

Variantes del Papilomavirus Humano 16 y su asociación con el HLA en cáncer cervical

HLA-I y cáncer cervical

Variants of Human Papillomavirus 16 and its association with HLA in cervical cancer

Jehidys Montiel Ramos¹, Astrid Milena Bedoya^{1,2}, Víctor Flórez García¹, Gloria I Sánchez Vásquez¹

RESUMEN

El cáncer cervical es el segundo cáncer más común en mujeres en el mundo y es el principal cáncer en mujeres en países en desarrollo. La infección persistente por los genotipos oncogénicos del Virus del Papiloma Humano (VPH) es la causa necesaria para el desarrollo del cáncer cervical, siendo el VPH-16 el genotipo responsable del 50-60% de los casos. Las variantes No Europeas del VPH-16 han sido asociadas con infección persistente, lesiones de alto grado y cáncer. Los polimorfismos del Antígeno Leucocitario Humano (HLA) están también asociados con la susceptibilidad al cáncer cervical y se ha postulado una relación entre variantes del VPH y ciertos alelos del HLA. La presente revisión hace referencia a la relación entre los polimorfismos de HLA y el desarrollo de cáncer cervical y la evidencia que documenta la interrelación de este factor con la variabilidad del VPH-16. *Salud UIS 2010; 42: 272-280*

Palabras clave: Neoplasias del cuello uterino, antígeno de superficie de histocompatibilidad humano, virus del papiloma humano

ABSTRACT

Cervical cancer is the second most common cancer in women worldwide and the most frequent cancer in women of the majority of developing countries. Persistent infection with Human Papillomavirus (HPV) oncogenic types of HPV is necessary to develop cervical, cancer, with HPV-16 responsible for 50-60% of cases. Non-European variants of HPV-16 have been associated with persistent infection and high degree cervical cancer. Human Leucocyte Antigen (HLA) polymorphisms are also associated with susceptibility to cervical cancer. It has been suggested relationship between HPV-16 variability and some HLA Alleles., This revision refers to the relation between HLA polymorphisms and cervical cancer development, and present evidence that may explain its relation with HPV-16 variability. *Salud UIS 2010; 42: 272-280*

Keywords: Uterine cervical neoplasm, human leukocyte antigens, human papillomavirus

1. Grupo Infección y Cáncer. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

2. Escuela de Microbiología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Correspondencia: Gloria I. Sánchez Vásquez, Bacterióloga y Laboratorista Clínico, MSc. PhD. Grupo Infección y Cáncer, Profesora Asociada, Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia, Email: sanchezg@une.net.co.

Recibido: 2 de julio de 2010 - **Aceptado:** 15 de noviembre de 2010

INTRODUCCIÓN

El VPH está asociado con la etiología de varios tipos de cánceres incluyendo el de cuello uterino, pene, vulva, vagina y cabeza y cuello^{1,2}. El cáncer cervical es el segundo cáncer en frecuencia a nivel mundial pero es el primero en mujeres en países en desarrollo³. Si bien el VPH es el agente necesario para el desarrollo del cáncer cervical⁴ existen otros cofactores que juegan un papel importante en el desarrollo de este cáncer⁵. Entre ellos están los cofactores tanto virales como del hospedero. La presente revisión se centra en las variantes del VPH, principalmente del VPH-16 por ser el genotipo aislado con mayor frecuencia en los casos de cáncer cervical^{4,6} y en relación con los cofactores del hospedero, se enfoca en la restricción genética de la respuesta inmune mediada por el HLA. Los polimorfismos de HLA pueden afectar la respuesta inmune y por lo tanto favorecer o proteger del desarrollo de lesiones neoplásicas^{7,8}. Esto resulta importante para definir marcadores pronóstico durante la progresión a cáncer cervical y para dilucidar los aspectos genéticos que puedan llegar a predecir el riesgo de desarrollar dicha patología.

Las variantes moleculares de VPH 16 fueron descritas a inicios de la década del 90 y se ha observado que existe un riesgo asociado con ciertas variantes de VPH 16 con cáncer cervical. Sin embargo aún no se logrado dilucidar los mecanismos moleculares que subyacen en mayor riesgo de cáncer con algunas de estas variantes. Se ha observado que algunas variaciones en la secuencias de los genes E6 y E7 de VPH 16 se traducen en cambios de epítopes antigénicos reconocidos por linfocitos T CD8. El objetivo de esta revisión es realizar una revisión crítica de la evidencia sobre el riesgo asociado a cáncer cervical con alelos específicos de HLA y variantes moleculares del VPH-16. Para ello, se realizó una búsqueda exhaustiva en Pubmed en la cual se definieron las palabras clave de búsqueda y la selección de fuentes de datos. Para encontrar la información relevante se consultó la base de datos de medline, plataforma Pubmed (Mesh) con las palabras “HLA and cervical cancer”, “HLA Antigens and cervical cancer”, “Histocompatibility Antigens Class I and cervical cancer”, “Human papillomavirus 16 variants and HLA”, “HLA and cervical cancer and HPV 16 variants entre 1991 y 2010”. La fecha se escogió por que las variantes de VPH 16 fueron descritas en 1991. Se encontraron 89 artículos sobre HLA y cáncer cervical y 8 artículos cuando la búsqueda incluyó la combinación HLA, cáncer cervical y variantes de VPH 16. En la revisión se incluyeron aquellos relacionados con variantes de VPH

16 y HLA-I y II y estudios en los que se explicaran diseño de casos y controles y/o en donde se explicara la estrategia de muestreo claramente.

Generalidades cáncer de cuello uterino

El cáncer cervical es el segundo cáncer más frecuente en mujeres en el mundo con 529,000 nuevos casos y 274,000 muertes cada año, de los cuales el 88% ocurre en países en vía de desarrollo. Los países de América Latina están incluidos dentro de los países con las tasas de incidencia más altas⁹. Además, se estima que para el año 2030, si no se implementan medidas de prevención, más de un millón de nuevos casos serán diagnosticados anualmente¹⁰.

La infección con 13 genotipos de alto riesgo del VPH es la causa necesaria para el desarrollo del cáncer cervical. Esta infección produce una serie de cambios citológicos conocidos como Lesiones Intraepiteliales Escamosas (LIE) que en términos histológicos también se conocen como Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC). Las lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LIE-BG) o con diagnóstico histológico de NIC1 usualmente desaparecen en casi el 90% de los casos en uno a dos años¹¹. De otro lado, las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (LIE-AG) o NIC2 y NIC3 son la consecuencia de infección persistente y tienen el mayor potencial de evolucionar a carcinoma *in situ* e invasivo^{12, 13}. Se ha estimado que el tiempo que transcurre entre la infección con VPH y el desarrollo de NIC3 va de 7 a 15 años de que estas infecciones se adquieren entre los 15 y 20 años, mientras que las lesiones de alto grado se observan con mayor frecuencia en mujeres mayores de 30 años^{10, 12}.

Asociación entre VPH y cáncer cervical

Uno de los más importantes descubrimientos en la investigación de la etiología del cáncer cervical, soportado por estudios moleculares, clínicos y epidemiológicos, ha sido la demostración que este cáncer es causado por la infección persistente con genotipos de alto riesgo del VPH^{12,14}. Muñoz y colaboradores, encontraron una relación de riesgo entre la presencia del VPH y el desarrollo de cáncer cervical, con una razón de disparidad de 158,2 en África (Morocco y Mali), Asia (Tailandia y Filipinas), Brasil, Paraguay y Perú. Para Colombia y España la razón de disparidad fue de 63,4 y 19,1 respectivamente¹⁵. Estos hallazgos y las observaciones del ADN del VPH en todos los tumores analizados en este estudio permiten concluir que el VPH es el factor necesario para el desarrollo de cáncer cervical.

El VPH posee los oncogenes E6 y E7 cuyos productos proteicos favorecen la inactivación de las proteínas celulares supresoras de tumores p53 y la proteína del Retinoblastoma (pRb) respectivamente. La inactivación de pRb induce la liberación del factor de transcripción E2F, lo que a su vez conlleva a la proliferación celular. En células normales la proliferación inesperada inicia una serie de eventos celulares para contrarrestar este crecimiento mediado por p53, pero en células infectadas con VPH, esta probabilidad es abolida por la acción de E6. De esta manera VPH ocasiona desregulación del arresto del ciclo celular de los queratinocitos y transformación de los mismos. Además, se ha planteado que una expresión continua de E6 y E7 es necesaria para el mantenimiento del fenotipo maligno¹⁹.

Generalidades del VPH

El VPH tiene la capacidad de infectar todo tipo de epitelio, causando diferentes manifestaciones clínicas que van desde lesiones benignas como las verrugas hasta malignas asociadas con el desarrollo de cáncer cervical y otros tipos de cánceres²⁰. Los VPH son un grupo de virus con un genoma de ADN circular de doble cadena, con un tamaño de 8kb que contiene tres regiones. La primera de ellas es una región reguladora o región larga de control (LCR, del inglés Long Control Región) que contiene secuencias de nucleótidos blanco de la acción de proteínas que controlan la transcripción y replicación del virus. Otra región contiene los genes tempranos (E1, E2, E4, E6, E7) (E, del inglés Early) involucrados principalmente en la replicación, transcripción, y oncogénesis viral. Por último, se encuentra una región que codifica para las proteínas estructurales de la cápside (L1 y L2) (L, del inglés Late) útiles en el proceso de empaquetamiento del ADN viral^{21,22}.

De los más de 100 genotipos de VPH identificados hasta la fecha, los cuales varían en un 10% en su secuencia de nucleótidos, alrededor de 50 infectan el epitelio genital, dentro de los cuales 13 son los causantes del cáncer cervical^{15,23}. Clínicamente los VPH se subdividen como genotipos de bajo y de alto riesgo. Los primeros se encuentran principalmente en verrugas genitales y LIE-BG; los últimos están frecuentemente asociados con cáncer cervical aunque también son los agentes etiológicos de cáncer de vulva, pene, cabeza y cuello, vagina y ano. Recientemente Schiffman y colaboradores definieron 12 genotipos como de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, y 59) y los genotipos 53 y 66 fueron considerados como “posibles” genotipos de alto riesgo debido a que solo los encontraron en

pocas ocasiones en pacientes con cáncer cervical, siguiendo ambos un mismo patrón de comportamiento epidemiológico probablemente como de alto riesgo²⁵. Dentro de los genotipos clasificados de alto riesgo, VPH-16 y 18 son los más comúnmente aislados, estos se encuentran asociados entre un 50% y un 15-20% con casos de cáncer cervical respectivamente²⁴.

Cofactores relacionados con el desarrollo de cáncer cervical

A pesar de que la infección con VPH es muy común, solo una pequeña proporción de mujeres infectadas desarrollan LIE-AG y cáncer; esto indica que existen cofactores estrechamente relacionados con el desarrollo del cáncer cervical^{5,26}.

Se ha establecido una clasificación de los cofactores relacionados con el desarrollo de la enfermedad: cofactores exógenos o ambientales (uso de contraceptivos hormonales, cigarrillo, paridad), cofactores virales (infección por tipos específicos de VPH, coinfección con otros tipos de VPH, variantes del VPH y carga viral) y cofactores relacionados con el hospedero (factores genéticos, hormonales y aquellos relacionados con el sistema inmune²⁰).

Cofactores como el uso de anticonceptivos orales, hábito de fumar y paridad son importantes en el desarrollo del cáncer cervical⁵. Se ha documentado que las mujeres que fuman tienen un aumento significativo del riesgo de desarrollar carcinoma escamocelular comparado con aquellas que nunca han fumado (RR 1,60 CI 95%: 1,48-1,73)²⁷. En un estudio de Casos y controles, realizado en el Reino Unido en mujeres entre los 20 y 44 años de edad, también se reportó un riesgo incrementado de desarrollar cáncer entre aquellas mujeres que han consumido cigarrillo por 20 años o más. En este mismo estudio se reportaron otros factores de riesgo como el uso prolongado de anticonceptivos orales y la paridad²⁸.

Las variantes moleculares del VPH y sus implicaciones en el cáncer cervical

La familia Papillomaviridae es altamente variable y está compuesta aproximadamente de 200 genotipos los cuales infectan un pequeño número de mamíferos. De acuerdo al Comité de Nomenclatura de Papillomavirus, un nuevo genotipo viral es reconocido cuando la secuencia completa del gen L1 tiene una divergencia mínima del 10% con respecto a todos los genotipos descritos. Por otro lado, las variantes moleculares de VPH son definidas como aquellos aislados del mismo genotipo que exhiben una divergencia mínima del 10%

menos de un 2% de variación dentro del gen L1^{23,29}. Estas variantes han sido descritas para la mayoría de los genotipos comunes de VPH y cada genotipo puede presentar entre 20 a 60 variantes³⁰. Las variantes de VPH-16 se agrupan en 5 ramas filogenéticas, las cuales han sido clasificadas con base en su distribución entre los grupos étnicos en Europeas (E), comunes en poblaciones Caucásicas, Asiáticas (As), Asiático–Americanas (AA), en poblaciones Amerindias, Africana-1 (Af1) y Africana-2 (Af2) en poblaciones Africanas³¹. En los estudios epidemiológicos se ha usado arbitrariamente la denominación No Europeas para las variantes As, AA y Af dada la baja frecuencia de variantes AA y Af en poblaciones caucásicas.

Varios estudios han observado un riesgo elevado de cáncer cervical asociado con variantes no Europeas (Af1, Af2, AA, As) de VPH-16. La infección con variantes no Europeas aumenta de 2 a 9 veces el riesgo para el desarrollo de cáncer cervical y las lesiones precursoras de alto grado^{32,34}.

Estudios realizados en Brasil³³ y Estados Unidos³⁵, se encontró que las variantes no Europeas están asociadas con la infección persistente y que estas variantes son más frecuentes en LIE-AG^{35,36}. Por otro lado, Berumen y col en el 2001 encontraron que las variantes AA confieren un riesgo más elevado para el desarrollo de cáncer cervical en comparación con las variantes Europeas, y que aproximadamente la cuarta parte de los casos de cáncer cervical en México se atribuyen a estas variantes³². De igual manera Xi *et al.* en el 2007, demostraron que mujeres infectadas con las variantes Af 2 y AA tienen 2,7 (IC 95% 1,0-7,0) y 3,1 (IC 95%, 1,6-6,0) veces más riesgo de NIC 3 en comparación con las mujeres infectadas con variantes Europeas³⁷.

Entre la población Caucásica algunas variantes Europeas se encuentran más asociadas con el desarrollo del cáncer cervical. En particular, la variante E6 T350G (L83V) está asociada con mayor riesgo de infección persistente y el desarrollo de lesiones de alto grado. Este incremento en el riesgo mostró ser dependiente de diferencias inmuno- genéticas en la población^{7,38}.

Desde el punto de vista biológico también se ha tratado de demostrar como las variantes de VPH-16 pueden conferir un mayor riesgo a desarrollar lesiones de alto grado. Se ha demostrado que mujeres infectadas con variantes no europeas tienen 4.5 veces más riesgo de desarrollar lesiones de alto grado comparadas con aquellas infectadas con variantes E y que en las variantes AA el número de copias del genoma por célula es mayor

que en las E, sugiriendo que las variantes AA se replican mejor que las E^{35,39}. Una posible explicación biológica para la asociación de las variantes de VPH y el cáncer pudiera ser que las secuencias de ADN de algunas variantes se activan más eficientemente por la unión de ciertas proteínas, que algunas variantes desregulan de forma más eficiente el control del ciclo celular, o que algunas pueden conferir al virus la capacidad de evadir la respuesta inmune del huésped al generar epítopes que no son reconocidos por ciertos alelos de HLA. En estudios *in vitro*, la actividad de un promotor localizado en la región larga de control del genoma de HPV 18 es mayor en las variantes No Europeas comparado con la actividad del mismo promotor en las variantes Europeas¹⁶. Se ha demostrado que las variantes de la proteína E6 de VPH 16 degradan más eficientemente la proteína p53¹⁷ sin embargo, estudios genéticos y epidemiológicos no han probado o desaprobado esas observaciones¹⁸. Hay varias evidencias que soportan la hipótesis de que la variabilidad de la proteína E6 de VPH-16 juega un papel importante en la capacidad del virus para evadir la respuesta inmune. Primero, la proteína E6 está altamente expresada en células de cáncer cervical y las células T CD8⁺ que reconocen epítopes de esta proteína se han aislado de mujeres infectadas con el virus, de mujeres que tienen aclaramiento viral o que han presentado regresión espontánea de lesiones relacionadas con VPH genitales⁴⁰. Segundo, varios de los epítopes de esta proteína reconocidos por las células T son altamente variables y más importante, las posiciones variables de los aminoácidos R10G, Q14H y L83V que mapean en tres epítopes de células T diferentes de la proteína E6 están bajo presión selectiva²¹. Tercero, hay varios estudios que sugieren que la asociación de las variantes de VPH-16 y HLA I confiere riesgo para el cáncer cervical^{38,41}.

HLA y su asociación con las variantes de VPH

Como se mencionó anteriormente, la infección por el VPH es el principal factor para el desarrollo de cáncer cervical. A pesar de la presencia de la infección asintomática de VPH entre el 5-50% de las mujeres en edad reproductiva, solo una pequeña fracción desarrolla cáncer cervical. La infección por VPH no es la causa suficiente para el desarrollo del cáncer, esto sugiere que existen otros cofactores que pueden mediar el riesgo de la infección persistente o progresión a cáncer. Se postula que el HLA puede actuar como uno de estos cofactores pues media la presentación de antígenos de VPH al sistema inmune y de esta forma diferentes alelos de HLA pueden proteger o predisponer al desarrollo de neoplasia cervical asociada a VPH⁸.

El HLA hace parte de un sistema de genes ubicados en el brazo corto del cromosoma 6 denominado Complejo Mayor de Histocompatibilidad que está conformado por tres regiones. La región clase I contiene los genes que codifican para los loci genéticos HLA A, B y C, la región clase II contiene los genes HLA DP, DQ y DR y la región clase III contiene los genes del sistema del complemento y de la familia del Factor de necrosis tumoral. Las moléculas de HLA-I y HLA-II, participan en la presentación de péptidos tanto intracelulares como extracelulares, respectivamente. Las moléculas HLA-I se expresan en la superficie celular de todas las células nucleadas humanas y presentan péptidos a los linfocitos T CD8⁺, mientras que las moléculas HLA-II se encuentran expresadas constitutivamente en las células presentadoras de antígenos y su función primordial es la presentación de péptidos a las células T CD4⁺⁴²⁻⁴⁴. Linfocitos T CD8⁺ son fundamentales para la eliminación de células tumorales e infectadas con virus.

Una efectiva respuesta inmune requiere una adecuada presentación tanto por moléculas clase I como de clase II para activar a las células T efectoras y ayudadoras a responder a los antígenos del VPH⁴⁵.

El HLA se caracteriza por ser altamente polimórfico y poligénico⁴², característica importante en este sistema puesto que al disponer de varios genes y a su vez, de diferentes alelos en el mismo gen, brinda la ventaja a un individuo de presentar diferentes péptidos, asegurando de alguna forma que al menos un péptido derivado de cualquier patógeno, sea presentado de manera eficiente por una molécula de HLA, permitiendo una activación eficiente de la respuesta inmune.

Se ha observado que ciertos polimorfismos de HLA pueden estar asociados con mayor riesgo o protección de cáncer o neoplasia del cuello uterino. Un estudio de casos y controles realizado en Montreal muestra que el alelo B7 y haplotipos que lo contienen (B7-DQB1*0602, B7-DRB1*1501-DQB1*0602) confieren protección para el desarrollo de NIC3. Este mismo estudio muestra que esta protección se mantiene aún cuando el análisis se restringe solo para muestras positivas de VPH y cuando se incluyen solo los genotipos oncogénicos. Cuando el análisis se restringe solo entre los controles con o sin infección, los haplotipos que inicialmente confieren protección para NIC3, se asocian con riesgo para la infección por VPH-16/18. Una posible explicación a estos resultados puede ser que estos haplotipos estén en desequilibrio de unión con alelos que no fueron evaluados en el estudio⁴⁶. Contrario al

efecto protector del alelo HLA-B7 encontrado por Ades y colaboradores, un estudio de casos y controles llevado a cabo en Estados Unidos observó riesgo para el desarrollo de lesiones de alto grado y cáncer cervical con este mismo alelo⁴⁷.

En un estudio de casos y controles realizado en Brasil, Maciag y colaboradores en el 2000 observaron mayor riesgo para el desarrollo de cáncer cervical o lesiones preneoplásicas en poblaciones con el haplotipo DRB1*1501-DQB1*0602 (OR, 2,04; IC 95% 1,15-3-61)⁴⁸, mientras que otros estudios han mostrado efecto protector para este mismo haplotipo⁴⁷. Resultados previos en nuestro laboratorio sugieren que portar el alelo HLA-B*44 confiere riesgo para el desarrollo de NIC3 y cáncer cervical (OR 2,5; IC95% 1,2-5,4, *p* 0,02) en la población de Antioquia (Colombia). Resultados similares con este alelo fueron reportados por Madeleine y colaboradores en el 2008 en un estudio realizado en Seattle (OR 1,9; IC 95% 1,4-2,7)⁴⁹ sin embargo, también hay un reporte en donde no encontraron asociación con este alelo⁵⁰.

Posibles explicaciones para estos resultados contradictorios pueden estar relacionados con el diseño de los estudios, la diversidad étnica de la población y el tamaño de la muestra⁴⁶. Otra de las posibles explicaciones a las diferencias en cuanto a riesgo o protección para el desarrollo de cáncer o de neoplasia de alto grado puede ser debidas a que los alelos o haplotipos con resultados contradictorios estén en desequilibrio de unión con otros alelos que no se hayan estudiado o también que la frecuencia de algunas variantes de VPH sea la responsable de las diferencias observadas^{46,47}. Vale la pena resaltar que en el estudio realizado por Ades y colaboradores en el 2008 los resultados son más concluyentes puesto que inicialmente se hace un análisis crudo de los datos y lo luego se ajusta inicialmente por edad y etnicidad y finalmente por el estatus de infección por VPH.

En cuanto a la relación del HLA y variantes de VPH-16 con cáncer cervical, Zehbe y colaboradores en el 2003, mostraron que mujeres infectadas con la variante E6 83V que presentaban los alelos HLA B*44, B*51 y B*57 tienen cuatro a cinco veces mayor riesgo para cáncer cervical y que las que portan el alelo HLA-B*15 se observa un efecto protector. En este mismo estudio se determinó mediante un algoritmo predictivo de epítipo que el cambio de Leucina por Valina en la posición 83 de la proteína E6 puede afectar la afinidad de unión de este epítipo al HLA-B*44³⁸. Sin embargo, el tamaño de muestra

en este estudio no fue el más adecuado puesto que sólo se incluyeron 27 mujeres con cáncer cervical. Es necesario llevar a cabo estudios con tamaño de

muestra adecuado y población con una mezcla étnica en donde se encuentren representación de todas las variantes moleculares de VPH. Las posiciones de las

Tabla 1. Posiciones variantes en la secuencia de nucleótidos y aminoácidos correspondiente a epítopes de HLA-I de la proteína E6 de VPH 16

	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4	4	5	5
Posición Nucleótido	0	3	3	4	4	7	7	8	8	9	2	5	8	8	3	5	0	7	2	3
	9	1	2	3	5	6	8	3	7	3	1	6	6	9	5	0	3	1	8	2
Posición a.a.	10		14		25		27		60			78		83						
Cambio epitope	R/L		Q/H		D/H		I/R		Y/F			H/Y		V/L						
Alelo HLA-I ^a			B07		B48		B48					B18		B44						
REF Eu ^b	T	A	G	C	G	G	T	A	T	C	C	T	A	C	T	A	A	C	A	
Eu ^c G350	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	G	-	-	-	-
Eu G131	-	G	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Eu G131/G350	-	G	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	G	-	-	-	-
Eu-As	-	-	-	-	-	-	G	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Eu A176	-	-	-	-	-	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Eu G183	-	-	-	-	-	-	-	G	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Eu G187	-	-	-	-	-	-	-	-	G	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Eu T221	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	T	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Eu T/G256	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	T/G	-	-	-	-	-	-	-	-
AA ^d	-	-	-	-	T	-	-	-	-	-	-	-	A	G	T	G	-	-	-	G
NA ^e	-	-	-	-	T	-	-	-	-	-	-	-	A	G	T	G	-	-	-	-
NA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	A	G	T	-	-	-	-	-
Af1 ^f	-	-	C	G	T	-	-	-	-	-	-	-	A	G	T	-	-	-	-	-
Af1 ^h G471	-	-	C	G	T	-	-	-	-	-	-	-	A	G	T	-	-	G	-	-
Af2	C	-	T	G	T	-	-	-	-	-	-	-	A	G	T	-	G	-	-	-

^aHLA-I: Alelos de HLA clase I asociados a algunas variantes de la proteína E6 del VPH 16; ^bREFEu: Secuencia prototipo o referencia de E6 de VPH 16; ^cEu: Variante Europea; ^dAA: Variante Asiático-Americana; ^eNA variante norteamericana; ^fAf1: Variante Africana 1; ^gAf2: Variante Africana 2; ^hVariantes filogenéticas con cambios adicionales en otros nucleótidos se les agrega el cambio específico. Ej: EuG350 es similar a la variante Eu pero con una G sustituyendo la T de la posición 350.

variantes en la secuencia de nucleótidos y epítopes de HLA-I de E6 de VPH 16 son mostradas (**Tabla 1**). La asociación entre los polimorfismos de HLA y las variantes de VPH-16 para el desarrollo de cáncer cervical invasivo ha sido también demostrada por de Araujo Souza y colaboradores en el 2008. En este estudio hecho en Brasil, se muestra que la presencia del alelo HLA II DRB1*15 y del haplotipo DRB1*15-DQB1*0602 en mujeres infectadas con variantes Europeas tienen alto riesgo de desarrollar cáncer (OR 2,99; IC 95% 1,13-7,86 y OR 3,08, IC 95%, 1,17-8,14 respectivamente)⁴¹.

Lo anterior sugiere que las mujeres infectadas con ciertas variantes E y que tengan alelos mencionados anteriormente o una combinación de ellos, pueden tener

poca capacidad de reconocer los epítopes del virus y por lo tanto, no ser capaces de aclarar la infección conllevando a una infección persistente.

CONCLUSIONES

La infección con Virus del Papiloma Humano es la causa necesaria de cáncer de cérvix, sin embargo solo una pequeña proporción de la gran cantidad de mujeres que se infectan con el virus desarrollan el cáncer. Se han postulado una serie de factores que modulan el riesgo de cáncer en mujeres VPH positivas. La interacción entre los factores virales y del hospedero en el desarrollo de cáncer cervical parece ser importante para explicar el riesgo asociado a variantes de VPH

16. En este sentido los polimorfismos de HLA pueden afectar la respuesta inmune frente al virus y de esta forma tener un papel importante en la susceptibilidad a las lesiones producidas por el VPH. Sin embargo, debido a la correlación entre etnicidad y variantes de VPH-16 esta asociación puede variar dependiendo de la población estudiada.

Si existen ciertos alelos de HLA que en conjunto con variantes específicas de VPH-16, pueden predisponer al desarrollo del cáncer cervical, estas características moleculares serían útiles para definir marcadores pronóstico para el desarrollo del cáncer o para el diseño de vacunas terapéuticas efectivas capaces de mediar la respuesta inmune contra la infección por VPH.

Estudios posteriores en los que se quiera establecer relación entre alelos y/o haplotipos de HLA con el riesgo de desarrollar cáncer cervical en relación con las variantes de VPH-16, deben tener en cuenta la distribución y frecuencia de las variantes en las poblaciones. Es también importante mencionar que en estudios llevados a cabo en poblaciones con alta diversidad étnica, además, el análisis debe ser ajustado de acuerdo a los factores de riesgo para el desarrollo del cáncer y en lo posible ser restringido para cada uno de los grupos étnicos presentes.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue soportado por el Comité Carrera Terry Fox CPT 0615 y Colciencias código del proyecto 1115-343-19317.

CONFLICTO DE INTERESES

Este trabajo no presenta ningún tipo de conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Hoory T, Monie A, Gravitt P, and Wu TC. Molecular epidemiology of human papillomavirus. *J Formos Med Assoc* 2008; 107: 198-217.
2. Grulich AE, Jin F, Conway EL, Stein AN, and Hocking J. Cancers attributable to human papillomavirus infection. *Sex Health* 2010; 7: 244-252.
3. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, and Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
4. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189: 12-19.
5. Castellsague X and Munoz N. Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis--role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003: 20-28.
6. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Munoz N, Snijders PJ, Vaccarella S, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* 2005; 366: 991-998.
7. Zehbe I, Wilander E, Delius H, and Tommasino M. Human papillomavirus 16 E6 variants are more prevalent in invasive cervical carcinoma than the prototype. *Cancer Res* 1998; 58: 829-833.
8. Schiffman M and Kjaer SK. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003: 14-19.
9. Ferlay J SH, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. *Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2010; Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>.
10. Sankaranarayanan R, Thara S, Esmey PO, and Basu P. Cervical cancer: screening and therapeutic perspectives. *Med Princ Pract* 2008; 17: 351-364.
11. Wang SS, Zuna RE, Wentzensen N, Dunn ST, Sherman ME, Gold MA, et al. Human papillomavirus cofactors by disease progression and human papillomavirus types in the study to understand cervical cancer early endpoints and determinants. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 113-120.
12. Au WW, Abdou-Salama S, Sierra-Torres CH, and Al-Hendy A. Environmental risk factors for prevention and molecular intervention of cervical cancer. *Int J Hyg Environ Health* 2007; 210: 671-678.
13. Sigurdsson K, Taddeo FJ, Benediktsdottir KR, Olafsdottir K, Sigvaldason H, Oddsson K, et al. HPV genotypes in CIN 2-3 lesions and cervical cancer: a population-based study. *Int J Cancer* 2007; 121: 2682-2687.
14. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, and Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244-265.
15. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R,

- Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518-527.
16. Sichero L, Franco EL, Villa LL. Different P105 promoter activities among natural variants of human papillomavirus type 18. *J Infect Dis* 2005; 191: 739-742
 17. Storey A, thomas M, Kalita A, Harwood C, Gardiol D, Mantovani F, breuer J, Leigh I, Matlasherwsky G, Banks L (1998). Role of a p53 Polymorphism in the development of human papillomavirus-associated cancer. *Nature* 1998; 393:229-234
 18. Makni H, Franco EL, Kaiano J, Villa LL, Labrecque S, Dudley R, et al. P53 polymorphism in codon 72 and risk of human papillomavirus-induced cervical cancer: effect of inter-laboratory variation. *Int J Cancer* 2000; 87: 528-533
 19. Ghittoni R, Accardi R, Hasan U, Gheit T, Sylla B, and Tommasino M. The biological properties of E6 and E7 oncoproteins from human papillomaviruses. *Virus Genes* 2010; 40: 1-13.
 20. Munoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, and Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3: S3/1-10.
 21. Chen Z, Terai M, Fu L, Herrero R, DeSalle R, and Burk RD. Diversifying selection in human papillomavirus type 16 lineages based on complete genome analyses. *J Virol* 2005; 79: 7014-7023.
 22. Horvath CA, Boulet GA, Renoux VM, Delvenne PO, and Bogers JP. Mechanisms of cell entry by human papillomaviruses: an overview. *Virol J* 2010; 7: 11.
 23. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, and zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324: 17-27.
 24. Sichero L, Ferreira S, Trottier H, Duarte-Franco E, Ferenczy A, Franco EL, et al. High grade cervical lesions are caused preferentially by non-European variants of HPVs 16 and 18. *Int J Cancer* 2007; 120: 1763-1768.
 25. Schiffman M, Clifford G, and Buonaguro FM. Classification of weakly carcinogenic human papillomavirus types: addressing the limits of epidemiology at the borderline. *Infect Agent Cancer* 2009; 4: 8.
 26. Ault KA. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections in the female genital tract. *Inf Dis in Obstet and Gyn* 2006; 2006: 1-5.
 27. Appleby P, Beral V, Berrington de Gonzalez A, Colin D, Franceschi S, Goodill A, et al. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2006; 118: 1481-1495.
 28. Green J, Berrington de Gonzalez A, Sweetland S, Beral V, Chilvers C, Crossley B, et al. Risk factors for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix in women aged 20-44 years: the UK National Case-Control Study of Cervical Cancer. *Br J Cancer* 2003; 89: 2078-2086.
 29. Lee K, Magalhaes I, Clavel C, Briolat J, Birembaut P, Tommasino M, et al. Human papillomavirus 16 E6, L1, L2 and E2 gene variants in cervical lesion progression. *Virus Res* 2008; 131: 106-110.
 30. Bernard HU. The clinical importance of the nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomaviruses. *J Clin Virol* 2005; 32 Suppl 1: S1-6.
 31. Yamada T, Wheeler CM, Halpern AL, Stewart AC, Hildesheim A, and Jenison SA. Human papillomavirus type 16 variant lineages in United States populations characterized by nucleotide sequence analysis of the E6, L2, and L1 coding segments. *J Virol* 1995; 69: 7743-7753.
 32. Berumen J, Ordonez RM, Lazcano E, Salmeron J, Galvan SC, Estrada RA, et al. Asian-American variants of human papillomavirus 16 and risk for cervical cancer: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1325-1330.
 33. Villa LL, Sichero L, Rahal P, Caballero O, Ferenczy A, Rohan T, et al. Molecular variants of human papillomavirus types 16 and 18 preferentially associated with cervical neoplasia. *J Gen Virol* 2000; 81: 2959-2968.
 34. Xi LF, Carter JJ, Galloway DA, Kuypers J, Hughes JP, Lee SK, et al. Acquisition and natural history of human papillomavirus type 16 variant infection among a cohort of female university students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 343-351.
 35. Xi LF, Koutsky LA, Galloway DA, Kuypers J, Hughes JP, Wheeler CM, et al. Genomic variation of human papillomavirus type 16 and risk for high grade cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 796-802.
 36. Tabora N, Melchers WJ, van Doorn LJ, Quint W, and Ferrera A. Molecular Variants of HPV Type 16 E6 Among Honduran Women. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 323-328.
 37. Xi LF, Koutsky LA, Hildesheim A, Galloway DA, Wheeler CM, Winer RL, et al. Risk for high-grade cervical intraepithelial neoplasia associated with variants of human papillomavirus types 16 and 18. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 4-10.

38. Zehbe I, Mytilineos J, Wikstrom I, Henriksen R, Edler L, and Tommasino M. Association between human papillomavirus 16 E6 variants and human leukocyte antigen class I polymorphism in cervical cancer of Swedish women. *Hum Immunol* 2003; 64: 538-542.
39. Casas L, Galvan SC, Ordonez RM, Lopez N, Guido M, and Berumen J. Asian-american variants of human papillomavirus type 16 have extensive mutations in the E2 gene and are highly amplified in cervical carcinomas. *Int J Cancer* 1999; 83: 449-455.
40. Nakagawa M, Kim KH, and Moscicki AB. Patterns of CD8 T-cell epitopes within the human papillomavirus type 16 (HPV 16) E6 protein among young women whose HPV 16 infection has become undetectable. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005; 12: 1003-1005.
41. de Araujo Souza PS, Maciag PC, Ribeiro KB, Petzl-Erler ML, Franco EL, and Villa LL. Interaction between polymorphisms of the human leukocyte antigen and HPV-16 variants on the risk of invasive cervical cancer. *BMC Cancer* 2008; 8: 246.
42. Abbas A. LA, Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology: The Mayor Histocompatibility*. 6 ta edición. Philadelphia. Saunders, Editor. 2007.
43. Humberto Ossa AM, Sonia Quintanilla, Alejandro Peña. Polimorfismos del sistema HLA (loci A*, B* y DRB1*) en población colombiana. *Nova - Publicación Científica* 2007; 5: 25-30.
44. Lizette Bonet Roselló ZMC. Los métodos serológicos y moleculares en la tipificación de los antígenos de leucocitos humanos. *Bioquimia* 2004; 29: 126-30.
45. Zoodsma M, Nolte IM, Schipper M, Oosterom E, van der Steege G, de Vries EG, et al. Analysis of the entire HLA region in susceptibility for cervical cancer: a comprehensive study. *J Med Genet* 2005; 42: e49.
46. Ades S, Koushik A, Duarte-Franco E, Mansour N, Arseneau J, Provencher D, et al. Selected class I and class II HLA alleles and haplotypes and risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2008; 122: 2820-2826.
47. Hildesheim A, Schiffman M, Scott DR, Marti D, Kissner T, Sherman ME, et al. Human leukocyte antigen class I/II alleles and development of human papillomavirus-related cervical neoplasia: results from a case-control study conducted in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7: 1035-1041.
48. Maciag PC, Schlecht NF, Souza PS, Franco EL, Villa LL, and Petzl-Erler ML. Major histocompatibility complex class II polymorphisms and risk of cervical cancer and human papillomavirus infection in Brazilian women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 1183-1191.
49. Madeleine MM, Johnson LG, Smith AG, Hansen JA, Nisperos BB, Li S, et al. Comprehensive analysis of HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, and HLA-DQB1 loci and squamous cell cervical cancer risk. *Cancer Res* 2008; 68: 3532-3539.
50. Chan PK, Cheung JL, Cheung TH, Lin CK, Tam AO, Chan DP, et al. HLA-B alleles, high-risk HPV infection and risk for cervical neoplasia in southern Chinese women. *Int J Cancer* 2006; 118: 1430-1435