

OTROS

## **Premio Nacional de Ciencias 2014**

### **“Distribución de aislados de variantes de VPH-16 en mujeres paraguayas con diferentes grados de lesión cervical”**

#### **2014 Science National Prize**

### **“Distribution of HPV-16 variants isolates in Paraguayan women with different degree of cervical lesion”**

Este trabajo fue desarrollado en el marco de la línea de investigación de caracterización molecular del virus de papiloma humano, agente causal del cáncer de cuello uterino. Dicha línea de investigación es desarrollada a partir del año 2.006 en el Departamento de Salud Pública del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (IICS) de la Universidad Nacional de Asunción (UNA) (1-13). El cáncer de cuello uterino es el tercer tumor maligno más frecuente en mujeres a nivel mundial y el segundo más frecuente entre las mujeres en Latino América. Aproximadamente, el 80% de los casos de cáncer de cuello uterino detectados a nivel mundial ocurren en países en vías de desarrollo. Paraguay se encuentra entre los países con mayor incidencia y mortalidad de cáncer de cuello uterino, en donde se diagnostican más de 2 casos de cáncer por día y se producen más de 1 muerte por día por este mal (14). La magnitud de esta afección acarrea un verdadero problema social y de salud pública para el país; considerando que el cáncer de cuello uterino es 100% prevenible y curable.

Entre los hallazgos más importantes que observamos en los trabajos desarrollados a nivel local se encuentra la detección de una alta frecuencia de virus de papiloma humano de alto riesgo oncogénico (VPH-AR) en mujeres sin y con lesiones precancerosas de cuello uterino (1,2). Entre estos el VPH 16 ocupó el primer lugar en frecuencia, lo cual es relevante debido a que una infección persistente por VPH-16 confiere mayor riesgo de cáncer de cuello uterino invasivo comparada a una infección con otros tipos virales de alto riesgo oncogénico. Más de la mitad de los casos de cáncer de cuello uterino en mujeres paraguayas se debe al HPV 16. Kasamatsu et al., 2.012 y Mendoza et al., 2011 han detectado una frecuencia de HPV 16 del 68,2% y 64,6%, respectivamente (3).

Las investigaciones sobre la diversidad del genoma del VPH-16 han identificado 5 ramas filogenéticas (como; europeos, E; asiáticos, As; African tipo 1, Af-1; African tipo 2, Af-2; y asiático-americano, AA) que muestran a nivel de nucleótidos más de 98% de homología en E6 y L1, y más del 95% en la región de control (LCR). Estudios epidemiológicos han observado que las variantes no europeas del VPH-16, específicamente las variantes de origen asiático, se asocian con lesiones cervicales y el cáncer (4).

La región LCR es una región no codificante de 850 pb (~ 12% del genoma viral) que incluye un fragmento responsable de regular la transcripción de genes de VPH-16 por una compleja interacción de muchos factores celulares y virales que se unen a esta región de regulación. Sustituciones de nucleótidos en esta región dentro de sitios de unión de factores de transcripción dan como resultado una variación en la actividad del promotor de oncoproteínas virales (4).

Dado que las variantes de VPH 16 poseen diferente potencial oncogénico y que el análisis de la variabilidad genómica de LCR aporta datos que contribuyen a comprender el por qué de esta diferencia oncogénica, el objetivo del presente estudio fue caracterizar la variabilidad genética de la región LCR del VPH-16 aislados a partir de mujeres paraguayas con y sin lesiones cervicales (4).

La mayoría de las variantes de VPH-16 perteneció a la rama europea (82%). Dos aislamientos produjeron nuevas variantes paraguayas de la rama europea nombradas new PYa y new PYb. Variantes no europeas, como la africana de tipo 1

(1,5%) y asiático-americana (16.5%) se detectaron sólo entre las mujeres con lesiones cervicales (4).

La variante new-Pya se detectó en 1 mujer con LSIL y contenía una sustitución de nucleótidos (A7752C) en el sitio de unión para el factor de transcripción YY1. En las variantes no europeas se observaron al menos 6 sustituciones de nucleótidos adyacentes o ubicados dentro de sitios de unión de factores de transcripción relacionados con la producción de oncoproteínas virales. Esto podría explicar en parte que estas variantes hayan sido detectadas solo en mujeres con lesiones (4).

Además, se observaron variantes previamente descritas por Ho et al., 1.993 como IND8, AM6, AN12, y B14. Las variantes AN12 y AM6 descrito por Ho et al. fueron detectadas por primera vez en las tribus nativas de América del Norte y del Sur, respectivamente. En particular, estas variantes aún no se han identificado en la población general de Brasil o Argentina. Los datos actuales pueden contribuir a aumentar nuestro conocimiento del origen de la infección por VPH en Paraguay; la epidemiología molecular de la infección por VPH en nuestro país parece ser compleja y diferir ligeramente de la del resto de la región (4).

Finalmente, aunque las variantes no europeas se consideran más oncogénicas, en el presente estudio se detectaron variantes europeas del VPH-16 entre las mujeres con y sin lesiones cervicales. Estos resultados enfatizan el hecho de que todas las ramas de variantes del VPH-16 están relacionadas con el desarrollo de pre-cáncer y cáncer invasivo, aunque factores adicionales parecen tener un papel en la carcinogénesis cervical (4).

Actualmente, el equipo de investigación del Departamento de Salud Pública, IICS, UNA (Dres. Laura Mendoza, Pamela Mongelós, Graciela Giménez, María Isabel Rodríguez, Amalia Castro, Adriana Valenzuela, Fátima Cardozo, Elena Kasamatsu, Malvina Paez) se encuentra trabajando en la caracterización molecular de VPH en poblaciones de riesgo en muestras de cuello uterino y de otras localizaciones. Desde el año 2.013 el equipo está formando parte de un trabajo de investigación internacional titulado "Estudio multicéntrico de tamizaje y triage de cáncer de cuello uterino con pruebas del Virus de Papiloma Humano (ESTAMPA)", coordinado por la Agencia Internacional de Investigación sobre Cáncer (IARC), Organización Mundial de la Salud (OMS), Francia. Este estudio tiene como objetivo evaluar estrategias de implementación de programas organizados de tamizaje basados en pruebas de HPV e investigar el desempeño de las diferentes técnicas emergentes en el triage de cáncer de cuello.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mendoza LP, Arbiza J, Paez M, Kasamatsu E, Castro A, Giménez G, et al. Distribution of human papillomavirus genotypes in Paraguayan women according to the severity of the cervical lesion. *J Med Virol.* 2011; 83(8):1351-7.
2. Mendoza L, Mongelós P, Paez M, Castro A, Rodríguez-Riveros I, Giménez G, et al. Human papillomavirus and other genital infections in indigenous women from Paraguay: a cross-sectional analytical study. *BMC Infect Dis.* 2013; 13:531.
3. Kasamatsu E, Cubilla AL, Alemany L, Chauv A, Tous S, Mendoza L, et al. Type-specific human papillomavirus distribution in invasive cervical carcinomas in Paraguay. A study of 432 cases. *J Med Virol.* 2012; 84(10):1628-35
4. Mendoza L, Picconi MA, Mirazo S, Mongelós P, Giménez G, Basiletti J, et al. Distribution of HPV-16 variants among isolates from Paraguayan women with different grades of cervical lesion. *Int J Gynaecol Obstet.* 2013; 122(1):44-7.
5. Giménez G, Mendoza LP, Arbiza J, Picconi MA, Mongelós P, Castro A, et al. A rapid and economic option for human papillomavirus detection by PCR in cervical samples with denaturing reagent. *Mem Inst Investig Cienc Salud.* 2014; 12(1):7-13.
6. Mongelós P, Páez M, Rodríguez MI, Giménez G, Castro A, Mendoza LP. Detection of high risk human papillomavirus by hybrid capture II in women treated for squamous intraepithelial lesions cervix, period 2006-2010. *Rev Bras Epidemiol.* 2013; 16(1):40-8.
7. Cardozo F, Mendoza LP, Páez M, Mongelós P, Castro A, Giménez G. Molecular detection of multiple infections in women with and without cervical lesion positive for high risk human papillomavirus, period 2007-2011. *Mem Inst Investig Cienc Salud.* 2012; 8(2):5-12.
8. Mendoza LP, Arbiza J, Páez M, Kasamatsu E, Castro A, Giménez G, et al. Clinical-demographic characteristics and typification of the human papilloma virus in Paraguayan

women with negative cytology for squamous intraepithelial lesion. Mem Inst Investig Cienc Salud. 2012; 8(1): 46-55.

9. Mendoza LP, Páez M, Insaurrealde A, Rodríguez I, Castro A, Kasamatsu E. Frequency and relative viral load of high risk human papilloma virus according to the cytological diagnosis in Paraguayan women by hybrid capture II. Mem Inst Investig Cienc Salud. 2010; 6(1):6-13.

10. Mendoza Torres L, Páez M, Insaurrealde A, Rodríguez MI, Castro A, Kasamatsu E. Detection of high risk human papillomavirus cervical infections by the Hybrid capture in Asunción, Paraguay. Braz J Infec Dis. 2009; 13(3): 203-6.

11. Segovia E, Mendoza LP. Typing of human papilloma virus in cervical samples of fifteen women that attended the National Institute of Cancer in December, 2007. Mem Inst Investig Cienc Salud. 2009; 5(1):46-53.

12. Insaurrealde A, Páez M, Mendoza LP, Rodríguez I, Ruíz O, Kasamatsu E. Características clínico-demográficas de mujeres remitidas al Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (IICS) para detección de HPV de alto riesgo oncogénico por Captura Híbrida II®. Mayo 2006-2007. Mem Inst Investig Cienc Salud. 2008; 4(1):31-5.

13. Mendoza LP, Kasamatsu E, Mann Prado J, Pereira JS, Insaurrealde A, Rodríguez MI, et al. Detection of human papillomavirus by PCR RFLP assay in a case with negative hybrid capture II and high grade intraepithelial neoplasia Pap smear result. Mem Inst Investig Cienc Salud. 2007; 3(1):50-2.

14. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015; 136(5):E359-86.