

RELACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE EN LA INFECCIÓN POR VPH PARA EL DESARROLLO DE CÁNCER CERVICOUTERINO

RELATIONSHIP BETWEEN IMMUNE RESPONSE IN THE HPV INFECTION AND CERVICAL CANCER DEVELOPMENT

García Mateo, Karina*^{*}; Moreno Ortiz, José[†]; Ávalos Flores, Héctor[‡]

*Estudiante de VII Semestre de la Licenciatura en Genómica Alimentaria. Universidad de la Ciénega del Estado de Michoacán de Ocampo.

[†]Profesor. Investigador Asociado. Universidad de la Ciénega del Estado de Michoacán de Ocampo.

[‡]Profesor. Investigador Asociado. Universidad de la Ciénega del Estado de Michoacán de Ocampo.

Recibido: 6 de enero de 2015

Aceptado: 21 de noviembre de 2015

García Mateo K, Moreno Ortiz J, Ávalos Flores H. "Relación de la Respuesta Inmune en la Infección por VPH para el Desarrollo de Cáncer Cervicouterino". Rev méd cient. 2015; 28(2):14-20.

RESUMEN

En México las infecciones por el virus del papiloma humano son cada vez más comunes, por lo tanto, el riesgo de contraer cáncer cervicouterino es más elevado, ya que este se ha visto asociado significativamente a serotipos específicos que son considerados de alto riesgo; éstos se caracterizan por alterar los mecanismos de defensa del huésped, en este aspecto, existe una estrecha relación entre la alimentación y el desarrollo de una respuesta inmune favorable que evita la progresión del cáncer.

PALABRAS CLAVES: virus del papiloma humano (VPH), cáncer cervicouterino (CaCu), alimentos, sistema inmune.

ABSTRACT

Infections by human papilloma virus are becoming more frequent in Mexico, therefore, the risk of cervical cancer is higher and has been significantly associated with specific serotypes that are considered of a high risk; and characterized by altering the host defense mechanisms, in this regard, there is a close relationship between diet and the development of a favorable immune response that prevents cancer progression.

KEYWORDS: human papillomavirus (HPV), cervical cancer (CaCu), foods, immune system.

INTRODUCCIÓN

Una de las infecciones más frecuentes que afecta principalmente a mujeres es la que provoca el virus del papiloma humano (VPH) que se adquiere básicamente por contacto sexual¹. Para combatir la infección se genera una respuesta inmune a partir de diferentes mecanismos y ella evita el desarrollo de Cáncer Cervicouterino (CaCu)². Por otra parte, algunos de los nutrientes que obtenemos en la dieta se encuentran involucrados en la oncogénesis, inhibiendo o promoviendo su desarrollo^{3,4}, por lo que en la presente revisión se analiza el desarrollo de una respuesta inmune contra la infección por VPH y por lo tanto, con un efecto en el desarrollo de CaCu.

EPIDEMIOLOGÍA DE CACU Y VPH

A nivel mundial la infección por VPH constituye una de las enfermedades de transmisión sexual más frecuente, siendo además un factor determinante para el desarrollo de lesiones pre-neoplásicas y neoplásicas en el cuello uterino¹. De hecho a nivel mundial el CaCu es el cuarto tipo de cáncer más común en mujeres, siendo el responsable de 266,000 muertes⁵. En América Latina de los casi 72 mil casos de CaCu reportados para el 2002 relacionados a infecciones por VPH⁶, los tipos de alto riesgo (AR) 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 58 y 59 fueron los más frecuentes⁷.

Respecto a México, se sabe que el CaCu ha llegado a considerarse la primera causa de muerte en mujeres que se encuentran en edad reproductiva. El principal factor etiológico para su desarrollo es el VPH, del cual los tipos 16, 18, 31 y 33 son los más frecuentes y responsables de lesiones precancerosas y cancerosas del cérvix⁸.

HISTORIA NATURAL DEL VPH

La infección por VPH involucra una cadena epidemiológica de infección que abarca tanto a hombres como mujeres. Pudiendo ser los primeros, portadores asintomáticos, transmisores y también víctimas de la infección por VPH⁹.

En cuanto a la estructura del virus, se sabe que está formado por una cápside icosaédrica⁸, que alberga un genoma de ADN circular bicatenario de 8kb, dividido en una región que no codifica ninguna proteína o región LCR (*Long Control Region*), otra región que son los genes codificantes de las proteínas tempranas que van de E1 a E8, y una última región en donde se encuentran los genes codificantes de las proteínas tardías L1 y L2¹⁰. En el caso de la transcripción y replicación del genoma viral, las secuencias reguladoras necesarias para que ocurran estos dos procesos se ubican en una región llamada URR (*Upstream Regulatory Region*) no codificante. Por otro lado las proteínas que van de E1 a E8 actúan como oncoproteínas capaces de inactivar a p53 y pRb, desencadenando la proliferación descontrolada de células¹¹.

Por otra parte, el ciclo de vida del VPH está determinado por el propio mecanismo que tiene una célula en su proceso de especialización, sin embargo, la conformación viral se da únicamente en el estrato espinoso y en el epitelio granuloso del epitelio escamoso; las células que conforman estas capas dependen de una reserva celular localizada en la capa basal en donde existe una división celular constante. La infección de dichas células por VPH desencadena una respuesta en cascada de genes virales, produciéndose de 20 a 100 copias extra-cromosómicas del ADN viral (por célula), y a su vez

manteniéndose esta cantidad a través del curso de la infección en las células de la capa basal. En el caso de los episomas los cuales se encuentran regulados de manera precisa y en donde sus proteínas son difícilmente localizables la expresión de los oncogenes *E6* y *E7* es mínima, en cambio, en células especializadas del epitelio vaginal (queratinocito) el número de copias virales puede aumentar así como también la expresión de los genes tempranos *E6* y *E7* y de los genes tardíos *L1* y *L2*¹².

SISTEMA HLA E INFECCIÓN POR VPH

El sistema Antígeno Leucocitario Humano (HLA) comprende a los genes de clase I (HLA-A, -B y -C) y a los de clase II (HLA-DR, -DQ y DP), ambos grupos son altamente polimórficos, lo que reduce las probabilidades de encontrar individuos no emparentados con antígenos HLA iguales¹³, además, ciertos polimorfismos del sistema HLA se han visto asociados como factor de riesgo o de protección para el desarrollo de CaCu. En este aspecto, la expresión anormal de antígenos de HLA clase I en tejidos normales, lesiones benignas y premalignas, puede favorecer al desarrollo de CaCu¹⁴. Se han propuesto diversos mecanismos que interfieren con la expresión de los genes de HLA-I, algunos de estos mecanismos están basados en alteraciones genéticas (mutaciones o arreglos) de los genes *TAP* y *β-2 microglobulina*. Otros están relacionados con la alteración de potenciadores debido a que se ve afectada la unión de factores de transcripción. Además, se ha visto que la metilación y la glicosilación de HLA-I interfieren con su expresión así como también se ha propuesto la expresión del HLA-I por oncogenes *Cis-Trans* o por la infección por VPH¹⁵. Algunos mecanismos epigenéticos también han sido propuestos como la hipermetilación del ADN o desacetilación de histonas en tumores

malignos, originando niveles bajos o la pérdida total de moléculas HLA-I como se ha visto evidenciado en CaCu, esto se ve reflejado a nivel inmunológico, específicamente en la inmunidad mediada por linfocitos T citotóxicos¹⁶.

Por otra parte las infecciones por VPH se han asociado a procesos multiinfecciosos los cuales se consideran en algunos casos síntomas del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), esto debido a una reducción en el número de linfocitos T CD4+, del fenotipo cooperador^{17,18}. Además en algunos tipos de carcinomas como de cérvix, vagina/vulva, pene, ano y amígdalas, el daño a queratinocitos por acción de VPH se complica debido a la inmunosupresión ocasionada por la infección por VIH¹⁹. También existen diversos argumentos que discuten la presencia de carcinoma de células escamosas de laringe y de cáncer bucofaríngeo con la infección por VPH en pacientes VIH positivo. Otro tipo de virus asociado con el VPH de AR es el virus de Epstein Barr (VEB), esta coinfección está asociada con la progresión de cáncer de las Vías Aéreo-Digestivas Superiores (VADS), específicamente carcinoma nasofaríngeo²⁰.

CURSO DE LA INFECCIÓN POR VPH Y DESARROLLO DE LA RESPUESTA INMUNITARIA CONTRA EL VIRUS

Las células basales del epitelio cervical, experimentan un proceso natural de diferenciación. Sin embargo, cuando ocurre infección por VPH, el virus se aprovecha de la maquinaria celular para sintetizar y ensamblar nuevas partículas virales. Así mismo, en las células infectadas existe una supervisión de la secuencia de ADN, mediada principalmente por las proteínas p53 y Rb, esto para descartar algún tipo de daño y si se llegara a detectar

alguna anomalía, se inicia el proceso de apoptosis. Sin embargo este mecanismo puede ser inhibido, debido a que el DNA viral cuenta con genes que codifican a las proteínas E6 y E7, las cuales bloquean a p53 y Rb interfiriendo de esta manera en la revisión de la secuencia de ADN, por tal motivo en carcinomas asociados con VPH se desarrolla una sobreexpresión de E6 y E7 en etapas tempranas. Por otro lado el sistema inmune también juega un papel relevante en el curso de la infección²¹.

RELACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE Y LA ALIMENTACIÓN EN CÁNCER

Se tiene conocimiento de que algunos componentes presentes en los alimentos, participan de diversas formas en el desarrollo tumoral^{3,4}, además, dentro de este contexto se ha estudiado el efecto de los alimentos funcionales, ya que traen consigo beneficios importantes para el organismo, destacando su participación en la prevención de algunos tipos de cáncer²⁶. Al respecto, existen reportes que demuestran la relación entre el consumo de alimentos enriquecidos con probióticos así como de fibra dietética, en relación a la prevención de cáncer. Sin embargo no existen suficientes datos acerca de los posibles efectos que pudieran tener este tipo de microorganismos, específicamente sobre CaCu; no obstante, se trabaja en la elaboración de vacunas cuya vía de administración es oral e incluso intranasal y con las que se pretende inducir una respuesta inmune específica de antígeno. Esto representa una alternativa en la inmunización frente a la proteína E7 y por lo tanto un avance en el desarrollo de futuros tratamientos preventivos contra el CaCu usando vectores seguros^{27, 11}.

Los antioxidantes, son otros de los componentes que obtenemos de la dieta, éstos atenúan la formación de radicales libres, lo que repercute en la prevención de enfermedades no transmisibles como el cáncer, ya que los radicales libres son una causa

importante de mutaciones en el ADN, alterando la traducción proteica y por ende participando en el desarrollo de neoplasias^{4, 28, 29, 30, 31}. Los antioxidantes que podemos encontrar en frutas y vegetales normalmente los obtenemos en forma de vitaminas E, C, carotenos y polifenoles (flavonoides, fitosteroles, ácidos fenólicos, etc.) que aparte de tener una acción antioxidante presentan acción anticancerígena, además de participar en la prevención de algunas patologías de tipo cardiovascular y cerebrovascular^{4, 30, 32}.

Además existen sustancias como el tabaco, el cual contiene componentes carcinógenos los cuales se han asociado fuertemente al desarrollo de neoplasias, como carcinomas de células escamosas predominantes en CaCu y se cree que estos carcinógenos pueden llegar por la circulación al epitelio cervical y participar en la oncogénesis coadyuvado por la infección por VPH y/o herpes viral tipo II³³.

Como se ha visto hasta este punto, y en conjunto de los estudios experimentales en animales y derivados de datos epidemiológicos, se puede decir que los compuestos presentes en los alimentos pueden influir en la aparición de cáncer. Sin embargo hay que considerar también diversos factores que en los humanos cobran gran relevancia, por ejemplo: el estilo de vida, la resistencia inmunitaria del individuo y otros agentes externos³⁴. Por ejemplo, existen dietas bajas en micronutrientes o también las que presentan un elevado consumo de calorías, la ingesta excesiva de alimentos procesados, de carnes asadas o incluso carnes contaminadas con antibióticos u hormonas. Todo esto se ha visto asociado con el desarrollo de algún tipo de cáncer. Además, esta explicación tiene un fundamento químico, ya que diversos estudios toxicológicos señalan que el exceso de sustancias como nitritos y nitratos, aminos heterocíclicos, hidrocarburos policíclicos,

aflatoxinas, etc. condiciona el deterioro celular, que aunado incluso a enfermedades como la obesidad, incrementa notablemente el riesgo de desarrollar algún tipo de cáncer³⁵. Al respecto existen datos que en los 80's el 35% de las muertes por cáncer en Estados Unidos de América (EUA) se debían a la dieta³⁶ y a finales de los 90's se concluyó que una alimentación adecuada en conjunto con una vida general saludable podría prevenir el desarrollo de neoplasias hasta en un 40%³⁷.

Sin embargo, también existen alimentos hipercalóricos asociados a determinados tipos de formaciones malignas. Por ejemplo, los carbohidratos con un alto índice glicémico, se han relacionado con un aumento del riesgo de cáncer a través del aumento de la actividad de IGF-1 (*insulin like growth factor- 1*). En cáncer gástrico, el IGF-1 interfiere en la apoptosis y además se eleva la producción de factores de crecimiento endotelial promoviendo de esta manera la mitosis celular³⁸.

Por otro lado la metilación del ADN se ha visto involucrada en procesos carcinogénicos a través de la inactivación génica la cual puede ser mediada por factores fisiológicos y ambientales (como la alimentación). También existen otros componentes presentes en los alimentos que influyen en la metilación del ADN pudiendo prevenir el desarrollo de CaCu, como lo son el folato, vitaminas (B6, B12) y la metionina³³.

Finalmente es relevante mencionar que los componentes presentes en los alimentos son importantes en la relación alimentación-cáncer mediante diversos mecanismos como la acción antioxidante, reparación del ADN, inhibición o activación de la expresión génica y de vías de señalización intracelular y extracelular, estimulación

y regulación de hormonas, factores de crecimiento, además de que algunos otros componentes influyen a nivel de cromatina, fragmentación de genes, así como también una importante relación con el sistema inmune^{35, 38}.

REFERENCIAS

1. Hidalgo-Martínez AC. El cáncer cérvico-uterino, su impacto en México y por qué no funciona el programa nacional de detección oportuna. RevBiomed. 2006; 17(1):81-84.
2. León-Cruz G, Faxas ME. Cáncer de cuello uterino: aspectos inmunológicos y genéticos de mayor relevancia. Rev Cubana Med. 2004;43(1).
3. Torres-Sánchez L, Galván-Portillo M, Lewis S, Dantés H, López-Carrillo L. Dieta y cáncer de mama en Latinoamérica. Salud pública de México. 2009;51(2):181-190.
4. García-Closas R, Castellsagué X, Bosch X, González CA. The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: A review of recent evidence. Int. J. Cancer. 2005;117:629-637.
5. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 03/oct/2015.
6. Almonte M, Muñoz N. Carga de cánceres asociados con el virus del papiloma humano en América latina. Rev Per Ginecol Obstet. 2007;53(2):93-97.
7. René-Rivera Z, Jorge-Aguilera T, Angélica-Larraín H. Epidemiología del virus de papiloma humano (VPH). Rev. chil. obstet. ginecol. 2002; 67(6): 501-506.
8. Rodríguez-Reyes ER, Quiñónez-Pérez JM. Prevalencia del VPH en sexoservidoras de

- Durango, México. salud pública de méxico. 2005;47(5):393.
9. Lizano-Soberón M, Carrillo-García A, Contreras-Paredes A. Infección por virus del Papiloma Humano: Epidemiología, Historia Natural y Carcinogénesis. *Cancerología*. 2009;4:205-216.
 10. López-Saavedra A, Lizano-Soberón M. Cáncer cervicouterino y el virus del papiloma humano: La historia que no termina. *Cancerología*. 2006;1:31-35.
 11. Serman F. Cáncer cérvico uterino: epidemiología, historia natural y rol del virus papiloma humano. *Perspectivas en prevención y tratamiento. Rev Chil Obstet Ginecol*. 2002;67(4):318-323.
 12. Zaldívar-Lelo de Larrea G, Martín-Molina F, Sosa-Ferreyra FC, Ávila-Morales J, Lloret-Rivas M, Román-Lara M, Vega Malagón G. Cáncer cervicouterino y virus del papiloma humano. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2012;77(4):315-321.
 13. Muro-Amador M. Tipificación genómica HLA de alta resolución y amplificaciones en trasplante de progenitores hematopoyéticos. *Revista eubacteria*. 2012;28
 14. Montiel-Ramos J, Milena-Bedoya A, Flórez-García V, Sánchez-Vásquez GI. Variantes del Papilomavirus Humano 16 y su asociación con el HLA en cáncer cervical. *Salud uis*. 2010;42:272-280.
 15. Guzmán-Rojas L, Alcocer-González JM, Madrid-Marina V. Perspectivas para el desarrollo de vacunas e inmunoterapia contra cáncer cervicouterino. *salud pública de méxico*. 1998;40(1):38-46.
 16. Rocha-R G, Mora-García ML, Hernández-Montes J, Dueñas-González A, Monroy-García A. Hidralazina, ácido valproico e interferon- γ incrementan la expresión de moléculas de reconocimiento inmune en células tumorales de cáncer cérvico-uterino. *Bioquímica*. 2009;34(1)
 17. De Vuyst H, Lillo F, Broutet N, Smith JS. HIV, human papillomavirus, and cervical neoplasia and cancer in the era of highly active antiretroviral therapy. *European Journal of Cancer Prevention*. 2008;17 (6):545-554.
 18. Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst*. 2000, 92: 1500-1510
 19. Moyano S, Ordi J, Caballero M, Garcia F, Diaz A, de San- jose S, Cardesa A, Alos L. Laryngeal squamous cell carcinoma in HIV-positive patients: lack of association with human papillomavirus infection. *HIV Med*. 2009, 10: 634-639.
 20. García-Cuellar CM, González-Ramírez IC, Granados-García M. VPH y los Carcinomas de Cavidad Bucal y Bucofaringe. *Cancerología*. 2009;4:181-191.
 21. Rincón OL, René-Pareja L, Jaramillo S, Aristizábal HB. Virus del papiloma humano, respuesta inmune y cáncer cervical: una relación compleja. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2007; 58(3):202-212.
 22. García-Closas R, Castellsagué X, Bosch X, González CA. The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: A review of recent evidence. *Int. J. Cancer*. 2005: 117:629-637.
 23. Zhou Q, Zhu K, Cheng H. Toll-like receptors in human papillomavirus infection. *Arch Immunol Ther Exp*. 2013; 61(3):203-215.
 24. Correne-A DC, Rosa B, Jackson R, Niccoli S, Escott NG, Zehbe I. Toll-Like Receptor Transcriptome in the HPV-Positive Cervical Cancer Microenvironment. *Clinical and Developmental Immunology*. 2011;2012(2012):1-9.
 25. Ruiz-Cabello F. (2006). Respuesta inmune frente al papilomavirus humano. XVIII Congreso de la AEPCC. Granada, España.
 26. Mayorga-Reyes L, Azaola-Espinosa A, Gutiérrez-Nava A. Revisión bibliográfica:

- Probióticos y su potencial en la prevención de cáncer de colon. *Contactos*. 2010;77:10-15.
27. Cortés-Pérez NG, Bermúdez-Humarán LG, Alcocer-González JM, Gruss A, Loir YL, Langella P. et al. Desarrollo de una vacuna probiótica para el tratamiento del cáncer cérvico-uterino. *Ciencia uanl*. 2003;6(1):39-44.
28. Zamora-S JD. Antioxidantes: micronutrientes en lucha por la salud. *Rev. Chilnutr*. 2007;34(1).
29. Venereo-Gutiérrez JR. Daño oxidativo, radicales libres y antioxidantes. *Rev Cubana Med Milit*. 2002;31(2)126-33
30. Pineda-Alonso D, Salucci M, Lázaro R, Maiani G, Ferro-Luzzi A. Capacidad antioxidante y potencial de sinergismo entre los principales constituyentes antioxidantes de algunos alimentos. *Rev Cubana Aliment Nutr*. 1999;13(2):104-11.
31. González-Torres MC, Betancourt-Rule M, Ortíz-Muñiz R. Daño oxidativo y antioxidantes. *Bioquimia*. 2000;25(1):3-9.
32. Jaramillo-Posada D. *10 beneficios de la dieta vegetariana* [en línea]. Universidad de Antioquia. 2012 [Fecha de consulta: 5 de noviembre del 2014]. Disponible en: <http://defenzoos.co/home/wp-content/uploads/2012/01/10.pdf>
33. León-Cruz G, Bosques-Diego O, Silveira-Pablos M. Mecanismos moleculares de los cofactores asociados con el cáncer de cuello uterino. *Rev Cubana ObstetGinecol*. 2004;30(3).
34. Ortega-Mata M. Alimentación y cáncer. *Vitae*. 1995;4(1).
35. Vargas-Hernández JE, Camacho-Gómez MP, Ramírez-de Peña D. Efectos de los nutrientes y compuestos bioactivos de los alimentos en tejidos y células de cáncer humano: aproximación nutrigenómica. *Rev. Fac. Med*. 2013;61(3)293-300.
36. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst*. 1981 Jun;66(6):1191-308.
37. Michael Donaldson. Nutrition and cancer: A review of the evidence for anti-cancer diet. *Nutrition Journal* 2004, 3:19-39.
38. Pierart-Z C, Rozowsky-N J. Role of diet in the prevention of gastrointestinal malignancies. *Rev. chil. nutr*. 2006;33(1).