



Inflamación y cáncer de cérvix: Conexiones invisibles

*Isabel Soto-Cruz

INTRODUCCIÓN

A lo largo de los años se han escuchado muchos mitos sobre qué origina la aparición del cáncer: desde creer que se contrae por un abrazo, que se contrae como un castigo y un sin número de creencias fantásticas. Con el paso del tiempo, a través de diversas investigaciones se ha demostrado que el cáncer es una enfermedad en la que están implicados muchos factores, como la alimentación, la exposición a factores radioactivos, el estrés y existen otros factores “invisibles” como la predisposición genética, la alteración del ciclo celular, el ataque de virus, el microbioma y la inflamación. En este sentido, la inflamación recluta diferentes tipos de células inmunitarias, por ejemplo los macrófagos que se encargan de fagocitar patógenos, células muertas y otros desechos durante la inflamación, ayudando a limpiar el área afectada.

* Profesora Titular, adscrita a la División de Estudios de Posgrado e Investigación, FES Zaragoza, UNAM.
Email: sotocruz@unam.mx

Boletín de la Evidencia

Julio-agosto, 2024

Suplemento 4 Vol. 6 Núm 2.

ISSN: 2683-1422

En el caso específico del cáncer de cérvix, la inflamación, a menudo es provocada por la infección persistente con el virus del papiloma humano (VPH). Este virus, que es la principal causa del cáncer cervical, ya que no solo genera una respuesta inflamatoria en las células del cuello uterino, sino que, al mantener esa inflamación de manera crónica, contribuye a las alteraciones celulares que eventualmente pueden convertirse en cáncer.

El objetivo de este artículo es explicar por qué la inflamación es uno de los factores “invisibles” más importantes en el desarrollo del cáncer de cérvix. Además de responder preguntas como ¿qué es cáncer? ¿qué es el cáncer de cérvix y su relación con el VPH? ¿qué es la inflamación? ¿qué son los macrófagos y la microbiota? ¿cuál es su función en la respuesta inflamatoria y su relación con el cáncer de cérvix?

¿QUÉ ES CÁNCER?

El Instituto Nacional de Cáncer, define al cáncer como una enfermedad por la que algunas células del cuerpo se multiplican sin control.¹ De forma ideal, cuando las células envejecen o se dañan, mueren y las células nuevas las reemplazan; sin embargo, a veces el proceso no sigue este orden y las células anormales se multiplican dando origen a células cancerígenas. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la palabra cáncer, como un término genérico que designa un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo.²

El cáncer es una enfermedad potenciada por un gran número de mutaciones en las células somáticas (casi todas las células del cuerpo). Loeb *et al.* (2011)³ y Kandath *et al.* (2013)⁴ identificaron 127 genes significativamente mutados en el cáncer. Las mutaciones se producen no solo por daño del

ADN causado por factores ambientales, sino también por daño del ADN mediado por moléculas inflamatorias.⁵

¿QUÉ ES LA INFLAMACIÓN?

La inflamación es una respuesta biológica natural del cuerpo frente a una agresión, que puede ser causada por infecciones agudas, infecciones crónicas, lesiones, agentes víricos, entre otros factores. La inflamación crónica representa aproximadamente el 25% de los factores que provocan cáncer.⁶

La inflamación se caracteriza por cinco signos clásicos: enrojecimiento, calor, hinchazón, dolor y, en algunos casos, pérdida de función en la zona afectada.⁷ El objetivo principal de la inflamación es eliminar la causa del daño, reparar los tejidos afectados y restablecer el equilibrio en el organismo. La señalización inmunitaria y metabólica alterada puede afectar la aparición del cáncer, incluida la inflamación crónica, la ruptura de la barrera epitelial, los cambios en la proliferación celular y la apoptosis, la inestabilidad del genoma, la angiogénesis y la desregulación metabólica.⁸

VPH E INFLAMACIÓN

El VPH es un virus que está constituido por una cápside (cubierta proteica que rodea al ácido nucleico de un virus) está formada por los capsómeros, que son las unidades proteicas que la componen, las cuales están formadas por las subunidades L1 y L2. Otras proteínas que constituyen el VPH son:

E1 y E2: Replicación viral; E1 y E4: Control de la replicación viral; E5, E6 y E7: Procesos de transformación celular; E5: Permite el crecimiento celular no controlado; E6 y E7: Inactivan las vías p53 y pRb (guardianes del ciclo celular).⁹

Algunos estudios recientes han demostrado que la respuesta inflamatoria puede ocasionar daños en las células y los tejidos.^{10,11} La infección persistente con VPH juega un papel importante en los procesos que conducen al cáncer, ya que el VPH genera inflamación, por lo que la aparición de cáncer cervical puede considerarse como un proceso de inflamación latente (Figura 1).¹²

Las proteínas E5, E6 y E7 no solo participan en la transformación celular a través de sus efectos directos, también participan en la generación de un microambiente inflamatorio alrededor de las células infectadas por el VPH.^{13,14}

Después de la infección temprana con el VPH, este virus oncogénico integra algunas partes de su genoma, principalmente las partes que contienen a los oncogenes E5, E6 y E7, dentro del genoma de la célula huésped,¹⁵ todo esto tiene como consecuencia la producción excesiva de oncogenes del VPH dentro de las células infectadas, así como la liberación constante de citocinas proinflamatorias con la posterior inducción de inflamación crónica.¹⁶ Esto nos indica que la infección persistente con VPH y su asociación con la inflamación crónica es responsable de la progresión del cáncer cervical junto con la activación de vías de señalización asociadas a la inflamación.^{17,8}

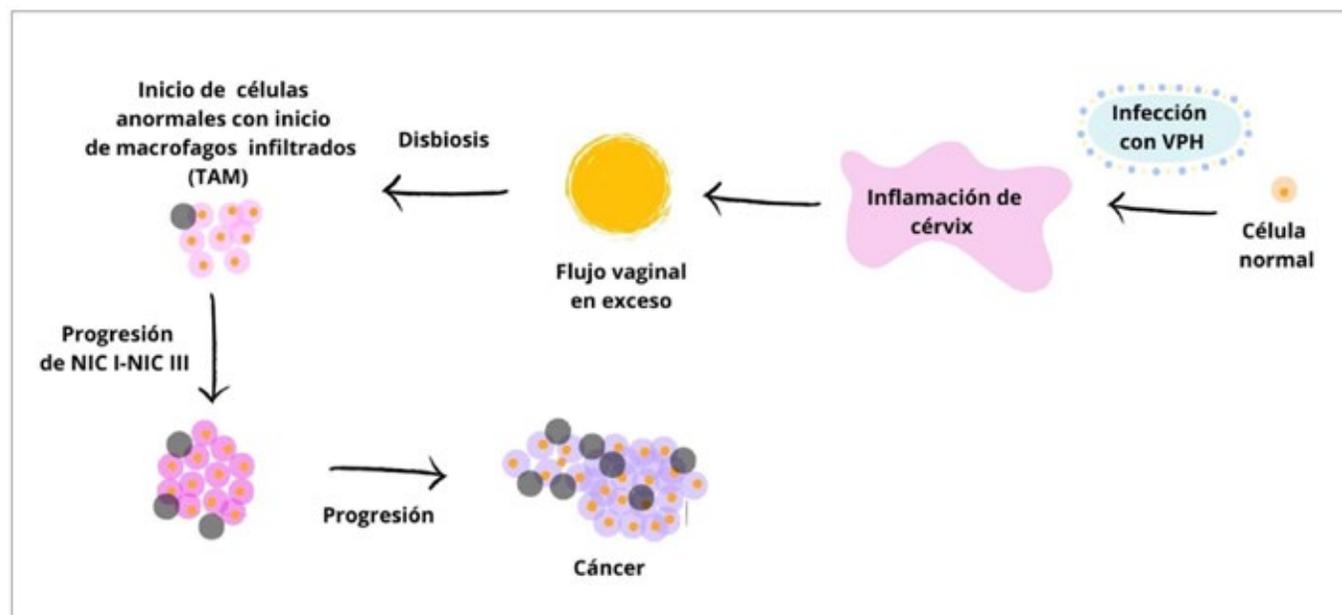


Figura 1. Mecanismo de infección de células cervicales y la inflamación en carcinogénesis. Una vez que la célula normal de cérvix es infectada por el VPH, inicia la inducción de inflamación y la disbiosis dentro de la microbiota. Estos cambios ocasionan algunos síntomas, siendo uno de los más evidentes el flujo vaginal en exceso. Después de que la inflamación se vuelve crónica, se facilita la aparición de células anormales, dentro de las cuales se pueden observar a los macrófagos asociados a tumor (TAM), los cuales son capaces de producir citocinas proinflamatorias, induciendo aún más inflamación. Si estas características persisten, se observa una progresión hacia neoplasia intraepitelial cervical (NIC I-III), se reclutan aún más TAMs para finalmente inducir la aparición de cáncer.

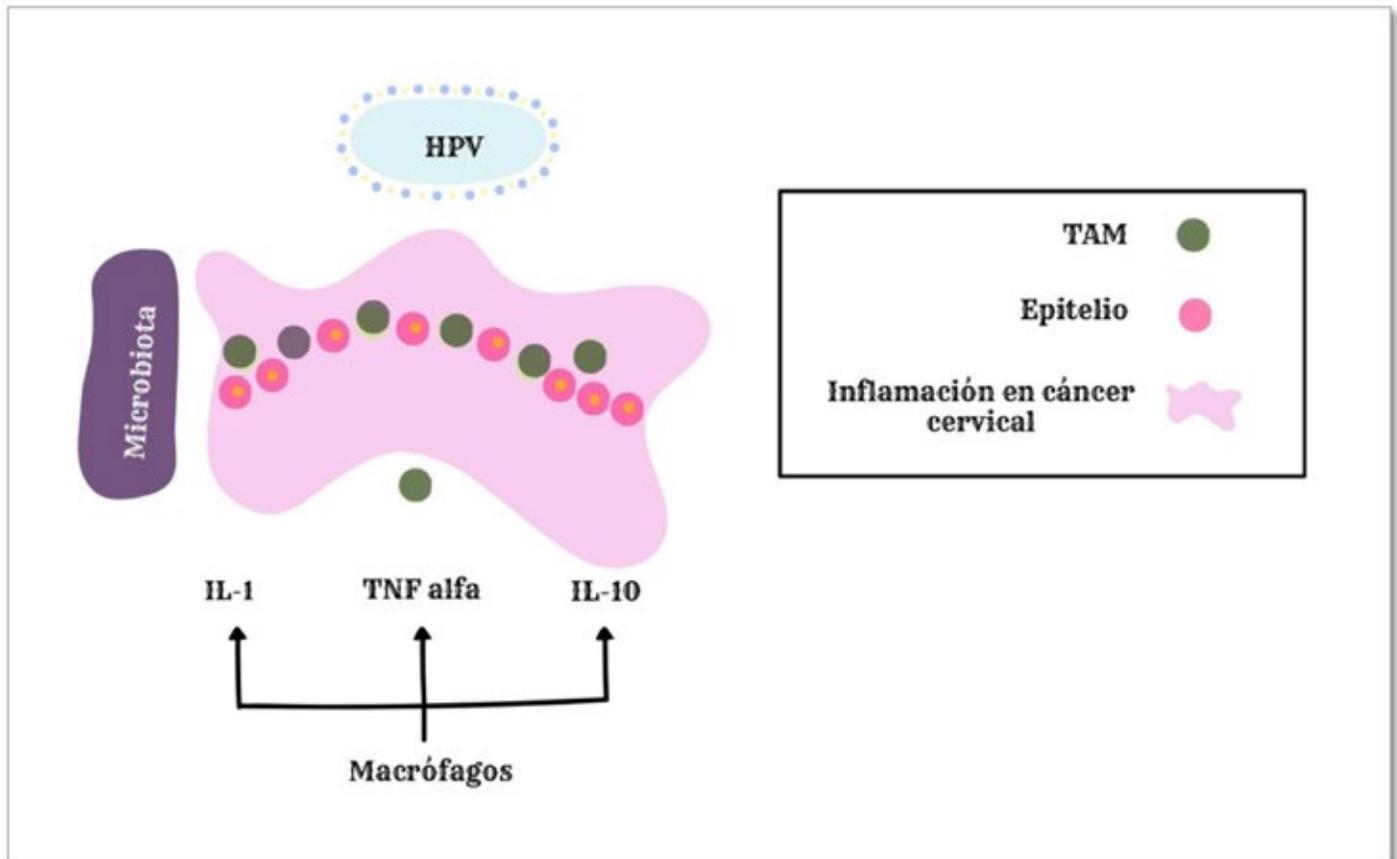


Figura 2. Principales factores que inducen inflamación en el epitelio cervical. Los principales factores que inducen inflamación son los macrófagos asociados a tumor (TAM), estas células son capaces de secretar citocinas proinflamatorias, por ejemplo: interleucina 1 (IL-1), factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa) e interleucina 10 (IL-10). La microbiota normal protege a las células epiteliales cervicales de la inflamación, sin embargo, la infección con VPH induce un cambio importante en la microbiota, disminuyendo la presencia de *Lactobacillus* (microorganismo protector) y aumentando la presencia de *Fusobacterium* (microorganismo inductor de inflamación).

MACRÓFAGOS E INFLAMACIÓN

Las células inflamatorias juegan un papel relevante en el microambiente tumoral (TME, por sus siglas en inglés), ya que son capaces de actuar como puente entre el tumor y la inflamación. Entre las células que se pueden encontrar tenemos a los macrófagos, células dendríticas, neutrófilos y mastocitos.¹⁸

Una de las funciones importantes de los macrófagos es la regulación de la inflamación; en los últimos años se ha correlacionado la inflamación, la inmunidad innata y la tumorigénesis,^{19,20} desafortunadamente aún hay mecanismos que no están totalmente dilucidados (Figura 2).¹⁸

Se ha encontrado que los macrófagos asociados a tumor (TAMs) están estrechamente relacionados con el desarrollo de la neoplasia intraepitelial cervical hacia cáncer cervical. Dentro del proceso del desarrollo de la cervicitis crónica hacia NICI-III (neoplasia intraepitelial cervical I-III) y finalmente cáncer cervical invasivo, la presencia de macrófagos y de nuevos vasos sanguíneos dentro del microambiente tumoral se incrementa conforme aumenta la lesión,²¹ así mismo, el número de TAMs en la lesión cervical se incrementa de la misma manera.

¿QUÉ ES EL MICROBIOMA Y CUÁL ES SU RELACIÓN CON EL CÁNCER DE CÉRVIX?

El microbioma (también conocido como microflora) es una enorme colección de microorganismos que habitan la superficie del cuerpo, así como diversos órganos, por lo que el cuerpo humano es el hábitat de billones de ellos.²² Por tanto, se ha establecido una relación mutuamente beneficiosa: el cuerpo humano provee un entorno adecuado para que los microorganismos vivan y el microbioma tiene papeles importantes en el desarrollo y funcionamiento normal del cuerpo, lo cual incluye modulación del sistema inmune, la absorción de nutrientes y la protección del cuerpo.^{23, 24} Normalmente se mantiene un equilibrio en la microbiota, no obstante a veces ocurre un desequilibrio en la microbiota, donde se pierde la cantidad de microorganismos beneficiosos y aumenta la de los patógenos, a este fenómeno se le conoce como disbiosis.

Por ejemplo, bacterias del género *Lactobacillus* tienen importantes funciones de protección y mantenimiento de la función en el tracto reproductor femenino. Dentro de las funciones de protección, se encarga de evitar infecciones oportunistas, induce la secreción de citocinas antiinflamatorias y reduce la producción de citocinas proinflamatorias. Los lactobacilos también compiten con bacterias

patógenas por nutrientes y por espacio de crecimiento, evitando que los patógenos se adhieran al epitelio vaginal.²⁵

En contraste, el género de bacterias *Fusobacterium* se ha asociado a neoplasia y a cáncer, por ejemplo, se ha encontrado a estas bacterias en cáncer colorrectal, donde inducen un aumento de la secreción de moléculas proinflamatorias. Este patógeno también se ha encontrado en el tracto reproductor femenino, donde sirve como marcador microbiano que indica infección por VPH.²⁵

Después de realizar múltiples hallazgos, los investigadores encontraron evidencia de la relación entre el microbioma, la inflamación y el desarrollo de cáncer. Cuando la homeostasis de la microbiota se ve comprometida, estos mismos organismos, o moléculas secretadas por ellos, provocan una serie de respuestas inmunes en el organismo, iniciando la inflamación, si esta persiste puede transformarse en inflamación crónica, la cual es uno de los factores inductores de tumores. Esta inflamación crónica aumenta la susceptibilidad del organismo, haciendo que las células expuestas a la inflamación sean más susceptibles al cáncer.²⁵

CONCLUSIÓN

La interacción entre la inflamación, los macrófagos y el microbioma juega un papel fundamental en el desarrollo y la progresión del cáncer de cérvix. La inflamación crónica, promovida por la infección persistente del VPH y la disbiosis del microbioma vaginal, crea un entorno que favorece el daño celular y la proliferación tumoral. Los macrófagos también tienen un papel clave, ya que pueden actuar tanto para combatir el cáncer como para facilitar su crecimiento dependiendo de su estado de activación, que está influenciado por el microbioma.

Boletín de la Evidencia

Julio-agosto, 2024

Suplemento 4 Vol. 6 Núm 2.

ISSN: 2683-1422

Este conocimiento abre nuevas vías para estrategias preventivas y terapéuticas basadas en la modulación del microbioma y del sistema inmunológico para mejorar la salud cervical y reducir el riesgo de cáncer.

AGRADECIMIENTOS

El manuscrito fue revisado y editado en el Programa para la Investigación Bibliográfica Científica sobre Salud (PIBCIS) de la FES Zaragoza, UNAM. Agradecemos el apoyo del proyecto CBF2023-2024-1208, CONAHCYT. A la doctora María del Carmen Lagunas Cruz y al doctor Arturo Valle Mendiola por la revisión de este trabajo e ilustraciones.

REFERENCIAS

1. Instituto Nacional del Cáncer. Diccionario de Cáncer NCI. Cáncer. USA: NCI. [Consultado el 23 de octubre de 2024]. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/buscar/CANCER/?searchMode=Begins>
2. Organización Mundial de la Salud. Cáncer: Ginebra: OMS; 2024 [Consultado el 23 de octubre de 2024]. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
3. Loeb LA. Human cancers express mutator phenotypes: origin, consequences and targeting. *Nat Rev Cancer*. 2011; 11(6): 450–7. doi.org/10.1038/nrc3063
4. Kandoth C, McLellan MD, Vandin F, Ye K, Niu B, Lu C et al. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. *Nature*. 2013; 502 (7471): 333–9. doi:10.1038/nature12634
5. Ohnishi S, Ma N, Thanan R, Pinlaor S, Hammam O, Murata M et al. DNA damage in inflammation-related carcinogenesis and cancer stem cells. *Oxid Med Cell Longev*. 2013; 387014. doi:10.1155/2013/387014
6. Hussain SP, Harris CC. Inflammation and cancer: an ancient link with novel potentials. *Int J Cancer*. 2007; 121: 2373–80. doi:10.1002/ijc.23173.
7. Kawanishi S, Ohnishi S, Ma N, Hiraku Y, Murata M. Crosstalk between DNA damage and inflammation in the multiple steps of carcinogenesis. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(8): 1808. doi:10.3390/ijms18081808.
8. Łaniewski P, İlhan ZE, Herbst-Kralovetz MM. The microbiome and gynaecological cancer development, prevention and therapy. *Nat Rev Urol*. 2020; 17(4): 232–50. doi:10.1038/s41585-020-0286-z.
9. Bhattacharjee R, Das SS, Biswal SS, Nath A, Das D, Basu A et al. Mechanistic role of HPV-associated early proteins in cervical cancer: Molecular pathways and targeted therapeutic strategies. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022; 174(103675):103675. doi:10.1016/j.critrevonc.2022.103675.
10. Georgescu SR, Mitran CI, Mitran MI, Caruntu C, Sarbu MI, Matei C et al. New insights in the pathogenesis of HPV infection and the associated carcinogenic processes: The role of chronic inflammation and oxidative stress. *J Immunol Res*. 2018; 2018: 5315816. doi.org/10.1155/2018/5315816.
11. Di Domenico M, Giovane G, Kouidhi S, Iorio R, Romano M, De Francesco F et al. HPV epigenetic mechanisms related to Oropharyngeal and Cervix cancers. *Cancer Biol Ther*. 2018; 19(10): 850–7. doi.org/10.1080/15384047.2017.1310349

Boletín de la Evidencia

Julio-agosto, 2024

Suplemento 4 Vol. 6 Núm 2.

ISSN: 2683-1422

12. Boccardo E, Lepique AP, Villa LL. The role of inflammation in HPV carcinogenesis. *Carcinogenesis*. 2010; 31(11): 1905–1912. doi:10.1093/carcin/bgq176
13. Luliano M, Mangino G, Chiantore MV, Zangrillo MS, Accardi R, Tommasino M et al. Human Papillomavirus E6 and E7 oncoproteins affect the cell microenvironment by classical secretion and extracellular vesicles delivery of inflammatory mediators. *Cytokine*. 2018; 106: 182-189. doi: 10.1016/j.cyto.2017.11.003.
14. Kim SH, Oh JM, No JH, Bang YJ, Juhn YS, Song YS. Involvement of NF-kappaB and AP-1 in COX-2 upregulation by human papillomavirus 16 E5 oncoprotein. *Carcinogenesis*. 2009; 30(5): 753-757. doi: 10.1093/carcin/bgp066.
15. Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, Stanley MA. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*. 2012; 20; 30 Suppl 5: F55-70. doi:10.1016/j.vaccine.2012.06.083.
16. Liu X, Ma X, Lei Z, Feng H, Wang S, Cen X et al. Chronic inflammation-related HPV: A driving force speeds oropharyngeal carcinogenesis. *PLoSOne*. 2015; 10(7): e0133681. doi:10.1371/journal.pone.0133681.
17. Hemmat N, Bannazadeh Baghi H. Association of human papillomavirus infection and inflammation in cervical cancer. *PathogDis*. 2019; 77(5). doi:10.1093/femspd/ftz048.
18. Liu Y, Li L, Li Y, Zhao X. Research progress on tumor-associated macrophages and inflammation in cervical cancer. *Biomed Res Int*. 2020; 2020: 6842963. doi:10.1155/2020/6842963
19. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 2010; 140(6): 883-99. doi:10.1016/j.cell.2010.01.025.
20. Tan TT, Coussens LM. Humoral immunity, inflammation and cancer. *CurrOpinImmunol*. 2007; 19(2): 209–16. doi:10.1016/j.coi.2007.01.001.
21. Jiang S, Yang Y, Fang M, Li X, Yuan X, Yuan J. Co-evolution of tumor-associated macrophages and tumor neo-vessels during cervical cancer invasion. *OncolLett*. 2016; 12(4): 2625-31. doi:10.3892/ol.2016.5014.
22. Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol LifeSci*. 2019; 76(3): 473–93. doi:10.1007/s00018-018-2943-4
23. Zhou ZW, Long HZ, Cheng Y, Luo HY, Wen DD, Gao LC. From Microbiome to Inflammation: The Key Drivers of Cervical Cancer. *Front Microbiol*. 2021; 12: 767931. doi:10.3389/fmicb.2021.767931.
24. Jenmalm MC. The mother–offspring dyad: microbial transmission, immune interactions and allergy development. *J Intern Med*. 2017; 282(6): 484–495. doi:10.1111/joim.12652.
25. Zhou Z-W, Long H-Z, Cheng Y, Luo H-Y, Wen D-D, Gao L-C. From microbiome to inflammation: The key drivers of cervical cancer. *Front Microbiol*. 2021; 12. <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2021.767931>

D.R. ©Julio-agosto. Inflamación y cáncer de cérvix: Conexiones invisibles. *CyRS*. 2024; 6(2Suppl 4): 1-7.
DOI <https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2024.6.2s.4>

Suplemento **Boletín de la evidencia** de la **Revista Casos y Revisiones de Salud**

Coordinador: Dr. Víctor Manuel Mendoza Núñez
Información: Dra. Isabel Soto-Cruz
Diseño: Catalina Armendáriz Beltrán

Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Campus I,
Av. Guelatao #66, Col. Ejército de Oriente, Alcaldía
Iztapalapa, C.P. 09230, Ciudad de México
Tels.: 56230700 ext. 30770. Email: mendovic@unam.mx