

Revisión Bibliográfica

Virus Papiloma Humano, vacunas y cáncer cervico uterino

Dr. Carlos Montoya-Aguilar

Cuadernos presenta la siguiente Revisión, destacando la importancia de difundir el hecho trascendental de que EL CÁNCER CERVICO UTERINO ES UNA ENFERMEDAD INFECCIOSA PREVENIBLE desde ya con prácticas que disminuyan la trasmisión del agente etiológico- el virus papiloma humano. En los próximos años podrá utilizarse alguna de las vacunas que ya han pasado los ensayos de eficacia y seguridad en humanos. Esto no quiere decir que se podrá prescindir del examen de Papanicolau antes de que haya transcurrido una generación de mujeres vacunadas en su juventud o de que se haya logrado contar con un tratamiento efectivo de la infección.

Se efectuó una revisión de los artículos sobre estos temas aparecidos en 2004 y 2005 en la literatura en castellano, inglés y francés, a través de la base Pub Med.

Antecedentes epidemiológicos en Chile.

La mortalidad por cáncer cervico uterino en Chile alcanzó en el año 2002 a una tasa de 8,0 por 100 000 habitantes. La tendencia era descendente, según los datos del último decenio (1,2).

La prevalencia de la infección genital con virus papiloma humano (VPH) en una muestra representativa de mujeres chilenas era de 15,6 por cien en 2003. En el grupo de edad de menores de 25 años era el doble: 30,9 % (3). Este último dato es de gran importancia al considerar la pertinencia de estudiar con prioridad la perspectiva de aplicar una vacuna contra el VPH en adolescentes chilenas.

Antecedentes generales en la bibliografía revisada.

Hay unanimidad en cuanto a que "la infección persistente con uno de los tipos de VPH es causa necesaria para el desarrollo del cáncer cervico uterino (CCU)" (Tjalma 2004). "La importancia del VPH en la etiología del CCU es abrumadora" (Franceschi 2005). "Los VPH son agentes etiológicos del CCU" (De Francesco 2005). Conciuerdan: Taira 2004, Baud 2004, Ault 2004, Peng 2004, Muñoz 2004, García-Carrancá 2003.

El potencial de una vacuna preventiva para el VPH es muy grande. "La vacunación contra VPH de tipos 16 y 18 podría prevenir hasta el 70% de los casos de CCU en el mundo" (4). "Una vacuna con siete tipos podría evitar el 87 % de los casos " (5). "Una vacuna multivalente contra los tipos oncogénicos más frecuentes de VPH puede llegar a ser el método más efectivo para prevenir el CCU a escala mundial, solo o en conjunto con el tamizaje" (6). Esta es la posición de la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC).

La misma Agencia señala que no debe olvidarse que también son factores de riesgo de CCU: el tabaco, las otras enfermedades de transmisión sexual, la paridad alta y el uso prolongado de algunos anticonceptivos orales (6).

Por otra parte, el VPH es también causa de otros cánceres del epitelio anogenital, orofaríngeo y cutáneo (8). De 120 serotipos identificados, veinte son responsables de casi todas las enfermedades asociadas (9). Los tipos 6 y 11 se asocian al 90% de los casos de verruga genital (10).

En qué consisten las vacunas preventivas para el VPH.

No son posibles las vacunas de virus inactivados o atenuados, por falta de material suficiente (11); además, en teoría, podría haber un riesgo al introducir en el organismo las proteínas oncogénicas del VPH. Por lo tanto, y gracias a la tecnología de ADN recombinante, las vacunas que se ensayan son estructuras o "sub unidades" denominadas "partículas similares a virus" (virus like particles: VLP), que están constituidas por la proteína capsular L1 – a veces junto con la proteína L2 - del VPH. Estas no tienen ADN viral y por lo tanto no son infecciosas. Las vacunas deben ser específicas para los tipos virales contra los cuales se desea inducir anticuerpos neutralizantes: en general, los tipos 16 y 18, que son los que se asocian más frecuentemente al CCU (4, 6, 10, 11, 12, 14, 15).

En las pruebas con voluntarias, la vacuna se inyecta intramuscularmente en tres dosis, con algunas semanas de intervalo. En el laboratorio se ha ensayado una vacuna con vectores virales adeno-asociados (AAV) que sólo requeriría de una inyección (16).

Una variante agrega las VLP a Salmonellas atenuadas y logra inducir altos títulos de anticuerpos en ratones luego de una sola administración nasal u oral (13). En otro laboratorio se ha combinado las VLP con un adyuvante – una citokina – y se ha inyectado por vía intramuscular en ratones, obteniendo títulos de Ig A específica mayores que con una vacuna sin adyuvante (18). Una combinación de VPH 16- L1 con una levadura, administrada a ratones por vía nasal y oral ha producido un 50% de respuesta de IgG sérica específica (19).

Otros investigadores se orientan a conseguir una vacuna activa para más de dos tipos de VPH (8,14).

El uso de adenovirus recombinante puede facilitar una producción abundante de partículas L1 susceptibles de ser usadas en las pruebas en humanos, generando una economía de tiempo (20).

Pruebas de eficacia y seguridad.

Las vacunas preventivas han demostrado ser seguras (4, 6) y bien toleradas (4, 12).

Son altamente inmunogénicas (4, 6, 12, 17, 24). Se utiliza el radio-inmuno-ensayo competitivo para medir la inmunogenicidad (12).

Previenen la infección nueva persistente con VPH (4, 6, 11, 13, 22, 25, 26). Se reconoce la infección y se identifica el tipo mediante la reacción de polimerasa en cadena (PCR) (13), la cual puede ejecutarse en forma rápida y confiable en un laboratorio normal (11).

El criterio final de eficacia será la reducción de lesiones intraepiteliales, efecto que ya se ha observado en Amberes (22), y de cánceres cervico uterinos; esto último demorará más tiempo (23).

Las vacunas se encuentran en las etapas finales de prueba (21); algunas en Fase 1 (12); otras, en fase IIb y III (9, 22). En un estudio multicéntrico realizado por investigadores de EE UU, Brasil, Bélgica y Holanda (con el patrocinio de la empresa Glaxo Smith Kline), una vacuna bivalente de VLP para los tipos 16 y 18, administrada en tres dosis y en forma randomizada a 560 mujeres de 15 a 25 años, con 533 controles, a los 27 meses de observación evitó nuevas infecciones en un 100 %, y en un 93,4 %, las alteraciones citológicas propias de la infección con VPH patógenos; a los 18 meses, la serología se había hecho positiva en un 100%, con títulos 10 a 16 veces mayores que los inducidos por la infección natural. Los efectos colaterales consistieron en dolor, eritema y edema en el lugar de las inyecciones (4, 27).

En Iowa, EE UU, una vacuna para el tipo 18 de VPH fue ensayada en 40 mujeres en forma randomizada y se logró un título de anticuerpos 60 veces mayor que el observado frente a la infección natural con este tipo (12). En otra experiencia, en Indiana, EE UU, la incidencia de infección por VPH fue de 0 por cien años-persona en un pequeño grupo de mujeres vacunadas con tres dosis de VLP L1

para el tipo 16; y de 5 por cien años-persona en el grupo control (13).

En un estudio multicéntrico randomizado, de Fase II, coordinado por el Instituto Ludwig de Sao Paulo (con el patrocinio de la fábrica Merck), a los 36 meses de observación se comprobó una reducción de 90% de la infección persistente o de la enfermedad por VPH 6, 11, 16 y 18 en 277 mujeres jóvenes (edad promedio : 20,2 años) vacunadas con VLP L1 y comparadas con 275 mujeres de la misma edad que recibieron placebo (10).

Un programa de vacunación preventiva para el VPH.

Además de la eficacia de la vacuna, un programa debe considerar la aceptabilidad y la factibilidad económica de la intervención; y a quienes vacunar. (23; OMS).

En Georgia, EE UU, la aceptabilidad de la vacuna para los padres de adolescentes de 10 a 15 años se asocia con la actitud hacia las vacunas en general; aumenta luego de recibir información (28). En el mundo, el público todavía sabe poco acerca del VPH, su modo de transmisión y los daños que causa (28).

Según ensayos clínicos en Stanford, EE UU, una vacuna contra los tipos 16 y 18 del VPH en niñas de 12 años reduciría en 61,8% la tasa de CCU en la cohorte; el costo sería de USD 14 583 por año de vida ajustado por calidad (QALY) (29).

La vacunación simultánea de niños hombres sólo reduciría la tasa de CCU en otro 2,2 % (29). Es importante tomar en cuenta que la vacunación produciría un efecto importante de inmunidad de rebaño; con una buena cobertura, la vacunación de un sexo puede proteger al otro (21).

La vacuna estaría disponible para aplicación en programas en tres a seis años más (30,31).

La OMS y otros centros recomiendan mantener y mejorar el programa de tamizaje por varios años después de introducir la vacunación preventiva (23, 28, 30, 32). En un plazo mayor podrá reducirse progresivamente

dicho programa, con la economía consiguiente (31). No parece recomendable agregar entre las mejoras del tamizaje la tipificación de los VPH (33), pese a que la técnica existe (7, 34).

El costo de la vacuna podría reducirse produciendo las VLP en plantas o usando vectores microbianos o ADN, así como vías diferentes de administración (9).

Las vacunas terapéuticas.

Hay vacunas que inducen inmunidad celular específica contra células epiteliales infectadas con VPH (14).. Estas vacunas se orientan a generar células T que tienen como blanco los productos oncogénicos virales relacionados con los genes E6 y/o E7, los cuales están siempre presentes en los cánceres asociados al VPH ; se ha demostrado que son inmunogénicas y seguras en pacientes, aunque a menudo no hay correlación con el resultado clínico (8, 23, 25, 34).

En J. Hopkins se ha mejorado el efecto antigénico en ratones de una vacuna terapéutica con antígeno E6, tipo 16, gracias a un procedimiento que evita la alteración intracelular del antígeno (35).

Otros tratamientos potenciales del CCU descritos recientemente incluyen el uso de un RNA interferente pequeño, específico para el RNA viral respectivo (37); y el curcumin, un antioxidante potente de origen vegetal (38). Estas y otras terapias se podrán asociar al programa Papanicolau, una vez demostrada su eficacia. (31).

Referencias.

1. Departamento de Estadísticas e Información de Salud, Ministerio de Salud de Chile.
2. Ministerio de Salud de Chile, Los objetivos sanitarios para la década 2000-2010, Santiago, 2002.
3. Ministerio de Salud de Chile y Pontificia Universidad Católica, Encuesta de Salud de Chile, 2003.
4. Harper DM, Franco EL, Wheeler C,

Ferris DG, et al., GlaxoSmithKline Vaccine Study Group, Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papilloma virus types 16 and 18 in young women: a randomized control trial, (Clinical trial phase II) *Lancet* 2004;364:1731-2

5. Muñoz N, Bosch FX, Castellsague X, Díaz M, et al., IARC, Against which HPV types shall we vaccinate and screen? The international perspective, *Int J Cancer* 2004; 111 (2): 278-85

6. Franceschi S, The IARC commitment to cancer prevention: the example of papilloma virus and cervical cancer, *Recent Results Cancer Res* 2005; 166:277-97

7. De Francesco M A, Gargiulo F, Schreiber C, Ciravolo G et al., Detection and genotyping of human papillomavirus in cervical samples from Italian patients, *J Med Virol* 2005; 75 (4): 588-92

8. Christensen N D, Emerging human papilloma virus vaccines, *Expert Opin Emerg Drugs* 2005; 10 (1): 5-19

9. Maclean J, Rybicki E P, Williamson A L, Vaccination strategies for the prevention of cervical cancer, *Expert Rev Anticancer Ther*, 2005; 5 (1): 97-107

10. Villa LL, Costa R L, Petta C A, Andrade R P et al., Prophylactic quadrivalent Human papilloma virus (types 6, 11, 16, 18) L1 virus like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo controlled multicentre phase II efficacy trial, *Lancet Oncol* 2005; May 6 (5); 271-8

11. García-Carrancá A, Vaccines against HPV and perspectives for the control and prevention of cervical cancer, *Salud Publica Mex* 2003; 45 suppl 3: S437-S442.

12. Ault KA, Giuliano AR, Edwards RP, Tamms G, et al., A phase I study to evaluate a HPV type 18 L1 VLP vaccine, *Vaccine* 2004; 22 (23-24): 3004-7

13. Brown DR, Fife KH, Wheeler CM, Koutsky LA et al., Early assessment of the efficacy of a HPV type 16 L1 VLP vaccine, *Vaccine* 2004; 22(21-22): 2936-42

14. Reddy KJ, Banapour B, Anderson

DE, Lee SH et al., Induction of immune responses against HPV by hypervariable epitope constructions, *Immunology* 2004; 112(2): 321-7

15. Villa LL, Vaccines against papilloma virus infections and disease, *Salud Publica Mex* 2003; 45 suppl 3; S 443- S 448

16. Liu DW, Chang JL, Tsao YP, Huang CW et al., Co-vaccination with adeno-associated virus vectors encoding HPV 16 L1 proteins and adenovirus encoding murine GM-CSF can elicit strong and prolonged neutralizing antibody, *Int J Cancer* 2005; 113 (1): 93-100

17. Baud D, Ponci F, Bobst M, De Grandi P et al., Improved efficiency of a Salmonella-based vaccine against HPV type 16 VLPs achieved by using a codon-optimized version of L1, *J Virol* 2004 ; 78 (23): 12901-9

18. Oh YK, Sohn T, Park JS, Kang MJ et al., Enhanced mucosal and systemic immunogenicity of HPV-like particles encapsidating interleukine-2 gene adjuvant, *Virology* 2004;328 (2): 266-73

19. Sasagawa T, Tani M, Basha W, Rose RC, et al., A human papilloma virus type 16 vaccine by oral delivery of L1 protein, *Virus Res* 2005; 110 (1-2): 81-90

20. Berg M, Difatta J, Hoiczky E, Schlegel R et al., Viable adenovirus vaccine prototypes: high level production of a papilloma cpsid antigen from the major late transcriptional unit, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005; 102 (12): 4590-95

21. Garnett G P, Role of herd immunity in determining the effect of vaccines against sexually transmitted disease, *J Infect Dis* 2005;191 Suppl 1: S97-106

22. Tjalma W A, Arbyn M, Paavonen J, van Waes TR et al., Prophylactic HPV vaccines: the beginning of the end of cervical cancer, *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14 (5): 751-61

23. Pagliusi S R, Aguado T, Efficacy and other milestones for HPV vaccine introduction, *Vaccine* 2004; 23 (5): 569-78

24. Stern P L, Recent developments in HPV vaccines, *Expert Opin Investig Drugs* 2004; 13 (8): 959-71

25. Stern P L, Immune control of human papilloma virus associated anogenital disease and potential for vaccination, *J Clin Virol*, 2005; 32 Suppl 1: S 72- 81
26. Koutsky L A, Ault K A, Wheeler C M, Brown D R et al., A controlled trial of a human papilloma virus type 16 vaccine *N Engl J Med* 2002; 347: 1645-1651
27. Harper D M, Franco E L, Wheeler C, Ferris D G et al., Glaxo Smith Kline HPV Vaccine Study Group, Efficacy of a bivalent L1 virus like particle vaccine in prevention of infection with human papilloma virus type 16 and 18 in young women: a randomized controlled trial, *Obst Gynecol Surv* 2005; 60 (5): 303-305
28. Davis K, Dickman ED, Ferris D, Dias JK, HPV vaccine acceptability among parents of 10 to 15 year old adolescents, *Obst Gynecol Surv* 2004; 59 (12): 820-2
29. Taira AV, Evaluating HPV vaccination programs *Emerg Infect Dis* 2004; 10 (11): 1915-23
30. Franco E L, Harper D M, Vaccination against human papilloma virus infectio: a new paradigm (sic) in cervical cancer control, *Vaccine* 2005; 23 (17-18): 2388-94
31. Brinkman JA, Caffrey A S, Muderspach L I, Roman L D et al., The impact of anti HPV vaccination on cervical cancer incidence and HPV induced cervical lesions: consequences for clinical management, *Eur J Gynecol Oncol*, 2005; 26 (2): 129-42
32. Lazcano-Ponce E, Alonso P, Ruiz-Moreno JA, Hernandez-Avila M, Recommendations for cervical cancer screening programs in developing countries. The need for equity and technological development, *Salud Publica Mex* 2003;45 Suppl 3: S449-462
33. Schiffman M, Khan MJ, Solomon D, Herrero R et al., A study of the impact of adding HPV types to cervical cancer screening and triage tests, *J Natl Cancer Inst* 2005; 97 (2): 147-50
34. Lin H, Moh JS, Ou YC, Shen SY et al., A simple method for the detection and genotyping of high risk HPV using seminested PCR and reverse hybridization, *Gynecol Oncol* 2005; 96 (1): 84-91
35. Huang C H, Peng S, He L, Tsai Y C et al., Cancer immunotherapy using a DNA vaccine encoding a single- chain trimer of MCH class I linked to an HPV 16 E6 immunodominant CTL epitope, *Gene Ther* 2005 Mar 31 (E pub ahead of print)
36. Smyth LJ, Van Poelgeest MI, Davidson EJ, Kwappenberg KM et al., Immunological responses in women with HPV type 16-associated anogenital intraepithelial neoplasia induced by heterologous prime-boost HPV-16 oncogene vaccination, *Clin Cancer Res* 2004; 10 (9): 2954-61
37. Jiang M, Milner J, Selective silencing of viral gene E6 and E7 expression in HPV positive human cervical carcinoma cells using small interfering RNAs, *Methods Mol Biol* 2005; 292: 401-20
38. Prusty BK, Das BC, Constitutive activation of transcription factor AP-1 in cervical cancer and suppression of HPV transcription and AP-1 activity in HeLa cells by curcumin, *Int J Cancer* 2005; 113 (6):951-60