

Papilomavírus humano: Virologia e carcinogênese

Human Papillomavirus: Virology and Carcinogenesis

ANA K. GONÇALVES¹, PAULO GIRALDO², FRANCIS AM GOMES², NILMA A. NEVES³, IARA LINHARES⁴.

RESUMO

Em vista dos recentes avanços da biologia molecular e da importância que estas mudanças representaram no entendimento da gênese e regulação das neoplasias, particularmente aquelas da cérvix uterina, os autores fazem uma atualização dos conceitos que envolvem estes aspectos. Noções da virologia e da carcinogênese relacionando o vírus do Papiloma humano (HPV) e as neoplasias intra-epiteliais da cérvix uterina, foram colocadas de maneira didática para a compreensão do ginecologista geral, que na maioria das vezes, ressentem-se da falta de conhecimentos atualizados no campo da biologia molecular aplicada à clínica. Entre mais de 70 diferentes tipos do HPV, aparentemente apenas alguns (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 61) estarão envolvidos com as lesões cervicais de alto risco e o câncer propriamente dito. Através das mutações que o vírus pode causar nos protooncogenes e/ou através da inativação de genes supressores de tumor codificados no DNA das células, a carcinogênese pode se estabelecer quando influenciada por outros fatores de risco.

Palavras-chave: Papilomavirus Humano, Fisiopatologia, Câncer Cervical, Virologia

ABSTRACT

Molecular biology has been extremely helpful in updating concepts of uterine cervical cancer pathogens. This is stressed, focusing on the interaction between Human Papillomavirus and the cervix. A comprehensive overview of virology and carcinogens could allow clinicians, who frequently lack knowledge in molecular biology, to update their knowledge in gynecological oncology. Only a few out of the seventy different types of Human Papillomavirus (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 and 61) can promote high-risk lesions and carcinogens in the cervix. Human Papilloma Virus, under the influence of other risk factors, can initiate cervical cell dysplasia by protooncogen mutation and/or suppresser genes coded in the DNA cells.

Keywords: Human Papillomavirus, Physiopathology, Cervical Cancer, Virology

1. INTRODUÇÃO

Estudos epidemiológicos, desde muito tempo têm relacionado o carcinoma da cérvix uterina às doenças sexualmente transmissíveis (1,2). Nos anos 70 o Papilomavirus Humano (HPV), que até então era conhecido como indutor dos condilomas acuminados de transmissão venérea, foi associado ao desenvolvimento das neoplasias intra-epiteliais cervicais (NICs), lesões precursoras do câncer invasivo do colo uterino (3,4).

¹ Universidade Federal do Rio Grande do Norte, ² Universidade Estadual de Campinas, ³ Universidade Federal da Bahia, ⁴ Hospital das Clínicas de São Paulo

A infecção pelo HPV foi reconhecida como principal causa de câncer cervical pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 1992

O vírus do papilomavírus humano (HPV) é provavelmente o mais prevalente agente causador de doenças sexualmente transmissíveis existente no mundo (5). Cerca de dois terços da população que teve contato com portador do vírus do HPV, poderá desenvolver sinais de doença em curto espaço de tempo. Apesar da alta prevalência desta doença na região genital, somente uma pequena percentagem das mulheres envolvidas desenvolveram o câncer cervical.

O HPV é um vírus epiteliotrópico, que preferencialmente infecta pele e mucosas, incluindo a cérvix, conjuntiva, cavidade oral, laringe, bexiga e ânus, podendo induzir a formação de tumores.

A infecção pelo HPV foi reconhecida como principal causa de câncer cervical pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 1992 (6). A OMS constatou que ocorrem cerca de 500 mil novos casos de neoplasia do colo uterino a cada ano no mundo, e que 50% destas mulheres morreram em consequência deste tumor. A neoplasia de colo uterino constitui-se na segunda 'causa mortis' de mulheres na idade reprodutiva, em todo o mundo, relacionadas ao câncer. Destas, pelo menos 90% contêm HPV-DNA tipos 16 e 18, nas proporções de 60% e 20%, respectivamente (8,9).

O HPV pode, também, estar associado a neoplasia intra-epitelial peniana, contudo, diferentemente do que ocorre com a neoplasia cervical, raramente evolui para a forma invasiva (10). Os tipos de HPV mais relacionados a patologias do trato genital são os de número 6, 11, 16, 18, 30, 31, 33, 35, 39, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 56, 58 e 61 (7). Destes, os tipos 6, 11, 30, 42, 43 e 44 são considerados de baixo risco, produzindo somente condilomas e NIC grau I, lesões intra-epiteliais escamosas de baixo grau (LIE-BG). Os demais tipos, denominados de alto e médio risco, produzem além das LIE-BG, as NIC II e III catalogadas como lesões intra-epiteliais escamosas de alto grau-LIE-AG (7,10) (Tab.1).

Tabela 1 - Tipos de HPV relacionados a patologia do trato genital inferior

TIPOS DE TUMORES	TIPOS DE HPV
I - Lesões anogenitais não neoplásicas	
1. Condiloma acuminado	6, 11
2. CIN, VAIN, VIN, PAIN, PIN	6, 11, 16, 18, 31
II - Lesões neoplásicas	
1. Doença de Bowen da vulva	2, 16, 34
2. Câncer cervical	16, 18, 31, 45
3. Tumor de Busche-Lowenstein	6, 11

Abreviações utilizadas: CIN - Neoplasia intra-epitelial cervical; VAIN - Neoplasia intra-epitelial vaginal; VIN - Neoplasia intra-epitelial vulvar; PAIN - Neoplasia intra-epitelial; PIN - Neoplasia intra-epitelial peniana. Tipos de HPV relacionados a patologia do trato genital inferior (Tab. 1)

2. VIROLOGIA

Utilizando-se técnicas de biologia molecular, verificou-se que o HPV possui uma grande variedade de tipos virais humanos e animais, classificados de acordo com o seu genoma ou seqüência nucleotídica do seu DNA. Por outro lado, apesar desta grande variedade, todos os papilomavírus humanos parecem compartilhar de uma organização genética semelhante, embora existam diferenças nas funções dos genes virais e na sua regulação (6).

Já foram descritos mais de 70 tipos diferentes de HPV. Aqueles que infectam a pele e o epitélio oral estão mais relacionados às verrugas simples e constituem didaticamente um grupo individualizado deste vírus. Um segundo grupo, didaticamente falando, seria formado pelo HPV isolado em pacientes portadores de "epidermodisplasia verruciforme", (alteração genética, associada a imunidade e às lesões cutâneas induzidas pelo HPV). Um terceiro e último grupamento incluiria os vírus que acometem o trato genital inferior. Neste último estão aqueles tipos causadores do condiloma acuminado, lesões intra-epiteliais do colo uterino e neoplasias intra-epiteliais de vulva, pênis, ânus e região perianal (11). O HPV possui um DNA circular, com um genoma, funcionalmente dividido em duas regiões. A região E (early), com genes de ação precoce E (E1 a E8), importantes na replicação viral e transformação celular e a região L (late) que contém genes de ação tardia (L1 e L2), que codificam as informações genéticas para as proteínas estruturais do vírus (6). A região não codificante ou região regulatória (URR), localizada entre L1 e início de E6, contém as seqüências de controle para a replicação e expressão genética do HPV. Entre esses genes, quatro estão relacionados com a capacidade de promover atipias celulares. São eles E1, E2, E6 e E7. Os genes E1 e E2, codificam as proteínas que são chaves reguladoras do HPV e controlam a síntese daquelas produzidas por E6 e E7 (2). Na maior parte das LIE-AG e cânceres invasivos, o vírus encontra-se integrado ao genoma da célula hospedeira. Para que isto aconteça, o DNA viral, que é circular, abre-se na região onde estão E1 e E2 inativando-os e levando a síntese contínua das proteínas expressadas por E6 e E7 que irão atuar no genoma da célula hospedeira (2).

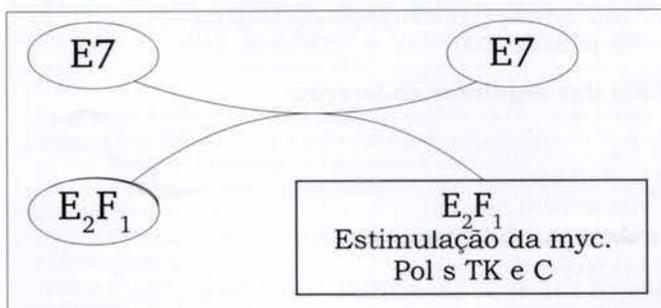
3. CARCINOGENESE

A carcinogênese acontece devido a dois eventos que poderão ser simultâneos ou não. O primeiro se dá através de mutações em protooncogenes (gens que normalmente intervêm no processo de cresci-

mento celular) transformando-os em oncogenes, capazes de provocar uma proliferação anormal das células. Estes oncogenes expressam proteínas que alteram a proliferação celular sem qualquer controle, o que é uma característica essencial do câncer.

O segundo evento ocorre por mutação ou inativação de genes supressores de tumor (anti-oncogenes) e/ou proteínas codificadas por eles (1). Estes genes têm efeito oposto aos oncogenes, pois regulam o crescimento e a proliferação celular normal. Quando estes genes estão modificados, o efeito é suprimido e o crescimento celular se desenvolve de modo anormal. Os genes RB (supressores do retinoblastoma), localizados no cromossomo 13 e o gene caracterizado pela proteína p53, localizado no cromossomo 17, fazem parte deste grupo e têm papéis importantes na regulação do ciclo celular. Mutações ou bloqueios de suas funções estão associados a vários tipos de tumores malignos. No caso do colo uterino, já foi bem estabelecido que a carcinogênese é devido a interação do HPV-DNA de médio/alto risco ao genoma da célula hospedeira. Tal fato promove a inativação do bloqueio do RB e do p53 através dos genes E6 e E7 (2). O gene RB está localizado no cromossomo 13 e expressa uma proteína pRB, que se une ao fator de transcrição E2F na fase G1 do ciclo celular. Esta é a fase da divisão celular, onde a célula acumula em seu citoplasma materiais necessários ao desdobramento. Essa interação faz com que E2F não exerça sua função de reproduzir genes envolvidos na replicação de DNA, tais como: timidina quinase, c-myc, polimerase alfa, etc., cujos produtos são essenciais para realização da fase S da divisão celular (momento onde ocorre a duplicação da quantidade de DNA). No complexo RB-E2F, a ligação com o fator de transcrição E2F é desfeita e o ciclo celular prossegue. No câncer de colo uterino, o gene E7 do HPV 16/18 dissocia o complexo RB-E2F (Fig. 1).

Figura 1 – A ação da proteína E7 viral do HPV, atuando na dissociação do complexo constituído pela proteína expressada pelo gene RB (pRB) e o fator de transcrição (E2F1).



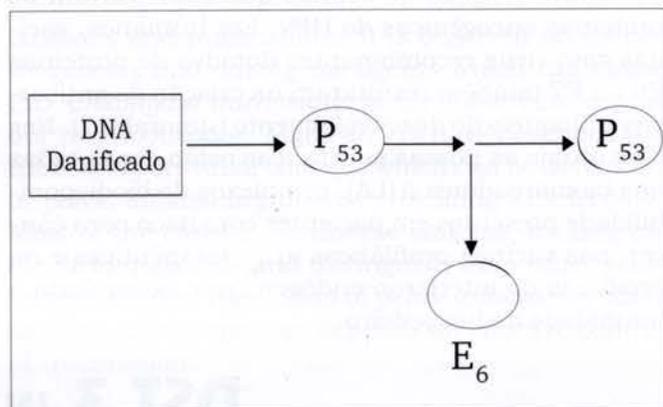
Fatores nutricionais, deficiências de vitaminas A, C e folatos têm aumentado significativamente o risco para o desenvolvimento de lesões intra-epiteliais em diversos estudos

O gene P53 está localizado no cromossomo 17. A proteína expressada por ele, a pP53, suprime a transcrição de alguns genes celulares e sua função mais importante decorre da ativação de genes que

irão manter a estabilidade do genoma. Por esse motivo o P53 é chamado de "Guardião do genoma".

Quando o DNA é danificado, a expressão do P53 é aumentada, o que ativaria a proteína p21 que bloquearia o ciclo celular em G1 para a reparação do DNA. Quando esta reparação não é possível, o P53 induz a apoptose (suicídio celular) (1). O gene E6 do HPV 16/18 integra-se à seqüência do P53, produzindo uma proteína p53 ligada às proteínas do E6 / HPV16 e 18 e, com isso, há a degradação da mesma por via proteolítica (Fig. 2).

Figura 2 – A proteína viral E6, induz a degradação do p53 (guardião do genoma) pela via proteolítica, impedindo o reparo do DNA.



Portanto, a capacidade oncogênica do HPV promove a instabilidade genética das células humanas infectadas, o que aumenta a probabilidade de mutações nos oncogenes celulares e nos genes de supressão e, como consequência, ocorre a progressão tumoral.

Sob a ação de outros fatores de risco, como por exemplo a deficiência imunológica, as infecções por HPV progridem muito mais rapidamente para as lesões intra-epiteliais e estas muito rapidamente evoluem para o câncer. O tabagismo tem demonstrado diminuir o número de células de Langerhan da mucosa cervical, o que resultaria na diminuição local da imunidade celular mediada (11). Fatores nutricionais, deficiências de vitaminas A, C e folatos têm aumentado significativamente o risco para o desenvolvimento de lesões intra-epiteliais em diversos estudos (11). Muitos estudos *in vitro* têm demonstrado que hormônios como a dexametasona, progesterona e estrógenos parecem aumentar a expressão gênica do HPV. *In vivo*, o uso prolongado

de contraceptivos orais (estrógeno e progesterona) pode estar também associado com o aumento na detecção do HPV nas mulheres sexualmente ativas (11). O processo de carcinogênese é multifatorial com múltiplas etapas, envolvendo diversas interações em genes específicos, em particular a ativação de oncogenes, e a inativação de genes supressores de tumores⁽⁶⁾. Estas alterações são evidenciadas nas células, com perdas no controle do crescimento, replicação e diferenciação, como também a aquisição de potencial invasivo e metastático, específicos das células malignas.

Estratégias têm sido utilizadas para prevenir o desenvolvimento de tumores em indivíduos infectados pelo HPV. Estas priorizam as oncoproteínas dos genes E6 e E7. Diversos experimentos em animais têm evidenciado a eficácia protetora de vacinas, a partir destas proteínas, na prevenção do desenvolvimento tumoral. Quando ratos foram imunizados com fibroblastos expressando proteínas E6 e E7 do HPV 16, houve rejeição de células que expressavam as proteínas oncogênicas do HPV. Em humanos, vacinas com vírus recombinantes dotados de proteínas E6 ou E7 também resultaram na criação de anticorpos e bloqueio do desenvolvimento tumoral (12). Nos dias atuais as nossas esperanças estão depositadas nos biomarcadores (HLA), complexos de biodisponibilidade presentes em pacientes com risco para câncer, nas vacinas profiláticas e/ou terapêuticas e na produção do interferon endógeno que estimularia a imunidade do hospedeiro.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kessler, I. Veneral factors in human cervical cancer. *Cancer*. 39:1912, 1977
2. Rotkin, I.D. A comparison review by key epidemiologic studies in cervical cancer related to current searches for transmissible agents. *Cancer Res* 33:1353, 1973
3. Munoz, N.; BOSH, F.X.; SHAH, K.V. et al. The epidemiology of human papillomavirus and cervical cancer. Lyon, *International Agency for Research in Cancer*, (IARC Sci Publ). 119:3-2. 1992
4. Schiffman, M.H.; BAUER, H.M.; HOOVER, R.N. et al. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J. Natl. Cancer Inst.*, 85:958, 1993
5. Lubomir, P. T. & SMITH, E.M. In Programação Genética dos Papilomasvirus humanos genitais na infecção e no câncer. In: A.T. Lórinz, R Reid. , *HPV*, Rio de Janeiro, 147-153, 1997
6. Galloway DA. Human papillomavirus vaccines: a warty problem. *Infect. Agents Dis*, 3:187-193., 1994
7. THOMAS, C.W. & TJOUNG, W.P. Cervical cancer and its precursors. In: LANGDON, S.P.P.; MILLER, W.R.; BERCHUCK, A. *Biology of female cancer*. New York, 224-6, 1997
8. Boshart, M.; GISSMANN, L.; IKENBERG, H. et al. A new type of papillomavirus DNA, its presence in genital cancer biopsies and in cell lines derived from cervical cancer. *EMBO J.*, 3:115, 1984
9. Dürst, M.; Gissmann, L. IKENBERG, H. et al. A new type of papillomavirus type 16 DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, USA., 80:3812, 1983
10. Garland S.M.; faulkner-jones, b.e.; fortune, d.w. et al. Cervical cancer-what role for human papillomavirus. *Med. J. Austr.* 156:204-212, 1992
11. Wieland, U. & PFISTER, H. Papillomaviruses in human pathology: epidemiology, pathogenesis and oncogenic role. In G.Gross, R Barrasso., *Human Papilloma Virus Infection*. Berlin, 1-16, 1997
12. Tinkle, R.W. A vaccine conjugate of 'ISCAR' immunocarrier and peptide epitopes of E7 cervical cancer-associated protein of human papillomavirus type 16 elicits specific Th-1 and Th-2 type responses in immunized mice in the absence of oil-based adjuvants. *Clin. Exp. Immunol.* 101:265-271. 1995

Endereço para correspondência:

Drª Ana Katherine Gonçalves

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia
Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Rua Nival Câmara, 1474 Tirol - CEP: 59020-630, Natal, RN
Tel: (84) 201-1013 / Fax: (84) 201-1018

DST 3 IN FORTALEZA

INSTRUÇÕES PARA APRESENTAÇÃO DE TRABALHOS

3 A 6
SET/2000

O Comitê Científico selecionará os trabalhos para apresentação oral e pôster.

Informamos, ainda, que o resumo deverá ser preparado conforme modelo anexo:

- Sem rasuras, borrões ou uso de corretivo, utilizando somente a área contida dentro dos limites de 15 cm de largura por 20 cm de altura;
- O texto deverá ser digitado em Word (6.0 ou 7.0) para Windows®, fonte Times New Roman, tamanho 10; espaço entre linhas simples e papel tamanho A4 (210x297mm);
- Cada trabalho deverá vir acompanhado de original em 3 vias de boa qualidade e, disquete (3,5") contendo o resumo;

- Título em CAIXA ALTA;
- Nome dos autores, também em CAIXA ALTA;
Ex.: FERREIRA, SMB; GOULART FILHO, RA;
- Nome da Instituição;
- Endereço para correspondência;
- O resumo deverá obedecer a seguinte estrutura: Introdução, objetivo, metodologia, resultados, discussão e conclusões;
- Data limite para postagem dos resumos 31 de maio de 2000;
- Não serão aceitas inscrições de trabalhos via fax;
- Data prevista para divulgação dos resultados de seleção: 31 de julho de 2000

Os formulários preenchidos devem ser enviados para um dos seguintes endereços:

1) **SECRETARIA EXECUTIVA DO CONGRESSO**

ARX Produções & Eventos Ltda

Rua Joaquim Sá, 879. Dionísio Torres. Fortaleza, CE. CEP 60.130-050

Fone: (0xx85) 272-1572 - Fax: (0xx85) 272-7795 - E-mail: arx@arxweb.com.br

2) **NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**

Caixa Postal 3166. Rodolfo Teófilo. Fortaleza. CE. CEP 60.431-970

Fones: (0xx 85) 281-7840 ou 288-8252 - Fax: (0xx 85) 288-8316 - E-mail: pato@ufc.br