

CÁNCER DE CUELLO UTERINO Y VPH: ASPECTOS MOLECULARES

CERVICAL CANCER AND HPV: MOLECULAR ASPECTS

Franklin Torres Jiménez¹

RESUMEN

El cáncer cervicouterino es un problema importante de salud pública. En Latinoamérica y en los países del Caribe, su incidencia y tasas de mortalidad se encuentran entre las más altas del mundo. Colombia es considerada como una población de alto riesgo ya que la incidencia anual oscila entre 44 a 88 por 100.000 mujeres. Además de la predisposición genética previa, la infección por virus del papiloma humano es considerada un factor de riesgo para el desarrollo de esta patología. Teniendo en cuenta que una pequeña proporción de pacientes infectados no cursan con lesiones premalignas, el conocimiento de factores genéticos y ambientales facilita una mayor comprensión de los mecanismos involucrados, lo cual tendría implicaciones clínicas que facilitarían la identificación temprana de personas susceptibles.

Palabras clave: Cáncer de cuello uterino, Infecciones por papillomavirus, Genes p53, Polimorfismo genético.

ABSTRACT

The cervical cancer is a major public health problem. In Latin America and in the countries of the Caribbean, the incidence and mortality rate of this disease are the highest worldwide. Colombian population presents high risk because the annual incidence of this pathology ranges from 44 to 88 per 100.000 women. Human papillomavirus (HPV) infection is considered a risk factor to suffer cervical cancer. There are also genetic factors that predispose to the development of cancer prior infection. Taking into account that a small proportion of infected patients do not present pre malignant lesions, knowledge of genetic and environmental factors supplies a greater understanding of the mechanisms involved in cancer, which will have many clinical implications that will facilitate the early detection of susceptible people.

Keywords: Uterine cervical neoplasms, Papillomavirus infections, Genes p53, Genetic polymorphism.

Recibido: Febrero 28 de 2011

Aceptado: Junio 30 de 2011

¹ Bacteriólogo-MSc. Inmunología, Centro de Investigaciones, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Libre Seccional Barranquilla. ftorres@unilibrebaq.edu.co, franklintj654@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer cervicouterino es un problema importante de salud pública. En Latinoamérica y en los países del Caribe, la incidencia y las tasas de mortalidad se encuentran entre las más altas a nivel mundial (1). Colombia es considerada como una población de riesgo alto, como también lo es Brasil, Paraguay y Perú (2), cuyas incidencias llegan hasta 40 por 100.000 mujeres (3).

Muñoz (4) demostró que las poblaciones con incidencia alta de cáncer cervicouterino mantienen una prevalencia elevada de infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH), por ejemplo, en Colombia el 74,4% de las mujeres con cáncer de cérvix presentan infección con VPH, donde el más frecuente es el tipo 16 (5).

Diversos estudios epidemiológicos han revelado el papel central que juega la infección por el VPH en la biología e historia natural del cáncer de cérvix (6, 7). Sin embargo, se ha podido observar que un pequeño porcentaje de mujeres infectadas con VPH oncogénicos no desarrollan lesiones cervicales asociadas con cáncer, lo cual sugiere que pueden existir algunos factores del huésped que predisponen a la génesis del cáncer de cérvix asociado con infección por VPH.

Uno de los factores que más se ha estudiado a nivel mundial es el polimorfismo en el codón 72 del gen que codifica para la proteína p53, el cual consiste en una transversión de C por G en el segundo nucleótido del codón 72 presente en el Exón 4 del gen p53. Esto ocasiona un cambio en la secuencia primaria de la proteína, generando dos variantes de esta; una con el aminoácido prolina en el residuo 72 y la otra con el aminoácido arginina en la misma posición (CCC = prolina; CGC = arginina) (8). Varios

estudios han evidenciado una relación biológica entre este polimorfismo y el cáncer de cérvix, específicamente en aquellas personas que presentan el genotipo CGC/CGC en el codón 72 del gen p53, lo cual genera la variante fenotípica que contiene arginina en el residuo 72 de la proteína (9).

Características moleculares del VPH: Zur Hausen en 1976 (6) fue el primero en estudiar el papel del VPH en el cáncer de cérvix. Posteriormente, diversos estudios clínicos, epidemiológicos y moleculares lo establecieron como el principal agente etiológico del cáncer de cuello uterino.

De acuerdo con la malignidad en las lesiones que producen, los VPH se clasifican en: virus de bajo riesgo, aquellos que producen lesiones benignas (VPH tipos 6 y 11), y virus de alto riesgo, los que producen lesiones precancerosas y cancerosas (VPH tipo 16, 18, 31, 33, 35, 45 y 54) (10).

El ADN de los VPH es circular, de doble cadena, y tiene aproximadamente 8 Kb. Su genoma se puede dividir en tres zonas: La región larga de control (RLC), la región temprana (E), y la región tardía (L). La región RLC corresponde al 15% del genoma viral y contiene los promotores que inician la replicación y controlan la transcripción. Esta región se encuentra dividida en dos dominios principales: el RE2, regulado por la presencia de la proteína viral E2 y donde se localiza el origen de replicación del ADN viral, el promotor temprano; y el dominio CE (*cellular enhancer*), un fuerte potenciador de la transcripción que depende exclusivamente de factores transcripcionales celulares.

En el dominio RE2 se encuentra el promotor temprano a partir del cual se transcriben los oncogenes E6 y E7. Posee una caja TATA funcional (a la cual se unen los factores necesarios e indispensables para

iniciar la transcripción mediada por la RNA polimerasa II) y sitios de interacción de la proteína viral E2; además, de sitios de unión para el factor celular Sp1 (proteína estimulante de la transcripción). En este dominio se ha descrito el origen de replicación del ADN viral, dependiente de la presencia de las proteínas virales E1 y E2.

La región E representa el 45% del genoma y contiene 7 marcos de lectura abierta que codifican para proteínas no estructurales, cuya función es controlar la replicación del ADN e inducir la transformación maligna de la célula huésped. E1 controla la replicación episomal del ADN, a través de la codificación de un modulador (E1-M), y de un factor de replicación (E1-R). Mientras que esta zona del genoma se encuentre completa y funcional se produce una replicación normal, evitando la integración del ADN al genoma de la célula huésped.

La proteína E2 juega un papel muy importante en el ciclo de vida, ya que posee la capacidad de reprimir o activar los promotores virales. El gen E2 codifica un factor represor de transcripción (E2-TR) que inhibe la transcripción del promotor P97, el cual dirige la síntesis de E6 y E7. Aún no se conoce el producto proteico ni la función de E3.

El gen *E4* produce proteínas que intervienen en la maduración de las partículas virales. Se cree que esta proteína inicia los cambios coilocíticos en las células epiteliales. Este gen se pierde cuando se integra el ADN viral al genoma de la célula. *E5* produce una pequeña proteína de 44 aminoácidos que se une a la membrana citoplasmática. La pérdida o mutación de esta región, evita la replicación episomal del ADN y favorece su integración al cromosoma. Las regiones E6 y E7 producen dos oncoproteínas transformantes.

La región (L) corresponde al 40% del genoma y contiene dos genes que codifican para proteínas estructurales de la cápside: L1, produce una proteína de 54 Kd que se sintetiza en mayor cantidad y se encuentra muy conservada entre los diferentes tipos de VPH; y L2, que produce menor cantidad de proteína y es específica para cada tipo viral (11).

La carcinogénesis de los VPH genitales es compleja y depende en gran parte de factores de la célula huésped. El virus en la fase temprana del ciclo produce las oncoproteínas E6 y E7, las cuales interactúan con los reguladores celulares p53 y pRB respectivamente, inactivándolos. Debido a que los dos genes participan de manera importante en el control del ciclo celular, estos eventos favorecen el crecimiento descontrolado de las células como la transición maligna en el cáncer cervicouterino (12). Más tarde se producen las proteínas E1 y E2, esenciales para la replicación del genoma viral.

Cáncer de cuello uterino: Papel del VPH y polimorfismo C → G en el codón 72 del gen p53

El cáncer cervicouterino sigue teniendo importantes repercusiones en la salud de las mujeres adultas de todo el mundo, en especial las que habitan en los países en vías de desarrollo. Se ha observado que las poblaciones con incidencia alta de cáncer cervicouterino mantienen una elevada prevalencia de infección por el VPH (13, 14). Esta infección persistente, es una condición necesaria para que se desarrolle la carcinogénesis cervical, además de otras condiciones denominadas factores de riesgos o cofactores de progresión, dentro de los cuales se encuentra el polimorfismo en el codón 72 del gen *p53*.

En 1987 la revista *Molecular and Cellular Biology* publicó un artículo de Matlashewski *et al.*, en donde se identificaba un polimorfismo en la secuencia

primaria de la proteína p53, el cual consistía en un cambio de aminoácido en el residuo 72, específicamente un cambio de prolina por arginina (15). Desde entonces este polimorfismo ha sido objeto de muchos estudios tanto genéticos como bioquímicos, en aras de encontrar alguna relación con la etiología del cáncer.

Thomas *et al.* (16), realizaron estudios con las variantes del p53 mencionadas anteriormente, con el propósito de identificar diferencias biológicas y bioquímicas entre cada una de ellas. Se demostró que la variante *p53Pro* es un activador fuerte transcripcional en comparación con la variante *p53Arg*, la cuantificación de este ensayo demostró que p53Pro activa la transcripción a niveles casi dos veces mayor que la realizada por *p53Arg*. Es importante tener en cuenta que p53 funciona como factor de la transcripción en aquellos genes que presentan los elementos de respuesta *p53 (p53RE)* en las secuencias reguladoras de estos. Uno de los genes es el que codifica para la proteína p21, la cual juega un papel importante en el control del ciclo celular. Por lo tanto, se podría considerar que las mujeres homocigotas para el alelo Arg estarían expresando menos p21 que las heterocigotas u homocigotas para el alelo Pro, presentando un mayor riesgo de tumorigénesis.

Storey *et al.* (9), demostraron que la variante del p53 que contenía arginina en la posición 72 (*p53Arg*) era más susceptible a la degradación, por parte de la oncoproteína E6 del VPH 16 y 18, que la variante que contenía prolina en esta misma posición (*p53Pro*). En este mismo estudio se demostró que el genotipo Arg/Arg era más frecuente en mujeres con cáncer cervicouterino que en el grupo control, indicando que las mujeres homocigotas para el alelo Arg presentan siete veces más probabilidad de padecer cáncer de cuello uterino asocia-

do con VPH, que los heterocigotos u homocigotos para el alelo pro.

En Grecia, Agorastos *et al.* (11) hallaron asociación entre el genotipo Arg/Arg y la susceptibilidad de padecer neoplasia cervical intraepitelial e invasiva asociada con VPH. Las mujeres homocigotas para el alelo *p53Arg* tienen cuatro veces más probabilidades de presentar neoplasia intraepitelial cervical de grado bajo que aquellas homocigotas o heterocigotas para el alelo *p53Pro*. También se demostró que la homocigosidad Arg/Arg incrementa el riesgo, seis y ocho veces, de padecer neoplasia intraepitelial cervical de grado alto y cáncer de cérvix, respectivamente. De tal manera que la frecuencia del genotipo Arg/Arg demuestra una tendencia lineal significativa de acuerdo al grado de severidad de la lesión (P = 0,0007).

CONCLUSIONES

La infección por VPH es un factor de riesgo para padecer cáncer de cérvix. Diversos estudios epidemiológicos han puesto en evidencia el papel central que juega el VPH en la biología e historia natural del cáncer de cuello uterino. Sin embargo, se ha observado que un porcentaje de mujeres infectadas con VPH oncogénicos no desarrollan lesiones cervicales asociadas con cáncer, lo cual sugiere que existen factores del propio huésped (genotipo) que lo predisponen o lo protegen al desarrollo del cáncer de cérvix. Uno de los aspectos moleculares más relevantes es la transversión C → G 72 en el gen p53, la cual genera dos variantes de la proteína p53, una con arginina en la posición 72 (predispone), y la otra con prolina en la misma posición (protector). Estos hallazgos son importantes porque facilitan la identificación de pacientes genéticamente predisuestos, lo cual permitiría un abordaje profiláctico

o terapéutico temprano que evitaría el desarrollo de lesiones cancerosas en un futuro.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. IARC Globocan I, Cancer Incidence and Mortality Worldwide (IARC Cancer Base No. 3). International Agency for research on Cancer: Lyon. 1998.
2. Muñoz N, Bosch FX, De Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, V. Shah K, Snijders PJF and Meijer C.J.LM. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2003; 348:518-27.
3. Bosch FX, De Sanjose S. Human papillomavirus and cervical cancer-burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003; 31:3-13.
4. Muñoz N. Human Papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. *Journal of Clinical Virology.* 2000; 19:1-5.
5. Munoz N, Bosch FX, De Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, V. Shah K, Snijders PJF and Meijer C.J.LM. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2003;348:518-27.
6. Zur Hausen H. Condylomata acuminata and human genital cancer. *Cancer.* 1976; 36:794.
7. Zur Hausen H. Virus in human cancers. *Science.* 1991;254: 1167-72.
8. Matlashewski GJ, et al. Primary structure polymorphism at amino acid residue 72 of human p53. *Mol. Cell Biol.* 1987; 7:961-3.
9. Storey A, Thomas M, Kallita A, Harwood C, Gardiol D, Mantovani F, Breuer J, Leigh IM, Matlashewski G and Banks L. Role of a p53 polymorphism in the development of human papillomavirus associated cancer. *Nature.* 1998;393:229-34.
10. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244-65.
11. Álvarez-Salas LM y Lopez-Bayghen E. Regulación genética de los papilomavirus humanos genitales. *Salud Pública Mex.* 1995;37:240-7.
12. Toledo-Cuevas EM y García-Carranca A. La proteína p53 y los oncogenes de papilomavirus humanos en la carcinogénesis del cuello uterino. *Rev. Inv. Clin.* 1996;48;59-68.
13. Hussain SP, Harris CC. Molecular epidemiology of human cancer: contribution of mutation spectra studies of tumor suppressor genes. *Cancer Res.*1998;58:4023-37.
14. Sankaranarayanan R, Bucukh AM y Rajkumar R. Programas eficaces de cribado del cáncer cervicouterino en los países en desarrollo de ingresos bajos y medios. *Boletín de la Organización Mundial de la Salud, recopilación de artículos N°6, 2002.*
15. Matlashewski GJ, Tuck S, Pim D, Lamb P, Schneider J, Crawford L. Primary structure polymorphism at amino acid residue 72 of human p53. *Mol. Cell Biol.* 1987;7:961-3.
16. Thomas M, Kalita A, Labrecque S, Pirn D, Banks L, Matlashewski G. Polymorphic variants of wild-type p53 differ biochemically and biologically. *Mol. Cell. Biol.* 1999,19:1092-100.