

Avance y Perspectiva

Revista de divulgación del CINVESTAV

El misterio del cáncer cervical: la influencia epigenética en la progresión tumoral

Karina Galache · Tuesday, April 30th, 2024

Categorías: Ciencias Naturales y de la Salud, Zona Abierta

El cáncer cervical (CC) o cáncer del cuello uterino, es uno de los tipos más comunes de cáncer en mujeres en todo el mundo; su prevención y tratamiento continúan como una prioridad en la salud pública nacional y mundial. Con el tiempo, el CC ha sido objeto de una intensa inspección, debido a su naturaleza enigmática y su asociación estrecha con el virus del papiloma humano (VPH). Aunque este virus se considera como el factor de riesgo más significativo, sólo una minoría de las personas infectadas por VPH desarrolla CC, lo que sugiere la presencia de otros detonantes moleculares. En este artículo destacamos el papel crucial de los mecanismos epigenéticos en la progresión del CC, los cuales han emergido como actores clave en la desregulación de genes asociados con el cáncer. El conocimiento creciente en la epigenética del cáncer arroja información sobre nuevos enfoques para combatir esta enfermedad; es preciso resaltar que la terapia de oligonucleótidos es una estrategia potencial en el tratamiento del CC (Figura 1).



Figura 1. Esquema representativo de la infección por VPH. Progresión del cáncer cervical, participación de la epigenética, y cómo la terapia de ácidos nucleicos tiene potencial en el tratamiento del cáncer, imagen creada con BioRender.com.

La llegada de un enemigo silencioso: el virus VPH

El CC se origina comúnmente en el límite del endocérvix y el exocérvix en el cuello del útero; los cambios pre-malignos en las células escamosas del epitelio cervical parten de una infección por virus VPH, que implica 4 fases principales: (1) infección, (2) persistencia, (3) lesiones precancerosas y (4) cáncer invasivo (Yadav et al., 2023).

Los VPH son una extensa familia de más de 200 tipos de virus pequeños con un genoma de ADN que infectan epitelios y mucosas, de los cuales, los genotipos de alto riesgo incluyen a los VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59 debido a su fuerte asociación con el CC. Los genotipos 16 y 18 se encuentran asociados con alrededor del 70% de tumores cervicales en el mundo (Viveros-Carreño et al., 2023; Wilailak et al., 2021). El genotipo VPH 16 es el más detectado en hombres (León et al., 2016; López Diez et al., 2017), en tanto que las cepas de VPH que más

comúnmente infectan a mujeres son el VPH 16, 18, 31, 52 y 53 (Viveros-Carreño et al., 2023; Wilailak et al., 2021). No obstante, en México se ha reportado que el VPH 31 y 58 son también prevalentes (Campos et al., 2019; González-Losa et al., 2004; Rangel et al., 2020).

Los VPH de alto riesgo expresan proteínas que producen y mantienen, de manera temporal, una alta proliferación de sus células hospederas, al tiempo que nulifican la capacidad de la célula para preservar su integridad genómica, lo que tiene como consecuencia la producción de más VPH. Sin embargo, en algunas ocasiones, el genoma del VPH se integra irreversiblemente al genoma de la célula hospedera, lo que lleva a una proliferación indefinida y anómala que en algunos casos conduce a una transformación maligna (Bañuelos-Villegas et al., 2021).

El CC es diagnosticado con frecuencia, y es la causa principal de muerte por cáncer en las mujeres de países subdesarrollados. Según datos reportados por el GLOBOCAN, se estiman 604 000 casos nuevos y 342 000 muertes en todo el mundo hasta 2020 (Sung et al., 2021).

La presencia del VPH en las poblaciones latinoamericanas es alta: 12.3% en América del Sur y 20.4% en América Central. Esta población muestra alta presencia de VPH en una edad menor a 35 años (Scott-Wittenborn y Fakhry 2021). Adicionalmente, en México el CC ocupa el segundo lugar entre los tumores que afectan a la mujer, con una prevalencia de 16.1%, incidencia del 15.9% y una mortalidad del 13.7% (Wilailak et al., 2021; Yadav et al., 2023). El 99.7% de casos de CC se relacionan con la infección por el VPH de alto riesgo; ésta se puede transmitir no sólo por relaciones sexuales con penetración, sino también por contacto genital piel con piel. Aunque la mayoría de las infecciones por VPH se resuelve espontáneamente dentro de 12-24 meses, la infección persistente puede causar CC en las mujeres en un plazo entre 10 y 15 años (Wilailak et al., 2021; Yadav et al., 2023).

Se sabe que los hombres o parejas sexuales de mujeres con lesiones precursoras de alto grado, constituyen un importante reservorio y vector de infección por VPH (López Díez et al., 2017). Otros factores del CC son el inicio temprano de la actividad sexual, múltiples parejas sexuales, antecedentes de infecciones de transmisión sexual como VIH, historial de lesiones vulvares o vaginales, tabaquismo, píldoras anticonceptivas orales, multiparidad, entre otras (Wilailak et al., 2021).

El CC es una de las formas de cáncer que se ha tratado con más éxito, siempre que se detecte oportunamente y se trate de forma eficaz. En 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) adoptó una estrategia global para la eliminación del CC a través de una intervención triple (Wilailak et al., 2021). Este control integral del CC incluye:

- La prevención primaria mediante la vacunación contra el VPH, es uno de los principales desafíos en los países de ingresos bajos. Se busca que el 90% de las niñas estén completamente vacunadas a la edad de 15 años. Actualmente la OMS precalifica tres vacunas profilácticas contra el VPH: la vacuna bivalente Cervarix™ (GlaxoSmithKline, Rixensart, Belgium), la tetravalente Gardasil™ (Merck, West Point, PA, USA) y la vacuna nonavalente Gardasil-9™ (Merck) (Yousefi et al., 2022).
- La prevención secundaria pretende que el 70% de las mujeres sean examinadas a la edad de 35 años y nuevamente a los 45 años, incluidos un programa de detección de alta cobertura, la promoción de la salud y el tratamiento precanceroso temprano, especialmente en mujeres no vacunadas y mujeres infectadas con subtipos distintos del VPH 16 y el VPH 18 (Viveros-Carreño et al., 2023; Wilailak et al., 2021).

- El objetivo de la prevención terciaria es mejorar la calidad de vida de la paciente y reducir la discapacidad mediante un tratamiento y rehabilitación eficaces (Viveros-Carreño et al., 2023; Wilailak et al., 2021).

Es significativo resaltar que a las mujeres mayores de 15 años, que nunca han estado expuestas al VPH, se les recomienda recibir tres dosis de vacunación para la prevención del CC. Es trascendental implementar programas de vacunación y educación sexual para niñas y niños con el fin de aumentar su conciencia sobre las enfermedades sexualmente transmitidas (EST), fomentando salud sexual, reduciendo las conductas sexuales de alto riesgo, promoviendo el uso de preservativos, el abandono del hábito de fumar y la revisión ginecológica. Estas intervenciones deben adaptarse, según la población objetivo, la edad y la cultura.

La epigenética y el CC

Las modificaciones epigenéticas son cambios que ocurren en el material genético (ADN) no asociadas a cambios en la secuencia y que son parte de un proceso evolutivo natural. La evidencia sugiere que las alteraciones en los patrones de expresión génica son gobernadas por modificaciones epigenéticas que pueden resultar en cáncer. Estas alteraciones ocurren a través de cuatro mecanismos principales denominados: metilación del ADN, modificación de histonas, regulación de ARN no codificante, y regulación de cromatina (Liu et al., 2023). A continuación, se describe cada aspecto desde una perspectiva simple y general (Albulescu et al., 2021; Liu et al., 2023; Yadav et al., 2023).

-Metilación del ADN: es el mecanismo central de las anomalías epigenéticas de los tumores; implica la transferencia de un grupo metilo bajo la acción de enzimas llamadas ADN metiltransferasas. En el CC, el nivel de metilación del ADN se modifica, promoviendo con esto la regulación de múltiples genes, induciendo un efecto fenotípico en las células infectadas después de integración del ADN del VPH.

-Modificación de proteínas llamadas histonas: son cruciales en la regulación y pueden ser categorizadas por la alteración de grupos químicos pequeños o macroscópicos. Por ejemplo, la acetilación de histonas produce un cambio espacial de una estructura llamada nucleosoma, la unidad básica de la cromatina, al inducir pérdida de la estructura de la cromatina, y con ello, regulando la transcripción génica.

-Moléculas de ARN no codificante (ARNnc): no codifican a proteínas, pero juegan un papel importante en la regulación epigenética. En correspondencia con su tamaño y sus características estructurales, ARNnc puede ser clasificado en diferentes grupos. Recientemente se ha identificado a los ARNnc como reguladores biológicos importantes, tanto de manera normal como en las enfermedades.

-Regulación de la cromatina: esta estructura determina las propiedades celulares y su homeostasis. En células cancerosas existe una alteración de esta estructura, promoviendo una proliferación anormal (Albulescu et al., 2021; Liu et al., 2023).

¿Qué tiene que ver la epigenética con el CC?

Los marcadores epigenéticos asociados con eventos moleculares inducidos por el VPH se pueden utilizar para clasificar a las mujeres con riesgo de desarrollar cáncer de cuello uterino, la respuesta a la terapia o el pronóstico de la enfermedad (Albulescu et al., 2021; Da Silva et al., 2021).

El ADN es como un libro de instrucciones, y la epigenética como notas en los márgenes que regulan qué partes se leen. En el CC, cambios epigenéticos pueden apagar genes que controlan el crecimiento celular normal. Es como desordenar las instrucciones y hacer que la célula afectada se comporte de manera anormal. Los factores ambientales, como infecciones por el virus VPH, pueden influir en estos cambios. Comprender estas “notas” epigenéticas nos acerca a tratamientos personalizados y abre la puerta a prevenir o tratar el CC de manera más efectiva. ¿Cómo sería posible establecer una estrategia de tratamiento a través de la epigenética? Utilizando secuencias pequeñas de ácidos nucleicos que puedan regular o inhibir el cáncer; aquí es donde intervienen el ARNnc y los oligonucleótidos como tratamiento.

Terapia de oligonucleótidos: ¿una nueva esperanza?

La quimioterapia convencional para el cáncer utiliza agentes cuyo efecto terapéutico es por la inducción de la muerte celular; sin embargo, se puede desarrollar resistencia a esta terapia. Por su parte, los fármacos desarrollados recientemente, conocidos como “terapia dirigida”, pueden mostrar menor toxicidad no deseada, pero son generalmente menos efectivos. En consecuencia, existe la necesidad urgente de desarrollar nuevos fármacos eficaces. Una estrategia emergente consiste en centrarse en procesos moleculares finos, mediante el uso de la terapia con oligonucleótidos (De Rosa et al., 2010).

Los oligonucleótidos son fragmentos cortos de ácidos nucleicos sintéticos, capaces de corregir selectivamente la expresión de proteínas en las células. Existen varios tipos, cada uno con un mecanismo de acción diferente, ofrecen un nuevo y prometedor concepto de terapia contra el cáncer. Las modificaciones químicas en la estructura principal del oligonucleótido pueden mejorar su función y efecto. Adicionalmente, se conocen desde hace tiempo estrategias prometedoras o sistemas para su administración eficiente (Alvarez-Salas y DiPaolo, 2007; DiPaolo y Alvarez-Salas, 2004).

Conclusión

Los mecanismos epigenéticos juegan un papel importante en la progresión del CC. Si bien el VPH ha sido identificado como un factor de riesgo decisivo, otros detonantes moleculares también desempeñan un papel significativo para el desarrollo de la enfermedad. El entendimiento de esta compleja red de interacciones moleculares es fundamental para desarrollar enfoques terapéuticos más precisos enfocados en la terapéutica de oligonucleótidos, y estrategias de prevención efectivas. Estos avances prometedores en la comprensión de la epigenética del CC, abren nuevas posibilidades para combatir esta enfermedad presente en todo el mundo.

Referencias

Albulescu, A., Plesa, A., Fudulu, A., Iancu, I. V., Anton, G., & Botezatu, A. (2021). Epigenetic approaches for cervical neoplasia screening (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, 22(6), 1481. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10916>

Alvarez-Salas, L., & DiPaolo, J. (2007). Molecular Approaches to Cervical Cancer Therapy. *Current Drug Discovery Technologies*, 4, 208–219. <https://doi.org/10.2174/157016307782109661>

Bañuelos-Villegas, E. G., Pérez-yPérez, M. F., & Alvarez-Salas, L. M. (2021). Cervical Cancer, Papillomavirus, and miRNA Dysfunction. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 8, 758337. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.758337>

Campos, R. G., Malacara Rosas, A., Gutiérrez Santillán, E., Delgado Gutiérrez, M., Torres Orozco, R. E., García Martínez, E. D., Torres Bernal, L. F., & Rosas Cabral, A. (2019). Unusual prevalence of high-risk genotypes of human papillomavirus in a group of women with neoplastic lesions and cervical cancer from Central Mexico. *PLOS ONE*, 14(4), e0215222-. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215222>

Da Silva, M. L. R., De Albuquerque, B. H. D. R., Allyrio, T. A. D. M. F., De Almeida, V. D., Cobucci, R. N. D. O., Bezerra, F. L., Andrade, V. S., Lanza, D. C. F., De Azevedo, J. C. V., De Araújo, J. M. G., & Fernandes, J. V. (2021). The role of HPV-induced epigenetic changes in cervical carcinogenesis (Review). *Biomedical Reports*, 15(1), 60. <https://doi.org/10.3892/br.2021.1436>

De Rosa, G., De Stefano, D., & Galeone, A. (2010). Oligonucleotide delivery in cancer therapy. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 7(11), 1263–1278. <https://doi.org/10.1517/17425247.2010.527942>

DiPaolo, J. A., & Alvarez-Salas, L. M. (2004). Advances in the development of therapeutic nucleic acids against cervical cancer. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 4(8), 1251–1264. <https://doi.org/10.1517/14712598.4.8.1251>

González-Losa, M. del R., Rosado-Lopez, I., Valdez-González, N., & Puerto-Sol, M. (2004). High prevalence of human papillomavirus type 58 in Mexican colposcopy patients. *Journal of Clinical Virology*, 29(3), 203–206. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1386-6532\(03\)00138-0](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1386-6532(03)00138-0)

León, D., Retamal, J., Silva, R., Mievil, C. I. S., Guzmán, P., Briceño, G., & Brebi, P. (2016). Detección molecular de agentes infecciosos de transmisión sexual en un grupo de hombres sintomáticos y su relación con la conducta sexual. *Revista Chilena de Infectología*, 33, 505–512.

Liu, H., Ma, H., Li, Y., & Zhao, H. (2023). Advances in epigenetic modifications and cervical cancer research. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Reviews on Cancer*, 1878(3), 188894. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2023.188894>

López Diez, E., Pérez, S., Iñarrea, A., de la Orden, A., Castro, M., Almuster, S., Tortolero, L., Rodríguez, M., Montero, R., & Ojea, A. (2017). Prevalence and concordance of high-risk papillomavirus infection in male sexual partners of women diagnosed with high grade cervical lesions. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 35(5), 273–277. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.eimc.2016.02.014>

Rangel, S., Basilio, H.-S., Thompson-Bonilla, M., Hector, R.-G., & Alvarez-Salas, L. (2020). A Pilot Study on the HPV Type Frequency in a Federal High-Specialty Hospital of Mexico City: Is HPV16 Our Main Problem? *SN Comprehensive Clinical Medicine*, 2. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00245-9>

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/https://doi.org/10.3322/caac.21660>

Viveros-Carreño, D., Fernandes, A., & Pareja, R. (2023). Updates on cervical cancer prevention. *International Journal of Gynecologic Cancer*, 33(3), 394. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2022-003703>

Wilailak, S., Kengsakul, M., & Kehoe, S. (2021). Worldwide initiatives to eliminate cervical cancer. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 155 Suppl 1(Suppl 1), 102–106. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13879>

Yadav, C., Yadav, R., Chhabra, R., Nanda, S., Ranga, S., Kadian, L., & Ahuja, P. (2023). Overview of genetic and epigenetic regulation of human papillomavirus and apoptosis in cervical cancer. *Apoptosis*, 28(5), 683–701. <https://doi.org/10.1007/s10495-023-01812-w>

Yousefi, Z., Aria, H., Ghaedrahmati, F., Bakhtiari, T., Azizi, M., Bastan, R., Hosseini, R., & Eskandari, N. (2022). An Update on Human Papilloma Virus Vaccines: History, Types, Protection, and Efficacy. *Frontiers in Immunology*, 12, 805695. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.805695>

Foto de portada: Creative Commons por Nephron

This entry was posted on Tuesday, April 30th, 2024 at 10:31 pm and is filed under [Ciencias Naturales y de la Salud](#), [Zona Abierta](#)

You can follow any responses to this entry through the [Comments \(RSS\)](#) feed. Both comments and pings are currently closed.