

Indicadores de Prognóstico da Carcinogénese do Colo do Útero Associada à Infecção por HPV

Biomarkers of Cervical Carcinogenesis Associated with Genital HPV Infection



Maria Clara BICHO^{1,2}

Acta Med Port 2013 Mar-Apr;26(2):79-80

Palavras-chave: Infecções por Vírus do Papiloma Humano; Neoplasias do Colo do Útero.

Keywords: Papillomavirus Infections; Uterine Cervical Neoplasms.

Nas décadas de 70 e 80 do século passado, os múltiplos estudos virológicos e epidemiológicos associados à evidência clínica concluíram que a infeção por um ou mais genótipos de alto risco do vírus do papilomavírus humano (HPV) é a grande responsável pelo cancro anogenital.¹ Em finais do século XX e inícios do século XXI, os estudos epidemiológicos vieram afirmar, peremptoriamente, o conceito do HPV de alto risco e a identificação deste como o principal factor de risco do cancro do colo do útero. De entre estes, os HPV 16 e 18 são responsáveis por 70 por cento dos casos do cancro do colo do útero, bem como, provavelmente, de outros carcinomas epidermóides.²

A discrepância entre a alta frequência de infeções por HPV, mesmo os do tipo oncogénico, que ocorrem em mulheres jovens, e o cancro do colo do útero demonstra bem que, só por si, a infeção é insuficiente para o desenvolvimento da neoplasia, mesmo quando aquela infeção é persistente.

O HPV expressa um tropismo característico, sob a forma cutaneotrópico e/ou mucosotrópico, nas suas diferentes localizações no ser humano. As formas de expressão clínica mais conhecida da infeção viral são os condilomas acuminados e o cancro do colo do útero.

Os vírus, particularmente o HPV, são obrigatoriamente parasitas intracelulares com uma complexidade, genética e de estrutura, que exige do hospedeiro uma resposta igualmente complexa. Ligam-se às células por receptores específicos e esta especificidade identifica o tropismo destes (vírus epiteliotrópico). Do mesmo modo, requerem da célula hospedeira uma estrutura bioquímica e metabólica para a sua replicação. Envolvem-se em estratégias defensivas para evitarem o seu reconhecimento pela célula hospedeira, através dos *toll like receptors* (TLR) e tentam, directamente, provocar a ruptura do sistema imunitário. A resposta imunitária aos HPVs é um pouco diferente da dos outros vírus, visto que é acompanhada de baixos níveis de anticorpos no soro (imunidade adquirida). Este vírus, ao adoptar o comportamento de tipo mimético da imunidade celular do hospedeiro, vai determinar efeitos citopáticos

nos diferentes tecidos específicos.³

A infeção por HPV é exclusivamente intraepitelial, com replicação dependente do ciclo viral, da diferenciação celular, bem como da persistência ao nível das células epiteliais. Uma vez alcançada a camada basal dos queratinócitos, pode permanecer em forma epissomal, em latência, ou abandonar este estado e aproveitar-se da diferenciação celular para a integração (forma linear) e/ou a replicação viral.

A replicação do HPV durante o seu ciclo necessita desta diferenciação celular para que as suas proteínas sejam expressas. Por outro lado, a actividade imunitária encontra-se distanciada de forma a evitar o reconhecimento pelas células de Langerhans/ células profissionais apresentantes de antígeno (APC). Este vírus não tem actividade citolítica e, portanto, a sua infeção não se acompanha de inflamação (neutrófilos, monócitos, macrófagos, *natural killer-cells* NK, células dendríticas e APC, linfócitos B e T, células endoteliais, citocinas, proteínas de fase aguda, proteínas de complemento e lisozima), mas sim de replicação viral, um fenómeno que pode explicar a diminuição ou o impedimento de uma resposta imunitária mais eficaz das imunidades inata e adquirida.³ Estas infeções podem tornar-se crónicas e as lesões podem persistir e manterem-se por meses ou anos.

Os resultados do estudo científico apresentado neste número,⁴ baseado nas características do agente, sugerem que, nas mulheres com citologias patológicas, a determinação da carga viral e assim como a detecção da superexpressão dos transcritos do *RNAm* E6/E7 podem ser importantes indicadores de prognóstico, de maneira a evitar supertratamentos, bem como, também podem conduzir a uma medicina mais personalizada.

Deste modo, a carcinogénese do colo do útero requer, para além das características do agente (os genótipos, as variantes, a carga viral por unidade celular, a presença de múltiplos genótipos, a expressão e a integração no genoma do hospedeiro), outros factores do meio ambiente (o álcool, o tabaco) e do próprio hospedeiro (microbioma vagi-

1. Serviço de Ginecologia. Hospital de Santiago. Setúbal. Portugal.

2. Serviço de Ginecologia Oncológica. British Medical Hospital. Lisboa. Portugal.

Recebido: 23 de Abril de 2013 - Aceite: 23 de Abril de 2013 | Copyright © Ordem dos Médicos 2013

nal, imunotolerância local), que podem modular o risco da malignidade.

Por conseguinte, para além das características do agente (HPV) citado anteriormente, reforce-se a importância dos factores externos ao hospedeiro, como os hábitos tabágicos e alcoólicos, o uso prolongado dos esteróides sexuais (contraceptivos orais e terapêutica de substituição), as infeções ginecológicas (Vírus herpes simples-HSV, *Cytomegalovirus*-CMV, *Chlamydia trachomatis* ou outras de transmissão sexual) e outras situações inflamatórias inespecíficas, podem conduzir alterações do sistema imunitário e à rotura do equilíbrio no microbioma vaginal. Recentemente, tem aparecido na literatura, trabalhos que sugerem a possibilidade da associação do cancro do colo do útero, com alterações do ecossistema vaginal através da modificação do seu microbioma.⁵ Logo, todas estas características, quer do agente, quer do hospedeiro poderão contribuir para a imunossupressão cervical e eventualmente facilitar a carcinogénese. Esta informação pode ajudar na prevenção primária e secundária para identificação de grupos de risco.

Do próprio hospedeiro salientam-se os factores genéticos e imunológicos, os factores nutricionais e factores comportamentais sexuais (número de parceiros e as suas características, idade do início da actividade sexual), e outros co-factores endógenos que podem induzir genotoxicidade, mutagenicidade, transformação e proliferação celular irreversíveis.

O órgão genital feminino, entre outros, é o mais atingido pelo HPV, sobretudo o colo do útero, o que levou os cientistas a uma pesquisa exaustiva da fisiopatologia das suas lesões. O colo do útero é uma parte de um órgão do aparelho reprodutor (útero), que desempenha um papel importante durante a fecundação e a gestação e está sujeito a influências hormonais (endógenas e exógenas), traumáticas, infecciosas e outras influências do hospedeiro, que facilitam a infeção por HPV.

Ultimamente, devido às alterações do comportamen-

to sexual da população em geral, mormente a dos países desenvolvidos, verificou-se um aumento da incidência da infeção por HPV em outras partes do corpo, incluindo a oro-faringe e o ânus, entre outras. Como consequência, houve um aumento da diversificação de estudos científicos e de publicações sobre o HPV.

Os marcadores de prognóstico da carcinogénese do colo do útero estão baseados na história natural das lesões provocadas pelo HPV (agente e o hospedeiro). Deste modo, os biomarcadores constitucionais, nos vários níveis biológicos (do genótipo ao fenótipo), podem ajudar a compreender o mecanismo complexo da carcinogénese, particularmente, a interação entre os diferentes co-factores e a susceptibilidade adquirida (ambiente) e genética (individual). Eventualmente, estes mecanismos podem contribuir para o esclarecimento da etiopatogenia do cancro do colo do útero, nas diferentes fases do ciclo da vida da mulher.

Com o desenvolvimento das técnicas de biologia molecular (tipo de vírus, carga viral, superexpressão dos transcritos do *RNA*m, biomarcadores específicos - p16 e Ki-67) e a sua aplicação em estudos clínicos, nomeadamente, em estudos epidemiológicos, foi possível caracterizar e estimar a infeção por HPV em diferentes populações, em localizações geográficas específicas, após migrações, bem como a relação etiológica entre a infeção e certos genótipos.

Em síntese, sugere-se uma conduta clínica/terapêutica personalizada para evitar tratamentos desnecessários, baseando-se na história pregressa (início da actividade sexual, número de parceiros, anovulatórios, paridade, nutrição, álcool, tabaco, genética-imunidade, etc), nas infeções ginecológicas, na avaliação do ecossistema vaginal (pH vaginal, *Lactobacillus*), no diagnóstico citopatológico (ASC, LSIL, HSIL, AGC, CINI e CINII/III), no diagnóstico molecular (HPV, carga viral, *RNA*m, HSV, CMV, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, *Neisseria gonorrhoeae*) e no estudo imunohistoquímico (p16 e Ki-67), das situações de displasia.⁶

REFERÊNCIAS

1. Zur Hausen H, Meinhof W, Bomkamm GW. Attempts to detect virus-specific ADN sequences in hu333. man tumors: Nucleic acid hybridizations with complementary RNA of human wart virus. *Int J Cancer*. 1974;13:650-6.
2. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans: human papillomaviruses, vol 64. Lyon: IARC; 1995.
3. Stanley MA. Immune responses to human papillomaviruses. In: Sterling JC, Tyring SK, editors. *Human papillomaviruses clinical and scientific advances*. London: Arnold Publishers; 2001. p.38-50.
4. Oliveira A, Delgado C, Verdasca N, Pista A. Indicadores de prognóstico da carcinogénese do colo do útero associado à infeção por HPV. *Acta Med Port*. 2013;26:147-52.
5. Fettweis JM, Serrano MG, Gererd PH, Jefferson KK, Buck A. A new era of the vaginal microbiome: Advances using next-generation sequencing. *Chem Biodivers*. 2012;9:65-76.
6. Cuschieri K, Wentzensen N. Human papillomavirus mRNA and p16 detection as biomarkers for the improved diagnosis of cervical neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17:2536-45.