



Localizador: 17056

Análisis de la presencia de papilomavirus humanos en piel sana expuesta a la luz solar en tres estaciones climáticas: estudio longitudinal en individuos inmunocompetentes de la ciudad de Rosario (provincia de Santa Fe)

Analysis of the presence of human papillomavirus in healthy skin exposed to sunlight in three seasons: longitudinal study in the city of Rosario in immunocompetent individuals

R Fernández Bussy H,* EM Bolatti,^{‡,§} M Calligaris,^{||} M Celotti,^{||}
 A Sánchez,* D Chouhy,^{‡,§} PE Casal,[§] AA Giri,^{‡,§} A Molteni,[¶] RA Fernández Bussy**

Palabras clave:

Papilomavirus humano, inmunocompetentes, ultravioleta.

Key words:

Human papillomaviruses, immunocompetent, ultraviolet.

RESUMEN

Introducción: Los papilomavirus humanos (HPV) están presentes en la piel como flora normal. La evidencia científica sugiere un posible rol de ciertos tipos de los géneros β -PV y γ -PV en el desarrollo de cáncer de piel no melanoma (CPNM) actuando como cofactores sinérgicamente con la radiación ultravioleta (UV). Argentina, por su posición geográfica, es una zona de alta exposición a UV por el paso del agujero de ozono en primavera. **Objetivo:** Determinar las características de la infección por HPV en piel sana expuesta a la luz solar en tres estaciones climáticas en un grupo de individuos inmunocompetentes. **Material y métodos:** Estudio de tipo descriptivo realizado en 78 individuos sanos (edad media: 39 años; rango etario: 23-63 años; 55 mujeres y 23 hombres). Se tomaron tres muestras por voluntario de piel sana expuesta a la luz solar (frente) con hisopo (total: 234 muestras) en primavera, verano e invierno. El estado de infección y tipo de HPV se determinó mediante dos sistemas de cebadores diferentes: FAP y CUT. **Resultados:** El 79.5% (62/78) de las personas resultó positivo para HPV en al menos una de las estaciones, mientras que el 20.5% (16/78) fue HPV-negativo en las tres estaciones analizadas. La mayor prevalencia de infección se observó en primavera (54%; 42/78) respecto al verano (45%; 35/78) e invierno (47%; 37/78) ($p = 0.43$). Los individuos infectados tenían mayor edad y pasaban más horas al sol que los individuos HPV-negativos. **Conclusiones:** Se observó una mayor frecuencia de infección en primavera, lo que coincide con el paso del agujero de ozono. Dado que la infección con tipos del género β -PV es considerada un factor de riesgo para el desarrollo de CPNM en individuos sanos, estos resultados indican la necesidad de implementar campañas de educación para minimizar los daños acumulativos por exposición UV en una región de alto riesgo como Argentina.

ABSTRACT

Introduction: Human papillomaviruses (HPV) are detectable in healthy skin. The scientific evidence suggests a possible role of certain types of genres β -PV and γ -PV in the development of nonmelanoma skin cancers (NMSC), acting as cofactors synergistically with ultraviolet radiation (UV). Argentina, for its geographical position, is an area of high UV exposure due to the passage of the ozone hole in spring. **Objective:** To determine the characteristics of the HPV infection in healthy skin exposed to sunlight in three seasons in a group of immunocompetent individuals. **Material and methods:** Longitudinal study on 78 healthy people (mean age: 39 years; age range: 23-63 years; 55 women and 23 men). In each individual, three samples of healthy skin exposed to sunlight (forehead) were taken with cotton swabs (total: 234 samples) in spring, summer and winter. The state of infection and HPV type were determined by two sets of different primers: FAP and CUT. **Results:** 79.5% (62/78) of the people tested were positive for HPV in at least one of the seasons, while 20.5% (16/78) were HPV-negative in the three seasons analyzed. The highest prevalence of infection was observed in spring (54%, 42/78), compared to summer (45%; 35/78) and winter (47%; 37/78) ($p = 0.43$). Infected individuals were older and had more hours of sun exposure than HPV-negative persons. **Conclusions:** A higher frequency of infection was observed in spring, coinciding with the passage of the ozone hole. Since infection with types of the β -PV genre is considered a risk factor for the development of NMSC in healthy individuals, these results indicate the need to implement education campaigns to minimize cumulative damage from UV exposure in a high-risk region as is Argentina.

* Jefe de Trabajos

Prácticos de la Cátedra de Dermatología. Facultad de Ciencias Médicas.

[‡] IBER-CONICET.

[§] Área de Virología, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas.

^{||} Alumna de la Carrera de Especialización en Dermatología.

[¶] Profesora adjunta de la Cátedra de Dermatología, Facultad de Ciencias Médicas.



** Profesor titular y jefe del Servicio de Dermatología del Hospital Provincial del Centenario, Rosario. Cátedra de Dermatología, Facultad de Ciencias Médicas.

Universidad Nacional de Rosario, Argentina.

Conflicto de intereses:

Recibido:
31/Octubre/2017.
Aceptado:
11/Junio/2018.

INTRODUCCIÓN

Los papilomavirus humanos (HPV) son virus pequeños y sin envoltura que infectan epitelios mucosos y cutáneos de una amplia variedad de especies de reptiles, aves y mamíferos.¹ Con más de 300 tipos descritos hasta el momento agrupados en al menos 37 géneros, la familia *Papillomaviridae* podría ser la más grande y exitosa familia de virus que infectan a vertebrados.^{2,3} Hasta la fecha se han identificado y secuenciado completamente alrededor de 200 tipos de PV en humanos (HPV). Además, se estima la existencia de un número similar de potenciales tipos nuevos de HPV (tipos putativos), en su mayoría en piel, de cuyo genoma sólo se conoce un pequeño fragmento y se ignoran las implicancias clínicas de sus infecciones.⁴

Los HPV mucosos comprenden más de 40 tipos⁵ agrupados en el género α -PV y han sido ulteriormente clasificados en tipos de alto (AR) y bajo (BR) riesgo oncogénico según las manifestaciones clínicas que producen sus infecciones.⁶ La presencia de tipos HPV AR en lesiones intraepiteliales aumenta el riesgo de progresión maligna, por lo que son considerados importantes agentes carcinogénicos.⁶

Los HPV cutaneotrópicos presentan una mayor heterogeneidad genética que los mucosotrópicos y están distribuidos en cinco géneros diferentes (α -PV, β -PV, γ -PV, μ -PV y ν -PV) en la familia *Papillomaviridae*. Estos virus están presentes en la piel como flora normal, donde permanecen en forma latente y pueden inducir, en ciertas condiciones, el desarrollo de lesiones cutáneas.⁷

El rol concreto de los HPV en la carcinogénesis cutánea sigue siendo un tema de debate. Si bien la radiación solar es considerada el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de piel no melanoma (CPNM),⁸ se postula que los HPV podrían actuar como cofactores, junto con la radiación ultravioleta (UV), en el desarrollo de esta patología.⁹ En efecto, se han reportado actividades antiapoptóticas y un retraso en los mecanismos de reparación del ADN en células infectadas por ciertos tipos de HPV en respuesta a las mutaciones

inducidas por UV.^{10,11} Este escenario podría contribuir a la persistencia de la infección por HPV en queratinocitos, con daños en su ADN y, subsecuentemente, el desarrollo de CPNM y lesiones preneoplásicas.¹²

La exposición a la radiación UV es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de CPNM, y Argentina, por su posición geográfica, es una zona de altos niveles de UV por la disminución del ozono estratosférico. Por lo tanto, conocer los HPV que circulan en piel sana en distintas estaciones climáticas permitiría estimar qué tipos prevalecen y/o persisten cuando el principal factor ambiental es la exposición a la radiación UV.

Con base en lo expuesto, el objetivo general de este trabajo fue conocer tanto la frecuencia de infección como los tipos de HPV presentes en piel sana expuesta al sol de individuos inmunocompetentes de la ciudad de Rosario en tres estaciones climáticas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población de estudio. Se realizó un estudio de tipo descriptivo entre los años 2013 y 2014 con el objetivo de determinar la frecuencia de la infección por HPV en zonas de piel sana expuesta a la radiación solar en individuos inmunocompetentes. El estudio tuvo 10 meses de duración y se recolectaron tres muestras/voluntario en tres estaciones climáticas diferentes: primavera (octubre 2013), verano (marzo 2014) e invierno (agosto 2014). El reclutamiento de los voluntarios comenzó en agosto de 2013 y estuvo dirigido a estudiantes universitarios, empleados de la universidad y la población general a través de anuncios y por visitas realizadas a diferentes dependencias de las facultades.

Los criterios de inclusión fueron: individuos mayores de 18 años residentes en la ciudad de Rosario o alrededores. Los criterios de exclusión fueron: antecedentes de patologías cutáneas, HIV-positivos y uso de medicación inmunosupresora. Todas las personas incluidas en este estudio firmaron su consentimiento informado y respondieron a una encuesta con el fin de conocer sus hábitos de exposición

solar (horas de exposición solar/semana) y características demográficas (edad).

El protocolo de enrolamiento y los procedimientos fueron evaluados y aprobados oportunamente por el Comité de Ética de la Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas de la UNR (Expediente 6060/134, Resolución 418/2013).

Muestras de piel. Se recolectaron muestras de cada voluntario con hisopos prehumedecidos en solución de NaCl 0.9% de áreas de piel sana de sitios expuestos al sol (frente). Para ello, el hisopo fue frotado hacia delante y hacia atrás 10 veces sobre un área de piel de alrededor de 5 x 5 cm² y luego colocado en un tubo conteniendo un mililitro de solución salina (NaCl 0.9%). Cada hisopo fue agitado vigorosamente para desprender las células y luego descartado. Se obtuvo un *pellet* celular centrifugando a 10.000 rpm por cinco minutos, y luego fue resuspendido en 100-200 µL de tampón de lisis conteniendo 100 µg de proteinasa K (Sigma) e incubado por 12-16 horas a 55 °C con agitación en baño seco. Luego de inactivar la proteinasa K a 95 °C, los lisados fueron guardados a -20 °C para su posterior análisis.

Identificación de HPV. Sólo las muestras que resultaron idóneas a la amplificación por PCR (β -globina positivas) se consideraron para el análisis de HPV. La detección e identificación de HPV en muestras de piel se llevó a cabo con dos estrategias de amplificación molecular: el sistema de amplificación CUT¹³ y el sistema de amplificación FAP.¹⁴ Todas las reacciones fueron llevadas a cabo como fue descrito previamente.¹³ Los productos amplificados fueron purificados utilizando el kit NucleoSpin Extract II (Macherey-Nagel, Alemania) y enviados a secuenciar a un servicio especializado (Macrogen, EEUU). Las muestras cuyo cromatograma sugería la presencia de más de un tipo de HPV se clonaron utilizando el kit pGem-T Easy Cloning (Promega, EEUU). Al menos tres clones por muestra fueron analizados y sus secuencias fueron comparadas con las secuencias disponibles en la base de datos de GenBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) utilizando Blast.

Análisis estadístico. Las frecuencias de infección obtenidas en cada estación climática fueron comparadas a través de la estadística Q de Cochran. La comparación de las medias de las variables estudiadas (edad y horas de exposición al sol/semana) se analizó aplicando los tests de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis, utilizando el *software* InfoStat (Universidad Nacional de Córdoba).

En todos los análisis, un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Participantes, muestras y detección de HPV. En total, 114 voluntarios aceptaron participar en el estudio. En la *figura 1* se representa de manera gráfica el diseño experimental llevado a cabo para cumplir con este objetivo.

Al final del estudio, 78 participantes (23 hombres y 55 mujeres) con una edad media de 39 años (rango: 23-63 años) completaron el protocolo. Este grupo declaró exponerse al sol cinco horas/semana en promedio en primavera y verano (rango: cero-25 horas/semana).

En total, 234 muestras idóneas fueron consideradas para el análisis de prevalencia de la infección por HPV. En general, la presencia de HPV se detectó en el 49% (114/234) de las muestras, siendo identificado con mayor frecuencia por el sistema de cebadores FAP que por el sistema CUT (107/234 versus 22/234, respectivamente).

Se reconocieron en total 71 tipos/tipos putativos diferentes de HPV (6 α -PV, 40 β -PV y 25 γ -PV), agrupados en 21 especies. El sistema de cebadores FAP identificó 56 tipos/tipos putativos agrupados en 14 especies (4 β -PV y 10 γ -PV), mientras que los cebadores CUT detectaron 21 tipos/tipos putativos que pertenecen a 15 especies

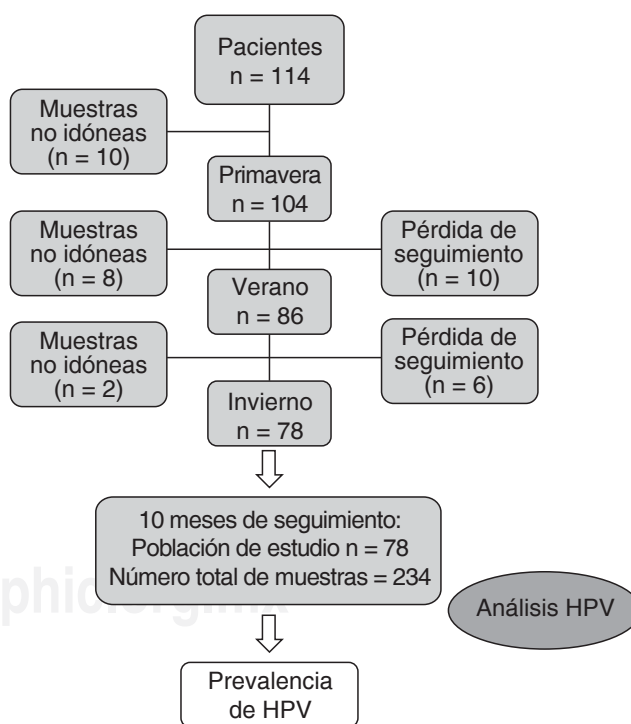


Figura 1. Diagrama de flujo representando el estudio llevado a cabo en este trabajo.

diferentes (4 α -PV, 2 β -PV y 9 γ -PV), dos de los cuales fueron tipos putativos nuevos identificados por primera vez en este trabajo, EP04 (γ -10) y EP05 (γ -24) (Figura 2 y Tabla 1).

Frecuencia de la infección por HPV en tres estaciones climáticas. La frecuencia de infección por HPV en piel se determinó en cada estación climática en los 78 voluntarios utilizando los resultados arrojados por los sistemas de amplificación FAP y CUT en forma conjunta. Como se muestra en la tabla 1, la mayor frecuencia de infección por HPV se observó en la primavera (54%). Por otro lado, en las otras dos estaciones climáticas estudiadas fueron menores y similares entre sí, con prevalencias de 45% en verano y 47% en invierno. Los análisis estadísticos determinaron que estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p = 0.43$); sin embargo, podemos observar una tendencia de mayor frecuencia en primavera. Teniendo en cuenta que la mayor radiación UV en nuestro país ocurre entre los meses de Septiembre a Noviembre debido al paso del agujero de ozono,^{15,16} los resultados aquí expuestos ponen de manifiesto la posible influencia de la exposición solar sobre la mayor frecuencia de infección por HPV observada en primavera en esta población.

Como muestran la figura 2 y la tabla 1, se identificaron diferentes tipos/tipos putativos y especies de HPV en cada estación climática. En primavera se identificó el mayor número de tipos y especies de HPV respecto al verano e invierno. Además, ciertas especies (α -3, α -8, γ -1, γ -12, γ -13, γ -19) se detectaron de forma exclusiva en prima-

vera, mientras que otras (γ -15, γ -21 y γ -24) se hallaron solamente en verano. Por otro lado, las especies α -4, β -1, β -2 y β -3 se observaron en las tres estaciones estudiadas (Figura 2). Al analizar los tipos de HPV más prevalentes en cada estación climática, se determinó que HPV5 y HPV19 fueron los más frecuentes en primavera (5/48), HPV19 en verano (4/31) y HPV5 (5/34) en invierno. Ambos tipos pertenecen a la especie β -1, que además fue la más prevalente en los tres periodos (Tabla 1 y Figura 2). Por último,

Tabla 1. Características de la infección por HPV en 78 individuos inmunocompetentes durante 3 estaciones climáticas.

	Primavera	Verano	Invierno
Infección por HPV n (%)	42 (54)	35 (45)	37 (47)
Tipos/tipos putativos de HPV identificados totales (n)	48	31	34
Especie HPV más prevalente	β -1	β -1	β -1
Tipo(s) HPV más prevalente	HPV5 HPV19	HPV19	HPV5
Especies de HPV identificadas (n)	17	10	10
Tipos putativos identificados, % (n/total)	11	9	8
Tipos putativos nuevos	Ninguno	EP05	EP04

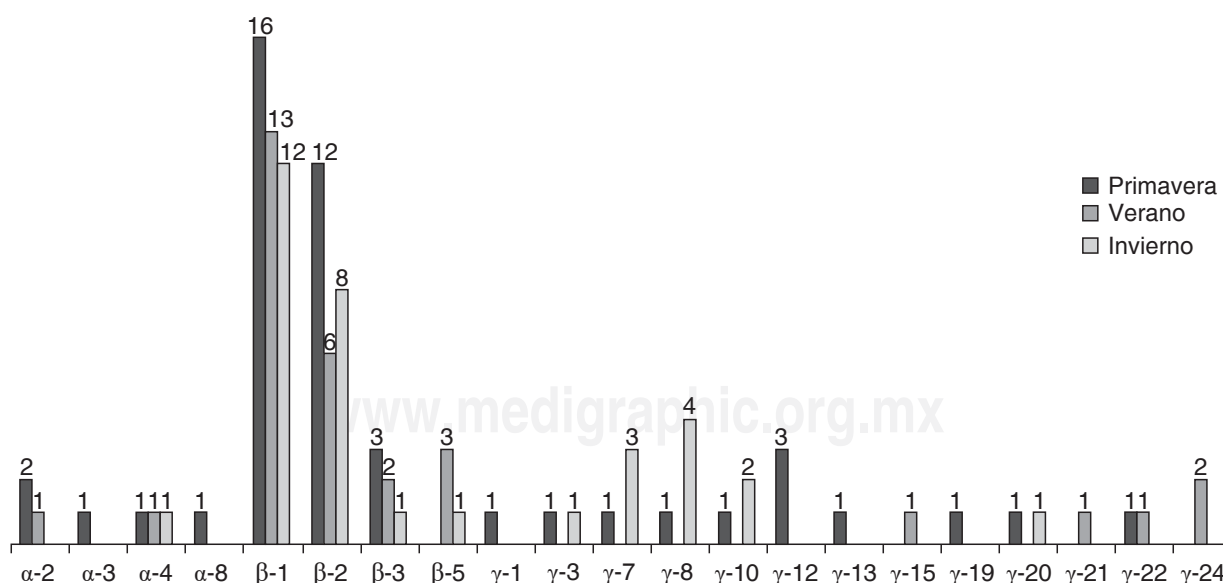


Figura 2. Especies de HPV identificadas en tres estaciones del año.

el porcentaje de tipos putativos identificados en muestras de piel sana en cada una de las tres estaciones estudiadas fue similar; sin embargo, los dos tipos putativos nuevos, EP04 y EP05, fueron detectados en verano e invierno, respectivamente (Tabla 1).

A continuación, analizamos la presencia de HPV en los 78 voluntarios durante las tres estaciones climáticas. Se observó infección por HPV en al menos una de las estaciones climáticas en 79.5% (62/78) de ellos, mientras que el 20.5% de los voluntarios (16/78) fue HPV-negativo en las tres estaciones analizadas. Entre los individuos infectados, la presencia de HPV se detectó en 1/3 estaciones en el 40.3% (25/62), en 2/3 estaciones en el 35.5% (22/62) y en 3/3 estaciones en el 24.2% (15/62).

La presencia del mismo tipo/tipo putativo en al menos dos de las tres estaciones climáticas analizadas en el mismo individuo se observó en 23/78 (29%) de los voluntarios. De ellos, cinco individuos (6%) presentaron infecciones con el mismo tipo/tipo putativo en los tres periodos estudiados.

Análisis de los factores demográficos y de comportamiento en relación con la frecuencia de HPV. La comparación de las variables en estudio entre los individuos con al menos una muestra positiva para HPV y los voluntarios HPV-negativos en cada una de las estaciones climáticas se muestra en la tabla 2.

Al analizar la edad de los voluntarios, se observó que aquéllos con infecciones eran mayores (edad media, primavera e invierno: 41 años; verano: 42 años) que los individuos que fueron HPV-negativos (edad media, primavera y verano: 37 años; invierno: 38 años) (Tabla 2). Si bien sólo en verano esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0.044$), podemos observar la misma tendencia en las tres estaciones climáticas.

En cuanto a la comparación de las horas de exposición solar/semana entre los individuos HPV-positivos y los HPV-negativos en cada una de las estaciones estudiadas, en ninguna de ellas esta diferencia resultó ser diferente de manera significativa (Tabla 2). Sin embargo, podemos observar que la exposición solar media en los individuos

infectados fue de 5-6 horas/semana, a diferencia de las 4-4.5 horas/semana que declararon los individuos HPV-negativos (Tabla 2).

DISCUSIÓN

A diferencia de los HPV mucosotrópicos, los HPV identificados en piel muestran una gran heterogeneidad genética que al momento los ubica en cinco géneros diferentes según la clasificación taxonómica actual.¹⁷ Esta diversidad y su presencia en la piel en bajo número de copias requieren de la aplicación de técnicas altamente sensibles combinadas con el uso de cebadores que permitan la amplificación de un amplio espectro de tipos. En este trabajo, para el análisis de los tipos de HPV presentes en epitelios cutáneos de individuos inmunocompetentes en tres estaciones climáticas, se utilizaron los sistemas de amplificación CUT^{13,18} y FAP,^{14,19-21} que ya demostraron su capacidad para identificar un amplio rango de tipos de HPV.^{13,18}

La epidemiología y las implicancias clínicas de los HPV cutaneotrópicos no están del todo entendidas. Se ha postulado que ciertos tipos del género β -PV pueden tener un rol en la carcinogénesis cutánea,⁹ pero hasta el momento no se han podido discriminar los tipos específicos de HPV prevalentes en las lesiones malignas de la piel de los tipos presentes como flora normal.¹² Por otro lado, en los últimos años se han identificado tipos del género γ -PV que podrían estar implicados en el desarrollo de ciertas lesiones cutáneas; sin embargo, estas relaciones deben ser aún confirmadas.^{17,22,23} La exposición al sol es un factor que está asociado con el desarrollo de cáncer de piel,⁸ y diversos estudios han relacionado la prevalencia de infección por HPV con la mayor exposición al sol.^{19,24}

El análisis de la frecuencia de HPV en cada uno de los periodos permitió estimar que alrededor de la mitad de los individuos estaba infectada con al menos un tipo de HPV (Tabla 1), lo que evidencia que la propagación de estos virus es muy frecuente y que forman parte de la flora

Tabla 2. Análisis de variables demográficas y de comportamiento en relación a la infección por HPV en 3 estaciones climáticas.

	Primavera		Verano		Invierno		
		p		p		p	
HPV+	6	0.29	5	0.208	6	0.13	Horas sol/semana
HPV-	4		4.5		4		
HPV+	41	0.08	42	0.044	41	0.13	Edad
HPV-	37		37		38		

normal de la piel sin causar lesiones aparentes, tal como ha sido observado por otros autores.²⁵⁻²⁷

En primavera, la prevalencia de infección fue mayor respecto a verano e invierno (54 versus 45 y 47%). A pesar de que estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p = 0.43$), observamos una tendencia de mayor prevalencia de infección coincidiendo con el paso del agujero de ozono en nuestro país.²⁸ Otros estudios han relacionado la mayor exposición a la radiación solar con mayor frecuencia de infección por HPV.^{19,24,29} Un trabajo en donde se evaluaron dos grupos de individuos con diferentes hábitos de exposición al sol demostró que cuanto mayor era el tiempo de exposición a la radiación solar, mayor era el riesgo de adquirir una infección por HPV en piel.²⁴ Cabe destacar que este estudio fue realizado en Australia, donde la radiación solar es alta y similar a la de Argentina, por lo que también es un país de alto riesgo de CPNM por el paso del agujero de ozono. Por lo tanto, los resultados aquí expuestos ponen de manifiesto la posible influencia de la exposición solar sobre la mayor frecuencia de infección por HPV observada en primavera en esta población.

El análisis de los tipos y especies de HPV más prevalentes en las tres estaciones climáticas determinó que la especie β -1 fue la más prevalente en todas ellas (Tabla 1). El tipo HPV5 fue el más frecuente en primavera e invierno, y el HPV19 lo fue en primavera y verano. Una mayor frecuencia de infección con tipos agrupados en la especie β -1 ha sido reportada por otros estudios tanto en piel sana como en lesiones.^{20,30,31} Por otro lado, se ha demostrado mediante experimentos realizados en queratinocitos primarios que el promotor del HPV5 es activado por la radiación UV.³² Sin embargo, la alta prevalencia de tipos de β -PV en piel de individuos sanos sugiere que sólo ciertos tipos estarían implicados en el desarrollo de patologías cutáneas.³³

Trabajos previos han demostrado que los HPV pueden establecer una infección en la piel sin inducir daño en el tejido, y que ciertos factores como la edad de las personas y el tiempo de exposición a luz solar podrían estar asociados a una mayor susceptibilidad a dicha infección.^{19,34,35} Con base en esta consideración, nos pareció interesante conocer si alguno de estos factores (horas de exposición al sol/semana y uso de protector solar) podría influenciar el estado de la infección de los voluntarios incluidos en esta población.

Determinamos que el tiempo medio de exposición al sol/semana en los individuos infectados (~6 horas/semana) era mayor que el de los individuos que fueron negativos para HPV en las tres estaciones (~4 horas/semana). Si bien estas diferencias no resultaron ser estadísticamente

significativas, determinamos que existe una tendencia y que la radiación solar podría ser un factor que influya en favorecer la infección por HPV en piel de individuos inmunocompetentes, tal como ha sido observado por otros autores.^{18,19,24}

Una posible explicación a la mayor frecuencia de infección por HPV en relación con mayor exposición a la radiación solar podría ser la inmunosupresión local que facilitaría la infección por HPV.³⁶ El estado inmune de un individuo también se ha relacionado con la edad, indicando que la respuesta inmune decaería a edades mayores.³⁷ Cuando comparamos la edad de los individuos que fueron HPV-negativos en cada estación respecto a los que fueron positivos, observamos que los individuos infectados eran mayores en edad, diferencia estadísticamente significativa en verano ($p = 0.044$) y no significativa en primavera e invierno, pero con la misma tendencia. Este resultado está en línea con otros autores e indica que la prevalencia de la infección por HPV es más frecuente en edades mayores.^{35,38}

En este sentido, tanto un mayor tiempo de exposición al sol como un incremento de la edad podrían ser factores que influyan en favorecer la presencia de HPV en individuos inmunocompetentes.

CONCLUSIONES

Nuestros resultados aportan información relevante acerca de los tipos de HPV que circulan y persisten en una población de individuos inmunocompetentes; este estudio es el primero realizado en nuestro país. Haber determinado, por un lado, que en primavera la prevalencia de infección fue mayor que en verano e invierno, y por el otro, que los individuos infectados pasaron más horas/semana al sol que los no infectados es de suma importancia en Argentina, teniendo en cuenta que se encuentra en una zona de alto riesgo de exposición a UV por el paso del agujero de ozono durante esa estación climática.³⁰ Un trabajo más profundo, incluyendo un mayor número de participantes, podría reforzar más aún estos hallazgos. Debido que los tipos más prevalentes identificados en este trabajo se agrupan en el género β -PV y son considerados un factor de riesgo para el desarrollo de CPNM en individuos sanos, estos resultados indican la necesidad de implementar campañas de educación para minimizar los daños acumulativos por exposición UV en una región de alto riesgo como Argentina.

Correspondencia:

R Fernández Bussy

E-mail: ramonfbussy@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004; 324 (1): 17-27.
- De Villiers EM. Cross-roads in the classification of papillomaviruses. *Virology*. 2013; 445 (1-2): 2-10.
- Van Doorslaer K. Evolution of the papillomaviridae. *Virology*. 2013; 445 (1-2): 11-20.
- Chouhy D, Bolatti EM, Pérez GR, Giri AA. Analysis of the genetic diversity and phylogenetic relationships of putative human papillomavirus types. *J Gen Virol*. 2013; 94 (11): 2480-8.
- Society of Gynecologic Oncologists Education Resource Panel Writing group; Collins Y, Einstein MH, Gostout BS, Herzog TJ, Massad LS et al. Cervical cancer prevention in the era of prophylactic vaccines: a preview for gynecologic oncologists. *Gynecol Oncol*. 2006; 102 (3): 552-562.
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomaviruses. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2007; 90: 1-636.
- Pfister H. Chapter 8: Human papillomavirus and skin cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003; (31): 52-56.
- Staples MP, Elwood M, Burton RC, Williams JL, Marks R, Giles GG. Non-melanoma skin cancer in Australia: the 2002 national survey and trends since 1985. *Med J Aust*. 2006; 184 (1): 6-10.
- Akgül B, Cooke JC, Storey A. HPV-associated skin disease. *J Pathol*. 2006; 208 (2): 165-175.
- Purdie KJ, Pennington J, Proby CM, Khalaf S, de Villiers EM, Leigh IM et al. The promoter of a novel human papillomavirus (HPV77) associated with skin cancer displays UV responsiveness, which is mediated through a consensus p53 binding sequence. *EMBO J*. 1999; 18 (19): 5359-5369.
- Ruhland A, de Villiers EM. Opposite regulation of the HPV 20-URR and HPV 27-URR promoters by ultraviolet irradiation and cytokines. *Int J Cancer*. 2001; 91 (6): 828-834.
- Pfister H, Fuchs PG, Majewski S, Jablonska S, Pniewska I, Malejczyk M. High prevalence of epidermodysplasia verruciformis-associated human papillomavirus DNA in actinic keratoses of the immunocompetent population. *Arch Dermatol Res*. 2003; 295 (7): 273-279.
- Chouhy D, D'Andrea RM, Iglesias M, Messina A, Ivancovich JJ, Cerda B et al. Prevalence of human papillomavirus infection in Argentinean women attending two different hospitals prior to the implementation of the National Vaccination Program. *J Med Virol*. 2013; 85 (4): 655-666.
- Forslund O, Ly H, Higgins G. Improved detection of cutaneous human papillomavirus DNA by single tube nested 'hanging droplet' PCR. *J Virol Methods*. 2003; 110 (2): 129-136.
- Abarca JF, Casiccia CC. Skin cancer and ultraviolet-B radiation under the Antarctic ozone hole: southern Chile, 1987-2000. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2002; 18 (6): 294-302.
- Dubina M, Goldenberg G. Viral-associated nonmelanoma skin cancers: a review. *Am J Dermatopathol*. 2009; 31 (6): 561-573.
- Köhler A, Gottschling M, Manning K, Lehmann MD, Schulz E, Krüger-Corcoran D et al. Genomic characterization of ten novel cutaneous human papillomaviruses from keratotic lesions of immunosuppressed patients. *J Gen Virol*. 2011; 92 (Pt 7): 1585-1594.
- Chouhy D, Gorosito M, Sánchez A, Serra EC, Bergero A, Fernández-Bussy R et al. New generic primer system targeting mucosal/genital and cutaneous human papillomaviruses leads to the characterization of HPV 115, a novel Beta-papillomavirus species 3. *Virology*. 2010; 397 (1): 205-216.
- Antonsson A, Forslund O, Ekberg H, Sterner G, Hansson BG. The ubiquity and impressive genomic diversity of human skin papillomaviruses suggest a commensalic nature of these viruses. *J Virol*. 2000; 74 (24): 11636-11641.
- Antonsson A, Hansson BG. Healthy skin of many animal species harbors papillomaviruses which are closely related to their human counterparts. *J Virol*. 2002; 76 (24): 12537-12542.
- Forslund O, Lindelöf B, Hradil E, Nordin P, Stenquist B, Kimbauer R et al. High prevalence of cutaneous human papillomavirus DNA on the top of skin tumors but not in "Stripped" biopsies from the same tumors. *J Invest Dermatol*. 2004; 123 (2): 388-394.
- Doorbar J, Egawa N, Griffin H, Kranjec C, Murakami I. Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev Med Virol*. 2015; 25 Suppl 1: 2-23.
- Hošnjak L, Kocjan BJ, Pirš B, Seme K, Poljak M. Characterization of two novel gammapapillomaviruses, HPV179 and HPV184, isolated from common warts of a renal-transplant recipient. *PLoS One*. 2015; 10 (3): e0119154.
- Chen AC, McMillan NA, Antonsson A. Human papillomavirus type spectrum in normal skin of individuals with or without a history of frequent sun exposure. *J Gen Virol*. 2008; 89 (Pt 11): 2891-2897.
- Antonsson A, Karanfilovska S, Lindqvist PG, Hansson BG. General acquisition of human papillomavirus infections of skin occurs in early infancy. *J Clin Microbiol*. 2003; 41 (6): 2509-2514.
- Bzhalava D, Mühr LS, Lagheden C, Ekström J, Forslund O, Dillner J et al. Deep sequencing extends the diversity of human papillomaviruses in human skin. *Sci Rep*. 2014; 4: 5807.
- Dijkeng A, Halpin R, Kuzmickas R, Depasse J, Feldblyum J, Sengamalay N et al. Viral genome sequencing by random priming methods. *BMC Genomics*. 2008; 9: 5.
- Luccini E, Cede A, Piacentini R, Villanueva C, Canziani P. Ultraviolet climatology over Argentina. *J Geophys Res*. 2006; 111: D17312.
- Forslund O, Iftner T, Andersson K, Lindelöf B, Hradil E, Nordin P et al. Cutaneous human papillomaviruses found in sun-exposed skin: Beta-papillomavirus species 2 predominates in squamous cell carcinoma. *J Infect Dis*. 2007; 196 (6): 876-883.
- Hazard K, Karlsson A, Andersson K, Ekberg H, Dillner J, Forslund O. Cutaneous human papillomaviruses persist on healthy skin. *J Invest Dermatol*. 2007; 127 (1): 116-119.
- Zakrzewska K, Regalbuto E, Pierucci F, Arvia R, Mazzoli S, Gori A et al. Pattern of HPV infection in basal cell carcinoma and in perilesional skin biopsies from immunocompetent patients. *Virology*. 2012; 9: 309.
- Akgül B, Lemme W, García-Escudero R, Storey A, Pfister HJ. UV-B irradiation stimulates the promoter activity of the high-risk, cutaneous human papillomavirus 5 and 8 in primary keratinocytes. *Arch Virol*. 2005; 150 (1): 145-151.
- Asgari MM, Kiviat NB, Critchlow CW, Stern JE, Argenyi ZB, Raugi GJ et al. Detection of human papillomavirus DNA in cutaneous squamous cell carcinoma among immunocompetent individuals. *J Invest Dermatol*. 2008; 128 (6): 1409-1417.
- Antonsson A, Erfurt C, Hazard K, Holmgren V, Simon M, Kataoka A et al. Prevalence and type spectrum of human papillomaviruses in healthy skin samples collected in three continents. *J Gen Virol*. 2003; 84 (Pt 7): 1881-1886.

35. Gottschling M, Göker M, Köhler A, Lehmann MD, Stockfleth E, Nindl I. Cutaneotropic human beta-/gamma-papillomaviruses are rarely shared between family members. *J Invest Dermatol*. 2009; 129 (10): 2427-2434.
36. Pamphilon DH, Alnaqdy AA, Wallington TB. Immunomodulation by ultraviolet light: clinical studies and biological effects. *Immunol Today*. 1991; 12 (4): 119-123. Review. Erratum in: *Immunol Today* 1991; 12 (7): 227.
37. Dorshkind K, Montecino-Rodriguez E, Signer RA. The ageing immune system: is it ever too old to become young again? *Nat Rev Immunol*. 2009; 9 (1): 57-62.
38. Plasmeijer EI, Neale RE, de Koning MN, Quint WG, McBride P, Feltkamp MC et al. Persistence of betapapillomavirus infections as a risk factor for actinic keratoses, precursor to cutaneous squamous cell carcinoma. *Cancer Res*. 2009; 69 (23): 8926-8931.

www.medigraphic.org.mx