

# HPV Today

Newsletter  
on Human  
Papillomavirus  
[www.hpvtoday.com](http://www.hpvtoday.com)

**Usted ha publicado recientemente un artículo<sup>1</sup> sobre un ensayo de vacunación importante con resultados de una alta protección en mujeres contra infecciones persistentes por los VPHs-16 y -18. ¿Puede comentarnos este trabajo y sus implicaciones?**

El esfuerzo ha implicado a muchos cientos de científicos de todos los campos así como a profesionales clínicos y estadísticos que han trabajado en el diseño y evaluación de los ensayos. La eficacia prácticamente perfecta contra los dos tipos de VPH más asociados al desarrollo de un cáncer significa que el cáncer de cuello uterino puede ser drásticamente reducido a nivel mundial e, incluso, hasta potencialmente eliminado cuando las vacunas estén más desarrolladas y los métodos de cribado evolucionen y sean más precisos.

**Una vacuna contra los VPHs de tipo 16 y 18 protege frente a los dos tipos más frecuentes relacionados con aproximadamente el 70 % de los cánceres de cuello uterino. ¿Por qué no incluir el 30% de los cánceres inducidos por los otros tipos para aumentar la protección de la vacuna?**

Antes de añadir otros tipos a la formulación de la vacuna VPH, tenemos que entender y observar cómo se comportan las vacunas bivalentes de las que disponemos en la actualidad para la prevención del cáncer en los ensayos principales de fase 3. Las preguntas que seremos capaces de responder incluyen: 1) si hay protección "adicional" contra cualquiera de los otros tipos del VPH relacionados con la vacuna 16/18 que podría darse "gratuitamente" sin alterar la composición de la vacuna; 2) si otros tipos oncogénicos del VPH se convierten en más prevalentes en cualquier población; 3) si las prácticas de cribado del cáncer de cuello uterino pueden ser mejoradas para proteger contra otros tipos oncogénicos del VPH menos comunes; y 4) si el proceso biotecnológico de agregación de más tipos es económicamente factible.

**¿Qué otros estudios se están llevando a cabo y cuando se espera obtener más resultados?**

Hay varios estudios en camino en torno a las vacunas contra el VPH, todos ellos con objetivos específicos. Los

*(continúa en la página 3)*

## EL IMPACTO REAL DE LAS VACUNAS EN LOS PAÍSES DESARROLLADOS RADICARÁ EN LA REDUCCIÓN DEL COSTE TOTAL DE LOS PROGRAMAS DE CRIBADO

ENTREVISTA A  
DIANE HARPER



### CRIBADO DEL VPH

Pruebas del VPH disponibles para la aplicación clínica

### MONOGRÁFICO

Las proteínas de transformación esenciales del VPH: E5, E6 y E7

### CASO CLÍNICO

Coexistencia de neoplasia intraepitelial escamosa de alto grado asociada a VPH-16 y -18 y adenocarcinoma microinvasivo endocervical

## VACUNAS VPH: ELEMENTOS CLAVE EN UN NUEVO MODELO DE PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO

La prevención del VPH y del cáncer de cuello uterino se encuentra a las puertas de un momento crucial. Las dos principales vacunas contra el VPH en estudio incluyen a los dos tipos de VPH más frecuentemente involucrados en el cáncer de cuello uterino (VPHs-16 y -18), y una de ellas también incluye a los dos tipos implicados en el desarrollo de prácticamente la totalidad de las verrugas genitales (VPHs-6 y -11). Los resultados que nos presenta la Dra. Diane Harper en la entrevista de portada son consistentes con el resto de ensayos publicados. La evidencia es hasta la fecha consistente, mostrando que todas las mujeres que reciben tres dosis de cualquiera de las dos vacunas desarrollan altas respuestas de anticuerpos, dando lugar a cerca de un 100% de eficacia en la prevención tanto de infecciones causadas por VPHs de tipo-específico como de persistencia de ADN de VPH en el cuello uterino. La persistencia viral es considerada un factor intermediario necesario para la progresión neoplásica. Los datos son todavía preliminares para poder evaluar adecuadamente la protección contra la Neoplasia Cervical Intraepitelial de grado 3 (CIN3), pero se espera que estos resultados estén disponibles y posiblemente sean confirmativos en 2005/2006.

Mientras la comunidad científica está expectante, varios asuntos clave están todavía sin determinar y mantendrán a los investigadores ocupados por algún tiempo. Éstos incluyen evaluaciones de la seguridad a largo plazo, duración de la protección, número de dosis requeridas, identificación de los grupos de edad para la vacunación, correlación entre títulos de anticuerpos y protección, protección cruzada contra otros tipos de VPH, respuesta de la vacuna en el hombre y respuesta a las vacunas en la población general real, entre otros. Para prepararse, las instituciones de salud pública y otras instituciones interesadas están empezando a tratar activamente asuntos relacionados con la logística, los planes de administración, los requerimientos de fabricación y los costes involucrados en lo que podría ser el principio de un esfuerzo masivo de vacunación para prevenir el segundo cáncer más común en la mujer.

En países desarrollados con destacables actividades de cribado implementadas y (relativamente) poca incidencia de cáncer de cuello uterino, las vacunas contra el VPH administradas a cohortes adolescentes probablemente no afectaran visiblemente las tasas de cáncer de cuello uterino a corto o medio plazo. En cambio, el mayor impacto se espera en la reducción de una fracción sustancial (de entre un 40 y un 50%) de las lesiones pre-neoplásicas y sus consecuencias. Este hecho dará lugar a una reducción mayor de los costes y de la ansiedad que se genera mediante los programas de cribado. Tanto la simplificación de los protocolos de cribado como la mejora de la eficacia pueden ser un resultado esperable entre las cohortes vacunadas. Los países en vías de desarrollo, en los que el cribado convencional ha tenido en el mejor de los casos un impacto inconsistente en la reducción de la mortalidad, deben percibir estas vacunas como la opción más esperada para enfrentarse al cáncer de cuello uterino. La implicación de las organizaciones benéficas y el apoyo de las instituciones a estas vacunas serán necesarios para asegurar una pronta distribución de las vacunas contra el VPH a las mujeres de las áreas más pobres del mundo.

**F. Xavier Bosch**  
HPV Today

## COMITÉ EDITORIAL

Coordinador General:

**F. Xavier Bosch (España)**

Coordinadores Internacionales:

**Xavier Castellsagué (España)**

**Patti Gravitt (EEUU)**

Coordinadora Área Asia-Pacífico:

**Suzanne Garland**

Coordinadores para España:

**Silvia de Sanjosé**

**Xavier Cortés**

Coordinadores para Latinoamérica:

**Eduardo Lazcano (México)**

**Silvio Tatti (Argentina)**

**Gonzalo Pérez (Colombia)**

Coordinadora para Portugal y Brasil:

**Clara Bicho (Portugal)**

Coordinador para Alemania:

**K. Ulrich Petry**

Coordinadora para Francia:

**Christine Clavel**

Coordinadora para Italia:

**Flavia Lillo**

Coordinadora para Europa del Este:

**Aurelija Vaitkuvienė**

## COMITÉ CIENTÍFICO

Th Agorastos (Grecia), L Alexander (EEUU), Ch Bergeron (Francia), HV Bernard (EEUU), JC Boulanger (Francia), T Broker (EEUU), LJ Cabero (España), S Campo (Escocia), P Coursaget (Francia), T Cox (EEUU), J Cuzick (Reino Unido), Ph Davies (Reino Unido), L Denny (Sudáfrica), S Dexeus (España), E Diakomanolis (Grecia), A Ferenczy (Canadá), S Franceschi (Francia), E Franco (Canadá), I Frazer (Australia), L Gissmann (Alemania), S Goldie (EEUU), F Guijon (Canadá), A Guerra (España), M Hernández (México), R Herrero (Costa Rica), T Iftner (Alemania), I-Wuen Lee (Singapur), D Jenkins (Reino Unido), A Jenson (EEUU), WM Kast (EEUU), V Késic (Yugoslavia), S Krüger Kjaer (Dinamarca), R Kurman (EEUU), Ch Lacey (Reino Unido), CJLM Meijer (Holanda), J Monsonego (Francia), L Olmos (España), G de Palo (Italia), H Pfister (Alemania), L Pirisi-Creek (EEUU), R Prado (Chile), W Prendiville (Irlanda), LI M Puig-Tintoré (España), T Rohan (EEUU), R Richart (EEUU), S Robles (EEUU), P Sasieni (Reino Unido), J Schiller (EEUU), KV Shah (EEUU), J Sherris (EEUU), A Singer (Reino Unido), P Snijders (Holanda), M Stanley (Reino Unido), M Steben (Canadá), P Stern (Reino Unido), S Syrjänen (Finlandia), R Testa (Argentina), M Tommasino (Francia), M van Ranst (Bélgica), L Villa (Brasil), R Viscidi (EEUU), G Von Krogh (Suecia).

Web: [www.hpvtoday.com](http://www.hpvtoday.com)

Correspondencia y colaboraciones:

E-mail: [box@hpvtoday.com](mailto:box@hpvtoday.com)

Publicado por:

BYPASS Ediciones

C/ Bruselas, 7C

28813 Torres de la Alameda.

Madrid. España.

Depósito Legal: M-40590-2002

Copyright. Reservados todos los derechos. Prohibida la reproducción y difusión total o parcial de este material sin la preceptiva autorización del propietario del copyright.

© BYPASS Ediciones

La responsabilidad intelectual de las contribuciones que aquí aparecen corresponden a los autores de las mismas y no necesariamente coinciden con las opiniones del Comité Editorial o del Comité Científico.



## DIANE HARPER

Directora del Grupo de Investigación y Prevención del Cáncer. Norris Cotton Cancer Center. Profesora Asociada del Departamento de Medicina de Familia y Comunitaria; Obstetricia y Ginecología. Dartmouth Medical School (EEUU). Profesora Asociada del Departamento de Estudios de Mujeres y Género. Dartmouth College. New Hampshire (EEUU).

(viene de pág. 1) dos estudios más relacionados con la salud pública son los ensayos en fase 3 patrocinados por Merck y por GlaxoSmithKline. Cada uno de estos ensayos tiene más de 15.000 mujeres aleatorizadas para recibir la vacuna activa contra los tipos del VPH-16/18 (ó -6/11/16/18) o una vacuna placebo o diferente. Estos estrictos ensayos aleatorizados y controlados serán usados para proporcionar los datos necesarios para la aprobación legislativa de las vacunas en todo el mundo. El Instituto Nacional del Cáncer americano (National Cancer Institute) está llevando a cabo en Costa Rica, un estudio de base poblacional sobre la historia natural administrando la vacuna bivalente 16/18. Este estudio proporcionará amplios conocimientos sobre los mecanismos de inmunidad, además de detallar el efecto de la vacuna en una población a través del tiempo.

### ¿Cuál es el impacto esperado de estas vacunas en lo que respecta a las lesiones pre-neoplásicas diagnosticadas en los programas de cribado? ¿Cuáles podrían ser las implicaciones para los protocolos de cribado actuales?

En los países desarrollados con programas de cribado activos, la disminución en números absolutos de cáncer de cuello uterino será pequeña. El impacto real de las vacunas en estos países radicará en la capacidad de reducir aproximadamente a la mitad el número de citologías anormales realizadas, las cuales son responsables de aproximadamente un tercio del coste total de los programas de cribado en estos países. Este hecho reducirá la necesidad de citologías de repetición, de colposcopias, de pruebas de



Equipo del Ensayo de Vacunas para VPH liderado por la Prof. Diane Harper. Última fila: Jorge Gonzalez, Elizabeth Hirsh, Greg Tsongalis. Fila central: Aiko Takakura, Tracy Gershengorn, Danielle Ligett, Marie Yeager, Catherine Dale, Karen Jacobi. Sentados: Dorothy Belloni, MaiThao Tonnu, Diane Harper, Sarah Blanchard (con Olivia en su regazo), Bernard Beaulieu, Lisa Matthews.

VPH, de biopsias, de tratamientos de lesiones invasivas de grado mínimo y, quizás lo más importante, reducirá el impacto psicológico negativo que la citología anormal y las lesiones pre-neoplásicas tienen sobre las vidas de las mujeres. El cribado continuará siendo un pilar importante del programa de prevención del cáncer de cuello uterino, dado que las mujeres todavía serán susceptibles a los tipos oncogénicos del VPH no relacionados con aquellos incluidos en la vacuna. Dado que la incidencia de estos tipos es probabilísticamente pequeña, la recomendación de cribado anual podría estar limitada a mujeres de entre 21 y 30 años de edad, con cribado trienal para todas las mujeres vacunadas a partir de entonces.

### ¿Cuál será la población diana en las fases introductorias de esta vacuna?

Ésta es una pregunta muy interesante. En primer lugar, las autoridades reguladoras deben tener datos de apoyo tanto en lo referente a los grupos de edad como al sexo a los que se dirige la vacuna. La cobertura más evidente será para las mujeres no afectadas por el VPH de entre 15 y 25 años de edad, dado que todos los estudios en

fase 2 muestran una enorme eficacia en los ensayos diseñados para mostrar este efecto. La ampliación de las recomendaciones de vacunación a mujeres más jóvenes y más mayores puede darse mediante estudios puente con menor número de mujeres seguidas durante menos tiempo que muestren niveles de inmunogenicidad del VPH similares. En segundo lugar, ¿a qué género? En mi opinión, las autoridades reguladoras solicitarán datos que muestren la eficacia en la reducción de la transmisión del VPH del hombre a la mujer, antes de autorizar la administración de la vacuna en los hombres.

Creo que los hombres serán vacunados junto con las mujeres, pero tenemos que demostrar científicamente que las vacunas son seguras, bien toleradas y efectivas en la prevención de la transmisión del virus del hombre a la mujer, incluso aunque no tenga efecto clínico en los hombres.

En último lugar, debemos recordar que el VPH no sólo causa cáncer de cuello uterino, sino que también causa

otros cánceres de órganos anogenitales así como cánceres de la conjuntiva y del tracto superior aerodigestivo. Además, los tipos de VPH de naturaleza benigna causan una gran cantidad de lesiones que alteran el funcionamiento fisiológico del tejido normal, como Papilomatosis Laríngeas Juveniles o verrugas esofágicas. Estas nuevas vacunas anti-VPH están en posición de proteger contra muchas, sino todas, enfermedades asociadas al VPH.

### Bajo su punto de vista, ¿Cómo será la aceptación de estas vacunas?

Dado que continuamos centrandó nuestra atención en la prevención del cáncer, creo que habrá clamor por esta protección tanto por parte de los profesionales como de la población general. Los mensajes educacionales que desarrollemos para cada población específica deben enfatizar que este virus vive en los 400 nanómetros más externos de nuestra piel, no en nuestra circulación sanguínea, ni en nuestra médula espinal o cualquier otro órgano interno. Debemos enfatizar que este virus infecta a cada ser humano, por lo general en forma de verrugas en las manos o en los pies en la niñez, de manera que no hay nada extraordinario en estar afectado por una infección por VPH. También debemos enfatizar que este virus sólo puede pasar de un humano a otro, a través de contacto cutáneo donde la piel receptora ya tiene una abrasión (y no a través de contacto con animales domésticos o productos como toallas o tejidos). Los humanos vivimos en comunidades y debemos tener contacto cutáneo los unos con los otros para sobrevivir. Las infecciones causadas por el VPH que causan cáncer suceden. ¡Tener una vacuna para protegernos de la infección es de sentido común! ]

### Carolyn Banister

Universidad de Carolina del Sur, Escuela de Medicina de Columbia, Carolina del Sur (EEUU).



Se están desarrollando nuevas tecnologías genéticas innovadoras para la detección del VPH que pueden ayudar al clínico en el cuidado y tratamiento de sus pacientes. Ésto es especialmente útil en el cribado de pacientes con resultados de células atípicas en la prueba de Papanicolaou, así como en la determinación de la regresión de la infección por el VPH después del tratamiento. Aún más importante es el hecho de que el análisis de ADN de VPH

ha mostrado ser extremadamente útil para los patólogos a la hora de juzgar las discrepancias entre los resultados citológicos e histológicos.

Las técnicas de detección del VPH de las que disponemos en la actualidad incluyen la Captura de Híbridos 2 (Hybrid Capture 2 - HC2), la hibridación *in situ* (HIS), la tecnología Invader (Invader Technology), y la Reacción en Cadena de la Polimerasa (Polymerase Chain Reaction - PCR). Aunque estas tecnologías se basan en distintas metodologías, tienen en común la estrategia de hibridación de una sonda al ADN viral diana.

La prueba de Captura Híbrida comercializada por Digene (Digene Hybrid Capture<sup>®</sup>) constituye actualmente la única tecnología que está totalmente validada y aprobada por la Administración de Alimentos y Drogas (Food and Drug Administration-FDA) de los Estados Unidos. Este ensayo molecular basado en ELISA (Figura 1) cuenta con la hibridación de una sonda de ARN al ADN de cadena simple del VPH, seguida de una detección quimioluminiscente de los híbridos de ARN/ADN. La sensibilidad clínica de esta prueba es muy alta (entre un 85 y un 100 %) con una sensibilidad mayor al 95%<sup>1</sup> según la mayoría de las publicaciones. La HC2 constituye un procedimiento simple y de alto rendimiento con muy buena reproducibilidad<sup>2</sup>. Sin embargo, varios autores han reportado resultados falsamente positivos debidos a la reactividad cruzada con subtipos del VPH de bajo riesgo<sup>3</sup> y una sensibilidad analítica moderada de aproximadamente 5.000 copias/test que puede ser causa de un resultado falso negativo en una muestra con pocas células escamosas intraepiteliales de una lesión de alto grado (HSIL), o con escasa celularidad total en la muestra.

Ventana Medical Systems Inc. tiene disponible comercialmente un sistema automático de hibridación del VPH *in situ* (Inform<sup>®</sup> HPV), considerado en la actualidad como un reactivo analítico específico (ASR). Este sistema utiliza sondas de ADN para detectar el VPH en muestras citológicas y en tejido, preservando la morfología celular para el estudio histopatológico (Figura 2). Este sistema está totalmente automatizado y requiere de una intervención técnica mínima. Tiene más de un 95%<sup>4</sup> de especificidad y puede localizar individualmente a las células infectadas.<sup>5</sup> Gracias a los distintos patrones de tinción, permite distinguir entre el ADN de VPH integrado y episomal. Este sistema automatizado es también capaz de realizar tinciones inmunohistoquímicas y es potencialmente de interés por los patrones de interpretación patológica disponibles. El

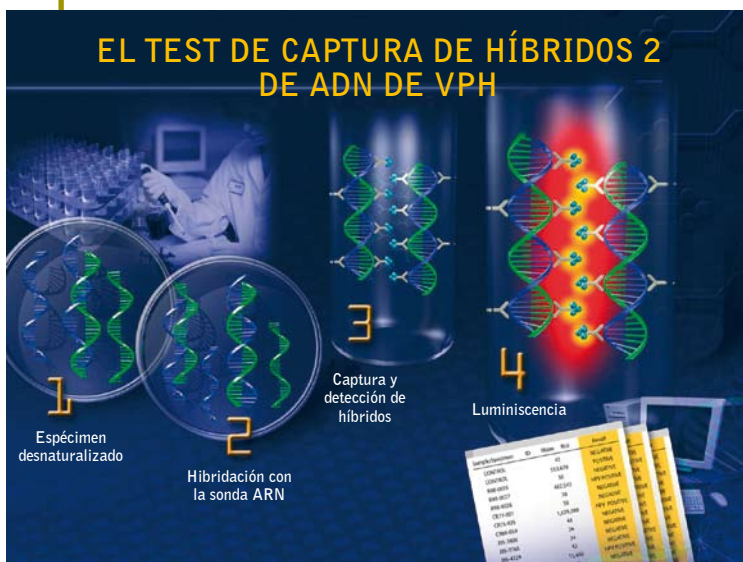


Figura 1  
Modelo molecular del test de Captura de Híbridos 2 de ADN de VPH.

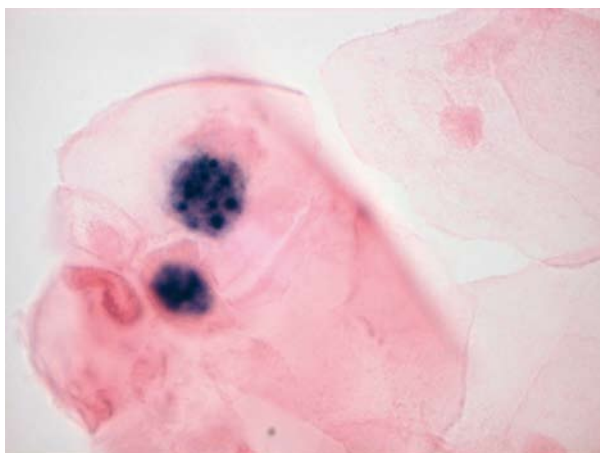


Figura 2  
Tinción de hibridación *in situ* de células infectadas por el VPH obtenidas a partir de una muestra citológica para Papanicolaou.

# DISPONIBLES PARA LA APLICACIÓN CLÍNICA



## E. Blair Holladay

Vicepresidente y Director Ejecutivo, Board of Registry American Society of Clinical Pathology, Chicago, Illinois (EEUU).

incremento en el coste por paciente puede limitar en la actualidad su uso extendido. Además, la clasificación de ASR genera responsabilidades adicionales para el médico responsable a la hora de asegurar las características de funcionamiento.

Third Wave Molecular Diagnostic ha presentado recientemente su prueba del VPH Invader<sup>®</sup>, la cual ha sido aprobada como ASR. Esta tecnología detecta de forma específica secuencias de ADN basándose en el reconocimiento de su estructura (Figura 3).<sup>6</sup> Tras la hibridación, la sonda tipo-específica se corta enzimáticamente liberando un oligonucleótido que contiene una señal específica en el extremo 5'. Será la hibridación de esta secuencia liberada con una molécula de tipo FRET (Fluorescent Resonance Energy Transfer), la que emitirá una señal fluorescente que permitirá la detección de la secuencia viral. Las ventajas de esta tecnología son que es fácil de usar, está basada en equipamiento de laboratorio estándar, no requiere inversiones iniciales elevadas y no necesita de entrenamiento específico. Además es fácil de automatizar y permite adaptarse a modificaciones introducidas en el laboratorio. Sin embargo, dado que esta prueba es relativamente nueva, disponemos de datos muy limitados en torno a la sensibilidad y especificidad clínicas para la detección de la Neoplasia Intraepitelial Cervical (CIN) de grado 2/3 y casos de cáncer de cuello uterino. La clasificación de ASR da una responsabilidad adicional al médico para asegurar las características de funcionamiento, y algunos códigos moleculares CPT pueden tener que ser negociados con los clientes por el laboratorio.

Roche Diagnostics ha desarrollado una prueba basada en la PCR llamada Amplicor<sup>®</sup> High Risk-HPV. Es la única prueba que realmente crea más copias de la secuencia diana, constituyendo de esta manera la prueba más sensible para la detección del virus. Dado que se usa en conjunción con Linear Array<sup>®</sup> HPV 37 -lo cual facilita la información genotípica de 37 tipos anogenitales de VPH mediante *dot blot*, esta prueba tiene un alto grado de especificidad y permite determinar la carga viral.<sup>8</sup> Sólo se requiere un pequeño volumen de muestra y los controles internos verifican la adecuación de la muestra.

Otras ventajas destacables de esta prueba son el alto rendimiento y el bajo coste directo. El instrumento puede

ser usado para otros ensayos y también permite otras opciones de manejo basadas en la investigación y opciones de tratamiento. Las limitaciones de esta tecnología son los requerimientos de personal tecnólogo específicamente formado que conlleva y el alto precio del equipo. Hay datos limitados sobre el valor predictivo negativo de cada método de PCR y de su uso clínico en el cribado de pacientes con células escamosas atípicas de significado incierto (ASCUS). Dado que esta prueba no tiene estatus de ASR, sólo puede ser usada con objetivos de investigación y no es factible como prueba clínica (en EEUU).

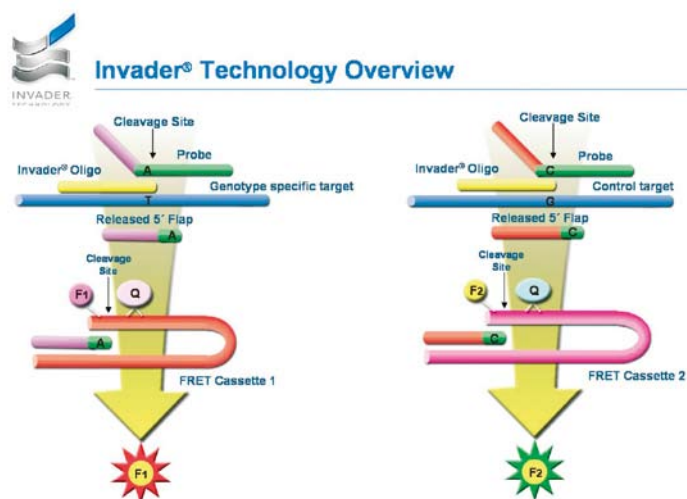


Figura 3

Prueba del VPH Invader<sup>®</sup> de Third Wave Molecular Diagnostics

En la actualidad, la Captura de Híbridos 2 constituye la elección conservadora aprobada por la FDA para el cribado de ASCUS y/o adyuvante a la citología. La hibridación *in situ* y la tecnología Invader<sup>®</sup> son ASRs competentes y podrían beneficiarse de la aprobación por parte de la FDA y/o de datos adicionales que establezcan una sensibilidad equivalente a la de la técnica de la Captura de Híbridos 2. La PCR constituye un instrumento prometedor para la investigación que se convertirá en el más destacable si los datos muestran claramente una coste-efectividad superior para una sensibilidad analítica aumentada, mejor genotipado y nuevo manejo de algoritmos.

**Referencias:** 1. Solomon D *et al.* J Nat Cancer Inst 2001;92(12): 293-299. 2. Castle P *et al.* J Clin Microbiol 2002;4(3):1088-1090. 3. Poljak M *et al.* J Clin Virol 2002; 25 (Suppl 3):S89-97. 4. Qureshi MN *et al.* Diagnostic Cytopathology 2003; 29(3):149-155. 5. Bewtra C *et al.* Acta Cytologica 2005; 49(2):127-131. 6. Hjertner B *et al.* J Virol Methods 2005;124(1-2):1-10. 7. Hessner MJ *et al.* Cli Chem 2005;46(8 Pt 1):1051-1056. 8. van Ham MA *et al.* J Clin Microbiol 2005; 43(6):2662-2667.

### VACUNACIÓN PREVENTIVA CONTRA ENFERMEDADES ASOCIADAS AL VPH: DIRECTRICES PARA UN MÁXIMO BENEFICIO EN LA SALUD PÚBLICA EUROPEA

En una reunión interactiva de expertos organizada por Sanofi Pasteur MSD en el contexto del Congreso Internacional de Expertos de la Organización Europea de Investigación sobre Infección Genital y Neoplasia (EUROGIN) (Octubre 21-23, 2004 Niza, Francia), se presentaron las estimaciones extraídas de los estudios de modelaje matemático sobre el impacto de la vacunación contra el VPH. Se efectuaron a la audiencia una serie de preguntas acerca de la política de vacunación contra el VPH, se recogieron las respuestas y luego fueron discutidas. El panel de expertos estuvo compuesto por la Dra. Nubia Muñoz/ área de epidemiología (Francia), el Dr. F. Xavier Bosch/ área de epidemiología (España), el Prof. Geoff Garnett/ área de modelaje matemático (Reino Unido), la Dra. Julietta Patnick/ área de cribado del cáncer de cuello uterino (Reino Unido), el Prof. Charles Sultan/ área de endocrinología pediátrica (Francia) y el Dr. Michael Watson/ área de vacunación (Francia).

#### ¿A quién debería administrarse la vacuna profiláctica contra el VPH (tipos 6, 11, 16, 18)?

El 84% de la audiencia recomendó "vacunación universal" que debería estar basada por ejemplo en la edad y/o género; y el 16% recomendó "vacunación según riesgo" estando basadas en criterios conductuales. El profesor Garnett explicó que la vacunación dirigida a la población de alto riesgo definida por el número de compañeros sexuales no es tan efectiva como la vacunación de toda la población a riesgo. La distribución de las infecciones muestra que una gran fracción de infecciones ocurre en personas de riesgo moderado y más fáciles de proteger a través de una vacuna. La protección de la población de riesgo moderado tendría un gran impacto en la reducción de la infección por el VPH dado que se interrumpiría la transmisión de la infección entre la población. Resulta difícil pronosticar qué personas pueden estar o no infectadas ya que la mayoría de las personas sexualmente activas son candidatas a ser infectadas en algún momento de sus vidas y no es posible

identificar a priori a un grupo de alto riesgo.

#### ¿A quién debería recomendarse la vacunación contra el VPH (tipos 6, 11, 16, 18)? ¿Sólo a las mujeres o a ambos sexos?

El 66% de la audiencia respondió "A ambos géneros, hombres y mujeres"; el 34% respondió "Sólo a las mujeres"; Los resultados del modelaje se muestran en la figura 1.

#### ¿Qué grupos de edad deberían ser recomendados para una vacunación rutinaria contra el VPH (tipos 6, 11, 16, 18)?

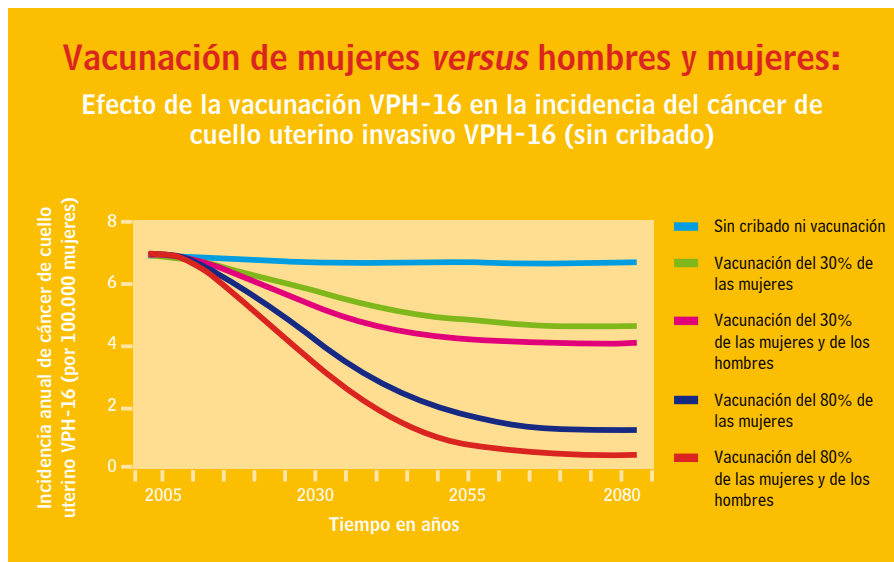
El 90% de la audiencia respondió "Antes del inicio de la actividad sexual", pre-adolescentes (aproximadamente entre los 9-13 años de edad); el 40% respondió "Alrededor del inicio de la actividad sexual", en la adolescencia (aproximadamente entre los 14-47 años de edad); el 14% respondió "Después del inicio de la actividad sexual" (mayores de 18 años).

#### El valor de los modelos de enfermedad y prevención.

Los estudios de modelaje del impacto de la vacunación contra el VPH-16 en el cáncer de cuello uterino invasivo en diferentes grupos de edad predicen que el impacto de la vacunación se reduciría considerablemente si se vacunara antes del inicio de la vida sexual, asumiendo que la vacuna no tiene un efecto terapéutico. El Profesor Garnett comentó que la vacunación en una edad demasiado temprana retrasaría el beneficio de la vacunación si no se vacunase a una cohorte de mayor edad. De esta manera, la duración de la protección tiene que ser considerada cuando se seleccione a los grupos de edad para ser vacunados.

#### Aceptabilidad de la vacuna

El Profesor Sultan expresó la preocupación sobre la aceptabilidad de los padres y madres en torno a la vacunación de niñas antes de la pubertad y sugirió la vacunación alrededor de la pubertad y la menarquia como prevención básica y la inclusión de adolescentes sexualmente activas como prevención avanzada.



La sinopsis de la discusión fue editada por los miembros del panel. El modelo descrito fue presentado por el Profesor Garnett.

**Figura 1**

La incidencia del cáncer de cuello uterino invasivo (ICC) se incluye en el modelo como función de cobertura de vacunación y género. Los resultados sugieren que la vacunación del 80% de ambos géneros, hombres y mujeres, tiene un impacto ligeramente superior que la vacunación del 80% de las mujeres, excluyendo a los hombres. Modelo desarrollado por Ruanne Barnabas utilizando datos de la población de Finlandia.



### Mario Sideri

Director, Unidad de Ginecología Preventiva,  
División de Ginecología. European Institute of  
Oncology. Milano (Italia).

Aconsejar a un paciente afectado por el VPH implica normalmente explicar una o más de las siguientes cuestiones: la infección viral, la transmisión sexual, el desarrollo del cáncer y la cuantificación del riesgo.

El significado de estos términos para el paciente difiere del significado clínico y la explicación del VPH implica la translación de la terminología médica a conceptos entendibles por el paciente.

#### La infección viral

La detección de un virus en los humanos significa claramente que existe una infección viral, dado que el virus no puede vivir en el exterior de las células humanas. Sin embargo, para el paciente una infección viral es un sinónimo obvio de enfermedad. Al contrario, se sabe con certeza que el VPH puede causar solamente dos enfermedades en el tracto genital: verrugas genitales y lesiones intraepiteliales escamosas (SIL), siendo éstas últimas fáciles de detectar mediante el cribado citológico y eliminadas mediante un simple procedimiento ambulatorio con anestesia local. De esta manera, la detección del VPH no implica la detección de una enfermedad y la infección no significa enfermedad. Este es un aspecto destacable a tratar, muy simple pero necesario: la infección viral y la enfermedad viral son muchas veces entendidas como sinónimos pero son claramente dos eventos biológicos muy diferentes.

La cavidad oral es uno de los muchos ejemplos de otras circunstancias similares que pueden ejemplificar esta situación: sabemos que en la cavidad oral hay bacterias y nadie cree que esté enfermo por tener bacterias en la boca; sin embargo, se reconoce claramente que el flemón dental constituye una enfermedad relacionada con estas bacterias. Este ejemplo ilustra la diferencia entre infección viral y enfermedad viral.

#### La transmisión sexual

Mantener una relación sexual es una de las actividades más naturales de la vida. La posibilidad de adquirir un cáncer mediante una relación sexual es una cuestión difícil de tratar. En muchas ocasiones los VPH oncogénicos de la mucosa genital son adquiridos sexualmente y los pacientes asocian la presencia del VPH a un contacto sexual o a una pareja específicos. El punto clave que debe entenderse es que la transmisión de microorganismos, virus o bacterias, constituye un hecho común que ocurre durante la copulación. Sin embargo, el desarrollo de la enfermedad depende de las condiciones del cuerpo en el que se aloje el virus. En el caso de la neoplasia asociada al VPH, la persistencia viral y no la presencia del virus es el factor que lleva al desarrollo de la enfermedad. De esta manera, la causa de la enfermedad no debe buscarse en la persona que transmitió el agente. El desarrollo de la enfermedad debe asociarse a aquellos factores que afectaron el proceso normal de remisión viral en el cuerpo infectado. En este sentido, el mensaje clave no debe ser "intente evitar estar infectado

## CÓMO EXPLICAR EL VPH A SU PACIENTE

por el VPH", sino "conozca si hay una infección viral persistente". El mensaje no debe dirigirse a "evitar mantener relaciones sexuales" si no "si mantiene relaciones sexuales, examine periódicamente la presencia de una infección viral persistente de alto riesgo".

#### El desarrollo del cáncer

La explicación de la relación entre el VPH y el desarrollo del cáncer constituye otra tarea difícil, dado que a menudo se asocia la detección del VPH con el cáncer. Hay tres hechos clave a tratar: 1) el proceso del desarrollo del cáncer pasa necesariamente por el desarrollo de lesiones precursoras del cáncer que pueden ser fácilmente identificadas y curadas; 2) sólo una muy pequeña proporción de mujeres infectadas persistentemente desarrollará lesiones precursoras del cáncer y sólo una pequeña proporción de estos precursores del cáncer se convierte en un tumor maligno; 3) el tiempo que transcurre para el desarrollo de un cáncer es largo, algunas veces tanto como diez años.

#### La cuantificación del riesgo

Uno de los asuntos más difíciles de explicar en Medicina es el concepto de riesgo. Viajar en coche conlleva un riesgo de morir por un accidente de tráfico; en comparación, el riesgo de desarrollar un cáncer en una paciente VPH positiva es pequeño. Sin embargo, cuando encendemos un coche no solemos sentir miedo. Además, en el proceso del desarrollo del cáncer, el largo tiempo de evolución y las oportunidades para el cribado actúan como una red capaz de prevenir la rara situación de generación de un cáncer.

#### CONCLUSIONES

La asesoría en torno al VPH es un aspecto importante a tener en cuenta para implementar el conocimiento nuevo en este campo. Los pacientes deben ser informados mediante el uso de una terminología lógica y simple, tanto para estar bien informados sobre su estado de salud como para estar seguros. Se trata de un objetivo ambicioso, no menos ambicioso que la tarea llevada a cabo por los científicos en los últimos veinte años que ha conducido al descubrimiento de la relación causal entre el VPH y el cáncer de cuello uterino. Estos científicos han salido con éxito de esta difícil tarea. ¿Por qué deberíamos fallar ahora nosotros?



# LAS PROTEÍNAS DE TRANSFORMACIÓN ESENCIALES DEL VPH: E5, E6 Y E7



**M. Saveria Campo**

División de Ciencias Patológicas, Institute of Comparative Medicine, University of Glasgow. Garscube Estate, Glasgow G61 1QH, Escocia (UK).

El genoma del VPH codifica varias proteínas. Las proteínas expresadas durante las etapas tempranas del ciclo de vida del virus (E1-E7) son responsables de la patogenicidad del virus, mientras que las proteínas expresadas en etapas posteriores (L1 y L2) son proteínas estructurales que constituyen el virión maduro (Tabla 1). Esta breve monografía repasa las características más destacables de las proteínas E5, E6 y E7, proteínas de transformación viral del VPH-16, el virus más comúnmente asociado con el cáncer de cuello uterino.

El genoma del papilomavirus no codifica las enzimas necesarias para la replicación de ADN y la transcripción. De esta manera, el papilomavirus tiene que sostener la proliferación celular para replicarse y así lo hace mediante sus tres proteínas de transformación: E5, E6 y E7. Es importante destacar que estas proteínas juegan el papel de favorecer la replicación viral y la generación de virus progenitores maduros. La transformación neoplásica de infecciones pre-malignas es un accidente: constituye un proceso de callejón sin salida para el virus, dado que una célula transformada no diferenciada no puede sostener la producción del virión.

## E5<sup>1,2</sup>

Las actividades biológicas de la E5 de VPH no han sido totalmente caracterizadas. La E5 de VPH-16 está formada por una cadena de 83 aminoácidos de longitud y se caracteriza por un contenido de aminoácidos

hidrofóbicos muy alto. La E5 está localizada en los compartimentos de la endomembrana de la célula, principalmente el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi (GA). Esta proteína estimula la activación EGF-dependiente del receptor de EGF (EGF-R) y la proliferación celular, interactúa con la sub-unidad 16Kc de la bomba de protones V-ATPase e interfiere con la acidificación del GA y de los endosomas. La acidificación endosómica es necesaria para la disociación del ligando y el receptor de la proteólisis y su inhibición por E5 conduciría a la ampliación de vida útil de los complejos EGF/EGF-R activados en los endosomas. Sin embargo, otros estudios han mostrado que la E5 apoya la progresión del ciclo celular con poco efecto ya sea en los niveles o en la activación de la EGF-R.<sup>3,4</sup>

La expresión de la E5 se pierde a menudo durante la progresión maligna y, comparada con la E6 y la E7, cuya expresión es continua durante la infección y la progresión maligna, la E5 parece tener un papel menor en el proceso neoplásico. Las funciones de la E5 concuerdan más bien con la actividad de la proteína que tiene lugar tempranamente en el ciclo vital del virus, dirigido al establecimiento de un clon celular transformado favoreciendo tanto la proliferación celular como la evasión de la inmunovigilancia. La regulación a la baja de MHC de clase I asociada a la E5 en los papilomas de aparición natural constituye el primer ejemplo de una acción definida de la E5 durante la infección natural.<sup>5</sup>

## FUNCIONES DE LAS PROTEÍNAS DEL VPH

Proteína	Función
<b>E1</b>	ATPase y ADN helicasa; reconoce y está unido al origen viral de replicación de ADN como un complejo hexamérico; es necesario para la replicación viral del ADN.
<b>E2</b>	Regulador principal de la transcripción viral génica; se une al promotor viral transcripcional como un dímero; implicado en la replicación viral del ADN; interactúa con y recluta la E1 al origen.
<b>E4</b>	Actúa tardíamente en el ciclo vital viral; interactúa con la queratina del citoesqueleto y los filamentos intermedios; localiza ND10; induce la detención de G2; se cree que facilita el ensamblaje del virus y su emisión.
<b>E5</b>	Induce la proliferación celular no programada; interactúa con la subunidad de 16k c de ATPase vacuolar; activa receptores de factores de crecimiento y otras proteínas quinasa; inhibe la apoptosis; inhibe el tráfico de complejos de MHC a la superficie celular.
<b>E6</b>	Induce la síntesis del ADN; induce telomerasa; previene la diferenciación celular; interactúa con cuatro clases de proteínas celulares: co-activadores transcripcionales, proteínas implicadas en polaridad de célula y motilidad; supresores tumorales y inductores de apoptosis, principalmente p53, y replicación del ADN y factores de reparación.
<b>E7</b>	Induce a la proliferación celular no programada; interactúa con factores de transcripción y enzimas remodeladoras de cromatina; activa los reguladores positivos del ciclo celular e inhibe reguladores negativos y supresores de tumor, principalmente p105Rb; desestabiliza centrosomas y causa defectos mitóticos.
<b>L1</b>	Principal proteína viral estructural; se auto ensambla en capsómeros y cápsides; interactúa con L2; interactúa con el(los) receptor(es) de célula; contiene epítomos neutralizadores.
<b>L2</b>	La proteína viral estructural menor; interactúa con el ADN; interactúa con ND10S; se cree que facilita el ensamblaje del virión; puede interactuar con el(los) receptor(es) de célula; codifica el virus lineal que neutraliza epítomos.



## E6<sup>6,7</sup>

La E6 tiene una longitud de aproximadamente 150 aminoácidos. Se caracteriza por cuatro motivos CXXC, que permiten la formación de dos dedos zinc de unión. La E6 interactúa e interfiere con la función de numerosas proteínas celulares. Estas proteínas pueden ser divididas en cuatro amplias clases: 1) factores/co-activadores de transcripción y transductoras de señal; 2) proteínas proapoptóticas; 3) proteínas implicadas en la arquitectura de célula, polaridad y adherencia; 4) replicación de ADN y factores de reparación. Dado que varias proteínas pueden pertenecer a más de una clase, la E6 es capaz de afectar y trastornar muchas funciones celulares. Algunas de las interacciones entre la E6 y sus compañeras celulares son directas, mientras que algunas son mediadas por otra proteína, E6-AP, una ligasa ubiquitina que hace perder fuerzas a proteínas destinadas a la degradación a través del proteosoma.

Entre la clase de factores/co-activadores de transcripción, se encuentran el supresor de tumor p53, la oncoproteína c-myc, el factor regulador de interferón IRF1 y los co-activadores p300/CBP y AMF-1. Entre los transductores de señal se encuentran la E6TP-1 (proteínas GAP putativas) y E6BP/ERC-55 (una proteína de unión a Ca<sup>++</sup>). La unión de E6 a p53 conduce a la degradación de p53. En ausencia de p53, los reguladores negativos del ciclo celular no son expresados y la proliferación celular sigue incluso en condiciones en las cuales la división celular es perjudicial, conduciendo a mutaciones y anomalías cromosómicas. La interacción de E6 con c-myc lleva a un control incorrecto de los niveles de este proto-oncogen celular. p300/CBP y AMF-1 son co-activadores de transcripción requeridos para la remodelación de la cromatina y por lo tanto, son importantes en el control de la transcripción. La interacción con IRF1 bloquea la activación transcripcional inducida por interferón de genes que codifican moléculas inmunes, de manera que contribuye potencialmente al escape viral inmune.<sup>8</sup>

La p53 es la primera y más destacada de las proteínas pro-apoptóticas inhibidas por la

E6. La p53 induce a apoptosis cuando el ADN de la célula está demasiado dañado para ser reparado. Su interacción con E6 y su degradación por E6 contrarresta los mecanismos de apoptosis, activados por señales de proliferación celular impropias inducidas por E7 (ver más adelante), permitiendo a la célula infectada seguir dividiéndose. Otras proteínas pro-apoptóticas, como la Bak miembro de la familia Bcl2 y la proteína FADD, también son candidatas para la degradación. Adicionalmente, la E6 interactúa con miembros de la familia MAGI, proteínas que se cree actúan o interactúan como supresoras tumorales.

Numerosas proteínas relacionadas con la adherencia, la arquitectura celular, y la polaridad son afectadas por la E6. La hDlg, la hScrib, y la MUPP controlan la polaridad celular y los andamios celulares y su interacción con la E6 pueden conducir a la desregulación de la organización del citoesqueleto e interacciones de célula a célula.

Entre la replicación del ADN y los factores de reparación encontramos la mcm7, la XRCC1<sup>9</sup> y la O<sup>6</sup>-metilguanine-DNA metiltransferasa.<sup>10</sup> Estas interacciones pueden contribuir a la inestabilidad genómica y a la aceleración del proceso neoplásico.

Además, la E6 induce a la actividad de la telomerasa, la cual conduce a la inmortalización de la célula, y altera la función de la p105Rb llevando a la desregulación de la transición G1/S.<sup>11</sup>

## E7<sup>12-14</sup>

La E7 es una proteína con un tamaño aproximado de 100 aminoácidos. Tiene dos motivos CXXC que forman un solo dedo zinc de unión. La E7 puede inmortalizar los queratinocitos primarios humanos por sí misma, aunque el proceso de inmortalización es más eficiente en presencia de la E6. Al igual que la E6, la E7 interactúa con numerosas proteínas celulares, incluyendo la proteína supresora de tumor p105Rb y otras proteínas de bolsillo, factores de transcripción y proteínas de remodelación de la cromatina, los reguladores negativos de ciclo celular y componentes de la respuesta inmunitaria innata.

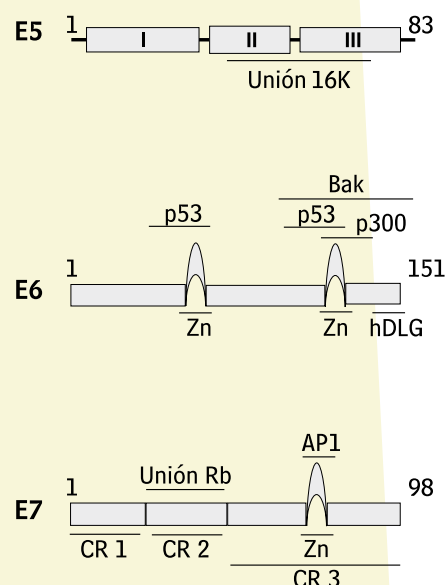


Diagrama de la estructura de las proteínas transformadoras del VPH-16. La proteína E5 tiene tres dominios hidrofóbicos separados por un tramo corto no hidrofóbico. Se cree que los tres dominios forman tres hélices-ALFA transmembrana, aunque otras configuraciones son posibles. Se indica la región de unión de la sub-unidad 16k-c. La proteína E6 tiene dos dedos zinc de unión los cuales interactúan con p53. Se muestran los dominios Bak y hDLG que interactúan con p300.

El C-terminal también une las proteínas MAGI y MUPP. La E7 tiene tres regiones conservadas (CR), compartidas con las proteínas transformadoras de otros virus y un dedo zinc de unión que interactúa con AP1. El dominio de unión p105Rb está indicado en el segundo CR.

Para referencias, rogamos se refieran al texto del artículo.

La asociación de la E7 con la p105Rb causa la degradación de p105Rb, conduciendo a una pérdida de control de factores de transcripción E2F, y a la activación consiguiente de genes celulares involucrados en la replicación del ADN. Las interacciones con proteínas de bolsillo subrayan la capacidad de la E7 de inmortalizar células y de abrogar respuestas de ADN dañado normales.<sup>15</sup>

La E7 interactúa con los miembros de la familia AP-1 de factores de transcripción. Estas asociaciones son tanto p105Rb-dependientes como independientes y a través de ellas la E7 puede modular la progresión del ciclo celular y la diferenciación celular. Asimismo, la E7 también interactúa con los miembros de la maquinaria de transcripción basal como la proteína de unión TATA (TBP) y el factor TBP-asociado TAF(II)-110, de manera que afectan potencialmente la transcripción génica de un modo generalizado. Además, la E7 puede desregular la transcripción génica de un modo general in-

## LAS PROTEÍNAS DE TRANSFORMACIÓN ESENCIALES DEL VPH: E5, E6 Y E7

teractuando indirectamente con la histona deacetilasa (HDAC), un factor remodelador de la cromatina.

La E7 activa las ciclinas G1/S e inactiva la ciclina asociada a los inhibidores de la quina p21<sup>cip1</sup> y p27<sup>kip1</sup>. Estas interacciones, directas o indirectas, conducen a la entrada de la fase S. La entrada no programada de una célula normal en la fase S induce a apoptosis. Las células VPH-transformadas evaden la apoptosis inducida por E-7 de proliferación no programada gracias a la inhibición de los conductos apoptóticos por la E6.

Otros dos aspectos de la biología de la E7 que merecen ser mencionados son la desestabilización de los centrosomas, independientes a la unión de p105Rb<sup>16</sup> y la interacción con los componentes de la vía de interferón, como ISGF-3 e IRF-1. El primero causa defectos mitóticos e inestabilidad genómica,<sup>17</sup> y el segundo inhibición de la transducción de señal de interferón con posible evasión crucial de la célula infectada por el VPH de la respuesta inmune innata del huésped.<sup>8</sup>

### CONCLUSIÓN

Está emergiendo un escenario en el que las tres proteínas de transformación del VPH actúan en conjunción para promover la proliferación celular, inhibir la apoptosis y evadir la respuesta inmunitaria innata y adaptable del huésped.

#### Referencias:

1. DiMaio D, Mattoon D. *Oncogene* 2001, 20:7866–7873.
2. Venuti A, Campo MS. In: *Progress in Medical Virology: Papillomaviruses*. DJ McCance editor 2002:141–162.
3. Fehrman F. *J Virol* 2003, 77:2819–2831.
4. Genter SM *et al.* *J Virol* 2003, 77: 2832–2842.
5. Araibi EH *et al.* *J Gen Virol* 2004, 85:2809–2814.
6. Mantovani F, Banks L. *Oncogene* 2001, 20:7874–7887.
7. Thomas M *et al.* In: *Progress in Medical Virology: Papillomaviruses*. DJ McCance editor 2002:71–99.
8. O'Brien PM, Campo MS. *Trend Microbiol* 2003, 11:300–305.
9. Iftner T *et al.* *Embo J* 2002, 21:4741–4748.
10. Srivenugopal KS, Ali-Osman F. *Oncogene* 2002, 21:5940–5945.
11. Malanchi I *et al.* *J Virol* 2004, 78:13769–13778.
12. Zwerschke W, Jansen-Durr P. *Adv Cancer Res* 2000, 78:1–29.
13. Munger K *et al.* *Oncogene* 2001, 20:7888–7898.
14. McCance DJ. In: *Progress in Medical Virology: Papillomaviruses*. DJ McCance editor 2002:101–118.
15. Helt AM, Galloway DA. *Carcinogenesis* 2003, 24:159–169.
16. Duensing S, Munger K. *J Virol* 2003, 77:12331–12335.
17. Duensing S, Munger K. *Biochim Biophys Acta* 2001, 2:M81–88.

## LA 22<sup>AVA</sup> CONFERENCIA INTERNACIONAL DE PAPILOMAVIRUS

Joel Palefsky<sup>1</sup>

Anna-Barbara Moscicki<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Profesor de Medicina. <sup>2</sup>Profesor de Pediatría. Universidad de California, San Francisco, (EEUU).

La 22<sup>ava</sup> Conferencia Internacional de Papilomavirus tuvo lugar en Vancouver, Canadá entre los días 30 de Abril y 6 de Mayo de 2005. El evento batió récords de audiencia en comparación con ediciones previas, con cerca de 1.300 asistentes a la conferencia y/o al taller y cerca de 800 resúmenes enviados.

Las presentaciones de los estudios en curso sobre vacunas preventivas contra el VPH y sobre los planes para su posible implementación en un futuro próximo generaron mucho entusiasmo. Se prestó especial atención al impacto de estas vacunas en los países en vías de desarrollo

y a la evaluación reciente de los métodos de cribado y tratamientos adecuados para estos escenarios.

Entre los ponentes invitados a la conferencia se contó con personalidades destacadas. La Dra. Nobutaka Hirokawa dio la ponencia de apertura de la Conferencia con una convincente historia sobre el papel de la kinesina en la dirección del tráfico de las proteínas en las células, aportando datos de clara relevancia para la biología del VPH. El Dr. Max Parkin nos ofreció una asombrosa descripción de la fracción atribuible de casos de cáncer relacionados con agentes infecciosos, especialmente el VPH, la He-

## CONSORCIO

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha anunciado recientemente una iniciativa internacional llevada a cabo junto con la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC), la Universidad de Harvard, el Programa para Tecnología Apropiada en la Salud (PATH) y el Instituto Catalán de Oncología (ICO). Estas instituciones han recibido nuevas becas de la Fundación Bill y Melinda Gates que ascienden a un total de 12,9 millones de dólares.

El cáncer de cuello uterino constituye la principal causa de muerte por cáncer en las mujeres de países en vías de desarrollo, dando lugar a aproximadamente un cuarto de millón de muertes anuales. La enfermedad afecta aproximadamente a medio millón de mujeres cada año, y representa una importante injusticia sanitaria dado que el 80% de las víctimas de cáncer de cuello uterino viven en países con ingresos bajos o medios.

En la actualidad, el mejor modo de prevenir el cáncer de cuello uterino es a través del cribado ginecológico regular y, en caso de necesidad, el tratamiento de lesiones precancerosas asociadas. Sin embargo, dado el alto coste y complejidad del cribado regular y del tratamiento, este método tiene sólo un impacto limitado en los países donde es

más necesario.

La Fundación Bill y Melinda Gates ha apoyado previamente actividades para evaluar e implementar métodos de cribado de bajo coste en países en vías de desarrollo mediante una beca de 50 millones de dólares otorgada a la Alianza para la Prevención del Cáncer de Cuello Uterino (ACCP). Este año se han concedido becas adicionales de la Fundación Gates a la ACCP por un total de 6,4 millones de dólares.

La Fundación está también financiando el desarrollo de métodos de bajo coste para el cribado del VPH mediante una beca otorgada a PATH de 13 millones de dólares.

Las vacunas para la prevención de las infecciones causadas por el VPH tienen el potencial de ser coste-efectivas y de reducir la incidencia del cáncer de cuello uterino y de las lesiones pre-cancerosas asociadas, particularmente en países con pocos recursos. Los estudios de modelaje sugieren que la combinación de la vacunación contra el VPH y los programas de cribado podría suponer alcanzar un alto impacto en el control de esta enfermedad.

Ante las prometedoras vacunas VPH en el horizonte, hay complejos retos por delante que deben ser superados antes de que la

# REUNIONES VPH

patitis B y C y el *Helicobacter Pylori*. El Dr. Rafi Ahmed facilitó importantes argumentos sobre la memoria de las células T CD8+ y su función en las infecciones crónicas y la Dra. Elizabeth Blackburn presentó sus últimos resultados sobre la telomerasa y sus implicaciones para la inmortalización VPH-inducida.

Otras conferencias invitadas generaron amplia conversación y diálogo. El Dr. Eleftherios Diamandis presentó sus recientes datos sobre las aplicaciones (y limitaciones actuales!) de la proteómica para el entendimiento de la biología del cáncer. Las lecciones aprendidas en torno al cáncer de mama y al papel de la genómica del cáncer fueron elegantemente presentadas por el Dr. Joe Gray. Por su parte, el Dr. Robert Hendricks presentó algunos importantes parecidos entre la latencia del Virus del Herpes Simple (*Herpes Simplex Virus HSV*) y el papel de las funcionalmente distintas células T CD8+ de memoria.

Los temas tratados en las sesiones fueron desde la epidemiología de la infección masculina por el VPH a los marcadores moleculares de factores conductores de la replicación de ADN. Se puso de manifiesto que las funciones de las proteínas de VPH en la región temprana siguen estando pendientes de investigación. En las sesiones de inmunología se destacaron los recientes avances en la inmunología básica del VPH y se proporcionaron nuevos conocimientos para la investigación en torno a las vacunas en desarrollo y nuevos vectores de administración. Algunas de las aportaciones clínicas dieron lugar a una animada discusión en torno a las pruebas de VPH de tipos específicos del virus como el VPH de tipo 16 para el cribado clínico. En las discusiones en torno a las vacunas se trataron las estimaciones del impacto de las mismas y los métodos de coste-efectividad para su distribución. También se presentaron los nuevos métodos moleculares para el diag-



nóstico de la enfermedad cervical. Aunque la citología no está aún descartada, los marcadores moleculares están mostrando ser cada vez más prometedores para la mejora del diagnóstico de lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (HSIL).

La investigación en torno al VPH ha sido particularmente dinámica e interesante en los últimos años y este hecho quedó patente en la conferencia de Vancouver, una conferencia que será largamente recordada.

BILL & MELINDA  
GATES foundation

vacuna pueda ser introducida con éxito en los países en vías de desarrollo. Una amplia estrategia para alcanzar estos retos sería apoyar estudios adicionales que son necesarios en áreas clave de alto riesgo en las que la enfermedad está altamente presente.

La Fundación Gates ha anunciado recientemente que financiará los siguientes proyectos:

- La Iniciativa para la Investigación de Vacunas de la OMS trabajará para crear una Red de Laboratorios de VPH que facilite la

aprobación y monitorización de la vacuna en países en vías de desarrollo y que armonice y estandarice los procedimientos de laboratorio. Creará una plataforma multidisciplinaria internacional y establecerá recomendaciones para la futura introducción de la vacuna VPH, en consenso con regiones y países.

- El Centro de Información del Cáncer de Cuello Uterino de la OMS estará situado en el Instituto Catalán de Oncología en Barcelona y facilitará decisiones globales, regionales y específicas por país en torno a las opciones

actuales y venideras para la prevención del cáncer de cuello uterino.

- La IARC recogerá nuevos datos epidemiológicos sobre el VPH en países con bajos recursos en Asia, África, y Europa Oriental. Mediante estos estudios se examinarán las diferencias mundiales de edad en la primera infección por el VPH y la distribución de los tipos de VPH no incluidos en las vacunas VPH disponibles en la actualidad.

- La Universidad de Harvard desarrollará una serie de modelos para diferentes escenarios epidemiológicos que serán usados para evaluar tanto el impacto en la población como el coste-efectividad de diferentes estrategias de vacunación contra el VPH.

- PATH trabajará en el desarrollo de asociaciones con el sector privado con el fin de facilitar la introducción temprana de la vacuna VPH en países seleccionados en vías de desarrollo, desarrollará una estrategia de inversión en la vacuna contra el VPH, dirigirá asuntos relacionados con la programación específica por países y regiones, e identificará las necesidades de información.

La Fundación Bill y Melinda Gates está ofreciendo una valiosa ayuda para la investigación del uso de las nuevas vacunas para la prevención del cáncer de cuello uterino alrededor del mundo.





## PUBLICACIONES CLAVE

### VACUNA PROFILÁCTICA CUADRIVALENTE DE PARTÍCULAS L1 SIMILARES AL VPH (TIPOS 6, 11, 16 Y 18) EN MUJERES JÓVENES: UN ENSAYO DE EFICACIA FASE II MULTICÉNTRICO ALEATORIZADO A DOBLE CIEGO Y CONTROLADO CON PLACEBO

Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. *Lancet Oncol* 2005;6(5):271-278.

Este estudio fase 2 aleatorizado a doble ciego controlado con placebo fue llevado a cabo para evaluar la eficacia de una vacuna profiláctica cuadrivalente contra los tipos del VPH-6, 11, 16 y 18. Un total de 277 mujeres jóvenes fueron seleccionadas aleatoriamente para la administración de una vacuna cuadrivalente de partículas L1 similares al VPH y 275 mujeres fueron seleccionadas para la administración de placebo, en el día 1, el mes 2, y el mes 6 y seguidas durante 36 meses mediante exámenes regulares ginecológicos, obtención de muestras para pruebas de ADN de VPH, anticuerpos de VPH en suero, y pruebas de Papanicolaou. La incidencia combinada de infección persistente o enfermedad por los tipos de VPH de la vacuna se redujo en un 90 % (95 % Intervalo de Confianza: 71-97) en las mujeres que habían recibido la vacuna en comparación con aquellas que habían recibido placebo. Una vacuna contra estos cuatro tipos podría reducir considerablemente la adquisición de la infección y la enfermedad clínica causada por los tipos de VPH más comunes.

### COSTE-EFECTIVIDAD DE LA PRUEBA DE ADN DE VPH EN EL REINO UNIDO, HOLANDA, FRANCIA E ITALIA


Kim JJ, Wright TC, Goldie SJ. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(12):888-895.

Mediante el uso de un modelo realizado con ordenador de la historia natural de la carcinogénesis de cuello uterino, se comparó la coste-efectividad de la política de cribado de cada país con dos estrategias nuevas: 1) citología usando la prueba de ADN de VPH como estrategia de cribado para resultados equívocos, y 2) citología hasta los 30 años de edad y prueba de ADN de VPH en combinación con citología en mujeres >30 años de edad ("cribado combinado"). Los resultados mostraron que ambos, "el cribado de VPH" y el "cribado combinado", fueron más efectivos que la política de cribado existente en cada uno de los países analizados. La prueba de ADN de VPH tiene potencial para mejorar los beneficios de salud con un coste razonable si se compara con las políticas de cribado existentes en estos países.

### ATLAS DIGITAL DE ENFERMEDADES DE LA VULVA. CORRELACIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA Y TERAPÉUTICA

Puig-Tintoré LM, Ordi J, Torné A, Cararach M, Palou Aymerich J.

CD-ROM editado por la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia. Barcelona, 2005.



# PAPILLOMAVIRUS REPORT

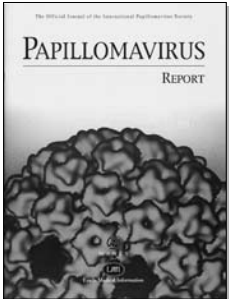
LA REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN INTERNACIONAL DE PAPILOMAVIRUS

**OBJETIVOS**  
*Papillomavirus Report* es una revista que trata todos los aspectos asociados con la infección por el virus del papiloma humano, tanto en el hombre como en animales, y las patologías relacionadas. Proporciona una base central de referencia para el intercambio rápido de información de todos aquellos que están trabajando en este área de investigación tanto en lo que respecta a aspectos clínicos como de investigación. La publicación incluye:  
Revisiones críticas y artículos destacados, una completa bibliografía, paginas editoriales, informes de conferencias y novedades de la Asociación.

*Papillomavirus Report* es la revista oficial de la Asociación Internacional de Papilomavirus ([www.ipvsoc.org](http://www.ipvsoc.org)).

**ARTÍCULOS RECIENTES Y PREVISTOS**  
Ejemplos de revisiones recientes y previstas firmadas por autores de prestigio internacional:

- Historia familiar del cáncer como factor de riesgo para el carcinoma de cuello uterino (revisión de la literatura)
- Repaso de las investigaciones epidemiológicas y de salud pública en torno al VPH presentadas en la 21<sup>ma</sup> Conferencia Internacional de Papilomavirus
- Papilomavirus canino: un modelo mucosal de enfermedad en humanos
- La utilidad de las respuestas de células T CD8<sup>+</sup> contra los papilomavirus oncogénicos
- Revisión actualizada de los mecanismos de acción de Imiquimod
- Serología del VPH
- Uso del codón en los genes del papilomavirus
- Avances en las vacunas VPH terapéuticas
- Prevalencia del VPH en Asia



**EDITOR**  
Lutz Gissmann  
Heidelberg, Alemania

**COMITÉ EDITORIAL**  
El Editor cuenta con el soporte de los Editores Asociados así como por un Comité Editorial internacional.  
Para más detalle rogamos visite  
[www.maney.co.uk/journals/papillomavirus](http://www.maney.co.uk/journals/papillomavirus)

Vea MUESTRA GRATUITA en: [www.ingentaconnect.com/content/maney/pvr](http://www.ingentaconnect.com/content/maney/pvr)

Para más información o para suscribirse online rogamos visite  
[www.maney.co.uk/journals/papillomavirus](http://www.maney.co.uk/journals/papillomavirus)

## RIESGO ELEVADO A 10 AÑOS DE PRE-CÁNCER Y CÁNCER DE CUELLO UTERINO EN MUJERES AFECTADAS POR LOS TIPOS DEL VPH-16 Ó -18 Y POSIBLE UTILIDAD DE LA PRUEBA TIPO-ESPECÍFICA DEL VPH EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, et al. J Natl Cancer Inst 2005;97(14):1072-1079.

Este estudio muestra que mediante la identificación de VPHs de tipo 16 y 18 en comparación con otros tipos oncogénicos puede detectarse a mujeres con alto riesgo de neoplasia cervical intraepitelial de grado 3 ( $\geq$ CIN3). Un grupo de mujeres (n= 20.810) del Plan de Salud Kaiser Permanente de los Estados Unidos de América (Kaiser Permanente Health

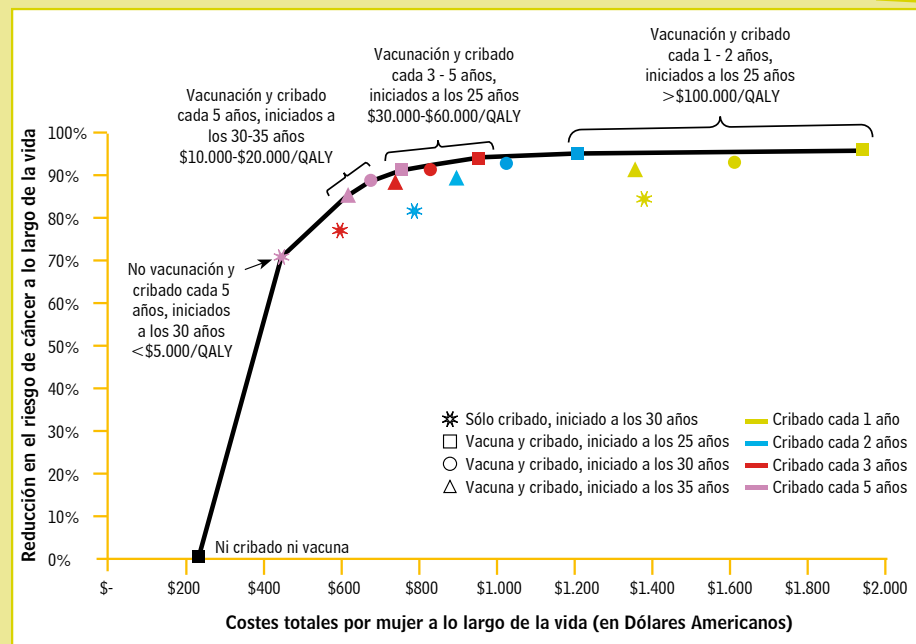
Plan) participaron en un estudio de cohorte de neoplasia cervical y fueron sometidas a examen de 13 tipos de VPH oncogénicos mediante Captura Híbrida 2 (HC2), y aquellas que dieron resultados positivos fueron sometidas a pruebas del VPH-16 y -18. Los resultados en las muestras obtenidas mediante la prueba de Papanicolaou y mediante la prueba del VPH fueron cruzados para confirmación histológica de CIN3 y de cáncer de cuello uterino durante los 10 años de seguimiento. Los autores concluyeron que la incidencia acumulada a los 10 años de CIN3 fue de un 17,2% en las mujeres positivas para el VPH de tipo 16, de un 13,6% para las mujeres positivas para el VPH de tipo 18 (VPH-16 negativas), sólo de un 3,0% para las mujeres positivas por HC2 pero negativas para los tipos del VPH-16 ó -18, y de un 0.8% para las mujeres HC2 negativas.

## VPH EN 100 IMÁGENES

La figura muestra la coste-efectividad potencial de diferentes estrategias de control del cáncer de cuello uterino con vacunación contra los tipos del VPH 16 y 18 y con coexistencia o ausencia de cribado citológico llevado a cabo con diferentes frecuencias. En este ejemplo modelado asumimos que la vacuna es administrada a una única cohorte de mujeres de 12 años de edad con una efectividad del 90% en la prevención de la infección por los tipos del VPH 16 y 18 a lo largo de sus vidas. En el análisis variamos el cribado mediante citología convencional cada uno, dos, tres o cinco años, con inicio de cribado a los 25, 30, ó 35 años de edad. Los datos seleccionados que muestra el gráfico proceden de un estudio publicado por la Prof. Sue Goldie y colaboradores en el año 2004.<sup>1</sup>

El gráfico muestra la "frontera de eficiencia" y refleja la relación entre los costes y beneficios descontados por mujer a lo largo de la vida asociados a las estrategias más eficientes. Las estrategias que caen a la derecha de la curva del gráfico son referidas como "dominantes" y son o bien más costosas y menos efectivas, o bien más costosas y menos coste-efectivas que las estrategias que están sobre la curva del gráfico.

En la figura, los costes (eje de abscisas) están expresados en Dólares Americanos y la efectividad (eje de ordenadas) está expresada como el porcentaje de reducción en años de vida a riesgo de cáncer, comparados con la ausencia de cribado o de vacunación. La coste-efectividad del traslado de una estrategia a otra alternativa más costosa está representado por la diferencia en el coste dividida por la diferencia en la esperanza de vida



QALY: esperanza de vida ajustada por calidad de vida. Cortesía de Jane Kim y Sue Goldie. Harvard School of Public Health.

asociada a las dos estrategias – o ratio de coste-efectividad incremental – y éste hecho se expresa en la figura como esperanza de vida ajustada por calidad de vida (QALY). El lector puede observar que a medida que nos movemos de la esquina inferior izquierda de la curva, el cribado sin vacunación cada cinco años con edad de inicio a los 30 años de edad, tiene un coste menor a 5.000 Dólares Americanos por año de QALY ganado, si lo comparamos con ausencia de cribado o vacuna. Esta estrategia está asociada con una reducción de riesgo de cáncer a lo largo de la vida de aproximadamente un 70%. Las dos siguientes estrategias más eficientes incluyen la vacunación combinada con cribado cada 5 años con inicio a la edad de 30 o 35 años, variando de 10.000 a 20.000 Dólares

Americanos por año de QALY ganado, con reducciones en el riesgo de cáncer que van del 85% al 90%. La vacunación unida al cribado cada 3 a 5 años con inicio a los 25 años oscila de 30.000 a 60.000 Dólares Americanos por año de QALY ganado. La vacunación unida al cribado anual o bi-anual con inicio a los 25 años tiene un coste superior a 100.000 Dólares Americanos por año de QALY ganado, mientras que facilita menos de 1 día adicional de esperanza de vida adaptada a calidad de vida. Las reducciones en riesgo de cáncer llegan hasta un 97% con estas estrategias. No hay ningún criterio universal que defina dónde está el umbral del ratio de coste-efectividad a partir del cual pueda considerarse a una estrategia como coste-efectiva. Sin embargo, la

Comisión de Macroeconomía y Salud americana presentó una propuesta de criterio para apuntar este umbral, definiendo a las intervenciones con ratio de coste-efectividad inferior al Producto Interior Bruto por cápita como "muy coste-efectivas".<sup>2</sup> Si usamos este criterio en los Estados Unidos de América (40.100 dólares), la vacunación a los 12 años de edad combinada con el cribado citológico cada 5 años con inicio a los 25 años tiene el potencial de ser más efectiva que el programa de cribado actual y muy coste-efectiva. El análisis en el que se basa este ejemplo modelado tiene unas cuantas limitaciones. Animamos al lector interesado a leer el artículo publicado sobre este análisis para obtener más información en torno a estas limitaciones.<sup>1</sup>

Referencias: 1. Goldie et al. J Natl Cancer Inst 2004;96:604-615. 2. World Health Organization (WHO). Investing in Health for Economic Development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva: World Health Organization; 2001.

La carcinogenicidad del VPH fue evaluada en febrero del año 2005 por un grupo de expertos para la realización de una monografía llevada a cabo por la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC), en la cual se afirma que hay evidencia suficiente en torno a la carcinogenicidad de los VPHs de tipo 5 y 8 en pacientes afectados por epidermodisplasia verruciforme (EV) y evidencia limitada para la carcinogenicidad en la piel en general de los tipos de VPH del género-beta.<sup>1</sup>

El potencial carcinogénico de los VPH del género beta, conocidos comúnmente como VPHs asociados a la EV (EV-VPH), ha sido documentado de manera convincente en estudios experimentales. Hemos publicado recientemente un

estudio sobre el desarrollo de carcinomas de piel de células escamosas (SCSC) en un 6 % de ratones FVB/n transgénicos con la región temprana del genoma del VPH-8 bajo el control del promotor de la queratina 14 a la edad de aproximadamente 1 año sin ningún tratamiento adicional con carcinógenos físicos o químicos (Figura).<sup>2</sup> Asimismo, la expresión del gen E7 del VPH-8 de un vector retroviral en queratinocitos epidérmicos de humanos adultos causó la sobre-expresión de metaloproteinasas de matriz en un sistema de cultivo de tejido complejo, disrupción de la membrana basal e invasión de la dermis subyacente por queratinocitos.<sup>3</sup>

En el hombre, la asociación entre los EV-VPH y el cáncer de piel no melanoma es claramente menos fuerte. Sabemos que los EV-VPH causan infecciones menores, clínicamente inaparentes probablemente en la mayoría de personas de forma temprana y a lo largo de toda la vida, mientras que los SCSC raramente aparecen antes de la edad de 65 años. Sin embargo, los datos sero-epidemiológicos proporcionan cierto apoyo a una asociación entre la infección por EV-VPHs y un riesgo aumentado de queratosis actínicas precancerosas y de cáncer de piel. En contraste con lo que sucede en los ratones transgénicos, los EV-VPH causan raramente daños en el hombre, dado que sólo unos pocos queratinocitos se infectan y la expresión de oncogenes por el promotor viral es muy débil. Sin embargo, su potencial oncogénico

*Cáncer de piel en ratones transgénicos VPH-8. Más del 90 % de los ratones transgénicos con expresión de VPH-8 mostrada en la parte superior desarrolla papilomas multifocales con grados de displasia variables. Se diagnosticaron carcinomas escamosos celulares en el 6% de los casos.*

## EL VPH Y EL CÁNCER DE PIEL. COMENTARIOS SOBRE LA EVALUACIÓN DEL IARC

**Herbert Pfister**

Instituto de Virología, Universidad de Colonia.  
Köln, (Alemania).



se hace obvio en el sustrato genético de la EV, el cual permite la replicación del ADN viral en elevado número de copias y la expresión de los oncogenes E6 y E7. Los EV-VPH también son más activos en pacientes inmunosuprimidos, quienes presentan un riesgo 100 veces aumentado de SCSC.

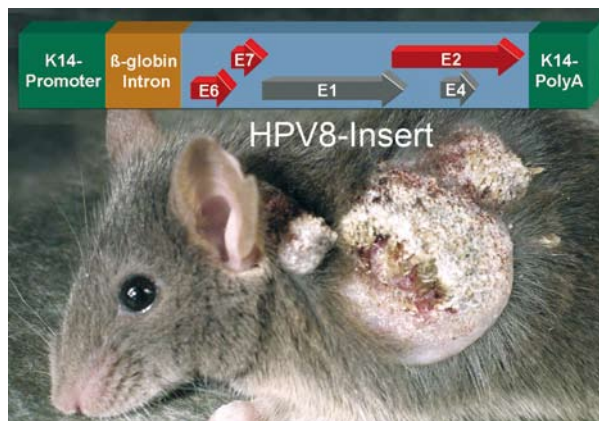
Se detectó ADN de VPH en hasta el 65% de los pacientes inmunocompetentes y en hasta el 90% de SCSC de los pacientes inmunosuprimidos. Atendiendo a los bajos niveles de ADN de VPH en los cánceres de piel, que van de un genoma viral por 20 a más de 10.000 células, la presencia del VPH no es obligatoria para el mantenimiento del fenotipo maligno de las células de cáncer de piel.<sup>4</sup> Sin embargo, el pequeño número de células VPH-positivas no excluye un rol

de iniciación del VPH en la carcinogénesis e incluso podría influir en el crecimiento y en la invasión del tumor a través de la secreción de citoquinas o de metaloproteinasas.

El sinergismo entre los EV-VPH y la luz solar (UV) - el factor de riesgo más importante en la carcinogénesis cutánea - es particularmente intrigante. Las actividades antiapoptóticas de E6 podrían favorecer la acumulación de mutaciones, por ejemplo en el gen p53. Para nosotros fue sorprendente observar que la irradiación con UV de ratones transgénicos para VPH de tipo 8 con una dosis mínima causante de eritema indujo en dos semanas al crecimiento masivo de tumor, mientras que la piel de los no-transgénicos fue completamente normal.

En resumen, es formalmente correcto hablar de evidencia limitada para la carcinogenicidad de los EV-VPH en la piel humana, porque la sero-epidemiología se ve dificultada por la existencia de abundantes infecciones en los controles, y los tests para los EV-VPH se encuentran todavía en una fase temprana de desarrollo. Sin embargo, los resultados de recientes estudios experimentales y la plausibilidad de las observaciones clínicas sobre los EV-VPH en pacientes inmunosuprimidos y en los genéticamente predispuestos, apoyan contundentemente la evidencia epidemiológica y proporcionan importantes motivos para ampliar nuestra

comprensión del papel del VPH en el cáncer de piel y desarrollar la prevención y la terapia adecuadas.



### Referencias:

1. IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks of humans, volume 90, human papillomaviruses. Lyon: (in press).
2. Schaper ID *et al.* Cancer Res 2005;65:1394-1400.
3. Akgül B *et al.* Cancer Res 2005;65:2216-2223.
4. Weissenborn SJ *et al.* J Invest Dermatol 2005;125:93-97.

# COEXISTENCIA DE NEOPLASIA INTRAEPITELIAL ESCAMOSA DE ALTO GRADO ASOCIADA A VPH-16 Y -18 Y ADENOCARCINOMA MICROINVASIVO ENDOCERVICAL

Massimo Origoni, Luigi Caputo, Flavia Lillo

Vita-Salute San Raffaele University School of Medicine, Departamento de Obstetricia y Ginecología y Laboratorio de Virología, IRCCS Hospital San Raffaele, Milan (Italia).

En este caso clínico se presenta un diagnóstico concomitante de neoplasia intraepitelial cervical de grado 3 (CIN3) y de adenocarcinoma microinvasivo endocervical (FIGO IA1) en una mujer de 39 años de edad con un historial previo largo de cribado cervical citológico con resultados negativos.

La paciente fue remitida a nuestra Institución con evidencia citológica de lesión escamosa intraepitelial (CIN3) con alteraciones celulares morfológicas compatibles con infección por VPH.

Se realizaron colposcopia y múltiples biopsias cervicales en una amplia zona de transformación atípica de grado 2 (Grado 2 AnTZ) (Figura 1): la colposcopia demostró queratosis.

Se realizaron dos biopsias del exocérnix (epitelio aceto-blanco) B) y cerca del orificio externo (vasos atípicos) A) respectiva-

mente, con informe histológico de "CIN3, condiloma plano e hiperplasia glandular focal atípica endocervical (GCIN)" en la zona exocervical, mientras que la biopsia del orificio externo dio un resultado de "adenocarcinoma endocervical mucinoso moderadamente diferenciado (G2) con un área focal de microinvación subepitelial (<3 mm) y condiloma plano".

Las pruebas de ADN del VPH (Captura Híbrida 2, Digene Corporation, Gathersburg, MD EEUU) evidenciaron positividad para genotipos del VPH de alto riesgo, confirmando mediante tipado con reacción en cadena de la polimerasa (PCR) la presencia de los tipos de VPHs-16 y -18 (Inno\_Lipa HPV, Innogenetics, Gante, Bélgica).

La paciente fue tratada mediante conización cervical y curetaje endocervical diagnóstico. El diagnóstico final fue adenocarcinoma

mucinoso cervical pT1a1 de grado 2 (FIGO IA1) asociado a una lesión escamosa intraepitelial de alto grado (CIN3); el curetaje endocervical demostró una hiperplasia glandular con atipia leve. Los márgenes quirúrgicos no estaban afectados.

Transcurridos dos meses del tratamiento, la colposcopia, los resultados de la citología y la prueba de ADN de VPH fueron negativos.

La coexistencia de una lesión cervical pre-invasiva escamosa y glandular constituye un hecho bastante común en la patología cervical pre-neoplásica, tal y como ya reportaron Brown LJ et al. en el año 1986<sup>1</sup> mostrando una coexistencia en el 16% de los casos de CIN3/atipia glandular endocervical y una coexistencia

en el 1% de los casos de CIN3/adenocarcinoma in situ. En particular, los autores centraron su atención en la presencia de atipia glandular, afirmando que la historia natural de esta alteración es de carácter todavía incierto. En nuestro caso, la presencia simultánea de lesiones escamosas intraepiteliales, atipia glandular y adenocarcinoma microinvasivo, junto con la evidencia de VPHs de tipo 16 y 18, parece indicar una

progresión lineal hacia el cáncer cervical de ambas líneas celulares.

En relación al rol relativo del VPH, Tase T. et al. (1989)<sup>2</sup> estudiaron la presencia del VPH de tipo 18 y 16 en adenocarcinomas microinvasivos y en CIN3 respectivamente: sus conclusiones mostraron una presencia preponderante del VPH-18 en lesiones glandulares microinvasivas y del VPH-16 en lesiones escamosas puras. Mediante el uso de la hibridación *in situ* en casos de coexistencia de CIN3 y adenocarcinomas microinvasivos, se observó una evidencia similar de positividad del VPH de tipo 18 único. Los autores concluyeron que la coexistencia de CIN y de adenocarcinoma puede ser el resultado de un proceso metaplásico del adenocarcinoma o de diferenciación bidireccional de las células de reserva afectadas. Atendiendo a nuestro caso y a nuestros datos virológicos, nos orientamos más hacia la segunda hipótesis: creemos de hecho que la presencia simultánea de los tipos del VPH-16 y -18 podría actuar como un iniciador bidireccional de las células de reserva basales de la zona de transformación.

Nuestra hipótesis parece ser confirmada por los datos publicados por Leary J. et al.,<sup>3</sup> los cuales no evidenciaron ninguna positividad para el VPH-16 usando hibridación *in situ*, en los casos de adenocarcinoma *in situ*. Por el contrario, todos los casos investigados fueron sólo positivos para el VPH de tipo 18.

Tal y como muestran los resultados de estudios anteriores,<sup>4,6</sup> la desaparición de la infección por el VPH después de la extirpación quirúrgica de lesiones cervicales pre-invasivas, en nuestro caso la extirpación de la lesión, conduce a una desaparición temprana de la infección por el VPH.

Sabemos que el adenocarcinoma endocervical constituye una patología creciente especialmente entre las mujeres más jóvenes y que el cribado citológico cervical tradicional (citología de Papanicolaou) parece ser menos sensible en estos casos.<sup>7</sup> Nuestro caso sugiere que las pruebas de ADN del VPH y de tipado pueden ser particularmente beneficiosas, tanto para el diagnóstico como para el seguimiento post-operatorio de este tipo de pacientes.

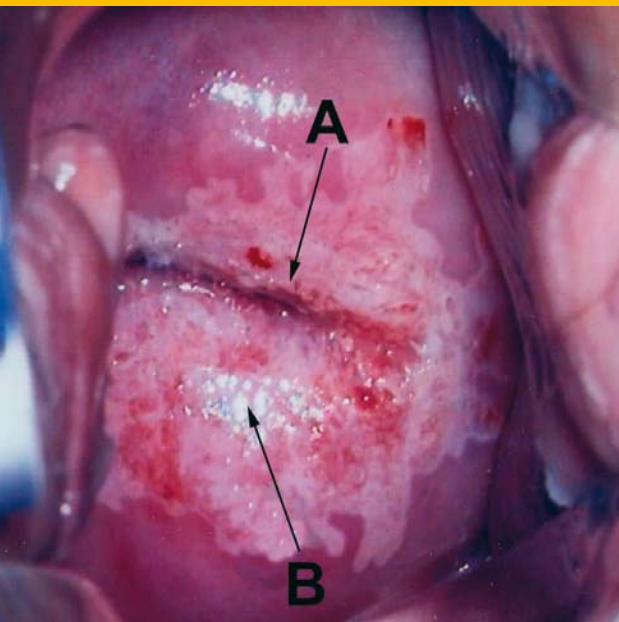


Figura 1  
Visión colposcópica de la lesión. A: Vasos atípicos  
B: Epitelio acetoblanco

## REFERENCIAS:

1. Brown LJ, Wells M. J Clin Pathol 1986; 39(1):22-28.
2. Tase T et al. Int J Gynecol Pathol 1989; 8(1):8-17.
3. Leary J et al. Pathology 1991; 23(2):85-89.
4. Strand A et al. Acta Obstet Gynecol Scand 1997;76(2):140-144.
5. Bollen LJ et al. Sex Transm Dis 1997;24(8):456-460.
6. Elfgrén K et al. Obstet Gynecol 2002;100:965-971.
7. Van Aspert-van Erp AJ et al. Cancer 2004;102(4):210-217.



## AGENDA INTERNACIONAL

### Kuwait City, Kuwait

29 Nov - 1 Dic 2005

#### 8<sup>th</sup> International Gcc Dermatology and Venerology Conference

Lugar: Crowne Plaza-Kuwa  
Contacto: Kuwait Society of Dermatologist  
Tel: +965-9718-109  
E-mail: q8dvc@yahoo.com  
Web: www.ksd-derma.org

### Phoenix, Arizona, EEUU

1 - 4 Diciembre 2005

#### Advanced Colposcopy: The Complete Lower Genital Tract

Lugar: Pointe Hilton Squaw Peak Resort  
Contacto: The American Society for Colposcopy and Cervical Pathology  
Tel: + (301) 733-5775  
E-mail: amason@asccp.org e-mail  
Web: www.asccp.org

### Bangkok, Tailandia

4 - 7 Diciembre 2005

#### Preventing Cancer in Low Resource Settings: From Research to Practice

Lugar: Montien Riverside Hotel  
Contacto: JHPiEgo's Cervical Cancer Prevention Program  
Tel: +410.537.1874  
E-mail: cervicalcancer@jhpiego.net  
Web: www.jhpiego.org

### Bruselas, Bélgica

26 - 28 Enero 2006

#### 15<sup>th</sup> International Meeting FGOG: Endocrine Treatment & Prevention of Breast and Gynecological Cancer

Lugar: KBC Building  
Contacto: Flemish Gynecology Oncologic Group - FGOG (VWOG)  
Tel: +32 478 59 83 80/ 32 16 34 46 35  
E-mail: vwog2006@yahoo.com  
Web: www.kuleuven.be/fgog/

### Noida, India

9 - 12 Febrero 2006

#### 24<sup>th</sup> Annual Convention of Indian Association for Cancer Research (IACR) and International Symposium on "Human Papillomavirus and Cervical Cancer"

Contacto: Institute of Cytology & Preventive Oncology (ICMR)  
Tel: + 91120 2575838, 2578837 (directo)  
E-mail: iacr2005@yahoo.co.in  
iacr2005@rediffmail.com  
bcdas48@hotmail.com

### Las Vegas, EEUU

13 - 17 Marzo 2006

#### American Society of Colposcopy and Cervical Pathology's 2006 Biennial Meeting

Lugar: JW Marriott Las Vegas Resort, Spa and Golf  
Contacto: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology  
Tel: + (800) 787-7227 ó (301) 733-3640  
E-mail: amason@asccp.org e-mail  
Web: www.asccp.org/biennial.shtml

### París, Francia

23 - 26 Abril 2006

#### EUROGIN 2006

Lugar: Palais des Congrès  
Contacto: Eurogin  
Tel: +33 1 44 40 01 20  
E-mail: admin@eurogin.com  
Web: www.eurogin.com

### Maratea, Italia

24 - 27 Mayo 2006

#### VII European Course of Cervical Pathology and Colposcopy

Contacto: Roberto Piccoli  
Tel: + 390 815 585 090  
E-mail: rpiccoli@unina.it

### Praga, República Checa

1 - 7 Septiembre 2006

#### The 23<sup>rd</sup> International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop

Lugar: Hilton Hotel Prague  
Contacto: International Papillomavirus Society  
Tel: + 1 319 339 7177/  
+420 221 977 273  
E-mail: info@ipvconference2006.org  
Web: www.ipvconference2006.org

### Kuala Lumpur, Malasia

5 - 10 Noviembre 2006

#### XVIII FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics

Lugar: Kuala Lumpur Convention Centre  
Contacto: FIGO Secretariat  
Tel: +60 4252 9100  
E-mail: consec@figo2006kl.com  
Web: www.figo2006kl.com/

### Pekín, China

3 - 10 Noviembre 2007

#### The 24<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference and clinical workshop

Lugar: Beijing International Convention Center  
Contacto: International Papillomavirus Society  
Tel: + 86 10 6524 9989 ext 2460  
E-mail: maggiezr@cma.org.cn  
Web: www.chinamed.com.cn/hpv2007

Publicado y distribuido con la ayuda de becas de formación continuada no restrictivas de los siguientes patrocinadores:



Diagnostics

SUSCRIPCIÓN  
GRATUITA EN  
WWW.HPVTODAY.COM

SEA EL PRIMERO  
EN RECIBIR HPV TODAY EN  
SU CORREO ELECTRÓNICO

• Información sobre patrocinio, publicidad de congresos y correspondencia:

[box@hpvtoday.com](mailto:box@hpvtoday.com)

ORO

PLATA