

CAPÍTULO 2

HISTÓRIA E EVOLUÇÃO DO HPV

Data de aceite: 27/03/2023

José de Ribamar Ross

Fernanda Catarino de Assis

Giovanna Maria Araújo Teixeira Luz

Guilherme Leal da Silva

Isabelle Cristiny de Holanda Carvalho

Luís Eduardo Araújo Coelho Vasconcelos

Jociel Ferreira Costa

Jaqueline Diniz Pinho

diferentes, o que pode ser comprovado pelo seu mecanismo de ação distinto e pela falta de equivalência genética com outros tipos. (BERNARD, 1994).

O HPV é uma das famílias de vírus mais diversas e abrangentes, devido às condições e ao tempo disponível para sua evolução, calcula-se que mais de 240 tipos do vírus existem na natureza, que se enquadram 37 gêneros distintos. Devido a sua abrangência quanto aos possíveis hospedeiros sua evolução até agora, apesar de lenta, atinge grandes proporções. (VAN DOORSLAER et al., 2013).

Ainda assim, todos os tipos mantêm o mesmo mecanismo de infecção como ponto comum. O conhecimento acerca da natureza infecciosa das verrugas genitais é antigo (CELSUS, 1991), ainda assim, a relação entre o HPV e o surgimento dessas verrugas e sua consequente transmissão por via sexual é recente. A partir do advento dos exames de análise histopatológica pôde se chegar a tal conclusão acerca do

INTRODUÇÃO

A origem do papiloma vírus humano (HPV) ainda é incerta, no entanto estudos genéticos apontam para uma provável origem no continente africano e posterior disseminação pelo mundo, em especial, dos tipos HPV-16 e HPV-18, que são os tipos mais comumente associados a câncer em humanos. Porém, tipos diferentes aparentam ter origens igualmente

mecanismo de transmissão por relações sexuais do HPV. (CARDIAL et al., 2019)

A relação entre a atividade sexual mais ativa e o aumento nos casos de câncer de colo de útero já era conhecida desde meados do século XX, devido ao exame Papanicolau que possibilita a retirada de uma amostra para a análise citológica do tecido uterino (KURMAN et al., 1992). Mas foi apenas com os estudos do infectologista, Harold Zur Hausen, que se estabeleceu a hipótese do vírus HPV ser o agente responsável por essa associação. Porém, somente anos depois, realmente comprovou-se a conexão entre o Papiloma Vírus Humano e o desenvolvimento de câncer de colo uterino. (ZUR HAUSEN, 1999)

ORIGEM DO HPV

O Papilomavírus é extremamente antigo, com mais de 200 tipos, classificados em 16 gêneros. Quanto à origem, os movimentos de desenvolvimento desse vírus são incertos, contudo, estudos apontam que eles surgiram aos arredores dos tetrápodes em um período carbonífero, do final da era Paleozóica. Eles advêm de uma era que os animais providos de conchas ou de outros revestimentos duros apareceram nos mares, a cerca de 330 milhões. Assim, os primeiros ancestrais do vírus podem ter se espalhado para mais de 20.000 amniotas, coabitando em quase todo planeta, o que a torna umas das famílias mais numerosas e antigas. (RECTOR E VAN RANST, 2013; CUBIE, 2013; BERNARD, 1994; HOLLAND E DOMINGO, 1998).

Acredita-se que tenha origem no continente africano, de onde veio a se distribuir para todos os outros continentes. Essa comprovação científica alicerça-se em pesquisas utilizando técnicas de filogenia molecular, através do sequenciamento de bases de DNA dos ancestrais africanos compatíveis com os atuais. Contudo esta disseminação deu-se de forma não explosiva, ocorrendo a cerca de um milhão de anos atrás, de um período em que o *Homo sapiens* ainda estava fixado no continente africano. Após se espalhar para outros continentes, os vírus HPV-16 e HPV-18 deram origem a novas variantes. Nos tempos das viagens marítimas, essas variações se espalharam ainda mais e apontam a diversidade e raiz étnica de cada população. (BERNARD, 1994).

O material genético do Papilomavírus já foi identificado em répteis, aves, animais como o canguru, o gambá, a cuíca, o diabo-da-tasmânia e o coala muitos seres que possuem glândulas mamárias sugerindo uma história evolutiva de mais de 300 milhões de anos. O isolamento e sequenciamento dos primeiros Papilomavírus em répteis não aviários estendem a história evolutiva para todos os mamíferos, os quais possuem taxa de evolução mais elevada e os sauropsídeos, com taxa de evolução mais baixa. O HPV extraído de um marsupial foi denominado de BpPV1 e está próximo a raiz com L1 e L20RF's ficando próximo com o vírus vindo da Europa e, parecendo ter nascido entre uma fusão de um vírus

de papiloma antigo e um Papillomavirus ultrapassando 10 milhões de anos atrás. (HERBST ET AL., 2009; CHEN et al., 2005; BENNETT ET AL., 2010 E BERNARD, 2010).

Ao longo do tempo o aprimoramento do HPV aconteceu antes mesmo da evolução do homem, cerca de 200.000 a 150.000 anos no passado. Essa ampla diversidade de tipos de HPV relaciona-se com a variada dispersão do homem no planeta terra. 400 a.C. Hipócrates relata as doenças com verrugas. Manifestações do Papilomavírus em animais foram registradas em mitos e pinturas, os quais fornecem indicativos desse vírus e das doenças que ele causa, como chifres em coelhos. Nos humanos, a análise de verrugas nos órgãos genitais e na pele circulante, na Grécia e Roma, foi associada ao comportamento sexual imoral. Atualmente, mais de 150 tipos de HPV foram nomeados e classificados. (HARARI, A.; CHEN, Z; BURK (2014).

EVOLUÇÃO DO HPV

O Papiloma Vírus Humano (HPV) é diversificado e é classificado em cinco gêneros distintos: Alpha, Beta, Gama, Mu e Nu. Os papilomavírus humano possuem genomas de DNA de fita dupla de evolução lenta porque selecionam polimerases de DNA de células hospedeiras de alta exatidão para replicação. Embora todas as espécies de HPV que infectam humanos sejam amplamente classificadas, é provável que muitas ainda continuem sem serem catalogadas. (MURAHWA et al., 2019)

Uma das hipóteses mais comuns da evolução do HPV é que o vírus co-diversificou utilizando humanos modernos como populações hospedeiras e se espalhou pelo planeta adjunto a migração do Homo sapiens. Mas essa situação está sendo desafiada pela coevolução diferencial da linhagem HPV-16 também presente em homínideos anteriores ao Homo sapiens. Entender a transmissão do vírus, a capacidade, história e adaptação à seleção imunológica do hospedeiro e dinâmica epidêmica propiciarão o esclarecimento de como a variação genética nos vírus determina a filogenia e a patogenicidade em hospedeiros e populações. (CHEN et al., 2017).

DESCOBERTA DO HPV E SUA RELAÇÃO ENQUANTO INFECÇÃO SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEL

Sabe-se hoje da relação entre a infecção por HPV e o aparecimento de verrugas genitais, porém sua relação enquanto IST só foi estabelecida, depois de muitos anos e da junção de conhecimentos.

Historicamente, relatos datados da Antiguidade Greco-romana já relacionavam a incidência de verrugas genitais às relações sexuais. Contudo, apesar dos conhecimentos sobre diagnóstico e tratamentos, seus fatores causais permaneciam desconhecidos. Tal

correlação encontrou diversos impasses, no decorrer das transições temporais, para se revelar, já que a ciência, até então, não dispunha de mecanismos suficientes para sua investigação. (ADDLER, 1988)

Com o avanço do trabalho sobre esse tema, no século XIX, iniciaram-se as descobertas sobre o poder infeccioso das verrugas. Dentre elas está presente a de Joseph F. Payne, médico inglês que realizou um experimento de auto-contaminação em sua mão, a partir de um material verrucoso colhido de um infante. (PAYNE, 1981). Além deste, outros estudos efetuados, na Europa, também confirmaram a natureza viral das verrugas, como o elaborado por Ciuffo, que usou enxertos com amostras da substância na mão de voluntários, a qual foi recoberta, anteriormente, por barreiras com poros que permitiam a passagem do agente, mas sem o contato direto com o indivíduo. (CIUFFO, 1907).

Em 1858, George B. Wood através de publicação em seu livro prática de medicina demonstrou que o câncer tem a hipótese de ser transmitido por germes microscópicos. (GRANER, 2000). A demonstração da relação entre o câncer e a infecção encontrou barreiras, a principal delas estava relacionada com o extenso período de tempo entre 15 e 40 anos entre a inoculação do microrganismo e o surgimento dos primeiros sinais dando possibilidade às lesões iniciais.

Em média, a transmissão do papiloma vírus humano (HPV), por intermédio do intercurso sexual, é de cerca de 40%. O estudo avaliou a relação de concordância dos mais variados tipos de HPV, com as suas respectivas probabilidades. (KERO; RAUTAVA, 2019) e encontrou que além dessa patologia ter sido descoberta como infecção sexualmente transmissível, ela ainda é muito mais recorrente do que deveria.

HISTÓRIA DA RELAÇÃO ENTRE HPV E CÂNCER DE COLO DE ÚTERO E AS CONTRIBUIÇÕES DE ZUR HAUSEN

Nesse período em que ocorriam as pesquisas de transmissão de verrugas, Richard Shope descobriu a equivalência de papilomas que causavam tumores em coelhos aos que produziam o mesmo efeito sobre bois, cachorros e homens. Isso o levou a denominá-los de Papillomavirus. (SHOPE, 1933). Fundamentando-se na pesquisa de Shope, Peyton Rous e J. W. Beard analisaram a evolução dessas massas tumorais para um grau maligno, formando carcinomas escamosos. (ROUS e BEARD, 1934)

Mas foi somente após a década de 30, com a utilização da microscopia eletrônica, que foi revelada a relação existente entre o desenvolvimento de oncogênese e a infecção pelo papilomavírus, o qual teve suas partículas identificadas por Maurice Strauss, em 1949, ao mostrar em seu estudo sua aparição majoritária como causa de verrugas. (STRAUSS; SHAW; MELNICK, 1949)

Durante os anos 70, foram empreendidos estudos que buscaram o vínculo entre HPV e câncer cervical em humanos, visto que já havia sido observada a capacidade carcinogênica desse vírus em animais. É nesse período que se destaca as pesquisas lideradas pelo médico alemão Harald Zur Hausen. (MCINTYRE, 2005)

Com base em relatos de transformação de verrugas genitais em carcinomas escamosos, ele levantou a hipótese do surgimento do câncer cervical oriundo da infecção por vírus. Inicialmente, associaram ao da *Herpes simplex* e *Chlamydia trachomatis*, porém, as sequências de DNA encontradas nas amostras de verrugas genitais indicavam contaminação por papillomavirus. Em contrapartida, apesar desse achado, os tipos presentes eram o HPV-6 e o HPV-11, os quais não foram encontrados, de forma expressiva, em outras células cancerosas cervicais. (GISSMANN e ZUR HAUSEN, 1980) (GISSMAN *et al*, 1982)

Embora tenha executado um trabalho de extrema importância, Zur Hausen não recebeu a credibilidade adequada pela sua descoberta, haja vista a ausência de evidências que confirmassem sua tese. Até que, com a sucessão de novas técnicas, como a de DNA recombinante, cópias de HPV e o uso de hibridização molecular, foi possível a identificação das variedades do papillomavirus. A aplicação desses métodos levou, posteriormente, ao registro de linhagens que se mostraram prevalentes em amostras de oncogênese cervical, o HPV-16 e HPV-18. (DURST *et al*, 1983; ZUR HAUSEN, 2009)

A partir dessas evidências, o médico alemão abordou indústrias farmacêuticas para desenvolver uma vacina contra o vírus em questão. No entanto, a proposta foi recusada, pois o tema não era visto como urgência no meio científico. Foi só início da década de 90, com a publicação de estudos comprobatórios, baseados em análises de biopsias à nível mundial, dos índices de prevalência do câncer cervical causado pela infecção por HPV que as companhias voltaram seu olhar para o tema em voga e iniciaram o desenvolvimento de vacinas contra o vírus. (BOSCH, 1995; WALBOOMERS *et al*, 1999)

Tal fato permitiu que, atualmente, haja o uso de três diferentes tipos de vacinas voltados para prevenção contra certos tipos de papillomavirus. As presentes, hoje, no mercado, são a Gardasil, produzida pela Merck Sharp&Dhome, para combater o HPV 6, 11, 16 e 18; a Cervaxi da Glaxo Smith Kline que resguarda apenas contra o HPV 16 e 18; e a Nonavalente ou Gardasil 9 que amplia a proteção contra as linhagens HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58. (SOHEILI *et al*, 2021)

Após décadas de trabalho, Harald Zur Hausen ganhou o reconhecimento merecido, sendo laureado, em 2008, com o prêmio Nobel de Medicina, pela sua vasta contribuição sobre o entendimento da correlação existente entre o HPV e o câncer de colo uterino, além do seu papel primordial no incentivo ao desenvolvimento a uma profilaxia para essa

alteração biológica. (HAMMES; NAUD; MATOS, 2008).

Atualmente, o câncer de colo de útero é o segundo tipo de neoplasia mais incidente, a nível mundial, em mulheres na faixa etária dos 15 aos 44 anos. Essa forma de manifestação oncogênica é relacionada, majoritariamente ao Papiloma vírus Humano, com destaque para suas linhagens HPV-16 e HPV-18, os quais predominam em 70% dos casos confirmados. Contudo, vale destacar que nem todos os tipos do vírus são causadores de infecções cancerígenas, visto que muitos estão relacionados a tumorações benignas na pele e nas mucosas. (ICO, 2016)

CONCLUSÃO

O Papilomavírus Humano (HPV), teve uma disseminação lenta e gradual para o resto do mundo. Porém, devido ao seu longo período de coevolução com o homem e outros animais, pode se observar a multiplicidade de tipos desse vírus e seus diversos mecanismos de ação sobre o corpo, sendo alguns deles altamente cancerígenos (possuidores de fatores oncogênicos) como o HPV16 e o HPV18.

O mecanismo de infecção desse vírus permaneceu desconhecido por muito tempo, ainda que na antiguidade se conhecesse o poder transmissivo das verrugas durante o ato sexual, há pouco tempo atrás que se descobriu a relação do HPV com o aparecimento desses papilomas e, conseqüentemente o caráter sexualmente transmissível do vírus. Além do mecanismo de infecção, a descoberta sobre o poder cancerígeno do Papilomavírus Humano fomentou mudanças nas pesquisas da área.

Após diversos estudos comprobatórios da relação entre HPV e as neoplasias, em especial de colo de útero, e alta frequência desse achado na prática -presença do vírus nos tecidos cancerígenos removidos-, com uma importante contribuição do pesquisador Harold Zur Hausen, urgiu a indústria farmacêutica investir em pesquisas acerca dos mecanismos relacionados a essa patologia.

REFERÊNCIAS

ADLER, M.W. Diseases in the Homosexual Male. Londres, Springer-Verlag, p. 99-109, 1988

BENNETT, Mark D.; REISS, Andrea; STEVENS, Hans; HEYLEN, Elisabeth; RANST, Marc Van; WAYNE, Adrian; SLAVEN, Michael; MILLS, Jennifer N.; WARREN, Kristin S.; O'HARA, Amanda J. NICHOLLS, P. K. (2010). The First Complete Papillomavirus Genome Characterized from a Marsupial Host: a Novel Isolate from *Bettongia penicillata*. **Journal of Virology**, 84(10), 5448–5453. <https://doi.org/10.1128/jvi.02635-09>

BERNARD, H. (1994). Coevolution air' papillomaviruses with human populations. Trends in Microbiology, 2(4), 18–21. [https://sci-hub.se/10.1016/0966-842x\(94\)906025](https://sci-hub.se/10.1016/0966-842x(94)906025)

BERNARD, Hans-Ulrich; BURK, Robert D.; CHEN, Zigui; DOORSLAER, Koenraad Van; HAUSEN, Harald Zur & DE VILLIERS, E.-M. (2010). Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. **Virology**, 401(1), 70–79. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2010.02.002>

BOSCH FX, Manos MM, Munoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(11):796-802

CAMARA, G. N. N. DE L. et al. Os papilomavírus humanos – HPV: histórico, morfologia e ciclo biológico. **Universitas: Ciências da Saúde**, v. 1, n. 1, p. 149–158, 2008.

CARDIAL, M. et al. **ARTIGO CNES INTRODUÇÃO**. [s.l.: s.n.].

KERO, K.; RAUTAVA, J. HPV Infections in Heterosexual Couples: Mechanisms and Covariates of Virus Transmission. **Acta Cytologica**, v. 63, n. 2, p. 143–147, 1 abr. 2019

CELSUS, A. . (1991). De Medicina (V).

CHEN, Z., Terai, M., Fu, L., Herrero, R., DeSalle, R., & Burk, R. D. (2005). Diversifying Selection in Human Papillomavirus Type 16 Lineages Based on Complete Genome Analyses. **Journal of Virology**, 79(11), 7014–7023. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.11.7014-7023.2005>

CIUFFO, G. 1907. **Innesto positive con filtrato di verruca volgare**. *Giornale Ital. Mal. Ven. Pelle* 48: 12–17

CUBIE, H. A. (2013a). Diseases associated with human papillomavirus infection. **Virology**, 445(1–2), 21–34. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.06.007>

DURST, M., Dzarlieva-Petrusevska, R.T., Boukamp, P., Fusenig, N.E., Gissmann, L., 1987. Molecular and cytogenetic analysis of immortalized human primary keratinocytes obtained after transfection with human papillomavirus type 16 DNA. *Oncogene* 1, 251–256

GARFIELD, E. All sorts of warts – separating facts from fiction. *Current contents*, 9: 3-11, 1998.

GISSMAN, L., zur Hausen, H., 1980. Partial characterization of viral DNA from human genital warts (condylomata acuminata). *Int. J. Cancer* 25, 605–609

GISSMAN, L., de Villiers, E.-M., zur Hausen, H., 1982b. Analysis of human genital warts (condylomata acuminata) and other genital tumors for human papillomavirus type 6 DNA. *Int. J. Cancer* 29, 143–146

HAMMES, L. S.; NAUD, P. V.; MATOS, J. C. DE. Prêmio nobel de medicina reconhecimento pela descoberta do papilomavírus humano (hpv) the recognition of human papillomavirus (hpv) discovery. p. 12–14, 2008.

HARARI, A., Chen, Z., & Burk, R. D. (2014). Human Papillomavirus Genomics: Past, Present and Future. In **Current Problems in Dermatology** (Switzerland) (Vol. 45, pp. 1–18). <https://doi.org/10.1159/000355952>

HERBST, Lawrence H.; LENZ, Jack; DOORSLAER, Koenraad Van; CHEN, Zigui; STACY, Brian A; WELLEHAN JUNIOR, James F.X.; MANIRE, Charles A.; BURK, R. D. (2009). Genomic characterization of two novel reptilian papillomaviruses, *Chelonia mydas* papillomavirus 1 and *Caretta caretta* papillomavirus 1. **Virology**, 383(1), 131–135. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2008.09.02>

HAUSEN, Zur, 1974. **Oncogenic herpes viruses**. *Biochim. Biophys. Acta* 417, 25–53. HAUSEN Zur, 1976. **Condylomata acuminata and human genital cancer**. *Cancer Res.* 36, 794.

HAUSEN Zur, 1977. **Human papilloma viruses and their possible role in squamous cell carcinomas**. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 78, 1–30

ICO. **Human Papillomavirus and Related Diseases Report**. n. October, 2016.

MCINTYRE, P. Finding the viral link : the story of Harald zur Hausen. **Cancer World**, n. July-August, p. 36, 2005.

PAYNE, J., 1891. **On the contagious rise of common warts**. *Br. J. Dermatol.* 3, 185–189

RECTOR, Annabel & RANST, M. V. (2013). Animal papillomaviruses. **Virology**, 445(1–2), 213–223. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.05.007>

ROUS, P., Beard, J.W., 1934. **Carcinomatous changes in virus-induced papillomas of the skin of the rabbit**. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 32, 578–580.

SHOPE, Richard. **Infectious papillomatosis of rabbits**. *J. I@ Med.* 5S:607-24, 1933.

SOHEILI, Maryam et al. "Human papilloma virus: A review study of epidemiology, carcinogenesis, diagnostic methods, and treatment of all HPV-related cancers." **Medical journal of the Islamic Republic of Iran** vol. 35 65. 22 May. 2021, doi:10.47176/mjiri.35.65.

STRAUSS, M. J.; SHAW, E. W.; MELNICK, J. L. "Crystalline" Virus-Like Particles from Skin Papillomas Characterized by Intranuclear Inclusion Bodies. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**, v. 72, n. 1, p. 46–50, 1949.

WALBOOMERS JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. **Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide**. *J Pathol* 1999;189(1):12-9.

WOODS K, Shillitoe E, Spitz M, Schantz S, Adler-Stortz K. Analysis of human papillomavirus DNA in oral squamous cell carcinomas. **J Oral Pathol Med** 1993; 22: 101-8.

ZUR HAUSEN, H. & DE VILLIERS, E. . (1978). Human Papillomaviruses. **Medical Microbiology and Immunology**, 9, 13–19. <https://sci-hub.tw/10.1007/bf02121129>