

**SESIÓN II: Bio-inmunología y marcadores de la CIN
y del cáncer de cérvix**

RESPUESTA INMUNE FRENTE AL PAPILOMAVIRUS HUMANO.

Francisco Ruiz-Cabello

Servicio de Análisis Clínicos e Inmunología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

Los virus provocan diferentes efectos sobre las células que infectan aún cuando no se repliquen, alterando numerosos procesos esenciales para la célula. El sistema inmune utiliza tanto elementos de la inmunidad natural como respuestas mediadas por linfocitos T y B para hacer frente a las infecciones virales.

Los principales componentes de la inmunidad innata son la producción de interferones tipo I y la activación de las células NK. Mientras los principales efectores de la inmunidad adaptativa, son la producción de anticuerpos, fundamentalmente IgA a nivel de mucosas, y de respuestas celulares citotóxicas. El papilomavirus humano utiliza varios mecanismos para evitar esta respuesta antiviral. El propio ciclo vital de los VPH constituye por sí mismo un mecanismo de evasión.

El VPH infecta y se multiplica en los queratinocitos en forma episomal, y sólo consiguen la expresión de las proteínas estructurales en los estratos celulares más distales, lejos del contacto con las células inmunológicas. Cabe destacar que dado que la etapa final de la diferenciación de los queratinocitos, conlleva la muerte celular de forma natural, no se producen señales de alarma o estrés celular suficientes. El papilomavirus no tiene efectos citopáticos, durante su replicación, por este motivo tampoco, las señales de inflamación son insuficientes, no se produce viremia, y tampoco un transporte importante de partículas virales por las células de Langerhan's (LC) a los nódulos linfáticos regionales.

En una situación normal, tras la infección de la mucosa, las células LC deberían, una vez que se produce el reconocimiento por los receptores de patrones moleculares, activarse, madurar y migrar a los órganos linfoides. La cápside de VPH lejos de producir estos efectos, inhibe la migración y maduración de las células LC. Además de esto, la propia configuración del MALT (tejido linfoide asociado a mucosas) en el tracto urogenital difiere de otros en la falta de estructuras organizadas de linfocitos, como si tienen la mucosa gastrointestinal, la bronquial, y otros sitios inductores de inmunidad. En este sentido, la falta de inducción de inmunidad tanto local como sistémica ante antígenos es una característica particular del tracto urogenital femenino, y puede ser deseable para evitar respuestas intensas para facilitar la reproducción. Todas estas

características traen consigo una insuficiente activación de las respuestas celulares y humorales a este nivel.

Sin embargo, aún en ausencia de citólisis y activación de células de LC, los VPH que entran en la célula deberían de despertar una respuesta en producción de IFNs de tipo I, importante para impedir la extensión de la infección. La producción de este tipo de IFNs no sólo desencadenaría un potente efecto antiviral, al inhibirse la síntesis proteica, sino que se produciría también un efecto anti-angiogénico y de estímulo de respuestas específicas o adaptativas. Sin embargo, los VPH pueden suprimir la expresión de los genes de interferón tipo I a través de las proteínas E6 y E7.

Finalmente algunas proteínas del papilomavirus, como E5 afectan la expresión de moléculas de histocompatibilidad (HLA) de clase I alterando la capacidad de reconocimiento de los linfocitos T citotóxicos. También las proteínas E6 y E7 parecen modificar la actividad del promotor de los genes HLA de clase I y de otros genes implicados en el procesamiento y presentación de péptidos virales. Pese a esto, no se ha podido observar una reducción significativa de expresión de moléculas HLA en lesiones CIN, ligándose sin embargo las alteraciones en la expresión de estas moléculas con la transformación maligna. De hecho, el incremento de incidencia y progresión de las infecciones por VPH en pacientes inmunosuprimidas ilustra la importancia que en la definitiva resolución y control de las infecciones por VPH tienen las respuestas citotóxicas mediadas por los linfocitos T.

En este sentido el tiempo invertido en el aclaramiento viral puede jugar un papel crítico en la transformación celular por parte de los VPH de alto riesgo. Paradójicamente la persistencia en la infección viral puede traer consigo que sea ahora el propio sistema inmune, particularmente células de la inmunidad innata quienes favorezcan el desarrollo y progresión tumoral. En resumen, la respuesta inmune en la historia natural de la infección por VPH puede pasar por fases de inmuno-vigilancia, inmuno-selección y finalmente inmuno-alteración que se corresponden con el proceso multifásico de la oncogénesis cervical.