

VIRUS DE PAPILOMA HUMANO Y FACTORES DE RIESGO

EN EL DESARROLLO DE CÁNCER CÉRVICO UTERINO

ZORAYA DE GUGLIELMO CRÓQUER, ARMANDO RODRÍGUEZ BERMÚDEZ, MAIRA ÁVILA HERNÁNDEZ, DAYAHINDARA VEITÍA MONSALVE, ANDREÍNA FERNANDES BELTRÁN, MARÍA CORRENTI DE PLATA

INSTITUTO DE ONCOLOGÍA Y HEMATOLOGÍA HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS, ESCUELA DE ANTROPOLOGÍA UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

RESUMEN

Se presenta una revisión sobre la relación entre el virus de papiloma humano y el cáncer cérvicouterino, haciendo énfasis en el papel etiológico de la infección viral durante el desarrollo de malignidad, los posibles factores y cofactores involucrados y la importancia clínica de este conocimiento en el diagnóstico y tratamiento de dicha patología, considerada mundialmente como un problema de salud pública.

PALABRAS CLAVE: Virus papiloma humano, cáncer cervical, factores de riesgo.

SUMMARY

This is a review about the relationship between human papillomavirus and the cervical cancer, with emphasis on the etiological role of the viral infection during the development of malignancy, the possible factors and the cofactors involved and the importance of this knowledge in clinical diagnosis and treatment of this kind of pathology, seen in worldwide as a public health problem.

KEY WORDS: HPV, cancer cervix, risk factors.

Recibido: 18/03/2009 Revisado: 16/05/2009

Aceptado para publicación: 19/09/2009

Correspondencia: Dra. Zoraida De Guglielmo.
Laboratorio de Genética Molecular, Instituto de Oncología y Hematología, Hospital Universitario de Caracas. Ciudad Universitaria, Los Chaguaramos. Caracas, Venezuela. E-mail: zdegugli@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer cervical representa un grave problema de salud pública, especialmente en países en vías de desarrollo, donde anualmente se registra el 83 % de los casos diagnosticados a nivel mundial

⁽¹⁾. Diversos estudios han demostrado que la infección por virus de papiloma humano (VPH) es una causa necesaria, pero insuficiente, para el desarrollo de este cáncer ⁽²⁾. De los más de 100 tipos de VPH conocidos, aproximadamente 40 son transmitidos sexualmente y pueden infectar la piel, la mucosa oral y los genitales. La transmisión ocurre por contacto directo de piel a piel, siendo muy frecuente la vía sexual. En base a su capacidad para inducir tumoración se han agrupado en tipos de alto riesgo (16,18,31,33,35,39,45,51,52, 56, 58, 59, 66, 68), asociados con cáncer invasivo y lesiones intraepiteliales escamosas de bajo y alto grado (LIEbg y LIEag); y tipos de bajo riesgo (6,11,42,43,44) asociados principalmente con verrugas genitales, LIEbg y papilomatosis respiratoria recurrente ^(3,4). Los tipos virales encontrados con mayor frecuencia (un 70 %) en lesiones malignas y premalignas son 16 y 18, mientras que en condilomas y papilomas se

detectan generalmente los tipos 6 y 11 (en un 90 %); de allí que estos tipos de VPH sean blancos en el desarrollo de modelos experimentales y en la evaluación de procedimientos terapéuticos y profilácticos ^(5,6). Asimismo, desde una perspectiva clínica práctica, es importante conocer el tipo viral involucrado en una patología dada para llegar a un diagnóstico más preciso y un tratamiento y seguimiento adecuados.

GENOMA DEL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO

El genoma del virus de papiloma humano consiste en 8 kb de ADN de doble cadena, con 8 genes distribuidos en 3 regiones funcionales: temprana, tardía y no codificante. La región temprana contiene las secuencias del marco abierto de lectura codificante de las proteínas estructurales de expresión temprana en el ciclo vital del virus llamadas E1, E2, E4, E5, E6 y E7; estas proteínas se expresan en las células basales, parabasales e intermedias del huésped, participando en la replicación vírica (E1, E2, E4, E5) y favoreciendo la división de la célula huésped (E6 y E7), lo que puede provocar la oncogénesis. La región tardía contiene los genes codificantes de las proteínas estructurales L1 (“*major capsid protein*”) y L2 (“*minor capsid protein*”), que se expresan en las células superficiales y forman la cápside viral. La región no codificante, también se denomina región larga de control (LCR) o región reguladora ascendente (URR) y consta de 400 a 1 000 pares de bases; es el blanco de varios factores transcripcionales asociados con la expresión tejido-específica, presentando secuencias promotoras, intensificadoras (“*enhancer*”) y silenciadoras que regulan la replicación del ADN vírico ^(7,8).

VPH Y CÁNCER

El VPH ha sido asociado con cáncer de cabeza y cuello uterino, así como de regiones del tracto ano genital, incluyendo cérvix, vagina,

vulva, y pene. En estas últimas cuatro regiones anatómicas, el virus generalmente causa lesiones benignas, observándose desarrollo de malignidad en aproximadamente uno por 100 000 casos por año. Sin embargo, es muy común la infección por VPH, sugiriendo una actuación menos severa del virus en estas áreas que en la región cervical ^(9,10).

En este sentido, distintos estudios han demostrado que el VPH tiene una relación causal con cáncer cervical, siendo los tipos virales de alto riesgo responsables de aproximadamente el 70 % de los casos de cáncer invasivo de cuello uterino y el 50 % de carcinomas de la región del ano. Debido a ello, la mayoría de las investigaciones sobre cáncer en el área ano genital se han enfocado en el cáncer de cérvix, considerando que la zona de transformación cervical es susceptible a la carcinogénesis por VPH y que provee un excelente modelo epidemiológico molecular para su estudio ⁽¹¹⁾. Las diferencias en el carácter oncogénico de los tipos de VPH han sido adjudicadas a variaciones funcionales relacionadas con las secuencias de los genes y proteínas E6 y E7 y a la manera como interaccionan con proteínas de la célula huésped. Además, se ha encontrado que los tipos oncogénicos de VPH codifican una proteína E5 implicada en la carcinogénesis y en la evasión del sistema inmune, mientras que varios tipos no oncogénicos carecen del marco de lectura abierto o del codón de iniciación necesario para la expresión de E5 ⁽¹²⁾. También se ha sugerido que el tropismo viral por un tipo celular dado pudiera influir en estas diferencias ⁽¹³⁾. Por otra parte, algunos investigadores han encontrado VPH de bajo riesgo oncogénico (tipo 6) en carcinomas escamosos invasivos de cérvix, indicando que, dependiendo de otros factores de riesgo asociados, este tipo viral pudiera participar en los cambios que conllevan a la transformación celular ^(14,15). De esta manera, varios mecanismos pudieran contribuir simultáneamente al potencial oncogénico del VPH.

FACTORES Y COFACTORES DE RIESGO EN EL CÁNCER CERVICAL

A pesar de su potencial oncogénico, la infección por VPH es un fenómeno transitorio que puede revertirse espontáneamente o permanecer en estado latente en el 80 % de casos detectados, por lo que se le considera como una causa necesaria pero insuficiente para el desarrollo de malignidad ^(2,16). Se han establecido diversos factores y cofactores de riesgo involucrados en dicho desarrollo. En relación al virus, se encuentran el tipo viral, la persistencia de la infección inicial y la infección mixta con varios tipos de VPH. Los factores ambientales del huésped incluyen el nivel de esteroides (relacionado a la ingesta prolongada de anticonceptivos hormonales, el número de embarazos y la edad), el efecto mutagénico de las sustancias carcinogénicas del tabaco, la conducta sexual de la población (incluyendo la edad de la primera relación sexual, el número de parejas y la higiene), el estado socioeconómico y nivel de escolaridad (que pudieran relacionarse a la nutrición, los niveles de antioxidantes y el acceso a los sistemas de cribado), el estado inmunológico (que disminuye con la edad, en personas VIH positivas o con trasplante de órganos y varía debido a polimorfismos del complejo mayor de histocompatibilidad), la susceptibilidad genética y la coinfección con otros patógenos ⁽¹⁷⁻²⁴⁾. En este punto resalta *Chlamydia trachomatis* (tipos I, D y G), debido a la inflamación crónica y la producción de mutágenos que ocasiona, incluso se le ha llegado a considerar como factor independiente del VPH en la carcinogénesis cervical ⁽²⁵⁻²⁸⁾. La evidencia de asociación causal de otros agentes virales como herpes simple tipo 2, citomegalovirus y *epstein-barr* con el cáncer cervical ha sido débil, y se ha reportado la necesidad de realización de más estudios al respecto ^(29,30). Un grupo de investigadores en Costa Rica encontró que infecciones con *Neisseria gonorrhoeae* estaban asociadas a un mayor riesgo de cáncer cervical; esta bacteria que generalmente se aloja en el epitelio columnar de la uretra y

endocervix causando cervicitis y enfermedad inflamatoria pélvica aguda, también puede atacar el recto, la faringe y la conjuntiva ocular ⁽³¹⁾.

También están involucrados factores celulares al nivel del huésped, como alteraciones en algunos oncógenos (*myc*, *ras*) y anti oncógenos (*p53*, *pRb*), las cuales pueden depender del genoma y, por tanto, relacionarse con la susceptibilidad genética del hospedador, o resultar de la interacción con factores del virus ⁽³²⁾. Asimismo, en el riesgo de progresión a cáncer y el seguimiento de un paciente dado hay que tomar en cuenta el diagnóstico histológico del grado de la lesión intraepitelial escamosa, que, de acuerdo a la clasificación Bethesda, puede ser de significado incierto (ASCUS), de bajo grado (LIEbg) o de alto grado (LIEag), según el nivel de complejidad y compromiso ⁽³³⁾.

La relación entre la edad y la prevalencia del VPH no sigue un patrón definido y parece variar alrededor del mundo en diferentes poblaciones ⁽²⁰⁾. Muchos estudios han reportado que la mayor prevalencia se observa en mujeres menores de 25 años, disminuyendo progresiva y linealmente hasta alcanzar 5 % o menos después de los 55 años; esto pudiera explicarse por cambios en las prácticas sexuales con la edad, determinando una menor exposición de las mujeres al virus, o también por inmunidad adquirida en el tiempo a la infección por VPH ⁽³⁴⁾. En otros estudios se describe un segundo pico en la prevalencia del VPH a partir de los 55 años de edad, explicando que cambios hormonales ocurridos después de la menopausia (principalmente la reducción significativa de la producción de la hormona esteroide), el debilitamiento del sistema inmune y los cambios fisiológicos del cérvix (atrofias del epitelio) pudieran incrementar la susceptibilidad a la infección por el virus o activar infecciones latentes ^(2,13). Por otra parte, los cambios o migraciones en la ubicación de la zona de transformación cervical, donde se ubica el virus (la cual queda menos expuesta a medida que avanza la edad) influyen en la recolección de

los tipos celulares durante una citología y en la capacidad de detección del virus, afectando la sensibilidad y los resultados obtenidos en algunos estudios ⁽¹³⁾.

Otras investigaciones han hecho énfasis en el papel potencial de las parejas masculinas como vectores, partiendo de la asociación entre el riesgo de sufrir cáncer cervical y el ADN de VPH portado por el hombre; en este sentido, se ha considerado que el uso de condón pudiera tener un papel protector, aunque no completamente eficiente, y que la circuncisión contribuiría a reducir dicho riesgo en la medida en que reduce el riesgo de adquisición y transmisión del virus en el hombre. Sin embargo, se necesitan más estudios en la población masculina, los cuales son limitados y escasos debido principalmente a la falta de métodos validados y eficientes de muestreo en los genitales masculinos y a la poca importancia que al nivel de salud pública se le ha dado al VPH en el hombre ⁽³⁵⁻³⁷⁾.

INFECCIÓN POR VPH Y DESARROLLO DE MALIGNIDAD

El carácter oncogénico del VPH se debe a que carece de ADN y ARN polimerasas requeridas para el ciclo vital viral, por lo que debe integrar su genoma al de la célula huésped y conducirla a un estado proliferativo para inducir la producción de proteínas de replicación. En una infección típica, la penetración del virus en las células de la capa basal se facilita cuando ocurre un microtrauma en la capa superficial de los epitelios blanco donde el virus expresa las proteínas tempranas, tomando el control de la maquinaria de proliferación celular y produciendo la propagación de genomas virales; en este punto la viremia no es detectable pues las células blanco son los queratinocitos diferenciados que están destinados a descamarse en el estrato superficial del epitelio, donde las lesiones producidas no van acompañadas de inflamación. Las oncoproteínas virales E6 y E7 interactúan con las proteínas supresoras tumorales del huésped p53 y pRb, llevando a la

célula infectada a procesos de hiperproliferación e inmortalización que pueden ser revertidos molecularmente. Para completar su ciclo vital, el virus debe dejar el control de la célula, por lo que se activa el regulador viral E2, cuya función consiste en la regulación negativa de la transcripción de los oncogenes virales E6 y E7 ⁽³²⁾; esto permite la expresión de las proteínas de la cápside viral L1 y L2, así como el reclutamiento de ADN polimerasas celulares para la replicación intensiva de genomas virales. Simultáneamente tiene lugar la diferenciación terminal de la célula infectada, produciendo grandes cantidades de viriones infectivos en las escamas queratinizadas convertidas en cápsulas de VPH que se liberan al medio al igual que las células epiteliales no infectadas. La asociación de la proteína E6 con la p53 resulta en la degradación proteosomal ubiquitina-dependiente de esta proteína supresora de tumor; E6 también puede enlazarse, por lo menos, a otras doce proteínas celulares. Por su parte, E7 puede interactuar con la proteína supresora de tumor pRb, marcándola para su degradación, lo cual resulta en la liberación del factor de transcripción E2F y la consecuente progresión incontrolada del ciclo celular ^(38,39).

El resultado observable de la infección por VPH es la aparición de cúmulos de células de naturaleza benigna conocidas como verrugas o condilomas, en las cuales el genoma viral se encuentra en forma episomal. No obstante, la combinación de células altamente proliferativas y la replicación de genomas de VPH pueden ocasionar que el genoma del virus se rompa y se integre al genoma celular. Esta integración interrumpe el ciclo de vida del virus y si, además, interrumpe la continuidad del gen E2, se produce la expresión constitutiva de E6 y E7. Incapaces de producir más virus, los genes de VPH llevan a la célula a un estado proliferativo descontrolado y permanente en ausencia de la proteína p53, lo que en conjunto puede producir y mantener alteraciones en genes celulares que desembocan en la formación de un tumor ⁽⁴⁰⁾.

Al nivel inmunológico, no se ha encontrado un receptor celular específico para el VPH que permita detener la infección por bloqueo del mismo. Tanto el reconocimiento de la infección viral por la célula hospedera como el tropismo específico de cada tipo viral van a determinar los efectos citopáticos en los tejidos específicos. Los antígenos virales son presentados a los queratinocitos por intermedio de las células de Langerhans, produciéndose una respuesta inmune primordial en el grado de desarrollo, persistencia y progresión de las lesiones displásicas. El virus infecta y se multiplica en los queratinocitos en forma episomal y la expresión de las proteínas estructurales ocurre en los estratos celulares más distales, lejos del contacto con las células inmunológicas. Además, no se producen señales de alarma o estrés celular suficientes debido a que la muerte celular ocurre naturalmente en la fase final del proceso de diferenciación de los queratinocitos. La infección viral de los queratinocitos contribuye a la inmunodeficiencia local mediante la inhibición de la producción de moléculas solubles y de membrana, importantes para la migración y función de las células presentadoras de antígenos^(41,42). Así, durante su replicación, el VPH no tiene efectos citopáticos y las señales de inflamación son insuficientes, no se produce viremia y tampoco un transporte importante de partículas virales por las células de Langerhans a los nódulos linfáticos regionales.

FACTORES PRONÓSTICOS EN CÁNCER DE CUELLO UTERINO

Distintos investigadores consideran que la supervivencia de mujeres con cáncer cervical depende de las características del tumor, la condición de la paciente, el esquema de tratamiento, la presencia y el tipo de VPH y el grado de desarrollo de la lesión en el momento de la detección. Se ha reportado que la presencia de VPH tipo 18 está asociada a un mayor compromiso nodal y a una invasión más profunda del estroma que traen como consecuencia un pronóstico menos favorable en mujeres infectadas con este tipo viral. En los esquemas de tratamiento, se ha observado una mayor resistencia a la radiación cuando la tensión de oxígeno tumoral es baja, al contrario de lo que ocurre con la presión de líquido intersticial. En cuanto al tipo histológico, la probabilidad de supervivencia disminuye en mujeres con carcinomas indiferenciados y de células pequeñas y mixtas respecto a aquellas con subtipos endocervicales o de células en anillo de sello⁽⁴³⁻⁴⁵⁾.

Son muchos los elementos involucrados en el establecimiento de la infección por VPH y su posible progresión a lesiones intraepiteliales de bajo y alto grado, así como el desarrollo de cáncer. El conocimiento integrado de todos estos factores o elementos que involucran al paciente como entidad social y biológica, al virus y a los posibles co-factores es fundamental para la implementación de programas de prevención (educativos y profilácticos) y para el óptimo manejo de los recursos disponibles en el tratamiento y seguimiento de los distintos niveles de esta patología.

REFERENCIAS

1. Muñoz N, Reina J, Sánchez G. La vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH): una gran arma para la prevención primaria del cáncer de cuello uterino. *Colomb Med.* 2008;39(2):196-204.
2. Rama C, Roteli C, Mauricette S, Longatto A, Clementino R, Zanatta L, et al. Prevalence of genital HPV infection among woman screened for cervical cancer. *Rev Saúde Pública.* (2008);42(1):1-7.
3. Herrero R, Castle P, Schiffman M, Bratti M, Hildesheim A, Morales J, et al. Epidemiology profile of type-specific human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Guanacaste, Costa Rica. *J Infectious*

- Diseases. 2005;191:1796-1807.
4. National Cancer Institute. Hojas informativas. Disponible en: URL: <http://www.cancer.gov>.
 5. Villa L, Costa R, Petta C, Andrade R, Ault K, Giuliano A, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: A randomised double-blind placebo controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol*. 2005;6:271-278.
 6. De Guglielmo Z, Ávila M, Correnti M, Veitía D, Cavazza M. Evaluación mediante RCP de la infección por el virus de papiloma humano en muestras de pacientes con diagnóstico clínico o citológico. *Obstet Ginecol Venez*. 2008;68(4):240-247.
 7. Rivera R, Delgado J, Painel V, Barrero R, Larraín A. Mecanismo de infección y transformación neoplásica producido por virus papiloma humano en el epitelio cervical. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2006;71(2):135-140.
 8. Danos O, Katinka M, Yaniv M. Human papillomavirus complete DNA sequence: A novel type of genome organization among papovaviridae. *EMBO J*. 1982;1:231-236.
 9. Schiffman M, Kruger S. Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monographs*. 2003;31:14-19.
 10. Gillison M, Shah K. Role of mucosal human papillomavirus in nongenital cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2003;31:57-65.
 11. Diestro Tejada M, Serrano Velasco M, Gómez Pastrana F. Cáncer de cuello uterino. Estado actual de las vacunas frente al VPH. *Oncología*. 2007;30(2):42-59.
 12. Fehrmann F, Laimins L. Human papillomaviruses: Targeting differentiating epithelial cells for malignant transformation. *Oncogene*. 2003;22:5201-5207.
 13. Castle P, Jeronimo J, Schiffman M, Herrero R, Rodríguez A, Bratti M, et al. Age-related changes of the cervix influence human papillomavirus type distribution. *Cancer Res*. 2006;66(2):1218-1224.
 14. Farr A, Pattison S, Youn B, Roman A. Detection of silencer activity in the long control regions of human papillomaviruses type 6 isolated from both benign and malignant lesions. *J Gen Virol*. 1995;76:827-835.
 15. Grassmann K, Wilczynski S, Cook N, Rapp B, Ifner T. HPV6 variants from malignant tumors with sequence alterations in the regulatory region do not reveal differences in the activities of the oncogen promoters but do contain amino acid exchanges in the E6 and E7 proteins. *Virology*. 1996;223:185-197.
 16. Muñoz N, Bosch F X, Sanjosé S de, Herrero R, Castellsague X, Shah K, et al. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003;348(6):518-527.
 17. Nazzari O, Suárez E, Larraguibel R, Rojas R, Bronda A. Lesiones preinvasoras de cuello uterino: una visión actual. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2006;71(5):341-348.
 18. Clifford G, Goncalves M, Franceschi S. Human papillomavirus types among women infected with HIV: A meta-analysis. *AIDS*. 2006;20:2337-2344.
 19. Tirado-Gómez L, Mohar-Betancourt A, López-Cervantes M, García-Carrancá A, Franco-Marina F, Borges G. Factores de riesgo de cáncer cérvico-uterino invasor en mujeres mexicanas. *Salud Pública Mex*. 2005;47(5):342-350.
 20. del Amo J, González C, Losana J, Clavo P, Muñoz L, Ballesteros J, et al. Influence of age and geographical origin in the prevalence of high risk human papillomavirus in migrant female sex workers in Spain. *Sex Transm Infect*. 2005;81:79-84.
 21. Camejo M, Mata G, Díaz M. Alteraciones en la citología cervical y respuesta inmune contra *Chlamydia trachomatis* en trabajadoras sexuales. *Invest Clin*. 2003;44(4):319-326.
 22. Koskela P, Anttila T, Bjorge T, Brunsvig A, Dillner J, Hakama M, et al. *Chlamydia trachomatis* infection as a risk factor for invasive cervical cancer. *Int J Cancer*. 2000;85(1):35-39.
 23. García-Foncillas J, Bandrés E, Catalán V, García F, Zabalegui N. Conceptos básicos en biología molecular del cáncer. Susceptibilidad genética. *Anales Sis San Navarra*. 2000;24(1):1-52.
 24. Franco E, Rohan T, Villa L. Epidemiologic evidence and human papillomavirus infection as a necessary cause of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91:506-511.
 25. Madeleine MM, Anttila T, Schwartz SM, Saikku P, Leinonen M, Carter JJ, et al. Risk of cervical cancer associated with *Chlamydia trachomatis* antibodies by histology, HPV type and HPV cofactors. *Int J Cancer*. 2007;120(3):650-655.
 26. Wallin KL, Wiklund F, Luostarinen T, Ångström T, Anttila T, Bergman F, et al. A population-based prospective study of *Chlamydia trachomatis* infection and cervical carcinoma. *Int J Cancer*. 2002;104(4):371-374.
 27. Finan R, Tamiz H, Almawi W. Identification of *Chlamydia trachomatis* DNA in Human

- Papillomavirus (HPV) positive women with normal and abnormal cytology. *Arch Gynecol Obst.* 2002;266(3):168-171.
28. Anttila T, Saikku P, Koskela P, Bloigu A, Dillner J, Ikäheimo I, et al. Serotypes of *Chlamydia trachomatis* and risk for development of cervical squamous cell carcinoma. *JAMA.* 2001;285:47-51.
 29. Lehtinen M, Koskela P, Jellum E, Bloigu A, Anttila T, Hallmans G, et al. Herpes simplex virus and risk of cervical cancer: A longitudinal, nested case-control study in the Nordic countries. *Am J Epidemiol.* 2002;156(8):687-692.
 30. Smith J, Herrero R, Bosetti C, Muñoz N, Bosch F, Eluf-Neto J, et al. Herpes Simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:1604-1613.
 31. Herrero R, Brinton L, Reeves W, Brenes M, Tenorio F, de Britton R, et al. Sexual behavior, venereal diseases, hygienic practices and invasive cervical cancer and a high risk population. *Cancer.* 1990;15(65):380-386.
 32. Putral L, Bywater M, Gu W, Saunders N, Gabrielli B, Leggatt G, et al. RNA Interference against human papillomavirus oncogenes in cervical cancer cells results in increased sensitivity to Cisplatin. *Mol Pharmacol.* 2005;68(5):1311-1319.
 33. Cañadas M P, Lloveras B, Lorincz A, Ejarque M, Font R, Bosch F, et al. Evaluación de las técnicas de detección de VPH en los programas de cribado para cáncer de cuello uterino. *Salud Pública Mex.* 2006;48(5):373-378.
 34. Burk R, Kelly P, Feldman J, Bromberg J, Vermund S, DeHovitz J, et al. Declining prevalence of cervicovaginal human papillomavirus infection with age is independent of other risk factors. *Sex Transm Dis.* 1996;23(4):333-341.
 35. Castellsague X, Bosch F, Munoz N, Meijer C, Shah K, San José S, et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med.* 2002;346:1105-1112.
 36. Dunne E, Nielson C, Stone K, Markowitz L, Giuliano A. Prevalence of HPV infection among men: A systematic review of literature. *J Infect Dis.* 2006;194:1044-1057.
 37. Zhang H, Yuan J, Cheung P, Chau D, Wong B, Mc Manus B, et al. Gamma interferon-inducible protein 10 induces hela cell apoptosis through a p53-dependent pathway initiated by suppression of human papillomavirus type 18 E6 and E7 expression. *Mol Cell Biol.* 2005;25(14):6247-6258.
 38. Kari I, Syrjänen S, Johansson B, Peri P, He B, Roizman B, et al. Antisense RNA directed to the human papillomavirus type 16 E7 mRNA from herpes simplex virus type 1 derived vectors is expressed in CaSki cells and downregulates E7 mRNA. Disponible en: URL: <http://www.pubmedcentral.nih.gov>
 39. Ko J, Han Lee Y, Yong S, Soo Y, Min S, Hoon J, et al. Identification and differential expression of novel human cervical cancer oncogene HCCR-2 in human cancers and its involvement in p53 stabilization. *Oncogene.* 2003;22:4679-4689.
 40. Álvarez Salas L. Ácidos nucleicos terapéuticos contra cáncer cervical: una alternativa viable. *Cinvestav.* 2006;4:44-48.
 41. Stanley M. Immuneresponses to human papillomavirus. *Vaccine* 2005. Disponible en: URL: <http://www.sciencedirect.com>.
 42. Rincón O, Pareja L, Jaramillo S, Aristizábal B. Virus del papiloma humano, respuesta inmune y cáncer cervical: una relación compleja. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2007;58(3):202-212.
 43. Lyng H, Brovig R, Svendsrud D, Holm R, Kaalhus O, Knutstad K, et al. Gene expressions and copy numbers associated with metastatic phenotypes of uterine cervical cancer. Disponible en: URL: <http://www.pubmedcentral.nih.gov>
 44. Im S, Wilczynski S, Burger R, Monk B. Early stage cervical cancers containing human papillomavirus type 18 DNA have more nodal metastasis and deeper stromal invasion. *Clin Cancer Res.* 2003;9:4145-4150.
 45. Lyng H, Sundfor K, Trope C, Rofstad E. Disease Control of uterine cervical cancer: Relationships to tumor oxygen tension, vascular density, cell density and frequency of mitosis and apoptosis measured before treatment and during radiotherapy. *Clin Cancer Res.* 2000;6:1104-1112.