

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO: ASPECTOS BIOLÓGICOS, TAXONÓMICOS Y ONCOGÉNICOS

Daniel Aranguren¹ , Ricardo Blanch² .

¹Estudiante de Medicina, Escuela Luis Razetti, ²Médico Cirujano, Profesor Titular, Escuela Luis Razetti, Facultad de Medicina.

Recibido para publicación 1 julio 2022. Aceptado: 30 julio 2022

RESUMEN:

El cáncer de cuello uterino se encuentra entre las primeras causas de muerte en los países con bajo índice de desarrollo a pesar de ser una enfermedad prevenible. Dentro de las políticas de prevención se puede encontrar la detección precoz de la enfermedad a través de la pesquisa de lesiones incipientes, la educación sexual y el uso de vacunas. Uno de los métodos más utilizados para la pesquisa es la citología cervicouterina y actualmente se está utilizando cada vez más la detección del virus de papiloma humano (VPH). Es bien sabido que no todos los tipos de virus están asociados a la aparición del cáncer, es por eso que cobra especial importancia la genotipificación de dicho virus. Los VPH que infectan el tracto ano-genital han sido subdivididos en dos grupos sobre la base de su potencial oncogénico, VPH de bajo riesgo, comúnmente encontrados en condilomas acuminados y neoplasias intra-epiteliales de bajo grado y con mínimo riesgo de progresión maligna y VPH de alto riesgo asociado a infecciones persistentes que pueden conducir al cáncer. En esta revisión se presentan los miembros de la familia de los *Papillomaviridae*, sus géneros y tipos describiendo sus afinidades por los distintos tejidos y la capacidad de los virus VPH de alto riesgo de inducir cáncer en todos ellos y con ello se pretende establecer la taxonomía del VPH para la mejor comprensión en la génesis tumoral.

Palabras claves: Virus de papiloma humano, cáncer de cuello uterino, detección precoz del cáncer.

HUMAN PAPILLOMAVIRUS: BIOLOGICAL, TAXONOMIC AND ONCOGENIC ASPECTS

SUMMARY

Cervical cancer is among the leading causes of death in countries with a low development rate despite being a preventable disease. Among prevention policies, early detection of the disease can be found through screening for incipient lesions, sexual education and the use of vaccines. One of the most used methods for screening is cervical cytology and currently the detection of the human papillomavirus (HPV) virus is being used more and more. It is well known that not all types of viruses are associated with the appearance of cancer, which is why the genotyping of said virus is especially important. HPVs that infect the anogenital tract have been subdivided into two groups based on their oncogenic potential, low-risk HPVs, commonly found in condylomata acuminata and low-grade intraepithelial neoplasias and with minimal risk of malignant progression and HPVs. high risk associated with persistent infections that can lead to cancer. This review presents the members of the *Papillomaviridae* family, their genera and types, describing their affinities for different tissues and the capacity of high-risk HPV viruses to induce cancer in all of them, and with this we aim to establish the taxonomy of the HPV for a better understanding of tumor genesis.

Keywords: Human papillomavirus, cervical cancer, early detection of cancer.

INTRODUCCIÓN

El virus de papiloma humano (VPH) es el agente etiológico asociado directamente con el desarrollo de cáncer de cuello uterino. La infección por VPH se adquiere con el inicio de las relaciones sexuales y aunque la mayoría de estas infecciones no causan síntomas y desaparecen por sí solas, la infección con ciertos tipos de VPH de alto riesgo puede empeorar y convertirse en cáncer (1,2).

El cáncer cervical es la cuarta causa más frecuente de cáncer entre las mujeres alrededor del mundo, y la primera en muchos países de bajo y medio índice de

desarrollo humano, donde ocurre cerca del 80 % de los casos y muertes reportadas anualmente. En los países de menor índice de desarrollo humano este cáncer ocupa el segundo lugar en incidencia después del cáncer de mama y el primero en mortalidad. En 28 países es el cáncer que se diagnostica con más frecuencia, y en otros 42 es la primera causa de muerte (3).

En varios países de América Latina y el Caribe (ALC) el cáncer cervicouterino es todavía la primera causa de mortalidad por cáncer entre las mujeres. En el 2018, se reportaron 56.186 casos nuevos y 28.318 muertes a causa de esta enfermedad. Una proporción de estas muertes (53%) sucede en mujeres menores de 59

Solicitar copia a: Ricardo Blanch, (rebc48@yahoo.com)

años (3,4). En Venezuela ocupa el primer lugar entre los cánceres que se presentan en las mujeres (3). La inequidad contribuye enormemente a que las mujeres desarrollen cáncer de cérvix y representa el mayor desafío para la salud de aquellas que viven en estas regiones.

Desde la década de 1970 casi todos los países de la Región han introducido programas de tamizaje de cáncer cervicouterino y servicios para tratar la enfermedad lo que ha resultado en un progreso notable para su prevención y control. Aunque la prueba de Papanicolaou (que es el método más comúnmente utilizado) puede ser una buena estrategia efectiva para reducir la mortalidad, esta tiene una serie de limitaciones en su desempeño, especialmente en entornos de recursos limitados y poblaciones de difícil acceso (4).

La prueba de detección del Virus del Papiloma Humano representa una mejor oportunidad para mejorar la efectividad de los programas de tamizaje de cáncer cervicouterino. La Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) recomienda la prueba de VPH para el tamizaje del cáncer cervicouterino. La prueba de VPH representa una gran ventaja respecto a las otras opciones de tamizaje, tiene una mayor sensibilidad que la citología y detecta la infección por el VPH antes de que se produzcan lesiones precancerosas, dando con ello más tiempo para realizar el seguimiento y tratamiento en las mujeres con resultados anormales. Además, permite una estrategia de autotoma que se ha probado ser efectiva por aumentar la aceptabilidad de la prueba por las mujeres, reduciendo de esta manera las barreras de acceso, además de una mayor cobertura en la población (4).

La OPS incluye la determinación del VPH como un método efectivo en el manual de los gerentes de salud, 2015 (5). Citan la mayor aceptabilidad y confiabilidad como características que superan el método tradicionalmente utilizado, la citología cervicovaginal. Cada vez se utiliza más la genotipificación viral tanto para la pesquisa como para el diagnóstico y la prevención primaria a través de la vacuna (3,4). El mejor conocimiento de la taxonomía del VPH va a ayudar mucho en el despistaje, diagnóstico y tratamiento del CA de cuello uterino, al diseño de nuevas vacunas

(prevención primaria) y mayor cobertura de las campañas de pesquisa. La génesis tumoral podrá ser mejor comprendida al identificar las oncoproteínas presentes en los VPH de AR y el conocimiento de sus mecanismos para producir mutaciones genéticas. Este artículo pretende recopilar mediante la revisión exhaustiva de la información reciente y sistematizar esta información.

Clasificación de los virus de la familia Papillomaviridae

La familia *Papillomaviridae* consta de un grupo de virus con capacidad de infectar a los humanos y otros animales, su genoma está constituido por una doble cadena circular de ADN que oscila entre 5 y 8,5 kb de tamaño; codificando tres oncogenes E5, E6 y E7 los cuales modulan el proceso de transformación celular, dos proteínas reguladoras E1 y E2, encargadas de controlar la transcripción y la replicación viral, y dos proteínas estructurales L1 y L2, que conforman la cápside viral (6,7).

La secuenciación de los numerosos virus que conforman la familia *Papillomaviridae* ha permitido determinar que los “*open reading frames*” (ORF) de E1, E2, L1 y L2 se mantienen muy conservados entre todos los virus de la familia. De igual forma, se ha evidenciado que estos genomas son muy estáticos, las mutaciones o recombinaciones son poco frecuentes (8).

La clasificación viral resulta complicada, el ORF de L1 ha constituido a lo largo de los años la secuencia responsable de la identificación de nuevos virus, para lo cual se han descrito ciertas consideraciones (8,9).

1. El “género” se ha descrito para aquellos virus que mantienen una similitud menor al 60% en la secuencia del ORF de L1.
2. Las “especies” corresponden a virus de un género que mantienen una similitud entre un 60% y 70% en la secuencia del ORF de L1.
3. Los “tipos” corresponden a virus de una especie que mantienen una similitud entre un 71% y 89% en la secuencia del ORF de L1.

4. Aquellos virus con una similitud de 90%-98% en la secuencia del ORF de L1 se denominan “subtipos”, mientras que los que mantienen una similitud mayor al 98% se clasifican como “variantes”.

A pesar de agruparse diversas especies y tipos virales en un género, resulta importante desatacar su estrecha relación filogenética y su frecuente diversidad en cuanto a sus propiedades biológicas.

Génesis tumoral

Las oncoproteínas E6 y E7 de los virus de papiloma humano de alto riesgo (VPH-AR) desempeñan un papel clave en la génesis tumoral al alterar mecanismos intracelulares que le confieren un crecimiento acelerado a la célula e inducen la transformación y el mantenimiento de un fenotipo maligno (10). Estas proteínas actúan de forma cooperativa, no desempeñan una función enzimática pero si están en la capacidad de asociarse con un amplio espectro de proteínas con la finalidad de desregular eventos celulares fundamentales, como el ciclo celular, la apoptosis, la reparación del ADN, la senescencia y la diferenciación, facilitando la acumulación de daños en el ADN y la progresión hacia la malignidad (11).

La transformación celular hacia un fenotipo maligno requiere de una infección crónica. Si las células infectadas son rápidamente eliminadas las oncoproteínas E6 y E7 de VPH-AR no estarán en capacidad para el desarrollo de patologías malignas asociadas al VPH (11).

La proteína del retinoblastoma (Rb) es un importante regulador del ciclo celular. Regula negativamente la actividad de los factores de transcripción del ciclo celular de la familia E2F, manteniendo la célula en la fase G0/G1 (12). La oncoproteína E7 expresa una región que contiene una secuencia LXCXE, a través de la cual media su interacción con Rb induciendo su inhibición o degradación proteasomal (11,13). En consecuencia, la actividad transcripcional regulada por E2F pierde su inhibición y hay expresión de la ciclina A y la ciclina E, las cuales actúan regulando de forma positiva los complejos de cinasas dependientes de ciclinas (CDK); promoviendo de esta forma la transición a la fase S del ciclo celular, asociándose un

aumento de la proliferación celular y de la transcripción de genes virales (11,12,14). Adicionalmente, E7 puede interaccionar con las proteínas relacionadas con Rb, p107 y p130, las cuales desempeñan una función similar a Rb al unirse con otros miembros de la familia E2F; de esta forma se altera su actividad inhibitoria sobre E2F y en consecuencia se favorece la continuidad del ciclo celular (15).

La oncoproteína E7 tiene la capacidad de generar un aumento en la actividad de CDK2 a través de su interacción inhibitoria con p21Cip1y p27Kib1, proteínas que desarrollan una función inhibitoria sobre CDK2, promoviendo de esta forma la transición a la fase S del ciclo celular (16,17). De igual forma, la evidencia sugiere la posible interacción de E7 con la Ciclina A que favorecería la actividad del complejo Ciclina A/CDK2 (18).

La proteína p53 es regulada de forma positiva producto de la interacción con los reguladores del ciclo celular, en especial con el complejo Rb-E2F. La estimulación de p53 normalmente supondría una inhibición del crecimiento y la apoptosis celular. Para evitar que esto interfiera con la replicación del genoma viral, la oncoproteína E6 se asocia con p53 para su degradación proteasomal formando un complejo con la proteína E3 ubiquitina ligasa (10). Adicionalmente, E6 tiene la capacidad de interaccionar con p53 e inhibir la transcripción de los genes supresores tumorales (19).

La oncoproteína E6 está en la capacidad de regular la familia de coactivadores p300/CBP, los cuales se desempeñan como activadores de factores de transcripción que intervienen en la diferenciación y el ciclo celular. También pueden interactuar con las proteínas PDZ que controlan la señalización y la adhesión celular y activar la transcripción de la transcriptasa inversa de la telomerasa (TERT), responsable de la inmortalización celular (10,20).

En consecuencia de esta compleja interacción entre oncoproteínas y los complejos reguladores del ciclo celular, aumenta la proliferación y se favorece la acumulación de mutaciones genéticas que pueden conducir a la transformación, la displasia y, en última instancia, al cáncer.

Alteraciones del genoma celular

La carcinogénesis y progresión maligna asociada al VPH requiere de alteraciones cromosómicas que generen la expresión de oncogenes o la inhibición de los genes supresores tumorales. La integración de los episomas del VPH-AR en el genoma celular resulta un paso fundamental y que precede la generación de inestabilidad cromosómica (10, 21).

La integración se asocia a una desregulación que genera una mayor expresión de la oncoproteína E7; sus niveles se correlacionan con diferentes formas de inestabilidad genómica, con niveles intermedios se asocian anomalías cromosómicas numéricas y con niveles máximos se asocian aberraciones tanto numéricas como estructurales (21).

En la evidencia disponible se han descrito diversos defectos mitóticos, las oncoproteínas E6 y E7 del VPH-AR cooperan para inducir la expresión anormal del centrosoma, formación anómala del polo del huso mitótico y finalmente una segregación errónea de los cromosomas durante la división celular (22). Simultáneamente, E6 y E7 a través de su desregulación del ciclo celular e interferencia de la apoptosis, permiten la proliferación de estas células portadoras de alteraciones cromosómicas que conducirán a la transformación, displasia y en definitiva, al cáncer.

Implicaciones clínicas

De la familia *Papillomaviridae* solo 5 géneros tienen la capacidad para infectar humanos. Se han identificado 223 tipos de VPH para el año 2022 distribuidos en (8):

- 65 *Alfapapilomavirus*
- 54 *Betapapilomavirus*
- 100 *Gammapapilomavirus*
- 3 *Mupapilomavirus*
- 1 *Nupapilomavirus*

Los *Alfapapilomavirus* de acuerdo a su capacidad para transformar las células y causar cáncer se han dividido en un grupo de bajo riesgo (BR) y de alto riesgo (AR). Los VPH-BR, como el VPH 6 y 11, tienen tropismo por células de la mucosa y se caracterizan por lesiones benignas como las verrugas anogenitales y papilomatosis respiratoria (23). Otros VPH-BR como el VPH 13 y 32 se han asociado con hiperplasia epitelial focal oral. En cuanto a los VPH-AR, se conoce su potencial para el desarrollo de varios tipos de cáncer, como cervical, vaginal, vulvar, anal, de pene y de cabeza y cuello, son causantes del 5% de todos los cánceres del mundo (11). El VPH 16 y 18 representan los más frecuentes y, se han asociado con el carcinoma de células escamosas de cuello uterino, el adenocarcinoma de cuello uterino y el cáncer orofaríngeo (VPH 16) (23-25). Otros *Alfapapilomavirus* como el VPH 2, 3, 27, 57 tienen tropismo cutáneo y son capaces de generar verrugas cutáneas (23).

Los *Betapapilomavirus* expresan tropismo cutáneo y mantienen un comportamiento particular en los pacientes con epidermodisplasia verruciforme (EV), los cuales son altamente susceptibles a la infección por *betapapilomavirus* y generalmente desarrollan lesiones diseminadas caracterizadas por ser verrugas planas (26). Algunos de estos pacientes pueden desarrollar a partir de las lesiones primarias, carcinoma de células escamosas (CCE) multifocal en las zonas del cuerpo expuestas a radiación ultravioleta como la luz solar (26,27).

Los *Gammapapilomavirus*, *Mupapilomavirus* y *Nupapilomavirus* expresan tropismo cutáneo y están en la capacidad de desarrollar lesiones cutáneas benignas (11).

CONCLUSIONES

El conocimiento de la taxonomía del VPH continuará ayudando a la mejor comprensión de la génesis tumoral, la detección precoz del cáncer y el diseño de vacunas cada vez más eficientes.

REFERENCIAS

1. Bosch JF, Díaz M, Sanjosé-Llongueras S, Font R, Castellsagué X, Albero GF, *et al.* Epidemiología de las infecciones por HPV: riesgo de carcinoma cervicouterino y de otros tumores anogenitales. Nuevas opciones preventivas. En: Virus del papiloma humano y cáncer: epidemiología y prevención. Sociedad Española de Epidemiología. 2006;31-48. [citado 4 abril 2022]. Disponible en:
2. Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, Wacholder S, Hildesheim A, Castle PE, *et al.* Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. *J Natl Canc Inst* 2008;100(7):513-517. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn044>
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
4. Organización Panamericana de la Salud. Experiencias con la implementación de Programas de tamizaje de Cáncer cervicouterino basados en la prueba de VPH. Informe de reunión. (Washington, D.C., 31 de julio al 1 de agosto del 2018). Washington, D.C.: OPS; 2018. [citado 4 abril 2022]. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51829/opsnmh18043_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
5. Organización Panamericana de la Salud. Incorporación de la prueba del virus del papiloma humano en programas de prevención de cáncer cervicouterino. Manual para gerentes de programas de salud (Washington, D.C, OPS, 2016-09). [citado 4 abril 2022]. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/31394/9789275319109-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
6. Münger K, & Howley PM. Human papillomavirus immortalization and transformation functions. *Virus Research*. 2002;89(2):213-228. [https://doi.org/10.1016/s0168-1702\(02\)00190-9](https://doi.org/10.1016/s0168-1702(02)00190-9)
7. Van Doorslaer K. Revisiting Papillomavirus Taxonomy: A Proposal for Updating the Current Classification in Line with Evolutionary Evidence. *Viruses* 2022;14(10):2308. <https://doi.org/10.3390/v14102308>
8. International Human Papillomavirus (HPV) Reference Center [Internet]. Available from: https://www.hpvcenter.se/human_reference_clones/
9. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, Zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004;324(1):17-27. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2004.03.033>
10. Cospér PF, Bradley S, Luo Q, Kimple RJ. Biology of HPV Mediated Carcinogenesis and Tumor Progression. *Semin Radiat Oncol* 2021;31(4):265-273. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2021.02.0>
11. Tommasino M. The human papillomavirus family and its role in carcinogenesis. *Semin Cancer Biol* 2014;26:13-21. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2013.11.0>
12. Weintraub S J, Prater C A, Dean D C. Retinoblastoma protein switches the E2F sites from positive to negative element. *Nature*. 1992;358:259-261. <https://doi.org/10.1038/358259a0>.
13. Dahiya A, Gavin MR, Luo RX, Dean DC. Role of the LXCXE binding site in Rb function. *Mol Cell Biol* 2000;20(18):6799-6805. <https://doi.org/10.1128/MCB.20.18.6799-6805.2000>. PMID: 10958676; PMCID: PMC86207.
14. Chellappan S, Kraus VB, Kroger B, Munger K, Howley PM, Phelps WC, *et al.* Adenovirus E1A, simian virus 40 tumor antigen, and human papillomavirus E7 protein share the capacity to disrupt the interaction between transcription factor E2F and the retinoblastoma gene product. *Proc Natl Acad Sci* 1992;89:4549-4553. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.10.4549>.
15. Zhang B, Chen W, Roman A. The E7 proteins of low- and high-risk human papillomaviruses share the ability to target the pRB family member p130 for degradation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(2):437-442. <https://doi.org/10.1073/pnas.0510012103>.
16. Jones DL, Alani RM, Münger K. The human papillomavirus E7 oncoprotein can uncouple cellular differentiation and proliferation in human keratinocytes by abrogating p21Cip1-mediated inhibition of cdk2. *Genes Dev* 1997;11(16):2101-2111. <https://doi.org/10.1101/gad.11.16.2101>.
17. 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):2323-2330.
18. Tommasino M, Adamczewski JP, Carlotti F, Barth CF, Manetti R, Contorni M, *et al.* HPV16 E7 protein associates with the protein kinase p33CDK2 and cyclin A. *Oncogene* 1993;8(1):195-202.
19. Lechner MS, Laimins LA. Inhibition of p53 DNA binding by human papillomavirus E6 proteins. *J Virol* 1994;68:4262-4273. <https://doi.org/10.1128/JVI.68.7.4262-4273.1994>.
20. Katzenellenbogen RA. Activation of telomerase by HPVs. *Virus Res* 2017;231:50-55. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2016.11.003>.
21. Pett MR, Alazawi WOF, Roberts I, Downen S, Smith DI, Stanley MA, *et al.* Acquisition of High-Level Chromosomal Instability Is Associated with Integration of Human Papillomavirus Type 16 in Cervical Keratinocytes. *Cancer Res* 2004;64(4):1359-1368. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-03-3214>
22. Duensing S, Lee LY, Duensing A, Basile J, Piboonniyom S, Gonzalez S, *et al.* The human papillomavirus type 16 E6 and E7 oncoproteins cooperate to induce mitotic defects and genomic

- instability by uncoupling centrosome duplication from the cell division cycle. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97(18):10002-10007. <https://doi.org/10.1073/pnas.170093297>.
23. Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 2006;24:S1–S10. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.05.115>
 24. Munoz 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):518-527.
 25. Marur S, D'Souza G, Westra WH, Forastiere AA. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol* 2010;11(8):781-789.
 26. Pfister H. Chapter 8: human papillomavirus and skin cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;31:52-56.
 27. Weissenborn SJ, Nindl I, Purdie K, Harwood C, Proby C, Breuer J, *et al*. Human papillomavirus-DNA loads in actinic keratoses exceed those in nonmelanoma skin cancers. *J Invest Dermatol* 2005;125(1):93-97.