



DEPARTAMENTO DE
MICroBiologia
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO



Mecanismos de neoplasias associadas a agentes infecciosos

Enrique Boccardo

Departamento de Microbiologia

ICB/USP

eboccardo@usp.br

Origens do Câncer

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

Vírus e Câncer: um relacionamento de longa data

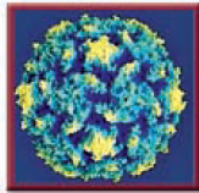
Key Dates in the History of Tumor Virology (1907–Present)



Avian Rous sarcoma virus (RSV) discovered
First tumor virus (9)
1911

Avian leukemia virus discovered (7)
1908

Human papillomavirus (HPV) discovered (6)
1907



Epstein-Barr virus (EBV) and its association with Burkitt's lymphoma discovered
First human tumor virus (28)
1965

Mouse mammary tumor virus discovered (14)
1936

Cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) discovered (12)
1933

Induction of carcinomas in domestic rabbits by CRPV
First DNA tumor virus (13)
1935

Simian virus 40 (SV40) discovered (23)
1960

Human adenovirus induces tumors in hamsters
First human virus having oncogenic properties (22)
1962

SV40 induces tumors in hamsters (24, 25)
1962

Murine leukemia virus discovered (15)
1951

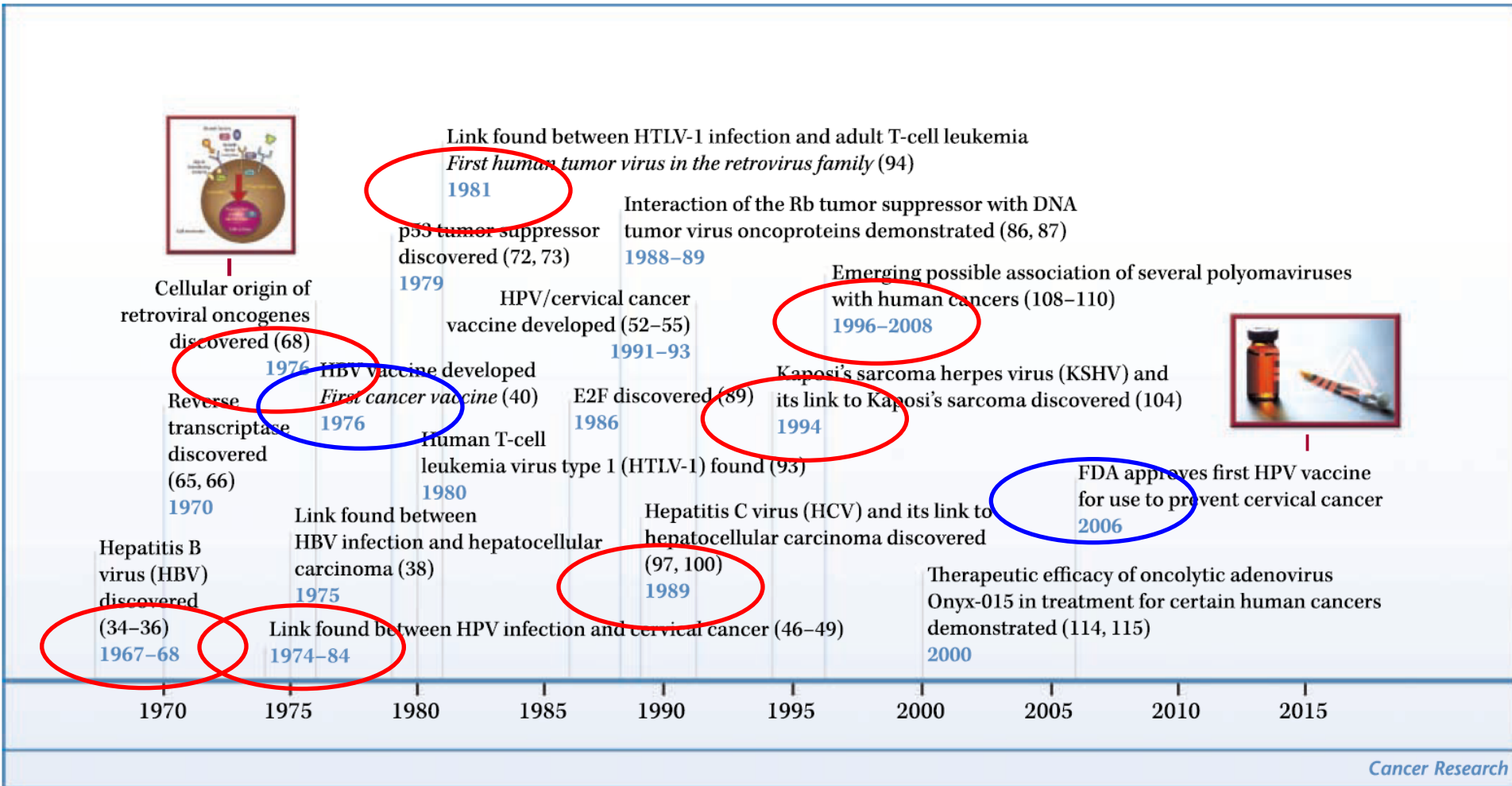
Mouse polyomavirus discovered (16)
1953

Human adenovirus discovered (20, 21)
1953–54

1910 1915 1920 1925 1930 1935 1940 1945 1950 1955 1960 1965

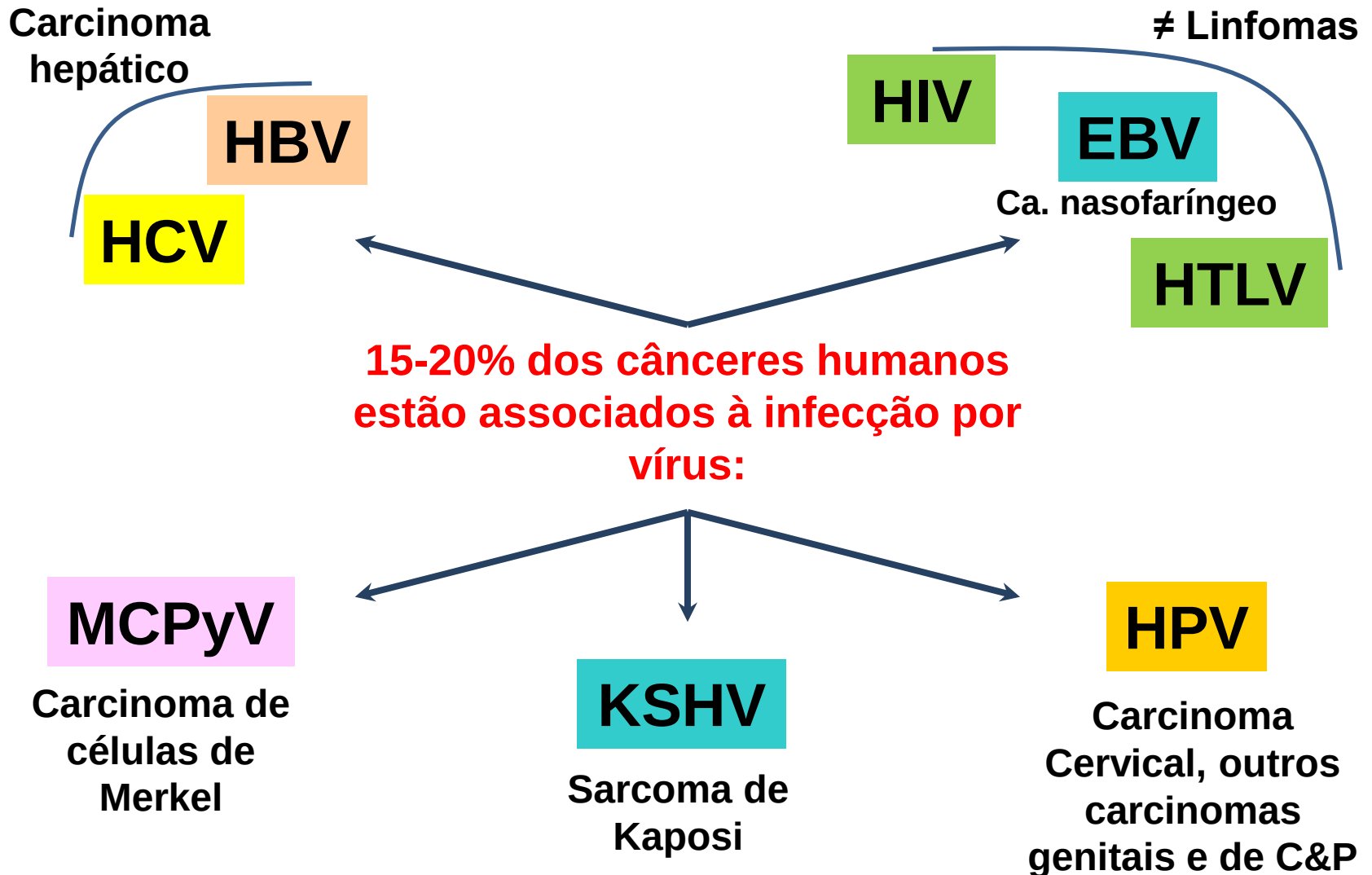
Vírus e Câncer:

um relacionamento de longa data



Vírus e Câncer:

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



Vírus e Câncer:

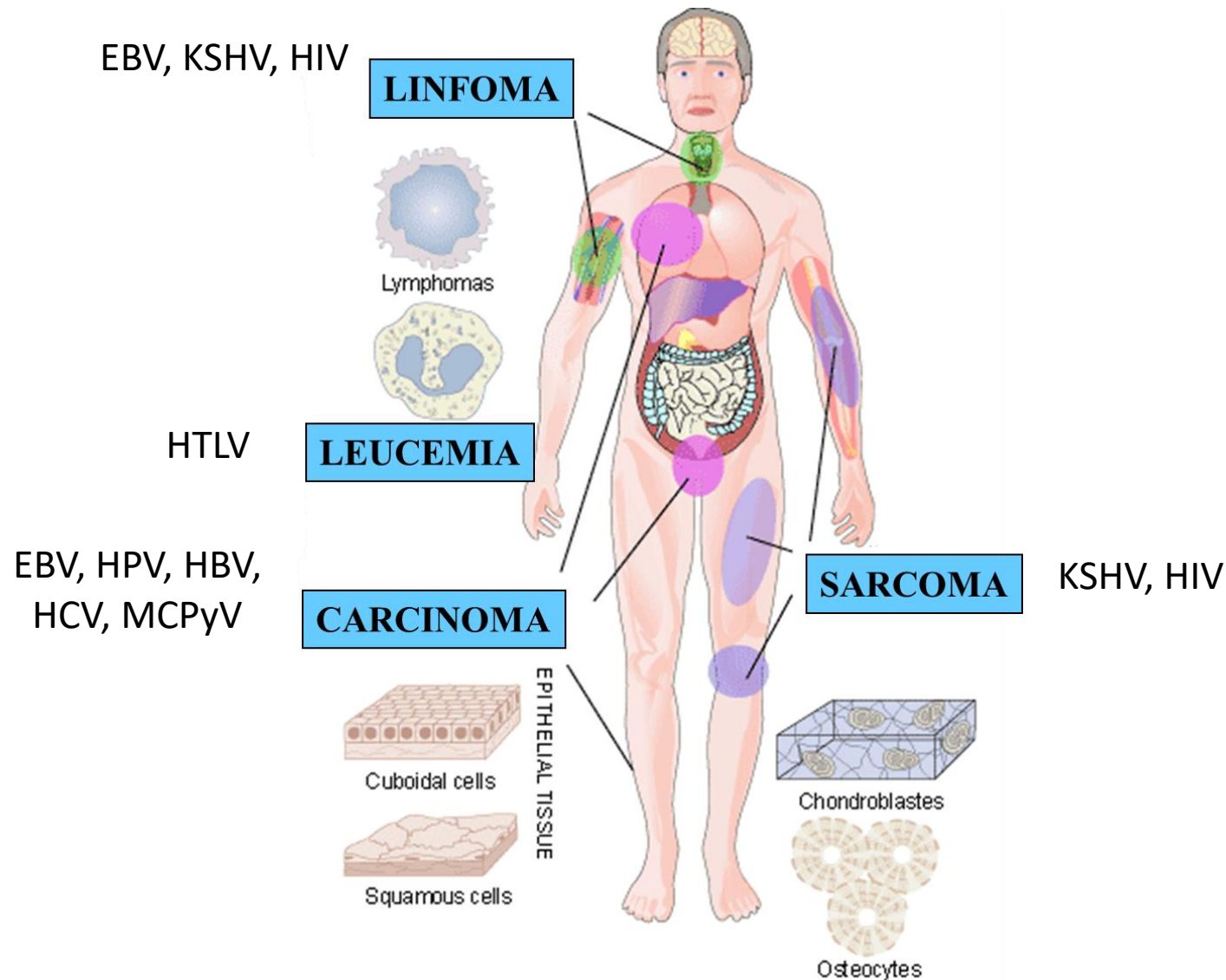
Seis famílias virais envolvidas (até o momento...)

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.

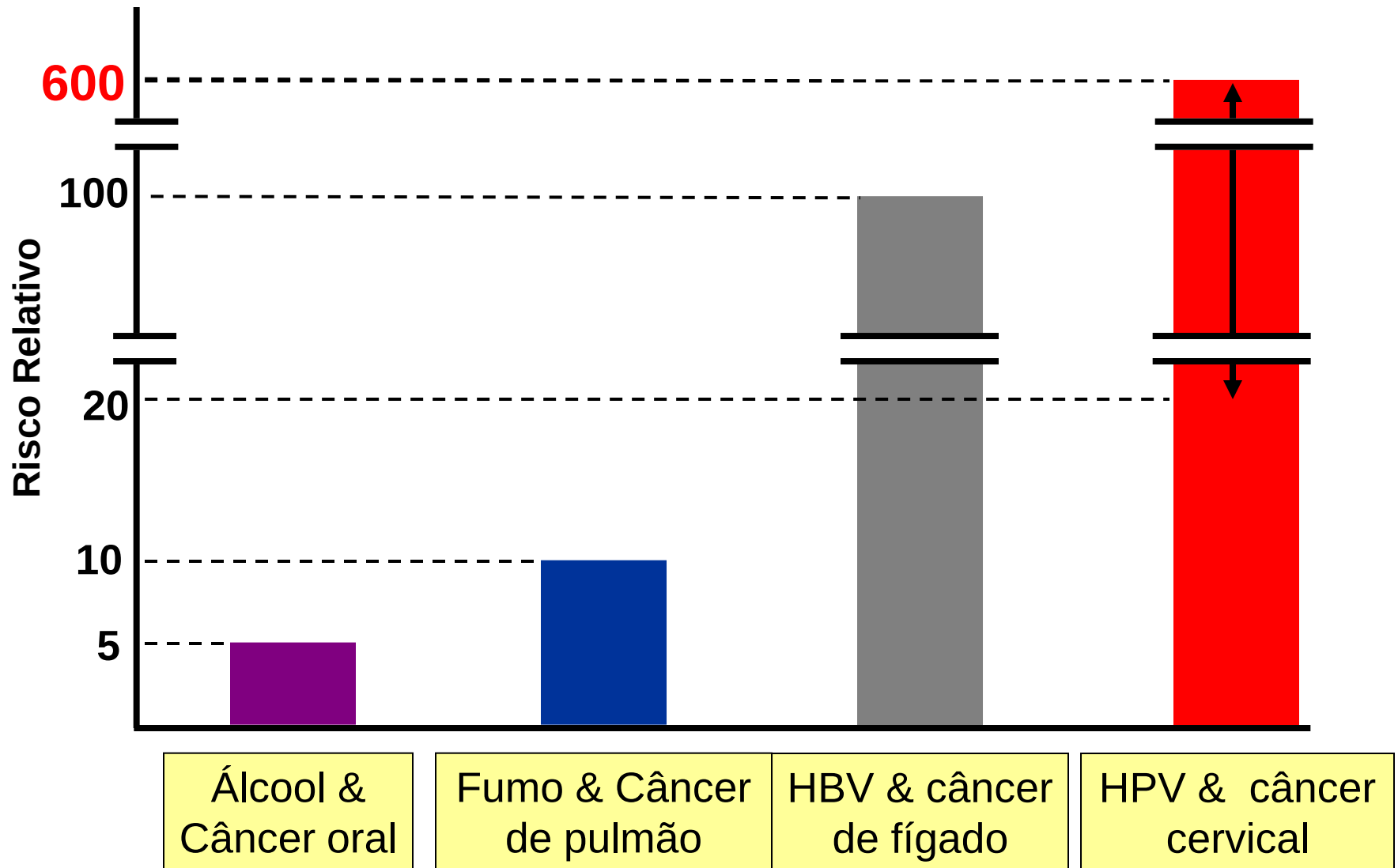
Vírus e Câncer:

Seis famílias e todos os tipos tumorais



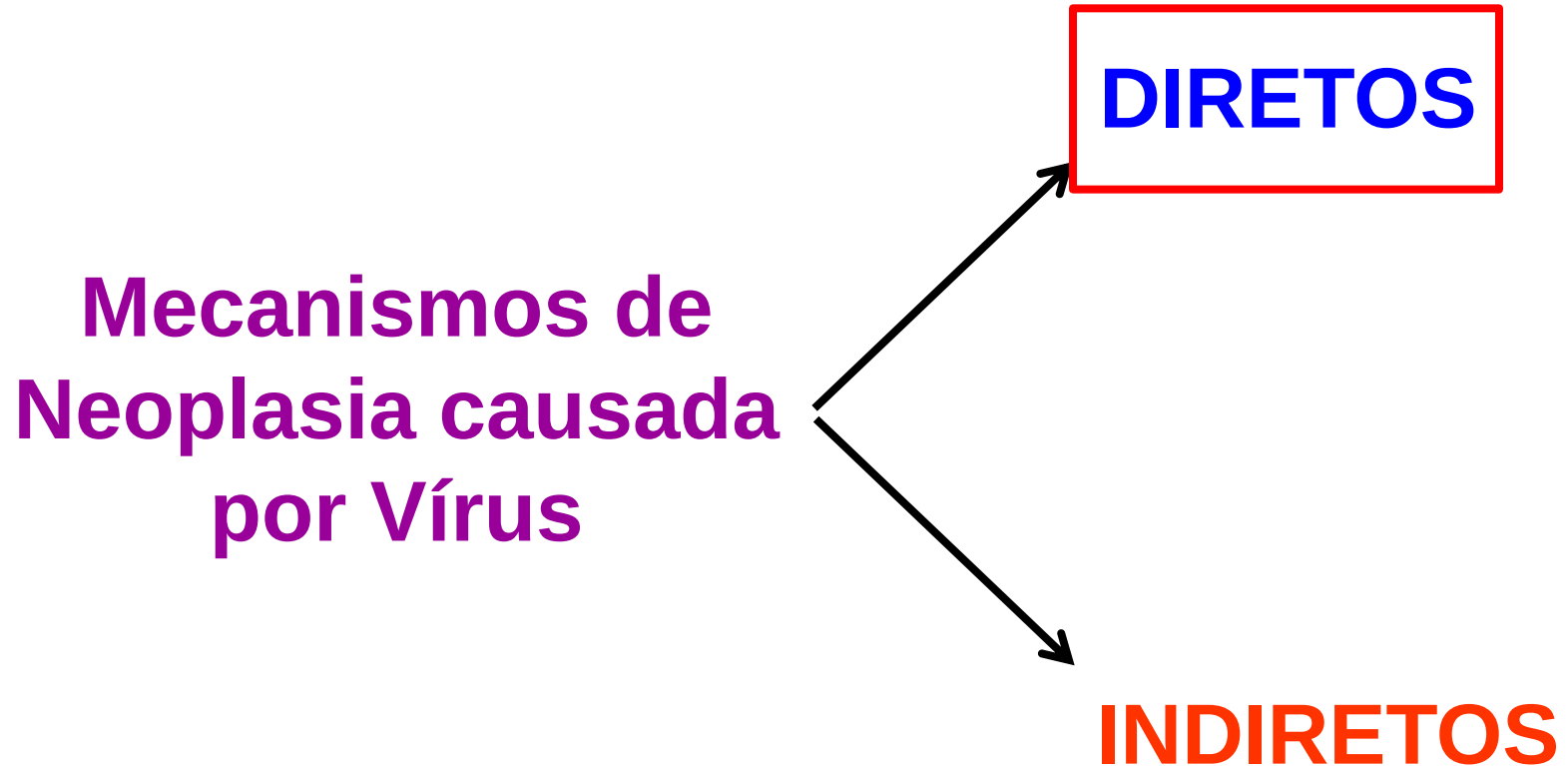
Vírus e Câncer:

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.

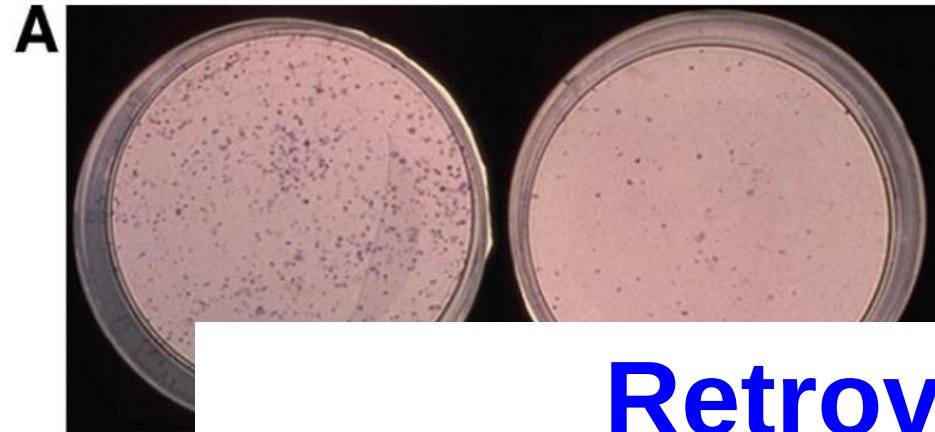


Transplante de tumor de segunda geração em galinha.

Vírus e Câncer:

Mecanismos **diretos** de carcinogênese

- Lições aprendidas de retrovírus animais.



Retrovírus de

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.

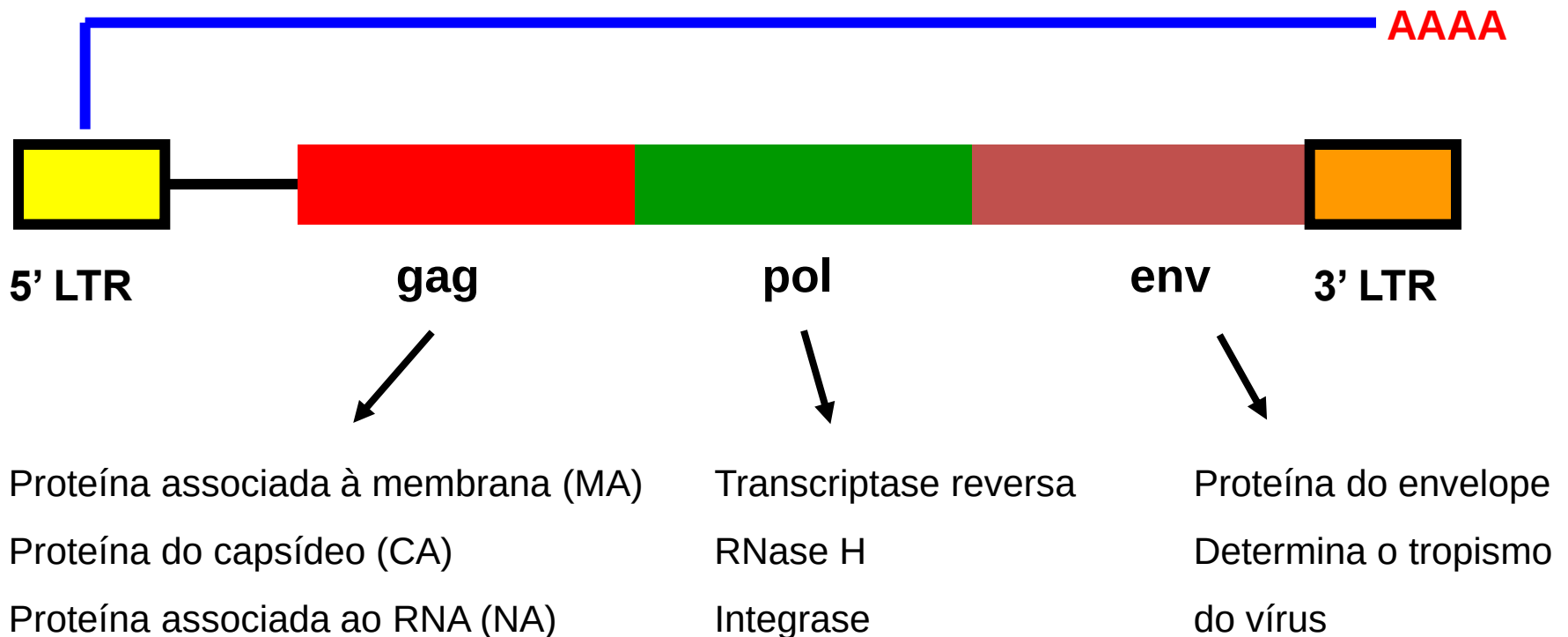
Agente infeccioso: vírus do sarcoma de Rous (RSV).

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

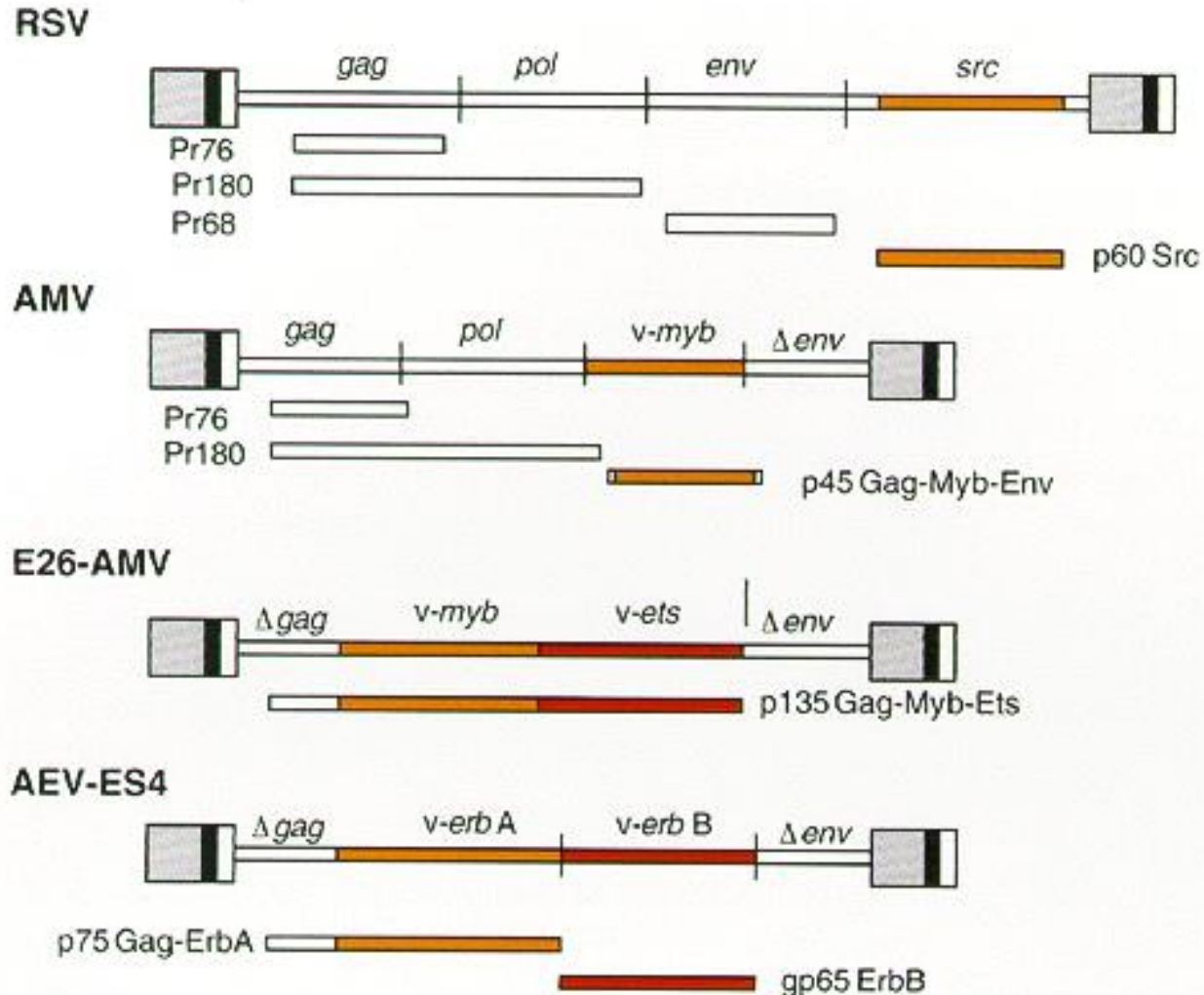
- Lições aprendidas de retrovírus animais.
- Vírus de RNA (9-12 kb) com intermediário de DNA e integração obrigatória no genoma da célula hospedeira



Vírus e Câncer:

Mecanismos **diretos** de carcinogênese

- Retrovírus de transformação aguda transduzem oncogenes.



Vírus e Câncer:

Mecanismos **diretos de carcinogênese**

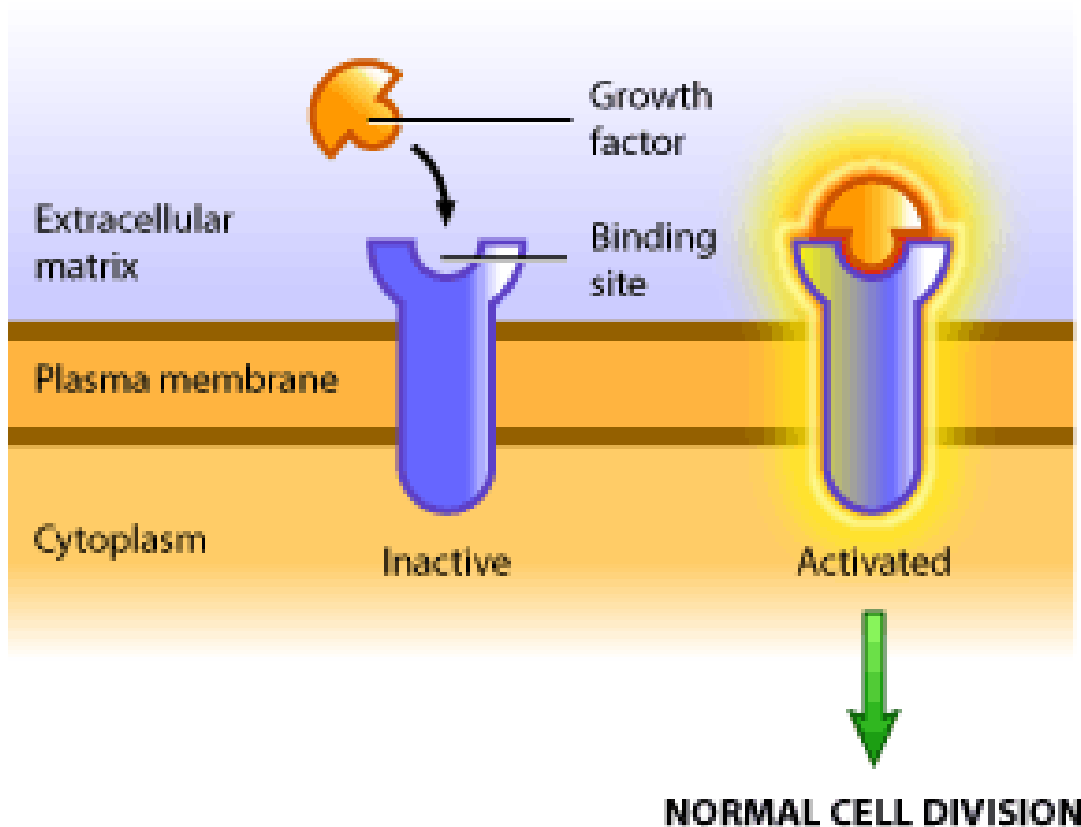
- **Retrovírus de transformação aguda.**
- Carregam oncogenes (até dois) de origem celular.
- Causam tumores em forma rápida e em 100% dos indivíduos infectados.
- Como consequência de carregar um gene “celular” podem perder a capacidade de replicar.
- Contribuíram na descoberta dos proto-oncogenes celulares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

Vírus e Câncer:

Mecanismos **diretos** de carcinogênese

- **Retrovírus de transformação aguda.**

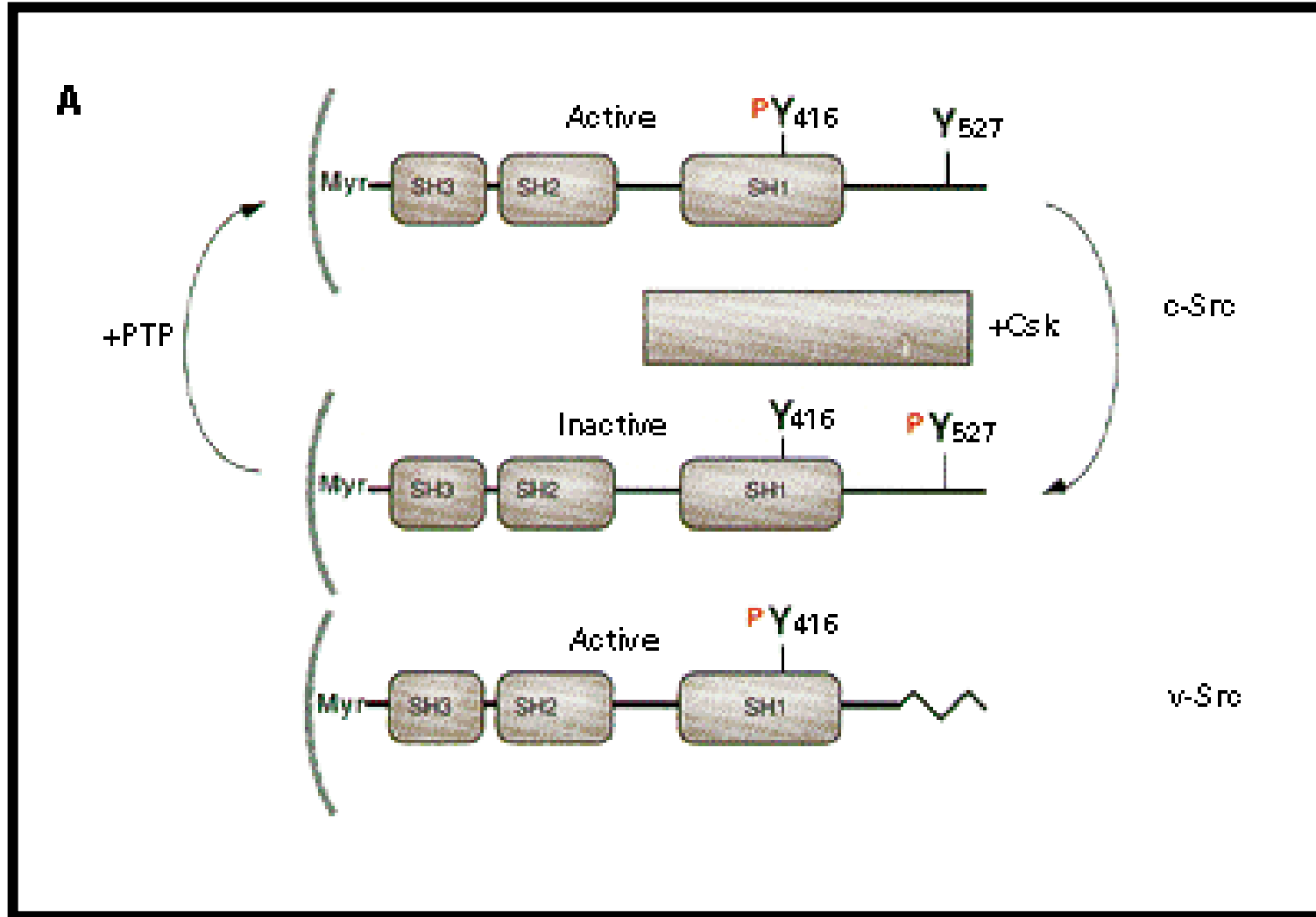
Proto-oncogene celular



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–Jenkins murine sarcoma virus
	Myc, a transcription factor	Avian myelocytomatosis virus MC29
Lipid kinase	Pi3k	Avian sarcoma virus 16

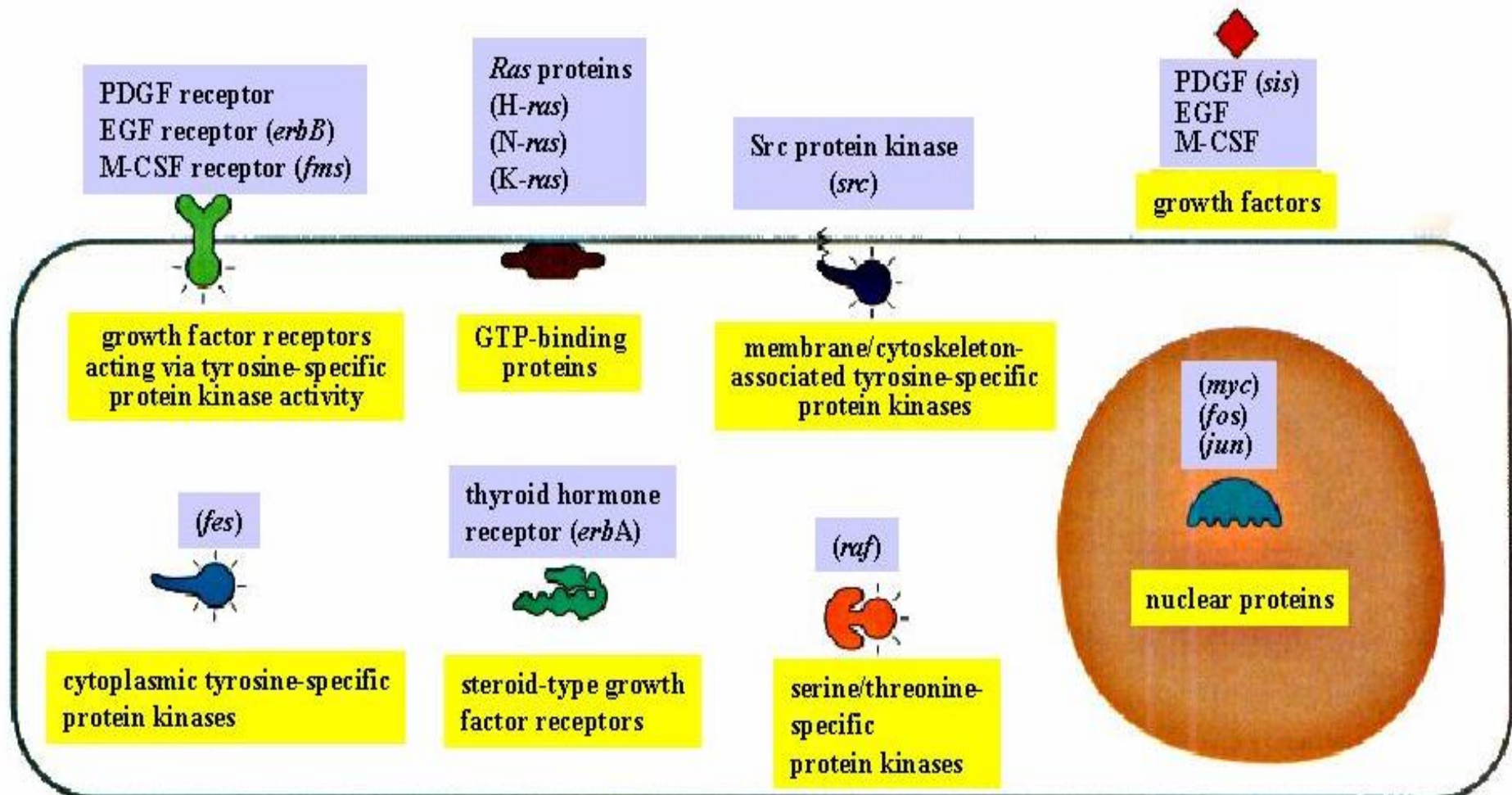
AP1, activator protein 1; EGFR, epidermal growth factor receptor; Ha-ras, Harvey-ras; Ki-ras, Kirsten-ras; PDGFB, platelet-derived growth factor- β ; THRA, thyroid hormone receptor- α .

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

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

Vírus e Câncer:

Mecanismos **diretos** de carcinogênese

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

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

Vírus e Câncer:

Mecanismos **diretos** de carcinogênese

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

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

Vírus e Câncer:

Mecanismos **diretos** de carcinogênese

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

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

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

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)
Unclassified	<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”

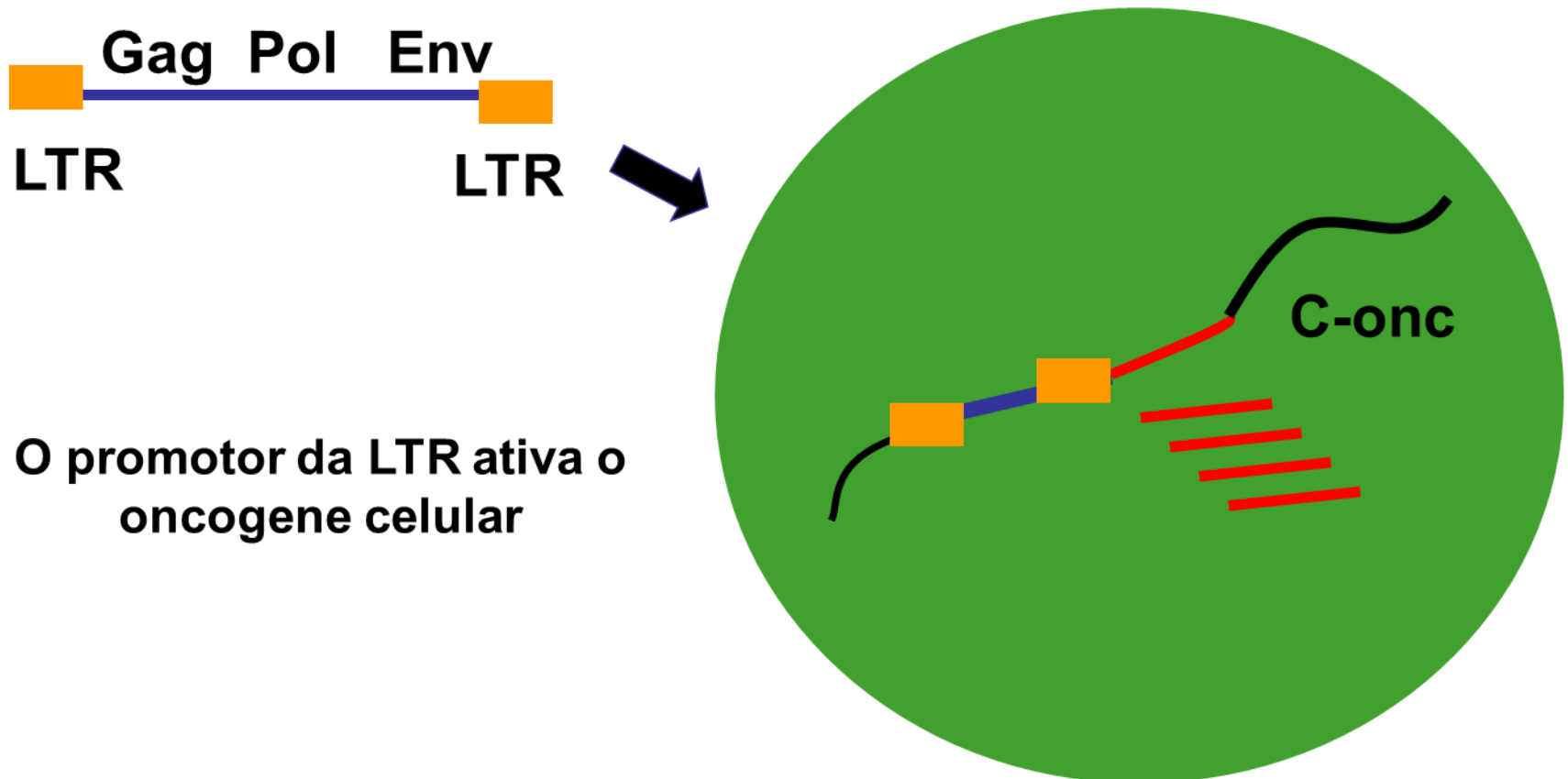
- **NÃO** carregam oncogenes de origem celular.
- Causam tumores após longos períodos e numa proporção menor dos indivíduos infectados.
- Capacidade de replicar inalterada.
- Contribuíram com o surgimento do conceito de **mutagênese insercional**.

Vírus e Câncer:

Mecanismos **diretos** de carcinogênese

Retrovírus de Transformação “LENTA”

Mutagênese Inercial



- 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**

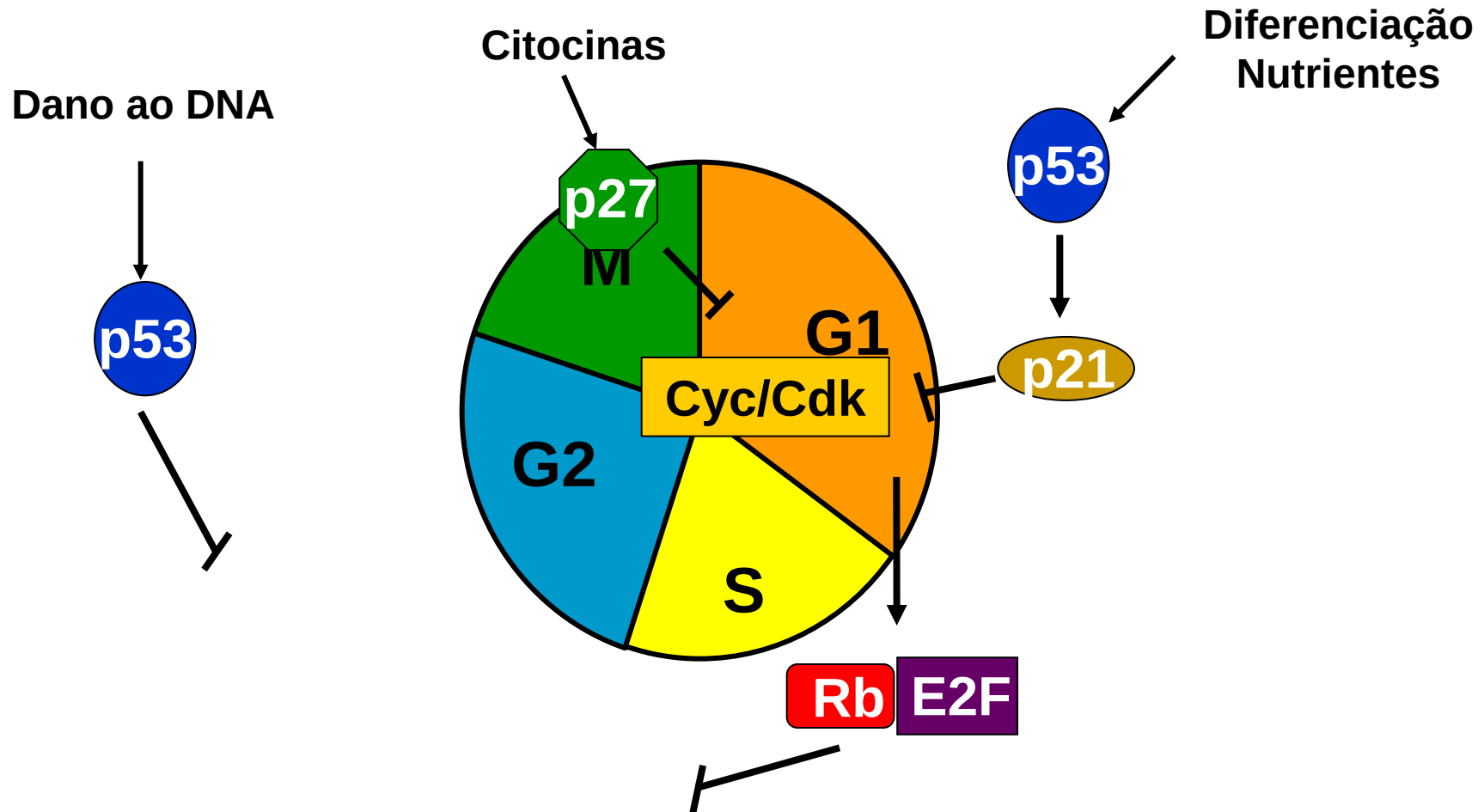
Vírus humanos:

- 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

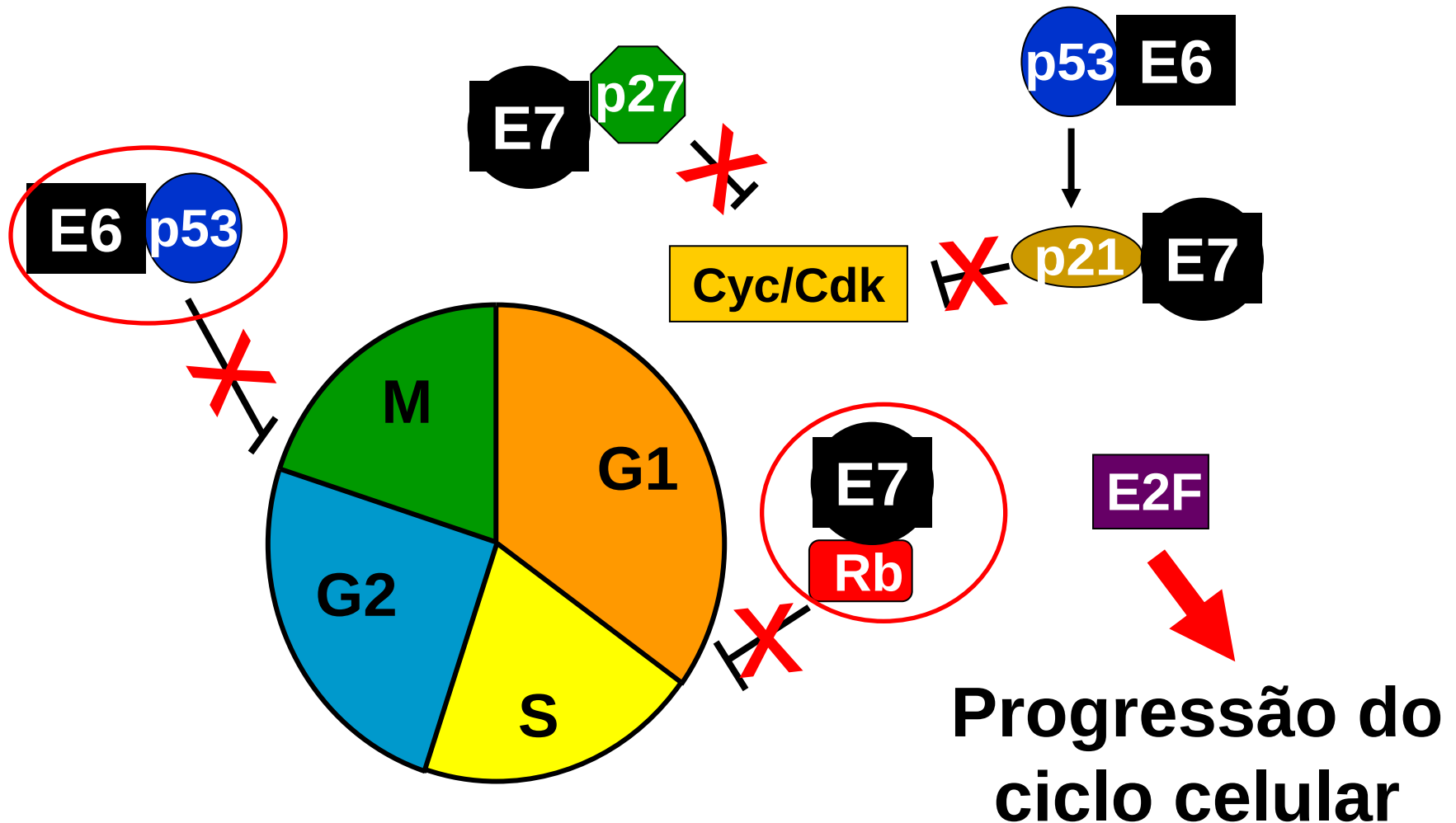
Vírus humanos: oncogenes virais e ciclo celular



Vírus e Câncer:

Mecanismos **diretos** de carcinogênese

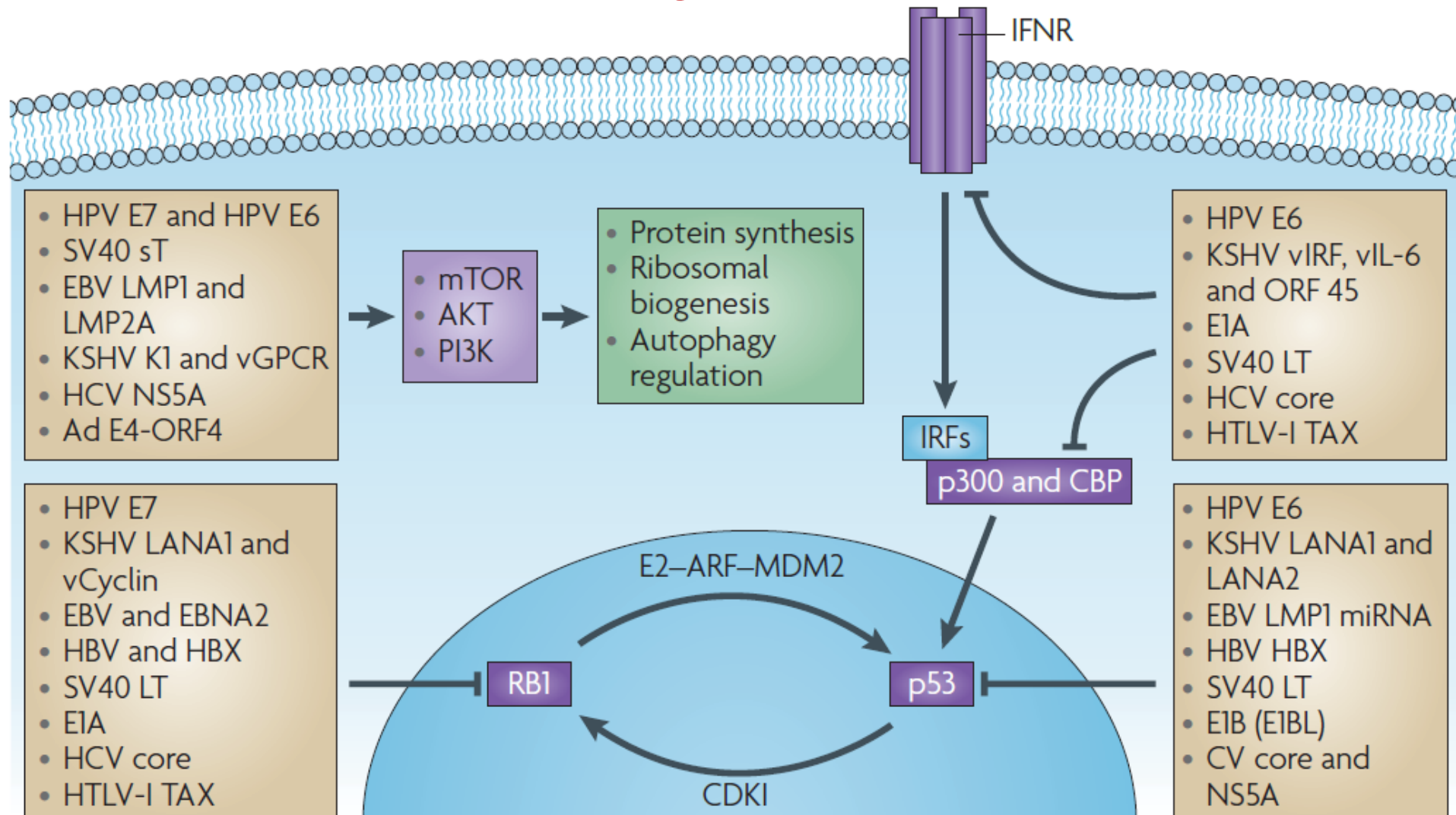
Vírus humanos: **oncogenes virais e ciclo celular**



Vírus e Câncer:

Mecanismos **diretos** de carcinogênese

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

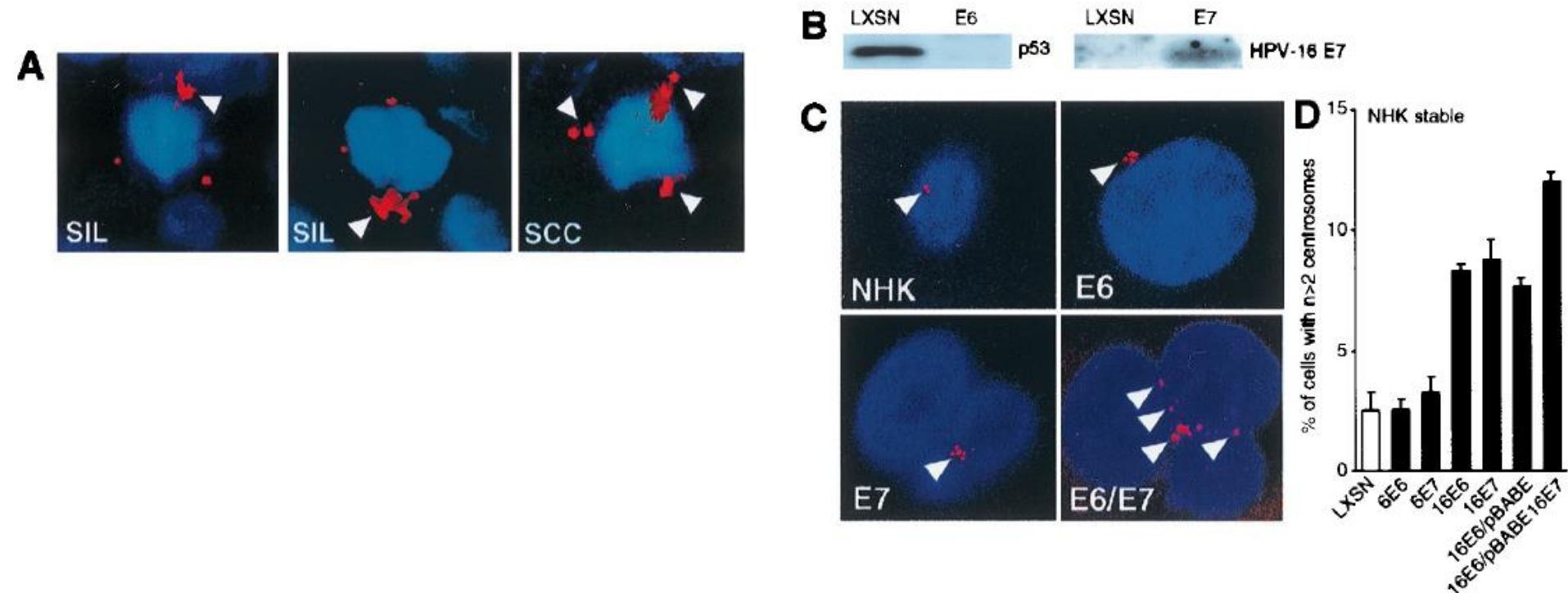


Vírus e Câncer:

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*.

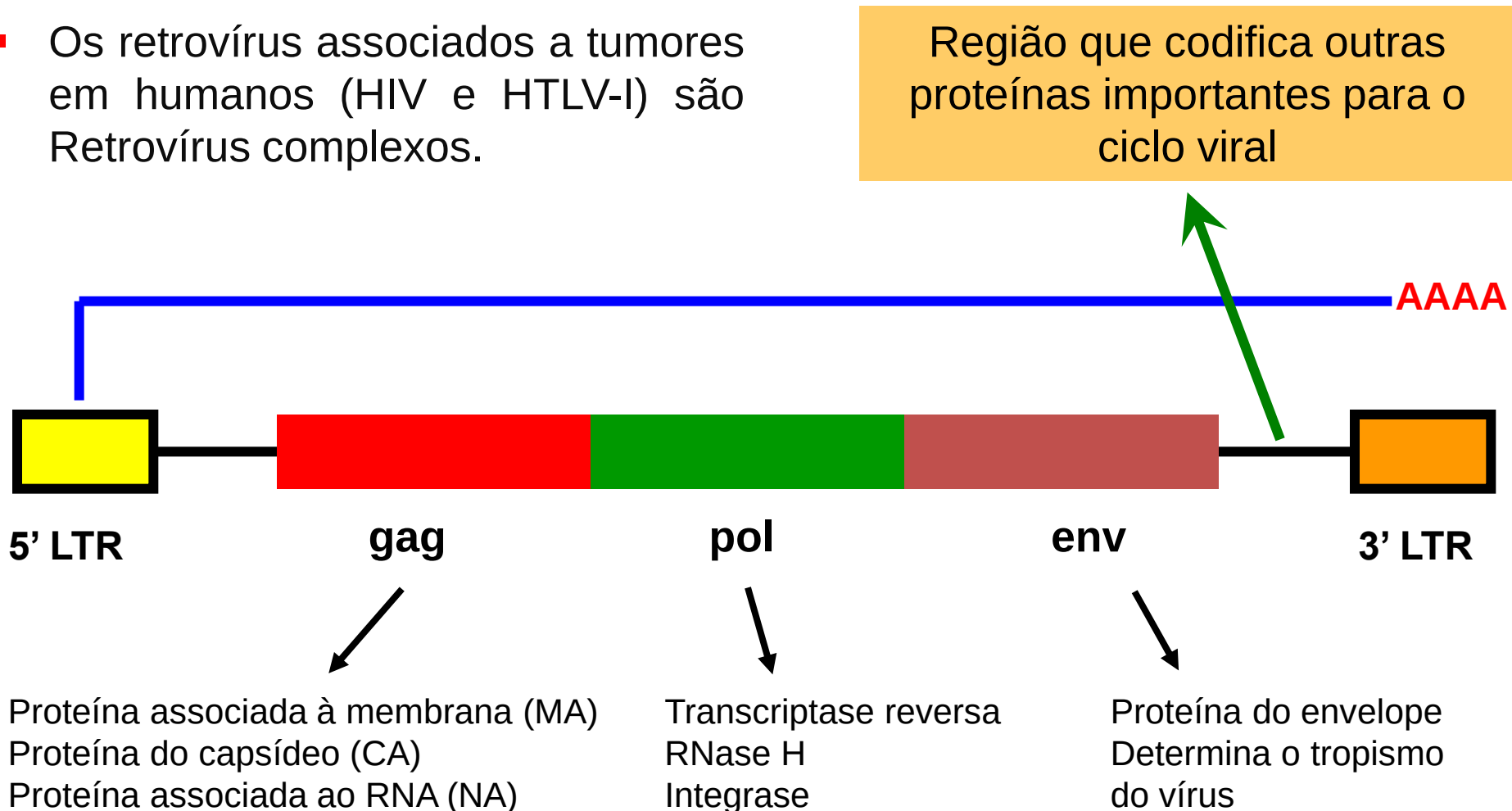


Vírus e Câncer:

Mecanismos **diretos** de carcinogênese

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

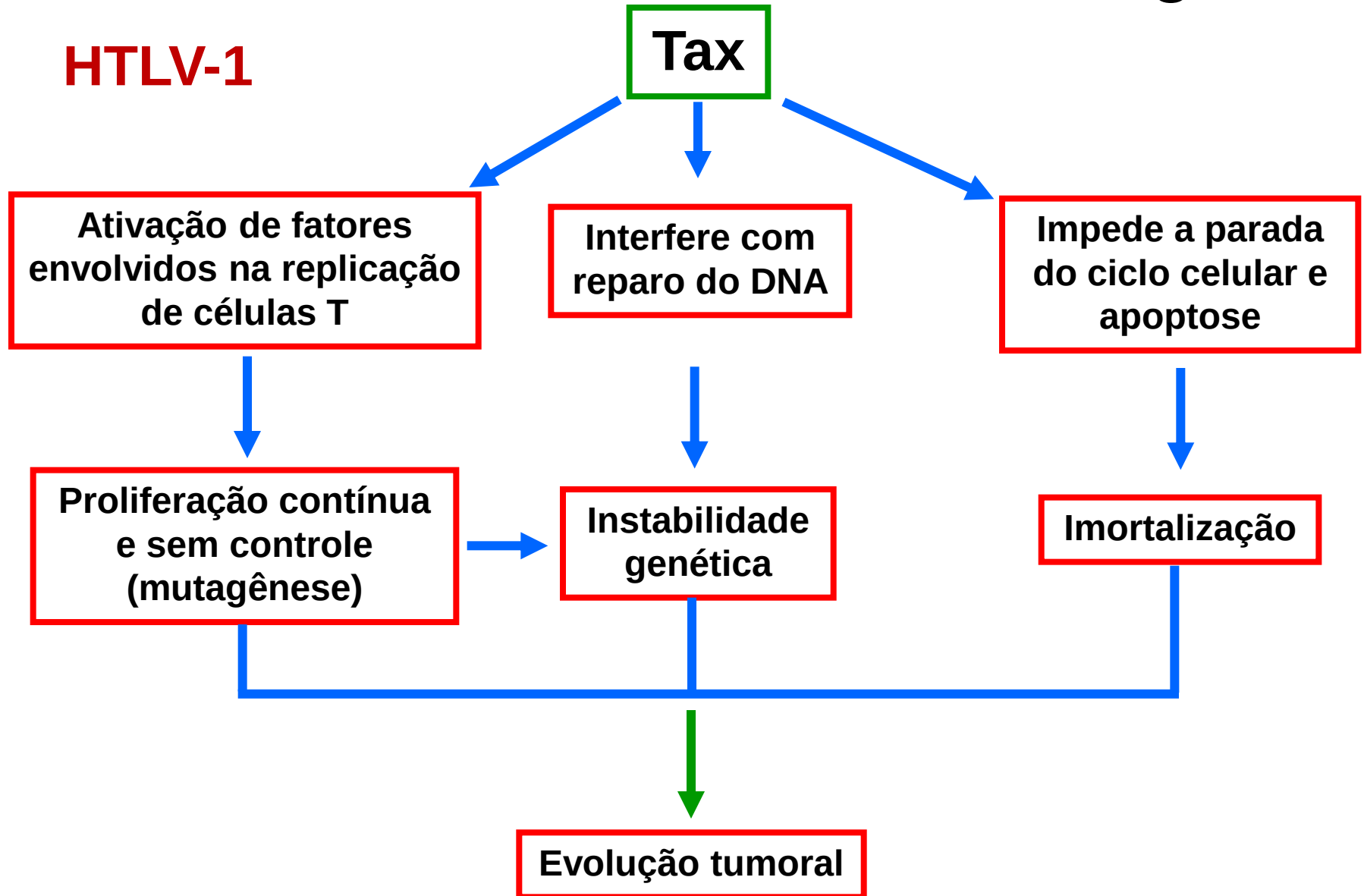
- Os retrovírus associados a tumores em humanos (HIV e HTLV-I) são Retrovírus complexos.



Vírus e Câncer:

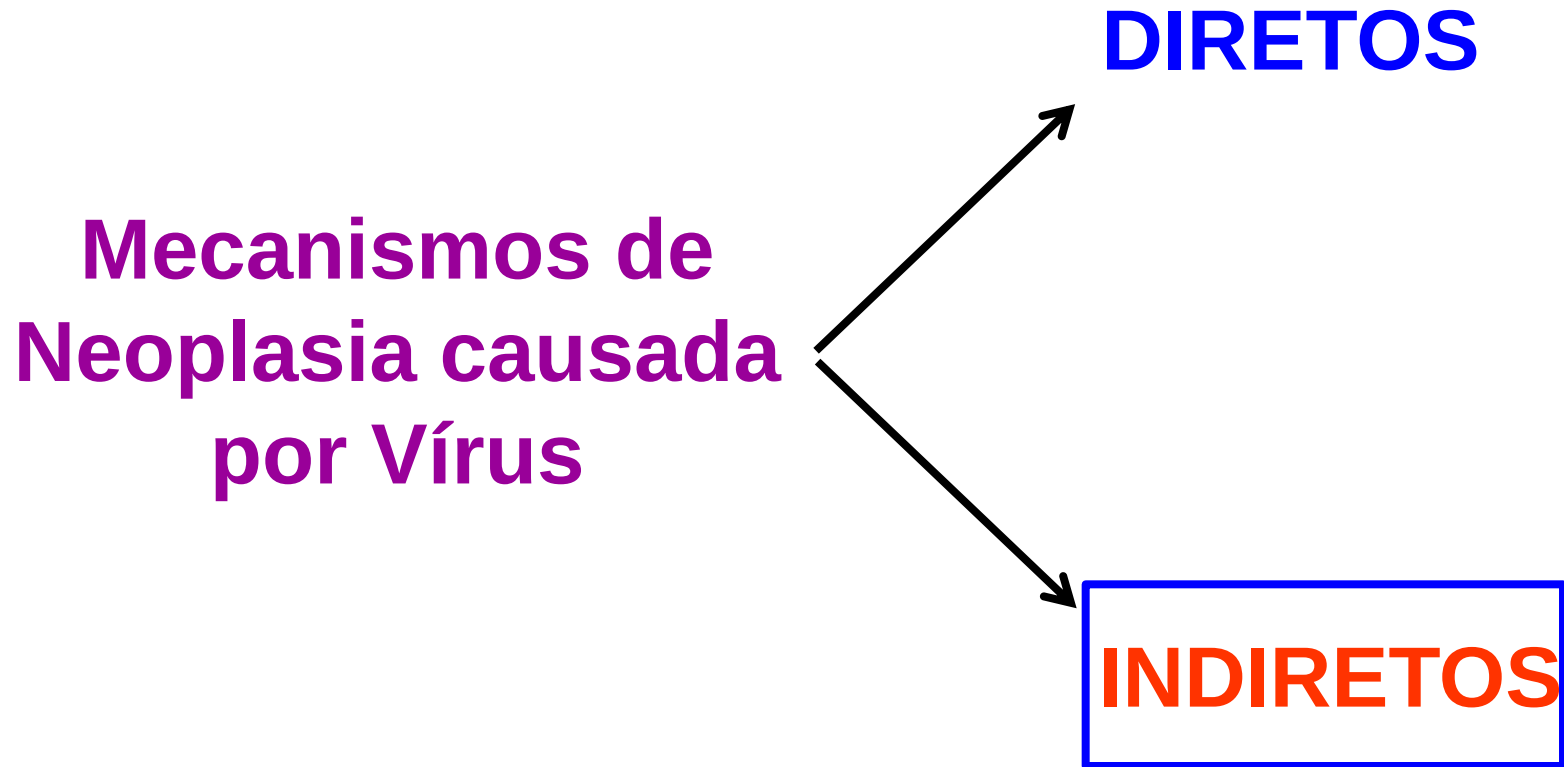
Mecanismos **diretos de carcinogênese**

HTLV-1



Vírus e Câncer:

Mecanismos de carcinogênese



Vírus e Câncer:

Mecanismos indiretos de carcinogênese

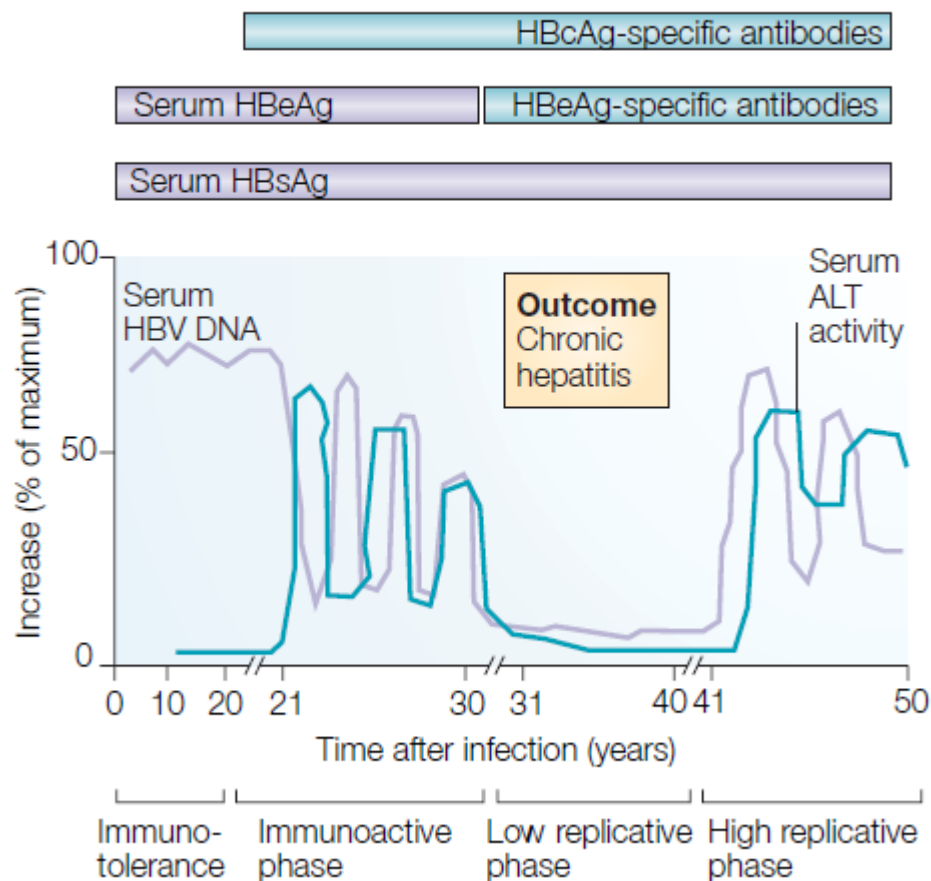
- Estímulo da proliferação celular para reposição do tecido danificado (**HBV, HCV**)
- Imunodeficiência (**HTLV-I, HIV**)
- Evasão do sistema imune (**todos...**)

Vírus e Câncer:

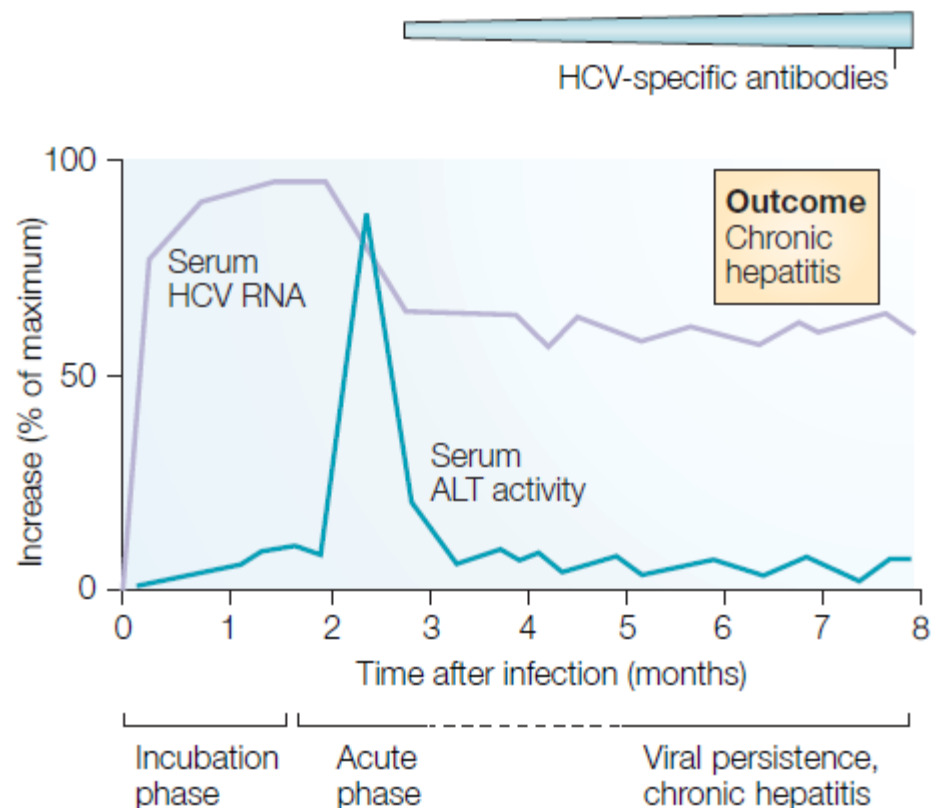
Mecanismos **indiretos** de carcinogênese

- 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 [‡] on incidence	Reported effects of HAART [‡] on outcome
<i>AIDS-defining[§]</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)

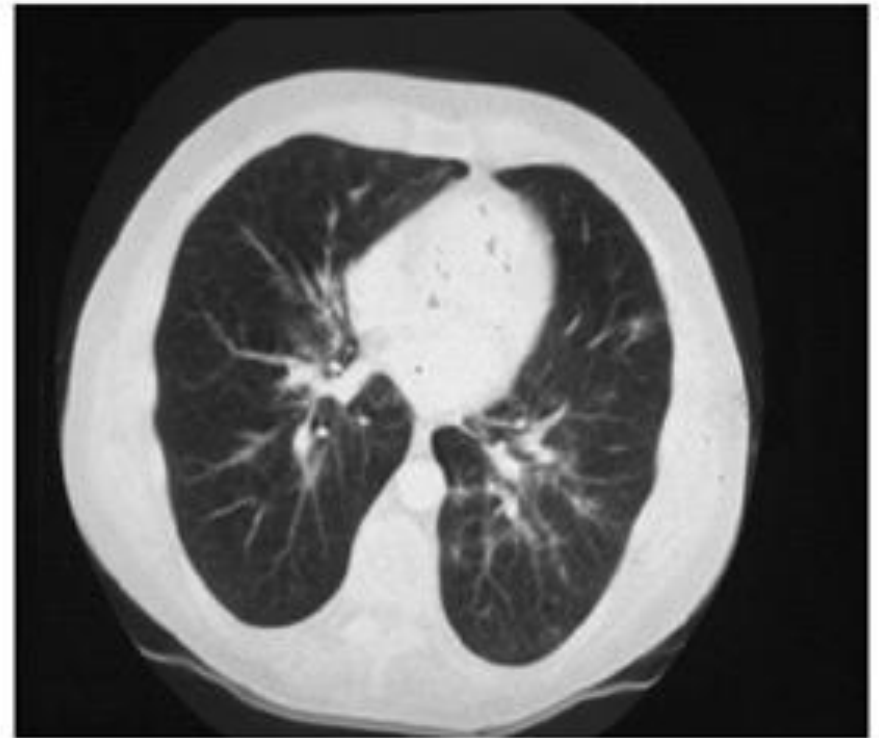
DLCL, diffuse large-cell lymphoma; EBV, Epstein–Barr virus; HHV8, human herpesvirus type 8; HPV, human papillomavirus; KS, Kaposi's sarcoma; LMP1, latency membrane protein 1; NA, not available; NHL, non-Hodgkin's lymphoma; PCNS, primary-nervous-system lymphoma; PEL, primary effusion lymphoma. doi:10.1038/nrc1479

Vírus e Câncer:

Mecanismos **indiretos** de carcinogênese

INTERAÇÃO HIV e KSHV

Sarcoma de Kaposi após *HAART*

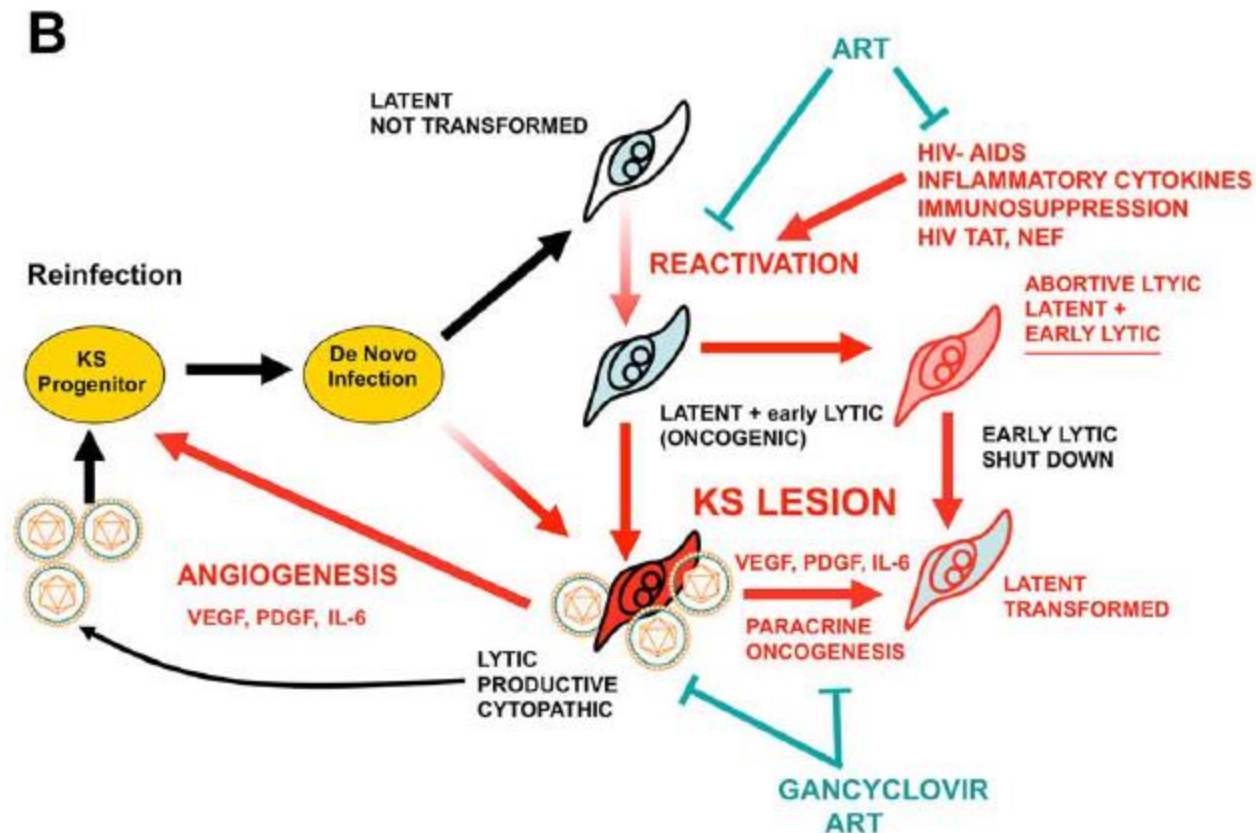


Nature Reviews | Cancer

Vírus e Câncer:

Mecanismos **indiretos** de carcinogênese

INTERAÇÃO HIV e KSHV



Viral Oncogenesis of AIDS-Kaposi's sarcoma

Vírus e Câncer:

Mecanismos de carcinogênese

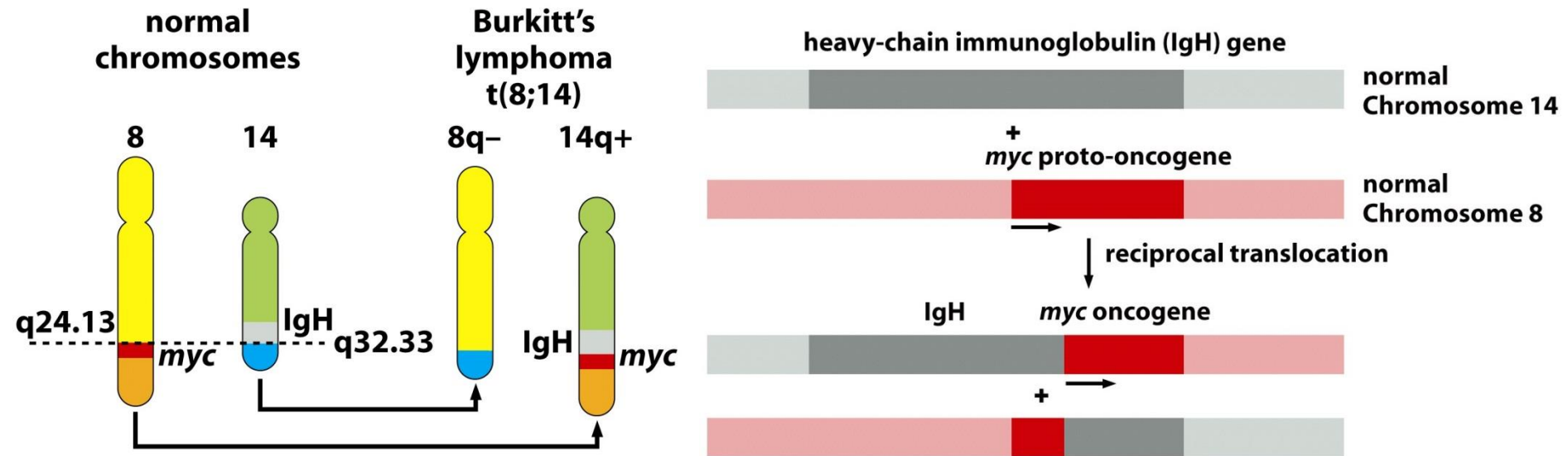
Direto vs Indireto

Muitas vezes fica difícil distinguir...

Vírus e Câncer:

Mecanismos de carcinogênese

Linfoma de Burkitt, caracterizado por:



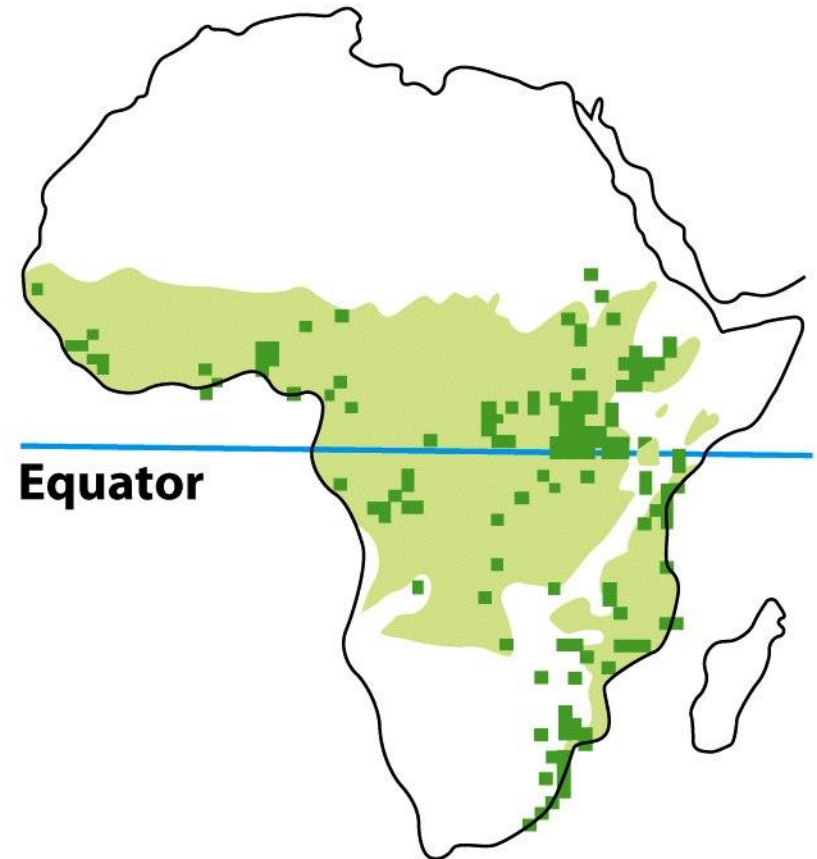
- Associado à infecção pelo Vírus Epstein-Barr (EBV)
- Diferenças geográficas e de idade de incidência notáveis.

Vírus e Câncer:

Mecanismos de carcinogênese

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

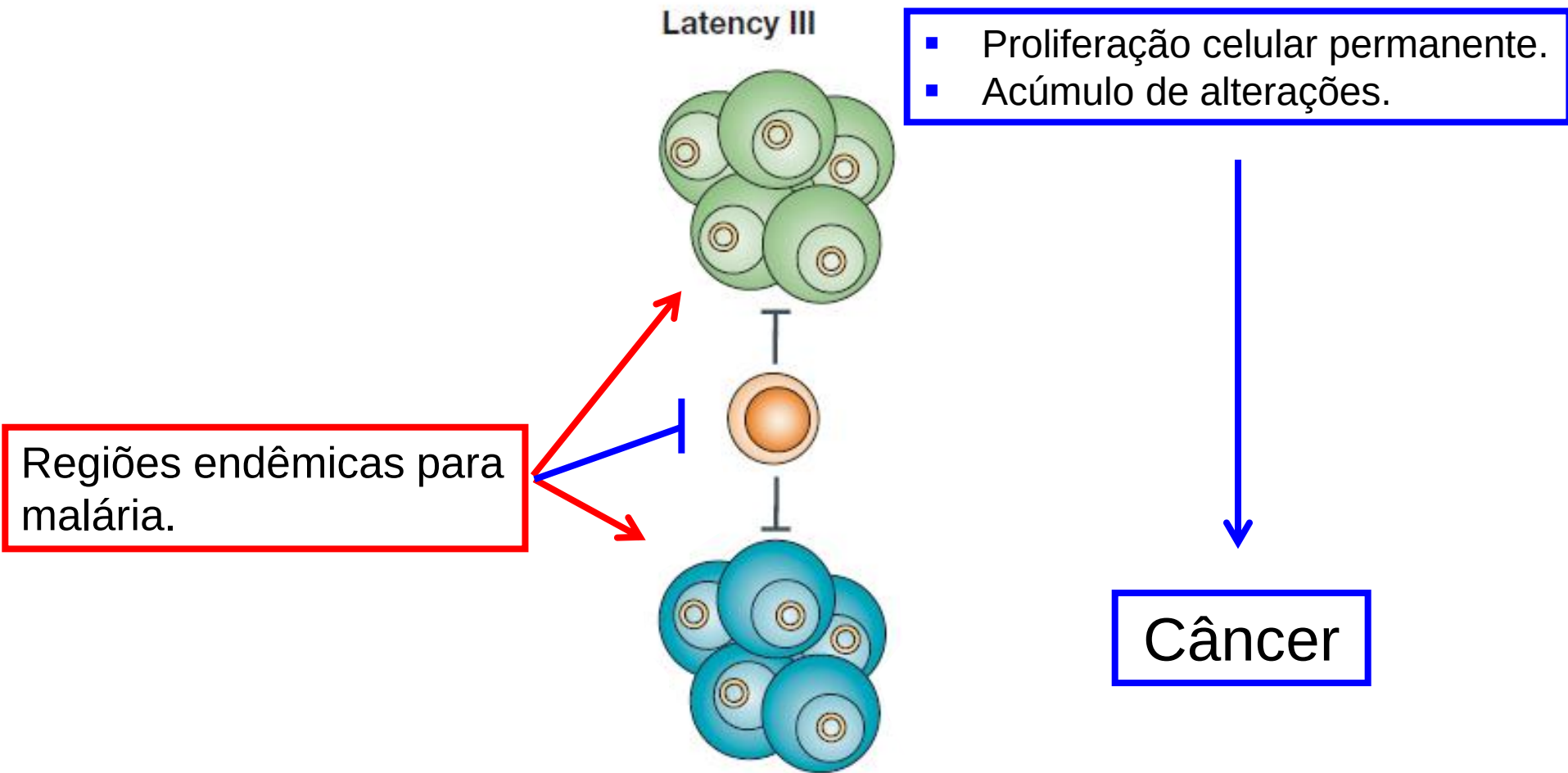
(B) Burkitt's lymphoma



Vírus e Câncer:

Mecanismos de carcinogênese

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



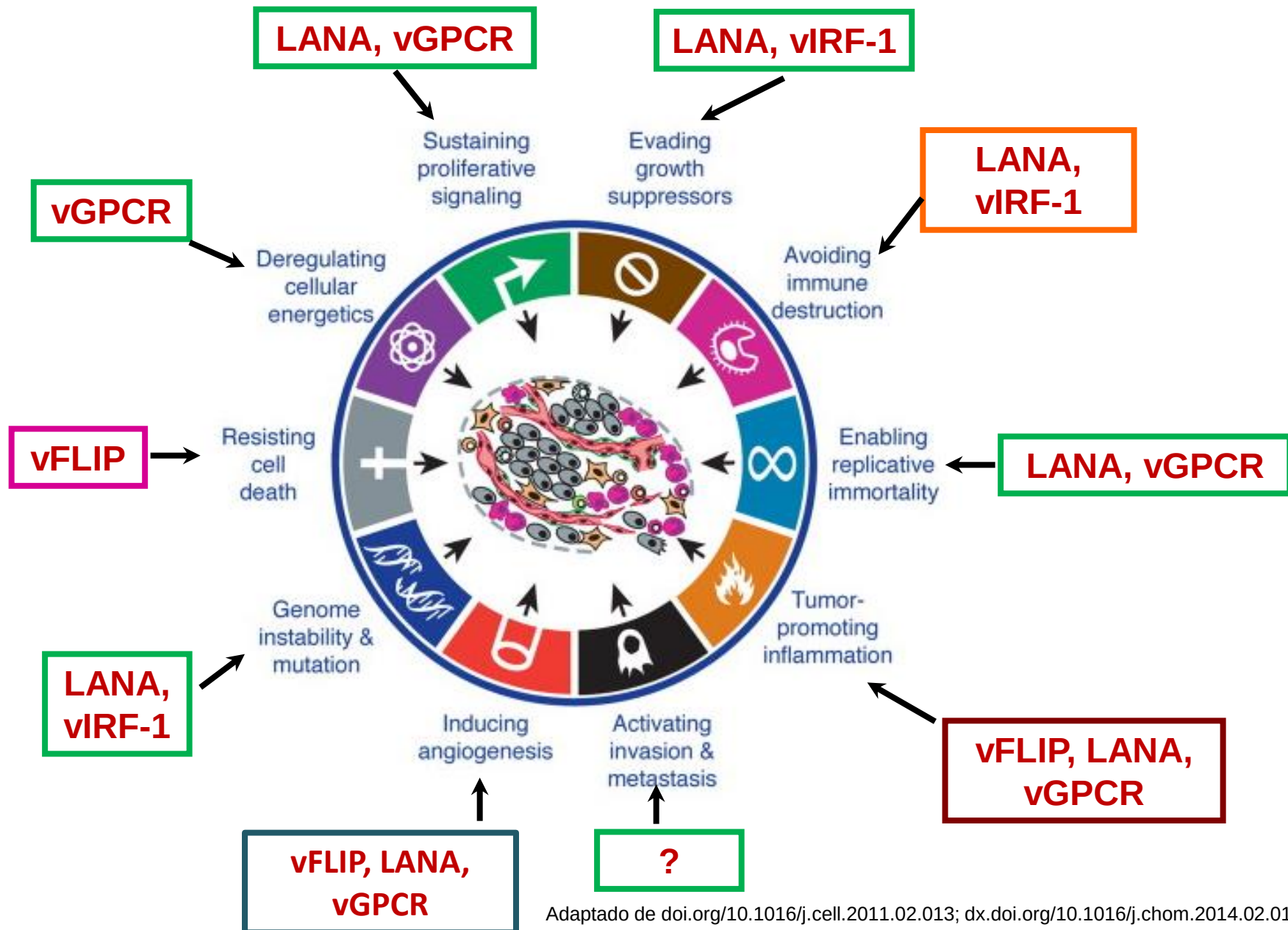
Vírus e Câncer:

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”

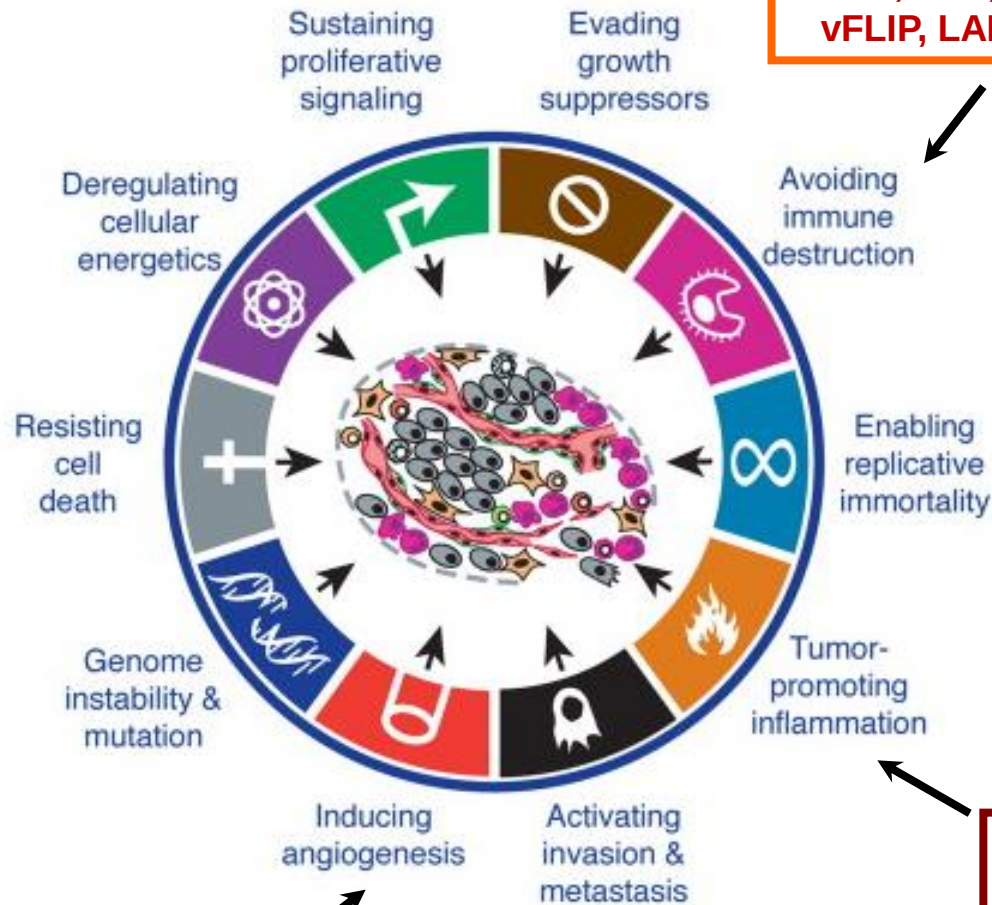


Vírus e os “hallmarks of cancer”

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 α 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

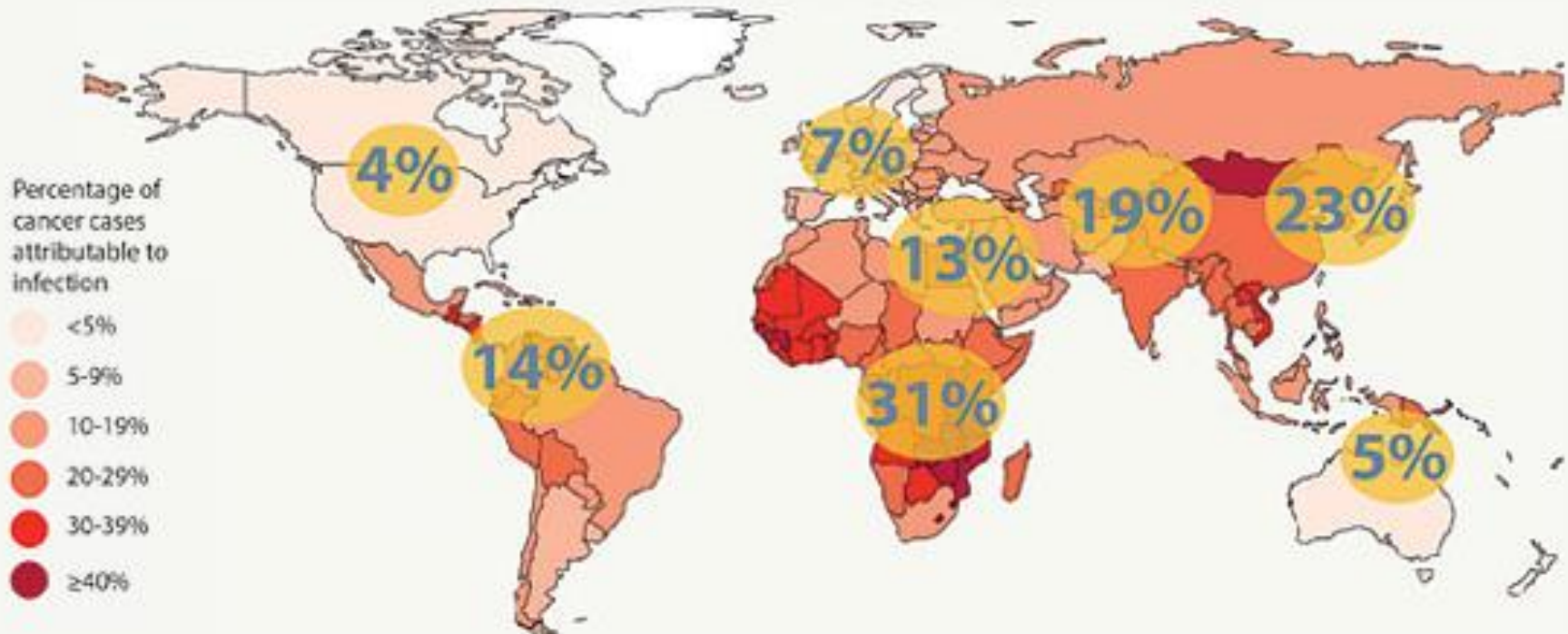
(carcinoma epidermóide de bexiga)

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!!!