

Aspectos moleculares, inmunológicos y patogénicos de la infección por el virus del papiloma humano (VPH)

Gloria Sanclemente Mesa

RESUMEN

Hasta el momento se han identificado más de 80 genotipos del VPH. La importancia de estos virus se debe tanto a su potencial de transformación maligna como a su alta prevalencia y distribución en el mundo. Se presenta una revisión de la biología molecular, inmunología y patogénesis del VPH, con énfasis en los genotipos asociados con infección genital.

Palabras clave: VPH, biología molecular, inmunología, patogénesis.

INTRODUCCIÓN

La infección por el VPH es una de las enfermedades sexualmente transmitidas (ETS) más comunes en el mundo. La importancia de este virus no es sólo por su relación con tales enfermedades, sino por su importante papel en la transformación maligna de algunas lesiones.

La asociación entre VPH y cáncer ha sido principalmente investigada en mujeres con cáncer cervical, pero, igualmente resalta su asociación con otros tipos de cáncer genital o cutáneo. Así, tanto la combinación del potencial maligno del VPH como su alta prevalencia de infección le confieren gran importancia clínica y virológica.

La historia natural de la infección por VPH, con o sin tratamiento, varía desde la curación espontánea hasta la persistencia. El principal mecanismo relacionado con la regresión de las lesiones parece ser la inmunidad mediada por células (CMI), donde las citoquinas liberadas por los queratinocitos, células epiteliales y/o células linfoides juegan un papel importante en la inducción de una respuesta inmune efectiva contra el VPH y en la erradicación de las lesiones inducidas por el virus.

BIOLOGÍA MOLECULAR DEL VPH

El VPH agrupa una familia de más de 80 genotipos.^{1,2} Es un virus pequeño, circular y sin envoltura. Está constituido por un genoma de doble cadena de DNA de aproximadamente 8000 pares de bases, en forma de una estructura de cromatina que se combina con proteínas histónicas derivadas del hospedero.³ (Figura 1).

El genoma se encuentra rodeado de una cápside viral que se dispone en 72 capsómeros pentaméricos. Todas las secuencias codificantes de proteínas (ORF) se encuentran en una de las cadenas de DNA, e individualmente comprenden genes "tempranos" (early = E) y genes "tardíos" (late = L). Los genes E usualmente se expresan como 5 proteínas: E1, E2, E5, E6 y E7. Los genes L comprenden 3 productos: el mal denominado E4, L1 y L2 (Figura 1), y los genes tempranos, tal como se describieron inicialmente en el Papilomavirus Bovino-1 (BPV1), actúan en la replicación viral del DNA, el control de la transcripción y la transformación celular. La región genómica temprana se transcribe en numerosas regiones parcialmente sobrepuestas que se entrelazan de forma diferente y que comparten la terminación 3' al comienzo de L2, porción genómica que está circunscrita por una señal de poliadenilización.⁴ En el Cuadro 1 se describe brevemente la función de los diferentes genes del VPH.

Gloria Sanclemente Mesa, MD, MSc, Profesora de Dermatología, Universidad de Antioquia, Medellín. Calle 33 # 42B-06, of. 1010, Centro Médico San Diego, tel: 2323307, fax: 2323287, Medellín, Colombia. E-mail: gsanclemente@epm.net.co

Aspectos moleculares, inmunológicos y patogénicos de la infección por el virus del papiloma

La localización y el número de promotores difieren de acuerdo con el genotipo. Por ejemplo, en los VPH de “bajo riesgo”, tales como el VPH-6 y 11, se encuentran 2 pro-

motores: uno temprano localizado frente a la región codificante de E6 y otro promotor específico para E7 localizado dentro del ORF de E6. De la misma forma, en los

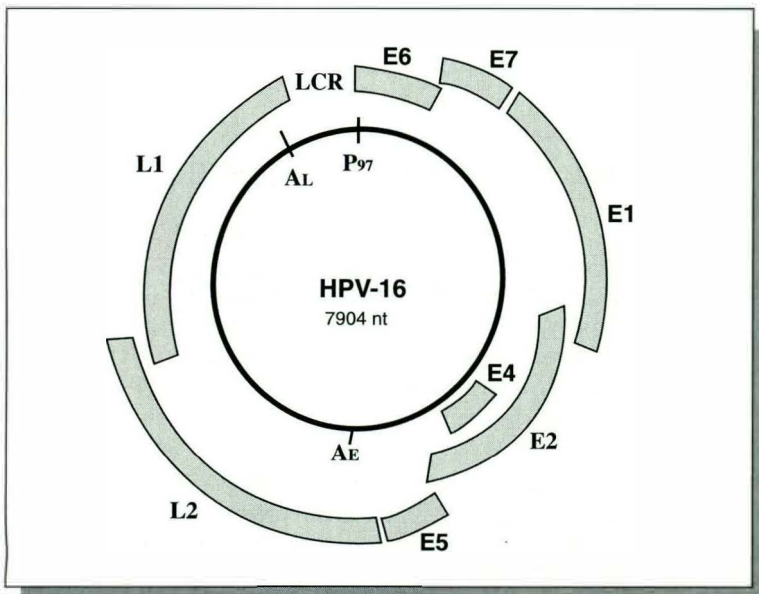


Figura 1. Mapa genómico del VPH-16. Genes tempranos (E1, E2, E4, E5, E6, E7), genes tardíos (L1, L2), Región Controladora Larga (Long Control Region: LCR), Promotor (P₉₇). (Modificado de Fields Virology⁶).

**Cuadro 1
Función de los genes del VPH**

GENES	FUNCIÓN
E1	En BPV1 actividad de helicasa de DNA, ligadura de ATP DNA-dependiente, actividad de ATPasa en replicación e inhibición de la replicación. ^{5,6}
E2	Regulador de la transcripción viral y la replicación; control de la expresión genómica viral temprana; necesario para la eficaz replicación viral junto con E1. ^{5,6}
E3	No posee ninguna función conocida (sólo se encuentra en algunos el virus del papiloma humano).
E4	Expresada como un gen tardío en el epitelio diferenciado. Es importante para la infección productiva. Se asocia con el citoesqueleto queratínico en células epiteliales cultivadas. Importante en el egreso viral. ^{5,6}
E5	Actividad de transformación en VPH-16 <i>in vitro</i> . Presumiblemente estimula la proliferación celular benigna <i>in vivo</i> , pero pudiera tener importancia en el inicio del efecto carcinogénico. ^{5,6}

Aspectos moleculares, inmunológicos y patogénicos de la infección por el virus del papiloma

GENES	FUNCIÓN
E6	Importante en el proceso de transformación junto con E7. Posee propiedades de activación transcripcional. El E6 de los VPHs de alto riesgo oncogénico inactiva el p53, induciendo su degradación. Junto con E7, provee un ambiente celular propicio para la replicación viral del DNA. ^{5,6}
E7	Posee propiedades transactivantes similares al promotor E2 del Adenovirus. Induce la síntesis de DNA en células quiescentes. Papel en la transformación celular en roedores en cooperación con la activación del oncogen <i>ras</i> . Se liga a la forma no fosforilada de la proteína del retinoblastoma (pRB) resultando en su inactivación funcional, permitiendo la progresión celular a la fase S del ciclo celular. (El E7 de los genotipos de VPH de bajo riesgo 6 y 11 se liga 10 veces más eficientemente que el E7 de los grupos de alto riesgo oncogénico VPH-16 y 18). ^{5,6}
E8	No tiene función conocida (sólo se expresa en algunos virus del papiloma humano).
L1	Proteína mayor de la cápside.
L2	Proteína menor de la cápside.

genotipos asociados con la epidermodisplasia verruciforme (EV-VPH) se encuentran 2 promotores independientes para E6 y E7: EV-VPH-5 y EV-VPH-8.

En contraste, para los genotipos de "alto riesgo oncogénico" (VPH- 16 y 18) sólo se ha encontrado un promotor temprano en frente del E6.⁴

El ciclo de replicación del virus del papiloma humano está ligado a la diferenciación del queratinocito. En otras palabras, el virus usa y controla la maquinaria transcripcional de la célula epitelial para replicarse a sí mismo, y coordina la expresión genómica celular en una secuencia espacial y temporal específica: los genes tempranos se expresan en los queratinocitos proliferantes y no diferenciados, mientras que los genes tardíos, requeridos para la encapsidación y liberación de las partículas virales, se encuentran bajo el control del promotor tardío, con un posible efecto en los factores de transcripción del hospedero.

La regulación de la expresión viral genómica incluye factores de transcripción tales como AP1, SKn1a/i, YY1, miembros de la familia del Oct, NF1, SP1 y TFIID.^{7,8}

Los patrones de transcripción característicos se han encontrado en ciertas capas epiteliales por métodos tales como la hibridación *in situ*.⁴

En algunos condilomas asociados con VPH-6 y VPH-11, lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado inducidas por VPH-16 o VPH-33, y en EV asociadas con el VPH-5, sólo se observa muy débil transcripción de los genes tempranos detectables en la capa basal, mientras que los genes L1 y L2 se expresan en queratinocitos diferenciados de las capas más superficiales de la piel.

ENFERMEDAD Y VPH

Se cree que los viriones del VPH son transmitidos por infección de las células basales, después del trauma menor al epitelio cutáneo o mucoso.

Las lesiones pueden observarse clínicamente entre 3 semanas a 8 meses después de la infección; la mayoría de infecciones son asintomáticas, y usualmente se requieren años o décadas para la transformación carcinomatosa.

Todos los VPHs infectan el epitelio escamoso de la piel o de la mucosa, pero algunos genotipos muestran tropismo por diferentes tipos de células. De esta forma, los VPHs se han clasificado en tipos gérito-mucosos, genotipos cutáneos no genitales, y en tipos asociados con la epidermodisplasia verruciforme. A diferencia de muchos otros virus, los VPHs no inducen lisis celular y, al parecer,

Aspectos moleculares, inmunológicos y patogénicos de la infección por el virus del papiloma

tienen lugar rondas subsiguientes de infección por la descamación de células epiteliales que contienen el virus.

La mayoría de casos de infección por VPH se presentan como proliferaciones epiteliales conocidas como verrugas. El ciclo de replicación viral parece estar ligado a la diferenciación epitelial e, igualmente, a la maduración del queratinocito.⁹

Normalmente las células madre basales infectadas se replican y fabrican células hijas que maduran y se diferencian a través de su migración dentro del epitelio, hasta descamar en la superficie. De esta forma, la progenie de una célula basal madre generará una pequeña pero importante cantidad de células epidérmicas.

Los VPHs codifican proteínas que estimulan la proliferación celular e interfieren con la diferenciación normal celular epitelial, conduciendo a la producción exagerada de células de la capa basal y una diferenciación terminal retardada que induce hiperplasia de la capa espinosa y crecimiento verrugoso. La transcripción de los genes tempranos, la traducción de las proteínas tempranas y la replicación viral continua se produce en las células madre basales y en las capas suprabasales. En contraste, la replicación viral vegetante, la transcripción de la región tardía, y la producción de las proteínas de la cápside (L1 y L2), el ensamble de las partículas virales, la destrucción nuclear y la liberación de los viriones se producen en las capas de queratinocitos diferenciados.¹⁰ Luego de la replicación viral se aumentan las cantidades de DNA viral dentro del nú-

cleo, en las capas epiteliales intermedias y superficiales, y se ha sugerido que la cantidad de virus se correlaciona con el tipo de verruga así: plantares> verrugas comunes> verrugas anogenitales. Asimismo, pareciera variar de acuerdo con el tiempo de evolución de la lesión: lesión nueva > lesión vieja.¹¹⁻¹³

El virus del papiloma humano también se ha clasificado de acuerdo con su prevalencia en cáncer intraepitelial, tanto de bajo como de alto riesgo. Tal clasificación se describe en el Cuadro 2, según Lorincz et al.¹⁴

PREVALENCIA DE VERRUGAS GENITALES

La información epidemiológica de la infección genital por VPH sólo se ha esclarecido en forma parcial recientemente, puesto que la mayoría de infecciones son subclínicas, y antes de la última década aún se carecía de métodos de detección viral sensibles y específicos. Esto, sumado a la ausencia de un sistema de cultivo confiable, ha impedido el estudio completo de estos virus. En poblaciones europeas, la incidencia de verrugas genitales varía entre 6-2.5%.^{15,16} (Kjaer SK, comunicación personal).

Por otro lado, en Estados Unidos las prevalencias se estiman en un 1%, aunque 10-20% de mujeres y hombres entre los 15-49 años tienen evidencia molecular de infección genital por VPH.¹⁷ Las altas tasas de infección genital por VPH se encuentran en mujeres < 25 años de edad,

Cuadro 2
Clasificación de los genotipos de VPH de acuerdo con su asociación con cáncer o neoplasia intra-epitelial.

GRUPOS VPH	GENOTIPOS DE VPH
Alto riesgo	VPH-16, VPH-18, VPH-45, VPH-56
Riesgo intermedio	VPH-31, VPH-33, VPH-35, VPH-51, VPH-52, VPH-58
Bajo riesgo	VPH-6, VPH-11, VPH-42, VPH-43, VPH-44

Aspectos moleculares, inmunológicos y patogénicos de la infección por el virus del papiloma

y quizás la disminución en la prevalencia de VPH en mujeres mayores pudiera estar relacionada con factores inmunológicos que limitarían o aclararían la infección.

El mayor riesgo para la adquisición de infección genital por VPH se relaciona con el comportamiento sexual, principalmente el número de compañeros sexuales, frecuencia de relaciones sexuales con compañeros infectados, presencia de verrugas genitales en compañeros sexuales, historia de infección por *Chlamidia trachomatis*, el cigarrillo, y el uso de anticonceptivos orales.¹⁸⁻²⁰ Un factor de riesgo más debatido es el embarazo.

INFECCIÓN POR VPH Y CÁNCER

El virus del papiloma humano posee una capacidad intrínseca neoplásica potencial, que se explica por su poder de replicación en células que no se dividen. Debido a la insuficiencia genómica viral para codificar todos los factores necesarios para su replicación del DNA, los VPHs deben inducir la expresión de estos factores en la célula hospedera. El VPH se replica exclusivamente en el núcleo de las células epiteliales. Se sabe que cuando los VPHs se asocian con lesiones cutáneas benignas, el genoma se replica como un episoma extracromosomal aparte de la célula hospedera. En contraste, en la mayoría de lesiones malignas atribuidas a la infección por VPH-16 o VPH-18, el DNA viral se integra al cromosoma de la célula hospedera.²¹

Esta integración tiene lugar en la región E1/E2 del genoma viral, conduciendo a la pérdida de función de estas proteínas, llevando a disregulación de las onco-proteínas E6 y E7 y a la transformación celular.⁶ El mecanismo por el cual E6 y E7 transforman las células está aún por esclarecerse, pero, como ya se mencionó en el Cuadro 1, se ha sugerido que la proteína E6 se liga al gen supresor p53, mientras que el E7 se liga al gen del retinoblastoma (Rb), y aparentemente cualquier mutación, modificación o ausencia de estos "anti-oncogenes" pudieran resultar en la transformación celular. Adicionalmente, las interacciones entre E7 con proteínas reguladoras de la expresión genómica, tal como AP1, podrían asimismo estar asociadas con la transformación celular.²² Está claro que la infección por VPH en sí misma no es suficiente para inducir cáncer, y se requieren otros factores immuno-

lógicos, genéticos o ambientales para la progresión a neoplasia. Este efecto se ilustra por la poca ocurrencia de cáncer comparada con la infección por VPH, y el largo período de tiempo necesario para la progresión de una neoplasia cervical intraepitelial (NIC) a cáncer.

Aunque la mayoría de infecciones genitales por VPH son benignas, algunos estudios han sugerido una fuerte asociación entre infección con ciertos genotipos de VPH y cáncer anogenital, entre los cuales se destaca la neoplasia cervical.

El VPH-16 ha sido encontrado en un 50% de neoplasias, mientras que el VPH-18 ha sido identificado en un 14% de los casos.²³ De forma similar, la infección por VPH ha sido detectada en aproximadamente 80% de pacientes con carcinoma anal, siendo nuevamente el genotipo VPH-16 el más frecuentemente encontrado.²⁴

La inmunosupresión se asocia con un incremento en la frecuencia de infección por VPH. Existe evidencia acumulativa que sugiere la asociación de algunos VPHs con cáncer de piel en zonas expuestas al sol, en pacientes transplantados de riñón y en lesiones de pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).^{25,26}

Por otro lado, en la EV se encuentran alteraciones en la inmunidad celular, que predisponen a la presentación de carcinoma escamocelular en pacientes con lesiones verrugosas en áreas expuestas a la radiación UV.²⁷

Hasta el momento, el pronóstico o la progresión de verrugas genitales asociadas con genotipos de "alto riesgo oncogénico" aún no han sido determinados; sin embargo, un estudio reciente ha mostrado que estos genotipos no sólo se encuentran en pacientes inmunosuprimidos sino también en individuos inmunocompetentes, en quienes se observan displasias de alto grado.²⁸ Adicionalmente, se ha sugerido que una historia anterior de verrugas genitales se asocia con mayor frecuencia a neoplasia genital o anal.^{20,29}

Por otro lado, existen algunos reportes aislados que reportan la asociación entre VPHs de "bajo riesgo oncogénico" con neoplasia genital y cutánea.³⁰⁻³²

Aspectos moleculares, inmunológicos y patogénicos de la infección por el virus del papiloma

GENOTIPOS DE VPH EN VERRUGAS GENITALES

Anteriormente se definía como nuevo genotipo de VPH aquel en el que se encontraba menos del 50% de hibridación cruzada con genotipos previamente reconocidos. Sin embargo, con el adelanto en el análisis filogenético, la definición más reciente requiere el secuenciamiento del nuevo genotipo, además de <90% de identidad nucleotídica en la región L1 comparada con otros virus del papiloma humano.³³⁻³⁴

En la actualidad se reconocen más de 80 VPHs, y aproximadamente la tercera parte de éstos infectan el tracto genital.

Las lesiones asociadas con la infección genital por VPH varían desde la infección sub-clínica, seguida de las proliferaciones exofíticas del condiloma acuminado (CA), hasta cambios displásicos carcinomatosos. Las verrugas genitales tales como el CA se han asociado con los genotipos de "bajo riesgo oncogénico", predominantemente VPH 6 y VPH 11; sin embargo, con el desarrollo de técnicas más sensibles, ha sido posible la detección de casos de co-infección con genotipos de "alto riesgo oncogénico". La infección por VPH puede ser multifocal y en una misma lesión pueden encontrarse simultáneamente varios genotipos, tanto en pacientes inmunosuprimidos como en los inmunológicamente sanos.²⁹ Por otro lado, se han reportado casos de pacientes inmunocompetentes con cáncer cervical, carcinoma escamocelular periungueal y carcinoma del pene, anal o perianal, relacionados con mayor frecuencia con genotipos de VPHs de "alto riesgo oncogénico".³⁵⁻³⁷

Los condilomas se han asociado principalmente con los genotipos VPH-6 y 11, considerados como benignos. No obstante, algunos reportes demuestran la presencia de dichos genotipos en carcinomas anales y vulvares.^{29,38,39} Este evento se explicaría por la ocurrencia de infección simultánea con genotipos de alto riesgo oncogénico, tal como se ha descrito en la literatura.^{40,41} Se sabe que los pacientes HIV positivos o con inmunosupresión por otras causas muestran un aumento en la prevalencia de co-infección por VPH, al igual que mayor riesgo de transformación displásica o carcinomatosa de infección benigna por VPH.^{42,43}

En estos casos, el HIV probablemente sobre-regula la replicación del genotipo de alto riesgo o su presencia pudiera relacionarse con un aumento en el número de copias virales del VPH.

EL SISTEMA INMUNE CUTÁNEO

La piel es el órgano más grande del cuerpo y funciona como una barrera físico-mecánica; posee la capacidad de diferenciar entre antígenos o autoantígenos, e igualmente sintetiza un gran número de mediadores solubles de la inflamación y/o de la respuesta inmune. El sistema inmune de la piel conocido como el SALT por sus siglas en inglés: skin-associated lymphoid tissue (SALT), está compuesto de células de Langerhans epidérmicas, queratinocitos, células dérmicas endoteliales, células dérmicas dendríticas, linfocitos recirculantes cuya morada radica en la piel o nódulos linfáticos (Figura 2).⁴⁴⁻⁴⁶

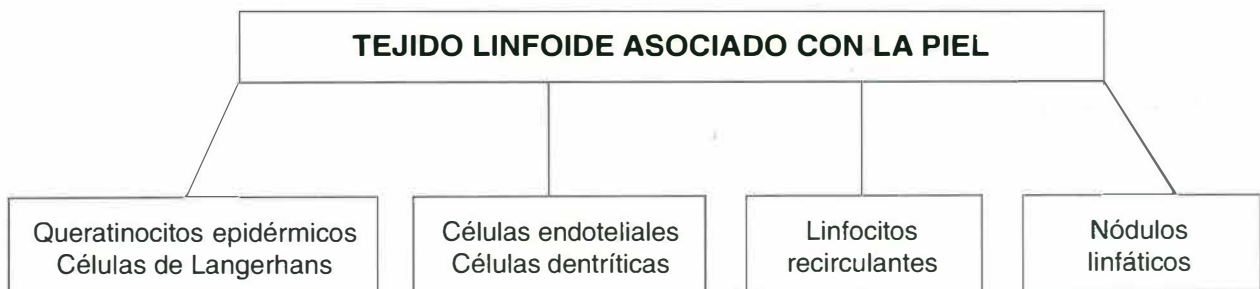


Figura 2. Componentes del tejido linfoide asociado con la piel o el sistema inmune cutáneo.

Aspectos moleculares, inmunológicos y patogénicos de la infección por el virus del papiloma

Una vez se produce el contacto antigénico, la homeostasis normal de la piel se perturba, conduciendo a cambios morfológicos y funcionales con alteración en el patrón de secreción de mediadores inmunológicos.

Los antígenos son capturados por las células de Langerhans (CL) y procesados en compartimentos celulares especializados, formando un complejo célula de Langerhans-hapteno. Estas células abandonan la epidermis, se introducen en los vasos linfáticos dérmicos y migran como células veladas a los nódulos linfáticos regionales, donde presentan el antígeno a linfocitos T paracorticales en reposo, elaborando una respuesta linfocítica antígeno-específica de tipo productiva.

Posteriormente, las células T activadas que llevan el antígeno migran a la piel, y se acumulan en zonas cutáneas estratégicas. Además de las CL, la dermis contiene otras células presentadoras de antígeno, que incluyen las células dérmicas dendríticas, factor perivascular XIIIa+, y las CD1a + CL-like.^{47,48}

Una vez se produce una respuesta inflamatoria de la piel, los queratinocitos epidérmicos son inducidos a elaborar citoquinas específicas pro-inflamatorias y moléculas de adhesión, que conducen a la activación de las células microvasculares endoteliales e inducen la acumulación selectiva de células mononucleares específicas en la dermis y la epidermis. La activación directa de queratinocitos tiene efecto en el reclutamiento local de células inmunocompetentes por medio de la secreción de citoquinas pro-inflamatorias, tales como: IL-1, IL-6, IL-7, IL-8 y TNF- α .⁴⁹

RESPUESTA INMUNOLÓGICA AL VPH

Todos los genes expresados por el VPH son potencialmente inmunogénicos. Sin embargo, la cronicidad de las verrugas en individuos inmunocompetentes sugiere que el sistema inmune no reconoce tales péptidos, o, si los reconoce, no es capaz de desarrollar una respuesta inmunológica apropiada luego de estar en contacto con estos antígenos virales.

Cuando se produce una infección viral se induce la producción de células T citotóxicas, que se estimulan por la presencia de proteínas virales. No obstante, para que estas proteínas sean reconocidas por el sistema inmune, deben ser liberadas desde las células infectadas y transportadas por las células presentadoras de antígeno (CPA),

que activan los linfocitos T ganglionares para la producción de citoquinas, y seguidamente se induce activación de las células T citotóxicas.

Por otra parte, la infección por el VPH es de carácter no-lítico, por lo cual la cantidad de antígeno liberada es baja y consecuentemente la expresión local de citoquinas es pobre. No existe una etapa virémica de la infección por VPH que pudiera incrementar la oportunidad para la presentación antigénica. Asimismo, diversas proteínas del VPH semejan las proteínas propias, las cuales son no inmunogénicas.⁵⁰

Aunque la producción de anticuerpos en la infección por VPH pareciera ser protectora de una infección posterior por el genotipo específico, esta respuesta no parece ser terapéutica. En la infección temprana el virus se replica y eventualmente produce enfermedad clínica. Este último evento está usualmente asociado con un aumento en la disponibilidad de antígenos. Posteriormente, el sistema inmune gasta un período variable de tiempo para el reconocimiento viral, luego de lo cual se induce la producción de anticuerpos contra la cápside viral, con lo cual se dispara la inmunidad mediada por células T.

De esta forma, la inmunidad contra las proteínas de la cápside viral se produce en promedio 6 meses después de la infección, siendo este tipo de inmunidad insuficiente, puesto que se requeriría adicionalmente una respuesta inmunológica contra las proteínas virales tempranas.⁵¹ Existe suficiente evidencia acerca del mecanismo de vigilancia inmunológica que es determinante para limitar el crecimiento e inducir la regresión de las lesiones producidas por el VPH. Esto se corrobora en la alta incidencia de tumores relacionados con este virus en pacientes inmunosuprimidos. Así, el proceso de regresión de las lesiones representa una respuesta inmune efectiva a la infección por VPH. Por otra parte, usualmente los pacientes que presentan verrugas en regresión muestran un infiltrado de células mononucleares en el epitelio y el estroma subepitelial, que conduce a la expresión de ciertas moléculas accesorias y citoquinas que son importantes para la inducción de una respuesta inmune y para el mantenimiento de la misma.⁵² Los macrófagos activados liberan factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) que tiene un efecto importante en el fenómeno de regresión tumoral.⁵³ Por otro lado, la regresión de lesiones inducida por el Shope-papillomavirus en conejos se relaciona con el haplotipo clase II del complejo mayor de histocompatibilidad.⁵⁴ La resolución espontánea de verrugas genitales parece estar representada en

Aspectos moleculares, inmunológicos y patogénicos de la infección por el virus del papiloma

una respuesta de inmunidad celular efectiva por el hospedero del virus. La activación de este tipo de inmunidad se evidencia por la secreción de citoquinas Th1: IFN- α , TNF- α , IL-2 e IL-12, y por una respuesta de hipersensibilidad retardada (DTH). Sin embargo, el mecanismo preciso por el cual algunos pacientes aclaran la infección permanece aún desconocido. Sumadas a la importancia de una respuesta inmune celular efectiva, se han sugerido otras hipótesis, como la eliminación de la mayoría de células infectadas de una lesión mediante la descamación bi o trimestral de células inicialmente infectadas durante el proceso de diferenciación queratinocítica. Este escenario conduce a la resolución de la lesión y a la perpetuación de una infección latente en una o más células-madre basales.

Algunas respuestas inmunes inespecíficas también van a jugar un papel importante, tales como las mediadas por las células naturales asesinas (NK) o la producción de interferón.^{50,51}

El proceso de presentación antigénica en la infección por VPH no está claro aún. Las células de Langerhans (CL) son las células presentadoras más importantes en las superficies epiteliales.⁵⁵ Aproximadamente $1-2 \times 10^9$ CL son normalmente encontradas en la epidermis de un individuo sano⁵⁵⁻⁵⁶ y su densidad varía entre 200-900 células por mm^2 .⁵⁷ Estas células están en contacto íntimo con los queratinocitos y, a pesar de su escaso número, comparado con el de las células epiteliales, ellas inician un mecanismo efector de defensa antígeno-específico capaz de ejercer la vigilancia inmunológica a lo largo de toda la epidermis. Se ha demostrado en humanos que el IFN- α sobre-regula la expresión de moléculas clase II del MHC, tanto en las CL como en los queratinocitos.⁵⁸ Las CL son capaces de liberar ciertas citoquinas como la IL-1, TNF- α , IFN- α y PGD2, que poseen potentes efectos antitumorales.⁵⁹ Por otra parte, las citoquinas pro-inflamatorias como la IL-1 y el TNF- α promueven la emigración de CL desde la piel, mientras que las de tipo anti-inflamatorio como la citoquina IL-10 son contrarreguladores de esta respuesta.⁶⁰ En la infección por VPH existe tanto una reducción en el número de células de Langerhans, como cambios en su morfología.^{61,62} Presumiblemente la persistencia elevada de la infección por VPH pudiera explicarse por la disminución en las densidades de CL o por alteraciones en su función, o quizás ambas.⁶³

Se ha encontrado un defecto en la expresión del TNF- α , potente activador de CL, en algunas muestras de NIC.⁶⁴ Específicamente en el CA existen informes contradicto-

rios con respecto al número de CL encontradas en las lesiones. Los informes iniciales referían aumento de CL.⁶⁵ En contraste, reportes más recientes⁶⁶⁻⁶⁹ demuestran un número disminuido de estas células en Cas persistentes, aunque este número usualmente es normal en verrugas genitales en proceso de regresión. Otro tipo de célula, que puede tener un papel en la presentación de antígenos en las verrugas genitales, es el queratinocito. Estas células muestran una expresión débil y en parches de HLA-DR (determinante más importante del MHC-II para la presentación antigénica) en lesiones aún no resueltas.⁷⁰

En contraste, en lesiones en proceso de regresión, el HLA-DR parece estar sobrerregulado en asociación con las moléculas de adhesión ICAM-1, que permiten la presentación antigénica a los linfocitos.⁵² Presumiblemente, la infiltración local de células mononucleares activadas, capaces de producir citoquinas, inducen la expresión de HLA-DR e ICAM-1 en verrugas en regresión. Es interesante el hecho comprobado que ambas moléculas son inducidas en los queratinocitos por IFN- α y TNF- α .^{71,72} No obstante, mientras la inducción de ICAM-1 es beneficiosa para la producción de una respuesta inmune efectiva, la sobrerregulación de HLA-II por citoquinas pro-inflamatorias pudiera inducir tolerancia y anergia de las células T, puesto que los queratinocitos no son células profesionales presentadoras de antígeno.

Posibles efectos anti-VPH mediados por citoquinas podrían incluir la inhibición de la expresión del gen del VPH, modulación del crecimiento de la célula infectada, estimulación en la formación de infiltrados leucocitarios, activación de linfocitos citotóxicos efectores, favorecimiento de la muerte de células infectadas, control del poder angiogénico y metastásico de los tumores asociados con VPH.^{73,74}

ABSTRACT

To date, more than 80 human papillomaviruses have been identified. The importance of these viruses is devoted to their malignant potential as well as the high prevalence of infection worldwide. A review of the molecular biology, immunology and pathogenesis is presented, with special attention to HPV genotypes associated with genital infection.

Key words: HPV, molecular biology, immunology, pathogenesis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Howley PM. Papillomaviridae: The viruses and their replication. En: Fields BN, Knipe DM, Howley PM (eds): Virology, 3a. ed. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1996, pp. 2045.
2. Zur Hausen H, de Villiers E-M. Human papillomaviruses. Annu Rev Microbiol 1994; 48:427-447.
3. DiMaio D, Neary K. The genetics of bovine papillomavirus type 1. En: Pfister H (ed). Papillomaviruses and human cancer. CRC Press, Boca Raton 1990 pp: 113.
4. Fuchs PG, Pfister H. Molecular biology of HPV and mechanisms of keratinocyte transformation. En: Gross G, von Krogh G (eds.). Human papillomavirus infections in dermatovenereology, CRC Press, Boca Raton, USA 1997 pp. 15-46.
5. Shah KV, Howley PM. Papillomaviruses. En: Fields BN, Knipe DM (eds.). Fields Virology, 2a. ed. New York: Raven Press, 1990, pp. 1625-1650.
6. Beutner KR, Tyring S. Human papillomavirus and human disease. Am J Med 1997; 102:9-15.
7. Anderson B, Hariri A, Pittelkow MR et al. Characterisation of SKN-1a/1 POU domain factors and linkage to papillomavirus gene expression. J Biol Chem 1997; 272:15905.
8. Saunders N, Frazer IH. Simplifying the molecular mechanisms of human papillomavirus. Dermatol Clin 1998; 16:823-827.
9. Brescia RJ, Jenson AB, Lancaster WD et al. The role of human papillomaviruses in the pathogenesis and histologic classification of precancerous lesions of the cervix. Human Pathol 1986; 17:552-559.
10. Howley PM. Papillomaviridae: The viruses and their replication. En: Fields BN, Knipe DM, Howley PM. (eds.) Fundamental Virology, 3a. ed. Lippincott-Raven, Philadelphia 1996; pp. 947-978.
11. Cobb MW. Human papillomavirus infection. J Am Acad Dermatol 1990; 22:547-566.
12. Briggaman RA, Wheeler CE Jr. Immunology of human warts. J Am Acad Dermatol 1979; 1:297-304.
13. Grussendorf-Conen EI. Warts and HPV-related squamous cell tumors of the skin. En: Human papillomavirus infections in dermatovenereology, CRC Press Inc, 1997; pp. 117-130.
14. Lorincz AT, Reid R, Jenson AB, et al. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. Obstet Gynecol 1992; 79:328-337.
15. Anon. Sexually transmitted diseases quarterly report: genital warts and genital herpes simplex virus infections in England and Wales. Commun Dis Rep CDR Weekly 1997; 7:310-312.
16. Persson G, Andersson K, Krantz I. Symptomatic genital papillomavirus infection in a community-incidence and clinical picture. Acta Obstet Gynecol Scand 1996; 75:287-290.
17. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. Am J Med 1997; 102:3-8.
18. Kataja V, Syrjanen S, Yliskoski M et al. Risk factors associated with cervical human papillomavirus infection: a case control study. Am J Epidemiol 1993; 138:735-745.
19. Daling JR, Sherman KJ, Weiss NS. Risk factors for condyloma acuminatum in women. Sex Transm Dis 1986; 13:16-18.
20. Munk C, Svare EI, Poll P, et al. History of genital warts in 10,838 women 20 to 29 years of age from the general population: Risk factors and association with Papanicolaou smear history. Sex Trans Dis 1997; 24:567-572.
21. Durst M, Kleinheinz A, Hotz M, et al. The physical state of human papillomavirus type 16 DNA in benign and malignant genital tumors. J Gen Virol 1985; 66:1515-1522.
22. Antinore MJ, Birrer MJ, Patel D, et al. The human papillomavirus type 16 E7 gene product interacts with and trans-activates the AP1 family of transcription factors. EMBO J 1996;15:1950-1960.
23. Bosch et al. Prevalence of HPV in cervical cancer- a worldwide perspective. J Natl Cancer Inst 1995; 81:796.
24. Zaki SR, Judd R, Coffield LM, et al. Human papillomavirus infection and anal carcinoma. Retrospective analysis by *in situ* hybridization and the polymerase chain reaction. Am J Pathol 1992; 140:1345-1355.
25. McKenna DB, O'Connor D, Kay E, et al. The role of human papilloma virus in skin cancer- current status. J Eur Acad Dermatol Venereol 1997; 9:103-110.
26. Moy R, Elizieri Y. Significance of human papillomavirus-induced squamous cell carcinoma to dermatologists. Arch Dermatol 1994; 130:235-238.

27. Bryan JT, Stoler MH, Tyring SK, et al. High-grade dysplasia in genital warts from two patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Med Virol* 1998; 54:69-73.
28. Orth G, Jablonska S, Jarzabek-Chorzelska M, et al. Characteristics of the lesions and risk of malignant conversion as related to the type of the human papillomavirus involved in epidermodysplasia verruciformis. *Cancer Res* 1979; 39:1074-1079.
29. Friis S, Kjaer SK, Frisch M, et al. Cervical intraepithelial neoplasia, anogenital cancer, and other cancer types in women after hospitalization for condylomata acuminata. *J Infect Dis* 1997; 175:743-748.
30. Gissmann L, Wolnik L, Ikenberg H, et al. Human papillomavirus types 6 and 11 DNA sequences in genital and laryngeal papillomas and in some cervical cancers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80:560-563.
31. Shamanin V, zur Hausen H, Lavergne D, et al. Human papillomavirus infections in non-melanoma skin cancers from renal transplant recipients and non-immunosuppressed patients. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:802-811 .
32. Shwartz RA. Verrucous carcinoma of the skin and mucosa. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32:1-21.
33. Ranst MV, Tachezy R, Delius H, et al. Classification of the human papillomaviruses based on their molecular evolutionary relationship. En: Gross G., Krogh GV. (eds) *Human papillomavirus infections in dermatovenereology*, CRC Press, Boca Raton, Florida, USA, 1997 pp. 69:82.
34. Van Ranst M, Tachezy R, Burk RD. Human papillomaviruses: A neverending story?. En: Lacey C. *Papillomavirus reviews: current research on papillomaviruses*, Leeds University Press, Leeds, 1996 pp. 1-19.
35. Zur Hausan H. Human papillomavirus in human cancer. *Cancer* 1987; 59:1690-1692.
36. Moy RL, Eliezri YD, Nuovo GJ, et al. Human papillomavirus type 16 DNA periungueal squamous cell carcinoma. *J Am Med Assoc* 1989; 261:2669-2673.
37. Sau P, McMarlin SL, Sperling LC, et al. Bowen's disease of the nail bed and periungueal area. *Arch Dermatol* 1994; 130:204-209.
38. Masih AS, Stoler MH, Farrow GM, et al. Human papillomavirus in penile squamous cell lesions: A comparison of an isotopic RNA and two commercial nonisotopic DNA *in situ* hybridization methods. *Arch Pathol Lab Med* 1993; 117:302-307.
39. Turazza E, Lapena A, Sprovieri O, et al. Low-risk human papillomavirus types 6 and 11 associated with carcinomas of the genital and upper aero-digestive tract. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76:271-276.
40. Sonnex C, Scholefield JH, Kocjan G, et al. Anal human papillomavirus infection in heterosexuals with genital warts: prevalence and relation with sexual behavior. *BMJ* 1991; 303:1243.
41. Rymark P, Forslund O, Hansson BG, et al. Genital HPV infection not a local but a regional infection: experience from a female teenage group. *Genitourin Med* 1993; 69:18-22.
42. Chopra KF, Tyring SK. The impact of the human immunodeficiency virus on the human papillomavirus epidemic. *Arch Dermatol* 1997; 133:629-633.
43. Critchlow CW, Surawicz CM, Holmes KK et al. Prospective study of high grade anal squamous intraepithelial neoplasia in a cohort of homosexual men: Influence of HIV infection, immunosuppression and human papillomavirus infection. *AIDS* 1995; 9:1255-1262.
44. Streiten JW. Skin-associated lymphoid tissues (SALT): origins and functions. *J Invest Dermatol* 1983; 80:12S-16S.
45. Bos JD, Kapsenberg ML. The skin immune system: Its cellular constituents and their interactions. *Immunol Today* 1986; 7:235-240 .
46. Nickoloff BJ. *Dermal immune system*. CRC Press, Boca Raton, 1993.
47. Cerio R, Griffiths CEM, Cooper KD et al. Characterization of factor XIIIa positive dermal dendritic cells in normal and inflamed skin. *Br J Dermatol* 1989; 121:421-431.
48. Sepulveda-Merril C, Mayall S, Hamblin AS, et al. Antigen presenting capacity in normal human dermis is mainly subserved by CD1a+ cells. *Br J Dermatol* 1994; 131:15-22.
49. Barker JNWN, Mitra RS, Griffiths CEM, et al. Keratinocytes as initiators of inflammation. *Lancet* 1991; 337:211-214.
50. Frazer IH. The role of the immune system in anogenital human papillomavirus. *Austr J Dermatol* 1998; 39(suppl.):S5-S7.
51. Frazer IH. Immunology of papillomavirus infection. *Curr Opin Immunol* 1996; 8:484-491.
52. Coleman N, Birley HDL, Renton AM, et al. Immunological events in regressing genital warts. *Am J Clin Pathol* 1994; 102:768-774.

Aspectos moleculares, inmunológicos y patogénicos de la infección por el virus del papiloma

53. Malejczyk J, Malejczyk M, Kock A et al. Autocrine growth limitation of human papillomavirus type 16-harboring keratinocytes by constitutively released tumor necrosis factor- α . *J Immunol* 1992; 149:2702-2708.
54. Han R, Breitburd F, Marche PN, et al. Linkage of regression and malignant conversion of rabbit viral papillomas to MHC class II genes. *Nature* 1992; 356:66-68.
55. Breathnach SM. The Langerhans Cell. *Br J Dermatol* 1988; 119:463-469.
56. Berman B, Chen VL, France DS, et al. Anatomical mapping of epidermal Langerhans cell densities in adults. *Br J Dermatol* 1983; 109:553-558.
57. Misery L, Dezutter-Dambuyant C. Precursors of Langerhans cells. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1995; 5:124-131.
58. Grebbe S, Bruvers S, Granstein RD. Effects of immunomodulatory cytokines on the presentation of tumor-associated antigens by epidermal Langerhans cells. *J Invest Dermatol* 1992; 99:66S-68S.
59. Sprecher E, Becker Y. Dendritic cells in the epidermis and the lymph nodes-A Review. En: Becker Y (ed). *Skin Langerhans (dendritic) cells in virus infections and AIDS*. Kluwer Academic Publishers, USA 1991 pp. 3-23.
60. Wang B, Amerio P, Sauder DN. Role of cytokines in epidermal Langerhans cell migration. *J Leukoc Biol* 1999; 66:33-39.
61. Morris HH, Gatter KC, Sykes G, et al. Langerhans cells in human cervical epithelium: Effects of wart virus infection and intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol* 1983; 90:412-420.
62. Chardonnet Y, Viac J, Thivolet J. Langerhans cells in human warts. *Br J Dermatol* 1986; 115:669-675.
63. Jenson AB, Kurman RJ, Lancaster WD. Tissue effects of and host response to human papillomavirus infection. *Dermatol Clin* 1991; 9:203-209.
64. Mota F, Rayment N, Chong S, et al. The antigen-presenting environment in normal and human papillomavirus (HPV)-related premalignant cervical epithelium. *Clin Exp Immunol* 1999; 116:33-40.
65. Bhawan J, Dayal Y, Bhan AK. Langerhans cells in molluscum contagiosum, verruca vulgaris, plantar wart, and condyloma acuminatum. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15:645-649.
66. Chardonnet Y, Viac J, Thivolet J. Langerhans cells in human warts. *Br J Dermatol* 1986; 115:669-675.
67. Drijkoningen M, De Wolf-Peeters C, Degreef H, et al. Epidermal Langerhans cells, dermal dendritic cells, and keratinocytes in viral lesions of skin and mucous membranes: an immunohistochemical study. *Arch Dermatol Res* 1988; 280:220-227.
68. Morelli AE, Belardi G, DiPaola G, et al. Cellular subsets and epithelial ICAM-1 and HLA-DR expression in human papillomavirus infection of the vulva. *Acta Derm Venereol* 1994 ; 74:45-50.
69. Memar OM, Arany I, Tyring SK. Skin-associated lymphoid tissue in human immunodeficiency virus-1, human papillomavirus, and herpes simplex virus infections. *J Invest Dermatol* 1995; 105: 99S-104S.
70. Tyring SK, Arany I, Stanley MA, et al. Stimulation of local cytokine and cell mediated immune responses in human papillomavirus (HPV) patients receiving Imiquimod. (Poster #0221). International Congress of Sexually Transmitted Diseases (ISSTD). Sevilla, España octubre 1997.
71. Kupper TS. Mechanisms of cutaneous inflammation: interactions between epidermal cytokines, adhesion molecules, and leukocytes. *Arch Dermatol* 1989; 125:1406-1412.
72. Albanesi C, Cavani A, Girolomoni G. IL-17 is produced by nickel-specific T lymphocytes and regulates ICAM-1 expression and chemokine production in human keratinocytes: Synergistic or antagonist effects with IFN- α and TNF- α . *J Immunol* 1999; 162:494-502.
73. Schreiber S, Kilgus O, Kutil R, et al. Cytokine pattern of Langerhans cells isolated from murine epidermal cell cultures. *J Immunol* 1992; 149:3525-3534.
74. Majewski S, Malejczyk J, Jablonska S. The role of cytokines and other factors in HPV infection and HPV-associated tumors. *Papillomavirus Report* 1996; 7:143-154.