
GAZETA MICROBIOLÓGICA

BOLETIN INFORMATIVO SOBRE MICROBIOLOGIA
CENTRO DE ANALISIS CLINICA ROTGER

Número 6

Septiembre de 2006

Papilomavirus humano

Los papilomavirus humanos (PVH), pertenecen a la familia *Papovaviridae* y son virus pequeños carentes de cubierta, de 55 nm de diámetro y con una cápside icosaédrica formada por 72 capsómeros que rodean un genoma constituido por ADN circular de doble cadena de unos 7.900 pares de bases.

A pesar de su amplia distribución, muestran un alto grado de tropismo celular, es decir únicamente infectan epitelios secos (piel) y mucosas (orales y genitales) provocando, en la mayoría de los casos, lesiones benignas (verrugas o papilomas). En asociación con ciertos cofactores pueden producir carcinomas.

Ciuffo en 1907 demostró la naturaleza vírica del agente infeccioso de las verrugas al transmitir la infección mediante filtrados acelulares.

En 1976 Zur Hausen H. estudió el papilomavirus humano y lo relacionó con la carcinogénesis. Posteriormente diversos estudios clínicos, epidemiológicos y moleculares lo establecen como el principal agente etiológico del cáncer de cervix. Hoy se considera que más del 95% de las mujeres con carcinoma cervical están infectadas por algún tipo de PVH.

Virología

El genoma (ADN) del VPH se puede dividir en tres zonas:

- La región reguladora inicial (LCR) que constituye el 15% del genoma viral y contiene los promotores que inician la replicación y controlan la transcripción.
- La región temprana (E= Early) que representa el 45% del genoma y contiene 7 genes que codifican proteínas no estructurales, cuya función es controlar la replicación del ADN e inducir la transformación maligna de la célula huésped.
- La región tardía (L=Late), corresponde al 40% del genoma y contiene dos genes que codifican proteínas estructurales de la cápside : L1, que se encuentra muy conservada entre los diferentes tipos de PVH , y L2 que es específica para cada tipo viral.

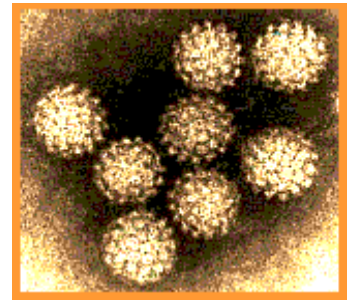
Transmisión

El contacto personal estrecho es importante para la transmisión de las verrugas cutáneas. Las verrugas anogenitales, los condilomas acuminados y la infección del cuello uterino son enfermedades de transmisión sexual.

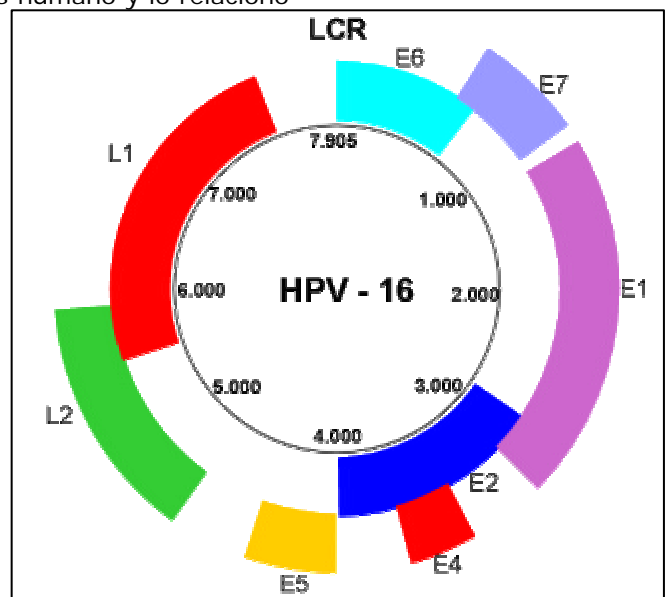
Se cree que los episodios de papilomatosis respiratoria de los niños pequeños se deben al paso por un canal del parto infectado por PVH

Factores de riesgo para la infección por VPH

Edad: la prevalencia de la infección disminuye con la edad. En cambio la incidencia del cáncer de cervix es creciente a partir de los 30-35 años de edad. Este patrón (prevalencia de VPH/ incidencia de cáncer) sugiere que el periodo de "latencia" entre la exposición al VPH y el cáncer de cervix es de unos 10-15 años y que las portadoras crónicas de una infección por VPH constituyen un grupo de alto riesgo para desarrollar cáncer de cervix.



Microfotografía electrónica de un papilomavirus



Mapa genético del papilomavirus tipo 16

Conducta sexual: el contacto sexual es un requisito necesario para adquirir el VPH en el tracto genital. El mayor riesgo de infección por VPH se relaciona con el inicio temprano de las relaciones sexuales, el elevado número de compañeros sexuales a lo largo de la vida, el cambio reciente de compañero sexual o el contacto sexual con un varón de alto riesgo (con historia sexual promiscua o frecuentes contactos con mujeres que ejercen la prostitución). La circuncisión masculina y el uso sistemático de métodos de barrera disminuyen el riesgo de infección.

HPV y cáncer. Cofactores de carcinogénesis.

Cáncer de cervix. El VPH está presente en el tejido de prácticamente todos los casos de cáncer de cervix. Sin embargo no todas las mujeres infectadas con un tipo de VPH de alto riesgo lo desarrollan. De hecho la gran mayoría de mujeres infectadas (80-90%) resuelven espontáneamente su infección y son muy pocas (10-20%) las que experimentan una persistencia (generalmente subclínica) del virus que las hace entrar el grupo de alto riesgo de progresión neoplásica.

Se han descrito una serie de cofactores que modulan el riesgo de progresión. Algunos son virales (tipo de virus, carga viral por unidad celular...), otros genéticos de la mujer (HLA, p53...) y otros medioambientales. Entre estos últimos destacan el tabaco, la alta paridad y el uso prolongado de anticonceptivos orales. También la cervicitis provocada por infecciones de *Chlamydia trachomatis* y Herpesvirus humano tipo 2 y la inmunosupresión provocada por el HIV parecen favorecer la progresión neoplásica.

Otros tumores. Se ha encontrado ADN de VPH en tejido de tumores de canal anal, de vulva, de vagina, de pene, de cavidad oral y orofaringe y en algunos cutáneos.

Clasificación epidemiológica de los tipos de papilomavirus humanos asociados a cancer de cervix (Muñoz y col., N Engl J Med 2003; 348: 518-27)

- Tipos considerados de alto riesgo carcinogénico: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82.
- Tipos de probable alto riesgo: 26, 53 y 66.
- Tipos considerados de bajo riesgo carcinogénico: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 y CP6108.
- Tipos de riesgo indeterminado: 34, 57 y 83
- Tipos sin clasificar: 1, 2, 7, 13, 27, 30, 32, 55, 62, 64, 67, 69, 71, 74, 84, 85, 86, 87, 89, 90 y 91

Técnicas moleculares de detección de VPH

Captura de híbridos

Este sistema utiliza sondas de ARN capaces de hibridar con ADN del virus. Los híbridos creados se pueden detectar mediante anticuerpos específicos fluorescentes. El método Hybrid Capture II® contiene una sonda para 13 genotipos de alto riesgo y otra para cinco de bajo riesgo. El inconveniente principal es que no distingue entre los distintos tipos virales ni la presencia de infecciones múltiples y además existe la posibilidad de reacción cruzada entre las sondas de alto riesgo y algunos tipos de VPH de bajo riesgo.

Métodos basados en la PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa)

La PCR utiliza pequeñas sondas de ADN que localizan secuencias específicas de ADN viral los llamados cebadores o "primers". Las técnicas de PCR producen una amplificación de la zona de interés que luego puede ser visualizada mediante diferentes técnicas: ELISA, electroforesis... Se trata de métodos muy específicos (por la unión de los dos "primers") y muy sensibles (por el proceso de amplificación).

Detección del PVH en el Centro de Análisis Clínica Rotger

Actualmente, las muestras que llegan a nuestro laboratorio son analizadas por **el método de amplificación mediante PCR con posterior secuenciación y marcaje fluorescente.**

Con este sistema se detectan los siguientes tipos de PVH: 1, 2, 6, 7, 11, 13, 16, 18, 26, 27, 30, 31, 32, 33, 34, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 61, 62, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 89, 90 y 91.

La muestra a procesar es un exudado endocervical (mujer) o endouretral (hombre) que se recogerá con **un escobillón seco, sin medio de transporte (IMPORTANTE)**

Más información: "La infección por papilomavirus" 2002, documento de consenso de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, "Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer" Muñoz y col., N Engl J Med 2003;348:518-27 y en las siguientes direcciones www.cdc.gov/std/Spanish/STDFact-HPV-s.htm y www.microbiologíaclinica.com/papilomavirus.htm