

Utilidad de la vacuna contra el virus del papiloma humano en el cáncer de piel no melanoma

Human Papillomavirus Vaccine in Non-Melanoma Skin Cancer

David A. Castillo Molina,¹ Mónica P. Carrera,¹ Sara Muñoz Ordóñez,² Paula A. Chacón Jaramillo,² Ana María García Concha,² Jesús D. Fierro Lozada³ y David E. Castillo Saavedra³

¹ Dermatólogo, Fundación para la Investigación en Dermatología (Funinderma), Colombia

² Médico investigador, Funinderma

³ Residente de Dermatología, Larkin Community Hospital, Miami

RESUMEN

Recientemente se ha asociado al virus del papiloma humano beta (HPV β) con el cáncer de piel no melanoma (CPNM), aunque no se ha aclarado un papel específico en su patogenia. Durante los últimos años se han propuesto dos teorías: la primera sugiere que el HPV β puede estar involucrado en las etapas iniciales de la patogénesis del CPNM inducido por rayos ultravioleta; y la segunda atribuye un papel protector.

Hay evidencia de la administración de vacunas contra el HPV fabricadas contra el virus del papiloma humano alfa (HPV α), lo que da como resultado la regresión clínica del carcinoma de células escamosas (CCE). Una posible explicación de estos hallazgos es que el HPV α se puede encontrar en las lesiones de CCE junto con el HPV β generando una reactividad cruzada. También se cree que las partículas similares a virus utilizadas en las vacunas estimulan la inmunidad innata.

Por ende, se puede utilizar la vacuna HPV α como tratamiento del CPNM en pacientes que no son candidatos al procedimiento quirúrgico u otras alternativas de tratamiento, de acuerdo con lo informado en diversos reportes de caso por Nichols y colaboradores,¹⁰⁻¹² así como por nuestra experiencia en el instituto dermatológico y reumatológico.

Señor editor:

Recientemente, en los congresos de la Academia Americana de Dermatología hemos visto el posible papel del virus del papiloma humano del género beta (HPV β) en la fisiopatología del cáncer de piel no melanoma (CPNM), y el potencial uso de la vacuna contra este patógeno en el tratamiento de los mismos.

Durante los últimos años se ha relacionado al HPV β con el desarrollo de CPNM. Este género presenta tropismo

ABSTRACT

Human papillomavirus beta (HPV β) has recently been associated with non-melanoma skin cancer (NMSC), although a specific role in its pathogenesis has not been clarified. During the past few years, two theories have been proposed. The first one, suggesting the HPV β could be involved in the early stages of ultraviolet-induced NMSC pathogenesis and the second one, attributing a protective role.

There is anecdotal evidence of HPV vaccines administration, which are made against human papillomavirus alpha (HPV α), resulting in clinical regression of the squamous cell carcinoma (SCC). A possible explanation for these findings is that HPV α can be found in SCC lesions along with HPV β generating a cross-reactivity. It is also thought that the virus-like particles used in the vaccines stimulate innate immunity.

Hence, the HPV α vaccine, could be used as treatment of NMSC within patients who are not candidates to surgical management or other treatment alternatives as it has been reported by Nichols *et al.*¹⁰⁻¹² in various case reports, as well as our own experience in a dermatologic and rheumatologic institute.

cutáneo y la infección inicia cuando el virus penetra células epiteliales basales en proliferación.¹ Es probable que requiera un microtrauma del epitelio para que las células basales queden expuestas al virus, sin embargo, en algunas ocasiones no es necesario algún traumatismo epitelial para que se dé la infección.¹

En la inmunogénesis del HPV β se destacan múltiples mecanismos evasores de la respuesta inmunológica innata del huésped.² El virus logra usar el ciclo celular a

CORRESPONDENCIA

Dr. David A. Castillo Molina ■ davidcastillomolina@gmail.com ■ Teléfono: +57 31 3571 0163
Avenida Carrera 20 # 82-31 11221 Bogotá, Colombia

su ventaja al producir una baja tasa de replicación en la capa basal (50-100 copias por célula), lo que dificulta el reconocimiento inmunológico; sin embargo, es en los queratinocitos maduros donde se genera una carga viral importante (más de mil copias por célula) y, desafortunadamente para el huésped, en las capas más superficiales de la epidermis la actividad inmunológica es baja.³ Adicionalmente, no hay citólisis inducida por el virus, lo que reduce de forma considerable la posibilidad de que el huésped genere cualquier tipo de reacción inmunológica.³ Por otro lado, el HPVβ es un patógeno exclusivamente intraepitelial y no produce fase virémica, con esto logra evadir el sistema inmune innato.³ Esta especie de VPH tiene múltiples mecanismos de evasión inmunológica, entre los más relevantes se encuentran la inmortalización de queratinocitos, la inhibición del receptor tipo Toll 9, la disminución de la adhesión de células de Langerhans a través de la reducción de e-cadherina, además de su capacidad para reclutar células inmunosupresoras como macrófagos asociados a tumores, células mieloides supresoras y linfocitos T reguladores al sitio de infección, entre muchos otros mecanismos.³⁻⁵

La teoría de *hit and run* propone que el virus está implicado únicamente en fases tempranas de la carcinogénesis (figura 1).¹ Se plantea una segunda teoría que enfatiza el papel protector del HPVβ contra la carcinogénesis inducida por radiación ultravioleta a través de la función de los linfocitos T de memoria residentes (figura 2).⁶

Actualmente existen tres vacunas con licencia contra el VPH: Gardasil® (dirigida contra los serotipos VPH 6, 11, 16 y 18), Cervarix® (contra serotipos VPH 16 y 18), y Gardasil 9® (contra los serotipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58).⁷ Estas vacunas están dirigidas contra el VPHα y están compuestas por partículas similares al virus de la cápside viral L1 del VPH,⁸ y han demostrado un grado de reactividad cruzada con subtipos del VPHα relacionados genéticamente, cuyos antígenos no están incluidos en la vacuna. Sin embargo, ninguna de éstas está dirigida a serotipos β VPH.⁸ Por lo tanto, las personas vacunadas pueden seguir siendo vulnerables a la infección por éstos y, en consecuencia, al desarrollo de carcinoma escamocelular (CEC).⁹ Por lo que no se descarta el desarrollo de una vacuna contra el VPHβ, de la cual, hasta ahora, hay escasos ensayos preclínicos y clínicos para la prevención cutánea

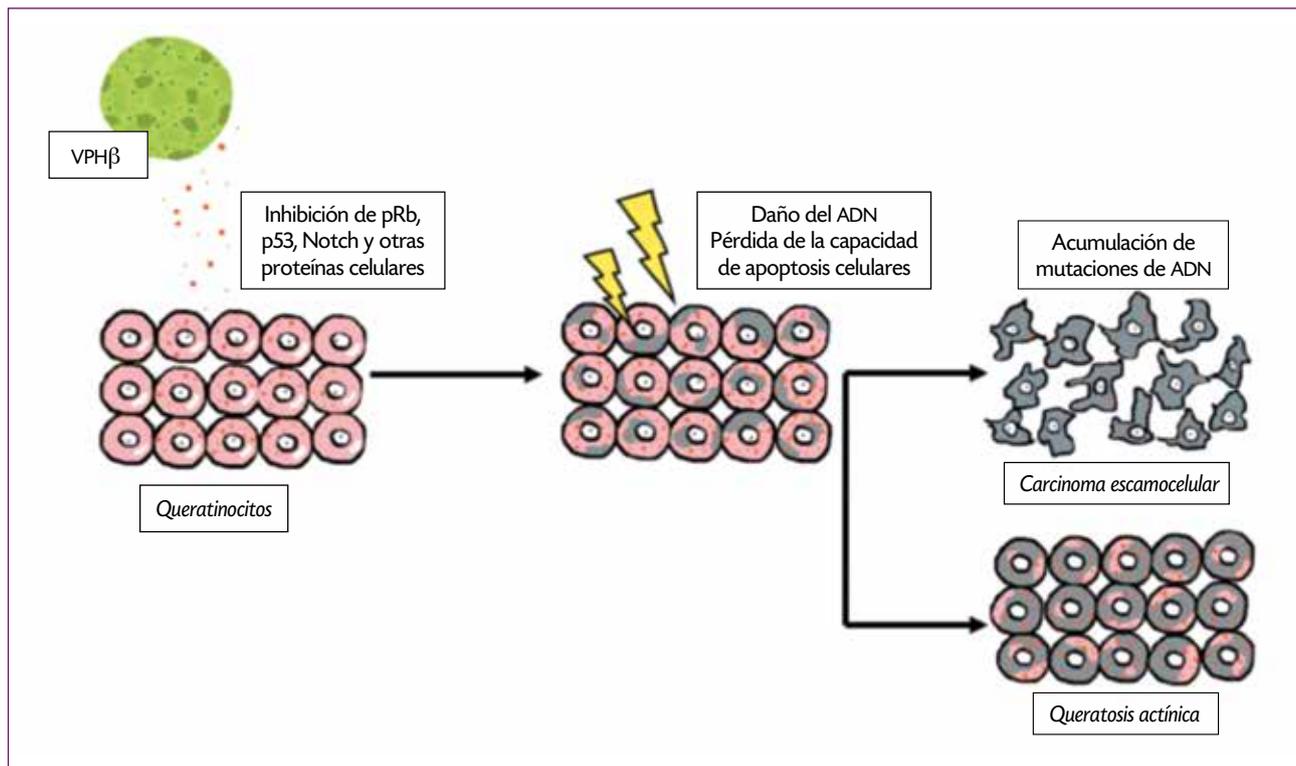


Figura 1. La teoría del *hit and run* consiste en que cuando el epitelio está infectado persistentemente por el VPHβ, la expresión de E6 y E7 interfiere en múltiples funciones celulares dando lugar a la inhibición de la apoptosis, desregulación de los mecanismos de reparación del ADN, regulación a la baja de la respuesta inmunológica y alteración de la diferenciación celular.² Por lo tanto, la célula se vuelve más sensible a la capacidad mutagénica de rayos UV-A y UV-B generando acumulación progresiva de mutaciones del ADN.² Posterior a que se establezca el cáncer, la infección del VPHβ no es necesaria para mantener el fenotipo neoplásico, lo que justifica el hecho de que no se encuentren copias de ADN viral en todas las células neoplásicas.²

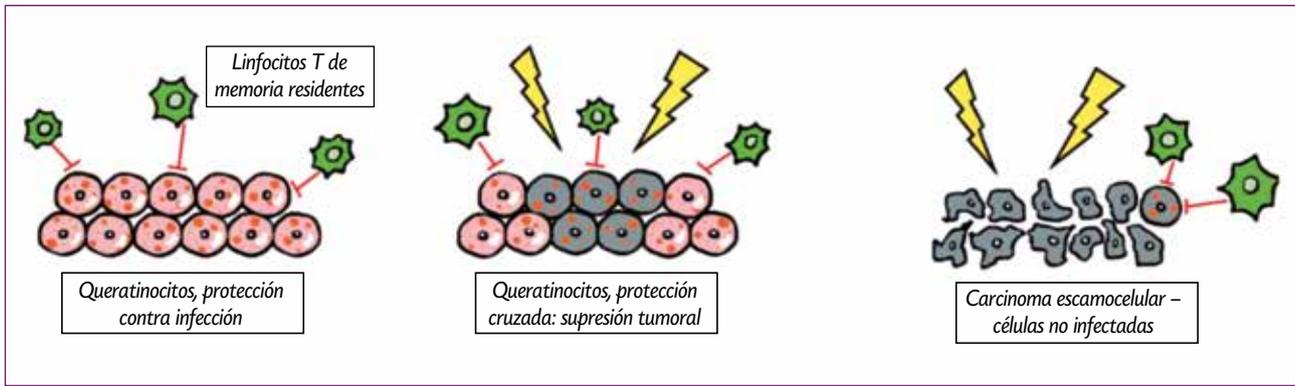


Figura 2. Se considera que el rol de los linfocitos T de memoria residentes permite el reconocimiento de moléculas de estrés expresadas por células de carcinoma escamocelular infectadas, y de esta forma su respuesta inmunológica logra protección cruzada entre la respuesta inmunológica contra el VPH β y la supresión tumoral. Las células no infectadas son susceptibles al escape inmunológico y, por ende, pueden transformarse en células cancerígenas.⁶

de la infección.⁹ Esto podría traer beneficios potenciales, como mejorar la falta de métodos de cribado adecuados para CEC, proteger a las personas inmunocomprometidas o disminuir la gran carga económica al sistema de salud.^{8,9}

Desde el año 2017 Nichols y colaboradores han informado esta opción de tratamiento mediante una serie de tres reportes en los que se exponen los casos de cuatro pacientes en quienes se obtuvo mejoría clínica e histológica de los cánceres de piel con el tratamiento sistémico e intralesional, usaron dos de las vacunas disponibles contra el VPH, como se resume en la tabla 1.¹⁰⁻¹² Adicionalmente, en nuestro centro dermatológico hemos podido comprobar de primera mano la efectividad del tratamiento de la vacuna intramuscular del VPH usando la crioterapia como coadyuvante en un paciente con carcinoma escamocelular en el párpado inferior del ojo izquierdo, el cual no era posible operar (figura 3).

La vacuna de VPH β podría ser una opción de tratamiento efectivo en pacientes que no son candidatos a manejo quirúrgico o para quienes rechazan las alternativas convencionales. Su plausibilidad biológica radicaría en la respuesta inmunológica del huésped originada por la inoculación de partículas similares al virus del papiloma humano.⁷⁻⁹

BIBLIOGRAFÍA

1. Doorbar J, Egawa N, Griffin H, Kranjec C y Murakami I, Human papillomavirus molecular biology and disease association, *Rev Med Virol* 2015; 25(S1):2-23.
2. Quint KD, Genders RE, De Koning MN, Borgogna C, Gariglio M, Bavinck JNB *et al*, Human beta-papillomavirus infection and keratinocyte carcinomas, *J Pathol* 2015; 235(2):342-54.
3. Tampa M, Mitran C, Mitran M, Nicolae I, Dumitru A, Matei C *et al*, The role of beta HPV types and HPV-associated inflammatory processes in cutaneous squamous cell carcinoma, *Journal of Immunology Research* 2020.

Tabla 1. Datos y resultados de los pacientes intervenidos en los reportes mencionados

SEXO	EDAD (AÑOS)	ESTADO INMUNE	ESQUEMA	HISTOLOGÍA	RESULTADOS	TIEMPO DE SEGUIMIENTO SIN LESIONES NUEVAS
Masculino	70-80	Competente	Gardasil 9 3 dosis intramuscular (IM)	Carcinoma basocelular (CBC) Carcinoma escamocelular (CEC)	CBC disminución del 100% CEC: disminución del 62.5%	16 meses
Femenino	80-90	Competente	Gardasil 9 3 dosis IM		CBC: disminución del 100% CEC: disminución del 66.5%	13 meses
Femenino	90	Competente	Gardasil 9 2 dosis IM y 4 dosis intratumorales (IT)	CEC basaloide	Sin evidencia clínica ni histológica del tumor	24 meses
Masculino	87	Comprometido	Gardasil 9 2 dosis IM y 2 IT	CEC <i>in situ</i> (enfermedad de Bowen)	Cura histológica	9 meses



Figura 3. Evolución del tratamiento en un paciente con carcinoma escamocelular.

4. Venuti A, Lohse S, Tommasino M y Smola S, Cross-talk of cutaneous beta human papillomaviruses and the immune system: determinants of disease penetrance, *Philosophical Transactions of the Royal Society B* 2019; 374.
5. Ao C y Zeng K, The role of regulatory T cells in pathogenesis and therapy of human papillomavirus-related diseases, especially in cancer, *Infection, Genetics and Evolution* 2018; 65(1):406-13.
6. Hochheiser K, Gyorki DE y Gebhardt T, Skin colonization with beta papillomavirus drives tissue immunity and resistance to squamous cell cancer, *Immunology & Cell Biology* 2020; 98:9-11.
7. Pham C, Juhasz M, Sung C y Atanaskova Mesinkovska N, The human papillomavirus vaccine as a treatment for human papillomavirus related dysplastic and neoplastic conditions: a literature review, *Journal of the American Academy of Dermatology* 2020; 82(1):202-12.
8. Mohsen M, Speiser D, Knuth A y Bachmann M, Virus-like particles for vaccination against cancer, *WIREs Nanomed Nanobiotechnol* 2020; 12:e1579.
9. Gupta R, Radyb P, Doanc H y Tyingb S, Development of a β -HPV vaccine: updates on an emerging frontier of skin cancer prevention, *Journal of Clinical Virology* 2020; 126:104348.
10. Nichols A, De Bedout V, Fayne R, Burke G, Kirsner R e Ioannides T, Systemic and intratumoral 9-valent human papillomavirus vaccine treatment for squamous cell carcinoma in situ in a renal transplant recipient, *JAAD Case Reports* 2020; 6(4):289-91.
11. Nichols A, Allen A, Shareef S, Badiavas E, Kirsner R e Ioannides T, Association of human papillomavirus vaccine with the development of keratinocyte carcinomas, *JAMA Dermatology* 2017; 153(6):571.
12. Nichols A, González A, Clark E, Khan W, Rosen A, Guzmán W *et al*, Combined systemic and intratumoral administration of human papillomavirus vaccine to treat multiple cutaneous basaloid squamous cell carcinomas, *JAMA Dermatology* 2018; 154(8):927.