



Human Papillomavirus Infection and prostate cancer in Mexico

Infección de Virus de Papiloma Humano y cáncer de próstata en México

Brenda Ivonn Rodríguez-Romero,¹ Daniel Azael Torres-Ramírez,¹ Fátima Monserrat Ávila Quintero,¹
 Virginia Sánchez Monroy.^{1*}

Abstract

The association between Prostate Cancer (PCa) and Human Papillomavirus (HPV) infection has been well documented in the world, but little in Mexico. This review describes aspects that link HPV infection with PCa and analyzes the reports carried out in Mexico. The analysis in most reports demonstrated an association, detecting HPV in 14 % of PCa and 8.5 % of benign prostatic hyperplasia; It is suggested that more studies be carried out to establish a role of the virus in the pathogenesis to implement specific prevention strategies in PCa

Keywords:

HPV, Prostate Cancer,
Mexico

Citación: Rodríguez-Romero B. I., Torres-Ramírez D. A., Ávila Quintero F. A., Sánchez Monroy V. *Infección de Virus de Papiloma Humano y cáncer de próstata en México. Rev Mex Urol.* 2024;85(2): 1-8

Autor de correspondencia:

*Virginia Sánchez Monroy. Dirección: Salvador Díaz Mirón esquina Plan de San Luis S/N, Miguel Hidalgo, Casco de Santo Tomas C.P 11340, Ciudad de México, México. Correo electrónico: vsanchezm@ipn.mx

¹ Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, México.

Recepción: 17 de julio de 2024.

Aceptación: 30 de abril de 2025.



Resumen

Palabras clave: VPH,
cáncer de próstata,
México

La asociación entre el Cáncer de Próstata (CaP) y la infección del Virus del Papiloma Humano (VPH) ha sido bien documentada en el mundo, pero poco en México. En esta revisión se describen aspectos que vinculan la infección de VPH con CaP y se analizan los reportes realizados en México. El análisis en la mayoría de los reportes demostró asociación, detectando VPH en el 14 % de CaP y en el 8.5 % de hiperplasia prostática benigna; se sugiere realizar más estudios que permitan establecer un papel del virus en la patogénesis para implementar estrategias específicas de prevención en CaP.

Introducción

El cáncer de próstata (CaP) es el segundo cáncer más frecuente en el mundo entre los hombres, es considerado como una enfermedad multifactorial a la que han asociado factores como la edad, la historia familiar, el estilo de vida, proceso inflamatorios e infecciosos entre otros. Dentro de estos últimos, la enfermedad de transmisión sexual (ETS) por Virus del Papiloma Humano (VPH), que representa la infección viral de transmisión sexual más común en todo el mundo, se ha vinculado como un riesgo potencial para el desarrollo de CaP.⁽¹⁾ En México se han reportado pocos trabajos acerca de asociación entre VPH y CaP.⁽²⁻⁵⁾ En este trabajo se describen los aspectos que vinculan la infección de VPH con el CaP y los trabajos publicados al respecto en población mexicana, considerando las guías internacionales PRISMA para artículos de revisión.

Epidemiología

El CaP es el segundo cáncer más frecuente en el mundo y la quinta causa de muerte por cáncer entre los hombres en 2022.^(6,7) La incidencia varía según la región, observándose las tasas más altas en el norte de Europa, Australia/Nueva Zelanda, el Caribe y América del Norte y las tasas más bajas en varias regiones de Asia y África.^(6,7) En México, es la principal causa de cáncer y de muertes relacionadas con el cáncer en hombres.⁽⁸⁾

Etiología

Respecto a la etiología del CaP, los estudios moleculares resaltan la importancia de la vía de señalización de andrógenos y su activación, que es regularmente a través de su receptor. Esta vía promueve la expresión de diversos genes involucrados en el desarrollo y mantenimiento de la glándula prostática normal y neoplásica.⁽⁹⁾ Por esta razón la terapia estándar para el CaP

incluye el bloqueo de la producción de andrógenos, sin embargo, muchos pacientes son resistentes a esta terapia y esto se ha estudiado y asociado a la activación de la vía por interacción con otras moléculas tales como citocinas, factores de crecimiento, neuropéptidos o bien por su activación a través de vías de señalización como la PI3K/AKT/mTOR, MAPK, WNT.^(10,11)

La modulación de las vías de señalización antes mencionadas se asocia también a predisposición genética, consumo de tabaco, uso de fármacos en los que predominan los antibióticos, que pueden provocar disbiosis, el consumo excesivo de calorías, edad, factores ocupacionales, un elevado número de parejas sexuales y ETS.^(12–17)

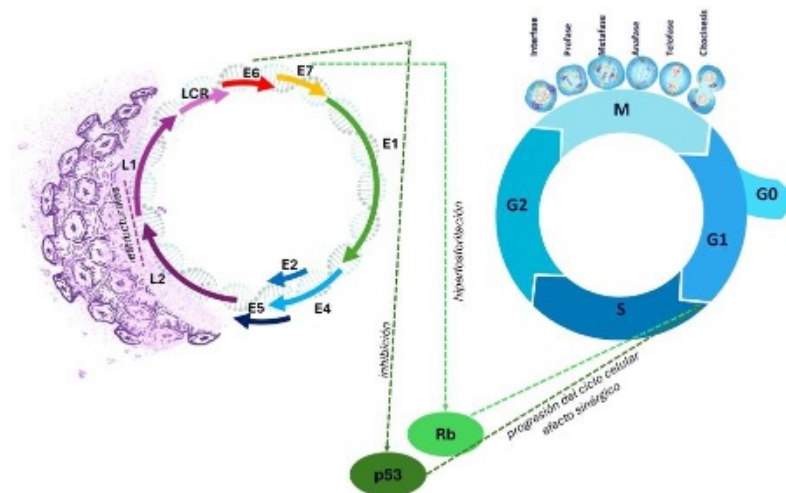
La infección de VPH en el cáncer de próstata

La infección por VPH es una de las ETS más estudiada y su asociación con CaP ha sido ampliamente investigada mediante numerosos estudios de casos y controles y metanálisis.^(1,18,19)

Recientemente se publicó uno que incluyó estudios reportados desde 1991 a 2022, con un total de 1607 muestras de tejido tumoral y 1515 muestras de control y utilizando los métodos de Begg y Egger para evaluar el sesgo de publicación demostró asociación con CaP.⁽¹⁾

El VPH, es un virus DNA bicatenario circular de 8000 pares de bases con una envuelta icosaédrica,⁽²⁰⁾ posee ocho genes (E1, E2, E4, E5, E6, E7, L1 y L2) seis principales denominadas “E” (del inglés *early*) que se encarga de codificar dos proteínas tempranas (E1, E2, E4, E5, E6, E7) responsables de las funciones de transformación celular, replicación y persistencia del ADN integrado en las células a las que infecta; y las llamadas L (del inglés *late*) para proteínas consideradas tardías (L1 y L2), responsables de la codificación de las proteínas de la cápside en la fase final de ensamblaje viral (Figura 1).⁽²¹⁾

Figura 1. Genoma viral y el efecto sinérgico en la disrupción del ciclo celular



Las proteínas E1 y E2 intervienen en la replicación del genoma viral, E2 regula la expresión de genes tempranos y reprime la expresión de oncogenes (E6 y E7). E5, E6 y E7 intervienen en los procesos de transformación celular, la proteína E6 se encarga de la inhibición de p53, que a su vez bloquea el proceso de apoptosis celular, mientras que E7 ocasiona la hiperfosforilación de Rb para dar lugar a la fase S y la progresión del ciclo celular, ambos efectos tienen un efecto sinérgico, inmortalizando a la célula y haciendo que el ciclo celular permanezca activado constantemente, evitando que la célula entre en un estado de senescencia o muerte celular, lo que a su vez ocasiona la estimulación del crecimiento celular por lo que se considera que participan en la transformación neoplásica, teniendo como principal blanco a los epitelios.⁽²⁰⁾

La transmisión viral es a partir del contacto directo, sexual, fómites y canal de parto.⁽¹⁾ Existen más de 200 genotipos de que se han clasificado por la Agencia Internacional para la investigación del Cáncer como VPH de alto o bajo riesgo, dependiendo de su capacidad o no como carcinógeno humano.⁽²²⁾

El posible vínculo entre CaP y VPH se encontró desde 1990-91 al detectar en tejido prostático genoma de VPH usando tecnología de reacción en cadena de polimerasa.⁽²³⁾ Actualmente reportes de varios metanálisis han encontrado un vínculo potencial entre el VPH y CaP, evidenciado que los VPH de alto riesgo (16,18,31,33,45,52,54,58,66) tienen funciones oncogénicas en el cáncer de próstata.^(1,24,25) Además, Glenn *et al.*, detectaron VPH de alto riesgo en tejidos de próstata provenientes de pacientes con hiperplasia prostática benigna (HPB), con mayor expresión de oncoproteínas E7 al

comparar posteriormente (diez años después) a los mismos pacientes cuando desarrollaron CaP, detectando los mismos genotipos pero con menor expresión de E7, sugiriendo que la actividad oncogénica por VPH es un fenómeno temprano en la tumorigénesis de próstata y se puede considerar como un factor de riesgo importante para CaP.⁽²⁶⁾

Adicionalmente existen reportes que documentan que los VPH 16 y 18 han sido capaces de inmortalizar y transformar las células prostáticas normales a células malignas originando modelos celulares que han permitido realizar investigaciones para análisis de los mecanismos que interactúan para dar lugar al desarrollo de CaP.⁽²⁷⁻²⁹⁾

Otros autores al evaluar tejidos con CaP infectados con VPH y sus niveles de expresión de genes virales (E2, E6 y E7) y factores celulares como proteínas supresoras de tumores (Rb y p53), mediadores antiapoptóticos (Bcl-2 y survivina) y algunos genes implicados en la inflamación y la angiogénesis, demostraron que VPH modula el comportamiento de las células del CaP al afectar los mecanismos de inflamación, angiogénesis y apoptosis lo que, a su vez, promueve la tumorigénesis.^(30,31)

Estudios de asociación de VPH con cáncer de próstata en México

En el mundo la prevalencia de infección por VPH detectada en tejido prostático con CaP varían ampliamente desde el 2 al 75 %, con un promedio de 23 %.⁽¹⁾ Los estudios reportados en México indican en promedio prevalencia del 14 % en tejido prostático con CaP (Tabla 1).

Tabla 1. Estudios realizados en México para asociación de VPH y CaP

Muestras	VPH positivo	Genotipos detectados	Asociación entre VPH y CaP	Población estudiada	Autor y año
n	(%)				
N =131	15.20 %	16,18	No	Estado de Yucatán	Basulto-Martínez 2022. ⁽²⁾
Casos =32	15.60 %				
Controles =99	15.10 %				
N =356	14.90 %	52,58,11,18,16,33,6,31	Si	Ciudad de México	Medel-Flores 2018. ⁽³⁾
Casos =189	19.60 %				
Controles =167	9.60 %				
N =87	14.90 %	11,18,51,52, 66	Si	Siete estados del Noroeste del país	Dávila-Rodríguez 2016. ⁽⁴⁾
Casos =62	19.40 %				
Controles =25	4.00 %				
N =130	11.50 %	33, 45, 52, 58, 66, 68, 83, 44,81 CP6108	Si	Estado de Nuevo León	Martínez-Fierro 2010. ⁽⁵⁾
Casos =55	20.00 %				
Controles =75	5.30 %				

Estos estudios fueron de tipo casos (con CaP) y controles (con HPB) y su objetivo principal fue evaluar la asociación entre CaP y VPH. Los trabajos exploraron poblaciones en el sur, norte y centro del país. Todos utilizaron técnicas moleculares para la detección del VPH a partir de tejido prostático con CaP y con HPB, lo que permitió homogeneizar la sensibilidad en los métodos de detección y por esta razón probablemente se detectó una prevalencia de VPH muy similar entre los reportes.

Sin embargo, los genotipos detectados no fueron similares, esto probablemente pudo ser por las variaciones virales en ADN que no siempre amplifican con todos los iniciadores utilizados para su detección, así como también por las variaciones en los procedimientos de genotipificación. Sin embargo en general los genotipos coincidieron con reportes que se han publicado en la mayoría de las regiones geográficas del país detectados en tejido cervical demostrando la importancia de la transmisión viral.⁽³²⁾

De los cuatro reportes publicados sólo tres (75 %) concluyeron asociación entre VPH y CaP y un trabajo (25 %) no documentó asociación. Al respecto, es importante considerar que se ha demostrado que el utilizar como control tejido con HPB puede influir en los resultados,⁽¹⁾ dado

que se evidencio en los recientes metanálisis que existe una mayor asociación entre VPH y CaP cuando se emplea como grupo control tejido sano,^(21,22) pudiendo inclusive no detectar asociación por considerar HPB como control. Además, está bien documentado que el VPH de alto riesgo está presente en los tejidos benignos antes del desarrollo de CaP e inclusive que se encuentra en una mayor proporción la expresión de la oncoproteína E7 de VPH en tejidos benignos respecto a los malignos E7,⁽²⁴⁾ sugiriendo que la actividad oncogénica del VPH es un fenómeno temprano en la mayoría de las oncogénesis de la próstata.

Conclusión

En México existe alta frecuencia alta de infección de VPH en pacientes con CaP que indica un posible papel en la patogénesis, sin embargo, se requieren más estudios para dilucidar algún papel específico de VPH en la infección que confirme su vinculación y contribuya además a proponer estrategias de prevención del CaP.

Financiamiento

Este trabajo fue desarrollado con el apoyo de la Secretaría de Investigación y Posgrado del Instituto Politécnico Nacional SIP 20240195.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Tsydenova IA, Ibragimova MK, Tsyganov MM, Litviakov NV. Human papillomavirus and prostate cancer: systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2023;13(1): 16597.
2. Basulto-Martínez M, Flores-Tapia JP, Conde-Ferrández L, Esuqeda-Mendoza A, Kantun Moreno N, Gómez-Carballo J, et al. [Molecular detection of human papillomavirus among patients with benign prostatic hyperplasia and prostate cancer.]. *Archivos Espanoles De Urologia*. 2022;75(1): 27–33.
3. Medel-Flores O, Valenzuela-Rodríguez VA, Ocadiz-Delgado R, Castro-Muñoz LJ, Hernández-Leyva S, Lara-Hernández G, et al. Association between HPV infection and prostate cancer in a Mexican population. *Genetics and Molecular Biology*. 2018;41(4): 781–789. <https://doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2017-0331>.
4. Dávila- Rodríguez MI, Ignacio- Morales CV, Aragón Tovar AR, Olache-Jiménez, Castelán-Maldonado E, Lara-Miranda S, et al. Human Papilloma Virus Detection by INNOLiPA HPV in Prostate Tissue from Men of Northeast Mexico. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention : APJCP*. 2016;17(11): 4863–4865. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2016.17.11.4863>.
5. Martínez-Fierro ML, Leach RJ, Gómez-Guerra LS, Garza-Guajardo R, Johnson-Pais T, Beuten J, et al. Identification of viral infections in the prostate and evaluation of their association with cancer. *BMC Cancer*. 2010;10(1): 326. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-326>.
6. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36

- Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021;71(3): 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
7. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2024;74(3): 229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>.
8. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, et al. *Global Cancer Observatory: Cancer Today (version 1.1)*. 2024.
9. Griffin JE. Androgen resistance--the clinical and molecular spectrum. *The New England Journal of Medicine*. 1992;326(9): 611–618. <https://doi.org/10.1056/NEJM199202273260906>.
10. Koochekpour S. Androgen receptor signaling and mutations in prostate cancer. *Asian Journal of Andrology*. 2010;12(5): 639–657. <https://doi.org/10.1038/aja.2010.89>.
11. Shorning BY, Dass MS, Smalley MJ, Pearson HB. The PI3K-AKT-mTOR Pathway and Prostate Cancer: At the Crossroads of AR, MAPK, and WNT Signaling. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(12): 4507. <https://doi.org/10.3390/ijms21124507>.
12. Taitt HE. Global Trends and Prostate Cancer: A Review of Incidence, Detection, and Mortality as Influenced by Race, Ethnicity, and Geographic Location. *American Journal of Men's Health*. 2018;12(6): 1807–1823. <https://doi.org/10.1177/1557988318798279>.
13. Bleyer A, Spreafico F, Barr R. Prostate cancer in young men: An emerging young adult and older adolescent challenge. *Cancer*. 2020;126(1): 46–57. <https://doi.org/10.1002/cncr.32498>.
14. Matshela RF, Maree JE, van Belkum C. Prevention and detection of prostate cancer: a pilot intervention in a resource-poor South African community. *Cancer Nursing*. 2014;37(3): 189–197. <https://doi.org/10.1097/NCC.0b013e31829194d2>.
15. Altwaijry N, Somani S, Parkinson JA, Tate RJ, Keating P, Warzecha M, et al. Regression of prostate tumors after intravenous administration of lactoferrin-bearing polypropylenimine dendriplexes encoding TNF- α , TRAIL, and interleukin-12. *Drug Delivery*. 2018;25(1): 679–689. <https://doi.org/10.1080/10717544.2018.1440666>.
16. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *The New England Journal of Medicine*. 1991;324(17): 1156–1161. <https://doi.org/10.1056/NEJM199104253241702>.
17. Termini D, Den Hartogh DJ, Jaglanian A, Tsiani E. Curcumin against Prostate Cancer: Current Evidence. *Biomolecules*. 2020;10(11): 1536. <https://doi.org/10.3390/biom10111536>.
18. Russo GI, Calogero AE, Condorelli RA, Scalia G, Morgia G, La Vignera S. Human papillomavirus and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *The Aging Male: The Official Journal of the International Society for the Study of the Aging Male*. 2020;23(2): 132–138. <https://doi.org/10.1080/13685538.2018.1455178>.
19. Moghoofei M, Keshavarz M, Ghorbani S, Babaei F, Nahand JS, Tavakoli A, et al. Association between human papillomavirus infection and prostate cancer: A global systematic review and meta-analysis. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2019;15(5): e59–e67. <https://doi.org/10.1111/ajco.13124>.
20. Murray PR, Rosenthal K, Pfaller MA. *Microbiología médica*. 9th ed. 2021.
21. Ochoa-Carrillo FJ. Virus del papiloma humano. Desde su descubrimiento hasta el desarrollo

- de una vacuna. Parte I/III. *Gaceta mexicana de oncología*. 2014;13(5): 308–315.
22. Ahmed MY, Salman NA, Sandhu S, Cakir MO, Seddon AM, Kuehne C, et al. Detection of high-risk Human Papillomavirus in prostate cancer from a UK based population. *Scientific Reports*. 2023;13(1): 7633. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-34734-3>.
23. McNicol PJ, Dodd JG. High prevalence of human papillomavirus in prostate tissues. *The Journal of Urology*. 1991;145(4): 850–853. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)38476-8](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)38476-8).
24. Opeyemi Bello R, Willis-Powell L, James O, Sharma A, Marsh E, Ellis L, et al. Does Human Papillomavirus Play a Causative Role in Prostate Cancer? A Systematic Review Using Bradford Hill's Criteria. *Cancers*. 2023;15(15): 3897. <https://doi.org/10.3390/cancers15153897>.
25. Lawson JS, Glenn WK. Evidence for a causal role by human papillomaviruses in prostate cancer - a systematic review. *Infectious Agents and Cancer*. 2020;15: 41. <https://doi.org/10.1186/s13027-020-00305-8>.
26. Glenn WK, Ngan CC, Amos TG, Edwards RJ, Swift J, Lutze-Mann L, et al. High risk human papilloma viruses (HPVs) are present in benign prostate tissues before development of HPV associated prostate cancer. *Infectious Agents and Cancer*. 2017;12: 46. <https://doi.org/10.1186/s13027-017-0157-2>.
27. Weijerman PC, König JJ, Wong ST, Niesters HG, Peehl DM. Lipofection-mediated immortalization of human prostatic epithelial cells of normal and malignant origin using human papillomavirus type 18 DNA. *Cancer Research*. 1994;54(21): 5579–5583.
28. Arriaga-Izabal D, Morales-Lazcano F, Canizalez-Román A. Human papillomavirus and prostate cancer in Mexican men: a systematic review and meta-analysis. *Cancer causes & control: CCC*. 2025; <https://doi.org/10.1007/s10552-025-01989-2>.
29. Sharad S, Dobi A, Srivastava S, Srinivasan A, Li H. PMEPA1 Gene Isoforms: A Potential Biomarker and Therapeutic Target in Prostate Cancer. *Biomolecules*. 2020;10(9): 1221. <https://doi.org/10.3390/biom10091221>.
30. Sadri Nahand J, Esghaei M, Hamidreza Monavari S, Moghoofei M, Jalal Kiani S, Mostafaei S, et al. The assessment of a possible link between HPV-mediated inflammation, apoptosis, and angiogenesis in Prostate cancer. *International Immunopharmacology*. 2020;88: 106913. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106913>.
31. Khatami A, Nahand JS, Kiani SJ, Khoshmirisafa M, Moghoofei M, Khanaliha K, et al. Human papilloma virus (HPV) and prostate cancer (PCa): The potential role of HPV gene expression and selected cellular MiRNAs in PCa development. *Microbial Pathogenesis*. 2022;166: 105503. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2022.105503>.
32. Alarcón-Romero LDC, Organista-Nava J, Gómez-Gómez Y, Ortiz-Ortiz J, Hernández-Sotelo D, Del Moral-Hernández O, et al. Prevalence and Distribution of Human Papillomavirus Genotypes (1997-2019) and Their Association With Cervical Cancer and Precursor Lesions in Women From Southern Mexico. *Cancer Control: Journal of the Moffitt Cancer Center*. 2022;29: 10732748221103331. <https://doi.org/10.1177/10732748221103331>.