

EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y SU RELACIÓN CON EL CÁNCER CUTÁNEO NO
MELANOMAHUMAN PAPILLOMAVIRUS AND ITS RELATIONSHIP WITH NON-MELANOMA SKIN
CANCERRíos Yuil, José Manuel*; Ríos Castro, Manuel[†]

*Dermatólogo y Residente de Dermatopatología,
Caja de Seguro Social de Panamá y Hospital General de México O.D.
[†]Especialista en Dermatología. Policlínica Dr. Carlos N. Brin,
Caja de Seguro Social. Clínica Hospital San Fernando.

Recibido: 25 de junio de 2011

Aceptado: 10 de septiembre de 2011

Ríos J, Ríos M. El virus del papiloma humano y su relación con el cáncer cutáneo no melanoma. Rev méd cient. 2010;23(2):33-44.

RESUMEN

La incidencia de cáncer cutáneo no melanoma es de alrededor de 2 000 casos/ 100 000 personas/ año en Australia. La relación entre la infección por el Virus del Papiloma Humano y el desarrollo de cáncer de cuello de útero está claramente demostrada; sin embargo, este nexo no está claro en la piel. Existen varios mecanismos patogénicos que podrían explicar la relación entre este virus y el desarrollo de carcinomas de células escamosas. Los oncogenes E5, E6 y E7 favorecen la regulación alterada del ciclo celular, el aumento de la proliferación y de la supervivencia de las células de los carcinomas asociados a este virus. Aparentemente los virus de alto riesgo que infectan las mucosas pueden inducir neoplasias directamente a través de estos mecanismos; sin embargo, los virus con tropismo cutáneo suelen actuar sinérgicamente con la radiación ultravioleta en la inducción de cáncer de piel.

Palabras clave: Carcinoma de células escamosas, carcinoma basocelular, virus oncogénicos, virus del papiloma humano.

ABSTRACT

The incidence of non-melanoma skin cancer in Australia is about 2 000 cases/100 000 population/year. The relationship between Human papillomavirus infection and cervical cancer has been well established, but it has been less studied in the skin. There are many pathogenic mechanisms that could explain the relationship between the virus and the development of squamous cell carcinoma. The E5, E6 and E7 oncogenes favor cell cycle dysregulation and increased proliferation and survival of the cells of the papillomavirus-related carcinomas. Apparently the high risk mucous membrane subtypes of the virus can directly induce neoplasms through these mechanisms; however, viruses with cutaneous tropism usually act in conjunction with ultraviolet light to induce skin cancer.

Keywords: Squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma, oncogenic virus, human papillomavirus.

INTRODUCCIÓN

El cáncer cutáneo no melanoma (CCNM) es el tipo más frecuente de malignidad en los seres humanos e incluye a dos entidades principales: el carcinoma de células escamosas (CCE) y el carcinoma basocelular (CBC).¹ La incidencia de estas neoplasias es de 200 casos/ 100 000 personas/ año en Europa y de 2 000 casos/ 100 000 personas/ año en Australia.¹ Se estima que cada año se diagnostican más de 2 millones de casos de cáncer cutáneo no melanoma en los Estados Unidos.² De estos,

alrededor de 250 000 corresponden a carcinoma de células escamosas.³ En Panamá, entre el 2004 y el 2008, la tasa de incidencia promedio de cáncer de piel fue de 14,2 casos por 100 mil habitantes. Esto coloca al cáncer de piel como el tercer cáncer más frecuente en Panamá.⁴

El CCNM puede ser curado cuando es detectado temprano y extirpado completamente; sin embargo, cuando no es tratado o es tratado inadecuadamente, tanto el CCE como el CBC pueden ser localmente destructivos y el CCE puede



generar metástasis y causar la muerte.¹ El CCE produce alrededor del 20 % de las muertes por cáncer de piel; mientras que el CBC tiene un mejor pronóstico.⁵

La relación entre la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH) y el desarrollo de cáncer de cuello de útero está claramente demostrada. De hecho, el serotipo 16 del VPH (VPH 16) está asociado con alrededor del 60 % de los casos de carcinoma cérvico-uterino.⁶ La relación entre la infección por el VPH y el CCNM es menos clara; sin embargo, recientemente se han realizado importantes investigaciones sobre esta relación. Por esta razón, el objetivo de esta revisión es describir los principales mecanismos moleculares por los que el VPH podría estar relacionado con el desarrollo de CCNM.

EL CÁNCER CUTÁNEO NO MELANOMA

El CCE y el CBC ocurren principalmente en áreas corporales que están crónicamente expuestas a la radiación ultravioleta. Las lesiones precursoras del CCE son las queratosis actínicas (QA), que son lesiones displásicas epidérmicas causadas por la exposición crónica a la radiación ultravioleta.¹ La prevalencia de QA en los Estados Unidos y Australia oscila entre el 11 % y el 26 %.⁷ En el 2008, la prevalencia de QA en mayores de 40 años se encontraba alrededor del 60 % en el hemisferio norte.² La QA está más relacionada con el desarrollo de CCE que con el desarrollo de CBC.⁸ A pesar de esto, no todas las QA evolucionan a CCE. Se estima que menos del 1 % de las personas con cinco QA o menos desarrollan CCE; mientras que alrededor del 20 % de las personas con más de 20 QA desarrollan CCE.²

1. Carcinoma Basocelular:

El CBC es el cáncer de piel más frecuente y su incidencia está aumentando a nivel mundial. Australia tiene la tasa de incidencia más alta de CBC con 1 383 casos nuevos diagnosticados cada

100 000 personas en el año 2008. En Reino Unido, la incidencia de CBC es de 153,9 casos por 100 000 personas-año.⁸ Entre 1973 y 2000, la incidencia de CBC en Holanda aumentó de 40 a 92 casos por 100 000 personas-año en varones y de 34 a 79 casos por 100 000 personas-año en mujeres.⁹ El CBC metastásico tiene un pronóstico muy pobre con una sobrevida que oscila entre 8 meses y 3,6 años.¹⁰ Afortunadamente, la tasa de metástasis por este cáncer es baja. Algunos estudios señalan que la tasa de metástasis por CBC es de alrededor del 0,03 %; mientras que otros afirman que oscila entre 0,0028 % y 0,55 %.^{10,11} En fin, en la mayoría de los reportes esta tasa se encuentra por debajo del 1 %. Sin embargo, estos tumores pueden ser localmente destructivos si se les deja sin tratamiento. Pueden causar desfiguración e infiltrar cartílago, músculo, hueso e inclusive el interior de la bóveda craneal.⁸

El CBC se origina a partir de las células de los anexos cutáneos y de las células epiteliales basales inmaduras pluripotenciales que pierden su capacidad de diferenciación y queratinización normales. El CBC ocurre más frecuentemente en la cabeza y el cuello.¹² Existen varios subtipos de CBC: nodular, quístico, superficial, morfeiforme, queratósico, pigmentado y micronodular. El aspecto clínico depende del subtipo de CBC. Los CBC nodulares y los quísticos se presentan como neoformaciones elevadas, rojizas, de aspecto perlado o translúcido, con telangiectasias y que se pueden ulcerar (Ver Figura 1). El aspecto translúcido es más marcado en la forma quística.^{1,8} Los CBC superficiales pueden confundirse con la Enfermedad de Bowen, un carcinoma escamoso in situ. Los CBC morfeiformes son placas con bordes mal definidos, de color blanco marfil, con un aspecto similar a la morfea o a una cicatriz.⁸

La histopatología del CBC se caracteriza por la presencia de nidos y cordones de células de

aspecto basaloide que se disponen en empalizada hacia la periferia, generalmente rodeados por un artefacto de retracción del estroma. En el estroma del tumor puede haber melanocitos, melanófagos y depósito de mucina.¹³



Figura 1: Carcinoma Basocelular nodular, pigmentado y ulcerado.
Fuente: Fotografía tomada por el Dr. José Manuel Ríos Yuil.

El tratamiento del CBC consiste en la eliminación del mismo. La extirpación quirúrgica con posterior verificación histopatológica de los márgenes y la cirugía micrográfica de Mohs son los estándares de oro para el tratamiento. En casos especiales, se pueden utilizar otras modalidades terapéuticas como la radioterapia, la crioterapia, el curetaje con cauterización, la terapia fotodinámica y la quimioterapia tópica con imiquimod o 5-fluoracilo.^{1,8}

2. Carcinoma de Células Escamosas:

El CCE es el segundo cáncer de piel más frecuente en la población caucásica representando alrededor del 20 % de todas las malignidades cutáneas. Sin embargo, este

cáncer es más peligroso que el CBC porque tiene un potencial mayor para generar metástasis, pudiendo provocar la muerte.^{2,14} El riesgo de metástasis del CCE es de alrededor del 5 % con un rango que oscila entre 0,5 % y 6 %.¹¹ El CCE también puede ser localmente agresivo provocando importante destrucción tisular.²

El CCE ocurre con más frecuencia en las áreas fotoexpuestas.² El CCE invasor, que es al que frecuentemente nos referimos como CCE, se suele manifestar como una placa o tumor cubierto frecuentemente por cantidades variables de material queratósico y, algunas veces, con ulceración central (Ver figura 2).¹ También puede presentarse como una neoformación de aspecto nodular, blanda, rojiza, sin datos de queratinización. La Enfermedad de Bowen se manifiesta más frecuentemente como una placa bien definida, eritematosa, de superficie queratósica.⁷

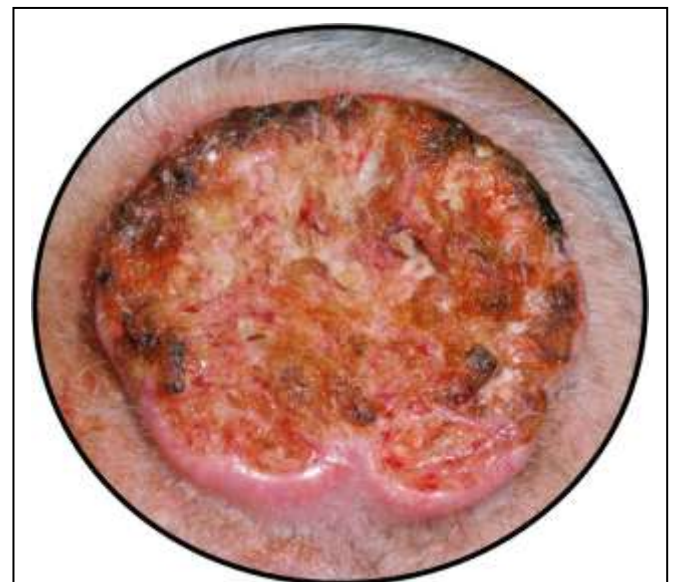


Figura 2: Carcinoma de Células Escamosas en el cuero cabelludo.
Fuente: Fotografía tomada por el Dr. José Manuel Ríos Yuil.

La Enfermedad de Bowen se caracteriza histológicamente por la presencia de hiperqueratosis con paraqueratosis, acantosis

marcada con alargamiento y ensanchamiento de los procesos interpapilares, queratinocitos atípicos con importante pleomorfismo en todo el espesor de la epidermis, células gigantes multinucleadas e importante desorganización del epitelio.¹⁴ El CCE se diferencia histopatológicamente de la Enfermedad de Bowen por la extensión de los queratinocitos atípicos más allá del límite de la membrana basal hacia la dermis o tejidos más profundos. El CCE puede ser clasificado histológicamente en bien diferenciado, moderadamente diferenciado y pobremente diferenciado.^{7,14} También existen variedades histológicas del CCE que pueden modificar su pronóstico como el CCE de células claras, el CCE de células fusiformes, el carcinoma verrucoso, el CCE con infiltrados de células individuales y el carcinoma de piel de tipo linfoepitelioma.^{14,15}

El tratamiento del CCE generalmente involucra la extirpación quirúrgica de la lesión con verificación histopatológica de los márgenes. La cirugía micrográfica de Mohs es el tratamiento de elección para los CCE de alto riesgo. En situaciones especiales, se pueden utilizar otras modalidades terapéuticas como la radioterapia, la crioterapia y el curetaje con cauterización.^{1,14}

EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Los VPH son virus pequeños de ácido desoxirribonucleico (ADN), de aproximadamente 55 nm de diámetro, que infectan los epitelios de piel y mucosas.¹⁶

Según el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV) el estatus taxonómico de los tipos, subtipos y variantes de papilomavirus se determina por el porcentaje de variación en el gen L1 de un 10%, 2-10% y un máximo de un 2% respectivamente.¹⁷ Hasta la fecha, se han identificado más de 100 serotipos que se agrupan en varias especies, géneros y una familia.¹⁸ Estos virus pertenecen a la

Familia Papillomaviridae y los principales géneros que agrupan a estos virus son: Alphapapillomavirus, Betapapillomavirus, Gammapapillomavirus, Mupapapillomavirus y Nupapillomavirus.^{18,19,20} Los VPH con tropismo cutáneo se encuentran en los géneros β -papillomavirus que contiene cinco especies distintas (β 1: VPH 5, 8, 12, 14, 19, 20, 21, 24, 25, 36, 47 y 93; β 2: VPH 9, 15, 17, 22, 23, 37, 38 y 80; β 3: VPH 49,75 y 76; β 4: VPH 92; β 5: VPH 96); γ -papillomavirus (VPH 4, 48, 50, 60, 65, 88 y 95); μ -papillomavirus (VPH 1 y 63); ν -papillomavirus (VPH 41). La mayoría de los miembros del género α -papillomavirus son VPH de mucosas; sin embargo, este género también contiene VPH cutáneos en las especies α 2 (VPH 3, 10, 28, 29, 77, 78 y 94), α 4 (VPH 2, 27 y 57) y α 8 (VPH 7, 40, 43 y c91).²⁰

El genoma de los VPH está constituido por un ADN bicatenario, circular, de aproximadamente 7 200-8 000 pares de bases y con un peso molecular de 5.2×10^6 Dalton. El genoma consta de tres regiones principales: temprana, tardía y la región de control largo (LCR) o región no codificante (NCR). Las regiones están separadas por dos áreas de poliadenilación. La región temprana ocupa el 50% del genoma desde el extremo 5', contiene 6 marcos abiertos de lectura (E1, E2, E4, E5, E6, E7) y es la región encargada de la replicación viral y de la transformación celular. La región tardía ocupa el 40% del genoma, está corriente abajo de la región temprana, tiene dos marcos abiertos de lectura (L1 y L2) y codifica las proteínas estructurales del virus.^{17,21} La región LCR ocupa el 10% del genoma (850 pares de bases), no codifica proteínas; pero contiene el origen de replicación, el promotor de los genes E6 y E7, potenciadores, silenciadores y múltiples sitios de unión de factores de transcripción.^{17,21,22} Los papilomavirus se replican y se ensamblan exclusivamente en el núcleo celular.^{17,21}

La cápside de los VPH está compuesta por 360 moléculas de la proteína L1 o proteína mayor de la cápside que se ensamblan pentaméricamente para

formar 72 capsómeros: 12 pentavalentes y 60 hexavalentes. Las cinco proteínas L1 de cada capsómero están íntimamente asociadas, inclusive con un entrelazamiento de sus estructuras secundarias.²³ La proteína L2 o proteína menor también forma parte de la cápside.¹⁷

Los virus infectan a los queratinocitos de la capa basal del epitelio escamoso estratificado. Antes de su entrada a estas células, los VPH se unen, a través de sus moléculas L1, a moléculas de heparán sulfato que se encuentran en la membrana basal y que actúan como receptor primario para el virus. Esto induce un cambio de conformación que afecta a ambas proteínas de la cápside viral favoreciendo la interacción de L2 con un segundo receptor ubicado en la membrana celular y la posterior internalización del virus. El mecanismo de internalización, tráfico intracelular y entrada del virus al núcleo no es del todo comprendido; sin embargo, está claro que el virus no entra completo al núcleo. En las vesículas endocíticas, antes de la transferencia del virus al citosol, ocurre el desnudamiento del mismo con la consecuente separación de la proteína L1 del genoma. La proteína L2 es la responsable del escape del genoma viral de la vesícula endocítica y entra con el genoma al núcleo. En el núcleo, el complejo L2-genoma se ubica en el dominio nuclear 10 (ND10), lo cual es crucial para el establecimiento de la infección.^{17,23}

La expresión y replicación del virus ocurre de forma regulada por el grado de diferenciación del queratinocito infectado. En los queratinocitos indiferenciados o medianamente diferenciados se da la expresión de los genes de la región temprana del genoma viral lo que conduce a la producción de las proteínas virales reguladoras E1, E2, E4, E5, E6 y E7.¹⁷ Las proteínas E1 y E2 se unen al origen de replicación viral, reclutan proteínas celulares que median la replicación del ADN viral y regulan la expresión genética viral. E1 y E2 también son las

responsables de mantener al ADN viral como un episoma durante la infección inicial y durante la etapa de infección latente del estrato basal. E2 facilita la segregación del genoma viral durante la división celular resultando en la distribución del ADN del virus en las células hijas; además, también participa en el empaquetado del ADN del virus y promueve el ensamblaje de las partículas virales. Otra función importante de E2 es la represión de la actividad del promotor de E6 y de E7.²² Sin embargo, esta función represora se pierde cuando el ADN viral se integra al genoma celular porque ocurre una alteración estructural del marco abierto de lectura de E2. De esta manera, puede ocurrir libremente la transactivación del promotor de E6 y E7 por los factores de transcripción celulares.^{22,24,25}

El marco abierto de lectura de E3 no codifica proteínas. Se cree que la proteína E4 modula la amplificación del ADN del VPH y la expresión de genes estructurales.²² La proteína E4 continúa expresándose en los queratinocitos terminalmente diferenciados y se asocia con el colapso de los filamentos de citoqueratina.¹⁷ La proteína E5 participa en la amplificación del ADN del VPH, regula a la baja las comunicaciones intercelulares en hendidura, aumenta la expresión de las moléculas clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) y activa receptores de factores de crecimiento. Por estas propiedades, se considera que E5 puede favorecer la evasión inmune.²² El gen E5 también ha demostrado ser un poderoso oncogen viral.^{6,17} E6 y E7 son oncogenes virales y su expresión induce transformación e inmortalización de la célula.¹⁷ Durante la infección productiva por el VPH, E6 y E7 facilitan el mantenimiento del episoma viral en las células epiteliales maduras suprabasales. E6 y E7 juegan un papel importante en el aumento de la proliferación y de la sobrevivencia celular.²²

En los queratinocitos que están terminando su proceso de diferenciación se da la expresión de los genes de la región tardía con la consecuente producción de las proteínas L1 y L2 de la cápside

viral.¹⁷ El marco abierto de lectura de L1 codifica la proteína mayor de la cápside y el de L2 codifica la proteína menor. La proteína L1 se expresa posterior a la proteína L2 en el ciclo de replicación viral y media el empacado de las partículas del VPH y el ensamblaje del virión. La proteína L2 interacciona con la proteína E2 para facilitar el transporte de la proteína L1 al núcleo y juega un papel importante en la encapsulación del ADN viral.²²

La infección por VPH se asocia al desarrollo de múltiples tipos de lesiones cutáneas y mucosas. En la cavidad oral se puede asociar al desarrollo de lesiones benignas, pre-malignas y malignas. Entre las lesiones orales benignas se encuentran el papiloma oral de células escamosas (VPH 6 y 11), la verruga vulgar (VPH 1, 2, 4, 7, 57), el condiloma acuminado (VPH 2, 6, 11 y menos frecuentemente VPH 16, 18, 31, 33 y 35) y la hiperplasia epitelial focal (VPH 13 y 32). La leucoplaquia es una lesión oral pre-maligna y es causada por los VPH 16 y 18. Las lesiones malignas de la cavidad oral y orofaríngea que se asocian a la infección por VPH, principalmente a VPH 16 y 18, son los CCE. Los VPH, principalmente VPH 6 y 11 también pueden afectar el aparato respiratorio, produciendo la papilomatosis respiratoria recurrente. En el área genital se han asociado al desarrollo de condilomas acuminados (VPH 6 y 11), neoplasias intraepiteliales de bajo grado (VPH 6 y 11), neoplasias intraepiteliales de alto grado (VPH 16 y 18) y CCE (VPH 16 y 18). En la piel se asocian al desarrollo de verrugas vulgares (VPH 1 y 2), verrugas planas (VPH 3 y 10), lesiones verrugosas en pacientes con epidermodisplasia verruciforme (VPH 5 y 8) y posiblemente al CCE de piel.^{16,19,21,22}

EL PROCESO DE CARCINOGENÉISIS CUTÁNEA

Los mecanismos moleculares que favorecen el desarrollo del CCNM no son del todo comprendidos; sin embargo, se han logrado mayores avances en la comprensión de los mecanismos que explican la formación de los CBC.³

1. El proceso de carcinogénesis en el Carcinoma Basocelular:

Múltiples mutaciones oncogénicas pueden llevar al desarrollo de CBC; sin embargo, todas tienen en común el estar relacionadas con una estimulación no regulada de la vía de señalización "Hedgehog" (HH).^{3,26} La vía HH tiene tres ligandos en los mamíferos, de los cuales el "Sonic" es el más importante. A la vía HH activada por el ligando "Sonic" se le conoce como "Sonic" HH (SHH). La activación de la vía SHH comienza cuando su ligando se une e inactiva a la proteína trans-membrana y supresora de tumores llamada homólogo parchado 1 (PTCH-1). Al inactivarse, PTCH-1 le permite al receptor "smoothened" (SMO), otra proteína trans-membrana, transmitir la señal a los efectores que se encuentran corriente abajo a través de la familia Gli de factores de transcripción. Normalmente esta vía de señalización es dependiente de ligando y se encuentra reprimida porque PTCH-1 está constantemente inhibiendo a SMO, que es el activador clave de la vía de señalización de Gli.²⁶ En la piel normal, la vía SHH ha sido relacionada con el crecimiento y morfogénesis del folículo piloso.²⁷

Como se ha mencionado antes, una activación inadecuada de la vía HH se ha asociado con el desarrollo de CBC porque se opone al arresto del ciclo celular y al proceso de diferenciación.^{26,27} A diferencia de otros cánceres, los CBC tienen un genoma relativamente estable. Debido a esto, rutinariamente entre el 30 % y el 50 % de los CBC tienen mutaciones en los genes P53 y PTCH-1.²⁶ Las mutaciones en PTCH-1 o en SMO han sido identificadas en más del 70 % de los CBC.²⁷ En estas mutaciones, PTCH-1 puede perder su función o, menos frecuentemente, puede activar a SMO. En ambos casos, el SMO continuamente estimulado tiene como blanco

una amplia gama de genes que interfieren con el funcionamiento celular a través del factor de crecimiento endotelial y la angiopoyetina. Esto favorece la angiogénesis, la proliferación celular, las metástasis y la supervivencia celular, finalmente llevando al desarrollo de cáncer. En alrededor del 10 % de los CBC esporádicos, SMO se encuentra mutada.²⁶

La proteína fosfatasa y homólogo de tensina (PTEN) también parece estar involucrada en el desarrollo de CBC. La pérdida de la función de PTEN puede ser crítica para la formación del CBC a través de la activación de la vía SHH. La activación de la vía de señalización de la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K) y de la proteína quinasa B (PKB) parece ser esencial para la señalización a través de la vía SHH porque controla la inactivación de Gli mediada por la proteína quinasa A (PKA). Es por esto que la pérdida de la función de PTEN en el CBC, con el consecuente aumento de la actividad de la vía PI3K/PKB, favorecen la señalización a través de la vía SHH. La señalización por la vía SHH puede ser ligando dependiente o ligando independiente si han ocurrido mutaciones en alguno de sus componentes.²⁸

2. El proceso de carcinogénesis en el Carcinoma de Células Escamosas:

El proceso de carcinogénesis en el CCE es menos comprendido que el del CBC. Se sabe que en el CCE, al igual que en otros cánceres como el cáncer de mama, existen dos poblaciones celulares tumorales distintas. Una población celular está constituida por las denominadas células madre tumorales (CMT) que tienen la capacidad de dirigir el proceso de génesis tumoral y que dan origen a otra población celular diferenciada que, a pesar de constituir la mayor parte del tumor, no tiene el potencial para generar nuevos tumores. En el CCE, las

CMT típicamente constituyen menos del 10 % de las células del tumor y son CD44+ Lin- a diferencia de las otras células que no expresan ninguno de estos marcadores. Además, las CMT expresan el gen BMI1, un gen relacionado con las células madre, que ha sido asociado con varios cánceres humanos como la leucemia, el carcinoma colorrectal, el carcinoma hepático y el cáncer pulmonar de células no pequeñas. La relación del gen BMI1 con el desarrollo de CCE es motivo de investigación en la actualidad.²⁹

A diferencia de lo que ocurre en el CBC, el proceso de génesis tumoral en el CCE parece ser un proceso de varias etapas, en el que varios factores deben interactuar. Entre estos destaca el papel de la radiación ultravioleta como generadora de inestabilidad genómica. Esta inestabilidad genómica queda evidenciada porque los CCE exhiben una gran complejidad en su cariotipo y una gran heterogeneidad citogenética. En los CCE es común encontrar pérdidas, ganancias y translocaciones cromosómicas, siendo las más frecuentes la pérdida de 3p, la pérdida de 9p y la ganancia de 3q, 9q y 11q.²⁷

La inestabilidad genómica también es favorecida por la alteración de los mecanismos celulares que normalmente suprimen el desarrollo de tumores mediante el arresto del ciclo celular y la apoptosis.^{3,27} El gen P53, un importante gen supresor de tumores, se encuentra mutado en alrededor del 50 % de los cánceres de piel y en alrededor del 90 % de éstos cánceres cuando ocurren en pacientes con xeroderma pigmentoso. Adicionalmente, muchas de las mutaciones del P53 ocurren por el cambio de dos citocinas por dos timinas, una alteración inducida típicamente por la radiación ultravioleta. Las células con mutación en P53, pierden la capacidad para detener el ciclo celular ante alteraciones en el genoma. Esto

puede permitir que daños cromosómicos no letales sean pasados a las células hijas favoreciendo la desestabilización del genoma.²⁷

Los oncogenes c-Myc y RAS también pueden contribuir al desarrollo del CCE. La amplificación de c-Myc ha sido descrita en el 50 % de los CCE de los pacientes trasplantados renales. Además de su rol en la proliferación, la expresión no regulada del oncogen c-Myc puede favorecer la inestabilidad genómica. c-Myc parece favorecer la amplificación y la reorganización de los genes así como la inestabilidad del cariotipo al provocar cambios numéricos y estructurales en los cromosomas a través de diversos mecanismos.²⁷

El oncogen RAS, un gen con alta probabilidad de estar mutado a consecuencia del efecto de la radiación ultravioleta, ha sido asociado con el desarrollo de CCE; pero esta relación es controversial.^{3,27} Aparentemente, la mayor parte de los CCE muestran aumento en la activación de la proteína Ras y de la vía de la kinasa activada por mitógeno (MAPK); pero sin que haya mutación en los genes Harvey-RAS, Kirsten-RAS o N-RAS. Esto sugiere que en el CCE ocurre una situación análoga a la observada en el cáncer de mama. En el cáncer de mama, las mutaciones del gen RAS son raras; sin embargo, en esta neoplasia se observa una elevada activación de la proteína Ras como consecuencia de otros factores. A pesar de esto, la célula tiene normalmente mecanismos de defensa para contrarrestar el efecto inductor de tumores de la activación excesiva de Ras. El principal mecanismo parece ser que la expresión de Ras provoca una reducción en las concentraciones de la kinasa tipo 4 dependiente de ciclina (CDK4) con el consecuente arresto del ciclo celular en la fase G1. La reducción en las concentraciones de CDK4 parece estar mediada por el factor nuclear kappa B (NFkB) que, a su vez, es activado por Ras. Se ha observado que en la mayoría de los

CCE, hay elevación de las concentraciones del inhibidor alfa del NFkB ($I\kappa B\alpha$) con la consecuente reducción en la actividad de la vía del NFkB. Esta elevada expresión del $I\kappa B\alpha$ podría bloquear la supresión de CDK4 inducida por Ras y favorecer la replicación celular sin control. De esta manera, la activación de la vía de Ras y la inhibición simultánea de la vía del NFkB parecen cooperar para el desarrollo del CCE. Se necesitan más estudios que apoyen esta posible interacción.³

Otro posible mecanismo es el aumento de la expresión de la telomerasa, que favorece el aumento de la sobrevivencia celular y la acumulación de mutaciones generadas por otros mecanismos.²⁷ Además, la reducción de las concentraciones de PTEN inducidas por la radiación ultravioleta han sido asociadas con el desarrollo de neoplasias cutáneas.²⁸ De la misma forma, la infección por VPH parece favorecer el desarrollo de CCE por diversos mecanismos.²⁷

EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO COMO INDUCTOR DE NEOPLASIAS

El rol oncogénico de algunos VPH de las mucosas que pertenecen al género α -papillomavirus, como el VPH 16, ha sido claramente establecido en ciertos cánceres epiteliales entre los que destacan el cáncer cérvico-uterino.³⁰ Alrededor del 80-90 % de los cánceres de vulva que son positivos por VPH se asocian al VPH 16.¹⁹ Los genotipos de alto riesgo, especialmente el VPH 16 y el VPH 18, son muy prevalentes en el CCE de la cavidad oral.²²

Existen varios mecanismos patogénicos que podrían explicar la relación entre los VPH de las mucosas y el desarrollo de cánceres epiteliales, especialmente de carcinomas de células escamosas. Los genes E5, E6 y E7 del VPH son potentes oncogenes que favorecen la alteración de los mecanismos que regulan el ciclo celular, con el consecuente aumento de la

proliferación y de la supervivencia de las células de las malignidades asociadas a VPH. La E6 de los VPH de alto riesgo promueve la transformación neoplásica al inducir la degradación mediada por ubiquitina de la proteína supresora de tumores p53, al activar la telomerasa y al alterar la regulación del ciclo celular. Por otro lado, la E7 de los VPH de alto riesgo se une e inactiva a la proteína gen del Retinoblastoma (Rb) y a varias proteínas celulares relacionadas con la regulación del ciclo celular.^{18,21,22} E5 del VPH 16 también es un potente oncogen. Existen varios mecanismos que explican las propiedades oncogénicas de E5 entre los que destaca el favorecer la vía de señalización del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Sin embargo, también puede inducir la transformación neoplásica por mecanismos independientes de EGFR. Entre estos mecanismos se puede mencionar la modulación de la activación dependiente de sorbitol de la MAPK p38 y de las quinasas 1/2 reguladas por la señal extracelular (ERK 1/2); la interferencia con el proceso de comunicación célula-célula mediado por las uniones en hendidura y la activación de endotelina-1 permitiendo que los queratinocitos sinteticen ADN en ausencia de factores de crecimiento. Además, E5 ha demostrado inducir el crecimiento independiente de anclaje de queratinocitos humanos inmortalizados mediante la estimulación de la expresión de c-jun y junB.⁶

La relación entre la infección por VPH y el desarrollo de cáncer de piel es menos clara. Sin embargo, evidencia proveniente de pacientes con epidermodisplasia verruciforme y de trasplantados sometidos a terapia inmunosupresora, sugiere que el rol del VPH también podría ser importante en el desarrollo de cáncer de piel. En los pacientes inmunocomprometidos, aproximadamente el 90 % de los CCE son positivos para el ADN de algún miembro de los β -papillomavirus; mientras que en los pacientes inmunocompetentes se ha encontrado positividad en alrededor del 50 %.^{30,31,32} En los pacientes con epidermodisplasia verruciforme se ha

observado una susceptibilidad aumentada para la infección por algunos serotipos del VPH y una alta tasa de progresión de sus lesiones cutáneas a CCE.^{31,33} De hecho, las verrugas que están presentes en las áreas fotoexpuestas de estos pacientes progresan a carcinoma de células escamosas en el 30 al 60 % de los casos. Los VPH 5 y 8 se encuentran en alrededor del 90 % de los CCE de los pacientes con epidermodisplasia verruciforme.^{19,20,30} De igual manera, se ha encontrado que en los pacientes inmunosuprimidos trasplantados renales, que tienen un riesgo aproximadamente 65 veces mayor que la población general de desarrollar cáncer de piel, entre el 65 y el 81 % de los tumores contienen ADN del VPH.¹⁹ En un estudio realizado con pacientes inmunocompetentes se encontró un OR de 59 (95 % IC, 5,4-645) para desarrollar CCNM en los pacientes que tenían ADN de los VPH de alto riesgo de las mucosas (VPH 16, 31, 35 y 51) con respecto a los controles con piel normal; mientras que el OR fue de 6,4 (95 % IC, 0,6-65) cuando los pacientes tenían ADN de los VPH asociados con epidermodisplasia verruciforme (VPH 5, 8, 12, 17, 19, 22 y 36).¹⁹ Otro estudio demostró que el riesgo de CCE aumenta a medida que aumenta el número de genotipos de β -papillomavirus presentes en la lesión.³³ Se estima que el serotipo 16 está presente en alrededor del 80 al 90 % de los cánceres vulvares positivos por el VPH.³⁴ En un estudio se encontró ADN de VPH en 5 de cada 6 CCE de la vulva y en 17 de cada 20 casos de neoplasia intraepitelial vulvar (NIV), correspondiendo la mayoría a VPH 16.²⁵

Los VPH cutáneos, como los del género beta, podrían tener un mecanismo un poco diferente para inducir transformación maligna. En la piel, los β -papillomavirus no parecen inducir cáncer de piel directamente; sino que aparentemente aumentan la susceptibilidad a desarrollar cáncer de piel ante estímulos externos como la exposición a la radiación ultravioleta.^{18,35} Entre los posibles mecanismos para explicar este sinergismo con la radiación ultravioleta destaca la capacidad de la proteína E6 de los β -

papillomavirus para inducir la degradación de la proteína Bak, una inductora de la apoptosis.^{18,36,37,38} Además, la proteína E6 de los β -papillomavirus puede activar la telomerasa, contribuyendo nuevamente a la prolongación de la vida celular. A pesar de que la proteína E6 de los β -papillomavirus no puede inducir la degradación de la proteína p53, sí puede inhibir su función.^{18,38,39} Adicionalmente, se ha demostrado que la proteína E6 de los β -papillomavirus también se une a la proteína XRCC1, una proteína requerida para la reparación de las roturas de una hebra del ADN y para mantener la estabilidad del genoma.³⁹ La proteína E7 de los β -papillomavirus también es una débil inductora de transformación maligna si la comparamos con su homóloga en los VPH de las mucosas; sin embargo, en algunos casos se ha demostrado que ha inhibido la función de la proteína del gen Rb. Los β -papillomavirus también favorecen la transformación maligna mediante la alteración de la respuesta inmune del hospedero al interferir con la vía del interferón y al desregular la sobrevivencia y diferenciación celular y la respuesta a factores de crecimiento. Esto ocurre debido a que alteran la vía de la serina-treonina kinasa (AKT). Todos estos factores contribuyen a una disminución de la capacidad de la célula para lidiar con las mutaciones inducidas por la radiación ultravioleta en su genoma. De esta manera, la infección por β -papillomavirus y la radiación ultravioleta pueden actuar sinérgicamente para inducir cáncer cutáneo no melanoma.¹⁸

CONCLUSIÓN

La incidencia de CCNM está aumentando dramáticamente a nivel mundial causando importante morbi-mortalidad para los pacientes que lo sufren e importantes costos para los sistemas de salud. Cada día comprendemos mejor los mecanismos moleculares que podrían ser responsables de la generación del CCNM. Entre estos mecanismos destaca la infección por el VPH que podría inducir CCNM a través de múltiples vías,

las cuales muchas veces actúan sinérgicamente con la radiación ultravioleta. Los genes E5, E6 y E7 del VPH son potentes oncogenes que favorecen la regulación alterada del ciclo celular, el aumento de la proliferación y de la sobrevivencia de las células de los carcinomas asociados a este virus. Es importante continuar la investigación en este campo con el fin de que, en un futuro no muy lejano, podamos formular estrategias preventivas adicionales para reducir la incidencia de CCNM.

REFERENCIAS

1. Sterry W. Skin diseases with high public health impact. Nonmelanoma skin cancer. *Eur J Dermatol.* 2007 Nov-Dec;17(6):562-3.
2. Patel RV, Frankel A, Goldenberg G. An Update on Nonmelanoma Skin Cancer. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2011 Feb;4(2):20-7.
3. Ridky TW, Khavari PA. Pathways sufficient to induce epidermal carcinogenesis. *Cell Cycle.* 2004;3(5):621-4.
4. Martínez L, Ruiloba AM, Rodríguez ML. Principales causas de tumores malignos en la República de Panamá. Registro Nacional del Cáncer. 2007. [citado 26 Diciembre 2009] Disponible en URL: [http://www.minsa.gob.pa/minsa/información de salud/estadísticas de salud](http://www.minsa.gob.pa/minsa/información_de_salud/estadísticas_de_salud).
5. Vasiljevic N, Hazard K, Dillner J, Forslund O. Four novel human betapapillomaviruses of species 2 preferentially found in actinic keratosis. *J Gen Virol.* 2008;89:2467-74.
6. Maufort JP, Williams SM, Pitot HC, Lambert PF. Human papillomavirus 16 E5 oncogene contributes to two stages of skin carcinogenesis. *Cancer Res.* 2007 Jul 1;67(13):6106-12.
7. Cohen JL. Actinic keratosis Treatment as a Key Component of Preventive Strategies for Nonmelanoma Skin Cancer. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2010 Jun; 3(6): 39-44.
8. Samarasinghe V, Madan V, Lear JT. Focus on Basal Cell Carcinoma. *J Skin Cancer.* 2011;2011:328615. Epub 2010 Oct 24.

9. Mosterd K, Arits AH, Thissen MR, Kelleners-Smeets NW. Histology-based Treatment of Basal Cell Carcinoma. *Acta Derm Venereol.* 2009;89(5):454-8.
10. Uzquiano MC, Prieto VG, Nash JW, Ivan DS, Gong Y, Lazar AJ, Diwan AH. Metastatic Basal Cell Carcinoma Exhibits reduced actin expression. *Mod Pathol.* 2008 May;21(5):540-3.
11. Tarallo M, Cigna E, Frati R, Delfino S, Innocenzi D, Fama U, Corbianco A, Scuderi N. Metatypical basal cell carcinoma: a clinical review. *J Exp Clin Cancer Res.* 2008 Nov 7;27:65.
12. Almeida AC, Yamashita T, Conte B, Mattos AC, Veríssimo RP, Ferreira MC. Frequência do carcinoma basocelular na população menor de 50 anos: estudo do serviço e revisão de literatura. *An Bras Dermatol.* 2009 Dec;84(6):692-4
13. Ferreira CB, Diniz LM, Souza Filho JB. Multiple basal cell carcinomas in the pubic area in a patient with skin type IV: case report. *An Bras Dermatol.* 2011 Jun;86(3):589-591.
14. Yanofsky VR, Mercer SE, Phelps RG. Histopathological Variants of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Review. *J Skin Cancer.* 2011; 2011: 210813.
15. Santoro A, Pannone G, Contaldo M, Sanguedolce F, Esposito V, Serpico R, Lo Muzio L, Papagerakis S, Bufo P. A Troubling Diagnosis of Verrucous Squamous Cell Carcinoma ("the Bad Kind" of Keratosis) and the Need of Clinical and Pathological Correlations: A Review of the Literature with a Case Report. *J Skin Cancer.* 2011;2011:370605.
16. Jeon JH, Shin DM, Cho SY, Song KY, Park NH, Kang HS, et al. Immunocytochemical detection of HPV16 E7 in cervical smear. *Exp Mol Med.* 2007 Oct 31; 39(5): 621-8.
17. Zheng ZM, Baker CC. Papillomavirus genome structure, expression and post-translational regulation. *Front Biosci* 2006; 11: 2286-2302.
18. Munday JS, Kiupel M. Papillomavirus-Associated Cutaneous Neoplasia in Mammals. *Vet Pathol.* 2010 Mar; 47(2): 254-64.
19. Iftner A, Klug SJ, Garbe C, Blum A, Stancu A, Wilczynski SP, et al. The prevalence of Human Papillomavirus Genotypes in Nonmelanoma Skin Cancers of Nonimmunosuppressed Individuals Identifies High-Risk Genital Types as Possible Risk Factors. *Cancer Res.* 2003 Nov 1;63(21): 7515-9.
20. Andersson K, Waterboer T, Kirnbauer R, Slupetzky K, Iftner T, de Villiers EM, et al. Seroreactivity to Cutaneous Human Papillomaviruses among Patients with Nonmelanoma Skin Cancer or Benign Skin Lesions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008 Jan; 17(1):189-95.
21. Chaudhary AK, Singh M, Sundaram S, Mehrotra R. Role of human papillomavirus and its detection in potentially malignant and malignant head and neck lesions: updated review. *Head Neck Oncol.* 2009; 1: 22.
22. Feller L, Khammissa RA, Wood NH, Lemmer J. Epithelial maturation and molecular biology of oral HPV. *Infect Agent Cancer.* 2009 Nov 25; 4: 16.
23. Sapp M, Bienkowska-Haba M. Viral entry mechanisms: human papillomavirus and a long journey from extracellular matrix to the nucleus. *FEBS J.* 2009 Dec; 276(24): 7206-16.
24. Zhang D, Zhang Q, Zhou L, Huo L, Zhang Y, Shen Z, et al. Comparison of prevalence, viral load, physical status and expression of human papillomavirus-16, -18 and -58 in esophageal and cervical cancer: a case-control study. *BMC Cancer.* 2010 Nov 26; 10: 650.
25. Ueda Y, Enomoto T, Miyatake T, Shroyer KR, Yoshizaki T, Kanao H, et al. Analysis of Clonality and HPV Infection in Benign, Hyperplastic, Premalignant, and Malignant Lesions of the Vulvar Mucosa. *Am J Clin Pathol.* 2004 Aug;122(2):266-74.

26. Göppner D, Leverkus M. Basal Cell Carcinoma: From the Molecular Understanding of the Pathogenesis to Targeted Therapy of Progressive Disease. *J Skin Cancer*. 2011;2011:650258.
27. Boukamp P. Non-melanoma skin cancer: what drives tumor development and progression? *Carcinogenesis*. 2005 Oct;26(10):1657-67.
28. Ming M, He YY. PTEN: New insights into its Regulation and Function in Skin Cancer. *J Invest Dermatol*. 2009 Sep; 129(9): 2109-12.
29. Prince ME, Sivanandan R, Kaczorowski A, Wolf GT, Kaplan MJ, Dalerba P, et al. Identification of a subpopulation of cells with cancer stem cell properties in head and neck squamous cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Jan 16;104(3): 973-8.
30. Karagas MR, Nelson HH, Sehr P, Waterboer T, Stukel TA, Andrew A, et al. Human Papillomavirus Infection and Incidence of Squamous Cell and Basal Cell Carcinomas of the Skin. *J Natl Cancer Inst*. 2006 Mar 15;98(6):389-95.
31. Patel AS, Karagas MR, Perry AE, Nelson HH. Exposure profiles and Human Papillomavirus Infection in Skin Cancer: An Analysis of 25 Genus β -Types in a Population-Based Study. *J Invest Dermatol*. 2008; 128: 2888-93.
32. Weissenborn SJ, Nindl I, Purdie K, Harwood C, Proby C, Breuer J, et al. Human Papillomavirus-DNA Loads in Actinic Keratoses Exceed those in Non-Melanoma Skin Cancers. *J Invest Dermatol*. 2005 Jul;125(1):93-7.
33. Karagas MR, Waterboer T, Li Z, Nelson HH, Michael KM, Bavinck JN, Perry AE, Spencer SK, Daling J, Green AC, Pawlita M; New Hampshire Skin Cancer Study Group. Genus β human papillomaviruses and incidence of basal cell and squamous cell carcinomas of skin: population based case-control study. *BMJ*. 2010 Jul 8;341:c2986.
34. De Koning MN, Quint WG, Pirog EC. Prevalence of mucosal and cutaneous human papillomaviruses in different histologic subtypes of vulvar carcinoma. *Mod Pathol*. 2008 Mar; 21(3): 334-44.
35. Hall L, Struijk L, Neale RE, Feltkamp MC. Re: Human papillomavirus infection and incidence of squamous cell and basal cell carcinomas of the skin. *J Natl Cancer Inst*. 2006 Oct 4;98(19):1425-6.
36. Jackson S, Ghali L, Harwood C, Storey A. Reduced apoptotic levels in squamous but not basal cell carcinomas correlates with detection of cutaneous human papillomavirus. *Br J Cancer*. 2002 Jul 29;87(3):319-23.
37. Orth G. Human Papillomaviruses Associated with Epidermodysplasia Verruciformis in Non-Melanoma Skin Cancers: Guilty or Innocent? *J Invest Dermatol*. 2005 Jul;125(1):xii-xiii.
38. Akgül B, Ghali L, Davies D, Pfister H, Leigh IM, Storey A. HPV8 early genes modulate differentiation and cell cycle of primary human adult keratinocytes. *Exp Dermatol*. 2007 Jul; 16(7): 590-9.
39. Forslund O, Lindelöf B, Hradil E, Nordin P, Stenquist B, Kirnbauer R, et al. High prevalence of cutaneous human papillomavirus DNA on the top of skin tumors but not in "Stripped" biopsies from the same tumors. *J Invest Dermatol*. 2004 Aug;123(2):388-94.