

CAPÍTULO 4

PROTEÍNAS ONCOGÊNICAS E NÃO ONCOGÊNICAS DO HPV, PROCESSO INFECCIOSO E FATORES DE RISCO PARA A SUA PROGRESSÃO

Data de aceite: 27/03/2023

Jose de Ribamar Ross
Gerusinete Rodrigues Bastos dos Santos
Rayane Alves Machado
Gabriel Silva Lima
Erick Santos de Oliveira
Flavia Castello Branco Vidal
Elmary da Costa Fraga
Maria Claudene Barros
Maria do Desterro Soares Brandão do Nascimento
Marco Aurélio Palazzi Safádi

de fita dupla que infectam células epiteliais basais e são divididos em tipos de baixo (não oncogênico) e alto risco (oncogênico). O material genético é composto por proteínas estruturais (L1 e L2) envolvido por um capsídeo icosaédrico. (ROMAN & ARAGONES, 2021; DOORBAR et al., 2012).

Os tipos de HPV não oncogênicos mais comuns em todo o mundo são os tipos 6 e 11, comumente se manifestam na forma de verrugas genitais e papilomas do trato respiratório e têm sido relacionados as anormalidades de baixo grau nas células cervicais. Já os tipos de HPV oncogênicos de alto risco, os mais comuns são 16 e 18, estão associados ao câncer do colo uterino, vagina, orofaringe, ânus, vulva e pênis. (ROMAN & ARAGONES, 2021; J BOWDEN & KYRGIUO, 2022).

O HPV é um vírus com uma alta especificidade do tecido capaz de infectar tanto o epitélio mucoso quanto o cutâneo. Mais de 200 tipos de HPV foram

INTRODUÇÃO

O vírus do papiloma humano (HPV) é a infecção sexualmente transmissível mais identificada em todo o mundo. Os HPVs pertencem à família *Papillomaviridae*, sendo caracterizados como um viron não envelopados contendo um genoma de DNA

identificados e caracterizados, os tipos oncogênicos de HPV podem permanecer latentes e causar câncer anos depois. (DOORBAR et al., 2012).

Em todo o mundo, os cânceres de pulmão, mama e colorretal apresentam os maiores números de novos casos; em contrapartida, a maior mortalidade é causada por câncer de pulmão, colorretal, estômago e fígado (SZYMONOWICZ & CHEN, 2020). Ainda, a maior carga de cânceres relacionados ao HPV, a nível global, é o câncer do colo do útero, principalmente em países de baixa renda. A grande maioria dos casos de câncer do colo do útero mais de 95% estão associados ao HPV de alto risco oncogênico, mais de 90% do câncer anal, 70% do câncer vaginal e vulvar, 60% do câncer orofaríngeo. (ROMAN & ARAGONES, 2021; SZYMONOWICZ & CHEN, 2020).

A transformação para neoplasias malignas ocorre quando as oncoproteínas *E6* e *E7* do HPV inativam as proteínas da célula p53 e pRb, respectivamente; essas inativações geram à desregulação de todo ciclo celular e à formação neoplásica no tecido afetado. Durante a infecção inicial, o vírus permanece relativamente inativo, em contrapartida, impede a célula de entrar em um estado de repouso. (J BOWDEN & KYRGIU, 2022).

Nesse contexto, para o desenvolvimento do câncer cervical observa-se fatores relacionados, de acordo com a literatura a obesidade, nuliparidade, nível socioeconômico, mulher acima de 35 anos, o estrógeno exógeno e a infecção pelo HPV tipo 16 ou 16, são capazes de ocasionar neoplasias levando ao aumento da mortalidade, especialmente no sexo feminino. (PIROG et al., 2014).

Além desses supracitados, outros fatores de risco associados ao estilo de vida e à dieta, outros agentes de infecção como o vírus também podem levar a cânceres associados ao HPV em mulheres e homens. (SZYMONOWICZ & CHEN, 2020; VAN et al., 2018)

GENOMA DO HPV

O genoma é formado por três regiões principais, a primeira contendo 06 genes precoce, uma segunda região contendo 02 genes tardios ambas codificantes de proteínas. Estas regiões são Locais onde começam os genes e onde a sequência de DNA pode ser aberta para fazer transcrição do RNA mensageiro. A terceira região é a que faz a regulação deste 08 genes e da replicação do DNA. (MUÑOZ et al., 2006; PINIDIS et al, 2016; ZUR HAUSEN, 2009). Todos os papilomavírus apresentam a mesma estrutura de genoma. (ZUR HAUSEN, 2002). A figura 2 mostra as duas regiões gênicas (L “precoce” e T “tardia”) e a região regulatória (URR).

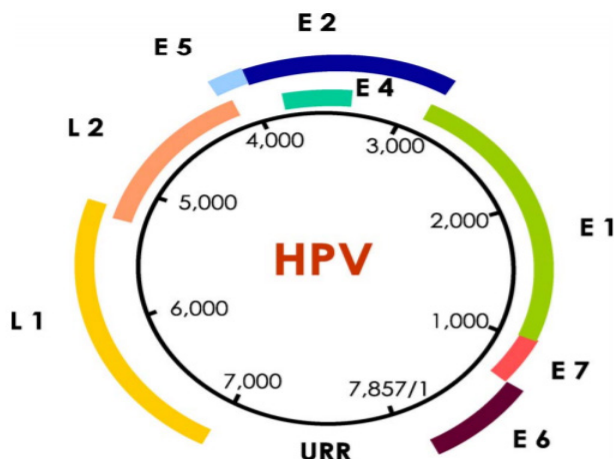


Figura 2 : Apresentação do genoma do HPV 16 mostrando o arranjo dos genes e região reguladora superior (URR)

Fonte: (Munoz et al, 2006)

As etapas de análise são elaboradas em 3 locais que agregam funções distintas: a região precoce (*Early*), constituídas pelos genes de E1, E2, E4, E5, E6 a E7. A região *Early* expressa antecipadamente as suas proteínas no ciclo viral, com prioridade para as proteínas E6 e E7, que se correlaciona ao grau de lesão cervical. A região precoce é responsável pela codificação de proteínas para a replicação e comando da transcrição (reescrita) viral, alteração da grade do interior celular, maturidade, amplificação e desbloqueio de novos elementos virais. A região tardia (*Late*), composta pelos genes L1 e L2 responde pela codificação das proteínas virais nos últimos estágios de replicação do vírus. (Ferraz et al, 2012, Zardo *et al*, 2014). Eventualmente, a partir da expressão de proteínas L1 e L2, os vírus são formados e consegue desprender-se das estruturas celulares epiteliais.(FELLER et al., 2009).

Ambas as proteínas têm sido utilizadas na produção de vacinas na medida em que são imunogênicas e podem se auto-organizar em "VLPs" ("viruslike particles"- partículas semelhantes aos vírus). (Hagensee,1993).

A longa região de controle (LCR) do conjunto de genes viral não codifica proteínas, mas contém a origem de replicação bem como múltiplos sítios de ligação de fatores de transcrição. (ZHENG E BAKER, 2006).

No desenho esquemático a seguir observa-se a invasão do vírus HPV durante a cópula por meio das microlesões na parede vaginal e vulva. As células basais do epitélio escamoso infectadas pelo HPV e, precisamente nesta fase, o seu material genético não se integra ao DNA da célula hospedeira. Para o HPV replicar depende do metabolismo

das células hospedeira. O vírus ao infectar a célula hospedeira perde seu capsídeo sendo transferido para o núcleo. Nesta fase epissomal ou latente não ocorre nenhuma alteração tecidual. A fase de replicação viral (formação dos virions) somente ocorre após as células basais se diferenciam em células intermediárias e superficiais. Nesta fase observa-se os coilocitos ou infecção da célula pelo HPV). (BARROS et al., 2012).

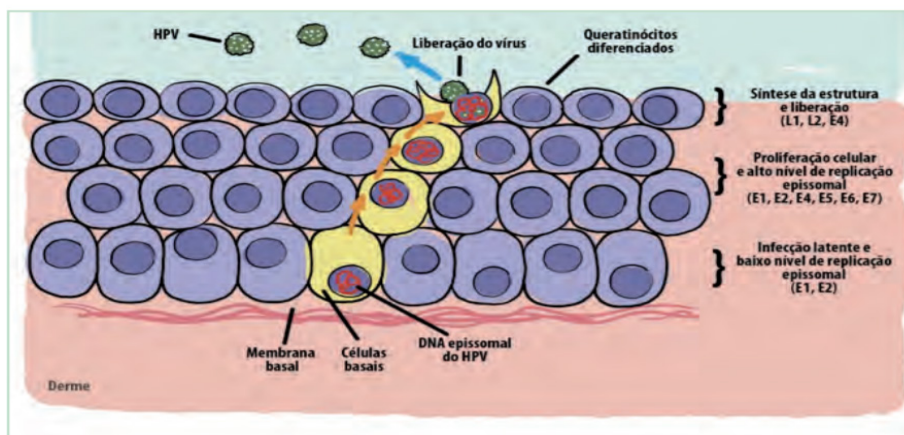


Figura 3: Replicação do HPV no epitélio escamoso

Fonte: Barros et al, 2012.

A figura 3 mostra o processo de infecção do HPV que nas quatro camadas do epitélio cervical recebe influência dos genes precoces e tardios.

PROTEÍNAS PRECOSES E TARDIAS NÃO ONCOGÊNICAS: E1, E2, E4.

As proteínas E1, E2 e E4 estão envolvidas na replicação do DNA viral e agem também na replicação e regulação da transcrição precoce, intensificando ou contendo proteínas virais. A proteína E4 está relacionada a liberação de novos vírus. (ZHENG et al., 2006).

A expressão da E2 causa a repressão da E6 e E7. Na forma epissomal a proteína E2 regula positivamente ou é repressora das proteínas E6 e E7. A diminuição ou inativação da proteína E2 causa o aumento da E6 e E7 levando a transformação e imortalização celular pelos danos ao DNA. Assim a E2 tem função na replicação e na repressão da replicação. Mantém o vírus em baixo número de cópias na forma epissomal. A E2 recruta a E1 para ser utilizada na replicação viral. A sua presença garante a apoptose e a regulação do ciclo celular modulando negativamente oncoproteína. (FERANDES et al., 2013, MOODY E LAIMINS, 2010, SCHIFFMAN, 2011; MCLAUGHLIN-DRUBIN et al., 2013, DOORBAR et

al., 2012; HELLNER; MÜNGER, 2011; WILLIAMS et al., 2011, MCBRIDE, 2013).

A proteína E4 nas camadas mais diferenciadas do epitélio cervical(superficial) liga-se a fios de queratina, facilitando a liberação de novas cópias de vírus formados. (DOORBAR, 2013; MCINTOSH et al., 2010).

PROTEÍNAS ONCOGÊNICAS: E5, E6 E E7

A proteína E5 esta relacionada a transformação inicial da célula e esta envolvida na replicação do DNA viral contribuindo no escape de anticorpos na célula infectada. (FERNANDES et al., 2013).

Ambas E6 e E7 causam danos nos mecanismos de regulação e controle do ciclo celular. (Gravitt, 2011; Woodman et al, 2007). As proteínas E5, E6 E E7 têm características cancerígenas que induzem a imortalização e transformações celulares. (ZHENG et al., 2006).

Em HPVs de risco oncogênico, o gene E6 pode causar a fragmentação da proteína supressora de tumor p53 e o gene E7 pode se unir e desativar a proteína supressiva e outras proteínas enroladas no controle do circuito celular. (DOORBAR ET AL, 2016; TOMMASINO, 2017; ZACAPALA-GÓMEZ et al., 2016).

A proteína E6 tem ação de evitar que a célula entre em apoptose (o que comumente acontece em retorno a infecção viral); e E7 consegue ativar mecanismos de reprodução celular, acarretando a célula a entrar na fase S do ciclo celular, deixando assim a maquinaria de proliferação celular a disposição para a replicação do DNA viral. (SPIESS *et al.*, 2016; WOODMAN *et al.*, 2007).

PROCESSO DE INFECÇÃO DO HPV

O *Papilomavirus humano* tem uma capacidade em escapar ao sistema imunológico sendo fundamental para a sua permanência em longo prazo. Este vírus em seu ciclo natural não causa lise nas células invadidas e não se dissipam para outros locais. (EINSTEIN et al., 2009).

Estimativas apontam que 50 a 80% das pessoas com vida sexual ativa irão desenvolver infecção pelo *Papilomavirus humano*. A frequência na população geral situa-se entre 5 e 20% e, na população feminina com menos de 34 anos está prevalência é maior e, diminui progressivamente após os 34 anos com curva de nova progressão após os 45 anos. Contudo apenas 10% dos casos irão persistir, relacionada a algum tipo oncogênico de alto risco. Em caso de persistência o risco relativo de câncer aumenta de 100 a 300% sobre as mulheres infectadas. Geralmente está persistência não é mais identificada após

36 meses. 70% regredem em até um ano e 90% após 2 anos. (DE SAN JOSÉ et al., 2007).

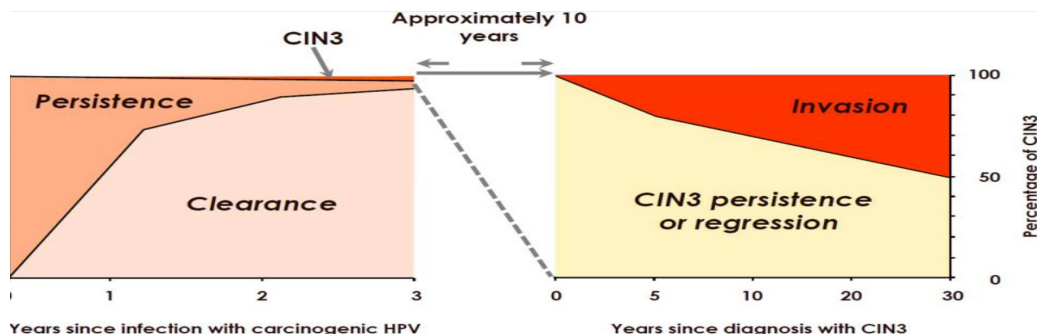


Figura 4: história natural da infecção por HPV

Fonte. Moscicki et al., 2012.

A figura 4 mostra a amplitude de casos de persistência e doença invasiva que podem ocorrer no processo de infecção do HPV ao longo dos anos.

A transmissão do HPV ocorre essencialmente por via sexual (oral-genital, genital-genital e genital-manual) em ambos os sexos e, a partir da infecção os susceptíveis podem se tornar portadores subclínicos e transmissores. A cópula anal e vaginal não é condição essencial para a penetração do vírus, havendo transmissão por via direta por meio do contato com pele e mucosa por contato íntimo com a genitália ou outras mucosas infectadas. (TRISTÃO et al., 2012).

Não são abundantes as evidências relacionadas aos mecanismos de como o HPV é capaz de infectar somente células da camada basal do epitélio escamoso e células da junção escamo colunar (JEC), mas as evidência mais aceitas é de que este mecanismo está ligado a receptores restritos a essas células. (Spiess *et al.*, 2016). Com o aperfeiçoamento das células suprabasais, o ciclo do HPV progride e passa a expressar proteínas de E6 e E7. (BANSAL et al., 2016; WOODMAN *et a.*, 2007).

A entrada do HPV na célula é mediada por estratégias envolvendo interações do capsídio viral e fatores celulares funcionais. Inicialmente há uma ligação de proteínas do capsídio L1 com proteoglicanos de sulfato de heparina. Após uma inicial combinação de L1 com proteoglicanos de sulfato de heparano, após essa resignação ocorre a clivagem proteolítica em L2. A hipótese é que o HPV seja encaminhado para um receptor de superfície celular ainda não esclarecido. Com esta ligação o HPV move-se por endocitose em tráfico intracelular. A ciclofilina e γ -secretase desempenha papel na entrada do HPV. Após a interiorização do HPV ocorre a desmantelamento do capsídeo por acidificação.

O HPV no interior da célula percorre o citoplasma em direção ao núcleo através de microtúbulos (retículo endoplasmático). A Proteínas L2 parece ser ter função imprescindível no deslocamento no interior da célula. Estruturas como o retrômero quanto o RAB9 são necessários para a infecção. (GIROGLOU et al., 2001, ABAN et al., 2008, LANIOSZ et al., 2009, SAPP et al., 2009, CHILLER et al., 2010, RICHARDS et al., 2006, KÄMPER et al., 2006, SMITH et al., 2008, PEREIRA et al., 2009, SELINKA, 2003)

A replicação do HPV está intensamente relacionada à diferenciação dos queratinócitos do susceptível. A partir de um micro trauma existente o vírus acessa as camadas basais da mucosa. Em seguida o HPV se organiza como um epissoma (DNA livre) no núcleo. Neste estágio a replicação é baixa, em torno de 50 a 100 cópias, nesta fase as proteínas E1, E2, E6 e E7 são mantidas em níveis baixos determinando a não formação de novos vírus. Na sequência observa-se uma diferenciação nas células infectadas atingindo as camadas mais superiores onde, mais tarde reinicia nova fase de replicação. (SYRIPINEN E PURONEN, 2010).

Na fase adiantada da infecção ocorre replicação do epissoma ultrapassando 1.000 cópias por célula por ação das proteínas E1, E2, E4, E5. Nas camadas superficiais ocorrem as montagens das partículas virais por expressões de seus genes E6 e E7. Também por ação das proteínas L1 e L2 ocorre a produção do capsídeo nas camadas mais maduras. A formação e a liberação das partículas virais ocorrem nas camadas mais superficiais da mucosa/epitélio. (DOORBAR et al., 2016; KOSTER, 2009; LEXOUX, et al., 2012).

O *Papillomavirus* tem em suas etapas de vida vinculado ao plano da célula do indivíduo hospedeiro segundo sua especificação celular pela infecção nas células basais do epitélio estratificado pavimentoso, que é o primeiro alvo do vírus. Na sua estrutura viral específica, os queratinócitos indiferenciados são encarregados pelas atribuições vegetativas do vírus, produção do DNA, proteínas capsilares e a produção dos novos vírus circulantes. (HAZARD, 2007; HASAN et al., 2007).

Células de Langerhans ou monócitos específicos que atua no epitélio cervical ao neutralizarem os HPVs, estes mudam para rede linfática nos gânglios. Nestes locais os monócitos levam os HPVs aos linfócitos T que instalam o processo de produção de anticorpos adaptativos que ativam linfócitos TCD8+ que identificam o HPV. (Gonçalves e Donaldi, 2004). Ainda são identificados em secreções cervicais de pacientes com lesões precursoras cervicais, as proteínas IgG e IgA. Após replicação do HPV, já no meio extracelular este vírus é anulado interrompendo assim este ciclo de infectividade. (MACHADO et al., 2004).

Grande parte das infecções pelo HPV é transitória e sua duração varia de 8 a 24 meses. São comuns no princípio da vida sexual e a sua prevalência declina em mulheres

mais velhas. Apresentam três picos, sendo o pico inicial na fase de 15 a 19 anos, o segundo aos 45 anos e o terceiro, acima dos 65 anos. (Nakagawa et al., 2010). Apesar disso, não existem dúvidas de que proteínas, hormônios, metabólitos presentes na mucosa e em sua secreção como também a microbiota local influencie nas respostas imunes inatas e adaptativas, o que determinam a persistência e avanço da infecção. (SCHIFFMAN et al., 2016).

Ainda não está completamente esclarecido o papel da mucosa da mulher relacionada a ser uma barreira a penetração do HPV, contudo, há evidências de que proteínas, hormônios, metabólitos, interleucinas, macrófagos, secreções e a microbiota existentes na mucosa influenciam na sua eliminação, regressão, avanço progressivo do HPV através de respostas imunológicas que nascem com a pessoa e outras adaptativas. (SCHIFFMAN et al., 2016).

CONDIÇÕES DE RISCO LIGADO A PERSISTÊNCIA OU REGRESSÃO DO HPV

O HPV é o agente causal das neoplasias intraepiteliais cervicais, porém, não é causa suficiente para a transformação maligna, sendo, uma série de outros elementos essenciais para o surgimento do processo carcinogênico. Contudo fatores multicausais associados ao HPV promovem a gênese da doença, exercendo fortes influências, os fatores ambientais e hereditários. O fator ambiental são responsáveis por 80 a 90% dos episódios da moléstia. O envelhecimento da mulher aumenta sua susceptibilidade. (LEWIS et al, 2015; YUAN-CHIN et al., 2014).

Dentre os cofatores, já foram identificados em combinações com HPV o prelúdio antecipado da atividade sexual, uso de longa duração de pílulas anticoncepcionais, multiparidade, múltiplos parceiros, outras infecções transmitidas por relações sexuais, exposição à fumaça de cigarro e consumo de álcool, entre outros. (MEYER et al., 2008; MOKTAR et al., 2009; PIYATHILAKE et al., 2007).

Relacionado a idade enquanto fator de risco o estudo de Ribeiro et al, (2015) realizado na cidade de Goiânia com 198 mulheres com citologia cervical anormal utilizado método de testagem PCR para DNAHPV, a prevalência foi de 87%. A primeira relação sexual antes dos 16 anos foi significativa associada a um teste de HPV positivo (p 0,01). Uma outra associação significativa encontrada foi o risco de lesão NIC I a III nesta mesma faixa etária (p 0,03).

A multiparidade como risco para infecção por HPV relaciona-se a imunossupressão decorrente da gravidez e maior exposição da JEC (Junção Escamo colunar) e do epitélio de transição metaplásico ambos mais susceptíveis ao HPV. Nas mulheres mais jovens a metaplasia escamosa é mais comum e, estas áreas transformadas favorecem a infecção,

proliferação e replicação do HPV. (MOSCICKI, 2005).

Verificou-se uma diminuição do número de células de Langerhans e outros componentes celulares de resposta imune associada a proliferação em indivíduos fumantes. Isto sugere que ser fumante afeta a capacidade do hospedeiro responder de forma imune aos agentes infecciosos virais. (Poppe et al, 1996). A genotoxicidade induzida pela fumaça do cigarro traz como efeito a produção de micronúcleos, modificações nas cromátides, desarranjo cromossomal, fragmentação na tira de DNA, e outras alterações, devido aos seus compostos carcinógenos. (HECTH, 2003).

A correlação HPV, tabagismo e neoplasia cervical ocorre devido às deteriorações provocadas por substâncias mutagênicas e carcinogênicas (nicotina, alcatrão, amônia, monóxido e dióxido de carbono, formaldeído, acroleína, acetona, cádmio entre outros) que agredem o material genético da mucosa cervical prejudicando a resposta imune natural, favorecendo a infecção e a chance maior de persistência do HPV. Mulheres fumantes demonstram crescer o risco em 1,5 na aquisição do HPV quando relacionadas a mulheres não fumantes. A razão de chances de apresentar lesão NIC III varia de 3,3 e 4.3 entre mulheres tabagistas e ex-tabagistas quando correlacionadas a não fumantes. (KUMAR et al., 2015).

A relação entre os anticoncepcionais hormonais e o HPV, sua progressão e persistência demonstram uma relação entre o HPV e os esteróides exógenos causando deformações no genoma do HPV, favorecendo o surgimento do câncer no colo. Provavelmente ocorre uma intermediação entre elementos que respondem ao glicocorticóides que ao mesmo tempo fazem a regulação da transcrição do HPV. (COGLIANO et al., 2005; VACCARELLA et al., 2006).

Estrogênios e progestinas agem estimulando a interação entre o DNA HPV e o genoma da célula do hospedeiro, motivando a transcrição e aumentando a expressão dos genes E6 e E7. Apresentam efeitos diferentes sobre as respostas imunes pró e anti-inflamatórias in vitro e in vivo. O estradiol em baixas concentrações aumentam as citocinas (TNF-alfa, IL-6, IL-1b, IFN-g) em altas concentrações inibem (TNF-alfa, IL-1b) como também nestas condição de alta estimulam citocinas anti-inflamatórias (IL-10, e IL-1ra). O progesterona em níveis altos e baixos bloqueiam a produção de citocinas anti-inflamatorias, a linfoproliferação e as células T reguladoras. (CASTELLSAGUE E MUNHOZ 2003, MARKS et al., 2011, HELLBERG, 2005, NEES et al., 2000, KONECMA et al., 2000, POLAN 1989, ARGAWAL E MARSHALL, 1999, KENDA E TAMAKI, 1999, ROGERS E ESTELL, 2001, PRIETO E ROSENSTEINS, 2006, BEAGLEY E COCKEL, 2003, MOJOSBERG et al., 2009).

Estudos em modelos de animais utilizando camundongos transgênicos projetados

para cânceres cervical por infecção por HPV16 e tratados com estrogênio revelaram que um receptor de estrogênio é necessário para que o câncer de colo de útero surja. As células de reserva é o local da carcinogênese e quando infectadas por HPVs de alto risco progredem para lesões pré- câncer na presença de estrogênio. (SANG-HYUK E LAMBERT 2009).

Estudos apontam que apenas 27% das mulheres adultas estão colonizadas por outros tipos de microbioma vaginal diferentes dos *Lactobacillus*. Existem cinco tipos de microbiomas vaginais designadas por Community State Types (CST). Entre as espécies mais abundantes estão: *Lactobacillus crispatus* (64.5%/CST I); *Lactobacillus gansseri* (42.9%/CST II), *Lactobacillus iners* (83,5%/CST III), *Lactobacillus jensenii* (48.2%/CST V). O CST IV-A (ocorre redução de *Lactobacillus* e aumento de bactérias anaeróbicas facultativas) o CST-B (desprovidos de *Lactobacillus* e aumento de gêneros associados a vaginose bacteriana (*Atopobium*, *Prevotella*, *Parvimonas*, *Sneathia*, *Gardnerella*, *Mobiluncus* e *Peptoniphilus*). O CST IV é o mais prevalente em mulheres africanas (38.9%) e Latinoamericanas (34.3%). (FORNEY E RAVEL, 2013; MA et al., 2012; RAVEL et al., 2011).

Mulheres HPV positivas apresentam maior diversidade bacteriana na comunidade microbiota vaginal do que as mulheres HPV negativas. As lesões precursoras e doenças invasivas tem 3 a 4 vezes de ocorrer no CST-IV. O CST-I demonstra-se como fator protetor contra o HPV. A *Gardnerella Vaginalis* associada ao *Lactobacillus ineres* e ausência de *Lactobacillus crispatus* tem maior probabilidade para lesões precursoras. A disbiose vaginal apresenta microbiota variada com redução de *Lactobacillus* e o *L. iners* tem maior predisposição para o HPV e doença invasiva grave. (AUDIRACC-CHALIFOUR, et al., 2016, KYRGIU et al, 2017; LEE et al, 2013; MITRA et al., 2016).

Nos achados de Usyk et al, (2020) only a small percentage of high-risk (HR que investigou comunidades microbioma vaginal em 273 mulheres de 18 a 25 anos que tinham amostras positivas para DNA HPV, a *Gardnerella Vaginalis* foi a espécie bacteriana com maior correlação positiva com a progressão. O HPV 16 foi identificado em 45.5% (15/33) casos de progressão. Para Murphy e Mitchell (2016) a *Gardnerella vaginalis* pode ser imunossupressora na região cérvicovaginal.

Microorganismos como: *Chlamydia trachomatis*, *Ureplasma. urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Trichomonas vaginalis*, *Candida spp.*, *bacterial vaginosis* podem causar vaginites e vaginose podendo desencadear inflamação crônica. Promovem a nível local um crescimento de radicais livres, danificam a mucosa cervical e as barreiras imunológicas, promovendo com esses efeitos a invasão de HPVs oncogênicos.(PANPAN et al., 2019).

CONCLUSÃO

O HPV é um dos vírus mais antigos, presente em humanos e animais. O presente estudo destaca o processo infeccioso do HPV, como se comunica e evolui para o câncer, compreender essas informações torna-se crucial para uma atuação integrada, além de otimizar a implementação e o incentivo as formas de prevenção por meio das implementações de programas de vacinação, rastreamento e ações de educação em saúde.

Para tanto, ainda são necessários novos estudos associados a progressão do HPV, bem como os fatores de riscos associados, já que podem ocorrer mudanças quanto os tipos e as variantes. Esses estudos visam contribuir para o conhecimento sobre o comportamento do HPV de baixo e alto risco e a ligação com as neoplasias malignas

REFERÊNCIAS

Abban CY, Bradbury NA, Meneses PI (2008) HPV16 and BPV1 infection can be blocked by the dynamin inhibitor dynasore. *Am J Ther* 15(4):304–311

Anna Szymonowicz, K., & Chen, J. (2020). Biological and clinical aspects of HPV-related cancers. *Cancer Biol Med*. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0370>

Agarwal SK, Marshall GD Jr. Perimenstrual alterations in type-1/type-2 cytokine balance of normal women. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:222–228.

Bansal, A., Singh, M., & Rai, B. (2016). Human papillomavirus-associated cancers: A growing global problem. *International Journal of Applied and Basic Medical Research*, 6(2), 84. <https://doi.org/10.4103/2229-516X.179027>

Barros, André Luiz de Souza, Lima, Daisy Nunes de Oliveira, Azevedo, Michelle Dantas, Oliveira, Micheline de Lucena Oliveira. Caderno de referência: Citopatologia Ginecológica – Brasília: Ministério da Saúde; Rio de Janeiro: CEPESC, 2012.

Beagley KW, Gockel CM. Regulation of innate and adaptive immunity by the female sex hormones oestradiol and progesterone. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003;38:13–22.

Castellsague X, Munoz N. Chapter 3: cofactors in human papillomavirus carcinogenesis – role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;31:20–28.

Chiller JT, Day PM, Kines RC (2010) Current understanding of the mechanism of HPV infection. *Gynecol Oncol* 118(1, Suppl):(Suppl):S12–S17

Cogliano, V., Baan, R., Straif, K., Grosse, Y., Secretan, B., & Ghissassi, F. El. (2005). Carcinogenicity of human papillomaviruses. *The Lancet Oncology*, 6(4), 204. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(05\)70086-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(05)70086-3)

De Sanjosé, S., Diaz, M., Castellsagué, X., Clifford, G., Bruni, L., Muñoz, N., & Bosch, F. X. (2007). Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 7(7), 453–459. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(07\)70158-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(07)70158-5)

Doorbar, J. et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. **Vaccine**, v. 30, p. F55–F70, 2012

Doorbar, j. the e4 protein; structure, function and patterns of expression. **Virology**, v. 445, n. 1–2, p. 80–98, out. 2013.

Doorbar, J., Quint, W., Banks, L., Bravo, I. G., Stoler, M., Broker, T. R., & Stanley, M. A. (2012). The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*, 30 Suppl (SUPPL.5).<https://doi.org/10.1016/J.VACCINE.2012.06.083>

Doorbar, John; Egawa Nagayasu; Griffin, Heather; Kranjec, Christian & Murakami, I. (2016). Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Revista Medica Virology*, 25(1), 2–23. <https://doi.org/10.1002/rmv>

Einstein, M. H., Schiller, J. T., Viscidi, R. P., Strickler, H. D., Coursaget, P., Tan, T., Halsey, N., & Jenkins, D. (2009). Clinician's guide to human papillomavirus immunology: knowns and unknowns. *The Lancet Infectious Diseases*, 9(6), 347–356. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70108-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70108-2)

Feller, Liviu; Khammissa Razia AG; Hwood, Neil & Lemmer, J. (2009). Epithelial maturation and molecular biology of oral HPV. *Infectious Agents and Cancer*, 4(1), 16. <https://doi.org/10.1186/1750-9378-4-16>

FERNANDES, J. V.; ARAÚJO, J. M. G. DE; FERNANDES, T. A. A. DE M. **Biology and natural history of human papillomavirus infection**. 2013

Forney Larry J, Ravel Jacques. Community Ecology and the Vaginal Microbiome. Microbial Ecology in States of Health and Disease: Workshop Summary. 2013 Disponível em <https://www.nap.edu/read/18433/chapter/13> e acessado a 14 de abril de 2017

Giroglou T, Florin L, Schäfer F, Streeck RE, Sapp M (2001) Human papillomavirus infection requires cell surface heparan sulfate. *J Virol* 75(3):1565–1570.

Gonçalves, Maria Alice Guimarães & Donadi, E. A. (2004). Immune cellular response to HPV: current concepts. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases : An Official Publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*, 8(1), 1–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15137933>

Gravitt, P. E. (2011). The known unknowns of HPV natural history Find the latest version : Review series The known unknowns of HPV natural history. *The Journal of Clinical Investigation*, 121(12), 4593–4599. <https://doi.org/10.1172/JCI57149>.live

Hasan, U. A., Bates, E., Takeshita, F., Biliato, A., Accardi, R., Bouvard, V., Mansour, M., Vincent, I., Gissmann, L., Iftner, T., Sideri, M., Stubenrauch, F., & Tommasino, M. (2007). TLR9 Expression and Function Is Abolished by the Cervical Cancer-Associated Human Papillomavirus Type 16. *The Journal of Immunology*, 178(5), 3186–3197. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.5.3186>

Hazard, K. (2007). Cutaneous Human Papillomaviruses. In *Laboratory Medicine*. <https://portal.research.lu.se/ws/files/4701197/548495.pdf>

Hagensee, M. E., Yaegashi, N., & Galloway, D. A. (1993). Self-Assembly of Human Papillomavirus Type 1 Capsids by of the L1 and L2 Capsid Proteins. *Assembly*, 67(1), 315–322.

Hecht, S. S. (2003). Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco-induced cancer. *Nature Reviews Cancer*, 3(10), 733–744. <https://doi.org/10.1038/nrc1190>

Hellberg D, Stendahl U. The biological role of smoking, oral contraceptive use and endogenous sexual steroid hormones in invasive squamous epithelial cervical cancer. *Anticancer Res* 2005;25:3041–3046.

Hellner, K.; Münger, K. Human Papillomaviruses As Therapeutic Targets in Human Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, v. 29, n. 13, p. 1785–1794, 1 maio 2011.

J Bowden, S., & Kyrgiou, M. (2022). Human Papillomavirus. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine*, 30(4), 109–118. <https://doi.org/10.1016/j.ogrm.2022.02.003>.

Kanda N, Tamaki K. Estrogen enhances immunoglobulin production by human PBMCs. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:282–288.

Kämper N, et al. (2006) A membrane-destabilizing peptide in capsid protein L2 is required for egress of papillomavirus genomes from endosomes. *J Virol* 80(2): 759–768.

Koster, M. I. (2009). Making an Epidermis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1170(1), 7–10. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04363.x>

Konecna L, Yan MS, Miller LE, Scholmerich J, Falk W, Straub RH. Modulation of IL-6 production during the menstrual cycle in vivo and in vitro. *Brain Behav Immun* 2000;14:49–61.

Kumar, Rupesh; RAI, Avdresh Kumar; DAS, Debabrata; DAS, Rajjyoti; SURESH, R.; Kumar, Suresh; Sarma, Anupam; Sharma, Shashi; Katak, A. C. & R. A. (2015). Alcohol and Tobacco Increases Risk of High Risk HPV Infection in Head and Neck Cancer Patients: Study from North-East Region of India. *PLOS ONE*, 10(10), e0140700. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140700>

Kyrgiou M, Mitra A, Moscick A-B. Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer? *Transl Res* 2017. disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5164950/pdf/nihms-809358.pdf>> Acesso em: 08 nov. 2021.

Lee JE, Lee S, Lee H, et al. Association of the vaginal microbiota with human papillomavirus infection in a Korean twin cohort *PLoS One* 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3661536/pdf/pone.0063514.pdf>>. Acesso em: 08 nov. 2021.

Lewis, Aaron; Kang, Robert; Levine, Alexandra & Maghami, E. (2015). The New Face of Head and Neck Cancer: The HPV Epidemic. *Oncology Journal, Head & Neck Cancer*, 29. <https://www.cancernetwork.com/review-article/new-face-head-and-neck-cancer-hpv-epidemic>

Lexoux, Michaël; Fradet-Turcotte, Amélie; Lussier-Price, Mathieu; Omichinski, Games G; Archambault, J. (2012). Inhibition of Human Papillomavirus DNA Replication by an E1-Derived p80/UAF1-Binding Peptide. *Journal of Virology*, 86(7), 3486–3500. <https://doi.org/10.1128/JVI.07003-11>

Laniosz V, Dabydeen SA, Havens MA, Meneses PI (2009) Human papillomavirus type 16 infection of human keratinocytes requires clathrin and caveolin-1 and is brefeldin A sensitive. *J Virol* 83(16):8221–8232.

Machado, P. R. L., Carvalho, L., Araújo, M. I. A. S., & Carvalho, E. M. (2004). Immune response mechanisms to infections. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 79(6), 647–664. <https://doi.org/10.1590/s0365-05962004000600002>

Mjosberg J, Svensson J, Johansson E, Hellstrom L, Casas R, Jenmalm MC, Boij R, Matthiesen L, Jonsson JJ, Ernerudh J. 58–65. Systemic reduction of functionally suppressive CD4dimCD25highFoxp3 β Tregs in human second trimester pregnancy is induced by progesterone and 17 β -estradiol. *J Immunol* 2009;183:759–769.

Marks M, Gravitt P, Gupta S, Liaw K, Kim E, Tadesse A, Phongnarisorn C, Wootipoom V, Yuenyao P, Vipupinyo C, et al. The association of hormonal contraceptive use and HPV prevalence. *Int J Cancer*, in press, 2011

Mclaughlin-Drubin, M.E.; Park, D; Munger, K. Tumor suppressor p16INK4A is necessary for survival of cervical carcinoma cell lines. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 2013;110(40):16175-80.

Mcbride, A. A. The Papillomavirus E2 proteins. **Virology**, Special Issue: The Papillomavirus Episteme. v. 445, n. 1–2, p. 57–79, out. 2013.

Mcintosh, P. B. et al. E1–E4-mediated keratin phosphorylation and ubiquitylation: a mechanism for keratin depletion in HPV16-infected epithelium. **Journal of Cell Science**, v. 123, n. Pt 16, p. 2810–2822, 15 ago. 2010.

Meyer, M. S., Applebaum, K. M., Furniss, C. S., Peters, E. S., Luckett, B. G., Smith, J. F., Bryan, J., McClean, M. D., Marsit, C., & Kelsey, K. T. (2008). Human Papillomavirus-16 Modifies the Association between Fruit Consumption and Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 17(12), 3419–3426. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0560>

Mitra A, MacIntyre DA, Marchesi JR, et al. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? *Microbiome* 2016. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5088670/pdf/40168_2016_Article_203.pdf> Acesso em: 08 nov. 2021.

Moody CA, Laimins LA. Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. **Nat Rev Cancer**. 2010;10(8):550-60.

Moktar Afsoon, Ravoori Srivani, Vadhanam Manicka V., Gairola C. Gary, & G. R. C. (2009). Cigarette smoke-induced DNA damage and repair detected by the comet assay in HPV-transformed cervical cells. *Int J Oncol*, 35(6), 1297–1304. https://doi.org/0.3892/ijo_00000447

Moscicki, A.-B. (2005). Impact of HPV infection in adolescent populations. *Journal of Adolescent Health*, 37(6), S3–S9. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2005.09.011>

Muñoz, N., Castellsagué, X., de González, A. B., & Gissmann, L. (2006). Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*, 24(SUPPL. 3), S1–S10. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.05.115>

Murphy, K., & Mitchell, C. M. (2016). The Interplay of Host Immunity, Environment and the Risk of Bacterial Vaginosis and Associated Reproductive Health Outcomes. *Journal of Infectious Diseases*, 214(suppl 1), S29–S35. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw140>

- Ndiaye, Cathy, Mena, Marisa, Alemany, Laia, Arbyn, Marc, Castellsagué, Xavier, Laporte, Louise, Bosch, F Xavier, Sanjosé, Silvia de, Trottier, Helen. HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1319–31
- Nicolás-PÁrraga Sara; Gandini, Carolina; Pimenoff, Ville N.; Alemany, Laia; De Sanjosé, Silvia; Bosh, F. Xavier & Bravo, I. G. (2016). HPV16 variants distribution in invasive cancers of the cervix, vulva, vagina, penis, and anus. *Cancer Medicine*, 5(10), 2909–2919. <https://doi.org/10.1002/cam4.870>.
- Panpan Lv, Fang Zhao, Xiaoqin Xu, Jun Xu, Qiang Wang, and **Zhen Zhao**. Correlation between Common Lower Genital Tract Microbes and High-Risk Human Papillomavirus Infection. **Research Article | Open Access** Volume 2019 | Article ID 9678104. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2019/9678104>
- Pereira R, Hitzeroth II, Rybicki EP (2009) Insights into the role and function of L2, the minor capsid protein of papillomaviruses. *Arch Virol* 154(2):187–197.
- Pirog EC, Lloveras B, Molijn A, Tous S, Guimerà N, Alejo M, Clavero O, Klaustermeier J, Jenkins D, Quint WG, Xavier Bosch F, Alemany L, de Sanjosé S, RIS HPV TT study group. HPV prevalence and genotypes in different histological subtypes of cervical adenocarcinoma, a worldwide analysis of 760 cases. *Mod Pathol*. 2014; 27 (12): 1559–67.
- Prieto G A, Rosenstein Y. O estradiol potentiates the suppressive function of human CD4 CD25 regulatory T cells by promoting their proliferation. *Immunology* 2006;118:
- Pinidis, P., Tsikouras, P., Iatrakis, G., Zervoudis, S., Koukoulis, Z., Bothou, A., Galazios, G., & Vladareanu, S. (2016). Human Papilloma Virus' Life Cycle and Carcinogenesis. *Maedica*, 11(1), 48–54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28465751> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5394500>
- Piyathilake, C. J., Macaluso, M., Brill, I., Heimburger, D. C., & Partridge, E. E. (2007). Lower red blood cell folate enhances the HPV-16–associated risk of cervical intraepithelial neoplasia. *Nutrition*, 23(3), 203–210. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2006.12.002>
- Polan ML, Loukides J, Nelson P, Carding S, Diamond M, Walsh A, Bottomly K. Progesterone and estradiol modulate interleukin-1 beta messenger ribonucleic acid levels in cultured human peripheral monocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:1200–1206.
- Ravel, Jacques Gajer Pawel, Abdo Zaid, et al. . Microbioma vaginal de mulheres em idade reprodutiva. *Anais da Academia Nacional de Ciências dos Estados Unidos da América*, 108: 4680–4687, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3063603/>. Acesso em: 20 mai. 2021
- Ribeiro, Andrea Alves; Costa Maria Cecília; Alves, Rosane Ribeiro Figueiredo et al. “HPV infection and cervical neoplasia: associated risk factors.” *Infectious agents and cancer* 10:16, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4524198/>. Acessado em: 06 ago. 2021.
- Richards RM, Lowy DR, Schiller JT, Day PM (2006) Cleavage of the papillomavirus minor capsid protein, L2, at a furin consensus site is necessary for infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 103(5):1522–1527
- Rogers A, Eastell R. The effect of 17beta-estradiol on production of cytokines in cultures of peripheral blood. *Bone* 2001;29:30–34.

Roman, B. R., & Aragones, A. (2021). Epidemiology and incidence of HPV-related cancers of the head and neck. *Journal of Surgical Oncology*, 124(6), 920. <https://doi.org/10.1002/JSO.26687>.

Sang-Hyuk Chung e Paul F. Lambert. Prevention and treatment of cervical cancer in mice using estrogen receptor antagonists. *PNAS*, November 17, 2009, vol. 106 n°. 46

Sapp M, Bienkowska-Haba M (2009) Viral entry mechanisms: Human papillomavirus and a long journey from extracellular matrix to the nucleus. *FEBS J* 276(24): 7206–7216

Schiffman, M, Wentzensen N, Wacholder S , Kinney W, Gage JC, Castle PE, et al. Human Papillomavirus Testing in the Prevention of Cervical Cancer (Review). *J Natl Cancer Inst*, 2011;103:368–383.

Schiffman, Mark; Doorbar, John; Wentzensen Nicolas; De Sanjosé Silvia de; Fakhry, Carole; Monk, Bradley J.; Stanley, Margaret A. & Franceschi, S. (2016). Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nature Reviews Disease Primers*, 2. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.86>

Selinka HC, Giroglou T, Nowak T, Christensen ND, Sapp M (2003) Further evidence that papillomavirus capsids exist in two distinct conformations. *J Virol* 77(24):12961–12967

Smith JL, Campos SK, Wandinger-Ness A, Ozburn MA (2008) Caveolin-1-dependent infectious entry of human papillomavirus type 31 in human keratinocytes proceeds to the endosomal pathway for pH-dependent uncoating. *J Virol* 82(19):9505–9512

SPIESS, Philippe E.; DHILLON, Jasreman; BAUMGARDEN, Adam S. JOHNSTONE, Peter A.; GIULIANO, A. R. (2016). Pathophysiological basis of human papillomavirus in penile cancer: Key to prevention and delivery of more effective therapies. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 66(6), 481–495. <https://doi.org/10.3322/caac.21354>

Syripinen S, Mirja Puronen. Current concepts on human papillomavirus infections in children. *APMIS* [Internet]. 2010 Jun 15;118(6–7):494–509. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0463.2010.02620.x>

Tommasino, M. (2017). The biology of beta human papillomaviruses. *Virus Research*, 231, 128–138. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2016.11.013>

Tristão, W., Ribeiro, R. M. P., Oliveira, C. A. de, Betiol, J. C., & Bettini, J. de S. R. (2012). Estudo epidemiológico do HPV na mucosa oral por meio de PCR. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 78(4), 66–70. <https://doi.org/10.1590/S1808-86942012000400013>

Usyk, M., Zolnik, C. P., Castle, P. E., Porras, C., Herrero, R., Gradissimo, A., Gonzalez, P., Safaeian, M., Schiffman, M., & Burk, R. D. (2020). Cervicovaginal microbiome and natural history of HPV in a longitudinal study. *PLOS Pathogens*, 16(3), e1008376. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008376>

Vaccarella, S., Herrero, R., Dai, M., Snijders, P. J. F., Meijer, C. J. L. M., Thomas, J. O., Hoang Anh, P. T., Ferreccio, C., Matos, E., Posso, H., de Sanjose, S., Shin, H.-R., Sukvirach, S., Lazcano-Ponce, E., Ronco, G., Rajkumar, R., Qiao, Y.-L., Munoz, N., & Franceschi, S. (2006). Reproductive Factors, Oral Contraceptive Use, and Human Papillomavirus Infection: Pooled Analysis of the IARC HPV Prevalence Surveys. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 15(11), 2148–2153. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-06-0556>

Williams, V. M. et al. HPV-DNA integration and carcinogenesis: putative roles for inflammation and oxidative stress. **Future virology**, v. 6, n. 1, p. 45–57, 2011.

Woodman, Ciaran B. J.; Collins, Stuart I. & Young, L. S. (2007). The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nature Reviews Cancer*, 7(1), 11–22. <https://doi.org/10.1038/nrc2050>

Yuan-Chin, May Lee & Hashibe, M. (2014). Tobacco, Alcohol, and Cancer in Low and High Income Countries. *Annals of Global Health*, 80(5), 378. <https://doi.org/10.1016/j.aogh.2014.09.010>

Zheng, Zhi-Ming & Baker, C. C. B. (2006). Papillomavirus genome structure, expression, and post-transcriptional regulation. *Frontiers in Bioscience*, 11(1), 2286. <https://doi.org/10.2741/1971>

Zacapala-Gómez, Ana Elvira; Moral-Hernández, Oscar Del; Villegas-Sepúlveda, Nicolás; Hidalgo-Miranda, Alfredo; Romero-Córdoba, Sandra Lorena; Beltrán-Anaya, Fredy Omar; Leyva-Vázquez, Marco Antonio; Alarcón-Romero, Luz Del Carmen & Illades-aguiar, B. (2016). Changes in global gene expression profiles induced by HPV 16 E6 oncoprotein variants in cervical carcinoma C33-A cells. *Virology*, 488, 187–195. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2015.11.017>

Zur Hausen, Harald. (2002). Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nature Reviews Cancer*, 2(5), 342–350.

Zur Hausen, H. (2009). Papillomaviruses in the causation of human cancers - a brief historical account. *Virology*, 384, 260–265.

Udirac-Chalifour A, Torres-Poveda K, Bahena-Roman M, et al. Cervical microbiome and cytokine profile at various stages of cervical cancer: a pilot study PLoS One 2016; 11(4). Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0153274&type=printable>> Acesso em: 08 nov. 2021.

Van Dyne EA, Henley SJ, Saraiya M, Thomas CC, Markowitz LE, Benard VB. Tendências em cânceres associados ao papilomavírus humano - Estados Unidos, 1999-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018 24 de agosto; 67 (33):918-924