

CORRELAÇÃO DOS FATORES GENÉTICOS DOS VÍRUS HPV 16/ 18 E O CÂNCER DE COLO DE ÚTERO

CORRELATION OF GENETIC FACTORS OF HPV 16/18 VIRUSES AND CERVICAL CANCER

Mayke Adair Almeida Oliveira¹

Gabriela Mendes Souza Mascarenhas²

Annie Alves de Sousa Lima³

Vinícius Mendes Souza Carneiro⁴

Carlos Danilo Cardoso Matos Silva⁵

Marcus Vinícius Cardoso Matos Silva⁶

Resumo: Introdução: O vírus HPV está associado a 90% dos casos de câncer de colo de útero e apesar de existir 200 tipos diferentes deste vírus, apenas dois possuem o maior índice de incidência, são eles: HPV 16 e o 18. Objetivo: O presente trabalho teve como intuito identificar os principais fatores genéticos virais que estão relacionados ao surgimento do câncer de colo uterino. O estudo é caracterizado como uma revisão sistemática e analisa os mecanismos de ação de cada fator genético e as principais consequências a nível celular que são essenciais para o desenvolvimento da neoplasia, destacando também os sinais e sintomas resultantes. Metodologia: Para a construção do trabalho, foram utilizados artigos publicados entre os anos de 2011 e 2021, encontrados em diferentes bases de dados como PubMed e Scielo, além de teses e dissertações de respaldo nacional. Resultados: Os vírus HPV 16 e

1 UNEF – Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana

2 UNEF – Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana

3 UNEF – Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana

4 UNIFACS – Universidade Salvador, Feira de Santana

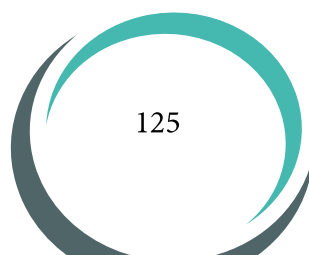
5 UNEF – Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana

6 UNEF – Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana

18 estão presentes em 70% dos casos deste tipo de câncer, estimativas sugerem que por ano têm-se 570 mil novos casos em todo o mundo. Dos seis genes virais precoces (E1, E2, E4, E5, E6 e E7) apenas três (E5, E6 e E7) estão diretamente relacionados ao desenvolvimento da doença. Conclusão: Os denominados oncogenes ou oncoproteínas E5, E6 e E7 bloqueiam os principais mecanismos celulares que têm como função suprimir o surgimento da neoplasia. Com base nos dados, observa-se que há grande importância e necessidade da discussão dos fatores genéticos, possivelmente visando nortear futuras pesquisas relacionadas às abordagens terapêuticas.

Palavras-chave: Oncogenes; Oncoproteínas; Carcinogênese; Oncogênese; E6; E7

Abstract: Introduction: The 90% of HPV virus is associated to the cases of uterus col cancer and although to exist 200 different types of this virus, only two possess the biggest index of incidence, are they: HPV 16 and 18. Purpose: The present study aimed to identify the main viral genetic factors that are related to the emergence of cervical cancer. The study it is characterized as a systematic revision and it analyzes the mechanisms of action of each genetic factor and the main consequences the cellular level that are essential for the development of the neoplasm, also detaching the resultant signals and symptoms. Methodology: For the construction of the work, articles published between the years 2011 and 2021 were used, found in different databases such as PubMed and Scielo, in addition to theses and dissertations with national support. Results: The HPV 16 and 18 viruses are present in 70% of cases of this type of cancer, estimates suggest that per year there are 570,000 new cases worldwide. Of the six early viral genes (E1, E2, E4, E5, E6 and E7) only three (E5, E6 and E7) are directly related to the development of the disease. Conclusion: The so-called oncogenes or oncoproteins E5, E6 and E7 block the main cellular mechanisms whose function is to suppress the appearance of the neoplasm. Based on the data, it is observed that there is great importance and need to discuss genetic factors, possibly aiming to guide future research related to therapeutic approaches.



Keywords: Oncogenes; Oncoproteins; Carcinogenesi; E6; E7

INTRODUÇÃO

O câncer de colo uterino é classificado como o segundo tipo de câncer que mais acomete a população feminina, sendo um problema de saúde pública no mundo. É um tipo de neoplasia que afeta as células do tecido do útero, provocando o crescimento desordenado das mesmas e causando complicações na saúde do indivíduo que venha a desenvolver a patologia. O câncer cervical, como também é conhecido, apresenta grande capacidade invasiva, ou seja, a habilidade de se deslocar para outros tecidos, afetando os órgãos mais próximos (SOUSA et al., 2017).

O papilomavírus humano (HPV) é o principal agente causador deste tipo de câncer, pois o mesmo ao atingir o epitélio escamoso causando a infecção, ocasionará o surgimento de lesões cutâneas principalmente na região anogenital do indivíduo. Existe variedade nos tipos de HPV, um quantitativo de 200 já identificados, destes, 40 são responsáveis por atingir o trato anogenital. A forma de transmissão mais comum é através de relações sexuais, sendo possível até mesmo no contato dos dedos com os órgãos genitais e posteriormente havendo a auto inoculação (CARVALHO et al., 2020).

Estes vírus não possuem envelope, apresentam simetria icosaédrica, com 72 capsômeros e um genoma de fita dupla circular, sendo composto por aproximadamente 8.000 pares de bases (8Kb). O genoma do HPV é dividido em três regiões em relação a sua localização e as suas características funcionais: duas regiões que são chamadas de precoces E (Early) e tardias L (Late) denominadas ORFs (open read frames ou unidades de tradução) e uma terceira região não codificante, a LCR (long control region) (LETO et al., 2011).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2019), existem dois principais tipos de HPV que promovem 70% dos casos de cânceres cervicais, que são os tipos 16 e 18. Já outros tipos

de HPV como o 6 e 11 são encontrados em 90% dos condilomas genitais e papilomas da laringe não são considerados oncogênicos.

Responsável por aproximadamente 570 mil casos novos por ano no mundo inteiro e 311 mil óbitos só no ano de 2018, o câncer de colo uterino é o segundo mais comum entre mulheres que habitam regiões subdesenvolvidas, sendo também a quarta causa mais comum de morte por câncer no Brasil. Com base nestas informações, pode-se afirmar que é extremamente necessário o estudo do principal agente etiológico desta patologia, o HPV, para compreender seus aspectos biológicos e assim poder elaborar estratégias para prevenir e tratar esta doença (BRASIL, 2018). O presente estudo teve como finalidade descrever os fatores genéticos do HPV 16/18, identificando os diferentes genes presentes nestes vírus que podem promover o surgimento do câncer de colo de útero e correlacionando seus aspectos funcionais dentro do processo de carcinogênese.

CÂNCER

A partir de uma mutação e uma multiplicação celular intensa, pode-se desencadear inúmeras patologias, dentre estas está o câncer. Apesar de ser uma condição estudada e vivenciada há muito tempo, ainda existem lacunas que separam esta enfermidade da progressão, de forma mais leve em pacientes acometidos, ou até mesmo a cura. O câncer está relacionado a diversos fatores culturais, etiológicos, científicos, onde se demonstra uma gama de recursos e nortes a serem investigados. Traz consigo uma variação celular, podendo sofrer modificações no organismo, independentemente de ser igualitário a problemática no paciente. Essa variação e imprevisibilidade acarreta incidências consideravelmente graves, onde o tratamento por sua vez pode se tornar inadequado, inapropriado para o paciente, dependendo da resposta do organismo (MEIRAS, 2013).

O câncer na maioria das vezes é desenvolvido a partir de uma divisão celular descontrolada ou crescimento celular descontrolado. São fatores resultantes de mutações nos genes que são respon-

sáveis pelo controle dos mesmos. Essa doença pode afetar qualquer tecido de qualquer órgão, fazendo com que as células presentes se mutipliquem podendo formar um grande acúmulo de massa. Os tipos de câncer mais notificados mundialmente são: câncer de mama feminina, pele, próstata, pulmão, estômago, cólon e reto e o câncer de colo de útero (ROSAS et al., 2013).

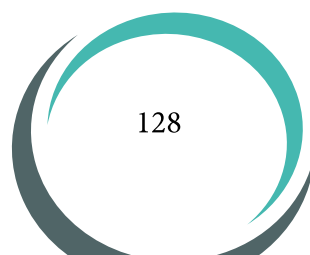
CÂNCER DE COLO DE ÚTERO

O câncer de colo uterino tem se destacado como o segundo tipo da neoplasia que mais aflige o público feminino a nível mundial. Por conta da sua alta capacidade invasiva, torna-se um inimigo letal para os indivíduos que desenvolvem a patologia. Assim, afirma-se que as suas principais características são o crescimento acelerado e desorganizado das células presentes no tecido do colo do útero (SOUSA et al., 2017). O aumento do número de casos novos da doença, resulta de hábitos e práticas sexuais e do uso de drogas. Por exemplo, indivíduos que possuem mais de um parceiro, fazem o uso de métodos contraceptivos por via oral, tiveram/têm início da vida sexual precocemente, adquiriram infecções sexualmente e são tabagistas. No entanto, o principal fator para o desenvolvimento do câncer de colo uterino é a presença do vírus HPV, que pode ser transmitido através do sexo, da mãe para o bebê durante a gravidez, parto ou amamentação (VIMAR; BRAGA; VIANNA, 2020).

No que se refere a faixa etária, ocorre com maior frequência entre 20 e 30 anos, e as pessoas que compõem o grupo de risco são aquelas que apresentam idades entre 45 e 50 anos (SOUSA et al., 2017).

Sua prevalência se estende por todo o planeta e os números dos índices de mortalidade são maiores naqueles países considerados subdesenvolvidos. Por conta da demora com a qual se recebe um diagnóstico e a dificuldade no acesso ao tratamento recomendado, os números aumentam gradativamente (PEREIRA et al., 2019).

O grau de acometimento do câncer de colo uterino depende de como esteja os linfonodos do



paciente, assim como sua quantidade. A patologia se desenvolve no organismo humano, e segue estágios de agravamento. O estadiamento do câncer vulvar define tumores de qualquer tamanho limitado à vulva como carcinomas em estágio I; tumores que se estendem para estruturas perineais adjacentes (um terço inferior da uretra, um terço inferior da vagina ou ânus) como estágio II; tumores com linfonodos inguinais positivos como estágio III; e tumores que invadem os dois terços superiores da uretra, dois terços superiores da vagina, estruturas distais ou metástases distantes como estágio IV (FIGO, 2018).

Inicialmente o câncer de colo uterino apresenta a característica assintomática, ou seja, não apresenta sintomas e nem alterações visíveis na região vaginal. Para que haja a descoberta do mesmo é necessária a realização do exame citopatológico conhecido como Papanicolau. O mesmo deve ser tomado como aliado ao bem estar, tornando-o um procedimento mais frequente (SIMÕES; ZANISSO JUNIOR, 2019).

Os sinais e sintomas do câncer cervical são tão simples a ponto de não preocupar algumas mulheres que os apresentam. Quando os sinais aparecem significa que a neoplasia já invadiu órgãos mais próximos. Basicamente, a sintomatologia resume-se a sangramentos em períodos não menstruais, e quando há a menstruação os sangramentos se prolongam, incômodos após relações sexuais, um aumento considerável no volume de líquido secretado pela vagina (CASARIN; PICCOLI, 2011). Vale salientar que, pelo fato de existir mais de 100 tipos de HPV, alguns destes desencadeiam sinais e sintomas diferentes entre si, como verrugas na região genital, estas lesões são consideradas benignas (PANCERA et al., 2018).

Diagnóstico

O câncer cervical apresenta uma certa lentidão na sua progressão, o que permite uma melhor análise de suas fases e facilita a velocidade tanto no diagnóstico quanto no tratamento. O Papanicolau

é o principal exame para se detectar o HPV, principal fator causador do câncer, sua realização no Brasil é extremamente moderada, a procura da população ainda é pouca mesmo o país sendo um dos primeiros a introduzi-lo em seu sistema de saúde (PAULA et al., 2019).

Segundo Lobo, Almeida e Oliveira (2018), é grande o número de mulheres que desconhecem a finalidade do Papanicolau, por outro lado, aquelas que possuem idades entre 25 e 59 anos se mostraram adeptas ao exame.

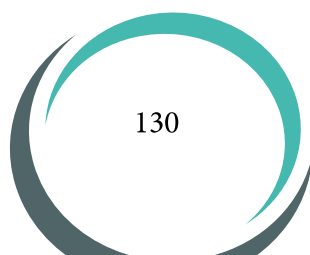
O Papanicolau é um exame simples, e consiste na realização de um esfregaço das células presentes na endocérvice parte interna do útero e ectocérvice parte que fica em contato com a vagina. Mesmo sendo considerado rápido e barato ainda se tem pouco acesso por parte da população carente (GURGEL et al., 2019).

Existe ainda questionamentos relacionados ao diagnóstico da doença na fase assintomática e o diagnóstico na fase sintomática. A principal dúvida seria sobre em qual dessas fases o diagnóstico influenciaria em um maior sucesso no prognóstico. Mesmo após vários estudos e pesquisas, não se chegou à conclusão sobre o assunto, o indivíduo assintomático ou não é importante reforçar que o diagnóstico precoce é indispensável já que se têm altos índices relacionados a cura (SIMONSEN et al., 2014).

Tratamento

Existe uma grande população vulnerável a infecção por HPV, embora se tenha medidas de prevenção e tratamentos, este público não adere com efetividade as orientações transmitidas, a fim de sanar a situação patológica (LUZ et al., 2019).

Se descoberto precocemente o câncer de colo de útero pode trazer 100% de cura, assim como os tratamentos tornam-se mais efetivos no início do estágio (CASARIN; PICCOLI, 2011). O tratamento do CCU é realizado com base no estágio em que este se encontra. Existe uma gama de recursos



medicinais para tratar esta patologia, radioterapias, cirurgias, quimioterapia, e ainda a eletrocirurgia. E, todos estes são estabelecidos de acordo o estadiamento da doença (BRASIL, 2013).

Estudos apontam como método terapêutico a utilização de probióticos vaginais, estes auxiliam a promoção da microbiota vaginal, além de estimular a imunidade no combate a esses agentes patogênicos (LIMA et al., 2018).

Prevenção

Os métodos preventivos podem ser reduzidos através de rastreamentos da patologia, possibilitando a promoção à saúde (ZERLOTTI et al., 2018).

A educação sexual é de suma importância para o conhecimento voltado às infecções sexualmente transmissíveis, principalmente pela falta de uso do preservativo, a quantidade de parceiro e a precocidade na vida sexual (PINTO et al. 2012). Diante do vasto acesso a informações, ainda existem indivíduos com comportamento contraditório ao proposto, utilizando métodos de prevenção apenas para evitar taxa de natalidade, outros ainda não utilizam método algum (COSTA et al., 2013).

A vacina anti-HPV é um método utilizado como prevenção, existindo dois tipos, a profilática, que não contém o DNA viral, embora tenha característica semelhante ao vírus, e a terapêutica, sua produção é feita a base de proteínas, onde ocorre a sensibilização celular, combatendo a infecção. Porém existe uma lacuna neste método preventivo, pois seu efeito não atinge todos os tipos de HPV (ZARDO et al., 2014).

Epidemiologia

Os dados podem ser variáveis, uma vez que nem todo paciente portador do vírus procura assistência e/ou é registrado na estatística epidemiológica, assim como os óbitos, pois estes podem

ser dados por outros tipos de patologias adjacentes, conjunta com o vírus, esta variação ainda conta depende de cada localidade regional (ZERLOTTI et al., 2018). Em 2018, 570 mil novos casos foram relatados nas regiões subdesenvolvidas do mundo (cerca de 84% do total dos novos casos a nível mundial), sendo considerado o segundo tipo de câncer mais comum nessas áreas. Neste mesmo ano, aproximadamente 311 mil mulheres morreram em decorrência do câncer de colo de útero, sendo mais de 85% dessas mortes vindas de países de média e baixa renda (OMS, 2019).

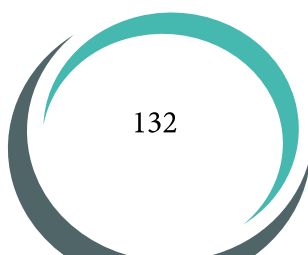
De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), no ano de 2017 foram 6.385 mortes e para o ano de 2020 são estimados 16.590 novos casos .

HPV 16/18

O Papillomavirus Humano, ou simplesmente HPV, é um vírus que pode ser transmitido através do sexo. Muitos desconhecem sua origem e podem até encará-lo como algo novo, mas muito contrário do que se pensa, o HPV tem sua ascendência mundial. Sua ocorrência é bem comum em indivíduos que se encontram na fase da adolescência, assim como affige indivíduos na fase adulta (SILVA; ROSS, 2017).

Assim como outros vírus, o HPV também apresenta grande diversidade na sua tipologia. Estudos apontam que existem pelo menos 200 tipos, 40 são classificados como infecciosos e trazem riscos principalmente para as regiões genitais e 15 são classificados como causadores do surgimento de neoplasias. Estes estão relacionados a grande porcentagem do surgimento dos casos de câncer de colo uterino, aproximadamente 98% (CALUMBY et al., 2020).

Segundo Clumby et al., (2020), pode-se classificar o vírus HPV com base na sua alta influência no desenvolvimento do câncer de colo uterino. Entre os inúmeros subtipos, destacam-se o 16 e o 18 como principais causadores do câncer, juntos somam 70% dos casos onde a doença aparece. Existe



também os que apresentam um baixo risco, o 6 e o 11, estes podem ser encontrados em um pequeno número de neoplasias malignas, porém estão relacionados a papilomas laríngeos e condilomas genitais. Ainda se define como alto e baixo risco, o vírus HPV do tipo 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 e CP6108, e malignas no organismo humano HPV do tipo 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 54, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82, 26, 53 e 66, chegando a desencadear risco oncogênico (PANCERA et al., 2018).

Fatores genéticos associados

O processo pelo qual o vírus HPV entra na célula do hospedeiro ainda não foi completamente descrito. Acredita-se que, aparentemente, acontece através da endocitose, realizada por vesículas que apresentam a proteína “clatrina”, tornando-se um processo vagaroso, alcançando cerca de seis horas. Ao atingir o interior da célula o vírus sofre o desnudamento, viabilizando o transporte do DNA viral até o núcleo da célula. Este vírus tem a capacidade de identificar receptores intrínsecos existentes exclusivamente em células indiferenciadas. O HPV ainda tem a capacidade de infectar células do epitélio colunar endocervical e ainda células metaplásicas existentes na junção escamo-colunar (SOUZA et al., 2015).

Os vírus possuem oito genes: os precoces E1, E2, E4, E5, E6 e E7, e os denominados tardios: L1 e L2. Esses genes podem ser conceituados de acordo com a sua manifestação no ciclo viral. E1 e E2 são responsáveis pela modulação da replicação e da transcrição, já L1 e L2 estão relacionados aos fatores estruturais: formação do capsídeo. E5, E6 e E7 são responsáveis por modular o crescimento da célula e também a resposta imune. Estudos indicam que em 99% dos casos de câncer cervical havia DNA do HPV associado, dados que se referem a tipos específicos do vírus (16, 18). Em análises do mRNA foram identificadas atividades destes vírus, predominando a expressão de E6 e E7, não só como indicadores da infecção, mas também como responsáveis pela progressão do câncer (COICOVEGA; OSORES; GAMBOA, 2018).

Os genes E6 e E7 possuem proteínas responsáveis por inativar a apoptose da célula hospedeira (p53 – E6) e por inibir o bloqueio do ciclo celular (pRB – E7), fazendo com que células infectadas pelo HPV não morram e se reproduzam de forma desordenada, o que levará ao processo de oncogênese com alto grau de malignidade (WANG, 2018).

Oncogene E5

E5 possui aspecto hidrofóbico e apresenta a capacidade de interagir com proteínas transmembranas, como por exemplo os receptores do fator de crescimento epidérmico e o fator de crescimento derivado de plaquetas (SOUZA et al., 2015).

Nas células infectadas por HPV 16, E5 está associada ao processo de crescimento celular, sendo responsável por danos nas transduções de sinais. Também é apontada como uma das principais responsáveis por executar atividades carcinogênicas, bem como a estimulação da proliferação celular mediada por EGF, inibição da apoptose, e a modulação de genes que estarão relacionados a adesão e na movimentação celular. Tais atividades devem intervir no sistema imunológico do hospedeiro (WANG, 2018).

Foi descrito que E5 eleva a ativação de ERGF que libera sinais que são transduzidos via MAPK/ERK, proporcionando a expressão de genes associados a proliferação celular. Proteínas codificadas por E5 contribuem diretamente nas fases iniciais da carcinogênese, o que torna E5 juntamente com E6 e E7, alvos de enorme interesse na prevenção do CCU. E5 demonstra colaborar de maneira positiva com E6 e E7 na evolução do câncer, aumentando a atividade de transformação nas fases iniciais de lesões pré-cancerosas (HOUCHMAN et al., 2020).

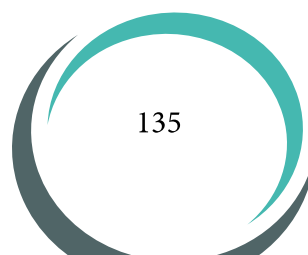
Oncogene E6

Nas células infectadas por HPV, a proteína E6 age induzindo a degradação proteossômica que depende da ubiquitina de p53, derivada do gene que suprime tumores, o qual impossibilita a concentração de mutações devastadoras que podem levar ao desenvolvimento do câncer. Essas mutações podem ser resultantes da ação de agentes físicos e químicos, ou até mesmo de erros que ocorrem durante a replicação do DNA (WANG, 2018).

A p53 é uma proteína produto do gene supressor de tumores que tem como principal função reparar o DNA danificado e ativar a morte celular programada (apoptose). Essa proteína é extremamente importante na proteção da integridade do genoma e na destruição de células com potencial oncogênico. Em relação a sua ação sobre p53, E6 interage diretamente com as quinases degradando os complexos de proteínas “PDZ” que estão localizados na membrana do citoesqueleto que regulam o crescimento celular, polaridade e adesão (COICO-VEGA et al., 2018). Os níveis quantitativos da proteína p53 em células com E6, é aproximadamente 2-3 vezes menor do que em células saudáveis e sua meia vida também diminui consideravelmente. Dessa forma a resposta de p53 a danos ocorridos no DNA não acontece e as mutações de DNA permanecem no genoma sem chances de reparação, sendo passadas de uma geração celular para a próxima. Dessa forma, além da falta de patrulha nos pontos de averiguação para danos no DNA em células cancerosas, essas células possuem também alta tendência a mutagênese (WANG, 2018).

E6 pode ligar-se a sequência de consenso LxxLL no domínio de E6AP (proteína associada a E6) para formar um complexo heterotrimérico de E6, E6AP e p53, levando a degradação de p53. Isso leva as células a divisão celular descontrolada, escapando dos pontos de controle preventivos. Afirma-se que a interação com E6AP é um processo importante em relação ao desenvolvimento de tumores (PAL; KUNDU, 2020).

Oncogene E7



A oncoproteína E7 tem a capacidade de se ligar a proteína do retinoblastoma (pRb), no denominado sítio de ligação dos fatores de transcrição, como por exemplo membros da família E2F. Essa relação pode levar a disponibilização do fator de transcrição E2F do complexo repressor transcricional pRb/E2F concedendo o estímulo para o processo de proliferação celular. E7 ainda pode apresentar a capacidade de se associar a outras proteínas que desempenham papéis na proliferação celular e também tornar a célula “imortal” por conta do poder de desregular o processo de apoptose (SOUZA et al., 2015).

A proteína E7 atua sobre o produto do gene supressor de tumores (pRb) e também sobre algumas proteínas que estão associadas, como p107 e p130. A proteína pRb tem como função a regulação do ciclo celular e a inibição da atividade do fator de transcrição E2F. E7 se liga a pRb deixando-a inativada, induzindo a célula a entrar na fase “S” do ciclo celular e ativando a replicação do DNA viral (VEGA et al., 2018).

Nas células infectadas pelo HPV, a proteína E7 tem como foco a pRb para ubiquitinação, induzindo a liberação de fatores de transcrição E2F, que tem como função transcrever ciclina E, ciclina A e p16INK4A, um inibidor de CDK4/6, levando as células a entrarem na fase S de forma prematura. O inibidor de CDK p16INK4A (proteína supressora de tumores) é o alvo de grande interesse de E7 para o processo de regulação do ciclo celular. E7 estimula a expressão de p16INK4A não só através da desintegração de pRb, mas também por cessamento da repressão epigenética por meio de KDM6B (PAL; KUNDU, 2020).

MÉTODOS

O estudo caracteriza-se como uma pesquisa exploratória, sistemática, tendo seu modelo fundamentado no PRISMA. Para a confecção do artigo, foram utilizados artigos referentes ao câncer, ao câncer de colo de útero e aos vírus HPV16/18.

A pesquisa foi realizada por intermédio de revisão bibliográfica, através de análises detalhadas nas bases de dados PubMed, SCIELO (Scientific Eletronic Library Online), além de publicações eletrônicas presentes em sites de respaldo em território nacional, cujo rumo metodológico se sustentou nas leituras exploratórias e seletivas desses materiais.

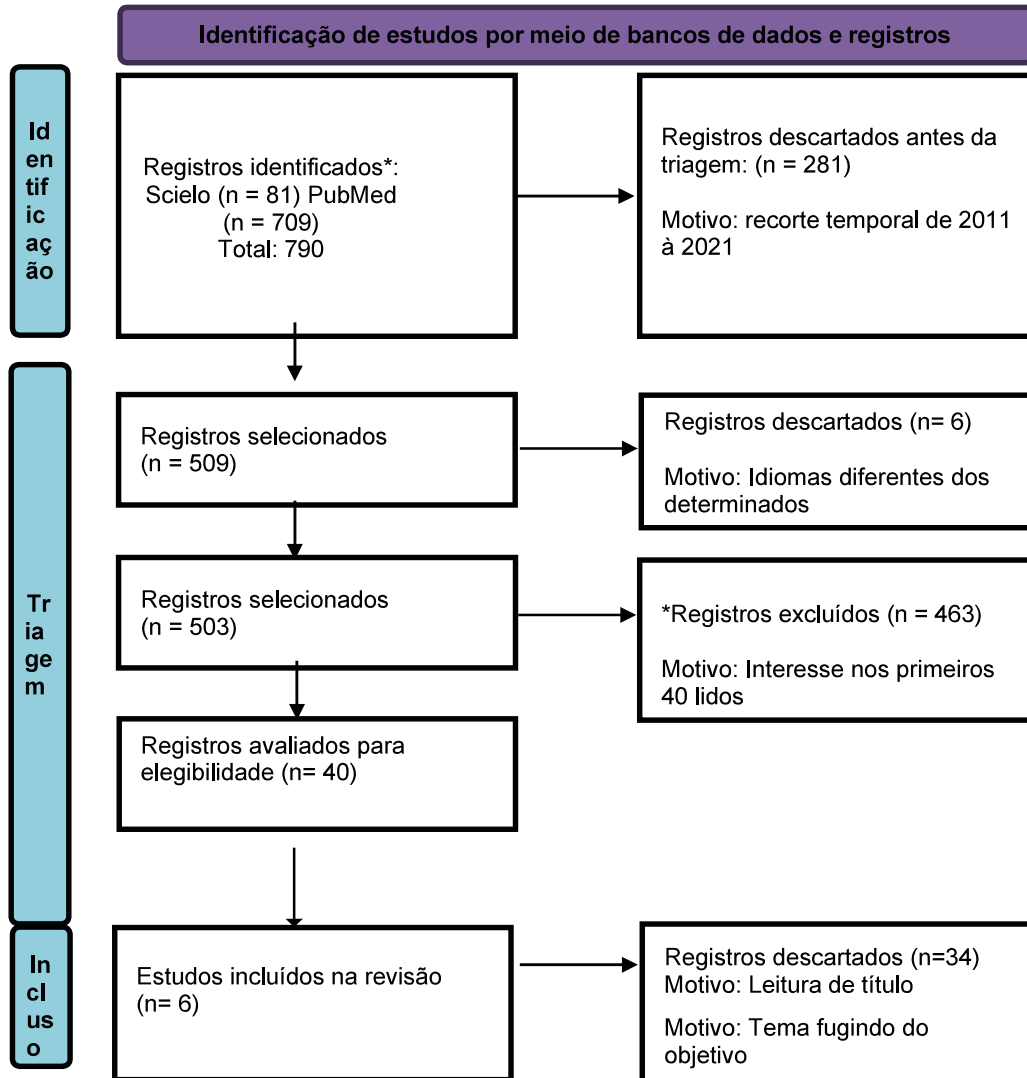
Para seleção do material foram respeitados os critérios de inclusão, fazendo parte da pesquisa artigos científicos nacionais e internacionais publicados em português, inglês e espanhol entre o período de 2011 a 2021, interligados aos mecanismos de ação dos vírus HPV 16 e 18. Quanto aos critérios de exclusão: realizou-se leitura de resumos e objetivos de artigos, descartando aqueles nos quais o tema fugiam do objetivo proposto e também aqueles que se configuravam revisões bibliográficas. As informações foram analisadas e os resultados apresentados evidenciaram com base no material bibliográfico, conhecimento ao que se refere a correlação dos fatores genéticos do HPV 16/18 e o câncer de colo de útero.

Os três pesquisadores envolvidos avaliaram a elegibilidade dos estudos de forma independente, respeitando os critérios de exclusão e inclusão citados acima.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os artigos pesquisados foram triados inicialmente de acordo com a leitura dos resumos e dos objetivos, o que facilitou dispensar aqueles que fugiam do tema proposto. Foram selecionados os artigos que descrevem o câncer de colo de útero e os vírus HPV 16 e 18, além dos estudos que correlacionavam os fatores genéticos dos vírus com o surgimento da neoplasia. Os estudos selecionados, se enquadraram nos critérios de inclusão e de exclusão. Em caso de desacordo entre os pesquisadores o consenso deveria ser alcançado a partir da discussão.

Figura 1: Diagrama de fluxo PRISMA de seleção de literatura



*A exclusão destes artigos se deu pelo número excessivo, o que inviabiliza a leitura integrativa de todos eles. Dentre os mesmos, foi selecionado um quantitativo que apresentou informações de grande interesse.

Fonte: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

Os estudos mostraram que os vírus codificam proteínas chamadas de precoce (E1, E2, E4, E5, E6 e E7), as quais estão relacionadas as questões genéticas virais, e proteínas tardias (L1 e L2), que estão relacionadas as questões estruturais. As proteínas E1 e E2 estão diretamente ligadas a replicação viral, e as consideradas principais responsáveis para o desenvolvimento da doença são as denominadas oncoproteínas E5, E6 e E7.

Os estudos apresentam informações que se complementam, característica essa que foi tomada como critério para elegibilidade. Ressalta-se que a divergência entre os estudos está relacionada a abordagem da oncoproteína E5, visto que não é totalmente discutida como um dos principais fatores para o desenvolvimento do CCU (Quadro 1).

Quadro 1: Comparativo entre os resultados obtidos de cada estudo.

Autor/Ano	Título	Principais resultados
Coico-Vega et al. 2018	Detección de oncoproteínas e6/e7: una alternativa para el tamizaje de cáncer de cérvix.	A p53 repara o DNA danificado e ativa a apoptose. A pRb regula o ciclo celular, ligando e inibindo a atividade da transcrição. E6 atua destruindo a p53 enquanto E7 inativa a pRb.
Souza et al. 2015	Papilomavírus humano: biologia viral e carcinogênese.	O vírus entra na célula via endocitose, e a infecção se inicia na camada basal. Nas células basais, o HPV atinge a forma episomal e inicia o processo de replicação, condicionado pelos genes E1 e E2.

Wang et al. 2018	Involvement of Human Papillomaviruses in cervical cancer.	E5 atua no crescimento celular e interfere em vias de transdução de sinais. Também associada a inibição da apoptose e da proliferação celular. Os níveis de p53 em células afligidas por E6 é menor do que em células saudáveis. A ação de E7 sobre pRb, é importantes para a replicação e acabamento do ciclo de vida do HPV
Estêvão et al. 2019	Hallmarks of HPV carcinogenesis: The role of E6, E7 and E5 oncoproteins in cellular malignancy.	Os mecanismos de integração e hipermetilação do genoma viral do HPV propiciam a expressão desregulada das oncoproteínas E6, E7 e E5, que são aspectos essenciais para a cascata carcinogênica nos cânceres induzidos pelo HPV.
Hochmann et al. 2020	Human papillomavirus type 18 E5 oncoprotein cooperates with E6 and E7 in promoting cell viability and invasion and in modulating the cellular redox state	E5 apresenta um certo potencial de transformação celular ao ser expresso sozinho. Porém, esse potencial de transformação é fraco se comparado a E6 e E7

Pal; Kundu. 2020	Human Papillomavirus E6 and E7: The cervical cancer hallmarks and targets for therapy.	E6 e E7 induzem as células à oncogênese. Levam a proliferação celular descontrolada, angiogênese, invasão, metástase e atividade irrestrita da telomerase, conjuntamente com a supressão da apoptose e atividade supressora de crescimento. E5 pode provocar a proliferação celular desarranjada, inibir a apoptose e impedir a formação do domínio de morte e ajudar as células carcinogênicas a evadir a armadilha imunológica para progredir em direção à malignidade.
-----------------------------	--	--

Fonte: Autores

Pal; Kundu (2020) abordam a proteína E5 como a responsável pela distinção de determinadas células presentes na epiderme (queratinócitos), pelo escape imunológico e por desempenhar o papel de indução a modificações carcinogênicas, podendo também atuar ao lado da proteína E6. Souza et al. (2015) descrevem a capacidade de E5 de interagir com proteínas transmembranas, possuindo uma função conjunta ao fator de crescimento epidérmico induzindo a proliferação celular e inibindo a apoptose. Para Wang et al. (2018), E5 é classificada como uma viroporina, que é capaz de realizar a

homeostase de íons, realizar o transporte de vesículas e produzir vírions.

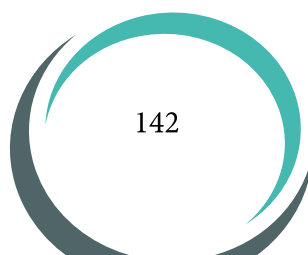
Enquanto que Hochmann et al. (2020) descrevem que E5, E6 e E7 estão diretamente ligadas ao processo de indução de inflamação crônica relacionada ao CCU, ressalta também que E5 coopera de maneira positiva ao lado de E6 e E7 na progressão do câncer.

Com relação a E6, os estudos em consenso a descreveram como a supressora da proteína p53. Esta por sua vez é considerada como supressora de tumores, pois age impedindo mutações que podem ocasionar o surgimento do câncer. Também age reparando o DNA danificado e induz células a apoptose. Souza et al. (2015), afirmam que E6 pode ativar a enzima telomerase na célula do hospedeiro tornando a mesma imortal. No mesmo estudo, foi descrito que a proteína E6 pode agir complementando o papel exercido por E7.

Para Wang et al. (2018), a oncoproteína E7, é citada como supressora da pRb (proteína do retinoblastoma). A pRb por sua vez, tem como função regular o ciclo celular e a inibição da transcrição. É dito que a produção de E7 e as suas funções sobre seus alvos relacionados a pRb, são importantes para a origem do processo de replicação e também para a conclusão do ciclo de vida do vírus HPV.

Podemos dizer que os autores descrevem os aspectos funcionais das oncoproteínas sempre acrescentando informações das quais não foram descritas. Nota-se que os fatores mencionados funcionam como um ciclo onde cada um deles desempenha seus papéis de forma concomitante, ou seja, a medida que E5 atua, E6 e E7 também atuam, podendo não apresentar uma ordem específica durante o período de atividade. A célula torna-se imortal pelo fato de que seus mecanismos de supressão são inibidos, a partir do momento em que ocorrem danos nas transduções de sinais causados por E5, danos no DNA e inativação da apoptose causados por E6 e danos na regulação do ciclo celular causados por E7.

Segundo McBride e Warburton (2017), a integração do HPV leva a expressão desregulada



dos oncogenes virais E6 e E7 o que resulta na proliferação celular, anulação dos pontos de controle do ciclo celular e a instabilidade genética progressiva. Com base nisso as células passam a obter uma certa vantagem de crescimento de caráter seletivo e a promoção da progressão oncogênica. O fato do crescimento clonal de células que contém o HPV integrado, explica a importância da expressão de oncogenes de forma desregulada. Portanto, cânceres causados pelo HPV dependem da expressão desregulada dos genes virais E6 e E7, para a sobrevivência contínua.

A ação das proteínas virais E6 e E7, responsáveis por interferir nos principais pontos de controle do ciclo celular, como a proteína tumoral supressora (p53) e a proteína do retino blastoma (pRb), é o fator principal que contribui para o desenvolvimento da neoplasia provocada pelo HPV e pela progressão do processo de carcinogênese. Ressalta-se ainda que a oncoproteína E5 pode desempenhar um papel de suma importância no processo de formação de tumores (HAREZA et al., 2022).

Dessa forma a célula infectada e afetada pelos genes virais, poderão se reproduzir de forma desregulada, escapando do processo de morte celular programada e repassando de geração em geração o seu DNA modificado, não havendo chances algumas de reparação.

CONCLUSÃO

Como síntese das conclusões do trabalho, é destacado que os genes E1, E2 e E4 que possuem as funções de replicação, transcrição e maturação, respectivamente, desempenham seus papéis de maneira mais discreta. Já E5, E6 e E7 são apontados como os principais responsáveis para o desenvolvimento do câncer, pois numa ação conjunta bloqueiam os principais mecanismos de defesa da célula que têm como função suprimir o surgimento da neoplasia. Com isso, é importante frisar que estes

são os principais fatores a serem investigados, para que assim surjam ideias de como intervir na ação destes genes após a possível infecção pelo HPV.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, M. M.; LOBO, L. M. G. A; OLIVEIRA, F. B. M. Câncer do colo uterino, hpv e exame papanicolaou: uma reflexão acerca dos conhecimentos das mulheres. *Revista Ciência & Saberes-Uni-Facema*, v. 4, n. 1, p. 889-895, 2018.

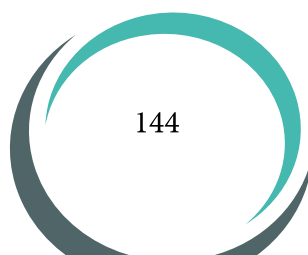
CALUMBY, R. J. N. et al. Papiloma Vírus Humano (HPV) e neoplasia cervical: importância da vacinação. *Brazilian journal of health Review*, v. 3, n. 2, p. 1610- 1628, 2020.

CARVALHO, N. S. de et al. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo papilomavírus humano (HPV). *Epidemiologia e Serviços de Saúde* [online]. v. 30, n. spe1. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1679-4974202100014.espl>>.

CASARIN, M. R. P; ESCOBAR, J. C. Educação em saúde para prevenção do câncer de colo do útero em mulheres do município de Santo Ângelo/RS. *Ciência & Saúde Coletiva* [online]. 2011, v. 16, n. 9, pp. 3925-3932. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1413-81232011001000029>>.

COICO-VEGA, M. M; IGLESIAS-OSORES, S; AGUILAR-GAMBOA, F. R. Detección de oncoproteínas e6/e7: una alternativa para el tamizaje de cáncer de cérvix. *Revista Experiencia en Medicina del Hospital Regional Lambayeque*, v. 4, n. 3, p. 108-111, 2018.

COSTA, L. A; GOLDENBERG, P. Papilomavírus humano (HPV) entre jovens: um sinal de alerta.



Saúde e Sociedade, v. 22, n. 1, p. 249-261, 2013.

DA LUZ, R. M. G; GONZALES, M. F; ODA, J. M. M. Papilomavirus humano (HPV) e terapêutica. ARCHIVES OF HEALTH INVESTIGATION, v. 7, 2018.

DE LIMA, E. A. et al. A utilização de probióticos como terapia complementar em mulheres com HPV. Encontro de Extensão, Docência e Iniciação Científica (EEDIC), v. 5, n. 1, 2019.

ESTÊVÃO, D. et al. Hallmarks of HPV carcinogenesis: The role of E6, E7 and E5 oncoproteins in cellular malignancy. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Regulatory Mechanisms, v. 1862, n. 2, p. 153-162, 2019.

GURGEL, L. C. et al. Percepção de mulheres sobre o exame de prevenção de colo de útero Papanicolau: Uma Revisão Integrativa da Literatura/Perception of women on uterine cervix prevention Papanicolau: An Integrative Review of Literature. ID on line REVISTA DE PSICOLOGIA, v. 13, n. 46, p. 434-445, 2019.

HAREŽA, Daria A.; WILCZYŃSKI, Jacek R.; PARADOWSKA, Edyta. Human Papillomaviruses as Infectious Agents in Gynecological Cancers—Oncogenic Properties of Viral Proteins. International Journal of Molecular Sciences, v. 23, n. 3, p. 1818, 2022.

HOCHMANN, J. et al. A oncoproteína E5 do papilomavírus humano tipo 18 coopera com E6 e E7 na promoção da viabilidade e invasão celular e na modulação do estado redox celular. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz [online]. 2020, v. 115, e190405. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0074-02760190405>>. Epub 16 de março de 2020.

Leto, M. G. P. et al. Infecção pelo papilomavírus humano: etiopatogenia, biologia molecular e manifestações clínicas. *Anais Brasileiros de Dermatologia* [online]. 2011, v. 86, n. 2, pp. 306-317. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0365-05962011000200014>>.

MCBRIDE, Alison A.; WARBURTON, Alix. O papel da integração na progressão oncogênica de cânceres associados ao HPV. *Patógenos PLoS*, v. 13, n. 4, pág. e1006211, 2017.

MEIRA, B. C. O Papiloma Vírus Humano (HPV) e seus fatores de risco para o câncer de colo de útero. 2013.

OMS. HPV e câncer do colo do útero. 2019. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5634:folha-informativa-hpv-e-cancer-do-colo-do-utero&Itemid=839. Acesso em: 01 jun. 2020.

PAL, A; KUNDU, R. Human papillomavirus E6 and E7: the cervical cancer hallmarks and targets for therapy. *Frontiers in microbiology*, p. 3116, 2020.

PANCERA, T. R.; DOS SANTOS, G. H. N. Epidemiologia Molecular da infecção pelo papilomavírus humano (HPV) e câncer cervical no Brasil: Revisão Integrativa. *Revista de Patologia do Tocantins*, v. 5, n. 2, p. 79-83, 2018.

PAULA, T. C. et al. Detecção precoce e prevenção do câncer de colo uterino: saberes e práticas educativas. *Enfermagem em Foco*, v. 10, n. 2, 2019.

PEREIRA, P. F et al. QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM CÂNCER DE COLO UTERINO. 2019.

PINTO, V. F. C; BARBOSA, V. F. C; PAIVA, S. G. Aspectos epidemiológicos e citológicos de infecções pelo papilomavírus humano (HPV) em adolescentes: uma revisão. Rev Cient ITPAC, v. 5, n. 4, p. 2-11, 2012.

ROSAS, M. S. L. et al. Incidência do câncer no Brasil e o potencial uso dos derivados de isatinas na cancerologia experimental. Revista Virtual de Química, v. 5, n. 2, p. 243-265, 2013.

SILVA, A. K.; ROSS, J. R. Vacinação contra o Papiloma Vírus Humano no Brasil: uma interlocução com as publicações científicas. JMPHC| Journal of Management & Primary Health Care| ISSN 2179-6750, v. 8, n. 1, p. 91-98, 2017. Acesso em: 29 maio 2020.

SIMOES, L. P.; JUNIOR, G. Z. Vírus HPV e o desenvolvimento de câncer de colo de útero—uma revisão bibliográfica. Uningá Journal, v. 56, n. 1, p. 98-107, 2019.

SIMONSEN, M. et al. Presença de sintomas no momento do diagnóstico da recorrência do câncer do colo do útero está relacionada com pior prognóstico?. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia [online]. 2014, v. 36, n. 12 pp. 569-574. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/SO100-720320140005068>>.

SOUSA, A. C. O. et al. Caracterização das alterações citopatológicas e fatores de riscos associados ao desenvolvimento do câncer de colo útero. Uningá Review Journal, v. 30, n. 1, 2017.

SOUZA, G. C. S. et al. Papilomavírus humano: biologia viral e carcinogênese. *Femina*, p. 189-192, 2015.

VIMAR, A. C. A. V.; BRAGA, A. C. S.; VIANNA, Y. I. Câncer de colo uterino e HPV. In: Simpósio. 2020.

WANG, X; HUANG, X; ZHANG, Y. Involvement of human papillomaviruses in cervical cancer. *Frontiers in microbiology*, p. 2896, 2018.

ZARDO, G. P. et al. Vacina como agente de imunização contra o HPV. *Ciência & Saúde Coletiva* [online]. 2014, v. 19, n. 9 [Acessado 4 Fevereiro 2022] , pp. 3799- 3808. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1413-81232014199.01532013>>.

ZERLOTTI, L. B. et al. Epidemiologia de exames e mortalidade presuntivos à infecção pelo papiloma vírus humano. *RBAC*, v. 50, n. 2, p. 124-9, 2018.