

Lo que tú debes saber sobre el **Cáncer Cérvicouterino**

Cáncer Cérvicouterino y Virus de Papiloma Humano

En las últimas décadas se han obtenido avances importantes en el conocimiento de la biología molecular del **Cáncer Cérvicouterino (CaCu)**. El sorprendente avance de las técnicas citológicas, patológicas y moleculares, ha significado un progreso notable en su patogénesis, detección precoz, en su seguimiento, en su pronóstico y en su prevención.

Es el principal cáncer de la mujer en los países en vías de desarrollo. En México morbilidad por **CaCu** constituyen problema de salud pública. En Latinoamérica causa más de 30,000 muertes por año. En 1992 la Organización Mundial de la Salud, reconoció a la infección por el **Virus del Papiloma Humano (VPH)**, como la causa más importante del **CaCu**.

Bosch et al (4) descubrieron en 1995 que el ácido desoxiribonucleico (ADN), del **VPH, estaba presente en el 93 % de los tumores del cérvix uterino**, y confirmaron el papel del **VPH genital, como factor etiológico central** en dicho cáncer.

El CaCu ocupa el segundo lugar de cáncer en la mujer a nivel mundial

La prevalencia de infecciones genitales por **VPH en la población general, es de 2 %** en mujeres entre 30 a 60 años; y de 3 % en menores de 22 años. En mujeres latinoamericanas de prevalencia es mayor en las de bajo nivel económico.

Se han mencionado como principales factores de riesgo: la edad precoz (< 20 años el primer coito), el número de compañeros sexuales, el número de partos, la presencia de **VPH de alto riesgo**, una historia de enfermedades venéreas y el tabaquismo.

A diferencia de lo que ocurre con otras enfermedades de transmisión sexual, el **VPH no provoca síntomas, ni produce lesiones evidentes**, situación que determina que la infección se extienda a otros sin que se detecten alteraciones.



The *digene* HPV Test

L  manzur

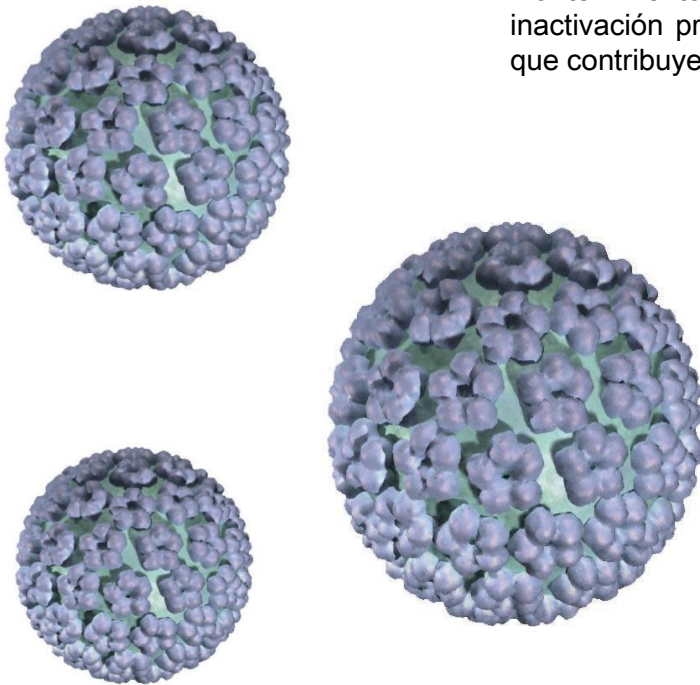
LABORATORIO DE ANALISIS CLINICOS

El VPH pertenece a la familia papovaviridae, tiene una estructura de ADN, de 8,000 pares de bases; hasta la fecha se han caracterizado más de 68 diferentes tipos, todos son epiteliotropos, que aunque son estructuralmente muy similares, demuestran especificidad en relación al epitelio que infectan y al tipo de lesiones que producen.

En base a su acción patógena se han clasificado en tres categorías:

- a) de bajo riesgo oncogénico (6,11,42,43, y 44)
- b) de riesgo oncogénico intermedio (33,35,39,51 y 52)
- c) de riesgo oncogénico alto (16,18 y 31)

La infección por el VPH se encuentra entre las infecciones más comunes por transmisión sexual.



Los tipos de bajo riesgo, principalmente 6 y 11 están ligados a verrugas genitales (condiloma acuminado) y a otras infecciones no ligadas con cáncer. Dentro del grupo de alto riesgo destacan por su agresividad los tipos 16 y 18, cuyo potencial de malignidad ha sido atribuido a las proteínas E6 y E7, que son segmentos de ADN que codifican para oncoproteínas críticas para la replicación viral. La proteína E6 forma un complejo con la proteína P53 e induce su degradación; P53 es un gen supresor que desempeña un papel crucial en el mantenimiento de la integridad del genoma celular, y su inactivación produce acumulación de lesiones celulares que contribuyen a la progresión tumoral.

La proteína E7 interactúa con el gen supresor del retinoblastoma (pRB), y origina la desregulación del crecimiento celular y la iniciación del desarrollo tumoral. La acción conjunta de E6 y E7 aumenta la eficiencia de inmortalización. En los cánceres del cérvix uterino desencadenados por las células infectadas con VPH, ambas proteínas pRB y P53, están inhabilitadas, eliminando a dos de los más importantes frenos del reloj del ciclo celular, y ponen a éste fuera de control, ignorando algunas señales externas para detenerse, y originando una inestabilidad genética de la célula con infección persistente. Dichas acciones aumentan la probabilidad de mutaciones en los protooncogenes celulares y en los genes supresores de tumores, contribuyendo así a la progresión tumoral.

La evolución del proceso de carcinogénesis cervical, se ha relacionado con la respuesta inmune del paciente: el sistema inmune representa un factor involucrado en la regulación del crecimiento tumoral, la inmunovigilancia permite detectar y destruir a las células tumorales.



El CaCu es una enfermedad multifactorial; la biología del tumor cervical ha proporcionado evidencia de que es un proceso múltiple, en el que intervienen factores adicionales y eventos celulares que dependen principalmente de la respuesta del huésped, y de alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales, y comprende un estado precursor pre-invasivo con una variedad de expresiones: displasia leve, moderada, severa, carcinoma in-situ y cáncer invasor.



Numerosos análisis citogenéticos y moleculares, han sido desarrollados para identificar regiones cromosómicas específicas y genes que pueden estar involucrados en la carcinogénesis cervicouterina. Existen dificultades técnicas para obtener preparaciones de bandejo cromosómico de buena calidad en tumores sólidos. Recientemente las técnicas de hibridización in-situ fluorescentes (FISH), y la tecnología de hibridización genómica comparativa (HGC), han permitido detectar numerosas alteraciones genómicas en tumores sólidos; con dichas técnicas se ha demostrado que el DNA viral puede generar alteraciones cromosómicas: se han encontrado ganancias de los brazos largos de los cromosomas 3 y 8, y la pérdida del brazo corto de los cromosomas 3 y 4.

Detección La infección por el VPH puede detectarse por:

a) Visualmente por colposcopia al encontrar vasos anormales y zonas acetoblancas con ácido acético al 5 %,

b) Por citología al encontrar atipias y la vacuola perinuclear característica (coilocitosis), originada por el colapso de la red de citoqueratina citoplásmica observada en células infectadas por el virus

c) Por detección del DNA viral por técnicas moleculares (captación de híbridos). La técnica de captación de híbridos permite diferenciar entre tipos de bajo riesgo (6,11,42,43 y 44), y tipos de alto riesgo/intermedio (16,18,31,33,35,45,51,52 y 56) en muestras de cérvix uterino y biopsias cervicales frescas.

The *digene* HPV Test




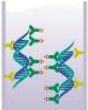
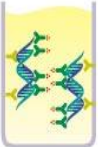
L  **manzur**

LABORATORIO DE ANALISIS CLINICOS

Técnica de Captura de Híbridos

El sistema de Captura Híbrida (HCS) es una nueva generación de test de hibridización en solución con señal de amplificación, que ha sido desarrollada por Digene Corporation y aprobado por la FDA (Food and Drug Administration de los EEUU). Experiencias realizadas mundialmente desde inicios del 90, han demostrado que la auto toma tiene una sensibilidad de detección del Virus del Papiloma Humano que varía entre el 96% al 98%

La técnica de Captura de Híbridos es la siguiente:

	<p>1. Liberación del ADN de las células.</p> <p>A fin de que el ADN quede expuesto, se descompone la cadena de ADN de cada una de las células cervicales de la muestra entregada.</p>
	<p>2. Hibridización</p> <p>Los filamentos del ARN que equivalen a la secuencia del ADN para VPH son mezclados con el filamento del ADN que ha quedado expuesto. En presencia de ADN VPH, los filamentos del ARN y del ADN se enlazan y forman híbridos ARN: ADN. Sin esta presencia, no habrá ningún tipo de enlace.</p>
	<p>3. Captura de Híbridos</p> <p>Los híbridos ARN: ADN se colocan en un tubo de ensayo recubierto con anticuerpos capaces de reconocerlos. Los anticuerpos se enlazan con los híbridos en las paredes laterales del tubo de ensayo, "capturándolos"</p>
	<p>4. Detección</p> <p>Se agregan anticuerpos que reconocen y se enlazan con los híbridos ARN:ADN capturados. Los tubos de ensayo son lavados, eliminando todo el material que contienen, excepto los híbridos capturados recubiertos con los nuevos anticuerpos.</p>
	<p>5. Producción de Señales</p> <p>Se añade una solución que ejerce interacción con los híbridos capturados recubiertos de anticuerpos. Esta mezcla produce la luz, la cual es medida con un instrumento denominado ilimunómetro. Si el espécimen cervical de la mujer contiene ADN VPH, la muestra emitirá luz. Si no existe la presencia de ADN VPH no se producirá dicha luz, la que es medida en unidades relativas de luz (RLU).</p>