

La guerra entre el sistema inmune y la infección por el VPH

War into Immune System and Infection by HPV

El ser humano está expuesto a una gran cantidad de agentes patógenos a lo largo de su vida, y el sistema inmune es el encargado de protegerlo. Para esto, se divide en dos ramas funcionales: *la inmunidad innata*, que actúa como la primera línea de defensa contra los agentes infecciosos, la mayoría de los cuales son controlados antes de que se produzca una infección franca, y el *sistema inmune adaptativo*, que entra en acción cuando las primeras defensas son superadas y da lugar a una reacción específica contra el agente infeccioso. Esto normalmente permite erradicar dicho agente infeccioso, con la ventaja de que se genera una memoria inmunológica que permitirá en el futuro reconocerlo y evitar que se produzca la enfermedad.

Aunque más del 85% de las infecciones producidas por el virus del papiloma humano (VPH) se van a eliminar a lo largo del tiempo (la duración media de la infección para los virus de alto riesgo es de 8 a 12 meses), algunas de estas infecciones no son eliminadas, lo que puede llevar a establecer una infección persistente, con un mayor riesgo de desarrollar lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado y cáncer. El aumento de la incidencia y la progresión de las infecciones por VPH en individuos inmunosuprimidos demuestra la gran importancia de la respuesta inmune mediada por células en la resolución y el control de las infecciones por VPH. Mujeres infectadas con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) muestran múltiples recurrencias de neoplasia intraepitelial cervical, aumento en la incidencia de verrugas genitales, mayor persistencia de las infecciones por VPH y mayor incidencia de lesiones intraepiteliales cervicales de alto grado, cuando se comparan con mujeres sin la infección.

La duración prolongada de la infección por VPH parece estar asociada con una evasión efectiva del virus hacia la inmunidad innata; de por sí el ciclo de replicación viral es un mecanismo de evasión: la replicación del ADN viral y su liberación no causa muerte celular, ya que el queratinocito infectado ya está programado para morir de manera natural, por lo que no se disparan señales de peligro hacia el sistema inmune; esto se ve reflejado en la ausencia de inflamación (no hay liberación de citoquinas proinflamatorias, importantes para la activación y migración de las células presentadoras de antígenos). Así mismo, no hay fase de viremia y solamente pequeñas cantidades del virus son expuestas a las defensas inmunes, por lo que el virus es invisible al huésped. Adicionalmente, hay una baja regulación de la expresión de IFN- α e IFN- β y las oncoproteínas E6 y E7 del VPH 16 alteran la expresión de IFN- α de genes reguladores del ciclo celular y de otros genes involucrados en la resistencia del huésped a la infección; esto le permite al virus permanecer durante largos periodos sin ser reconocido, lo cual demora la activación de la respuesta inmune adaptativa.

A pesar de los esfuerzos del virus para evadir las defensas del huésped, se puede generar una respuesta serológica dirigida contra epitopes conformacionales presentes en el virión o hacia partículas semejantes a virus (*virus like particles*, VLP). Esta respuesta de anticuerpos se genera en la mayoría pero no en todos los individuos infectados, y sus niveles, aunque en general son bajos, parecen proteger al

individuo de una infección posterior. En la actualidad no es claro el papel de las respuestas tipo IgG e IgA tanto en la persistencia como en la eliminación de infecciones por diferentes tipos de VPH, debido a que hay muy pocos reportes y contradicciones entre los resultados presentados, por lo que se hace necesario realizar investigaciones en las que se analice este tipo de respuestas en estudios de seguimiento.

En este número de la *Revista Colombiana de Cancerología* tenemos un excelente artículo original en el que la Dra. Cómbita y colaboradores analizan la respuesta inmune tipo IgG e IgA hacia proteínas de la cápside viral de los VPH 16, 31 y 58 en 186 mujeres de la cohorte de Bogotá (Colombia). Los investigadores midieron la respuesta inmune en dos visitas de seguimiento (primera y quinta) y clasificaron a las mujeres en tres grupos (mujeres con citología normal negativas para la infección por VPH, mujeres que eliminaron la infección y mujeres con infección persistente), con el fin de describir el comportamiento de estos anticuerpos según el estado de la infección, su asociación con la carga viral y su papel en la eliminación de la infección. La información que brindan los autores en este artículo tiene una gran relevancia, ya que es un aporte al conocimiento y comprensión de la respuesta inmune humoral a lo largo del tiempo, así como del papel que cumple en la eliminación de las infecciones por diferentes tipos de VPH.

El desarrollo de vacunas profilácticas ha mostrado la importancia de la respuesta inmune en la prevención de infecciones por el VPH. Gracias a estas vacunas se desarrolla una cascada inmune que genera una respuesta robusta de células B y T, con altos niveles de anticuerpos neutralizantes hacia la región L1 y con generación de una memoria inmune a largo término, lo que convierte a este tipo de vacunas en una de las estrategias de prevención del desarrollo de cáncer de cuello uterino en las que se tiene mayor esperanza en el mundo.

Teniendo en cuenta que la mayoría de los estudios conocimientos, aceptabilidad y actitudes de médicos en relación con la vacuna contra VPH han sido realizados en países desarrollados, la Dra. Piñeros y colaboradores presentan en este número un excelente estudio cuyo objetivo fue explorar en médicos generales, ginecólogos y pediatras colombianos los conocimientos que tienen sobre la vacuna del VPH, así como su actitud, disposición personal y percepción sobre la introducción de ésta. Los resultados de este estudio muestran que en el ámbito médico hay confusión con las vacunas que se están ofreciendo y que se debe brindar una amplia capacitación y educación a los médicos generales sobre el VPH, la vacuna y la necesidad de continuar tamizando.

El camino en el conocimiento de la respuesta inmune contra la infección por el VPH ha llevado al desarrollo de vacunas profilácticas altamente seguras, inmunogénicas y eficaces, con las cuales se espera producir significativos beneficios en salud pública.

Mónica Molano, PhD

*Coordinadora del Grupo de Investigación en Biología del Cáncer
Miembro Comité Editorial de la Revista Colombiana de Cancerología
Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia*