte, o bien, los que actúan de manera indirecta, provocando una respuesta intracelular que altera la cascada de señalización apoptótica. Muchos virus, incluyendo el virus de papiloma humano (VPH), han desarrollado estrategias para bloquear la apoptosis. La capacidad de persistencia del VPH en el huésped por largos periodos de tiempo sin ser eliminado, da fe de la sofisticación de sus mecanismos de evasión.

Virus de papiloma humano y cáncer

El alto porcentaje de ADN viral presente en los tumores cervicales y la presencia de ARN mensajero y proteína de los oncogenes virales E6 y E7 en tumores y líneas celulares derivadas de carcinomas cervicales han evidenciado la importancia del VPH en la patogenia del cáncer. Asimismo, se ha demostrado que los oncogenes virales del VPH 16 o 18 son capaces de inmortalizar cultivos primarios de queratinocitos humanos y que el cultivo por periodos prolongados de estas células da origen a clonas malignas. Por lo anterior, hoy es ampliamente aceptada la asociación entre el cáncer cervical y, más recientemente, la del cáncer oral con la infección de VPH de alto riesgo.⁷ Entre los cánceres asociados al VPH, el cáncer cervicouterino (CaCU) es una de las principales causas de muerte en la población femenina en países en vías de desarrollo. En México, el CaCU es la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres. La infección con VPH se considera un factor necesario y predisponente para el desarrollo de CaCU. El ciclo biológico del virus comienza con una infección de las células de la capa basal del epitelio



ig a 1 Mecanismos de regulación de la apoptosis mediados por las oncoproteínas virales. Se muestran algunos de los mecanismos antiapoptóticos en los cuales participan las oncoproteínas virales, independientes de la modulación de p53 y pRB. La E5 modula la vía extrínseca a nivel de los receptores de muerte y la formación del complejo DISC; por otro lado, regula la vía intrínseca, induciendo la degradación de BAX por medio de la activación de EGFR. La E6 regula igualmente ambas vías; la extrínseca impide la formación del DISC, induciendo a la proteína antiapoptótica cIAP y estimulando la degradación de FADD y de la pro-caspasa 8. La vía intrínseca la modula induciendo la degradación de BAK por medio de ubiquitinización. En el caso de la E7, las actividades antiapoptóticas de esta proteína las realiza mediante la inducción de cIAP e impidiendo la activación de la caspasa 8.

cervical. Se postula que el virus alcanza la capa basal del tejido epitelial mediante microabrasiones. Una vez que el genoma viral ha ingresado a la célula, es transportado al núcleo y se establece con un número determinado de copias virales por célula. El ciclo replicativo del VPH sigue estrictamente el programa de diferenciación de la célula huésped. Así, el desarrollo del cáncer cervical seguirá una serie de pasos, iniciando con la transmisión del VPH, la persistencia viral, la progresión de células infectadas precancerosas y por último la invasión.⁸

d lación de la a i la 5

El papel de la oncoproteína viral E5 del VPH no ha recibido mucha atención debido a que el marco de lectura abierto de E5 es destruido a menudo, cuando el genoma del VPH se integra en el ADN de la célula huésped. El gen E5 juega un papel importante en la tumorigénesis, ya que se ha demostrado que su introducción en fibroblastos no tumorigénicos tiene un efecto transformante, el cual provoca la formación de colonias en agar blando. Del mismo modo, E5 aumenta la eficiencia de inmortalización de E6 y E7 en queratinocitos humanos.⁹ En efecto, antes de la integración del ADN viral, cuando el genoma del VPH es episomal, el ARNm viral más abundante es el que codifica para la proteína E5.¹⁰ Lo anterior sugiere que en estadios tempranos la presencia de esta proteína es de suma importancia para la modulación de los eventos celulares que le permiten al virus cumplir su ciclo de vida.

La E5 emplea diversos mecanismos que tienen el potencial para contribuir en la transformación maligna de una célula. Se ha descrito que puede modular la vía de señalización del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el cual regula la transcripción génica y modula procesos importantes, como la proliferación celular, la angiogénesis, la invasión tumoral y la metástasis. La proteína E5 forma un complejo estable con el receptor EGFR, induciendo de ese modo la dimerización del receptor y su activación; una vez activa la vía de EGFR, induce la ubiquitinización de Bax y su degradación por el proteasoma. Lo anterior trae como consecuencia la inhibición de la vía intrínseca de la apoptosis.¹¹ Mediante este mecanismo, se ha descrito que la E5 impide la apoptosis inducida por peróxido de hidrógeno, el cual forma parte de las estrategias que utilizan las células del sistema inmune en nuestra defensa.

Se ha descrito que tumores cervicales con infección de VPH presentan niveles de expresión del receptor CD95 disminuidos, lo que conlleva a una apoptosis deficiente. Es posible que la causa de esta acción se deba también a la proteína E5; al respecto, estudios *in vitro* han demostrado que la introducción exógena de E5 del VPH-16 en queratinocitos reduce la expresión de CD95, lo cual incrementa la resistencia de las células a la apoptosis mediada por la vía extrínseca. De manera similar, la presencia de E5 confiere resistencia a la apoptosis mediada por la vía de TRAIL; sin embargo, la expresión del receptor de TRAIL no se ve afectada en las células por la presencia de E5, sino que esta impide la formación del DISC. Por otro lado, la



E5 de VPH-16 es capaz de proteger a las células de la apoptosis inducida por radiación UV; este efecto está mediado por la activación de las MAP-cinasas y la vía PI3K-Akt.¹⁴

Por lo tanto, es posible que la *E5* interfiera con la capacidad del sistema inmune para eliminar células infectadas mediante la alteración de la señalización mediada por receptores de muerte y la activación de vías de supervivencia. En conjunto, los resultados de los estudios aquí mencionados proporcionan una fuerte evidencia de que la *E5* contribuye a la evasión de la vigilancia inmune durante las primeras etapas de la infección por VPH.

d lación de la a i la 6

La proteína E6 del VPH ha sido ampliamente estudiada debido a sus fuertes propiedades oncogénicas. La E6 es producida en dos versiones, una forma larga de aproximadamente 16 kDa y una versión más pequeña de aproximadamente 8 kDa. 15 Ambas proteínas presentan como característica común la presencia de cuatro motivos Cys-XX-Cys que son capaces de enlazar zinc y están involucrados en diversas funciones. Entre las actividades oncogénicas descritas para la E6 se incluyen la inmortalización de células epiteliales humanas, la transformación de líneas establecidas de fibroblastos de ratón, la activación transcripcional, la resistencia a la diferenciación terminal de queratinocitos humanos y, finalmente, la modulación de apoptosis y tumorigénesis en animales. 16

Uno de los blancos principales de la proteína *E6* es el gen supresor de tumor *p53*. En las primeras etapas de la infección por VPH de alto riesgo, la *E7* induce un aumento significativo en la proliferación celular como resultado de su interacción con la proteína retinoblastoma (pRB); esto provoca una sobreexpresión de la *p53*, lo que a su vez da lugar a la detención del ciclo celular y a la inducción de la apoptosis. Para revertir esta situación, la *E6* se une a la *p53* con la ayuda de la proteína E6AP e impide que *p53* induzca la detención del ciclo celular y la apoptosis. Mediante la unión con *E6*, *p53* es marcada para su degradación por medio del proteosoma.¹⁷

Otro blanco importante de la acción de la *E6* es la proteína BAK (de la familia BCL-2), que se encarga de inducir la apoptosis por medio de la activación de la vía intrínseca. La E6 se une directamente a la BAK e induce su degradación. Se ha determinado que la capacidad de unión a esta proteína está conservada entre las proteínas *E6* de virus de bajo y alto riesgo, lo que indica que la inactivación de la proteína BAK es un evento crucial para el ciclo replicativo del virus.¹⁸ Adicionalmente, se ha observado que la *E6* inhibe la apoptosis mediada por TNF mediante la reducción de

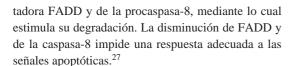
la expresión de BAK y el incremento de BCL-2, sin afectar los niveles de expresión de las caspasas 3 y 8.¹⁹

Al igual que para p53, las proteínas BAK y MYC son degradadas por E6 mediante la acción conjunta con E6AP, con lo que quedan marcadas por medio de ubiquitinación para su degradación por la vía del proteosoma. La disminución de BAK mediada por E6 y E6AP permite a las células infectadas ser resistentes a la radiación UV. Por otro lado, se ha visto que la E6 disminuye la estratificación epitelial e inhibe la apoptosis durante la diferenciación inducida por suero y calcio en queratinocitos de prepucio humano. Estos hechos se correlacionan con una elevada expresión de BCL-2 y una reducción en la expresión de BAX. 21

Utilizando fibroblastos humanos se ha demostrado que la presencia de E6 induce un incremento significativo de la actividad del promotor de survivina. La expresión de survivina es regulada negativamente por p53, ya que E6 regula negativamente a p53 y es probable que influya en la regulación de la transcripción de survivina, por lo que se postula que el gen de survivina podría ser relevante en la función antiapoptótica de E6.

Existe una relación entre la apoptosis dependiente de p53 y la vía extrínseca mediada por CD95; la expresión del receptor CD95 se incrementa en membrana celular en respuesta al tratamiento con agentes quimioterapéuticos y este incremento es dependiente de la acción de p53.23 En queratinocitos humanos inmortalizados con E6, los niveles de apoptosis disminuyen al ser tratados con un agonista de CD95, lo que indica que la proteína E6 regula la expresión de CD95 a través de la degradación de p53. En este sentido, al inhibir la actividad del proteosoma en las células que expresan E6 se genera de nueva cuenta una sensibilidad a la apoptosis mediada por CD95 o TRAIL.²⁴ Lo anterior resalta el papel fundamental que desempeña la proteína E6AP y la vía del proteosoma en la actividad de la oncoproteína E6. Adicionalmente, en carcinomas cervicales malignos positivos para VPH-16 que son insensibles a los ligandos de CD95 y TNF-alfa, se ha documentado la formación de un DISC no funcional. Esto sugiere que algunas proteínas virales podrían estar interactuando con receptores de muerte y de esta manera protegiendo a las células de la apoptosis. Estudios in vitro han demostrado que la E6 protege a las células de la muerte mediada por TNF mediante un mecanismo independiente de p53. La inhibición de esta vía puede deberse a que la E6 se une a una fracción C-terminal del receptor TNF-R1, bloqueando la transducción de la señal apoptótica.²⁵ Adicionalmente, se ha observado que E6 induce un incremento en la actividad de NF-kB, así como de genes blanco de este factor de transcripción, como el inhibidor de la apoptosis cIAP-2.²⁶

Otra característica de la *E6*, es que tiene la capacidad de unirse a los dominios DED de la proteína adap-



d lación de la a la

Al igual que la E6, la E7 es una oncoproteína importante por medio de la cual el VPH modula el ciclo celular y la supervivencia de la célula infectada. Uno de los mecanismos por medio de los cuales la E7 promueve el crecimiento celular y la proliferación es mediante la asociación con la proteína pRB.²⁸ En condiciones normales, la pRB forma un complejo con la histona deacetilasa (HDAC) y se une al factor de transcripción E2F en la fase G1 del ciclo celular. Esto evita que E2F induzca la activación de genes que son necesarios para la proliferación, hasta que la célula entra en la fase S. Sin embargo, cuando E7 se expresa en las células, se une a pRB y HDAC, liberando a E2F de la represión ejercida por pRB. Lo anterior resulta en la activación constitutiva de genes regulados por E2F. La inactivación de la capacidad de pRB para detener el ciclo celular es crítica para la transformación celular, el crecimiento celular incontrolado y la proliferación inducida por la infección viral. Adicionalmente, E7 es un potente inhibidor de la actividad de p21^{CIP1} y p27^{KIP1}, lo que evita el punto de control en la fase G1 del ciclo celular y permite la síntesis de ADN.²⁹ La estimulación de la progresión de G1 a la fase S permite al virus usar de manera eficiente la maquinaria celular de replicación del ADN para lograr la replicación del genoma viral. La E7 también interfiere con la desacetilación de histonas mediada por HDAC1 y HDAC2, lo que lleva a la activación de la transcripción.³⁰ Dado que se han descrito funciones antiapoptóticas para pRb, la degradación de esta proteína mediante la vía de ubiquitina mediada por E7 sugiere un papel proapoptótico para E7. Al respecto, se ha observado que E7 induce apoptosis en la retina de animales transgénicos que la expresan. Igualmente, fibroblastos de ratón en los cuales se indujo la expresión de E7 de VPH de alto y bajo riesgo cursan con apopto-

sis.³¹ De acuerdo con estas observaciones, la coexpresión de E7 y p21 en células U2OS indujo apoptosis. Asimismo, la sobreexpresión de E7 en queratinocitos humanos primarios causó muerte celular espontánea y sensibilizó a las células a la apoptosis mediada por TNF.³² Por otro lado, también existen reportes de la actividad antiapoptótica de E7. Un ejemplo de ello es un reciente estudio de Yuan et al., en el cual se sugiere que la E7 puede inhibir la apoptosis mediada por TNF en queratinocitos, mediante la regulación de la expresión de c-IAP2.³³ En otro estudio se muestra que la expresión de E7 en fibroblastos retrasa la apoptosis vía CD95 e impide la apoptosis mediada por TNF, utilizando un mecanismo que implica la inhibición de la activación de la caspasa-8.34 En este mismo contexto, se ha observado recientemente que E7 de VPH-16 interactúa con el factor proapoptótico Siva-1 para inhibir la apoptosis inducida por radiación UV en líneas celulares de queratinocitos.³⁵ Esta evidencia nos muestra que la E7 presenta la dualidad de inducir o inhibir la apoptosis, dependiendo del tipo celular y del tipo de VPH.

El VPH, al igual que muchos otros virus, ha desarrollado mecanismos sofisticados para evadir las defensas del huésped. Entre estas una muy importante es bloquear la apoptosis para evitar la destrucción de las células infectadas. Para ello, el VPH cuenta, dentro de su arsenal, con las oncoproteínas virales E5, E6 y E7. Estas proteínas atacan ambas vías apoptóticas, a la vez que estimulan vías de supervivencia. Todas estas acciones en conjunto le permiten al virus establecer una infección exitosa y en el caso de la integración del genoma viral al DNA del huésped (una consecuencia no deseada del ciclo de vida del VPH), la transformación celular y el inicio del cáncer.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado v enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

- 1. Krammer PH, Arnold R, Lavrik IN, Life and death in peripheral T cells. Nat Rev Immunol. 2007;7(7):532-42.
- 2. Kaufmann SH, Gores GJ. Apoptosis in cancer: cause and cure. Bioessays. 2000;22(11):1007-17.
- 3. Lavrik I, Krueger A, Schmitz I, Baumann S, Weyd H, Krammer PH, et al. The active caspase-8 heterotetramer is formed at the CD95 DISC. Cell Death Differ. 2003;10(1):144-5.
- 4. D'Amours D, Sallmann FR, Dixit VM, Poirier GG.

- Gain-of-function of poly(ADP-ribose) polymerase-1 upon cleavage by apoptotic proteases: implications for apoptosis. J Cell Sci. 2001;114(Pt 20):3771-8.
- Cory S, Huang DC, Adams JM. The Bcl-2 family: roles in cell survival and oncogenesis. Oncogene. 2003;22(53):8590-607.
- Kang MH, Reynolds CP. Bcl-2 inhibitors: targeting mitochondrial apoptotic pathways in cancer therapy. Clin Cancer Res. 2009:15:1126-32.
- 7. Gillison ML. Human papillomavirus-related diseases: oropharynx cancers and potential implications



- for adolescent HPV vaccination. J Adolesc Health. 2008;43(4 Suppl):S52-60.
- 8. Doorbar J. The papillomavirus life cycle. J Clin Virol. 2005;32 (Suppl 1):S7-15.
- 9. Stoppler MC, Straight SW, Tsao G, Schlegel R, Mc-Cance DJ. The E5 gene of HPV-16 enhances keratinocyte immortalization by full-length DNA. Virology. 1996;223(1):251-4.
- 10. Stoler MH, Rhodes CR, Whitbeck A, Wolinsky SM, Chow LT, Broker TR. Human papillomavirus type 16 and 18 gene expression in cervical neoplasias. Hum Pathol. 1992;23(2):117-28.
- 11. Oh JM, Kim SH, Cho EA, Song YS, Kim WH, Juhnn YS. Human papillomavirus type 16 E5 protein inhibits hydrogen-peroxide-induced apoptosis by stimulating ubiquitin-proteasome-mediated degradation of 2010:31:402-10.
- 12. Das H, Koizumi T, Sugimoto T, Chakraborty S, Ichimura T, Hasegawa K, et al. Quantitation of Fas and Fas ligand gene expression in human ovarian, cervical and endometrial carcinomas using real-time quanti- 27. Garnett TO, Filippova M, Duerksen-Hughes PJ. Actative RT-PCR. Br J Cancer. 2000;82(10):1682-8.
- 13. Kabsch K, Mossadegh N, Kohl A, Komposch G, Schenkel J, Alonso A, et al. The HPV-16 E5 protein inhibits TRAIL- and FasL-mediated apoptosis in human keratinocyte raft cultures. Intervirology. 2004;47(1):48-56.
- 14. Zhang B, Spandau DF, Roman A. E5 protein of human papillomavirus type 16 protects human foreskin keratinocytes from UV B-irradiation-induced apoptosis. J Virol. 2002;76(1):220-31.
- 15. Mantovani F, Banks L. The human papillomavirus E6 protein and its contribution to malignant progression. Oncogene. 2001;20(54):7874-87.
- 16. Garnett TO, Duerksen-Hughes PJ. Modulation of apoptosis by human papillomavirus (HPV) oncoproteins. Arch Virol. 2006;151(12):2321-35.
- 17. Bernard X, Robinson P, Nominé Y, Masson M, Charbonnier S, Ramirez-Ramos JR, et al. Proteasomal degradation of p53 by human papillomavirus E6 oncoprotein relies on the structural integrity of p53 core domain. PLoS One. 2011;6(10):e25981
- 18. Thomas M, Banks L. Human papillomavirus (HPV) E6 interactions with Bak are conserved amongst E6 rol. 1999;80 (Pt 6):1513-7.
- 19. Du J, Chen GG, Vlantis AC, Chan PK, Tsang RK, van Hasselt CA. Resistance to apoptosis of HPV 16-infected laryngeal cancer cells is associated with decreased Bak and increased Bcl-2 expression. Cancer Lett. 2004;205(1):81-8.
- 20. Gross-Mesilaty S, Reinstein E, Bercovich B, Tobias KE, Schwartz AL, Kahana C, et al. Basal and human papillomavirus E6 oncoprotein-induced degradation of Myc proteins by the ubiquitin pathway. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998:95(14):8058-63.
- 21. Alfandari J, Shnitman Magal S, Jackman A, Schlegel R, Gonen P, Sherman L. HPV16 E6 oncoprotein inhibits apoptosis induced during serum-calcium differentiation of foreskin human keratinocytes. Virology. 1999:257(2):383-96.
- 22. Borbely AA, Murvai M, Kónya J, Beck Z, Gergely L, Li F, et al. Effects of human papillomavirus type 16 on-

- coproteins on survivin gene expression. J Gen Virol. 2006;87(Pt 2):287-94.
- 23. Muller M. Wilder S. Bannasch D. Israeli D. Lehlbach K, Li-Weber M, et al. p53 activates the CD95 (APO-1/ Fas) gene in response to DNA damage by anticancer drugs. J Exp Med. 1998;188(11):2033-45.
- 24. Hougardy BM, Maduro JH, van der Zee AG, de Groot DJ, van den Heuvel FA, de Vries EG, et al. Proteasome inhibitor MG132 sensitizes HPV-positive human cervical cancer cells to rhTRAIL-induced apoptosis. Int J Cancer. 2006;118(8):1892-900.
- 25. Filippova M, Song H, Connolly JL, Dermody TS, Duerksen-Hughes PJ. The human papillomavirus 16 E6 protein binds to tumor necrosis factor (TNF) R1 and protects cells from TNF-induced apoptosis. J Biol Chem. 2002;277(24):21730-9.
- Bax in human cervical cancer cells. Carcinogenesis. 26. James MA, Lee JH, Klingelhutz AJ. Human papillomavirus type 16 E6 activates NF-kappaB, induces cIAP-2 expression, and protects against apoptosis in a PDZ binding motif-dependent manner. J Virol. 2006;80(11):5301-7.
 - celerated degradation of FADD and procaspase 8 in cells expressing human papilloma virus 16 E6 impairs TRAIL-mediated apoptosis. Cell Death Differ. 2006;13(11):1915-26.
 - 28. Dyson N, Howley PM, Munger K, Harlow E. The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. Science. 1989;243(4893):934-7.
 - 29. Morozov A, Shiyanov P, Barr E, Leiden JM, Raychaudhuri P. Accumulation of human papillomavirus type 16 E7 protein bypasses G1 arrest induced by serum deprivation and by the cell cycle inhibitor p21. J Virol. 1997;71(5):3451-7.
 - 30. Brehm A, Nielsen SJ, Miska EA, McCance DJ, Reid JL, Bannister AJ, et al. The E7 oncoprotein associates with Mi2 and histone deacetylase activity to promote cell growth. EMBO J. 1999;18(9):2449-58.
 - 31. Alunni-Fabbroni M, Littlewood T, Deleu L, Caldeira S, Giarre M, Dell' Orco M, et al. Induction of S phase and apoptosis by the human papillomavirus type 16 E7 protein are separable events in immortalized rodent fibroblasts. Oncogene. 2000:19(19):2277-85.
- proteins from high and low risk HPV types. J Gen Vi- 32. Stoppler H, Stoppler MC, Johnson E, Simbulan-Rosenthal CM, Smulson ME, Iyer S, et al. The E7 protein of human papillomavirus type 16 sensitizes primary human keratinocytes to apoptosis. Oncogene. 1998;17(10):1207-14.
 - 33. Yuan H, Fu F, Zhuo J, Wang W, Nishitani J, An DS, et al. Human papillomavirus type 16 E6 and E7 oncoproteins upregulate c-IAP2 gene expression and confer resistance to apoptosis. Oncogene. 2005;24(32):5069-78.
 - 34. Thompson DA, Zacny V, Belinsky GS, Classon M, Jones DL, Schlegel R, et al. The HPV E7 oncoprotein inhibits tumor necrosis factor alpha-mediated apoptosis in normal human fibroblasts. Oncogene. 2001;20(28):3629-40.
 - 35. Severino A, Abbruzzese C, Manente L, Valderas AA, Mattarocci S. Federico A. et al. Human papillomavirus-16 E7 interacts with Siva-1 and modulates apoptosis in HaCaT human immortalized keratinocytes. J Cell Physiol. 2007;212(1):118-25.

Respuesta inmune en cáncer cervicouterino. Estrategias para el desarrollo de vacunas terapéuticas

María de Lourdes Mora-García, a Alberto Monroy-García b

Immune response in cervical cancer. Strategies for the development of therapeutic vaccines

High-risk human papillomaviruses (HR-HPV), as HPV-16, evade immune recognition through the inactivation of cells of the innate immune response. HPV-16 E6 and E7 genes down-regulate type I interferon response. They do not produce viremia or cell death; therefore, they do not cause inflammation or damage signal that alerts the immune system. Virus-like particles (VLPs), consisting of structural proteins (L1 and L2) of the main HR-HPV types that infect the genitourinary tract, are the most effective prophylactic vaccines against HR-HPV infection. While for the high grade neoplastic lesions, therapeutic vaccines based on viral vectors, peptides, DNA or complete HR-HPV E6 and E7 proteins as antigens, have had limited effectiveness. Chimeric virus-like particles (cVLPs) that carry immunogenic peptides derived from E6 and E7 viral proteins, capable to induce activation of specific cytotoxic T lymphocytes, emerge as an important alternative to provide prophylactic and therapeutic activity against HR-HPV infection and cervical cancer.

Palab a cla e

Cervical cancer Human papillomavirus Immune response antigens Vaccines

Recibido: 10/03/2015

Cáncer cérvico-uterino Virus de papiloma humano Antígenos de respuesta inmune Vacunas

Comunicación con: María de Lourdes Mora-García Correo electrónico: mogl@servidor.unam.mx

a infección por virus de papiloma humano

(VPH) en genitales es una de las enfermedades

✓ de transmisión sexual que más comúnmente se

presenta en la población mundial. En 2008, se estimó

que 610 000 (4.8 %) de los 12.7 millones de casos

de cáncer reportados en el mundo fueron atribuibles

a la infección por VPH, de los cuales 530 000 casos

correspondieron a cáncer cervicouterino (CaCU) y

la cantidad restante a cáncer de pene, vulva, vagina

y orofaringe. 1 El CaCU ocupa el tercer lugar en inci-

dencia y el cuarto lugar en mortalidad por cáncer en mujeres en el mundo (más de 270 000 muertes al año). Es el cáncer más frecuente en países en vías de desarrollo, donde ocurre el 85 % de los casos (en México el CaCU ocupa el segundo lugar de incidencia y de mortalidad por cáncer), lo que representa un problema de salud pública en estos países debido a la enorme carga

económica relacionada con los costos en el cuidado de

la salud. La presencia de VPH en prácticamente todos

(99.7 %) los carcinomas del cérvix uterino ha suge-

rido que ese virus es un factor necesario para el desa-

rrollo de esta neoplasia.² En las últimas dos décadas,

el estudio de la respuesta inmune hacia las proteínas

estructurales y no estructurales de estos virus ha dado

la pauta para el desarrollo de vacunas profilácticas y

terapéuticas para prevenir y evitar el desarrollo de cán-

Los VPH son una familia de más de 100 diferentes geno-

tipos virales constituidos por una doble cadena de ADN.

Alrededor de 40 tipos de VPH pueden infectar el tracto

genitourinario y, con base en el espectro de lesiones que

producen, se dividen en VPH de bajo riesgo (VPH-BR)

y VPH de alto riesgo (VPH-AR).3 El VPH-6 y el VPH-

11, que pertenecen a los VPH-BR, producen más del

90 % de verrugas genitales y papilomas respiratorios;

además, se encuentran en un amplio número de lesio-

nes de bajo grado: lesiones intraepiteliales cervicales, de

aLaboratorio de Inmunobiología, Unidad de Investigación en Dife-

renciación Celular y Cáncer, Unidad Multidisciplinaria de Inves-

tigación Experimental Zaragoza (UMIEZ), Facultad de Estudios

Superiores Zaragoza, Universidad Nacional Autónoma de México

bLaboratorio de Inmunología y Cáncer, Unidad de Investigación

Médica en Enfermedades Oncológicas, Hospital de Oncología,

Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro

cer asociado a la infección por VPH.

VPH c nce ce ic e in

Aceptado: 15/05/2015

Distrito Federal, México



AR), como el VPH-16, evaden el reconocimiento

Los virus de papiloma humano de alto riesgo (VPH- vacunas profilácticas más eficaces contra la infección Resumen por VPH-AR. Mientras que para lesiones neoplásicas inmune a través de la inactivación de células de la res- de alto grado. las vacunas terapéuticas basadas en puesta inmune innata. Los genes E6 y E7 del VPH-16 vectores virales, péptidos, ADN o proteínas totales E6 desregulan la respuesta al interferón tipo I. Además, y E7 de VPH-AR, han tenido una efectividad limitada. no producen viremia ni muerte celular; por lo tanto, no Las partículas quiméricas tipo virales (cVLP), que acaproducen inflamación o señal de daño que alerte al rrean péptidos de las proteínas virales E6 y E7, y que sistema inmunológico. Las partículas tipo virales (VLP, inducen la activación de linfocitos T citotóxicos espedel inglés virus-like particles), constituidas por proteí- cíficos, surgen como una alternativa importante para nas estructurales (L1 y L2) de los principales tipos de proveer actividad profiláctica y terapéutica contra la VPH-AR que infectan el tracto genitourinario, son las infección por VPH-AR y el cáncer cervicouterino.

ano (AIN), pene (PIN), vagina (VAIN) y vulva (VIN); mientras que el grupo de VPH-AR, que incluye los tipos VPH-16, -18, -31, -33, -45, -52 y -58, entre otros, se asocia con el desarrollo de cánceres anogenitales e incluye cáncer cervicouterino, vaginal, de cabeza y cuello, de pene y anal. En el caso particular del CaCU, más del 99 % de los tumores presentan infección por VPH-AR y el VPH-16 se encuentra en cerca del 50 % de los casos.²

El genoma de los VPH contiene marcos de lectura abierta que pueden dar lugar a ocho diferentes proteínas: seis proteínas de transcripción temprana (E1, E2, E4, E5, E6 y E7) y dos proteínas de transcripción tardía (L1 y L2). Las proteínas E1 y E2 de transcripción temprana regulan la replicación del ADN y el ARN viral; mientras que las proteínas E4, E5, E6 y E7 intervienen en el control del ciclo celular, así como en la transformación celular. Las proteínas L1 y L2 se asocian en una proporción de 30:1 para constituir la estructura de la cubierta viral (cápside) que envuelve al ADN circular de doble cadena, constituyendo así las partículas virales infecciosas (viriones).⁵ La estructura completa del virión es icosahédrica, con un diámetro de 50-60 nm y contiene un total de 72 subunidades de la proteína L1 (60 hexaméricas y 12 pentaméricas); mientras que la proteína L2 es una proteína interna que ayuda a la estabilidad de la partícula. Los VPH tienen como blanco de infección las células de los epitelios y las mucosas, en donde llevan a cabo su replicación. Las partículas infecciosas entran a las células basales o germinales del epitelio estratificado a través de una lesión o microtrauma. Se ha propuesto a la integrina alfa-6/beta-4 como receptor de membrana para unir al virus y a los proteoglicanos de sulfato de heparina presentes en la membrana plasmática, para permitir la entrada del virus a las células germinales.⁶ Dentro de las células, el genoma viral se mantiene en estado episomal (ADN completo) en bajo número de copias (de 10 a 200 copias); inicialmente se expresan las proteínas E1 y E2 para facilitar la segregación correcta de los genomas durante la división celular. La infección

inicial es seguida por una fase proliferativa que conduce al incremento del número de células basales que contienen el genoma viral (figura 1), lo que puede requerir la expresión de las proteínas E6 y E7, las cuales estimulan el progreso de la fase de ciclo celular G1 a S. Para que se produzcan viriones infecciosos, los virus de papiloma deben amplificar su genoma y empaquetarlo en la partícula protéica.6 Esto ocurre en las capas superiores del epitelio, en el estrato espinoso, donde aumenta la actividad transcripcional de proteínas involucradas en la replicación del ADN viral, como E1, E2, E4 y E5, y las constituyentes de la cápside, L1 y L2. El ensamble de las partículas virales ocurre en el estrato granuloso del epitelio y eventualmente las células infectadas se descaman de la capa superior de este. El proceso infeccioso y la amplificación del ADN viral pueden ocurrir entre seis y doce semanas, mientras que el desarrollo de lesiones malignas en dos o más años (figura 1).6

Re e a in ne al VPH

La defensa del hospedero ante una infección viral resulta de la colaboración entre la inmunidad innata (fagocitos, proteínas solubles y barreras epiteliales) y la inmunidad adaptativa (anticuerpos, células cooperadoras y citotóxicas). El sistema inmune innato a través de macrófagos, células de Langerhans y células dendríticas detecta las partículas virales y actúa como primera línea de defensa, eliminando la mayoría de las intrusiones; no tiene memoria específica, pero es responsable de activar la inmunidad adaptativa, la cual por medio de mecanismos efectores humorales y celulares exquisitamente específicos hacia los antígenos foráneos puede generar células de memoria de larga vida. En el caso particular de la infección por VPH, este patógeno ha desarrollado mecanismos de evasión de la respuesta inmune del huésped (figura 1). El ciclo infeccioso del virus ocurre por sí mismo (es un meca-

S207

S206 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015;53 Supl 2:S206-11



6-12 Ciclo Infeccioso semanas Ensamblaje y liberación de viriones Las proteínas L1. L2 Y E4 son producidas Amplificación del genoma viral, más de 1000 copias por célula. Las proteínas E1, E2, E5, E6, Y E7 son producidas Amplificación del ADN viral en células que no se dividen Los VPH infectan queratinocitos de la capa basal, 10 copias por célula. Las proteínas E2, E5, E6 y E7 son producidas. El virus se replica junto con la célula

Evasión de la respuesta inmune innata por VPH-AR

La infección por VPH-AR disminuye los sensores de la respuesta inmune innata, y las proteínas E6 Y E7 inhiben la respuesta a interferones tipo 1

Las células de Langerhans (CL) o células dendríticas (CD) estromales no son activas, no hay migración, procesamiento ni presentación antigénica

Los queratinocitos infectados no liberan citocinas proinflamatorias

Bajo niveles de proteína, no hay viremia, no hay muerte celular ni inflamación.

ig a 1 Ciclo infeccioso y mecanismos de evasión de la respuesta inmune innata durante la infección por VPH-AR7

nismo de evasión del sistema inmune), debido a que el VPH es un patógeno exclusivamente intraepitelial; no se presenta una fase de transmisión sanguínea o viremia en el ciclo de vida, y solo cantidades mínimas de virus están expuestas a las defensas inmunes.⁷ Además, no hay citolisis o muerte citopática como consecuencia de la replicación del virus; por lo tanto, no hay inflamación y durante la mayor parte del ciclo de infección por VPH, parece haber poca o ninguna liberación de citocinas proinflamatorias importantes para la activación y la migración de las células presentadoras de antígeno (CPA) en el microambiente local.⁷ Por ejemplo, se sabe que los interferones de tipo I, principalmente IFN-alfa e IFN-beta, tienen actividad antiviral, antiproliferativa y antiangiogénica, además de participar en la activación de la respuesta adaptativa mediante la inmunidad innata. 8 Los VPH-AR tienen mecanismos que inhiben la síntesis de interferón y las vías de señalización intracelular; por ejemplo, las proteínas E6 y E7 del VPH-16 pueden interactuar directamente con los componentes de las vías de señalización del interferón, lo cual favorece la evasión de la respuesta inmune (figura 1).⁹

A pesar de los mejores esfuerzos del virus para evadir las defensas del huésped, por lo menos entre 80 y 90 % de las infecciones genitales por VPH se resuelven con el devenir del tiempo. Las verrugas anogenitales y las neoplasias intraepiteliales de bajo grado (NIC-1) se revierten gracias a la respuesta inmune mediada por células, que está dirigida contra proteínas virales de transcripción temprana, especialmente contra las proteínas E2 y

E6.^{11,12} Este proceso está acompañado por una infiltración masiva de las células mononucleares (CD4+, CD8+, CD56 y macrófagos) en la lesión y la expresión de las citocinas Th1.¹³ En un estudio histológico prospectivo de 12 meses en lesiones de NIC-1, la regresión observada durante ese periodo de estudio se correlacionó fuertemente con la presencia de células citotóxicas (granzima B+ CD8+ y granzima B+ CD56+) y linfocitos T CD8+, que expresan la integrina alfa-4/beta-7 en las lesiones cervicales coilocíticas y en las lesiones NIC-1, pero están ausentes o presentes en números reducidos en lesiones NIC de alto grado (NIC-2/3).¹³ Sin embargo, a pesar de esta intensa respuesta local, las respuestas sistémicas de células T antígeno-específicas son débiles y a menudo transitorias. La respuesta inmune celular contra el VPH es seguida de cerca por la seroconversión y la producción de anticuerpos, específicamente hacia la proteína L1 de la cápside viral. 14 Los títulos de anticuerpos que siguen a la infección natural por VPH son bajos, y se ha encontrado que para los virus de papiloma mejor estudiados (VPH-6, -11, -16 y -18) los tiempos promedio de seroconversión exceden los seis meses; parece que entre un 30 y un 50 % de individuos con evidencia de infección genital persistente por VPH nunca adquieren anticuerpos, lo cual puede asociarse a un estado de progresión de la enfermedad. 15 En el CaCU, la seropositividad para los VPH-AR está generalmente reportada entre 30 y 50 % de las pacientes. 16 Por otra parte, respuestas inmunes humorales en contra de las proteínas E6 y E7 son consideradas como un marcador de progresión tumoral.¹⁷ Esto se debe a que la integración de los oncogenes E6 y E7 del VPH-AR en la célula huésped causa inestabilidad genómica, lo que puede conducir a la progresión maligna.¹⁷ En el epitelio infectado y en el endotelio microvascular subyacente, la expresión de las principales citocinas, moléculas de adhesión, quimiocinas y receptores de quimiocinas se encuentra desregulada. Por lo tanto, incluso si se han generado linfocitos T citotóxicos específicos contra el VPH, su penetración en el epitelio es pobre y las células T reguladoras dominan cada vez más las lesiones y suprimen la respuesta efectora asesina.¹⁸

Vac na c n a la infección VPH

En 1991 el grupo de investigación de Zhou y Frazer¹⁹ logró expresar por primera vez la proteína L1

(proteína principal de la cápside de VPH) en células eucariotes y con ello los investigadores demostraron que estas proteínas podían autoensamblarse en partículas similares a virus (VLP, del inglés virus-like particles), lo que marcó la base para el desarrollo de vacunas efectivas de primera generación para prevenir la infección por VPH. De hecho, las vacunas profilácticas comerciales que incluyen VLP de los tipos VPH-16 y -18 (Glaxo SK) y VPH-6, -11, -16 y -18 (Gardasil, Merck Co) generan altos títulos de anticuerpos neutralizantes con especificidad hacia la proteína L1 (entre 100 y 1000 veces más que los encontrados en infecciones naturales) y una memoria robusta inmune.²⁰

Los ensayos clínicos actuales han demostrado que estas vacunas proporcionan protección sostenida contra neoplasias intraepiteliales de grado I en el cuello uterino (NIC-1), en vulva (VIN) y vagina (VAIN), así

Tipo de vacuna	Composición	Fase	Pacientes	Respuesta inmune	Respuesta clínica de pacientes	
Péptidos*	VPH-16 E7 (86-93)	l	12 CaCU, CaVa	CD8+ para E7		
	VPH-16 E7 (12-20), E7 (86-93)	1-11	19 CaCU	NO CD8+ para E7	22 % RP 6 % RC	
	VPH-16 E7 (12-20), E7 (86-93)	l	18 CaVu	CD8+ para E7 10 pac.	0 /0 IXO	
Proteínas	VPH-16 E7+HSP-65/BCG*	II	22 HSIL	ND	20 % RP 11.6 % RC	
	VPH-16 L2+E6+E7 TA-CIN†	l	40 Voluntarias	CD8+ para E6 y E7		
	VPH-16 L2+E6+E7 TA-CIN+TA-VPH†	II	29	-		
	VPH-16 E6+E7 + ISCOMATRIX †	I	8 NIC-I 10NIC-II 13 NIC-III	CD8+ 18 pac.		
	VPH-16 E7 +PD-E7 INFL [†]	1/11	5 NIC-III, 2 NIC-II	CD4+/CD8+ para E7		
041	CD+ VPH-16/-18 E7 Proteína	I	15 CaCU IV	CD8+ 4 pac., Ac. 8 pac.	NO	
Células dendríticas*	CD+ VPH-16/-18 E7 Proteína+ IL-2	I	4 CaCU (VPH-16/18+)	CD4+ 2 pac., CD8+ 4 pac.		
DNA -	ZYC101a+ DNA-Pep VPH-16 E7	I	12 displasia anal	CD8+ 10 pac.	2 % RP 27 % RC	
	ZYC101*,†	I	15 NIC-II/III	CD8+ 11pac.		
	ZYC101a+DNA Pep VPH-16/18 E6 Y E7 HLA-A2 [†]	II	127 NIC-II/III	CD8+ 80 pac.		
Vectores virales	TA-VPH VPH-16/18 E6/E7 [‡]	I	8 CaCU I-IIIB	Ac. 3 pac., CD8+ 8 pac.	20 % RP 30 % RC	
	TA-VPH‡	l	29 CaCU I-IIB	Ac. 8 pac., CD8+ 4 pac.		
	TA-VPH‡	II	12 VIN	Ac. 10 pac., CD4+ 6 pac.		
	TA-VPH [‡]	II	18 VIN	CD8+ 8, Ac. 1 pac.		
	MVA-E2	1-11	36 NIC-II/III	Ac., CD4+, CD8+		
	MVA-E2 §	II	34 NIC-I, II, III	Ac., CD4+, CD8+		
VLP L1-E7	L1 VLP-E7	1-11	39 NIC-II/III	Ac. IgG 39 pac.	39 % RP NICII/III > NICI 56 % I-VPH > Norm	

VPH = virus de papiloma humano; IL-2 = interleucina-2; HSIL = lesión intraepitelial de alto grado; NIC = neoplasia intraepitelial cervical; VIN = neoplasia intraepitelial vulvar/vaginal; Pac. = pacientes; CaCU = cáncer cervicouterino; CaVu = cáncer de vulva = CaVa = cáncer de vagina; Ac. = anticuerpos; Pep. = péptidos; RP = remisión parcial; RC = remisión completa
*Por vía subcutánea; † vía intramuscular; ‡por escarificación dermal; § vía intrauterina

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015;53 Supl 2:S206-11 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015;53 Supl 2:S206-11 S209

como contra lesiones de condilomas atribuibles a varios tipos de VPH (-6, -11, -16 y -18) en más de 90 % de los casos, y una importante reducción en la incidencia de estas enfermedades. Por otro lado, aunque la capacidad inmunogénica de las VLP de primera generación es generalmente de tipo específica, actualmente se están generando vacunas profilácticas de segunda generación que incluyen en su composición secuencias de la proteína estructural L2, las cuales son conservadas entre los diferentes genotipos de VPH, lo que dará lugar a la generación con mayor efectividad de vacunas profilácticas polivalentes.²¹ Sin embargo, la eficacia de las vacunas profilácticas frente a lesiones con la presencia real de ADN de VPH-16 o de VPH-18 es pobre.²² Por lo tanto, se convierte en una prioridad el desarrollo de vacunas terapéuticas, destinadas a inducir una respuesta inmune celular, particularmente contra las oncoproteínas E6 y E7, ya que estas se expresan predominantemente en las células malignas y además son importantes para mantener su estado transformado. En consecuencia, en los últimos años se han generado vacunas terapéuticas que incluyen las proteínas E6 y E7 como antígenos de manera total o en péptidos, ya sea asociadas a vectores virales recombinantes y células dendríticas activadas, o que contienen ácidos nucleicos codificantes para estas proteínas (cuadro I).²³

Las evaluaciones de estas vacunas en personas sanas o pacientes con CaCU, NIC, VIN, VAIN o lesiones perianales, así como en personas afectadas por verrugas genitales o papilomas laríngeos, han mostrado seguridad, viabilidad, tolerabilidad e inmunogenicidad.²³ Sin embargo, a pesar de los datos preclínicos optimistas, la evidencia de beneficio terapéutico de respuestas inducidas por linfocitos T en los seres humanos ha sido limitada, probablemente debido a que los primeros ensayos clínicos se realizaron con pacientes en la fase final de la enfermedad, que estaban inmunocomprometidos, tanto por la enfermedad como por el tratamiento previo. Por otro lado, existen resultados prometedores en casos con lesiones intraepiteliales menos avanzadas (CIN, VIN, VAIN); sin embargo, ninguno de los estudios fue diseñado para mostrar una diferencia estadística importante entre los grupos vacunados y el placebo, además de una pobre correlación entre la respuesta clínica y la respuesta inmune en los pacientes cuando se analizaron los linfocitos T de sangre periférica o citocinas.²⁴

Recientemente se ha reportado una estrategia basada en la construcción de VLP quiméricas (cVLPs) que fusiona las proteínas estructurales L1 y L2 con secuencias antigénicas de las proteínas E6 y E7, con lo que se logra una partícula más completa en cuanto a equivalencia antigénica con los viriones.²⁵ En un primer estudio clínico, se aplicaron cVLP para el tratamiento de pacientes infectadas con VPH-16 que presentaban NIC2/3 de

alto grado.²⁶ El tratamiento consistió en 2 dosis parenterales de 75 o 250 µg, en pacientes voluntarias a las que se les evaluó la reducción del tamaño de sus lesiones, en el grado de NIC y la pérdida de DNA viral. La vacunación resultó en un aumento en la concentración de anticuerpos contra L1 de hasta 100 veces más que los títulos normales del grupo placebo. También se observó estimulación de respuesta inmune celular contra las dos proteínas.²⁶ Este tratamiento resultó seguro y por tanto marcó la pauta para la generación de otras estrategias en cuanto al diseño y desarrollo de cVLP.

Siguiendo esta estrategia, nuestro grupo de investigación ha generado cVLP empleando plantas como biofábricas productoras de proteínas antigénicas.²⁷ Las cVLP generadas están constituidas por la proteína estructural L1 y péptidos inmunogénicos de las proteínas E6 y E7 de VPH-16 con capacidad de estimular linfocitos T citotóxicos.²⁸ Ratones inmunizados con estas partículas produjeron anticuerpos IgG, los cuales fueron persistentes por más de un año y capaces de reconocer específicamente partículas constituidas de la proteína L1 de VPH-16 y con fuerte actividad neutralizante.²⁹ La inmunización con estas cVLP evitó el crecimiento tumoral en ratones previamente inmunizados e inhibió entre 50 y 70 % el crecimiento tumoral cuando los ratones fueron inmunizados de manera simultánea o después del reto tumoral.²⁹ Estos resultados permiten sugerir que las cVLP generadas en plantas pueden ser una opción viable para producir vacunas con potencial profiláctico y terapéutico para el tratamiento de infecciones y lesiones producidas por VPH-AR. En consecuencia, las propiedades profilácticas y terapéuticas de las cVLP abren una importante perspectiva para su amplio uso en la clínica, por lo que consideramos que este tipo de estrategias puede ser de gran utilidad para contrarrestar el desarrollo de neoplasias producidas por VPH-AR y, sobre todo, para poder tener acceso en países de bajos recursos, donde la infección por este tipo de virus de papiloma repercute fuertemente como un problema de salud pública.

g adeci ien

Los autores agradecen el financiamiento para investigación otorgado por CONACyT (proyectos 83732, 82827 y 84071) y por el FIS/IMSS (protocolos No. 60, 617 y 876).

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no ha sido reportado alguno que esté relacionado con este artículo.



- Forman D, de Martel C, Lacey Ch J, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni, et al. Global Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases. Vaccine. 2012;30S:F12-F23.
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol. 1999:189:12-9.
- Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. N Engl J Med. 2003;348(6):518-27.
- Laimins LA. Regulation of transcription and replication by human papillomaviruses. En: McCance DJ, editor. Human Tumor Viruses. Washington, USA: American Society for Microbiology; 1998. p. 201-222.
- Chen XS, Garcea RL, Goldberg I, Casini G, Harrison SC. Structure of small virus-like particles assembled from the L1 protein of human papillomavirus 16. Mol Cell. 2000;5(3):557-67.
- Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, et al. The Biology and Life-Cycle of Human Papillomaviruses. Vaccine. 2012;30S:F55-F70.
- Stanley MA. Epithelial Cell Responses to Infection with Human Papillomavirus. Clin Microbiol Rev. 2012;25(2):215-22.
- Kanodia S, Fahey LM, Kast WM. Mechanisms used by human papillomaviruses to escape the host immune response. Curr Cancer Drug Targets. 2007;7:79-89.
- Park JS, Kim EJ, Kwon HJ, Hwang ES, Namkoong SE, Um SJ. Inactivation of interferon regulatory factor-1 tumor suppressor protein by HPV E7 oncoprotein. Implication for the E7-mediated immune evasion mechanism in cervical carcinogenesis. J Biol Chem. 2000:275(10):6764-9.
- Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, Albero G, Giuliano AR, Goodman MT, et al. Updating the Natural History of Human Papillomavirus and Anogenital Cancers. Vaccine. 2012;30S:F24-F33.
- De Jong A, van der Burg SH, Kwappenberg KM, van der Hulst JM, Franken KL, Geluk A, et al. Frequent detection of human papillomavirus 16 E2-specific T-helper immunity in healthy subjects. Cancer Res. 2002:62:472-9.
- Welters MJ, de Jong A, van den Eeden SJ, van der Hulst JM, Kwappenberg KM, Hassane S, et al. Frequent display of human papillomavirus type 16 E6specific memory T-helper cells in the healthy population as witness of previous viral encounter. Cancer Res. 2003;63(3):636-41.
- Woo Y, Sterling J, Damay I, Coleman N, Crawford R, van der Burg SH, et al. Characterising the local immune responses in cervical intraepithelial neoplasia: a cross-sectional and longitudinal analysis. BJOG. 2008;115:1616-22.
- Carter JJ, Koutsky LA, Hughes JP, Lee SK, Kuypers J, Kiviat N, Galloway DA. Comparison of human

- papillomavirus types 16,18, and 6 capsid antibody responses following incident infection. J Infect Dis. 2000:181:1911-9.
- Carter JJ, Madeleine MM, Shera K, Schwartz SM, Cushing-Haugen KL, Wipf GC, et al. Human papillomavirus 16 and 18 L1 serology compared across anogenital cancer sites. Cancer Res. 2001;61:1934-40.
- Ochmus-Kudielka I, Schneider A, Braun R, Kimmig R, Koldovsky U, Schneweis KE, et al. Antibodies against the human papillomavirus type 16 early proteins in human sera: correlation of anti-E7 reactivity with cervical cancer. J Natl Cancer Inst. 1989;81:1698-704.
- Moody CA, Laimins LA. Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. Nat Rev Cancer. 2010;10:550-60.
- Kobayashi A, Weinberg V, Darragh T, Smith-McCune K. Evolving immunosuppressive microenvironment during human cervical carcinogenesis. Mucosal Immunol. 2008;1:412-20.
- Zhou J, Sun XY, Stenzel DJ, Frazer IH. Expression of vaccinia recombinant HPV 16 L1 and L2 ORF proteins in epithelial cells is sufficient for assembly of HPV virion-like particles. Virology. 1991;185(1):251-7.
- Schiller JT, Castellsagué X, Garland SM. A Review of Clinical Trials of Human Papillomavirus Prophylactic Vaccines. Vaccine. 2012;30S:F123-F138.
- Jagu S, Kwak K, Karanam B, Huh WK, Damotharan V, Chivukula SV, et al. Optimization of multimeric human papillomavirus L2 vaccines. PLoS One. 2013;8(1):1-8.
- Stanley M, Pinto LA, Trimble C. Human Papillomavirus Vaccines Immune Responses. Vaccine. 2012;30S:F83-F87.
- Cid-Arregui A. Therapeutic vaccines against human papillomavirus and cervical cancer. Open Virol. 2009;3:67-83.
- 24. Gissmann L, Nieto K. The Therapeutic Vaccine: Is it Feasible? Arch Med Res. 2009;40:493-8.
- mechanism in cervical carcinogenesis. J Biol Chem.
 2000;275(10):6764-9.

 Ma B, Maraj B, Tran NP, Knoff J, Chen A, Alvarez RD, et al. Emerging human papillomavirus vaccines.

 Expert Opin Emerg Drugs. 2012;17(4):469-92.
 - 26. Kaufmann AM, Nieland JD, Jochmus I, Baur S, Friese K, Gabelsberger J, et al. Vaccination trial with HPV16 L1E7 chimeric virus-like particles in women suffering from high grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN 2/3). Int J Cancer. 2007;121:2794-800.
 - Gómez Lim MA. Transgenic plants in therapeutically valuable protein production. Transgenic Plant J. 2007;1:256-66.
 - 28. Paz de la Rosa G, Monroy-García A, Mora-García MD, Reynaga-Peña CG, Hernandez-Montes J, Weiss-Steider B, et al. An HPV 16 L1-based chimeric human papilloma virus-like particles containing a string of epitopes produced in plants is able to elicit humoral and cytotoxic T-cell activity in mice. Virol J. 2009;6:2.
 - 29. Monroy-García A, Gómez-Lim MA, Weiss-Steider B, Hernández-Montes J, Huerta-Yepez S, Rangel-Santiago JF, et al. Immunization with an HPV-16 L1 based chimeric virus-like particle containing HPV-16 E6 and E7 epitopes elicits long-lasting prophylactic and therapeutic efficacy in an HPV-16 tumor mice model. Arch Virol. 2014;59:291:305.

Alteraciones epigenéticas en la progresión del cáncer cervicouterino

Magdalena Ríos-Romero, a Ana Guadalupe Soto-Valladares, a Patricia Piña-Sáncheza

Epigenetic alterations in cervical cancer progression

Despite the use of the screening test, such as Papanicolaou, and the detection of human papillomavirus (HPV), cervical cancer remains as a public health problem in México and it is the second leading cause of death for malignant neoplasias among women. High-risk HPV infection is the main risk factor for the development of premalignant lesions and cervical cancer; however, HPV infection is not the only factor; there are various genetic and epigenetic alterations required for the development of neoplasias; some of them have been described and even in some cases they have been suggested as biomarkers for prognosis. However, in contrast with other cancer types, such as breast cancer, in cervical cancer the use of biomarkers has not been established for clinical applications. Unlike genetic alterations, epigenetic alterations are potentially reversible; in this sense, their characterization is important, since they have not only a potential use as biomarkers, but they also could represent new therapeutic targets for treatment of cervical cancer. This review describes some of the more common epigenetic alterations in cervical cancer and its potential use in routine clinical practice.

> Palab a cla e Cervical cancer Cáncer cervicouterino Epigenetics Epigenética

Biomarkerr Biomarcadores

Aceptado: 15/05/2015 Recibido: 22/10/2014

S212

C nce ce ic e in

El cáncer cervicouterino (CaCU) es la segunda causa de muerte por neoplasias malignas en mujeres en México, por lo cual continúa siendo un problema de salud pública. En 2011 el CaCU representó 10.4 % del total de muertes por neoplasias malignas en nuestro país. El CaCU es precedido de lesiones preneoplásicas conocidas como lesiones epiteliales escamosas de bajo grado (LEBG) y lesiones epiteliales escamosas de alto grado (LEAG), según la clasificación de Bethesda, o neoplasia intraepitelial grado I, II y III según la clasificación de Richard.² Su principal factor etiológico es la infección persistente de virus de papiloma humano (VPH) de alto potencial oncogénico.3 Sin embargo, la infección por sí sola no es suficiente para el desarrollo de CaCU, ya que muchas mujeres pueden estar infectadas con VPH y no desarrollar cáncer, por lo que otros cofactores participan en desarrollo de esta neoplasia. ⁴ El cáncer es considerado como un conjunto de enfermedades asociadas a diversas alteraciones genéticas. En el CaCU se han caracterizado un gran número de alteraciones genéticas, como las aberraciones cromosómicas, en las que destacan las ganancias en las regiones 3q21-q22, 5p15.2, y 5p13, así como pérdidas en las regiones cromosómicas 3p12, 3p14.2, 13q14, entre otras.^{5,6} Respecto a los perfiles globales de expresión, se han identificado genes de la vía Wnt.⁷

Sin embargo, el cáncer no es un producto exclusivo de alteraciones genéticas. Desde inicios de la década de los ochenta se reportaron alteraciones epigenéticas en el cáncer. Algunos eventos, como la hipermetilación de regiones promotoras, participan en la iniciación y la progresión de diversos tipos de cáncer, y se consideran un mecanismo clásico de inactivación de genes supresores de tumor.8 Actualmente se considera que las alteraciones en expresión y las mutaciones pueden derivar de alteraciones epigenéticas, cuyas consecuencias funcionales pueden ser equivalentes a las generadas por alteraciones genéticas.9

Alteraciones epigenéticas en el CaCU

La epigenética es el estudio de los cambios heredables en la expresión génica que no involucran alteraciones en la secuencia del DNA. Se conocen cuatro modificaciones epigenéticas que se encuentran intimamente

^aUnidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas, Laboratorio de Oncología Molecular, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Distrito Federal, México

Comunicación con: Patricia Piña-Sánchez Teléfono: (55) 2454 6476 Correo electrónico: 1307patricia@gmail.com

A pesar del empleo de los métodos de tamizaje como sugerido su uso como biomarcadores en la progre-

R Al índice

el Papanicolaou y la detección de virus del papiloma sión o predictivos de respuesta. A diferencia de lo que humano (VPH), el cáncer cervicouterino (CaCU) sigue sucede con otros tipos de cáncer, como el de mama. siendo un problema de salud pública en México, ya en el CaCU no se ha establecido el uso de marcadoque es la segunda causa de muerte por neoplasias res para su aplicación en la clínica. A diferencia de las malignas en mujeres. La infección por VPH de alto alteraciones genéticas, las alteraciones epigenéticas potencial oncogénico es el principal factor de riesgo son potencialmente reversibles y su caracterización no para el desarrollo de lesiones precursoras y CaCU; sin solo tiene potencial para el uso como biomarcadores, embargo, no es suficiente, dado que se requiere de sino como blancos de nuevas terapias. En esta revidiversas alteraciones genéticas y epigenéticas para el sión se describen algunas de las alteraciones epigedesarrollo de la neoplasia y un gran número de ellas néticas más características en el CaCU, con potencial han sido descritas, incluso en algunos casos se ha uso para la clínica.

relacionadas entre sí: la metilación del DNA, las modificaciones en histonas, la impronta génica y la regulación mediada por RNAs no codificantes (figura 1).¹⁰ Gran parte de la investigación en epigenética se enfoca en cambios en la estructura de la cromatina, como la metilación del DNA y las modificaciones en histonas.

e ilación del

La metilación del DNA es la principal modificación en genomas eucariontes. Consiste en la adición covalente de un grupo metilo (CH3) al carbono 5 de las citosinas en el contexto de dinucleótidos CpG, mediante DNA metil transferasas (DNMT). Las islas CpG (ICG) (regiones ricas en GpC asociadas a promotores de genes, de por lo menos 200 pb de longitud) participan en la regulación de la expresión. Se calcula que aproximadamente de 60 a 70 % de los genes humanos poseen ICG en sus regiones regulatorias. En condiciones normales, las ICG están protegidas de la metilación, lo cual está asociado con una configuración abierta de la cromatina, caracterizada por la presencia de histonas acetiladas.¹¹

La hipermetilación a nivel local está relacionada generalmente con el silenciamiento del gen asociado. El incremento en la metilación del DNA provoca un impedimento en la unión de factores de transcripción y por lo tanto la regulación negativa de la expresión del gen. La hipermetilación es un fenomeno clásico de inactivación de genes supresores de tumor (como Rb, VHL, CDKN2, BRCA, APC v GSTP1) que están asociados al desarrollo de cáncer. 12 En algunos tipos de cáncer, como el de mama y el de colon y recto, se ha sugerido que existe un "fenotipo metilador de ICG", en el que múltiples genes en las células malignas se encuentran frecuentemente metilados; esto, asociado a características clínicas particulares, podría servir como base para clasificar distintos subtipos tumorales. 13 Se ha observado que algunos de los genes que forman parte de este fenotipo constituyen

supresores de tumor clásicos, como p16, MLH1, APC y HIC1, entre otros. 14

Se han descrito un gran número de genes cuyo perfil de metilación es diferencial, al comparar epitelio sin alteraciones neoplásicas con lesiones precursoras o CaCU. Sin embargo, solo algunos son consistentemente metilados en diversos estudios: DAPK1, RASSF1. CDH1, CDKN2A, MGMT, RARB, APC, FHIT, MLH1, TIMP3, GSTP1, CADM1, CDH13, HIC1 y TERT; algunos de estos datos provienen de estudios globales de metilación que tenían por objetivo identificar nuevos marcadores asociados a CaCU. 15 La hipermetilación de SOX y WT1 en epitelios sin alteraciones neoplásicas se asocia al desarrollo de lesiones precursoras, 16 mientras que la hipermetilación de hTERT en lesiones precursoras se asocia con la progresión a CaCU.¹⁷ Se ha sugerido que la hipermetilación de genes como BRCA1 y RARbeta puede ser utilizada como marcador predictivo de mal pronóstico en CaCU, debido a la falla en la respuesta a tratamiento basado en radioterapia. ¹⁸ También se sugiere que DAPK y FAS son predictores de respuesta a radio y quimioterapia, ya que pacientes con una mala respuesta a terapia presentaron mayores índices de metilación que las pacientes con una buena respuesta.¹⁹

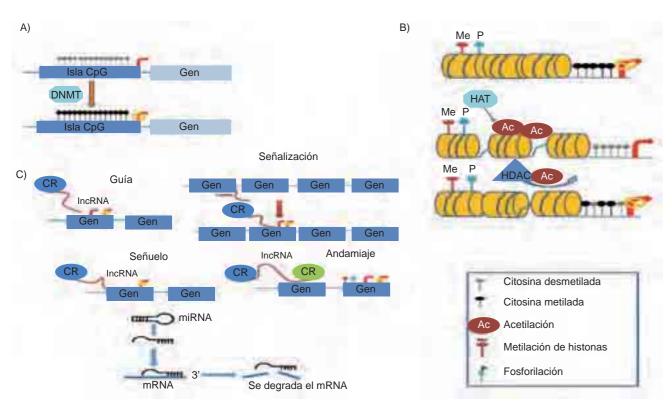
En el cáncer, el genoma se encuentra hipometilado a nivel global; se ha demostrado que la inactivación de DNMT3 genera inestabilidad cromosómica e inmortalización.²⁰ En este sentido, se ha asociado a la hipometilación global con la progresión de lesiones precursoras a CaCU.²¹ Sin embargo, a pesar de que la hipometilación fue la primera alteración epigenética descrita en el cáncer, esta no está tan extensivamente estudiada como el fenómeno de hipermetilación.

Códig de i na

Las histonas están organizadas en octámeros formados por tres tipos de histonas: H2A, H2B, y H3 y H4. Las

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015;53 Supl 2:S212-7





ig a 1 Los tres mecanismos principales de regulación epigenética. A) Mecanismo de silenciamiento de genes por metilación. Las enzimas de la familia DNMT metilan sitios CpG. Esta metilación está generalmente asociada a la represión transcripcional. En contraste, la desmetilación de estos sitios facilita la expresión génica. B) Mecanismo de apertura y cierre de la cromatina por acetilación y desacetilación de histonas. Las modificaciones de histonas provocan cambios en su interacción con el DNA, lo cual se asocia con la expresión o represión de genes. C) Los lcRNAs pequeños o largos regulan la expresión de RNAs codificantes por degradación o por interacción directa en el locus génico

histonas tienen una región amino-terminal rica en residuos de lisinas (K), que son susceptibles a modificaciones post-traduccionales, de las cuales la metilación y la acetilación son las más estudiadas. Estas modificaciones afectan la interacción DNA-histonas, lo cual conduce a cambios en la transcripción de genes, la reparación del DNA, la replicación del DNA y la organización de los cromosomas.8 El conjunto de modificaciones en las histonas constituye un código que indica si esa región de la cromatina debe activarse o inactivarse. Existen ejemplos bien caracterizados de marcas de histonas asociadas a la apertura o cierre de la cromatina, como la acetilación de la lisina 9 en la histona 4 (H4K9 ac), que se asocia a una transcripción activa de genes, y la trimetilación de la lisina 27 en la histona 3 (H3K27me3), que se asocia a una represión de la transcripción. El modelo del código de histonas propone que la combinación de estas marcas promueve un fenotipo de activación o silenciamiento y no las modificaciones individuales.²²

En lesiones precursoras, se describieron alteraciones en las formas fosforiladas y acetiladas de la histona H3 asociadas a la progresión de NIC I a NIC II y de NIC II a NIC III.²³ El gen *RARbeta2* se ha encontrado silenciado debido a la metilación de su promotor; sin embargo, se ha reportado su silenciamiento asociado a la desaceti-

lación de H3 y H4 y a la reducción de los niveles de H3me2K4 y a altos niveles de H3me2K9, independientemente de la hipermetilación de su promotor.²⁴ Variantes de histonas tales como H2AX son fosforiladas (Ser139) en respuesta a rompimientos de DNA de doble cadena; estudios *in vivo* han sugerido la presencia de *g-H2AX* como predictor de respuesta en el tratamiento de tumores con cisplatino y radioterapia; sin embargo, estos estudios están aún en fase de experimentación.²⁵

RNA no codificantes

Los RNA no codificantes (ncRNA) constituyen un gran grupo de RNA que no se traducen a proteínas. De acuerdo con su tamaño se divien en dos grandes grupos: los ncRNA pequeños de 20-200 nt, que están constituidos por los miRNA, siRNA, piRNA y están involucrados en la regulación de la estabilidad y eficiencia de la traducción de mRNA; y los ncRNA largos (lncRNA) de más de 200 nt, que tienen funciones como reguladores de la transcripción mediante el reclutamiento de complejos remodeladores de la cromatina.²⁶

Los miRNA son secuencias de RNA de 22 nt, cuya función es regular la expresión génica a nivel pos-

transcripcional, inhibiendo la traducción de proteínas, mediante su unión al extremo 3 UTR de RNAm. Un gran número de reportes se han publicado en cuanto a su biogénesis, procesamiento, anotación, función, así como en relación con su papel en enfermedades como el cáncer. La base de datos Mirbase (www.mirbase.org) reporta 1872 miRNA en humanos. Los perfiles de expresión de los miRNA en cáncer se proponen como huellas asociadas con el diagnóstico, estadio, progresión, pronóstico y respuesta a tratamiento.²⁷ En particular en el CaCU existe abundante información sobre alteraciones en la expresión de los miRNA. Por ejemplo Pereira et al.²⁸ identificaron que en las secuencias miR-143, miR-145, miR-99a, miR-26a, miR-203, miR-513, miR-29a y miR-199a está significativamente disminuida la expresión en lesiones precursoras y CaCU con respecto a las muestras normales; en contraste con miR-148a, miR-302b, miR-10a, miR-196a y miR-132, los cuales están sobreexpresados. Por otra parte, se ha determinado que la sobreexpresión de miR-375 y miR-224 está asociada a la resistencia adquirida a paclitaxel²⁹ y a pobre pronóstico, ³⁰ respectivamente, por lo que su validación es importante para su uso como potenciales marcadores de progresión y respuesta a terapia. En particular se ha evaluado la expresión de los miRNA en relación con la infección de VPH, en la que se sugiere la desregulación en la expresión del cluster miR-15/16, la familia miR-17-92, miR-21, miR-23b y miR-34a vía E6-p53; y del cluster miR-106b/93/25 vía E7-pRb.³¹

R Al índice

Al igual que los miRNA, los lncRNA han sido asociados a diversos tipos de cáncer, entre ellos, de colon, de vejiga, de mama, hepatocelular, el neuroblastoma, de próstata, la leucemia, de tiroides y recientemente al CaCU.³² Uno de los primeros estudios en los que se reportaron alteraciones en la expresión de lncRNA involucró al gen improntado H19; posteriormente, se identificaron aberraciones en el imprinting o deleciones en 58 % de los casos de CaCU, por lo que se sugería su participacion en la progresion tumoral.³³ En modelos celulares (CasKi), el LncRNA MALAT1 participa en eventos como la apoptosis, ya que su expresión se asocia con la regulación de caspasa 3, caspasa 8, Bax, y BclXL.³⁴ Landerer *et al.*³⁵ reportaron baja expresión de los lncRNA mitocondriales ASncmtRNAs-1 y ASncmtRNAs-2 y sugirieron su implicación en la transformación y progresión neoplásica. Después, se identificaron lncRNA diferencialmente expresados en lesiones precursoras, pero no están del todo caracterizados.³⁶

Biomarcadores y terapias epigenéticas en c nce

La detección de las alteraciones epigenéticas puede utilizarse para el diagnóstico, pronóstico y respuesta

a terapia en diversos tipos de cáncer. Se estima que el silenciamiento por metilación se encuentra 10 veces más representado que la inactivación por mutación génica.³⁷ En gliomas de bajo grado y en glioblastoma, la metilación de MGMT se utiliza como marcador de respuesta a temozolamida.³⁸

Aunque el uso de algunos biomarcadores epigenéticos en cáncer está bien sustentado (por ejemplo MGMT en glioblastomas), las marcas de histonas y la expresión de lncRNA han sido poco estudiadas en cáncer en general y en particular en el CaCU. La metilación del DNA, el ncRNA y los códigos de histonas está estrechamente relacionada, por lo que la integración de estos fenómenos en los procesos de transformación y progresión es importante no solo en el contexto de su uso como biomarcadores, sino en el entendimiento de los procesos que conducen al cáncer. Dado que en el CaCU no existen biomarcadores bien establecidos (como en el caso del cáncer de mama o el de próstata), es necesario estudiar moléculas candidatas que sean capaces de predecir factores clínicos como la progresión, la sobrevida y la respuesta a la terapia. Hasta ahora hemos descrito evidencias que apoyan un papel relevante de las alteraciones epigenéticas en el CaCU y que constituyen un fenómeno temprano y general en estos tumores. Estas características las convierten en un blanco ideal para el desarrollo de nuevos biomarcadores y de nuevas terapias.

a a ien del CaC e ec i a de de n abordaje epigenético

A diferencia de los marcadores genéticos, las marcas epigenéticas son potencialmente reversibles. La Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos aprobó dos fármacos que inducen hipometilación: la 5-azacitidina y la decitabina (5 aza deoxicitidina). Ambos fármacos inhiben la DNMT1 y se le unen estequiométricamente, lo cual impide que lleve a cabo la reacción enzimática de metilación.³⁹ La 5-azacitidina y la decitabina son fármacos frecuentemente utilizados como tratamientos de última línea para pacientes con leucemia mieloide aguda (AML) y síndrome mielodisplásico (MDS). Por otro lado, los inhibidores de HDAC son otro tipo de fármacos que han sido probados en la clínica para el tratamiento de neoplasias hematológicas. Un ejemplo de estos es el Vorinostat, que fue aprobado en el 2007 por la FDA para tratar el linfoma cutáneo avanzado de células T (CTCL).⁴⁰

Se ha sugerido que la combinación de fármacos desmetilantes e inhibidores de las HDAC, como el ácido valpróico, podría incrementar la respuesta clínica, ya que esto conduce a la reexpresión de genes que anteriormente estaban silenciados, así como a la

sensibilización de células tumorales al tratamiento con otros agentes quimioterapéuticos o radioterapia.⁴¹

Algunos ensayos clínicos han mostrado un beneficio de la terapia epigenética basada en ácido valproico e hidralazina en pacientes con CaCU en etapas avanzadas. En esos ensayos se ha aseverado una mejor sobrevida, libre de progresión (media 10 meses) respecto al grupo control (media 6 meses); sin embargo, las características moleculares asociadas a dicha respuesta no se han caracterizado.⁴²

Por otra parte, existen algunos estudios en fase clínica que evalúan el uso de los RNA antisentido en el tratamiento de tumores sólidos, como trabedersen, que se evaluó en un estudio fase II para el tratamiento de glioblastomas, 43 y oblimersen, cuyo blanco es la familia BCL-2 y ha sido utilizado en pacientes con cáncer de mama.44 Actualmente se desarrollan varios ensayos in vitro para evaluar la inhibición de algunos ncRNA, como miR-214, como medida para incrementar la sensibilidad al cisplatino, así como el uso de ribozimas dirigidas contra el VPH;45 sin embargo a la fecha no se han publicado ensayos clínicos en los que los ncRNA sean evaluados como blancos terapéuticos en el CaCU.

C ncl i ne e ecia

Las alteraciones epigenéticas abarcan múltiples fenómenos que en conjunto contribuyen a la carcinogénesis del CaCU. La evidencia de los últimos años sugiere que estas alteraciones pueden utilizarse como marcadores de pronóstico clínico o predictivo. La lista de genes hipermetilados en cáncer con potencial uso en la clínica continúa creciendo, lo cual sugiere que es un fenómeno prevalente y podría utilizarse de manera más extensa en diversas neoplasias. Una de las tendencias hacia las que se dirige la investigación en este campo es la relacionada con evaluar múltiples marcadores epigenéticos en paralelo, lo cual incrementa considerablemente la sensibilidad y la especificidad de estos y, por lo tanto, su valor predictivo o pronóstico. La integración de la información epigenética generada en la investigación básica y clínica será fundamental para mejorar el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de neoplasias como el cáncer cérvicouterino.

q adeci ien

Al doctor Luis Felipe Jave Suárez y a la doctora Guadalupe Martínez Silva por la revisión y las sugerencias a este trabajo.

Declaración de conflicto de interés: las autoras han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

- 1. http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanolpren sa/contenidos/estadisticas/2011/cancer11asp?s=inegi
- 2. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. Forum Group Members; Bethesda 2001 Workshop. The 2001 Bethesda system: terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA. 2002;287(16):2114-9.
- 3. Zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. J Natl Cancer Inst. 2000;92(9):690-8.
- 4. Castellsagué X, Muñoz N. Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis-role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. J Natl Cancer Inst Monogr. 2003;(31):20-8.
- 5. Hidalgo A, Baudis M, Petersen I, Arreola H, Piña P, 13. Vázquez-Ortiz G, et al. Microarray comparative genomic hybridization detection of chromosomal imbalances in uterine cervix carcinoma. BMC Cancer.
- 6. Lando M, Wilting SM, Snipstad K, Clancy T, Bierkens 15. M. Aarnes EK. et al. Identification of eight candidate target genes of the recurrent 3p12-p14 loss in cervical cancer by integrative genomic profiling. J Pathol. 2013;230(1):59-69.
- 7. Pérez-Plasencia C, Vázquez-Ortiz G, López-Romero

- R, Piña-Sanchez P, Moreno J, Salcedo M. Genome wide expression analysis in HPV16 cervical cancer: identification of altered metabolic pathways. Infect Agent Cancer, 2007:2:16.
- Jones PA, Baylin SB. The epigenomics of cancer. Cell. 2007;128(4):683-92.
- Sawan C, Vaissière T, Murr R, Herceg Z. Epigenetic drivers and genetic passengers on the road to cancer. Mutat Res. 2008 Jul 3;642(1-2):1-13.
- Bird A. Perceptions of epigenetics. Nature. 2007:447(7143):396-8
- Tazi, J, Bird A. Alternative chromatin structure at CpG islands. Cell. 1990;60:909-20.
- 12. Esteller M. CpG island hypermethylation and tumor suppressor genes: a booming present, a brighter future. Oncogene. 2002;21(35):5427-40.
- Issa JP. CpG island methylator phenotype in cancer. Nat Rev Cancer. 2004;4(12):988-93.
- 14. Mulero-Navarro S, Esteller M. Epigenetic biomarkers for human cancer: the time is now. Crit Rev Oncol Hematol. 2008;68(1):1-11.
- Wentzensen N, Sherman ME, Schiffman M, Wang SS. Utility of methylation markers in cervical cancer early detection: appraisal of the state-of-the-science. Gynecol Oncol. 2009;112(2):293-9.
- 16. Teschendorff AE, Jones A, Fiegl H, Sargent A, Zhuang JJ, Kitchener HC, et al. Epigenetic variabil-



- ity in cells of normal cytology is associated with the risk of future morphological transformation. Genome Med. 2012:4(3):24.
- 17. Iliopoulos D, Oikonomou P, Messinis I, Tsezou A. Correlation of promoter hypermethylation in hTERT, DAPK and MGMT genes with cervical oncogenesis progression. Oncol Rep. 2009;22(1):199-204.
- 18. Narayan G, Arias-Pulido H, Koul S, Vargas H, Zhang FF, Villella J, et al. Frequent promoter methylation of CDH1, DAPK, RARB, and HIC1 genes in carcinoma of cervix uteri: its relationship to clinical outcome. Mol Cancer 2003;2:24.
- 19. Chaopatchayakul P, Jearanaikoon P, Yuenyao P. Limpaiboon T. Aberrant DNA methylation of apoptotic signaling genes in patients responsive and nonresponsive to therapy for cervical carcinoma. Am J Obstet Gynecol. 2010;202(3):281.e1-9.
- 20. Dodge JE, Okano M, Dick F, Tsujimoto N, Chen T, 36. Gibb EA, Becker-Santos DD, Enfield KS, Guillaud Wang S, et al. Inactivation of Dnmt3b in mouse embryonic fibroblasts results in DNA hypomethylation, chromosomal instability, and spontaneous immortalization. J Biol Chem. 2005;280:17986-91.
- 21. Missaoui N, Hmissa S, Dante R, Frappart L. Global DNA methylation in precancerous and cancerous lesions of the uterine cervix. Asian Pac J Cancer Prev. 2010;11(6):1741-4.
- 22 Strahl B, Allis C. The language of covalent histone modifications. Nature. 2000;403(6765): 41-5.
- 23. Anton M, Horký M, Kuchtícková S, Vojtěsek B, Bláha O. Immunohistochemical detection of acetylation and phosphorylation of histone H3 in cervical smears. Ceska Gynekol. 2004;69:3-6.
- 24. Zhang Z, Joh K, Yatsuki H, Zhao W, Soejima H, Higashimoto K, et al. Retinoic acid receptor beta2 is epigenetically silenced either by DNA methylation or repressive histone modifications at the promoter in cervical cancer cells. Cancer Lett. 2007;247(2):318-27.
- 25. Bañuelos CA, Banáth JP, Kim JY, Aquino-Parsons C, Olive PL. gammaH2AX expression in tumors exposed to cisplatin and fractionated irradiation. Clin Cancer Res. 2009;15(10):3344-53.
- 26. Kim T, Reitmair A. Non-Coding RNAs: Functional Aspects and Diagnostic Utility in Oncology. Int J Mol Sci. 2013:3:4934-68.
- 27. Calin GA, Croce CM. MicroRNA signatures in human cancers. Nat Rev Cancer. 2006; (11):857-66.
- 28. Pereira PM, Marques JP, Soares AR, Carreto L, Santos MA. Zheng Z. MicroRNA expression variability in human cervical tissues. PLoS One. 2010;5(7):e11780.
- 29. Shen Y, Wang P, Li Y, Ye F, Wang F, Wan X, et al. miR-375 is upregulated in acquired paclitaxel resistance in cervical cancer. Br J Cancer. 2013;109(1):92-9.
- 30. Shen SN, Wang LF, Jia YF, Hao YQ, Zhang L, Wang H. Upregulation of microRNA-224 is associated with aggressive progression and poor prognosis in human cervical cancer. Diagn Pathol. 2013:8:69.
- 31. Zheng ZM, Wang X. Regulation of cellular miRNA expression by human papillomaviruses. Biochim Biophys Acta. 2011;1809(11-12):668-77.
- 32. Spizzo R, Almeida MI, Colombatti A, Calin GA. Long

- non-coding RNAs and cancer: a new frontier of translational research? Oncogene. 2012;(43):4577-87.
- 33. Douc-Rasy S, Barrois M, Fogel S, Ahomadegbe JC, Stéhelin D, Coll J, et al. High incidence of loss of heterozygosity and abnormal imprinting of H19 and IGF2 genes in invasive cervical carcinomas. Uncoupling of H19 and IGF2 expression and biallelic hypomethylation of H19. Oncogene. 1996;12(2):423-30.
- Guo F, Li Y, Liu Y, Wang J, Li Y, Li G. Inhibition of metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 in CaSki human cervical cancer cells suppresses cell proliferation and invasion. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai). 2010;42(3):224-9.
- 35. Landerer E. Villegas J. Burzio VA. Oliveira L. Villota C. Lopez C. et al. Nuclear localization of the mitochondrial ncRNAs in normal and cancer cells. Cell Oncol. 2011;(4):297-305.
- M, Niekerk Dv, Matisic JP, et al. Aberrant expression of long noncoding RNAs in cervical intraepithelial neoplasia. Int J Gynecol Cancer. 2012; (9):1557-63.
- 37. Herman JG, Baylin SB. Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation. N Engl J Med. 2003;349:2042-54.
- 38. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. N Engl J Med. 2005;352(10):997-1003.
- 39. Jones PA, Taylor SM, Wilson VL. Inhibition of DNA methylation by 5-azacytidine. Recent Results Cancer Res. 1983: 84:202-11.
- 40. Mann BS, Johnson JR, Cohen MH, Justice R, Pazdur R. FDA approval summary: vorinostat for treatment of advanced primary cutaneous T-cell lymphoma. Oncologist. 2007;12(10):1247-52.
- 41. Gore SD, Baylin S, Sugar E, Carraway H, Miller CB, Carducci M, et al. Combined DNA methyltransferase and histone deacetylase inhibition in the treatment of myeloid neoplasms. Cancer Res. 2006; 66(12):6361-9.
- Coronel J, Cetina L, Pacheco I, Trejo-Becerril C, González-Fierro A, de la Cruz-Hernandez E, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of chemotherapy plus epigenetic therapy with hydralazine valproate for advanced cervical cancer. Preliminary results. Med Oncol. 2011; 28 Suppl 1:S540-546.
- 43. Bogdahn U, Hau P, Stockhammer G, Venkataramana NK, Mahapatra AK, Suri, et al. A targeted therapy for high-grade glioma with the TGF-β2 inhibitor trabedersen: results of a randomized and controlled phase IIb study. Neuro Oncol. 2011;13(1):132-42.
- 44. Rom J, von Minckwitz G, Eiermann W, Sievert M, Schlehe B, Marmé F, et al. Oblimersen combined with docetaxel, adriamycin and cyclophosphamide as neo-adjuvant systemic treatment in primary breast cancer: final results of a multicentric phase I study. Ann Oncol. 2008:19(10):1698-705.
- Alvarez-Salas LM, Benítez-Hess ML, DiPaolo JA. Advances in the development of ribozymes and antisense oligodeoxynucleotides as antiviral agents for human papillomaviruses. Antivir Ther. 2003;8(4):265-78.

Vía de señalización Wnt y cáncer cervicouterino

Moisés Ramos-Solano, a,b Monserrat Álvarez-Zavala, a,b Beatriz García-Castro, b Luis Felipe Jave-Suárez, a Adriana Aguilar-Lemarroya

Wnt signalling pathway and cervical cancer

Cervical cancer (CC) is a pathology that arises in the cervical epithelium, whose major cause of risk is human papillomavirus (HPV) infection. Due to the fact that HPV infection *p* is not enough to generate a carcinogenic process, it has been proposed that alterations in the Wnt signaling pathway are involved in cervical carcinogenesis. The Wnt family consists of 13 receptors and 19 ligands, and it is highly conserved phylogenetically due to its contribution in different biological processes, such as embryogenesis and tissue regeneration. Additionally, this signaling pathway modulates various cellular functions, for instance: cell proliferation, differentiation, migration and cell polarity. This paper describes the Wnt signaling pathways and alterations that have been found in members of this family in different cancer types and, especially, in CC.

Wnt receptors Cervical intraepithelial neoplasia Papilloma

Recibido: 22/10/2014

Palab a cla e

Papiloma

Receptores Wnt Neoplasia intraepitelial cervical

Guadalaiara, Jalisco, México

Comunicación con: Adriana Aguilar-Lemarroy Teléfono (33) 3617 0060, extensión 31926 Aceptado: 15/05/2015 Correo electrónico: adry.aguilar.lemarroy@gmail.com

ene alidade de la a de e ali ación n

Los ligandos Wnt comprenden una gran familia de proteínas que activan un variado grupo de vías de señalización, por medio de las cuales se regulan diversos procesos vinculados con el desarrollo y la fisiología, como la embriogénesis, la polaridad, la migración y la diferenciación celular. 1 Sin embargo, un mal funcionamiento de esta vía tiene importantes consecuencias en la carcinogénesis y el desarrollo de enfermedades degenerativas; asimismo, esta vía se ha relacionado en otros procesos como la inflamación y la regeneración de heridas.²⁻⁴ El término Wnt deriva de la contracción de los nombres Wingless e Integrase-1. Con el primero se acuñó al gen cuya ausencia genera un fenotipo sin alas en la Drosophila melanogaster, y el segundo dio el nombre al gen que, según se reportó, se integraba al virus de tumor mamario murino en los ratones; con los años se determinó que ambos genes eran homólogos, por lo que se les renombró Wnt (de Wingless-related integration site).^{5,6} Se han identificado 19 genes Wnt en mamíferos, los cuales codifican para proteínas ricas en cisteína, suceptibles a modificaciones post-traduccionales como glicosilaciones y palmitolaciones, que les confieren características hidrofóbicas, por lo que al ser secretadas proveen señales autócrinas y parácrinas que median la comunicación entre células.5

La familia de ligandos Wnt incluye miembros filogenéticamente conservados; esto hace que mantengan similitudes importantes que permiten la interacción indiscriminada de estos ligandos con diferentes receptores. Los receptores mejor caracterizados para los ligandos Wnt son los de la familia frizzled (FZD); sin embargo, otros receptores/co-receptores han sido involucrados en la activación de la señalización de esta vía, incluyendo la proteína relacionada con LDL (LRP), el receptor transmembranal tirosina cinasa (ROR), el receptor similar a tirosina cinasa (RYK) y la proteína tirosina cinasa 7 (PTK7).^{3,7-9}

Vía canónica: Wnt/beta-catenina

Existen varias vías de señalización de Wnt. Entre ellas, la vía canónica (denominada así por ser la primera

^aCentro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO), Instituto Mexicano del Seguro Social

^bDoctorado en Ciencias Biomédicas, Universidad de Guadalajara



El cáncer cervicouterino (CaCU) es una patología que puesto que contribuye en diversos procesos biológise origina en el epitelio del cuello del útero, cuya prin- cos, como la embriogénesis y la regeneración de tejicipal causa de riesgo es la infección por el virus de dos. Adicionalmente, esta familia modula diferentes papiloma humano (VPH). Sin embargo, dado que la funciones celulares, como la proliferación celular, la infección por VPH p no es suficiente para generar diferenciación, la migración y la polaridad celular. En un proceso carcinogénico, se ha propuesto que alte- la presente revisión se describen las vías de señalizaraciones en la vía de señalización Wnt están involu- ción de Wnt, así como las alteraciones que han sido cradas en la carcinogénesis cervical. La familia Wnt encontradas en miembros de esta familia en diferentes está compuesta por 13 receptores y 19 ligandos, y se patologías cancerosas y especialmente en el cáncer encuentra altamente conservada filogenéticamente, cervicouterino.

descrita y la mejor caracterizada para esta familia de ligandos) es considerada relevante en el desarrollo de cáncer. En esta vía, el papel principal lo desempeña el la adhesión celular y la apoptosis. ^{2,11} co-factor transcripcional beta-catenina. Usualmente, en ausencia de una señal, la beta-catenina se encuentra asociada a dos proteínas: E-cadherina, en las uniones adherentes, y a un complejo denominado degradosoma, en el citoplasma. El degradosoma está formado por las proteínas APC, Axina y GSK3-beta; su función es la de fosforilar la beta-catenina en los residuos de serina/treonina de su extremo amino-terminal, con el fin de generar sitios de reconocimiento para beta-TRCP e inducir su ubicuitilacióny posterior degradación en el proteasoma. De esta manera, los niveles de beta-catenina se encuentran controlados, permitiendo solo su acción a nivel de las uniones adherentes. La ausencia de beta-catenina en el núcleo provoca que el factor de transcripción TCF se una a un complejo represor transcripcional que inhibe la expresión de los genes blanco de la vía canónica Wnt. 10

La activación de la vía canónica es iniciada en la membrana celular tras la interacción de un ligando Wnt con su receptor FZD/LRP; esta interacción permite a su vez la asociación de la proteína DVL al receptor FZD y el secuestro del complejo APC-Axina-GSK3-beta. La incorporación de este complejo a DVL-FZD promueve la actividad cinasa de GSK3-beta sobre el co-receptor LRP5/6 en la serina de los dominios PPPSP y a sus alrededores por la caseína cinasa Iy (CkIy). Estas modificaciones reclutan a la proteína axina hacia los residuos fosforilados del co-receptor LRP5/6, que provoca la disociación del complejo de degradación y promueve la liberación de beta-catenina, la cual se acumula sucesivamente en el citoplasma, para luego migrar al núcleo.² Ya en el núcleo, la beta-catenina activa la transcripción de múltiples genes en colaboración con co-factores transcripcionales, como TCF/LEF, p300/CBP, Brg1, parafibromina/Hyrax y PYGO, este último a través de la unión con BCL9/legless. Muchos de los genes que

activa la beta-catenina están implicados en la regulación de procesos fundamentales, como la proliferación,

Va n n canónica

Actualmente se han descrito diversas vías Wnt no canónicas; todas ellas se caracterizan por no requerir la estabilización de la beta-catenina para culminar su cascada de señalización. La activación de las diferentes vías no canónicas se encuentra determinada por los distintos receptores a los que pueden unirse los ligandos WNT. 9,12,13 Se ha descrito de manera general que la interacción de ligandos Wnt con receptores FZD, RYK, ROR v MUSK (receptor músculo-esquelético) activan vías no canónicas. 12,14,15

Entre las vías no canónicas se encuentran la vía de la polaridad celular planar (PCP), la Wnt-RAP1, la Wnt-ROR2, Wnt-PKA, Wnt-GSK3MT, Wnt-zPKC, Wnt-RYK, Wnt-mTOR y la vía Wnt/calcio.14 Las más estudiadas a la fecha son Wnt-PCP y Wnt/calcio, en la que intervienen moléculas efectoras como proteínas G (RHOA, RHOU, RAC y CDC42), la cinasa terminal c-Jun, la cinasa tipo Nemo y el factor nuclear de células T activadas (NFAT).¹⁶

Vía Wnt-calcio

De acuerdo con diversos reportes publicados, los receptores FZD, ROR y RYK se encuentran unidos a proteínas G heterodiméricas, las cuales pueden activarse en la unión del ligando Wnt a su receptor; estas proteínas G activan a su vez a la fosfolipasa C (PLC), lo que conlleva a un modesto incremento en la concentración de algunas moléculas de señalización intracelular como fosfatidil inositol 1,4,5-tri-fosfato (IP3), 1,2 diacilglicerido (DAG) y Ca2P. 14,16,17



La vía de señalización desencadenada por IP3 pro- V a de la idad lana cel la duce un rápido aumento del calcio libre intracitosólico, debido a que IP3 es capaz de difundir a través del citosol, hasta llegar al retículo endoplásmico liso (REL), en donde se une a su receptor, estimulando la liberación de calcio de los depósitos que se encuentran en REL. El calcio libre en citoplasma puede promover la polarización celular o bien unirse a la calmodulina dependiente de cinasa II (CaMKII), formando un complejo que activa una enzima serina/treonina fosfatasa, denominada calcineurina, la cual es fundamental en la activación del factor nuclear asociado a las células T (NFAT). A su vez, CaMKII puede activar las cinasas TAK-1-NLK que se encargan de inhibir la vía canónica de Wnt. De manera alterna, el complejo Wnt-FZD-proteína G estimula las cinasas p38 y activa la fosfodiesterasa 6 (PDE6), que hidroliza el GMP cíclico (cGMP), lo que resulta en la inactivación de las proteína-cinasas G, aumentando el calcio citoplasmático y la posterior activación del sistema calmodulina/calcineurina. 16,17 La activación del factor NFAT puede aumentar la expresión de varios genes en neuronas, células de músculo cardiaco y esquelético, así como genes proinflamatorios en linfocitos. 14

Por su parte el DAG es una molécula hidrofóbica que se mantiene en membrana plasmática una vez que se ha formado como producto de la degradación de fosfolípido de membrana. La combinación de DAG y calcio intracitosólico promueve el cambio de conformación de PKC (proteína cinasa C) en la membrana, activándola y haciendo que su región catalítica sea libre de unirse al sustrato. La PKC activa las cinasas de IkB, las cuales fosforilan aminoácidos serina de los inhibidores del factor nuclear κB (NF- κB), permitiendo su liberación y su traslado al núcleo, donde contribuye a la activación de la transcripción de genes de citocinas, quimiocinas y proliferación. 14,16,17

Esta vía ha sido fundamental en el desarrollo de la polaridad dorsoventral y en la extensión convergente del movimiento, así como en la formación de varios órganos. 14 Asimismo, alteraciones en esta vía han sido correlacionadas con procesos neoplásicos, ya que tiene la capacidad de inhibir la función nuclear de beta-catenina. Debido a que antagoniza la vía canónica, la vía Wnt/calcio ha sido considerada como una vía supresora de tumor. 14 Existen diversos estudios que reportan que la activación de la vía Wnt/calcio disminuye la proliferación de las células tumorales, como el neuroblastoma, el carcinoma de células escamosas en esófago, el linfoma mieloide agudo, el linfoma linfoblástico agudo, el cáncer de mama y el carcinoma de colon. Por lo tanto se ha sugerido que la activación de esta vía puede ser importante para la regresión tumoral y la disminución del crecimiento del tumor.14

La vía de polaridad celular planar se refiere a la polarización de las células en una capa epitelial, lo que ocurre por ejemplo durante la orientación de cilios o pelos. La polaridad planar es transmitida localmente de célula a célula y es dependiente de los receptores FZD v la proteína Dishevelled (Dsh). Esta vía también puede regular la polaridad celular en un contexto no epitelial, como en la extensión convergente en la gastrulación y en el control de la orientación de grupos de células en el ojo.²

Los eventos que rigen la señalización de esta vía comienzan tras la unión de Wnt-FZD, que permite el reclutamiento de Dsh y su posterior fosforilación por la casein-cinasa II (CK2), lo cual convierte a esta proteína en un adaptador para un complejo de señalización análogo a Grb-2, promoviendo así la activación de Ras y Rac, en donde ambas se encargan de la activación de la vía de las MAPK-cinasas que culmina en la activación de la cinasa N-terminal de c-Jun (JNK). Esta última fosforila a c-Jun, promoviendo su translocación al núcleo, en donde forma parte del factor transcripcional AP-1 al unirse a Fos.¹⁸ Las GTPasas de la familia de Rho también se encuentran involucradas en esta vía de señalización, pues al activarse esta proteína promueven la reorganización del citoesqueleto. La activación de esta vía regula los movimientos polarizados de la célula y la polaridad planar de células epiteliales. 18

n c nce

La asociación de los componentes de la familia Wnt con procesos carcinogénicos comienza desde que esta familia fue descrita, pues en el reporte de Nusse y Varmus de 1982 se señala que la activación de Wnt1 (en ese entonces llamado int1) concordaba con la inducción de tumor de mama por virus de tumor mamar.¹⁹ Esta asociación se hizo mayor cuando se descubrió que el gen supresor de tumor APC (Adenomatous Polyposis Coli) se asoció con una regulación negativa de la función de beta-catenina y que una mutación en este gen estaba asociada con una pérdida de la función y con una condición familiar heredable llamada poliposis adenomatosa familiar, que provoca a una edad temprana la generación de polipos en el intestino, los cuales degeneran en cáncer colorectal.²⁰ Se descubrió también que este efecto se generaba por la estabilización de beta-catenina en el citoplasma y su posterior translocación al núcleo, donde funciona como co-factor de transcripción.

Se han descrito diferentes genes blanco para la vía canónica Wnt implicados en la progresión de un proceso tumoral. Uno de los principales genes regulados



positivamente son los de la familia MYC (c-myc y n-myc), que codifican para una serie de factores de transcripción que regulan la expresión de diferentes genes implicados en la proliferación celular.²¹ Otro gen regulado positivamente es CCDN1 (Ciclina D1), el cual codifica para una cinasa que genera la progresión del ciclo celular de una fase G1 a una fase S.^{22,23} La regulación positiva de estos genes hace que esta vía de señalización se encuentre activa en diferentes tipos de patologías cancerosas.

La estabilización de beta-catenina y por ende la activación de la vía canónica de Wnt puede generarse por diferentes alteraciones en los componentes de la vía de señalización. Una de estas alteraciones, como ya se mencionó, es la mutación en componente del complejo de degradación de beta-catenina como APC, lo que inhabilita la degradación de esta molécula. Otra manera como se genera esta estabilización es por mutaciones en el mismo gen de beta-catenina. Estas mutaciones afectan los sitios de reconocimiento del complejo de degradación, pero no afectan los sitios de unión a factores de transcripción como TCF/LEF.²⁴

Se ha demostrado que existen modificaciones epigenéticas que contribuyen a una carcinogénesis, como se demostró en un reporte de Laird en 1995, en el que una supresión de la metiltransferasa inhibe la formación de pólipos en un modelo murino.²⁵ Fue tiempo después que se demostró que estas modificaciones actúan con mayor frecuencia a nivel de antagonistas de los ligandos Wnt, 26,27 aunque se ha reportado la participación de modificaciones epigenéticas en el silenciamiento de genes que codifican para ligandos asociados con una inhibición de la tumorigénesis, como Wnt7A (cuadro I).28

Existen diversos estudios que abordan a profundidad la expresión de los ligandos y receptores Wnt en diversos modelos celulares, como el reporte de Sercan et al., en el que se determinó el perfil de expresión de estas moléculas en células hematopoyéticas.

Este grupo encontró una expresión diferencial de estos componentes entre células de donadores sanos en comparación con líneas establecidas de leucemias, sugiriendo que los ligandos expresados en las líneas leucémicas podrían estar implicados en el mantenimiento de un estado proliferativo.²⁹ Recientemente también se ha determinado que la pérdida de expresión de los ligandos Wnt7a y Wnt4 es una característica de las células derivadas de leucemia (García-Castro, manuscrito en revisión). 30 Por otro lado, también se ha reportado que la expresión de ciertos ligandos (Wnt7A, Wnt3A v Wnt1) genera una transformación en células epiteliales de mama. 31,32 Estos hallazgos en conjunto permiten hipotetizar que el uso de diferentes ligandos en el tratamiento de diversas patologías cancerosas podría ser de utilidad en la eliminación de estas enfermedades.

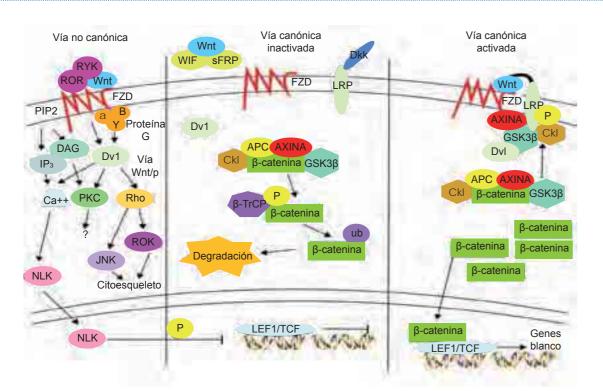
n c nce ce ic e in

En específico, la relación que existe entre los miembros de la familia Wnt y la carcinogénesis cervical se encuentra menos estudiada que otros tipos de cáncer. Uno de los reportes más importantes en esta área es el de Uren et al., en el cual se describe que la activación de la vía canónica Wnt en queratinocitos transfectados con las oncoproteínas E6 y E7 del VPH genera la adopción de un fenotipo maligno. Cabe destacar que la infección del VPH per se no es suficiente para la transformación, por lo que ellos proponen que una de las segundas modificaciones de importancia en la carcinogénesis cervical es la modificación de componentes de la vía Wnt.33 Estos resultados se sustentan con el reporte de Bulut et al., en el que se determinó que la activación de la vía Wnt en un modelo murino en presencia de las oncoproteínas E6 y E7 del VPH acelera la progresión de una carcinogénesis cervical.³⁴ Además, se piensa que existe una interacción

S221

Modificaciones epigenéticas que contribuyen a la carcinogenésis y que han sido reportadas en la literatura

Gen Afectado	Alteración ADN/ARNm	Resultado	Tipo de Cáncer	Referencia
(β-catenina)	Deleción	Mayor estabilidad	Hígado	24
	Truncada	Actividad reducida	Colon	20
	Truncada	Actividad reducida	Hígado	3
GSK3β	Deleción	Cinasa inactiva	Leucemia	4
	Deleción	No represión por DKK1	Mama	5
	Truncada	Mayor actividad	Colon	6
	Metilación del promotor	Actividad reducida	Pulmón	7



ig a 1 Vías de señalización canónica y no canónica de Wnt que muestran las moléculas involucradas en su estado inactivado y activado

directa de la oncoproteína E6 con diferentes moléculas que disminuyen la actividad de las proteínas que integran el complejo de degradación de beta-catenina y por ende la estabilización de esta molécula y su función como co-factor de transcripción.35 Otro grupo de trabajo reportó que proteínas E6 de variantes de VPH-18 no europeas modulan la vía de señalización Wnt. 36 Estos reportes en conjunto refuerzan aún más la posibilidad de que una modificación en los componentes de la vía Wnt sea necesaria para la progresión del cáncer cervical.

Uno de los reportes que estudian más a profundidad el rol de ligandos Wnt es el de Carmon y Loose, en el que determinan que Wnt7A induce la activación de diferentes vías de señalización, dependiendo del receptor FZD al que se una, mediante FZD5 activa la vía canónica y mediante FZD10 la vía PCP en cáncer endometrial, y que este efecto se ve regulado por el receptor soluble (sFRP4), lo que demuestra que los ligandos Wnt tienen la capacidad de generar un efecto completamente diferente con el cambio de un solo componente.³⁷

Se ha reportado que uno de los genes blanco de la vía canónica Wnt es el gen COX2 (ciclo oxigenasa 2), el cual es un gen que se ha descrito como proinflamatorio y que probablemente, junto con la producción de citocinas proinflamatorias por parte de los macrófagos en el microambiente tumoral, esté contribuyendo a un estado sostenido de inflamación (crónico) que mejoraría la progresión tumoral. 38,39 Esto se ha descrito como un sello de la progresión de un tumor.⁴⁰ Nuestro grupo de trabajo ha demostrado que líneas celulares derivadas del CaCU expresan pobremente Wnt4 y Wnt7a, y que una restauración de la expresión de estos ligandos induce una inhibición significativa de la proliferación celular (Ramos-Solano et al.; en revisión).

Debido a que se ha reportado la presencia de algún tipo viral de VPH en el 99.7 % de las muestras de CaCU⁴¹ y que se ha demostrado la participación de la infección del VPH en la modulación de los componentes de la vía Wnt, alteraciones en esta vía podrían considerarse un sello de la carcinogénesis cervical, así como blancos o agentes terapéuticos en el tratamiento de esta patología.

Estudios más profundos en CaCU de los mecanismos regulados por componentes de la familia Wnt podrían dar resultados prometedores en el posible uso de miembros de esta familia, ya sean como marcadores de pronóstico o tratamiento.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado v enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.



- 1. Nusse R. Wnt signaling and stem cell control. Cell Res. 2008;18:523-7. doi:cr200847 [pii] 10.1038/cr.2008.47
- 2. Fuerer C, Nusse R, ten Berge D. Wnt signalling in development and disease. Max Delbrück Center for Molecular Medicine meeting on Wnt Signaling in Development and Disease. EMBO reports. 2008;9:134-8. doi:10.1038/sj.embor.7401159
- 3. Chien AJ. Moon RT. WNTS and WNT receptors as therapeutic tools and targets in human disease processes. Front Biosci. 2007;12:448-57. doi:2074 [pii]
- 4. Maiese K, Li F, Chong ZZ, Shang YC. The Wnt signaling pathway: aging gracefully as a protectionist? Pharmacol Ther. 2008:118:58-81. doi:10.1016/i. pharmthera.2008.01.004S0163-7258(08)00017-X [pii]
- 5. Staal FJ, Clevers HC. WNT signalling and haema-2005;5:21-30. doi:nri1529 [pii] 10.1038/nri1529
- 6. Nusse R, Varmus H. Three decades of Wnts: a personal perspective on how a scientific field developed. EMBO J. 2012;31:2670-84. doi:10.1038/emboj.2012.146 emboj2012146 [pii]
- ancestral lineage of vertebrates. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1992;89:5098-102.
- 8. Nusse R. Wnt Signaling. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology. 2012;4; a011163-a011163, doi:10.1101/cshperspect.a011163
- 9. Gordon MD. Wnt Signaling: Multiple Pathways, Multiple Receptors, and Multiple Transcription Factors. Journal of Biological Chemistry. 2006;281:22429-33. doi:10.1074/ibc.R600015200
- 10. Barker N, Clevers H. Mining the Wnt pathway for cancer therapeutics. Nat Rev Drug Discov. 2006;5:997-1014. doi:nrd2154 [pii] 10.1038/nrd2154 (2006).
- 11. Huelsken J, Behrens J. The Wnt signalling pathway. J Cell Sci. 2022;115: 3977-8.
- 12. MacDonald BT, Tamai K, He X. Wnt/β-Catenin Signaling: Components, Mechanisms, and Diseases. Developmental Cell. 2009;17:9-26. doi:10.1016/j. 29. Sercan Z, Pehlivan M, Sercan HO. Expression profile devcel.2009.06.016
- 13. Van Amerongen R, Nusse R. Towards an integrated view of Wnt signaling in development. Development. 2009;136:3205-14. doi:10.1242/dev.033910
- 14. De A. Wnt/Ca2+ signaling pathway: a brief overview. Acta Biochimica et Biophysica Sinica. 2011;43:745-56. doi:10.1093/abbs/gmr079
- 15. Niehrs C. The complex world of WNT receptor signalling. Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2012:13:767-9. doi:10.1038/nrm3470
- 16. Katoh M. WNT Signaling Pathway and Stem Cell Signaling Network. Clinical Cancer Research. 2007;13:4042-5. doi:10.1158/1078-0432.ccr-06-2316
- 17. Kokolus K, Nemeth MJ. Non-canonical Wnt signaling pathways in hematopoiesis. Immunol Res. 2010;46:155-64. doi:10.1007/s12026-009-8116-7
- 18. Rao TP, Kuhl M. An Updated Overview on Wnt Signaling Pathways: A Prelude for More. Circulation Research. 2010:106:1798-806. doi:10.1161/ circresaha.110.219840
- 19. Nusse R, Varmus HE. Many tumors induced by the

- mouse mammary tumor virus contain a provirus integrated in the same region of the host genome. Cell. 1982:31:99-109.
- 20. Clements WM, Lowy AM, Groden J. Adenomatous Polyposis Coli/β-Catenin Interaction and Downstream Targets: Altered Gene Expression in Gastrointestinal Tumors, Clinical Colorectal Cancer, 2003:3:113-20. doi: http://dx.doi.org/10.3816/CCC.2003.n.018
- He TC, Sparks AB, Rago C, Hermeking H, Zawel L, da Costa LT. et al. Identification of c-MYC as a Target of the APC Pathway. Science. 1998;281:1509-12. doi:10.1126/science.281.5382.1509
- 22. Shtutman M, Zhurinsky J, Simcha I, Albanese C, D'Amico M, et al. The cyclin D1 gene is a target of the β-catenin/LEF-1 pathway. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1999;96:5522-7. doi:10.1073/pnas.96.10.5522
- topoiesis: a WNT-WNT situation. Nat Rev Immunol. 23. etsu OMF. [beta]-Catenin regulates expression of cyclin D1 in colon carcinoma cells. Nature. 1999;398:4.
 - 24. Polakis P. Wnt Signaling in Cancer. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology. 2012;4:a008052a008052. doi:10.1101/cshperspect.a008052 (2012).
- 7. Sidow A. Diversification of the Wnt gene family on the 25. Laird PW, Jackson-Grusby L, Fazeli A, Dickinson SL, Jung WE, et al. Suppression of intestinal neoplasia by DNA hypomethylation. Cell. 1995;81: 197-205.
 - 26. Kongkham PN, Northcut PA, Croul SE, Smith CA, Taylor MD, Rutka JT. The SFRP family of WNT inhibitors function as novel tumor suppressor genes epigenetically silenced in medulloblastoma. Oncogene. 2010:29:7. doi:10.1038.
 - 27. Suzuki H, Toyota M, Carraway H, Gabrielson E, Ohmura T. Fujikane T. et al. Frequent epigenetic inactivation of Wnt antagonist genes in breast cancer. British Journal of Cancer. 2008:98:1147-56. doi:10.1038/ si.bic.6604259
 - 28. Kondratov AG, Kvasha SM, Stoliar LA, Romanenko AM, et al. Alterations of the WNT7A Gene in Clear Cell Renal Cell Carcinomas. PLoS ONE. 2012;7: e47012. doi:10.1371/journal.pone.0047012
 - of WNT, FZD and sFRP genes in human hematopoietic cells. Leukemia Research. 2010;34:946-9. doi: http://dx.doi.org/10.1016/i.leukres.2010.02.009
 - 30. Ochoa-Hernández AB, Ramos-Solano M. Meza-Canales ID, García-Castro B, Rosales-Reynoso MA, Rosales-Aviña JA, et al. Peripheral T-lymphocytes express WNT7A and its restoration in leukemia-derived lymphoblasts inhibits cell proliferation. BMC Cancer. 2012;12:60. doi:10.1186/1471-2407-12-60
 - Shimizu H, Julius MA, Giarre M, Zheng Z, Brown AM, Kitajewski J. Transformation by Wnt family proteins correlates with regulation of beta-catenin. Cell Growth Differ. 1997;8:1349-58.
 - 32. Wong GT, Gavin BJ, McMahon AP, Differential transformation of mammary epithelial cells by Wnt genes. Mol Cell Biol. 1994:14(9):6278-86.
 - 33. Üren A, Fallen S, Yuan H, Usubutun A, Kucukali T, Schlegel R. et al. Activation of the Canonical Wnt Pathway during Genital Keratinocyte Transformation: A Model for Cervical Cancer Progression. Can-

Ramos-Solano M et al. Vía de señalización Wnt y cáncer cervicouterino

- 5472.can-05-0455
- 34. Bulut, G. Fallen S, Beauchamp EM, Drebing LE, Sun J, Berry DL, et al. Beta-Catenin Accelerates Human Papilloma Virus Type-16 Mediated Cervical Carcinogenesis in Transgenic Mice. PLoS ONE. 38. George SJ. Wnt Pathway: A New Role in Regula-2011;6:e27243. doi:10.1371/journal.pone.0027243
- 35. Bonilla-Delgado, J. Bulut G, Liu X, Cortlores-Maldonado C -aés-Malagón EM, Schlegel R, Flores-Maldonado the Canonical Wnt/β-Catenin Pathway in Skin Epidermis In Vivo. Molecular Cancer Research 10, 250-258, doi:10.1158/1541-7786.mcr-11-0287 (2012).
- induced by E6 from non-European HPV18 variants reveals a differential activation on cellular processes driv- 41. Zur Hausen H. Human papillomavirus and cervical ing to carcinogenesis. Virology 432, 81-90, doi:http:// dx.doi.org/10.1016/j.virol.2012.05.029 (2012).

- cer Research. 2005;65:6199-206. doi:10.1158/0008- 37. Carmon KS, Loose DS. Secreted Frizzled-Related Protein 4 Regulates Two Wnt7a Signaling Pathways and Inhibits Proliferation in Endometrial Cancer Cells. Molecular Cancer Research. 2008;6:1017-28. doi:10.1158/1541-7786.mcr-08-0039
 - tion of Inflammation. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2008;28:400-2. doi:10.1161/ atvbaha.107.160952
- C, et al. The E6 Oncoprotein from HPV16 Enhances 39. Howe LR, Subbaramaiah K, Chung WJ, Dannenberg AJ, Brown AMC. Transcriptional Activation of Cyclooxygenase-2in Wnt-1-transformed Mouse Mammary Epithelial Cells. Cancer Research. 1999;59:1572-7.
- 36. Fragoso-Ontiveros, V. et al. Gene expression profiles 40. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. Cell. 2011;144:646-74.
 - cancer. The Indian Journal of Medical Research. 2009;130:209.

S224 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015;53 Supl 2:S218-24

