



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA



PAPILOMAVIRUS
Y
CÁNCER DE CÉRVIX

A central graphic features a microscopic view of several pink, spherical papillomavirus particles. The particles have a complex, textured surface composed of many small, interconnected units. They are arranged in a cluster, with some in the foreground and others slightly blurred in the background. The background is a soft, light blue gradient.

CELIA MOYA MANGAS



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA
GRADO EN FARMACIA

TRABAJO FIN DE GRADO

PAPILOMAVIRUS Y CÁNCER DE CÉRVIX

AUTOR/A: Celia Moya Mangas.

LUGAR Y FECHA DE PRESENTACIÓN: Sevilla, 15 de Junio de 2020.

DEPARTAMENTO: Microbiología y Parasitología.

TUTOR/A: M^a del Carmen Márquez Marcos.

TIPOLOGÍA DEL PROYECTO: Bibliográfico.

Resumen

Introducción: El virus del papiloma humano (VPH) es el nombre que recibe un amplio grupo de virus que infectan la piel y las mucosas, produciendo lesiones tanto en hombres como en mujeres que, en determinadas ocasiones, pueden progresar hasta cáncer. Los genotipos 16 y 18 de este virus son los principales responsables del cáncer de cérvix, el cuarto cáncer más común en las mujeres. Por ello, el **objetivo** de este trabajo es el estudio de la biología molecular del VPH, su patogénesis y su implicación en el cáncer de cérvix.

Metodología: Para la elaboración de este trabajo se han consultado artículos científicos utilizando distintas bases de datos, como Pubmed, y páginas web de organismos oficiales relacionadas con el tema.

Resultados y discusión: La infección por VPH es el principal factor implicado en el desarrollo del cáncer de cérvix. El VPH consta de dos proteínas, E6 y E7, que son las principales responsables del proceso de carcinogénesis. La proteína L1 de la cápsida del virus también tiene gran importancia, pues se autoensambla en partículas de tipo viral (VLP) que tienen una alta capacidad inmunogénica, constituyendo la base para la fabricación de las vacunas. Las principales medidas de prevención de este tipo de cáncer son el diagnóstico precoz y la vacunación. Actualmente se dispone de tres vacunas, siendo Gardasil 9® la más completa ya que protege frente a 9 genotipos del virus de alto riesgo oncológico.

Conclusiones: Es imprescindible conocer la biología del virus para comprender el proceso de carcinogénesis cervical e investigar en el futuro nuevas líneas de tratamiento. Actualmente, la mejor medida de prevención es la vacunación.

Palabras clave: VPH, virus del papiloma, *Papillomaviridae*, cáncer cérvix, Gardasil.

Índice

1. INTRODUCCIÓN	4
2. OBJETIVOS	5
3. METODOLOGÍA	6
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	7
4.1. ESTRUCTURA Y GENOMA DEL VPH.....	7
4.1.1 Genes y proteínas virales	8
4.2. CLASIFICACIÓN.....	10
4.3. CICLO DE VIDA.....	12
4.3.1. Infección por VPH.....	12
4.3.2. Replicación del genoma y expresión génica.....	14
4.3.3. Ensamblaje, maduración y liberación del virus.....	17
4.4. VPH Y CÁNCER DE CÉRVIX	18
4.4.1. Epidemiología y factores de riesgo	19
4.4.2. Patogenia	21
4.4.3. Sintomatología.....	23
4.4.4. Diagnóstico	23
4.4.5. Profilaxis.....	25
4.4.6. Tratamiento.....	29
5. CONCLUSIONES	31
6. BIBLIOGRAFÍA	32

1. Introducción

El virus del papiloma humano (VPH) es el nombre que se le designa a un grupo de más de 200 virus que pertenecen a la familia *Papillomaviridae*.

Richard Shope descubrió los primeros animales con papilomavirus en la década de los 30 del siglo pasado. Se trataba de unos conejos salvajes del género *Sylvilagus*, más conocidos como conejos de cola de algodón, procedentes del noroeste de Iowa (Estados Unidos). Estos conejos presentaban en su piel numerosas protuberancias similares a cuernos diseminadas por varias partes de su cuerpo. Shope descubrió que el agente causante de estas alteraciones era un virus y, con el paso de los años y los avances médicos y científicos se reveló la existencia de los papilomavirus (Shope and Hurst, 1933).

Koss y Durfee, en el año 1956, caracterizaron las lesiones producidas por el VPH en el epitelio escamoso del cérvix y analizaron las células anormales que se podían encontrar en él (Koss and Durfee, 1956).

Posteriormente, en 1977, el científico zur Hausen estableció la hipótesis de que el VPH podría estar implicado en el cáncer de cérvix. Por ello, y por sus numerosas investigaciones en relación con este virus que supusieron la base para el desarrollo de una vacuna, recibió el Premio Nobel de Medicina en 2008 (Coggin and zur Hausen, 1979; zur Hausen, 1977).

La infección por el VPH es la infección de transmisión sexual más frecuente a nivel mundial (Ferlay et al., 2015). Estos virus producen lesiones en la piel (verrugas) y en las mucosas (condilomas), replicándose paralelamente a la maduración de estos tejidos y, en determinados casos, pueden dar lugar a procesos neoplásicos, tanto en hombres como en mujeres.

El VPH es considerado el principal responsable del cáncer de cérvix, el cuarto cáncer más común entre las mujeres de todo el mundo, con una incidencia de 10,6%; y el séptimo más común de forma general. Se trata de un cáncer de crecimiento lento, y los principales tipos son el carcinoma de células escamosas, que es el más frecuente, y el adenocarcinoma, cuya incidencia está en aumento (Sitarz and Szostek, 2019; Sociedad Española de Oncología Médica, 2020). Tomando como punto de partida estos antecedentes, en este trabajo se revisarán los conocimientos existentes sobre el VPH y las causas que relacionan su infección con la progresión hasta esta enfermedad.

2. Objetivos

El objetivo general de este trabajo ha sido realizar una revisión bibliográfica sobre la implicación de las infecciones causadas por el VPH en la etiología del cáncer de cérvix, uno de los tipos de cáncer que más afectan a las mujeres.

Para ello, se plantearon los siguientes objetivos específicos:

- Describir las principales características del VPH, su ciclo de vida y los diferentes tipos de virus que existen, haciendo hincapié en aquellos más relacionados con el cáncer de cérvix.
- Comprender la patogenia del virus y sus repercusiones clínicas.
- Revisar las técnicas de diagnóstico y los tratamientos existentes en la actualidad.
- Analizar las medidas de prevención y, en especial, las vacunas profilácticas.

3. Metodología

Para la realización de este trabajo bibliográfico se han utilizado bases de datos tales como Scopus, Dialnet, Medline, y especialmente, Pubmed.

En un primer momento, para iniciar la búsqueda de información sobre el VPH y el cáncer de cérvix se utilizaron como palabras clave en las bases de datos ya mencionadas “*HPV*” y “*cervical cancer*”, pues son los temas principales de este trabajo. Estas búsquedas dieron como resultado 41.613 y 105.492 artículos, respectivamente. Ante esta ingente cantidad de resultados se decidió acotar la búsqueda introduciendo dos filtros: “artículos de revisión” y “publicaciones de los últimos 5 años”. De esta forma, los resultados se redujeron a 1.689 y 2.205, respectivamente.

A continuación, se dividió el trabajo en dos partes para su estudio en mayor profundidad: una centrada en el VPH y otra en el cáncer de cérvix. En primer lugar, se centró la búsqueda sobre el VPH y para ello se utilizaron como palabras clave “*HPV infection*”, “*HPV molecular biology*” y “*HPV life cycle*”; lo cual dio como resultado 42.355, 1.686 y 517 artículos, respectivamente. Para acotar aún más la búsqueda se utilizaron los dos filtros ya mencionados, obteniéndose 1.438, 114 y 55 resultados.

Por otro lado, para la búsqueda de información concreta sobre el cáncer de cérvix se emplearon como palabras clave “*cervical cancer diagnosis*”, “*cervical cancer treatment*”, “*cervical cancer prevention*” y “*cervical cancer epidemiology*”; obteniéndose 60.448, 58.543, 15.946 y 22.696 artículos, respectivamente. Para reducir la cantidad de resultados, se utilizaron los mismos filtros ya mencionados anteriormente y así se obtuvieron 1.150, 1.485, 586 y 453 artículos, respectivamente.

Para reducir aún más los resultados se empleó un tercer filtro: “disponible texto completo gratuito”, lo cual permitió tener acceso completo a los artículos obtenidos.

Para completar el trabajo, también se han utilizado diversas páginas webs relacionadas con el tema a tratar, como el Centro de Control y Prevención de Enfermedades, el Instituto Nacional del Cáncer, la Sociedad Española de Oncología Médica y la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia, de las que se han obtenido información de gran utilidad.

4. Resultados y discusión

4.1. Estructura y genoma del VPH

Los VPH son virus de ADN no envueltos con una cápsida icosaédrica de aproximadamente 60 nm de diámetro, que contiene una molécula de ADN circular de doble cadena covalentemente cerrada de, aproximadamente, 8.000 pares de bases (pb).

Una de las hebras de la doble cadena de ADN es utilizada como molde para la transcripción y contiene tres regiones genómicas que incluyen diez marcos abiertos de lectura (en inglés, *open reading frames*, ORFs) (Figura 1):

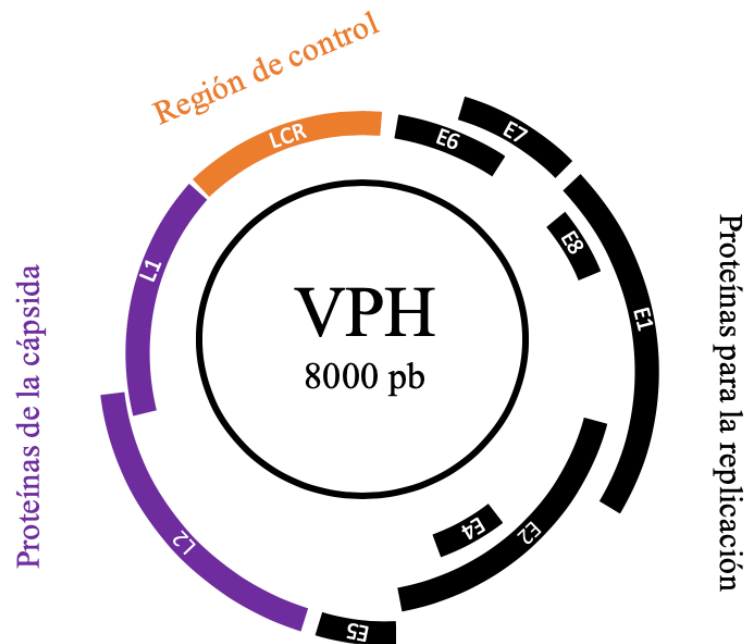


Figura 1. Estructura del genoma del VPH (Modificado de Rojo, 2016; Harden and Munger, 2017).

- Región temprana, también conocida como región E (en inglés, *early region*): contiene 7 ORFs que codifican proteínas reguladoras (E1-E7) necesarias para la replicación viral, y constituye el 50% del genoma. Cada ORF de esta región se designa con la letra “E” seguida de una cifra que indica la longitud de dicho ORF.
- Región tardía, también llamada región L (en inglés, *late region*): codifica 2 proteínas estructurales (L1 y L2) que forman la cápsida del virus. Supone el 40% del genoma.

- Región reguladora no codificante, también conocida por las siglas LCR (en inglés, *long control region*) o región reguladora contracorriente (en inglés, *upstream regulatory region*): contiene el origen de replicación del ADN y las secuencias de control de la transcripción. Constituye el 10% del genoma del virus.

4.1.1 Genes y proteínas virales

Muchas proteínas virales son expresadas desde ARN mensajero policistronicos (Favre et al., 1975). Entre los ORF de la región temprana de los VPH encontramos los genes E1, E2, E4, E5, E6, E7 y E8 que codifican para sus correspondientes proteínas (Zheng and Baker, 2006).

El gen E1 codifica para una enzima helicasa viral dependiente de ATP que puede unirse al origen de replicación rico en bases AT. Esta enzima es esencial para la replicación y transcripción del virus.

El gen E2 codifica para proteínas que están activas durante la transcripción, replicación y partición del genoma. Las proteínas E2, en toda su longitud, codifican un activador de la transcripción; en cambio, unas formas inacabadas de las proteínas E2, transcritas desde un ATG interno, y la fusión de las proteínas E8^{E2}, actúan reprimiendo la transcripción.

El gen E4 está insertado dentro del gen E2 y es expresado, principalmente, como la fusión de las proteínas E1^{E4} durante las últimas etapas del ciclo de vida viral. La proteína E4 se une a los filamentos de citoqueratina, alterando su estructura, y se piensa que tiene un papel fundamental en la salida del virus del epitelio queratinizado.

El gen E5 codifica una pequeña proteína transmembrana que ha sido mejor estudiada en el papilomavirus bovino tipo 1 (VPB1). En el VPB1 esta proteína es oncogénica, hidrofóbica, y se caracteriza por ser una proteína transmembranal unipaso, que forma dímeros e interactúa y activa receptores tirosin quinasa, incluyendo los receptores del factor de crecimiento epidérmico y del factor de crecimiento derivado de plaquetas. La proteína E5 del VPH presenta una actividad similar, aunque es una proteína transmembrana multipaso y tan solo comparte una limitada secuencia con la proteína E5 del VPB1. Además, se piensa que estas proteínas E5 del VPH juegan un papel

fundamental en la apoptosis de la célula y en la evasión de la respuesta inmune (DiMaio and Petti, 2013).

Las proteínas E6 y E7 del VPH conducen la entrada del ciclo celular para permitir la amplificación del genoma en las capas epiteliales más altas. Las proteínas E6 de los VPH de alto riesgo (VPH-AR) presentan actividad oncogénica. Estas proteínas unen e inducen la degradación de la proteína supresora de tumores p53, inhibiendo la apoptosis, además de las proteínas celulares PDZ, y también activan la telomerasa. Las proteínas E7 de los VPH-AR se unen y degradan las proteínas supresoras de tumores llamadas proteínas de los retinoblastomas, pRB, y contribuyen a la progresión maligna de la infección, induciendo la inestabilidad del genoma.

El gen E8 se expresa como una proteína de fusión E8^{E2} que actúa como un supresor de la transcripción y la replicación durante el ciclo de vida del virus.

La región tardía codifica las proteínas de la cápsida L1 (proteína mayor) y L2 (proteína menor). La cápsida contiene 360 copias de la proteína L1 y 12 copias de la proteína L2, organizadas en forma de capsómeros. Dado que el ORF L1 es el más conservado entre los papilomavirus, es usado para la organización filogenética y la clasificación de los VPH. En particular, la proteína L1 tiene la capacidad de autoensamblarse espontáneamente en partículas de tipo viral (VLP), que presentan una superficie exterior indistinguible del virión nativo (Figura 2). Estas VLPs son inmunógenos potentes, probablemente debido a la capacidad innata de las células B para reconocer sus epitopos de superficie. Este descubrimiento supuso el fundamento del desarrollo de las vacunas actuales (Buck et al., 2013; Markowitz et al., 2012).

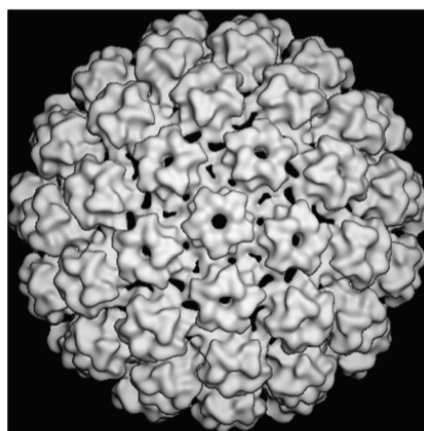


Figura 2. Reconstrucción por criomicroscopía electrónica del pseudovirión VPH16 (Buck et al., 2013).

4.2. Clasificación

Actualmente, los VPH se clasifican atendiendo a tres criterios: taxonómico, tropismo celular y patogenia oncológica.

Desde el punto de vista taxonómico, los VPH pertenecen a la familia *Papillomaviridae*, la cual está dividida en 39 géneros. Estos virus se clasifican en cada género en función de que compartan el 60% o más de la secuencia del gen L1. Cada género se designa con una letra del alfabeto griego.

Dentro de cada género, los papilomavirus que comparten el 60-70% de la secuencia L1 pertenecen a la misma especie. A su vez, dentro de cada especie, los papilomavirus con el 71-89% de la secuencia L1 son considerados como una misma variedad genética o tipo. Los tipos de VPH se designan con diferentes números (VPH-1, VPH-2, etc.) (Bernard et al., 2010).

Hasta el 2016, se identificaron 205 tipos diferentes de VPH, los cuales se incluyen en 5 géneros: 65 papilomavirus pertenecen al género *Alfapapillomavirus*, 51 al *Betapapillomavirus*, 84 al *Gammapapillomavirus*, 4 al *Mupapapillomavirus* y un único papilomavirus pertenece al género *Nupapapillomavirus* (Figura 3). Estos géneros presentan diferentes características tanto en su ciclo de vida como en las enfermedades que producen (Van Doorslaer et al., 2013).

Los VPH de los géneros *Betapapillomavirus* y *Gammapapillomavirus* de forma general no producen cánceres, aunque algunos del género beta están implicados en el desarrollo de cáncer de piel no melanoma en pacientes inmunodeprimidos y de epidermodisplasia verruciforme (Doorbar et al., 2012).

Los VPH del género *Alfapapillomavirus* son considerados los más importantes desde el punto de vista clínico por su implicación en los cánceres orales y de mucosas y, por supuesto, en los cánceres del tracto ano-genital (Harden and Munger, 2017). A su vez, los alfapapilomavirus se dividen en dos grupos en función del tropismo celular que presenten, y así encontramos los papilomavirus cutáneos, que son los causantes de las verrugas, y los papilomavirus mucosos, que en función de que sean de bajo riesgo o de alto riesgo, causan verrugas genitales o distintos tipos de cáncer, entre ellos el cáncer de cérvix.

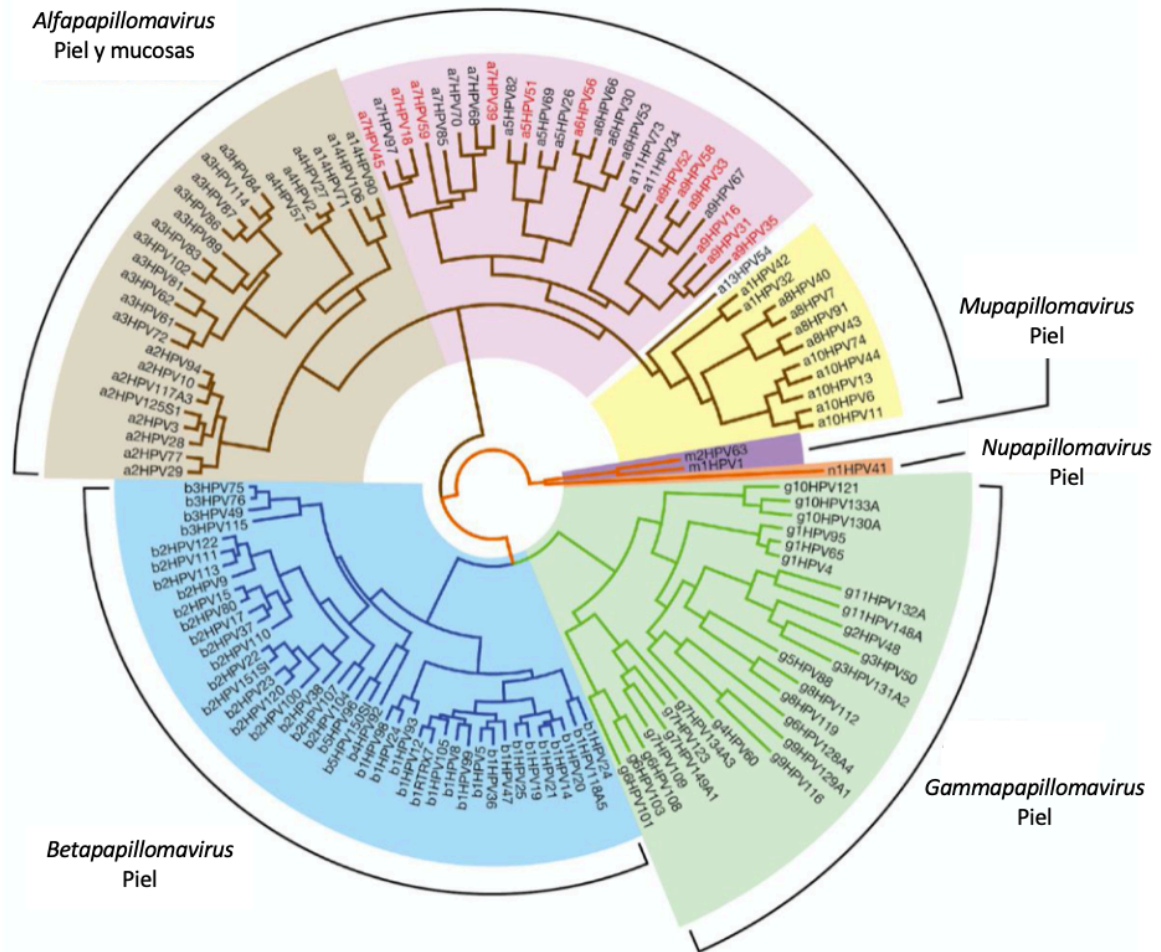


Figura 3. Relación evolutiva entre los distintos VPH clasificados en 5 géneros diferenciados por su tropismo celular y las enfermedades que producen. Los del género alfa producen lesiones cutáneas (gris) y mucosas de bajo riesgo (amarillo), y lesiones de alto riesgo (rosa). Los que están en rojo han sido confirmados como carcinogénicos, mientras que el resto son considerados como posibles o probables (Modificado de Doorbar et al., 2012; Egawa et al., 2015).

Como ya se ha comentado, en función de la capacidad del VPH para producir verrugas benignas o lesiones propensas a una progresión maligna, los VPH se clasifican en (Instituto Nacional del Cáncer, 2019):

- VPH de bajo riesgo oncogénico (VPH-BR). En este grupo se encuentran los tipos 6, 11, 42, 43 y 44 (los cuales son los más frecuentes). Los tipos 6 y 11 pueden causar verrugas genitales tanto en mujeres como en hombres, además de verrugas alrededor del ano, boca o garganta. En raras ocasiones, estos tipos de VPH pueden

originar papilomatosis respiratoria recurrente, que se caracteriza por la presencia de tumores benignos en las vías respiratorias, o hiperplasia epitelial focal (también conocida como enfermedad de Heck).

- VPH de alto riesgo oncogénico (VPH-AR). Se incluyen los tipos 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 y 70. Los tipos 16 y 18 son los más comunes en el cáncer de cérvix, siendo detectados en un 70% de los casos.

4.3. Ciclo de vida

El VPH primero infecta a las células no diferenciadas de la membrana basal del epitelio y, posteriormente, a las células hijas diferenciadas de las capas más altas del epitelio (Figura 4) (Hong and Laimins, 2013).

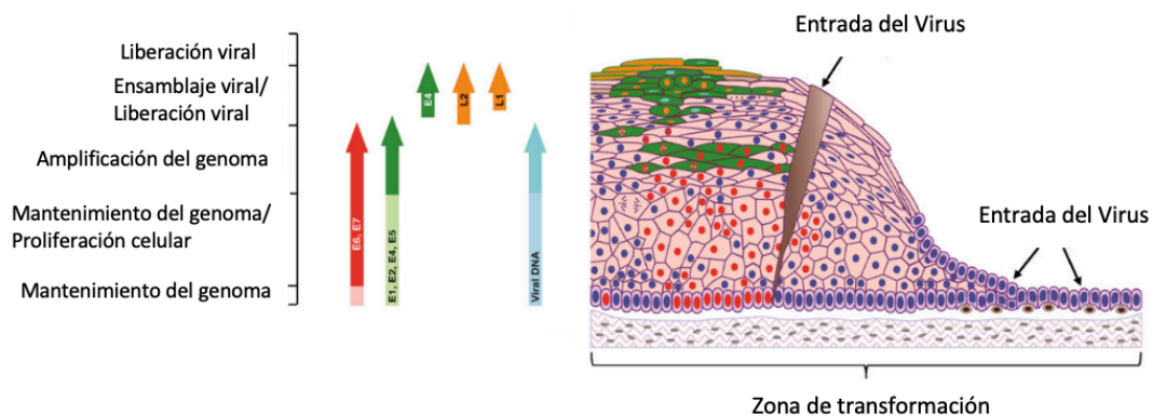


Figura 4. Esquema del ciclo de vida del VPH y de las proteínas expresadas en cada etapa (Modificado de Doorbar et al., 2012).

El ciclo de vida del VPH consta de las siguientes etapas:

- Infección.
- Replicación del genoma y expresión génica.
- Ensamblaje, maduración y liberación de las nuevas partículas virales.

4.3.1. Infección por VPH

Las células de la membrana basal son las únicas capaces de experimentar la división celular en el epitelio escamoso y, por tanto, los papilomavirus deben infectar

específicamente este tipo de células para poder instaurar una infección permanente. Sin embargo, las células de esta membrana basal están protegidas por numerosas capas de células diferenciadas, por lo que el virus requiere de pequeñas heridas en el epitelio que dejen al descubierto las capas más profundas y permitan a los viriones acceder a ellas. Asimismo, se ha comprobado que dichas lesiones estimulan la división celular para reparar el epitelio dañado, lo cual ayuda a que los VPH infecten las células mitóticamente activas.

Por otro lado, las células localizadas en la zona de transformación escamocolumnar en el cérvix y ano son particularmente accesibles y vulnerables a las infecciones por VPH, debido a la proliferación de las capas basales hacia un epitelio metaplásico (Herfs et al., 2012).

Cuando el virión ha alcanzado una de las células de la membrana basal, la proteína L1 de la cápsida se une a proteoglicanos heparán sulfato, provocando un cambio conformacional en la cápsida viral (Schäfer et al., 2015). Esta modificación de la cápsida da lugar a que el extremo N-terminal de la proteína L2 quede expuesto, de manera que puede actuar sobre él una proteína llamada furina, la cual posee actividad proteolítica, provocando su escisión (Day and Schiller, 2009). Esto es necesario para que tenga lugar un segundo cambio conformacional en la cápsida del virus que le permita unirse a determinados receptores celulares, como la integrina $\alpha 6\beta 4$.

A continuación, el virus es internalizado en vacuolas. Si bien se pensaba que se llevaba a cabo mediante un proceso de endocitosis mediado por clatrina o caveolina (Day et al., 2003), estudios más recientes hablan de un innovador mecanismo, similar a la macropinocitosis, dependiente de actina e independiente de clatrina, caveolina y balsas lipídicas (Schelhaas et al., 2012). La internalización de las cápsidas desde la superficie de las células es asincrónica y puede tardar entre 2-4 horas.

Los viriones pasan a través del sistema endosomal, donde son sometidos a cambios estructurales en los cuales pierden parte de la cápsida. Durante este proceso, la ciclofilina B facilita la disociación de L1 del complejo L2/genoma viral, y L1 es degradado por vía lisosomal (Bienkowska-Haba et al., 2012).

Por otro lado, la proteína L2 es la encargada de transportar el genoma viral hasta el núcleo celular. En primer lugar, L2 entrega el genoma viral desde el endosoma hasta el aparato de Golgi a través de interacciones directas con el “retrómero”, un complejo de

proteínas (Popa et al., 2015). Concretamente, L2 se asocia con la proteína “*sorting nexin 17*” para permitir la salida del complejo L2/genoma viral desde los compartimentos del endosoma. Esta interacción se mantiene en numerosos tipos de VPH y es esencial para la infección viral. L2 también interactúa directamente con la proteína “*sorting nexin 27*”, otro miembro del complejo del retrómero, para ayudar en la circulación del virus (Pim et al., 2015).

Después de la entrada en el núcleo, la proteína L2 y el genoma viral se dirigen a los dominios ND10, lo cual supone un paso crítico en el establecimiento de la infección y permite la transcripción del genoma viral.

4.3.2. Replicación del genoma y expresión génica

Una vez que tiene lugar la infección de la célula, el genoma viral pasa por 3 fases de replicación que se pueden resumir de la siguiente manera (Christensen, 2016):

- Replicación inicial.
- Fase de latencia en la que se establece la infección.
- Fase en la que se produce una replicación masiva y, finalmente el empaquetamiento de los viriones.

La fase inicial de replicación del genoma tiene lugar antes de la entrada en el núcleo del genoma viral. Este genoma se mantiene en la célula epitelial de la membrana basal en forma de plásmido o episoma. Se contabilizan alrededor de 200 copias de episomas en la célula infectada, en base a estudios de líneas celulares (Doorbar et al.; 2016); sin embargo, usando métodos de captura láser, se han encontrado en torno a 50-100 copias por célula en la membrana basal de verrugas productivas.

Para esta fase inicial de replicación del genoma viral son esenciales las proteínas E1 y E2 (aunque E1 puede no ser necesaria para la replicación una vez se haya estabilizado el número de copias virales). El genoma viral se replica una vez por ciclo celular, durante la fase S, asegurando la persistencia de la infección en las células de la membrana basal. En esta fase de “latencia” del ciclo viral, el genoma del VPH puede permanecer en estas células durante años e, incluso, décadas. Debe producirse una activación del virus para permitir la producción de genomas y su empaquetamiento en

forma de viriones; sin embargo, poco es lo que se conoce acerca de este mecanismo de regulación (Harden and Munger, 2017).

Una vez que se produce esta activación, el ADN viral comienza a replicarse en células diferenciadas del epitelio escamoso. La proteína E1 es la única enzima codificada por el virus y actúa como una helicasa dependiente de ATP, uniendo secuencias ricas en AT con el origen de replicación mediante enlaces débiles, haciéndola imprescindible en los procesos de iniciación y elongación durante la síntesis del ADN viral. A su vez, E2 estabiliza la unión de E1 con el origen de replicación mediante la interacción con secuencias ACCN6GGT, adyacentes al origen de replicación, lo que da como resultado una alta afinidad de la unión del complejo E1/E2 con el origen de replicación (McBride, 2013).

Dado que los VPH no codifican ninguna otra enzima de replicación, deben adueñarse de la maquinaria de síntesis de la célula huésped, por ello, E1 y E2 se apropian de las ADN polimerasas celulares y otras enzimas accesorias que permitan la replicación del genoma viral.

Normalmente, las células diferenciadas no serían capaces de permitir la síntesis de ADN dado que se retiran del ciclo celular en cuanto salen de la membrana basal del epitelio; sin embargo, los VPH pueden activar la maquinaria de replicación del ADN celular mediante las actuaciones de E6 y E7, que alteran el ambiente celular, permitiendo así la síntesis de ADN viral. Las proteínas E6 y E7 de los VPH-AR estimulan la división celular en las capas de células basales y parabasales, lo cual facilita la expansión del tamaño de la lesión.

Muchas proteínas E7 de papilomavirus actúan sobre una proteína supresora de tumores conocida como proteína del retinoblastoma, pRB, y las proteínas *pocket* (bolsillo) estructural y funcionalmente relacionadas con pRB, p107 y p130 (Barrow-Laing et al., 2010). Los factores de transcripción E2F regulan las actividades de pRB y las proteínas *pocket*, de manera que el complejo pRB/E2F actúa como un represor de la transcripción. Sin embargo, las proteínas E7 de los VPH-AR provocan la degradación de pRB y las proteínas *pocket* mediante el sistema ubiquitina/proteosoma y, de esta manera, conducen a la liberación de los miembros de la familia de factores de transcripción E2F, los cuales, una vez disociados de pRB, actúan como activadores de la transcripción (Figura 5) (Munger and Howley, 2002).

Por otro lado, las proteínas E6 de los VPH-AR inactivan la proteína supresora de tumores p53 dirigiéndola hacia la degradación proteosomal a través de ubiquitina ligasas E3 asociadas, llamadas UBE3A (E6AP). La proteína p53 actúa inhibiendo el crecimiento o eliminando las células que presentan un crecimiento anormal, por lo que su degradación bloquea estas actividades anti-proliferativas y pro-apoptóticas (Figura 5). La proteína E6 también produce un aumento de la actividad de la telomerasa, permitiendo mantener su integridad a pesar de las repetidas divisiones celulares (Gewin and Galloway, 2001). Además, en el extremo C-terminal de las proteínas E6 de los VPH-AR se localiza un ligando PDZ que posee la capacidad de interactuar con los dominios PDZ contenidos en proteínas que regulan el contacto celular y la transducción de señales, de manera que pueden ser procesados por el sistema ubiquitina.

Por el contrario, las proteínas E6 de los VPH-BR no son capaces de interactuar con UBE3A y no se unen directamente con p53, pero sí pueden actuar indirectamente sobre la actividad transcripcional de p53 uniéndose a las proteínas p300 y/o TIP60 (Jha et al., 2010). De esta manera, la degradación de TIP60 (proteína celular supresora de tumores) constituye una nueva vía por la cual, tanto los VPH-AR como los VPH-BR, estimulan la proliferación celular. Además, las proteínas E6 de los VPH-BR no activan la actividad de la telomerasa y carecen del extremo C-terminal que permite la unión a los dominios PDZ. Si bien se sabe que la proteína E6 de los VPH-BR no desestabiliza ninguna de las proteínas de la célula huésped sobre las que actúa la proteína E6 de los VPH-AR, se sospecha que sí es capaz de inhibir la transducción de señales de NOTCH y TGF β mediante la asociación con las proteínas MAML y SMAD, respectivamente (Rozenblatt-Rosen et al., 2012).

Por otro lado, la proteína E5 también participa en el proceso de replicación del genoma viral, pues posee la capacidad de crear poros interfiriendo en la apoptosis celular y favoreciendo la replicación viral. También induce un aumento en la actividad de las proteínas quinasas, lo que provoca un aumento de la proliferación y una disminución de la diferenciación celular (Figura 5).

También es importante añadir que la infección por VPH induce una respuesta al daño en el ADN y que los VPH se apropian de la transducción de señales llevada a cabo por ATR y ATM para sus ciclos de vida (Reinson et al., 2013).

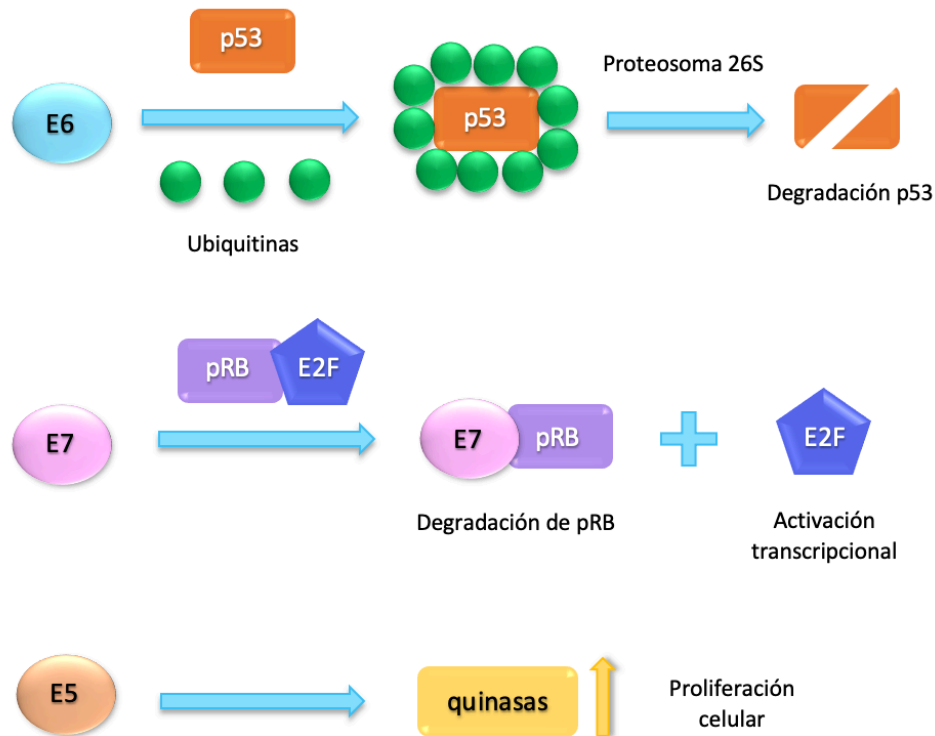


Figura 5. Esquema que explica la acción de las proteínas E5, E6 y E7 del VPH (Modificado de Münger and Howley, 2002; Silva et al., 2013; Yim and Park, 2005).

4.3.3. Ensamblaje, maduración y liberación del virus

Para finalizar su ciclo de vida, el virus debe llevar a cabo la expresión de las proteínas L1 y L2 que forman la cápsida viral. El ensamblaje del virión tiene lugar en el núcleo de los queratinocitos diferenciados, en los cuales ya ha tenido lugar el proceso de replicación del genoma viral y la expresión de las proteínas virales.

La entrada en el núcleo de las proteínas L1 y L2 es mediada por carioferinas, las cuales transportan moléculas entre el núcleo y el citoplasma (Darshan et al., 2004). L1 puede ensamblarse en VLPs, y L2 aumentaría la eficiencia de la reacción. La maduración de las partículas virales tiene lugar en las capas más altas del epitelio escamoso totalmente diferenciado, donde las partículas son expuestas a un ambiente oxidativo que favorece la formación de puentes disulfato entre las proteínas L1, lo que da como resultado la condensación de la cápsida, aumentando de este modo la estabilidad y resistencia a la digestión proteolítica (Buck et al., 2005).

Una vez formado el virión con sus capsómeros, la proteína E4 puede contribuir a la liberación del virión mediante su unión a los filamentos de citoqueratina y la disgregación de su estructura.

4.4. VPH y cáncer de cérvix

El VPH está asociado a lesiones premalignas y malignas, incluidos los cánceres de cérvix, anogenital (vulvar, vaginal, anal y de pene), de cabeza y cuello (oral, faríngeo y laríngeo), de mama y esofágico (Araldi et al., 2018; Moscicki et al., 2012).

El cáncer de cérvix es el cuarto cáncer más común en las mujeres en todo el mundo (Sitarz and Szostek, 2019; Sociedad Española de Oncología Médica, 2020), afectando especialmente a las edades comprendidas entre 35-64 años. En tan solo 28 países de la Unión Europea se producen 34.000 nuevos casos y 13.000 muertes por cáncer de cérvix anualmente (von Karsa et al., 2015). Estudios epidemiológicos muestran la presencia de VPH en el 99% de los casos de cáncer de cérvix, lo que convierte a este virus en el principal factor etiológico de este tipo de cáncer; sin embargo, considerando que el cáncer es una enfermedad multifactorial, otros factores ambientales pueden contribuir al aumento de la inestabilidad genómica y, con ello, al proceso de carcinogénesis.

El VPH es transmitido sexualmente durante el coito, infectando las células de la zona escamocolumnar. Aproximadamente el 80% de las mujeres sexualmente activas son infectadas por el VPH en algún momento de sus vidas, y de ellas, aproximadamente el 90% son capaces de eliminar el virus, mientras que en el 10% restante la infección viral persiste, induciendo mutaciones mediadas por las proteínas virales E5, E6 y E7 que pueden conducir al inicio del proceso de carcinogénesis (Tommasino, 2014).

Esta enfermedad tiene un periodo de desarrollo largo, que puede alcanzar los 10-30 años, empezando con una lesión premaligna que se desarrolla en un periodo de tiempo de entre 3-5 años. Por este motivo, la historia natural de la enfermedad puede cambiar durante su transcurso, observándose en la última década una reducción de la metástasis asociada al cáncer de cérvix como consecuencia de los avances terapéuticos y los cribados de VPH.

4.4.1. Epidemiología y factores de riesgo

Como se ha mencionado anteriormente, el cáncer de cérvix es el cuarto cáncer más frecuente en la mujer a nivel mundial. Se calcula que en 2018 se produjeron 570.000 nuevos casos, que representaron el 7,5% de la mortalidad femenina por cáncer. De las aproximadamente 311.000 muertes por cáncer de cérvix que se registran anualmente, más del 85% se producen en los países menos desarrollados; de hecho, las tasas de incidencia más altas se producen en el África subsahariana, América Central y del Sur, y sudeste asiático (Figura 6).

En los países más desarrollados la implantación de campañas de diagnóstico precoz y vacunación profiláctica han prevenido la mayor parte de los casos de este tipo de cáncer (Organización Mundial de la Salud, 2019). Para el año 2030, se estima que habrá alrededor de 27 millones de nuevos casos y 17 millones de muertes por esta enfermedad.

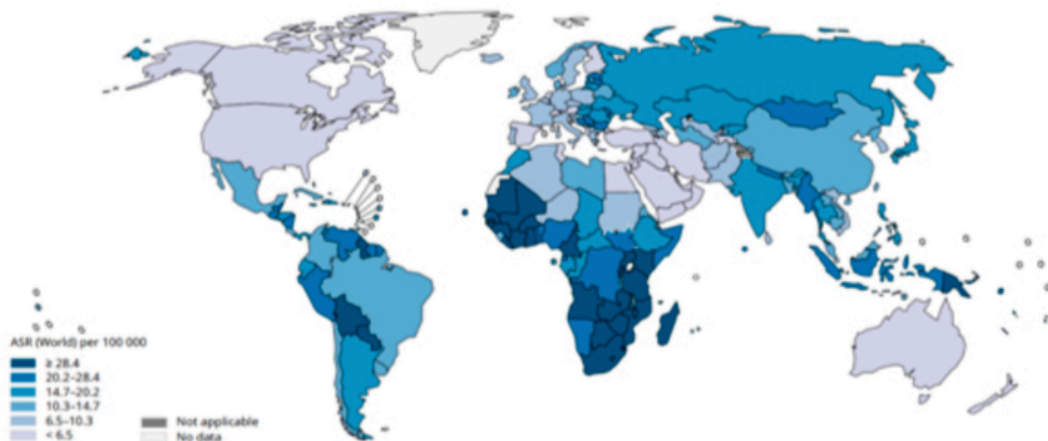


Figura 6. Incidencia mundial del cáncer de cérvix en el año 2018 (Sociedad Española de Oncología Médica, 2020).

En España, se diagnostican alrededor de 2.100 nuevos casos al año de cáncer de cérvix, representando el 3,3% de los cánceres femeninos, y se producen entre 700-800 muertes al año (Figura 7). A pesar de esto, España es considerado un país de bajo riesgo de este tipo de cáncer, con una incidencia muy baja (Asociación Española Contra el Cáncer, 2018).

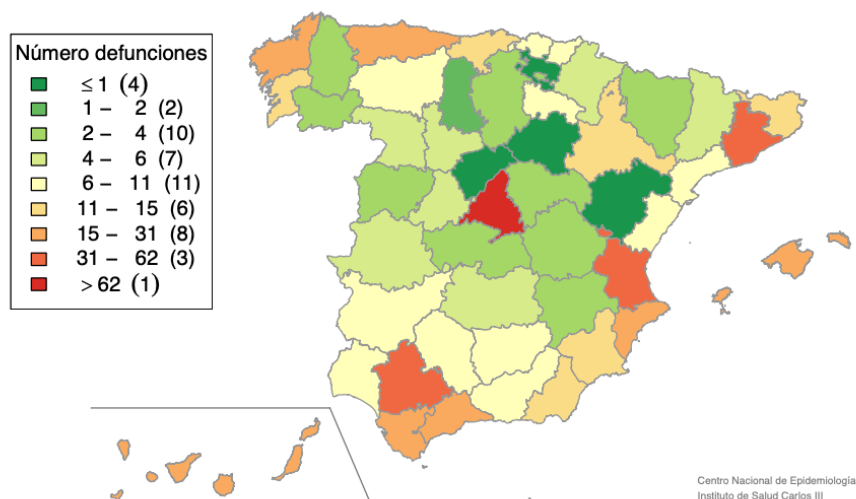


Figura 7. Número de defunciones por cáncer de cérvix de mujeres en España por provincias, 2017 (Instituto de Salud Carlos III, 2017).

En Andalucía, se producen alrededor de 400 casos de cáncer de cérvix al año, que ocasionan aproximadamente 150 muertes, lo que significa que tienen lugar un mínimo promedio de 3 muertes por semana (Junta de Andalucía, 2020).

Tanto los VPH-AR como los VPH-BR son considerados transmisibles sexualmente, siendo este el mecanismo de contagio más frecuente (40-80%), pero también pueden propagarse mediante otras formas de contacto íntimo, y la mayoría de las personas se infectan poco después de iniciar su vida sexual. De entre todos los VPH, los tipos 16 y 18 provocan el 70% de los casos de lesiones precancerosas y de cáncer de cérvix (Tota et al., 2011).

Según el Centro de Control y Prevención de Enfermedades, los estudios más recientes demuestran que la prevalencia de los VPH genitales para adultos con edades comprendidas entre los 18 y los 59 años es de, aproximadamente, 45,2% en hombres y 39,9% en mujeres. Se estima que alrededor del 75% de las mujeres sexualmente activas y aproximadamente el 85% de los hombres se infectan por el VPH alguna vez a lo largo de sus vidas.

Además de la infección por VPH, deben coexistir otros factores de riesgo que estimulen ese proceso de carcinogénesis. Entre estos factores de riesgo podemos incluir:

- El inicio temprano de las relaciones sexuales y la promiscuidad. Estos factores aumentan el riesgo de padecer cáncer de cérvix.

- La edad. La infección es más común en mujeres sexualmente activas de entre 18-30 años; en cambio, el cáncer de cérvix es más común en mujeres mayores de 35 años. Esto indica que, probablemente, la infección se produce en edades tempranas, y es en edades más tardías cuando progresa a cáncer.
- Inmunodepresión. Una respuesta inmune deficiente a la infección por VPH favorece la persistencia de la infección y, por tanto, la progresión maligna hacia el cáncer de cérvix.
- Infecciones asociadas. La coinfección con otros microorganismos de transmisión sexual, como los virus del herpes simple, las clamidias o los gonococos, pueden aumentar el riesgo de padecer cáncer de cérvix.
- Tabaquismo. Las mujeres fumadoras tienen aproximadamente el doble de probabilidades respecto a las no fumadoras de padecer este tipo de cáncer, debido a que los productos tóxicos del tabaco alteran el ADN de las células del cuello uterino favoreciendo el desarrollo de tumores.

4.4.2. Patogenia

El cáncer es un proceso irreversible que resulta de la exposición de una célula normal a agentes físicos, químicos y/o biológicos llamados mutágenos, que son capaces de provocar daños genéticos que conducen a la inestabilidad genómica de la célula (Negrini et al., 2010). El proceso se caracteriza por un aumento de la plasticidad celular y del estado de entropía, lo que provoca una expansión clonal de las células mutadas.

Como ya se ha comentado anteriormente, las oncoproteínas E5, E6 y E7 de los VPH-AR provocan la proliferación celular de diferentes maneras: inhibiendo la actividad de diferentes proteínas supresoras de tumores, interfiriendo en la transducción de señales, estimulando la proliferación celular y bloqueando la diferenciación celular, lo que conduce a una falta de control del ciclo celular (Araldi et al., 2016).

Todo esto conduce a la inestabilidad del genoma celular que, siendo necesaria, no es suficiente para provocar el proceso de carcinogénesis; también son necesarios cambios secundarios en el metabolismo de la célula para garantizar el suministro de energía para que pueda producirse la progresión del cáncer (Leung and Brugge, 2012). La expansión clonal de estas células genéticamente inestables conduce al desarrollo de neoplasias malignas.

En el caso del cáncer de cérvix, este aparece en el epitelio cervical a través del desarrollo desde lesiones intraepiteliales cervicales (CIN) de bajo grado hasta las de alto grado, siendo un elemento indispensable para el desarrollo de estas lesiones precursoras la infección por VPH y la persistencia del virus (Figura 8). Se trata de un proceso largo que puede durar entre 10-15 años, en el que las CIN experimentan una progresión gradual cuyas etapas se clasifican según la profundidad de la afectación del epitelio y la atipicidad celular (Fisterra, 2018; Marzo-Castillejo et al., 2018):

- Neoplasia intraepitelial cervical de grado 1 (CIN1). Se trata de una lesión de bajo grado, con una alteración madurativa limitada al tercio basal del epitelio. Regresa a la normalidad en el 70% de los casos.
- Neoplasia intraepitelial cervical de grado 2 (CIN2). Lesión madurativa que afecta a los tercios basales y medio del epitelio. Progresa a una neoplasia más severa en el 25% de los casos.
- Neoplasia intraepitelial cervical de grado 3 (CIN3). Lesión de alto grado, con displasia severa o carcinoma *in situ*, que progresa a carcinoma invasor en el 70% de los casos.
- Carcinoma invasor. Lesión micro o macroscópica con infiltración del estroma.
- Adenocarcinoma *in situ* (también conocido como lesiones intraepiteliales glandulares). Se trata de una alteración celular en el epitelio glandular con atipia citológica. Es la lesión precursora del adenocarcinoma invasor.

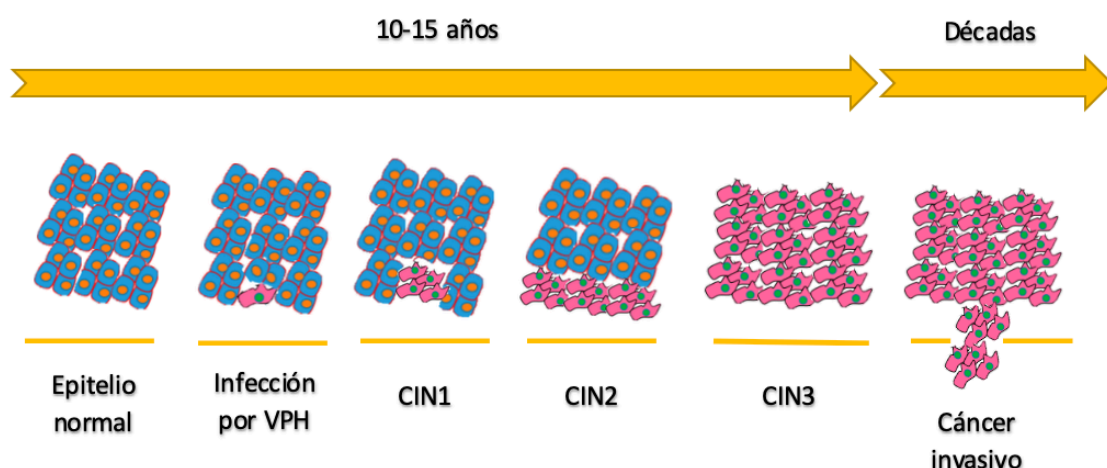


Figura 8. Etapas en el desarrollo del cáncer de cérvix (Modificado de López de Argumendo et al., 2016; Olusola et al., 2019).

4.4.3. Sintomatología

Generalmente, el cáncer de cérvix en su etapa inicial no presenta signos ni síntomas. En etapas más avanzadas puede causar síntomas que son comunes a otras infecciones de transmisión sexual, como sangrado, flujo vaginal anormal o incluso dolor pélvico en ciertas ocasiones, como por ejemplo después de mantener relaciones sexuales (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, 2019).

4.4.4. Diagnóstico

La prueba de Papanicolaou, también conocida como Pap o citología vaginal, es actualmente el patrón de oro en el cribado del cáncer de cérvix (Tan and Tatsumura, 2015). Esta prueba, que es relativamente fácil de realizar, reproducible y de bajo coste, permite detectar células anormales en el cuello uterino que podrían causar este tipo de cáncer. La prueba detecta cambios celulares provocados por el VPH, pero no detecta la presencia del VPH en sí.

Avances en la citotecnología permitieron el desarrollo de la citología basada en líquido (en inglés, *liquid-based cytology*, también conocido como LBC). A diferencia de la prueba convencional de Papanicolaou, que requiere la aplicación de un fijador después de colocar la muestra cervical en un portaobjetos, LBC envuelve a la muestra y las células son transferidas a un líquido seguido de un procesamiento automático. Sin embargo, a pesar de las múltiples ventajas teóricas de esta técnica, incluyendo la mejora de la preparación de las muestras, filtrándose de la sangre y otros restos, varios estudios demuestran que no existe una diferencia considerable en la sensibilidad o especificidad en la detección de CIN en comparación con la prueba convencional de Papanicolaou.

En general, la prueba de Papanicolaou presenta una gran especificidad (aproximadamente del 98%), con una sensibilidad ligeramente inferior y variable (aproximadamente de 55-80%) para la detección de displasia cervical y cáncer invasivo. Desde su introducción, estos métodos de cribado basados en citología vaginal han provocado una disminución drástica de las tasas de incidencia y mortalidad de cáncer de cérvix de hasta un 70% en países desarrollados.

Recientes actualizaciones en las guías de cribado de cáncer cervical incluyen una prueba de VPH junto con la citología. Esta prueba de VPH puede ser de tres tipos (Sociedad Española de Oncología Médica, 2020):

- Detección de ADN viral en muestras de cérvix mediante amplificación de ácidos nucleicos a través de PCR que, asociado a la citología, permite mejorar la detección de las lesiones.
- Detección del ARN de los genes E6 y E7 del VPH, aunque tiene el inconveniente de producir mayor tasa de falsos positivos.
- Detección de marcadores celulares que buscan ciertas proteínas con expresión aumentada con la infección de VPH. Asociado a la prueba de Papanicolaou se consigue disminuir los falsos positivos.

La combinación de la prueba de VPH-AR con la citología puede aumentar la sensibilidad de una simple prueba de Papanicolaou para neoplasias de alto grado desde un 55-80% hasta cerca del 100%. Debido a su elevado valor predictivo negativo en la predicción de neoplasias de alto grado, la progresión relativamente lenta de la infección de VPH a la neoplasia y su elevado coste, esta prueba junto con la citología se lleva a cabo cada 5 años, siempre que los resultados de ambas pruebas sean negativas; mientras que la citología sola se realiza a las mujeres cada 3 años (Zhang and Batur, 2019).

En los últimos años se está estudiando el uso de la prueba de VPH sola (sin citología) como prueba de cribado primario del cáncer de cérvix. En el caso de que el resultado fuera positivo para VPH del tipo 16 o 18, se llevaría a cabo una colposcopia. Si el resultado fuera negativo, se realizaría una citología y si las células observadas fueran normales, se repetiría la prueba de VPH al cabo de 1 año. En cambio, si la citología mostrara células atípicas o indeterminadas, se llevaría a cabo una colposcopia (Wright et al., 2015).

La colposcopia es un método tradicional de inspección visual que se lleva a cabo tras resultados anómalos en las pruebas de cribado de cáncer de cérvix. En esta prueba se utiliza un colposcopio que permite la visualización del cérvix con hasta 30 aumentos. Prácticamente todo el cérvix es examinado, haciendo especial énfasis en dos áreas: la zona de unión escamocolumnar (donde se unen el epitelio escamoso y el epitelio columnar) y la zona de transformación, que son las áreas de mayor riesgo de neoplasia.

Tras la visualización, se pueden obtener biopsias directamente (Figura 9) (Bedell et al., 2020).

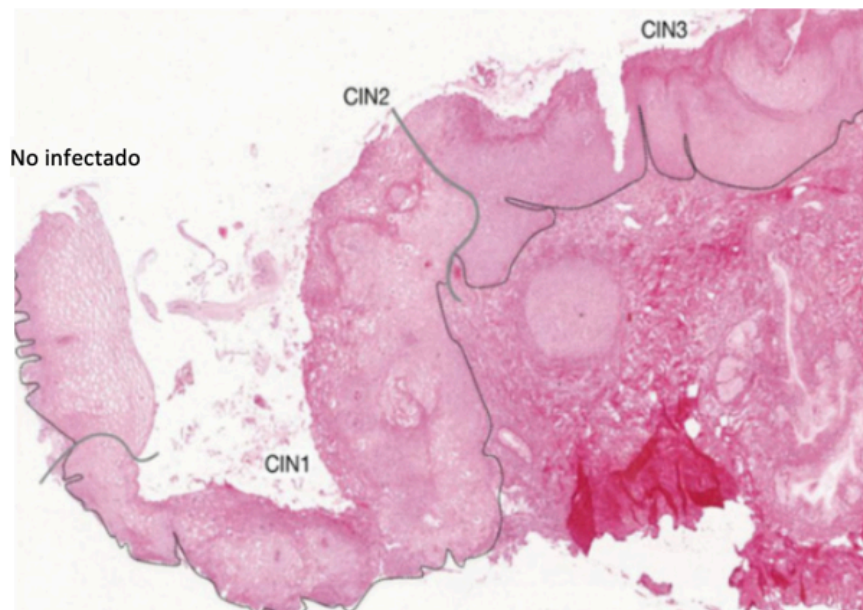


Figura 9. Biopsia de una sección histológica de epitelio cervical que muestra los diferentes estadios del desarrollo de cáncer de cérvix (Doorbar et al., 2012).

4.4.5. Profilaxis

Para la prevención del cáncer de cérvix hay que centrarse en dos aspectos fundamentales: los cribados de rutina y la vacunación profiláctica.

Los cribados de rutina son fundamentales para la detección precoz del VPH y la prevención de las enfermedades asociadas a esta infección y el cáncer. La prueba de Papanicolaou ya mencionada en el apartado anterior es el método utilizado para el cribado del cáncer de cérvix desde hace 60 años y, desde su implementación, las muertes por cáncer de cérvix han descendido drásticamente. Dado que la mayoría de los casos de cáncer de cérvix se pueden prevenir con un correcto diagnóstico, todas las mujeres de entre 21-65 años deberían seguir las pautas de cribado, incluyendo a las mujeres vacunadas, ya que las vacunas actuales no ofrecen cobertura para todos los tipos de VPH que pueden producir cáncer.

Por otro lado, la vacunación es el único método efectivo de prevenir la infección por VPH. La implantación de esta vacuna comenzó en 2006 y las tres vacunas

profilácticas disponibles actualmente están compuestas por las proteínas L1 recombinantes de la cápsida del VPH, que se autoensamblan en VLPs e inducen la producción de anticuerpos específicos como consecuencia de la respuesta inmune a esa vacuna. Las tres vacunas son administradas como 2 o 3 inyecciones durante el periodo de tiempo de 5-6 meses y la respuesta inmune a la vacunación es superior a la respuesta a la infección natural y, en consecuencia, proporcionan una inmunidad de larga duración (Nygård et al., 2015).

La inmunización frente al VPH puede prevenir hasta el 90% de los casos de cáncer de cérvix provocados por el VPH (Beavis and Levinson, 2016). A continuación, se detallan las vacunas disponibles actualmente (Tabla 1):

Gardasil® fue la primera vacuna aprobada frente al VPH en el año 2006 por la *Food and Drug Administration* (FDA). Se trata de una vacuna tetravalente desarrollada por la compañía *Merck Sharp & Dohme* (MSD) que incluye VLPs de los VPH de bajo riesgo (tipos 6 y 11) y de alto riesgo (tipos 16 y 18) más prevalentes, los cuales son los responsables de la mayoría de los casos de verrugas genitales.

Cervarix® fue desarrollada por *GlaxoSmithKline* y es una vacuna bivalente que protege frente los VPH 16 y 18. Fue aprobada por la FDA en 2009.

Gardasil 9® fue la última vacuna aprobada en el año 2014 por la FDA y protege frente 9 tipos de VPH, entre los que se incluyen los tipos 16, 18, 6, 11, 31, 33, 45, 52 y 58. Los 5 VPH adicionales que se incluyen en esta última vacuna proporcionan protección frente a un 15-20% de casos de cáncer de cérvix adicionales. Se trata de la vacuna más efectiva hasta el momento, pues alcanza un potencial preventivo total para el cáncer de cérvix de un 90%. Fue desarrollada por la compañía MSD (*Food and Drug Administration*, 2020; McNamara et al., 2016).

Cervarix® y Gardasil® presentan perfiles de seguridad excelentes y han demostrado una alta eficacia frente a las infecciones de sus respectivos tipos de VPH, especialmente si se administran a adolescentes, antes de sus primeras relaciones sexuales y, por tanto, antes de la primera exposición al virus (Schiller et al., 2012). También han demostrado una limitada protección cruzada frente a tipos de VPH a los que no están dirigidas estas vacunas. En los programas de vacunación con altas tasas de cobertura, estas vacunas han demostrado inducir inmunidad colectiva (Mesher et al., 2014).

Tabla 1. Se recogen los aspectos más importantes de las tres vacunas profilácticas frente al VPH (Modificado de Alemanu et al., 2016).

	Gardasil®	Cervarix®	Gardasil 9®
Tipos de VLP	6, 11, 16, 18	16, 18	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58
Contenido	20/40/40/20 mcg	20/20 mcg	30/40/60/40 mcg 20/20/20/20/20 mcg
Adyuvante^(a)	Hidroxifosfato sulfato de aluminio	AS04 (hidróxido de aluminio, MPL)	Hidroxifosfato sulfato de aluminio
Pautas^(b)	0, 6 meses (9-13 años) 0, 2, 6 meses (≥ 14 años)	0, 6 meses (9-14 años) 0, 1, 6 meses (≥ 15 años)	0, 6 meses (9-14 años) 0, 2, 6 meses (≥15 años)
Indicaciones	Lesiones precancerosas cervicales, vulvares, vaginales y anales, y cáncer de cérvix y ano; verrugas genitales	Lesiones precancerosas cervicales, vulvares, vaginales y anales, y cáncer de cérvix y ano	Lesiones precancerosas y cáncer de cérvix, vulva, vagina y ano; verrugas genitales

^(a)Los adyuvantes son sustancias que estimulan, refuerzan y alargan la respuesta inmune.

^(b)En situaciones de inmunodepresión, la pauta será siempre de 3 dosis.

El Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (en inglés, *The Advisory Committee on Immunization Practices*, conocido como ACIP), recomienda una de estas tres vacunas para el protocolo de vacunación de los niños de entre 11-12 años. ACIP también recomienda la vacunación de las mujeres de entre 13-26 años, de los hombres de entre 13-21 años y de los hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres hasta la edad de 26 años, así como individuos inmunocomprometidos que no hayan sido previamente vacunados. Sin embargo, la Agencia Europea del Medicamento no establece límite superior en la edad de vacunación, y en España las tres vacunas autorizadas están indicadas a partir de los 9 años tanto para hombres como para mujeres (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, 2020).

El Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social del Gobierno de España incluye la vacuna del VPH en el Calendario Común de Vacunación del Consejo Interterritorial para niñas de 12 años, administrándose 2 dosis con una separación de, al

menos, 5- 6 meses por vía intramuscular en el deltoides (Figura 10). También se incluye una vacunación de rescate para mujeres entre 13 y 18 años que tengan esquemas parciales o no iniciados de vacunación frente al VPH siguiendo las siguientes pautas:

- Si no se le ha administrado ninguna dosis previa:
 - 13 años: seguir misma pauta de vacunación de los 12 años.
 - 14 años: pauta vacunal de 2 o 3 dosis.
 - 15-18 años: pauta de 3 dosis.
- Si la pauta fue incompleta se debe completar en función de la edad de la primera dosis:
 - Si la primera dosis fue administrada a los 12 o 13 años: se administrará una segunda dosis.
 - Si la primera dosis fue administrada entre los 14-18 años: se administrarán 1 o 2 dosis, dependiendo del preparado de vacuna previo y el disponible.

En el caso de que se tengan que administrar 3 dosis, se seguirá la pauta de 0, 1-2, 6 meses. En ningún caso está establecida la administración de dosis de recuerdo.

En nuestro país, el establecimiento, ejecución y evaluación del calendario de vacunación es competencia de cada una de las comunidades autónomas, sin embargo, desde el año 2012 se ha realizado un esfuerzo conjunto para homogeneizar el calendario de vacunación en todo el Estado. En Andalucía, la vacuna del VPH se encuentra en el calendario de vacunaciones desde 2007, solo para niñas, inicialmente a los 14 años, pero desde 2015 a los 12 años, siguiendo el mismo modelo que el Calendario Común de Vacunación (Junta de Andalucía, 2020).

Múltiples estudios demuestran un descenso en la incidencia de las infecciones por VPH, así como de las lesiones precancerosas y de verrugas genitales como consecuencia de la vacunación (Bonanni et al., 2015), aunque los efectos de estas vacunas sobre la incidencia del cáncer de cérvix y de otros tipos de cáncer relacionados con el VPH probablemente no se sepan hasta dentro de varias décadas. También hay que tener en cuenta que estas vacunas son profilácticas, por lo que están diseñadas para prevenir que se produzca la infección, pero no son efectivas una vez que esta se haya establecido y no modifican la historia natural de las infecciones en curso por los tipos de VPH incluidos en las vacunas. Actualmente no hay vacunas terapéuticas disponibles frente al VPH.



Consejo Interterritorial
SISTEMA NACIONAL DE SALUD

CALENDARIO COMÚN DE VACUNACIÓN A LO LARGO DE TODA LA VIDA Calendario recomendado año 2020

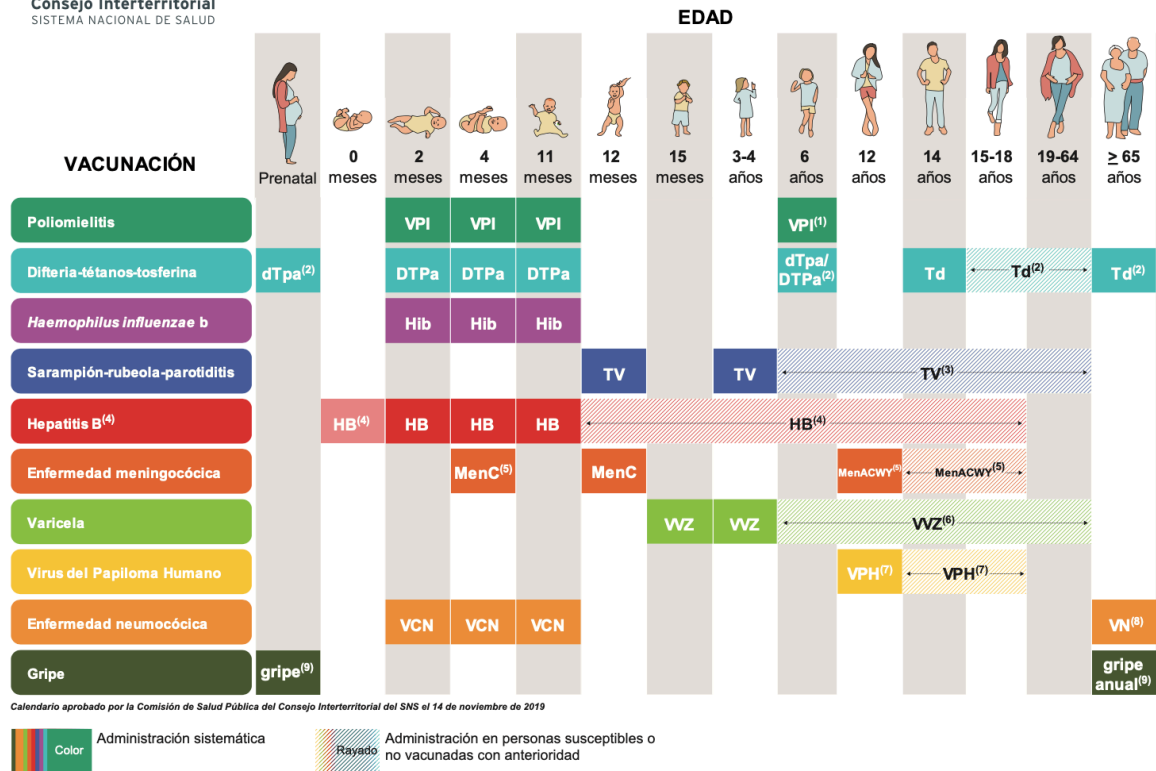


Figura 10. Calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida del Consejo Territorial del Sistema Nacional de Salud de España, 2020 (Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, 2020).

4.4.6. Tratamiento

No todas las mujeres con lesiones precancerosas desarrollarán cáncer de cérvix. El tratamiento de las lesiones premalignas dependerá de la persistencia de estas en sucesivas pruebas y de su estadio (CIN1, CIN2 o CIN3). El tratamiento es conservador y su objetivo es destruir únicamente la zona donde está situada la lesión. Para ello se pueden emplear diferentes técnicas:

- Crioterapia. Consiste en la aplicación de frío sobre la piel, lo que provoca la destrucción local de tejido de forma eficaz y controlada. Actualmente está limitada a casos de CIN1 (Fisterra, 2011).
- Láser. Se emplea un láser de CO₂ obteniéndose una alta tasa de curación de CIN3 (95-98%). Es de elección en lesiones extensas que afectan a los fondos vaginales.

- Conización. Mediante esta técnica se extrae del cérvix una zona de tejido en forma de cono. Para ello se utiliza un bisturí quirúrgico o bisturí láser o un asa diatérmica, siendo esta última la técnica más utilizada.
- Cirugía. En fases tempranas se trata de un tratamiento local curativo, pero en algunos casos es necesario realizar una histerectomía, en función de la extensión de la lesión.

En el caso de cáncer invasivo, hay que analizar si hay afectación ganglionar. En el caso de que no la hubiera se puede llevar a cabo una histerectomía, pero si el cáncer se ha diseminado o hay un alto riesgo de recidivas, será necesario un tratamiento de quimioterapia y/o radioterapia (Asociación Española Contra el Cáncer, 2018; Sociedad Española de Oncología Médica; 2020).

- Radioterapia. Se emplea tras la cirugía para disminuir el riesgo de reaparición de la enfermedad o junto con la quimioterapia en el tratamiento del cáncer de cérvix en los estadios más avanzados de la enfermedad.
- Quimioterapia. Se utilizan en monoterapia derivados del platino vía intravenosa, concretamente el cisplatino por ser el más activo, junto con radioterapia.
- Braquiterapia. Se trata de radioterapia interna, de manera que la fuente de radiación se coloca próxima al tumor en un dispositivo especial que se localiza en la vagina y en el cérvix. Así, se incrementa la dosis de radiación en el tumor y se evita la radiación en tejidos sanos.

Actualmente, las investigaciones clínicas más modernas están centradas en el desarrollo de vacunas terapéuticas para el cáncer de cérvix, las cuales se encuentran en ensayos clínicos (fase I/II/III). Mientras que las vacunas profilácticas no son eficaces una vez se ha establecido la infección, las vacunas terapéuticas pueden actuar incluso en los estadios más avanzados de la enfermedad, estimulando la inmunidad celular para matar las células infectadas actuando sobre las oncoproteínas E6 y E7, las cuales son expresadas durante un largo periodo de tiempo en el ciclo de vida del VPH y constituyen la característica más significativa de la célula infectada por este virus (Chabeda et al., 2018; Pal and Kundu, 2020).

5. Conclusiones

De toda la información revisada para la elaboración del presente trabajo se pueden extraer las siguientes conclusiones:

1. El estudio y conocimiento de la biología molecular del VPH es fundamental para comprender el ciclo de vida del virus y el proceso de infección.

2. Las proteínas L1 que forman la cápsida del virus son de gran relevancia tanto en el proceso de infección como en la fabricación de vacunas y en la investigación de nuevas vías terapéuticas.

3. Las oncoproteínas virales E6 y E7 desempeñan un papel fundamental en el proceso de carcinogénesis bloqueando la acción de la proteína supresora de tumores, p53, y de la proteína del retinoblastoma, pRB, lo que provoca un aumento de la proliferación celular y da lugar al desarrollo del cáncer. La proteína E5 del VPH también está implicada en este proceso.

4. Los principales VPH implicados en el cáncer de cérvix son los VPH-AR 16 y 18, responsables del 70% de los casos de lesiones precancerosas y cáncer de cérvix.

5. La implantación de la prueba de Papanicolaou como método de cribado del cáncer de cérvix ha conseguido disminuir las tasas de incidencia y mortalidad de este tipo de cáncer en hasta un 70% en países desarrollados.

6. La vacunación profiláctica frente al VPH es la medida más eficaz y eficiente para el control de la infección y la prevención de las enfermedades asociadas a este virus. De las tres vacunas aprobadas actualmente, Gardasil 9[®] es la que ofrece una mayor protección, alcanzando un potencial preventivo total para el cáncer de cérvix de hasta un 90%.

7. En la actualidad, las líneas de investigación están centradas en vacunas terapéuticas que sean eficaces incluso en los estadios más avanzados del cáncer de cérvix.

6. Bibliografía

- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS. Fichas técnicas de las vacunas Gardasil[®], Cervarix[®] y Gardasil 9[®] [en línea]. [Consultado en mayo 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/06357007/FT_06357007.html
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07419004/FT_07419004.html
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151007002/FT_1151007002.html
- Alemanu L, Bayas JM, Borrueal N, Campins M, Castellsagué X, Curran A, et al. AEPCC-Guías: Vacunación selectiva frente al virus del papiloma humano en poblaciones de riesgo elevado. Publicaciones AEPCC; 2016. p. 1-46.
- Araldi RP, Módolo DG, de Sá Júnior PL, Consonni SR, Carvalho RF, Roperto FP, et al. Genetics and metabolic deregulation following cancer initiation: A world to explore. *Biomed Pharmacother.* 2016; 82: 449-458.
- Araldi RP, Sant'Ana TA, Módolo DG, de Melo TC, Spadacci-Morena DD, Stocco RC, et al. The human papillomavirus (HPV)-related cancer biology: An overview. *Biomed Pharmacother.* 2018; 106: 1537-1556.
- Asociación Española Contra el Cáncer. Cáncer de Cérvix. 2018 [en línea]. [Consultado en mayo 2020]. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-cuello-uterino-cervix>
- Barrow-Laing L, Chen W, Roman A. Low- and high-risk human papillomavirus E7 proteins regulate p130 differently. *Virology.* 2010; 400(2): 233-239.
- Beavis AL, Levinson KL. Preventing cervical cancer in the United States: barriers and resolutions for HPV vaccination. *Front Oncol.* 2016; 6: 1-9.
- Bedell SL, Goldstein LS, Goldstein AR, Goldstein AT. Cervical cancer screening: past, present, and future. *Sex Med Rev.* 2020; 8: 28-37.
- Bernard HU, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, zur Hausen H, de Villiers EM. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology.* 2010; 401(1): 70-79.

- Bienkowska-Haba M, Williams C, Kim SM, Garcea RL, Sapp M. Cyclophilins facilitate dissociation of the human papillomavirus type 16 capsid protein L1 from the L2/DNA complex following virus entry. *J Virol.* 2012; 86(18): 9875-9887.
- Bonanni P, Bechini A, Donato R, Capei R, Sacco C, Levi M, et al. Human papilloma virus vaccination: impact and recommendations across the world. *Ther Adv Vaccines.* 2015; 3(1): 3-12.
- Buck CB, Thompson CD, Pang YY, Lowy DR, Schiller JT. Maturation of papillomavirus capsids. *J Virol.* 2005; 79(5): 2839-2846.
- Buck CB, Day PM, Trus, BL. The papillomavirus major capsid protein L1. *Virology.* 2013; 445: 169-174.
- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. División de Prevención y Control del Cáncer. Cáncer de cuello de útero. 2019 [en línea]. [Consultado en abril 2020]. Disponible en: https://www.cdc.gov/spanish/cancer/cervical/basic_info/symptoms.htm
- Chabeda A, Yanez RJR, Lamprecht R, Meyers AE, Rybicki EP, Hitzeroth II. Therapeutic vaccines for high-risk HPV-associated diseases. *Papillomavirus Res.* 2018; 5: 46-58.
- Christensen ND. HPV disease transmission protection and control. *Microb Cell.* 2016; 3(9): 476-490.
- Coggin JH, zur Hausen H. Workshop on papillomaviruses and cancer. *Cancer Res.* 1979; 39: 545-546.
- Darshan MS, Lucchi J, Harding E, Moroianu J. The L2 minor capsid protein of human papillomavirus type 16 interacts with a network of nuclear import receptors. *J Virol.* 2004; 78(22): 12179-12188.
- Day PM, Lowy DR, Schiller JT. Papillomaviruses infect cells via a clathrin-dependent pathway. *Virology.* 2003; 307: 1-11.
- Day PM, Schiller JT. The role of furin in papillomavirus infection. *Future Microbiol.* 2009; 4: 1255-1262.

- DiMaio D, Petti L. The E5 protein. *Virology*. 2013; 445(0): 99-114.
- Doorbar J, Egawa N, Griffin H, Kranjec C, Murakami I. Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev Med Virol*. 2016; 25: 2-23.
- Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*. 2012; 30: 55-70.
- Egawa N, Egawa K, Griffin H, Doorbar J. Human papillomaviruses; epithelial tropisms, and the development of neoplasia. *Viruses*. 2015; 7: 3863-3890.
- Favre M, Orth G, Croissant O, Yaniv M. Human papillomavirus DNA: Physical map. *P Natl Acad Sci USA*. 1975; 72(12): 4810-4814.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015; 136: 359-386.
- Fisterra. Técnicas en atención primaria. *Crioterapia*. 2011 [en línea]. [Consultado en mayo 2020]. Disponible en: <https://www.fisterra.com/ayuda-en-consulta/tecnicas-atencion-primaria/crioterapia/>
- Fisterra. Guías clínicas. Prevención de cáncer de cuello uterino. 2018 [en línea]. [Consultado en mayo 2020]. Disponible en: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/prevencion-cancer-cuello-uterino/>
- Food and Drug Administration. Vaccines. [En línea]. [Consultado en mayo 2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines>
- Gewin L, Galloway DA. E box-dependent activation of telomerase by human papillomavirus type 16 E6 does not require induction of c-myc. *J Virol*. 2001; 75(15): 7198-7201.
- Harden ME, Munger K. Human papillomavirus molecular biology. *Mutat Res*. 2017; 772: 3-12.
- Herfs M, Yamamoto Y, Laury A, Wang X, Nucci MR, McLaughlin-Drubin ME, et al. A discrete population of squamocolumnar junction cells implicated in the pathogenesis of cervical cancer. *P Natl Acad Sci USA*. 2012; 109(26): 10516-10521.

- Hong S, Laimins LA. Regulation of the life cycle of HPVs by differentiation and the DNA damage response. *Future Microbiol.* 2013; 8: 1547-1557.
- Instituto de Salud Carlos III. Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia en Salud Pública. Mortalidad por cáncer. 2017 [en línea]. [Consultado en mayo 2020]. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/Paginas/default.aspx>
- Instituto Nacional del Cáncer. VPH y el cáncer. 2019 [en línea]. [Consultado en abril 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/germenes-infecciosos/vph-y-cancer>
- Jha S, Pol SV, Banerjee NS, Dutta AB, Chow LT, Dutta A. Destabilization of TIP60 by human papillomavirus E6 results in attenuation of TIP60 dependent transcriptional regulation and apoptotic pathway. *Mol Cell.* 2010; 38(5): 700-711.
- Junta de Andalucía. Consejería de Salud y Familias. Vacunas. [En línea]. [Consultado en mayo 2020]. Disponible en: <https://www.juntadeandalucia.es/organismos/saludyfamilias/areas/salud-vida/vacunas/paginas/calendario-vacunacion.html>
- Koss LG, Durfee GR. Unusual patterns of squamous epithelium of the uterine cervix: cytologic and pathologic study of koilocytotic atypia. *Ann N Y Acad Sci.* 1956; 63(6): 1245-1261.
- Leung CT, Brugge JS. Outgrowth of single oncogene-expressing cells from suppressive epithelial environments. *Nature.* 2012; 482(7385): 410-413.
- López de Argumedo M, Bayón JC, Mateos M. Impacto de la implantación de un programa de cribado poblacional de cáncer de cérvix, siguiendo las recomendaciones europeas (prueba/intervalo) en relación a la situación actual. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco. 2016. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA.
- Markowitz LE, Tsu V, Deeks SL, Cubie H, Wang SA, Vicari AS, et al. Human papillomavirus vaccine introduction – the first five years. *Vaccine.* 2012; 30: 139-148.

- Marzo-Castillejo M, Vela-Vallespín C, Bellas-Beceiro B, Bartolomé-Moreno C, Melús-Palazón E, Vilarrubí-Estrella M, et al. Recomendaciones de prevención del cáncer. Actualización PAPPS 2018. *Aten Prim.* 2018; 50: 41-65.
- McBride AA. The papillomavirus E2 protein. *Virology.* 2013; 445: 57-79.
- McNamara M, Batur P, Walsh JME, Johnson KM. HPV update: vaccination, screening, and associated disease. *J Gen Intern Med.* 2016; 31(11): 1360-1366.
- Mesher D, Soldan K, Howell-Jones R, Panwar K, Manyenga P, Jit M, et al. Reduction in HPV 16/18 prevalence in sexually active young women following the introduction of HPV immunisation in England. *Vaccine.* 2014; 32: 26-32.
- Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Gobierno de España. Vacunas y Programa de Vacunación. 2020 [en línea]. [Consultado en mayo 2020]. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/home.htm>
- Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, Albero G, Giuliano AR, Goodman MT, et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine.* 2012; 30S: 24-33.
- Münger K, Howley PM. Human papillomavirus immortalization and transformation functions. *Virus Res.* 2002; 89: 213-228.
- Negrini S, Gorgoulis VG, Halazonetis TD. Genomic instability – an evolving hallmark of cancer. *Nat Rev Mol Cell Bio.* 2010; 11: 220-228.
- Nygård M, Saah A, Munk C, Tryggvadottir L, Enerly E, Hortlund M, et al. Evaluation of the long-term anti-human papillomavirus 6 (HPV6), 11, 16, and 18 immune responses generated by the quadrivalent HPV vaccine. *Clin Vaccine Immunol.* 2015; 22: 943-948.
- Olusola P, Banerjee HN, Philley JV, Dasgupta S. Human Papilloma Virus-Associated Cervical Cancer and Health Disparities. *Cells.* 2019; 8:1-12.
- Organización Mundial de la Salud. Papilomavirus humanos (PVH) y cáncer cervicouterino. 2019 [en línea]. [Consultado en abril 2020]. Disponible en:

[https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer)

- Pal A, Kundu R. Human papillomavirus E6 y E7: the cervical cancer hallmarks and targets for therapy. *Front Microbiol.* 2020; 10: 1-15.
- Pim D, Broniarczyk J, Bergant M, Playford MP, Banks L. A novel PDZ domain interaction mediates the binding between human papillomavirus 16 L2 and sorting nexin 27 and modulates virion trafficking. *J Virol.* 2015; 89: 10145-10155.
- Popa A, Zhang W, Harrison MS, Goodner K, Kazakov T, Goodwin EC, et al. Direct binding of retromer to human papillomavirus type 16 minor capsid protein L2 mediates endosome exit during viral infection. *PLOS Pathog.* 2015; 11(2): e1004699.
- Reinson T, Toots M, Kadaja M, Pipitch R, Allik M, Ustav E, et al. Engagement of the ATR-dependent DNA damage response at the human papillomavirus 18 replication centers during the initial amplification. *J Virol.* 2013; 87(2): 951-964.
- Rojo S. Virus del papiloma humano y cáncer de cérvix. Factores virales de progresión [tesis doctoral]. Universidad de Oviedo; 2016.
- Rozenblatt-Rosen O, Deo RC, Padi M, Adelmant G, Calderwood MA, Rolland T, et al. Interpreting cancer genomes using systematic host perturbations by tumour virus proteins. *Nature.* 2012; 487(7408): 491-495.
- Schäfer G, Blumenthal M, Katz AA. Interaction of human tumor viruses with host cell surface receptors and cell entry. *Viruses.* 2015; 7: 2592-2617.
- Schelhaas M, Shah B, Holzer M, Blattmann P, Kühling L, Day PM, et al. Entry of human papillomavirus type 16 by actin-dependent, clathrin- and lipid raft-independent endocytosis. *PLOS Pathog.* 2012; 8(4): e1002657.
- Schiller JT, Castellsagué X, Garland SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine.* 2012; 30S: 123-138.
- Shope RE, Hurst EW. Infectious papillomatosis of rabbits: with a note on the histopathology. *J Exp Med.* 1933; 58: 607-624.

- Silva R, León D, Brebi P, Ili C, Roa JC, Sánchez R. Diagnóstico de la infección por virus papiloma humano en el hombre. *Rev Chil Infectol.* 2013; 30(2): 186-192.
- Sitarz K, Szostek S. Food and Drug Administration – approved molecular methods for detecting human papillomavirus infection. *Ginekol Pol.* 2019; 90(2): 104-108.
- Sociedad Española de Oncología Médica. Cáncer de Cérvix. 2020 [en línea]. [Consultado en mayo 2020]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cervix?start=1>
- Tan SY, Tatsumura Y. George Papanicolaou (1883-1962): discoverer of the Pap smear. *Singap Med J.* 2015; 56(10): 586-587.
- Tommasino M. The human papillomavirus family and its role in carcinogenesis. *Semin Cancer Biol.* 2014; 26: 13-21.
- Tota JE, Chevarie-Davis M, Richardson LA, deVries M, Franco EL. Epidemiology and burden of HPV infection and related diseases: implications for prevention strategies. *Prev Med.* 2011; 53: 12-21.
- Van Doorslaer K, Tan Q, Xirasagar S, Bandaru S, Gopalan V, Mohamoud Y, et al. The papillomavirus episteme: a central resource for papillomavirus sequence data and analysis. *Nucleic Acids Res.* 2013; 41: 71-78.
- Von Karsa L, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. *Papillomavirus Res.* 2015; 1: 22-31.
- Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Zhang G, Wright TL. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: End of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol Oncol.* 2015; 136: 189-197.
- Yim EK, Park JS. The role of HPV E6 and E7 oncoproteins in HPV-associated cervical carcinogenesis. *Cancer Res Treat.* 2005; 37(6): 319-324.
- Zhang S, Batur P. Human papillomavirus in 2019: An update on cervical cancer prevention and screening guidelines. *Clev Clin J Med.* 2019; 86(3): 173-178.

- Zheng ZM, Baker CC. Papillomavirus genome structure, expression, and post-transcriptional regulation. *Front Biosci.* 2006; 11: 2286-2302.
- Zur Hausen H. Human papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinomas. *Curr Top Microbiol.* 1977; 78: 1-30.

