



REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA



Peña Cardelles, Juan Francisco

Graduado en Odontología, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid. Alumno del Título Propio de Especialista en Medicina Oral, Facultad de Odontología, Universidad Complutense de Madrid.

Cano Durán, Jorge Antonio
Graduado en Odontología, Universidad Complutense de Madrid.

Alumno del Título Propio de Especialista en Medicina Oral, Facultad de Odontología, Universidad Complutense de Madrid.

Ortega Concepción, Daniel
Graduado en Odontología, Universidad Complutense de Madrid. Alumno del Título Propio de Especialista en Medicina Oral, Facultad de Odontología, Universidad Complutense de Madrid.

Mansilla Romani, Mario Santos
Graduado en Odontología, Universidad Complutense de Madrid. Alumno del Título Propio de Especialista en Medicina Oral, Facultad de Odontología, Universidad Complutense de Madrid.

Rivera Gómez, Begoña
Doctora en Odontología. Profesora del Título Propio de Especialista en Medicina Oral, Facultad de Odontología, Universidad Complutense de Madrid.

Hernández Vallejo, Gonzalo
Profesor Titular. Director del Departamento de Estomatología III (Medicina y Cirugía Buco-Facial). Director del Postgrado de Especialista en Medicina Oral, Facultad de Odontología, Universidad Complutense de Madrid.

Indexada en / Indexed in:

- IME
- IBECS
- LATINDEX
- GOOGLE ACADÉMICO

Correspondencia:

Juan Francisco Peña Cardelles
Dpto. de Estomatología III
Universidad Complutense de Madrid
Plaza Ramón y Cajal s/n 28040 Madrid
Juanfpen@ucm.es
Tel.: 639 619 182

Fecha de recepción: 24 de enero de 2017.
Fecha de aceptación para su publicación:
14 de marzo de 2017.

PATOGENIA DEL CÁNCER ORAL POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Peña Cardelles, J F; Cano Durán, J. A; Ortega Concepción, D; Mansilla Romani, M; Rivera Gómez, B; Hernández Vallejo, G. Patogenia del cáncer oral por el virus del papiloma humano. *Cient. Dent.* 2017; 14; 1; 51-57

RESUMEN

Introducción: El cáncer oral representa el 1-2% de todos los cánceres del organismo, correspondiendo el 90% a carcinomas orales de células escamosas (COCE). Los factores de riesgo clásicamente implicados en el desarrollo del cáncer oral son la edad avanzada, el sexo masculino y la exposición prolongada a hábitos como el alcohol, el tabaco y la nuez de betel. Sin embargo, el incremento en los últimos años de la incidencia de COCE en pacientes jóvenes sin exposición a factores de riesgo clásicos ha puesto en manifiesto la presencia de otros posibles agentes etiopatogénicos, entre los que destaca el virus del papiloma humano (VPH).

Objetivos: Poner de manifiesto el desarrollo molecular del COCE por la intervención del VPH como oncovirus y sus características.

Resultados: Los estudios determinan el alto riesgo oncogénico que presenta el subtipo 16 y 18 del VPH actuando a través de sus proteínas E6 y E7, afectando directamente al p53, a la proteína del Retinoblastoma (pRb) y otras enzimas implicadas en la regulación del ciclo celular como la PI3K, alterándose así los procesos de apoptosis, proliferación y diferenciación celular.

Conclusiones: El VPH juega un papel importante como carcinógeno en la aparición del COCE, con un pronóstico más favorable respecto a otros factores etiológicos. El proceso de oncogénesis en el desarrollo del COCE a partir del VPH está determinado por los subtipos de alto riesgo, así como la expresión de las proteínas virales E6 y E7, responsables de inhibir la actividad de los genes supresores de tumores del ciclo celular.

PALABRAS CLAVE

Cáncer oral; Virus del papiloma humano; Oncoproteínas; Oncogénesis.

PATHOGENESIS OF ORAL CANCER FOR HUMAN PAPILOMA VIRUS

ABSTRACT

Introduction: Oral cancer represents 1-2% of all cancer in the organism, 90% corresponding to oral squamous cell carcinomas (OSCC). Risk factors traditionally involved in the development of oral cancer are advanced age, male sex, and prolonged exposure to habits such as alcohol, tobacco, and betel nut. The increase in the incidence of OSCC in young patients without exposure to classical risk factors in recent years has revealed the presence of other possible etiopathogenic agents, especially the Human Papilloma Virus (HPV).

Objectives: Describe the molecular development of the OSCC by the HPV intervention as oncovirus and its characteristics.

Results: Different studies show the high oncogenic risk of HPV 16 and 18 subtypes acting through their E6 and E7 proteins, directly affecting p53, Retinoblastoma protein (pRb) and other enzymes involved in the regulation of the cycle Cell as the PI3K, altering the processes of apoptosis, cell proliferation and differentiation.

Conclusions: HPV plays an important role as a carcinogen in the onset of OSCC, with a more favorable prognosis regarding other etiological factors. The process of oncogenesis in the development of COCE from HPV is determined by the high risk subtypes as well as the expression of the viral proteins E6 and E7 responsible for inhibiting the activity of the cell cycle tumor suppressor genes.

KEY WORDS

Human papillomavirus; Oncoproteins; Oncogenesis.

INTRODUCCIÓN

El cáncer oral representa entre el 1-2% de todos los cánceres del organismo, tratándose de la sexta neoplasia más frecuente a nivel mundial^{1, 2}. Dentro de este grupo, la entidad más común es el carcinoma oral de células escamosas (COCE), el cual constituye más del 90% de todos los cánceres a nivel oral². El pronóstico del COCE va a estar determinado por el estadio en el momento del diagnóstico, siguiendo la clasificación T (Tumor), N (Metástasis a ganglios linfáticos), M (Metástasis a distancia)³. El peor pronóstico según su localización es el suelo de boca. La tasa de supervivencia depende fundamentalmente del estadio tumoral en el momento del diagnóstico, siendo por regla general del 50% a los 5 años. Los factores de riesgo clásicamente implicados en el desarrollo del cáncer oral son la edad avanzada, el sexo masculino y la exposición prolongada a ciertos hábitos como el alcohol, el tabaco y la nuez de betel⁴⁻⁸. También existen otros factores predisponentes como la radiación actínica, la inmunosupresión y la irritación crónica⁹. En los últimos años, diferentes investigaciones se han dirigido hacia el estudio de carcinógenos de origen infeccioso, concretamente la participación del virus del papiloma humano (VPH), ya que existe evidencia de que juega un importante papel en el desarrollo de este tipo de cáncer, especialmente por su participación en el carcinoma de cérvix uterino.

El incremento en los últimos años de la incidencia de COCE en pacientes jóvenes sin exposición a los factores de riesgo clásicos ha puesto de manifiesto la presencia de otros posibles agentes etiopatogénicos, entre los que destaca el VPH⁹, que es la forma más común de infección vírica de transmisión sexual, estando presente en un porcentaje variable de entre el 12 y 63% de todos los COCEs^{10, 11}. El VPH es ampliamente conocido por ser el agente patógeno causante de diferentes lesiones a nivel cutáneo-mucoso de carácter benigno, como son la verruga vulgar, el papiloma escamoso y el condiloma acuminado^{4, 6}. Este virus es responsable en la cavidad oral, según su subtipo, de diferentes lesiones orales, siendo el 6 y 11 los responsables del papiloma de células escamosas y el 2 y 4 de la verruga vulgar², el 13 y 32 de lesiones como la enfermedad de Heck o la hiperplasia epitelial focal, mientras que los subtipos 16 y 18 poseen un gran potencial maligno para el desarrollo del cáncer que afecta a la región de la cabeza y el cuello (subtipos 31, 33, 51, 55, 58...)^{4, 6, 10}.

Algunos estudios muestran que el 70,59% de los COCEs son positivos para VPH y se ha demostrado una mayor prevalencia del subtipo 18 del VPH que del subtipo 16¹². Además, un estudio concluye que el 48% de los COCEs localizados en la lengua son positivos para dicho virus¹³. En una revisión sistemática se muestra un menor porcentaje de presencia de VPH-16 en COCE (0-2%) siendo mayor en carcinomas orofaríngeos (50-80%)¹⁴.

Por lo general, los COCEs asociados al VPH tienen lugar más frecuentemente en personas jóvenes en comparación con aquellos COCEs negativos para VPH, con una diferencia de edad media de entre 4-10 años. Esto se puede asociar a una tendencia en el aumento de las parejas sexuales por parte de adultos jóvenes y adolescentes en la actualidad en comparación con décadas anteriores. También se ha visto que el COCE es positivo para VPH en personas que tienen mayor educación, siendo 5 veces más frecuente en el hombre^{1, 15}.

El VPH induce una serie de cambios en los perfiles cromosómicos y de expresión genética en las lesiones tumorales donde se encuentra presente, constituyendo un tipo biológico diferente de las lesiones tumorales asociadas a los factores de riesgo clásicos. Tanto es así que los pacientes con tumores VPH-positivos tienen una mayor supervivencia a largo plazo⁵ (Tabla 1). A nivel histopatológico, también existen diferencias entre las formas tumorales asociadas a VPH-positivo y las formas VPH-negativo¹⁷ (Tabla 2).

El objetivo de este artículo es describir, a partir de la revisión de la literatura científica más reciente, la patogenia del COCE por el VPH, con el fin de entender los procesos más importantes a nivel molecular responsables de la aparición de la patología tumoral, así como las características específicas de la entidad.

VPH Y CARCINOGENESIS

Los virus son microorganismos que necesitan de una célula huésped para completar su ciclo de vida, siendo así parásitos intracelulares obligados, y, dentro de esta relación, las células han desarrollado estrategias para controlar la replicación viral y a su vez, los virus han desarrollado mecanismos para evadir las defensas de las células del huésped.

Tabla 1. Diferencias entre VPH-POSITIVO Y VPH-NEGATIVO^{3, 6, 16}.

Terapia	Tumores VPH-positivos	Tumores VPH-negativos
Características moleculares	P53 alterada, incremento en expresión de p16, disminución en expresión de RB, p53 degradada.	Mutación en p53, inestabilidad genómica.
Características patogénicas	Transformación directa por oncoproteínas E6 y E7.	Uso de etanol y tabaco y pobre higiene oral → estado inflamatorio crónico con radicales libres → daño en ADN.
Composición celular	Células T (CD3+, CD4+, CD8+, CD34+), células NK, células B y monocitos.	Células endoteliales, queratinocitos y fibroblastos en epidermis.
Características epidemiológicas	Varones, jóvenes, raza caucásica, elevado número de parejas sexuales, uso de marihuana.	Población más mayor, africanos-americanos, usuarios de tabaco y etanol, pobre higiene oral
Características clínicas	Etapa T temprana con gran afectación nodal. Fenotipo del tumor quístico y multinivel.	Etapa T tardía. Generalmente hay menos enfermedad ganglionar.
Características metastásicas	La metástasis a distancia se produce después de la quimioterapia con un patrón distinto a pulmón, hígado, hueso y otros tejidos. Requiere estrategias alternativas de vigilancia.	Metástasis local y pulmonar. Reducción del patrón de metástasis a distancia en hueso, hígado y otros sitios.

Tabla 2. Diferencias HISTOPATOLÓGICAS entre VPH-POSITIVO Y VPH-NEGATIVO⁶.

Tumores VPH-positivos	Tumores VPH-negativos
No están asociados a displasia epitelial o queratinización.	Existe queratinización.
Bien diferenciado o indiferenciado.	Moderadamente diferenciado.
Presenta un infiltrado linfocitario.	No está infiltrado por linfocitos.
Crecimiento lobular.	No tienen un crecimiento lobular.
Morfología basaloides.	No existen variantes basaloides.

Los mecanismos de defensa de las células huésped tienen lugar durante el ciclo celular, que es el proceso mediante el cual la célula puede llevar a cabo la mitosis celular y la replicación de su material genético, todo ello a través de las diferentes fases G1, S, G2, M y una quinta fase conocida como G0 en la que la célula se encuentra al margen del ciclo celular³.

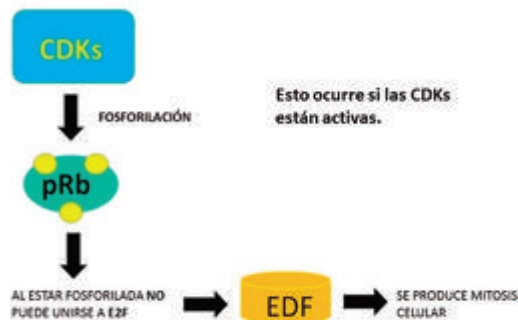
La proteína supresora de tumores implicada en la regulación del ciclo celular a destacar para entender el proceso de carcinogénesis por parte del VPH es la proteína p53 (proteína que recibe este nombre por su peso molecular), que normalmente se encuentra en pequeñas cantidades en la célula, pero ante un daño celular, es sintetizada en altas cantidades. El gen p53, es capaz de detener el ciclo celular sobre las fases G1, S y G2 y, además, si el daño celular continúa, puede producir la apoptosis controlada de la célula³.

El p53 actúa como transcriptor para activar el gen p21, que producirá la proteína p21 que es capaz de inhibir las quinasas dependientes de ciclinas (CDKs) y, con ello, se inhibe la actividad mitótica de la célula por el estado de hipofosforilación de la proteína del retinoblastoma (pRb) al no tener lugar su fosforilación por parte de las CDKs. La pRb puede encontrarse en dos estados: hipofosforilada e hiperfosforilada. En el estado hipofosforilada, la pRb está activa, y puede realizar su función supresora de tumores, uniéndose y bloqueando la E2F (proteína que sin estar unida permite el paso de G1 a S) impidiendo así la progresión de la célula a través del ciclo celular³ (Figuras 1 y 2).

El proceso de carcinogénesis en relación a la acción del VPH está relacionado con el ciclo celular de la célula del huésped. El VPH es un virus de 52-55 nm formado por una doble hebra de ADN. El genoma del virus posee unos genes tempranos denominados E (Early), unos genes tardíos denominados L (Late) y unos genes denominados LCR (Long Control Region). La región E es fundamental para la replicación y la transcripción viral. La región L por su parte se encarga de formar las proteínas estructurales (L1 y L2), esenciales para el ensamblaje de los viriones. Y la LCR, por su parte, interviene en la replicación y la transcripción del ADN vírico1 (Figura 3).

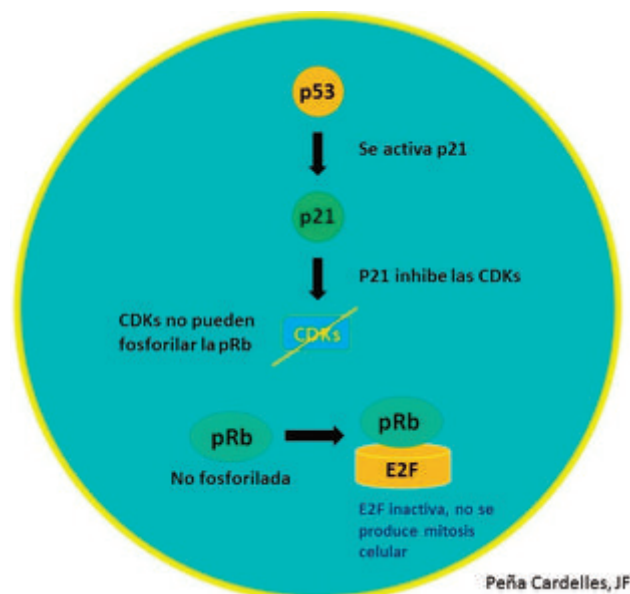
El virus posee proteínas como la E1 para controlar su propia replicación. El genoma al entrar en el núcleo celular produce una mutación en el ADN, inhibiendo con la proteína E6 la p53 y con la E7 la pRb (La transcripción de las proteínas E6 y E7 van a estar reguladas por la proteína E2 viral)^{3, 6, 18} (Tabla 3).

El p53, cuya función ya especificamos anteriormente (regulación del ciclo y apoptosis celular), no activará la p21, ya que



Peña Cardelles, JF

Figura 1. Fosforilación de la pRb.



Peña Cardelles, JF

Figura 2. Acción de las proteínas supresoras de tumores, p53 y pRb.

Tabla 3. Proteínas del VPH y sus respectivas funciones¹⁹⁻²⁴.

Proteínas	Función de la proteína
L1	Proteína de mayor tamaño, involucrada en el proceso de ensamblaje de los viriones.
L2	Esencial para el transporte del ADN en el interior del núcleo de la célula huésped.
E1	Ayuda a E2 a formar un complejo proteico para la replicación del ADN viral.
E2	Factor de transcripción viral. Ayuda a E1 para facilitar la replicación del ADN viral.
E4	Involucrada en modificación del ADN viral tras la transcripción.
E5	Regula los factores de crecimiento y proliferación celular.
E6	Inhibe la p53.
E7	Inhibe la pRb, activa el E2F, alterando el punto de control G1/S.

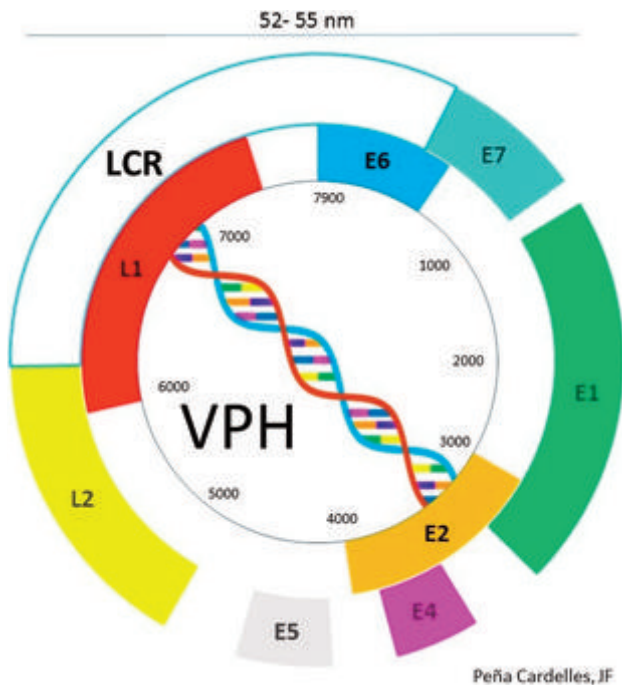


Figura 3. Estructura del virus del papiloma humano (VPH).

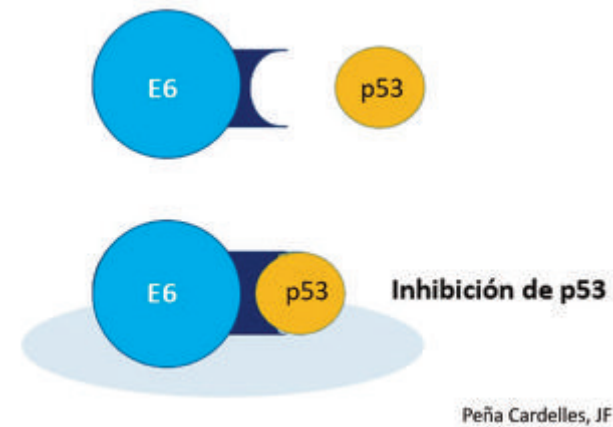


Figura 4. Inhibición de la p53 por la proteína viral E6.

está inhibido el p53 por la proteína E6 viral, por lo tanto, las CDKs fosforilarán la pRb, dejando libre el factor de transcripción E2F (cuando está unido a pRb, E2F está inactivado) y teniendo lugar tanto el paso de G1 a S del ciclo celular como la mitosis celular^{10, 25} (Figura 4).

Por otro lado, el gen E7 codifica para la proteína E7, que al unirse a la pRb (proteína clave para evitar la mitosis celular) la inactiva, impidiendo que se una al factor de transcripción E2F, favoreciendo así la progresión del ciclo celular^{1, 5, 7, 10, 25} (Figuras 5 y 6).

Esta inactivación funcional de la pRb conlleva una expresión aumentada de la proteína supresora tumoral p16^{1, 25}. Esta proteína tiene un papel importante en la regulación del ciclo celular y, mutaciones en la misma, aumentan el riesgo de desarrollar diversos cánceres. De hecho, según algunos estudios, la mayoría de los COCEs positivos para el VPH muestran una sobreexpresión de la proteína p16²⁶. Es por ello que diversos estudios han sugerido que la positividad de p16 puede

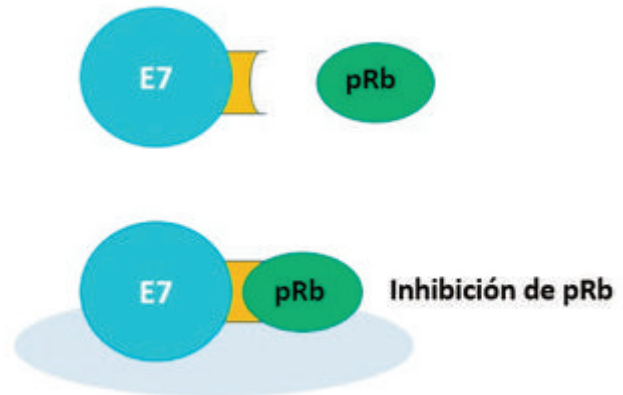


Figura 5. Inhibición de la pRb por la proteína viral E7.

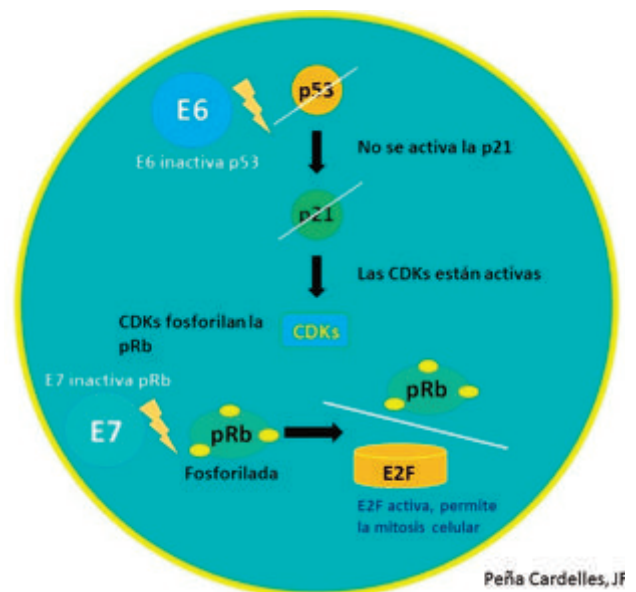


Figura 6. Inhibición de las proteínas supresoras de tumores, p53 y pRb, por parte de las proteínas virales E6 y E7. Consecuencias de la mutación producida en el ADN celular por parte del VPH.

usarse como un biomarcador para tumores asociados a HPV y también como un factor pronóstico en el COCE²⁷.

Finalmente, la E5 aumenta la acción de las CDKs, promoviendo así la proliferación e inhibiendo la diferenciación celular. La proteína E4 ayuda al ensamblaje de las proteínas L1 y L2 para la formación de los viriones, así como para la entrada del virus en el núcleo celular^{4, 6, 10}. De esta forma, hay una célula infectada, cuyo material genético, genes supresores y proteínas supresoras de tumores están alterados, de forma que ésta no es capaz de controlar su ciclo celular, transformándose por lo tanto en una célula potencialmente maligna.

El virión del VPH accede a través de microgrietas para infectar a las células basales del epitelio oral y, una vez allí, comienza el proceso de mutación del ADN de la célula huésped. Para ello, el virión accede al interior de la célula y mediante la acción de la proteína L2 es capaz de integrar su genoma en la estructura del ADN nuclear de la célula huésped⁶ (Figura 7).

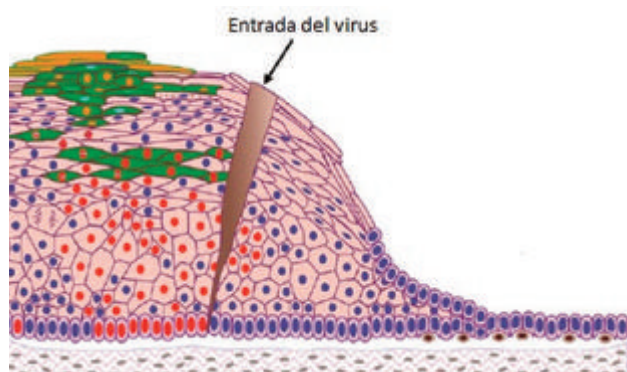


Figura 7. El virión accede a la membrana basal a través de microgrietas presentes en la mucosa oral con el fin de infectar a queratinocitos basales. Modificado de Doorbar y cols²⁸.

Con posterioridad, a medida que la célula huésped se divide y comienza a diferenciarse a queratinocitos maduros, los cambios en el ADN aumentan, al igual que el número de células malignas. Finalmente, las células, al principio basales, van aumentando en las capas del epitelio, hasta llegar al estrato córneo y hacerse evidente la presencia de un tumor en el epitelio oral (Figura 8).

Diversos estudios han demostrado que los COCEs cuyo posible factor etiológico es el VPH, poseen un mejor pronóstico que los casos de VPH negativos. Esto se puede explicar a partir del estudio de las células madre tumorales (CMT). Una CMT se define como una célula dentro de un tumor que puede renovarse automáticamente, alimentando el crecimiento tumoral y generando linajes de células cancerosas que componen la mayoría de las células tumorales, por lo que se conocen como células iniciadoras de tumores o células tumorogénicas. Las células tumorales presentes en COCEs que expresan altos niveles del antígeno CD44 pueden poseer propiedades de CMT, teniendo un potencial metastásico incrementado y una mayor resistencia a la terapia. Curiosamente, el marcador de enriquecimiento CD44 es menor en los pacientes con COCE VPH-positivo en comparación con los pacientes con COCE VPH-negativo. Una idea inicial fue que los pacientes con COCE positivos para el VPH respondieron más favorablemente al tratamiento que los pacientes con COCE negativos

para el VPH porque los tumores VPH-positivos podrían albergar menos CMT. Sin embargo, diferentes estudios revelaron que la frecuencia de aparición de CMT es mayor en tumores VPH positivos que en tumores negativos para VPH. De este modo, se ha observado que los pacientes con COCE VPH-positivo tienen un mejor pronóstico y responden más favorablemente a la radioterapia y quimioterapia que los pacientes con COCE VPH-negativo, probablemente debido al fenotipo o calidad de CMT que independientemente de su cantidad, presentan unas propiedades que les hacen ser más susceptibles a la terapia antitumoral^{29, 30}.

Sin duda, la vía más estudiada para explicar la relación existente entre el VPH y el COCE es la inhibición de la p53 y la pRb. Sin embargo, hoy en día se están descubriendo otros mecanismos de acción del VPH a nivel de la alteración del ciclo celular que pueden dar lugar en última instancia a la aparición de una célula tumoral. En este sentido, el mejor pronóstico de los COCEs relacionados con el VPH puede también ser explicado en base a los resultados de algunos estudios que investigan otra vía por la que el VPH puede actuar con el fin de mejorar la replicación viral, que trata acerca de la desactivación de la reparación del ADN (DDR), concretamente sobre las quinasas ATM y ATR. Esta supresión del DDR podría explicar parcialmente por qué las células positivas al VPH son más susceptibles a la radioterapia, ya que al no estar activado el DDR, no es posible contrarrestar los procesos dañinos acumulados en el ADN con anterioridad al tratamiento oncológico³¹.

Otros estudios investigan la vía de señalización de la fosoinositol 3-Kinasa (PI3K). Estas enzimas son cruciales en numerosos aspectos celulares involucrados en el crecimiento y supervivencia celular, favoreciendo la proliferación celular, así como evitando la apoptosis. Se ha comprobado que en más del 55% de los casos de carcinomas VPH-positivos existe una mutación y sobre-expresión de la PI3K. Esta alteración de la PI3K se relaciona también con una supresión de fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato 3-fosfatasa (PTEN), enzima que se considera como supresor tumoral que actúa de antagonista de la ruta de señalización PI3K y que se ha visto alterada en presencia del VPH^{29, 32} (Figura 9).

En la actualidad, se está estudiando también el rol que tiene el VPH en la autofagia, proceso homeostático intracelular

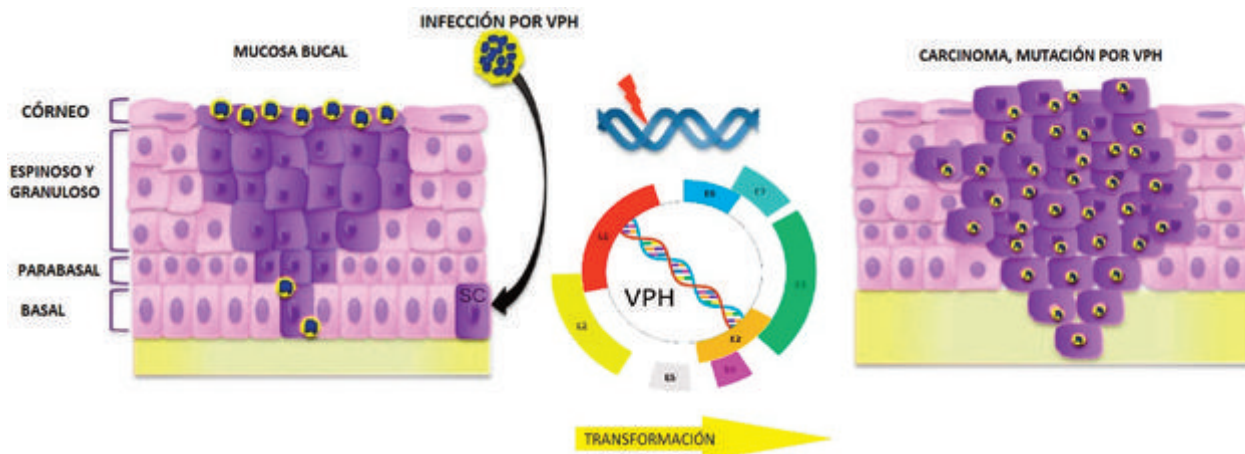


Figura 8. Mitosis de células con mutación por VPH, hasta llegar al estrato córneo y hacerse evidente la presencia de un tumor en el epitelio oral. Modificado de Pullos y cols²⁹.

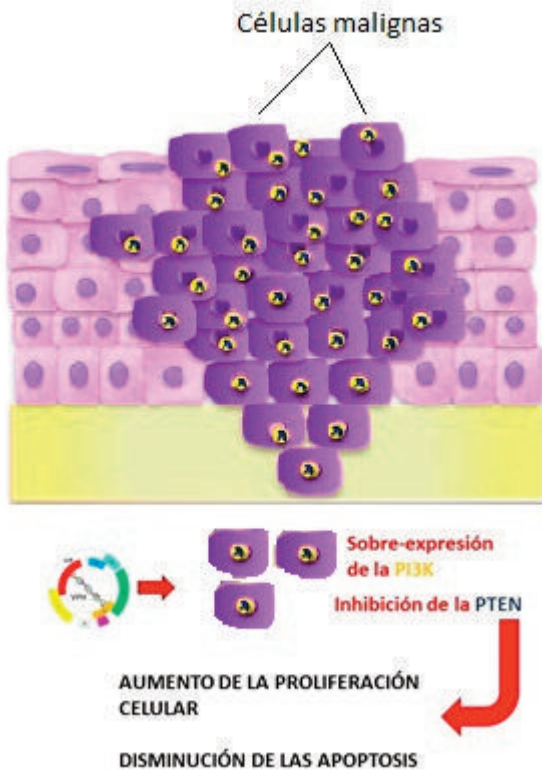


Figura 9. Acción del VPH sobre la PI3K y PTEN. Modificado de Pullos y cols²⁹.

donde se degradan orgánulos envejecidos y proteínas de cadenas largas, actuando como un mecanismo de reciclaje celular. Se ha observado que la virulencia del VPH puede estar mediada por la autofagia de tal manera que la inhibición biomolecular de este proceso aumentaría la capacidad invasora del virus³³⁻³⁵. Esto se debe a que los pseudoviriones del VPH-16 activan las vías de Akt y mTOR en los queratinocitos humanos, inhibiendo así las primeras etapas de la autofagia durante la interacción del virus con la célula²³. La vía Akt se trata de un grupo enzimático que participa en el proceso de crecimiento y supervivencia celular mientras que la mTOR regula las funciones celulares de multiplicación y supervivencia celular^{35, 36}.

Las oncoproteínas nombradas con anterioridad, E6 y E7, también modulan la autofagia por dos vías diferentes. En primer lugar, la E6 provoca en los queratinocitos una restricción de nutrientes que produce un aumento de la actividad de mTORC1 lo que inhibe la autofagia por un aumento de la actividad de AKT. Sin embargo, se ha demostrado que la E7 produce el efecto contrario, induciendo la autofagia en los queratinocitos³⁵. Ésta se enlaza con la piruvato-kinasa-M2 (PK-M2), enzima que cataliza el último paso del glucolisis. Al producirse este enlace, se induce la dimerización de PK-M2, restaurando la síntesis de ácidos nucleicos y promoviendo la proliferación celular. Esta dimerización de PK-M2 termina resultando en una inhibición parcial de la glicolisis lo cual aumenta los intermediarios de la misma³⁶, favoreciendo así la síntesis de ácidos nucleicos, lípidos y aminoácidos y aumentando los mecanismos de supervivencia celular mediada por la autofagia, provocando una rápida proliferación celular y con-

siguiente un aumento del crecimiento tumoral^{35,36}. Es por esto que se cree que puede existir un equilibrio entre las oncoproteínas E6 y E7 que determinarían el rol de la autofagia en la patogénesis del cáncer de cabeza y cuello³⁴⁻³⁶.

En menor medida, se ha estudiado la alteración de genes supresores de tumores como el FBXW7, gen codificador de un grupo específico de proteínas llamado F-box que constituyen el complejo ligasa de ubiquitina, implicado en la ubiquitinación dependiente de fosforilación. La ubiquitinación es un proceso por el cual se destruyen proteínas alteradas o inservibles en los proteosomas, por lo que una alteración en este proceso de reciclaje celular contribuiría a una mayor probabilidad de aparición de células potencialmente tumorales²⁹.

Otro gen que se ha comprobado que se encuentra alterado en presencia de VPH es el NOTCH1, gen que codifica diferentes proteínas transmembrana implicadas en el desarrollo celular y en la regulación de las interacciones que se dan entre células adyacentes, observándose mutaciones en estas proteínas, lo que contribuiría a la alteración del ciclo tumoral y a una mayor probabilidad de la aparición de cáncer. También se considera que la proteína E6 viral tiene la capacidad de aumentar la expresión de la proteína HBD3 del EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), esta proteína favorece la proliferación de queratinocitos en la mucosa facilitando la malignización del tejido^{8, 29}.

CONCLUSIONES

El VPH juega un papel importante como carcinógeno en la aparición del COCE, con un pronóstico más favorable respecto a otros tumores asociados a otros factores etiológicos. El proceso de oncogénesis en el desarrollo del COCE a partir del VPH está determinado por los subtipos de alto riesgo, así como la expresión de las proteínas virales E6 y E7, responsables de inhibir la actividad de los genes supresores de tumores del ciclo celular.

En la actualidad están abiertas otras vías que pueden estar involucradas en el desarrollo de los COCEs relacionados con la presencia de VPH, la gran mayoría en relación a la alteración del ciclo celular. Es importante en este sentido clarificar el proceso patológico con el fin de mejorar la prevención a nivel clínico y, especialmente, la prevención de estos tumores a través de la vacunación contra el VPH.



BIBLIOGRAFÍA

1. Ajila V, Shetty H, Babu S, Shetty V, Hegde S. Human papilloma virus associated squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Sex Transm Dis* 2015; Article ID 791024, 5 pages.
2. Prabhu SR, Wilson DF. Human papilloma virus and oral disease-emerging evidence: a review. *Aust Dent J* 2013; 58: 2-10.
3. Robert A. Weinberg. *The Biology of Cancer*. USA, Connecticut: 2ª Ed. Garland Science, 2016.
4. Silva R, León D, Brebi P, Ili C, Roa JC, Sánchez R. Detection of human papilloma virus infection in men. *Rev Chil Infectol* 2013; 30 (2): 186-192.
5. Guo T, Retting E, Fakhry C. Understanding the impact of survival and human papilloma virus tumor status on timing of recurrence in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2016; 52: 97-103.
6. Mullen-St Clair J, Alani M, Wang MB, Srivastan ES. Human papillomavirus in oropharyngeal cancer: The changing face of a disease. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1866 (2): 141-150.
7. DasGupta T, Nweze EI, Yue H, Wang L, Jin J, Ghosh SK, Kawsar HI, Zender C, Androphy EJ, Weinberg A, McCormick TS, Jin G. Human papillomavirus oncogenic E6 protein regulates human β -defensin 3 (hBD3) expression via the tumor suppressor protein p53. *Oncotarget* 2016; 7 (19): 27430-27444.
8. Mathur PT, Dayal PK, Pai KM. Correlation of clinical patterns of oral squamous cell carcinoma with age, site, sex and habits. *J Indian Acad Oral Med Radiol* 2011; 23: 81-85.
9. Jayaprakash V, Reid M, Hatton E et al. human papillomavirus types 16 and 18 in epithelial dysplasia of oral cavity and oropharynx: A meta-analysis, 1985-2010. *Oral Oncol* 2011; 47: 1048-1054
10. Álvarez Aldana A, Sepúlveda Arias JC, Siller López F. Carcinogénesis inducida por el virus del papiloma humano. *Investig Andina* 2012; 14 (24): 438-456.
11. van Monsjou HS, J.M. Balm A, van den Brekel MM, Wreesmann VB. Oropharyngeal squamous cell carcinoma: An unique disease on the rise?. *Oral Oncol* 2010; 46: 780-785.
12. Kulkarni SS, Kulkarni SS, Vastrad PP, Kulkarni BB, Markande AR, Kadakol GS, Hiremath SV, Kaliwal S, Patil BR, Gai PB. Prevalence and distribution of high risk human papillomavirus (HPV) types 16 and 18 in carcinoma of cervix, saliva of patients with oral squamous cell carcinoma and in the general population in Karnataka, India. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011; 12 (3): 645-648.
13. Elango KJ, Suresh A, Erode EM, Subhadra Devi L, Ravindran HK, Iyer SK, Kuriakose MA. Role of human papilloma virus in oral tongue squamous cell carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011; 12 (4): 889-896.
14. Cleveland JL, Junger ML, Saraiya M, Markowitz LE, Dunne EF, Epstein JB. The connection between human papillomavirus and oropharyngeal squamous cell carcinomas in the United States. *J Am Dent Assoc* 2011; 142: 915-924.
15. Benson E, Li R, Eisele D, Fakhry C. The clinical impact of HPV tumor status upon head and neck squamous cell carcinomas. *Oral Oncol* 2014; 50 (6): 565-574.
16. Westra WH. The morphologic profile of HPV-associated head and neck squamous carcinoma: implications for diagnosis, prognosis, and clinical management. *Head Neck Pathol* 2012; 6 (1): 48-54.
17. Westra WH. The changing face of head and neck cancer in the 21st century: the impact of hpv on the epidemiology and pathology of oral cancer. *Head Neck Pathol* 2009; 3 (1): 78-81.
18. Jackson R, Togtema M, Lambert PF, Zehbe S. Tumorigenesis driven by the Human Papillomavirus type 16 Asian-American E6 variant in a three-dimensional keratinocyte model. Published online 2014 Jul doi: 10.1371/journal.pone.0101540.
19. Pereira R, Hitzeroth II, Rybicki EP. Insights into the role and function of L2, the minor capsid protein of papilloma viruses. *Arch Virol* 2009; 154 (2):187-197.
20. Wilson VG, West M, Woytek K, Rangasamy D. Papillomavirus E1 proteins: form, function, and features. *Virus Genes* 2002; 24 (3): 275-290.
21. Schuck S, Ruse C, Stenlund A. CK2 phosphorylation inactivates DNA binding by the papillomavirus E1 and E2 proteins. *J Virol* 2013; 87 (13) 7668-7679.
22. Prescott EL, Brimacombe CL, Hartley M, Bell I, Graham S, Roberts S. Human papillomavirus type 1 E1^E4 protein is a potent inhibitor of the serine-arginine (SR) protein kinase SRPK1 and inhibits phosphorylation of host SR proteins and of the viral transcription and replication regulator E2. *J Virol* 2014; 88 (21): 12599-12611.
23. Mirghani H, Amen F, Moreau F, Guigay J, Hartl DM, Lacau St Guily J. Oropharyngeal cancers: relationship between epidermal growth factor receptor alterations and human papillomavirus status. *Eur J Cancer* 2014; 50 (6): 1100-1111.
24. Ruttkay-Nedecký B, Jimenez Jimenez AM, Nejdil L, Chudobova D, Gumulec J, Masarik M, Adam V, Kizek R. Relevance of infection with human papillomavirus: the role of the p53 tumor suppressor protein and E6/E7 zinc finger proteins (review). *Int J Oncol* 2013; 43 (6): 1754-1762.
25. Yee Tan LS, Fredrik P, Ker L, Gan Yu F, Yun Wang D, Cher Goh B, Seng Loh K, Ming Lim C. High-risk HPV genotypes and P16INK4a expression in a cohort of head and neck squamous cell carcinoma patients in Singapore. *Oncotarget* 2016; 7 (52): 86730-86739.
26. Lajer CB, Buchwald CV. The role of human papillomavirus in head and neck cancer. *APMIS* 2010; 118 (6-7): 510-519.
27. Stephen JK, Divine G, Chen KM, Chitale D, Havard S, Worsham MJ. Significance of p16 in site-specific HPV positive and HPV negative head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Clin Oncol* 2013; 2: 51-61.
28. Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, Stanley MA. The Biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine* 2012; 30: 55-70.
29. Pullos AN, Castilho RM, Squarize CH. HPV infection of the head and neck region and its stem cells. *J Dent Res* 2015; 94 (11): 1532-4153.
30. Zhang M, Kumar B, Piao L, Xie X, Schmitt A, Arradaza N, Cippola M, Old M, Agrawal A, Ozer E, Schuller DE, Teknos TN, Pan Q. Elevated intrinsic cancer stem cell population in human papillomavirus-associated head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer* 2014; 120 (7): 992-1001.
31. Low GM, Thylur DS, N Yamamoto V, Sinha UK. The effect of human papillomavirus on DNA repair in head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2016; 61: 27-30.
32. Lechner M, Frampton GM, Fenton T, Feber A, Palmer G, Jay A, Pillay N, Forster M, Cronin MT, Lipson D, Miller VA, Brennan TA, Henderson S, Vaz F, O'Flynn P, Kalavrezos N, Yelensky R, Beck S, Stephens PJ, Boshoff C. Targeted next-generation sequencing of head and neck squamous cell carcinoma identifies novel genetic alterations in HPV+ and HPV- tumors. *Genome Med* 2013; 5 (5):49.
33. Adhailiya N, Kalappanavar AN, Ali IM, Annigei RG. Autophagy: A boon or bane in oral cancer. *Oral Oncol* 2016; 61: 120-126.
34. Debnath J, Baehrecke EH, Kroemer G. Does autophagy contribute to cell death? *Landes Bioscience* 2005; 1 (2): 66-74.
35. Sannigrani MK, Singh V, Sharma R, Panda NK, Khullar M. Role of autophagy in head and neck cancer and therapeutic resistance. *Oral Dis* 2015; 2 (3): 283-291.
36. Feng S, Jin Y, Cuir M, Zheng J. Line-specific demethylase 1 (LSD1) inhibitor S2101 induces autophagy via de AKT/mTOR pathway in SKOV3 ovarian cancer cells. *Med Sci Monit* 2016; 22: 4742-4748.