

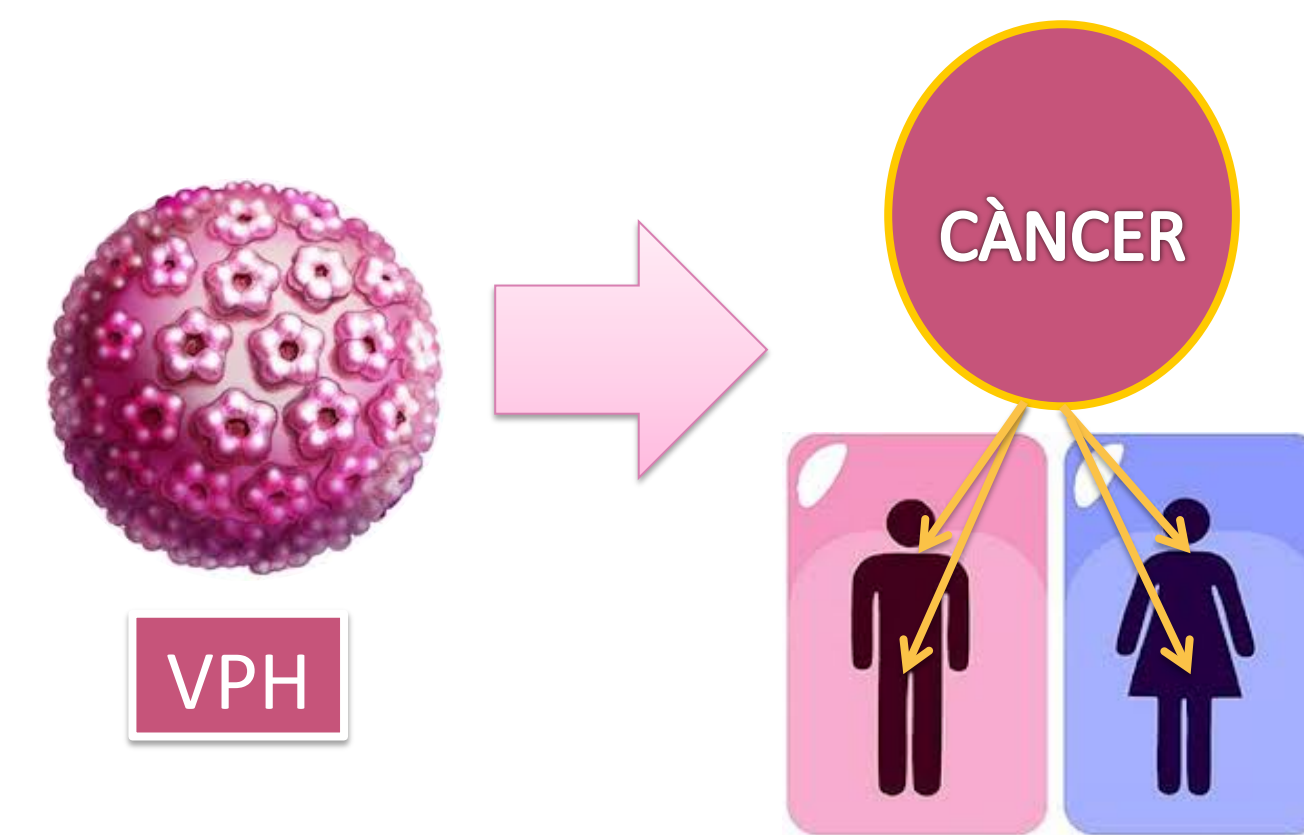


Anna Durany Goixart

Grau de Microbiologia. Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 – Bellaterra. Espanya
anna.durany@e-campus.uab.cat

VIRUS DEL PAPIL·LOMA HUMÀ (VPH)

Els virus del papil·loma humà (VPH) són petits virus icosaèdrics sense envoltura formats per una doble cadena d'ADN [1]. S'han identificat més de 150 genotips que infecten cèl·lules epitelials i cèl·lules de les mucoses a humans [2]. La majoria d'infeccions són asimptomàtiques, però si la infecció persisteix poden provocar lesions greus que poden progressar a càncer. Els VPH d'alt risc són causa necessària de pràcticament càncers de coll d'úter, però alhora s'associen amb càncers de vagina, de vulva en dones, d'anus i penis en homes i càncer orofaríngi en ambdós sexes. El càncer de coll d'úter és un dels més comuns en les dones a nivell mundial. La relació entre la infecció persistent per VPH i el càncer és innegable, i ja va ser plantejat pel professor Harold zur Hausen, pel qual va rebre el premi Nobel l'any 2008. Actualment existeixen dues vacunes profilàctiques disponibles comercialment que han creat molta controvèrsia [1].



GENOMA

Proteïna	Funció
E1	Inici de la replicació viral
E2	Replicació ADN viral Inici i control la transcripció viral
E4	Amplificació del genoma viral Assemblatge i sortida virions
E5	Amplificació del genoma viral
E6	Inhibició de l'apoptosi Degradació de p53 Activació de la telomerasa Inducció de la inestabilitat genòmica
E7	Desregulació del cicle cel·lular Interacció amb pRb Desplaçament la unió del factor E2F amb pRb Inducció de la inestabilitat genòmica
L1	Proteïna major de la càpsida
L2	Proteïna menor de la càpsida Reclutament i encapsidació del genoma viral

Replicació viral
Assemblatge i sortida virions

Oncògens

Proteïnes càpsida viral

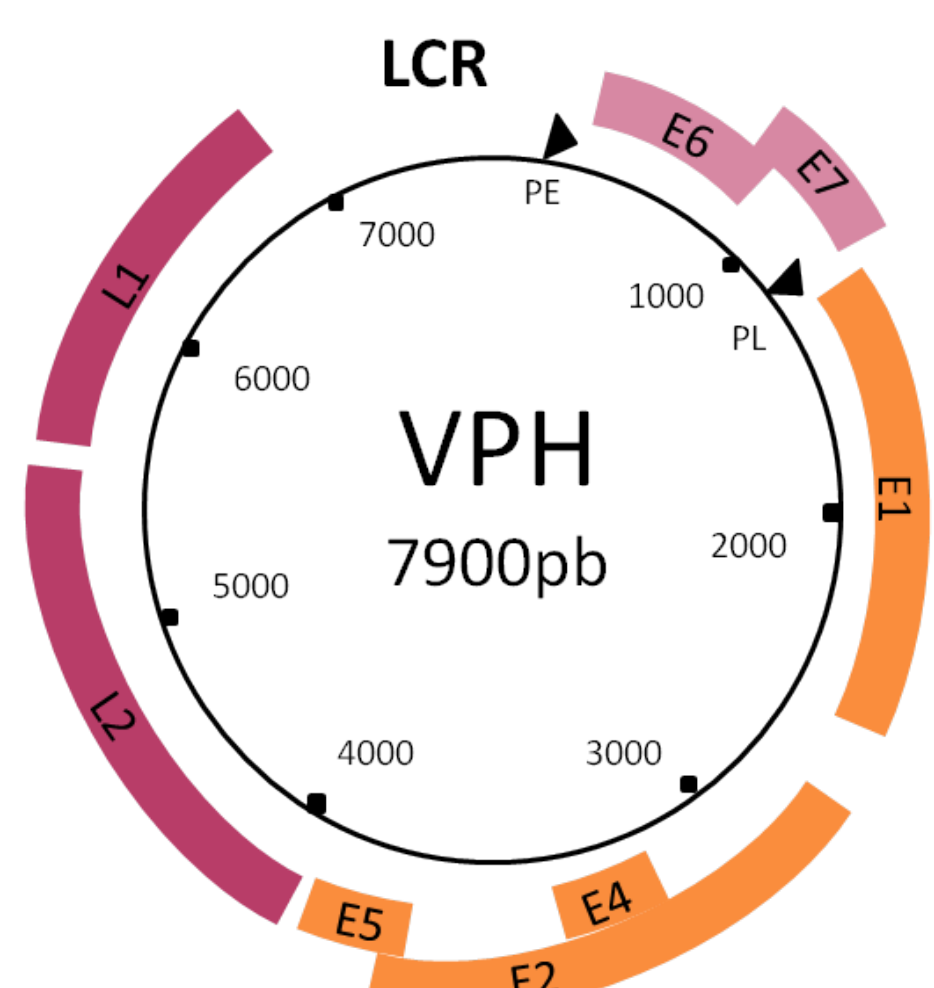


Figura 1: Organització esquemàtica del genoma de VPH16. Basada en [2].

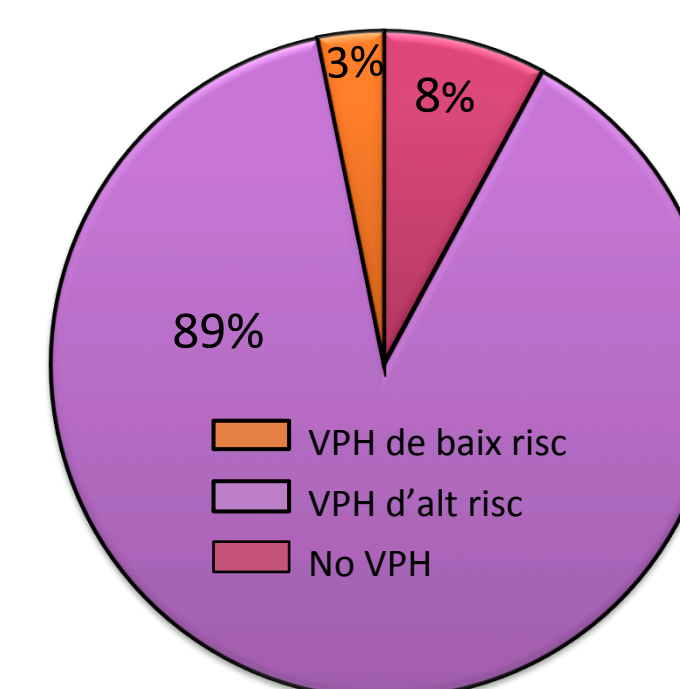
Els ORFs es divideixen en tres regions funcionals: la regió E (early, per la seva participació primerenca en el cicle); la regió L (late, que s'activa més tard); i la zona llarga no codificant (LCR) que conté l'origen de replicació i elements necessaris per la replicació i transcripció de l'ADN viral [2] (Fig. 1) (Taula 1).

Taula 1: Proteïnes virals del VPH i les seves funcions. Basat en [3].

VARIABILITAT GENÈTICA

S'han seqüenciat completament més de 150 tipus de VPH repartits en diferents gèneres (Fig. 2). Es defineixen per diferenciar-se en més d'un 10% en les seqüències codificants de E6, E7 i L1. El Alpha és el gènere més nombros, conté VPH que infecten epitelis genitals i mucoses que alhora es poden subdividir en el grup d'alt risc o en el de baix risc oncogènic (Taula 2) [2].

Casos de càncer de coll d'úter



Casos de càncer de coll d'úter VPH positius

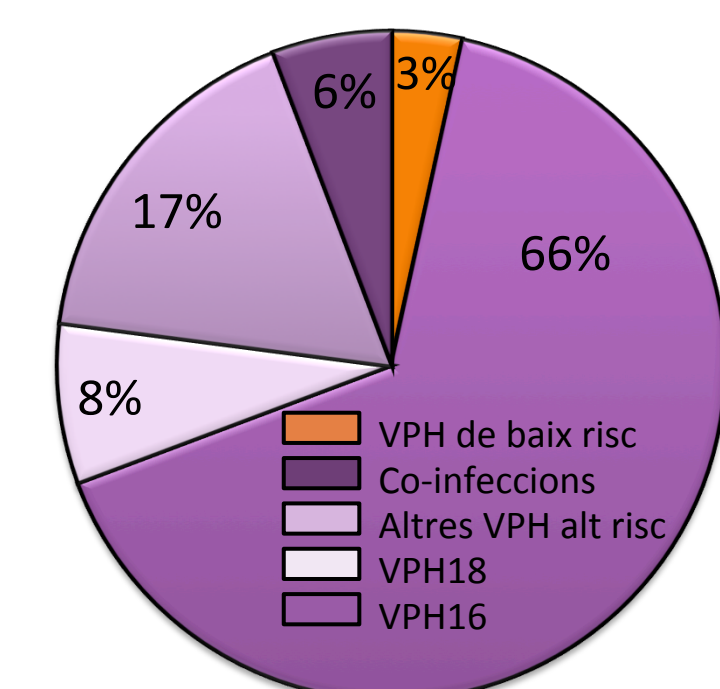
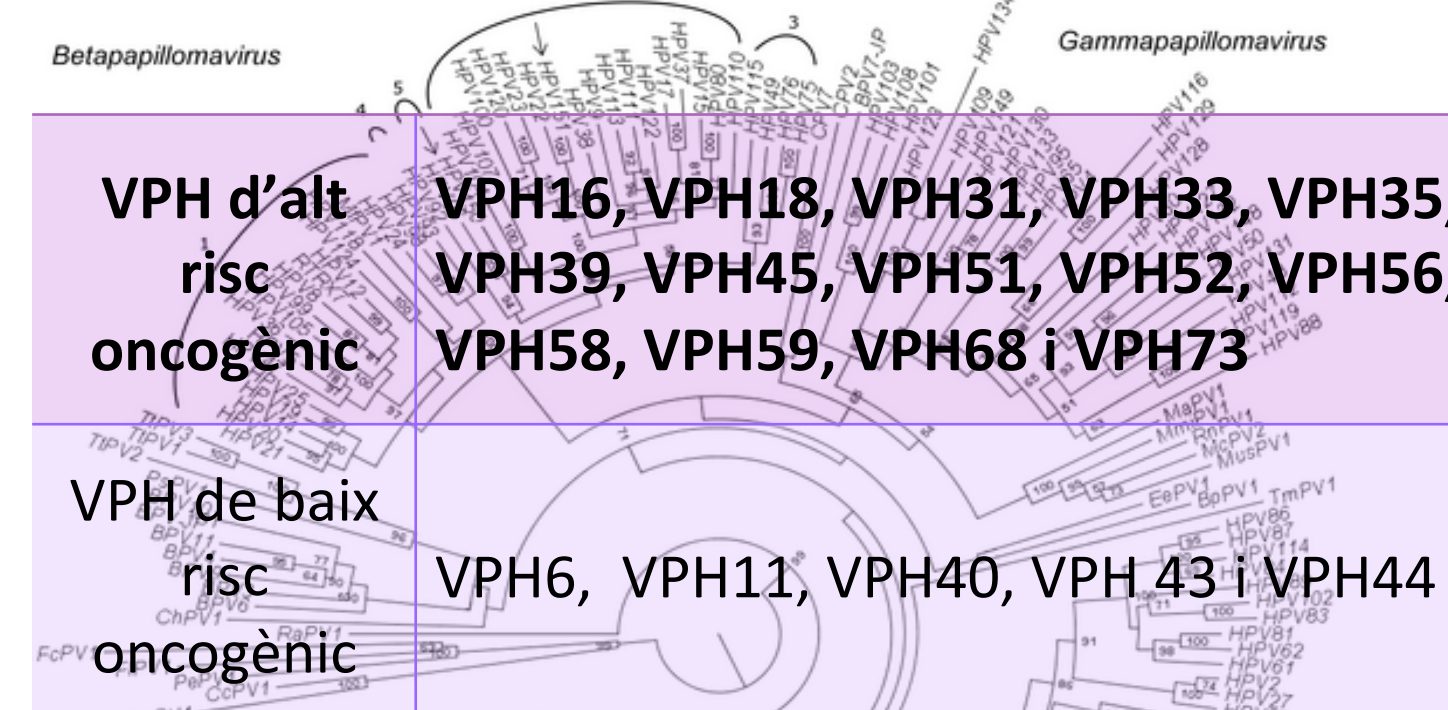


Figura 3: Prevalença de la infecció per VPH i distribució dels seus genotips en casos de càncer de coll d'úter. Gràfics basats en dades extretes de [5].



Taula 2: Genotips corresponents als grups de VPH d'alt risc i de baix risc oncogènic. Dades de l'Organització Mundial de la Salut (OMS).



Figura 2: Filogènia dels virus VPH: Es divideixen en cinc grups evolutius: Alpha, Beta, Gamma, Nu i Mu. [4]

ONCOGÈNESI

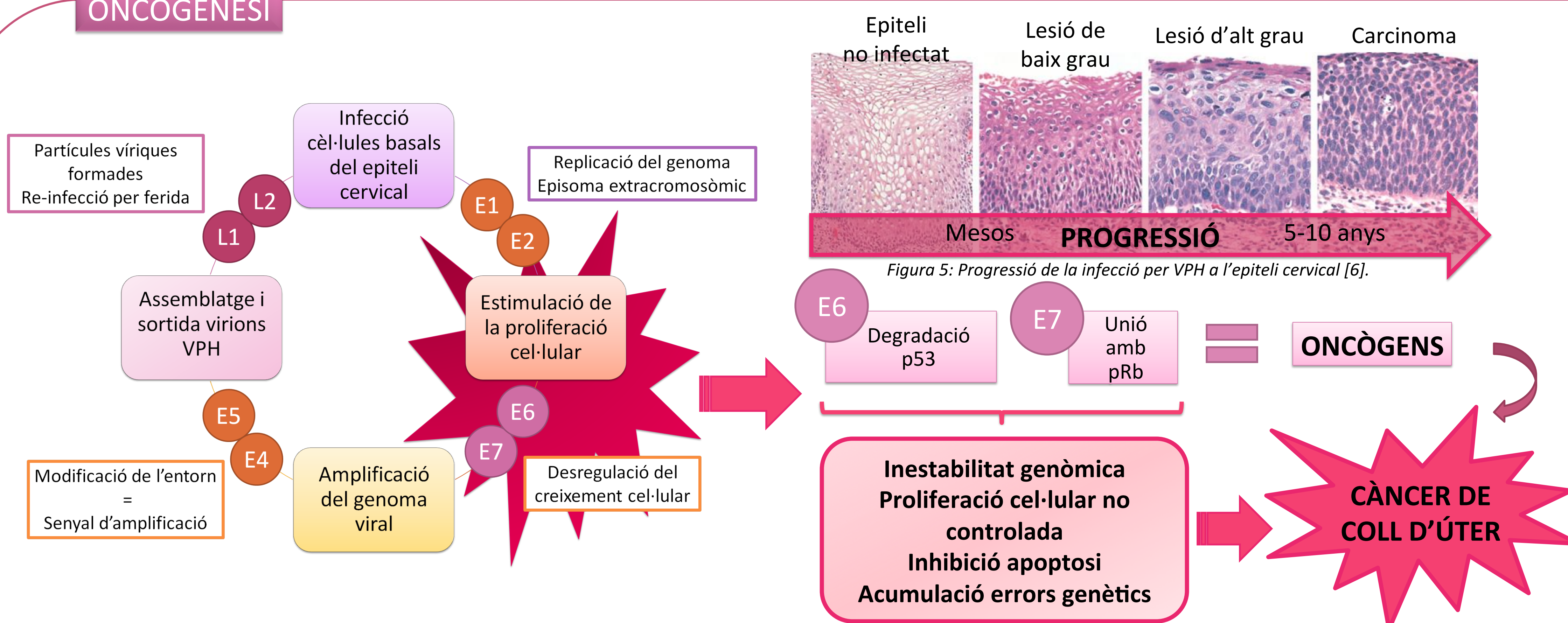


Figura 4: Representació del cicle vital i procés d'oncogènesi del VPH. Font interna

DIFERÈNCIES MOLECULARS

	VPH D'ALT RISC	VPH DE BAIX RISC
E6	unió i degradació de p53	unió dèbil (no degradació) de p53
	inhibició de l'apoptosi	NO es coneix
	activació de la telomerasa	NO activa telomerasa
E7	unió i degradació de pRb	unió dèbil (no degradació) de pRb
	estimulació inestabilitat genòmica	NO estimula
	funció de transformació de cèl·lules	NO funció

Taula 3: Diferències moleculars entre els VPH d'alt risc i VPH de baix risc. Basat en [2].

CÀNCER DE COLL D'ÚTER

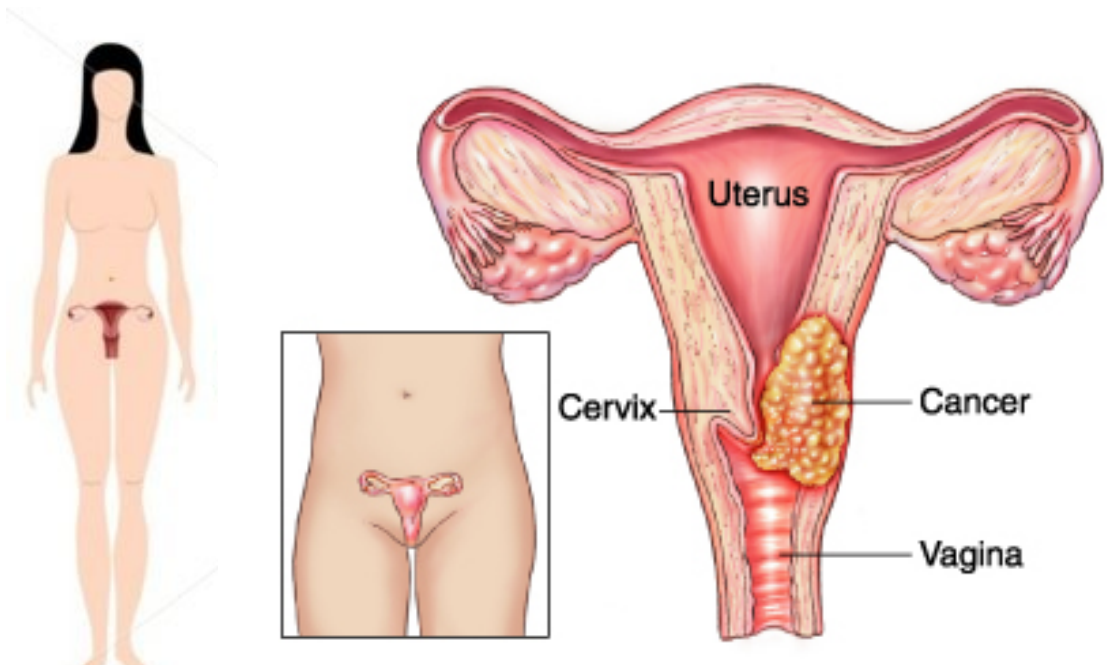


Figura 6: Localització del coll d'úter o cervix i representació del càncer. Font web.

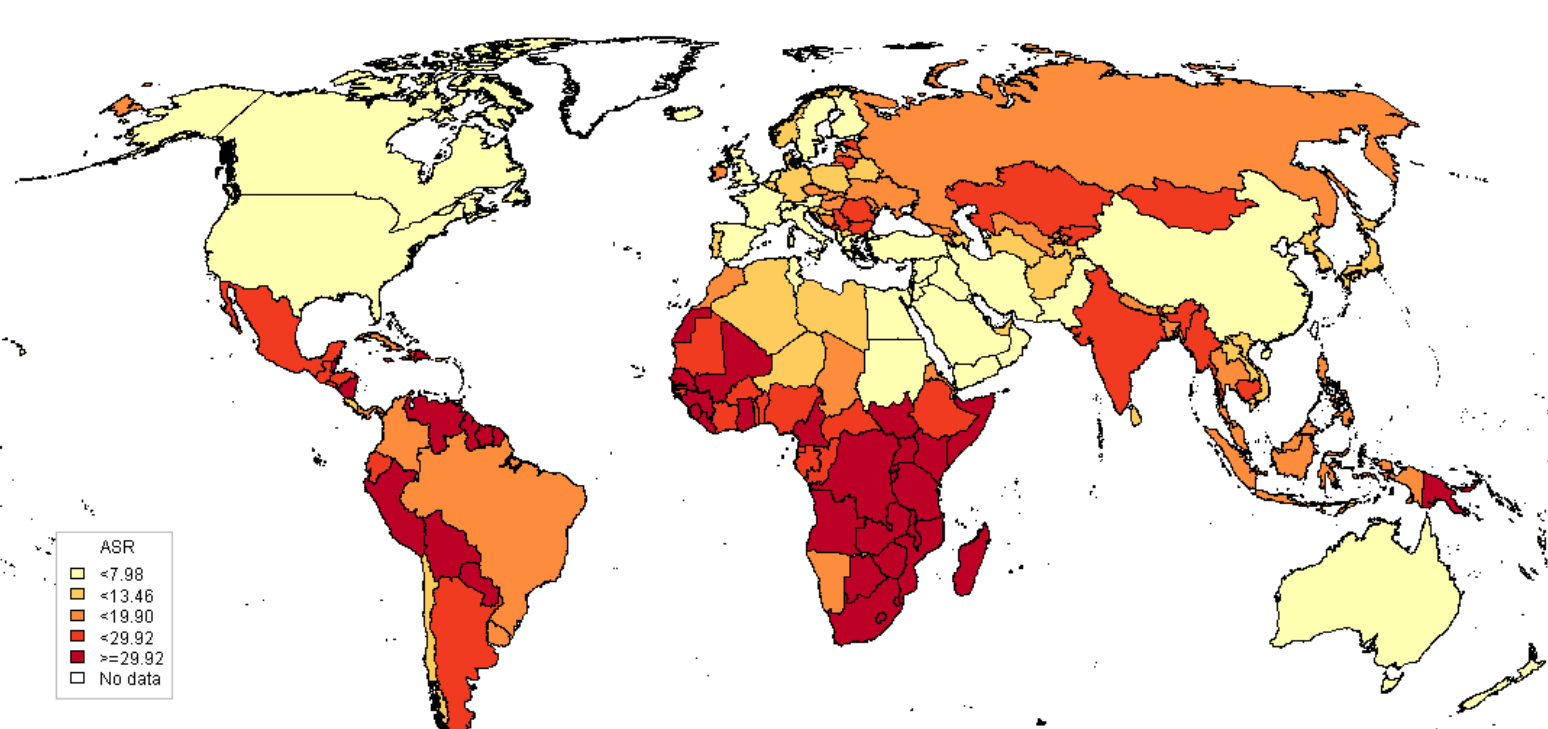


Figura 7: Taxes d'incidència de càncer de coll d'úter estandarditzades per edat en el món [7].

- 528.000 casos de càncer de cervix cada any al món*
- 266.000 morts cada any*
- 2n càncer més comú en dones de 15 a 44 anys
- Les taxes més elevades d'incidència i mortalitat es donen en els països subdesenvolupats

* Dades actualitzades de GLOBOCAN 2012

CONCLUSIONS

- La coevolució dels VPH i dels éssers humans durant milions d'anys ha originat una immensa diversitat genòmica.
- La variabilitat genètica presenta diferències en la història natural dels virus i en seves les malalties associades.
- El càncer de coll d'úter prové d'una infecció persistent i de la contínua proliferació cel·lular i posterior acumulació d'errors genètics per l'acció de E6 i E7.
- Les activitats de E6 i E7 divergeixen entre els grups d'alt risc i baix risc oncogènic.
- Tot i que existeix força informació és necessari més recerca i investigació.

BIBLIOGRAFIA

- [1] I. N. Mamas, D. a Spandidos, and G. Sourvinos, "Genomic diversity of human papillomaviruses (HPV) and clinical implications: An overview in adulthood and childhood," *Infect. Genet. Evol.*, vol. 21C, pp. 220–226, Jan. 2014. [2] J. Doorbar, W. Quint, L. Banks, I. G. Bravo, M. Stoler, T. R. Broker, and M. a Stanley, "The biology and life-cycle of human papillomaviruses," *Vaccine*, vol. 30 Suppl 5, pp. F55–70, Nov. 2012. [3] G. Boulet, C. Horvath, D. Vanden Broeck, S. Sahebali, and J. Bogers, "Human papillomavirus: E6 and E7 oncogenes," *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, vol. 39, no. 11, pp. 2006–11, Jan. 2007. [4] A. Kovanda, B. J. Kocjan, B. Luzar, I. G. Bravo, and M. Poljak, "Characterization of novel cutaneous human papillomavirus genotypes HPV-150 and HPV-151," *PLoS One*, vol. 6, no. 7, p. e22529, Jan. 2011. [5] D. Forman, C. de Martel, C. J. Lacey, I. Soerjomataram, J. Lortet-Tieulent, L. Bruni, J. Vignat, J. Ferlay, F. Bray, M. Plummer, and S. Franceschi, "Global burden of human papillomavirus and related diseases," *Vaccine*, vol. 30 Suppl 5, pp. F12–23, Nov. 2012. [6] V. Kumar, A. K. Abbas, N. Fausto, and J. C. Aster, *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, Professional Edition: Expert Consult-Online*. Elsevier Health Sciences, 2009. [7] "Human Papillomavirus and Related Diseases Report," 2014.
- Font web: Mdguidelines.com. American Medical Association (2014). Recuperat el 10 de maig 2014 des de <https://www.mdguidelines.com/>