



DEPARTAMENTO DE  
**MICroBiologia**  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO



# Ciclo Celular e mecanismos de transformação

**Enrique Boccardo**

Departmento de Microbiologia

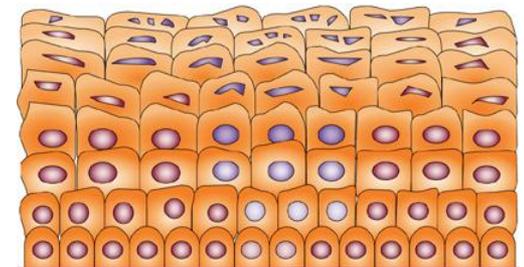
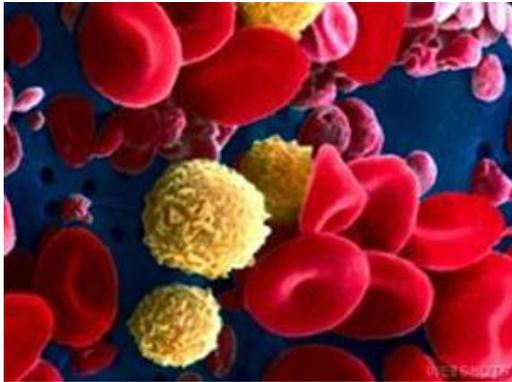
ICB/USP

[eboccardo@usp.br](mailto:eboccardo@usp.br)

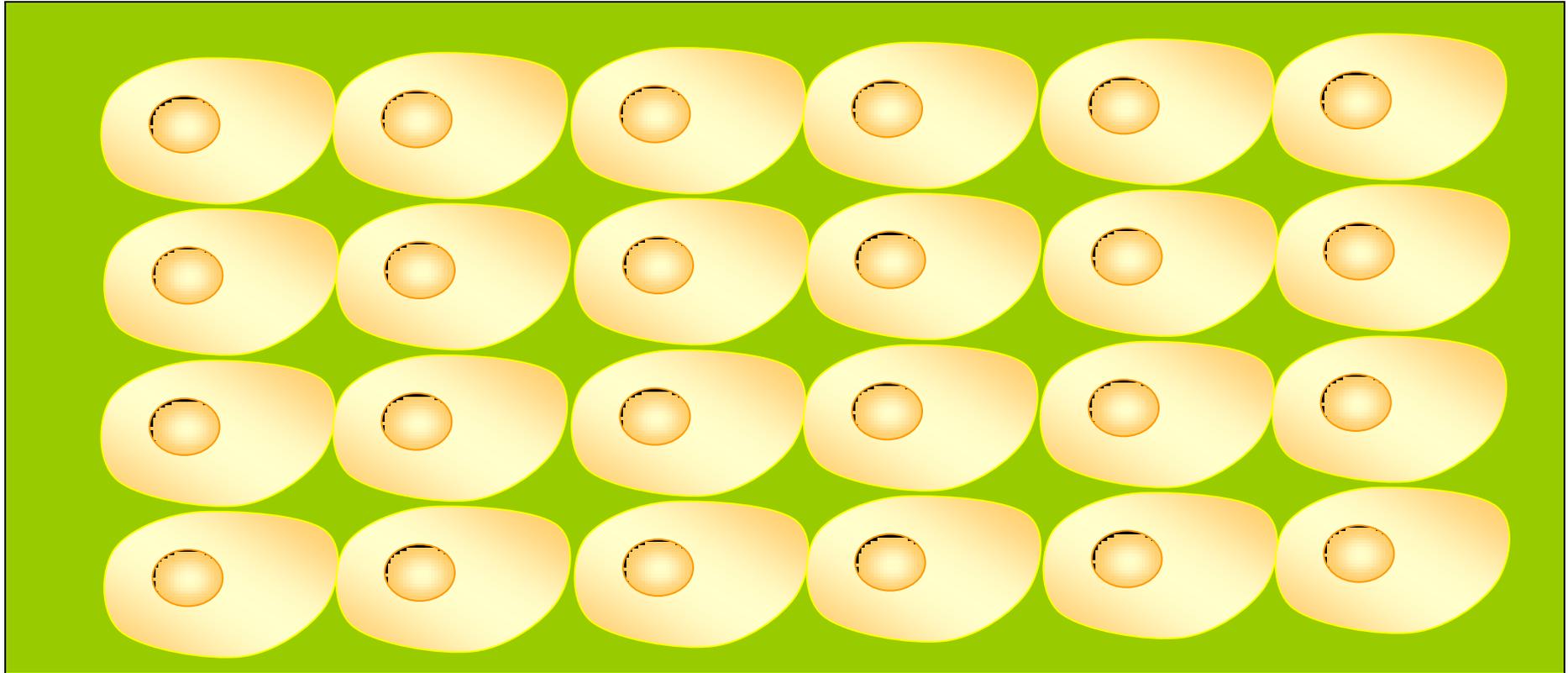
# Ciclo celular



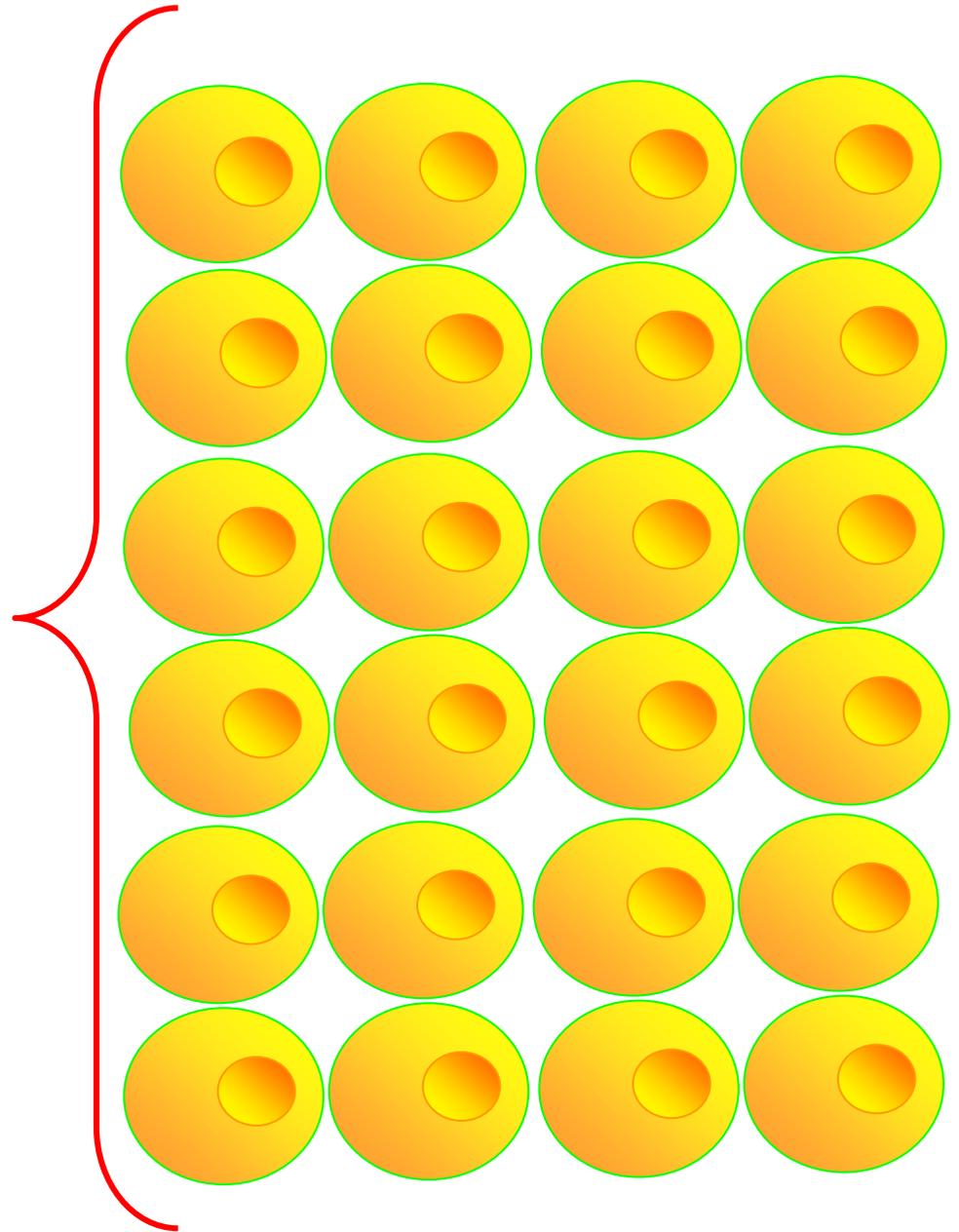
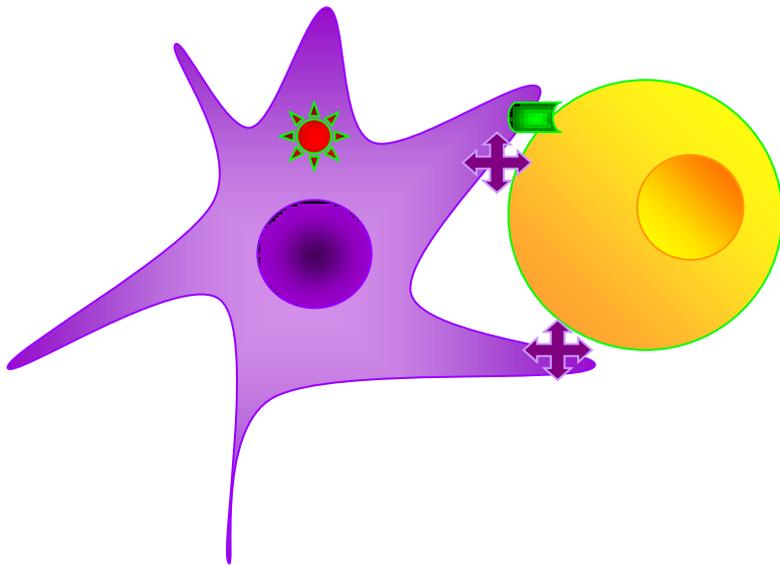
# Ciclo celular



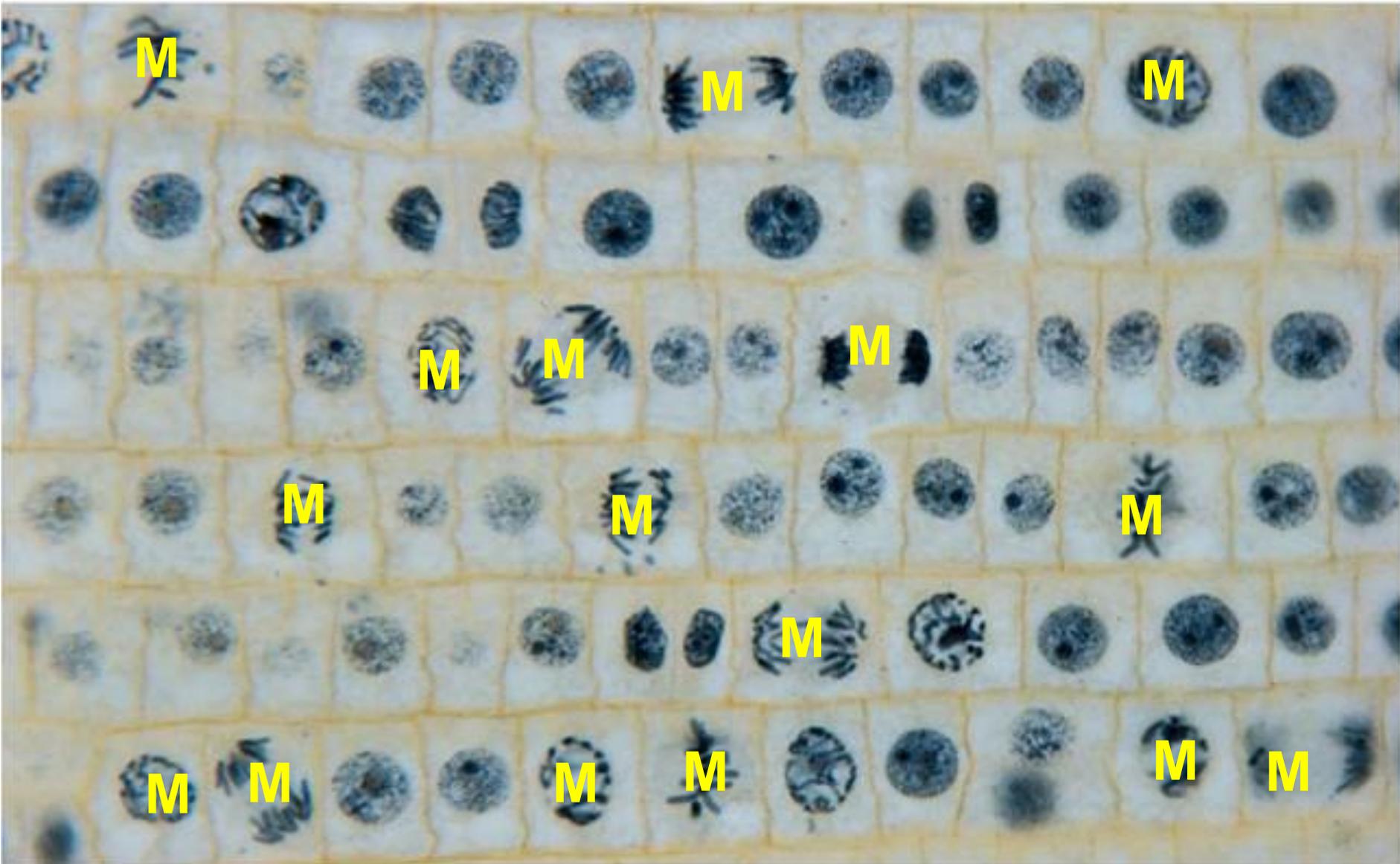
# Ciclo celular



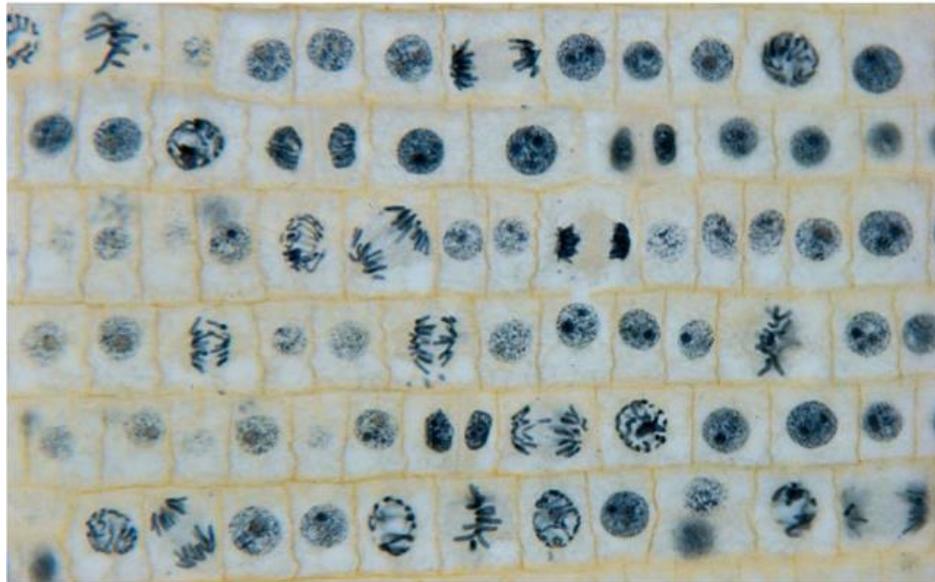
# Ciclo celular



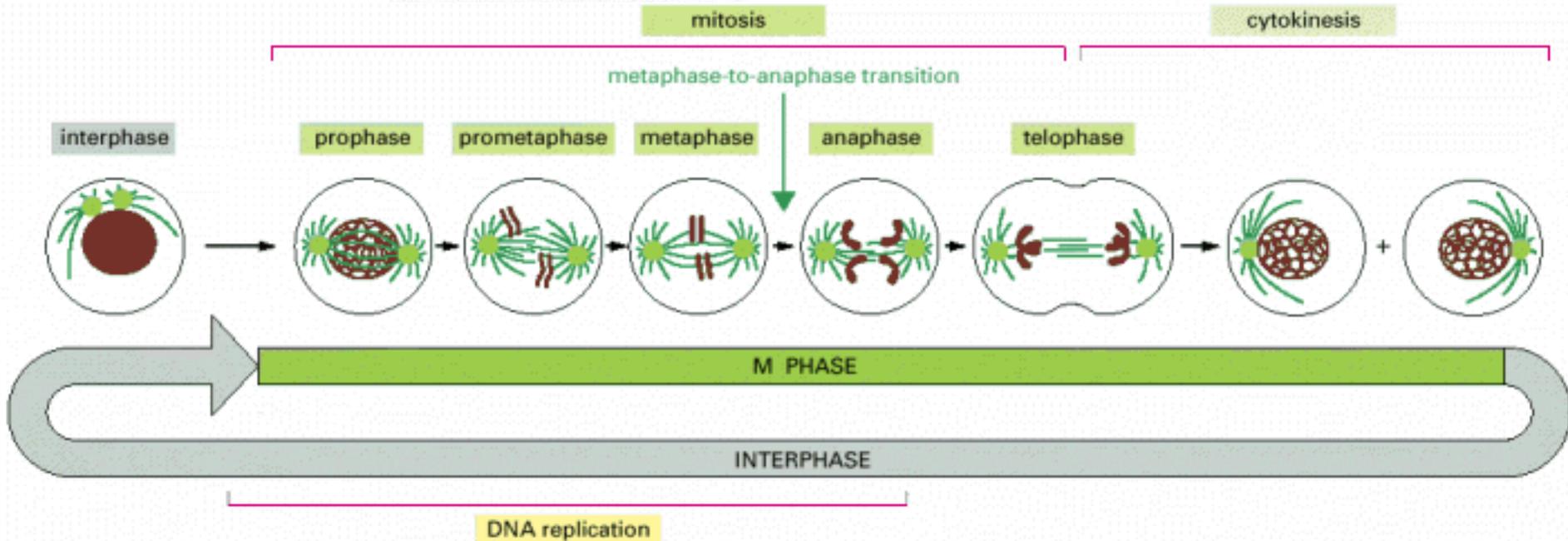
# Ciclo celular



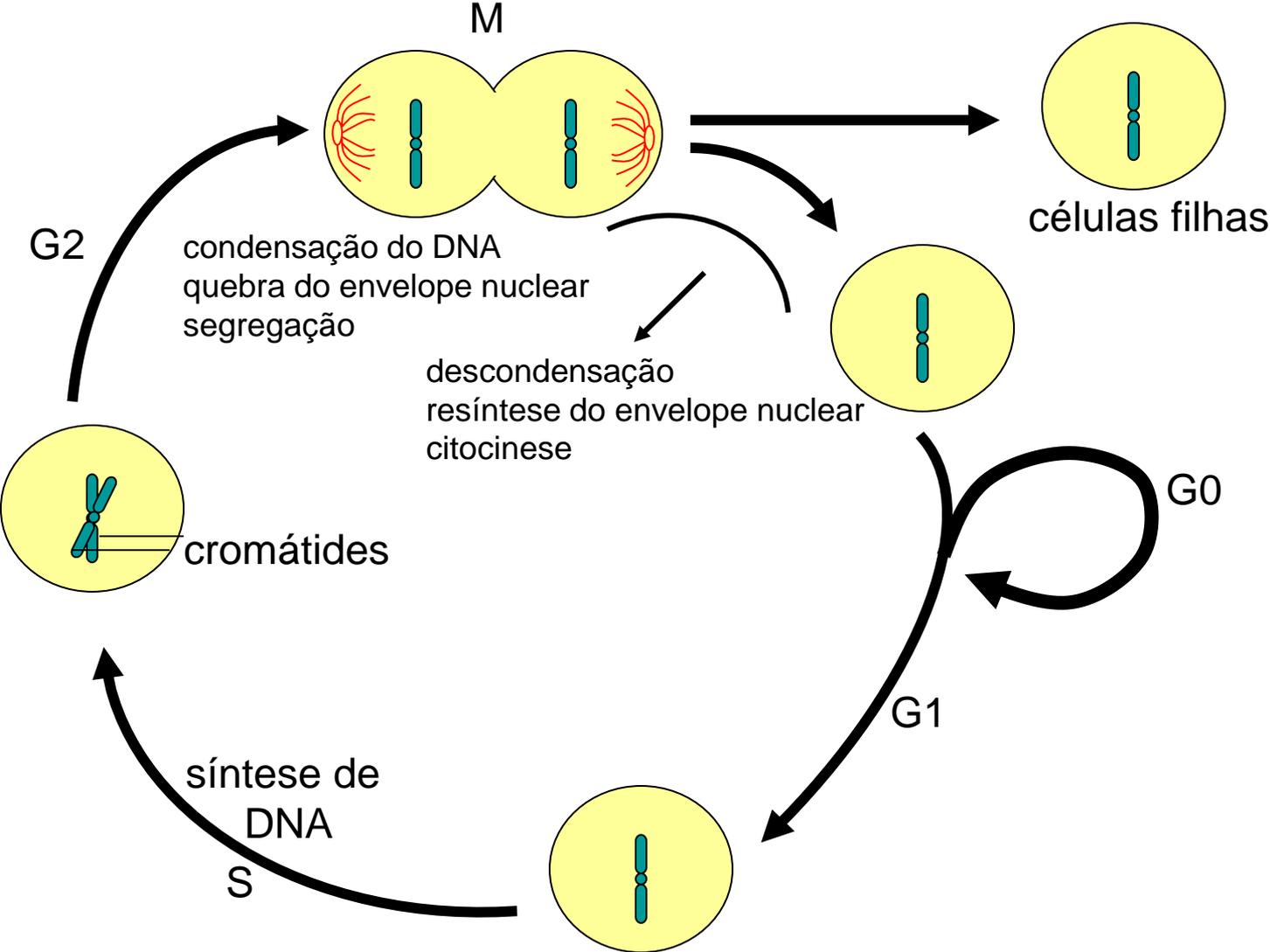
# Ciclo celular



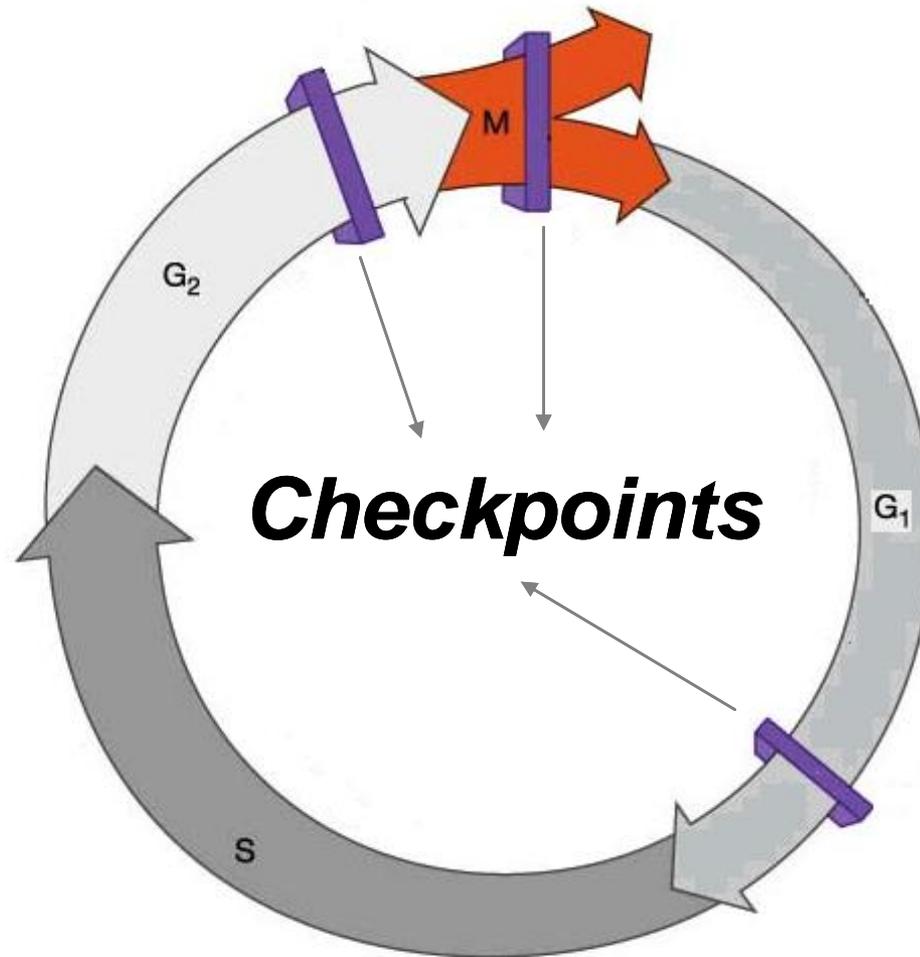
Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings.



# Ciclo celular



# Ciclo celular



# Ciclo celular

## G2-M Transition

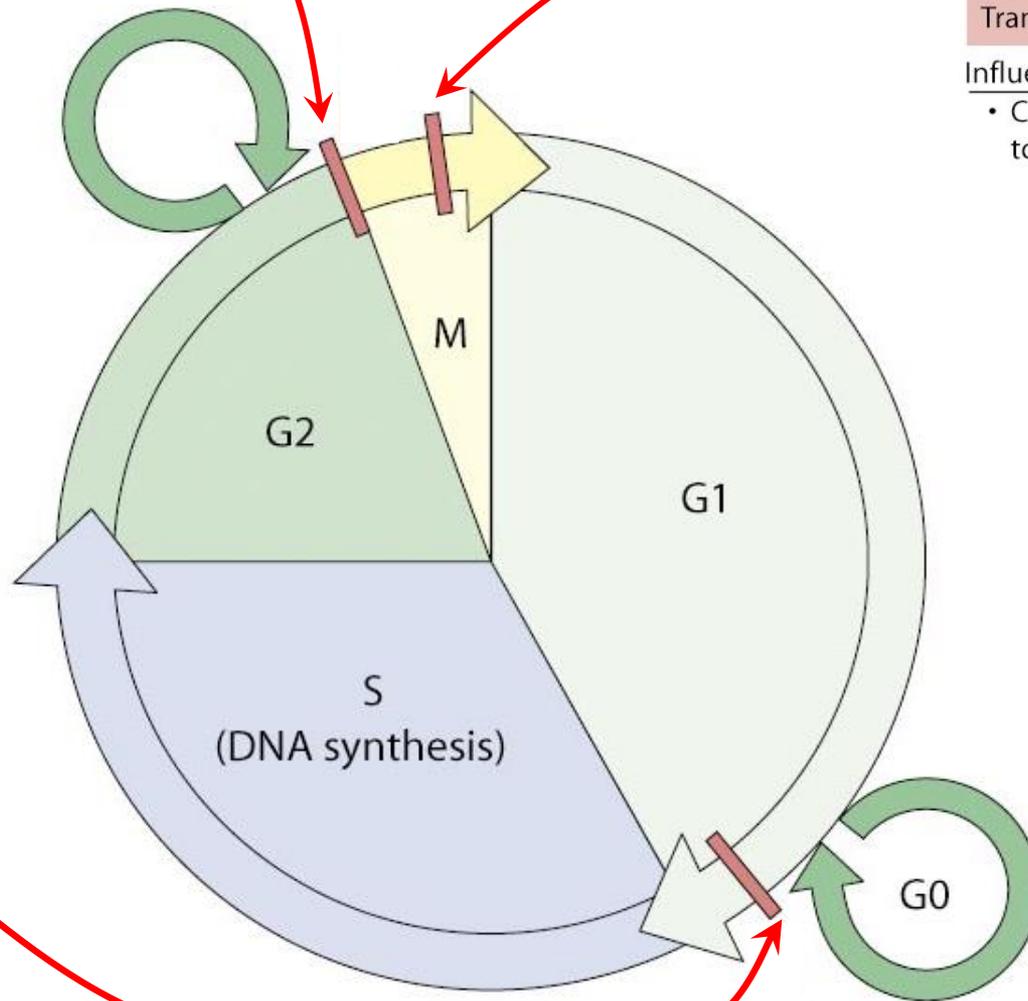
Influenced by:

- Cell size
- DNA damage
- DNA replication

## Metaphase-Anaphase Transition

Influenced by:

- Chromosome attachments to spindle

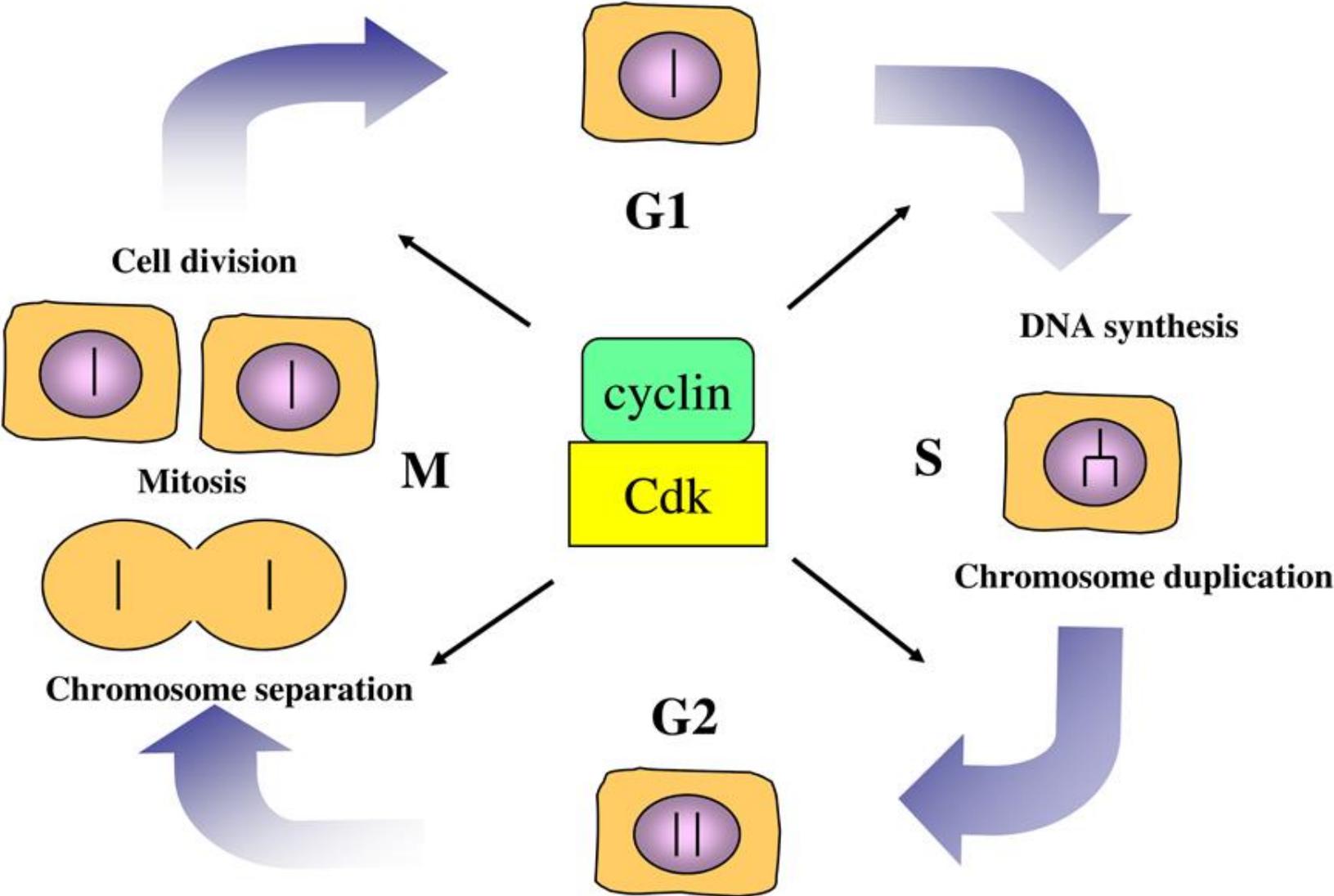


## Restriction Point (Start)

Influenced by:

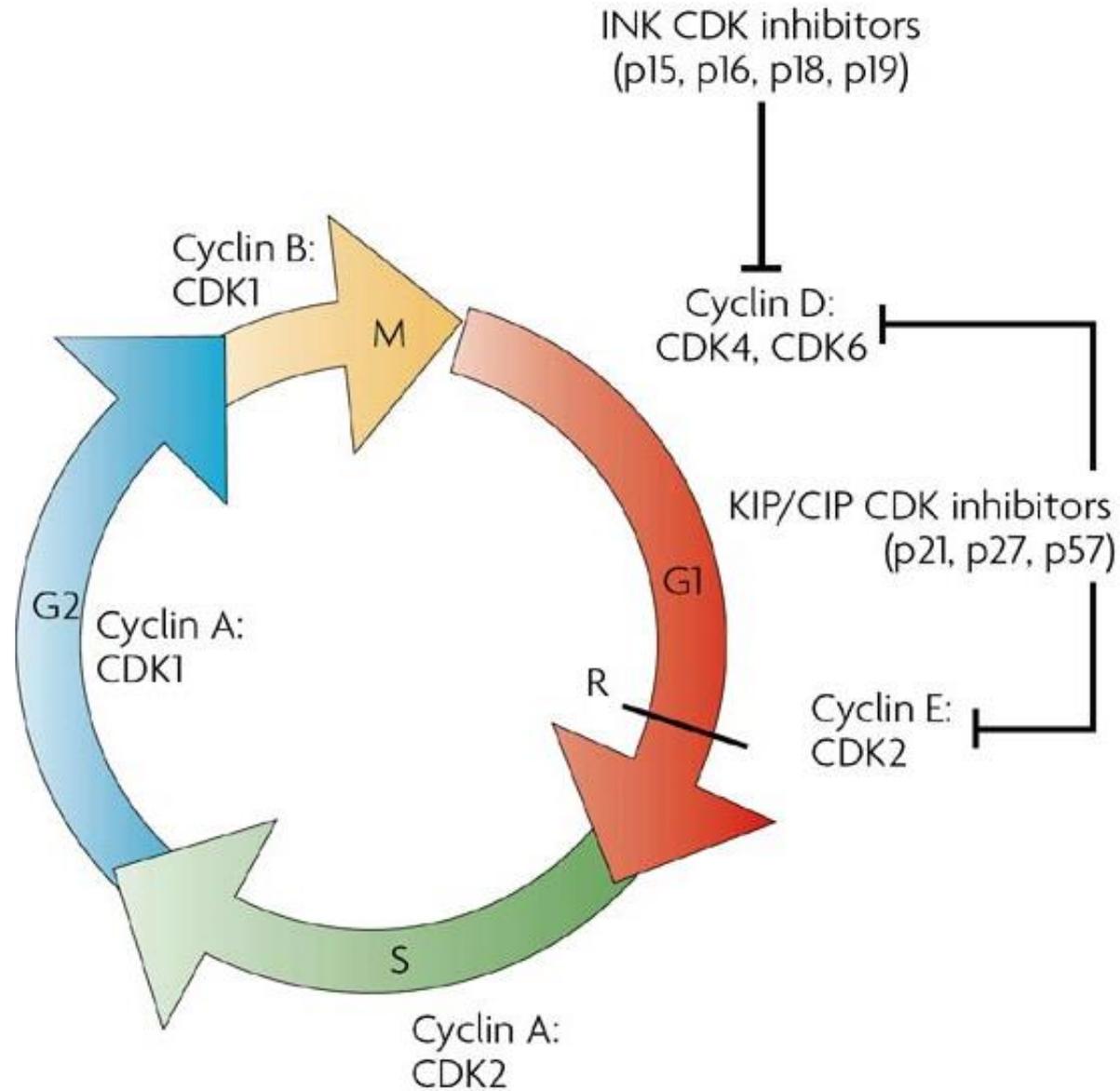
- Growth factors
- Nutrients
- Cell size
- DNA damage

# Ciclo celular



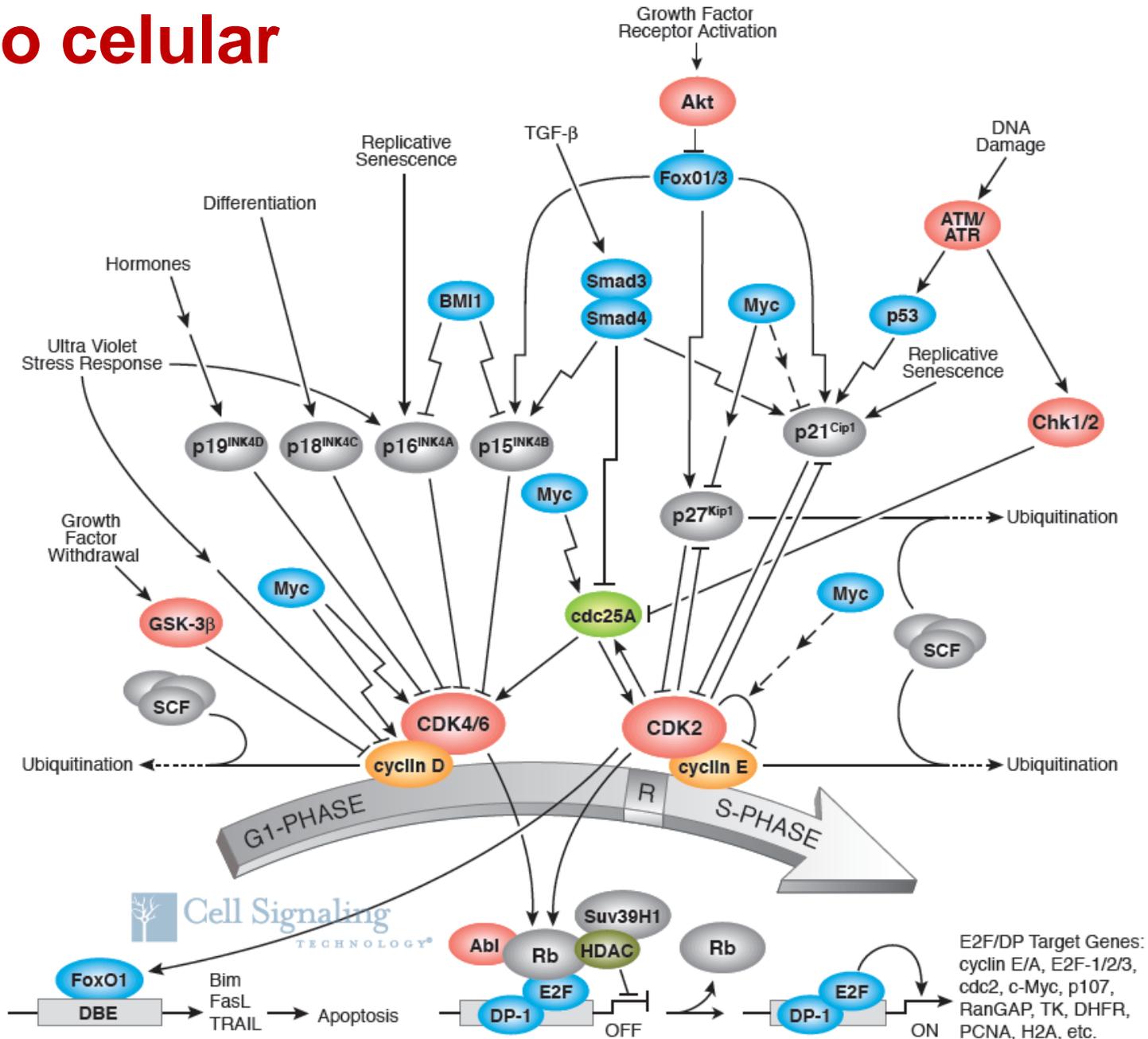
Cells with duplicated chromosomes

# Ciclo celular



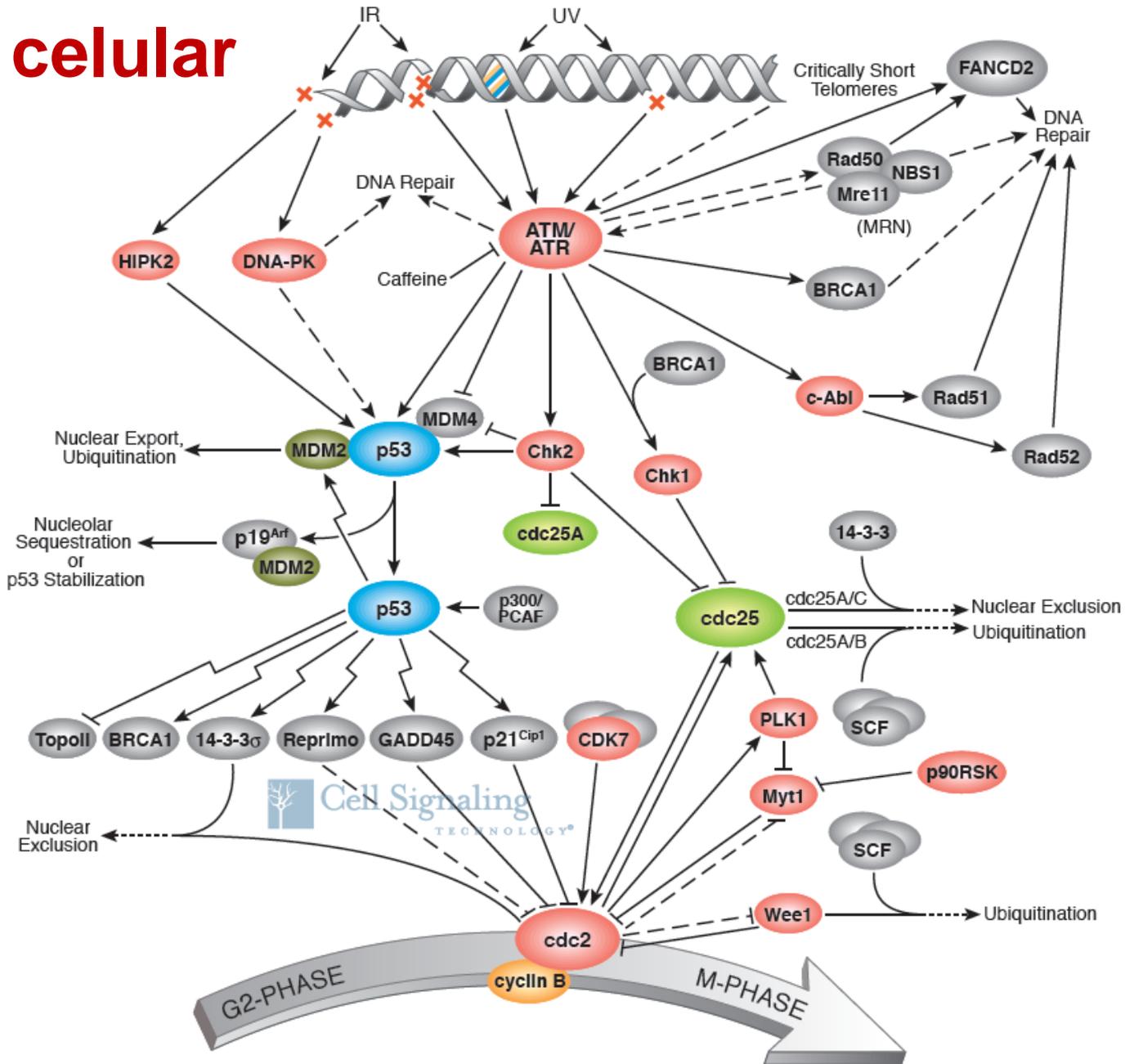
# Cell Cycle Control: G1/S Checkpoint

## Ciclo celular



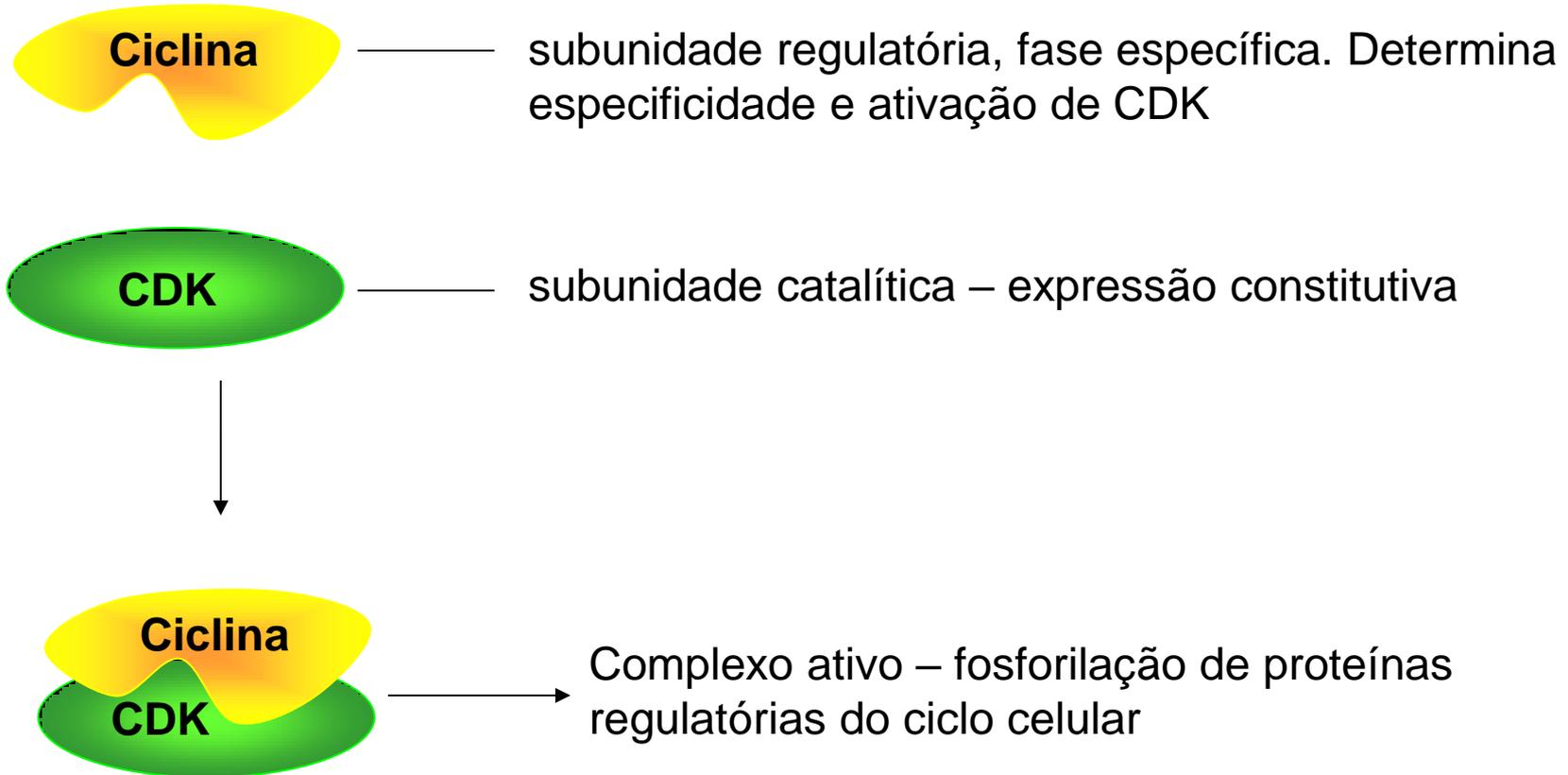
# Cell Cycle Control: G2/M DNA Damage Checkpoint

## Ciclo celular



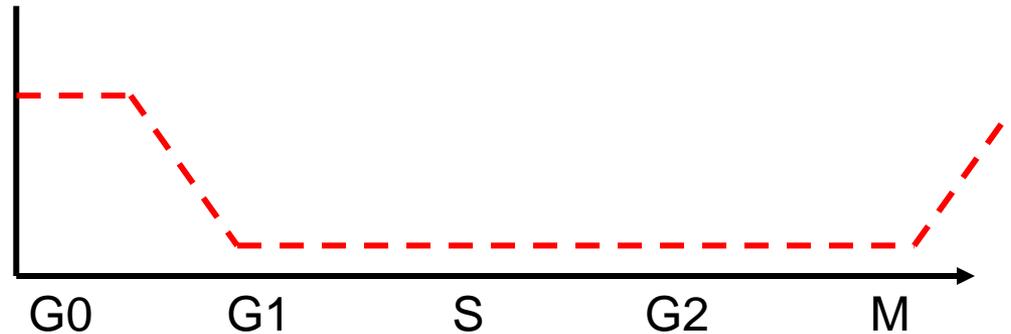
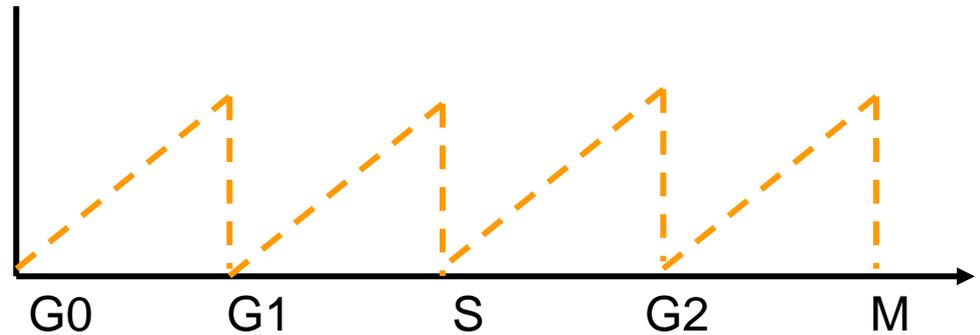
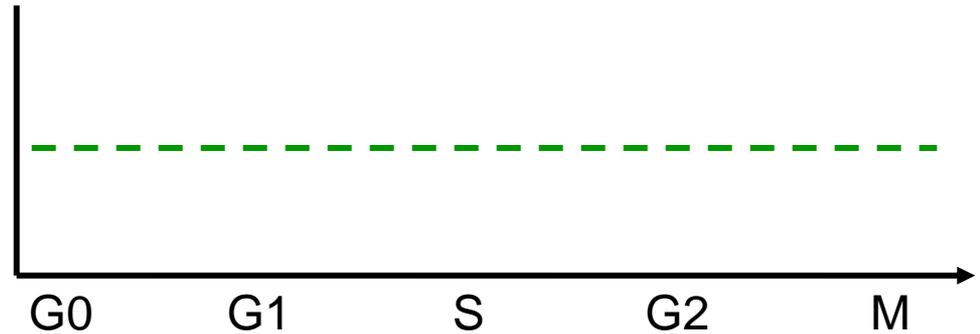
# Ciclo celular

## Controladores do ciclo celular

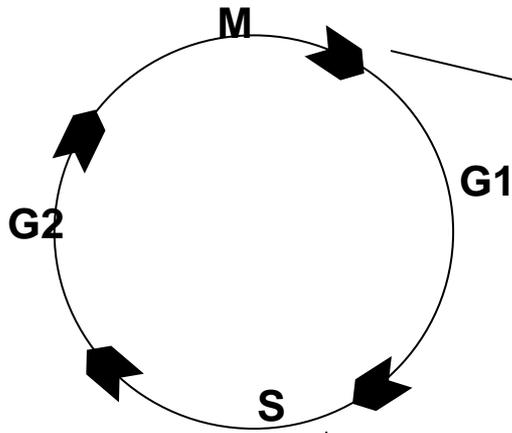


# Ciclo celular

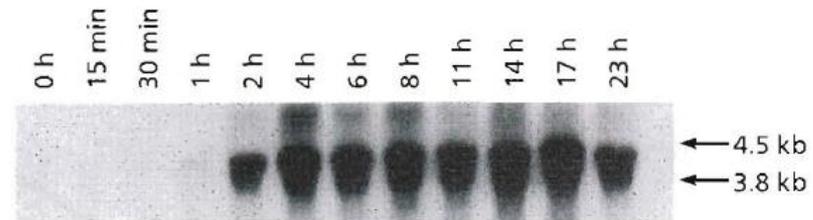
## Regulação da atividade dos complexos ciclina/CDK



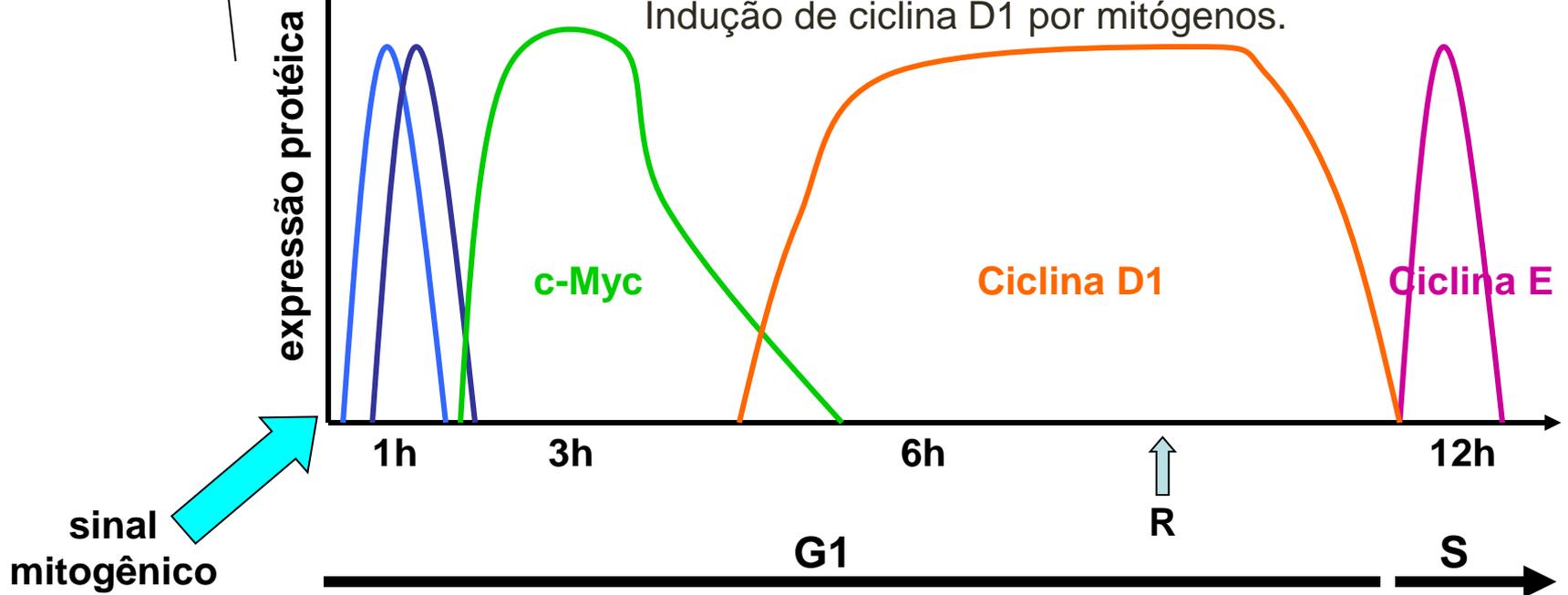
# Ciclo celular



## Controle/expressão fase-específico



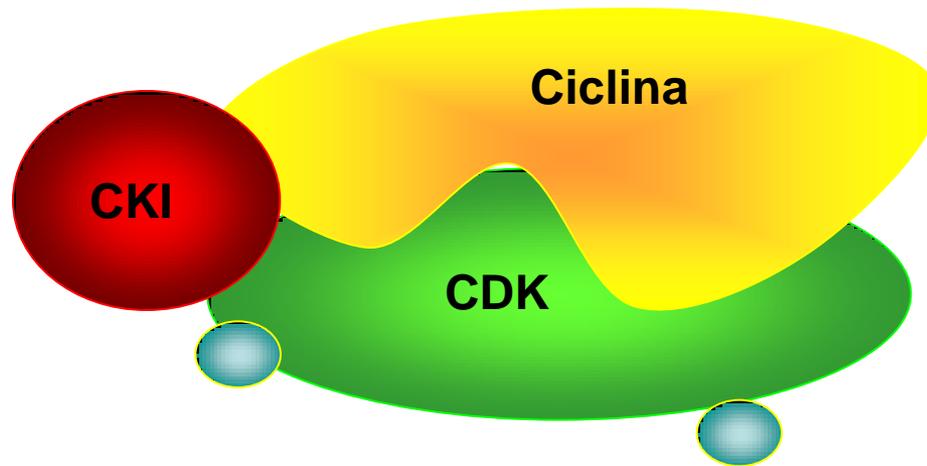
Indução de ciclina D1 por mitógenos.



# Ciclo celular

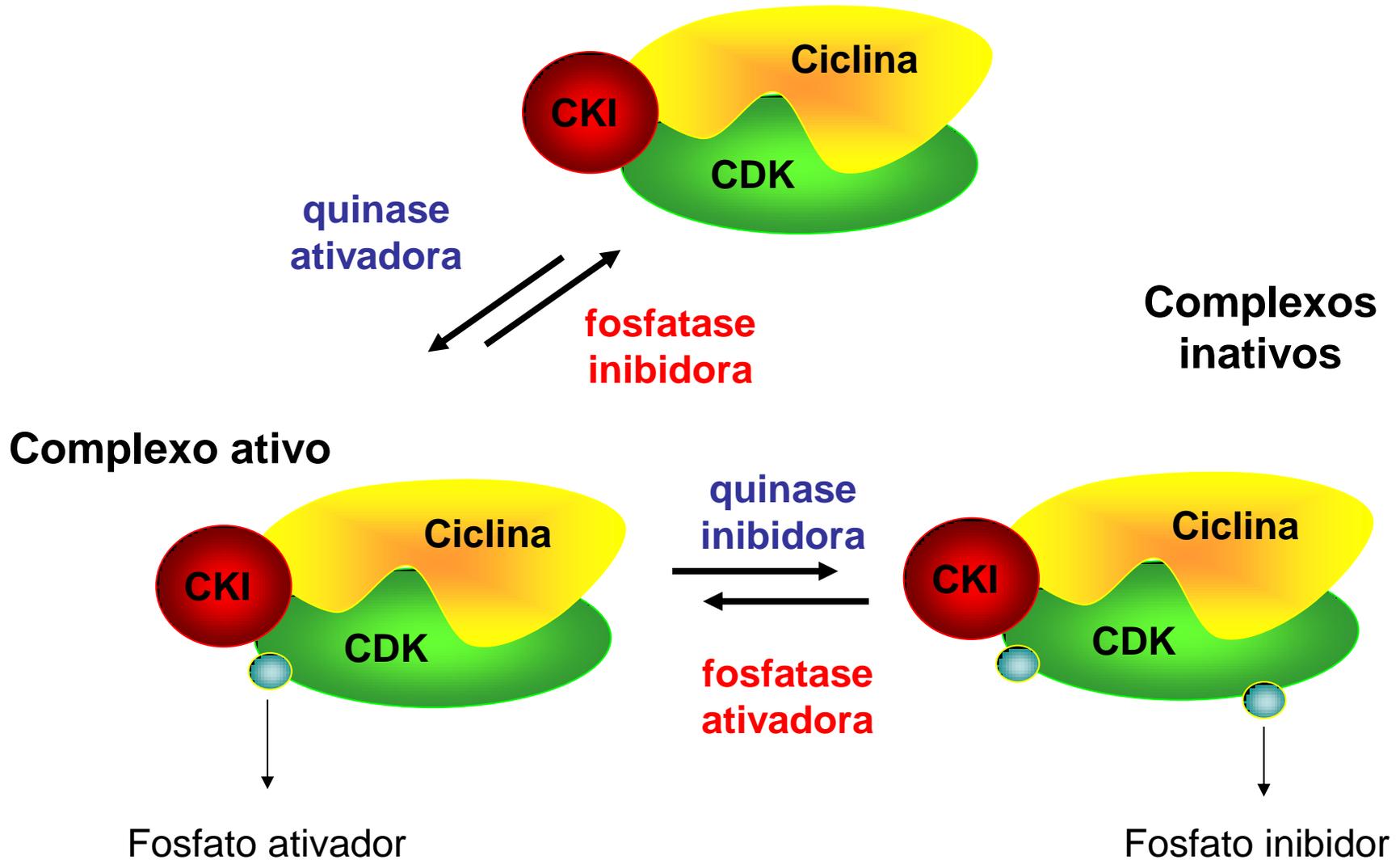
Regulação da atividade dos complexos ciclina/CDK...

Uma tarefa nada simples...



# Ciclo celular

Regulação da atividade dos complexos ciclina/CDK



# Ciclo celular

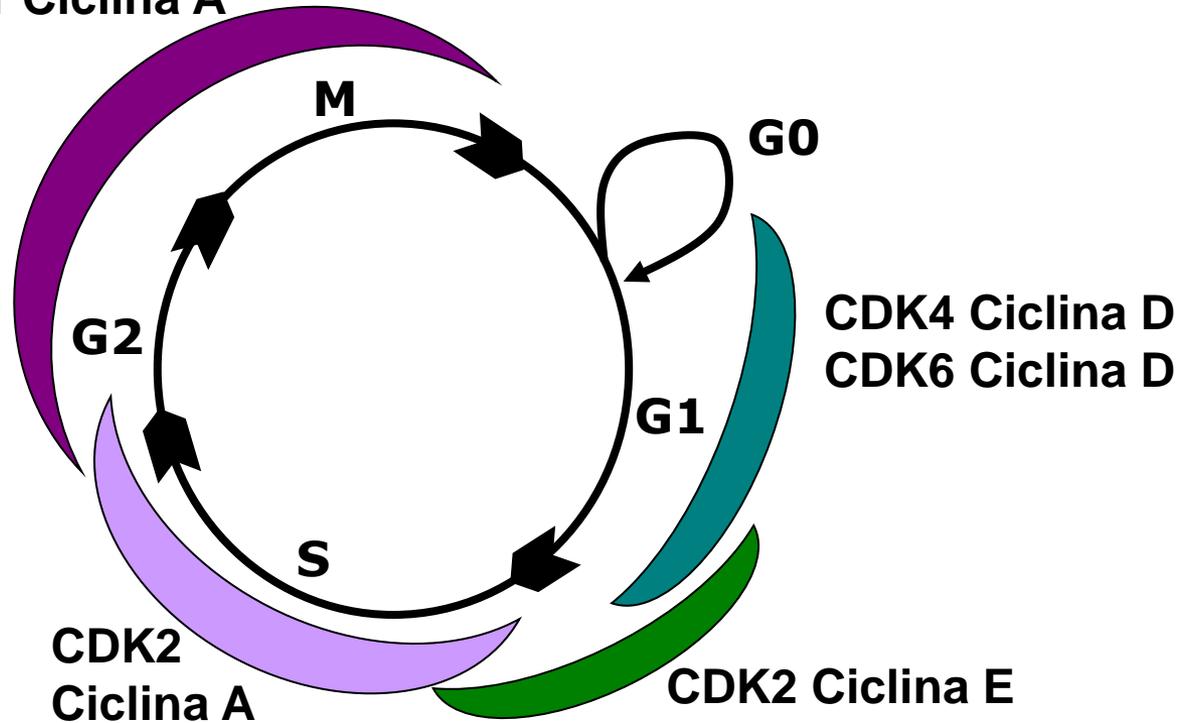
## CDK, Ciclinas e fases do ciclo

CDK1	Ciclinas A, B	G2/M
CDK2	Ciclinas A, E	G1/S, S
CDK3	Ciclina E	G1/S
CDK4	Ciclina D	G1/S
CDK5	Ciclina D	Diferenciação neuronal
CDK6	Ciclina D	G1/S
CDK7	Ciclina H	CAK (CDK activating kinase)
CDK8	Ciclina C	Regulação transcricional
CDK9	Ciclina T	G1/S

# Ciclo celular

Controle/expressão fase-específico

CDK1 Ciclina B  
CDK1 Ciclina A



# Ciclo celular

## CDK, Ciclinas e CKI

CDK1

Ciclinas A, B

p27, p21, p57

CDK2

Ciclinas A, E

p27, p21, p57

CDK3

Ciclina E

CDK4

Ciclina D

p15, p16, p18, p19

CDK5

Ciclina D

p15, p16, p18, p19

CDK6

Ciclina D

p15, p16, p18, p19

CDK7

Ciclina H

CDK8

Ciclina C

CDK9

Ciclina T

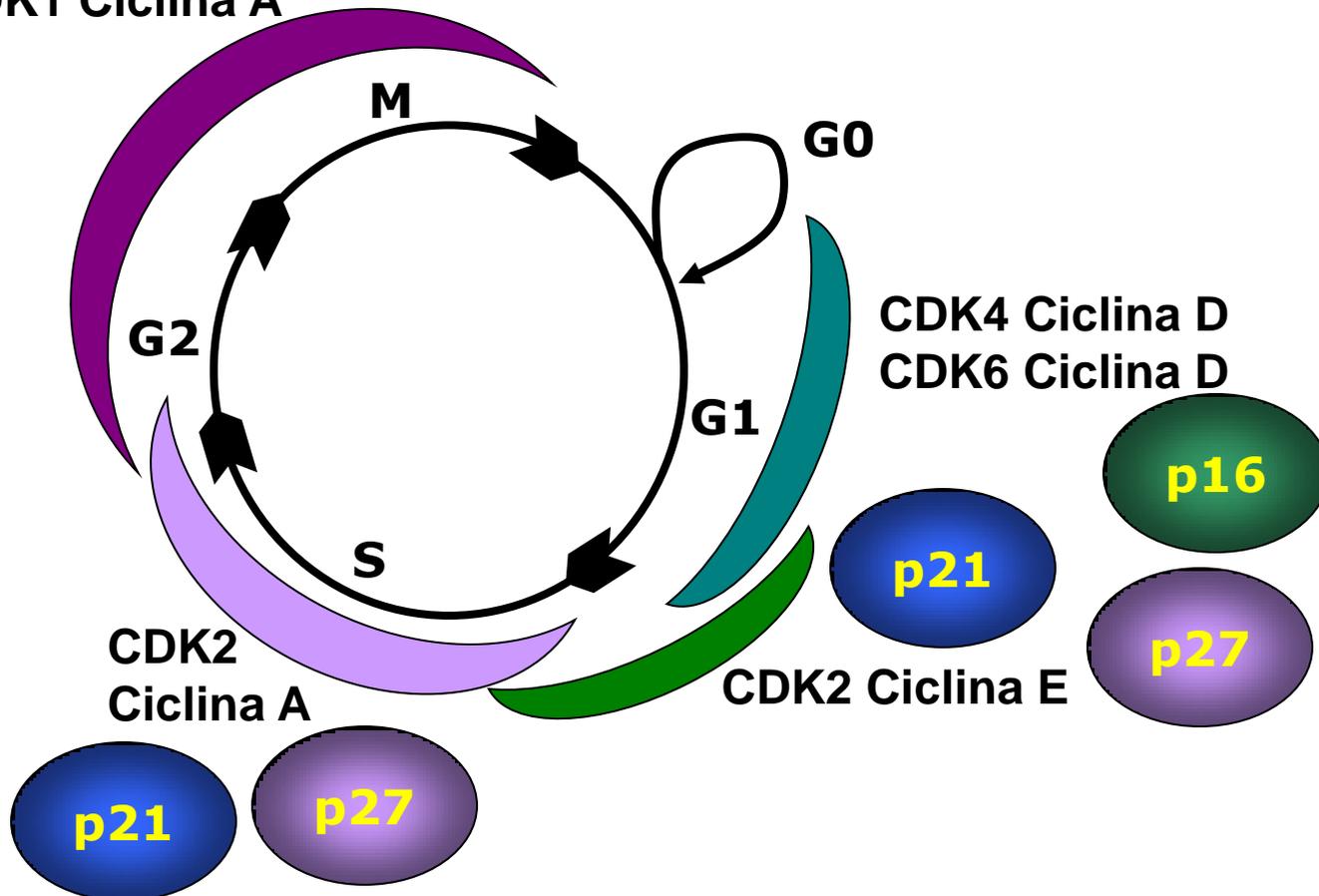
cip/kip

INK4

# Ciclo celular

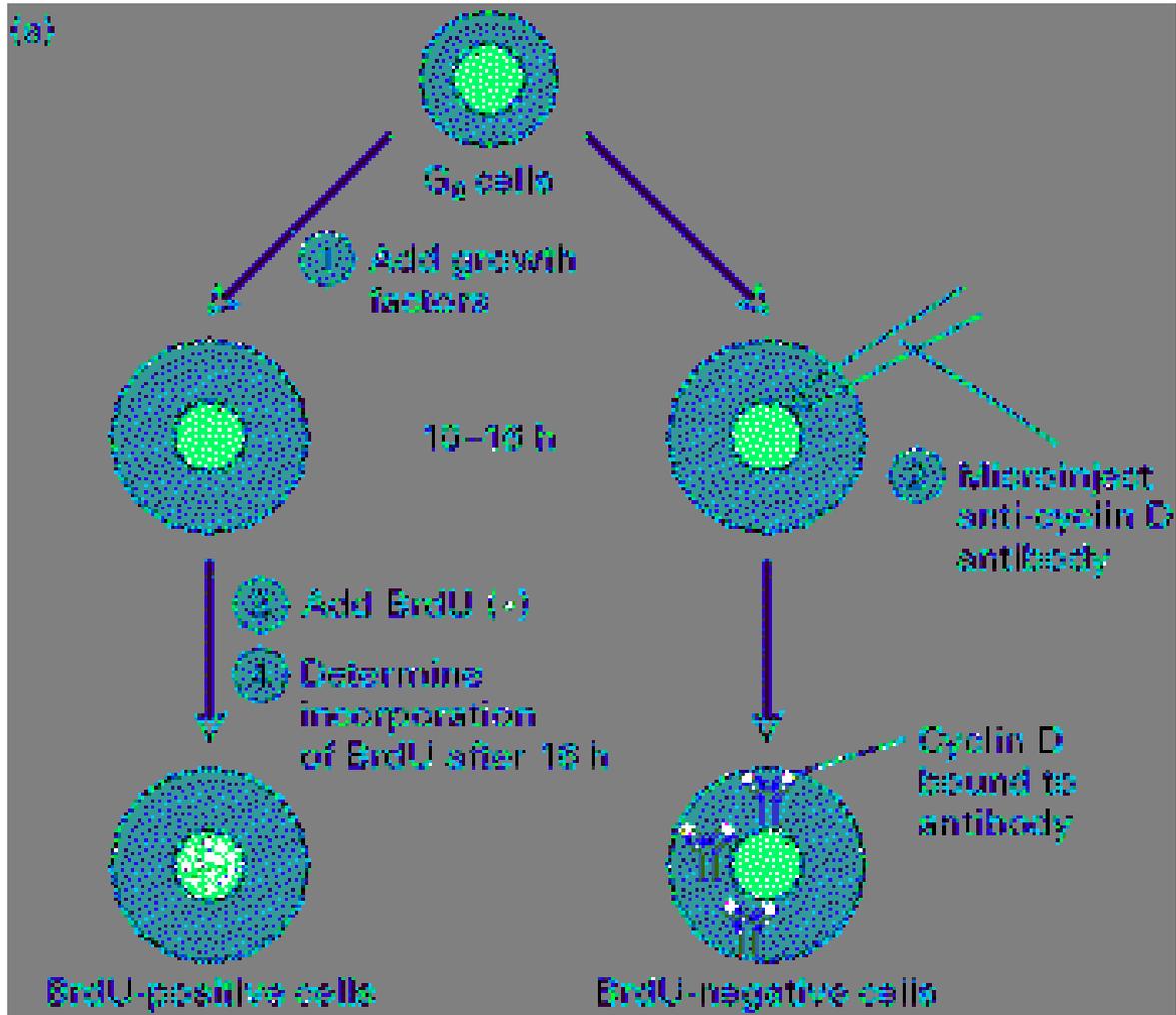
## CDK, Ciclinas e CKI

CDK1 Ciclina B  
CDK1 Ciclina A



# Ciclo celular

## FUNÇÃO: exemplo da ciclina D



### Ciclina D:

Importante na progressão do ciclo devido à sua interação com p21 e p27

# Ciclo celular

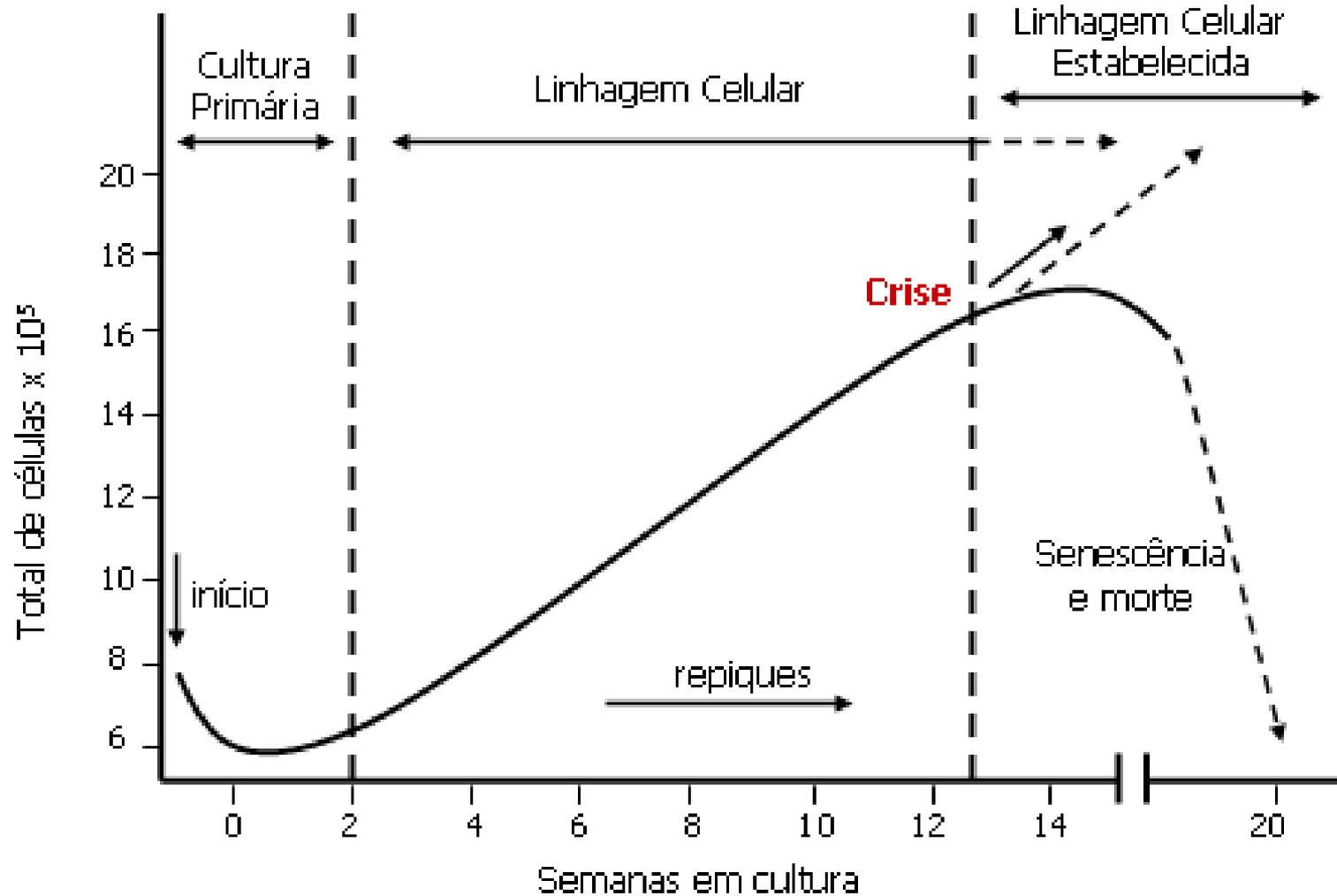
## Resumo: Principais funções das ciclinas

- Ciclinas D** – fosforilação de pRb levando à expressão de genes, cujos produtos são necessários para a síntese de DNA, controle da expressão de *ciclina E*
- Ciclina E** – mantém pRb fosforilada, importante para a progressão de G1 e na transição G1/S (pode substituir a Ciclina D), regula a transcrição de genes de histonas e o início da replicação do DNA
- Ciclina A** – fosforila proteínas regulatórias do complexo de pré-iniciação de replicação ativando a mesma e impedindo a formação de novos complexos de pré-iniciação. Importante nas transições G1/S e G2/M
- Ciclina B** – condensação do DNA genômico, ativação de APC que degrada o inibidor de anáfase e também inicia a telófase

# Perda do controle do **Ciclo celular**

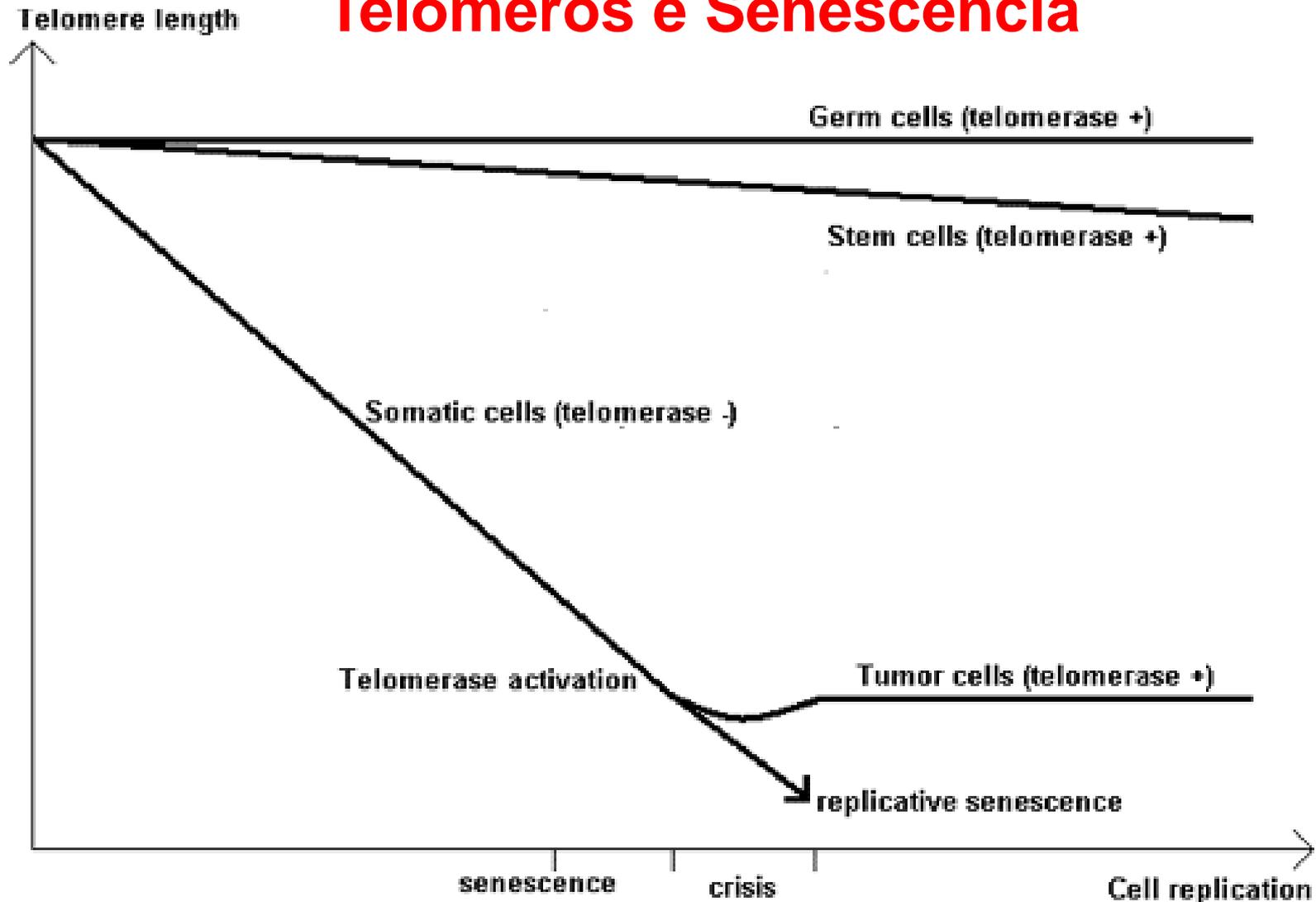
- **Imortalização e transformação celular**

# Ciclo celular: Imortalização e transformação



# Ciclo celular: Imortalização e transformação

## Telômeros e Senescência



# **Ciclo celular: Imortalização e transformação**

	<b>Célula normal</b>
<b>Capacidade replicativa</b>	Limitada
<b>Inibição por contato</b>	Sim
<b>Densidade de saturação</b>	Baixa
<b>Dependência de fatores de crescimento</b>	Alta
<b>Crescimento independente de substrato</b>	Não
<b>Formação de tumores em camundongos nude</b>	Não

# Perda do controle do **Ciclo celular**

- **Oncogenes e genes supressores de Tumor**

# Perda do controle do **Ciclo celular**

## Proto-oncogenes

### Definição clássica

- Genes celulares normais.
- Os produtos dos proto-oncogenes estão envolvidos na regulação da progressão do ciclo celular.
- As mutações nestes genes são dominantes

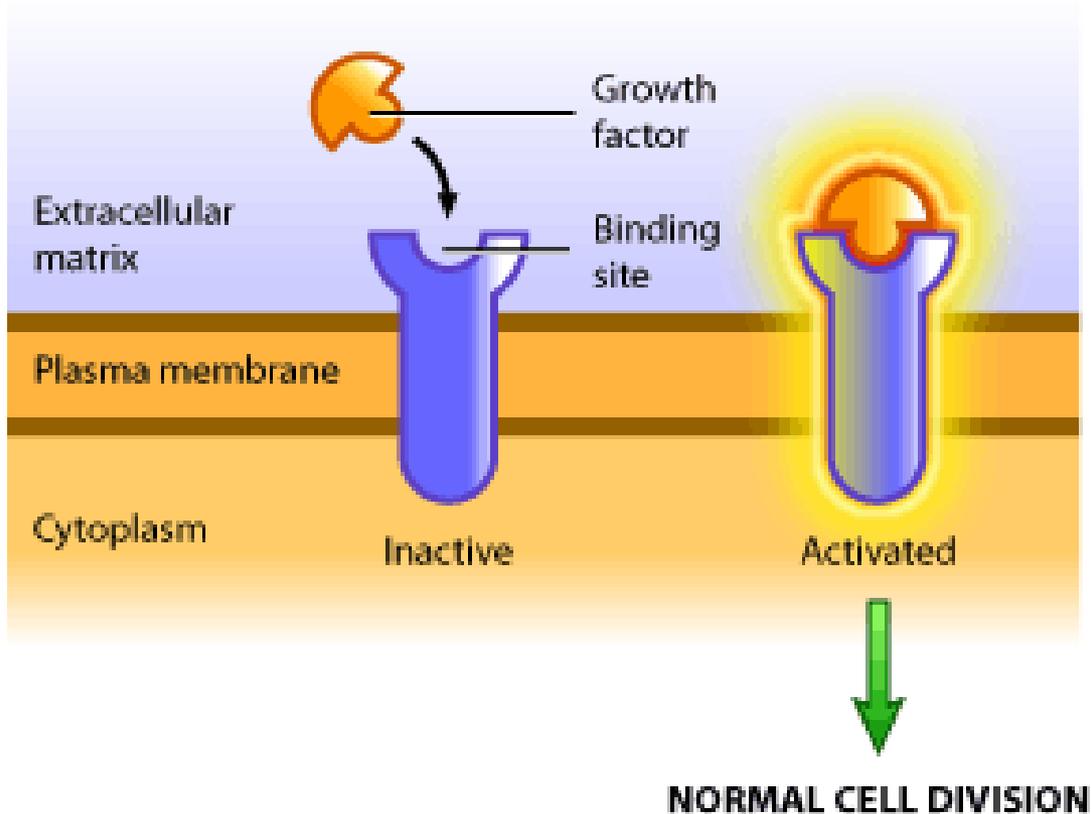
# Perda do controle do **Ciclo celular**

## Os proto-oncogenes codificam:

- Fatores de crescimento
- Receptores de fatores de crescimento
- Proteínas G
- Proteínas citoplasmáticas envolvidas na transdução de sinal
- Fatores de transcrição

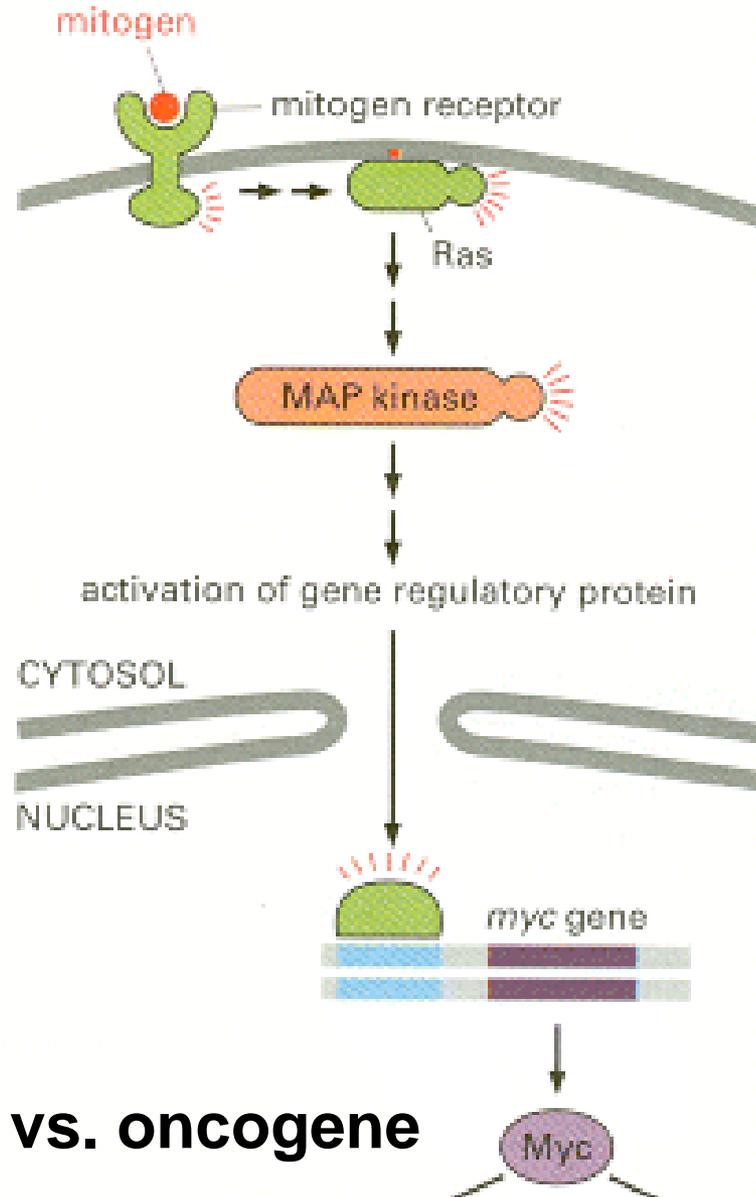
# Perda do controle do **Ciclo celular**

## Proto-oncogene vs. oncogene



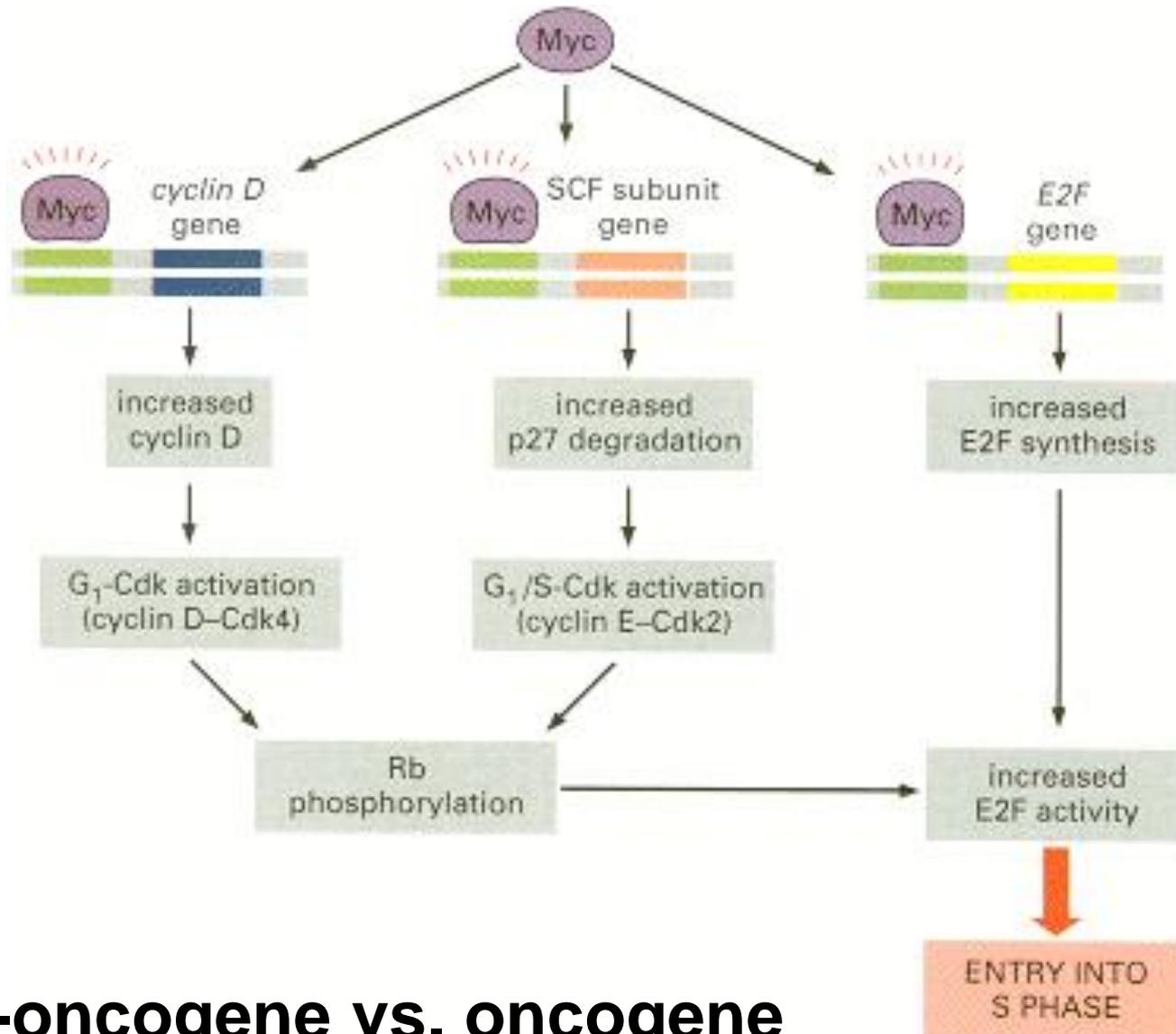
Como um proto-oncogene vira um oncogene?

# Perda do controle do **Ciclo celular**



**Proto-oncogene vs. oncogene**

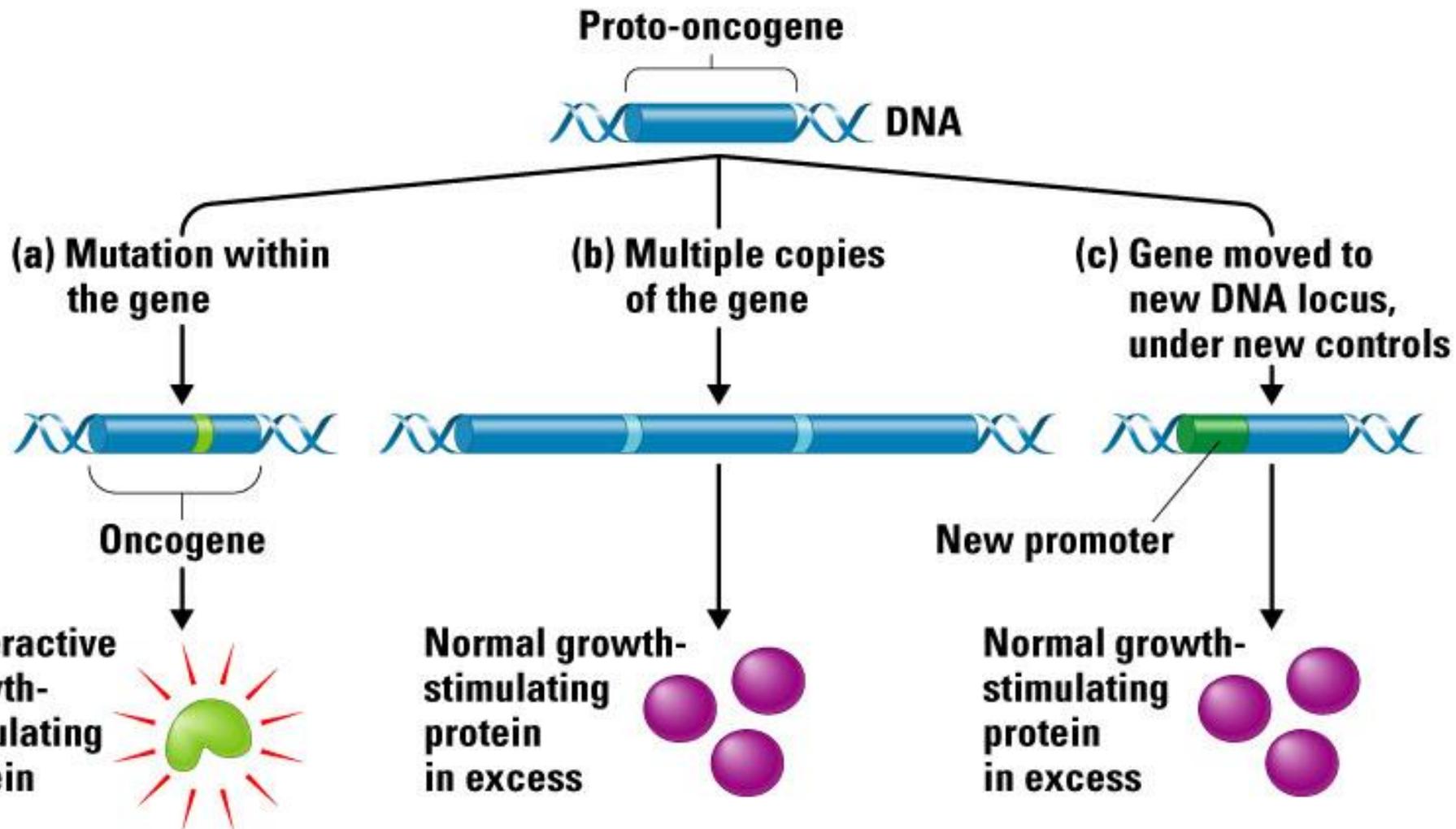
# Perda do controle do **Ciclo celular**



**Proto-oncogene vs. oncogene**

# Perda do controle do **Ciclo celular**

## Proto-oncogene vs. oncogene



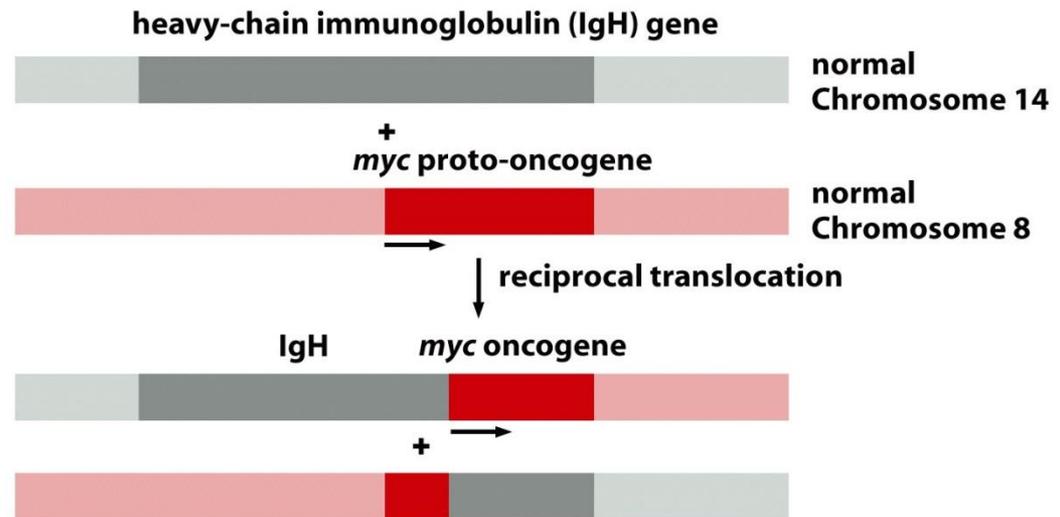
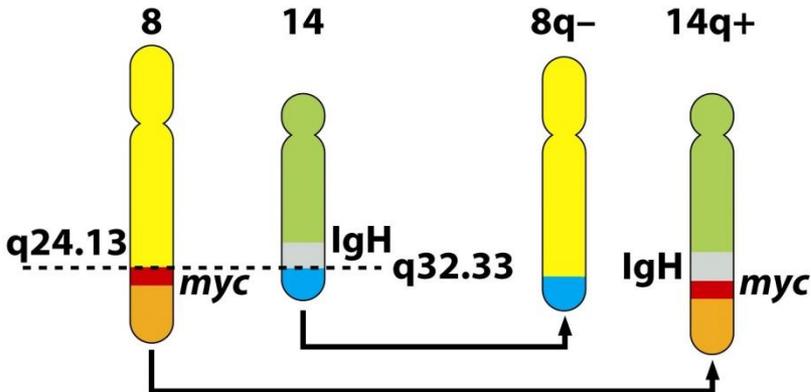
# Perda do controle do **Ciclo celular**

## Proto-oncogene vs. oncogene

### Linfoma de Burkitt

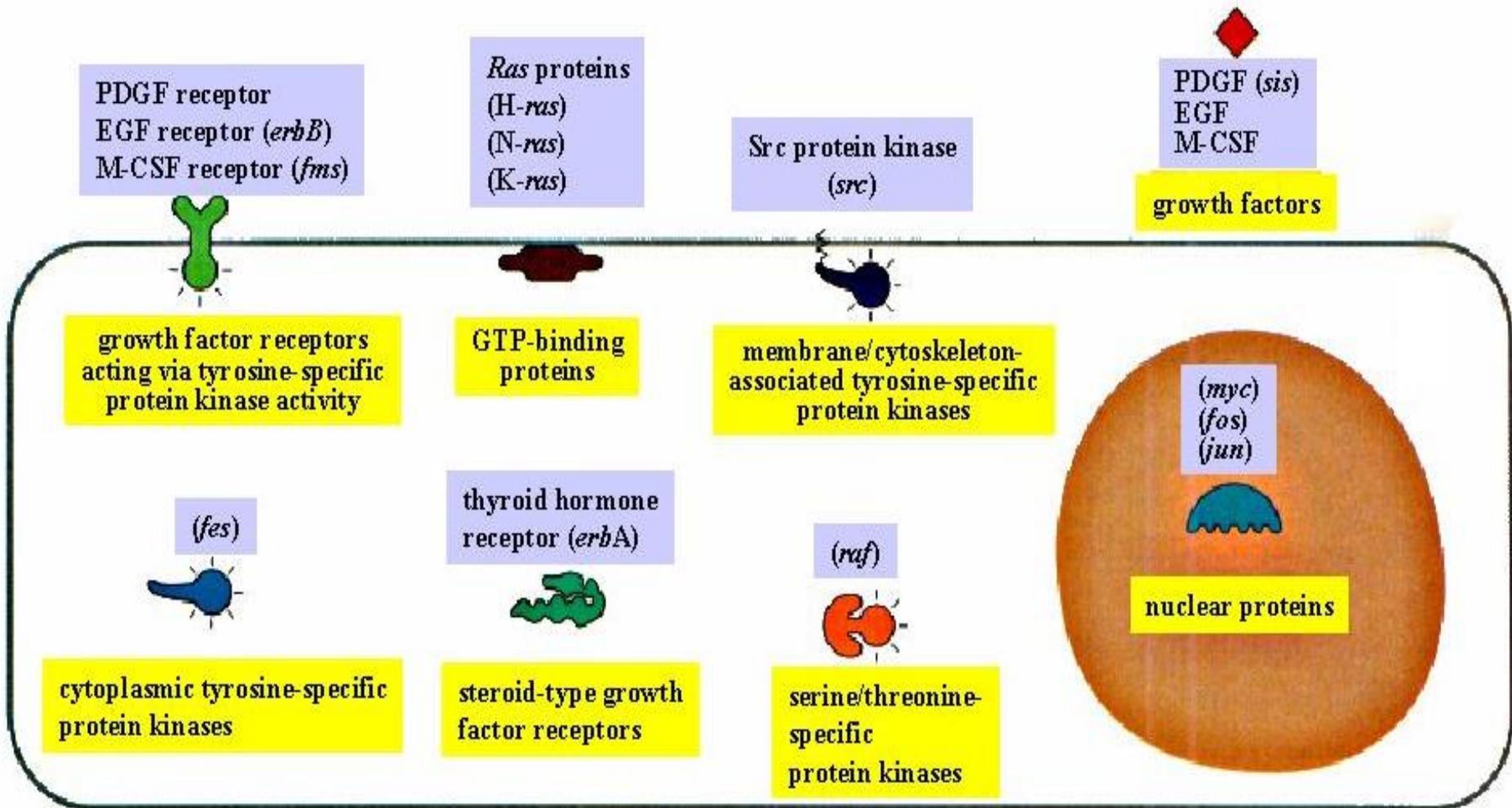
normal chromosomes

Burkitt's lymphoma  
t(8;14)



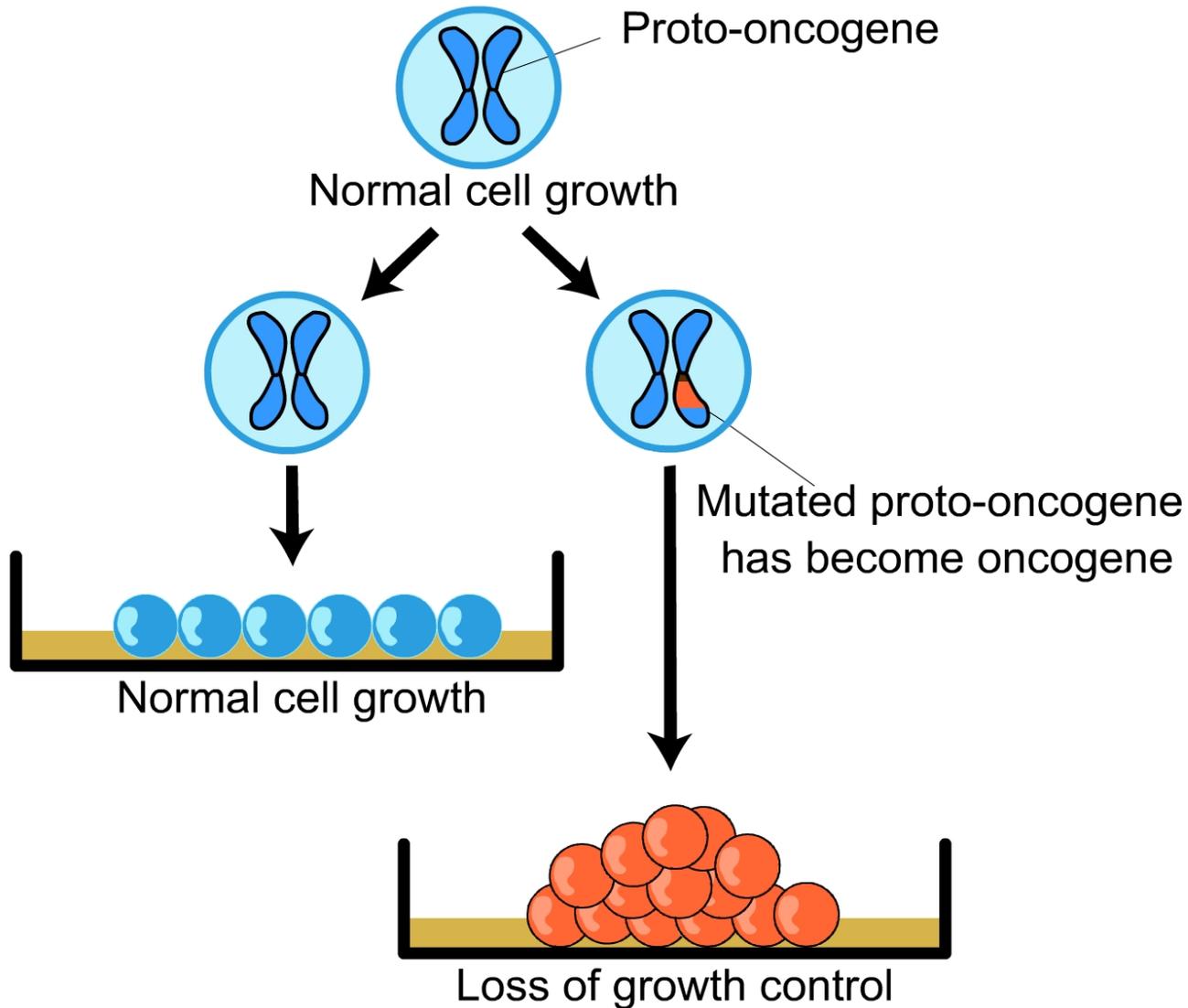
# Perda do controle do **Ciclo celular**

## Proto-oncogene vs. oncogene



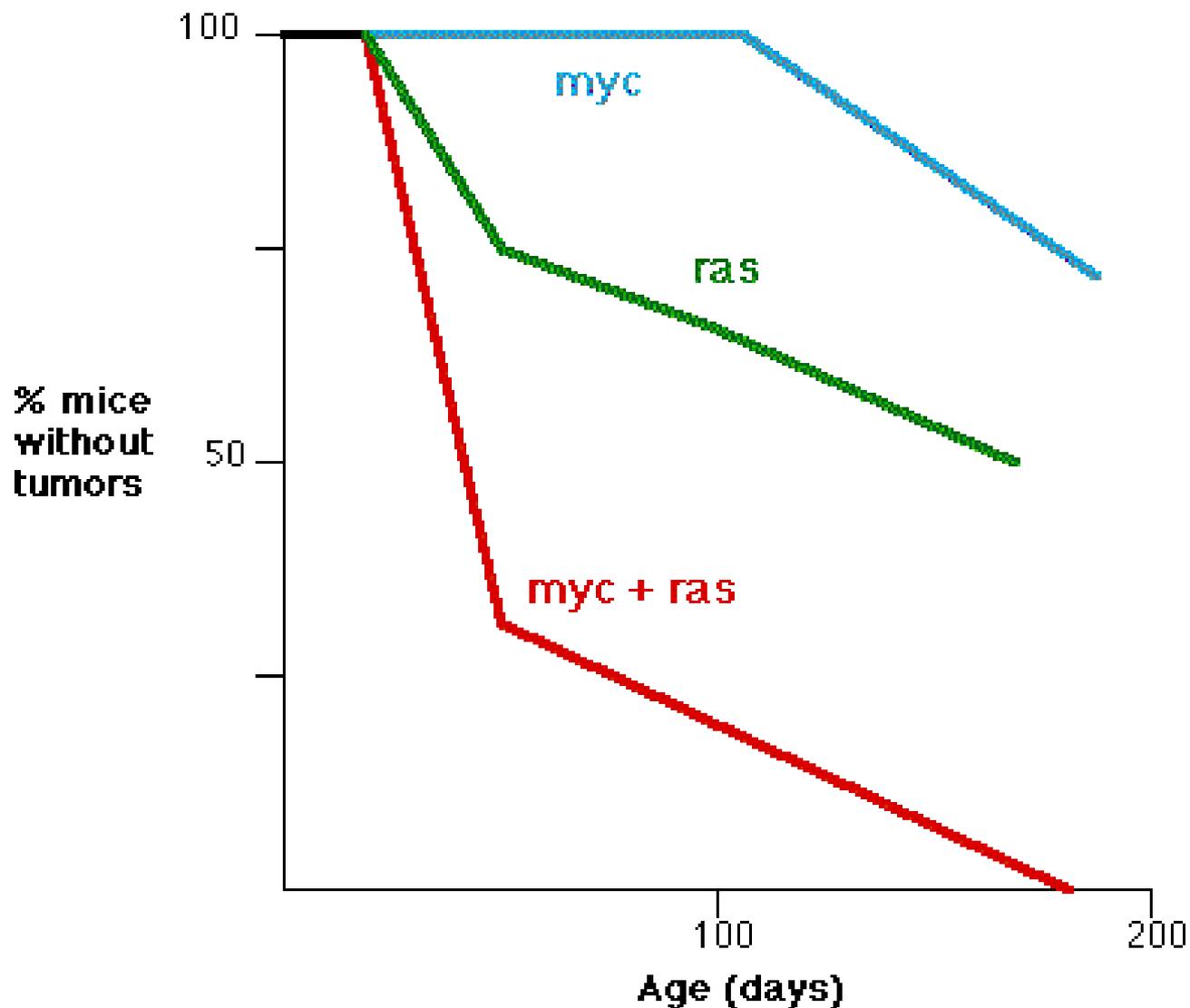
# Perda do controle do **Ciclo celular**

## Proto-oncogene vs. oncogene



# Perda do controle do **Ciclo celular**

## Colaboração entre oncogenes



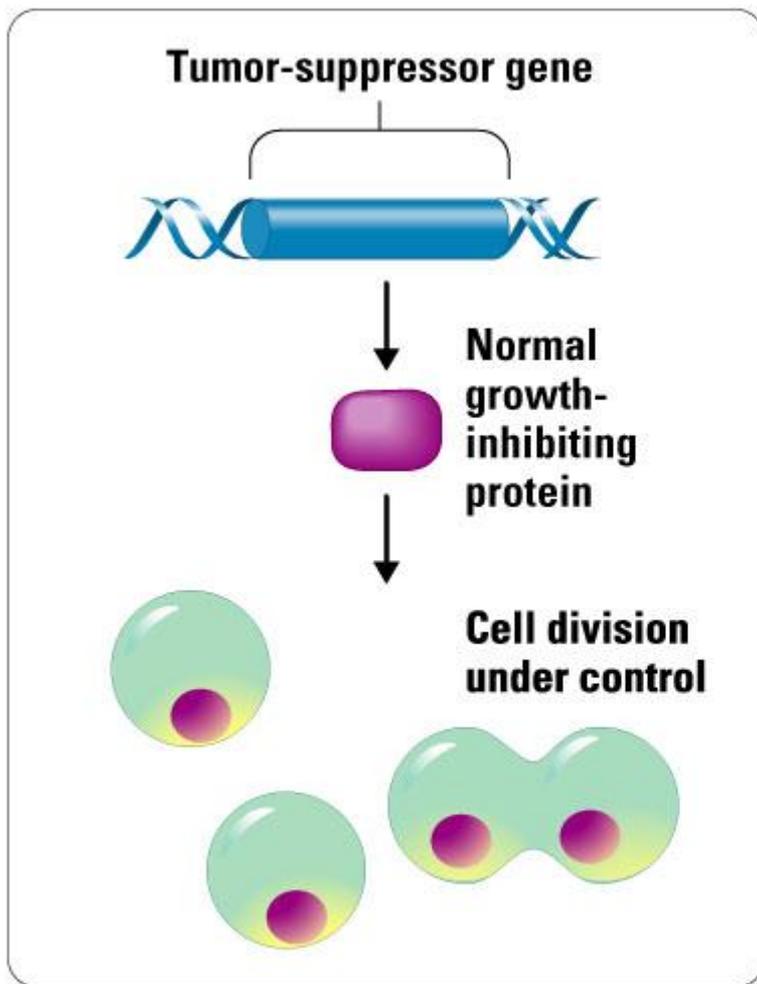
# Perda do controle do **Ciclo celular**

## Supressores de tumor e sua perda

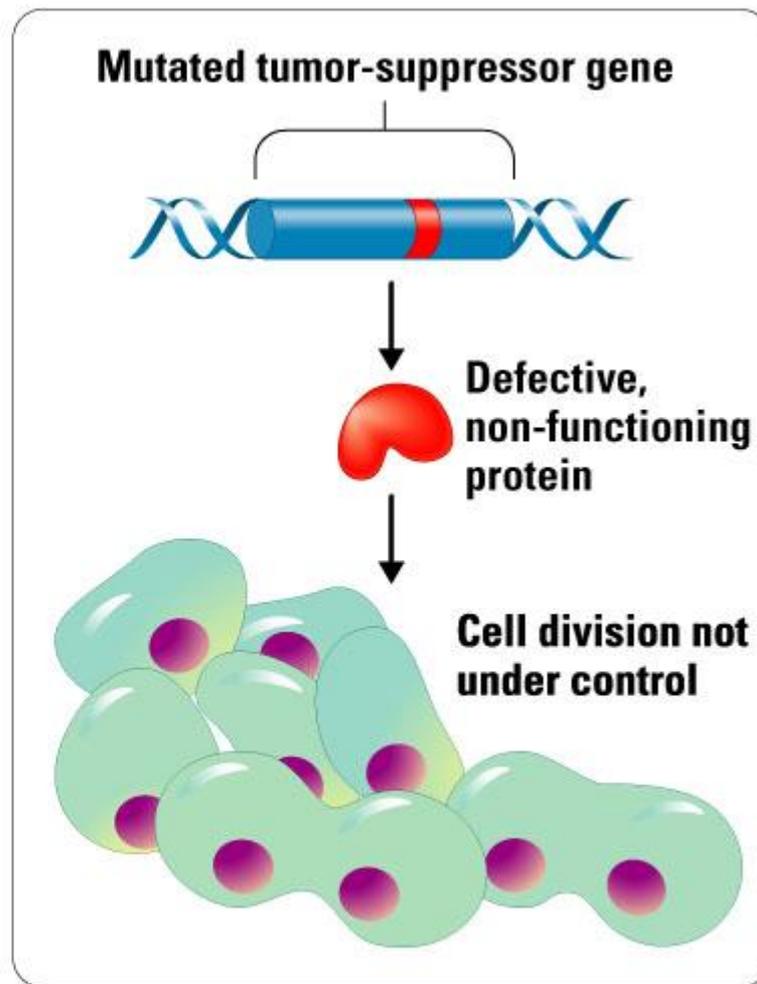
- Genes celulares que codificam fatores que inibem a proliferação celular
- As mutações nestes genes são recessivas

# Perda do controle do **Ciclo celular**

## Supressores de tumor e sua perda



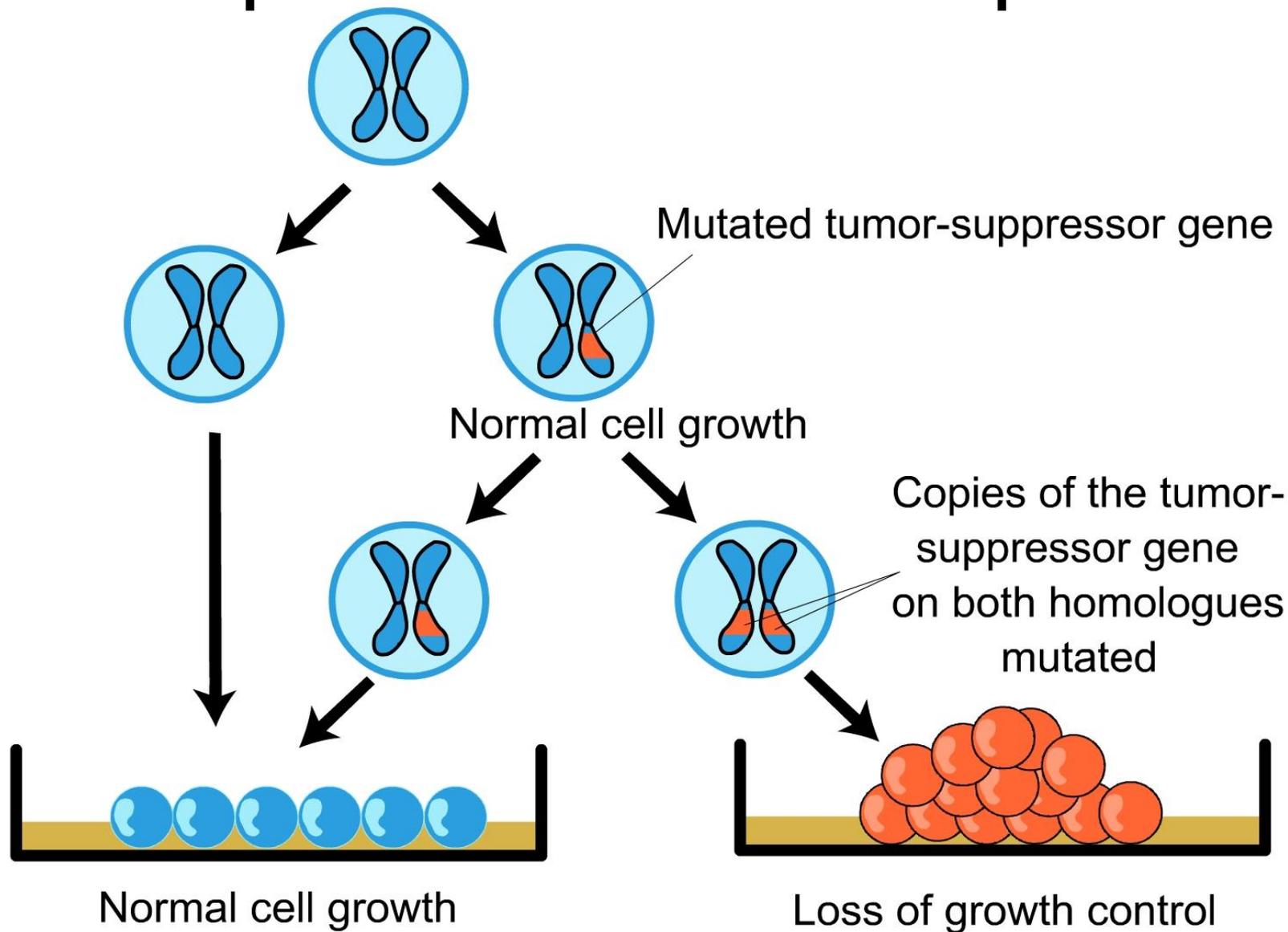
**(a)**



**(b)**

# Perda do controle do **Ciclo celular**

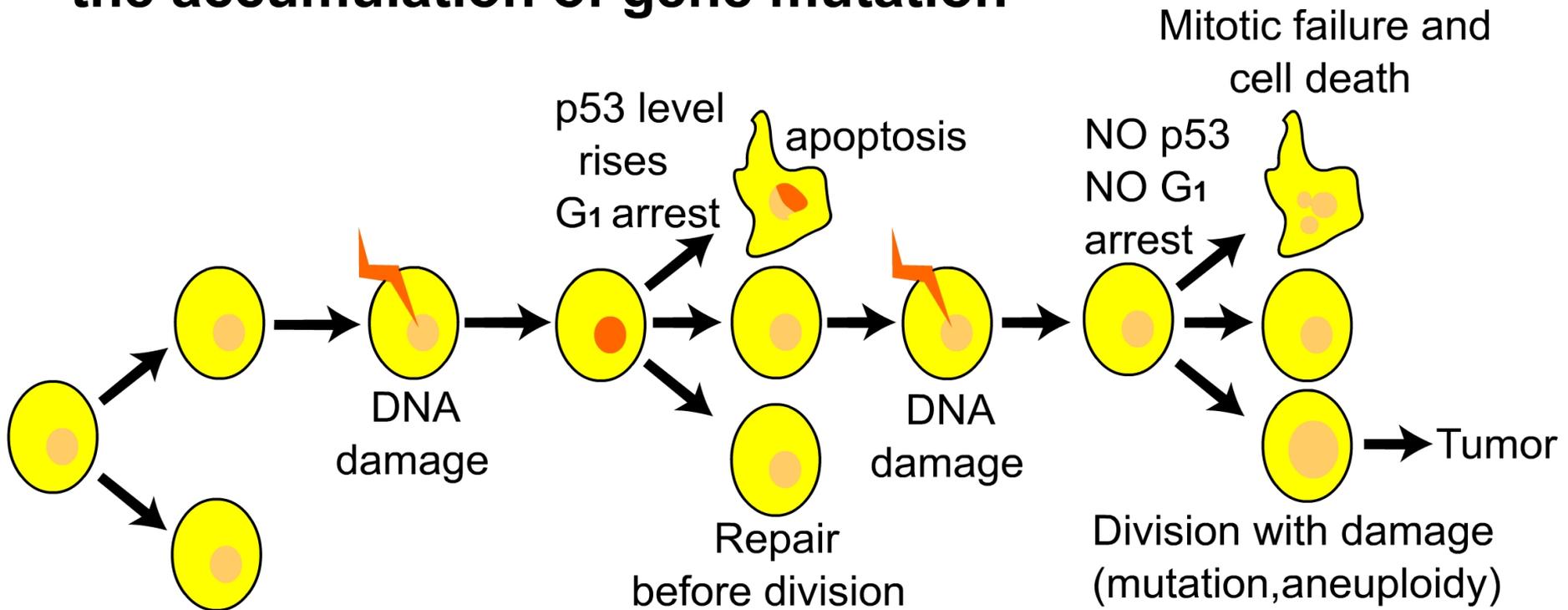
## Supressores de tumor e sua perda



# Perda do controle do **Ciclo celular**

## Supressores de tumor e sua perda

### the accumulation of gene mutation



# **Perda do controle do Ciclo celular**

**Supressores de tumor e sua perda**

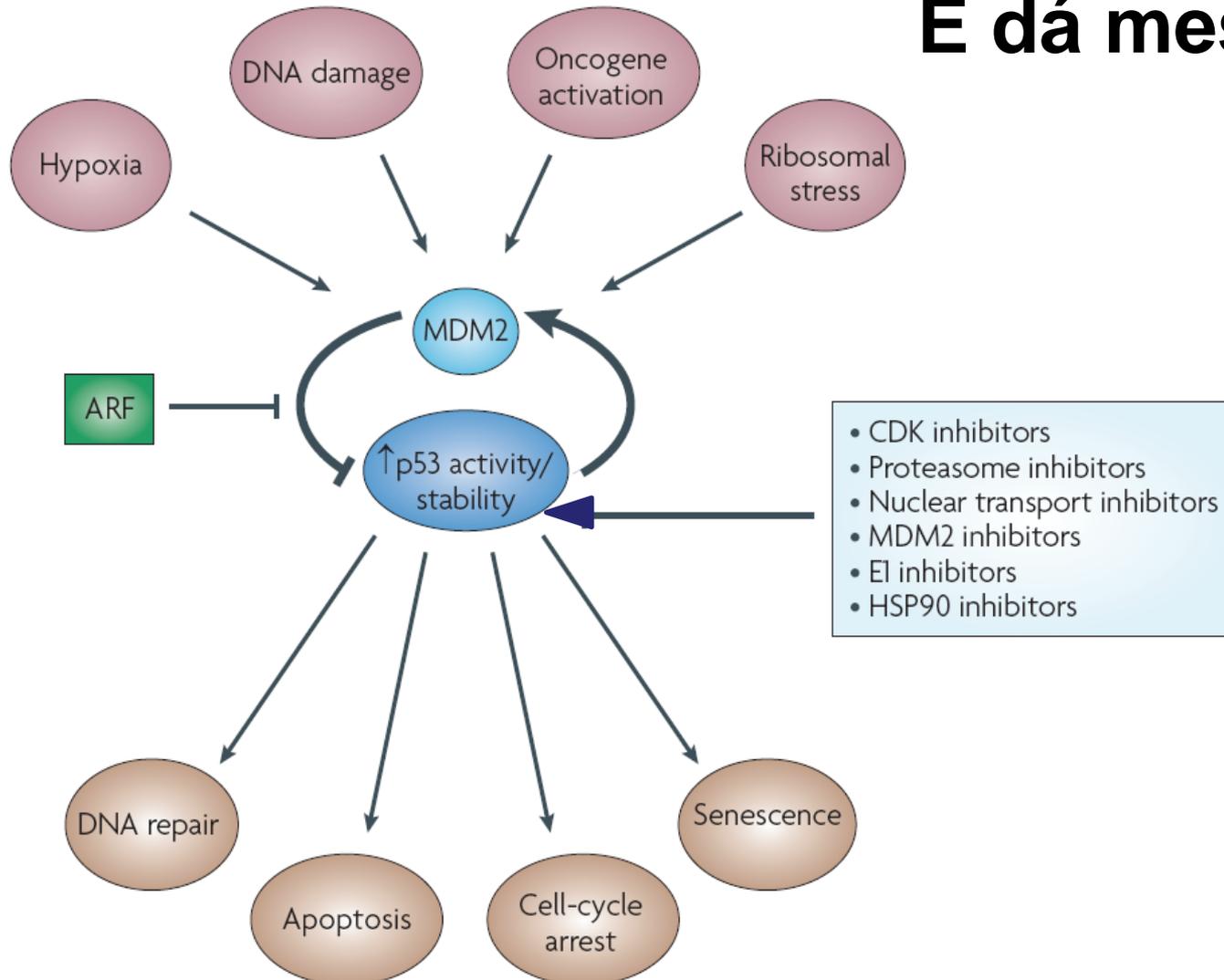
**p53 o “guardião do Genoma”**

**Isso deve dar trabalho...**

# Perda do controle do **Ciclo celular**

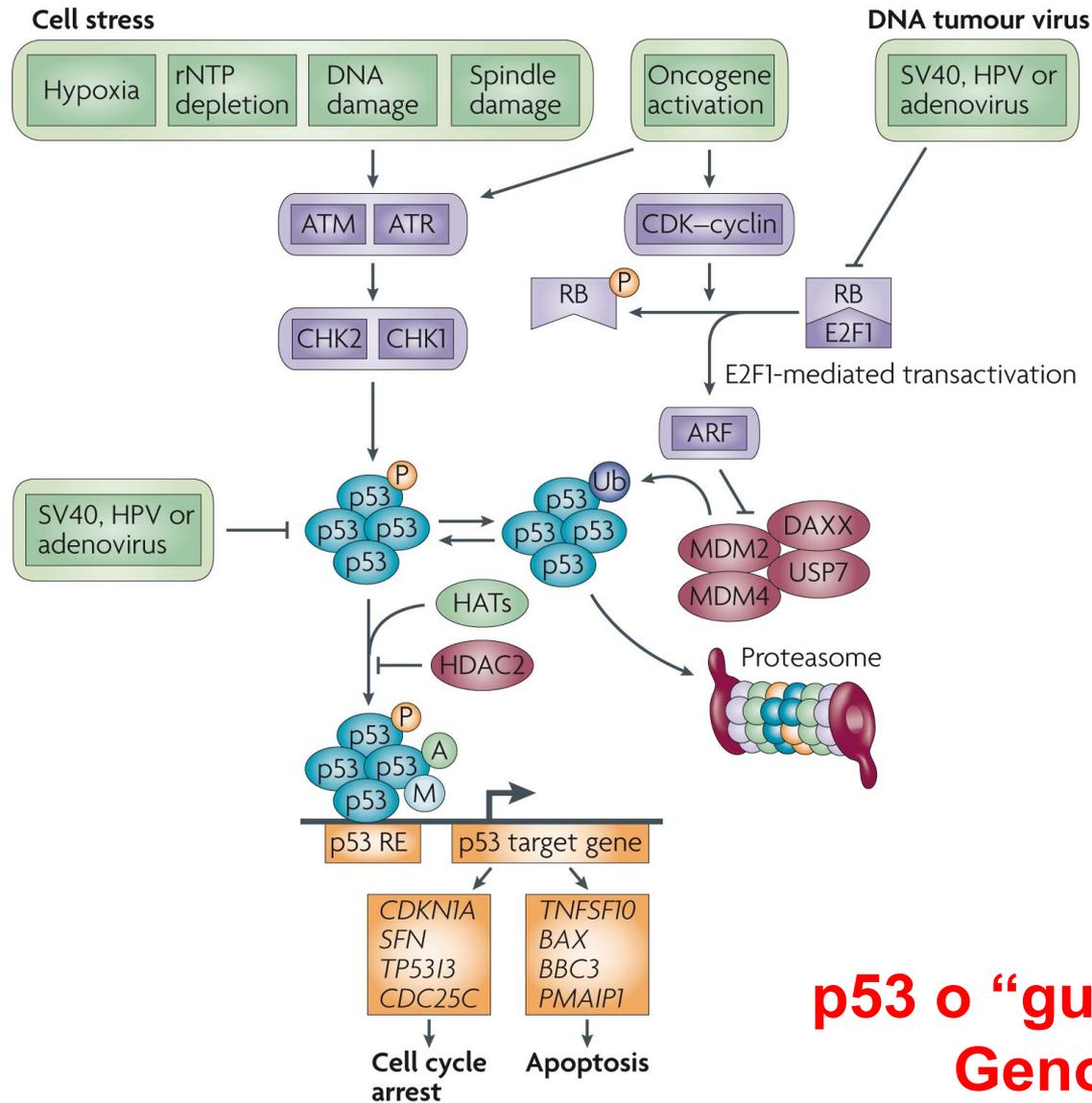
## Supressores de tumor e sua perda

**E dá mesmo!!!**



# Perda do controle do **Ciclo celular**

## Supressores de tumor e sua perda

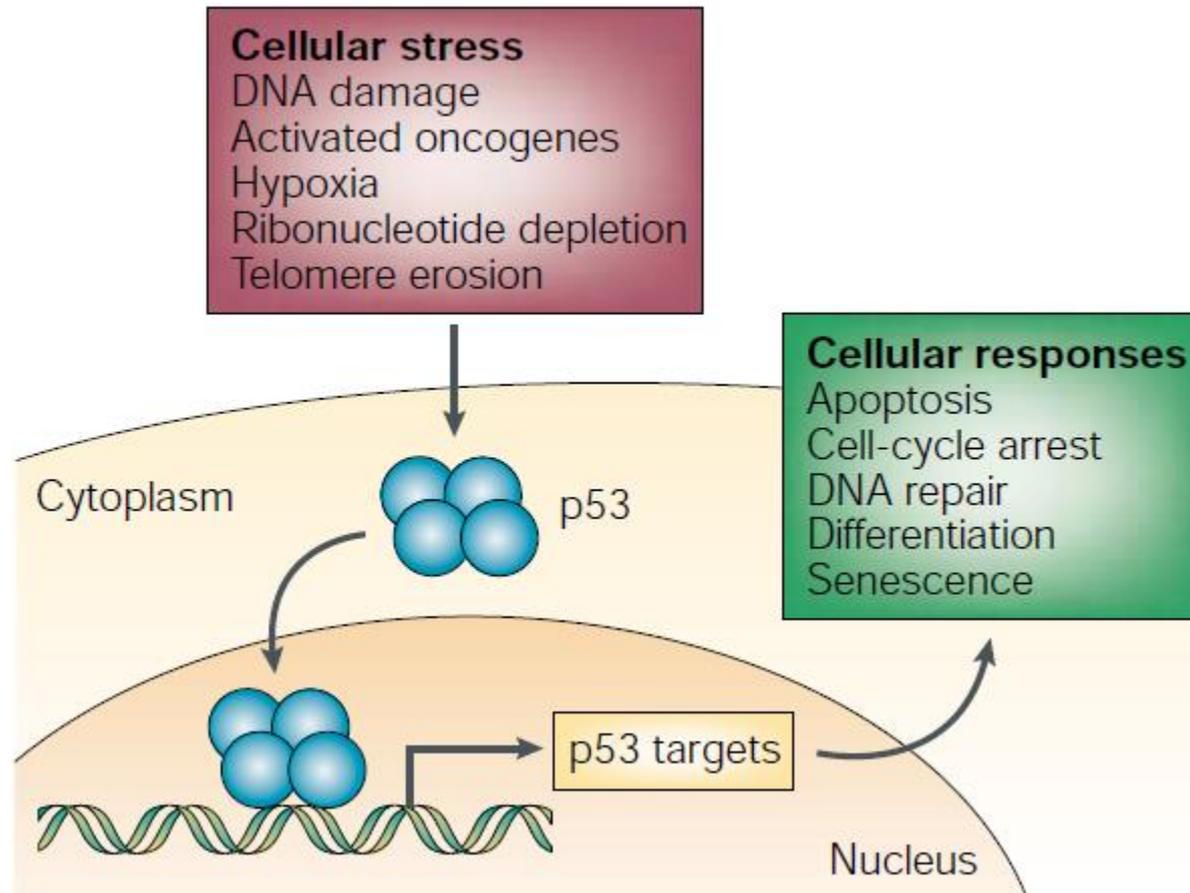


# Perda do controle do **Ciclo celular**

## Supressores de tumor e sua perda

### p53 o “guardião do Genoma”

Ativar a via de p53 pode promover apoptose

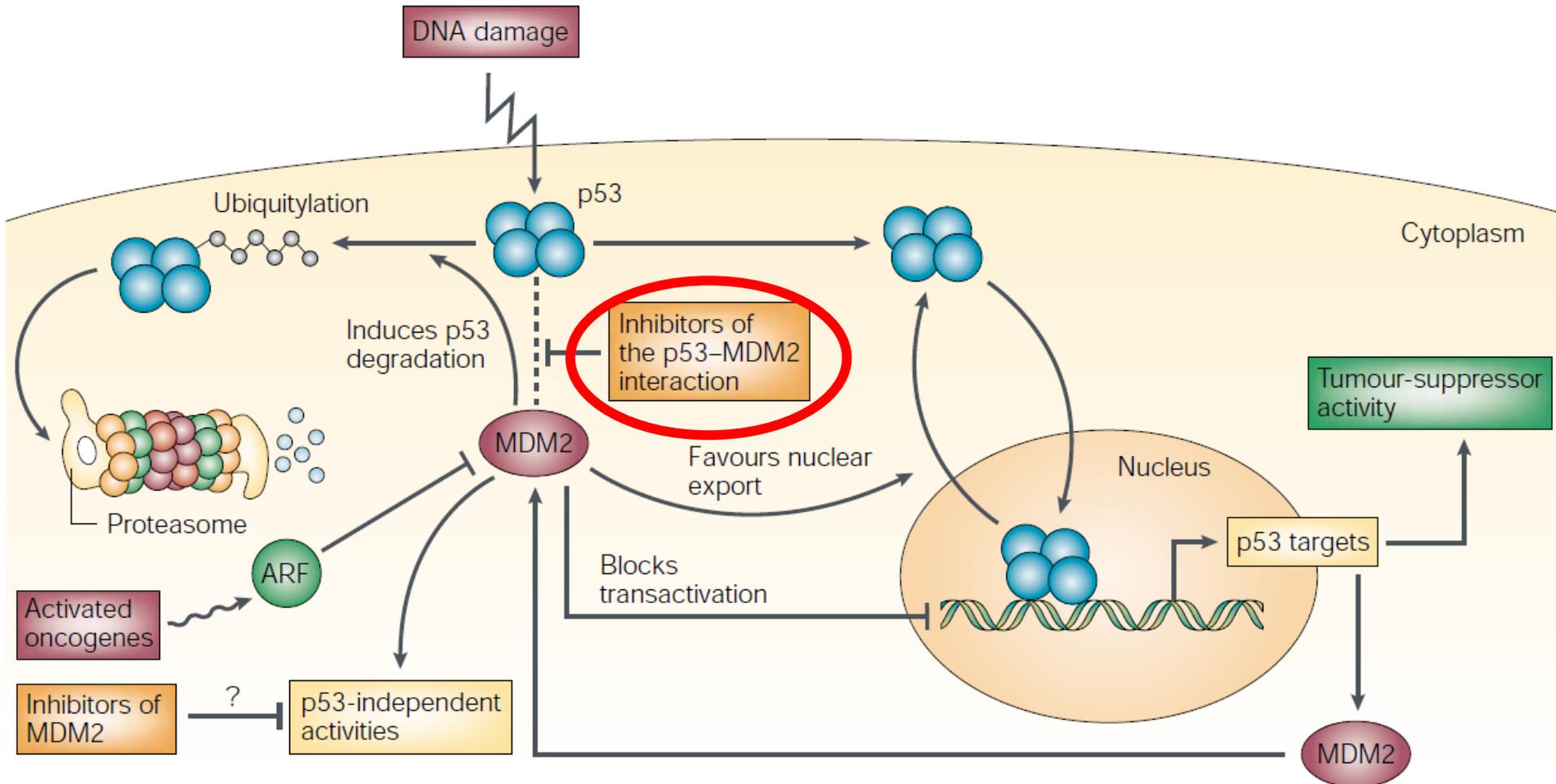


# Perda do controle do **Ciclo celular**

## Supressores de tumor e sua perda

### p53 o “guardião do Genoma”

- Via está muito bem regulada...e seus inibidores alterados em alguns tumores.



# Perda do controle do **Ciclo celular**

## Supressores de tumor e sua perda

### Inibidores da interação p53-MDM2

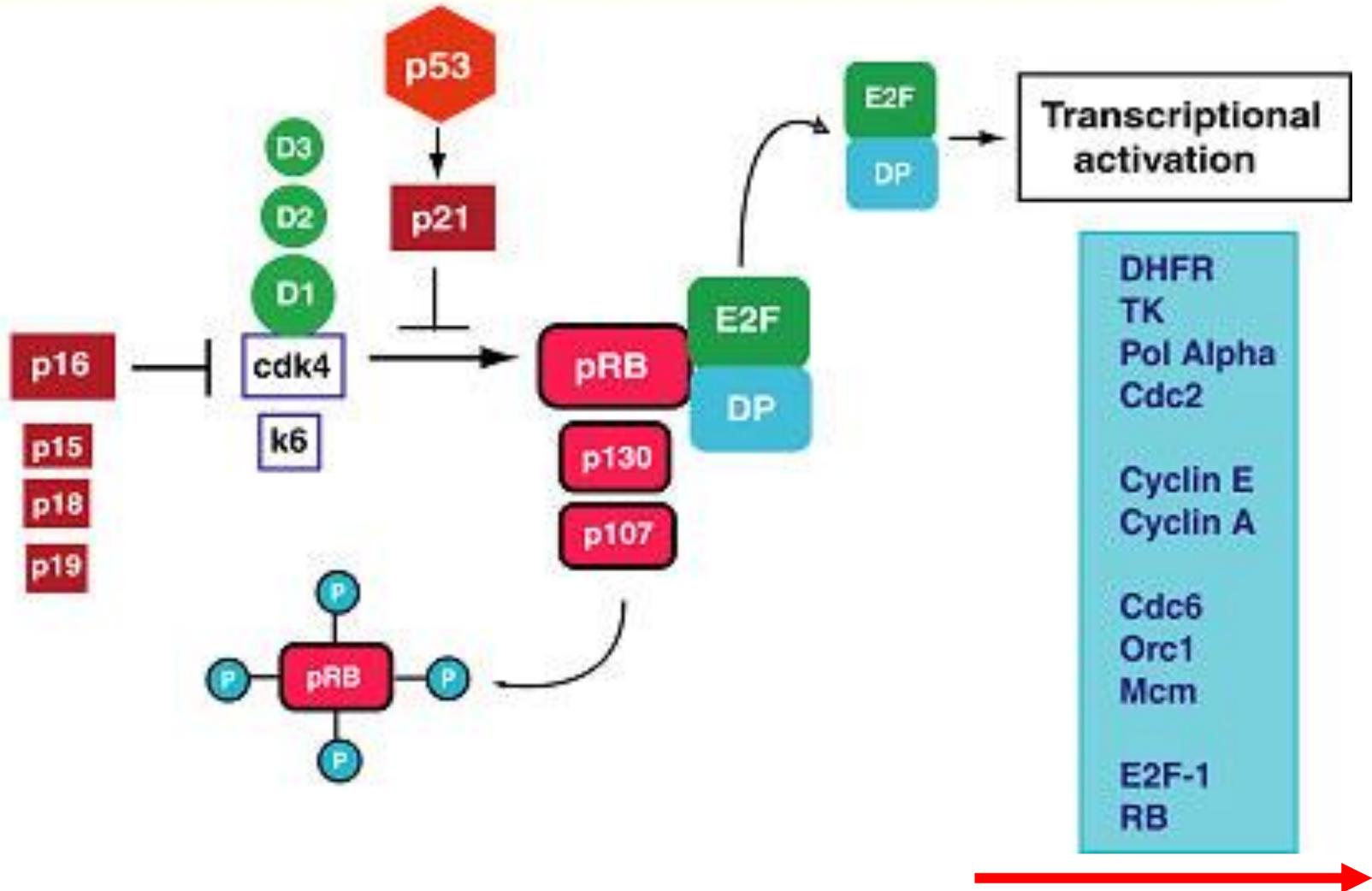
Table 1 | **Inhibitors of the p53-MDM2 interaction**

Compound	Structure	IC <sub>50</sub> (μM)	Type of compound	References
1	Ac-Gln-Glu-Thr-Phe <sup>19</sup> -Ser-Asp-Leu-Trp <sup>23</sup> -Lys-Leu-Leu <sup>26</sup> -Pro-NH <sub>2</sub>	8.7	Wild-type p53	
2	Ac-Met-Pro-Arg-Phe <sup>19</sup> -Met-Asp-Tyr-Trp <sup>23</sup> -Glu-Gly-Leu <sup>26</sup> -Asn-NH <sub>2</sub>	0.3	Phage-derived peptide	62
3	Ac-Phe <sup>19</sup> -Met-Asp-Tyr-Trp <sup>23</sup> -Glu-Gly-Leu <sup>26</sup> -Asn-NH <sub>2</sub>	8.9	Truncated phage-derived peptide	62
4	Ac-Glu-Thr-Phe <sup>19</sup> -Aib-Asp-Aib-Trp <sup>23</sup> -Lys-Aib-Leu <sup>26</sup> -Aib-Glu-NH <sub>2</sub>	5.2	Constrained wild-type peptide	61
5	Ac-Phe <sup>19</sup> -Met-Aib-Tyr-Trp <sup>23</sup> -Glu-Ac <sub>3</sub> c-Leu <sup>26</sup> -Asn-NH <sub>2</sub>	2.2	Constrained peptide 3	62
6	Ac-Phe <sup>19</sup> -Met-Aib-Pmp-Trp <sup>23</sup> -Glu-Ac <sub>3</sub> c-Leu <sup>26</sup> -Asn-NH <sub>2</sub>	0.3	Peptide 5 with a PMP at position 22	62
7	Ac-Phe <sup>19</sup> -Met-Aib-Pmp-6ClTrp <sup>23</sup> -Glu-Ac <sub>3</sub> c-Leu <sup>26</sup> -Asn-NH <sub>2</sub>	0.005	Peptide 6 with a 6ClTrp at position 22	62

# Perda do controle do **Ciclo celular**

## Supressores de tumor e sua perda

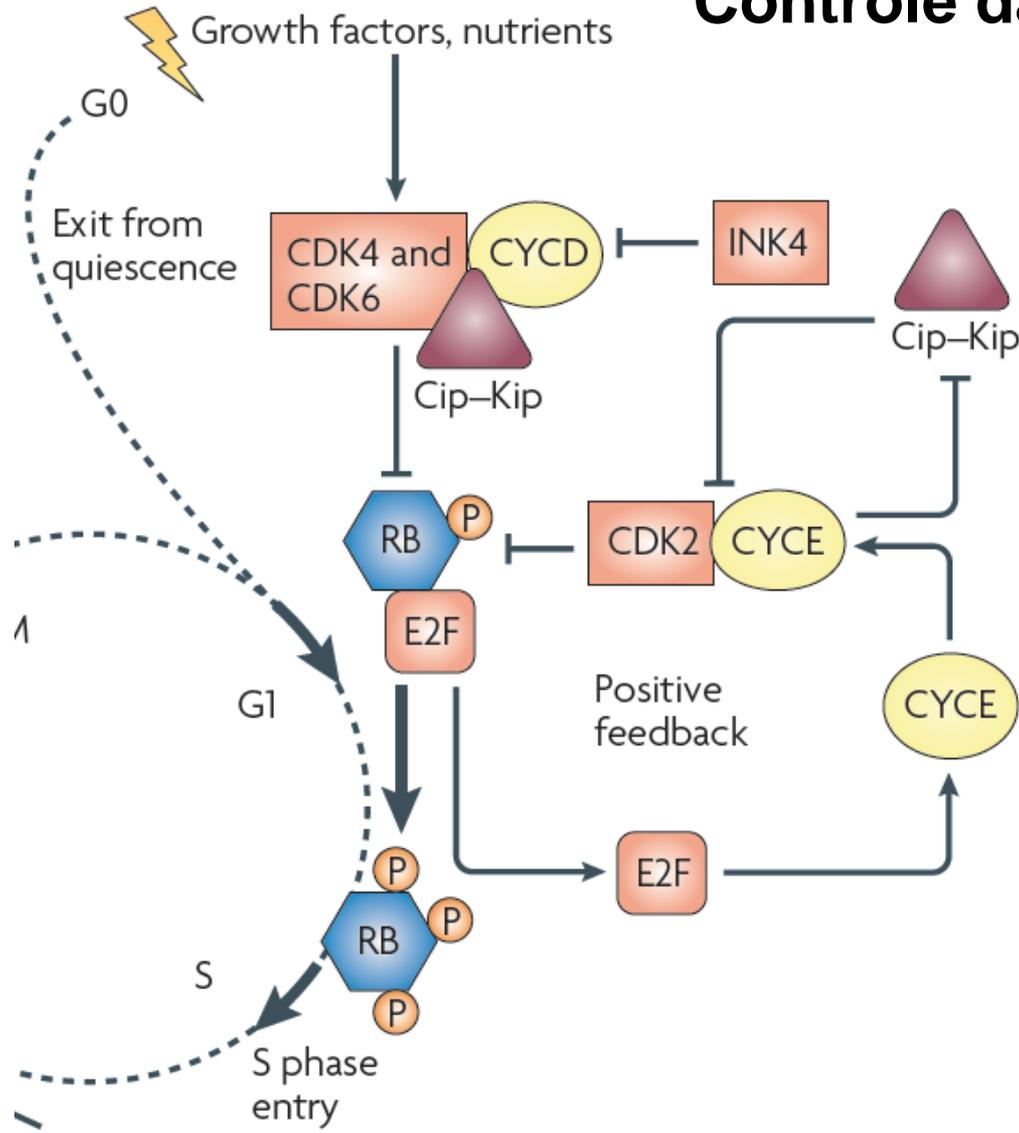
### Via de pRb/E2F



# Perda do controle do **Ciclo celular**

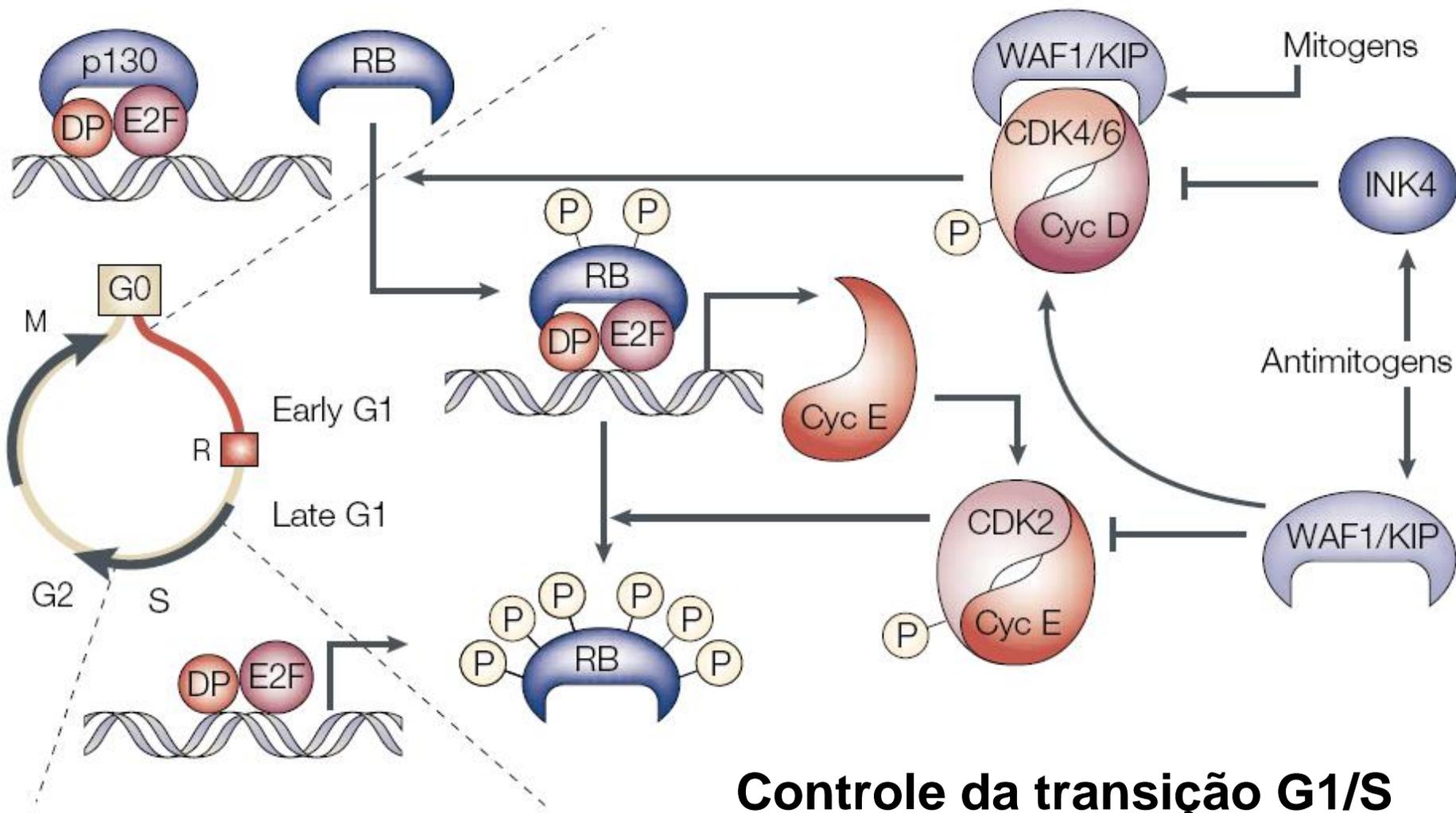
## Supressores de tumor e sua perda

### Controle da transição G1/S



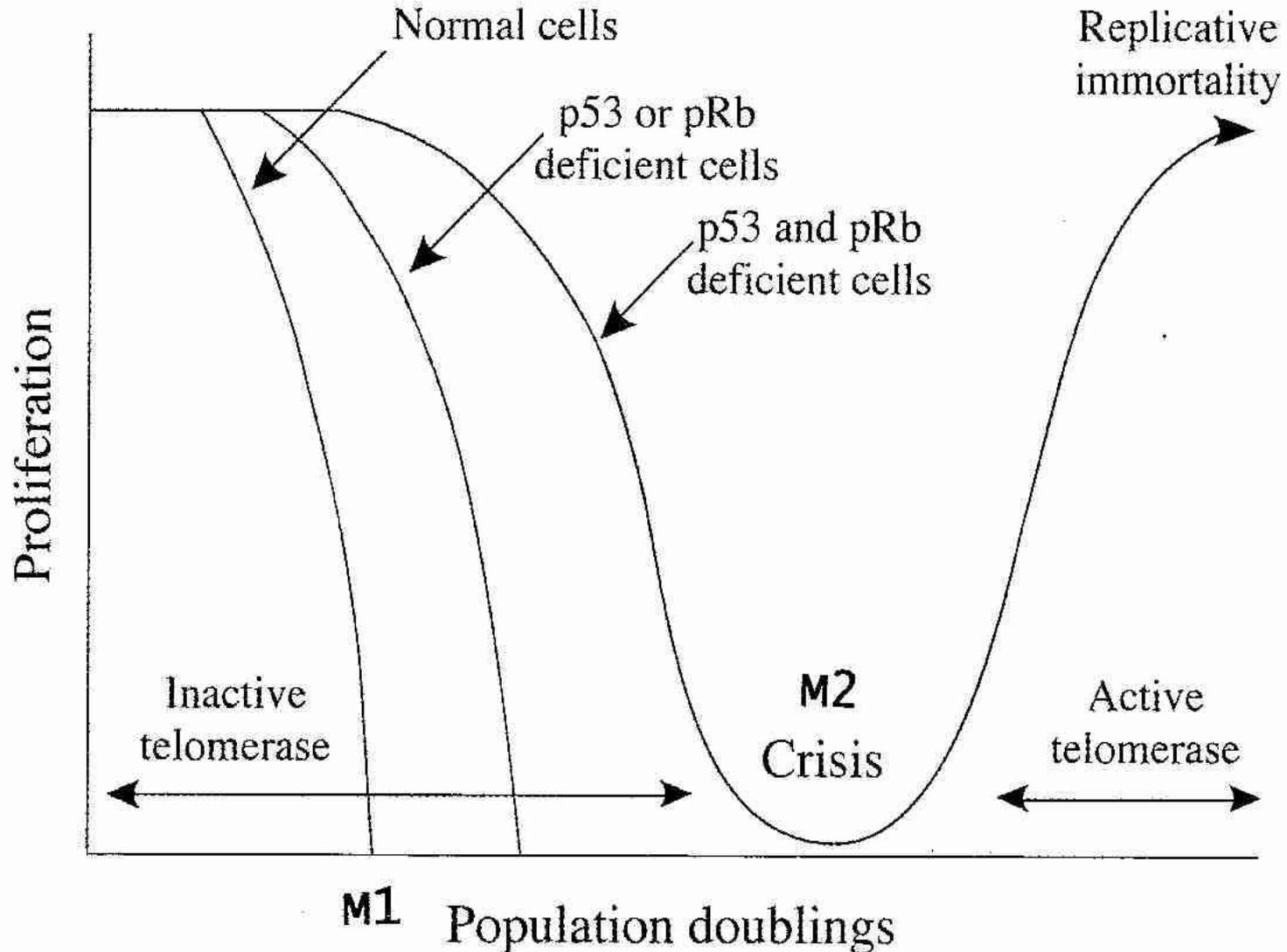
# Perda do controle do **Ciclo celular**

## Supressores de tumor e sua perda



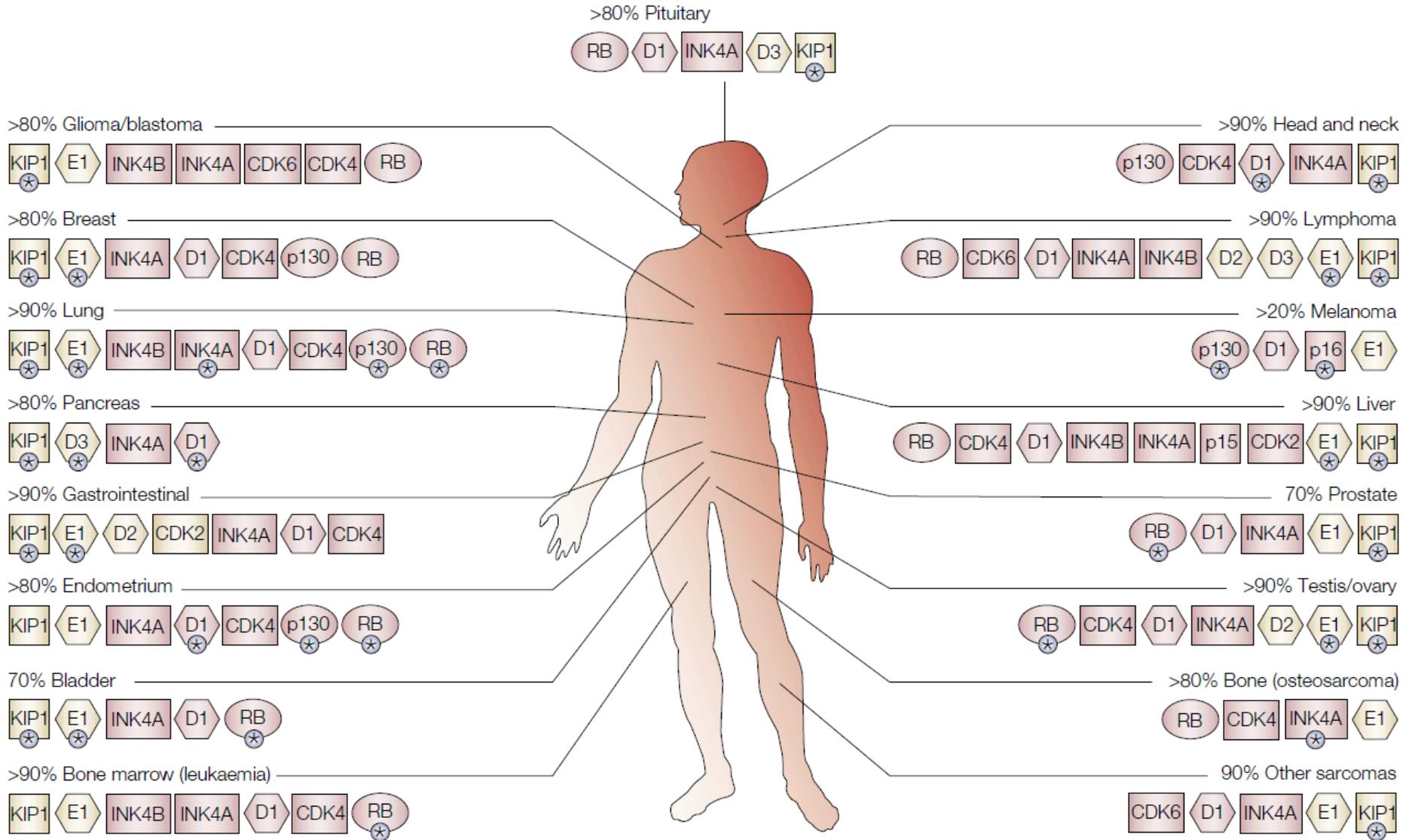
# Perda do controle do **Ciclo celular**

## Supressores de tumor e sua perda



# Perda do controle do Ciclo celular

## Alterações na transição G1/S



# Controle da transição G1/S: inibidores de CKDs

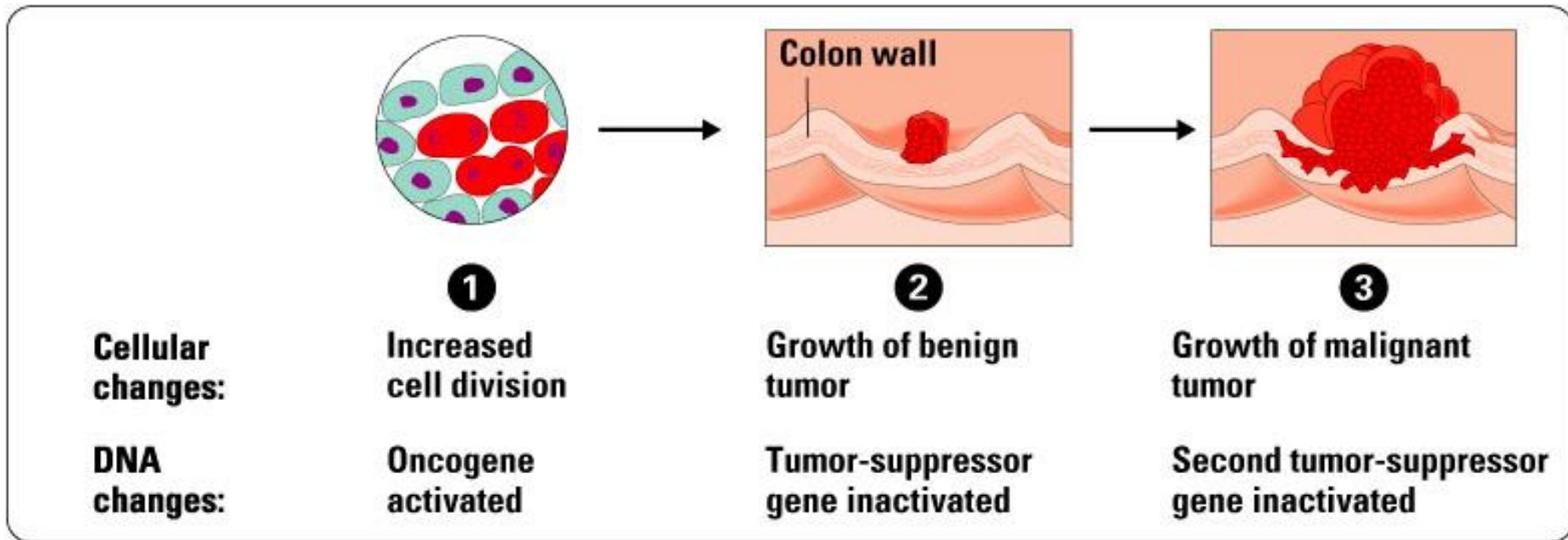
Table 1 | **Small-molecule CDK inhibitors**

Compound	Family	Specificity	Features	References
Olomoucine	Purines	CDK1, CDK2 and CDK5 >> CDK4	Growth arrest in G1/S and G2/M. Induces apoptosis.	110
Roscovitine	Purines	CDK1, CDK2 and CDK5 >> CDK4	Growth arrest in G1/S and G2/M. Induces apoptosis and differentiation in some cases.	110
Purvalanol	Purines	CDK1, CDK2, CDK5	Growth arrest in G1/S and G2/M.	75
NU2058 and NU6027	Purine/ pyrimidine	CDK1, CDK2	Growth inhibition of tumour cells.	111
UCN-01*	Alkaloids	CDK1, CDK2, CDK4	Growth inhibition and apoptosis. Induces G1/S and G2/M arrest. Some activity in clinical trials against melanoma, lymphoma and sarcoma.	80
Indirubin-5-sulphonic acid	Indirubins	CDK1 > CDK5 > CDK2 >> CDK4	The founder of this class, indirubin, is the active component of a traditional Chinese recipe against leukaemia.	79
Flavopiridol*	Flavonoid	CDK1, CDK2, CDK4	Growth arrest in G1/S and G2/M. Also induces apoptosis and differentiation. Clinical trials have shown some activity against lymphoma, and colon and renal cancer.	80
Kenpaullone	Paullones	CDK1 > CDK2 >> CDK4	Delayed cell-cycle progression. Inhibits growth of tumour cells <i>in vitro</i> .	112
Butyrolactone I	Natural product	CDK1 > CDK2	Isolated from <i>Aspergillus</i> . Growth arrest in G1/S and G2/M. Also induces apoptosis and differentiation in some systems.	113
Hymenialdisine	Natural product	CDK1, CDK5 > CDK2 >> CDK4	Isolated from a marine sponge.	114
SU9516	Indolinone	CDK2	Decrease in RB phosphorylation and caspase-3 activation. Causes G0/G1 and G2/M block.	115
CINK4	Triamino-pyrimidine	CDK4/6–cyclin D1	Causes RB dephosphorylation and growth arrest in culture and smaller tumours in a xenograft model.	116
PD 0183812	Pyrido-pyrimidine	CDK4, CDK6 > CDK2	G1 arrest in RB-positive cells, in correlation with RB hypophosphorylation.	117
Fascaplysin	Natural product	CDK4	G1 arrest and RB dephosphorylation at sites that are specific for CDK4 kinase.	118

Asterisks refer to compounds tested in clinical trials. CDK, cyclin-dependent kinase; RB, retinoblastoma.

# Perda do controle do **Ciclo celular**

## **Resumindo:** Supressores de tumor vs. oncogenes

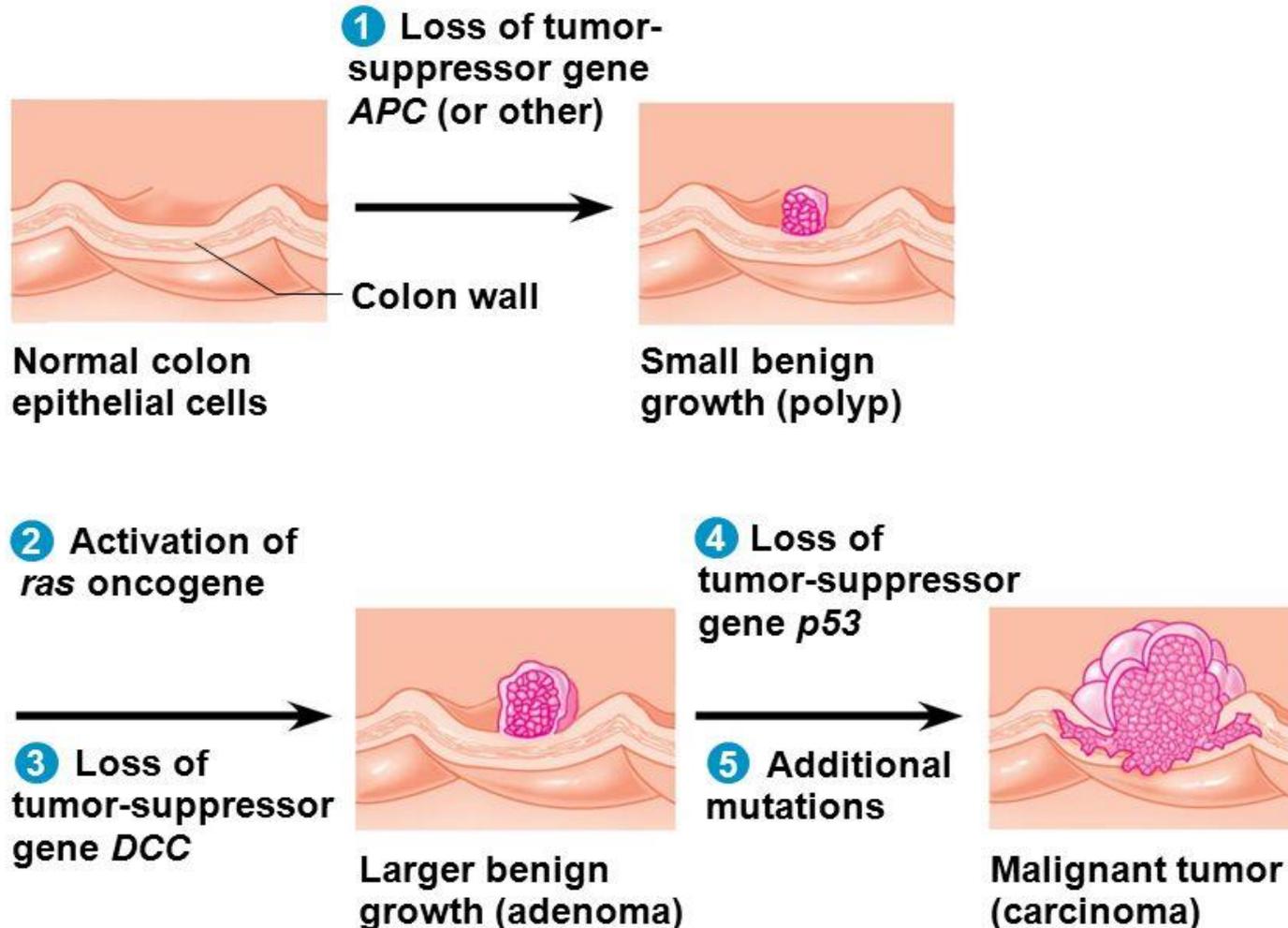


**(a) Stepwise development of a typical colon cancer**

# Perda do controle do **Ciclo celular**

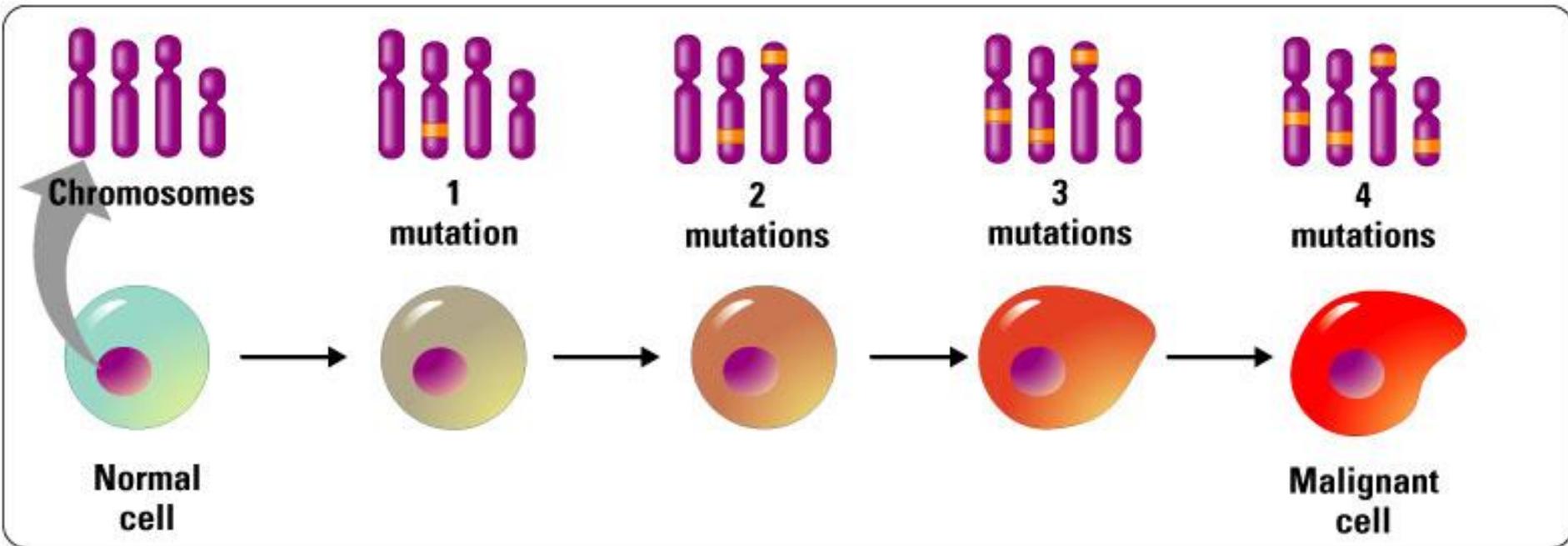
## Resumindo: Supressores de tumor vs. oncogenes

Figure 16.19a



# Perda do controle do **Ciclo celular**

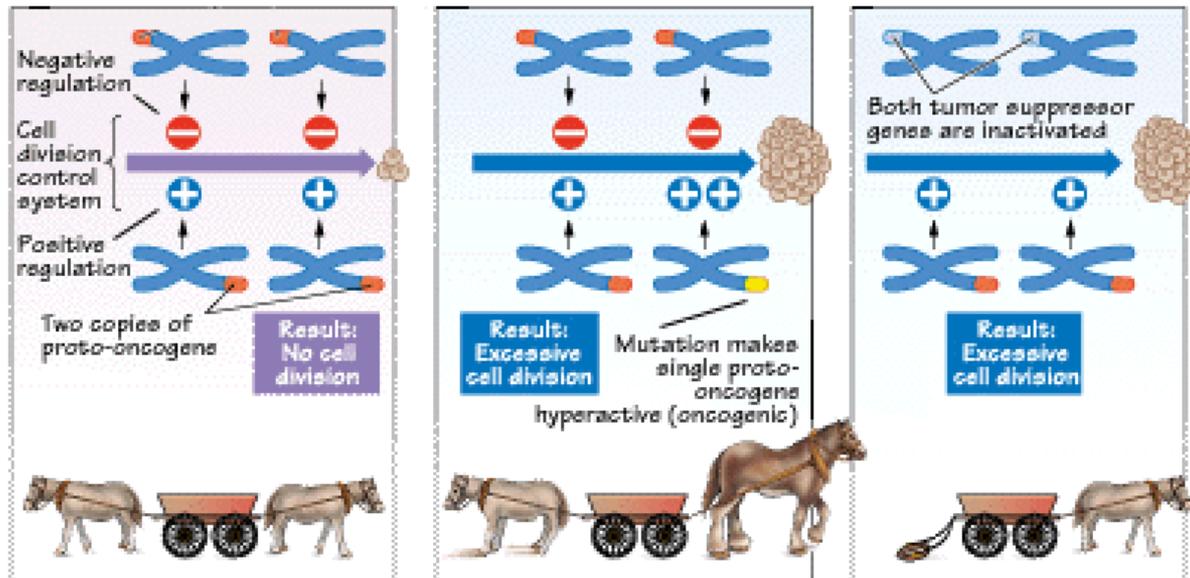
**Resumindo:** Supressores de tumor vs. oncogenes



**(b) Accumulation of mutations in the development of a cancer cell**

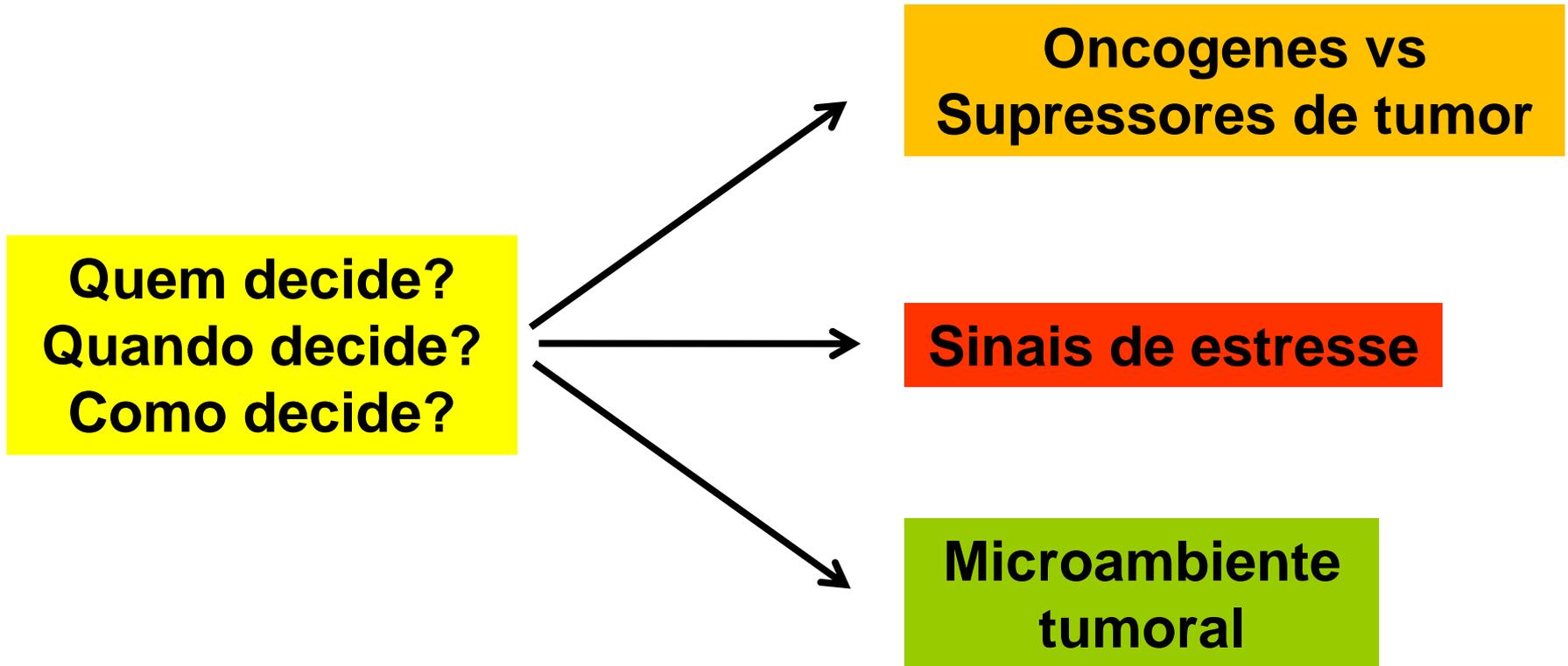
# Perda do controle do **Ciclo celular**

**Resumindo:** Supressores de tumor vs. oncogenes



# Controle do Ciclo celular

## Morte vs Proliferação



# Controle do Ciclo celular

## Morte vs Proliferação

### Tumour acquired capabilities

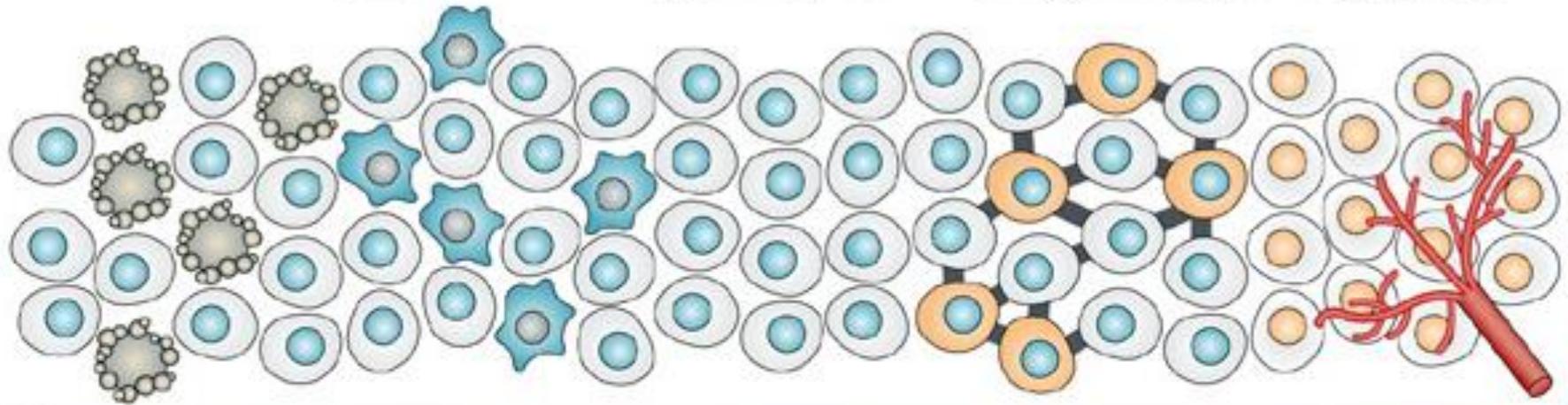
Evading apoptosis

Limitless replicative potential

Self-sufficiency in growth signals

Insensitivity to anti-growth signals

Sustained angiogenesis

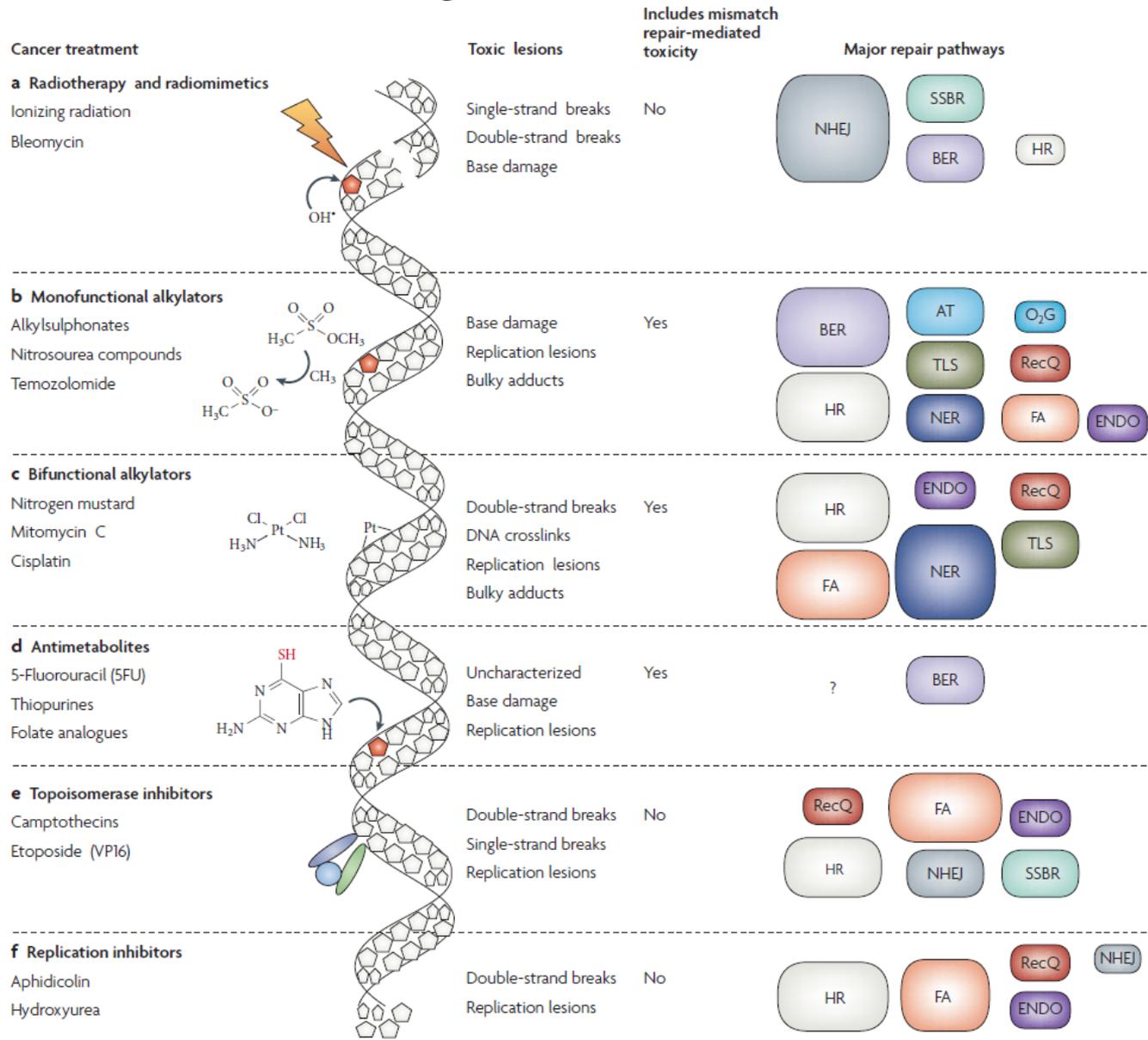


Environmental capacity

Cell-autonomous capabilities

# Controle do Ciclo celular

## Morte vs. Proliferação: deslocando o equilíbrio



**Show do  
Intervalo!!!**



DEPARTAMENTO DE  
**MICroBiologia**  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO



# Mecanismos de neoplasias associadas a agentes infecciosos

**Enrique Boccardo**

Departamento de Microbiologia

ICB/USP

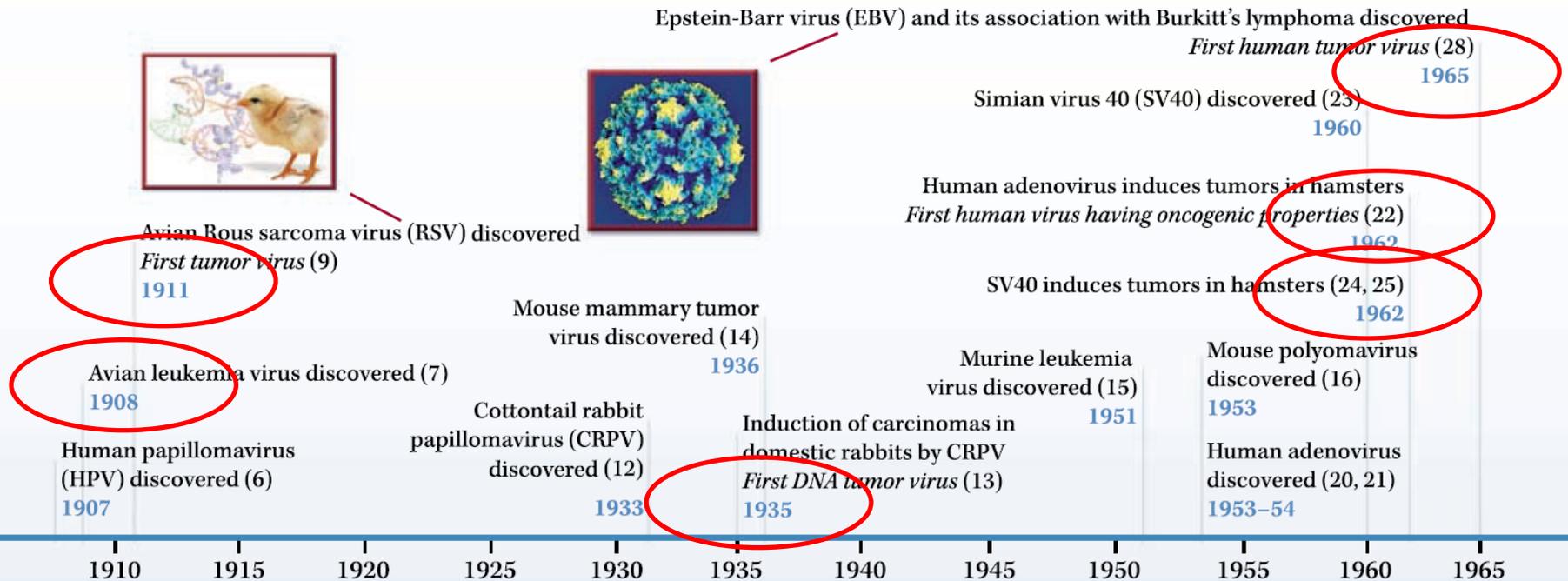
[eboccardo@usp.br](mailto:eboccardo@usp.br)

# Origens do Câncer

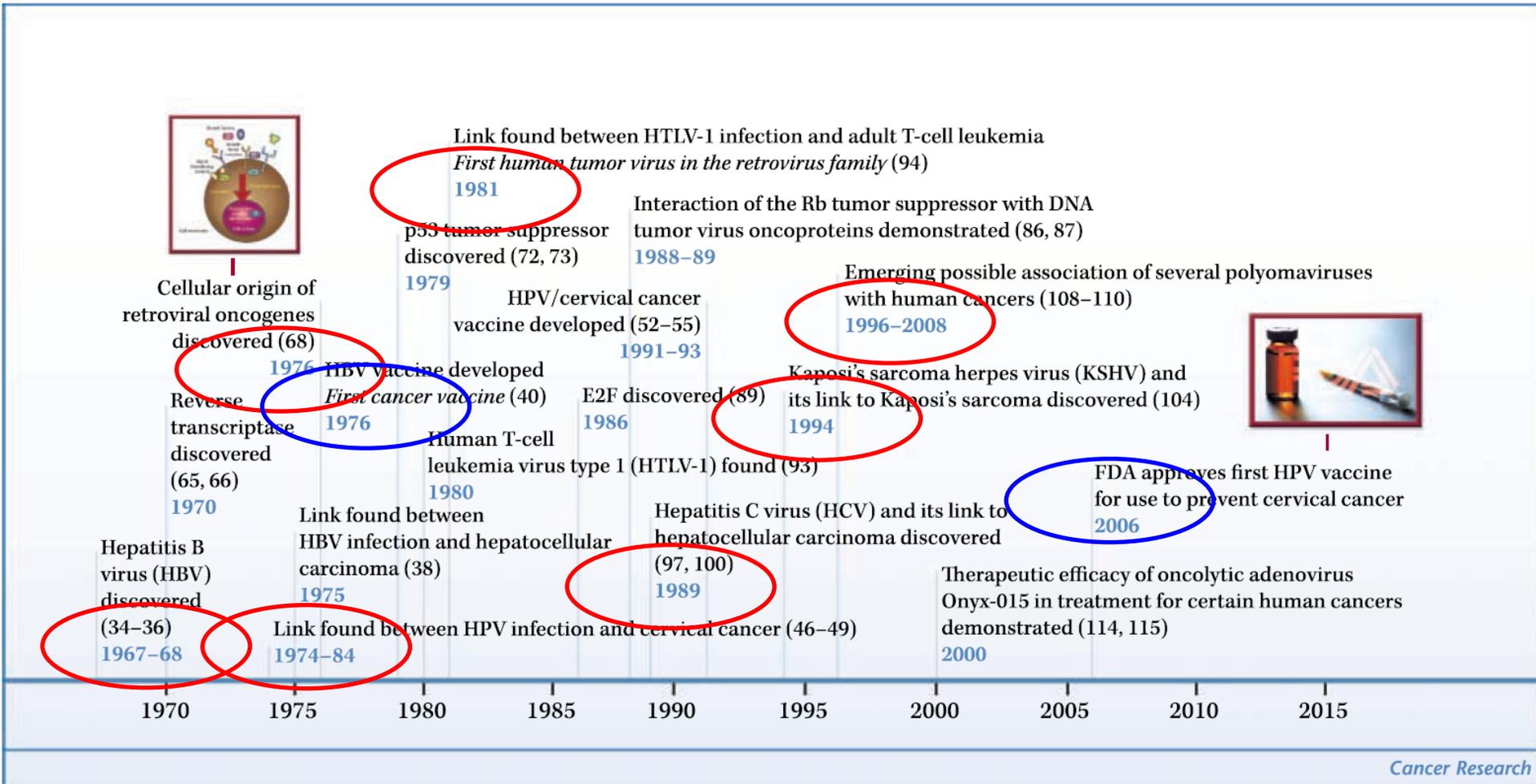
- Alterações hereditárias
- Alterações adquiridas:
  - Fatores físicos
  - Químicos
  - **Infeções**

# Vírus e Câncer: um relacionamento de longa data

## Key Dates in the History of Tumor Virology (1907–Present)

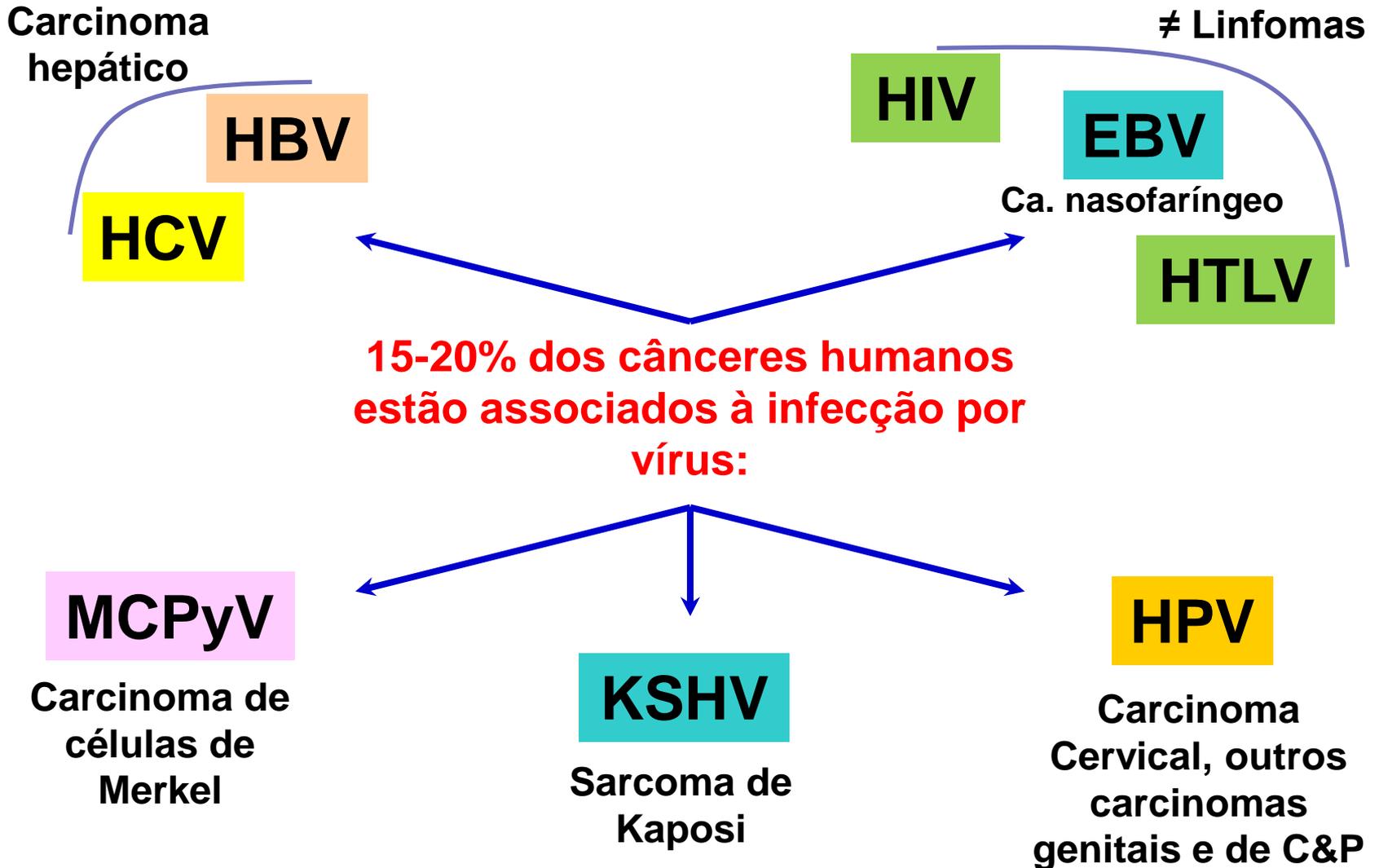


# Vírus e Câncer: um relacionamento de longa data



# Vírus e Câncer:

Seis famílias virais envolvidas (até o momento...)



# Vírus e Câncer:

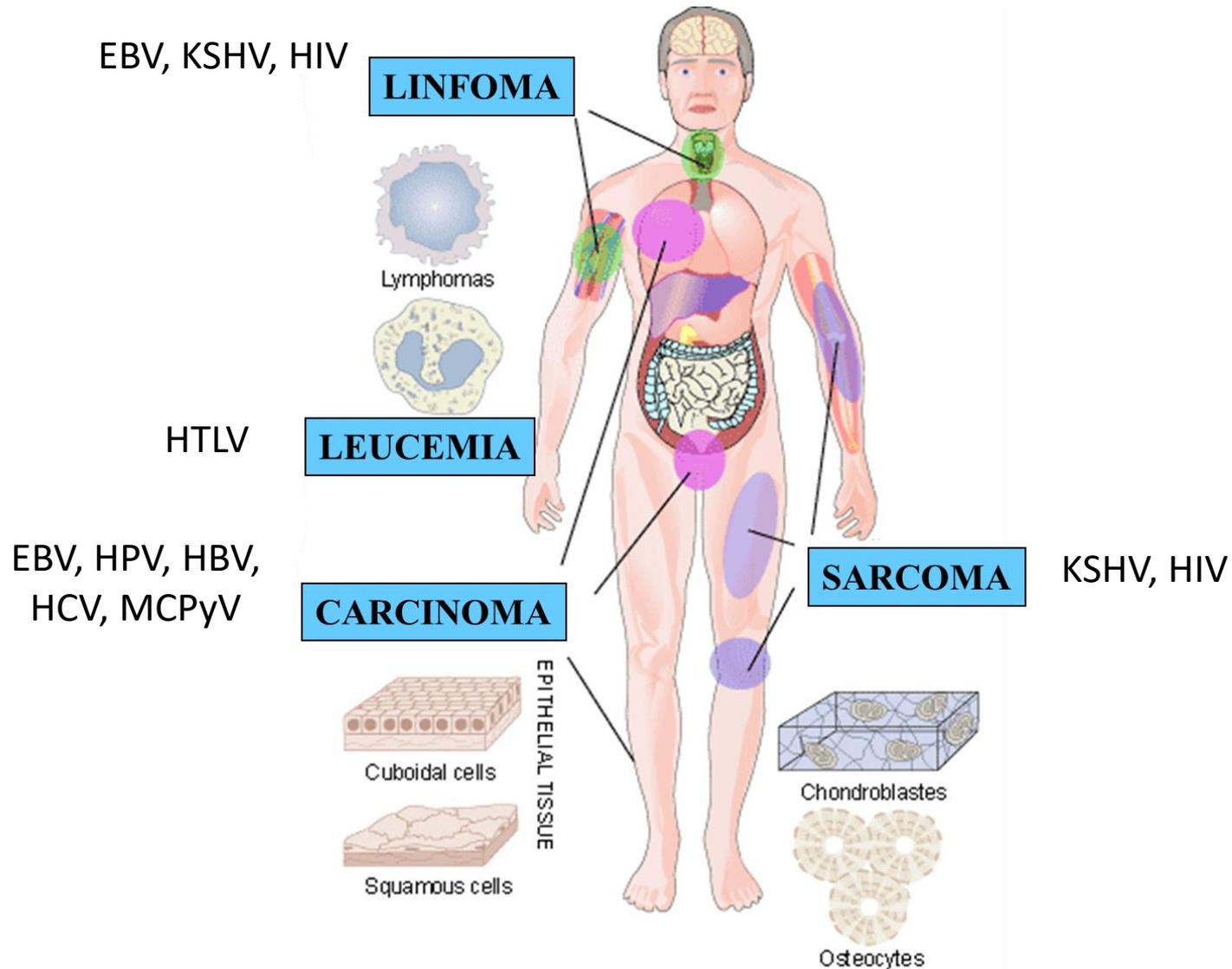
## Seis famílias virais envolvidas (até o momento...)

Vírus	Família	Genoma	Via de transmissão	“Carga”
HCV	<i>Flaviviridae</i>	RNA sf+	S/P	170-200:
HIV	<i>Retroviridae</i>	RNA sf+	S/P/V	40:
HTLV-I	<i>Retroviridae</i>	RNA sf+	S/P	25:
HBV	<i>Hepadnaviridae</i>	DNA df (p)	S/P/V	400:
HPV	<i>Papillomaviridae</i>	DNA df	S	>2000: (*)
MCPyV	<i>Polyomaviridae</i>	DNA df	C	-----
EBV	<i>Herpesviridae</i>	DNA df	O	6300:
KSHV	<i>Herpesviridae</i>	DNA df	O/P	-----

C-contato; O- oral (saliva); P- parenteral; S- sexual; V- vertical. \*-inf. aguda.

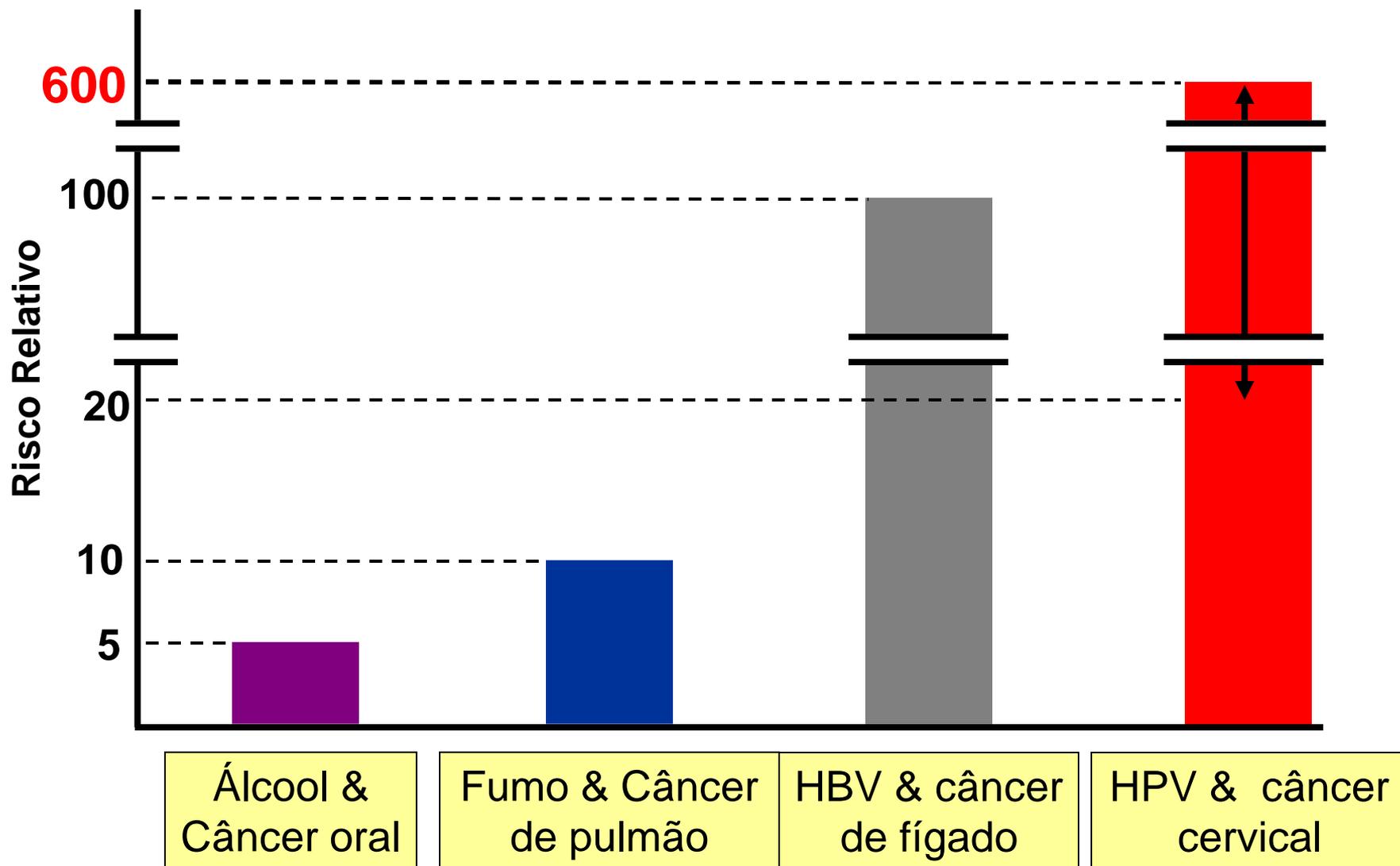
# Vírus e Câncer:

## Seis famílias e todos os tipos tumorais



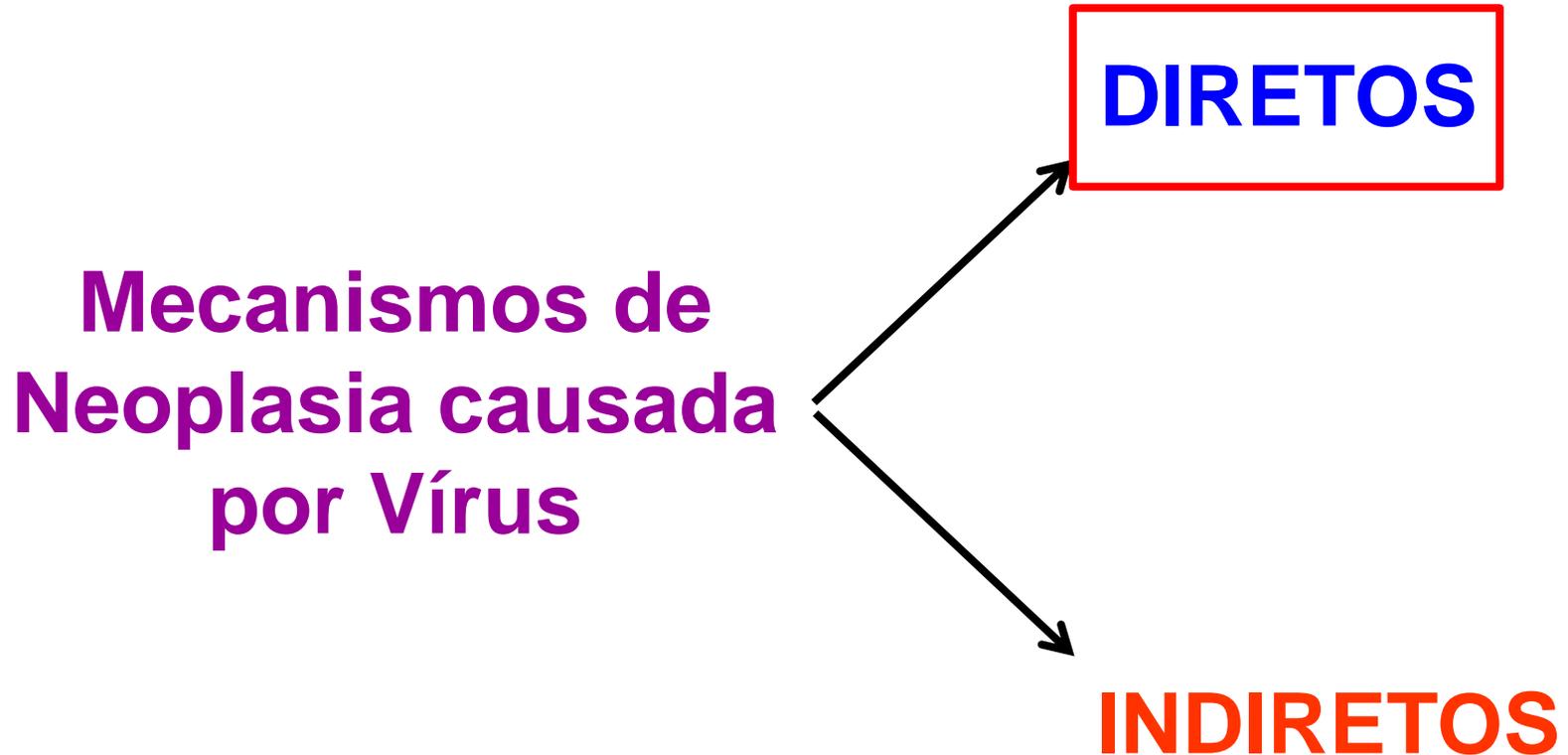
# Vírus e Câncer:

## Infecções virais como fatores de risco.



# Vírus e Câncer:

## Mecanismos de carcinogênese



# Vírus e Câncer:

## Mecanismos **diretos** de carcinogênese

- Lições aprendidas de retrovírus animais.



**Peyton Rous in 1923.**

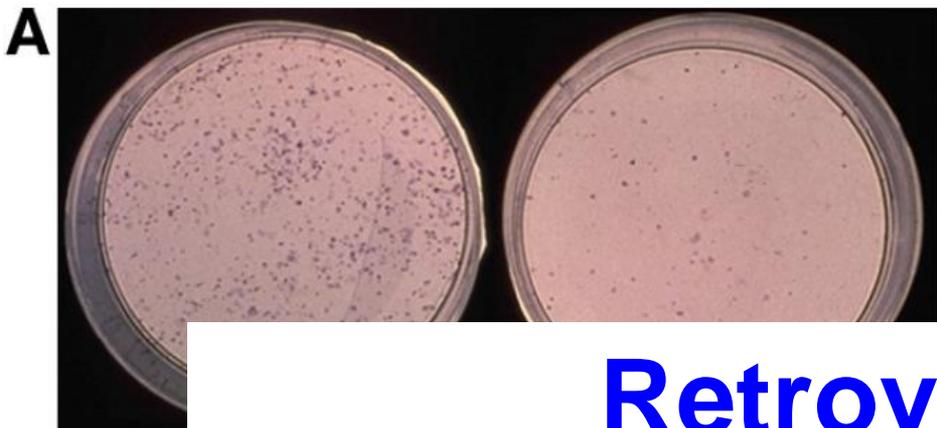


Transplante de tumor de segunda geração em galinha.

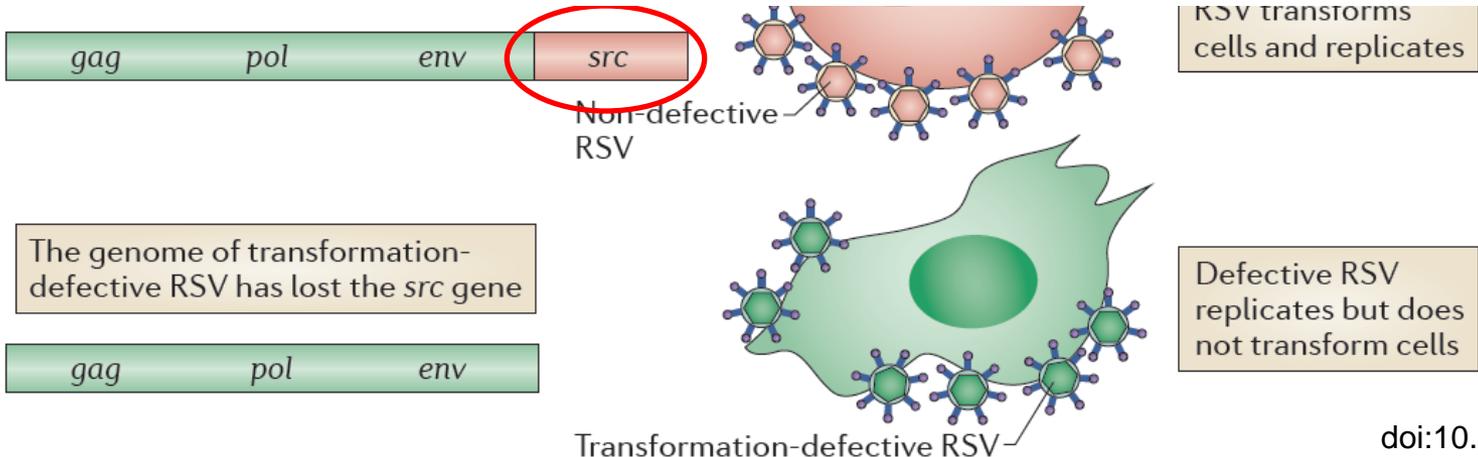
# Vírus e Câncer:

## Mecanismos **diretos** de carcinogênese

- Lições aprendidas de retrovírus animais.



## Retrovírus de Transformação aguda



# Vírus e Câncer:

## Mecanismos **diretos** de carcinogênese

- Lições aprendidas de retrovírus animais.

**1911 – Peyton Rous** – filtrado livre de células a partir do tumor de uma galinha – quando injetado em animais normais – aparecimento de tumores semelhante.

**Tumor** : Sarcoma de Rous.

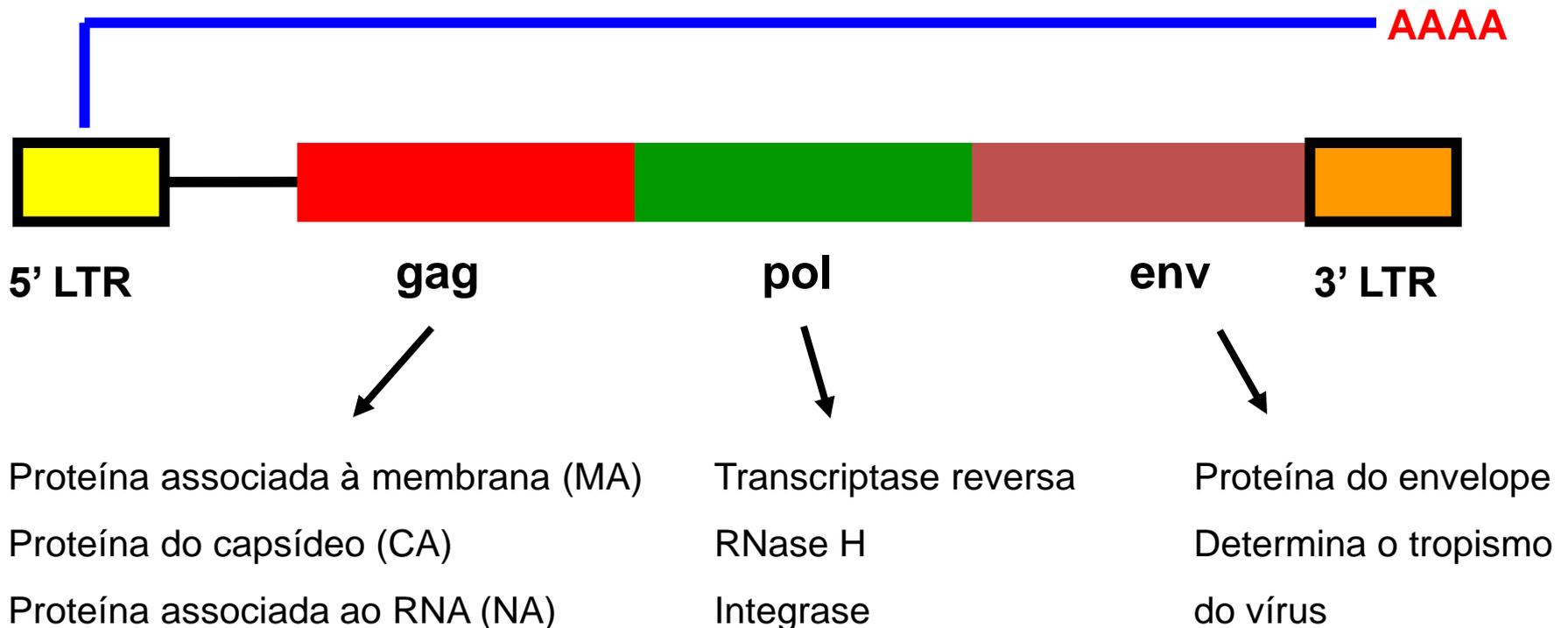
**Agente infeccioso:** vírus do sarcoma de Rous (RSV).

**Décadas seguintes** – outros agentes similares foram isolados de uma variedade de animais como causadores de muitos tipos de leucemias, sarcomas e carcinomas – podiam ser transmitidos para animais saudáveis pela passagem de vírus.

# Vírus e Câncer:

## Mecanismos **diretos** de carcinogênese

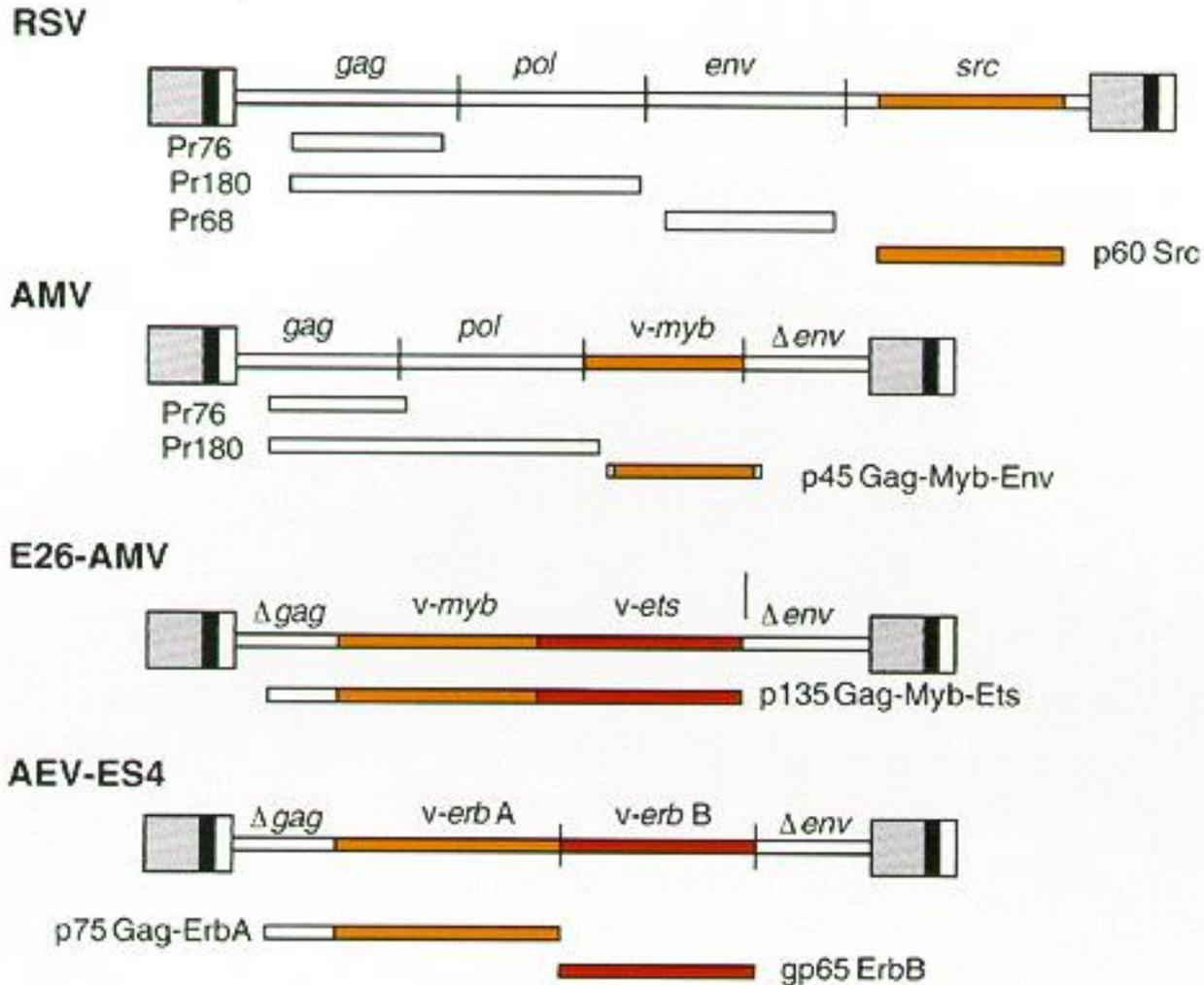
- Lições aprendidas de retrovírus animais.
- Vírus de RNA (9-12 kb) com intermediário de DNA e integração obrigatória no genoma da célula hospedeira



# Vírus e Câncer:

## Mecanismos **diretos** de carcinogênese

- Retrovírus de transformação aguda transduzem oncogenes.



# Vírus e Câncer:

## Mecanismos **diretos** de carcinogênese

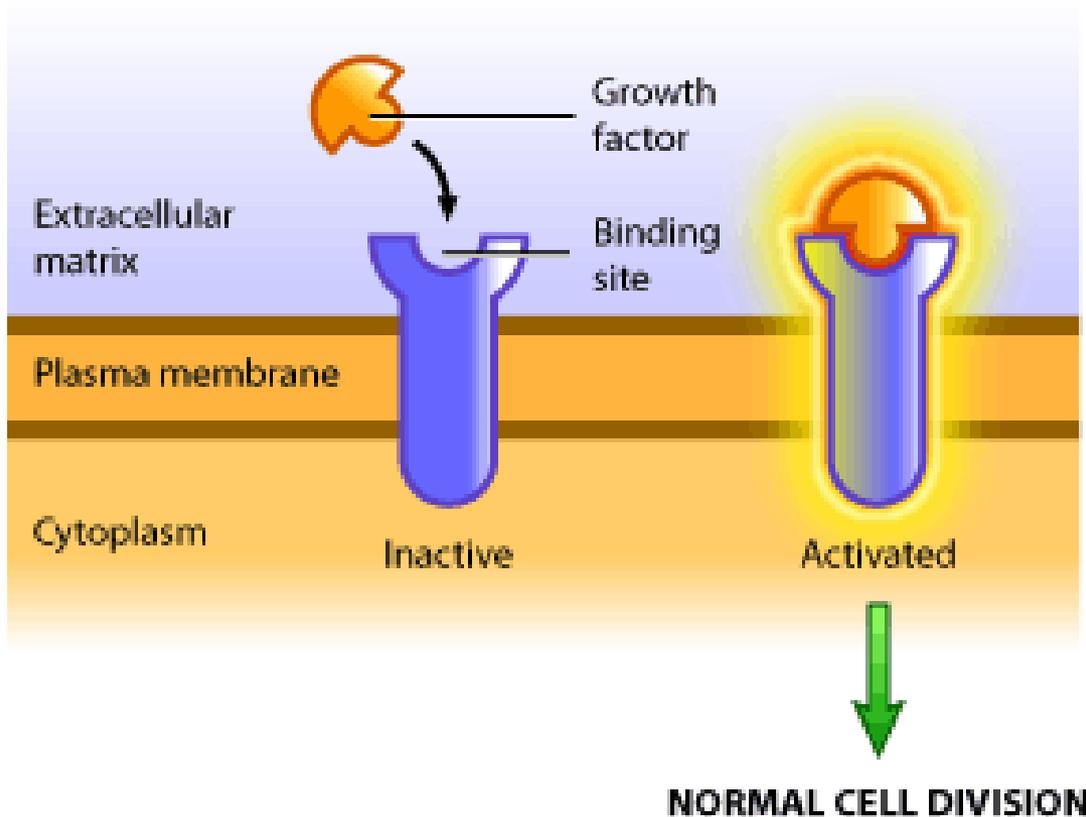
- **Retrovírus de transformação aguda.**
- Carregam oncogenes (até dois) de origem celular.
- Causam tumores em forma rápida e em 100% dos indivíduos infectados.
- Como consequência de carregar um gene “celular” podem perder a capacidade de replicar.
- Contribuíram na descoberta dos proto-oncogenes celulares e no surgimento do conceito de cooperação entre oncogenes.

# Vírus e Câncer:

## Mecanismos **diretos** de carcinogênese

- **Retrovírus de transformação aguda.**

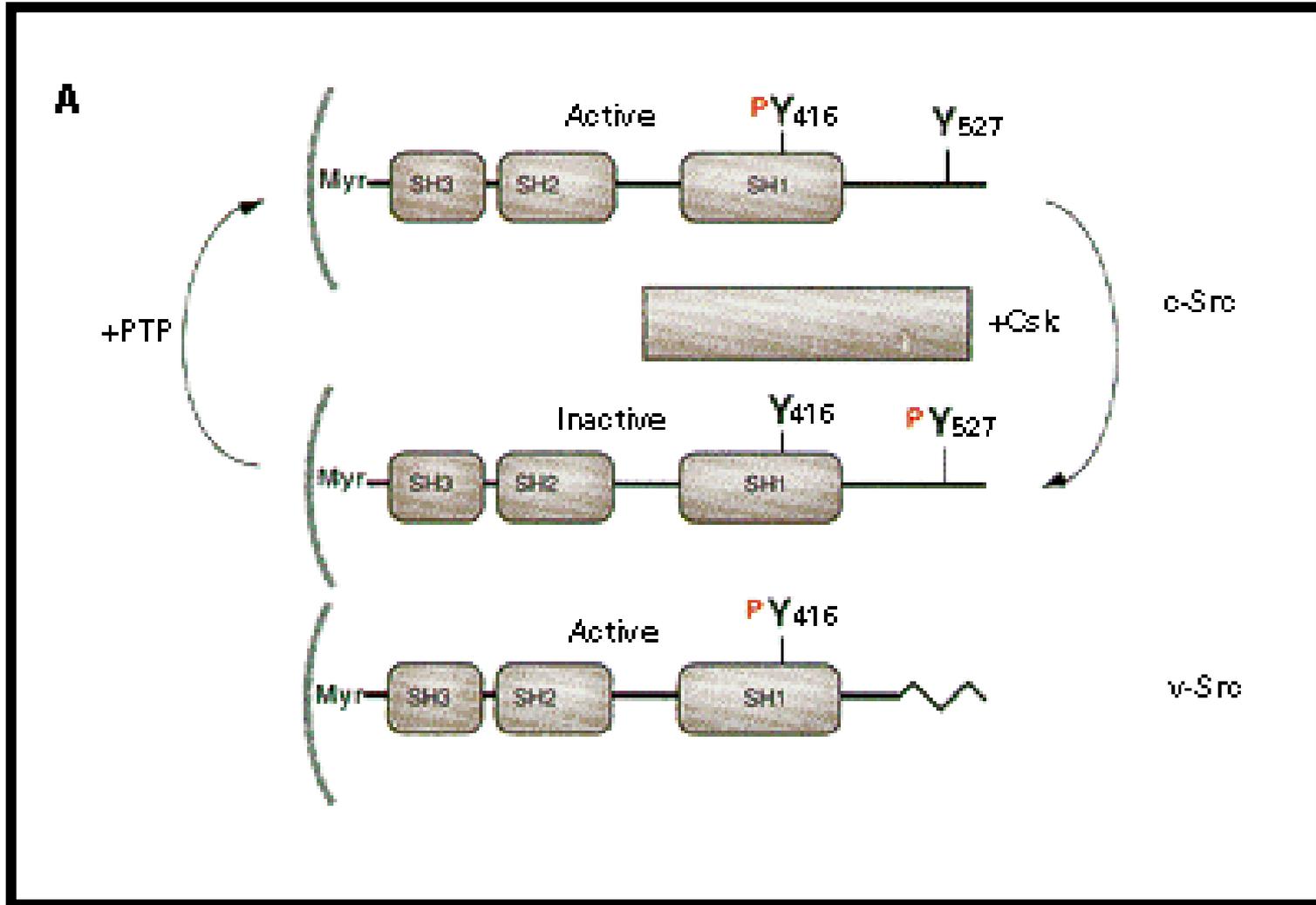
### **Proto-oncogene celular**



# Vírus e Câncer:

## Mecanismos **diretos** de carcinogênese

- Retrovírus de transformação aguda **c-onc vs v-onc**.



# Vírus e Câncer:

## Mecanismos **diretos** de carcinogênese

- **Retrovírus de transformação aguda: identificação de oncogenes**

Table 1 | **Functional classes of retroviral oncoproteins**

Functional class	Examples	Source virus
Growth factor	Sis (PDGFB)	Simian sarcoma virus
Receptor tyrosine kinase	ErbB (EGFR)	Avian erythroblastosis virus
Hormone receptor	ErbA (THRA)	Avian erythroblastosis virus
G protein	Ha-ras, a GTPase	Harvey sarcoma virus
	Ki-ras, a GTPase	Kirsten sarcoma virus
Adaptor protein	Crk, a modular signalling link	CT10 avian sarcoma virus
Non-receptor tyrosine kinase	Src, a signalling protein kinase	Rous sarcoma virus
	Abl, a signalling protein kinase	Abelson murine leukemia virus
Serine/threonine kinase	Akt, a signalling protein kinase	Akt8 murine thymoma virus
	Mos, a signalling protein kinase	Moloney murine sarcoma virus
Transcriptional regulator	Jun, a component of the AP1 complex	Avian sarcoma virus 17
	Fos, a component of the AP1 complex	Finkel–Biskis–Jinkins murine sarcoma virus
	Myc, a transcription factor	Avian myelocytomatosis virus MC29
Lipid kinase	Pi3k	Avian sarcoma virus 16

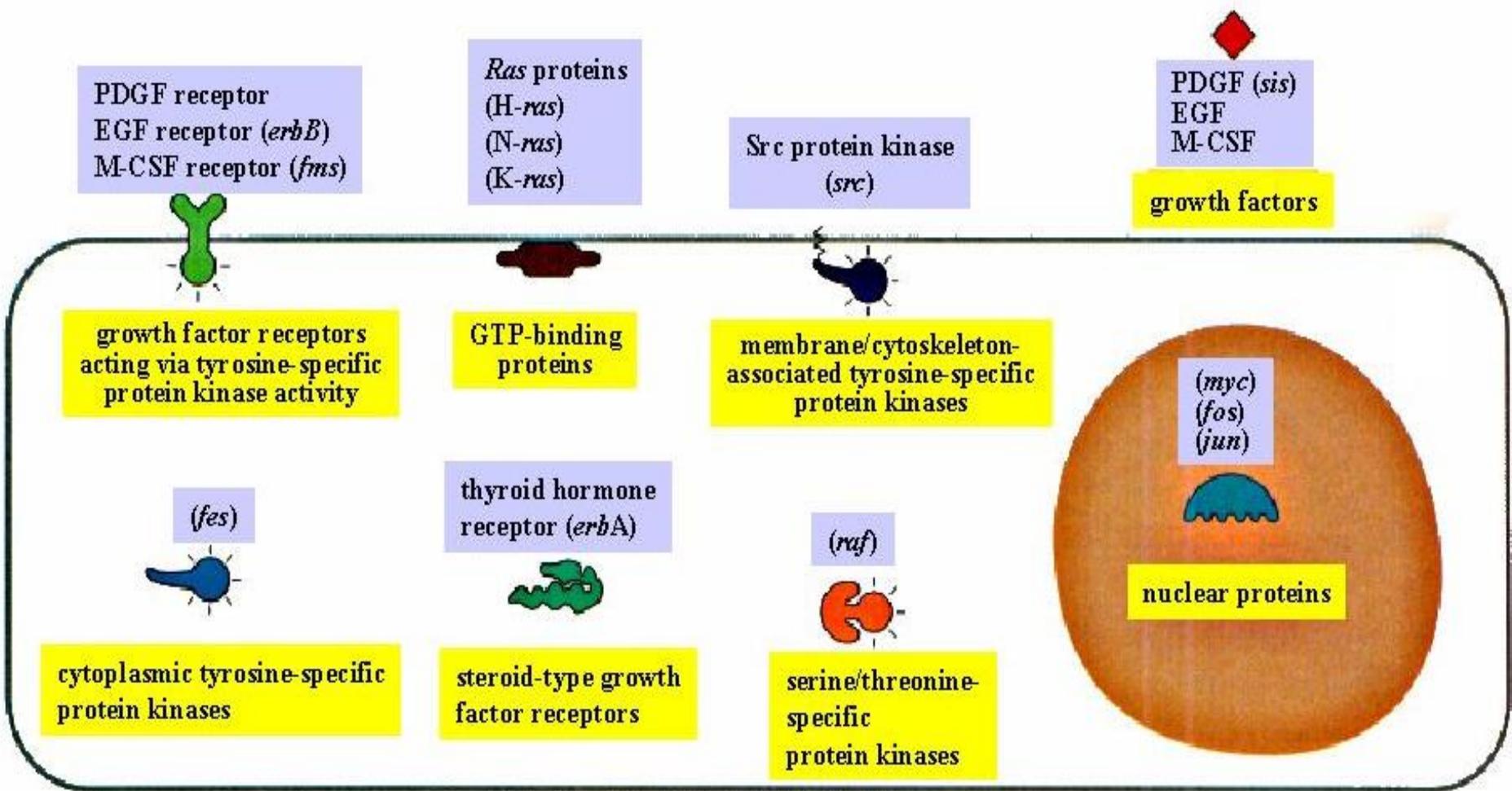
AP1, activator protein 1; EGFR, epidermal growth factor receptor; Ha-ras, Harvey-ras; Ki-ras, Kirsten-ras; PDGFB, platelet-derived growth factor- $\beta$ ; THRA, thyroid hormone receptor- $\alpha$ .

# Vírus e Câncer:

## Mecanismos **diretos** de carcinogênese

- **Retrovírus de transformação aguda: identificação de oncogenes**

### Proto-oncogene vs oncogene



# Vírus e Câncer:

## Mecanismos **diretos** de carcinogênese

- **Retrovírus de transformação aguda: identificação de oncogenes**

Biochemical function of oncogene product	Oncogene	Virus(es)	Origin	Tumor <sup>a</sup>	Mode of expression	Helper virus	References
<b>Nonreceptor PTK</b>	<i>src</i>	RSV	chicken	sarcoma	<i>v-src</i>	none	<a href="#">Rous (1911)</a> ; <a href="#">Payne (1992)</a>
	<i>fps</i>	FuSV-ASV	chicken	sarcoma	<i>gag-fps</i> fusion	ALV	<a href="#">Fujinami and Inamoto (1914)</a>
		PRCII-ASV	chicken	sarcoma	<i>gag-fps</i> fusion	ALV	<a href="#">Carr and Campbell (1958)</a>
		PRCIV-ASV	chicken	sarcoma	<i>gag-fps</i> fusion	ALV	<a href="#">Carr and Campbell (1958)</a>
		UR1-ASV	chicken	sarcoma	<i>gag-fps</i> fusion	ALV	<a href="#">Balduzzi et al. (1981)</a>
		16L-ASV	chicken	sarcoma	<i>gag-fps</i> fusion	ALV	<a href="#">Neel et al. (1982a)</a>
	<i>fes</i>	ST-FeSV	cat	sarcoma	<i>gag-fes</i> fusion	FeLV	<a href="#">Snyder and Theilen (1969)</a>
		GA-FeSV	cat	sarcoma	<i>gag-fes</i> fusion	FeLV	<a href="#">Gardner et al. (1970)</a>
		HZ1-FeSV	cat	sarcoma	<i>gag-fes</i> fusion	FeLV	<a href="#">Snyder et al. (1984)</a>

# Vírus e Câncer:

## Mecanismos **diretos** de carcinogênese

- **Retrovírus de transformação aguda: identificação de oncogenes**

	<i>yes</i>	Y-73-ASV	chicken	sarcoma	<i>gag-yes</i> fusion	ALV	<a href="#">Itohara et al. (1978)</a>
		ESV-ASV	chicken	sarcoma	<i>gag-yes</i> fusion	ALV	<a href="#">Wallbank et al. (1966)</a>
	<i>fgr</i>	GR-FeSV	cat	sarcoma	<i>gag-actin-fgr</i> fusion	FeLV	<a href="#">Rasheed et al. (1982)</a>
		TP1-FeSV	cat	sarcoma	<i>gag-fgr</i> fusion	FeLV	<a href="#">Ziemięcki et al. (1984)</a>
	<i>abl</i>	Ab-MLV	mouse	pre-B lymphoma	<i>gag-abl</i> fusion	Mo-MLV	<a href="#">Abelson and Rabstein (1970)</a>
		HZ2-FeSV	cat	sarcoma	<i>gag-abl-pol</i> fusion	FeLV	<a href="#">Besmer et al. (1983b)</a>
<b>Receptor PTK</b>	<i>ros</i>	UR2-ASV	chicken	sarcoma	<i>gag-ros</i> fusion	ALV	<a href="#">Balduzzi et al. (1981)</a>
	<i>erbB</i>	AEV-ES4	chicken	erythroblastosis	<i>v-erbB</i>	ALV	<a href="#">Engelbreth-Holm and Rothe-Meyer (1935)</a>
		AEV-R	chicken	erythroblastosis	<i>v-erbB</i>	ALV	<a href="#">Engelbreth-Holm and Rothe-Meyer (1935)</a>
		AEV-H	chicken	erythroblastosis	<i>v-erbB</i>	ALV	<a href="#">Hihara et al. (1983)</a>
	<i>fms</i>	SM-FeSV	cat	sarcoma	<i>gag-fms</i> fusion	FeLV	<a href="#">McDonough et al. (1971)</a>

# Vírus e Câncer:

## Mecanismos diretos de carcinogênese

- Retrovírus de transformação aguda: identificação de oncogenes

		HZ5-FeSV	cat	sarcoma	<i>gag-fms</i> fusion	FeLV	<a href="#">Besmer et al. (1986a)</a>
	<i>kit</i>	HZ4-FeSV	cat	sarcoma	<i>gag-kit</i> fusion	FeLV	<a href="#">Besmer et al. (1986b)</a>
	<i>sea</i>	S13-AEV	chicken	erythroblastosis/ sarcoma	<i>env-sea</i> fusion	ALV	<a href="#">Beug et al. (1985)</a>
	<i>eyk</i>	RPL30	chicken	sarcoma	<i>env-eyk</i> fusion	ALV	<a href="#">Fredrickson et al. (1964)</a> ; <a href="#">Jia et al. (1992)</a>
<b>G protein</b>	<i>ras<sup>K</sup></i>	Ki-MSV	rat	sarcoma/erythroleukemia	<i>v-ras</i>	Ki-MLV	<a href="#">Kirsten and Mayer (1967)</a>
		NY-FeSV	cat	sarcoma	? <i>v-ras</i>	FeLV	<a href="#">Youngren and deNoronha (1983)</a>
	<i>ras<sup>H</sup></i>	Ha-MSV	rat	sarcoma/erythroleukemia	<i>v-ras</i>	Mo-MLV	<a href="#">Harvey (1964)</a>
		RaSV	rat	sarcoma/erythroleukemia	<i>gag-ras</i> fusion	RaLV	<a href="#">Rasheed et al. (1978)</a>
		Ba-MSV	mouse	hemangiosarcoma	<i>v-ras</i>	ecotropic MLV	<a href="#">Peters et al. (1974)</a>
		MHV-MSV	mouse	histiocytosis	<i>v-ras</i>	Fr-MLV	<a href="#">Franz et al. (1985)</a>

# Vírus e Câncer:

## Mecanismos **diretos** de carcinogênese

- **Retrovírus de transformação aguda: identificação de oncogenes**

		C58-MSV	mouse	sarcoma/erythroleukemia	<i>v-ras</i>	ecotropic MLV	<a href="#">Fredrickson et al. (1987)</a>
<b>Serine/threonine kinase</b>	<i>raf</i>	3611-MSV	mouse	sarcoma	<i>gag-raf</i> fusion	endogenous MLV	<a href="#">Rapp et al. (1983a)</a>
	<i>mil</i>	MH2	chicken	sarcoma/carcinoma/myelocytoma	<i>gag-mil</i> fusion	ALV	<a href="#">Begg (1927)</a>
	<i>R-mil</i>	IC10	chicken	?none	<i>gag-mil-env</i> fusion	RAV-1	<a href="#">Marx et al. (1988)</a>
	<i>akt</i>	AKT8	mouse	T-cell lymphoma	<i>gag-akt</i>	ecotropic MLV	<a href="#">Staal et al. (1977)</a>
	<i>mos</i>	Mo-MSV	mouse	sarcoma	<i>env-mos</i> fusion	Mo-MLV	<a href="#">Moloney (1966)</a>
		Gz-MSV	mouse	sarcoma	<i>v-mos</i>	ecotropic MLV	<a href="#">Gazdar et al. (1972)</a>
		MPV-MSV	mouse	sarcoma/erythroleukemia, myeloid proliferation	<i>v-mos</i>	Fr-MLV	<a href="#">Chirigos et al. (1968)</a>
<b>Growth factor</b>	<i>sis</i>	SSV	monkey	sarcoma	<i>env-sis</i> fusion	SSAV	<a href="#">Wolff et al. (1971)</a>

# Vírus e Câncer:

## Mecanismos **diretos** de carcinogênese

- **Retrovírus de transformação aguda: identificação de oncogenes**

		PI-FeSV	cat	sarcoma	<i>gag-sis</i> fusion	FeLV	<a href="#">Irgens et al. (1973)</a>
<b>Adapter protein</b>	<i>crk</i>	CT-10-ASV	chicken	sarcoma	<i>gag-crk</i> fusion	ALV	<a href="#">Mayer et al. (1988)</a>
		ASV-1	chicken	sarcoma	<i>gag-crk</i> fusion	ALV	<a href="#">Tsuchie et al. (1989)</a>
<b>Transcription factor</b>	<i>ski</i>	SKV-ASV	chicken	none	<i>gag-ski-pol gag-pol-ski</i>	tdB77	<a href="#">Stavnezer et al. (1981)</a>
	<i>erbA</i>	AEV-ES4	chicken	erythroblastosis	<i>gag-erbA</i> fusion	ALV	<a href="#">Engelbreth-Holm and Rothe-Meyer (1935)</a>
		AEV-R	chicken	erythroblastosis	<i>gag-erbA</i> fusion	ALV	<a href="#">Engelbreth-Holm and Rothe-Meyer (1935)</a>
	<i>jun</i>	ASV-17	chicken	sarcoma	<i>gag-jun</i> fusion	ALV	<a href="#">Cavalieri et al. (1985)</a>
	<i>fos</i>	FBJ-MSV	mouse	osteosarcoma	<i>v-fos</i>	ecotropic MLV	<a href="#">Finkel et al. (1966)</a>
		FBR-MSV	mouse	osteosarcoma	<i>gag-fos-fox</i> fusion	ecotropic MLV	<a href="#">Finkel et al. 1973, 1975</a>
		NK-24	chicken	fibrosarcoma nephroblastoma	<i>gag-fos</i> fusion	ALV	<a href="#">Nishizawa et al. (1987)</a>

# Vírus e Câncer:

## Mecanismos **diretos** de carcinogênese

- **Retrovírus de transformação aguda: identificação de oncogenes**

	<i>myc</i>	MC29	chicken	myelocytoma/ carcinoma	<i>gag-myc</i> fusion	ALV	Ivanov et al. (1964)
		MH2	chicken	carcinoma/ myelocytoma	<i>v-myc</i>	ALV	<a href="#">Begg (1927)</a>
		CMII	chicken	myelocytoma/ carcinoma	<i>gag-myc</i> fusion	ALV	<a href="#">Loliger (1964)</a>
		OK10	chicken	carcinoma/ myelocytoma	<i>gag-pol- myc</i> fusion, <i>v- myc</i>	ALV	<a href="#">Oker-Blom et al. (1975, 1978)</a>
		FH3	chicken	cranial myelocytoma	<i>gag-myc</i> fusion	ALV	<a href="#">Chen et al. (1989)</a>
		GT3	cat	T-cell lymphoma	<i>v-myc</i>	FeL V	<a href="#">Neil et al. (1984); Levy et al. (1984); Mullins et al. (1984); Onions et al. (1987)</a>
	<i>myb</i>	BAI-AMV	chicken	myeloblastosis	<i>v-myb</i>	ALV	<a href="#">Hall et al. (1941)</a>
		E-26-AMV	chicken	myeloblastosis erythroleukemia	<i>gag-myb- ets</i> fusion	ALV	<a href="#">Ivanov et al. (1962)</a>
	<i>rel</i>	REV-T	turkey	reticuloendotheliosis	<i>env-rel- env</i> fusion	REA V	<a href="#">Robinson and Twiehaus (1974)</a>
	<i>ets</i>	E26-AMV	chicken	erythroblastosis/ myeloblastosis	<i>gag-myb- ets</i> fusion	ALV	<a href="#">Ivanov et al. (1962)</a>

# Vírus e Câncer:

## Mecanismos **diretos** de carcinogênese

- **Retrovírus de transformação aguda: identificação de oncogenes**

	<i>maf</i>	AS42	chicken	sarcoma	<i>gag-maf</i> fusion	ALV	<u>Kawai et al.</u> (1992)
	<i>qin</i>	ASV-31	chicken	sarcoma	<i>gag-qin</i> fusion	ALV	<u>Li and Vogt</u> (1993)
<b>Unclassified</b>	<i>cbl</i>	Cas NS-1	mouse	pre-B lymphoma/ myeloid leukemia	<i>gag-cbl</i> fusion	Cas- MCF	<u>Langdon et al.</u> (1989)
	<i>mpl</i>	MPLV	mouse	myeloproliferati ve disease	<i>env-mpl</i> fusion	Fr- MLV	<u>Wendling et al.</u> (1986)

# Vírus e Câncer:

## Mecanismos **diretos** de carcinogênese

- **Retrovírus de transformação aguda: identificação de oncogenes**

Table 2 | **Oncogenes first identified in retroviruses as drivers in human cancer**

Oncogene	Mechanism of activation	Cancer type	Refs
MYC	Increased transcription	Burkitt's lymphoma	64,186
	Increased transcription	B cell lymphoma	187,188
	Amplification	Neuroblastoma	65,189
	Amplification	Medulloblastoma	190–192
EGFR	Mutation	Glioblastoma	128,193
	Mutation	Non-small-cell lung cancer	130–133
RAS	Mutation	Pancreatic cancer	194–196
RAF	Mutation	Melanoma	197

EGFR, epidermal growth factor receptor.

# Vírus e Câncer:

## Mecanismos **diretos** de carcinogênese

### Retrovírus de Transformação “LENTA”

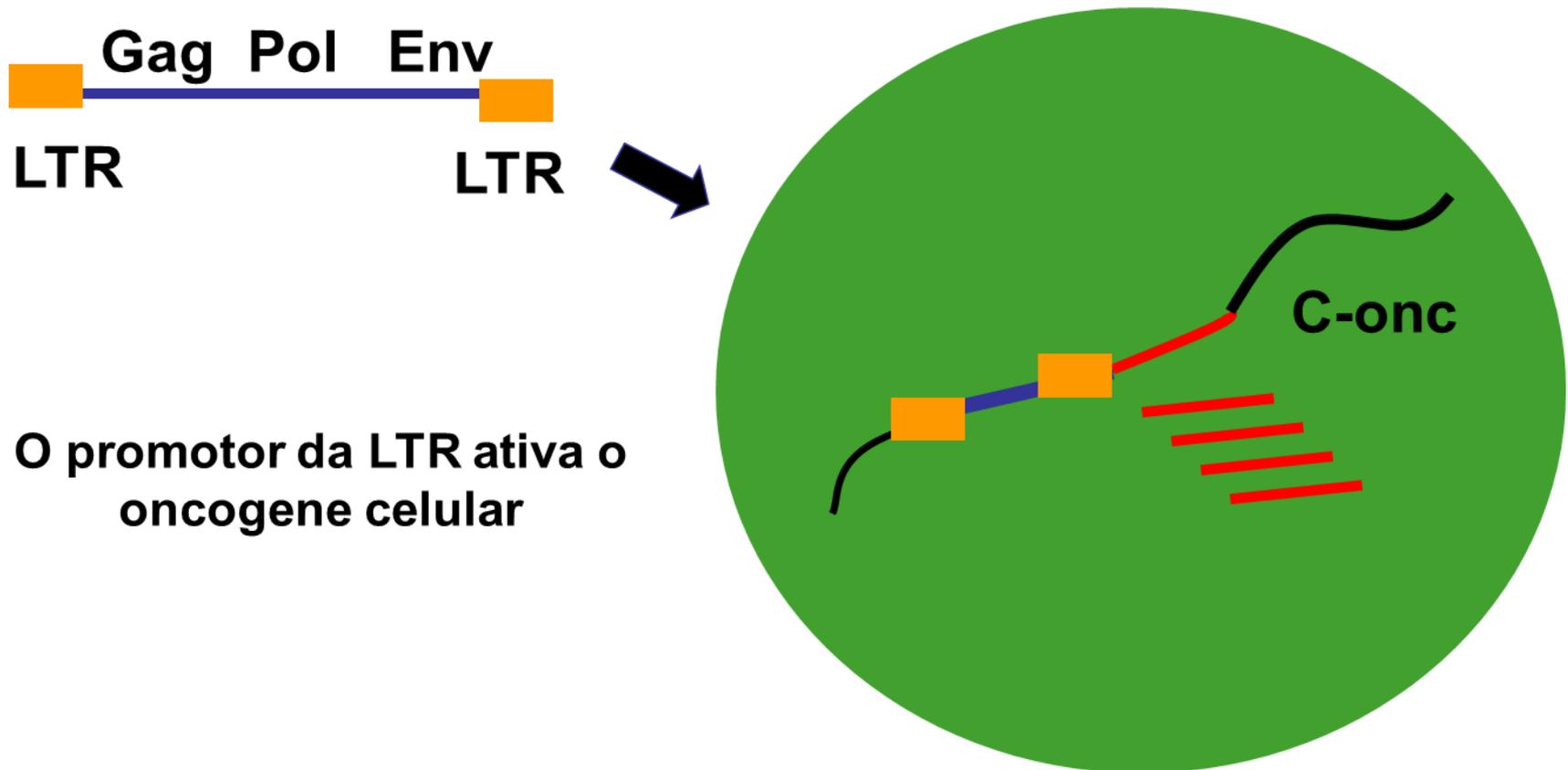
- **NÃO** carregam oncogenes de origem celular.
- Causam tumores após longos períodos e numa proporção menor dos indivíduos infectados.
- Capacidade de replicar inalterada.
- Contribuíram com o surgimento do conceito de **mutagênese insercional**.

# Vírus e Câncer:

## Mecanismos **diretos** de carcinogênese

### Retrovírus de Transformação “LENTA”

#### Mutagênese Insercional



- Independe de proteínas codificadas pelo genoma viral

# Vírus e Câncer:

## Mecanismos **diretos** de carcinogênese

### Vírus animais vs Vírus humanos

- Vírus humanos não são carcinógenos completos.
- O intervalo desde a infecção até o aparecimento do tumor pode ser muito grande.
- A maioria dos indivíduos infectados não desenvolve câncer (imunocomprometidos têm risco maior).
- Efeito sinérgico entre alguns vírus e cofatores ambientais.

# Vírus e Câncer:

## Mecanismos **diretos** de carcinogênese

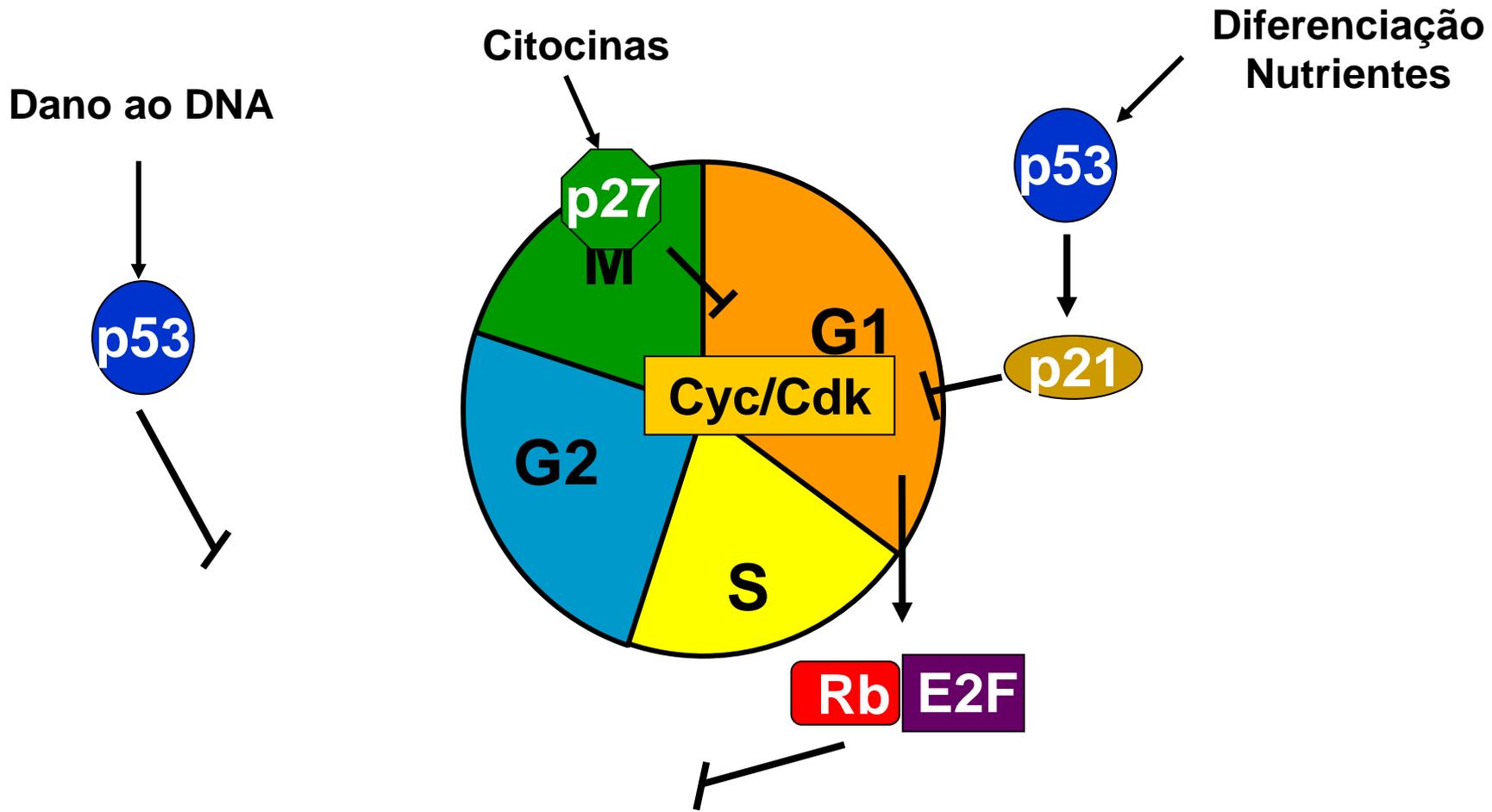
### Vírus humanos:

- Expressão de oncogenes virais sem homólogos celulares (**HPV, EBV, HTLV, MCPyV**).
- Mutagênese insercional (**HBV, HIV, HTLV-I, HPV**).
- “hit and run”: o genoma ou proteínas virais atuam como agentes mutagênicos (**HSV, CMV**).

# Vírus e Câncer:

## Mecanismos **diretos** de carcinogênese

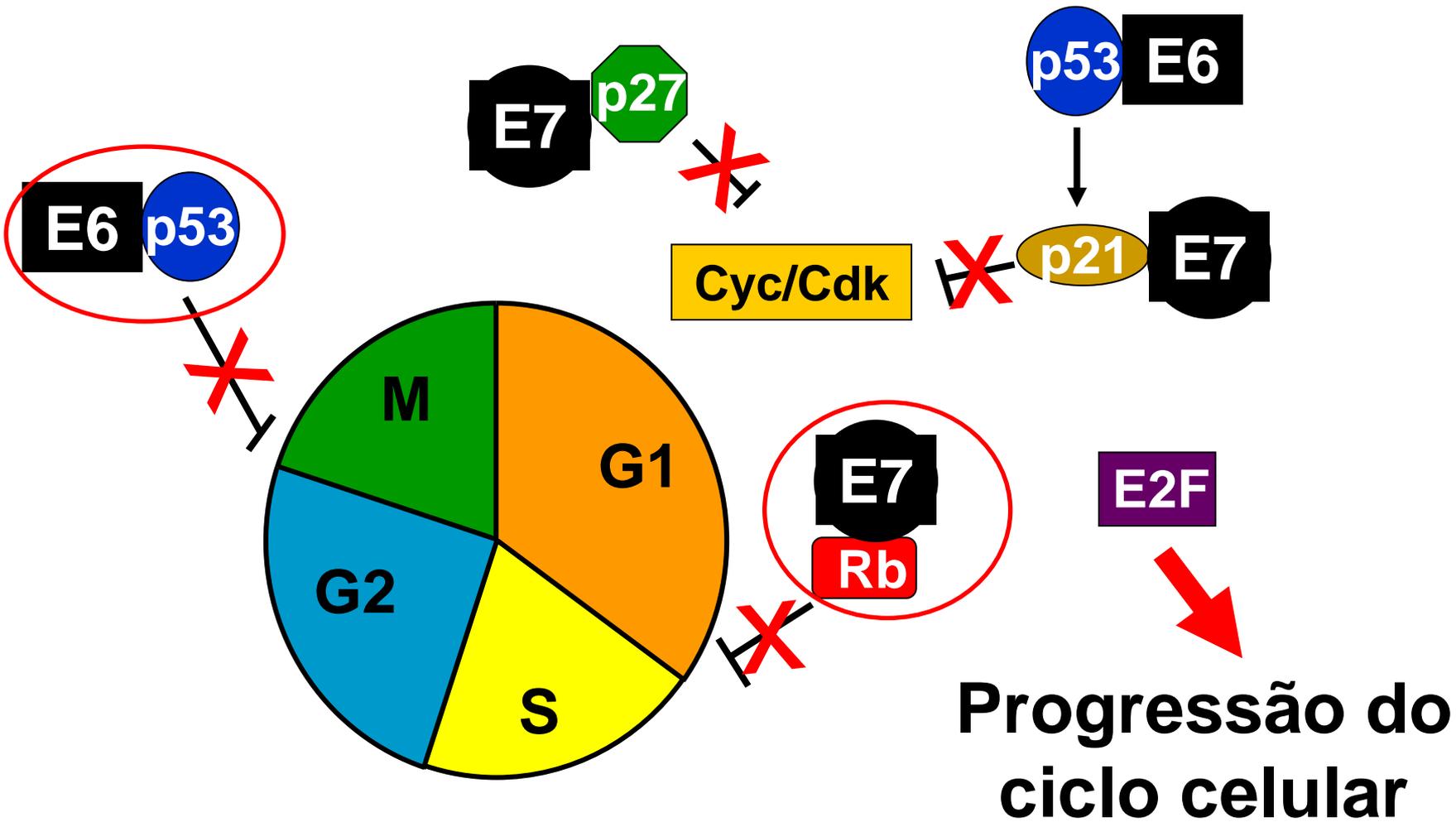
Vírus humanos: **oncogenes virais e ciclo celular**



# Vírus e Câncer:

## Mecanismos **diretos** de carcinogênese

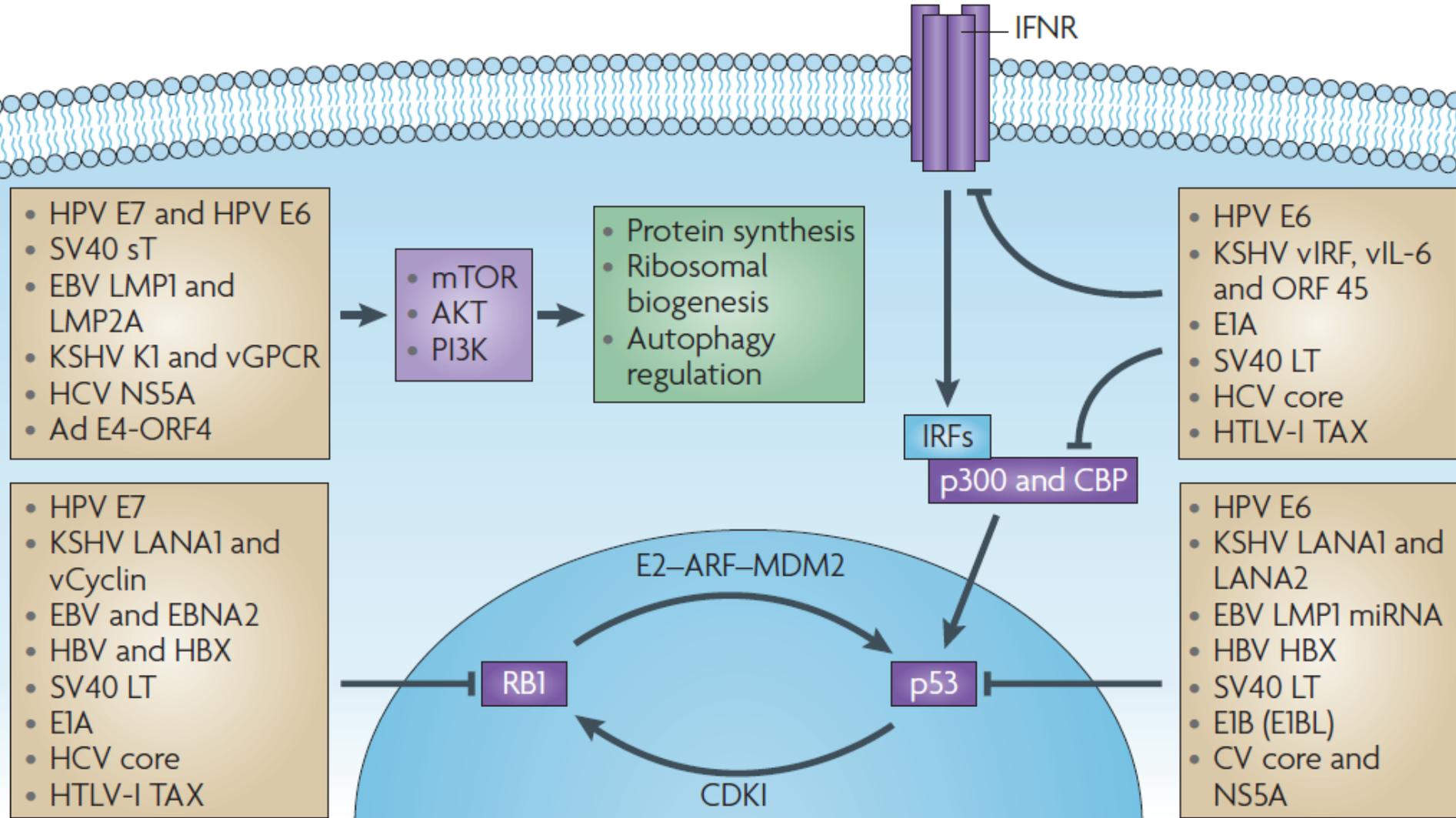
Vírus humanos: **oncogenes virais e ciclo celular**



# Vírus e Câncer:

## Mecanismos **diretos** de carcinogênese

### Vírus humanos: **oncogenes virais e ciclo celular**

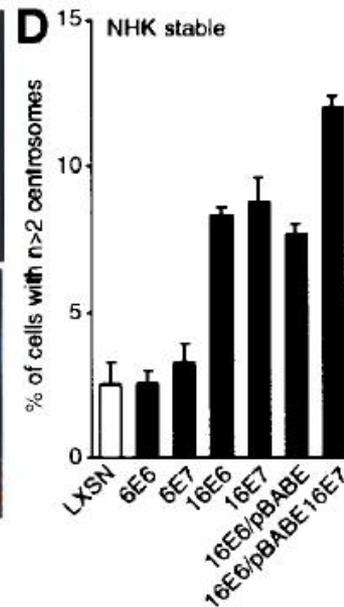
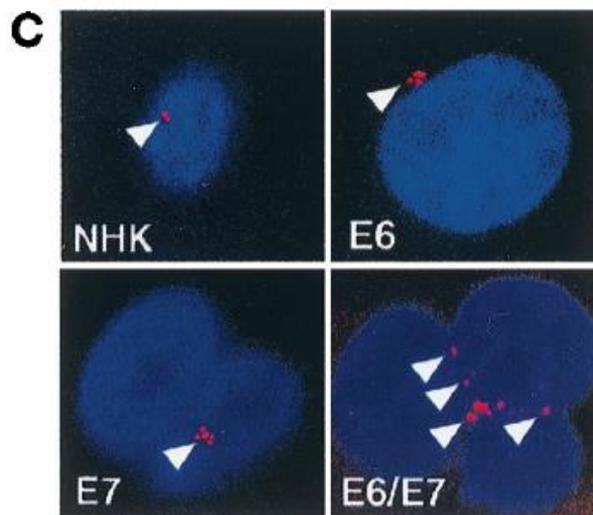


# Vírus e Câncer:

## Mecanismos **diretos** de carcinogênese

### Vírus humanos: **oncogenes virais e ciclo celular**

- Oncogenes de HPV de alto risco oncogênico induzem alterações cromossômicas *in vitro* e *in vivo*.



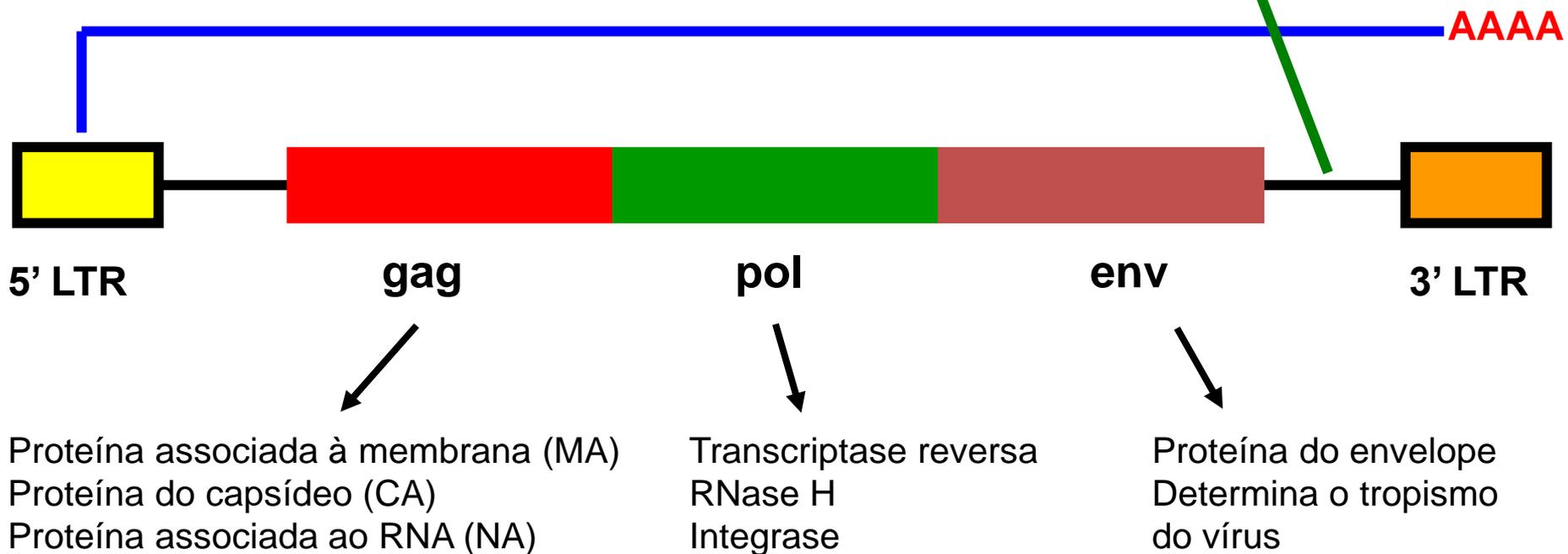
# Vírus e Câncer:

## Mecanismos **diretos** de carcinogênese

### Vírus humanos: **oncogenes virais e ciclo celular**

- Os retrovírus associados a tumores em humanos (HIV e HTLV-I) são Retrovírus complexos.

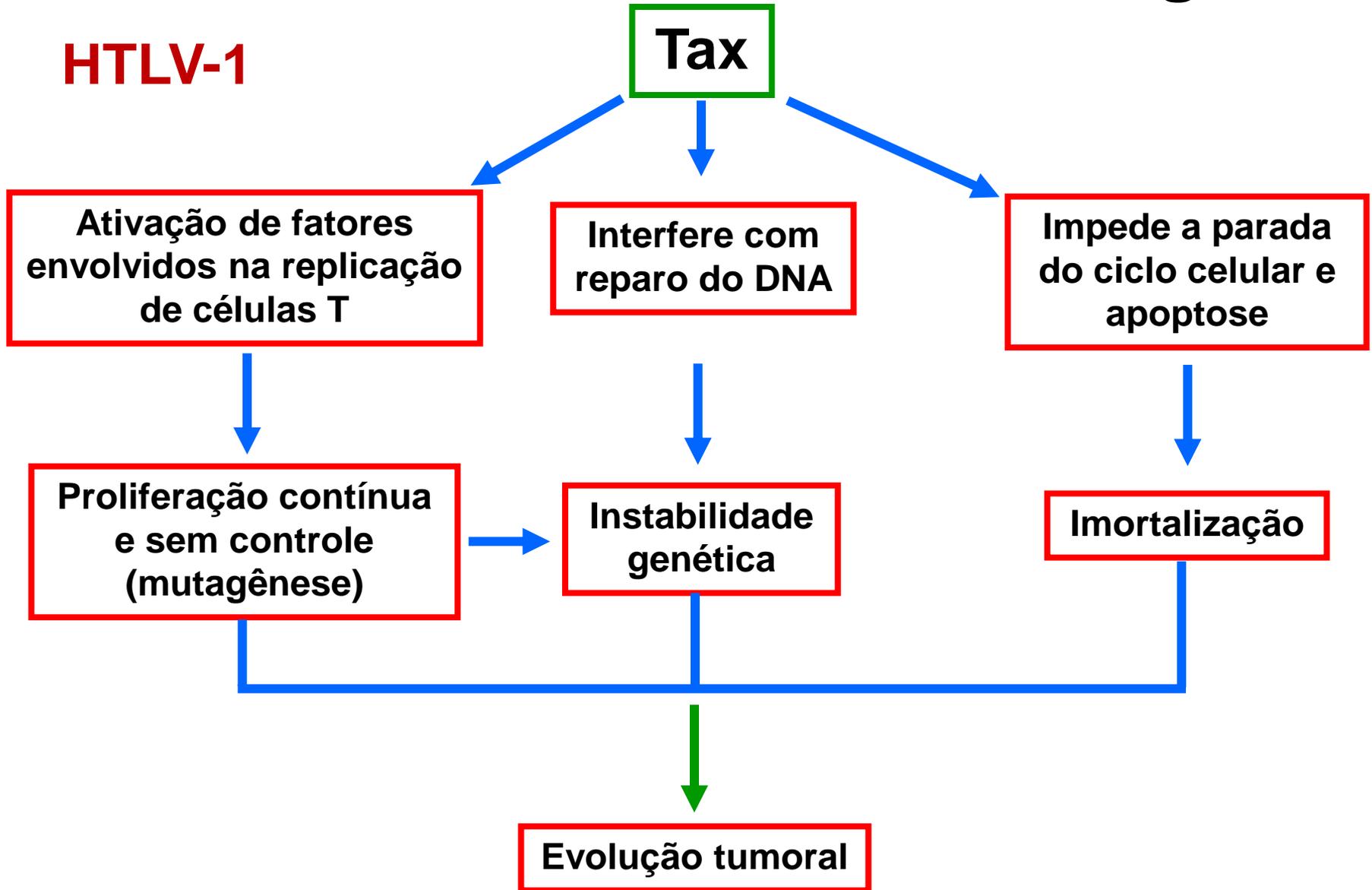
Região que codifica outras proteínas importantes para o ciclo viral



# Vírus e Câncer:

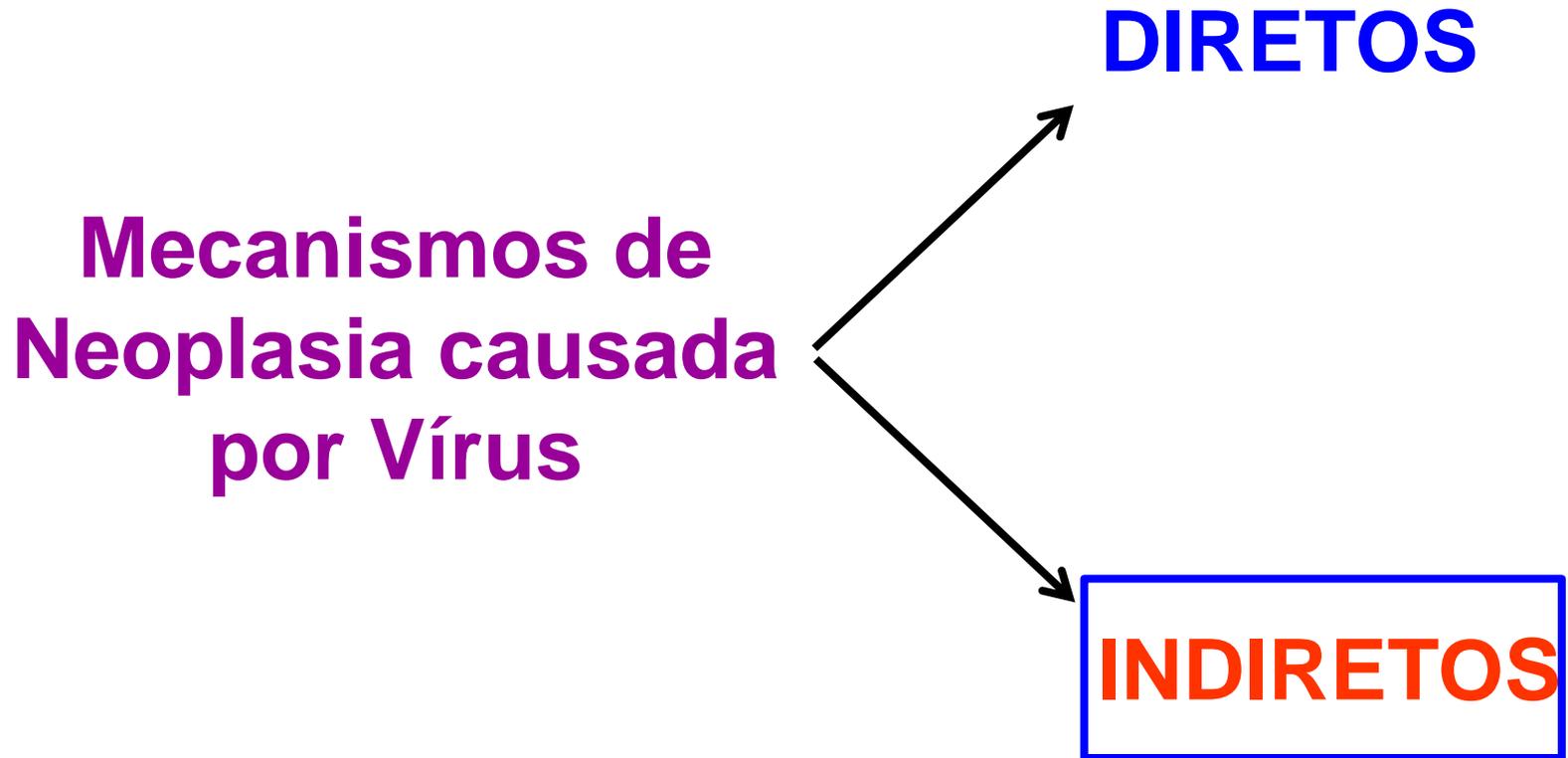
## Mecanismos **diretos** de carcinogênese

**HTLV-1**



# Vírus e Câncer:

## Mecanismos de carcinogênese



# Vírus e Câncer:

## Mecanismos **indiretos** de carcinogênese

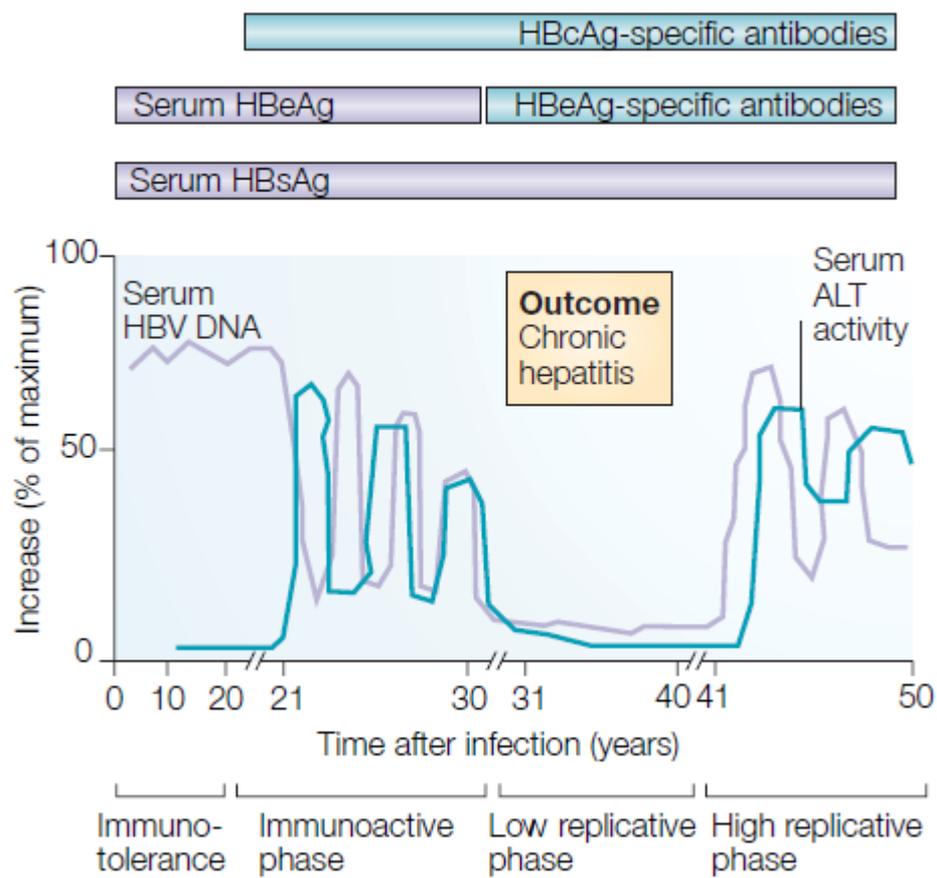
- Estímulo da proliferação celular para reposição do tecido danificado (**HBV, HCV**)
- Imunodeficiência (**HTLV-I, HIV**)
- Evasão do sistema imune (**todos...**)

# Vírus e Câncer:

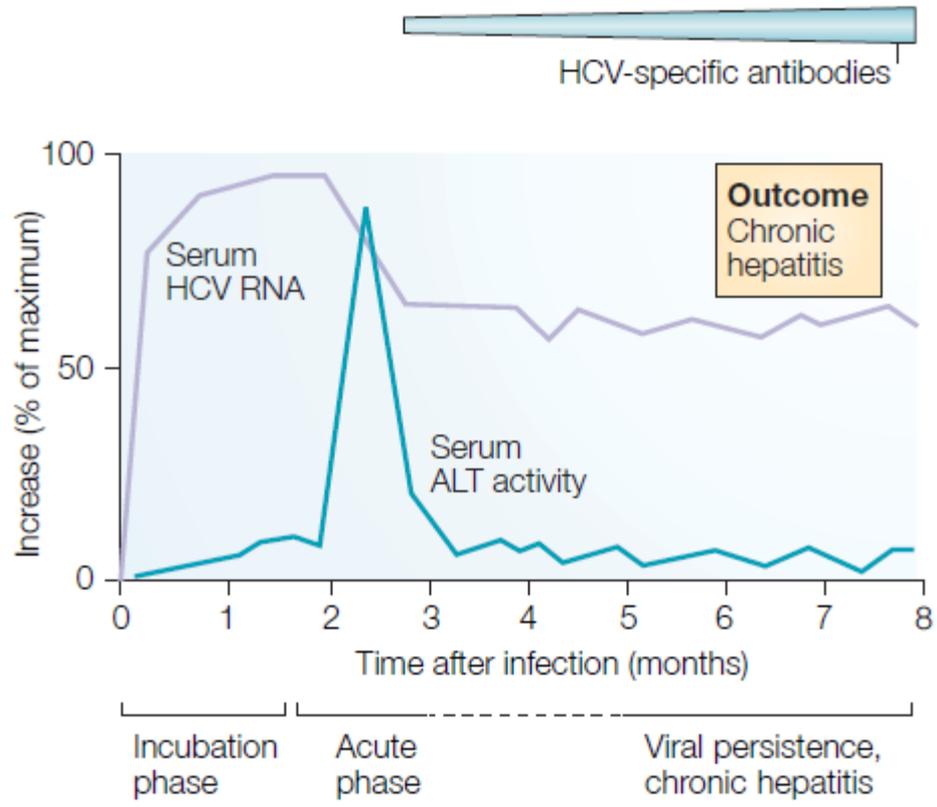
## Mecanismos **indiretos** de carcinogênese

- Estímulo da proliferação celular para reposição do tecido danificado.

**b** Hepatitis B (chronically evolving)



**d** Hepatitis C (chronically evolving)



# Vírus e Câncer:

## Mecanismos **indiretos** de carcinogênese

- Imunodeficiência

### **Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)**

HIV induz o tipo de imunossupressão mais severo conhecido:

Associado a:

- Sarcoma de Kaposi (KSHV ou HHV-8)
- linfoma não-Hodgkin (EBV)
- Câncer do colo do útero (HPV)

Possível envolvimento de mecanismos [Diretos](#)

# Vírus e Câncer:

## Mecanismos **indiretos** de carcinogênese

Table 1 | **HIV-associated malignancies**

Tumour type	Relative risk*	Viral co-factors (prevalence of viral DNA in tumours)	Reported effects of HAART <sup>‡</sup> on incidence	Reported effects of HAART <sup>‡</sup> on outcome
<i>AIDS-defining<sup>§</sup></i>				
KS	258	HHV8 (100%)	Decreased	Regression/remission
NHL	78.1	EBV, HHV8	Decreased	Improved survival/ regression
Burkitt's (classic form)	103	EBV (30%)	Unchanged/decreased	Improved survival
DLCL, centroblastic	NA	EBV (40%)	Unchanged/decreased	Improved survival
DLCL, immunoblastic	134	EBV LMP1 (90%)	Decreased	Improved survival
PCNS	175	EBV LMP1 (100%)	Decreased	Regression (anecdotal evidence)
PEL	NA	HHV8 (100%), EBV (80%)	NA	Regression (anecdotal evidence)
Uterine cervix (invasive)	8.8	HPV (100%)	Unchanged	Regression (anecdotal evidence)

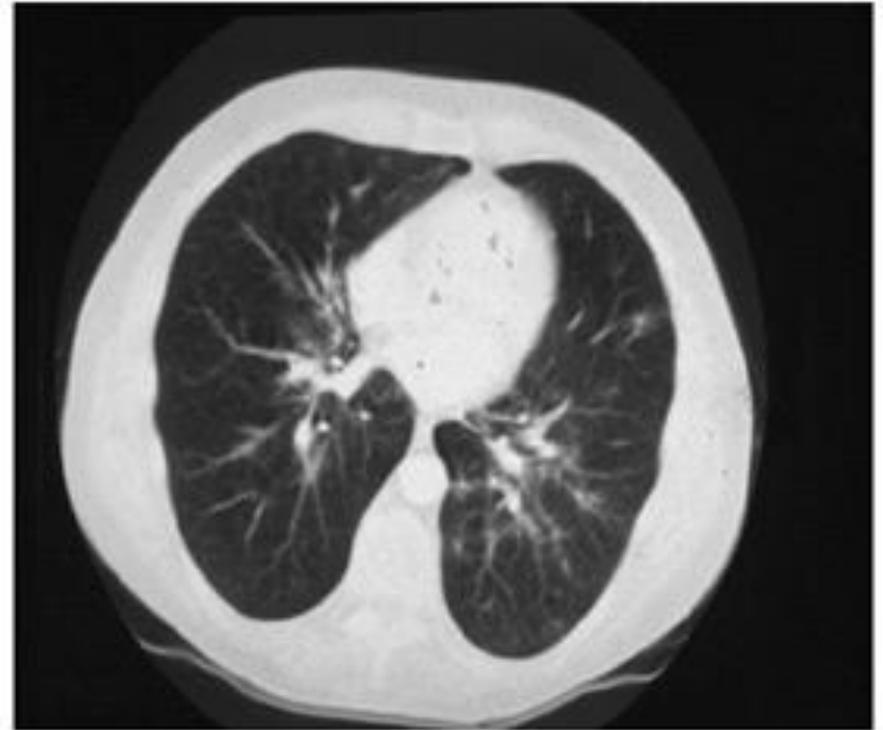
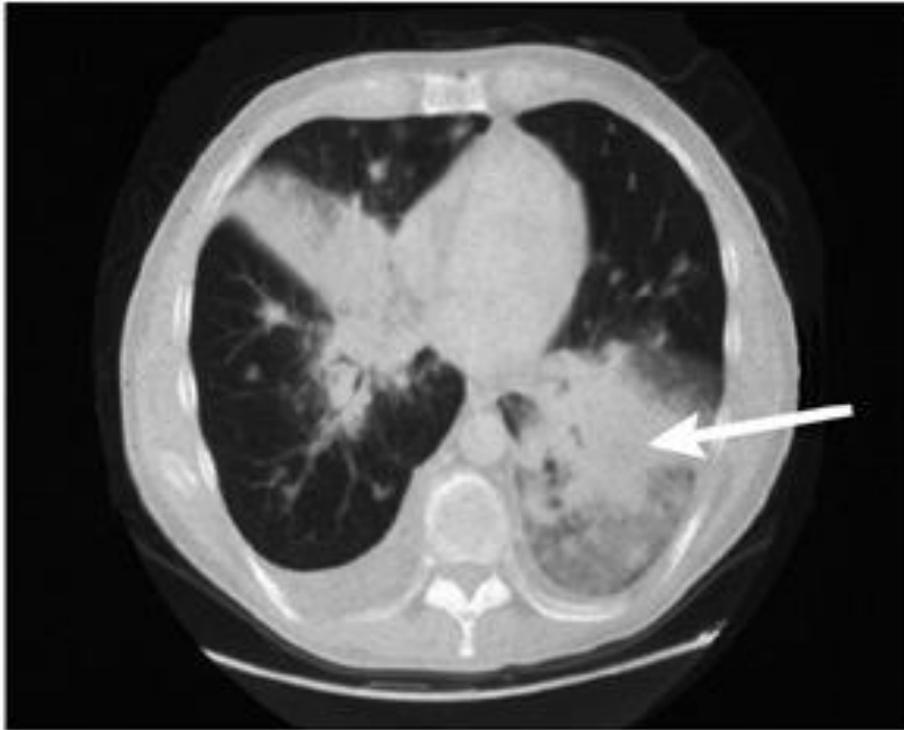
DLCL, diffuse large-cell lymphoma; EBV, Epstein–Barr virus; HHV8, human herpesvirus type 8; HPV, human papillomavirus; KS, Kaposi's sarcoma; LMP1, latency membrane protein 1; NA, not available; NHL, non-Hodgkin's lymphoma; PCNS, primary-nervous-system lymphoma; PEL, primary effusion lymphoma. doi:10.1038/nrc1479

# Vírus e Câncer:

## Mecanismos **indiretos** de carcinogênese

### INTERAÇÃO HIV e KSHV

Sarcoma de Kaposi após *HAART*

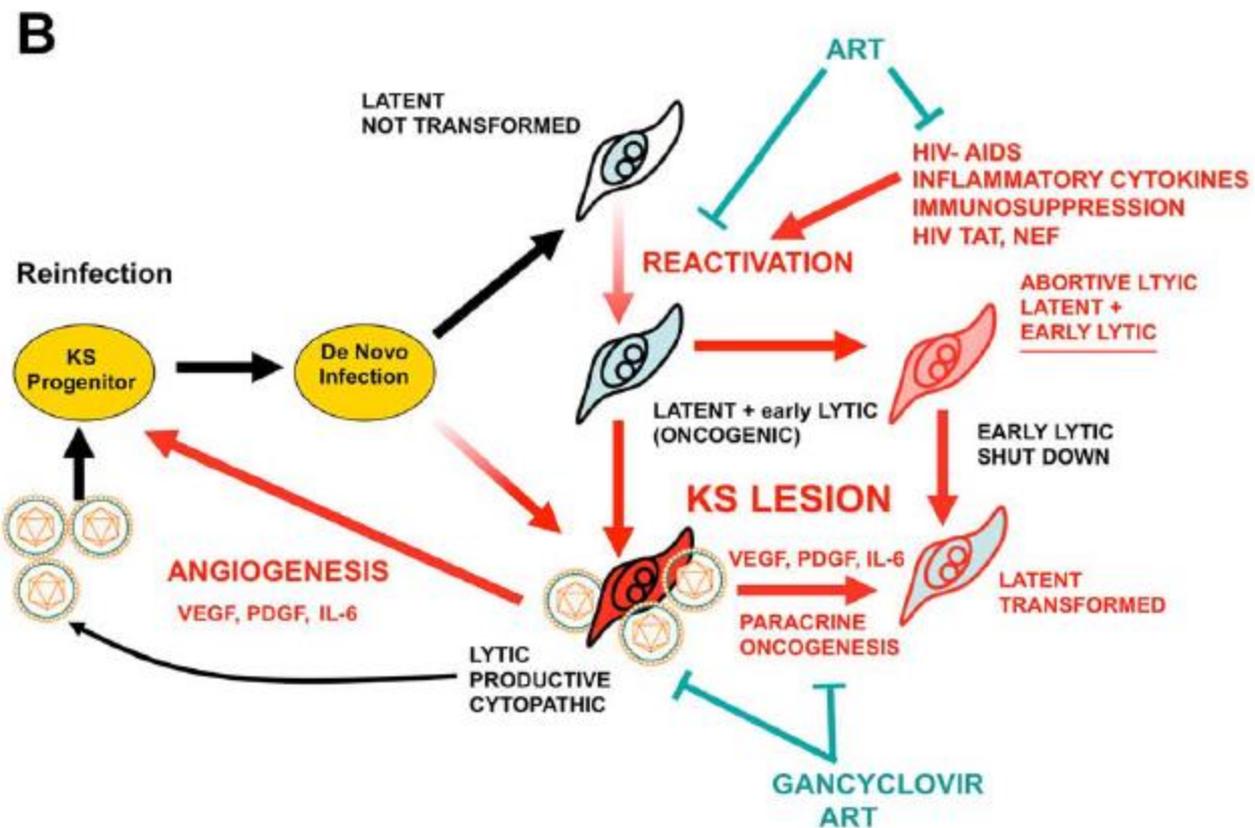


Nature Reviews | **Cancer**

# Vírus e Câncer:

## Mecanismos indiretos de carcinogênese

### INTERAÇÃO HIV e KSHV



Viral Oncogenesis of AIDS-Kaposi's sarcoma

# **Vírus e Câncer:**

## **Mecanismos de carcinogênese**

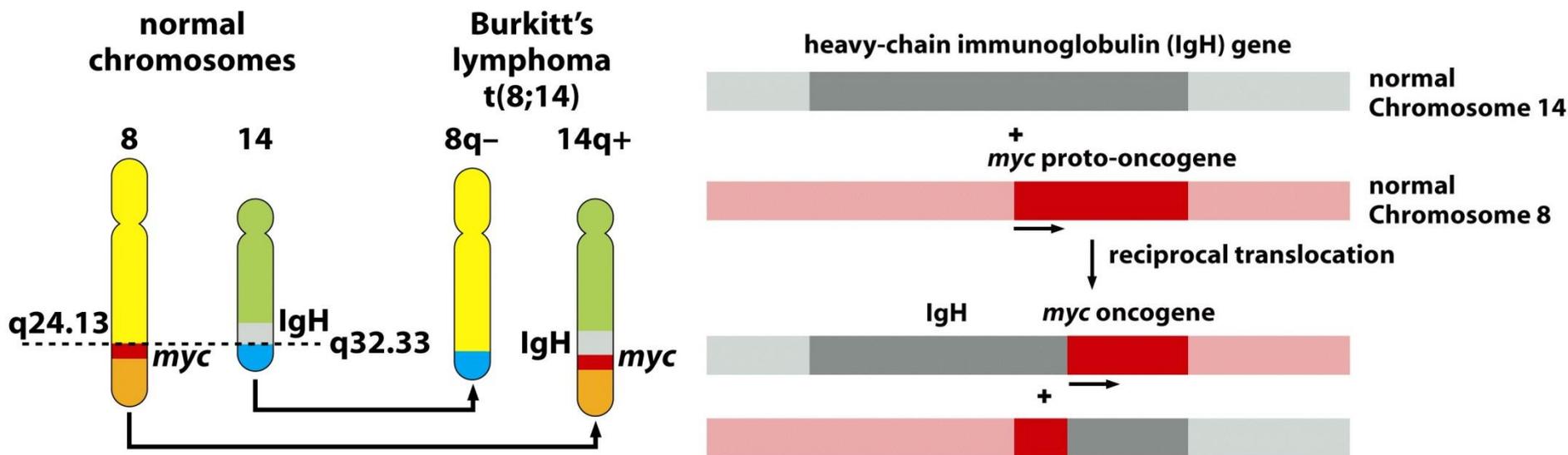
**Direto vs Indireto**

**Muitas vezes fica difícil distinguir...**

# Vírus e Câncer:

## Mecanismos de carcinogênese

**Linfoma de Burkitt,** caracterizado por:



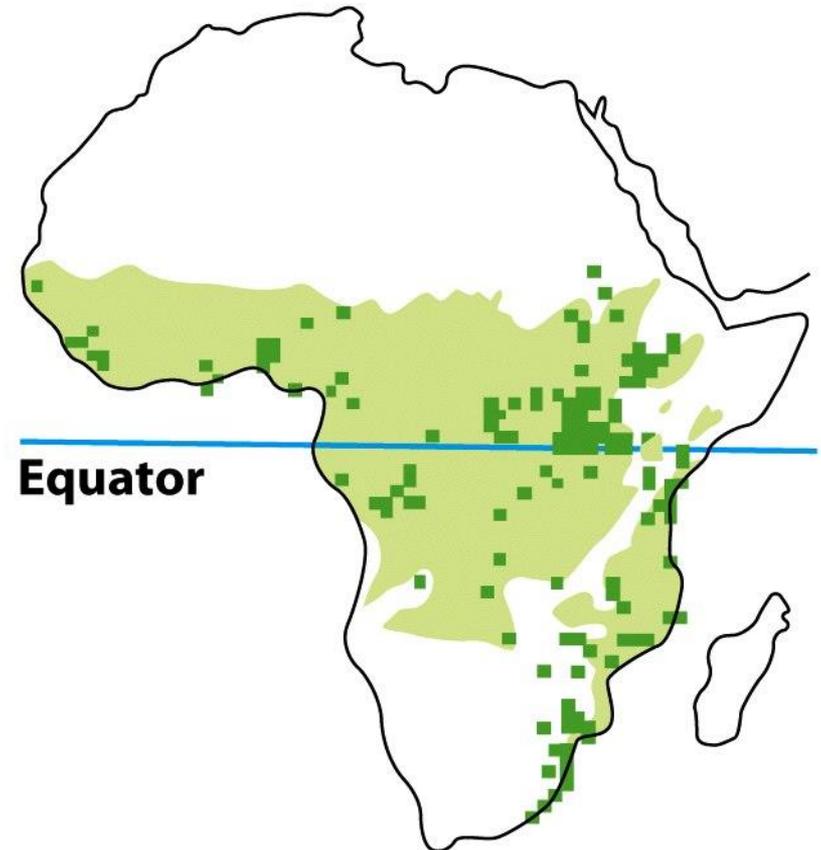
- Associado à infecção pelo Vírus Epstein-Barr (EBV)
- Diferenças geográficas e de idade de incidência notáveis.

# Vírus e Câncer:

## Mecanismos de carcinogênese

EBV e Linfoma de Burkitt na África: **Mecanismos complexos**

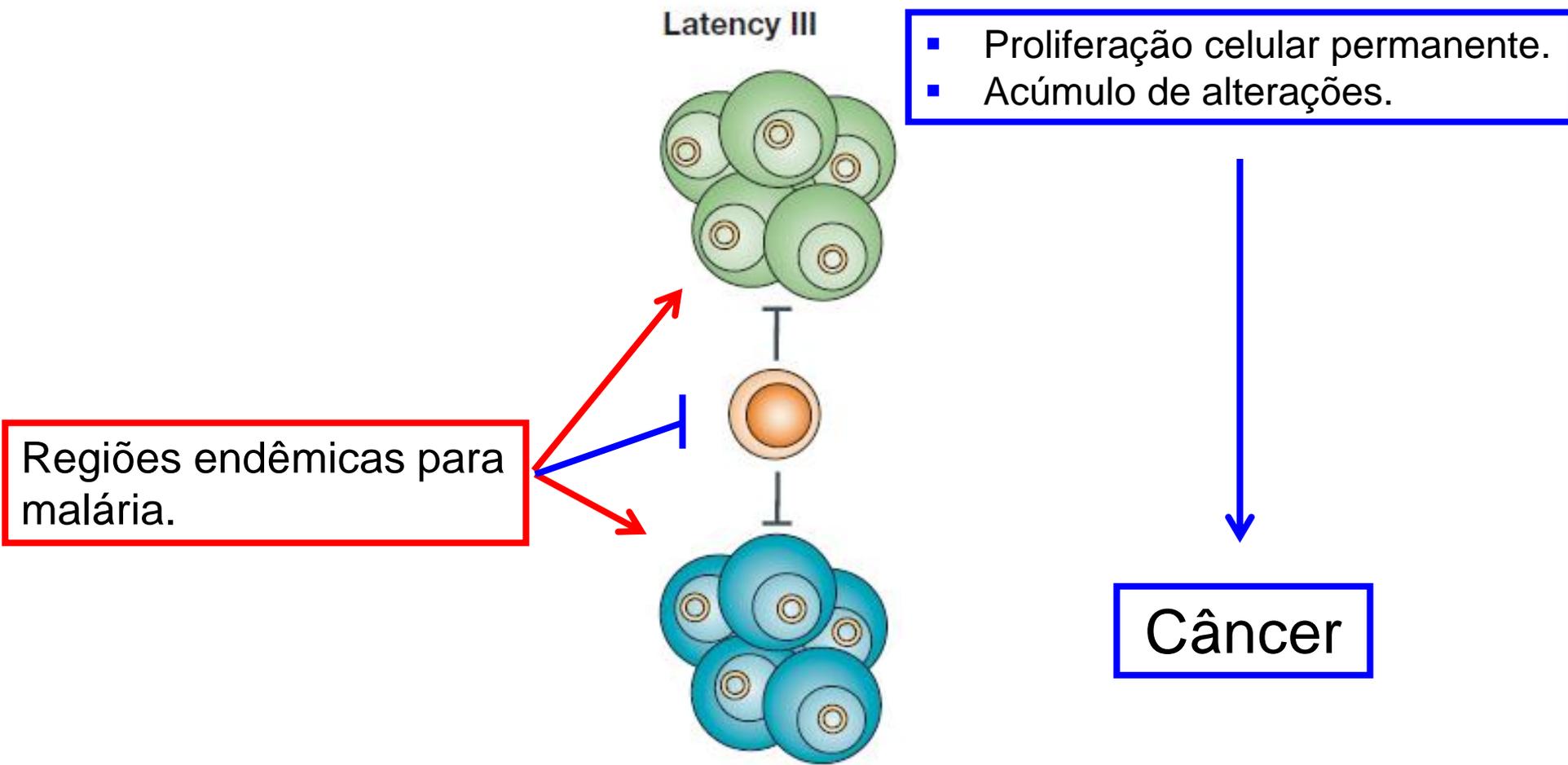
(B) Burkitt's lymphoma



# Vírus e Câncer:

## Mecanismos de carcinogênese

EBV e Linfoma de Burkitt na África: **Mecanismos complexos**



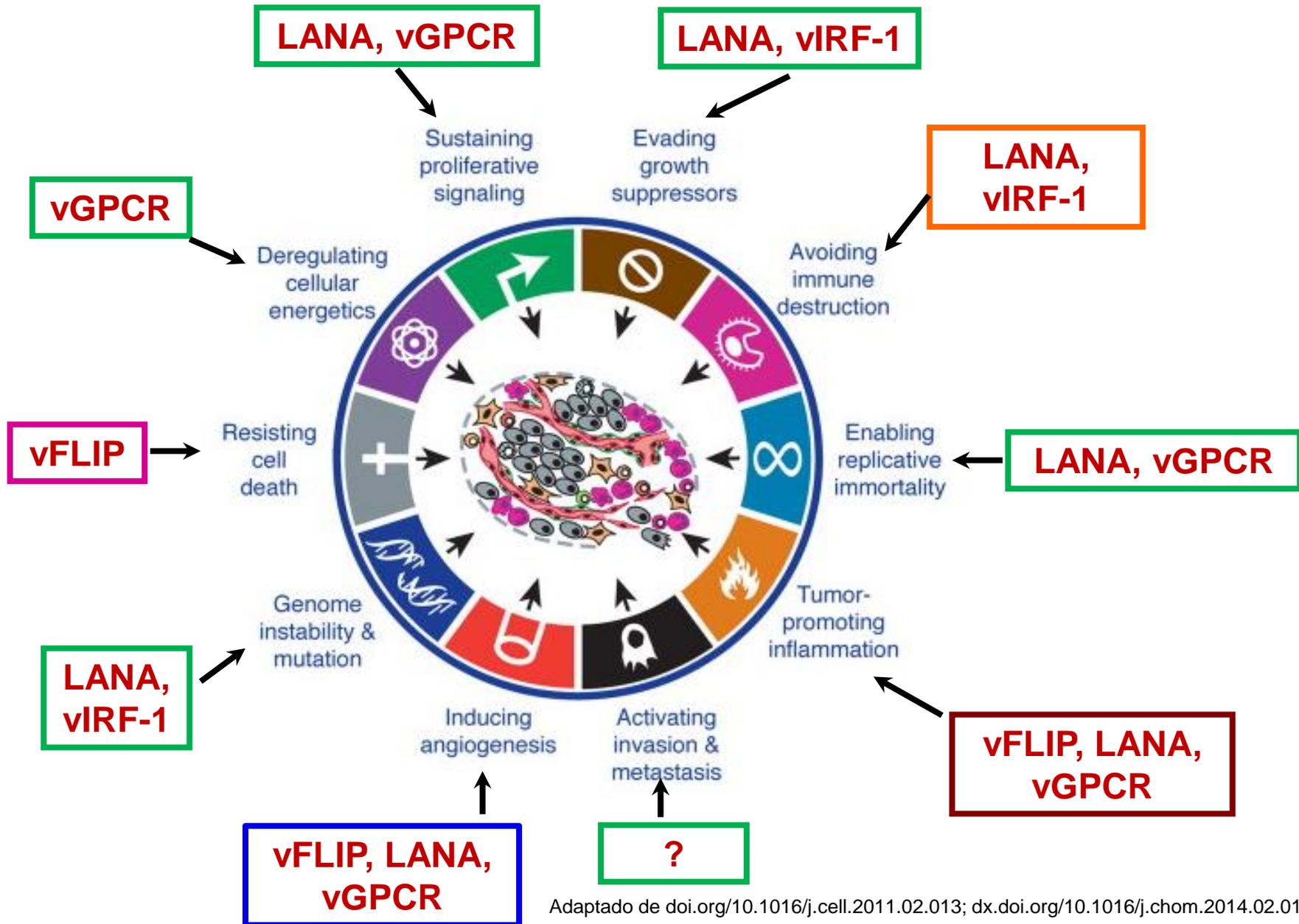
# Vírus e Câncer:

## Mecanismos de carcinogênese

### “Take home message”

- A carcinogênese viral resulta da combinação de mecanismos diretos e indiretos que operam durante longos períodos.
- Os vírus oncogênicos em humanos são carcinógenos incompletos. Portanto, é essencial a participação de outros fatores.
- A transformação celular não faz parte do ciclo viral, mas é consequência da atividade parasítica do vírus por longos períodos.
- Há espaço para identificação de novos agentes e estabelecimento de novas associações (exemplos de papiloma e poliomavírus).

# KSHV e os “hallmarks of cancer”

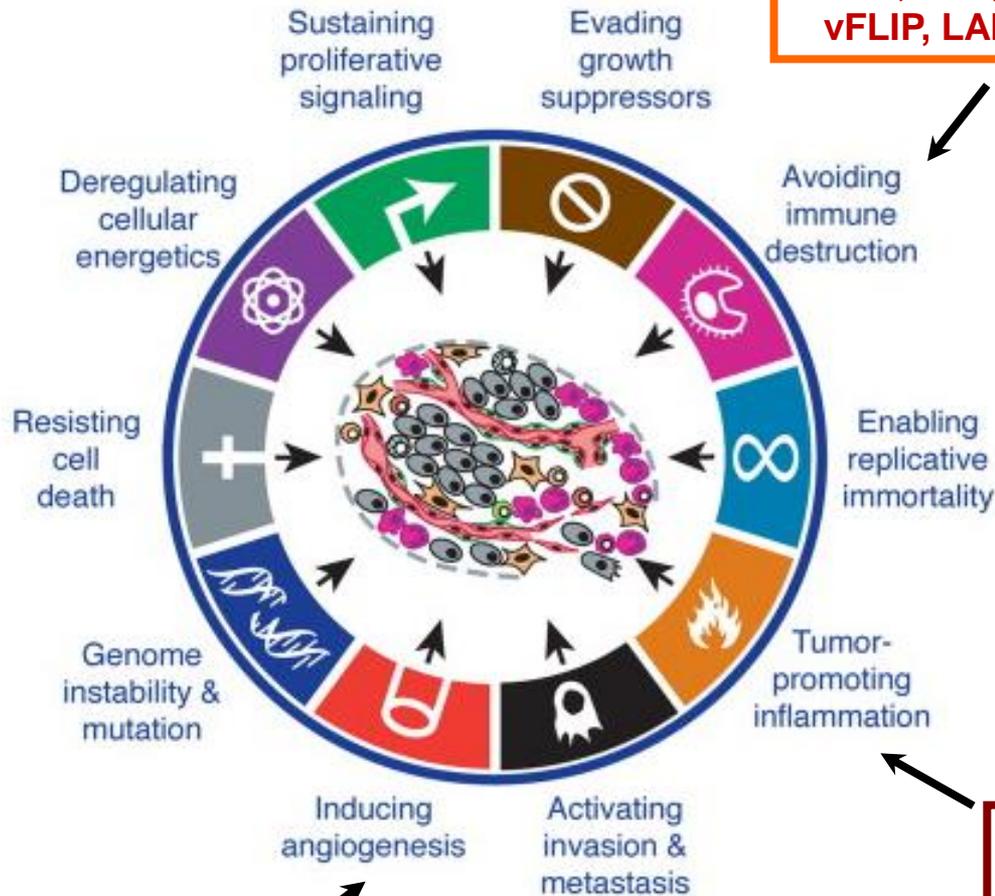


# Virus e os “hallmarks of cancer”

LMP-2A, E6, E7, HBx, Core, NS3, NS5, Tax, HBZ, LANA, vGPCR

EBNA-1, E5, HBx, Core, NS3, NS5, HBZ, vFLIP, LANA, vIRF-1

EBNA-1, LMP-1, E6, HBx, Core, NS3, NS5, Tax, HBZ, vFLIP, LANA, vGPCR, vIRF-1



LMP-1, LMP-2A, E7, HBx, Core, NS3, NS5, vFLIP, LANA, vGPCR

LMP-1, E6, HBx, Core, NS3, NS5, vFLIP, LANA, vGPCR

**Resumindo, é bom  
lembrar que:**

# É bom lembrar que:

**Carcinógenos de tipo I em humanos:** HBV, HCV, HIV-I, HTLV-I, EBV, KSHV(HHV8), HPV(16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59).

**Carcinógenos de tipo 2A em humanos:** MCPyV, HPV68.

**Carcinógenos de tipo 2B em humanos:** HIV-II, HPV 5 e 8 (EV) e HPV 26, 30, 34, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82, 85, 97 (por analogia filogenética com tipos  $\alpha$  do grupo 1), JCV, BKV.

- Outros vírus candidatos: SV40, HMTV(?), CMV e infecções esporádicas
- **15-20% dos tumores humanos tem origem viral**

# É bom lembrar que:

## Existem agentes infecciosos não virais

**Bactéria:** *Helicobacter pylori*

(Adenocarcinoma gástrico e Linfoma MALT)

**Helmintos:** *Opisthorchis viverrini* (colangiocarcinoma)

*Clonorchis sinensis* (colangiocarcinoma)

*Schistosoma haematobium*

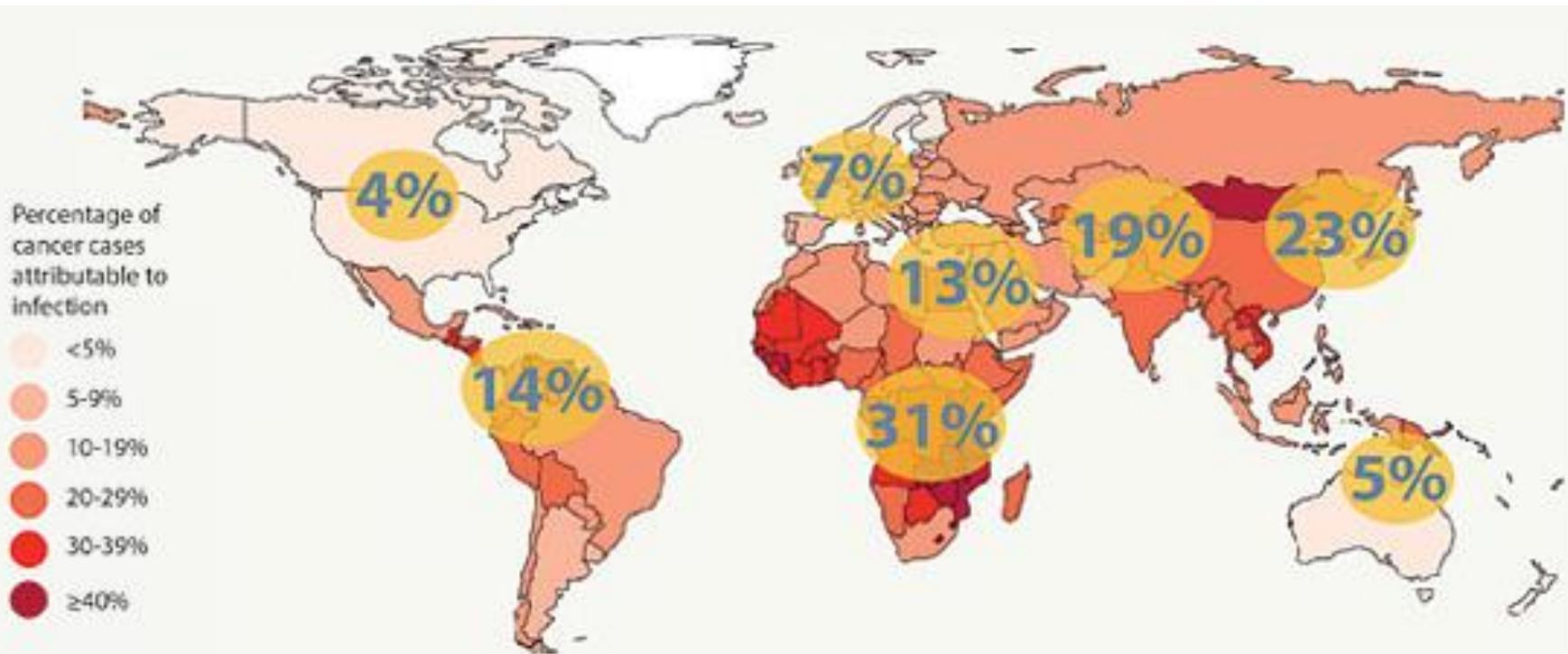
(carcinoma epidermóide de bexiga)

Agentes carcinogênicos grupo1 (IARC/OMS):

Infecção crônica por estes agentes é a **principal** causa do desenvolvimento das neoplasias a eles associadas.

# É bom lembrar que:

- A maioria dos tumores associados a agentes infecciosos acontece em países subdesenvolvidos



# É bom lembrar que:

**Há amplas oportunidades de intervenção!**

- Tumores associados a agentes infecciosos afetam uma pequena proporção dos indivíduos infectados.
- O câncer acontece vários anos após a infecção inicial.
- O agente causal foi identificado. Por tanto, sua ação pode ser prevenida!!!

# Profilaxia contra vírus causadores de Tumor

## Vacinas profiláticas disponíveis para HBV e HPV

- Seguras
- Bem toleradas
- Eficazes
  - >30 anos de seguimento (**HBV**)
  - ~12 anos de seguimento (**HPV**)
- **Custo elevado** (**HPV**)
- Terapia disponível para outros vírus (**HIV, HCV, EBV, HBV, KSHV**)

**Obrigado!!!**