



Virus del papiloma humano y cáncer de orofaringe

H. Mirghani, J. Lacau Saint-Guily

Los cánceres de la orofaringe causados por los papilomavirus de alto riesgo son una patología diferente a los demás cánceres de las vías aerodigestivas superiores, como lo demuestran sus particularidades epidemiológicas, clínicas, histológicas y biológicas. Estos cánceres, cuya incidencia está en aumento en muchos países, suscitan numerosos interrogantes, sobre todo en lo que respecta a su historia natural, su mecanismo oncogénico y la personalización de su tratamiento. El objetivo de este artículo es realizar una actualización sobre estos cánceres, que siguen siendo poco conocidos por la comunidad médica y científica.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Todos los derechos reservados.

Palabras clave: Cáncer de orofaringe; Orofaringe; ORL; Vías aerodigestivas superiores; VPH; VPH16; p16

Plan

■ Introducción	1
■ Papilomavirus	1
Estructura y organización genómica de los papilomavirus humanos	2
Principales desregulaciones inducidas por las oncoproteínas	2
Ciclo viral de los papilomavirus	3
Infección oral por papilomavirus humanos	4
■ Cánceres orofaríngeos inducidos por papilomavirus humanos oncogénicos	4
Pruebas del papel etiológico de los papilomavirus humanos oncogénicos en el desarrollo de algunos cánceres de orofaringe	4
Particularidades de los cánceres de la orofaringe inducidos por los papilomavirus humanos oncogénicos	5
Diagnóstico positivo de los cánceres de la orofaringe inducidos por los papilomavirus humanos oncogénicos	7
Aspectos terapéuticos	8
■ Papilomavirus humanos oncogénicos y cánceres de las vías digestivas superiores no orofaríngeos	10
■ Conclusiones y perspectivas	11

tabaco y de alcohol, han experimentado en los últimos treinta años modificaciones epidemiológicas profundas, sobre todo en Occidente. Mientras que la incidencia de los cánceres desarrollados en la cavidad oral, la laringe y la hipofaringe tiende a estabilizarse, e incluso a regresar, debido a la disminución del tabaquismo, los que se desarrollan en la orofaringe están en claro aumento [2-4]. Este incremento se atribuye a los papilomavirus humanos (virus del papiloma humano, VPH) oncogénicos y, sobre todo, al genotipo 16 (VPH16) [3,4]. La implicación de los VPH oncogénicos como agentes etiológicos de algunos cánceres de las VADS se sospechó por primera vez en 1983 [5]. Después, muchos argumentos han afianzado esta hipótesis y, en 2009, la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) reconoció el VPH16 como agente etiológico de pleno derecho en algunos cánceres de la orofaringe [6].

Los cánceres de la orofaringe inducidos por el VPH constituyen una patología distinta a los demás cánceres de las VADS y plantean varios retos propios. En este artículo, se presentará una breve reseña sobre el VPH y sobre los principales elementos que han motivado que se le considere como factor etiológico. A continuación, se describirán las particularidades epidemiológicas, clínico-patológicas, pronósticas y biológicas de los cánceres orofaríngeos inducidos por el VPH. Por último, se comentarán algunos problemas relacionados con la aparición de estos tumores.

■ Introducción

Los cánceres de las vías aerodigestivas superiores (VADS), con más de 600.000 nuevos casos anuales, ocupan el sexto puesto mundial [1]. Estos cánceres, causados tradicionalmente por un consumo excesivo y crónico de

■ Papilomavirus

Los papilomavirus son virus de ácido desoxirribonucleico (ADN) muy difundidos, pertenecientes a la familia *Papillomaviridae* [6]. Esta familia consta de numerosos

miembros que infectan a varias especies animales, así como al ser humano^[7]. Las que son específicas del ser humano, alrededor de 170 (de las que 120 se han secuenciado por completo) se engloban bajo la denominación VPH^[8]. Estos virus infectan específicamente los epitelios y son responsables de una amplia gama de patologías^[9]. Algunos se transmiten por contactos cutáneos e infectan la piel, mientras que otros se transmiten por vía sexual e infectan las mucosas, en particular a nivel de la región anogenital. En la mayoría de los casos, la infección es asintomática, es decir, que no existen síntomas ni lesiones identificables^[10]. En algunos casos, existen manifestaciones clínicas, de las que las más conocidas a nivel cutáneo y mucoso son, respectivamente, las verrugas vulgares y los condilomas^[10]. Se trata de afecciones benignas relativamente frecuentes que constituyen un auténtico problema de salud pública. La infección genital por VPH es una de las infecciones de transmisión sexual (ITS) más difundidas en el mundo^[9]. Se estima que alrededor del 70-80% de los varones y de las mujeres que mantienen relaciones sexuales se exponen al VPH en un momento dado de su vida, en la mayoría de los casos en una etapa muy precoz del comienzo de su vida sexual^[9]. La gravedad de estas infecciones se debe al hecho de que algunos VPH (alrededor de unos 15) son potencialmente cancerígenos. Se trata de los VPH denominados «de alto riesgo». El cáncer más frecuente causado por estos VPH oncogénos es el del cuello uterino^[11], que constituye el modelo de la carcinogénesis inducida por VPH (casi el 100% de los casos se relacionan con el VPH), pero se pueden afectar otros sitios anatómicos, en particular la orofaringe.

Estructura y organización genómica de los papilomavirus humanos

Los VPH son virus sin envoltura, de pequeño tamaño (55 nm)^[12]. Su cápside forma un icosaedro constituido por dos proteínas: la proteína mayor de la cápside (L1) y la proteína menor de la cápside (L2)^[13]. La proteína L1 contiene todas las informaciones necesarias para el ensamblaje de la cápside y la proteína L2 se une al ADN viral para permitir su encapsidación^[13]. El genoma de los papilomavirus está constituido por una molécula de ADN circular bicatenario de alrededor de 8.000 pares de bases, de la que sólo una hebra es codificante. Esta hebra contiene varios marcos de lectura abiertos, que codifican la información necesaria para la síntesis de 10 proteínas (Fig. 1). Estos distintos marcos de lectura abiertos tienen tamaños variables y se solapan en parte. El genoma de los VPH suele dividirse en tres regiones: una región que codifica las proteínas reguladoras denominadas «precoces» (E1, E2, E3, hasta E7), una región que codifica las proteínas estructurales denominadas «tardías» (L1, L2) y una región no codificante denominada región de control larga (*long control region*)^[14]. Esta región contiene el sitio de origen de la replicación viral, así como secuencias que regulan la replicación y la transcripción viral^[14].

Principales desregulaciones inducidas por las oncoproteínas

En el seno de la región denominada «precoz», tres proteínas (E5, E6, E7) tienen un potencial cancerígeno en los VPH oncogénos. Las oncoproteínas E6 y E7 se han estudiado particularmente y su interactoma es considerable. Debido a que carecen de actividad enzimática propia, ejercen sus funciones asociándose a muchas proteínas de la célula huésped^[15,16]. El objetivo de este artículo no consiste en realizar una revisión exhaustiva de sus funciones, sino recordar las principales alteraciones que inducen, sobre todo en las vías reguladas por las proteínas «supresoras tumorales», p53 y pRb.

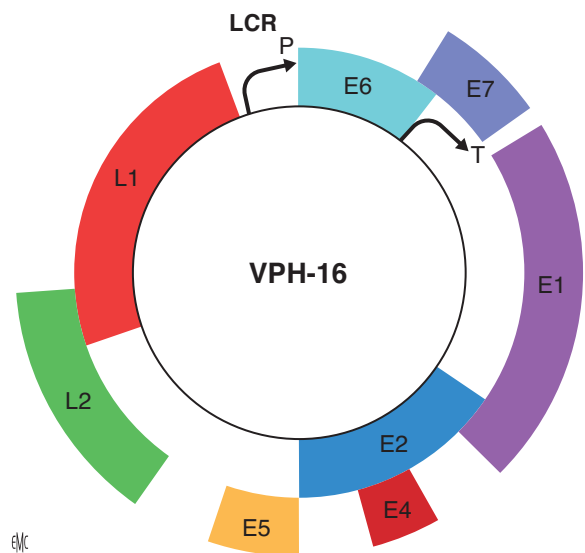


Figura 1. Representación simplificada del genoma del VPH16. El genoma de los papilomavirus es una molécula de ácido desoxirribonucleico bicatenario de 8 kb. La utilización de varios promotores de transcripción (P97 y P670) permite una regulación de la transcripción que depende del tiempo y del estado de diferenciación de la célula infectada. LCR: *long control region* (región de control larga, secuencias reguladoras); E6 y E7: immortalización y transformación celular; E1: replicación viral y mantenimiento del ADN en forma episómica; E2: replicación viral y regulador de la transcripción (sitio frecuentemente interrumpido durante la integración del genoma viral en el del huésped); E4: encapsulador del genoma y madurador de los viriones; L1: proteína mayor de la cápside; L2: proteína menor de la cápside.

Oncoproteína E6

Esta proteína tiene numerosas dianas en el interior de la célula infectada, con las que interactúa a través de uno de sus dominios en dedo de zinc^[15]. La interacción que mejor se ha caracterizado corresponde a la proteína p53. Esta proteína es un factor de transcripción que regula la expresión de muchos genes implicados en el control del ciclo celular, la reparación del ADN, la apoptosis y la senescencia. La interacción entre E6 y p53 se realiza principalmente a través de la proteína E6AP, que es una E3 ubiquitina ligasa. La proteína E6AP es capaz de formar un complejo entre E6 y p53, lo que da lugar a la ubiquitinación de este complejo y a su degradación por el proteasoma^[15]. E6 también puede interactuar con p53 por otros mecanismos^[15]. La inhibición funcional de p53, que sólo es posible en los VPH oncogénos, tiene consecuencias importantes para la célula^[15]. La función principal de esta proteína es vigilar la integridad celular. Si se detecta una anomalía, puede detener el ciclo celular para reparar los daños o causar la muerte de la célula si las alteraciones no son reparables. Por tanto, la inactivación de p53 impide la apoptosis provocada teóricamente por la síntesis no programada de ADN después del reinicio del ciclo de las células infectadas por la proteína E7^[16]. Además, la inhibición de la apoptosis por E6 favorece la aparición de un estado de inestabilidad genómica y cromosómica marcada por la aparición de anomalías (epi)genéticas que no pueden controlarse por los mecanismos de reparaciones dependientes de p53. De este modo, estas alteraciones pueden contribuir a la oncogénesis^[16].

Oncoproteína E7

La principal acción de E7 consiste en hacer que las células diferenciadas del epitelio entren en el ciclo celular para asegurar la replicación del genoma viral y la síntesis de estas distintas proteínas^[17]. Entre las distintas desregulaciones inducidas por E7, las relacionadas

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4053052>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4053052>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)