



La asociación de la microbiota, virus del papiloma humano y cáncer cervicouterino

Víctor Manuel Vargas-Hernández*

Desde los años 70 y 80 evidencia clínica de diversos estudios sobre virología y epidemiología asociaban la infección del virus del papiloma humano (I-VPH) por uno o más VPH de alto riesgo (VPH-ar) como la causa principal de cáncer anogenital y extragenital;^{1,2} generalmente se vinculaba a VPH-16 y 18. Desde entonces se han logrado grandes avances en las formas de transmisión e identificación de factores de riesgo (FR) y mecanismos carcinogénicos. El espectro de la infección va de portador asintomático a infección clínica, desarrollo de lesiones intraepiteliales y cáncer. A raíz de que Henrietta Lacks donara sus células inmortales al mundo científico tras su muerte por cáncer cervicouterino (CaCu) en 1951, se conoce a estas células como HeLa.³ A finales del siglo XX y principios del XXI estudios epidemiológicos divulgaron el concepto de VPH-ar como principal factor de riesgo de CaCu y los VPH-16 y 18 como responsables de 70% de todos los casos de CaCu,⁴ aunque no ha faltado la discrepancia entre la alta frecuencia de I-VPH en mujeres en edad reproductiva, incluidos VPH-ar u oncogénicos, y el desarrollo de cáncer, pues la infección por sí sola no es el factor principal de riesgo, incluso en la I-VPH persistente.⁵

El VPH se caracteriza por ser epiteliotrófico o mucosotrófico, de acuerdo a las diferentes regiones donde infecta el cuerpo humano. Las presentaciones clínicas más comunes de la infección por VPH son las verrugas vulgares y CaCu. Los VPH son esencialmente parásitos intracelulares de genética y estructura complicadas que requieren una compleja respuesta inmunitaria del huésped. Se unen a las células a través de receptores específicos que muestran su tropismo (virus epiteliotróficos). Asimismo, necesitan una estructura bioquímica y metabólica específica de la célula huésped con el fin de replicarse. Se introducen al evadir la respuesta inmunitaria de las defensas reconocidas

por la célula huésped mediante la imposición, como los receptores *Toll-like* (TLR) y tratan de romper el sistema inmunitario.¹

La respuesta inmunitaria del VPH es diferente a otros virus, la I-VPH se caracteriza por bajos niveles de anticuerpos sanguíneos (inmunidad adquirida) y la respuesta inmunitaria celular del huésped, produce efectos citopáticos en algunos tejidos específicos.⁶

La I-VPH es exclusivamente intraepitelial y su replicación depende del ciclo viral, la diferenciación celular y persistencia de la I-VPH a nivel de las células epiteliales. Cuando alcanza la capa basal de queratinocitos permanece en forma episomal o latente, o bien aprovecha esta diferenciación para realizar la integración viral (forma lineal) o replicación. La replicación del VPH requiere la diferenciación celular para que sus proteínas puedan expresarse, la respuesta inmunitaria se bloquea porque no hay reconocimiento por parte de las células de Langerhans o células presentadoras de antígeno (APC). Este virus no tiene actividad citolítica, por lo que su infección no va acompañada de inflamación (presencia de neutrófilos, monocitos, macrófagos, células asesinas naturales [NK], células dendríticas y APC, linfocitos B y T, citocinas, proteínas de fase aguda, proteínas del complemento y lisozimas), pero realiza la replicación viral, un fenómeno que explica la disminución o bloqueo de la respuesta inmunitaria efectiva de la inmunidad innata y adquirida.^{1,6} Estas infecciones pueden llegar a ser crónicas y las lesiones persisten meses o años.

En diversos estudios basados en las características del VPH en mujeres con citología patológica, la determinación de la carga viral y la detección de la sobreexpresión del ARNm E6/E7 son importantes indicadores de pronóstico que evitan un sobretratamiento. La carcinogénesis cervical está influenciada además por las características del VPH (genotipo, variantes, carga viral por unidad celular, presencia de múltiples genotipos, expresión e integración al genoma del huésped), por factores ambientales (consumo de alcohol y tabaquismo), carac-

* Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Juárez de México, Secretaría de Salud, Ciudad de México, México.



terísticas del huésped (microbiota vaginal y tolerancia inmunitaria) que determinan el riesgo de malignidad. En consecuencia, más allá de las características del VPH, debemos destacar la importancia de factores externos: tabaquismo y consumo de alcohol, uso de esteroides sexuales a largo plazo (anticonceptivos orales y terapia hormonal en la menopausia), infecciones ginecológicas (herpes virus simple, citomegalovirus, *Chlamydia trachomatis* y otros virus de transmisión sexual), así como algunas otras inflamaciones inespecíficas que conducen a cambios en el sistema inmunitario y al desequilibrio en la microbiota vaginal.¹

Existe la posibilidad de asociación entre el CaCu y los cambios en el ecosistema vaginal a través de la modificación de la microbiota;⁷⁻⁹ y todas estas características del VPH y del huésped contribuyen a la inmunosupresión cervical y propician la carcinogénesis. Esta información puede ayudar en la prevención primaria y secundaria con el fin de identificar grupos de riesgo. En el huésped son importantes los factores genéticos e inmunológicos, nutricionales y preferencias y predilecciones sexuales (número de parejas sexuales y sus características, edad de iniciación sexual) y factores endógenos que pueden causar genotoxicidad, mutagenicidad, irreversibilidad con transformación celular y proliferación.

La presencia de VPH en el tracto genital inferior (TGI) de la mujer influye en su futuro reproductivo, al afectar el cuello uterino durante la fecundación y embarazo; por factores hormonales (endógenas y exógenas), traumáticos e infecciosos del huésped que facilitan la infección por VPH. Los cambios y las preferencias sexuales de la población aumentan la incidencia de la infección por VPH en otras regiones del cuerpo, incluidos los tejidos orofaríngeos y anales, entre otros. Los marcadores pronósticos de carcinogénesis cervical se basan en la historia natural de las lesiones por VPH (agente y huésped).^{1,10} Por lo tanto, los biomarcadores de todos los niveles biológicos (genotipo y fenotipo) ayudan a entender el complejo mecanismo de la carcinogénesis, especialmente la interacción entre diferentes cofactores y la susceptibilidad adquirida (ambiental) y genética (individual). Estos mecanismos contribuyen a refinar la etiología y patogénesis del CaCu en las diferentes fases de la vida de una mujer. Los avances en las técnicas de biología molecular (investigación sobre tipos de virus, carga viral, sobreexpresión de ARNm, biomarcadores específicos p16 y Ki-67) permiten caracterizar y estimar la infección por VPH en diferentes poblaciones, localizaciones específicas y etiología entre la infección y ciertos tipos de genotipos. El manejo

clínico/terapéutico personalizado evitará tratamientos innecesarios basados en la historia clínica del paciente (edad de iniciación sexual, número de parejas sexuales, ciclos anovulatorios, paridad, nutrición, hábitos de alcohol y tabaquismo, genética, inmunidad, etcétera) en cuanto a infecciones ginecológicas y evaluación del ecosistema vaginal (pH, *Lactobacillus*) en el diagnóstico citopatológico¹⁰ de células escamosas atípicas de significado indeterminado (AS-CUS), lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LSIL), lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (HSIL), células glandulares atípicas (AGC), neoplasia intraepitelial cervical 1 (NIC-1), NIC-2/3 o el diagnóstico molecular (VPH, herpes virus simple, citomegalovirus, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, *Neisseria gonorrhoeae*) y el estudio inmunohistoquímico (p16 e Ki-67) de los componentes de las lesiones intraepiteliales del TGI.⁹⁻¹²

REFERENCIAS

1. Vargas-Hernández VM, Vera-Gaspar D, Acosta-Altamirano G, Curiel-Valdés JJ. Virus del papiloma humano. En: Vargas-Hernández VM, editor. Cáncer en la mujer. México: Edit. Alfili; 2011. pp. 615-636.
2. zur Hausen H, Meinhof W, Scheiber W, Bornkamm GW. Attempts to detect virus-specific DNA in human tumors. I. Nucleic acid hybridizations with complementary RNA of human wart virus. *Int J Cancer* 1974; 13(5): 650-6.
3. Skloot R. A vida Imortal de Henrietta Lacks. São Paulo: Companhia das Letras; 2011.
4. Vargas-Hernández VM, Vargas-Aguilar VM, Tovar-Rodríguez JM. Detección primaria del cáncer cervicouterino. *Cir Cir* 2015; 83(5): 448-53.
5. International Agency for Research on Cancer (IARC), Working Group. Human papillomaviruses. Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans. Vol. 64. Lyon: IARC; 1995.
6. Stanley M. Immune responses to human papillomaviruses. In: Sterling JC, Tyring SK, editors. Human papillomaviruses clinical and scientific advances. London: Arnold; 2001. pp. 38-49.
7. Fettweis JM, Serrano MG, Girerd PH, Jefferson KK, Buck GA. A new era of the vaginal microbiome: advances using next-generation sequencing. *Chem Biodivers* 2012; 9(5): 965-76.
8. Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, Tracy JK, Zenilman JM, Ravel J, et al. Interplay between the temporal dynamics of the vaginal microbiota and human papillomavirus detection. *J Infect Dis* 2014; 210(11): 1723-33.
9. Cuschieri K, Wentzensen N. Human papillomavirus mRNA and p16 detection as biomarkers for the improved diagnosis of cervical neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(10): 2536-45.
10. Vargas-Hernández VM, Avances en la detección, diagnóstico y tratamiento del cáncer cervicouterino. *Rev Hosp Jua Mex* 2012; 79(2): 103-9.
11. Hellman K, Lindquist D, Ranheim C, Wilander E, Andersson S. Human papillomavirus, p16(INK4A), and Ki-67 in relation to



clinicopathological variables and survival in primary carcinoma of the vagina. Br J Cancer 2014; 110(6): 1561-70.

12. Calil LN, Edelweiss MI, Meurer L, Igansi CN, Bozzetti MC. p16 INK4a and Ki67 expression in normal, dysplastic and neoplastic uterine cervical epithelium and human papillomavirus (HPV) infection. Pathol Res Pract 2014; 210(8): 482-7.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Víctor Manuel Vargas-Hernández

Insurgentes Sur Núm. 605-1403,

Col. Nápoles, C.P. 03810,

Ciudad de México, México.

Tel: 55746647

Correo electrónico: vvargashernandez@yahoo.com.mx