

Virus de Papiloma Humano, cáncer cérvico uterino y modificaciones epigenéticas

Human papillomavirus, uterine cervical cancer and epigenetic modifications

Carlos Román Collazo^{1*}, María Joseline Merchán Jara¹, Diego Andrade Campoverde¹, Erika Campoverde Valverde¹, Lourdes Guallazaca Matute¹

¹ Universidad Católica de Cuenca

*cromanc@ucacue.edu.ec

Resumen

El cáncer cervical es la cuarta causa más común de muerte en mujeres del mundo según reportes del World Cancer Report. Su fisiopatogenia es diversa aunque se considera que el agente etiológico principal es el Virus de Papiloma Humano (VPH). Aun cuando se identifica la infección con VPH como necesaria para el desarrollo de CC, no es suficiente para ello. Existen diversas hipótesis que intentan explicar el origen la enfermedad con la influencia del ambiente, las características genéticas y epigenéticas del individuo. El artículo sistematiza la relación entre VPH, modificaciones epigenéticas y el cáncer cervical por infección con el VPH. La infección con VPH en sujetos susceptibles provoca cambios en los mecanismos de regulación epigenética celular. La expresión de proteínas oncogénicas virales potencia los mecanismos de proliferación celular descontrolada e inhibe los mecanismos apoptóticos y de control del ciclo celular. El panorama epigenético de la fisiopatología de VPH en el cáncer cérvico uterino es prometedor y vislumbra posibles blancos para dirigir el tratamiento contra la infección y la enfermedad. Sin embargo, se avisan algunas limitaciones como la diversidad de mecanismos epigenéticos involucrados en la patogenia del VPH sin poder atribuir el peso de cada uno en la generación de la transformación cancerígena. Aún se desconocen intermediarios en las vías de señalización molecular que pueden ser claves en la comprensión de la patogenia. También se deben resolver las limitaciones de estudios in vitro que utilizan líneas celulares heterogéneas transfectadas sin lograr una infección del VPH.

Palabras clave: Virus de papiloma Humano, cáncer, modificaciones epigenéticas.

Abstract

Cervical cancer is the fourth most common cause of death in women in the world according to World Cancer Report reports. Its pathophysiological is diverse although the main etiological agent is considered to be Human Papilloma Virus (VPH). Although VPH infection is identified as necessary for the development of CC, it is not sufficient for this. There are several hypotheses that attempt to explain the origin of the disease with the influence of the environment and the genetics and epigenetics of the individual. The article systematizes the relationship between VPH, epigenetic modifications, and cervical cancer from VPH infection. VPH infection in susceptible subjects causes changes in cellular epigenetic regulation mechanisms. The expression of viral oncogenic proteins enhances the mechanisms of uncontrolled cell proliferation and inhibits the apoptotic and control mechanisms of the cell cycle. The epigenetic landscape of the pathophysiology of VPH in cervical uterine cancer is promising and sees possible targets to direct treatment for infection and disease. However, some limitations such as the diversity of epigenetic mechanisms involved in VPH pathogenesis without being able to attribute the weight of each in the generation of carcinogenic transformation will be noted. Intermediaries in molecular signaling pathways that may be key in understanding pathogenesis are still unknown. Limitations of in vitro studies using transfected heterogeneous cell lines without achieving VPH infection should be addressed.

Key words: human papillomavirus, cervical cancer, epigenetics modification.

1 Introducción

El cáncer de cuello uterino o cáncer cervical (CC) es la cuarta causa más común de muerte en mujeres del mundo según reportes del World Cancer Report.¹ Su fisiopatogenia es diversa aunque se considera que el agente etiológico principal es el Virus de Papiloma Humano (VPH).² Las tasas de incidencia más altas se encuentran en África,

Asia oriental, Asia sudoriental, Caribe y América Latina.³ El soporte económico para el tratamiento del cáncer cervical es alto e insostenible en países en vías de desarrollo. Los escasos recursos en programas de detección, diagnóstico, vacunación y tratamientos hacen que se magnifique la problemática.⁴ La implementación de la prueba del Papanicolaou (PAP) en el año 1950, ayudó a

disminuir drásticamente la incidencia de cáncer en células escamosas del cuello cervical.⁵ Se estima que alrededor del mundo surgen 500.000 casos de CC cada año, provocando aproximadamente 250.000 muertes.⁵ Actualmente existen vacunas seguras y eficaces para prevenir la infección, sin embargo, no protegen a las personas que ya están infectadas y tampoco actúan contra todos los tipos de virus.⁵

EL VPH se involucra en el origen de diversas lesiones neoplásicas de la mucosa y epitelio en pene, ano, boca y útero.⁶ Se estima que cerca del 80 % de las mujeres se infectan con el VPH.⁷ Sin embargo, la mayoría de infecciones por VPH se eliminan en poco tiempo, generalmente dos años; aproximadamente en el 10 % de personas el virus es persistente.⁸ Aun cuando se identifica la infección con VPH como necesaria para el desarrollo de CC, no es suficiente para ello. Existen diversas hipótesis que intentan explicar el origen la enfermedad con la influencia del ambiente, las características genéticas y epigenéticas del individuo.

El objetivo del presente artículo es sistematizar las modificaciones epigenéticas que se producen en el cáncer cervical por infección con el VPH.

2 Desarrollo

2.1 Clasificación y estructura del VPH

El VPH humano pertenece al género A de la familia conocida como Papillomaviridae e infecta tanto a animales, como a humanos. Son virus de ADN de doble cadena y sin envoltura que se transmiten por contacto directo, principalmente por relaciones sexuales.⁹

Cada partícula de virus consta de una cápsida icosaédrica de aproximadamente unos 60nm de diámetro con 72 capsómeros. La molécula única de ADN circular de doble cadena está formada por 8.000 pares de bases (pb).³ La cápside está formada por dos proteínas L1 y L2. La proteína L1 es el elemento primario de la estructura y el ensamblaje de la cápside; la proteína L2 es el componente menor que posee el virión y puede estar presente en el interior de los capsómeros. Esta última proteína interviene en la unión y entrada del virus a las células del huésped y transporte al núcleo.¹⁰

La información genética está contenida en solo una de las cadenas del genoma. Esta posee tres regiones genómicas, que presenta entre 8-10 marcos abiertos de lectura (ORF) que codifican las proteínas virales en diferentes momentos del ciclo viral.⁵

- 1) Región de Control Largo o Long Control Region (LCR), también llamadas Upstream Regulatory Region (URR) o Región Reguladora Cadena Arriba: 850 pb con múltiples sitios de respuesta a proteínas de la célula hospedera (AP1, SP1, Oct1 entre otros) y virales (E1, E2). Posee una función reguladora de transcripción de genes virales E6 y E7.
- 2) Región temprana o early (E): codifican a proteínas no estructurales, entre ellas E1, E2, E4, E5, E6 E7. Algunos subtipos expresan de manera adicional las proteínas E3 y E8. Estudios filogenéticos aseguran que

E6 y E7 se originaron de un gen ancestral común con una antigüedad de al menos 184 Ma.¹¹

- 3) Región tardía o late (L): Codifica a proteínas estructurales L1 y L2 de la cápside viral.

Las proteínas E1 y E2 intervienen en la replicación; E5, E6 y E7 poseen un papel importante en la transformación celular.⁵ Las proteínas virales E6 y E7 se expresan de manera particular y consistente en lesiones y cánceres asociados al VPH. Estas proteínas carecen de actividad enzimática, pero funcionan al unirse con las proteínas del huésped modificando sus interacciones. Son capaces de reprogramar las señales celulares provocando, cambios en la división y funcionamiento celular.¹²

Los VPH pertenecen a la familia de Papillomaviridae con 5 géneros descritos. Cada uno de los géneros es designado e identificado por una letra del alfabeto griego. Dentro un género, comparten aproximadamente 60 % a 70 % de homología de L1, se subdividen en especies. A su vez, dentro de cada especie, con un 71 % a 89 % de identidad de secuencia genética de L1, se consideran como tipos.⁵ A partir del año 2016, se han logrado identificar 205 tipos diferentes de este virus que se han clasificado en: Alpapillomavirus, Betapapillomavirus, Mupapillomavirus, Gamapapillomavirus y Nupapillomavirus. Sin embargo, existen 19 tipos que se han identificado y están pendientes de clasificación. Aquellos VPH con aproximadamente un 90 % a 98 % de semejanza en secuencia L1 se denominan subtipos; y aquellos con mayor de 98 % de identidad de secuencia L1 se consideran variantes. Cabe recalcar, que los VPH del género alfa son de mayor importancia clínica, pues están asociadas a cánceres del tracto anogenital y mucosas.⁵ Se clasifican VPH de alto riesgo (HR), bajo riesgo (LR) y riesgo indeterminado (IR).¹²

- 1) VPH HR. Quince genotipos del VPH son considerados de alto riesgo, según la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer, y que pueden producir cáncer de cuello uterino, vagina, pene, ano, orofaringe y vulva. Entre ellos se encuentran los subtipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82.¹³ Los subtipos VPH -16 y VPH-18 son los más prevalentes (70 %) en cáncer de cuello uterino, provocando así, lesiones intraepiteliales.³ Otros estudios indican que los VPH-16, VPH-18 y VPH-31 se han identificado en un 94 a 99 % en tejido cervical de personas que padecen del cáncer.¹⁰
- 2) VPH (LR). Entre los LR se encuentran los subtipos VPH 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 y 82.¹³ Los VPH-6 y VPH-11 son los más comunes y provocan verrugas genitales y papilomas laríngeos. Esta última es conocida también como papilomatosis respiratoria recurrente que se presenta generalmente en niños y jóvenes.¹²
- 3) VPH (IR). Dentro de este grupo se encuentran los subtipos 26, 53 y 66. Se desconoce aún el riesgo de provocar CC de estos subtipos de VPH.¹³

2.2 HPV y Cáncer Cérvicouterino

Los VPH tienen tropismo por las células epiteliales, afectando a la piel y mucosas. El virus infecta de manera específica a células basales del epitelio escamoso y así origina una infección persistente que se propaga y amplifica por la misma célula hospedera.¹⁴ La entrada del virus al tejido ocurre por medio de micro heridas en las capas epiteliales inferiores. Las células de la zona del cuello uterino y del ano han demostrado ser más accesibles y vulnerables a la infección por VPH.¹⁴

El ciclo de vida del virus está formado por dos etapas: temprana (expansión) y tardía (replicación), asociadas al momento del ciclo de vida de los queratinocitos.¹⁵ La etapa temprana empieza por medio de la introducción de viriones a la célula hospedera. Los viriones proceden a introducirse los queratinocitos por medio de la proteína L1 con sindecano 3 y heparán sulfato en la superficie celular.¹⁶ También se ha postulado un posible mecanismo de entrada vía integrina α -6 de superficie, relacionado con mecanismos patogénicos de inhibición de apoptosis mediada por las vías PI3K/Akt y Ras/MAP.¹⁷

Luego se incorpora dentro del núcleo de las células basales por la proteína L1 y en este sitio va a dar origen a la expresión de genes tipo E. El ADN del VPH permanece en un estado episomal fuera de los cromosomas del huésped.¹⁸ Posteriormente, se lleva a cabo el desnudamiento del virión que permite la salida del genoma y su migración al núcleo con ayuda de la proteína L2. Las proteínas del VPH E1 y E2 poseen el control acerca del número de copias que se llevará a cabo. Por otro lado, las proteínas E5, E6 y E7 son las encargadas de la proliferación y transformación celular.¹⁶ La infección de estas células produce una activación de la expresión en cascada de genes virales, causando la producción entre 20 a 100 copias del ADN viral por célula.¹⁶

En la etapa tardía se produce la replicación del genoma viral. Cuando las células ya se encuentran diferenciadas migran desde la capa basal hasta el estrato espinoso. Se lleva a cabo el ensamblaje de los viriones exclusivamente en los queratinocitos ya diferenciados y ocurre así la replicación del ADN viral alcanzando hasta 1000 copias por célula. Se incrementa la expresión de los genes E6 y E7. Las proteínas L1 y L2 son las encargadas del ensamblaje y la salida de los viriones.¹⁹ Cabe recalcar que las proteínas tempranas E6 y E7 son elementos claves en el proceso de transformación y provocan inhibición de la apoptosis celular. Estas proteínas son producidas en todo el ciclo de vida del virus. Por otro lado, las proteínas tardías L1 y L2 no se producen hasta que el virus se encuentre en la mayor parte del epitelio.²⁰

En lesiones benignas el ADN viral se encuentra en posición extracromosómica del ADN nuclear. En los VPH LR, el genoma permanece en su forma episomal.¹⁹ Los virus HR se diferencian de los LR pues los primeros poseen una proteína E6 y E7 muy activas que actúan contra la p53 y pRb.²¹ La proteína E6 reconoce un dominio LxxLL en el factor E6AP favoreciendo la formación de un complejo ternario E6/E6AP/p53 y la degradación de estas, vía pro-

teosoma 26S.²² Esto abre la posibilidad de otros péptidos con dominios similares que puedan tener igual efecto sobre p53, siendo un campo a investigar en la terapéutica.

Los VPH HR tienen diversos mecanismos oncogénicos. Los hallazgos más comunes a través de la plataforma OncoMap son la afectación de vías de señalización PI3K con más de 1250 mutaciones identificadas en 139 genes de la vía.⁷ En lesiones displásicas o cáncer, el ADN del VPH se encuentra integrado en el cromosoma de la célula. Se han descrito alrededor de 3000 sitios calientes de integración del genoma de VPH en los queratinocitos,²³ que puede ser favorecida por el estrés oxidativo en la célula.²⁴ La integración se produce en el interior o cerca de genes descritos como protooncogenes. Algunos de ellos son MYC(8q24), cIAP1(11q22), CCND1(11q13), HRAS (11q15.5), ERBB2 (17q11.1-12) y tipos EGFR. El gen EGFR está localizado en el cromosoma 7q11.2-p12 y es el primer receptor transmembranaral de tirosina quinasa que se relaciona con el cáncer cervical en seres humanos.²⁵ Otros genes recientemente descubiertos son DLG2, FHIT, HMGA2, KLF5, KLF12, LRP1B, LEPREL1 y SEMA3D, todos con potencialidad asociada a fenómenos carcinogénicos,²⁴ aunque aún en proceso de estudio. Algunas de las mutaciones encontradas son específicas para el tipo de cáncer desarrollado. El cáncer de células escamosas describe la mutación E322K en los genes MAPK1 gene (8 %). Una mutación con pérdida de sentido se han descrito en genes como HLA-B(9 %), EP300(16 %), FBXW7(15 %), TP53(5 %), y ERBB2(6 %). Para los adenocarcinomas se han encontrado mutaciones en los genes ELF3(13 %)y CBF3(8 %).⁷

Los efectos patogénicos también ocurren en la vía de transducción de la señal. La actividad transformadora de células es mayor en aquellos genotipos de los virus clasificados HR (16 y 18)²⁶ a través de las proteínas oncogénicas E6 y E7. Estas son las encargadas de producir la transformación celular de los queratinocitos infectados y ayudarlos a que sean inmortales.¹⁹ La integración viral de VPH HR interrumpe el marco de lectura de la proteína E2, la cual actúa como represor de la transcripción de los genes E6 y E7. El resultado es una alta expresión de las proteínas E6 y E7 iniciando el proceso transformativo por su acción contra las proteínas antitumorales celulares p53 y pRb.¹⁶ También se postula que dichas oncoproteínas modifican los mecanismos de control epigenético cambiando el patrón de metilación global del ADN y las modificaciones químicas en las histonas.¹²

Otros mecanismos patogénicos han sido esclarecidos en los subtipos de alto riesgo. La infección con el VPH 16 desencadena en la célula hospedera un estallido de estrés oxidativo mediado por la enzima NOX, provocando un fenómeno pro inflamatorio celular. Se ha descrito que variaciones genéticas SNPs en los genes IL-1 β rs1143643, IL-18 rs1834481, NLRP1 rs11651270, and NLRP3 rs10754558 pueden generar protección contra la infección y la carcinogénesis.²² El estallido proinflamatorio producido por medio de AIM2 y la liberación de citoquinas IL-1 β , IL-1 α , and

IL-18 ha sido también documentado en el progresos hacia lesiones cervicales cancerígenas.²⁴

Algunos factores propios del hospedero también se relacionan con la progresión tumoral. Se ha detectado una alta expresión de la integrina $\alpha V\beta 6$ en la infección con HPV, siendo un factor relevante en la inhibición de la apoptosis celular y la proliferación descontrolada.²⁷

El tipo de virus que infecta a las células cervicales puede estar relacionado con el tipo de cáncer que se desarrolla. Algunas investigaciones sugieren que la infección con HPV-16 está asociado al carcinoma de células escamosas, mientras que el HPV 18 se asocia con el adenocarcinoma.²⁸

2.3 VPH, modificaciones epigenéticas y cáncer cervical

La ausencia de una transmisión genética mendeliana y una alta incidencia del ambiente en las enfermedades, ha generado que los investigadores aporten nuevas hipótesis al origen y curso de las enfermedades. Hoy en día, se considera que diversas patologías involucran fenómenos epigenéticos de regulación en la expresión génica.² El papel de la epigenética se corrobora en los procesos de desarrollo y son heredables a la descendencia.²⁹ Los patrones epigenéticos son relativamente estables durante la vida, aunque también se producen cambios en loci específicos por estímulos del ambiente.³⁰ Los componentes epigenéticos reconocen tres señales: epigenetador, iniciadores y mantenedores.²⁰

Las modificaciones epigenéticas forman parte de la explicación molecular de la capacidad que tiene el ambiente de cambiar las características individuales mediante la interacción del genotipo con el ambiente.² El fenómeno de epigenética se ha hecho presente en enfermedades como patologías renales,³¹ diabetes mellitus y resistencia a insulina,³² problemas cardiovasculares³³ enfermedades nerviosas como el Parkinson³⁴ y el cáncer.^{35,36}

Existen diversos procesos epigenéticos descritos como la metilación del ADN, la modificación química de histonas, la remodelación de la cromatina y la síntesis de ARN no codificantes.³⁷ Muchos de ellos son actualmente blanco de drogas con vistas al tratamiento de enfermedades como el cáncer.^{38,39}

Se ha evidenciado que las células cancerígenas presentan cambios globales dentro del epigenoma, involucrando a vías completas de señalización, crecimiento y apoptosis.⁴⁰ Los tipos de cáncer se asocian a diferentes modificaciones epigenéticas que pueden desempeñar un rol relevante en la carcinogénesis: origen de células carcinógenas y la progresión de tumores.⁴¹ La influencia de los virus en el cáncer ha sido extensamente reportada en la literatura, aun cuando se consideran como enfermedades no transmisibles. Revisiones de la literatura aseguran que el 20% del cáncer se produce por la acción de virus ADN como el VPH, Virus de la Hepatitis B y Virus Epstein Barr.²⁴

La infección con el VPH HR se ha correlacionado con el progreso de lesiones tipo NIC 2/3. La metilación de ADN es un potente mecanismo epigenético que regula las expresiones de los genes sin alterar las secuencias de

ADN.⁴² La hipermetilación e hipometilación juegan un papel importante en la progresión del cáncer. La hipermetilación se relaciona con el silenciamiento de genes, a través de un impedimento en la unión de factores de transcripción o de factores reguladores. En cuanto a la hipometilación, se conoce que en el cáncer, ciertas regiones del genoma están hipometiladas, generando una inestabilidad en los cromosomas y la expresión genética.⁴³ La infección con HPV provoca estados hipometilados de secuencias repetidas⁴⁴ alrededor del sitio de iniciación de la transcripción de genes, favoreciendo la expresión de hTERT en el cáncer de células escamosas cervicales.⁴⁵ Esta enzima tiene un papel crucial en la inmortalización de las células siendo un indicador de pronóstico desfavorable en el cáncer cervicouterino.⁴⁶ Sin embargo las investigaciones son heterogéneas cuando se estudia el nivel de metilación alrededor de la región URR del virus, donde los datos muestran hiper o hipometilación en comparación con mujeres controles según sea el estadio del ciclo celular.⁴⁴

La presencia persistente de VPH HR a largo plazo y la expresión de los oncogenes E6 y E7 son desencadenantes del carcinoma a través de diversos mecanismos.⁴⁷ Se ha demostrado que la desregulación de la metilación global del ADN del huésped por VPH se relaciona directamente con la supresión inmunitaria del huésped durante la progresión del cáncer.⁴² Las oncoproteínas virales inciden en la activación de potenciadores y reguladores epigenéticos de la expresión génica.³³

Las islas CpG generalmente no presentan algún tipo de metilación, indicando que el sitio de transcripción está activo.⁴⁸ Los sitios que poseen pocas bases CpG se encuentran altamente metilados.⁴⁷ Se reconoce un aumento de la actividad de la enzima metiltransferasa DMT1 en el proceso de la carcinogénesis.⁴⁹ Los metaanálisis han demostrado una gran utilidad de la metilación del gen PAX1 como un posible biomarcador para el cribado del CC.³⁵ El análisis de la metilación global del ADN del genoma del huésped conjuntamente con la genotipificación del VPH parece ser una prueba estratégica en el pronóstico del CC en mujeres.⁵⁰

La metilación del ADN hospedero también puede tener un rol principal en la integración del genoma viral. Se ha comprobado que la hipermetilación no asociado a islas CpG, sino a puntos calientes, se vincula con la integración de múltiples copias del genoma viral en forma de concatámeros.²³ Estudios evidenciaron que la unión de las regiones genómicas virales URR y E2 del HPV 16 al genoma hospedero está mediado por el nivel de hipermetilación de la célula hospedera 16,⁵¹ afectando de manera directa la expresión de la proteína reguladora E2 e indirectamente a las oncoproteínas E6 y E7. Se ha comprobado que las proteínas E6 estimulan la maquinaria de metilación celular activando las enzimas DNMT1, mientras que E7 lo hace de igual manera con DNMT3A y DNMT3B. La potencialidad de E7 para activar a la proteína DNMT1 se produce mediante

interacción proteína - proteína por dominios CR3 en dedos de Zinc.⁵²

Más de veinte genes entre ellos PAX1, ZNF582, SOX1, PCDHA4 y PCDHA13 se han logrado confirmar como hipermetilados en cepillados de tejido cervical con diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical moderada (NIC2) o displasia grave (NIC3).³⁵ El HPV favorece la hipermetilación de los promotores de genes como CDH1, DAPK, TIMP-3, p16(ink4a), FHT1, RASSF1A, KATNAL2 y COL25AI, los cuales correlacionan con la progresión hacia el desarrollo del cáncer.²⁴ Esta situación hace poco favorable el uso de un único candidato como marcador, sugiriendo un panel de genes para este propósito.

También se han descrito modificaciones epigenética en el genoma del HPV 16, mediadas por la interacción de E6 y E7, modificando la actividad de las proteínas HATs. Esta acción es favorecida por la unión de la proteína E6 vía p53 con el factor pCBPAF y las DNMT1.²⁴ Se ha apreciado la afectación de la vía apoptótica mediado por RASSF1A. Se sugiere que la presencia de hipermetilación en este gen, produzca un crecimiento descontrolado de las células endometriales en presencia de la infección con HPV HR.⁵³ Otras evidencias han detectado que la metilación de URR en la región E2BSs provoca alteraciones en la unión de E2 y el ADN, dificultando su actividad reguladora.⁴⁴

La modificación de histonas también está presente en la infección por HPV. El análisis mediante ChIP ha determinado acetilación de H3, H4 y la dimetilación de H3 (H3K4me2) en la región de los promotores de la región E y L viral.⁵⁴ Esto sugiere un estado de actividad genética favorable con la infección viral.

Otros hallazgos muestran que la activación de la proteína EZH2 (histona lisina metil transferasa) por el virus sugiere un mal pronóstico para la paciente y el desarrollo de cáncer.⁵⁵ El mecanismo propuesto al parecer involucra al complejo DICER, vinculándose con la regulación epigenética a través de la producción de ARN de interferencia de bajo peso molecular (miARN). De manera opuesta otros mecanismos de programación epigenética son producidos a través de la inducción de proteínas histonas desmetilasas KDM6A y KDM6B vía E7, disminuyendo la metilación de H3K27.⁵⁶ De manera interesante el silenciamiento de la proteína EZH2 provoca una disminución del efecto de KDM6A y KDM6B, mejorando el pronóstico.⁵⁷ Este hecho sugiere la integración de las vías en puntos comunes, siendo alentador para la intervención farmacológica en el tratamiento de la infección y la enfermedad.

Las modificaciones epigenéticas también se extienden a la producción de diferentes tipos de ARN. Un mecanismo propuesto involucra la proteína E7 del HPV 16 que interactúa con HOTAIR (ARN antisentido intergénico) favoreciendo la expresión de este, lo que es un marcador de pronóstico negativo.⁵⁸ El panorama regulador a través de la expresión de diferentes ARN pequeños inhibidores es aún incierto por la heterogeneidad e inconsistencia de resultados. Entre el grupo de ARN pequeños detectados se encuentran miR-7,

miR-10a, miR-13, miR-17-5p, miR-19a, miR-19b, miR-20, miR-21, miR-133b, miR-138 y miR-196a. Estos ARNm producen una retroalimentación negativa sobre genes señalizadores de crecimiento celular, apoptosis y regulación epigenética como PCD4, CCL20, CHL1, CUL5, TNK52, XIAP, TP53INP, and P3IK interviniendo en el desarrollo del cáncer.

3 Conclusiones

La infección con HPV en sujetos susceptibles provoca cambios en los mecanismos de regulación epigenética celular. La expresión de proteínas oncogénicas virales potencia los mecanismos de proliferación celular descontrolada e inhibe los mecanismos apoptóticos y de control del ciclo celular. El panorama epigenético de la fisiopatología de HPV en el cáncer cérvico uterino es prometedor y vislumbra posibles blancos para dirigir el tratamiento contra la infección y la enfermedad. Sin embargo, se avisan algunas limitaciones como la diversidad de mecanismos epigenéticos involucrados en la patogenia del HPV sin poder atribuir el peso de cada uno en la generación de la transformación cancerígena. Aún se desconocen intermedios en las vías de señalización molecular que pueden ser claves en la comprensión de la patogenia. También se deben resolver las limitaciones de estudios in vitro que utilizan líneas celulares heterogéneas transfectadas sin lograr una infección del HPV.

Referencias Bibliográficas

1. BW S, CP W, editors. World Cancer Report 2014. World Cancer Reports. Suiza: WHO; 2014.
2. Sen P, Ganguly P, Ganguly N. Modulation of DNA methylation by human papillomavirus E6 and E7 oncoproteins in cervical cancer. *Oncology Letters*. 2018 jan;15(1):11–22.
3. Berman TA, Schiller JT. Human papillomavirus in cervical cancer and oropharyngeal cancer: One cause, two diseases. *Cancer*. 2017;123(12):2219–2229.
4. Small W, Bacon MA, Bajaj A, Chuang LT, Fisher BJ, Harkenrider MM, et al. Cervical cancer: A global health crisis. *Cancer*. 2017;123(13):2404–2412.
5. Harden ME, Munger K. HUMAN PAPILLOMAVIRUS MOLECULAR BIOLOGY. *Mutation research*. 2017;772:3–12.
6. Zhao J, Guo Z, Wang Q, Si T, Pei S, Wang C, et al. Human papillomavirus genotypes associated with cervical precancerous lesions and cancer in the highest area of cervical cancer mortality, Longnan, China. *Infectious Agents and Cancer*. 2017 jan;12.
7. Vu M, Yu J, Awolude OA, Chuang L. Cervical cancer worldwide. *Current Problems in Cancer*. 2018 sep;42(5):457–465.
8. Feng C, Dong J, Chang W, Cui M, Xu T. The Progress of Methylation Regulation in Gene Expression of Cervical Cancer. *International Journal of Genomics*. 2018 apr;2018.

9. Burd EM. Human Papillomavirus Laboratory Testing: the Changing Paradigm. *Clinical Microbiology Reviews*. 2016 apr;29(2):291–319.
10. JIMÉNEZ-WENCES H, PERALTA-ZARAGOZA O, FERNÁNDEZ-TILAPA G. Human papilloma virus, DNA methylation and microRNA expression in cervical cancer (Review). *Oncology Reports*. 2014 jun;31(6):2467–2476.
11. Willemssen A, Bravo IG. Origin and evolution of papillomavirus (onco)genes and genomes. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2019 may;374(1773):20180303.
12. Soto D, Song C, McLaughlin-Drubin ME. Epigenetic Alterations in Human Papillomavirus-Associated Cancers. *Viruses*. 2017 sep;9(9).
13. Zhou Q, Hu X, Zhou J, Zhao M, Zhu X, Zhu X. Human papillomavirus DNA in surgical smoke during cervical loop electrosurgical excision procedures and its impact on the surgeon. *Cancer Manag Res*. 2019;11:3643.
14. Clark SJ, Lee HJ, Smallwood SA, Kelsey G, Reik W. Single-cell epigenomics: powerful new methods for understanding gene regulation and cell identity. *Genome Biology*. 2016 apr;17.
15. Zaldívar Lelo de Larrea G, Martín Molina F, Sosa Ferreyra CF, Ávila Morales J, Lloret Rivas M, Román Lara M, et al. Cáncer cérvicouterino y virus del papiloma humano. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*. 2012 00;77:315 – 321. Available from: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262012000400014&nrm=iso.
16. Lissabet JFB. Aspectos generales sobre la estructura y función de las proteínas codificadas por el virus del Papiloma Humano. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*. 2014;45(2):108–118.
17. Santos-López G, Márquez-Domínguez L, Reyes-Leyva J, Vallejo-Ruiz V. Aspectos generales de la estructura, la clasificación y la replicación del virus del papiloma humano. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2015;53(2):S166–71.
18. Negrín S, G J. Virus del Papiloma humano. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*. 2009 dec;13(4):168–187.
19. Zaldívar Lelo de Larrea G, Martín Molina F, Sosa Ferreyra CF, Ávila Morales J, Lloret Rivas M, Román Lara M, et al. Cáncer cérvicouterino y virus del papiloma humano. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*. 2012 00;77:315 – 321. Available from: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262012000400014&nrm=iso.
20. Berger SL, Kouzarides T, Shiekhattar R, Shilatifard A. An operational definition of epigenetics. *Genes & Development*. 2009 apr;23(7):781–783.
21. Travé G, Zanier K. HPV-mediated inactivation of tumor suppressor p53. *Cell Cycle*. 2016;15(17):2231.
22. Pontillo A, Bricher P, Leal VNC, Lima S, Souza PRE, Crovella S. Role of inflammasome genetics in susceptibility to HPV infection and cervical cancer development. *Journal of Medical Virology*. 2016;88(9):1646–1651.
23. Oyervides-Muñoz MA, Pérez-Maya AA, Rodríguez-Gutiérrez HF, Gómez-Macias GS, Fajardo-Ramírez OR, Treviño V, et al. Understanding the HPV integration and its progression to cervical cancer. *Infection, Genetics and Evolution*. 2018 jul;61:134–144.
24. Kgtle MM, Spearman CW, Kalla AA, Hairwadzi HN. DNA Oncogenic Virus-Induced Oxidative Stress, Genomic Damage, and Aberrant Epigenetic Alterations. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017;2017.
25. Reyes HD, Thiel KW, Carlson MJ, Meng X, Yang S, Stephan JM, et al. Comprehensive Profiling of EGFR/HER Receptors for Personalized Treatment of Gynecologic Cancers. *Molecular diagnosis & therapy*. 2014 apr;18(2):137–151.
26. Tan S, Ismail M, Duski D, Othman N, Ankathil R. Prevalence and type distribution of human papillomavirus (HPV) in Malaysian women with and without cervical cancer: an updated estimate. *Bioscience Reports*. 2018 mar;38(2).
27. 2811-2815-Study-on-the-effect-of-Integrin- α V β 6-on-proliferation-and-apoptosis-of-cervical-cancer-cells.pdf;.
28. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004 jun;324(1):17–27.
29. Bedregal P, Shand B, Santos MJ, Ventura-Juncá P. Aportes de la epigenética en la comprensión del desarrollo del ser humano. *Revista médica de Chile*. 2010 mar;138(3):366–372.
30. Age-related epigenetic drift and phenotypic plasticity loss: implications in prevention of age-related human diseases;.
31. Morgado-Pascual JL, Marchant V, Rodrigues-Diez R, Dolade N, Suarez-Alvarez B, Kerr B, et al. Epigenetic Modification Mechanisms Involved in Inflammation and Fibrosis in Renal Pathology. *Mediators of Inflammation*. 2018 dec;2018.
32. Naidoo V, Naidoo M, Ghai M. Cell- and tissue-specific epigenetic changes associated with chronic inflammation in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2018;88(6):e12723.
33. De Rosa S, Arcidiacono B, Chiefari E, Brunetti A, Indolfi C, Foti DP. Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Genetic and Epigenetic Links. *Frontiers in Endocrinology*. 2018 jan;9.
34. Metabolic Investigations of the Molecular Mechanisms Associated with Parkinson's Disease;.
35. Toh TB, Lim JJ, Chow EKH. Epigenetics in cancer stem cells. *Molecular Cancer*. 2017 feb;16.
36. Nebbioso A, Tambaro FP, Dell'Aversana C, Altucci L. Cancer epigenetics: Moving forward. *PLOS Genetics*. 2018 jun;14(6):e1007362.
37. David Sweatt J. The epigenetic basis of individuality. *Current Opinion in Behavioral Sciences*. 2019 feb;25:51–56.
38. Jones PA, Issa JPJ, Baylin S. Targeting the cancer epigenome for therapy. *Nature Reviews Genetics*. 2016 oct;17(10):630–641.

39. Ahuja N, Sharma AR, Baylin SB. Epigenetic Therapeutics: A New Weapon in the War Against Cancer. *Annual Review of Medicine*. 2016;67(1):73–89.
40. Klutstein M, Moss J, Kaplan T, Cedar H. Contribution of epigenetic mechanisms to variation in cancer risk among tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2017 feb;114(9):2230–2234.
41. Chatterjee A, Rodger EJ, Eccles MR. Epigenetic drivers of tumourigenesis and cancer metastasis. *Seminars in Cancer Biology*. 2018 aug;51:149–159.
42. DNA Tumor Virus Regulation of Host DNA Methylation and Its Implications for Immune Evasion and Oncogenesis. *Viruses*. 2018 feb;10(2).
43. Kagohara LT, Stein-O'Brien GL, Kelley D, Flam E, Wick HC, Danilova LV, et al. Epigenetic regulation of gene expression in cancer: techniques, resources and analysis. *Briefings in Functional Genomics*. 2017 aug;17(1):49–63.
44. Soto D, Song C, McLaughlin-Drubin ME. Epigenetic alterations in human papillomavirus-associated cancers. *Viruses*. 2017;9(9):248–258.
45. Jiang J, Zhao LJ, Zhao C, Zhang G, Zhao Y, Li JR, et al. Hypomethylated CpG around the transcription start site enables TERT expression and HPV16 E6 regulates TERT methylation in cervical cancer cells - Gynecologic Oncology. *Gynecologic Oncology*. 2012;124(3):534–541.
46. Leão R, Apolónio JD, Lee D, Figueiredo A, Tabori U, Castelo-Branco P. Mechanisms of human telomerase reverse transcriptase (hTERT) regulation: clinical impacts in cancer. *Journal of Biomedical Science*. 2018 mar;25.
47. Boda D, Docea AO, Calina D, Ilie MA, Caruntu C, Zurac S, et al. Human papilloma virus: Apprehending the link with carcinogenesis and unveiling new research avenues (Review). *International Journal of Oncology*. 2018 jan;52(3):637–655.
48. Las alteraciones epigenéticas en la progresión del cáncer | *Gaceta Mexicana de Oncología*;
49. Dawson MA, Kouzarides T. Cancer Epigenetics: From Mechanism to Therapy. *Cell*. 2012 jul;150(1):12–27.
50. Hsu YW, Huang RL, Su PH, Chen YC, Wang HC, Liao CC, et al. Genotype-specific methylation of HPV in cervical intraepithelial neoplasia. *Journal of Gynecologic Oncology*. 2017 jul;28(4).
- von Knebel Doeberitz M, Prigge ES. Role of DNA methylation in HPV associated lesions. *Papillomavirus Research*. 2019 jun;7:180–183.
- Durzynska J, Lesniewicz K, Poreba E. Human papillomaviruses in epigenetic regulations. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*. 2017 apr;772:36–50.
- Nicole LS, Ito Y, Jha S. High-Risk Human Papillomaviral Oncogenes E6 and E7 Target Key Cellular Pathways to Achieve Oncogenesis. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6):1706.
- Yin F, Wang N, Wang S, Yu F, Sun X, Yu X, et al. HPV16 oncogenes E6 or/and E7 may influence the methylation status of RASSF1A gene promoter region in cervical cancer cell line HT-3. *Oncology Reports*. 2017 apr;37(4):2324–2334.
- Liu S, Chang W, Jin Y, Feng C, Wu S, He J, et al. The function of histone acetylation in cervical cancer development. *Bioscience Reports*. 2019 apr;39(4).
- He H, Liu X, Liu Y, Zhang M, Lai Y, Hao Y, et al. Human Papillomavirus E6/E7 and Long Noncoding RNA TM-POP2 Mutually Upregulated Gene Expression in Cervical Cancer Cells. *Journal of Virology*. 2019 apr;93(8).
- McLaughlin-Drubin ME, Park D, Munger K. Tumor suppressor p16INK4A is necessary for survival of cervical carcinoma cell lines. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013 oct;110(40):16175–16180.
- Hyland PL, McDade SS, McCloskey R, Dickson GJ, Arthur K, McCance DJ, et al. Evidence for alteration of EZH2, BMI1, and KDM6A and epigenetic reprogramming in human papillomavirus type 16 E6/E7-expressing keratinocytes. *Journal of Virology*. 2011 nov;85(21):10999–11006.

Recibido: 3 de abril de 2019

Aceptado: 18 de julio de 2019

