Reporte de Congreso Científico

Isis C Torrens, Silvio E Perea

Division de Farmacéuticos, Dirección de Investigaciones Biomédicas
Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, CIGB
Ave. 31 entre 158 y 190, Cubanacán, AP 6162, CP 10 600, Ciudad de La Habana, Cuba

Del 30 de abril al 6 de Mayo del 2005 se celebró la 22 Conferencia Internacional sobre el Virus Papiloma Humano (VPH) conjuntamente con el respectivo Taller Clínico 2005 en la ciudad de Vancouver, Canadá. Este es el foro más importante a nivel mundial donde se reunen anualmente investigadores y médicos involucrados en la investigación y el manejo de la terapéutica de enfermedades asociadas al VPH. Así mismo, este foro también tiene un matiz comercial pues asisten diferentes compañías que promueven sistemas de diagnóstico para estos virus, así como de agentes terapéuticos y procedimientos para el manejo de las enfermedades relacionadas con el VPH.

Las sesiones que se llevaron a cabo en esta cita se concentraron fundamentalmente en los siguientes tópicos relacionados con los VPHs:

a) Mecanismo de Transformación maligna
b) Inmunobiología de los VPHs
c) Vacunas profilácticas y terapéuticas
d) Epidemiología
e) Tendencias y modalidades terapéuticas
f) Las proteínas del VPH como blancos terapéuticos
g) Proteómica y Microarreglos en enfermedades asociadas al VPH

Se presentó un grupo de trabajos sobre micro arreglos en cáncer de cérvix y otros que analizaban el transcriptoma regulado por citostáticos inductores de apoptosis como el Paclitaxel. Así mismo, se presentaron evidencias de las ventajas y limitaciones de la Proteómica en la búsqueda de biomarcadores en cáncer.

Entre las estrategias terapéuticas mas innovativas que se encuentran en fase de "*discovery*" o de investigación resultaron:

a) El desarrollo de una enzima de restricción que corta únicamente al ADN del VPH y no el celular
b) El sistema de Ribozima anti E7-E6 como plataforma para el tratamiento del cáncer originado por HPV
c) Compuestos químicos inhibidores de la dimerización E1-E2
d) ARN de interferencia para E6 y E7 mediante el uso de oligonucleótidos específicos
e) Identificación de un inhibidor proteico de la enzima Caseína Kinasa 2

Existió un consenso en cuanto a las tendencias actuales en el manejo de las lesiones de alto grado del cuello uterino entre las cuales figuran: Electrocauterización, Crioterapia, Láser, LEEP, Conización. Sin embargo, se puntualizo que estos métodos físico-quirúrgicos producen efectos adversos de gran repercusión en la vida sexual de las mujeres sobretodo antes de la menopausia.

En el manejo del Cáncer Cervical avanzado (incluyendo el microinfiltrante) se mantiene la cirugía, tratamiento radiante, la quimioterapia (como adyuvante) y combinaciones de estas. Sin embargo, se enfatizó en que los métodos quirúrgicos tienen como dificultad principal el daño del estroma circundante, factor crítico en la progresión tumoral. Se sugiere como estrategia innovativa el uso de quimioterapia de manera local en lesiones focales. En el manejo de las verrugas genitales se ha sumado a la lista de productos con eficacia, el 5-Fluorouracilo en crema y otro ungüento denominado AS101 cuyo principio activo es el Ammonium-3-cloro dioxyethilene, 0-0 tellurate. No obstante, los inductores de IFN alfa como es el Imiquimod (Aldara) es el producto que se encuentra en la cabecera del mercado con mayor eficacia clínica en estas lesiones.

Se presentaron resultados de Ensayo Fase II con Imiquimod en Neoplasia Intraepitelial Cervical y Vulvar con una eficacia de un 75% de respuesta al tratamiento así como también resultados preliminares de un Ensayo Piloto de auto-tratamiento de condiloma intraanal con los tampones de Imiquimod al 5% con un nivel aceptable de eventos adversos y primeros indicios de eficacia. Se requieren de más ensayos.

En cuanto a la biología del VPH se presentaron resultados muy novedosos que demostraron por primera vez la interacción del virión con células madres en el epitelio, receptores celulares para el VPH, papel de las telomerasas en cáncer, células reguladores en cáncer de cervix, estrategias para el incremento de la respuesta inmune al HPV, y sobre el mecanismo molecular de la patogenicidad de estos virus.

Se brindó especial importancia en este evento a los tumores de cabeza y cuello y su relación con el VPH el cual se plantea su presencia en más del 30% de estos tumores. Se dedicó una sesión completa a la relación del VPH y el SIDA. Producto del aumento de sobrevida a partir de la aplicación de la triterapia en los pacientes infectados con HIV, ha aumentado la incidencia de cáncer y displasias ano cervical (hasta tres veces más) tanto en hombres como en mujeres, existiendo una mayor incidencia de cáncer anal en los hombres homosexuales. Se plantea que la infección por VPH en estos pacientes puede influir en un peor estado inmunológico.

El desarrollo y los resultados de las vacunas profilácticas fue un tema ampliamente debatido. Estas vacunas consisten de VLP basadas en la proteína L1 (mayoritaria en la cápsida viral). La compañía Merck la cual desarrolló la vacuna tetravalente contra el VPH 16, 18, 6, 11 obtenida en levaduras y con hidróxido de aluminio como adyuvante, pedirá la aprobación a la FDA a finales del 2005 y se pronostica que entrará al mercado en el 2006.

Por su parte, la compañía Glaxo SmithKline que desarrolló la vacuna contra el VPH-16 y -18 en el sistema de vaculovirus utilizando el ASO4 como adyuvante, estará solicitando aprobación en Europa en el 2006 y saliendo al mercado en el 2007. En ambos

casos se plantea más de un 90% de eficacia contra la persistencia de las infecciones por estos tipos de VPH ya que son genotipo específico. Se pronostica que la vacuna saldrá al mercado con precios elevados producto de las complejidades de su producción y por el mantenimiento de la cadena de frío.

En la reunión también se abordo el desarrollo de una segunda generación de vacunas profilácticas. Incluye vacunas administradas por la vía mucosal y que contengan polipéptidos de la proteína viral E7 con vistas a probar su eficacia terapéutica. También se enfatizo en la fabricación de VLP a partir de la proteína L2 (minoritaria en la cápsida viral) las cuales confieren reacción cruzada con genotipos distintos de VPH.

Así mismo, se presentaron resultados preliminares de los ensayos fase II de vacunas terapéuticas basadas en péptidos, Hsp-E7 y vaccinia-E7E6 pero estos aún no son concluyentes. En cuanto a la posibilidad de combinación de nuevas herramientas con propósitos vacunales terapéuticos se presentaron algunos resultados novedosos como son la utilización de vacunas basadas en células dendríticas transfectadas con ARNi de las proteínas Bak y Bax trayendo consigo la supervivencia de células dendríticas. En este mismo sentido se mostraron datos sobre la utilización de VLP de HBsAg como vector para la presentación de epítopos CTL foráneos ya que tienen la gran capacidad de generar una fuerte respuesta humoral y celular además por estar la vacuna del HBsAg licenciada como vacuna global contra la Hepatitis B. La estrategia consistió en eliminar epítopos endógenos y sustituirlos por los foráneos (uno o múltiples). De esta forma, se insertaron epítopos CTL contra HPV y epítopos B contra RSV). Además, se presentaron resultados sobre la vacuna basada en ADN y que codifica para un trímero de simple cadena que consistía de un péptido viral, la b2-microglobulina y la cadena pesada del MHC-I.

Finalmente el congreso contó con la participación de alrededor de 1200 delegados de 50 países y se anunció la cede de los próximos encuentros a tener lugar en la Republica Checa (2006), China (2007), y Suecia (2008).