



Vacunas terapéuticas del virus del papiloma humano: revisión de la evidencia actual

Therapeutic vaccines of the human papilloma virus: current evidence review.

Isabel Fernández Gracia,¹ Ignacio Cristóbal,^{1,2} José Luis Neyro^{3,4}

Resumen

OBJETIVO: Evaluar la inmunogenicidad de los distintos tipos de vacunas terapéuticas y de su efecto en las lesiones causadas por el virus del papiloma humano (VPH) después de su aplicación. Además, analizar los estudios de seguridad y las perspectivas de las vacunas terapéuticas contra el VPH.

METODOLOGÍA: Estudio retrospectivo efectuado mediante la búsqueda bibliográfica sistemática en la base de datos PubMed, sin restricción de fecha de publicación. Criterio de inclusión: ensayos clínicos aleatorizados (metanálisis y revisiones sistemáticas). Criterios de exclusión: ensayos clínicos en fase preclínica del desarrollo y publicaciones en idiomas distintos al inglés o español.

RESULTADOS: Se seleccionaron 30 artículos publicados entre 2000 y 2020. Entre ellos, 5 ensayos clínicos aleatorizados con vacunas terapéuticas que ya han finalizado o aún están en estudio. Las 25 publicaciones restantes incluyen: metanálisis y revisiones sistemáticas de aspectos seleccionados con objetivos primarios y secundarios.

CONCLUSIONES: Las vacunas terapéuticas contra VPH se encuentran en fase experimental; hasta ahora se han conseguido resultados prometedores con algunas de ellas. Si bien existen distintos tipos de vacunas terapéuticas, los mejores resultados se han conseguido con las basadas en ADN. Las vacunas VGX-3100 y TS, en fase III, han demostrado diferencias significativas en el aclaramiento viral y la regresión de las lesiones de alto grado en pacientes vacunadas. Una vacuna terapéutica efectiva tendría una repercusión inmediata en la morbilidad y mortalidad por lesiones asociadas al virus.

PALABRAS CLAVE: Virus del papiloma humano (VPH); vacunas VPH; vacunas ADN; vacunas terapéuticas contra VPH; infección por virus del papiloma.

Abstract

OBJECTIVE: To assess the immunogenicity of different types of therapeutic vaccines and their effect on human papillomavirus (HPV) lesions after application. In addition, to analyze the safety studies and prospects of therapeutic HPV vaccines.

METHODOLOGY: Retrospective study based on a systematic literature search of the PubMed database, with no publication date restrictions. Inclusion criteria: randomized clinical trials (meta-analyses and systematic reviews). Exclusion criteria: clinical trials in the pre-clinical phase of development and publications in languages other than English or Spanish.

RESULTS: 30 articles published between 2000 and 2020 were selected. Among them, 5 randomized clinical trials with therapeutic vaccines that have already been completed or are still under study. The remaining 25 publications include: meta-analyses and systematic reviews of selected aspects with primary and secondary objectives.

CONCLUSIONS: Therapeutic HPV vaccines are in the experimental phase; so far promising results have been achieved with some of them. Although different types of therapeutic vaccines exist, the best results have been achieved with DNA-based vaccines. The VGX-3100 and TS vaccines, in phase III, have demonstrated significant differences in viral clearance and regression of high-grade lesions in vaccinated patients. An effective therapeutic vaccine would have an immediate impact on morbidity and mortality from virus-associated lesions.

KEYWORDS: Human Papillomavirus (HPV); HPV vaccines; Vaccines, DNA; Papillomavirus infection; Therapeutic HPV vaccines.

¹ Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.

² Universidad Francisco de Vitoria, Madrid, España.

³ Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Cruces, Universidad del País Vasco, Baracaldo; España.

Recibido: junio 2020

Aceptado: julio 2020

Correspondencia

José Luis Neyro
doctor@neyro.com

Este artículo debe citarse como

Fernández-Gracia I, Cristóbal I, Neyro JL. Vacunas terapéuticas del virus del papiloma humano: revisión de la evidencia actual. Ginecol Obstet Mex. 2020; 88 (9): 615-624.
<https://doi.org/10.24245/gom.v88i9.4168>

ANTECEDENTES

La infección por virus del papiloma humano (VPH) es la enfermedad de transmisión sexual más frecuente en mujeres y hombres. La relación existente entre el virus y el cáncer de cuello uterino ha quedado ampliamente demostrada a través de numerosas publicaciones científicas durante los últimos 30 años. Respecto del tipo de vacunas existentes contra el VPH están las profilácticas, en el mercado desde hace más de 10 años, y las terapéuticas, aún en fase experimental.

Una vacuna terapéutica eficaz tendría un efecto directo en la morbilidad y mortalidad por lesiones debidas al VPH en virtud de que se necesitan muchos años de aplicación global de las vacunas profilácticas para reducir la cantidad de casos de cáncer debidos al virus. Aunque existen distintos tipos de vacunas terapéuticas, todas ellas tienen una baja potencia inmunológica, de ahí que sea necesario profundizar en diversas estrategias a fin de incrementar su inmunogenicidad.

El objetivo de esta revisión fue: evaluar la inmunogenicidad de los distintos tipos de vacunas terapéuticas y de su efecto en las lesiones causadas por el virus del papiloma humano (VPH) después de su aplicación. Además, analizar los estudios de seguridad y las perspectivas de las vacunas terapéuticas contra el VPH.

METODOLOGÍA

Estudio retrospectivo efectuado mediante la búsqueda bibliográfica sistemática en la base de datos PubMed, sin restricción de fecha de publicación empleando los términos: vacunas terapéuticas contra VPH y vacunas ADN, tanto en español como en inglés. Criterio de inclusión: ensayos clínicos aleatorizados (metanálisis y revisiones sistemáticas). Criterios de exclusión: ensayos clínicos en fase preclínica del desarrollo

y publicaciones en idiomas distintos al inglés o español.

RESULTADOS

Al principio se encontraron 63 publicaciones, pero solo se incluyeron ensayos clínicos con asignación al azar, metanálisis y revisiones sistemáticas. Al final se seleccionaron 30 publicaciones aparecidas entre el 2000 y 2020; entre ellas se incluyen 5 ensayos clínicos aleatorizados con vacunas terapéuticas que ya han finalizado o se encuentran en marcha actualmente. Las 25 publicaciones restantes incluyen metanálisis y revisiones sistemáticas de aspectos seleccionados como objetivos primarios y secundarios.

Bases biológicas e inmunológicas de las vacunas terapéuticas

El genoma del VPH se organiza en genes tardíos, que codifican proteínas de la cápside viral y genes tempranos, que regulan el ciclo de replicación del virus. Entre estos últimos destacan E1 y E2, que modulan la replicación del ADN. El gen E2 regula, a su vez, la transcripción del ARN en proteínas, de ahí que se le considere el regulador maestro del proceso de integración viral en el epitelio del cuello del útero, lo que condiciona la expresión de los genes E6 y E7, que se comportan como oncogenes al inhibir a los genes supresores de tumores P53 y Rb.¹ **Figura 1**

El ciclo de vida del virus del papiloma humano se acopla al programa de diferenciación de los queratinocitos en el epitelio cervical; comienza con la infección de las células basales, que continuamente se dividen, y se van expresando los genes tempranos e incrementándose la cantidad de copias de VPH en las capas superiores del epitelio. El ciclo de vida del virus es "cauteloso" porque ocurre en el epitelio cervical, sin condicionar viremia, muerte celular, ni inflamación; con esto se logra la evasión del sistema inmune y

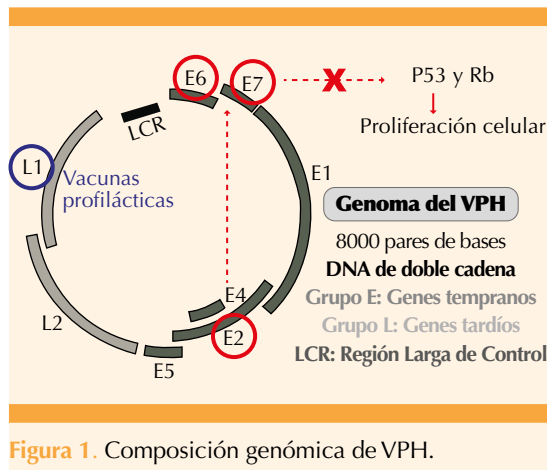


Figura 1. Composición genómica de VPH.

la persistencia de la infección hasta la aparición de lesiones.²

Las vacunas profilácticas se basan en la inmunidad humoral que se genera luego de la administración de proteínas de la cápside viral.^{3,4} Las vacunas terapéuticas, en cambio, se basan, sobre todo, en inmunidad celular, puesto que es necesaria la participación de células presentadoras de antígeno o células dendríticas, que reconocen al antígeno unido al complejo mayor de histocompatibilidad tipo I y II; es así como se activan los linfocitos T para su diferenciación en CD4+ y CD8+.⁵ También interviene, aunque en menor medida, la inmunidad humoral.

Los antígenos diana para las vacunas terapéuticas deben ser los expresados, exclusivamente, en el carcinoma de cuello uterino y sus lesiones precursoras. L1 y L2 se hacen indetectables en la basal del epitelio cervical luego de la primoinfección.⁶ E6 y E7, en cambio, son antígenos tumor-específicos que nunca se encuentran en células sanas, por lo que no generan fenómenos de inmunotolerancia ni autoinmunidad; además, juegan un papel decisivo en la expansión viral. Siempre se encuentran en la capa basal del epitelio cervical, donde comienza la integración viral del VPH. Por todo ello, E6 y E7 son los antígenos diana de las vacunas terapéuticas.^{7,8}

Tipos de vacunas terapéuticas

Vacunas basadas en péptidos o proteínas

Son bien toleradas, estables y fáciles de producir. Las peptídicas tienen el inconveniente de que son poco inmunogénicas porque tienen un CMH-I de reconocimiento limitado. Por ello, deben administrarse con otros agentes inmunomoduladores y pueden perder eficacia en dosis repetidas. Las vacunas proteicas, aun sin tener un CMH-I limitado, también generan una inmunidad humoral insuficiente.^{9, 10}

Vacunas basadas en vectores vivos

Se basan en la administración de microorganismos modificados que portan genes de VPH. Generan fuertes respuestas inmunitarias humorales o celulares.¹¹ La inmunidad previa del huésped puede reducir la efectividad de la vacuna en sujetos ya inmunizados, mientras que la patogenicidad intrínseca del vector puede suponer un riesgo para pacientes inmunocomprometidos.

Vacunas celulares

Consisten en la administración de células dendríticas o tumorales estimuladas con antígenos de VPH. Requieren la preparación de células dendríticas del propio sujeto estimuladas con péptidos derivados de E6-E7 o ADN-ARN que codifique para esas proteínas, con elevados costos de producción. Además, la administración de células tumorales en pacientes sanos puede implicar problemas de seguridad y conflictos éticos.¹²

Vacunas basadas en ADN

Son seguras, no pierden eficacia en administraciones repetidas, estables, fáciles de producir, baratas de transportar y conservar, sin restricción

en cuanto al CMH-I, por lo que son capaces de generar una memoria inmunitaria más potente que los otros tipos de vacunas. Aun así, tienen insuficiente especificidad intrínseca para las células presentadoras de antígeno, lo que limita su capacidad para extenderse por el organismo.¹³

Estrategias para aumentar la potencia inmunitaria y especificidad hacia E6-E7 de las vacunas terapéuticas basadas en ADN⁵ Figura 2

- Incrementar la cantidad de células dendríticas infectadas con plásmidos de VPH (Figura 2): variar la vía de administración de la vacuna.
- *Intradérmica mediante la pistola génica*: una columna de helio que ejerce presión contra un disco que contiene las partículas de oro recubiertas de ADN del VPH. La presión aumenta hasta que llega un momento en que las partículas se introducen en las células diana, que son las células presentadoras de antígeno. Se consigue mayor eficiencia de las dosis administradas de la vacuna.¹⁴
- *Electroporación*: aumento en la permeabilidad de la membrana celular mediante pulsos de corriente eléctrica que producen una reacción

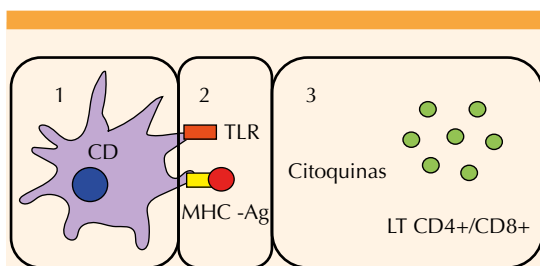


Figura 2. Niveles de actuación para aumentar la potencia inmunitaria de las vacunas.

inflamatoria local que favorece el mantenimiento de la respuesta inmunitaria. Ha demostrado producir mayor cantidad de linfocitos T CD8+ específicos para E7 que la inyección intramuscular o la pistola génica.¹⁵

- *Intradérmica con láser zafiro*: aumento de la permeabilidad de la membrana celular mediante estímulo térmico, que incrementa la cantidad de plásmidos para las células presentadoras de antígeno sin producir daño tisular.¹⁶
- *Intramuscular con ADN encapsulado*: administración vía intramuscular de microcápsulas de poliglicólico (PGLA) con plásmidos de ADN que codifican para E6/E7. PGLA atrae a las células presentadoras de antígeno y evita la degradación del DNA viral por nucleasas.¹⁷

Mejorar la presentación de los antígenos E6-E7 por las células dendríticas a través del CMH (Figura 2)

- Aumentar la cantidad de antígenos presentados por las células dendríticas mediante la optimización de codones: las células infectadas por los serotipos 16 y 18 de VPH tienen una reducida expresión de proteínas E6-E7 a fin de evadir al sistema inmunitario. De ahí el interés en obtener versiones optimizadas de E6-E7 para aumentar la expresión de los linfocitos T CD8+.¹⁸
- Aumentar la cantidad de moléculas de CMH y el procesamiento de los antígenos por estas vías: utilizar moléculas unidas al ADN del VPH para incrementar la degradación de antígenos y lograr con ello mayor expresión de linfocitos específicos.



Aumentar la expansión de los linfocitos T CD4+ y CD8+ luego de la administración de la vacuna (Figura 2)

- Administración de la vacuna junto con citocinas estimulantes de la respuesta inmunitaria: IL-2 o IL-12.^{19, 20}
- El estímulo del receptor TLR (receptores tipo Toll) en la célula presentadora de antígeno para aumentar la activación de estas células dendríticas productoras de citocinas estimulantes.^{20, 21}
- La inhibición de los linfocitos T reguladores para lograr la expansión de los linfocitos T CD8+.²²

Vacunas frente a lesiones de bajo grado (LG-SIL)

En la actualidad se conocen cerca de 200 genotipos distintos de VPH (**Cuadro 1**).²³ Existen cepas de alto riesgo, con mayor capacidad de transformación oncogénica, responsables de displasias de alto grado (HG-SIL/ CIN 2-3) y carcinomas invasores; y cepas de bajo riesgo, con menor potencial oncogénico que dan lugar a displasias de bajo grado (LG-SIL/CIN 1) y patología benigna.

En 2013 se puso en marcha un ensayo clínico fase II con la vacuna terapéutica ProCervix,

compuesta por proteínas E7 de VPH 16 y 18, transportadas en el vector adenilato ciclasa recombinante de *Bordetella pertusis* y potenciada con imiquimod al 5%. Las bases biológicas del estudio se fundamentan en que la adenilato ciclasa, al unirse a la célula presentadora de antígeno, libera la proteína E7 (**Figura 1**) y ocasiona su procesamiento por el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), con lo que se desencadena la respuesta inmunitaria celular.

Un estudio fase I, unicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo, consistente en la administración de ProCervix solo o junto con imiquimod a mujeres adultas sanas, infectadas por VPH 16 o 18, con citología normal, puso de manifiesto que el porcentaje de respuesta inmunitaria basada en linfocitos T fue mayor en quienes recibieron ProCervix e imiquimod, con respecto a quienes recibieron placebo e imiquimod. No obstante, las tasas de aclaramiento viral entre las mujeres que recibieron la vacuna sola y las que recibieron placebo e imiquimod fueron semejantes. Luego de los 6 primeros meses, en cambio, se objetivó mayor eliminación del virus en los grupos vacunados con ProCervix e imiquimod; el efecto fue duradero en el tiempo. Estos datos nunca se publicaron porque se cedieron a la empresa promotora del ensayo con ProCervix.

El ensayo fase II con ProCervix, que inició en 2013 y finalizó en 2016, se diseñó en forma

Cuadro 1. Genotipos de VPH descritos por la Agencia Internacional de Investigación contra el Cáncer (IARC) distribuidos según su potencial oncogénico [modif. de cita 23]

Grupo VPH	Genotipos VPH	Potencial oncogénico
1	16	El de mayor potencial oncogénico
1	18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	Evidencia suficiente para cáncer cervical
2A	68	Probable carcinógeno con limitada evidencia en humanos
2B	26, 53, 66, 67, 70, 73, 82	Limitada evidencia en humanos
2B	30, 34, 69, 85, 97	Clasificados por analogías filogenéticas con genotipos de VPH con suficiente o limitada evidencia oncogénica en humanos
3	6, 11	Genotipos no oncogénicos

de ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo, con los mismos dos brazos de tratamiento, en mujeres infectadas por VPH 16-18 con reporte citológico normal o ASCUS-LG-SIL. El objetivo final fue el desarrollo de una vacuna terapéutica capaz de anticiparse a la aparición de una lesión cervical de alto grado. No obstante, los resultados nunca se publicaron.

Vacunas frente a lesiones de alto grado (HG-SIL)

Gran parte de los ensayos clínicos en marcha, basados en vacunas terapéuticas, están dirigidos a pacientes con lesiones de alto grado (HG-SIL/CIN 2-3), carcinomas invasores de cuello uterino o, bien, se indican para tratamiento coadyuvante en recidivas o metástasis. **Cuadro 2**

VGX 3100

Es una vacuna ADN con antígenos E6 y E7 de VPH 16 y 18 que se administra por vía intramuscular seguida de electroporación. Los ensayos se encuentran en fase III desde abril de 2019 diseñados en forma de estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con 198 pacientes con lesiones de alto grado (HG-SIL/CIN 2-3) causadas por VPH. El objetivo principal es demostrar la regresión de estas lesiones y la ausencia del virus en colposcopia

y muestra citológica, luego de 36 semanas de la vacuna.

Los resultados obtenidos en fase II, publicados en *Lancet* en 2015, fueron muy prometedores, con significación en el aclaramiento de VPH y en la regresión de las lesiones de alto grado en pacientes vacunadas *versus* las que recibieron placebo: regresión del HG-SIL en 49.5% de las vacunadas *versus* 30% en el grupo placebo.²⁴

TS (Tipapkinogen Sovacivec)

Emplea los antígenos E6 y E7 de VPH 16 con IL-2 como potenciador de la inmunidad. La fase II del estudio fue de tipo prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo: 129 pacientes tratadas y 63 en el grupo placebo, todas con diagnóstico confirmado de CIN 2-3. Se administraron 3 dosis de la vacuna TS por vía subcutánea en días 1, 8 y 15. A los 6 meses de la última dosis se llevó a cabo el tratamiento excisional convencional de la lesión en todas las pacientes y se siguieron controles citológicos junto con determinaciones de VPH cada 6 meses hasta completar los 30 meses de seguimiento.

Los resultados de esta fase se publicaron en junio de 2019: la resolución de CIN 2-3 fue mayor en el grupo vacunado respecto al placebo (24 vs 10%, $p < 0.05$). El aclaramiento de VPH también fue

Cuadro 2. Principales ensayos clínicos en marcha con vacunas terapéuticas

Vacuna terapéutica y tipo	Antígeno	Adyuvante	Vph	Vía de administración	Fase estudio (Fechas)
VGX 3100 DNA	E6/E7	Ninguno	16,18	IM + EP (CELLECTRA™-5PSP)	III (abril 2019)
TS DNA	E6/E7	IL-2	16	SC	III (2019)
GX 188E DNA	E6/E7	Flt3L	16,18	IM	Ib/II (2018)
TG 4001 Vectores vivos	E6/E7	L2	16	SC	Ib/II (2017)



mayor en el grupo vacunado respecto del grupo placebo ($p < 0.01$). Además, la vacuna fue bien tolerada y la reacción local en el lugar de la inyección fue la reacción adversa más frecuente.²⁵ Desde octubre de 2019 se encuentra en fase III.

Vacunas contra el cáncer

Los ensayos actuales con vacunas terapéuticas aplicadas a carcinomas invasores de cuello uterino se están llevando a cabo en pacientes con tumores irresecables o enfermedad metastásica.

Cuadro 2

GX 188E

Es una vacuna basada en ADN que emplea los antígenos E6-E7 de VPH 16 y 18. El ensayo en fase Ib-II con esta vacuna comenzó en mayo 2018. Se diseñó como ensayo abierto, multicéntrico, con un solo grupo de tratamiento constituido por 46 participantes con carcinoma de cuello uterino irresecable causado por VPH 16-18. La intervención consiste en administrar, por vía intramuscular, 7 dosis de GX-188E (en semanas 1, 2, 4, 7, 13, 19 y 46) junto con pembrolizumab para evaluar la seguridad y eficacia de la vacuna.

Los reportes de la fase I se publicaron en 2014: GX-188E indujo una respuesta inmunitaria específica para E6-E7 en las 9 pacientes con CIN 3 vacunadas. Además, en 8 de esas 9 pacientes se evidenció un importante incremento de la actividad citotóxica de linfocitos T CD8+ y un aumento de los mediadores inflamatorios. Como desenlace, 7 de las 9 pacientes experimentaron una regresión completa del CIN 3 y aclaramiento viral a las 36 semanas de seguimiento.²⁶

TG 4001

Se basa en los antígenos E6-E7 de VPH 16, junto con la proteína de la cápside viral L2. Desde

2017 se encuentra en fase Ib-II. El ensayo está diseñado para 52 participantes distribuidas en 1 grupo de asignación, con 2 objetivos en cada fase: en la fase Ib se evalúa la seguridad de la vacuna administrando dosis crecientes de TG4001 en combinación con avelumab. En la fase II se evalúa la tasa de respuesta global en pacientes con enfermedad recurrente o metastásica por VPH 16, incluyendo tumores otorrinolaringológicos cada 6 semanas durante los primeros 9 meses y después cada 12 semanas, hasta los 3 años de seguimiento.

Seguridad de las vacunas terapéuticas

Los resultados de la fase II de la vacuna VGX-3100 aportaron información de su seguridad. El análisis de las reacciones adversas a la vacuna se basó en las diferencias observadas entre los dos grupos de pacientes (VGX-3100 vs placebo) durante los días 7 a 28 después de la administración de cada dosis, teniendo en cuenta a todas las pacientes que recibieron, al menos, 1 dosis de la vacuna o del placebo. Los investigadores concluyeron que la vacuna fue bien tolerada; la reacción local en el sitio de inyección fue el efecto secundario más común, significativamente más frecuente en el grupo vacunado con VGX-3100 que en el grupo placebo (78.4 vs 57.1%, $p = 0.007$). Otros efectos secundarios comunes fueron: fatiga, cefalea, mialgias leves, malestar general, náuseas o artralgias. Cuatro pacientes abandonaron el ensayo clínico debido a efectos secundarios del tratamiento: 3 en el grupo tratado con VGX-3100, 2 de ellas por dolor en el sitio de la punción de la vacuna y 1 por erupción cutánea maculopapular; y 1 en el grupo placebo por reacción alérgica. No se registraron efectos adversos graves. En el grupo de piezas de conización, del grupo vacunado con VGX-3100, se encontraron dos cánceres microinvasores.²⁴

Los desenlaces provisionales de la fase II de la vacuna TS concluyeron que fue bien tolerada en la mayoría de las pacientes, sin registro de

algún efecto adverso de carácter grave; el más frecuente fue la reacción local en el lugar de la inyección. El 29% de las pacientes lo consideró severo. De las pacientes que recibieron placebo, 37% también experimentaron reacciones locales en el lugar de la inyección. En el grupo placebo se diagnosticaron 3 casos de adenocarcinoma in situ. En el grupo vacunado, entre las dosis sucesivas de la vacuna y los 6 meses de seguimiento hasta la conización, se diagnosticaron 3 carcinomas escamosos invasores de cuello uterino. Para explicar los 6 casos de carcinomas invasores detectados se estratificaron los 2 grupos de tratamiento según los factores de riesgo de carcinoma: persistencia de infección por VPH de alto riesgo, hallazgos citológicos o colposcópicos estables o con empeoramiento, o lesión en dos o más cuadrantes del cuello uterino. Al analizar estos factores de riesgo advirtieron que fueron más frecuentes en las pacientes que tuvieron el cáncer durante el estudio, con independencia del tratamiento aplicado (83 [5/6] vs 41% [81/200], $p < 0.05$).²⁵

Futuro de las vacunas terapéuticas

Aunque las vacunas profilácticas han supuesto un avance importante en el control del cáncer de cuello uterino, la prevalencia de infección por VPH en el mundo es elevada. Si se toman en cuenta los años necesarios para que aparezca una lesión invasora en una paciente infectada, las vacunas profilácticas necesitan muchos años de aplicación global para reducir la cantidad de neoplasias debidas al VPH. El elevado costo de las vacunas profilácticas representa un problema para su aplicación de manera global, sobre todo en los países en vías de desarrollo, donde además no existen programas de cribado (ni poblacional ni oportunista). Por todo ello, una vacuna terapéutica efectiva tendría una repercusión inmediata en la mortalidad y morbilidad de las neoplasias asociadas con el VPH, y de sus lesiones precursoras.^{27, 28, 29}

Las vacunas terapéuticas para virus del papiloma humano ofrecen una opción potencial no quirúrgica a las pacientes con lesiones preneoplásicas y neoplásicas que podría extenderse, en un futuro, a todo el espectro de lesiones malignas causadas por el VPH, no solo en el cuello uterino sino también en otras localizaciones. La perspectiva de las vacunas terapéuticas las convertirá, con alta probabilidad, en la primera línea de tratamiento de las lesiones causadas por VPH, relegando con ello la terapia excisional a una segunda línea solo en casos necesarios.^{25,30} Este hecho resulta especialmente interesante en determinados perfiles de pacientes, como las nulíparas, en quienes la conización cervical puede implicar morbilidad obstétrica futura; o, bien, en pacientes con alto riesgo quirúrgico o cánceres de cuello uterino irresecables.

Si bien el principal inconveniente de las vacunas terapéuticas es su baja potencia antigénica se está consiguiendo salvar este obstáculo. Tan es así que la vacuna VGX-3100 ya ha conseguido generar una respuesta inmune de células T capaz de atacar a las células infectadas por VPH. Así lo demuestran las tasas de regresión de displasias de alto grado que se obtuvieron en la fase II del ensayo clínico.²⁴ Esta vacuna se encuentra actualmente en la última fase previa a su aprobación y comercialización y se espera que concluya en mayo 2021. Por tanto, hablar de vacunas terapéuticas frente a VPH supone hablar de un futuro que se avecina cada vez más cercano.

DISCUSIÓN

La alta prevalencia en el mundo de la infección por virus del papiloma humano, unida a la falta de aplicación global de las vacunas profilácticas, han motivado el desarrollo de nuevos tratamientos basados en inmunoterapia, lo que de forma parcialmente incorrecta se denominan vacunas terapéuticas contra el VPH. El término vacuna resulta discutible en este caso porque,



en realidad, se trataría de prevención secundaria encaminada a establecer medidas adecuadas que puedan impedir la evolución de lesiones preneoplásicas debidas a VPH.

Gran parte de los ensayos clínicos en marcha, basados en vacunas terapéuticas de VPH, están dirigidos a pacientes con lesiones de alto grado (HG-SIL/CIN 2-3). Si bien existen diferentes vacunas terapéuticas en desarrollo, casi todas basadas en ADN viral, merece especial atención VGX-3100. Los ensayos de esta vacuna se encuentran actualmente en fase III y tienen como objetivo principal demostrar la regresión de lesiones de alto grado debidas al VPH, y la ausencia del virus en la colposcopia y muestra citológica. Lo que hasta ahora se ha conseguido en los ensayos fase II es sin duda prometedor, con diferencias significativas en el aclaramiento del VPH y en la regresión de las lesiones de alto grado en pacientes vacunadas *versus* placebo.

Después de la VGX-3100 está la vacuna TS, también en fase III actualmente. Lo que se obtuvo en los estudios fase II de TS fueron igualmente prometedores, con mayores tasas de resolución de CIN 2-3 y aclaramiento viral en el grupo vacunado. La combinación de desaparición completa y respuesta parcial luego de la fase II de la vacuna TS (36%) fue similar a la obtenida con VGX-3100 (40%), con buena tolerancia para ambas vacunas.^{24, 25} Por lo que se refiere a las tasas de aclaramiento viral, fueron mayores en el grupo vacunado *versus* placebo en ambos casos, sin poderse establecer comparaciones entre las dos vacunas puesto que, al contrario que con VGX-3100, el aclaramiento viral en el caso de TS se analizó de forma independiente a la respuesta histológica.²⁵

A falta de estudios adicionales y de nuevos desenlaces, el tratamiento de lesiones preneoplásicas debidas al VPH quizá incluya, en el futuro, una primera línea de vacunación terapéutica

previa a la terapia excisional en caso de ausencia de regresión histológica.

CONCLUSIONES

La infección por virus del papiloma humano es la enfermedad de transmisión sexual más frecuente en mujeres y hombres. La mejor manera de evitar el daño consecutivo a esta infección es la vacunación preventiva que hasta ahora no se ha logrado su aplicación universal, entre otras razones por su costo elevado. A esto se agrega la alta prevalencia de lesiones preneoplásicas y neoplásicas debidas al VPH que condiciona una necesidad creciente de vacunas terapéuticas que tendrían una repercusión directa en la morbilidad y mortalidad asociada con este virus. Debido a la baja potencia demostrada por las vacunas terapéuticas es necesario profundizar en diversas estrategias que incrementen su inmunogenicidad. Existen distintos tipos de vacunas terapéuticas en desarrollo. Hasta ahora los efectos más prometedores se derivan de las vacunas basadas en ADN viral; entre ellas destacan VGX-3100 y TS que, además, han demostrado un buen perfil de seguridad.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener alguno en relación con esta revisión.

REFERENCIAS

1. Münger K, et al. Human papillomavirus immortalization and transformation functions. *Virus Res* 2002; 89 (2): 213-28. [https://doi.org/10.1016/S0168-1702\(02\)00190-9](https://doi.org/10.1016/S0168-1702(02)00190-9)
2. Richard BS, et al. Opportunities and challenges for human papillomavirus vaccination in cancer. *Nature Reviews Cancer* 2018; 18: 240-54. [10.1038/nrc.2018.13](https://doi.org/10.1038/nrc.2018.13)
3. Roden R, Wu TC. How will HPV vaccines affect cervical cancer? *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 753-63. <https://doi.org/10.1038/nrc1973>
4. Roden RB, Monie A, Wu TC. Opportunities to improve the prevention and treatment of cervical cancer. *Curr Mol Med* 2007; 7: 490-503.
5. Clark KT, Trimble CL. Current status of therapeutic HPV vaccines. *Gynecol Oncol.* 2020; 156 (2): 503-10. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.12.017>

6. Schiller JT, et al. An update of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine clinical trial results. *Vaccine* 2008; 26 (Suppl 10): 53-61. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.06.002>
7. Hung CF, et al. Therapeutic human papillomavirus vaccines: current clinical trials and future directions. *Expert Opin Biol Ther* 2008; 8: 421-39. <https://doi.org/10.1517/14712598.8.4.421>
8. Vonsky MS, et al. Therapeutic vaccines against human papilloma viruses: Achievements and prospects. *Biochemistry (Mosc)* 2019; 84 (7): 800-16. <https://doi.org/10.1134/S0006297919070101>
9. Fausch SC, et al. HPV protein/peptide vaccines: from animal models to clinical trials. *Front Biosci* 2003; 8: 81-91.
10. Gerard CM, et al. Therapeutic potential of protein and adjuvant vaccinations on tumour growth. *Vaccine* 2001; 19: 2583-89. [https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(00\)00486-2](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(00)00486-2)
11. Yang A, et al. Current state in the development of candidate therapeutic HPV vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2016; 15 (8): 989-1007. <https://doi.org/10.1586/14760584.2016.1157477>
12. Hung CF, et al. Therapeutic human papillomavirus vaccines: current clinical trials and future directions. *Expert Opin Biol Ther* 2008; 8: 421-39. <https://doi.org/10.1517/14712598.8.4.421>
13. Gurunathan S, et al. DNA vaccines: immunology, application, and optimization. *Annu Rev Immunol* 2000; 18: 927-74. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.18.1.927>
14. Trimble C, et al. Comparison of the CD8+ T cell responses and antitumor effects generated by DNA vaccine administered through gene gun, biojector, and syringe. *Vaccine* 2003; 21: 4036-42. [https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(03\)00275-5](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(03)00275-5)
15. Best SR, et al. Administration of HPV DNA vaccine via electroporation elicits the strongest CD8+ T cell immune responses compared to intramuscular injection and intradermal gene gun delivery. *Vaccine* 2009; 27: 5450-59. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.07.005>
16. Zeira E, et al. Femtosecond laser: a new intradermal DNA delivery method for efficient, long-term gene expression and genetic immunization. *Faseb J* 2007; 21: 3522-33. <https://doi.org/10.1096/fj.06-7528com>
17. Storrie H, Mooney DJ. Sustained delivery of plasmid DNA from polymeric scaffolds for tissue engineering. *Adv Drug Deliv Rev* 2006; 58: 500-14. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2006.03.004>
18. Yan J, et al. Induction of antitumor immunity in vivo following delivery of a novel HPV-16 DNA vaccine encoding an E6/E7 fusion antigen. *Vaccine* 2009; 27: 431-40. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.10.078>
19. Ohlschlager P, et al. Enhancement of immunogenicity of a therapeutic cervical cancer DNA-based vaccine by co-application of sequence-optimized genetic adjuvants. *Int J Cancer* 2009; 125: 189-98. <https://doi.org/10.1002/ijc.24333>
20. Mousavi T, et al. Different types of adjuvants in prophylactic and therapeutic human papillomavirus vaccines in laboratory animals: a systematic review. *Arch Virol*. 2020; 165 (2): 263-84. <https://doi.org/10.1007/s00705-019-04479-4>
21. Larange A, et al. TLR7 and TLR8 agonists trigger different signaling pathways for human dendritic cell maturation. *J Leukoc Biol* 2009; 85: 673-83. <https://doi.org/10.1189/jlb.0808504>
22. Petrusch U, et al. Cancer immunotherapy: the role regulatory T cells play and what can be done to overcome their inhibitory effects. *Curr Mol Med* 2009; 9: 673-82. <https://doi.org/10.2174/156652409788970670>
23. Special Report Policy. A review of humans carcinogens. *Lancet* 2009; 10: 1143-44.
24. Trimble CL, et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet* 2015; 386 (10008): 2078-88. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00239-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00239-1)
25. Harper DM, et al. The efficacy and safety of Tipapkinogen Sovacivec therapeutic HPV vaccine in cervical intraepithelial neoplasia grades 2 and 3: Randomized controlled phase II trial with 2.5 years of follow-up. *Gynecologic Oncology* 2019; 153 (3): 521-29. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.03.250>
26. Kim TJ, et al. Clearance of persistent HPV infection and cervical lesion by therapeutic DNA vaccine in CIN3 patients. *Nature communications* 2014; 5: 5317. <https://doi.org/10.1038/ncomms6317>
27. Lin K, et al. Therapeutic HPV DNA vaccines. *Immunol Res*. 2010; 47 (1-3): 86-112. [doi:10.1007/s12026-009-8141-6](https://doi.org/10.1007/s12026-009-8141-6)
28. Hancock G, et al. Therapeutic HPV vaccines. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2018; 47: 59-72. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.09.008>
29. Wang R, et al. Human papillomavirus vaccine against cervical cancer: Opportunity and challenge. *Cancer Lett*. 2020; 471: 88-102. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.11.039>