



Universidad del sureste
Campus Comitán
Lic. Medicina humana.



Dr. Cancino García Andrés Alonso.

Biología molecular

Mauricio Antonio Pérez Hernández

Maqueta y guion.

4ªA

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.

Es una infección de transmisión sexual y el principal factor de riesgo para padecer cáncer cervicouterino.

CARACTERÍSTICAS:

- Virus ADN circular de doble cadena.
- Pertenece a la familia Papilomaviridae.
- Posee una cápside proteica icosaédrica.
- No presenta envoltura (virus desnudo).
- Infecta y se replica en el núcleo de células epiteliales (piel y mucosas).
- Epiteliotrópicos.
- Una vez que alcanzan las células basales pueden permanecer en forma episomal (en estado latente) o bien aprovechar la diferenciación celular propia del epitelio.

CÁPSIDE.

- Consta de 72 capsómeros.
- Formada en un 95% por la proteína L1 y en un 5% por la proteína L2.
- Estas se ensamblan para formar las capsómeras.

CLASIFICACIÓN.

De acuerdo a su tropismo.

CUTANETROPICOS:

- Asociados a las verrugas comunes y planas.
- 1,4,4,8,41,48,60,63,65 y 71.

MUCOSOTRÓPICOS.

- Virus de bajo y alto riesgo.
- Se aíslan en lesiones del tracto urogenital, cavidad bucal, orofarínge, laringe, esófago y conjuntiva.
- 6,11,13,16,18,26,30,31,32,33,34,35,39,42,44,51,55, 56,58,59,64,66,67,70 y 78.

MUCOSOCUTANEOTRÓPICOS

- Afectan tanto a mucosas como a la piel.
- 2,3,7,10,27,28,29,40,43,57,61 y 62.



En relación con la patología oncológica.

Clasificación epidemiológica	Tipos de VPH
Alto riesgo	16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59
Probable alto riesgo	26,53,66,68,73,82
Bajo riesgo	6,11,40,42,43,44,54,61,70,72,81,CP6108

ALTO RIESGO.

- Asociados a cánceres invasivos de cuello uterino, vulva, pene o ano.
- El genoma viral se integra al genoma de la célula.
- **VPH 16:** Más común de este grupo y es el causante del 50-58% de los cánceres de cuello uterino.
- **VPH 18:** Otro virus de alto riesgo común, se encuentra en lesiones escamosas y glandulares del cuello uterino, representa del 10 a 12 % de los cánceres de cuello uterino.

BAJO RIESGO.

- Pueden causar:
 - Cambios benignos o de bajo grado en las células cervicouterinas.
 - Verrugas genitales.
- Tienen una menor afinidad por p53 y estos casi no tienen efecto sobre ella.
- VPH 6 y 11 se encuentran asociados con mayor frecuencia en las verrugas genitales.

GENOMA.

- ADN circular de doble cadena.
- De 8000 pares de bases.
- Codifica para:
 - **8 genes (E)** que dan lugar a las proteínas no estructurales.
 - **2 genes (L)** dan lugar a las proteínas estructurales.

Se divide en 3 regiones principales:

Una región larga de control o región no codificadora (LCR):

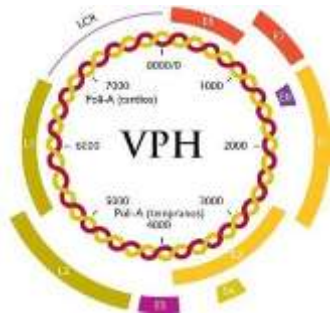
- Contiene sitios de unión para factores proteicos y hormonales del hospedero, necesarios para que el virus pueda completar su ciclo de reproducción.
- Contiene los elementos necesarios para la regulación de la expresión de genes, la replicación del genoma y su ensamblaje.

Una región de genes de expresión temprana.

- Estos genes dan origen a 6 proteínas no estructurales, responsables de la replicación y regulación viral e incluso dos de ellas tienen un potencial transformador (E6 y E7).
- Estos genes son expresados en las capas basales.

Una región de genes de expresión tardía.

- Da origen a 2 proteínas estructurales que conforman la cápside viral.
- Son expresados en capas más superficiales del epitelio más diferenciado (hacia la zona apical).



PROTEÍNAS NO ESTRUCTURALES.

Estas proteínas virales cumplen diferentes funciones durante el ciclo replicativo.

E1.

- Controla la replicación episomal
- Tiene actividad ATPasa y ADN helicasa.
- Reconoce y está unida al origen de replicación del ADN viral formando un complejo de iniciación con la proteína E2.
- Es necesaria para la replicación viral y el control de la transcripción.

E2.

- Principal regulador de la transcripción de los genes virales.
- Reprime a los promotores p97 y p105, encargados de la transcripción de las proteínas E6 y E7 reduciendo la síntesis de las mismas.
- Interviene en la síntesis de la proteína p53, lo que producirá finalmente la detención del ciclo celular en G1 y apoptosis.

E4.

- Se fusiona con la E1.
- Interviene en el ciclo celular en G2 a través de la unión a ciclinas y quinasas dependientes y por E7, alterando el soporte estructural del Citoesqueleto produciendo daño mitocondrial y apoptosis.
- **Codifica para proteínas que producen cambios en el citoplasma que da origen a los coilocitos.**
- Controla la maduración viral y la salida de los viriones.

E5

- Se localiza en la membrana citoplasmática de la célula huésped, interactuando con algunos factores de proliferación celular (EGF, PDGF).
- Inhibe la apoptosis
- Contribuye a la evasión del sistema inmunitario ya que inhibe la migración del MHC a la superficie celular.
- Estimula la actividad transformante de E6 y E7.
- Contribuye a la proliferación de las

E6.

- Induce a la degradación de la proteína supresora de tumores p53 (inhibe la apoptosis para que el virus pueda seguir albergando).
- Activa la actividad de la telomerasa.

E7

- Se une e induce la degradación de la proteína supresora de tumores pRB.
- Incrementa la actividad de las cinasas dependientes de ciclinas.
- Contribuye a la evasión de la respuesta inmunitaria.

PROTEÍNAS ESTRUCTURALES.

L1:

- Proteína principal de la cápside.
- Reconoce receptores sobre la célula hospedadora.
- Altamente inmunogénica.
- Induce anticuerpos neutralizantes.

L2

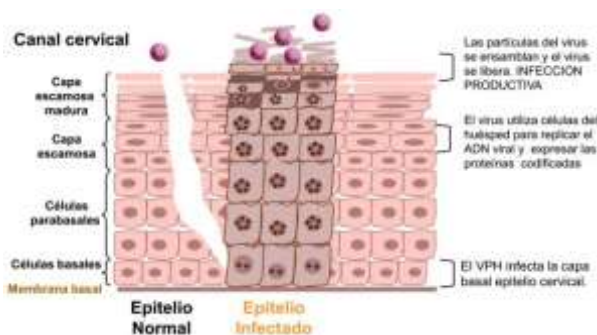
- Proteína secundaria de la cápside.
- Participa en la unión y entrada del virión a la célula, así como en su transporte hacia el núcleo.
- Participa en la liberación del genoma y el ensamblaje de los viriones.

Cuadro 1. Proteínas del virus del papiloma humano y funciones asociadas.^{11,12,18}

Tipo de proteína	Nombre	Funciones o actividades asociadas
No estructurales	E1	Tiene funciones de helicasa. Es esencial para la replicación y la transcripción
	E2	Esencial para replicación y transcripción viral, segregación genómica y encapsulación
	E4	Regula la expresión de genes tardíos, controla la maduración viral y la salida de los viriones
	E5	Estimula la actividad transformante de E6 y E7, promueve la fusión celular generando aneuploidia e inestabilidad cromosómica, contribuye a la invasión de la respuesta inmunitaria
	E6	Se une e induce la degradación de la proteína supresora de tumores p53, inhibiendo la apoptosis; interactúa con proteínas del sistema inmunitario innato, contribuye a la evasión de la respuesta inmunitaria y a la persistencia del virus; activa la expresión de la telomerasa.
	E7	Se une e induce la degradación de la proteína supresora de tumores pRB; incrementa la actividad de cinasas dependientes de ciclinas; afecta la expresión de genes de fase S por interacción directa con factores de transcripción E2F y con histona desacetilasa; contribuye a la evasión de la respuesta inmunitaria
	Estructurales	L1
L2		Proteína secundaria de la cápside. Participa en la unión del virión a la célula, en su entrada a la célula y su transporte al núcleo, la liberación del genoma y el ensamble de los viriones

CICLO REPLICATIVO.

- ❖ Tiene una alta especificidad por células epiteliales escamosas, en las que se lleva a cabo la síntesis de sus partículas virales.
- ❖ Su ciclo está ligado al crecimiento y diferenciación de las células epiteliales hospederas.
- ❖ El VPH inicia su ciclo productivo infectando a las células poco diferenciadas de las capas basales del epitelio.
- ❖ El establecimiento del virus en el tejido requiere de la infección de los queratinocitos basales, frecuentemente a través de lesiones o abrasiones en el tejido.
- ❖ La expresión de los genes E ocurre a lo largo de todos los estratos epiteliales.
- ❖ La expresión de genes L únicamente en los queratinocitos totalmente diferenciados de los estratos más superficiales.



El ciclo replicativo se divide en dos etapas:

1. NO PRODUCTIVA.

- El genoma vírico permanece en forma episomal, donde el virus autorreplica su ADN, dentro del núcleo, pero no integrado en el genoma de la célula hospedera.
- Ocurre en las células basales del epitelio estratificado.
- Replica su ADN, para mantener 50- 100 copias del genoma.
- Al dividirse una de las células infectadas, una de las células hijas permanece en la parte basal del epitelio y a otra inicia un proceso de diferenciación en la parte superior.

2. PRODUCTIVA.

- El genoma vírico aumenta el número de copia presentes en las células.
- Se expresan los genes tardíos que codifican a las proteínas de la cápside.
- L1 y L2 se codifican en células parcialmente diferenciadas.

EL CICLO DE REPLICACIÓN INICIA...

1. A través lesiones, microlesiones o abrasiones del tejido, el VIH alcanza las células de los estratos bajos del epitelio.
2. Unión del virus a la célula mediante L1 con heparan sulfato y sindecano 3 en la superficie celular.

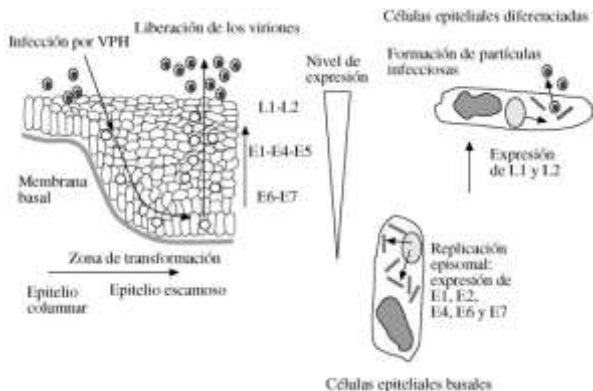
También se ha implicado que a través de un receptor de membrana, integrina alfa-g-beta4 (se expresa durante el proceso de restauración de un tejido).

Esta integrina induce señales que inhiben la apoptosis para que el virus pueda llegar hasta las porciones basales

3. Ingresa por endocitosis dependiente de clatrina, formándose el endosoma.
4. Desnudamiento del virus en el endosoma, se libera la proteína L2 y el genoma.
5. Migran al núcleo, L2 ayuda al genoma a entrar y empieza a transcribir.
6. Inicia su ciclo productivo infectando a células poco diferenciadas de las capas basales del epitelio donde inicia la transcripción de sus genes.
7. Una vez ocurrida la infección, el virus se establece dentro del núcleo de las células basales.
8. E1 y E2 se expresan y forman un complejo para reclutar la maquinaria de polimerización celular y factores accesorios para la replicación del genoma.
9. El ADN viral permanece en estado EPISOMAL (circular) fuera de los cromosomas del hospedero
10. En las partes suprabasales se expresa E5, E6 y E7 que contribuyen al mantenimiento del genoma viral, inducir la proliferación celular e incrementar el número de células susceptibles de ser infectadas.
 - ◆ **E6:** Se une e induce la degradación de la proteína supresora de tumores P53, entonces la célula infectada no entra en proceso de apoptosis, sino que sigue albergando el virus.
 - ◆ **E7:** Se une e induce la degradación de la proteína supresora de tumores pRB.
11. Cuando las células infectadas se diferencian y migran desde la capa basal hacia el estrato espinoso se estimula la replicación del ADN viral

produciendo la acumulación de viriones dentro del núcleo.

12. Más tarde se expresa E4, este activa la transcripción de genes tardíos involucrados en el ensamble y en la salida de los nuevos viriones.
13. Ensamblaje viral.
14. Liberadas cuando las células terminales del estrato corneo sufren un proceso de descamación.
15. Encapsidación y posteriormente salida del virus de la célula asistida por L2 y facilitada por E2.



MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

ENFERMEDAD	TIPO DE VPH
Verruga común.	2, 7
Verruga plantar.	1, 2, 4
Verruga plana.	3, 10
Verruga genital anal.	6, 11, 42, 43, 44, 54
Cáncer	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66
Papilomatosis respiratoria	6, 7, 11, 16, 32

La mayoría de las infecciones por VPH son asintomáticas y desaparecen sin tratamiento. No obstante algunas producen cambios en el epitelio o cáncer.

LOS TIPOS DE VIRUS ONCOGÉNICOS por lo regular no se presentan en los hombres.

VERRUGAS GENITALES (CONDILOMAS).

- Se presentan a menudo en aglomeraciones.
- Pueden ser muy pequeñas o pueden extenderse en grandes masas.
- Desaparecen sin necesidad de tratamiento.
- Pueden desarrollar pequeñas carnosidades similares a una coliflor.

Mujeres: Se presentan en las partes externa e interna de la vagina, el cérvix (poco común) y alrededor del ano, labios menores, introito vaginal, periné.

Hombres: Se presentan en la cabeza y en el cuerpo del pene, escroto y alrededor del ano.

VERRUGAS COMÚNES HIPOPIGMENTADAS

- Son encontradas con frecuencia en manos y en pies, pero también pueden aparecer en codos y rodillas.
- Tienen una superficie característica de coliflor y típicamente elevada ligeramente por encima de la piel circundante.
- Lesiones hiperqueróticas.
- Sitios donde hay una saliente ósea (codo y rodillas).
- "Mezquinos"

VERRUGAS PLANTARES.

- Lesiones pequeñas de la epidermis en las plantas de los pies.
- Apariencia de coliflor.
- Pueden tener pequeñas manchas negras en su superficie.
- Es de dos tipos de acuerdo al tipo de VPH:

o VPH 1 (VERRUGA MERMECIA).

- ✓ Verruga profunda y **única**.
- ✓ Sensible a la presión por lo que es dolorosa al caminar.
- ✓ Se caracteriza por la presencia de un anillo queratósico.

o VPH 2 (VERRUGA SUPERFICIAL) PLIEGUE

- ✓ Formación de un conjunto de verrugas no dolorosas 1CM.
- ✓ Aspecto de callosidad.
- ✓ Aparecen sobre la planta, a nivel de los dedos de los pies 3-4

VERRUGAS PLANAS (HIPERCROMICAS)

- Se ubican comúnmente en los brazos, cara o nuca.
- Son pápulas bien marcadas
- Rojizas pardas y ligeramente elevadas.
- Miden de 2-5mm de diámetro.
- Es más frecuente en adolescentes.

- No se asocia con el desarrollo de cáncer.
- AMORFAS (forma variable).

- ◆ AFECTA 3 CAPAS DE LAS CELULAS.

CAPAS: Epiteliales, intermedias, basales.

PAPILOMATOSIS RESPIRATORIA.

- VPH 6 Y 11 con mayor frecuencia.
- Interdigitantes.
- Condilomas, en la vía respiratoria
- Por sexo oral.
- Tumor localizado en la laringe, manifestado como masas exofíticas, ramificadas y pediculadas de coloración rojizo o rosa.
- Se pueden presentar en forma única o múltiple.
- **SEVERA:** Procesos obstructivos de vías aéreas.
- **LEVE:** Disfonía, estridor, dificultad respiratoria.

CÁNCER.

La mayoría de las infecciones por VPH desaparecen después de algunos meses posteriores al diagnóstico.

Pero también tienden a progresar hacia lesiones de alto grado con un riesgo 15-25% en el transcurso > 2 años 50% de progresar a cáncer

Transcurre lentamente a través de lesiones premalignas y preinvasivas: NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL (NIC) que se clasifica en 3 grados:

Características histológicas esenciales:

- ◆ Presencia de koilocitos
- ◆ Ausencia de diferenciación citoplasmática (estratificación ordenada)
- ◆ Presencia de células multinucleadas

NIC 1:

- ◆ < del 1/3 del epitelio cervical.
- ◆ Solo afecta 1 capa
- ◆ Lesión de bajo grado
- ◆ Tratamiento quirúrgico, crio, electro, conocerical (extracción de una parte del cuello si es que ya por lo menos tuvo un hijo).

NIC 2:

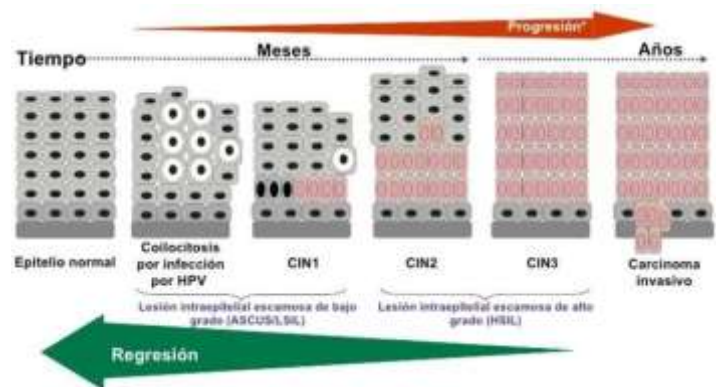
- ◆ Las células afectadas se extienden más allá del 1/3 bajo del epitelio.
- ◆ Afecta dos capas lesión de bajo grado

NIC 3:

- ◆ Cuando las células indiferenciadas, no estratificadas y basaloides ocupan >2/3 o incluso todo el espesor del epitelio.

CARCINOMA MICROINVASOR

- Estado inicial del cáncer cervical.
- Las células neoplásicas han invadido la membrana basal del epitelio.
- Las células malignas se infiltran al endocervix y se asocian para formar tumores.
- Posee la capacidad de extenderse hacia tejidos adyacentes.
- Metástasis lejanas eventualmente



FACTORES DE RIESGO.

FACTORES DEL HOSPEDERO. ☒

- Edad del primer contacto sexual ☒ ☒
- ITS relacionadas: Clamidia, herpes, VIH ☒
- Prácticas sexuales de alto riesgo.
- Multiparidad.
- Predisposición genética.

COFACTORES AMBIENTALES EXTERNOS ☒

- Tabaquismo. ☒
- Uso prolongado de anticonceptivos orales
- Nutricionales

COFACTORES VIRALES ☒

- Genotipo viral ☒
- Carga viral ☒
- Integración Viral ☒
- Coinfección ☒
- Mujeres jóvenes (actividad sexual activa)

DIAGNÓSTICO.

“Si la citología es positiva, lo siguiente es realizarle una colposcopia antes de iniciar el tratamiento”.

- Se debe realizar citología (prueba de Papanicolaou), y colposcopia (complementarias).

♦ Si sale la citología negativa (-) y la colposcopia positiva (+) hacer biopsia.

♦ Si la citología es positiva (+) y colposcopia negativa (-) volver a tomar la muestra.

- PCR.
- Captura de híbridos.
- Tinción del P16.
- Estadios histológicos.

TRATAMIENTO.

- **LOCALES NO QUIRÚRGICOS:** Podofilina 2 veces al día, pero produce inflamación en el sitio, por lo que hay dolor ácido tricloroacético, imiquimod, cremas aldara emiquemen se aplica durante 6 horas y lavarse, cada 3 días
- **DESTRUCTIVO:** Electrocoagulación, criocirugía, vaporización láser, electrocirugía.
- Cáncer el tratamiento será histerectomía, quitar eiplon, ganglios.

PROFILAXIS.

Es conveniente: Educación sexual, vacuna contra el VPH, uso de preservativo.

VACUNA CONTRA EL VPH.

En personas ya con VPH, para determinar si se aplica o no la vacuna, hacer una identificación sérica del tipo de VPH que presenta.

- Solo para uso profiláctico, es decir está no cura una infección ya existente por VPH, tampoco sirven para tratar los signos de la enfermedad causada por el virus.
 - Está indicada para niñas de 9-11 años.
 - La **vacuna tetravalente** incluye partículas similares al virus de los tipos 6, 11, **16** y **18**.
 - La vacuna **bivalente** incluye solo los tipos 16 y 18.
- 10-11 AÑOS.

MUJERES < 15 años.

El esquema de vacunación recomendado está compuesto por **3 dosis** intramusculares de **0,5 ml**.

- La segunda dosis se administra a los 2 meses de la primera dosis
- La tercera a los 6 meses.

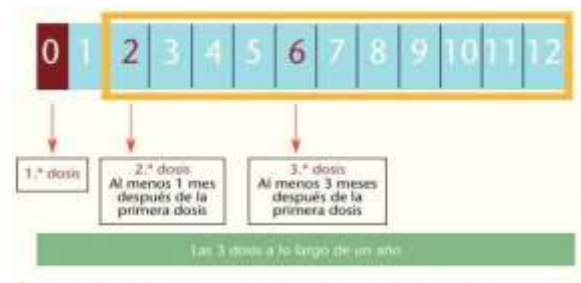


Fig. 1. Dosificación de la vacuna tetravalente contra los VPH

MUEJERES > 15 años.

El esquema será de 2 dosis, donde la segunda será a los 6 meses.

GARDASIL:

Vacuna tetravalente:

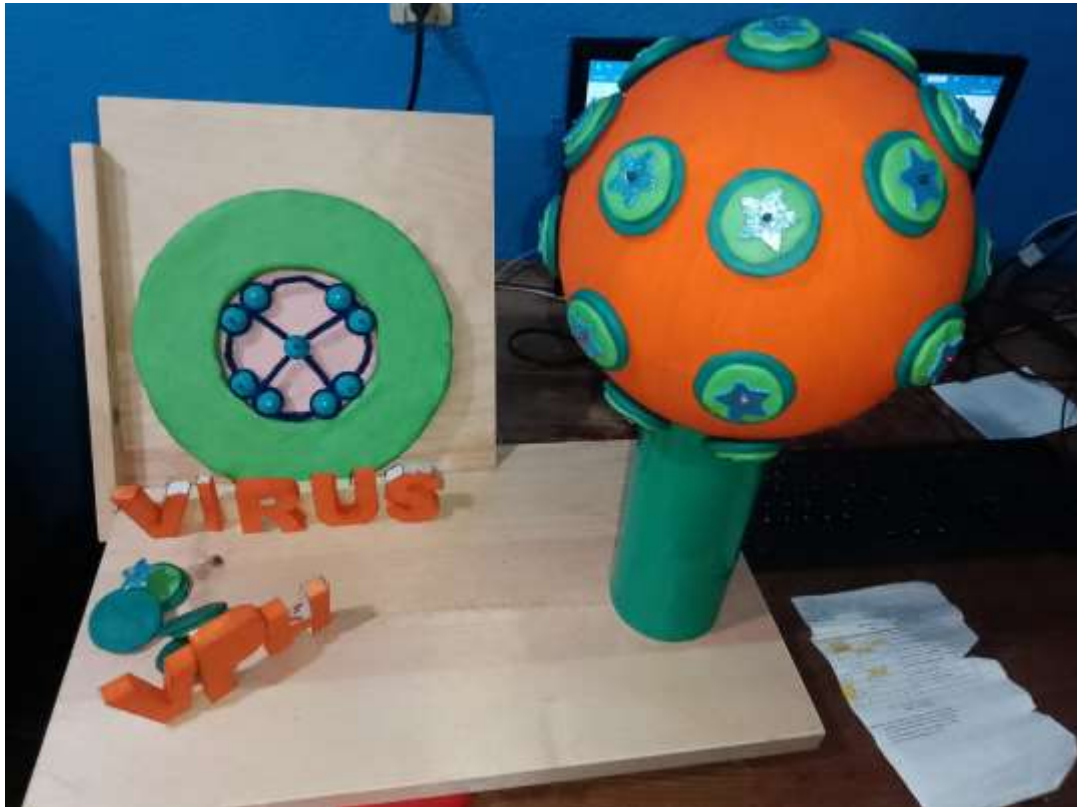
VPH 6, 11, 16 y 18.

Gardasil 9: 16, 18, 6, 11, 31,33,45,52,58.

CERVIVAX

Vacuna bivalente VPH 16 Y 18

EVIDENCIA



BIBLIOGRAFÍAS CONSULTADAS:

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2023). *Human papillomavirus (HPV) and cancer*. Recuperado de <https://www.cdc.gov/cancer/hpv/index.htm>
- National Cancer Institute (NCI). (2023). *HPV and cancer*. Recuperado de <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/infectious-agents/hpv-fact-sheet>
- World Health Organization (WHO). (2022). *Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer*. Recuperado de [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)and-cervical-cancer](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)and-cervical-cancer)
- González-Curiel, I., & Rodríguez-Morales, A. J. (2018). *Virus del papiloma humano y cáncer cervicouterino en México*. Editorial Trillas.
- González-Curiel, I., & Rodríguez-Morales, A. J. (2018). *Virus del papiloma humano y cáncer cervicouterino en México*. Editorial Trillas.
- González-Ruiz, J., & Rodríguez-Barrientos, L. (2017). *Infecciones de transmisión sexual: Enfoques clínicos y epidemiológicos en México*. Editorial Universitaria.