

## **MECANISMOS MOLECULARES ENVOLVIDOS NO DESENVOLVIMENTO DE CÂNCER COLORRETAL CAUSADO PELA INFECÇÃO POR HPV**

Larissa de Oliveira Rosa Marques<sup>1</sup>

Liliane Emilly dos Santos Sousa<sup>1</sup>

Guilherme Guimarães de Paula Poletto<sup>1</sup>

Juliana Menara de Souza Marques<sup>2</sup>

Lucas Luiz de Lima Silva<sup>3</sup>

**RESUMO: Introdução:** O Papilomavírus Humano (HPV) é um vírus que infecta a pele ou mucosas provocando verrugas anogenitais e também pode favorecer o desenvolvimento de câncer, a depender da cepa viral. **Objetivo:** Descrever mecanismos moleculares envolvidos na oncogênese colorretal associada à infecção por HPV. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão da literatura a partir da busca de dados nas bases Scielo, NCBI, Penn State, Oxford Academic e Wiley Online Library. **Resultados:** Os cânceres associados ao HPV são estimulados diretamente pelos oncogenes do HPV. Nesse processo destacam-se duas proteínas virais, E6 e E7, por serem capazes de interagir com proteínas reguladoras do ciclo celular que atuam como supressoras de tumor. Além disso estão envolvidas na ativação da telomerase, aumento na instabilidade gênica e na inativação de genes inibidores de oncoproteínas. **Conclusão:** Apesar da relação entre o desenvolvimento de câncer colorretal a partir da infecção por HPV ainda não ser bem esclarecida, existem mecanismos que podem estar ligados a esse processo. Logo, mais investimentos em pesquisas devem ser realizados nessa área a fim de maiores esclarecimentos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Neoplasias. Infecções por Papillomavirus. Papillomaviridae. Neoplasias Colorretais.

### **1 INTRODUÇÃO**

O Papilomavírus Humano (HPV) é um vírus que infecta a pele ou mucosas (oral, genital ou anal), provocando verrugas anogenitais favorecendo o desenvolvimento de câncer, dependendo do sorotipo viral. A principal forma de transmissão é por via sexual, que inclui contato oral-genital, genital-genital ou mesmo manual-genital. Os cânceres associados ao

---

<sup>1</sup> Acadêmicos de Biomedicina da Universidade Federal de Goiás. E-mail: larissa\_marques@discente.ufg.br.

<sup>2</sup> Professora do curso de biomedicina da Universidade Paulista, Doutoranda em Biologia da Relação Parasito-Hospedeiro e co-orientadora do presente trabalho.

<sup>3</sup> Professor do curso de Medicina do Centro Universitário Faculdade Alfredo Nasser, Doutorando em Biologia da Relação Parasito-Hospedeiro e orientador do presente trabalho.

HPV, e em particular o câncer cervical, são estimulados diretamente pelos oncogenes do vírus. A associação entre a infecção por HPV e o desenvolvimento de câncer cervical já é bem esclarecida pela literatura. De acordo com o relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS), o câncer cervical é o quarto câncer mais comum entre as mulheres, com cerca de 570.000 novos casos em 2018 (6,6% de todos os cânceres femininos) (INCA, 2018).

Mais de 180 tipos de HPV já foram descritos na literatura, e 40 estão relacionados com infecções anogenitais. Entre os HPVs de alto risco oncogênico que apresentam maior prevalência estão os tipos 16 e 18. O HPV-16 tem sido identificado em até 59,8% dos cânceres invasivos e em mais de 50% dos cânceres não invasivos. Já o HPV-18 em 15% das neoplasias invasivas e em mais de 50% dos adenocarcinomas. A lesão recorrente do HPV é considerada pré-neoplásica na forma de verruga, apresenta coilocitose, e caracteriza-se por lesões vegetantes, não ceratósicas, úmidas, com núcleo central em tecido conjuntivo e aspecto de couve-flor. A lesão pode ter algumas alterações malignas, atingindo, muitas vezes, proporções alarmantes. Isoladas ou agrupadas, manifestam proliferações fibrosas cobertas por epitélio espessado de cor rósea, sem cronificação, localizando-se principalmente nos genitais externos na região perianal, bem como na membrana mucosa (DAMIN *et al.*, 2013).

O câncer colorretal é uma doença multifatorial, ou seja, está relacionado a fatores de diferentes naturezas como elementos ambientais, relacionados ao estilo de vida, alterações genéticas sequenciais e infecção viral. Uma dieta rica em carnes vermelhas, processadas e gorduras, não praticar exercícios físicos, a obesidade, o tabagismo, o alcoolismo, idade acima de 50 anos, o fato de já ter tido pólipos ou câncer colorretal ou doença inflamatória intestinal, a ocorrência de câncer colorretal em familiares de primeiro e segundo grau e as síndromes hereditárias, são todos fatores que podem influenciar na ocorrência de tumores colorretais. (DAMIN *et al.*, 2013)

O câncer colorretal se origina nas células epiteliais que revestem o cólon e o reto. As células do cólon humano se replicam a uma taxa relativamente alta, com 10 células epiteliais sendo substituídas todos os dias. Acredita-se que essa alta taxa de replicação contribua para a vulnerabilidade do cólon e do reto. A morfologia celular pode alterar devido ao acúmulo de mutações em oncogenes e genes supressores de tumor, fato que pode acarretar um crescimento neoplásico. Alguns estudos encontraram alta prevalência de DNA do HPV em tecidos neoplásicos em comparação com controles (pacientes saudáveis), o que poderia sugerir que a infecção por esse vírus poderia estar diretamente ligada à carcinogênese colorretal, porém, essa associação assim como os mecanismos moleculares envolvidos no processo ainda não são bem esclarecidos. (DAMIN *et al.*, 2013) (HEMMAT *et al.*, 2019)

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão da literatura por meio de uma busca de dados nas bases SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), NCBI (*National Center for Biotechnology Information*, EUA), *Wiley Online Library*, *Penn State* e na *Oxford Academic* entre os anos de 2013 a 2019. Os descritores utilizados no Dec's foram: Neoplasias, Infecções por Papillomavirus, Papillomaviridae e Neoplasias Colorretais. Os critérios de inclusão para a seleção dos artigos foram: estudos publicados no período de 20013 a 2019; estudos realizados em qualquer país desde que publicados em inglês, português ou espanhol; e que avaliassem a associação HPV e câncer colorretal, utilizando ferramentas moleculares.

## 3 DISCUSSÕES, RESULTADOS E/OU ANÁLISE DE DADOS

Em 1990, Kirgan *et al.* relataram pela primeira vez uma potencial associação entre a infecção por HPV e câncer de cólon por meio da imunohistoquímica. Investigaram a presença de antígeno HPV em tecidos do cólon embebidos em parafina, incluindo 30 adenomas tubulovilosos, 43 carcinomas e 30 amostras de mucosa do cólon normal. O antígeno do HPV foi detectado em 23% dos espécimes de cólon normal, 60% dos adenomas e 97% dos carcinomas. A hibridização adicional de DNA *in situ* demonstra a presença do genoma do HPV em 27% dos adenomas e em 43% dos carcinomas. Os autores concluíram que o HPV infecta a mucosa colunar do cólon e que existe associação entre HPV e neoplasia do cólon (ZHU *et al.*, 2017).

Em relação aos mecanismos envolvidos no potencial carcinogênico do HPV, destacam-se duas proteínas virais, E6 e E7, por serem capazes de interagir com proteínas reguladoras do ciclo celular que atuam como supressoras de tumor, como a p53 e a pRb. E6 promove a ativação da telomerase, desregulando vias para proliferação celular, diferenciação, reconhecimento imunológico e sinalização de sobrevivência. E7, por outro lado, aumenta a instabilidade genética, resultando em aumento de anormalidades cromossômicas. Essa desregulação do ciclo celular, ativação da telomerase e instabilidade genética induzida criam um ambiente favorável à transformação neoplásica das células. Além disso, os HPVs também podem desencadear a oncogênese pela inativação do gene E2, o principal inibidor das oncoproteínas E6 / E7 (ZHU *et al.*, 2017; DONATUS *et al.*, 2019).

De acordo com outros estudos, as oncoproteínas E6 / E7 do HPV de alto risco cooperam com o receptor ErbB-2 para causar a transformação celular de células epiteliais normais. Também foi observado que as ciclinas do tipo D (D1, D2 e D3) são elementares para transformação celular induzida pela cooperação E6 / E7 / ErbB-2 através da fosforilação  $\beta$ -catenina-tirosina através da quinase de ativação pp60 (c-Src). Além disso, o HPV tipo 16 aE6 / E7 causa habilidades celulares invasivas e metastáticas in vitro e in vivo, acompanhada pela superexpressão de Id-1, que regula a invasão celular e metástase de células cancerosas (PELIZZER *et al.*, 2016).

Vários estudos revelam que os HPVs de alto risco também podem levar à ativação de oncogenes como KRAS. O proto-oncogene KRAS localizado no cromossomo 12 codifica uma proteína que está envolvida na proliferação, diferenciação e sinalização de transdução. A patogênese no câncer colorretal está ligada a várias mutações nos códons 12, 13 e 61 que levam à proliferação descontrolada. Mutações no KRAS são responsáveis pela transição de adenomas para carcinomas e estão presentes em 56% dos tumores HPV positivos (PELIZZER *et al.*, 2016).

#### 4 CONCLUSÕES

A literatura ainda carece de estudos que vão além da identificação do HPV em amostras de câncer colorretal, mostrando a necessidade de estudar a atividade transcricional desse vírus nas amostras. Nessa perspectiva, é imprescindível maior investimento científico na relação HPV-câncer colorretal, visto que a identificação deste vírus nos tecidos colônicos ou retais pode alterar a prevenção, prognóstico e tratamento do paciente, além de ampliar o uso de ferramentas de saúde pública como a vacinação contra este vírus.

#### REFERÊNCIAS

DAMIN, D. C. *et al.* *Human papillomavirus infection and colorectal cancer risk: a meta-analysis. Colorectal Disease*, v. 15, n. 8, p. e420-e428, 2013.

DONATUS, L. *et al.* *Assessing the uptake of cervical cancer screening among women aged 25-65 years in Kumbo West Health District, Cameroon. The Pan African Medical Journal*, v. 33, 2019.

HEMMAT, N. *et al.* Association of human papillomavirus infection and inflammation in cervical cancer. ***Pathogens and disease***, v. 77, n. 5, p. ftz048, 2019.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **ABC do câncer**: abordagens básicas para o controle do câncer 4. ed. rev. atual. Rio de Janeiro: INCA, 2018.

PELIZZER, T. *et al.* Prevalência de câncer colorretal associado ao papilomavírus humano: uma revisão sistemática com metanálise. ***Revista Brasileira de Epidemiologia***, v. 19, p. 791-802, 2016.

ZHU, Y. *et al.* Human papillomavirus and its testing assays, cervical cancer screening, and vaccination. In: ***Advances in Clinical Chemistry***. Elsevier, 2017. p. 135-192.