

GLOBAL HPV LABNET



Instituto Nacional de  
Enfermedades Infecciosas

**INEI**

A.N.L.I.S. "Dr. Carlos G. Malbrán" - Argentina

# Principales aspectos de la biología del virus papiloma humano (HPV) que justifican la prevención primaria y secundaria del cáncer cérvico-uterino

María Alejandra Picconi, PhD

Laboratorio Nacional de Referencia de HPV

Laboratorio Regional de Referencia de HPV- OPS/OMS

Instituto Nac. de Enfermedades Infecciosas- ANLIS "Dr. Malbrán"

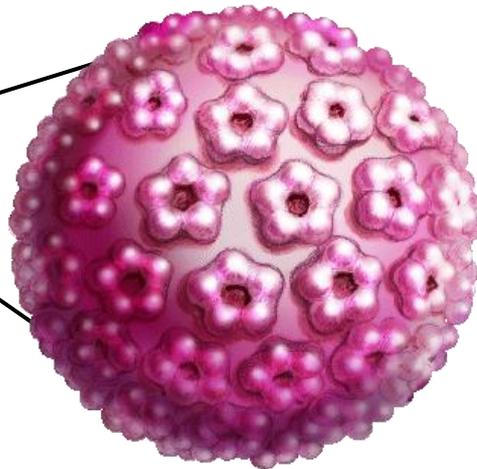
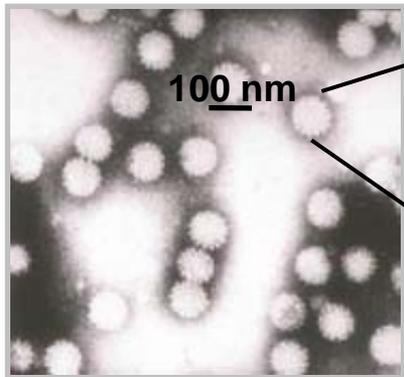
Buenos Aires, Argentina. [mapicconi@anlis.gov.ar](mailto:mapicconi@anlis.gov.ar)

# Temario

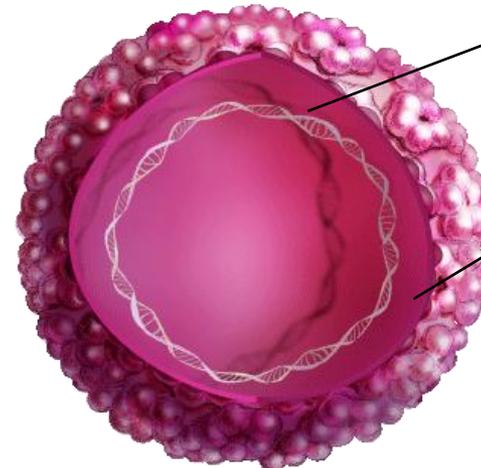
- HPV: principales aspectos biológicos
- La biología viral como sustento de los criterios de prevención del cáncer cérvico uterino
- El rol del laboratorio de virología en la prevención primaria y secundaria

# Virus papiloma humano (HPV)

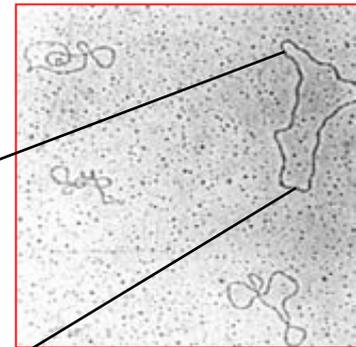
- Familia *Papillomaviridae*
- Tropismo epitelial: infecta piel y mucosas



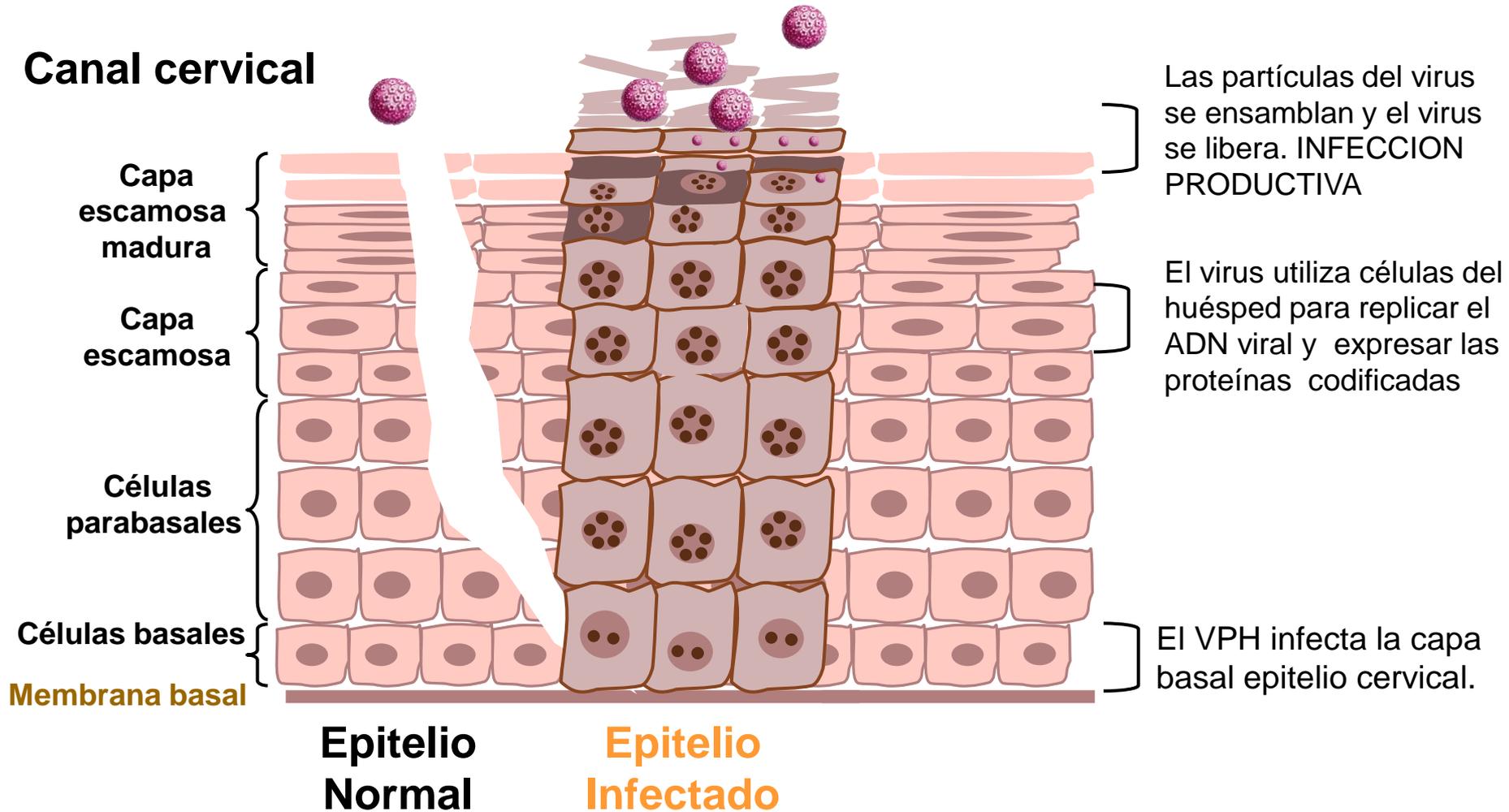
Cápside proteica,  
sin envoltura



Genoma: ADN circular  
(8.000 pb)



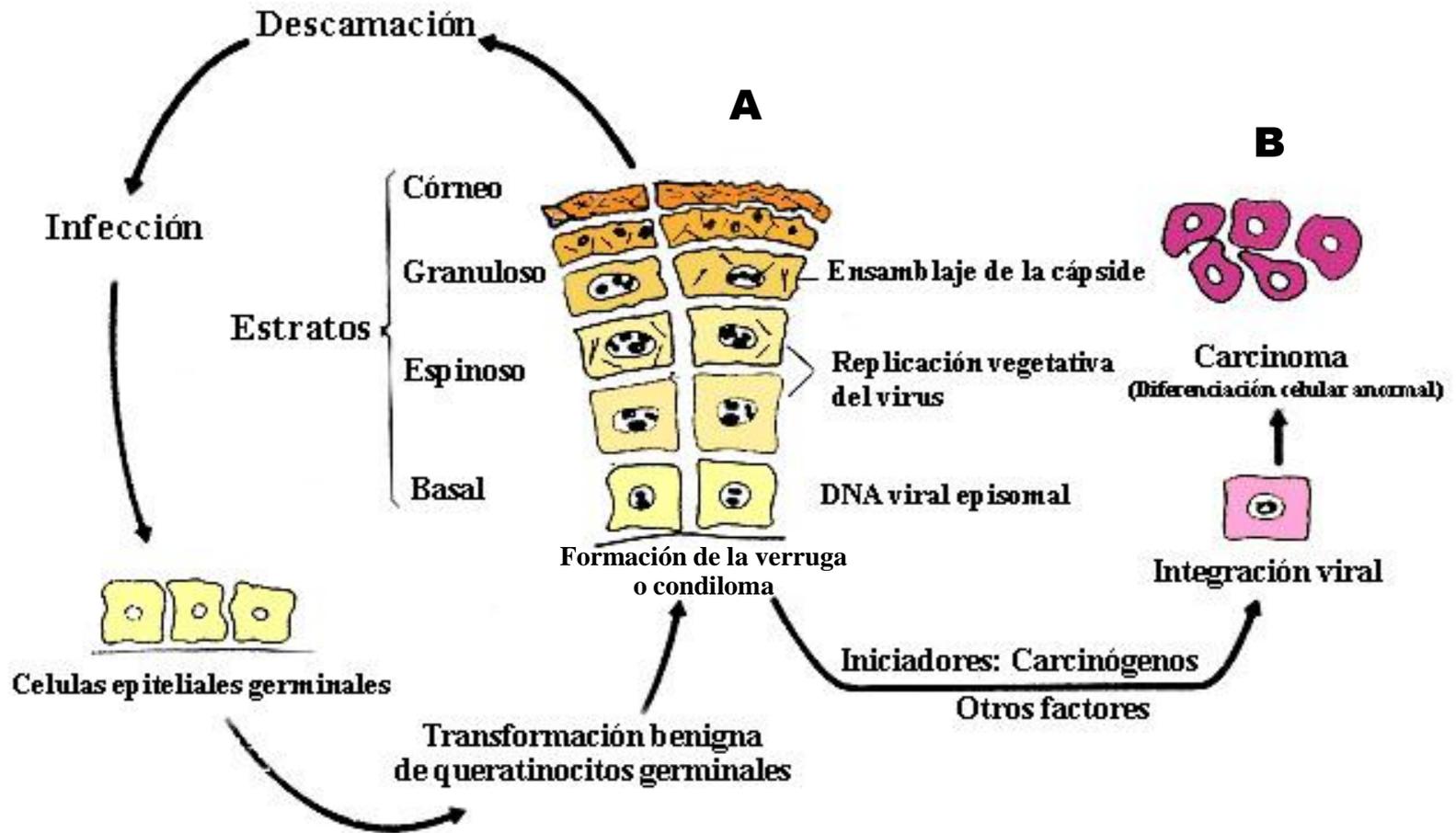
# Ciclo de vida del HPV en el cérvix



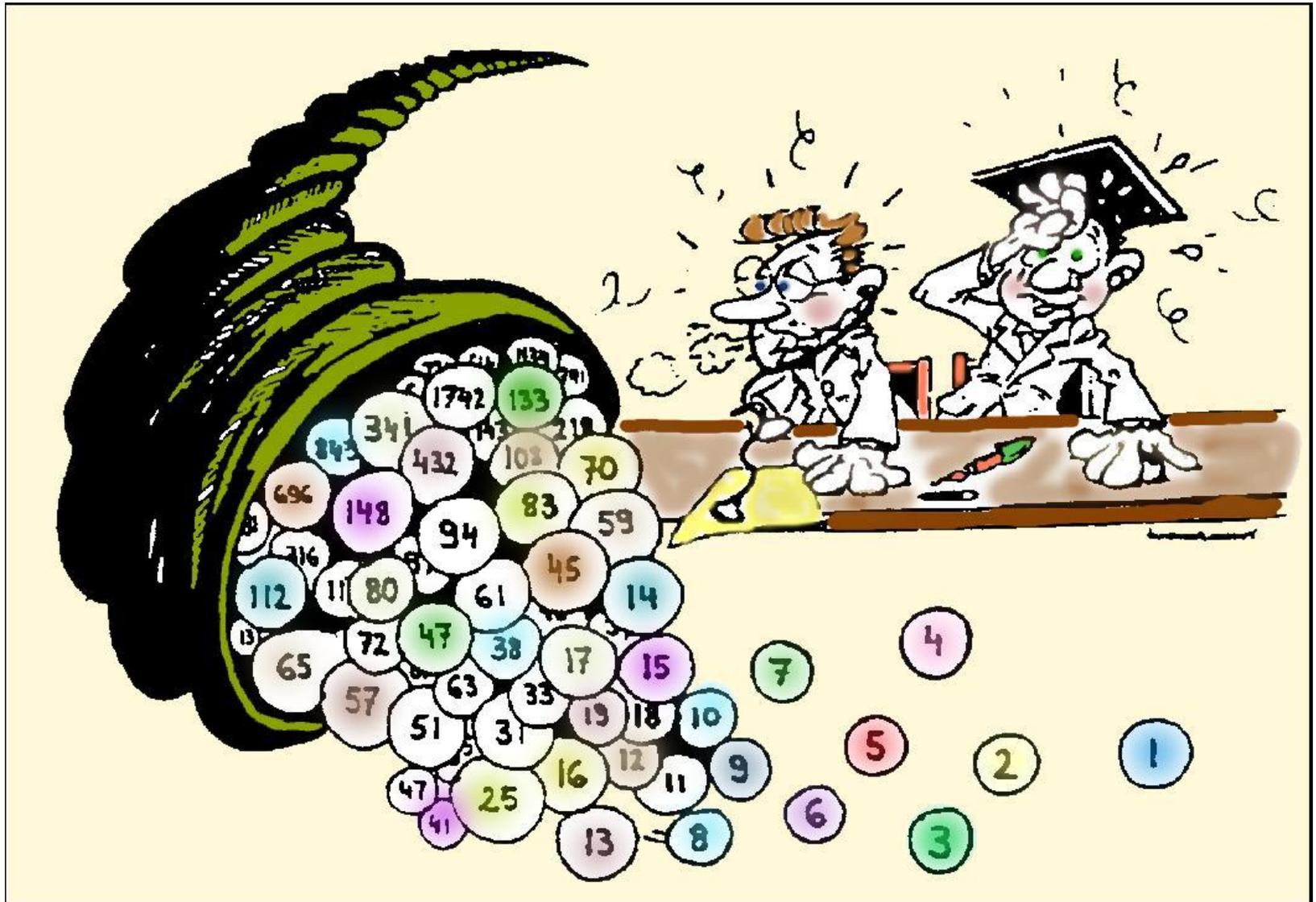
**El HPV usa la maquinaria biosintética de la célula**

*(Adaptado de Frazer IH. Nat Rev Immunol 2004; 4:46–54)*

# CICLO DE LA INFECCIÓN POR HPV EN EL EPITELIO. POTENCIAL ONCOGÉNICO VIRAL.



# HPV: más de 100 genotipos y vienen más ...



# POTENCIAL ONCOGÉNICO DE LOS HPV

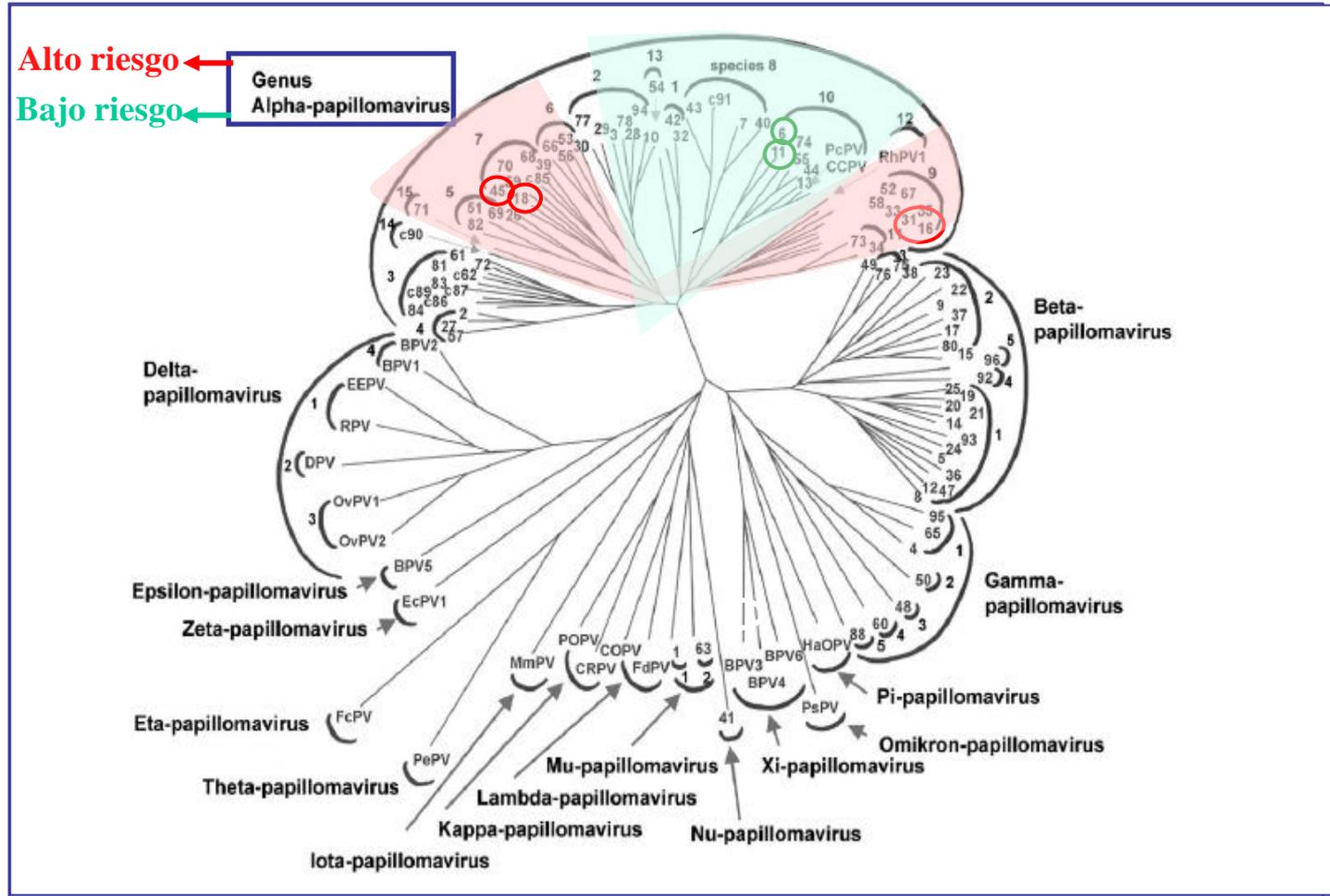
**Tracto anogenital: 40 tipos de HPV**  
**No todos los tipos virales**  
**son igualmente oncogénicos**

HPVs de ***Bajo riesgo***: 6,11,40,42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 y CP6108

HPVs de ***Alto riesgo***: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59

***Probables***: 26, 53, 66, 68, 73, 82

# Arbol filogenético de papilomavirus: Diferencias en la secuencia nuceotídica que se reflejan en su comportamiento biológico



(Adaptado de: E. de Villiers et al. *Virology*, 2004)

# ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

AGENCIA INTERNACIONAL DE INVESTIGACIÓN SOBRE CÁNCER (IARC)



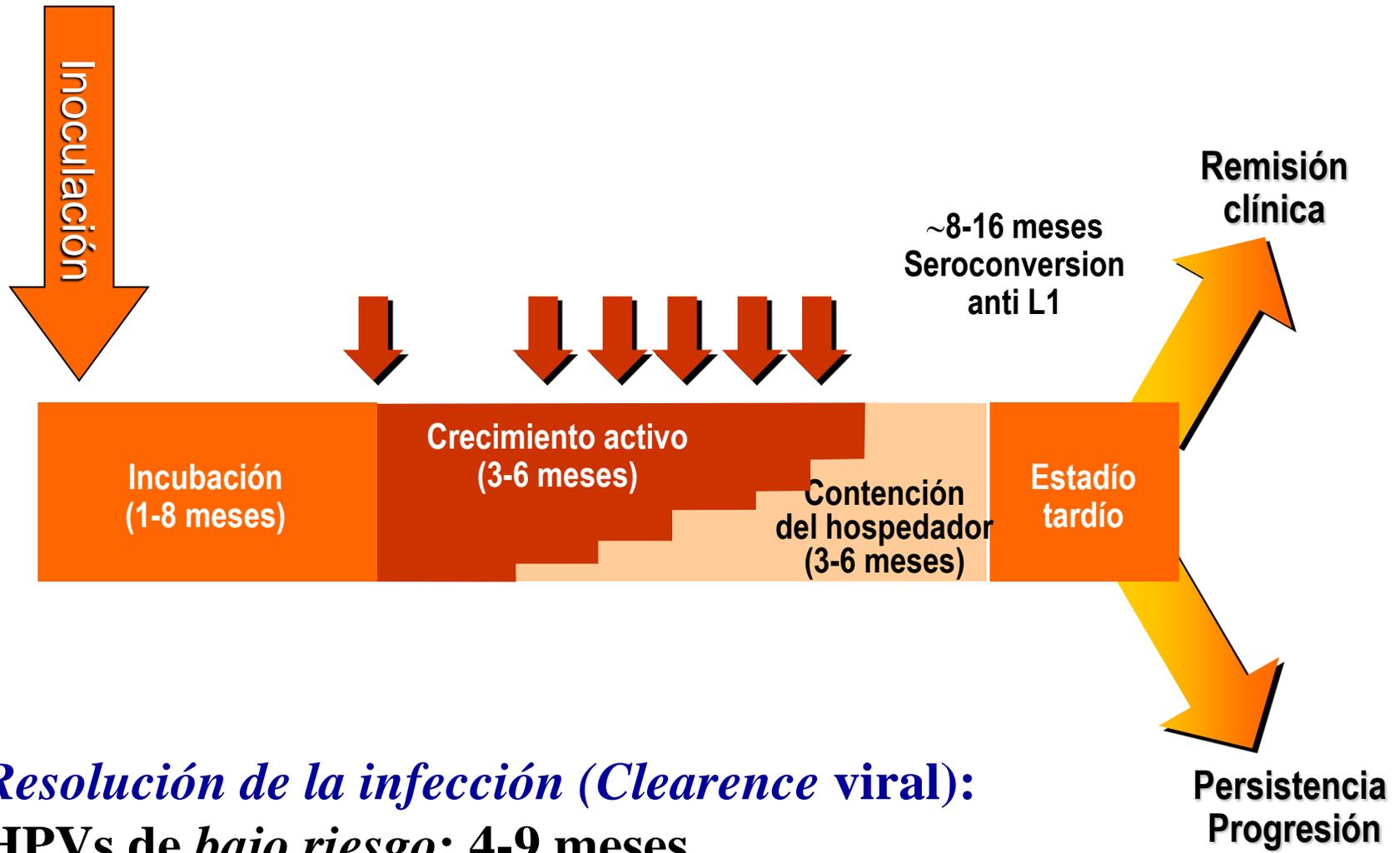
**Los HPV de *alto riesgo* son carcinogénicos en humanos.**

**HPV → agente etiológico del cáncer de cuello uterino**

**La carcinogénesis por los *HPV de alto riesgo* está sustentada en evidencias experimentales que indican que proteínas de esos virus interfieren en el control de la proliferación celular**

*Human Papillomaviruses. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. International Agency for Research on Cancer (IARC-WHO) Vol 64 (1995).*

# HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR HPV



***Resolución de la infección (Clearence viral):***

**HPVs de *bajo riesgo*: 4-9 meses**

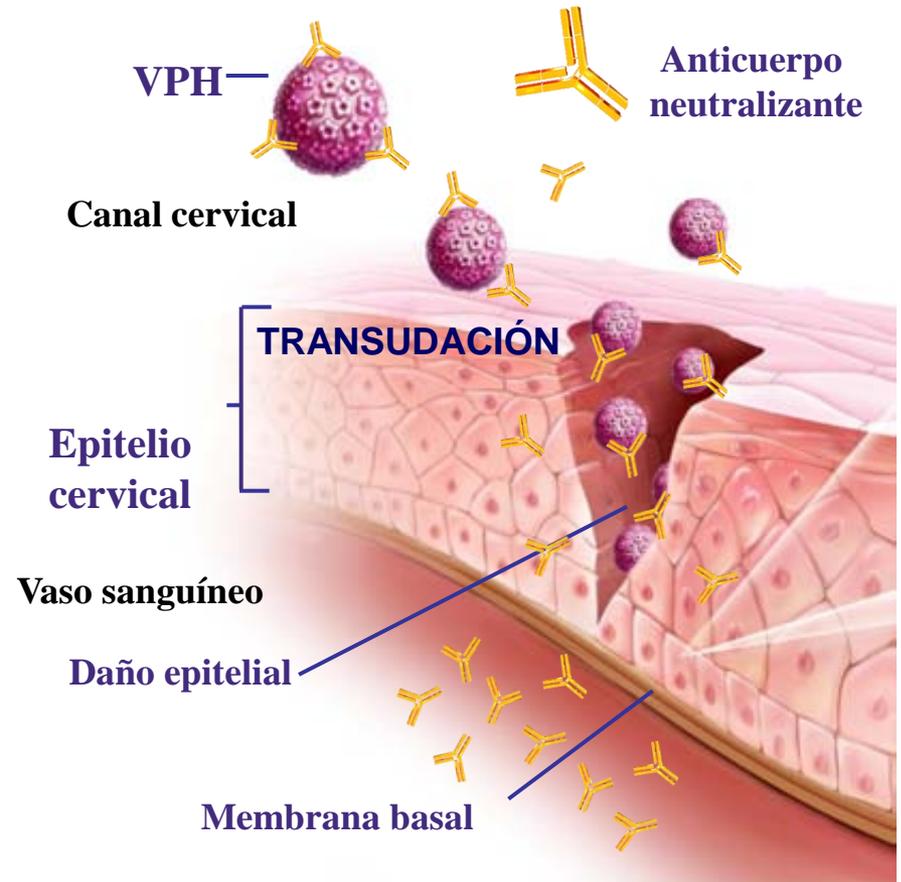
**HPVs de *alto riesgo*: 12-18 meses**

# Temario

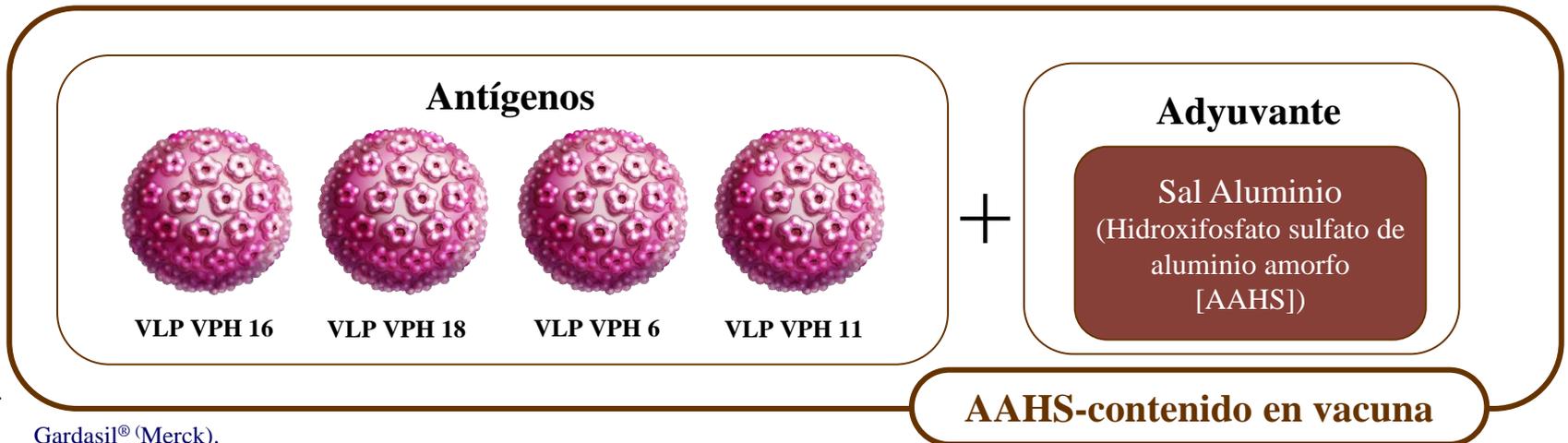
- HPV: principales aspectos biológicos
- La biología viral como sustento de los criterios de prevención del cáncer cérvico uterino
- El rol del laboratorio de virología en la prevención primaria y secundaria

# PREVENCIÓN PRIMARIA: VACUNAS CONTRA HPV

- La vacuna induce **Ac neutralizantes**  
**IgG anti L1, tipo-específico,**  
que evitan que el virus  
ingrese a la célula ⇒  
**IMPIDEN LA INFECCIÓN.**
- **No es una vacuna  
terapéutica, NO tiene  
acción sobre infecciones  
preexistentes**



# Vacunas contra HPV: partículas similares a virus (VLP)



# Tipos de HPV más comunes causantes de cáncer de cuello de útero

<b>Mundo</b> (N=8.785)		<b>África</b> (N=712)		<b>Asia</b> (N=1.207)		<b>Europa<sup>1</sup></b> (N=3.000)		<b>Lat Am<sup>2</sup></b> (N=3.689)		<b>Oceanía</b> (N=177)	
HPV	%	HPV	%	HPV	%	HPV	%	HPV	%	HPV	%
HPV 16	60.3	HPV 16	44.8	HPV 16	65.2	HPV 16	63.1	HPV 16	59.1	HPV 16	58.0
HPV 18	10.3	HPV 18	22.4	HPV 18	9.1	HPV 18	8.7	HPV 18	9.1	HPV 18	20.1
HPV 45	5.9	HPV 45	10.3	HPV 58	4.5	HPV 45	5.2	HPV 45	6.5	HPV 45	6.0
HPV 31	4.2	HPV 35	5.2	HPV 33	4.4	HPV 33	5.2	HPV 31	5.5	HPV 68/73	2.9
HPV 33	4.0	HPV 51	4.0	HPV 45	3.1	HPV 31	3.7	HPV 33	3.5	HPV 33	2.6

1 Europa + Norteamérica

2 América Latina: América Central y América del Sur

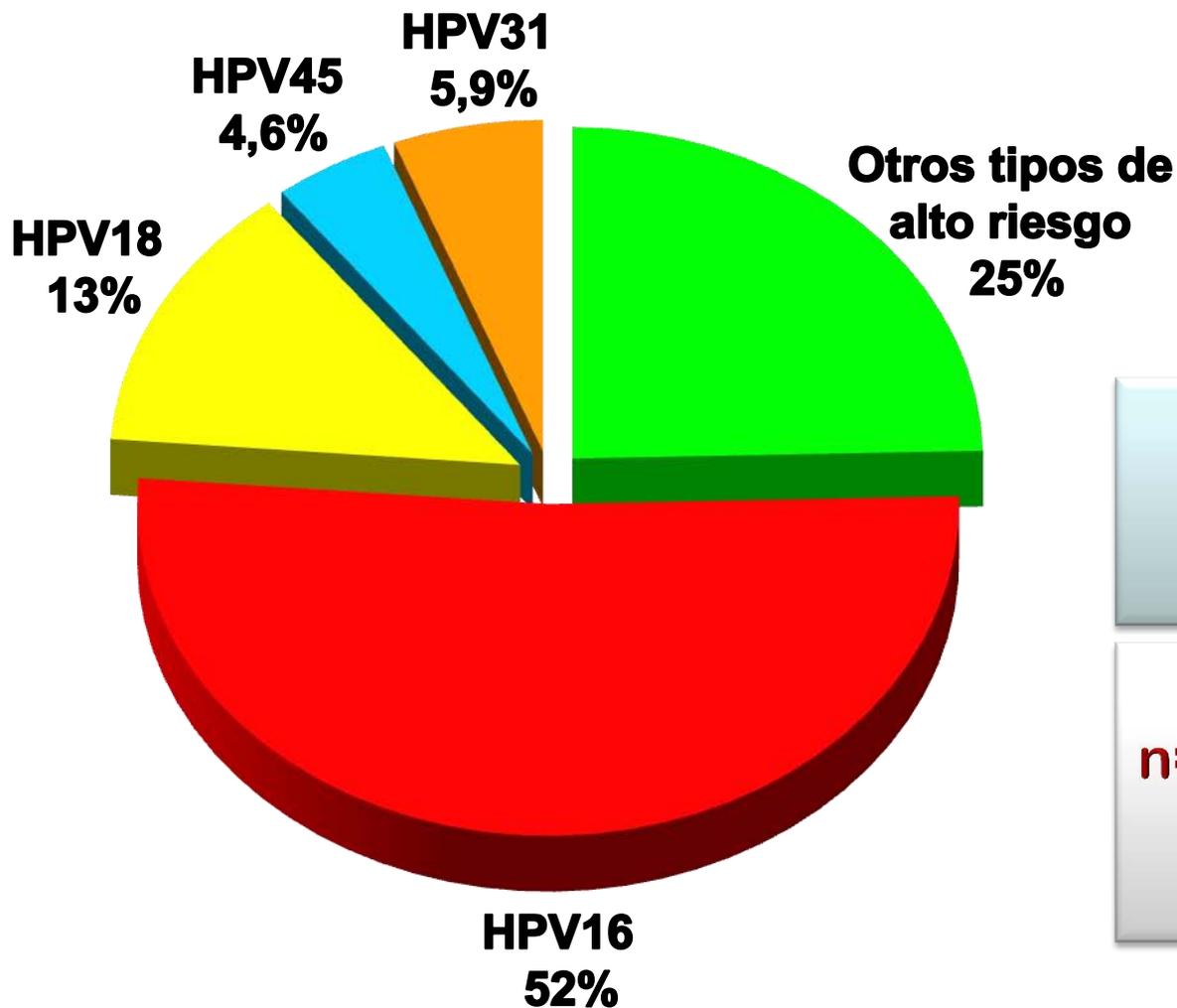
*Las infecciones múltiples están proporcionalmente distribuidas  
por los tipos de HPV infectantes*

**83.7%**

(Cortesía de Prof X Bosch; de San Jose, Lancet Oncol. 2010 )

# METANALISIS

## Tipos de HPV en cáncer cervical en America Latina: Una revisión sistemática de estudios epidemiológicos



**n= 4513**  
**cánceres**  
**40 estudios**

**En Argentina:**  
**n=1.013 cánceres**  
**HPV16: 59,5%**  
**HPV18: 17,6%**

# Vacunación contra HPV: situación actual en América Latina y el Caribe

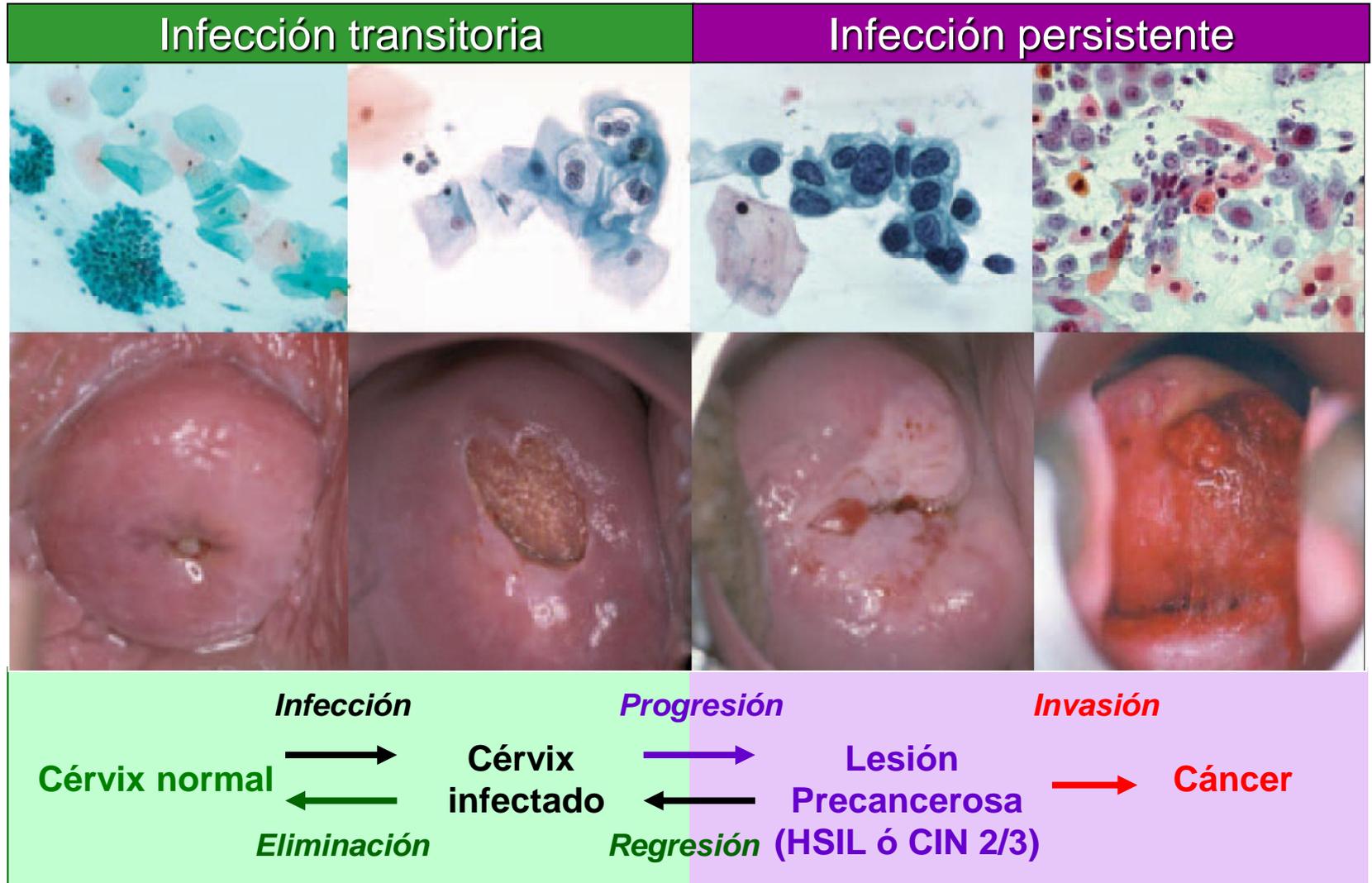
- **Panamá:** inicio en octubre 2008, en niñas de 10 años
- **Argentina:** anunció incorporación al Calendario Oficial en febrero 2011; se implementaría en 2º semestre 2011, en niñas de 11 años
- **Mexico:** inició sólo en algunas regiones
- **En el resto de los países de la región:** sólo se aplica en el sector privado.

# PREVENCION SECUNDARIA: tamizaje

Se propone reducir la incidencia y mortalidad por CC a través de la detección temprana, mediante la implementación de estrategias para lograr la alta cobertura de la población objetivo, la alta calidad del test de tamizaje, y el adecuado seguimiento y tratamiento de las lesiones precancerosas y cáncer.

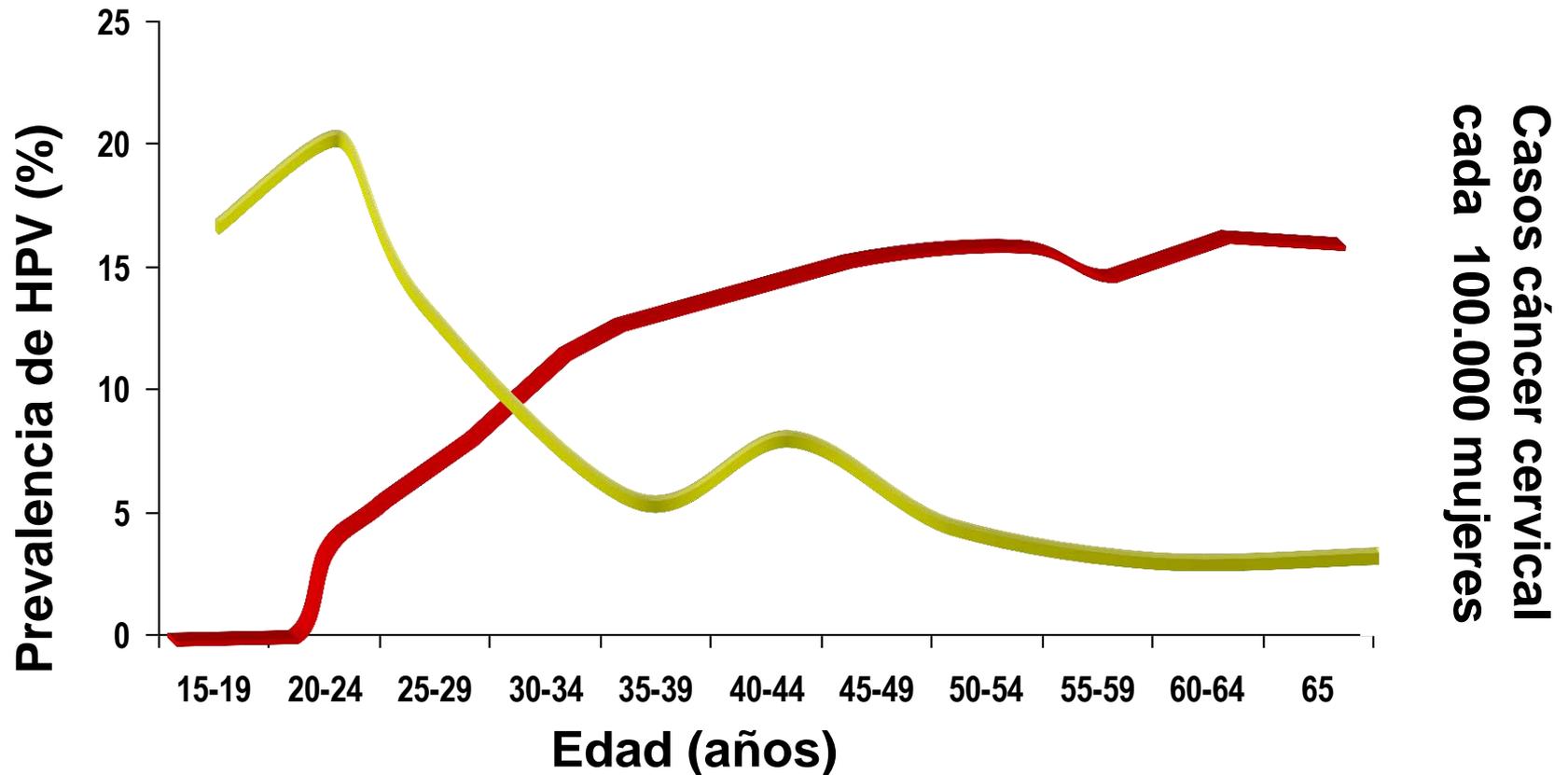
*(<http://www.msal.gov.ar/cancer-cervico-uterino>)*

# Historia natural de la infección por HPV y el desarrollo del cáncer cervical



(Adaptado de Schiffman y col., 2007)

# Criterios para definir el blanco etario para el tamizaje



- < 30 años  $\Rightarrow$  1<sup>o</sup> contacto con el HPV  $\Rightarrow$  IRS  $\Rightarrow$  > Infecciones transitorias

- > 30 años:  $\Rightarrow$   $\uparrow$  infecciones persistentes  
OR=116 p/ CIN 3 en próximos 5 años

# Temario

- HPV: principales aspectos biológicos
- La biología viral como sustento de los criterios de prevención del cáncer cérvico uterino
- El rol del laboratorio de virología en la prevención primaria y secundaria

# Red Argentina de Laboratorios de HPV

**Objetivo general:** Diagnóstico y prevención de la infección por HPV y sus lesiones asociadas.

**Objetivos particulares:**

● ***Diagnóstico de laboratorio:***

Establecer **centros regionales capacitados** para la detección de HPV ***con control de calidad.***

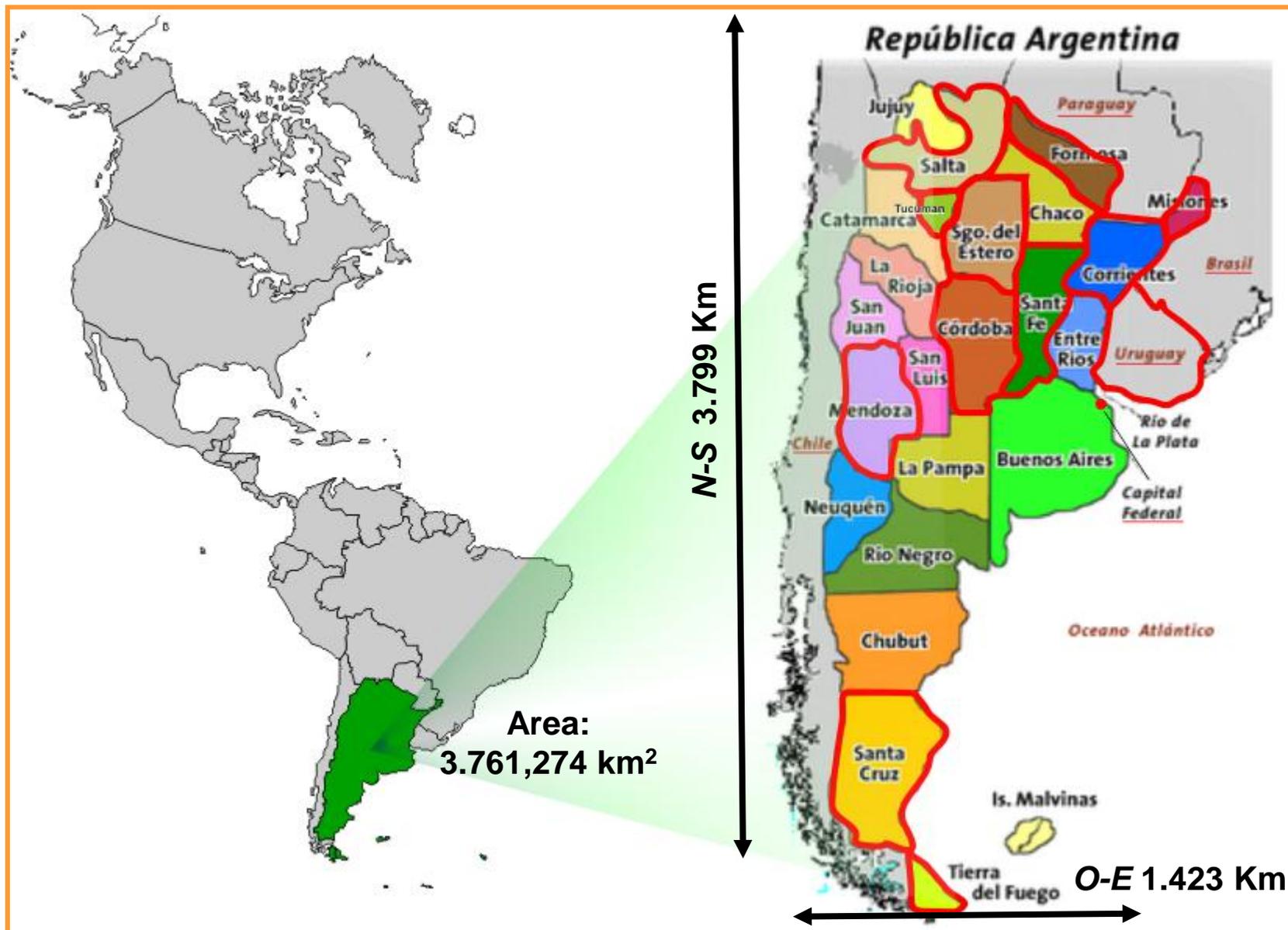
**Normatizar** las técnicas de **diagnóstico molecular** y **unificar los criterios** de información e interpretación de resultados.

***Construir la capacidad para la vigilancia virológica***

● ***Investigación: estimular trabajos colaborativos***

● ***Apoyo a los Programas Nacionales y Provinciales de Prevención del Cáncer y de Inmunizaciones del Ministerio de Salud***

# Red Argentina de Laboratorios de HPV



Actualmente son parte de esta Red 11 provincias argentinas.

# INTEGRANTES DE LA RED

Lab. Nac. de Ref.: **Servicio Virus Oncogénicos, INEI-ANLIS “Dr Malbrán”,  
Buenos Aires**

1. **Misiones:** LABIMAP, UNaM. Resp.: Javier Liotta, Inés Badano.
2. **Formosa:** Lab. de Desarrollo Humano. Resp.: Claudia Rodríguez;  
Carmen Ayala.
1. **Chaco:** Hospital Perrando. Resp.: Karina Marinic
2. **Corrientes:** Lab. de Salud Pública. Resp.: Gerardo Deluca, Ma. Ester Sosa
3. **Tucumán:** Cat. Virología, Univ. Nac. de Tucumán. Resp.: Aida Suárez .
4. **Salta:** Hospital Señor del Milagro. Resp.: Esteban Lavaque
5. **Sgo. del Estero:** Inst. de Biomedicina, Universidad Católica.  
Resp.: Marcelo Ovejero, Pedro Yachelini.
6. **Mendoza:** Hospital Central de Mendoza. Resp.: Héctor Cuello
7. **San Juan:** Lab. Salud Pública. Resp.: Rogelio Espejo
8. **Córdoba:** Lab. Salud Pública. Resp.: Silvia Kademián
9. **Santa Fe:** Lab. de Salud Pública. Resp. Garbiela Rompató (Sta. Fe)  
Sergio Lejona (Rosario)
10. **Neuquén:** Lab. de Salud Pública. Resp. Melina Mazzeo
11. **Tierra del Fuego:** Hosp. Regional de Ushuaia. Resp.: Martha Acuña,  
Carina Sijvarger.



# Red Global de Laboratorios de HPV: *Misión*



“Generar una Red Mundial de Laboratorios que puedan realizar una **efectiva vigilancia y monitoreo del impacto de la vacunación contra HPV** a través de la actualización, capacitación y el establecimiento de un programa de **control de calidad** ”

# Visita evaluadora para ser Laboratorio Regional de Referencia de HPV – HPV LabNet OPS/OMS- Instituto Malbrán - Buenos Aires, 2008



**Evaluadoras: E.Unger (CDC, USA); A.Bispo (OPS, Washington); T.Zhou (OMS, Ginebra); E. de Villiers (DKFZ, Alemania)**

# HPV LabNet Laboratories



## GLOBAL WHO HPV REFERENCE LABORATORIES

**Prof. Joakim Dillner**  
University of Lund  
SE-20502 Malmö, **SWEDEN**

**Dr. Elizabeth Unger**  
Centers for Disease Control  
Atlanta, GA 30333, **USA**

## REGIONAL WHO HPV REFERENCE LABORATORIES

**Prof. Anna-Lise Williamson**  
Institute of Infectious Disease and Molecular Medicine  
Faculty of Health Sciences  
University of Cape Town  
Cape Town, **SOUTH AFRICA**  
**Region: Africa**

**Dr. Maria Alejandra Picconi**  
Oncogenic Viruses Service  
National Reference Laboratory for Papillomavirus  
National Institute of Infectious Diseases - ANLIS "Dr. Malbran"  
Buenos Aires, **ARGENTINA**  
**Region: America Region (PAHO)**

**Dr. Emna Ennaifer-Jerbi**  
Tunis Pasteur's Institute  
Belvédère, **TUNISIA**  
**Region: Eastern Mediterranean**

**Assistant Prof. Denise Nardelli-Haeffliger**  
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV)  
**Lausanne, SWITZERLAND**  
**Region: Europe**

**Dr. Alok Chandra Bharti**  
Division of Molecular Oncology  
Institute of Cytology and Preventive Oncology  
Noida - 201 301, **INDIA**  
**Region: South-East Asia**

**Dr. Sukhon Sukvirach**  
National Cancer Institute  
Rajthewe, Bangkok 1040, **THAILAND**  
**Region: South-East Asia**

**Prof. Suzanne Garland**  
Department of Microbiology and Infectious Diseases  
The Royal Women's Hospital  
Parkville, VIC 3052, **AUSTRALIA**  
**Region: Western Pacific**

**Dr. Iwao Kukimoto**  
Center for Pathogen Genomics  
National Institute of Infectious Diseases (NIID)  
Tokyo 208-0011, **JAPAN**  
**Region: Western Pacific**

# Red Global de Laboratorios de HPV: *Estructura*



Inicio: 2006

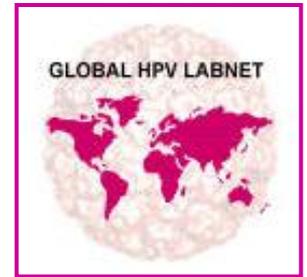
3 niveles de responsabilidad



**Centro colaborador: Inst. Nac. de Estándares Biológicos y Control, UK**



# Red Global de Laboratorios de HPV: *Actividades*



- 1) Asesoramiento científico y técnico
- 2) Garantía de Calidad (QA/QC)
- 3) Entrenamiento
- 4) Comunicación (HPV LabNet Newsletter)
- 5) Vigilancia virológica

El trabajo se desarrolla en estrecha relación con las autoridades sanitarias locales.

# Vigilancia laboratorial de la infección por HPV en la era vacunal

**La genotipificación requiere métodos de *alta sensibilidad analítica* [1-10 copias] (basados en PCR)**

- Evaluación del **impacto de la vacunación** sobre la **prevalencia de los genotipos** relacionados con la vacuna (**tipos incluidos** en la fórmula y **protección cruzada** contra virus relacionados)
- Discriminación de los tipos presentes en **infecciones múltiples**
- Monitoreo de un potencial **reemplazo de genotipos**

# Tamizaje poblacional en la era vacunal

## Métodos virológicos de *alta sensibilidad clínica*

[5.000 copias] (Captura Híbrida)

→ principal herramienta para el rediseño del tamizaje

- Beneficio adicional: registro de prevalencia de HPV y enfermedades asociadas. Tipificación viral selectiva sobre muestras HPV +.
- Ayudaría a determinar la duración de la protección
- Deben desarrollarse algoritmos adaptados a las situaciones locales

# HPV WHO position paper\_

2009, 84, 117–132

No. 15



World Health  
Organization

Organisation mondiale de la Santé

Weekly epidemiological record  
Relevé épidémiologique hebdomadaire

10 APRIL 2009, 84th YEAR / 10 AVRIL 2009, 84<sup>e</sup> ANNÉE

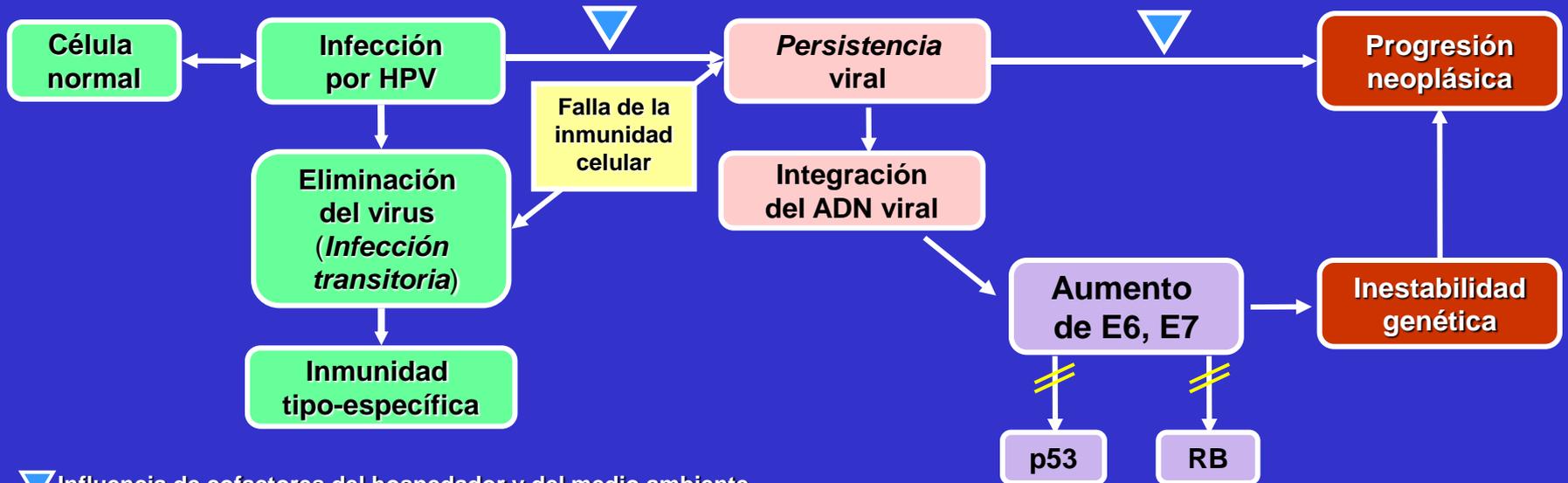
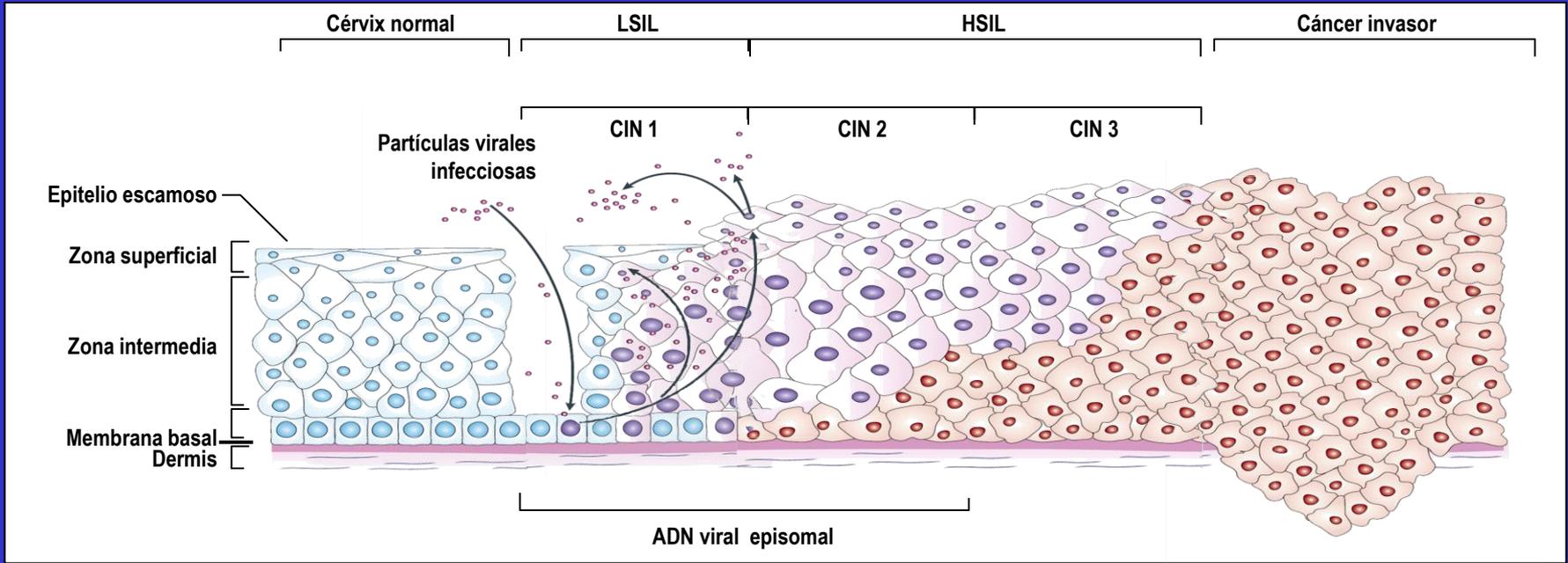
No. 15, 2009, 84, 117–132

<http://www.who.int/wer>

La vacuna contra HPV se debe ser  
introducida como parte de una  
**estrategia coordinada** que incluya  
educación, información, **tamizaje**, etc.

*(<http://www.who.int/wer/2009/wer8415/en/index.html>)*

# CARCINOGENESIS CERVICAL INDUCIDA POR VIRUS PAPILOMA HUMANO



▽ Influencia de cofactores del hospedador y del medio ambiente

(Adaptado de Woodman y col., 2007)

# CONCLUSIONES

- Todo **cáncer de cérvix** es precedido por una **infección persistente con tipos de HPV de alto riesgo oncogénico**.
- El comportamiento biológico de los HPVs de **alto y bajo riesgo** es DIFERENTE: **HPV de alto riesgo  $\Rightarrow$   $>$  tendencia a PERSISTIR**
- *El HPV **utiliza** la maquinaria biosintética de la célula: **NO hay antivirales específicos**  $\rightarrow$  **NO se trata la infección, sino la enfermedad asociada***
- HPV  $\rightarrow$  amplia distribución:  **$>$  70% de mujeres tendrán contacto durante su vida sexual**
- Infección TRANSITORIA: **autolimitada, SIN secuelas oncopatogénicas**
- Infección PERSISTENTE: **condición previa para lesiones preneoplásicas**
- Mujeres con HSIL están en riesgo de desarrollar cáncer cervical, **esta progresión no suele ser inmediata, sino que demora años**

# CONCLUSIONES

- **Vigilancia laboratorial de la infección por HPV en la era vacunal**

Métodos de *alta sensibilidad analítica* permitirán evaluar con seguridad que las vacunas prevengan infecciones por tipos virales específicos y sus enfermedades asociadas

- **Tamizaje poblacional en la era vacunal**

Métodos de *alta sensibilidad clínica* para detectar enfermedad. Algoritmos adaptados a las situaciones locales

La **historia natural** de la **infección por HPV** y de sus **enfermedades asociadas** brinda elementos para optimizar los programas de prevención de cáncer de cérvix

- Prevención PRIMARIA: **VACUNACIÓN**  
**Edad blanco:** niñas (antes de IRS)  
Evita la infección
- Prevención SECUNDARIA: **TAMIZAJE**  
**Edad blanco:** mujeres > 30 años  
**Mayor valor predictivo positivo** en la **detección** de **lesiones preneoplásicas CURABLES**

# Laboratorio de Virus Oncogénicos Instituto Malbran, Buenos Aires (Argentina)



Visita del Prof. Harald zur Hausen, premio Nobel en Medicina 2008

*Nov. 2009*