

# Aspectos inmunológicos de la infección por papilomavirus humano. Rol del complejo mayor de histocompatibilidad .

CERVANTES Jorge \*

## INTRODUCCION

El cáncer cervical es un problema importante de Salud Pública en los países en vías de desarrollo. Constituye cerca del 30% del total de neoplasias en la mujer, en Latinoamérica (1,2) y es la principal causa de muerte en mujeres en el Perú (3). Existe un rol comprobado de ciertos genotipos de papilomavirus humano (HPVs por sus siglas en Inglés : *Human Papillomavirus*) en la patogénesis del cáncer de cuello uterino, siendo la infección por ciertos tipos de HPV, el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer cervical (4,5,6,7,8).

## ASPECTOS VIRALES

El papilomavirus humano pertenece a la familia Papovaviridae, virus sin cubierta, con genoma compuesto de DNA de doble cadena, circular, de entre 6,800 a 8000 pares de bases en tamaño.

El genoma del virus consiste básicamente de tres regiones: Una región no codificadora, y las regiones que codifican los genes tempranos y tardíos .

El DNA viral existe, independientemente del DNA cromosomal, en forma de plásmido (forma episomal) en lesiones benignas o premalignas, y se encuentra más bien integrado en el DNA celular en la mayoría de los tumores que ocasiona (9). Cuando el DNA del virus se integra en el genoma del hospedero en lesiones pre-invasivas tardías o en cáncer invasivo, activa los genes

tempranos E6 y E7 (10), esto lleva a la expresión de dos oncoproteínas (llamadas asimismo E6 y E7), capaces de interferir con dos anti-oncogenes importantes del hospedero: p53 y pRb, encargadas de controlar la replicación celular . La proteína E6 bloquea al anti-oncogen p53, y la proteína E7 bloquea al anti-oncogen pRb, con la subsecuente transformación y malignización (11).

El papilomavirus humano es un virus epiteliotrópico, infecta el estrato basal del epitelio, manteniendo la transcripción y replicación de su DNA a niveles muy bajos. El epitelio del tracto anogenital es el blanco de infección de papilomavirus mucosotrópicos (12). El condiloma acuminado, y casi todas las neoplasias de células escamosas del tracto anogenital son causados por papilomavirus específicos (6).

Hasta la fecha, más de cien diferentes genotipos del virus han sido identificados, de los cuales 40 infectan el tracto anogenital (13). Los genotipos anogenitales están subdivididos de acuerdo a su presunto potencial oncogénico, en tipos de bajo-riesgo, y tipos de alto-riesgo oncogénico (14).

La infección por HPV es la enfermedad viral de transmisión sexual más común, con prevalencias de infección que van desde el 10% hasta 50% en mujeres sexualmente activas (14). En algunos lugares del mundo distintos de Europa (de donde se cuenta con gran información desde el inicio), algunos tipos de HPV,

---

\* Médico egresado de la Universidad Peruana Cayetano Heredia  
Departamento de Virología, Facultad de Medicina, Universidad de Kagoshima, Kagoshima, Japón

diferentes a los clásicos tipos de alto-riesgo HPV-16 y HPV-18, pueden tener mayor relevancia. Esto se ha observado en varios países de Asia (15,16,17,18,19, 20), y en algunos reportes de Brasil (6) y Bolivia (21, 22). En el Perú sin embargo, la distribución de tipos parece seguir a la que se describe en países Europeos (23). Lo mismo se ha observado en Mestizos Mexicanos (24), y en mujeres hispánicas en los Estados Unidos (25).

Debemos también prestar atención a las infecciones por múltiples tipos, ya que diferentes tipos pueden tener efectos antagónicos o por el contrario sinérgicos con respecto a la carcinogénesis. (26).

#### El Complejo Mayor de Histocompatibilidad

El Complejo Mayor de Histocompatibilidad humano (MHC, por sus siglas en Inglés *human Major Histocompatibility Comple*), al cual se refiere también como HLA (por *Human Leukocyte Antigen*), comprende una familia de genes que controlan la respuesta inmune hacia agentes patógenos, aceptación o rechazo de transplantes (de ahí el termino "histocompatibilidad"), y vigilancia de tumores. El MHC ha sido el foco de muchos estudios en las últimas décadas. Su extenso polimorfismo define una "huella dactilar" del sistema inmune de cada individuo, y es por ello que las aplicaciones del HLA van mas allá de la medicina (transplantes) e investigación medica (asociaciones con múltiples enfermedades), sino que también es útil en situaciones legales de discusión de paternidad, por ser capaz de excluir el parentesco en casos de falsa acusación (27), y en antropología molecular, brindando soporte científico acerca de patrones migratorios y evolutivos humanos (28).

El complejo mayor de histocompatibilidad está codificado en el brazo corto del cromosoma 6 en el humano, e incluye por lo menos 200 genes. El complejo se encuentra dividido en tres regiones: Clase II (con los genes HLA-DR, -DP y -DQ ), clases III (que incluye los genes que codifican las proteínas del complemento y factor de necrosis tumoral), y clase I (con los genes HLA-A, -B, -C, -E, -H, -G y -F ) (29).

#### Aspectos Inmunológicos

Aspectos inmunológicos y genéticos del hospedero juegan también un rol importante en el resultado de la enfermedad asociada con la infección por HPV. El riesgo de cáncer cervical depende del tipo de HPV (30) y de la población (31), siendo necesarios tanto factores virales como del hospedero, para del desarrollo de lesiones precancerosas y finalmente cáncer cervical (32).

Se han reportado incrementos en las frecuencias de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) y neoplasia cervical en pacientes luego de transplante renal (33, 34), inmunosupresión (35), e inmunodeficiencias primarias (36), así como un riesgo incrementado de cáncer cervical en pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (37) y reactivación de infección por HPV pre-existente en mujeres con cargas virales de VIH altas (38). Todo esta evidencia apunta hacia el hecho de que la inmunidad hacia el virus juega un rol importante en la prevención del desarrollo de neoplasia cervical.

La infección por el virus antecede al desarrollo del cáncer por varios años (39). Se ha postulado que la respuesta inmunológica controla la infección por HPV en la mayoría de las mujeres, siendo así estas infecciones transitorias (40). Sin embargo, en una proporción pequeña de mujeres, la infección deviene en persistente y lleva al desarrollo de lesiones precancerosas y últimamente cáncer (32,40,41).

#### Rol del Complejo Mayor de Histocompatibilidad

La respuesta inmune mediada por linfocitos T hacia los antígenos del HPV, está restringida por el complejo mayor de histocompatibilidad (HLA). De ahí que ciertos fenotipos de HLA correlacionen con una respuesta inmune efectiva contra el HPV. (42). Ya que el complejo mayor de histocompatibilidad juega un papel importante en erradicación viral, así como en la vigilancia inmune contra ciertas neoplasias, alguna asociación entre HLA y cáncer cervical o lesiones precancerosas, podría significar una relativa incapacidad de erradicar la infección, o una relativa incapacidad de proveer vigilancia inmune contra el tejido displásico. La expresión de las moléculas de HLA se ve alterada de muchas maneras en células cervicales cancerosas (43). Se han reportado además diferencias en las frecuencias de algunos alelos de HLA de clase II en pacientes con NIC II y III que no portaban infección por HPV (44).

Varios alelos y haplotipos HLA de clase II han sido descritos asociados a susceptibilidad a cáncer cervical e infección por HPV. Sin embargo los reportes de asociaciones entre polimorfismos de HLA y carcinoma cervical han sido controversiales (45,46,47). En muchos casos estos estudios se centran solamente en la detección de HPV-16.

En algunos casos una mayor prevalencia de un alelo en particular está asociada a estar o no infectado más que a un estadio histológico. Lo cual tienen mucho sentido si pensamos que mujeres portando el alelo en cuestión son incapaces de montar una respuesta inmune

apropiada contra el virus, lo que las predispone al desarrollo de cáncer cervical (48). Por otro lado el no hallar una asociación estadísticamente significativa entre un alelo previamente reportado, puede deberse tan solo a una baja prevalencia de éste en la muestra poblacional estudiada.

Las moléculas de HLA de clase II influyen en la respuesta inmune a epítopes específicos del virus (49). Un alelo en particular, que se encuentre en mayor proporción en sujetos infectados significa que otorga susceptibilidad para dicha infección.

La mayoría de los estudios que reportan asociaciones de neoplasia cervical con alelos del complejo de histocompatibilidad, han sido realizados en población caucásica europea. Los reportes provenientes de Latinoamérica han sido hechos mayormente en población mestiza, que por llevar aún consigo una serie de alelos caucásicos dan resultados acordes con aquellos de mujeres europeas (50). Sin embargo en países andinos la situación puede ser un tanto diferente. En el vecino país de Bolivia, donde la carga indígena andina de la población es importante, he reportado recientemente la asociación de un alelo de HLA de clase II (HLA-DRB1\*1602) con infección por HPV (51). Este es un alelo típico Amerindio, infrecuente en otras poblaciones, incluso en Mestizos (52).

Existen muchos indicios de que el fondo genético confiere susceptibilidad a la infección por determinados genotipos. Ya que el sistema inmune está genéticamente determinado, es importante investigar si determinados grupos étnicos son en realidad más susceptibles. De hecho se ha observado ya variación entre grupos étnicos, de cofactores de la infección por HPV, tales como el uso de anticonceptivos orales, o fumar (53). Se ha observado además que mujeres hispánicas en los EEUU, en comparación con mujeres no hispánicas, tienen un riesgo mayor de desarrollar displasia cervical (54).

La identificación de grupos susceptibles a la infección, ayudará en el diseño de vacunas efectivas contra el virus para las poblaciones que más lo necesitan. El cáncer cervical debe verse como una enfermedad prevenible (13). El desarrollo de una vacuna efectiva contra el HPV podrá prevenir las condiciones pre-malignas y malignas asociadas con esta infección.

## Correspondencia:

Jorge Cervantes  
jccervantes@medscape.com

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Odunsi KO, Ganesan TS. The roles of the human major histocompatibility complex and human papillomavirus infection in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1997; 9(1):4-13.
2. Rios Dalenz J, Castro MD. Evaluación de la Situación del Cáncer de Cuello Uterino en Bolivia. Revisión Bibliográfica. OPS/OMS Ministerio de Salud Y Previsión Social. Engender Health, Formerly AVSC International. 2001
3. IARC (1998) Globocan I, Cancer Incidence and Mortality Worldwide (IARC Cancer Base No3). International Agency for Research on Cancer: Lyon
4. Zur Hausen H (1994). Human pathogenic papillomaviruses. In "Molecular Pathogenesis of Cancer of the Cervix and its causation by specific Human Papillomavirus Types". *Curreny Topics in Microbiology and Immunology CTMI186*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1994; pp131-56
5. Gaarenstroom KN, Melkert P, Walboomers JM, Van Den Brule AJ, Van Bommel PF, Meyer CJ, Voorhorst FJ, Kenemans P, Helmerhorst TJ. Human papillomavirus DNA and genotypes: prognostic factors for progression of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 1994 ; 4(2):73-78.
6. Lorincz AT, Temple GF, Kurman RJ, Jenson AB, Lancaster WD. Oncogenic association of specific human papillomavirus types with cervical neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1987;79(4):671-7
7. Lorincz AT, Reid R, Jenson AB, Greenberg MD, Lancaster W, Kurman RJ. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstet Gynecol* 1992; 79(3):328-37.
8. Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, Stevens CE, Paavonen J, Beckmann AM, DeRouen TA, Galloway DA, Vernon D, Kiviat NB. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Engl J Med* 1992; 327(18):1272-8
9. Schwarz E, Freese UK, Gissmann L, Mayer W, Roggenbuck B, Stremmlau A, zur Hausen H. Structure and transcription of human papillomavirus sequences in cervical carcinoma cells. *Nature* 1985;314 (6006):111-4
10. Jeon S, Lambert PF. Integration of human papillomavirus type 16 DNA into the human genome leads to increased stability of E6 and E7 mRNAs: implications for cervical

- carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92(5):1654-8.
11. Adams M, Borysiewicz L, Fiander A, Man S, Jasani B, Navabi H, Lipetz C, Evans AS, Mason M. Clinical studies of human papilloma vaccines in pre-invasive and invasive cancer. *Vaccine* 2001; 19:2549-2556.
  12. Tjiong MY, Out TA, Ter Schegget J, Burger MP, Van Der Vange N. Epidemiologic and mucosal immunologic aspects of HPV infection and HPV-related cervical neoplasia in the lower female genital tract: a review. *Int J Gynecol Cancer*. 2001; Jan-Feb;11 (1): 9-17
  13. Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. Review Article. *Canadian Medical Association or its licensors CMAJ*. Apr.3, 2001; 164 (7); 1017-1025
  14. Hagensee ME. Infection with Human Papillomavirus: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Curr Infect Dis Rep*. 2000; Feb;2(1):18-24.
  15. Chan PK, Li WH, Chan MY, Ma WL, Cheung JL, Cheng AF. High prevalence of human papillomavirus type 58 in Chinese women with cervical cancer and precancerous lesions. *J Med Virol*. 1999; Oct;59(2):232-8.
  16. Chan R, Khoo L, Ho TH, Koh CF, Lee IW, Yam KL, Chandra D, Pang M, Chow V. A comparative study of cervical cytology, colposcopy and PCR for HPV in female sex workers in Singapore. *Int J STD AIDS*. 2001; Mar;12(3):159-63
  17. Wong YF, Chung TK, Cheung TH, Nobori T, Hampton GM, Wang VW, Li YF, Chang AM. p53 polymorphism and human papillomavirus infection in Hong Kong women with cervical cancer. *Gynecol Obstet Invest*. 2000; 50(1):60-3
  18. Chichareon S, Herrero R, Munoz N, Bosch FX, Jacobs MV, Deacon J, Santamaria M, Chongsuvivatwong V, Meijer CJ, Walboomers JM. Risk factors for cervical cancer in Thailand: a case-control study. *J Natl Cancer Inst*. 1998; Jan 7;90(1):50-7.
  19. Sasagawa T, Basha W, Yamazaki H, Inoue M. High-risk and multiple human papillomavirus infections associated with cervical abnormalities in Japanese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001; Jan;10(1):45-52.
  20. Hwang T. Detection and typing of human papillomavirus DNA by PCR using consensus primers in various cervical lesions of Korean women. *J Korean Med Sci*. 1999; Dec;14(6):593-9
  21. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002; Apr;55(4):244-65.
  22. Lema CH, Hurtado LV, Segurondo D, Romero F, Dulon A, Asturizaga D, Panoso W, Garcia G, Fujiyoshi T, Yashiki S, Li HC, Lou H, Cervantes J, Hurtado L et Sonoda S. Human Papillomavirus Infection among Bolivian Amazonian Women. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2001; 2:135-141
  23. Santos C, Munoz N, Klug S, Almonte M, Guerrero I, Alvarez M, Velarde C, Galdos O, Castillo M, Walboomers J, Meijer C, Caceres E. HPV types and cofactors causing cervical cancer in Peru. *Br J Cancer*. 2001; Sep 28;85(7): 966-71
  24. Lazcano-Ponce E, Herrero R, Munoz N, Cruz A, Shah KV, Alonso P, Hernandez P, Salmeron J, Hernandez M. Epidemiology of HPV infection among Mexican women with normal cervical cytology. *Int J Cancer*. 2001; Feb 1,91(3):412-20.
  25. Apple RJ, Erlich HA, Klitz W, Manos MM, Becker TM, Wheeler CM. HLA DR-DQ associations with cervical carcinoma show papillomavirus-type specificity. *Nat Genet*. 1994; Feb;6(2):157-62.
  26. Silins I, Wang Z, Avall-Lundqvist E, Frankendal B, Vikmanis U, Sapp M, Schiller JT, Dillner J. Serological evidence for protection by human papillomavirus (HPV) type 6 infection against HPV type 16 cervical carcinogenesis. *J Gen Virol*. 1999; Nov;80 (Pt 11):2931-6.
  27. Bryant, Neville J. The HLA system in *An Introduction to Immunohematology*. Third Edition 1994. W.B. Saunders Company. pp 256- 273
  28. Apple Raymond J and Erlich Henry A. HLA class II genes: structure and diversity, in *HLA and MHC: genes, molecules and function*. Edited by M.Browning and A. McMichael. BIOS Scientific Publishers Limited, 1996; pp 97-112
  29. Moss DJ, Khanna R. Major histocompatibility complex: from genes to function. *Immunol Today*. 1999; Apr, 20 (4):165-7.
  30. Lorincz AT, Reid R, Jenson AB, Greenberg MD, Lancaster W, Kurman RJ. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstet Gynecol*. 1992; Mar, 79(3):328-37
  31. IARC (1998) *Globocan I, Cancer Incidence and Mortality Worldwide (IARC Cancer Base No3)*. International Agency for Research on Cancer: Lyon
  32. Cuzick J, Terry G, Ho L, Monaghan J, Lopes A, Clarkson P, Duncan I. Association between high-risk HPV types, HLA DRB1\* and DQB1\* alleles and cervical cancer in British women. *Br J Cancer*. 2000; Apr;82 (7):1348-52
  33. Halpert R, Fruchter RG, Sedlis A, Butt K, Boyce JG, Sillman FH. Human papillomavirus and lower genital neoplasia in renal transplant patients. *Obstet Gynecol*. 1986 Aug;68(2):251-8.
  34. Schneider V, Kay S, Lee HM. Immunosuppression as a high-risk factor in the development of condyloma acuminatum and squamous neoplasia of the cervix. *Acta Cytol*. 1983 May-Jun;27(3):220-4
  35. Kinlen LJ, Sheil AG, Peto J, Doll R. Collaborative United Kingdom-Australasian study of cancer in patients treated with immunosuppressive drugs. *Br Med J*. 1979 Dec 8;2(6203):1461-6
  36. Koss LG. Cytologic and histologic manifestations of human papillomavirus infection of the female genital tract and their clinical significance. *Cancer*. 1987 Oct 15;60(8 Suppl):1942-50.
  37. Serraino D, Carrieri P, Pradier C, Bidoli E, Dorrucchi M, Ghetti E, Schiesari A, Zucconi R, Pezzotti P, Dellamonica P, Franceschi S, Rezza G. Risk of invasive cervical cancer among women with, or at risk for, HIV infection. *Int J Cancer*. 1999 Jul 30;82(3):334-7
  38. Palefsky JM, Minkoff H, Kalish LA, Levine A, Sacks HS, Garcia P, Young M, Melnick S, Miotti P, Burk R. Cervicovaginal human papillomavirus infection in human

- immunodeficiency virus-1 (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women. *J Natl Cancer Inst* 1999 Feb 3;91(3):226-36.
39. Bosch FX, Manos MM, Munoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, Schiffman MH, Moreno V, Kurman R, Shah KV. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(11):796-802
40. Hildesheim A, Schiffman MH, Gravitt PE, Glass AG, Greer CE, Zhang T, Scott DR, Rush BB, Lawler P, Sherman ME, et al. Persistence of type-specific human papillomavirus infection among cytologically normal women. *J Infect Dis* 1994; 169(2):235-40.
41. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998 ;338(7):423-8
42. Krul EJ, Schipper GM, Schreuder GJ, Fleuren, GG Kenter, Melief JM. HLA and Susceptibility to Cervical Neoplasia. *Human Immunology* (1999) 60:337-342
43. Brady CS, Bartholomew JS, Burt DJ, Duggan-Keen MF, Glenville S, Telford N, Little AM, Davidson JA, Jimenez P, Ruiz-Cabello F, Garrido F, Stern PL. Multiple mechanisms underlie HLA dysregulation in cervical cancer. *Tissue Antigens* 2000;55(5):401-11.
44. Tabrizi SN, Fairley CK, Chen S, Borg AJ, Baghurst P, Quinn MA, Garland SM. Epidemiological characteristics of women with high grade CIN who do and do not have human papillomavirus. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106(3):252-7.
45. Glew SS, Stern PL, Davidson JA, Dyer PA. HLA antigens and cervical carcinoma. *Nature*. 1992 Mar 5;356(6364):22
46. Vandenvelde C, De Foor M, van Beers D. HLA-DOB1\*03 and cervical intraepithelial neoplasia grades I-III. *Lancet* 1993;341(8842):442.
47. Glew SS, Duggan-Keen M, Ghosh AK, Ivanson A, Sinnott P, Davidson J, Dyer PA, Stern PL. Lack of association of HLA polymorphisms with human papillomavirus-related cervical cancer. *Hum Immunol* 1993;37(3):157-64
48. Mehal WZ, Lo YM, Herrington CS, Evans MF, Papadopoulos MC, Odunis K, Ganesan TS, McGee JO, Bell JI, Fleming KA. Role of human papillomavirus in determining the HLA associated risk of cervical carcinogenesis. *J Clin Pathol* 1994;47(12):1077-81.
49. Apple RJ, Lin P, Becker TM, Erlich HA, Wheeler CM. Both HLA-B7 and DRB1\*1501 appear to be required to confer risk to HPV-16 associated invasive cancer, but function as independent risk factors for HPV 16-associated severe dysplasia. In : Genetic diversity of HLA. Functional and Medical Implication. Volume I. pp758-760 Dominique Charron, Editor EDK Medical and Scientific International Publisher. 1997
50. Silva B, Vargas-Alarcon G, Zuniga-Ramos J, Rodriguez-Reyna TS, Hernandez-Martinez B, Osnaya N, Kofman S, Torres-Lobaton A, Granados J. Genetic features of Mexican women predisposing to cancer of the uterine cervix. *Hum Pathol* 1999;30(6):626-8.
51. Cervantes J, Hurtado LV, Lema C, Andrade R, Hurtado L, Yashiki S, Fujiyoshi T, and Sonoda S. HLA-DRB1\*1602 allele association with HPV infection in Bolivian women. *Tissue Antigens* 2002; 59(2):122 P32.12
52. Salazar M, Varela A, Ramirez LA, Uribe O, Vasquez G, Egea E, Yunis EJ, Iglesias-Gamarra A. Association of HLA-DRB1\*1602 and DRB1\*1001 with Takayasu arteritis in Colombian mestizos as markers of Amerindian ancestry. *Int J Cardiol* 2000;75 Suppl 1:S113-6
53. Kenney JW. Ethnic differences in risk factors associated with genital human papillomavirus infections. *J Adv Nurs* 1996;23(6):1221-7.
54. Becker TM, Wheeler CM, Key CR, Samet JM. Cervical cancer incidence and mortality in New Mexico's Hispanics, American Indians, and non-Hispanic whites. *West J Med* 1992;156(4):376-9.