

13 DE JUNIO DE 05

Nueva técnica para producir en masa el virus del papiloma humano podría ayudar en la lucha contra el cáncer cervical

Unos investigadores estarían a punto de explotar las debilidades de un virus que causa cáncer cervical, gracias a una técnica desarrollada recientemente que permite a los científicos producir en masa el virus del papiloma humano (VPH) en el laboratorio.

El VPH, que existe en más de 100 formas, causa la infección de transmisión sexual de mayor prevalencia. La transmisión del VPH también puede ser asexual. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades indican que aproximadamente 20 millones de personas en los Estados Unidos están infectadas actualmente con el VPH. Al menos el 50 por ciento de los hombres y mujeres sexualmente activos adquirirán la infección del VPH genital en un cierto momento de sus vidas. A la edad de 50, por lo menos el 80 por ciento de las mujeres habrán adquirido la infección del VPH genital.

Aunque la infección es generalmente inofensiva, ciertos tipos de VPH son responsables de casi todos los casos de cánceres cervicales, y otros tipos de VPH contribuyen a alrededor de un cuarto de los cánceres de cabeza y cuello y de algunos cánceres de piel. Una forma más común y menos virulenta del virus causa verrugas genitales.

"No podíamos utilizar muchas metodologías experimentales debido a las cantidades pequeñas de virus disponibles."

- Paul Ahlquist

Gracias a la utilización de la nueva técnica, los científicos pueden producir rápidamente virus mil veces más infecciosos por placa de cultivo de lo que podrían con métodos convencionales. Los investigadores esperan que este avance pueda llevar a drogas antivirales nuevas y a vacunas que activarían el

sistema inmune para atacar en un estadio más temprano del ciclo vital del virus para detener el VPH antes de que pueda replicarse.

Los investigadores, conducidos por Paul Ahlquist, investigador del Instituto Médico Howard Hughes, publicaron un artículo que describe su nueva técnica el 13 de junio de 2005, en la edición avanzada en Internet de *Proceedings of the National Academy of Sciences*. Ahlquist y sus coautores Dohun Pyeon y Paul Lambert se encuentran en la Universidad de Wisconsin-Madison.

El obstáculo primario para producir el VPH en el laboratorio ha sido que en la primera etapa de su ciclo infeccioso, el virus está al acecho en el interior de las células epiteliales (piel) basales indiferenciadas, dijo Ahlquist. Una vez que se encuentra ahí, permanece difuso y a niveles bajos, limitando su visibilidad al sistema inmune.

Sólo después de que las células epiteliales comienzan a diferenciarse, el virus emerge como partículas virales distintivas y contagiosas, llamadas viriones. Por lo tanto, dijo Ahlquist, las partículas virales del VPH infeccioso sólo se pueden obtener al diferenciar laboriosamente las células en cultivos en piel artificial. Este proceso lleva semanas y produce cantidades pequeñas de viriones, lo que sólo permitía el estudio limitado del virus, dijo Ahlquist.

“Las técnicas disponibles de cultivos limitaban la habilidad de estudiar las primeras etapas de la infección”, dijo Ahlquist. “No podíamos utilizar muchas metodologías experimentales debido a las cantidades pequeñas de virus disponibles”, dijo. “Además, no podíamos manipular genéticamente al virus porque las metodologías disponibles requerían de un genoma viral completamente funcional para que el virus fuera infeccioso”.

Dos descubrimientos permitieron desarrollar una técnica de producción en masa del virus, dijo Ahlquist. Los investigadores habían sabido por mucho tiempo que las proteínas de la cápside del VPH, que eran necesarias para la formación del virión, se podían ensamblar a sí mismas. Además, dijo Ahlquist, John Schiller y sus colegas en los Institutos Nacionales de la Salud encontraron recientemente que pedazos pequeños de ADN diana se podían empaquetar formando partículas semejantes a virus cuando eran introducidos en las células junto a los genes de las proteínas de la cápside que se ensamblan a sí mismas.

Basándose en estos resultados, Ahlquist y sus colegas desarrollaron una técnica mediante la cual pudieron introducir el genoma completo del VPH junto con los genes para las proteínas cápside del VPH en células humanas y manipularlas para producir partículas virales activas e infecciosas. La técnica resultante les permite a los científicos producir un virus mil veces más infeccioso por placa de cultivo y sólo lleva dos días, dijo.

“Con este nuevo sistema de producción en masa de viriones replicantes y empaquetados, también podemos crear mutaciones a voluntad en el genoma del virus y recuperar estos genomas mutantes en partículas virales infecciosas, para estudiar sus efectos sobre la habilidad del virus de infectar su célula diana”, dijo Ahlquist.

Ahlquist dijo que es importante que el sistema produzca exitosamente múltiples tipos del VPH. “No encontramos ninguna especificidad en esta técnica y no parece haber razón para que este método no se pueda ampliar a otros subtipos”, dijo.

Los investigadores planean utilizar su técnica de producción para estudiar el proceso temprano de la infección y para buscar debilidades en ese proceso, dijo Ahlquist. “Las primeras etapas de infección -antes de que el virus se establezca- podrían ser una fase muy importante para realizar intervenciones”, dijo.

Ahlquist también dijo que la técnica de producción podría ofrecer una forma de hacer una búsqueda de drogas antivirales contra el VPH y podría llevar a vacunas mejoradas que consistan en el virus atenuado vivo. “Las vacunas que se están utilizando en ensayos clínicos consisten en proteínas de la cápside y activan una inmunorrespuesta contra esas proteínas”, dijo. “Sin embargo, en su primera etapa, el virus del papiloma no expresa esas proteínas, haciendo que el virus sea invisible a esa inmunorrespuesta”.

“Un virus suficientemente no virulento y atenuado que exprese productos genéticos tempranos podría producir inmunorrespuestas adicionales contra el virus en otras etapas de su ciclo vital”. Tal vacuna, sugirió, podría ofrecer otras ventajas importantes contra el VPH y sus cánceres asociados.