

PAPILOMAVIRUS HUMANO. BIOLOGÍA MOLECULAR Y PATOGÉNESIS

Elva I. Cortés Gutiérrez* y Carlos H. Leal Garza
División de Genética del Centro de Investigación Biomédica del Noreste, Instituto Mexicano del Seguro Social
División de Estudios de Postgrado. Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Nuevo León,
E-mail : elvairenecortes@hotmail.com
E-mail: cleal@mail.mty.itesem.mx

Introducción

Los Papilomavirus (PV) son pequeños virus de DNA de la familia Papovaviridae que infectan una gran variedad de vertebrados incluyendo al hombre. Miden 50 nm de diámetro, carecen de membrana, y su cápside tiene forma icosaédrica compuesta por 72 capsómeros (Ver Figura 1).

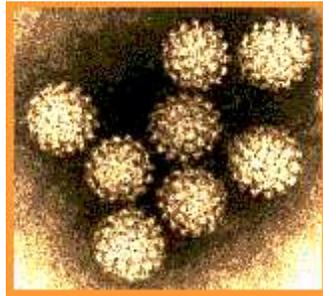


Figura 1. Microscopía electrónica del Papilomavirus Humano

A pesar de su amplia distribución, muestran un alto grado de tropismo celular, es decir únicamente infectan epitelios secos (piel) y mucosas (orales y genitales) induciendo la formación de lesiones benignas (verrugas o papilomas), y en asociación con ciertos cofactores (1) pueden producir carcinomas.

Zur Hausen H. en 1976 (2) fue el primero en relacionar y estudiar al Papilomavirus Humano (PVH) y su participación en carcinogénesis, posteriormente diversos estudios clínicos, epidemiológicos y moleculares lo establecen como el principal agente etiológico del cáncer Cervicouterino (CaCU). Recientemente se ha demostrado que más del 95% de las mujeres con carcinoma cervical están infectadas con algún tipo de PVH (3)

Epizootia.

La vía de transmisión de Papilomavirus Humanos (PVH) epiteliales es de persona a persona por contacto directo con áreas de la piel contaminadas. Los PVH genitales se transmiten básicamente por vía sexual, aunque se han sugerido otro tipo de vías, como el instrumental y ropa contaminada. Además se ha reportado la transmisión vía placentaria en hijos nacidos por parto natural de pacientes portadoras del virus produciendo papilomas laríngeos (4).

Clasificación de los PVH.

Históricamente, los PV han sido agrupados junto con los polyomavirus para formar la familia Papovaviridae, este término deriva de las dos primeras letras de los primeros virus agrupados (rabbit **p**apillomavirus, mouse **p**olyomavirus y simian **v**acuolating). Los papilomavirus y polyomavirus pueden ser distinguidos fácilmente por diferencias en el tamaño de los viriones (55 nm y 40 nm) y en el genoma (8 kp y 5 kp) respectivamente. Además, el DNA de estas dos subfamilias no hibridizan, y presentan características antigénicas diferentes. Por lo que actualmente son considerados como subfamilias individuales a la Papovaviridae.

La clasificación de los tipos de PV se basa en la especie de origen y el grado de homología del DNA. Se han reportado en humanos más de 80 tipos, en bovinos 6 tipos, en perros 2, en conejos 2, en caballos, chimpancé, y mono rhesus solo un tipo. Además también se han identificado en aves y en peces (5).

De acuerdo a la malignidad de las lesiones que producen, se clasifican en: (1) virus de bajo riesgo; los que producen lesiones benignas (PVH tipos 6 y 11) y (2) los virus de alto riesgo; los que producen lesiones precancerosas y cancerosas (PVH tipos 16-31-33-35-42 y 56) (6) .

Infección.

Para que los PV puedan penetrar e iniciar un proceso infeccioso se requiere una continuidad de tejidos, de manera que el virus pueda ponerse en contacto con las células permisivas, que son *las células basales* de los epitelios. Una vez que han infectado las células blanco se inicia la replicación viral en las *células espinosas*. El ensamble de los viriones se lleva a cabo en estratos superiores de los epitelios cuando las células se han diferenciado (*células granulares*), ya que es un requisito para este evento la maduración y diferenciación de la célula. Finalmente en las *células escamosas* los viriones son expulsados y pueden iniciar un nuevo ciclo de infección (7) (Ver Figura 2).

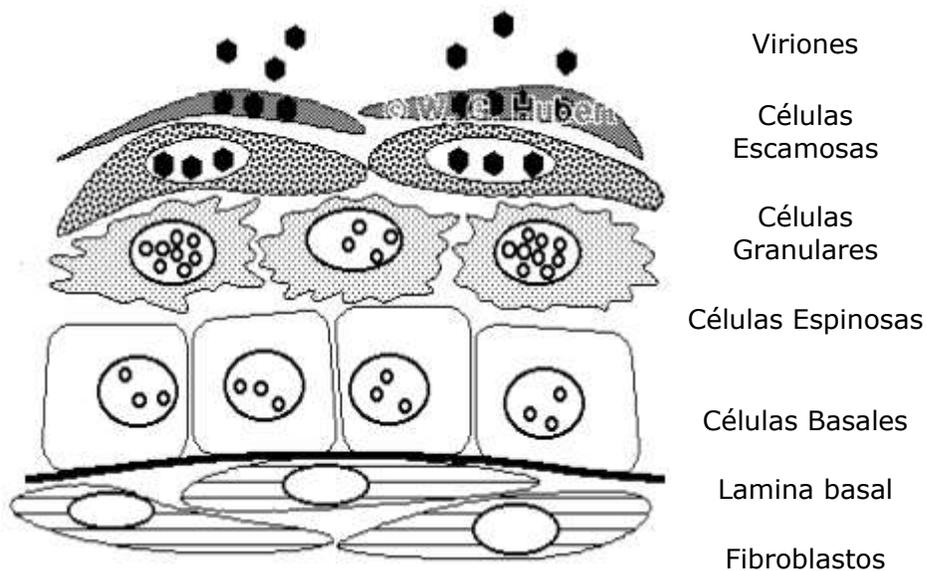


Figura 2. Ciclo de vida del Papilomavirus Humano

Genoma Viral.

El DNA de los PVH es circular, de doble cadena, y contiene aproximadamente 8000pb. Su genoma se puede dividir en tres zonas (8) : La región larga de control (**RLC**), la región temprana (**E= Early**), y la región tardía (**L= Late**) (Ver Figura 3).

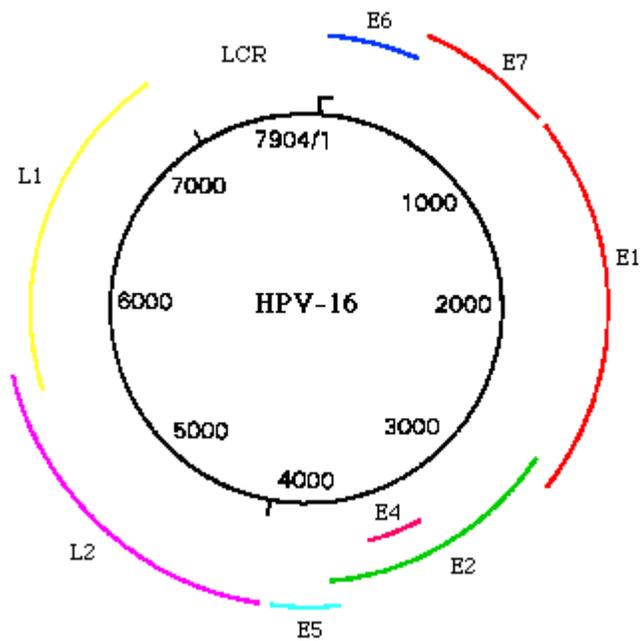


Figura 3. Mapa genético del Papilomavirus tipo 16

La región **RLC** corresponde al 15% del genoma viral y contiene los promotores que inician la replicación y controlan la transcripción. Esta región se encuentra dividida en dos dominios principales: el RE2, regulado por la presencia de la proteína viral E2 y donde se localiza el origen de replicación del ADN viral, el promotor temprano; y el

dominio CE (celular enhancer), un fuerte potenciador de la transcripción que depende exclusivamente de factores transcripcionales celulares .

En el dominio RE2 se encuentra el promotor temprano a partir del cual se transcriben los oncogenes E6 y E7. Posee una caja TATA funcional (a la cual se unen los factores necesarios e indispensables para iniciar la transcripción mediada por la RNA polimerasa II) y sitios de interacción de la proteína viral E2, además de sitios de unión para el factor celular Sp1 (proteína estimulante de la transcripción). En este dominio se ha descrito el origen de replicación del DNA viral, dependiente de la presencia de las proteínas virales E1 y E2.

La especificidad tisular de los papilomavirus reside en el CE, donde la participación conjunta de factores celulares promueve la actividad del promotor temprano exclusivamente en células de origen epitelial.

La región CE se compone de numerosos sitios de asociación específica de diversos factores de transcripción de origen celular, tales como AP-1, NF-1/CTF, Octa-1, TEF o F, etcétera. Además, se ha descrito la presencia de un elemento de respuesta a glucocorticoides (ERG), el cual promueve la transcripción de PVH por un estímulo hormonal (Ver Figura 4).

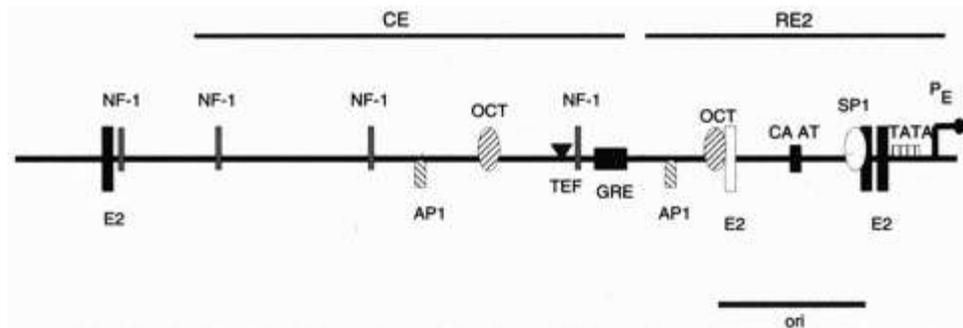


Figura 4. Mapa Genético de la Región Larga de Control (RLC) de los VPH.

La región temprana (**E= Early**) representa el 45% del genoma y contiene 7 marcos de lectura abierta que codifican para proteínas no estructurales, cuya función es controlar la replicación del DNA e inducir la transformación maligna de la célula huésped: E1 controla la replicación episomal del DNA, a través de la codificación de un modulador de (E1-M), y de un factor de replicación (E1-R). Mientras que esta zona del genoma se encuentre completa y funcional se produce una replicación normal, evitando la integración del DNA al genoma de la célula. Se piensa que la proteína E2 juega un papel muy importante en el ciclo de vida ya que posee la capacidad de reprimir o activar los promotores virales. Codifica un factor represor de transcripción (E2-TR) que inhibe la transcripción del promotor P97, el cual dirige la síntesis de E6 y E7. Aún no se conoce el producto proteico ni la función de E3. E4 produce proteínas que intervienen en la maduración de las partículas virales. Se cree que esta proteína inicia los cambios coilocíticos en las células epiteliales. Este gen se pierde cuando se integra el DNA viral al genoma de la célula. E5 produce una pequeña proteína de 44 aminoácidos que se une a la membrana citoplasmática. La pérdida o mutación de esta región, evita la replicación episomal del DNA y favorece la integración del DNA al cromosoma. Las regiones E6 y E7 producen dos oncoproteínas transformantes (Ver Figura 3).

La región tardía (**L**), corresponde al 40% del genoma y contiene dos genes que codifican para proteínas estructurales de la cápside : **L1**, produce una proteína de 54,000 d que se produce a mayor cantidad , y la cual se encuentra muy conservada entre los diferentes tipos de PVH , y **L2** que produce una menor cantidad de proteína, y es específica para cada tipo viral (9) (Ver Figura 3).

Carcinogénesis.

La carcinogénesis de los PVH genitales es compleja y depende en gran parte de factores de la célula huésped (Ver Figura 5) . El virus en la fase temprana del ciclo produce las oncoproteínas E6 y E7, las cuales interactúan con los reguladores celulares p53 y RB respectivamente inactivándolos. Debido a que estos dos genes participan de manera importante en el control del ciclo celular, estos eventos favorecen el crecimiento descontrolado de las células y la transición maligna en el cáncer cervicouterino (10) . Más tarde se producen las proteínas E1 y E2, esenciales para la replicación del genoma viral.

También se sabe que los oncogenes E6 y E7 pueden ser regulados negativamente, dependiendo de la presencia de la proteína E2, que también es codificada por los PVHs. Esta proteína se une a la región promotora (LCR) que regula la expresión de las proteínas E6 y E7 y ocasiona su represión. Generalmente, después de una infección por papiloma virus, su DNA se integra al genoma celular y ocasiona la destrucción del gene E2, y como resultado da lugar a que se produzcan las proteínas E6-E7, las proteínas tardías (L1 y L2) y al ensamble viral (Ver Figura 5) (11).

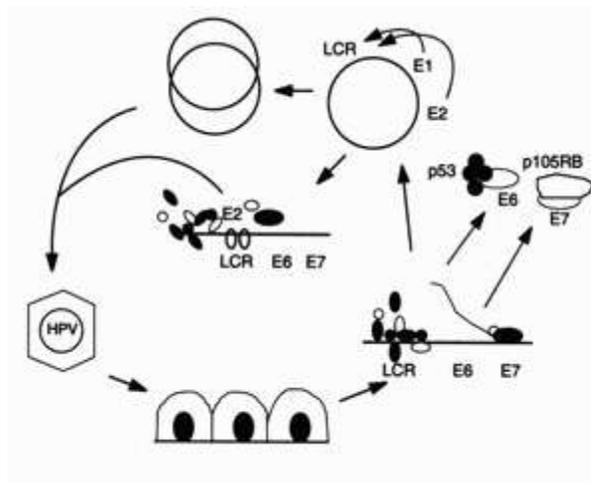
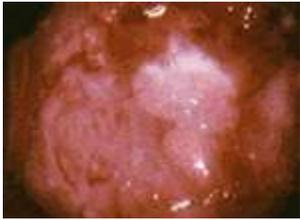


Figura 5. Mecanismos involucrados en la carcinogénesis del Papilomavirus Humano

Patologías Causadas por PVH.

En el humano se han identificado más de 80 tipos diferentes de PV. El resultado de esta infección es la hiperplasia celular, lo que da origen a lesiones benignas denominadas " *papilomas o verrugas*" que se presentan en epitelios secos, como la piel, mucosas orales y mucosas genitales. Los papilomas epiteliales se pueden localizar en cualquier parte del cuerpo aunque se presentan con mayor frecuencia en cara, manos y pies. Los papilomas orales afectan desde la boca y lengua hasta esófago. Los papilomas genitales denominadas "*condilomas*" se pueden localizar tanto en aparato genital femenino (cuello uterino, vagina, vulva y ano), como masculino (pene y ano). Además, también se han reportado papilomas respiratorios localizados generalmente en laringe como resultado de transmisión placentaria de mujeres portadoras del PV (12, 13) . Este tipo de lesiones benignas son causadas por PVH de bajo riesgo (tipos 6 y 11). Por el contrario, la infección de PVH de alto riesgo (tipo 16,18,31,33,35 etc.) junto con algunos cofactores producen cáncer cervicouterino y muy ocasionalmente cáncer de piel, cáncer oral y cáncer laríngeo (Ver Tabla 1).

Tabla 1. Patologías causadas por el Virus del Papiloma Humano

Patología	Localización	Tipos de PVH	Co-factores*
 Papilomas epiteliales	Manos	5 y 8	Luz UV
	Pies		Genético ?
	Cara		
 Papilomas Orales	Lengua	2,6,11,13,16, y 18	???
	Boca		
	Esófago		
 Papilomas Genitales	Cuello uterino	6,11,16,	Promiscuidad Sexual
	Vagina	18, 31,33,35 etc.	Tabaquismo
	Vulva		
	Pene		
	Ano		

6, y 11



Papilomas Respiratorios

* Este tipo de cofactores junto con la infección de PVH pueden producir carcinomas.

Terapia para la Infección de PVH.

Aunque actualmente no existe cura médica para eliminar una infección del papilomavirus, las lesiones intraepiteliales escamosas y las verrugas que estos virus causan pueden ser tratadas. Los métodos de tratamiento que se utilizan para las lesiones intraepiteliales escamosas incluyen la cauterización en frío (enfriamiento que destruye el tejido), el tratamiento láser (cirugía con una luz de alta intensidad), el tratamiento de excisión quirúrgica por medio del asa eléctrica (LEEP, por sus siglas en inglés), así como la cirugía convencional. Pueden usarse tratamientos similares para las verrugas genitales externas. Además, dos químicos poderosos (la *podofilina* y el ácido *tricloroacético*) pueden destruir las verrugas genitales externas cuando se aplican directamente en ellas.

Otros tratamientos menos comunes incluyen los medicamentos 5-FU (5-fluorouracil) e Interferón-alfa. La crema *Imiquimod* también ha sido aceptada recientemente por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) como otra droga efectiva para el tratamiento. El Imiquimod trabaja estimulando el sistema inmune para luchar contra el virus (14, 15).

Por otro lado, es de gran importancia médica la búsqueda de tratamientos contra los virus de alto riesgo que causan el cáncer cervicouterino, ya que es la neoplasia maligna más frecuente en la mujer mexicana.

Actualmente se están llevando a cabo estudios de inmunología-genética molecular en modelos animales para el desarrollo de **vacunas** contra los PVH-16-18. Se están utilizando: (1) la cepa recombinante (vaccinia virus-cepa-MVA) con el virus de la vaccinia que expresa el gene E2 del PVH. Después de que el virus (Recombinante MVA-E2) ha entrado en la célula tumoral y produce la proteína E2, esta proteína se fija en la región promotora LCR, y evita así la expresión de las proteínas E6 y E7, y (2) la inmunoterapia con citocinas, anticuerpos contra proteínas de la cápside (L1 y L2) y de epítopes (pequeños péptidos de las oncoproteínas E6 y E7), los cuales son reconocidos por el sistema inmune para estimular la respuesta contra las células cancerosas.

Estudios realizados recientemente en Australia y Holanda con un pequeño número de mujeres con cáncer cervicouterino (fase 1) indican que la proteína E7 administrada como vacuna es inmunogénica, ya que incrementa la respuesta inmune de los linfocitos T citotóxicos en éstos pacientes (16).

Conclusiones

El estudio de la biología molecular del PVH es de enorme importancia médica ya que actualmente es considerado el principal factor etiológico del cáncer cervicouterino. Debido a esto, actualmente en nuestro país se están realizando avances importantes para entender tanto la interacción papilomavirus-célula huésped como los mecanismos involucrados en el desarrollo del cáncer, para desarrollar nuevas técnicas inmunológicas y de genética molecular útiles en el diagnóstico y terapia de esta neoplasia.

Referencias

1. Bernard N and MD Fields 1990. Papillomaviruses . Fields Virology Vol. 2. Bernard N.Fields, MD. Reven Press, N.Y.
2. Zur Hausen H. 1976. Condylomata acuminata and human genital cancer. Cancer Res.; 36:794
3. Torroella-Kouri M, S. Morsberger, A. Carrillo , A. Mohar , A. Meneses, M. Ibarra, RW Daniel, AM Ghaffari, G Solorza, and KV Shah. 1998. HPV prevalence among mexican women with neoplastic and normal cervixes. Gynecol Oncol; 70:115-120.
4. Vasconcellos Allende M, C. Aranda, JA Ruiz Moreno, y E. Paz Fuentes 1992. Búsqueda, detección y control del virus del papiloma humano (PVH) . Ginecol Obstet (Mex); 60 :37-41
5. Fenner F, PA Backmann, EPJ Gibbs, FA Murphy, MJ Studdert y DO White 1992. Virologia Veterinaria. Ed. Acribia pp 331-339.
6. García-Carranca A, y P Gargilio .1993 Aspectos moleculares de los papillomavirus humanos y su relación con el cáncer cervico-uterino. Rev Inv Clin.:45;85-92
7. Taja-Chayeb L, M Salas-Garcia, y M. Salcedo-Vargas 1996. Bases moleculares de la carcinogénesis viral del papiloma y polioma. Salud Publica Mex.;38:47-57
8. García-Carranca A, y P Gargilio, *op. cit*
9. Álvarez-Salas LM y E López-Bayghen 1995 Regulación genética de los Papilomavirus humanos genitales . Salud Publica Mex.;37:240-247
10. Vasconcellos Allende M *et al, op. cit*
11. Toledo-Cuevas EM, y A García-Carranca 1996 La proteína p53 y los oncogenes de papilomavirus humanos en la carcinogénesis del cuello uterino. Rev Inv Clin.:48;59-68.
12. [www.telemedicine.org/warts/cutmanh.htm#Oral Warts](http://www.telemedicine.org/warts/cutmanh.htm#Oral%20Warts) Patología de PVH

13. Zur Hausen H. 1991. Virus in human cancers. *Science.*; 254: 1167-1172.
14. Arends MJ, AH Wyllie and CC Bird 1990. Papillomavirus and human cancer. *Human Pathology*; 21: 686-698.
15. http://cancernet.nci.nih.gov/clinpdq/facts_span2/600320.html
16. Gariglio P, L Benitez-Bribiesca, J Berumen, JM Alcocer, Reyes-Tamez and V Madrid 1998. Therapeutic uterine-cervix cancer vaccines in humans. *Archives of Medical Research.*;29: 279-284.