



DEPARTAMENTO DE
MICroBiologia
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO



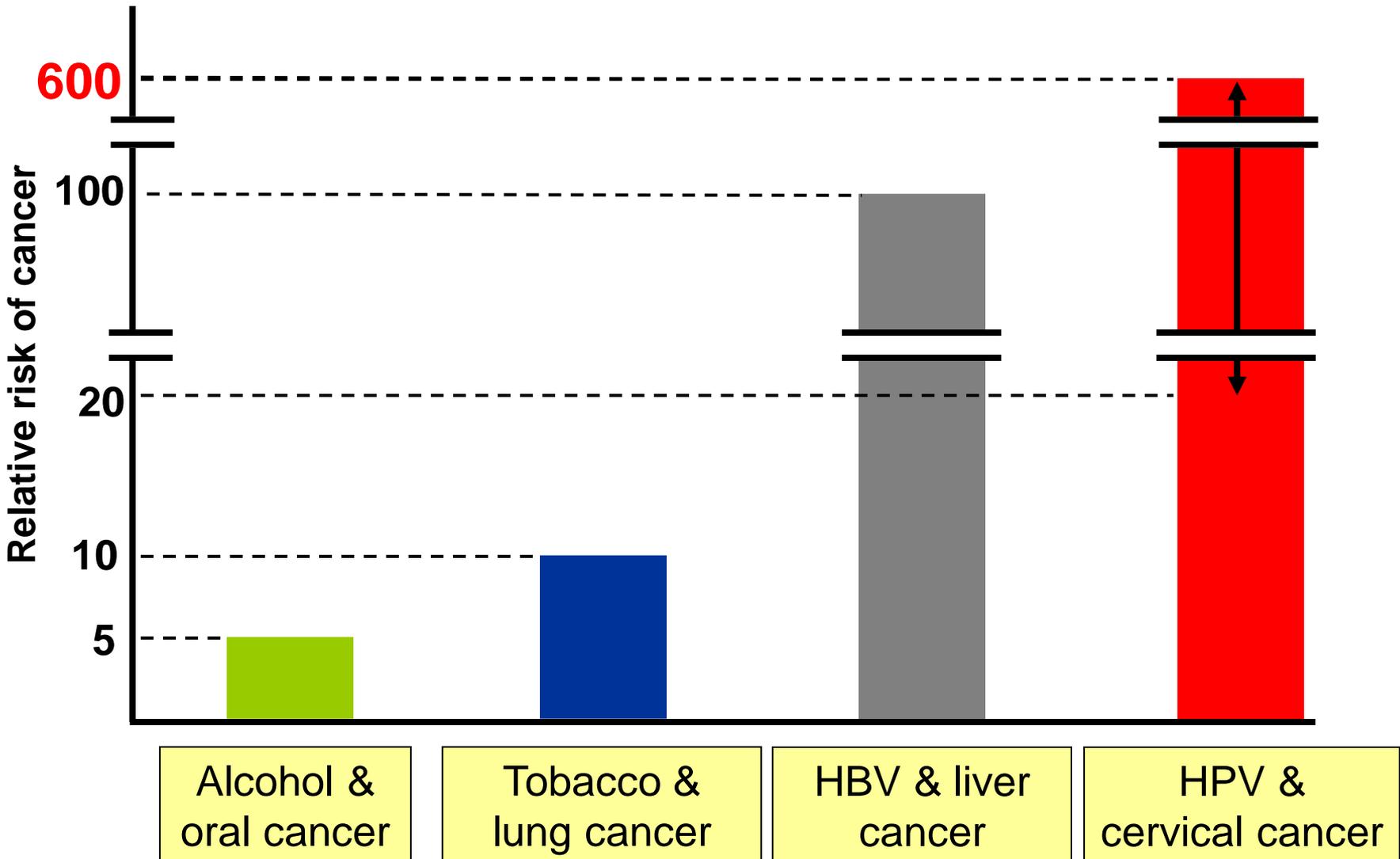
VÍRUS ONCOGÊNICOS

Enrique Boccardo

Depto. Microbiologia – ICB/USP

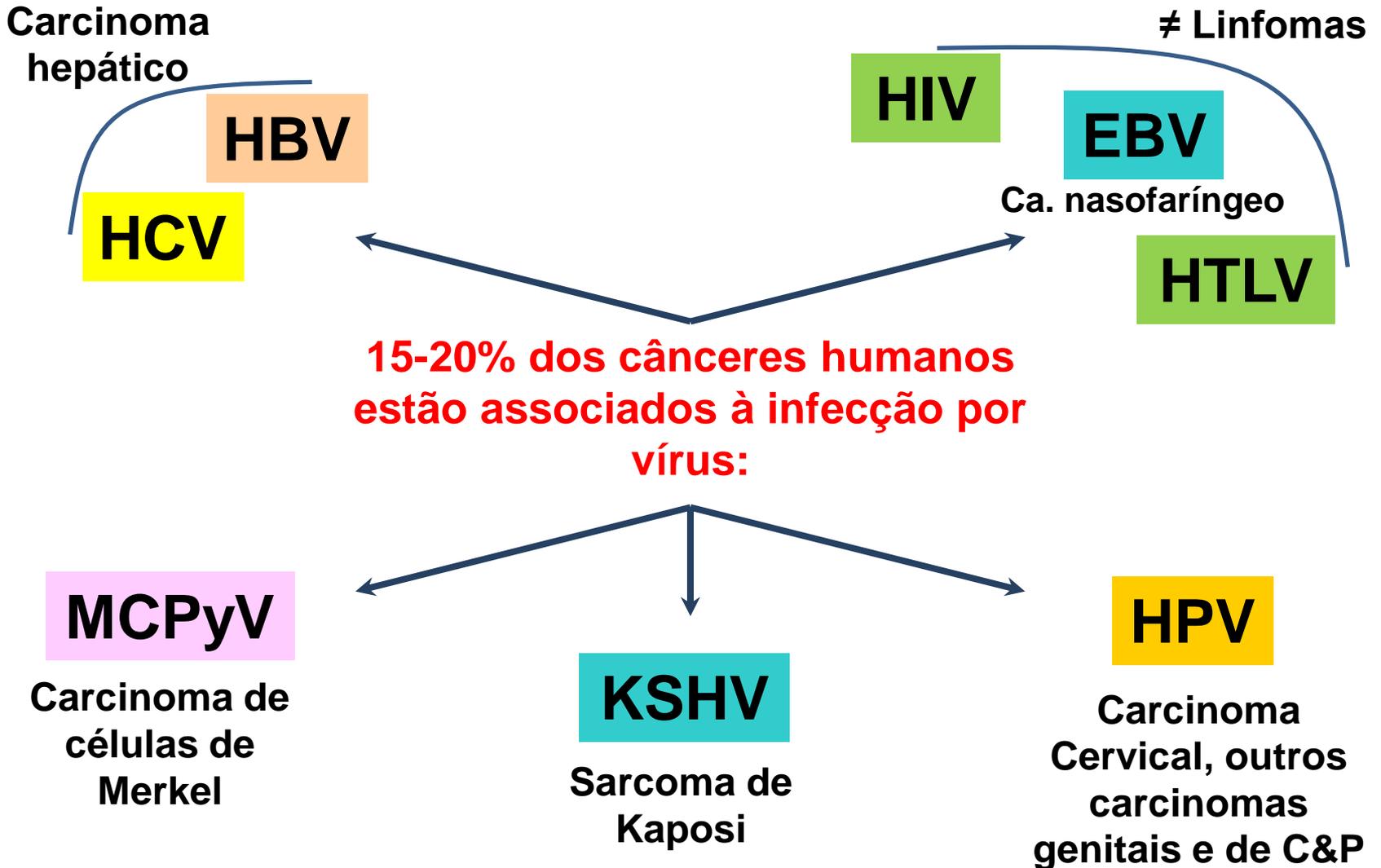
eboccardo@usp.br

Causas do Câncer: Qual o papel dos vírus?



Vírus e Câncer:

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



HERPESVÍRUS

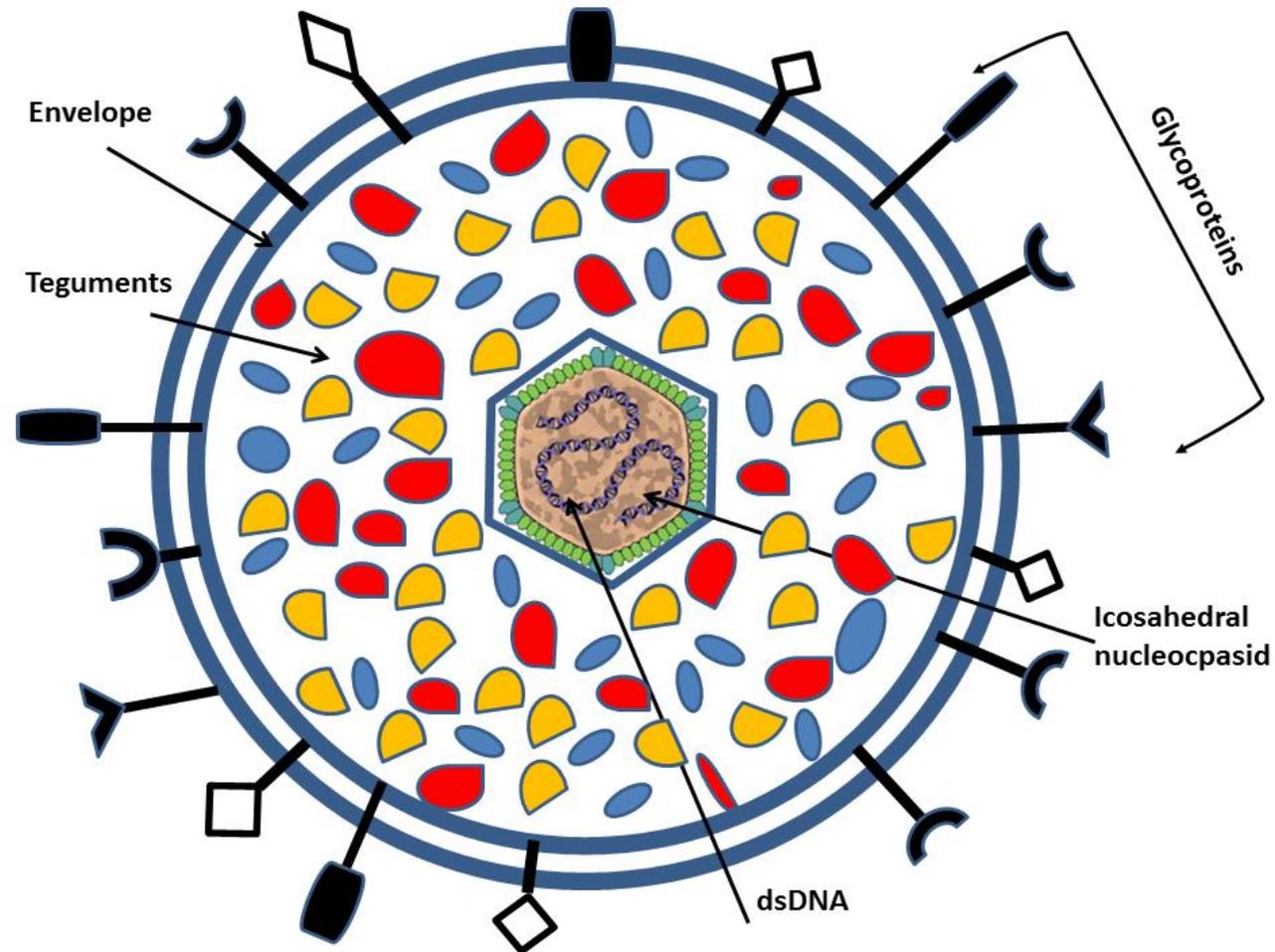
- São uma das principais causas de doenças humanas associadas a vírus.
- Quando a infecção acontece é para a vida toda do indivíduo.

O termo *Herpes* vem do grego e significa latente, crônico.

HERPESVÍRUS

- Vírus envelopados, com capsídeo icosaédrico.
- Partícula de diâmetro entre 180-200nm.
- Genomas de DNA dupla fita, linear, grandes (até 235kbp)
- São vírus complexos (vírions com ~35 proteínas diferentes)
- Codificam uma variedade de enzimas envolvidas no metabolismo e síntese de DNA e no processamento de proteínas.
- Os tipos diferem na sequência do seu genoma e suas proteínas, mas são semelhantes em termos de estrutura do vírion e organização genômica.
- **Replicação: Nuclear.**
- **Montagem: Nuclear.**

HERPESVÍRUS



Herpesvírus

HERPESVÍRUS

Herpesvirus PAMPs

- Glycoproteins (virion)
- Genomic DNA (virion)
- RNA structures (replication)
- Other?

Minimum of 11 glycoproteins

gL, gH and gB are conserved

- Entry
- Egress
- Host evasion
- Cell-to-cell spread

Viral capsid

Viral envelope

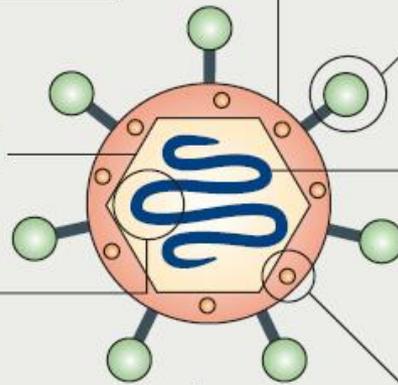
Viral dsDNA genome

DNA genome

- 120–220 kb
- ~100 transcripts
- 47–71% GC content
- Conserved AT-rich regions (such as OriS)

Tegument proteins

- Host RNA degradation
- Viral gene expression
- Host evasion
- Host cell activation



HERPESVÍRUS



Order: <i>Herpesvirales</i>	(3 Families)	history
Family: <i>Alloherpesviridae</i>	(4 Genera)	history
Family: <i>Herpesviridae</i>	(3 Subfamilies)	history
Subfamily: <i>Alphaherpesvirinae</i>	(5 Genera)	history
Genus: <i>Iltovirus</i>	(2 Species)	history
Genus: <i>Mardivirus</i>	(5 Species)	history
Genus: <i>Scutavirus</i>	(1 Species)	history
Genus: <i>Simplexvirus</i>	(11 Species)	history
Genus: Unassigned	(1 Species)	history
Genus: <i>Varicellovirus</i>	(17 Species)	history
Subfamily: <i>Betaherpesvirinae</i>	(4 Genera)	history
Genus: <i>Cytomegalovirus</i>	(8 Species)	history
Genus: <i>Muromegalovirus</i>	(3 Species)	history
Genus: <i>Proboscivirus</i>	(1 Species)	history
Genus: <i>Roseolovirus</i>	(3 Species)	history
Genus: Unassigned	(3 Species)	history
Subfamily: <i>Gammapesvirinae</i>	(4 Genera)	history
Genus: <i>Lymphocryptovirus</i>	(8 Species)	history
Genus: <i>Macavirus</i>	(9 Species)	history
Genus: <i>Percavirus</i>	(3 Species)	history
Genus: <i>Rhadinovirus</i>	(9 Species)	history
Genus: Unassigned	(3 Species)	history
Genus: Unassigned	(1 Species)	history
Family: <i>Malacoherpesviridae</i>	(2 Genera)	history

Peixes e anfíbios

Mamíferos, aves e répteis

Bivalves

HERPESVÍRUS

- Genoma formado por fragmentos curtos e longos, orientados em “qualquer” direção, gerando 4 isômeros.
- Três subfamílias:
 - *Alfaherpesvírus*
 - *Betaherpesvírus*
 - *Gamaherpesvírus*
- Estabelecem infecções latentes e persistentes após a infecção primária.
- A reativação acontece principalmente em períodos de imunossupressão.
- A infecção primária e a reativação são mais graves em indivíduos imunossuprimidos.

HERPESVÍRUS

Patogénicos em humanos

Alfa

Vírus Herpes simplex (HSV-1/HSV-2, HHV1/2)

Vírus Varicela zoster (VZV/HHV-3)

Beta

Citomegalovírus humano (HCMV/HHV-5)

Herpesvírus humano 6, 7 (HHV-6, HHV-7)

Gama

Vírus Epstein Barr (EBV/HHV-4)

Herpesvírus humano 8 (HHV-8/KSHV)

HERPESVÍRUS

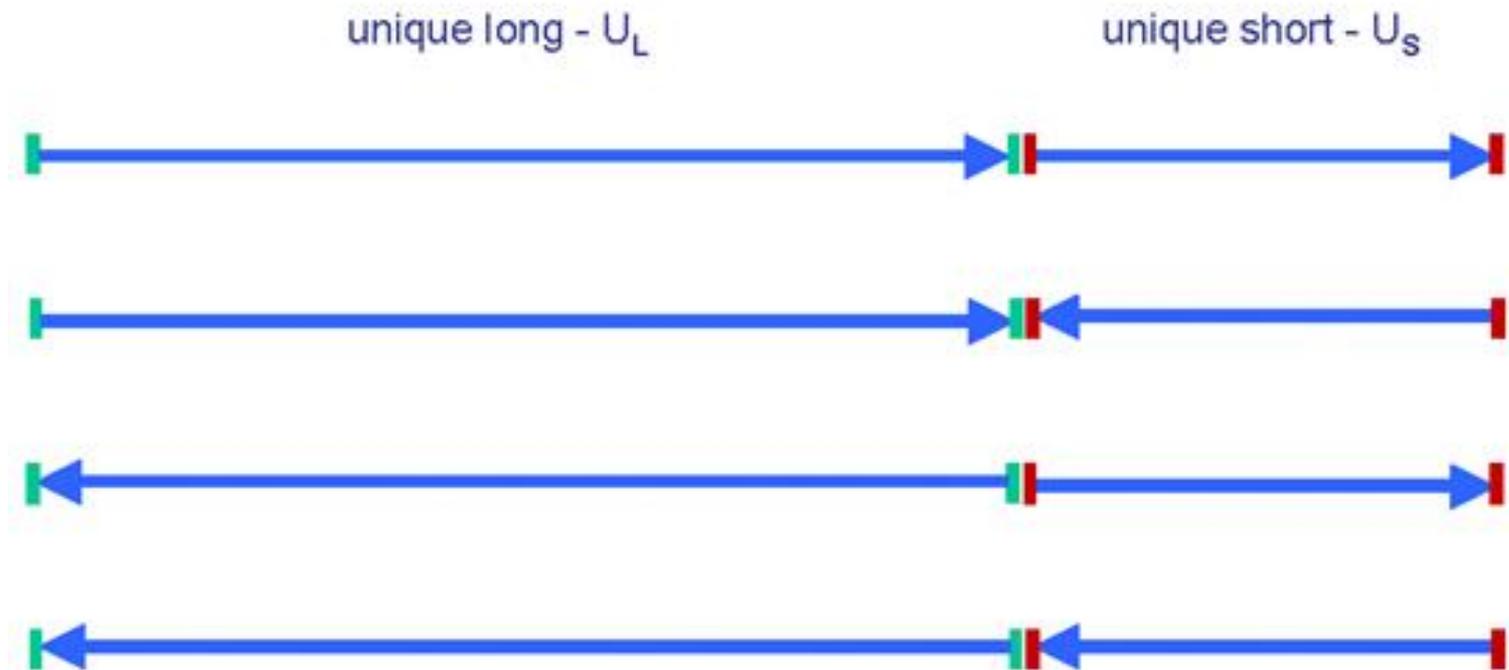
Table 1 | **Human herpesviruses**

Name	Subfamily	Sequence characteristics		Cell types infected		Pathophysiology
		GC content	% coding	Lytic infection	Latent infection	
HSV-1 (HHV1)	α	68%	79	Epithelial cells	Neurons	Orofacial infections, encephalitis
HSV-2 (HHV2)	α	70%	79	Epithelial cells	Neurons	Genital and neonatal infections
VZV (HHV3)	α	46%	89	Epithelial cells	Neurons	Chickenpox, shingles
EBV (HHV4)	γ	59%	68	B cells, epithelial cells	B cells	Infectious mononucleosis, lymphoma, carcinoma
CMV (HHV5)	β	57%	79	Macrophages, lymphocytes, epithelial cells	Macrophages, lymphocytes, epithelial cells	Congenital infection, retinitis, hepatitis
HHV6	β	42%	79 (subtype A); 82 (subtype B)	CD4 ⁺ T cells	Monocytes, macrophages	Exanthem subitum
HHV7	β	36%	79	T cells	T cells	Exanthem subitum
HHV8	γ	53%	83	Lymphocytes	Lymphocytes	Kaposi's sarcoma

CMV, cytomegalovirus; EBV, Epstein–Barr virus; HHV, human herpesvirus; HSV, herpes simplex virus; VZV, varicella-zoster virus.

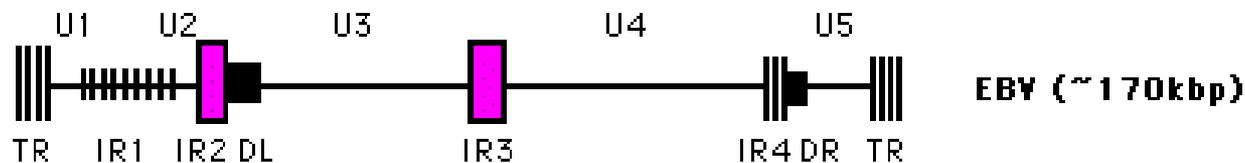
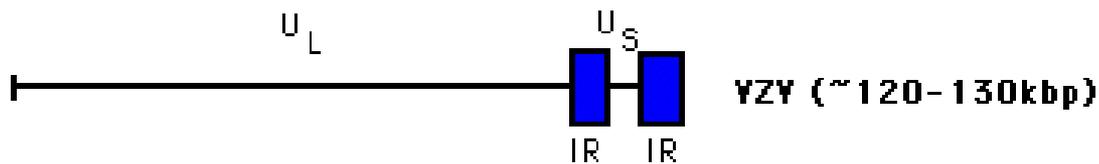
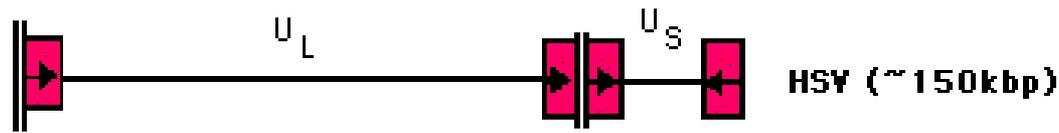
HERPESVÍRUS

- Organização do genoma
 - Genoma formado por fragmento curtos e longos, orientados em “qualquer” direção, gerando 4 isômeros



HERPESVÍRUS

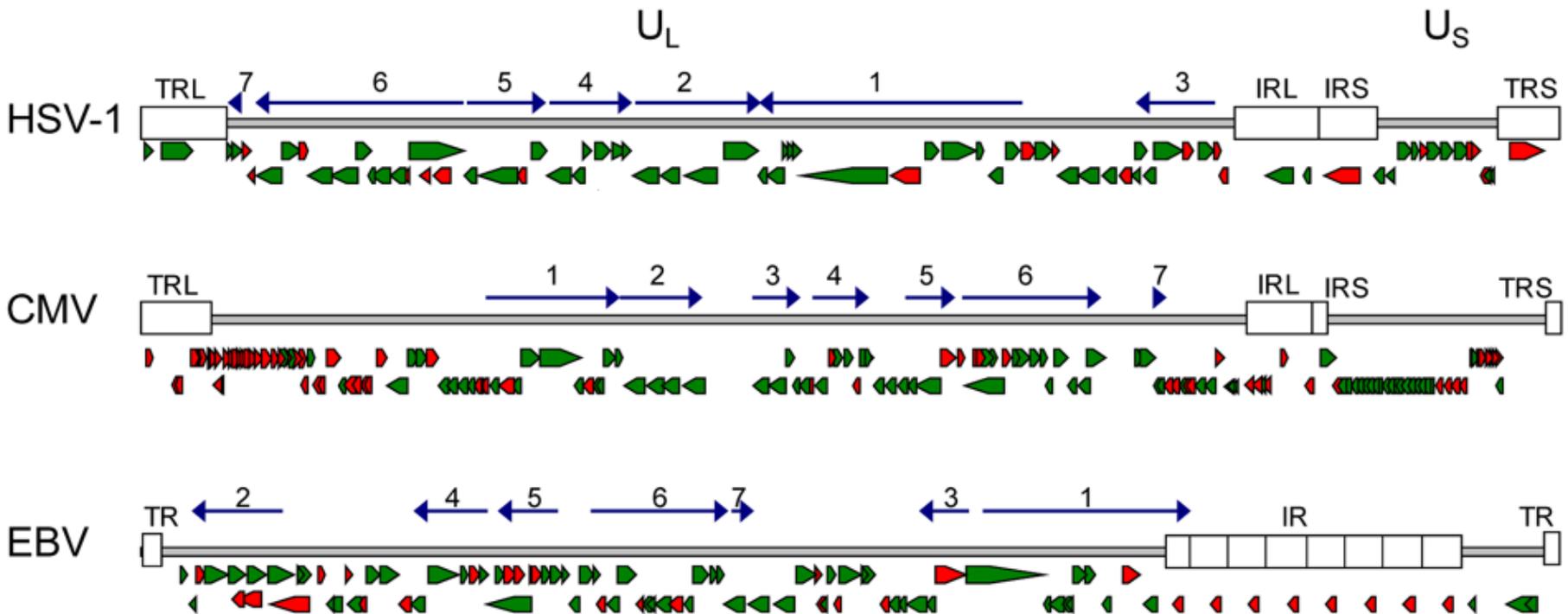
- Organização do genoma



HERPESVÍRUS

- Organização do genoma

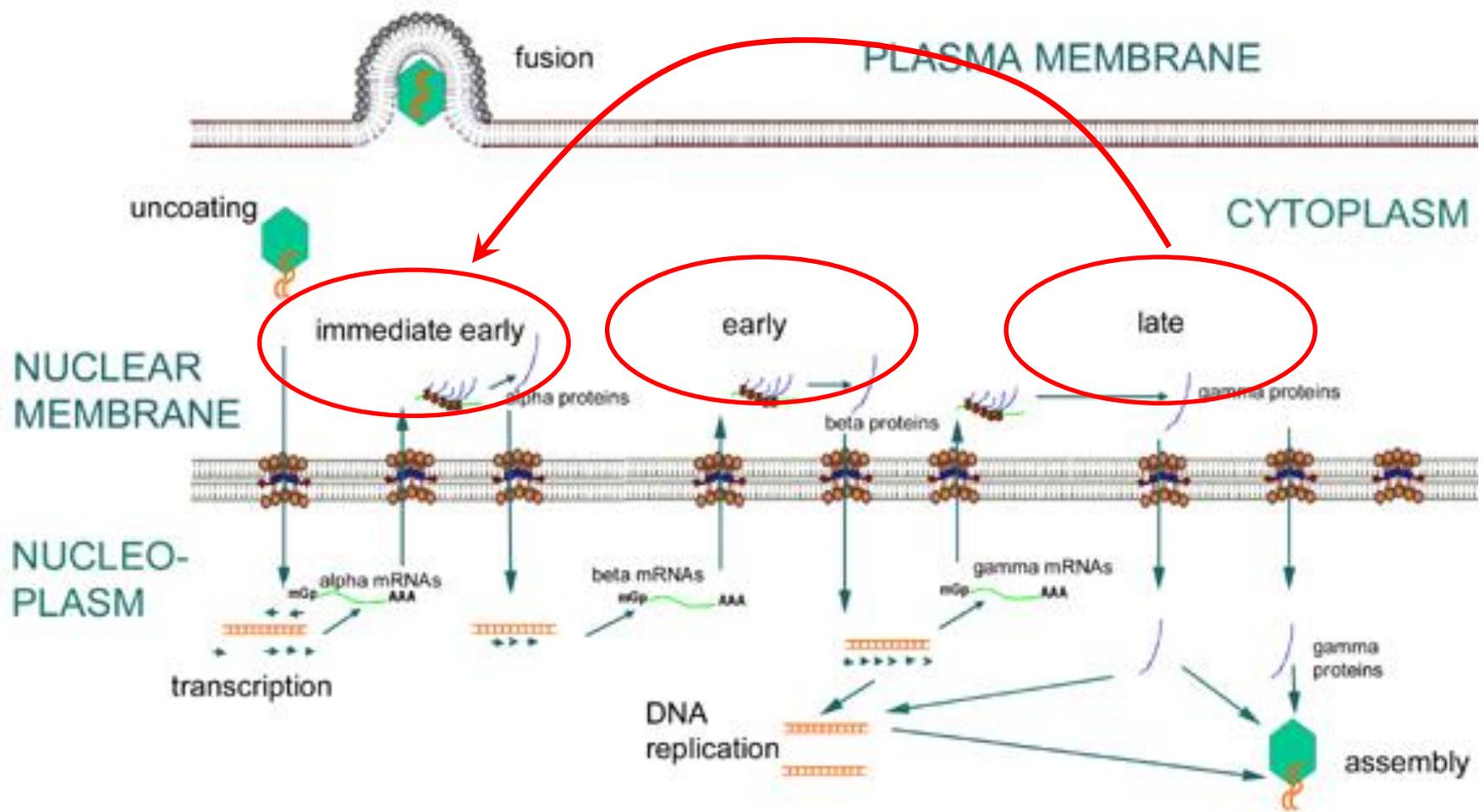
Pergunta de prova!!!!



HERPESVÍRUS

■ Ciclo viral

- Expressão dos genes precoces imediatos, precoces e tardios

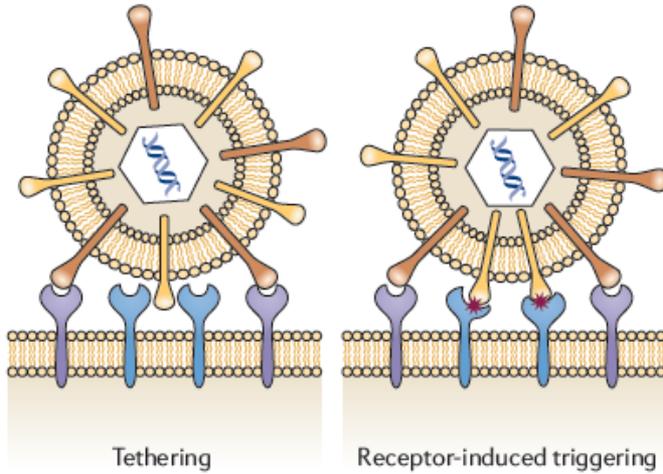


HERPESVÍRUS

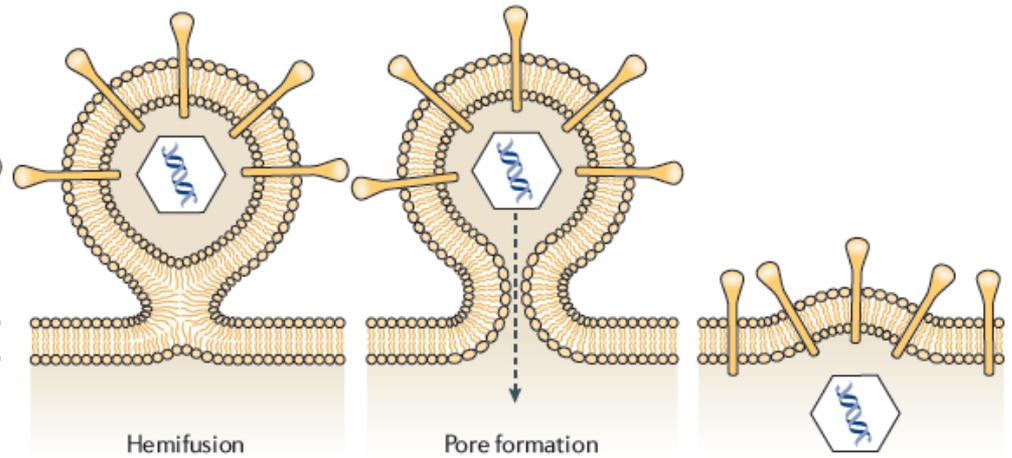
REPLICAÇÃO: ADSORÇÃO E ENTRADA

a

Binding to the host cell

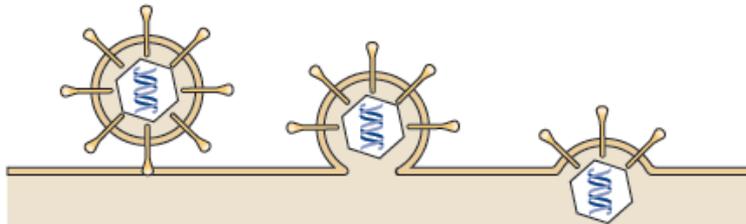


Fusion with the host cell membrane

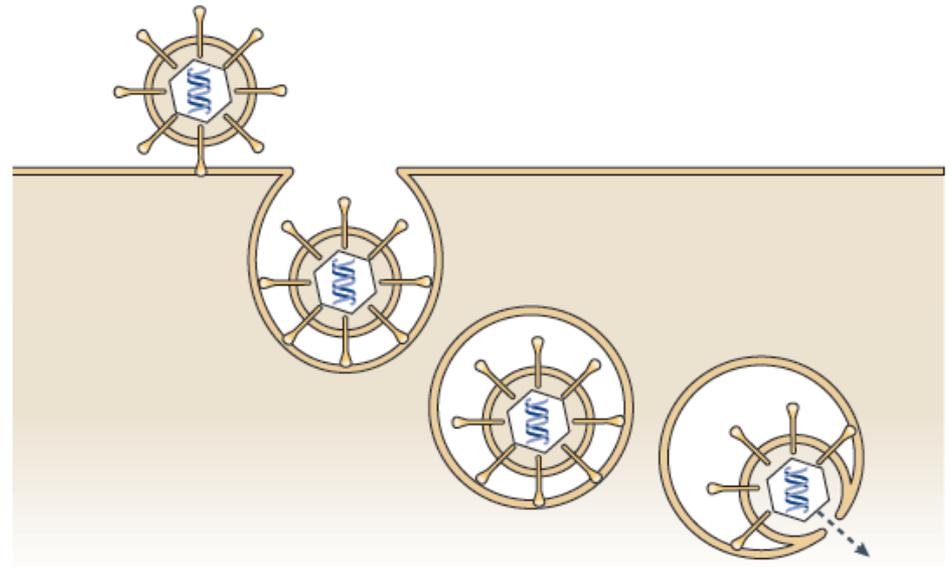


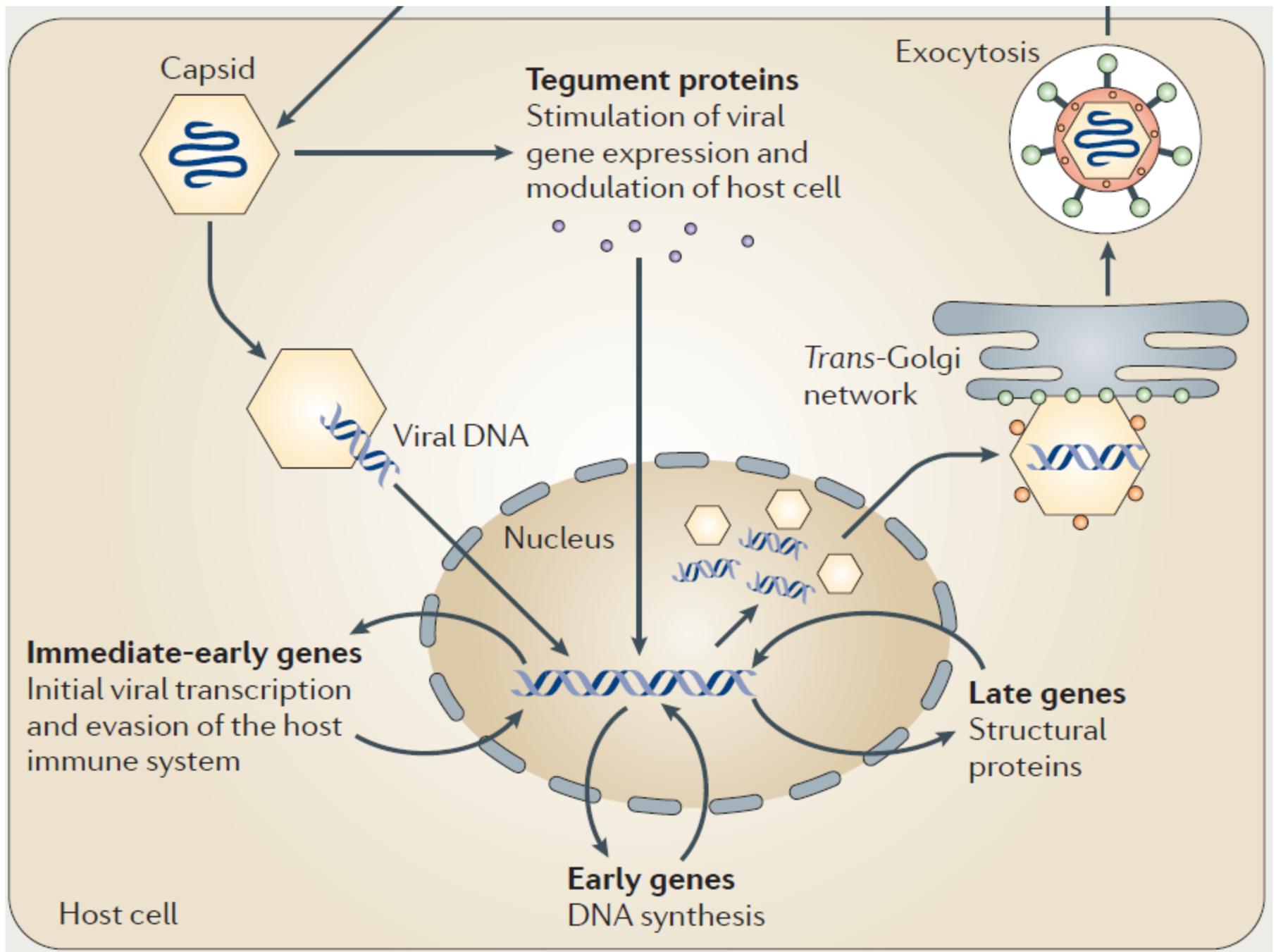
b

Fusion with the plasma membrane



Fusion with the endocytic membrane

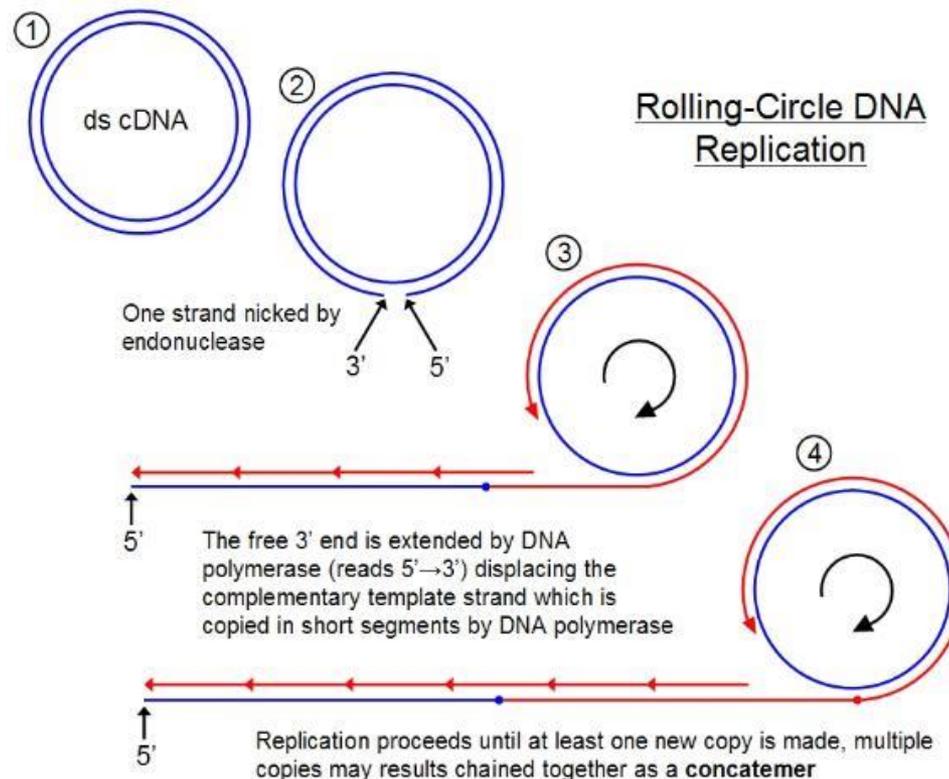




HERPESVÍRUS

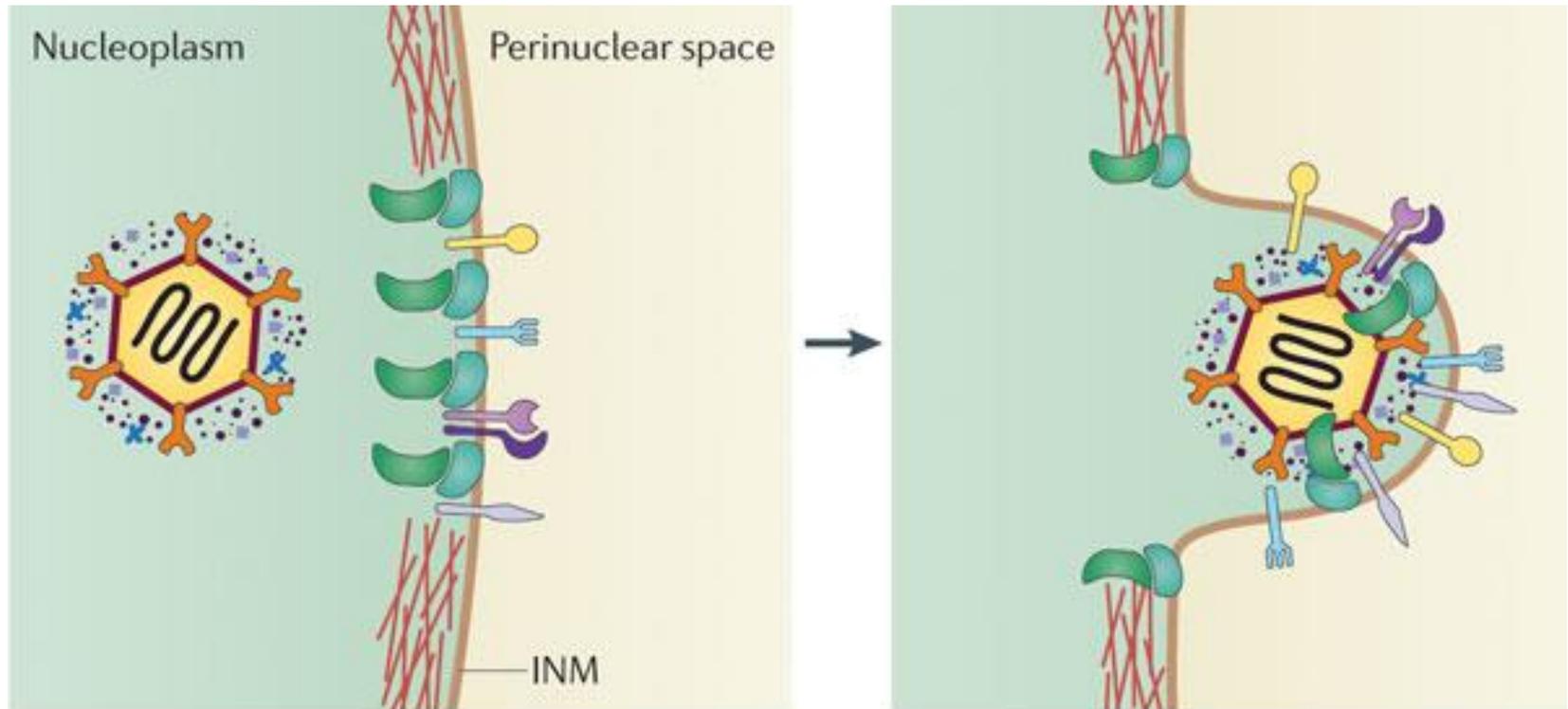
REPLICAÇÃO DO GENOMA

- A replicação acontece pelo mecanismo de “rolling circle” formando repetições em tandem.
- Finalmente estes repetidos são clivados.



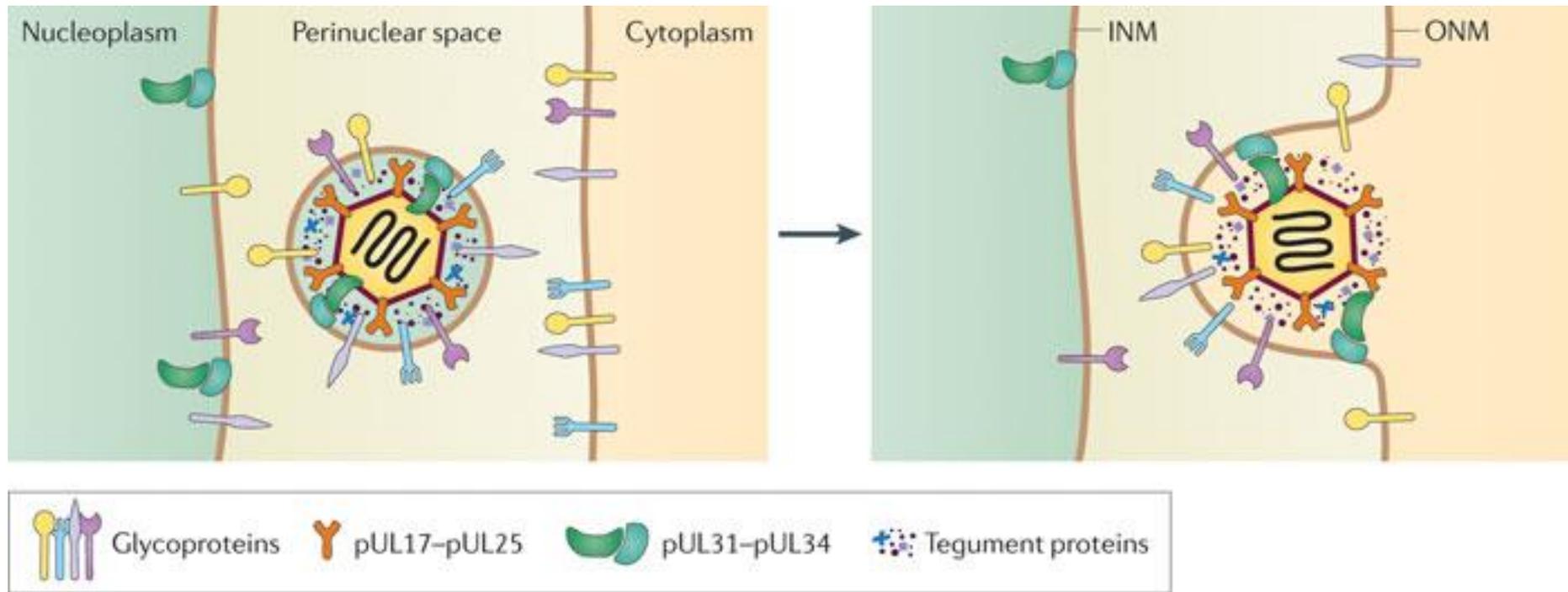
HERPESVÍRUS

REPLICAÇÃO: MONTAGEM E ADQUISIÇÃO DO ENVELOPE



HERPESVÍRUS

REPLICAÇÃO: MONTAGEM E ADQUISIÇÃO DO ENVELOPE



HERPESVÍRUS

REPLICAÇÃO: MONTAGEM E ADQUISIÇÃO DO ENVELOPE

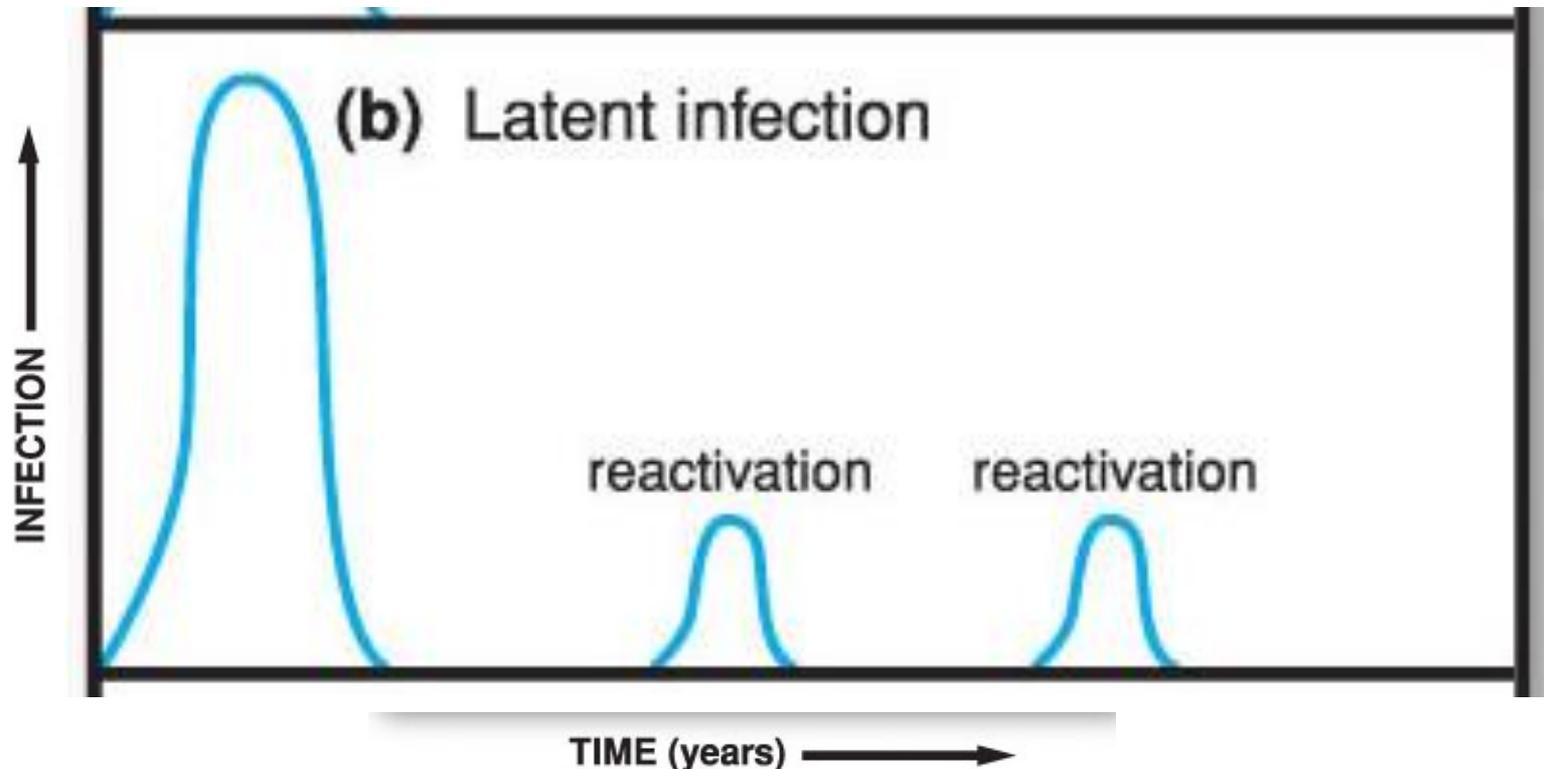


 Tegument proteins  VHS-VP16  VP22  gE-gI

HERPESVÍRUS

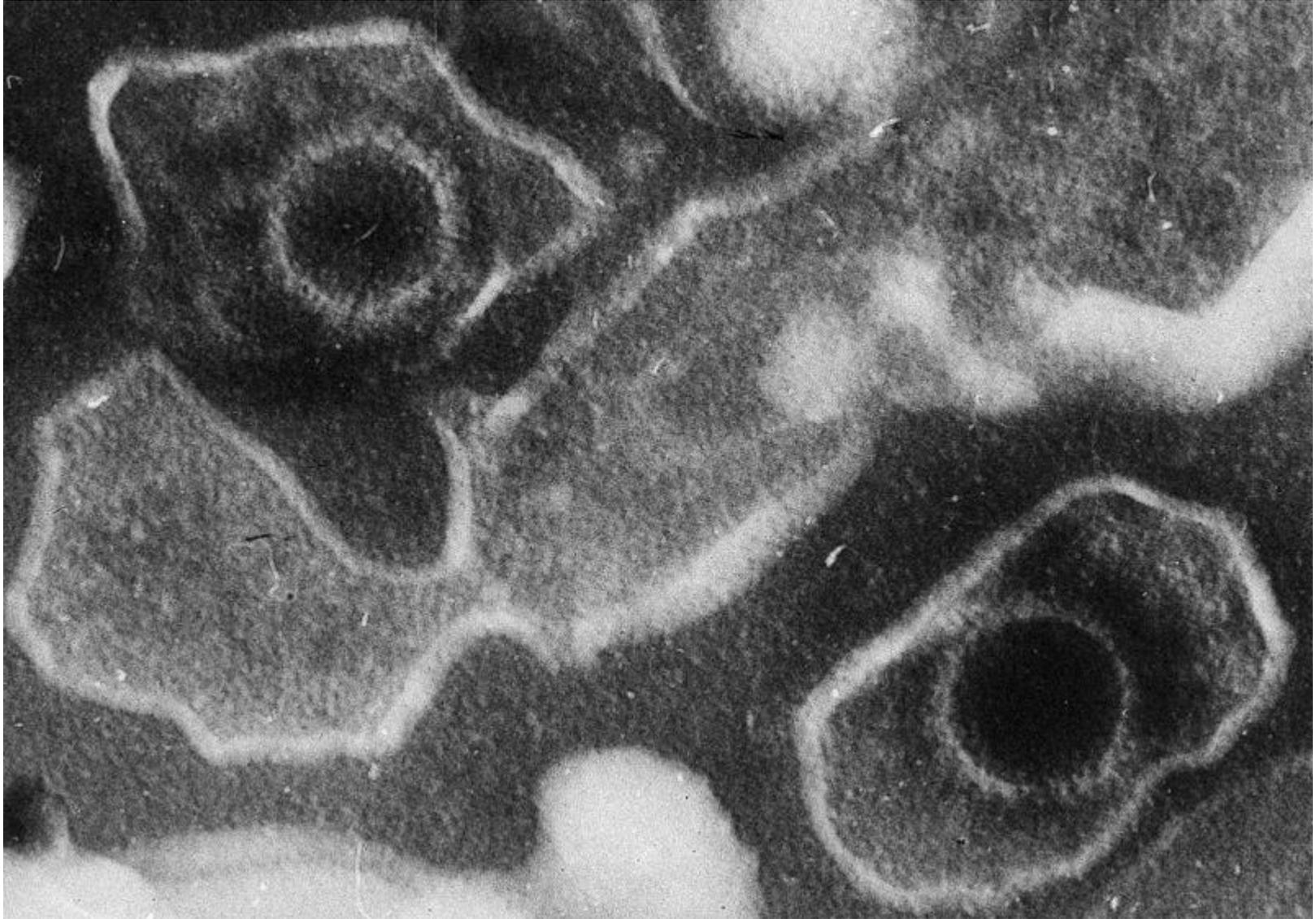
INFECÇÃO LATENTE

Latência – representa um estado transcricional e traducional único do vírus. O ciclo produtivo não funciona mas pode ser ativado a qualquer momento.



Vírus Epstein-Barr (Herpesvírus 4)

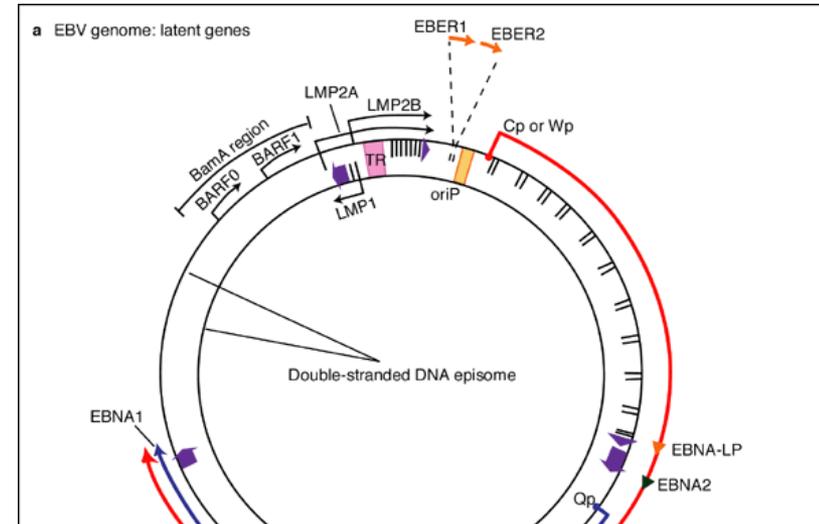
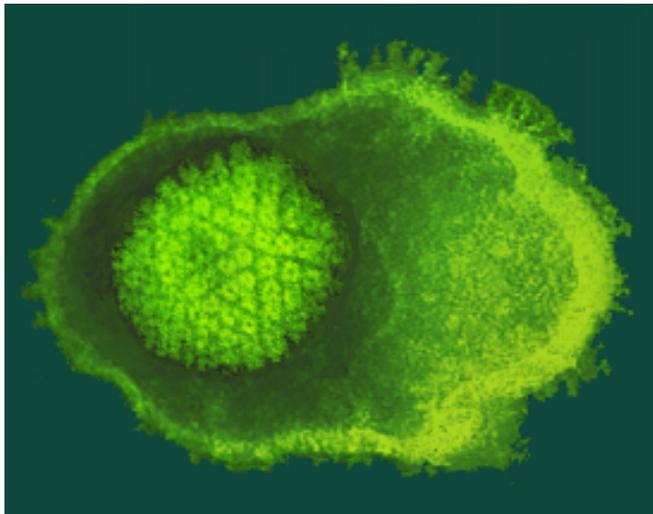
Vírus Epstein-Barr (EBV)



Vírus Epstein-Barr (EBV)

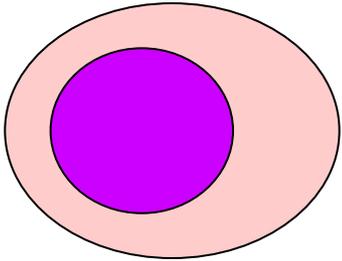
Receptor: CD21 (linfócitos B e células epiteliais da naso- e orofaringe)

- Mais de 90% da população mundial esta infectada por este vírus.
- É transmitido pela saliva infectando as células epiteliais de orofaringe e linfócitos B.

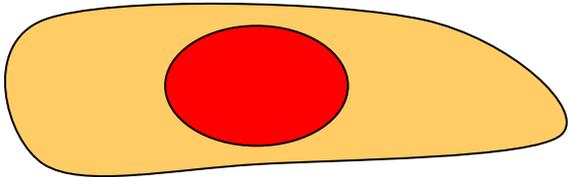


- Etiologicamente associado com:
- Mononucleose
- Linfoma de Burkitt,
- Doença de Hodgkin
- Carcinoma naso-faríngeo

Vírus Epstein-Barr (EBV)



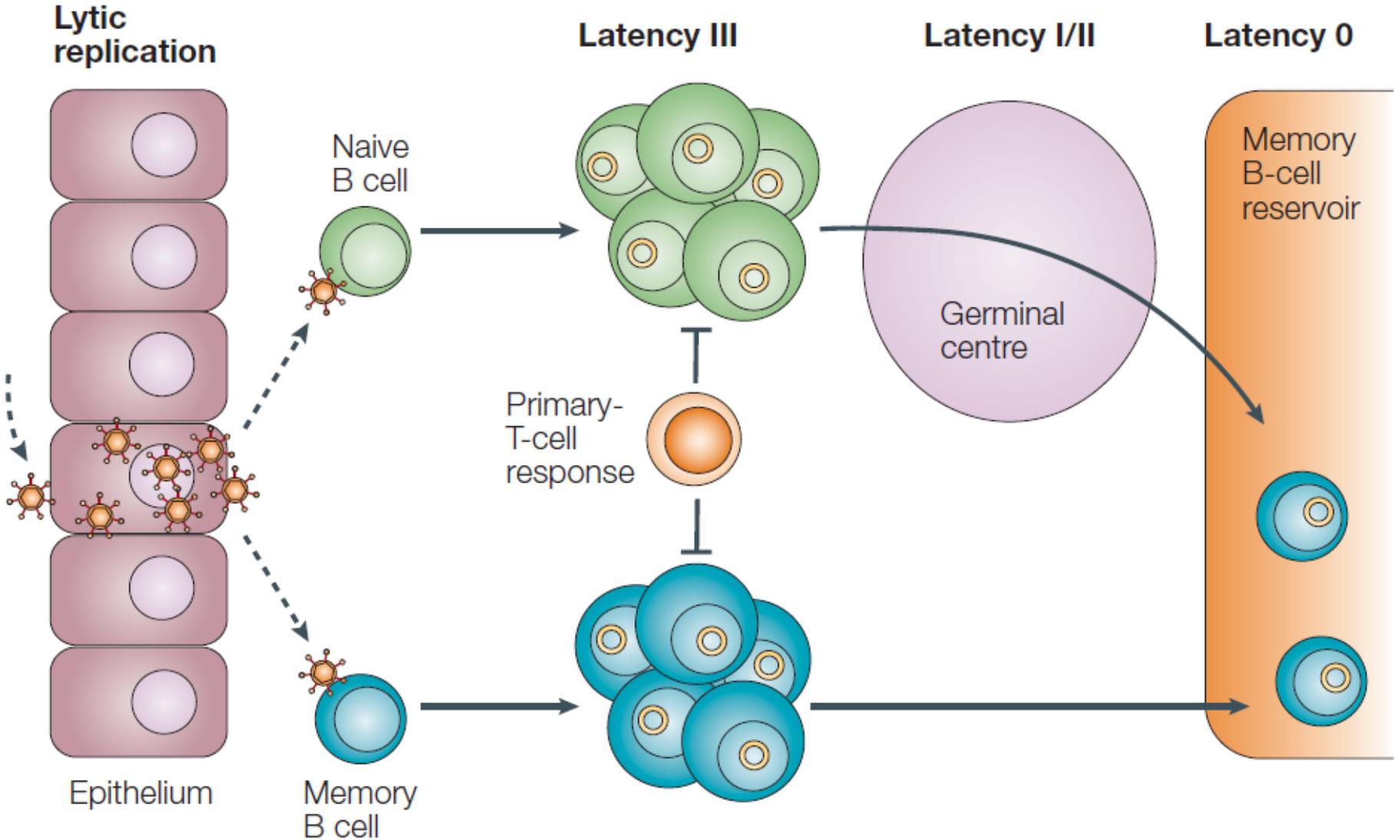
Os linfócitos B são semipermissivos para a replicação viral. A infecção pode ser latente ou as células podem ser estimuladas e, eventualmente, transformadas pelo vírus.



As células epiteliais permitem o ciclo lítico completo.

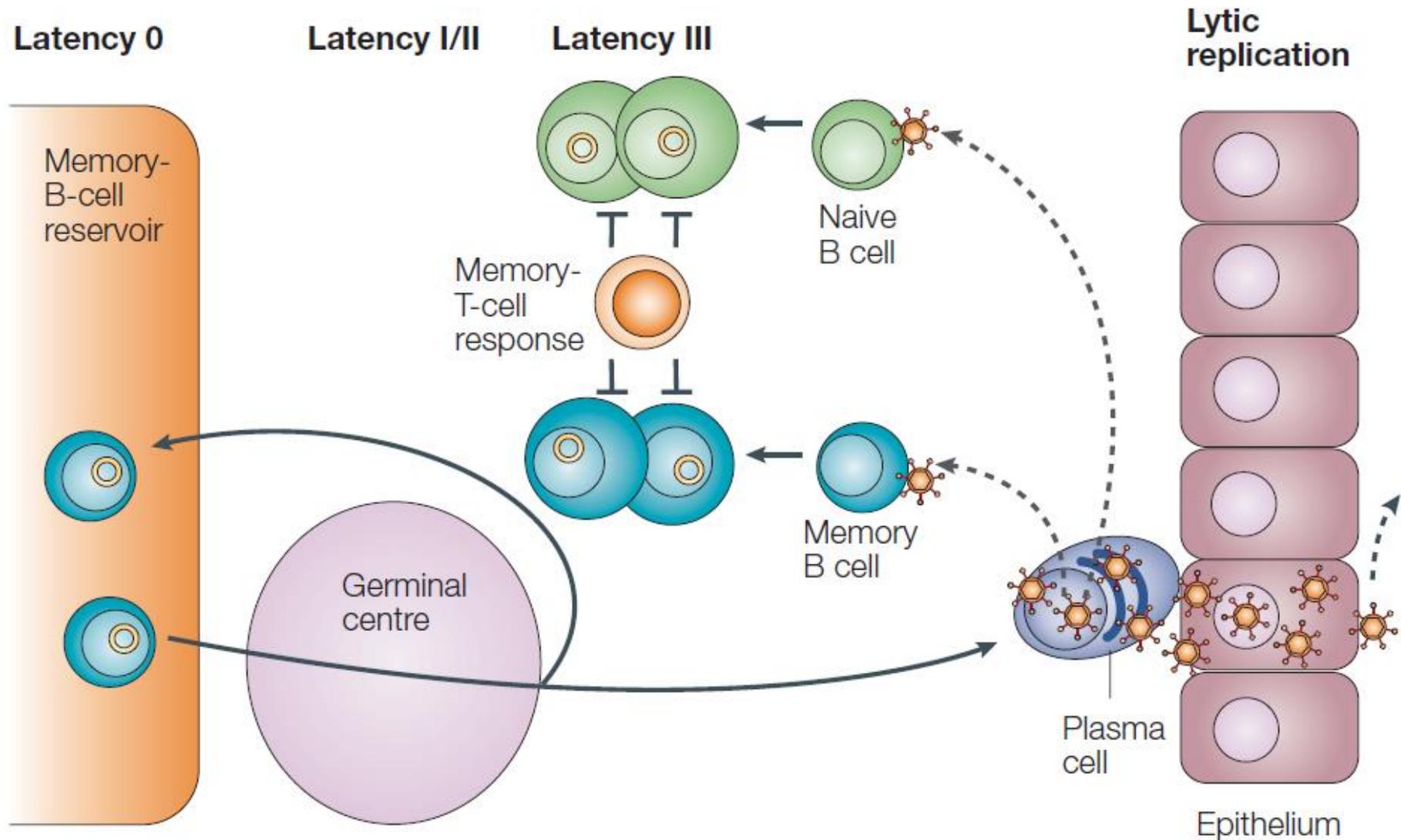
Virus Epstein-Barr (EBV)

a Primary infection

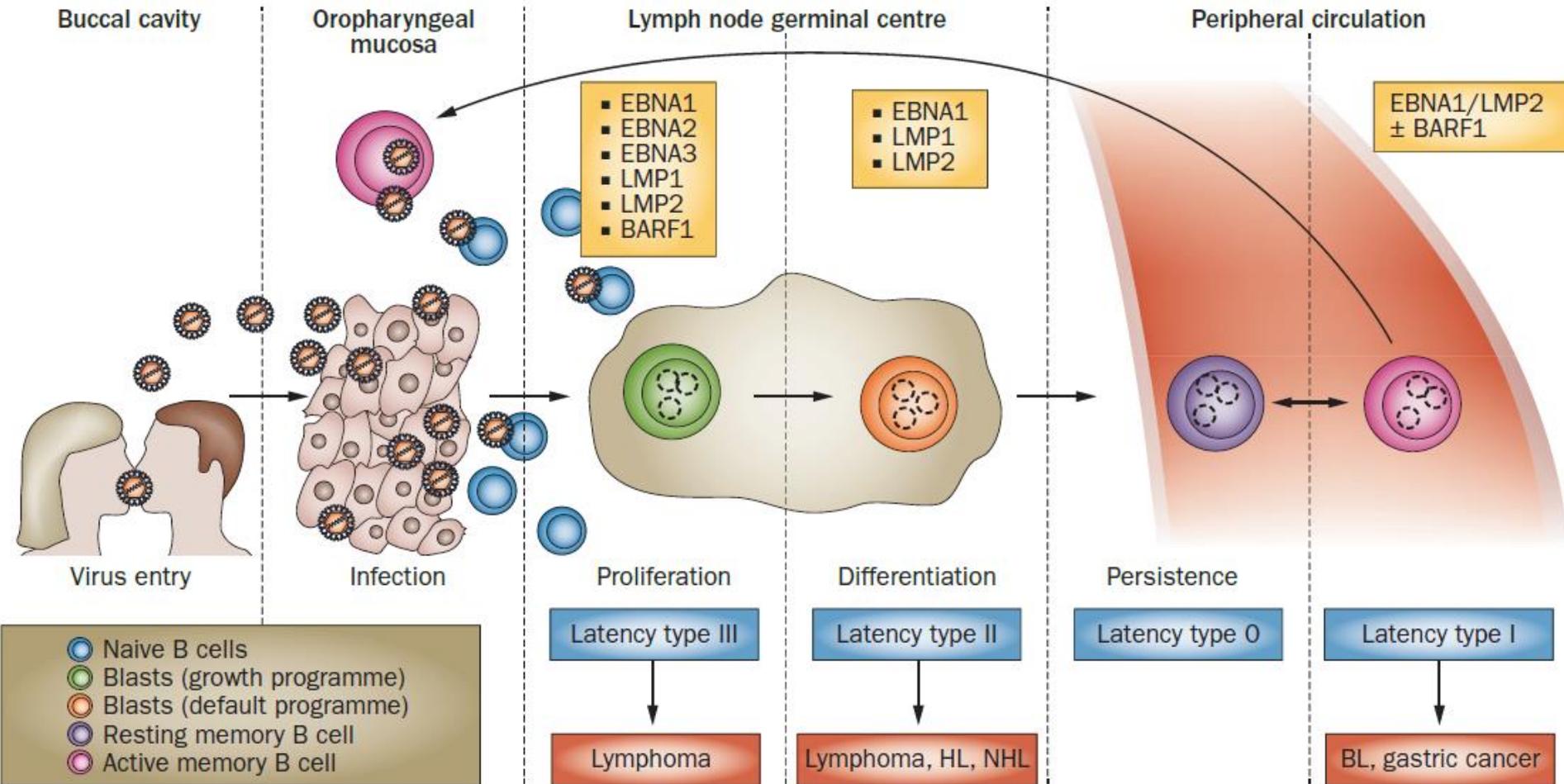


Virus Epstein-Barr (EBV)

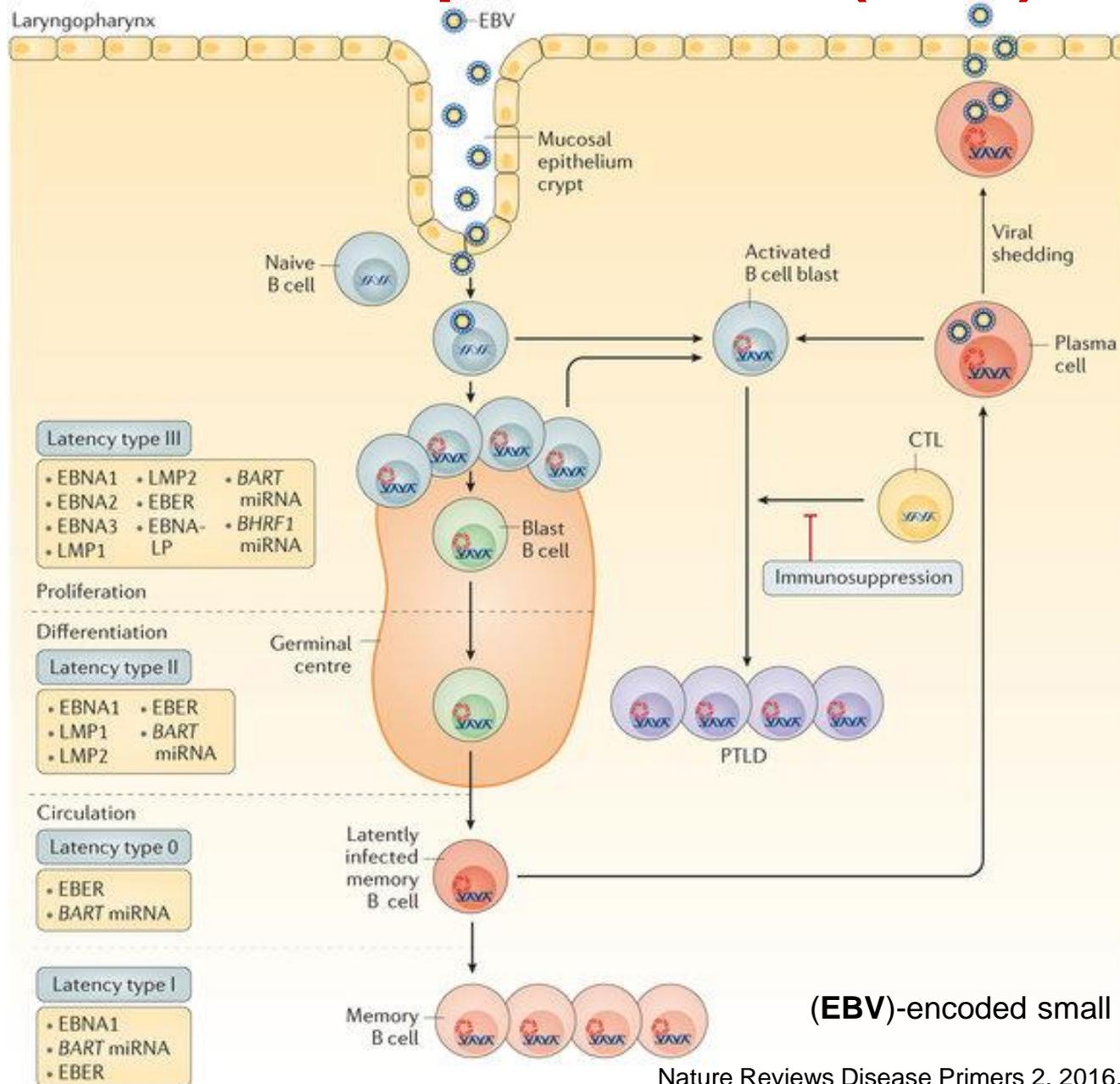
b Persistent infection



Virus Epstein-Barr (EBV)

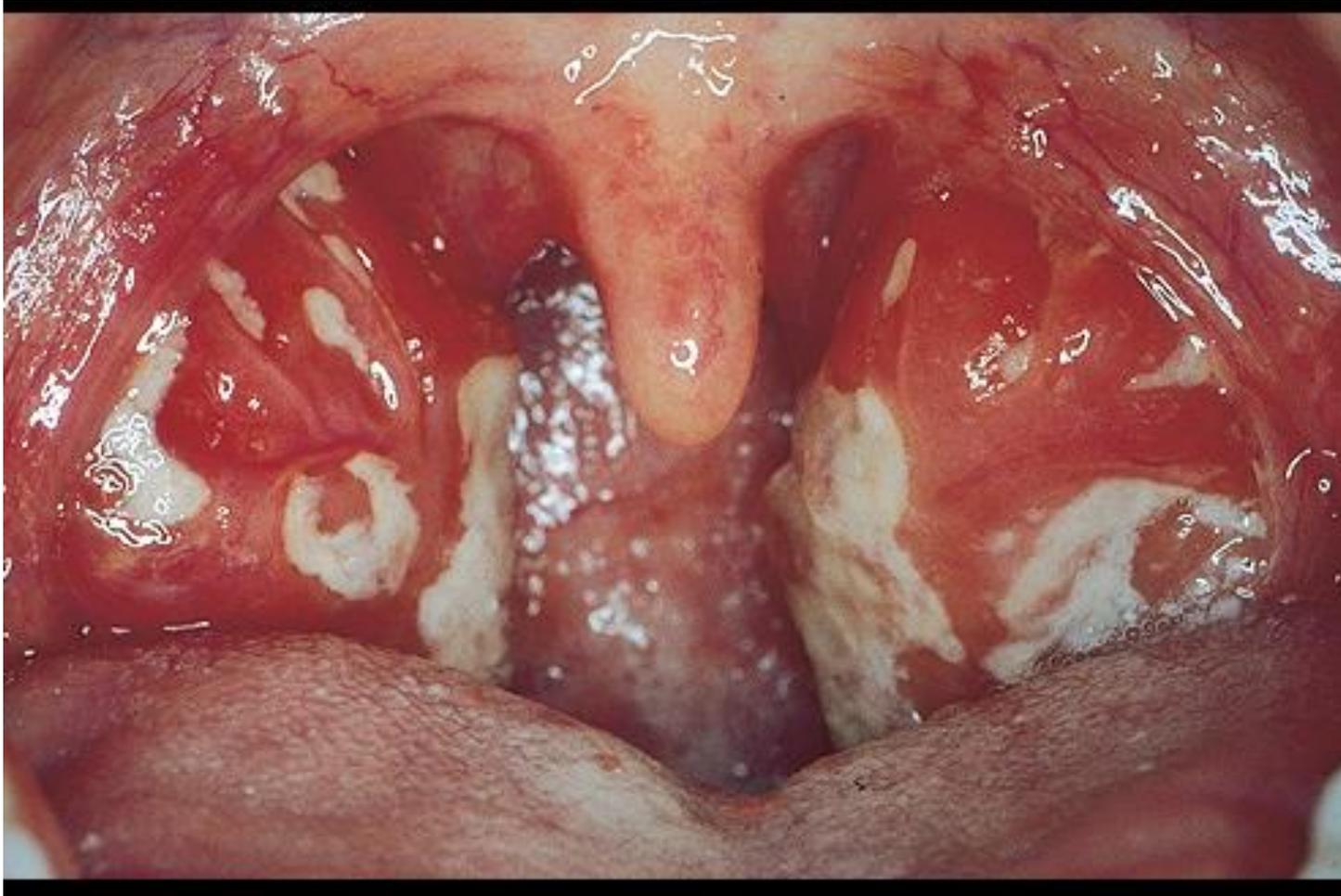


Virus Epstein-Barr (EBV)



Vírus Epstein-Barr (EBV)

- **Mononucleose**



- Faringite e adenopatias...

Vírus Epstein-Barr (EBV)

Linfoma de Burkitt



Vírus Epstein-Barr (EBV)

Leucoplasia pilosa



Vírus Epstein-Barr (EBV)

Leucoplasia pilosa



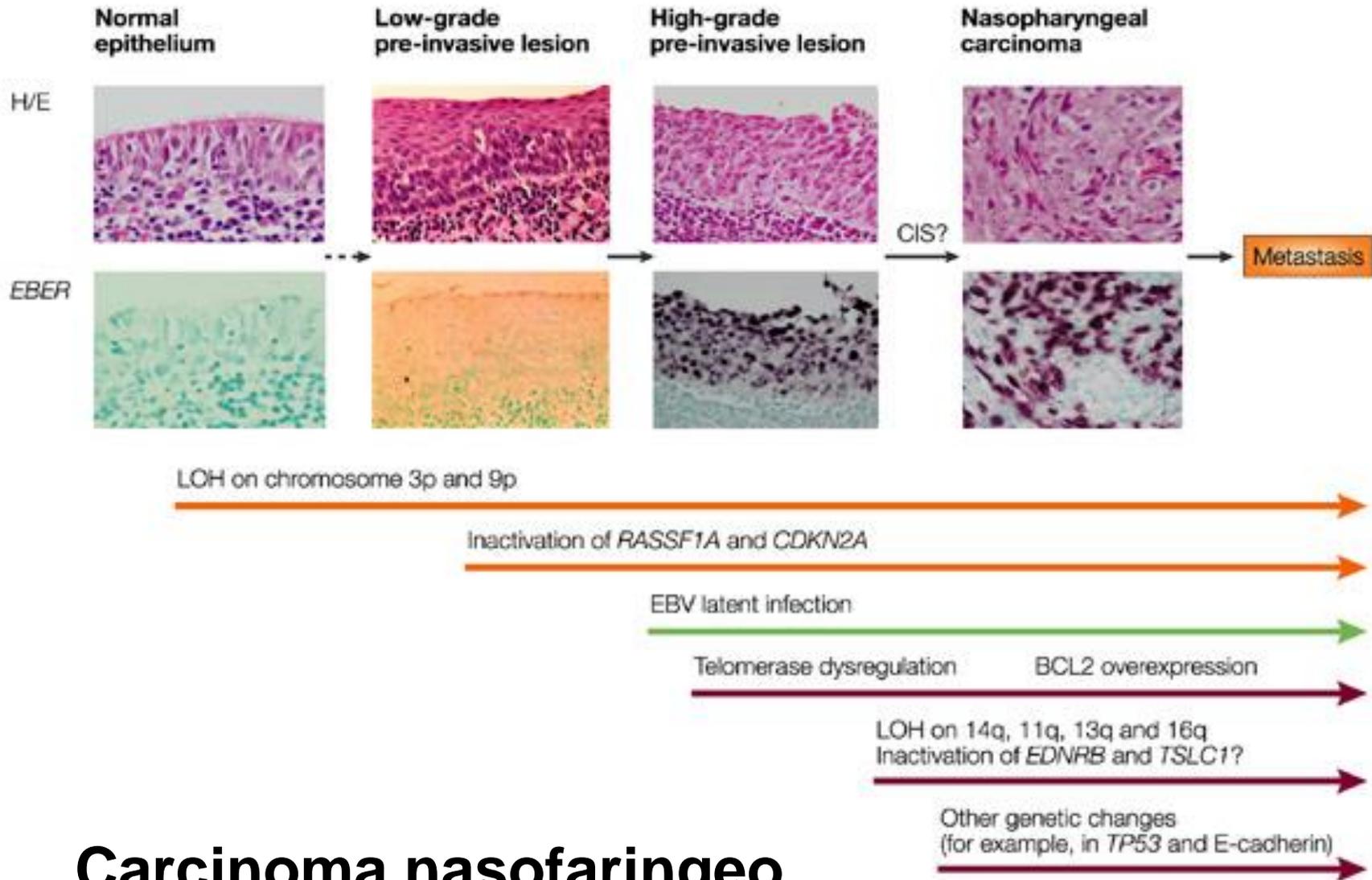
Vírus Epstein-Barr (EBV)

Carcinoma nasofaríngeo

Carcinoma da nasofaringe (NPC):

- Tumor maligno do epitélio escamoso da nasofaringe.
- A forma mais indiferenciada está sempre associada à infecção por EBV.
- Cópias de EBV podem ser detectadas nas células malignas de todos os NPC indiferenciados.
- As células malignas expressam EBNA-1 (algumas LMP).
- Linhagens celulares derivadas de NPC produzem partículas virais infecciosas

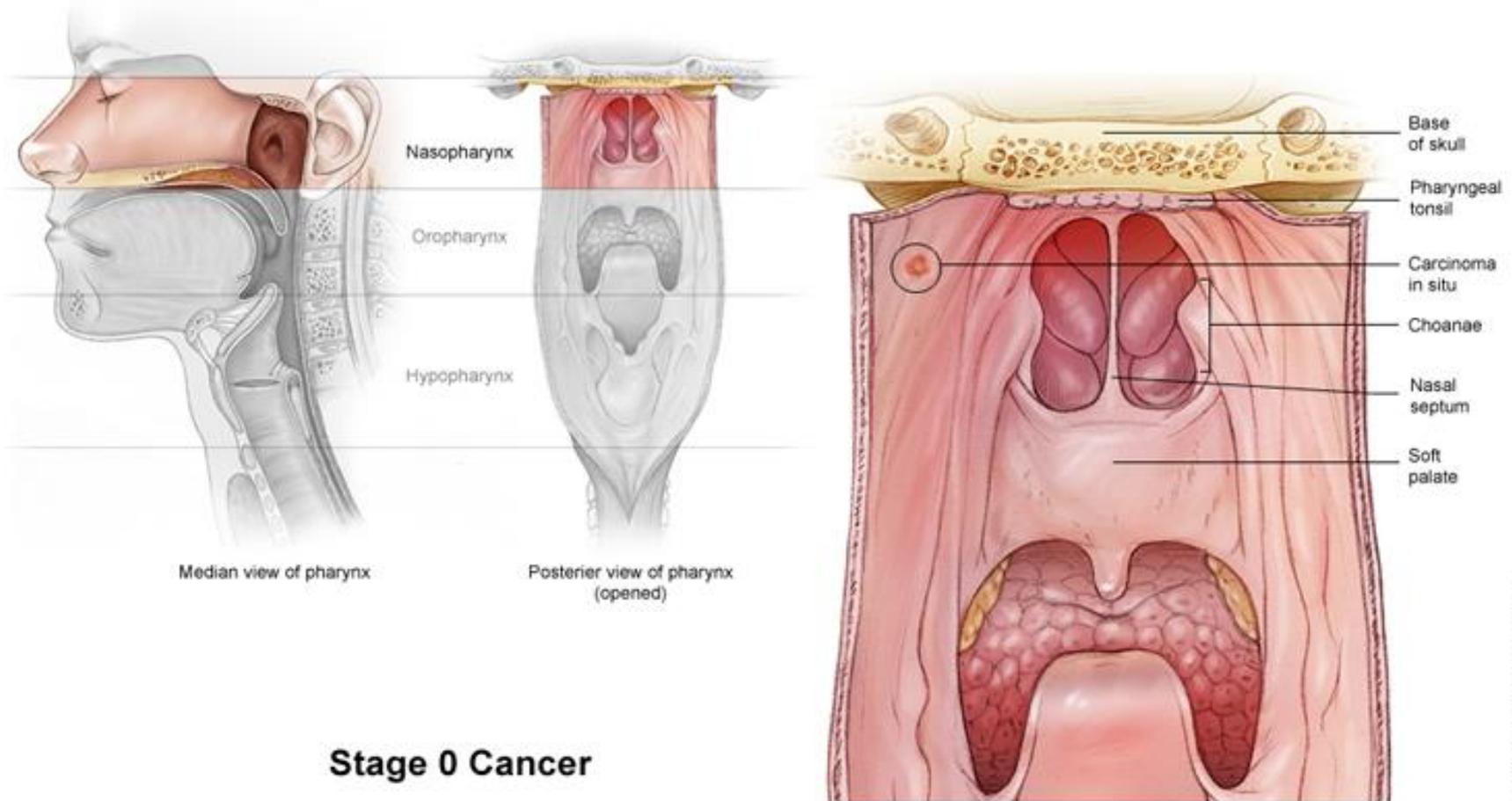
Virus Epstein-Barr (EBV)



Carcinoma nasofaringeo

Vírus Epstein-Barr (EBV)

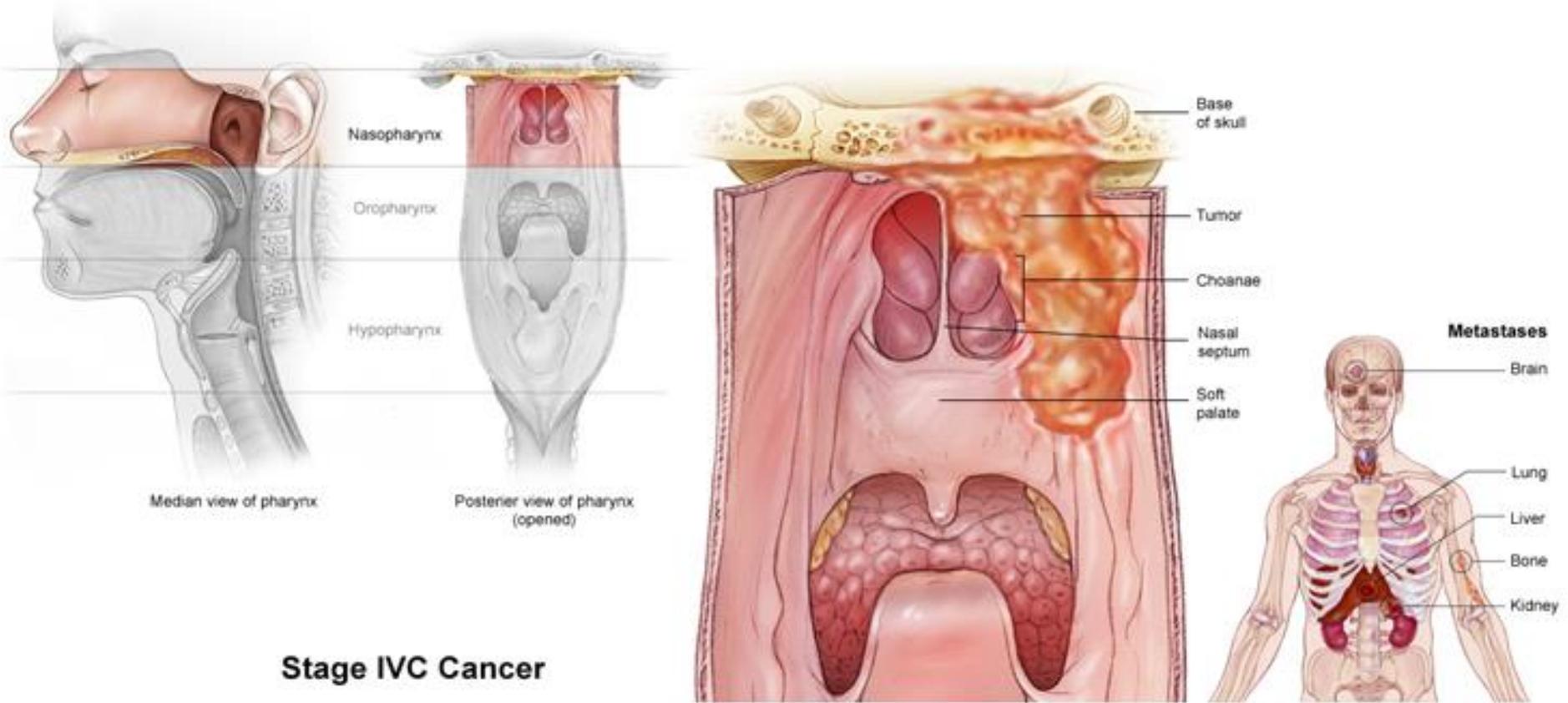
Carcinoma nasofaringeo



Stage 0 Cancer

Vírus Epstein-Barr (EBV)

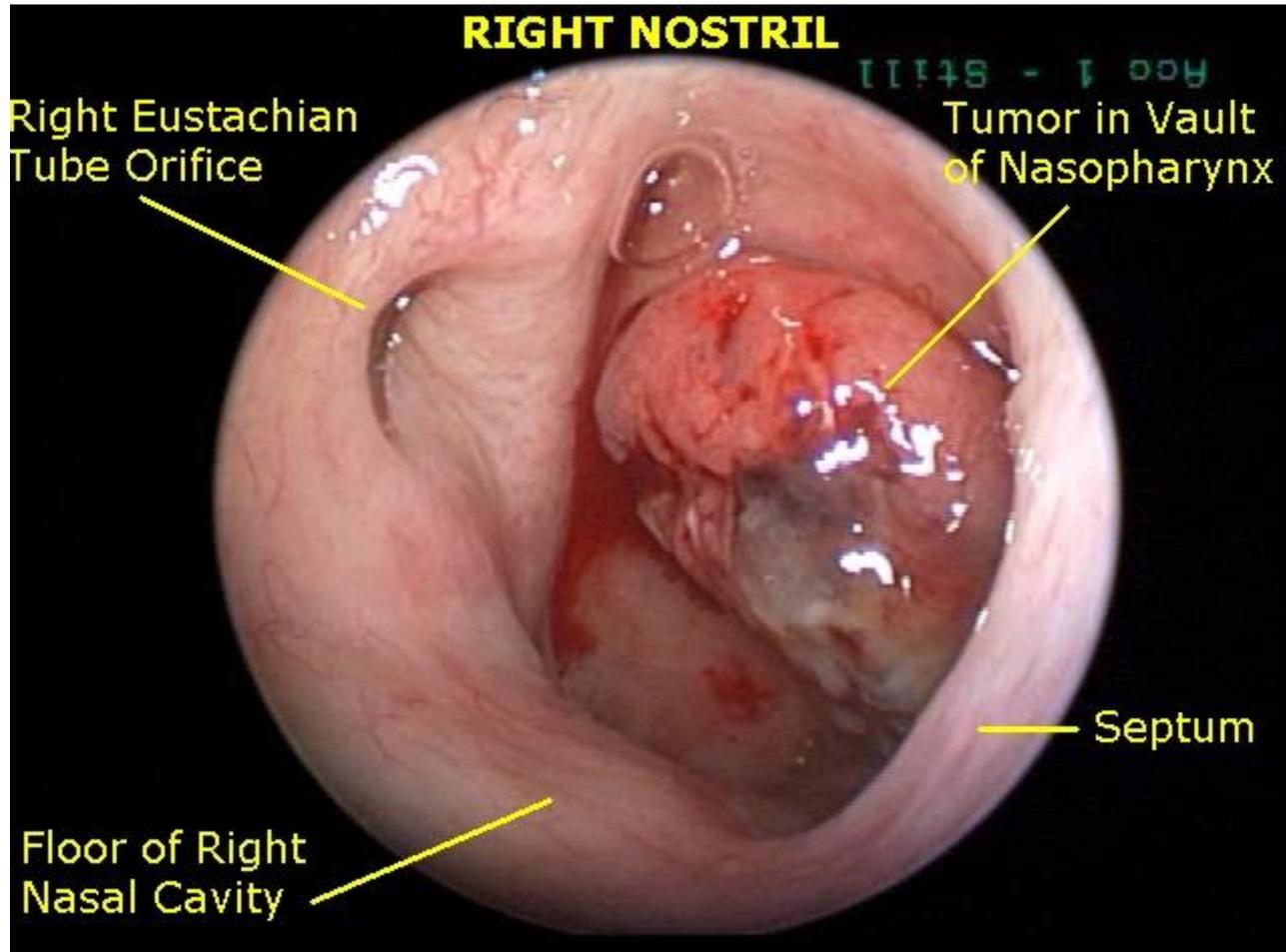
Carcinoma nasofaringeo



Stage IVC Cancer

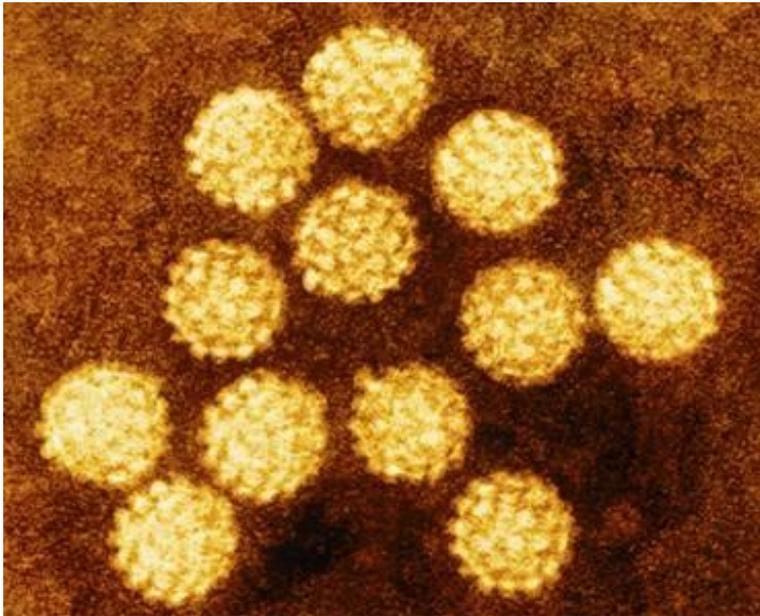
Vírus Epstein-Barr (EBV)

Carcinoma nasofaringeo



Papilomavírus humano (HPV)

Papilomavírus Humano (HPV)



Família : *Papillomaviridae*
Gênero: α , β ...*Papillomavirus*

Vírus pequenos não envelopados (~50 nm)

DNA circular dupla-fita (~8 kpb)

Célula alvo: queratinócitos

Tropismo anatômico evidente!!!

Classificação dos HPV

> 200 tipos de HPV



~ 40 Infectam a região anogenital



Baixo Risco

(HPV 6, 11, 42, 43, 44)



**Lesões de baixo grau
e verrugas genitais**

Alto Risco

(HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51,
52, 56, 58, 59 e 66)



**Lesões de alto grau
Carcinoma invasivo**

Impacto do HPV nas populações

100% câncer cervical e lesões precursoras (70% 16/18)

~40% câncer de cabeça e pescoço

~50% Câncer de pênis

80% câncer de ânus

100% Papilomatose respiratória recorrente (6/11)

100% verrugas genitais (condiloma acuminata)

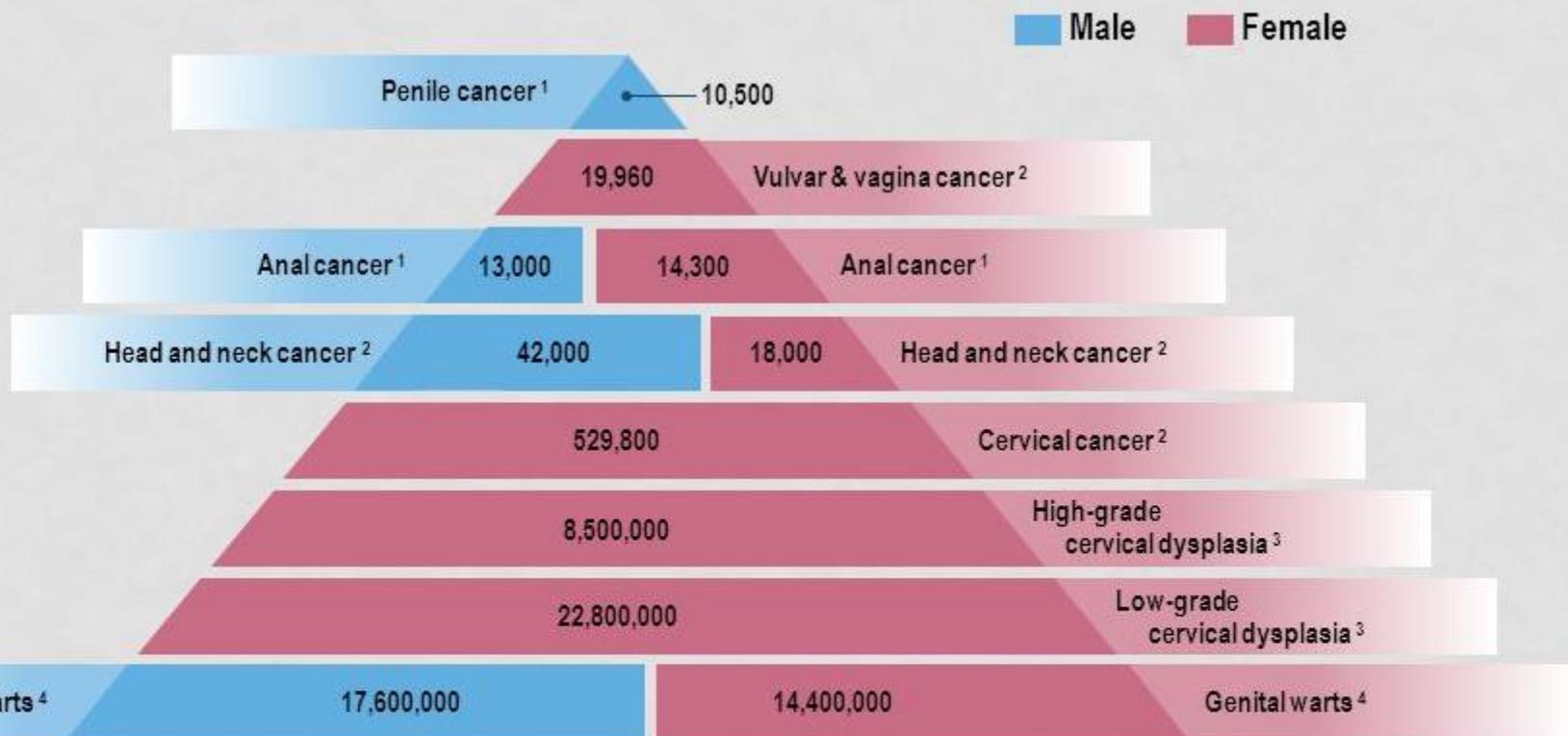
HPV

~40% câncer de vagina e lesões precursoras

~40% câncer de vulva e lesões precursoras

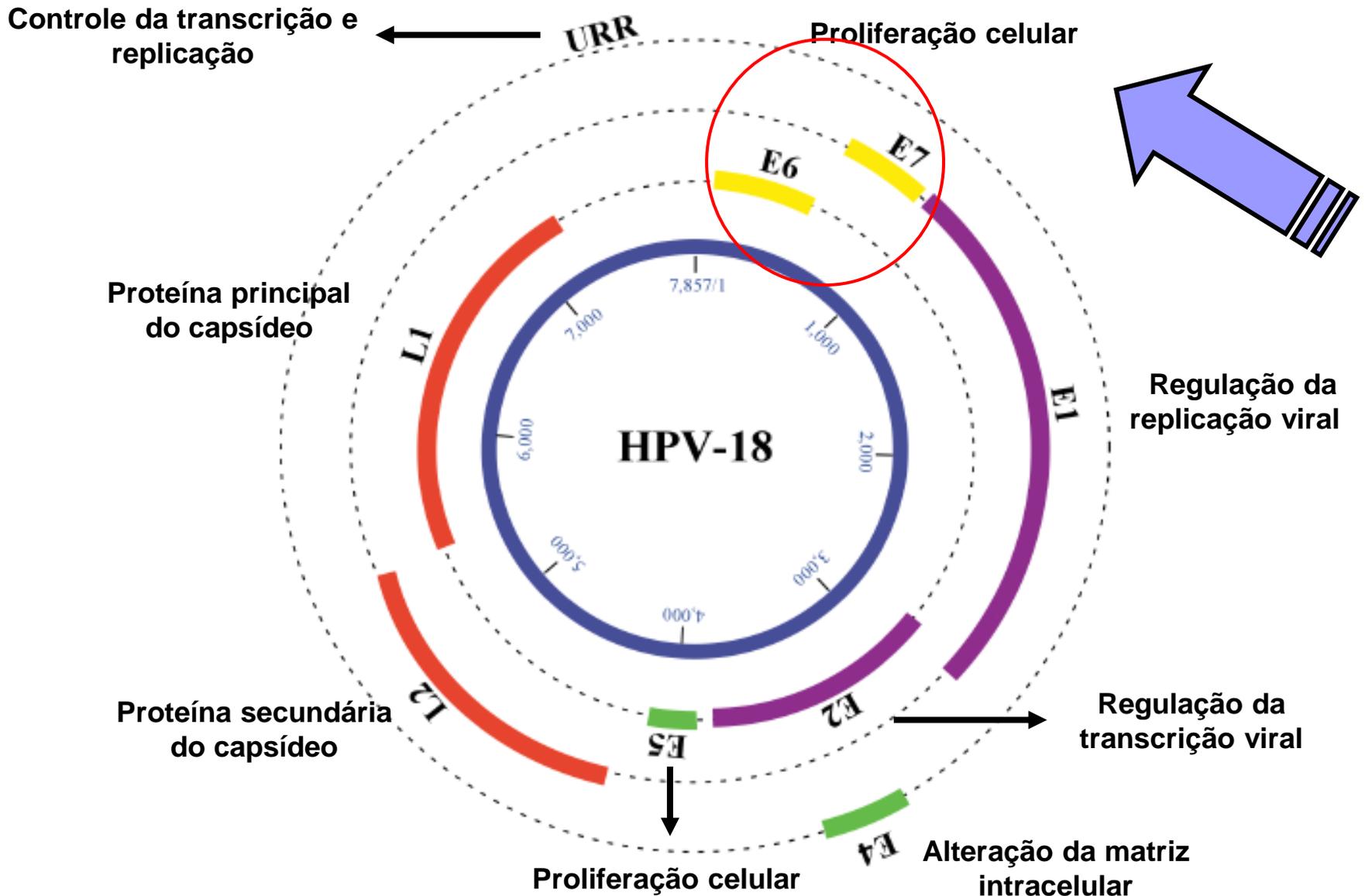
HPV e patologias em mulheres e homens

Estimativa global de novos casos por ano



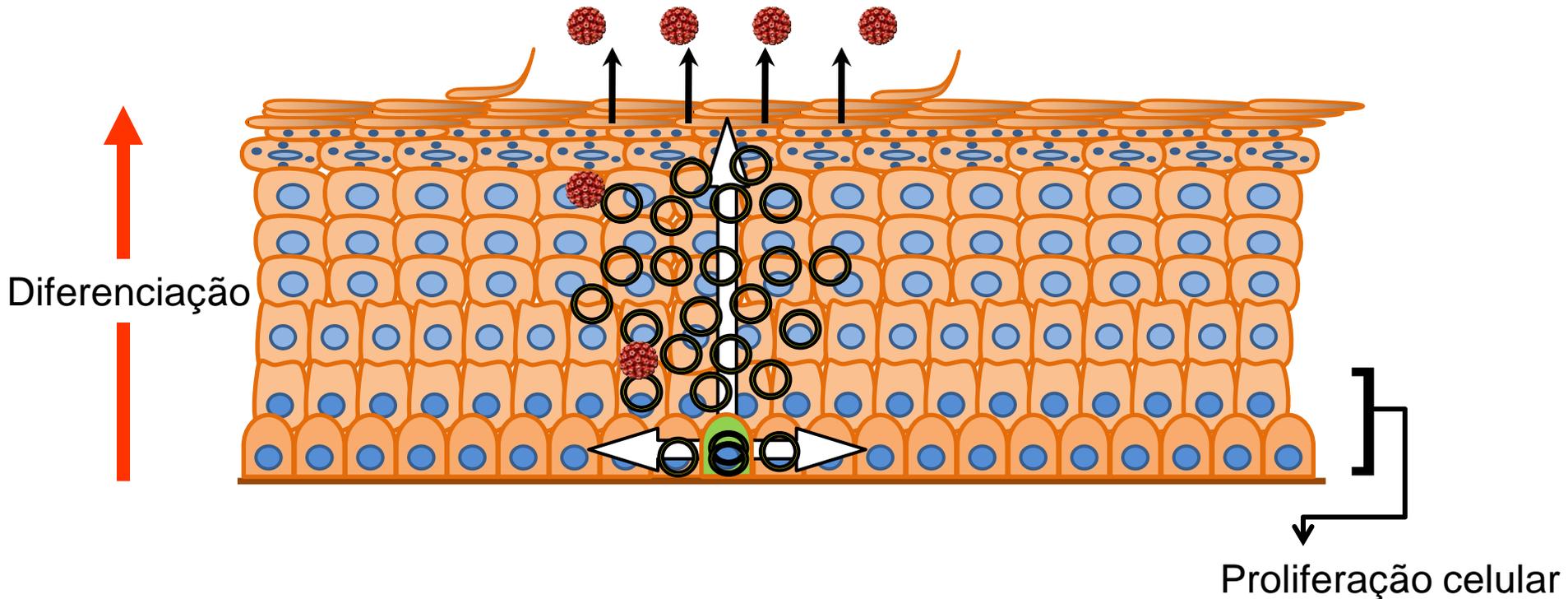
1. Parkin DM et al. Vaccine. 2006;24(Suppl 3):S3/11–S3/25. 2. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Cancers in World. Summary Report 2010. 3. World Health Organization. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999:1–22. 4. World Health Organization (WHO). Executive summary: the state of world health. 1995. http://www.who.int/whr/1995/media_centre/executive_summary1/en/index3.html#. Accessed June 7, 2012.

Organização do genoma do HPV

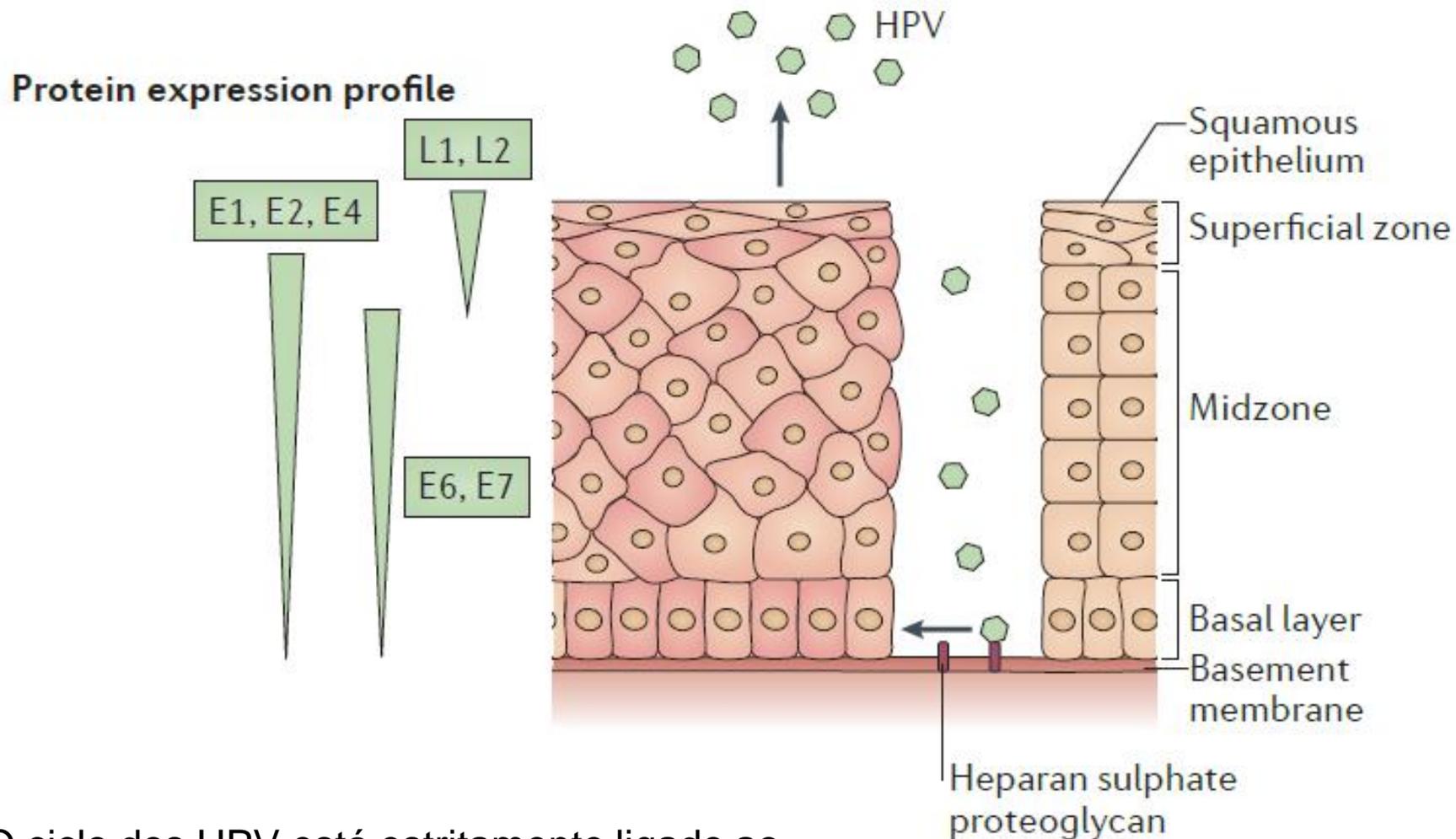


Ciclo de vida do HPV

- O ciclo dos HPV está estritamente ligado ao programa de diferenciação do epitélio



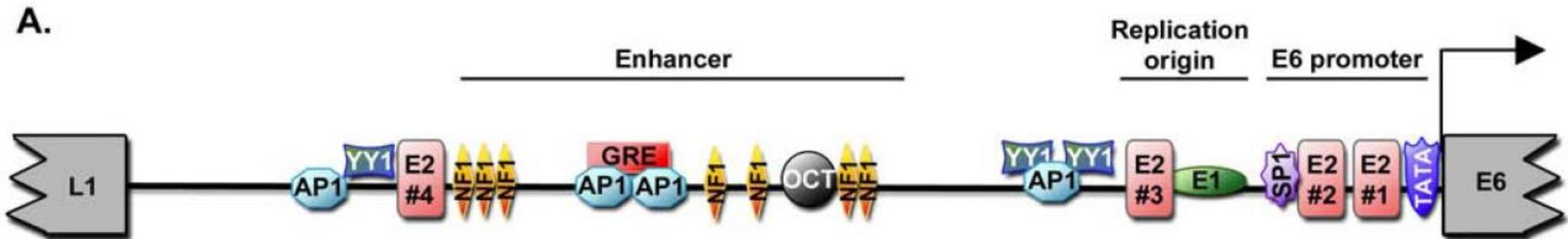
Ciclo de vida do HPV



- O ciclo dos HPV está estritamente ligado ao programa de diferenciação do epitélio

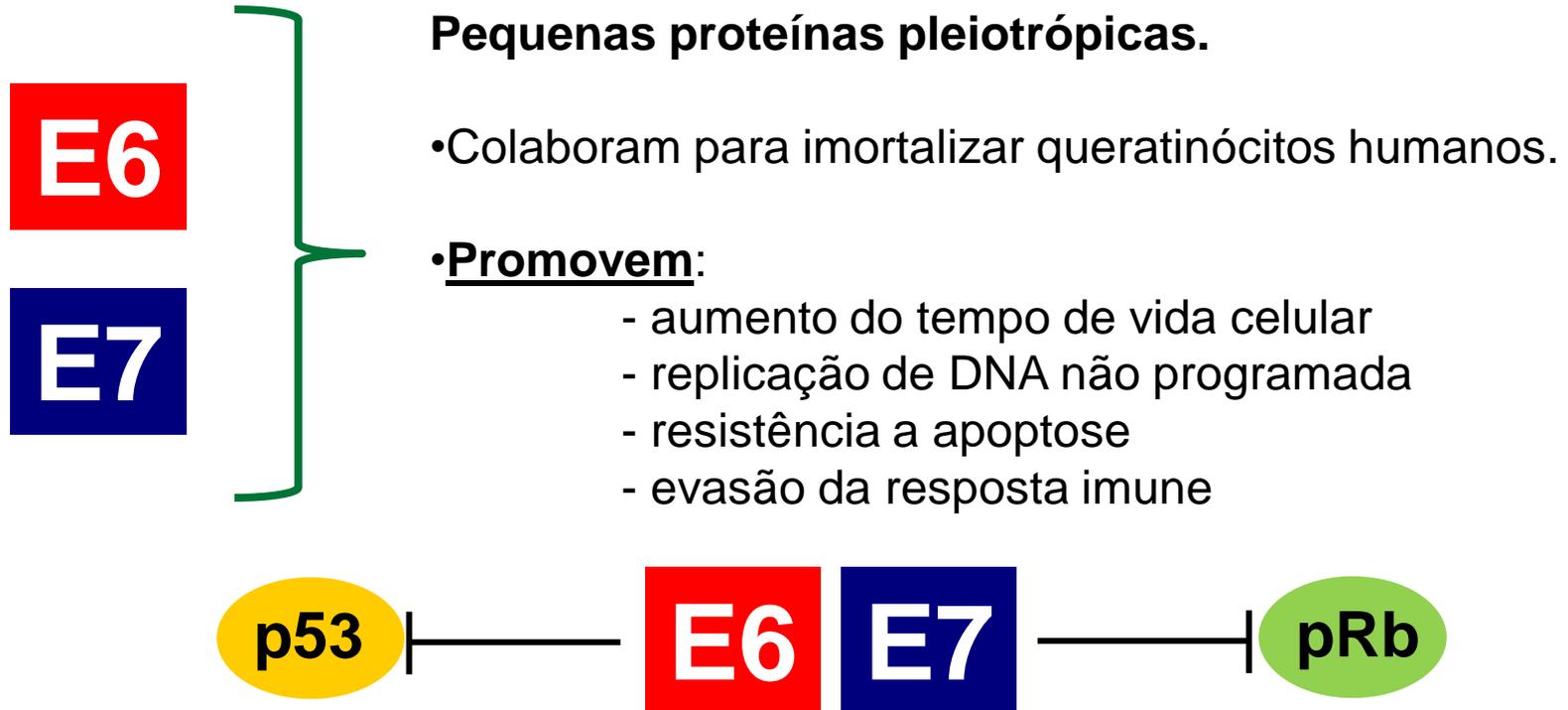
Ciclo de vida do HPV

- O ciclo dos HPV está estritamente ligado ao programa de diferenciação do epitélio



HPV e transformação celular

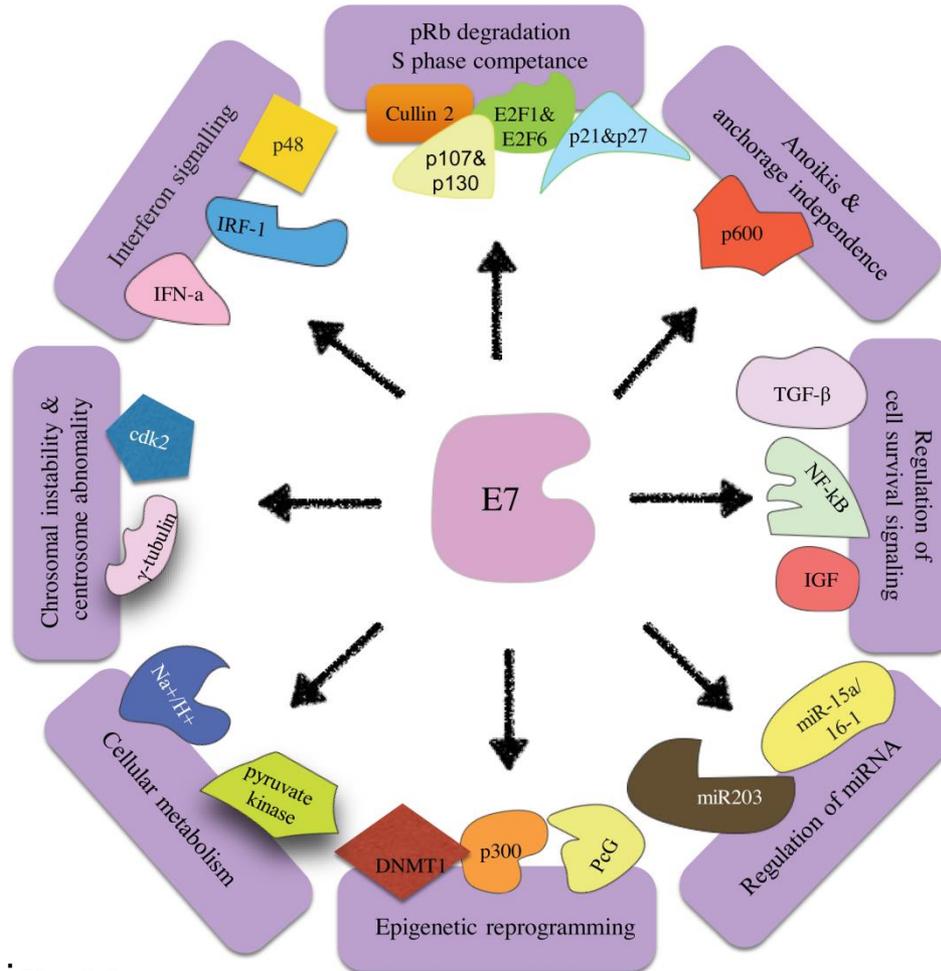
- A amplificação do genoma do HPV ocorre nas camadas diferenciadas do epitélio. Portanto, o HPV deve induzir a síntese de DNA em células comprometidas em diferenciação terminal.



- Existem diferenças funcionais entre E6 e E7 de HPV de alto e baixo risco oncogênico.

A proteína E7 induz proliferação

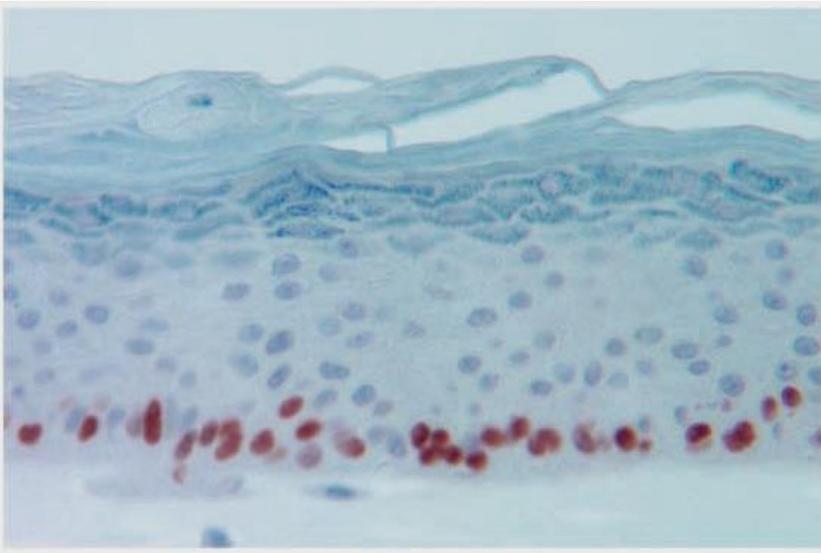
Alvos celulares de E7, e sua relevância funcional



- Proliferação celular
- síntese de DNA
- Evasão de sistema imune
- Imortalização celular
- Instabilidade genômica

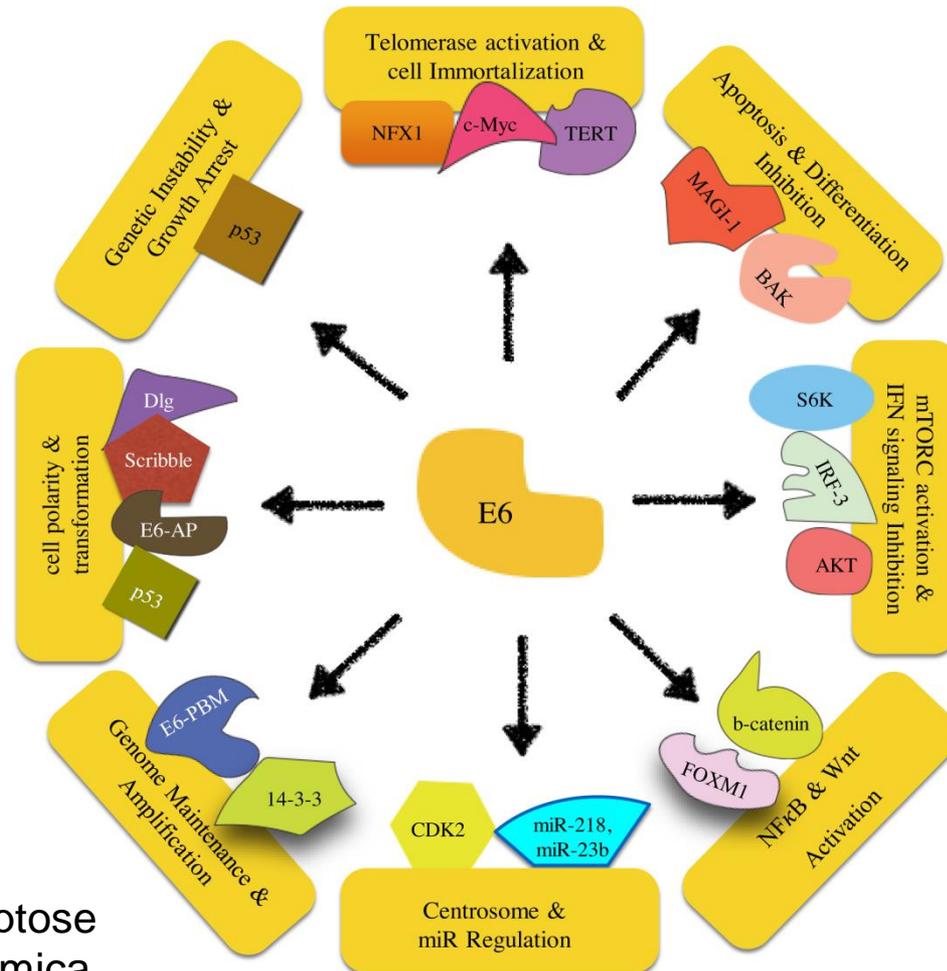
E7 e a regulação do ciclo celular

- A expressão de E7 induz a síntese não programada de DNA e desacopla este processo da diferenciação celular



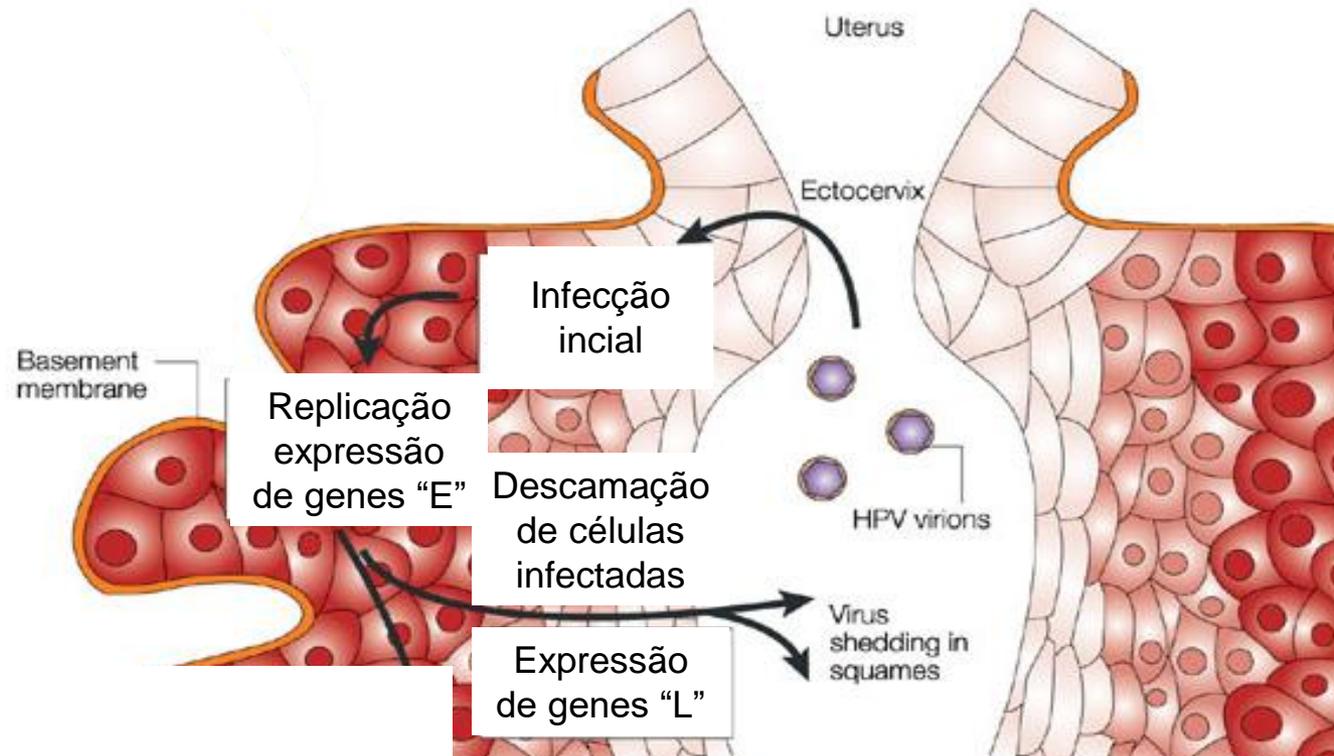
A proteína E6 induz resistência à apoptose

Alvos celulares de E6, e sua relevância funcional

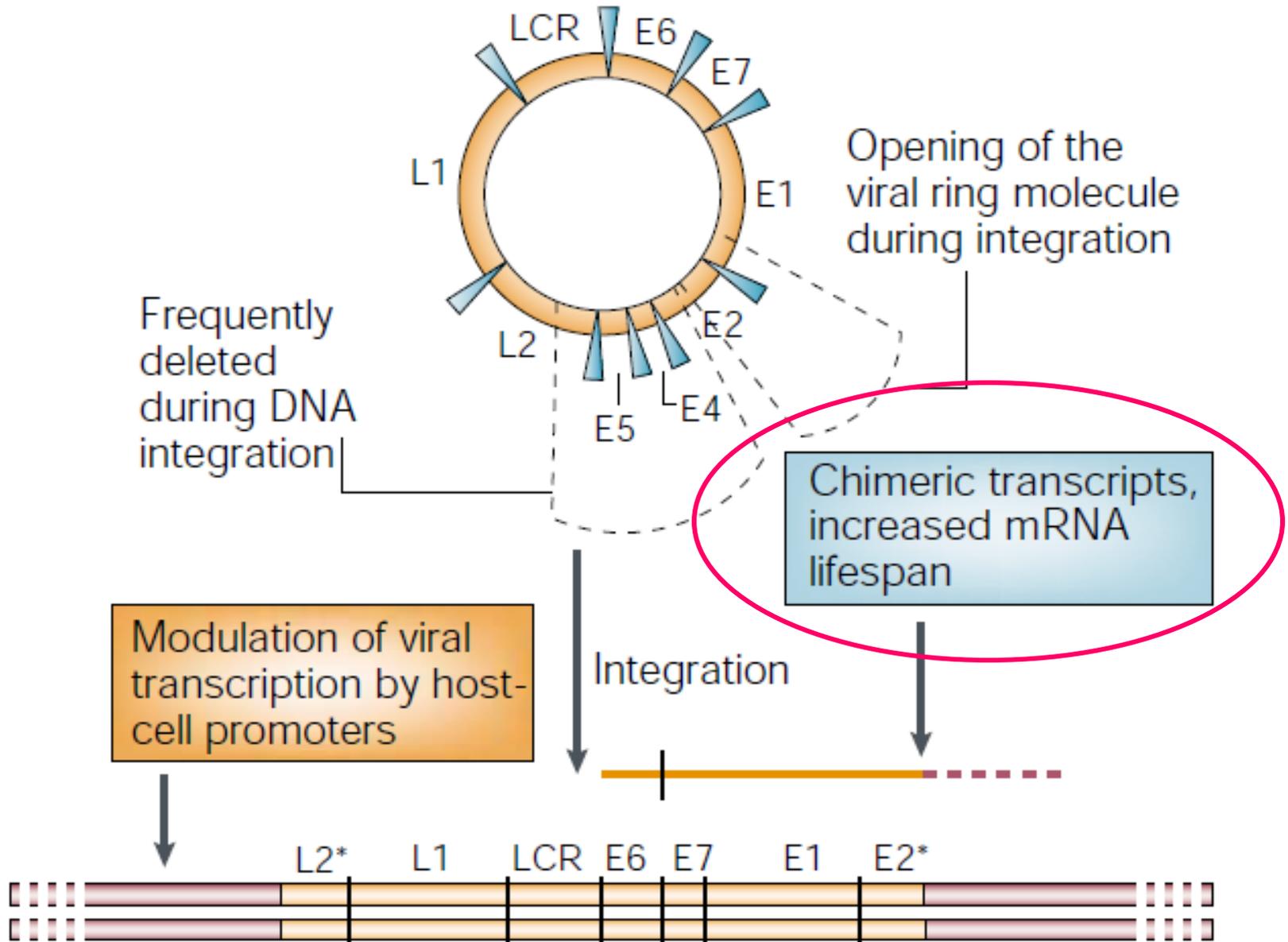


- Resistência à apoptose
- Instabilidade genômica
- Alterações em diferenciação
- Imortalização

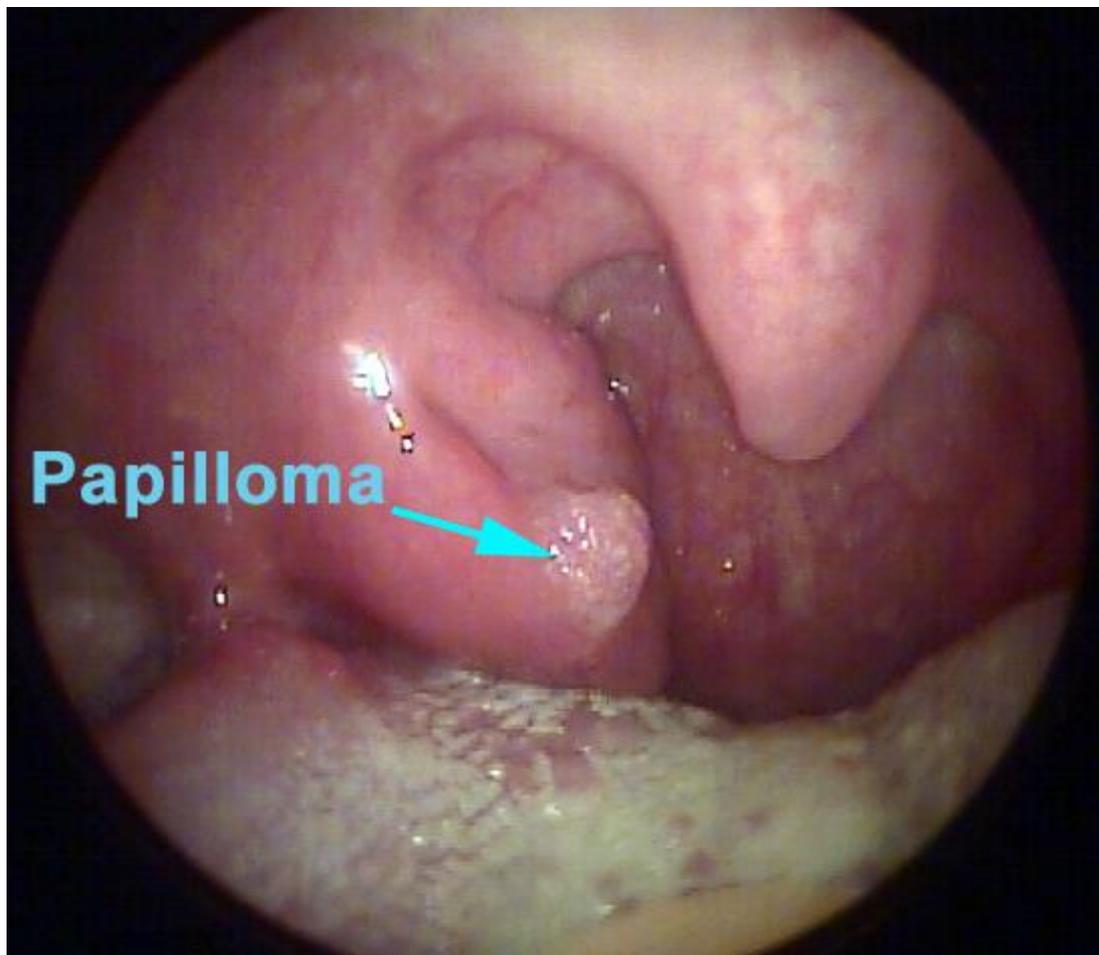
História Natural da infecção por HPV



Integração do HPV e oncogenes virais



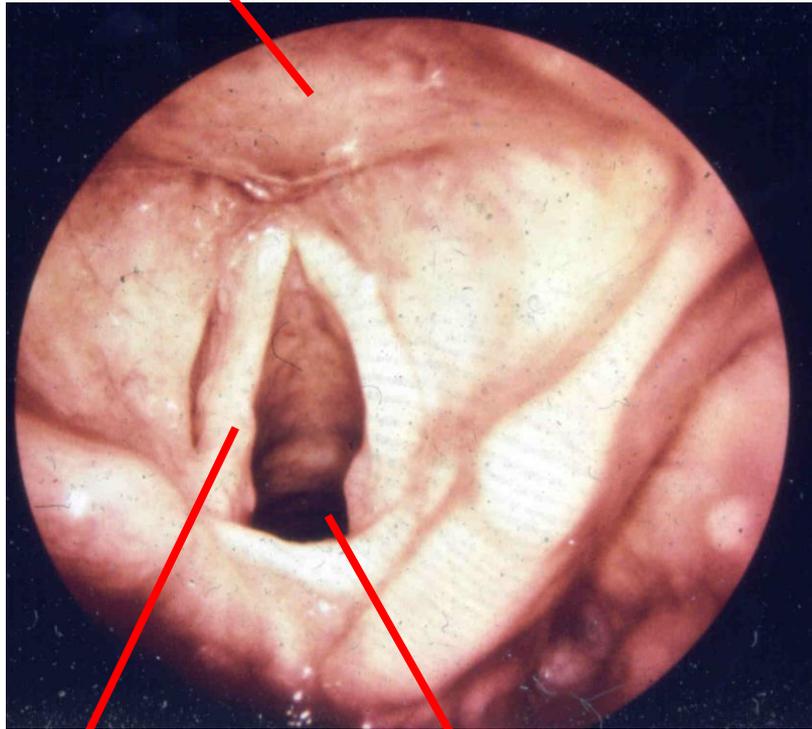
Papilomatose de Laringe (HPV-6/11)



http://www.entusa.com/oral_photos.htm

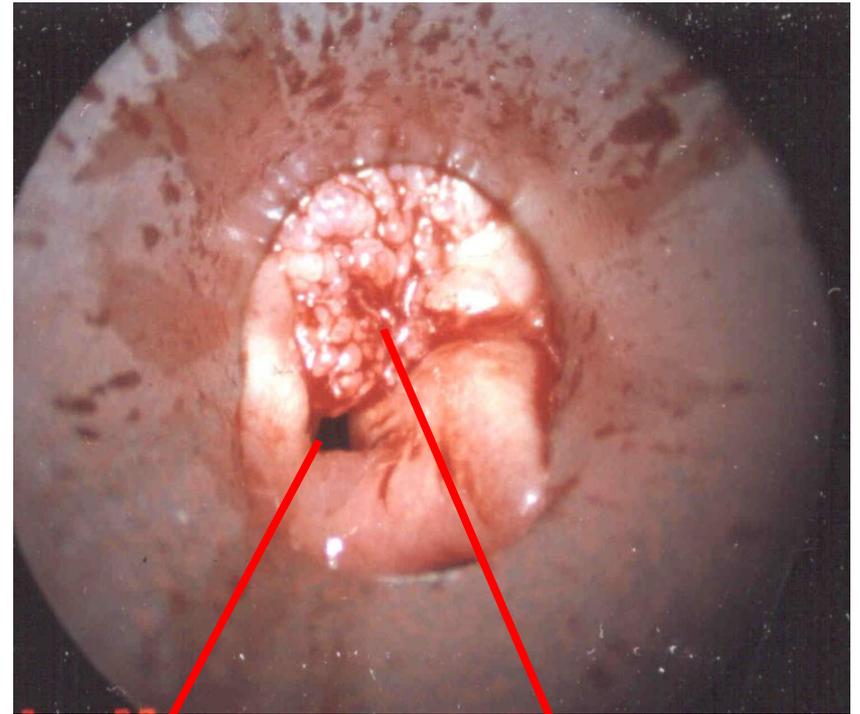
Papilomatose de Laringe (HPV-6/11)

Epiglote



Cordas vocais

Traquéia



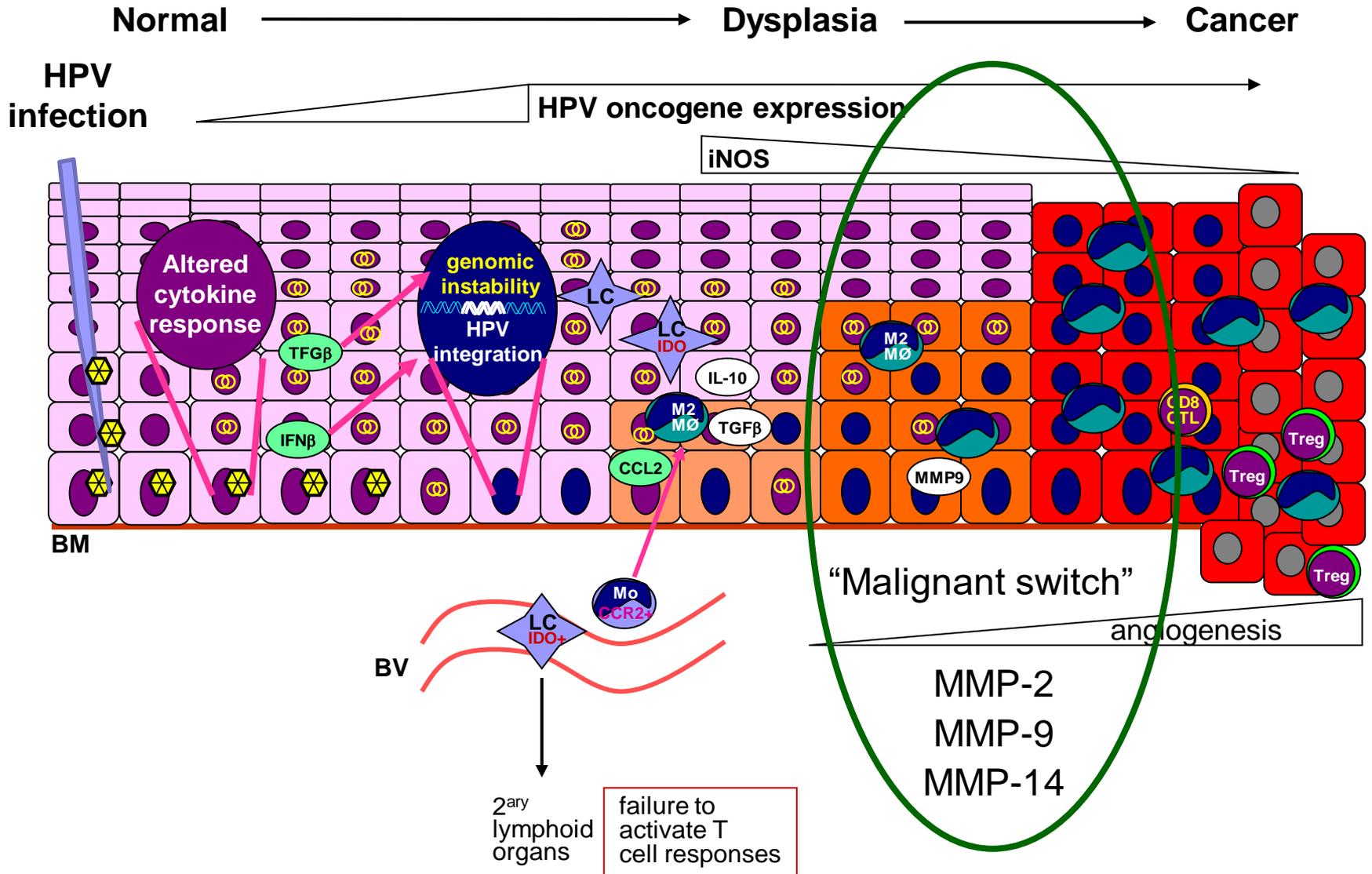
Entrada
de ar

Papiloma

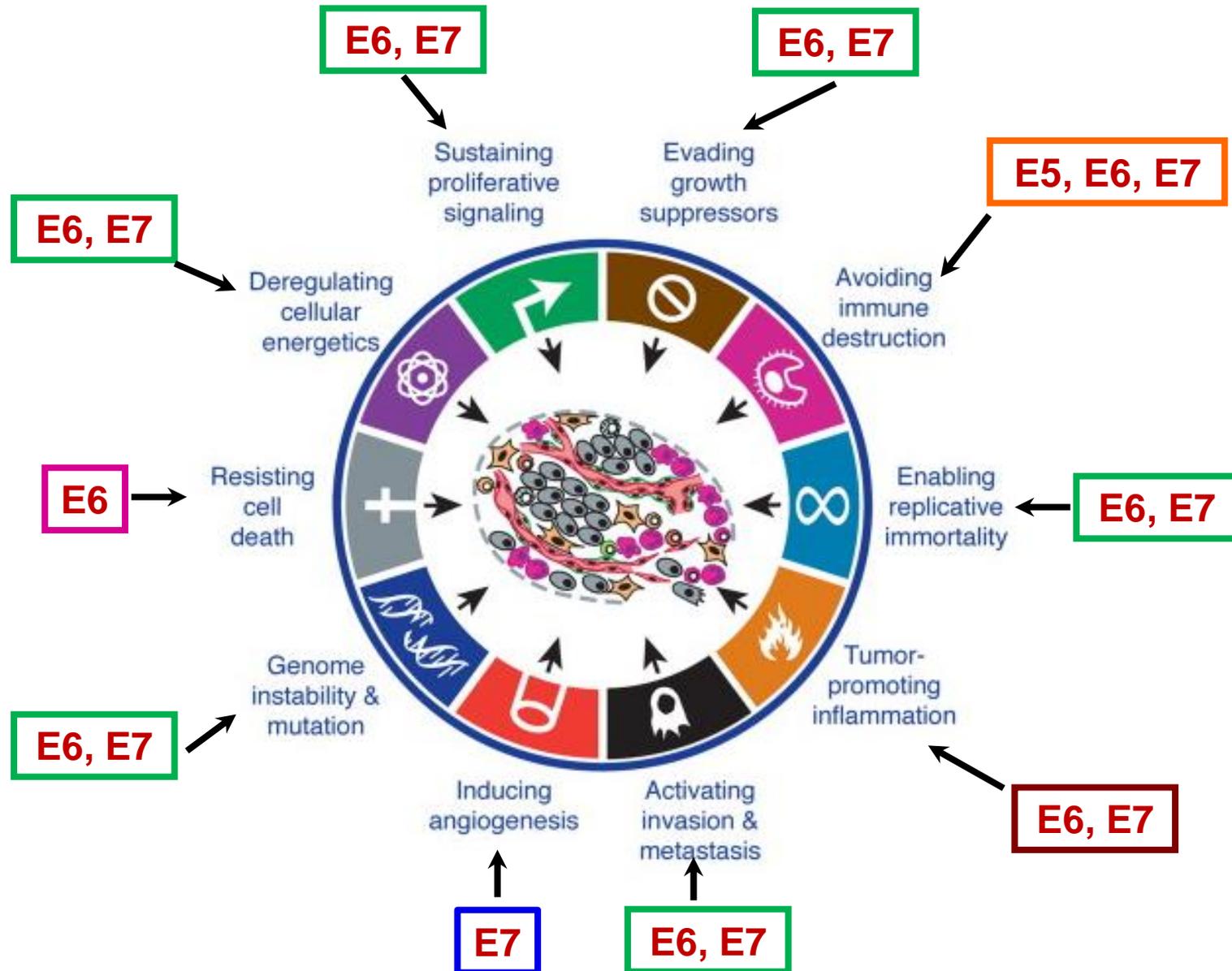
HPV

Tumores de cabeça e pescoço

HPV e tumores de cabeça e pescoço



HPV e as “hallmarks of cancer”



**Resumindo, é bom
lembrar que:**

Tabela agentes carcinogênicos IARC/OMS

Grupo 1	Carcinógeno definitivo
Grupo 2A	Carcinógeno provável
Grupo 2B	Carcinógeno possível
Grupo 3	Evidências insuficientes
Grupo 4	Não é carcinógeno

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, 66).

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 α do grupo 1).

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

É bom lembrar que:

INDIRETOS:

- Estímulo da proliferação celular para reposição do tecido danificado (**HBV, HCV**)
- Estímulo da proliferação de células do sistema imunológico (**EBV**)
- Supressão do sistema imune com eliminação deficiente das células tumorais (**HTLV-I, HIV-I**)
- Evasão do sistema imune (**a maioria**)

DIRETOS:

- Expressão de oncogenes virais sem homólogos celulares (**HPV**)
- Mutagênese insercional (**HBV, HIV, HTLV-I, HPV**)
- Ativação em *cis e trans* (**HIV, HTLV-I**)

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:

- Tumores associados a agentes infecciosos afetam uma pequena proporção dos indivíduos infectados.
- O câncer acontece vários anos após a infecção inicial

É bom lembrar que:

**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)
 - ~15 anos de seguimento (HPV)
- **Caras** (HPV)

Terapia disponível para outros vírus

Muito obrigado!!!!