

## **FORO CLÍNICO**

# La infección por el virus del papiloma humano y cáncer cervicouterino: una perspectiva de salud pública

Kirvis Janneth Torres-Poveda,\* Ana Burquette,\*\* Víctor Hugo Bermúdez-Morales,\* Vicente Madrid-Marina\*

\* División de Infecciones Crónicas y Cáncer, Centro de Investigaciones sobre Enfermedades Infecciosas.

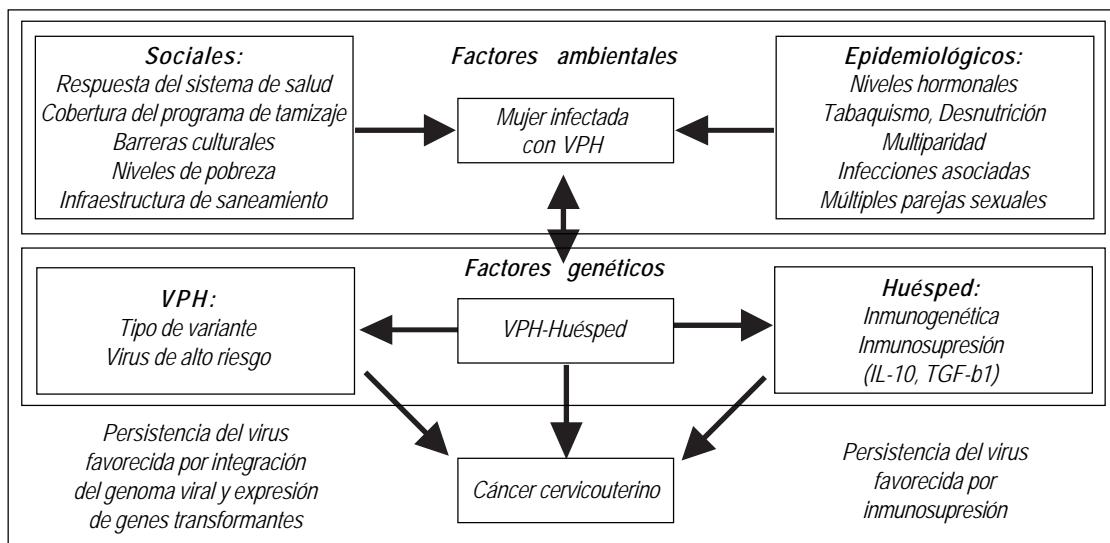
\*\* Centro de Investigaciones de Salud Poblacional, Instituto Nacional de Salud Pública.

## CASO CLÍNICO

El cáncer cérvicouterino (CaCu) sigue siendo un problema de interés en salud pública, principalmente en los países en desarrollo, no sólo por su incidencia, sino porque la población de mujeres más afecta-

das son de las clases socioeconómicas más marginadas, incluidas las poblaciones indígenas. Cada año se reportan aproximadamente 500,000 casos nuevos en todo el mundo.<sup>1</sup> De las 233,000 muertes anuales a causa de este cáncer, aproximadamente 80% se produce en los países en desarrollo. Las tasas de incidencia y mortalidad debido a CaCu son cerca de 15 veces más altas en países pobres, comparada con países desarrollados.<sup>2</sup>

Las determinantes de CaCu en la población de alta marginación son diversas, van desde la complejidad de la historia natural de la enfermedad ligada a la actividad sexual y a los múltiples factores de riesgo biológicos, genéticos, ambientales, sociales, económicos y culturales, hasta los problemas de disponibilidad de servicios de atención a la mujer en todas las etapas de su vida y la comprensión de las barreras culturales que dificultan la cobertura de la atención en salud y saneamiento de esta población (Figura 1). Particularmente, la marginación y pobreza son dos variables socioeconómicas que incrementan el riesgo de morir por cáncer cérvicouterino debido a que son formas de exclusión de las mujeres a los servicios de atención ginecológica, aseverando la inequidad de género.<sup>3</sup> En la actualidad, para América Latina el CaCu representa la segunda causa tanto de incidencia (29.2%) como de mortalidad (13.6%) por cáncer luego de cáncer de mama.<sup>4</sup> Las muertes por CaCu en toda la región de las Américas, representan un gran número de años de vida potencial perdidos. Con base en los datos más recientes proporcionados por la OPS, entre 1996 y 2001, 74,855 mujeres de 13 países latinoamericanos murie-



**Figura 1.** Factores determinantes del desarrollo de cáncer cervicouterino.

ron de CaCu; de ellas, 50,032 tenían entre 25 y 64 años de edad y su muerte prematura ocasionó más de 1.56 millones de años de vida potencial perdidos.<sup>5</sup>

México ocupa el quinto y séptimo lugar en tasa de mortalidad e incidencia por CaCu respectivamente, comparado con los 21 países latinoamericanos. Se estima una tasa de incidencia de 40.5 por 100,000 y una tasa de mortalidad de 17.1 por 100,000.<sup>6,7</sup> La mortalidad y la alta incidencia de casos por CaCu en etapas avanzadas reflejan indirectamente el bajo impacto del programa nacional de detección de CaCu mexicano, especialmente porque 90% de estos casos podrían ser detectados usando la prueba de papanicolaou.<sup>8</sup>

El desarrollo y avance del CaCu se considera un proceso de múltiples pasos, donde la infección por el virus del papiloma humano (VPH) es necesaria, pero por sí misma no es una causa suficiente.<sup>9,10</sup> La mayoría de las infecciones por VPH son transitorias e intermitentes.<sup>11</sup> Especialmente en las mujeres menores de 30 años de edad, cerca de 70% desaparecen aproximadamente en un año y 91% en dos años,<sup>12,13</sup> y un gran porcentaje no desarrollan ninguna lesión cervical.<sup>14</sup> Otros factores adicionales que pueden actuar conjuntamente con el VPH y que influyen en el riesgo de aparición de la enfermedad son: la multiparidad,<sup>15</sup> el uso de anticonceptivos orales por más de cinco años,<sup>16</sup> el tabaquismo,<sup>17</sup> la inmunsupresión –particularmente la relacionada con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)–,<sup>18</sup> la infección por otras enfermedades de transmisión sexual y la desnutrición. La edad de inicio de las relaciones sexuales, el número de compañeros sexuales, los antecedentes de infecciones de transmisión sexual y otras características de la actividad sexual se vincu-

lan con mayor probabilidad de contraer el VPH, aunque no se les considera cofactores para la progresión de la infección por el VPH a CaCu.

Más de 30 diferentes tipos de VPH infectan el epitelio cervical y un subgrupo de estos están asociados a lesiones que pueden progresar a cáncer.<sup>19</sup> El VPH 16 es el tipo viral de alto riesgo más prevalente en la población general y es el responsable de aproximadamente 50% de todos los casos de cáncer cérvicouterino.<sup>20</sup> No obstante, otros tipos de VPH de alto riesgo como los 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52 y 56 están asociados a cáncer.<sup>21</sup> Las lesiones ocasionadas por la infección persistente de VPH pueden progresar silenciosamente a cáncer. Durante este proceso de persistencia viral, la expresión de los productos de los genes virales es finamente regulada, las proteínas virales son producidas en tiempos definidos en el tejido cervical y determinan de manera específica el estado de avance de la lesión o de la neoplasia.<sup>22</sup>

En estratos basales y suprabasales del epitelio, el genoma del virus se amplifica, lo cual se relaciona con el proceso de proliferación celular normal del epitelio. En estratos superficiales (granular y córneo), se lleva a cabo el ensamblaje y la liberación de los viriones, los cuales están acoplados con el proceso de diferenciación del epitelio.<sup>19,23</sup> Concomitante a este proceso, el virus expresa proteínas virales, que ejercen acción sobre proteínas celulares y, por ende, se generan cambios en la célula epitelial y modificaciones en el tejido, generando lesiones cervicales que pueden progresar a cáncer.

En lesiones precancerosas, el genoma del VPH permanece en forma extra cromosomal, lo cual caracteriza a una infección productiva. Sin embargo,

en estudios posteriores, el genoma viral se integra al genoma de la célula huésped y este proceso es clave en la evolución del cáncer. Una vez integrado el virus, se expresan las oncoproteínas E6 y E7 del VPH, que interactúan con las proteínas supresoras de tumor p53 y pRb, inactivándolas.<sup>24,25</sup> De esta manera, el ciclo celular es controlado por el virus, el cual desencadena alteraciones celulares que culminan con la transformación e inmortalización de la célula epitelial, así se establecen condiciones para el inicio del cáncer.<sup>26-28</sup>

Existen diversos estudios que demuestran la regresión de las infecciones transitorias y lesiones neoplásicas intraepiteliales a epitelio normal y sugieren que la respuesta inmune celular es la responsable de la eliminación de células tumorales e infectadas por virus y que factores inmunológicos y genéticos están involucrados en el desarrollo de la carcinogénesis. Durante el desarrollo del CaCu, se ha demostrado que se genera un micro-ambiente tumoral de inmunosupresión que contribuye a la progresión del CaCu.<sup>29,30</sup> Este estado de inmunosupresión se manifiesta por la disminución de la presencia de citocinas antitumorales (Th1) y la reducción o pérdida de moléculas del MHC clase I, lo cual provoca una deficiente presentación de antígenos a los linfocitos T citotóxicos. Esto es consecuente con la expresión y represión de varios genes importantes para la célula tumoral y para la respuesta inmune. La progresión del tumor está asociada a la presencia de citocinas tipo Th2 y Th3 (IL-10 y TGF- $\beta$ ).<sup>30</sup>

Esto se ha confirmado al estimular células mononucleares de sangre periférica de pacientes infectadas con VPH, donde se observa la producción disminuida de IL-1 $\alpha$ , IL-2 e INF- $\gamma$  (Th1), en contraste con la elevada producción de IL-4 e IL-10 (Th2) en pacientes con metástasis respecto a aquellos sanos o con enfermedad localizada.<sup>31,32</sup> Adicionalmente, existe expresión de IL-12 p40 (Th1) en lesiones intraepiteliales escamosas (LIE) de bajo grado y en menor proporción en las de alto grado; además, de que existe un aumento progresivo en la expresión de IL-10 y TGF- $\beta$ 1 (Factor de crecimiento transformante beta), que correlaciona con la severidad de la lesión. De igual manera, se ha observado que en la zona de transformación se expresan los más altos niveles de IL-10 y TGF- $\beta$ 1.<sup>33</sup>

Nuestro grupo identificó una disminución de la respuesta inmune celular local, en pacientes con cáncer cérvicouterino, caracterizada por una disminución de citocinas Th1 y por la presencia de citocinas tipo Th2: IL-10 y TGF- $\beta$ 1, producidas por

células tumorales<sup>34-36</sup> e inducidas por proteínas del VPH.<sup>37</sup> Asimismo, observamos elevada expresión de IL-4, producidas por células infiltrantes del tumor, macrófagos y linfocitos T.<sup>34</sup> Esto representa un mecanismo de escape del virus a la respuesta inmune celular.<sup>36</sup>

Esta inmunosupresión produce disminución de la activación de los linfocitos T CD8+, células que participan en la eliminación del tumor. Una de las causas de esta disminución es la nula expresión de moléculas involucradas en la activación de linfocitos T citotóxicos por IL-10 y TGF- $\beta$ 1.<sup>38</sup> Se identificó igualmente que proteínas del VPH inducen la expresión de TGF- $\beta$ 1 e IL-10.<sup>37</sup> Por lo tanto, el gran reto ahora es revertir el estado de inmunosupresión local y activar la respuesta inmune anti-tumoral para garantizar la eliminación de los tumores.<sup>30,39</sup>

Por otro lado, los rápidos avances en el campo de la biología molecular y el logro del Proyecto Genoma Humano, han permitido la búsqueda e identificación de genes de susceptibilidad para diferentes enfermedades, como es el caso de CaCu. Paralelo a los estudios funcionales de la respuesta inmune de la infección por VPH, la identificación de factores de susceptibilidad genéticos relacionados a la persistencia del VPH y factores de susceptibilidad asociados a la progresión del carcinoma son de gran interés.<sup>40,41</sup>

Dentro de los factores inmunogenéticos asociados a un cáncer cérvicouterino, algunos estudios han documentado el papel de las variaciones genéticas de los genes del HLA y de la proteína p53. Hildesheim, *et al.* en el 2002, realizaron una revisión de los principales resultados, concluyendo que los más consistentes reportan que las mujeres que presentan los alelos DRB1\*13 y/o DRB1\*0603 están protegidas contra el cáncer cérvicouterino con una RM de 0.3-0.4. En relación con los alelos DQB1\*03 se encontró que existe evidencia de incremento en el riesgo de cáncer cérvicouterino en quienes presentan dichos alelos, aunque sólo en 41% del total de estudios revisados esta evidencia es estadísticamente significativa.<sup>41</sup> En el caso de alelos DRB1\*1501 y DRB1\*0602, Apple, *et al.* reportaron un incremento en el riesgo (RM = 2.9) con la presencia de dichos alelos.<sup>42</sup> Sin embargo, otros estudios no encontraron una asociación significativa entre la presencia de alelos DRB1\*1501 y DRB1\*0602 y cáncer cérvicouterino. Adicionalmente, los alelos de la clase II son los más asociados con cáncer cérvicouterino, específicamente aquellos que confieren protección. Esto sugiere que los alelos protectores son más fácilmente detectables en estudios epidemiológicos que los que confieren riesgo y que de acuerdo a la información disponible, un HLA

capaz de reconocer, unir y presentar eficientemente un antígeno del VPH al sistema inmune, puede ser suficiente para reducir el riesgo de cáncer cérvicouterino.<sup>42</sup> Existen estudios que describen un fenotipo característico (polimorfismo del gen que codifica para p53), que predispone para el desarrollo de carcinomas en pacientes infectadas con VPH. Las pacientes que lo presentan son homocigotas para el alelo Arginina en el codón 72 y tienen una mayor probabilidad de desarrollar cáncer cérvicouterino que los homocigotos de Prolina en el mismo codón 72. Sin embargo, el riesgo varía por tipo de población y tipo de VPH.<sup>43,44</sup>

En años recientes, se ha demostrado que la habilidad de un individuo para producir niveles altos o bajos de citocinas puede estar genéticamente prede terminado.<sup>45,46</sup> La pérdida de heterocigosidad puede contribuir a la disminución de la expresión de citocinas y sus receptores, y hay evidencia de alteraciones genéticas en células de cáncer cérvicouterino,<sup>47,48</sup> y de la asociación de ciertos polimorfismos de genes que codifican para citocinas con la oncogénesis del cáncer cérvicouterino.

Nuestro grupo identificó que en la región reguladora de IL-10 (-2057) existe un elemento regulador que puede ser reconocido por la proteína E2 de VPH y se demostró que esta proteína se une a este elemento de la región reguladora de la IL-10, induce la actividad promotora y la expresión de esta citocina en células epiteliales.<sup>49</sup> De tal manera, que las proteínas del VPH pueden inducir la expresión de IL-10 y favorecer el estado de inmunosupresión en pacientes infectados con VPH de alto riesgo. Adicionalmente, encontramos que en esta región existe un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP), que potencialmente pueda proporcionar mayor afinidad a la proteína E2 y aumentar la expresión de la IL-10.

La predisposición genética al cáncer implica que un gran número de personas tengan un riesgo mayor a consecuencia de su historia familiar y/o personal. La importancia de los estudios epidemiológicos, clínicos y genéticos está dada por la información brindada que permite establecer líneas de conducta para reducir la morbi-mortalidad, realizar diagnósticos más precoces (fase preclínica) y lo fundamental que es trabajar con grupos de alto riesgo en materia de prevención primaria.<sup>50</sup> Afortunadamente, en la actualidad, el abordaje de la infección por VPH y el subsecuente desarrollo de CaCu se están enfocando a estrategias integrales, que con ayuda de la genética molecular y la identificación de factores genéticos que hacen susceptibles a ciertos grupos de población, han permitido el desarrollo de

sistemas de detección de VPH más sensibles y específicos y el desarrollo de vacunas. Al respecto, se cuenta con métodos de detección del ADN del VPH, como la captura de híbridos y la hibridación en línea reversa.

Recientemente se han introducido dos vacunas profilácticas contra la infección del VPH -Gardasil (Merck & Co. Inc) y Cervarix (GlaxoSmithKline), vacunas generadas de partículas parecidas al virus (VLPs) derivadas de la proteína L1 de la cápside de los VPH tipos 6, 11, 16 y 18.<sup>51</sup> Estas vacunas están aprobadas para su aplicación en mujeres adolescentes (9-15 años de edad) y jóvenes (16-26 años de edad) sin infección y sin lesión cervical.<sup>52-54</sup> Las vacunas que previenen la infección por VPH tienen su máximo impacto cuando se administran antes del inicio de la actividad sexual. La vacunación en mujeres con infección activa por VPH de alguno de los tipos incluidos en la vacuna, induce respuesta de anticuerpos; al respecto, la evidencia científica es insuficiente para asegurar que modifica el estado de la infección, por lo tanto, no recomendamos la aplicación de la vacuna en mujeres infectadas con cualquier tipo de VPH.<sup>55</sup>

Una proporción alrededor de 70% de los cánceres cervicales asociados a los VPH 6, 11, 16 y 18, pueden ser prevenidos actualmente por vacunación. Sin embargo, de acuerdo con la historia natural del cáncer cérvicouterino, se tendrían resultados sobre la protección de las vacunas en por lo menos 10 años y los casos de cáncer asociados a otros genotipos de VPH no serían cubiertos. Por otro lado, los casos de CaCu no están considerados con estas vacunas, por lo que la investigación de estrategias terapéuticas contra el cáncer cérvicouterino se debe seguir desarrollando.<sup>56</sup>

La incorporación de las tecnologías genómica y otras emergentes en estudios epidemiológicos bien diseñados, permitirá avanzar con mayor velocidad y fuerza para desecar los determinantes genéticos y ambientales de la inducción y progresión del cáncer y probar más allá de los factores de riesgo tradicionales en las rutas y mecanismos que pueden ser objetivo para la intervención. Este progreso se logrará favoreciendo las plataformas y estrategias de la epidemiología molecular, promoviendo una expansión de la investigación multidisciplinaria que permita el aterrizaje a la práctica clínica y la salud pública.

*"Los genes cargan el arma.  
El estilo de vida tira el gatillo"*  
**Dr. Elliot Joslin**

## CONCLUSIONES

Las poblaciones de alta marginación, como las poblaciones indígenas, tienen un riesgo mayor de infección por VPH y CaCu.

La persistencia de la infección por VPH de alto riesgo se debe a un estado de inmunosupresión caracterizado por la producción de citocinas supresoras de la respuesta inmune celular (IL-10 y TGF-β1) por células del tumor, que son inducidas por proteínas del VPH.

Existen factores inmunogenéticos que favorecen la persistencia del VPH y consecuentemente el desarrollo de CaCu.

El desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico, pronóstico y prevención están basados en el conocimiento de la inmunopatología del CaCu.

La inmunización con las vacunas disponibles para VPH, no elimina la necesidad de la detección oportuna del cáncer cérvicouterino, teniendo en cuenta que alrededor de 30% de los casos de cáncer que se presentan en la actualidad no podrán ser prevenidos por la vacuna, ya que no todos los tipos onco génicos han sido incluidos en las vacunas actuales.

Las estrategias de tamizaje en las mujeres de mayor riesgo (mayores de 35 años), no sólo deben mantenerse sino fortalecerse con nuevas tecnologías que disminuyan los diagnósticos falsos negativos.

## PREGUNTAS Y RESPUESTAS

1. Dra. Diana Gómez Martín (Residente de 4º año de Medicina Interna, INCMNSZ). ¿Cuáles son los mecanismos de modificación post-traduccional de la proteína E6?

Dr. Vicente Madrid-Marina (Centro de Investigaciones sobre Enfermedades Infecciosas). La proteína E6 del VPH-16 sufre modificaciones post-traducionales, tales como fosforilación de serinas y forma dedos de zinc. La fosforilación en serinas 31 y 32, de la proteína, aumenta la afinidad de la proteína E6 por factores transcripcionales, como: p300, TBP, Sp1 y p53 entre otras, de tal manera que la proteína E6 de VPH-16 puede tomar control de la expresión de genes de la célula infectada y, con su actividad antiapoptótica y desreguladora del ciclo celular, induce la transformación e immortalización de las células epiteliales de cervix uterino.

2. Dra. Diana Gómez Martín. ¿Se conocen los mecanismos en relación a VPH?

Dr. Vicente Madrid-Marina. Sí se conocen los mecanismos de transformación del VPH-16 y 18, se sabe que la proteína E6 de VPH onco génicos se une a la proteína p53, que tiene actividades apoptóticas y de control del ciclo celular en G1, induce su destrucción y de esa manera evita la muerte por apoptosis de la célula infectada. Por otro lado, la proteína E7 de HPV se une a la proteína Rb que controla al ciclo celular en G0, inactiva a Rb y consecuentemente desregula el ciclo celular iniciando la proliferación celular. De tal manera, que una célula que no muere por apoptosis se vuelve inmortal y aumenta su proliferación al tener el ciclo celular desregulado.

3. Dra. Diana Gómez Martín. Con respecto a los estudios que se han realizado con linfocitos T e infección por VPH, ¿existe respuesta a interleucina 2?

Dr. Vicente Madrid-Marina. En estudios tempranos de la enfermedad la producción de IL-2 es baja y continúa disminuyendo hasta el desarrollo de cáncer cérvicouterino. Mientras, la expresión de IL-10 es baja y aumenta a medida que avanza la enfermedad, teniendo una tendencia a incrementarse hasta alcanzar su máximo en pacientes con CaCu avanzado. En pocas palabras la respuesta a IL-2 es pobre en pacientes con CaCu.

4. Dra. Marina Rull Gabayet (Médico Adscrito al Departamento de Inmunología y Reumatología, INCMNSZ). Sabemos que la inmunosupresión es un factor de riesgo para CaCu. ¿Qué tipo de inmunosupresión predispone al desarrollo de displasias?

Dr. Vicente Madrid-Marina. El tipo de inmunosupresión que predispone al desarrollo de displasias es una respuesta basada en citocinas tipo Th2. Se ha demostrado que en el epitelio basal del cervix hay expresión de la proteína IL-10 y TGF-β1, citocinas que producen una inhibición de la respuesta inmune celular, respuesta responsable de eliminar las células transformadas e infectadas por virus. De tal manera, que se forma un estado de inmunosupresión local, no se eliminan las células infectadas por VPH, esto hace que persista el virus y permita la transformación celular y el consecuente desarrollo del CaCu.

## REFERENCIAS

1. Jones SB. Cancer in the developing world: a call to action. *BMJ* 1999; 3(19): 505-8.
2. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. Version 1.0. IARC Cancer Base No 5. Lyon: IARC Press, 2001. Edi-

- ción limitada disponible en <http://www.dep.iarc.fr/globocan/globocan.htm>.
3. Palacio LS, Rangel G, Hernandez M, Lazcano E. Cervical cancer a disease of poverty: mortality differences between urban and rural areas in México. *Salud Pública Mex* 2003; 45: S376-S387.
  4. Posso H. Carga de cánceres asociados con el VPH en América Latina. Newsletter on Human Papillomavirus. *HPV Today* 2007; 12: 3.
  5. Lewis MJ. Análisis de la situación del cáncer cérvicouterino en América Latina y el Caribe. Washington, D.C. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS); 2004, p. 40.
  6. Arossi S, Sankaranarayanan R, Parkini D. Incidence and mortality of cervical cancer in Latin America. *Salud Pública Mex* 2003; 45: S306-S314.
  7. Lazcano 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: 412-20.
  8. Flores YI, Dishai D, Lazcano E, Shah K, Lorincz A, Hernandez M, et al. Improving cervical cancer screening in Mexico: results from the Morelos HPV study. *Salud Pública Mex* 2003; 45: S388-S398.
  9. Franco EL, Rohan TE, Villa LL. Epidemiologic Evidence that Human Papillomavirus Infection as a Necessary Cause of Cervical Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(6): 506-11.
  10. 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.
  11. Ho GY, Kadish AS, Burk RD, Basu J, Palan PR, Mikhail M, et al. HPV 16 and cigarette smoking as risk factors for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia. *Int J Cancer* 1998; 78(3): 281-5.
  12. Moscicki AB, Shibuski S, Broering J. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *J Pediatr* 1998; 132(2): 277-84.
  13. Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN, Glass AG, Cadell DM, Rush BB, et al. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 958-64.
  14. Evander M, Gustafsson A. Human papillomavirus infection is transient in young women: a population-based cohort study. *J Infect Dis* 1995; 171(4): 1026-30.
  15. Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno NV, Herrero R, Smith JS, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359(9312): 1093-101.
  16. Smith JS, Green J, Berrington DG, Appleby P, Peto J, Plummer M, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet* 2003; 361: 1159-67.
  17. Castellsague X, Munoz N. Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31: 20-8.
  18. Clarke B, Chetty R. Postmodern cancer: The role of human immunodeficiency virus in uterine cervical cancer. *Mol Pathol* 2002; 55(1): 19-24.
  19. Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci* 2006; 110: 525-41.
  20. Persson G, Andersson K, Krantz I. Symptomatic genital papillomavirus infection in a community. Incidence and clinical picture. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75: 287-90.
  21. 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. *N Engl J Med* 2003; 348(6): 518-27.
  22. Molijn A, Kleter B, Quint W, Van Doorn LJ. Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections. *J Clin Virol* 2005; 32: S43-S51.
  23. Doorbar J, Cubie H. Molecular basis for advances in cervical screening. *Mol Diag* 2005; 9(3): 129-42.
  24. Frattini MG, Hurst SD, Lim HB, Swaminathan S, Laimins LA. Abrogation of a mitotic checkpoint by E2 proteins from oncogenic human papillomaviruses correlates with increased turnover of the p53 tumor suppressor protein. *EMBO J* 1997; 16(2): 318-31.
  25. Scheffner M, Huibregtse JM, Vierstra RD, Howley PM. The HPV-16 E6 and E6-AP complex functions as an ubiquitin-protein ligase in the ubiquitination of p53. *Cell* 1993; 75(3): 495-505.
  26. Scheffner M, Romanczuk H, Munger K, Huibregtse JM, Mietz JA, Howley PM. Functions of human papillomavirus proteins. *Curr Topics Microbiol Immunol* 1994; 186: 83-99.
  27. Foster SA, Demers GW, Etcheid BG, Galloway DA. The ability of human papillomavirus E6 proteins to target p53 for degradation in vivo correlates with their ability to abrogate actinomycin D-induced growth arrest. *J Virol* 1994; 68: 5698-705.
  28. Chen CH, Shyu M, Au L, Chu H, Cheng W, Choo K. Analysis of detection of the integrated human papillomavirus 16 sequence in cervical cancer: A rapid multiplex polymerase chain reaction approach. *J Med Virol* 1994; 44: 206-21.
  29. 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(1): 33-40.
  30. Bermudez VH, Peralta O, Madrid-Marina V. Gene therapy with cytokines against cervical cancer. *Salud Pública Mex* 2005; 47(6): 458-68.
  31. Clerici M, Merola M, Ferrario E, Trabattoni D, Villa ML, Stefanon B, et al. Cytokine production patterns in cervical intraepithelial neoplasia: association with human papillomavirus infection. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 245-50.
  32. Elsässer-Beile U, Von Kleist S, Sauther W, Gallati H, Mönting JS. Impaired cytokine production in whole blood cell cultures of patients with gynecological carcinomas in different clinical stages. *Br J Cancer* 1993; 68(1): 32-6.
  33. Giannini SL, Hubert P, Doyen J, Boniver J, Delvenne P. Influence of the mucosal epithelium microenvironment on Langerhans cells: implications for the development of squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Int J Cancer* 2002; 97(5): 654-9.
  34. Alcocer JM, Berumen J, Tamez R, Bermudez VH, Peralta O, Hernández R, et al. *In vivo* expression of immunosuppressive cytokines in human papillomavirus-transformed cervical cancer cells. *Viral Immunol* 2006; 19: 481-91.
  35. De Gruyl TD, Bontkes HJ, Van den Muysenberg AJC, Van Oostveen JW, Stukart MJ, Verheijen RHM, et al. Differences in cytokine mRNA profiles between pre-malignant and malignant lesions of the uterine cervix. *Eur J Cancer* 1999; 35: 490-7.
  36. Bermúdez-Morales VH, Burguete AI, Gutiérrez ML, Alcocer-González JM, Madrid-Marina V. Correlation between IL-10 expression and Human Papillomavirus infection in cervical cancer. A Mechanism for Immune Response Escape. *Cancer Investig* 2008 (En prensa).
  37. Peralta O, Recillas F, Alcocer JM, Bermudez VH, Madrid-Marina V. Human papillomavirus-16 E6 and E7 proteins induce activation of human TGF-β1 basal promoter in epithelial cells throughout a Sp1 recognition sequence. *Viral Immunol* 2006; 19(3): 468-80.
  38. Díaz CE, Flores JA, Navarro KR, Juárez J, Alcocer JM, Madrid-Marina V. TGF-β1 and IL-10 inhibit T lymphocytes pro-

- liferation and CD3- $\zeta$  expression in women with cervical cancer. UICC World Cancer Congress; 2006, p. 41-5.
39. Gariglio P, Benitez L, Berumen J, Alcocer JM, Tamez R, Madrid-Marina V. Therapeutic Uterine-Cervix Cancer Vaccines in Humans. *Arch Medical Research* 1998; 29(4): 279-84.
40. Wang SS, Hildesheim A. Viral and Host Factors in Human Papillomavirus Persistence and Progression. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31-5.
41. Hildesheim A, Wand SS. Host and viral genetics and risk of cervical cancer: a review. *Virus Res* 2002; 89(2): 229-40.
42. Apple RJ, Erlich HA, Klitz W, Manos MM, Becker TM, Wheeler CM. HLA DR-DQ associations with cervical carcinoma show papillomavirus-type specificity. *Nat Genet* 1994; 6(2): 157-62.
43. Koushik A, Ghosh A, Duarte E, Forest P, Voyer H, Matlasehewski G, et al. The p53 codon 72 polymorphism and risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer Detect Prev* 2005; 29(4): 307-16.
44. Jee SH, Won SY, Yun JE, Lee JE, Park JS, Ji SS. Polymorphism p53 codon-72 and invasive cervical cancer: a meta-analysis. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 85(3): 301-8.
45. Hutchinson IV, Turner DM, Sankaran D, Awad MR, Sinnott P. Influence of cytokine genotypes on allograft rejection. *Transplant Proc* 1998; 30: 862.
46. Grainger DJ, Heathcote K, Chiano M, Snledor H, Kemp PR, Metcalfe JC, et al. Genetic control of the circulating concentration of transforming growth factor type beta-1. *Hum Mol Gen* 1999; 8: 93.
47. Kerssemaekers A, Van de Vijver M, Kenter GG, Fleuren GJ. Genetic alterations during the progression of squamous cell carcinomas of the uterine cervix. *Genes Chromosomes and Cancer* 1999; 26: 346.
48. Harima Y, Sawada S, Nagata K, Sougawa M, Ohnishi T. Chromosome 6p21.2, 18q21.2 and human papillomavirus (HPV) DNA can predict prognosis of cervical cancer after radiotherapy. *Int J Cancer* 2001; 95: 286.
49. Bermúdez-Morales VH, Alcocer-González JM, Peralta-Zaragoza O, Moreno J, Madrid-Marina V. Human papillomavirus 16 E2 protein bind to a putative E2 regulatory element in the human IL-10 gene promoter and induces interleukin 10 expression in cervical cancer cells. *Cancer Investig* 2008 (Enviado).
50. Mahon SM. Prevention and Early Detection of Cancer in Women. *Sem in Oncol Nurs* 1995; 11(2): 88-102.
51. McLemore MR. Gardasil: Introducing the new human papillomavirus vaccines. *Clin J Oncol Nurs* 2006; 10: 559-60.
52. Shi L, Sings HL, Bryan JT, Wang B, Wang Y, Mach H, et al. GARDASIL®: Prophylactic human papillomavirus vaccine development from bench top to bed-side. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81: 259-64.
53. Simon P, Dupond I. Anti-HPV vaccination: preventing cervical cancer. *Rev Med Brux* 2006; 27: S338-S340.
54. Hanna E, Bachmann G. HPV vaccination with Gardasil: a breakthrough in women's health. *Expert Opin Biol Ther* 2006; 6: 1223-7.
55. Stern P. Vacunas VPH Profilácticas. Newsletter on Human Papillomavirus. *HPV Today* 2008; 14: 4.
56. Madrid-Marina V, Bermúdez VH. En relación con las vacunas contra el virus del papiloma humano. *Salud Pública Mex* 2004; 46: 284-5.

*Reimpresos:*

**Dr. Vicente Madrid-Marina**  
 Centro de Investigaciones sobre  
 Enfermedades Infecciosas  
 Instituto Nacional de Salud Pública  
 Av. Universidad No. 655  
 Col. Santa María Ahuacatitlán  
 62508, Cuernavaca, Mor.

*Recibido el 31 de enero de 2008.  
 Aceptado el 7 de agosto de 2008.*