



DEPARTAMENTO DE
MICroBiologia
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO



Mecanismos de neoplasias associadas a vírus

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

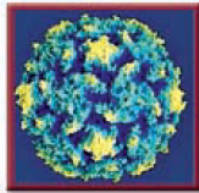
Key Dates in the History of Tumor Virology (1907–Present)



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

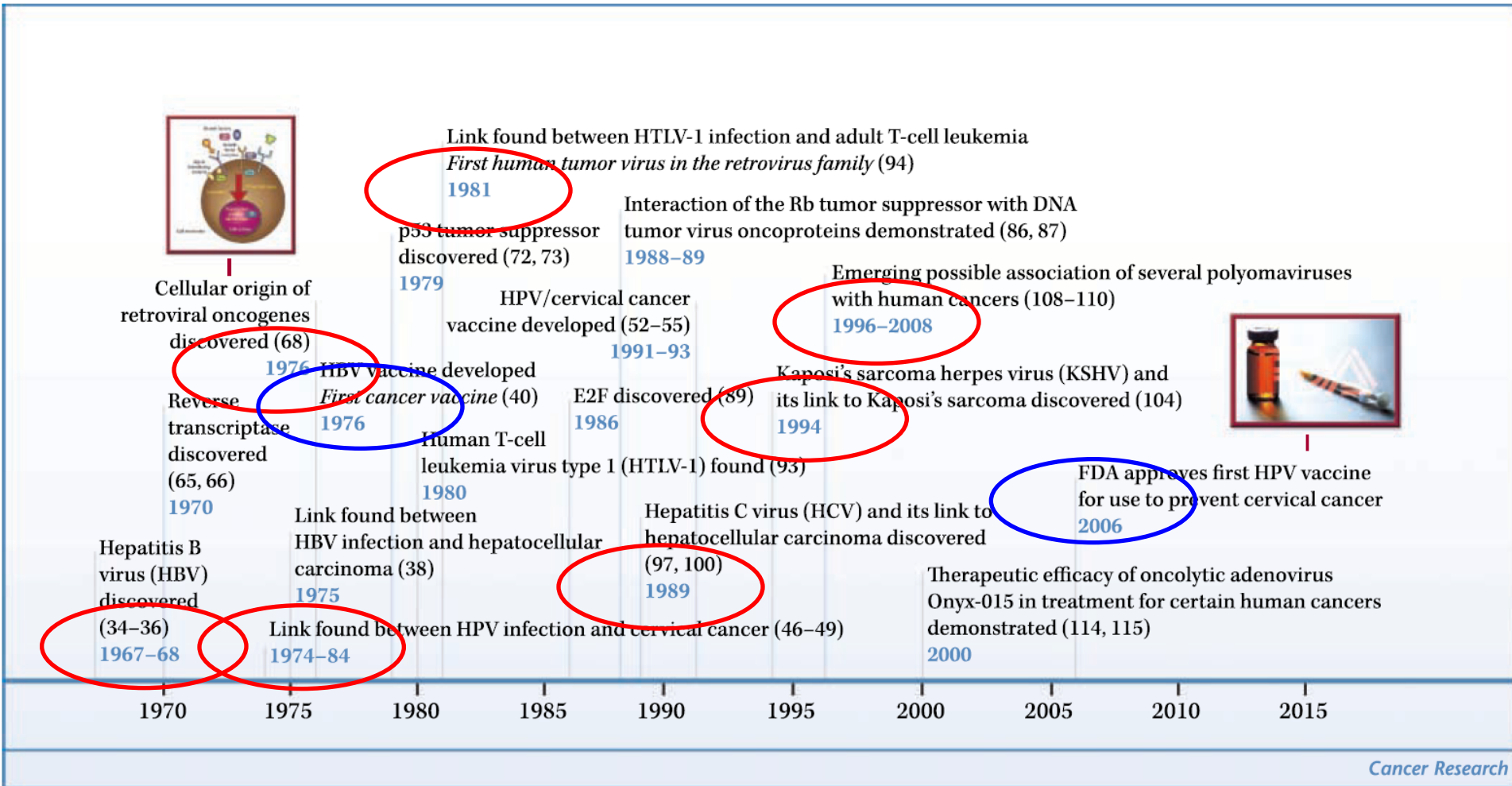
Murine leukemia virus discovered (15)
1951

Mouse polyomavirus discovered (16)
1953

Human adenovirus discovered (20, 21)
1953–54

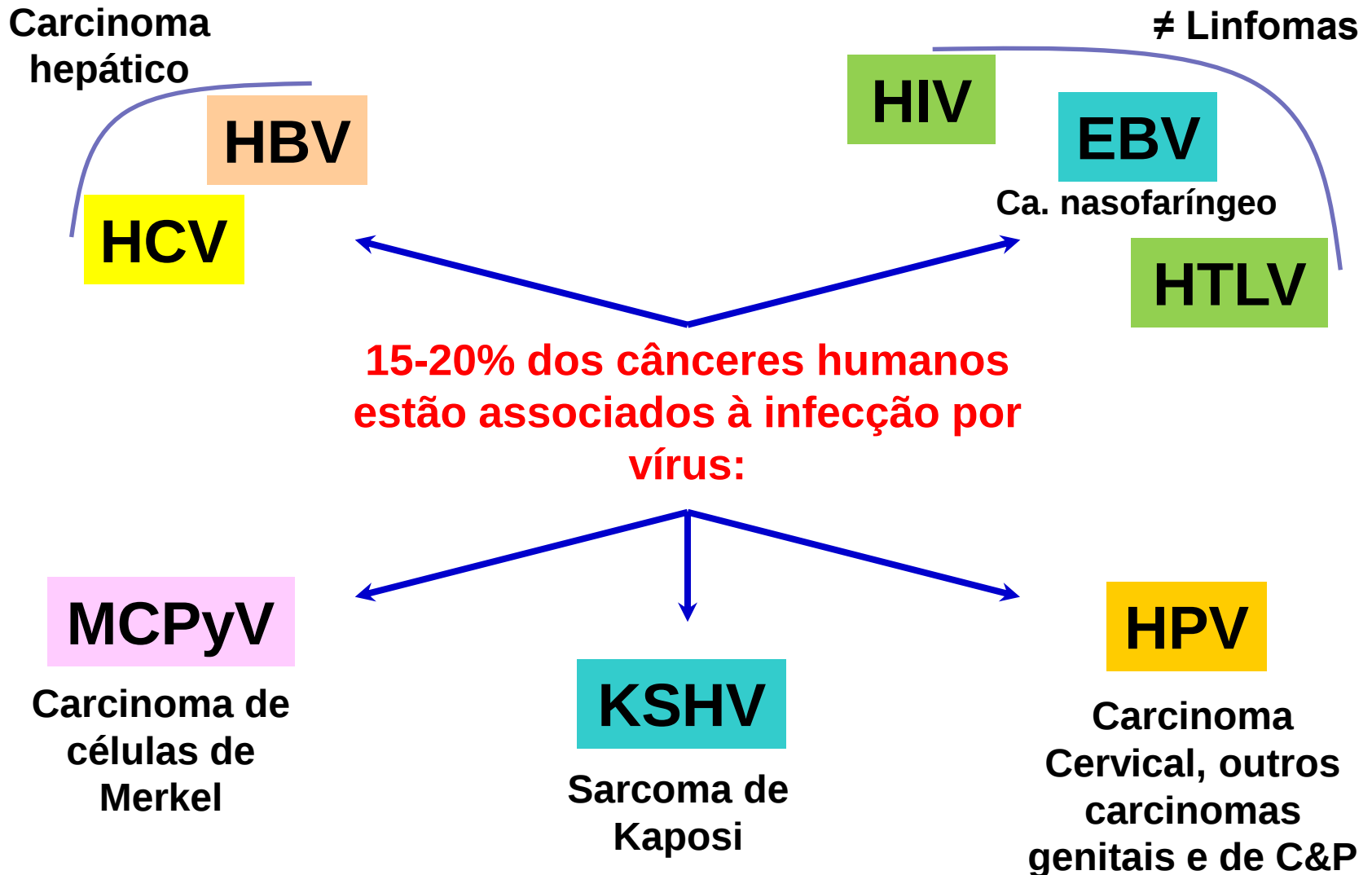
1910 1915 1920 1925 1930 1935 1940 1945 1950 1955 1960 1965

Vírus e Câncer: um relacionamento de longa data



Vírus e Câncer:

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



Vírus e Câncer:

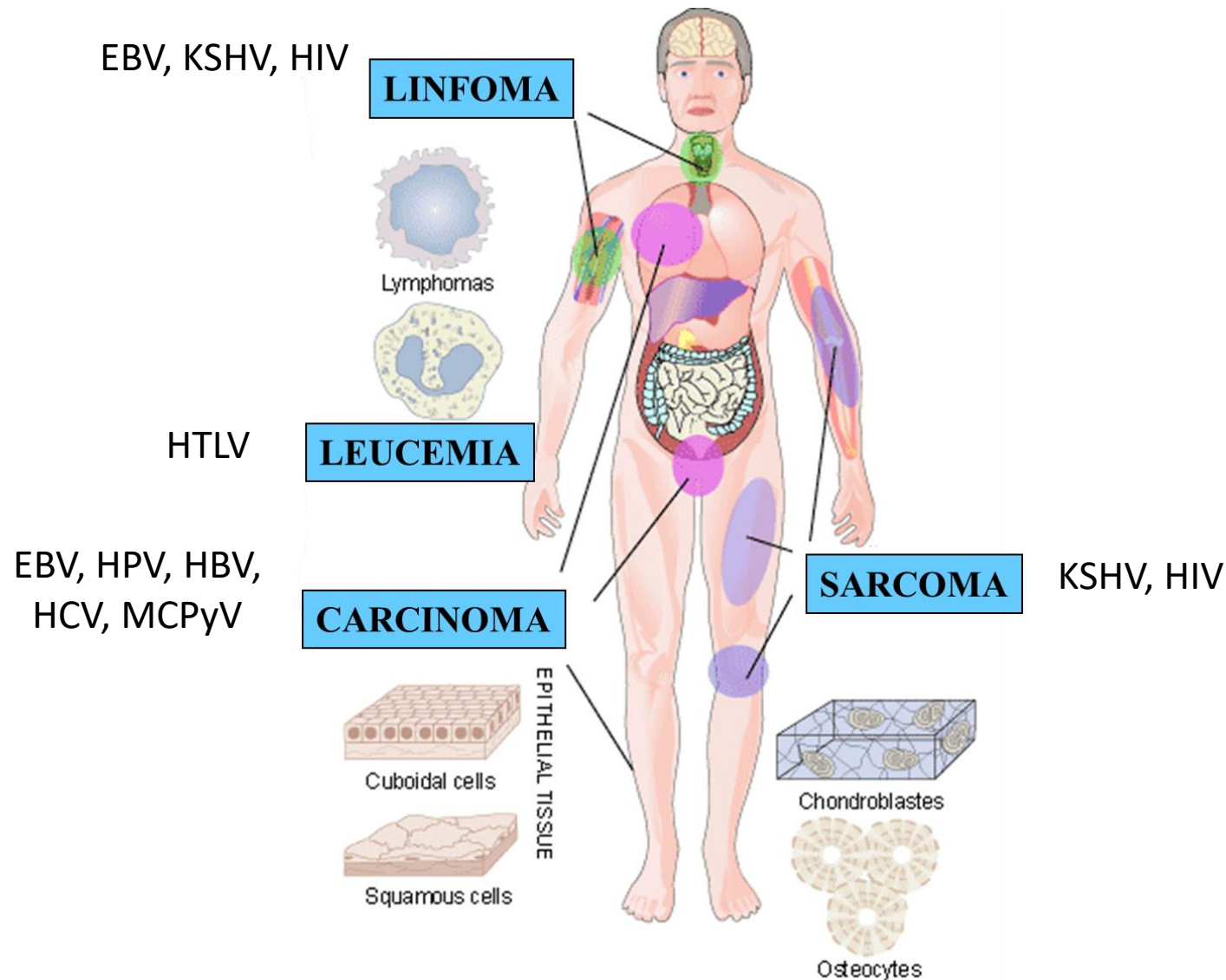
Seis famílias virais envolvidas (até o momento...)

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>Papillomavirdae</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.

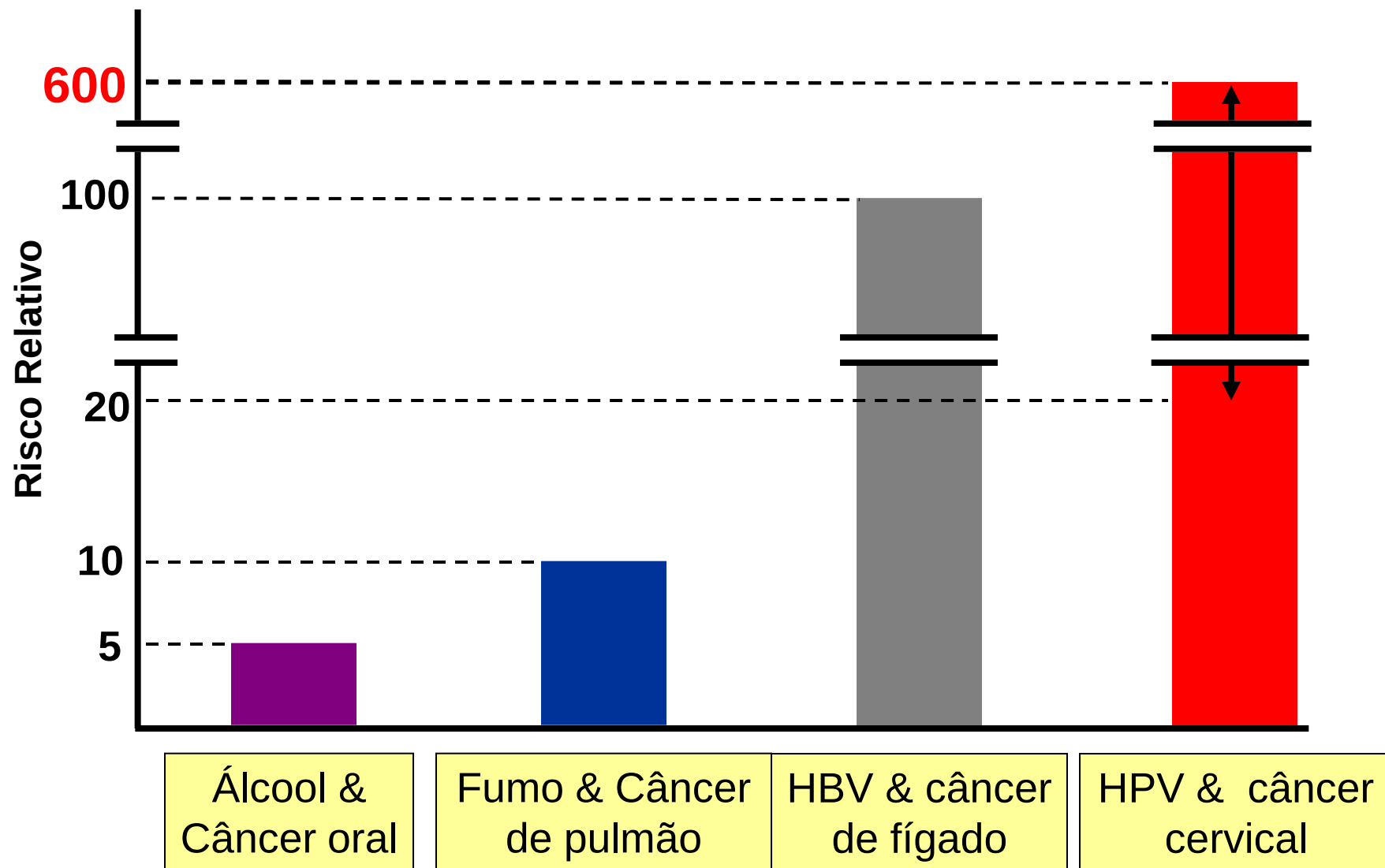
Vírus e Câncer:

Seis famílias e todos os tipos tumorais



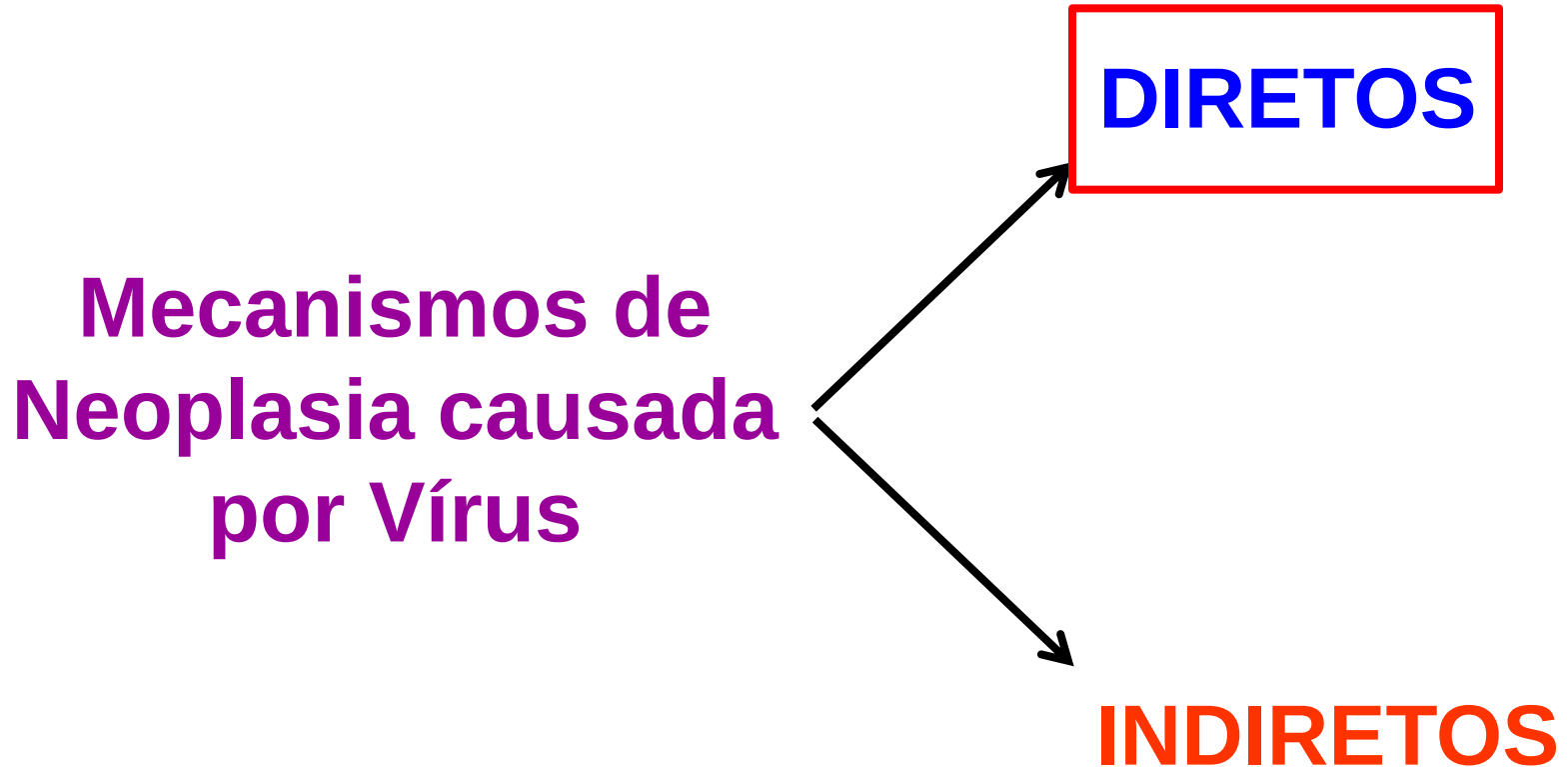
Vírus e Câncer:

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.

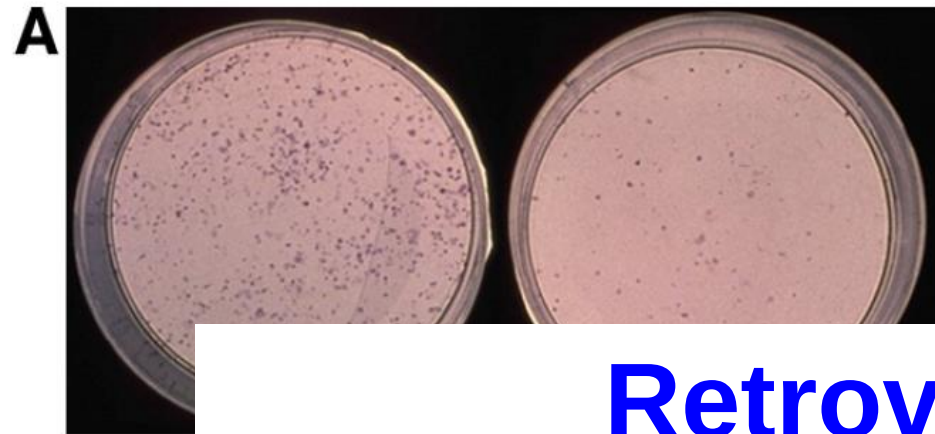


Transplante de tumor de segunda geração em galinha.

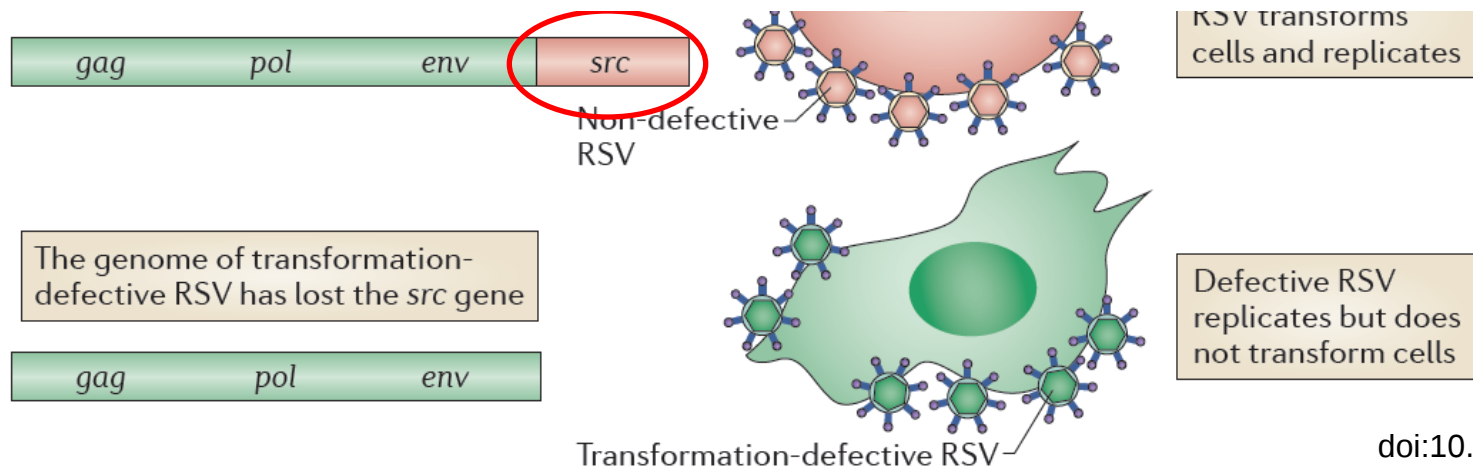
Vírus e Câncer:

Mecanismos **diretos** de carcinogênese

- Lições aprendidas de retrovírus animais.



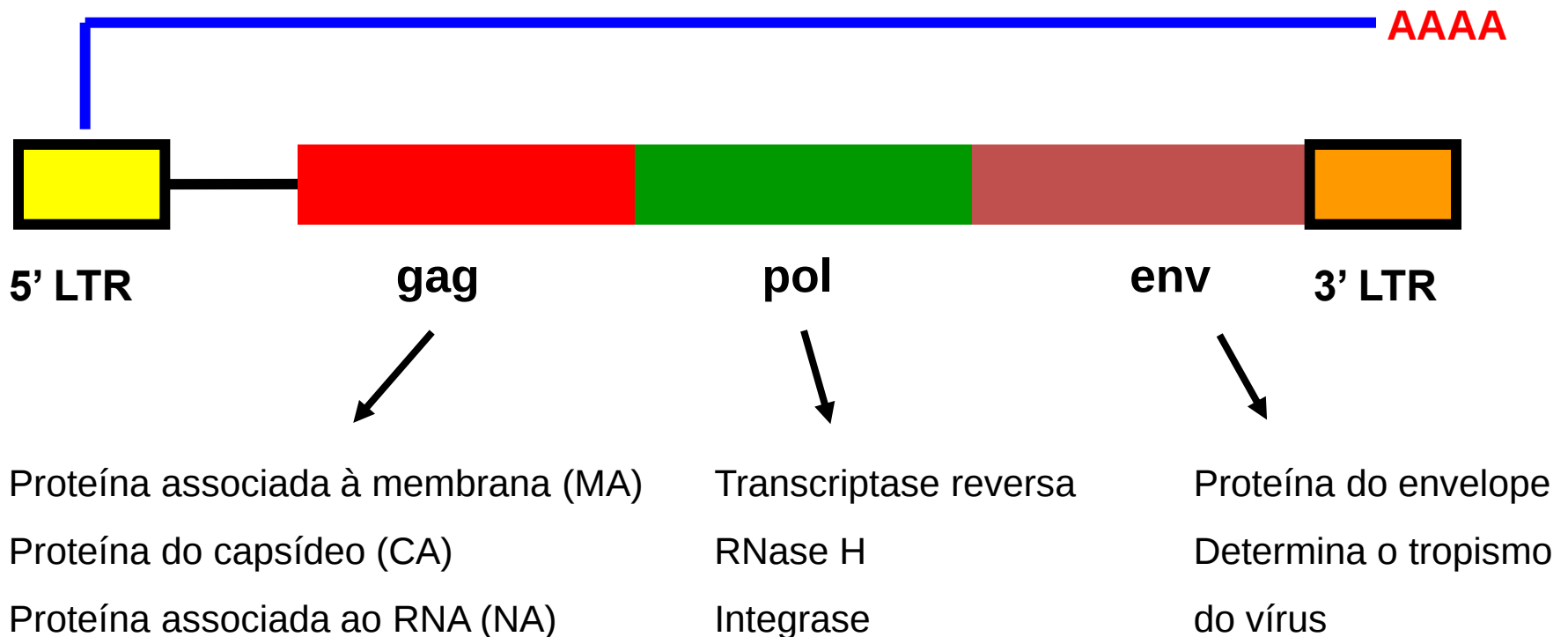
Retrovírus de Transformação aguda



Vírus e Câncer:

Mecanismos **diretos** de carcinogênese

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



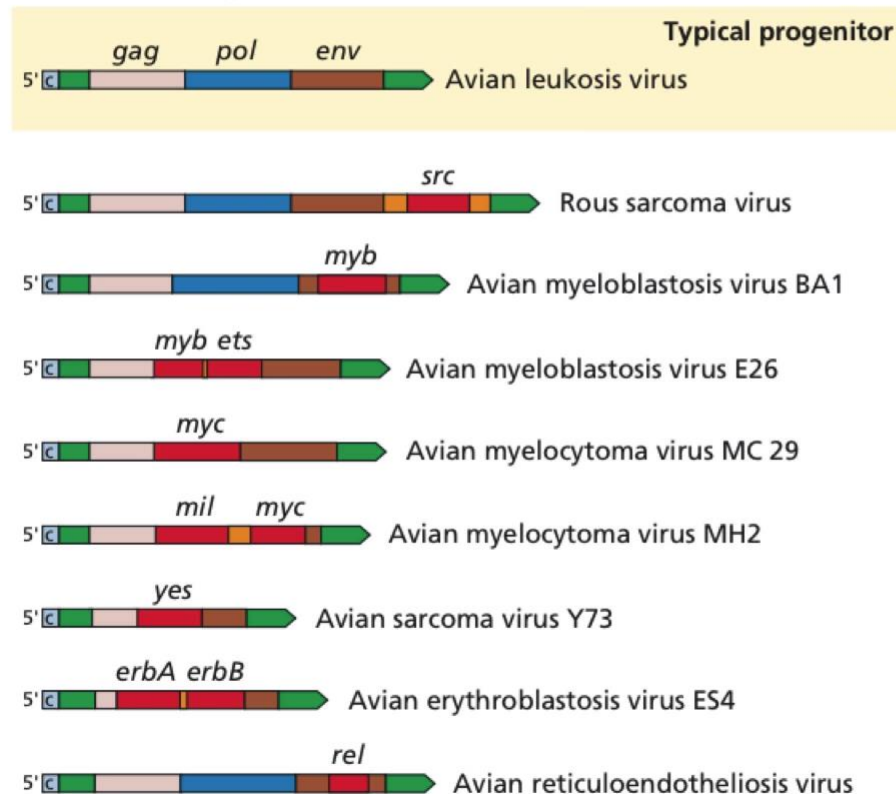
Vírus e Câncer:

Mecanismos **diretos** de carcinogênese

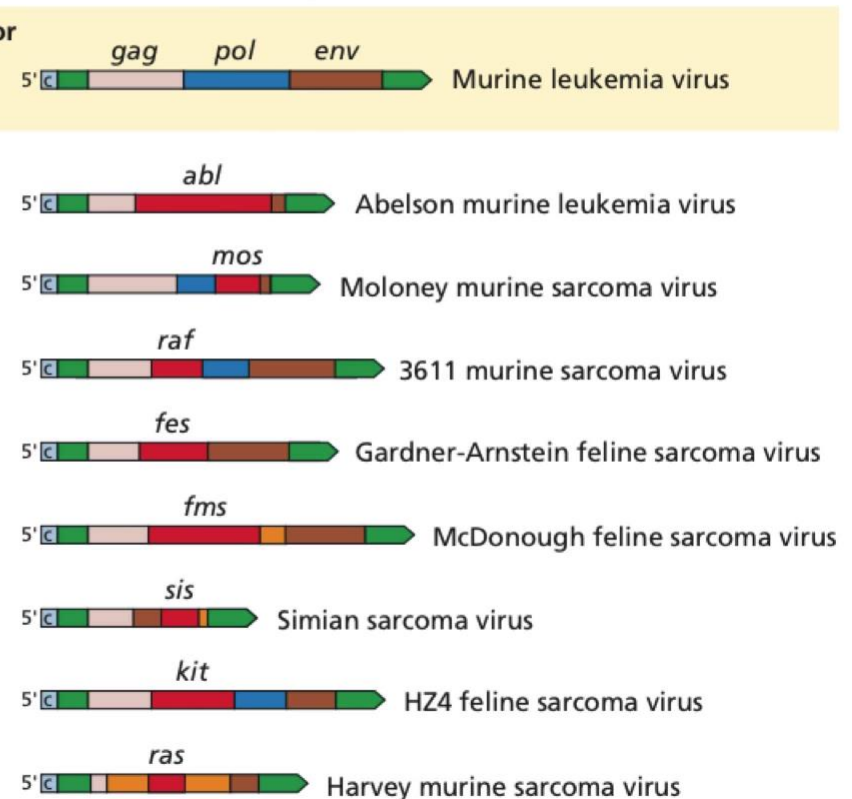
- Retrovírus de transformação aguda transduzem oncogenes.

Genomes of transducing retroviruses

Avian transducing retroviruses



Mammalian transducing retroviruses



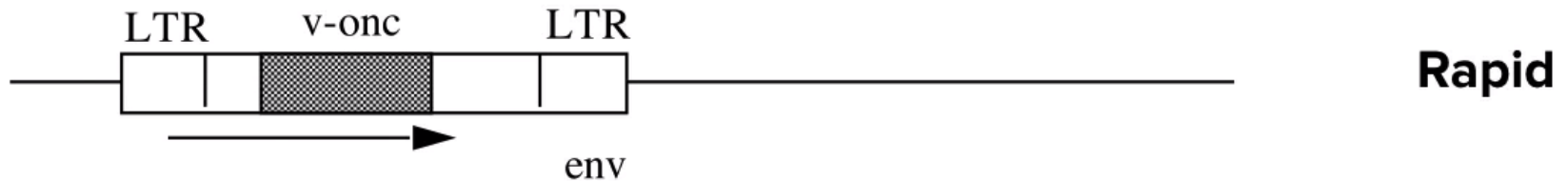
Vírus e Câncer:

Mecanismos **diretos** de carcinogênese

Retrovírus

- Retrovírus de transformação aguda transduzem oncogenes.

TRANSDUCING



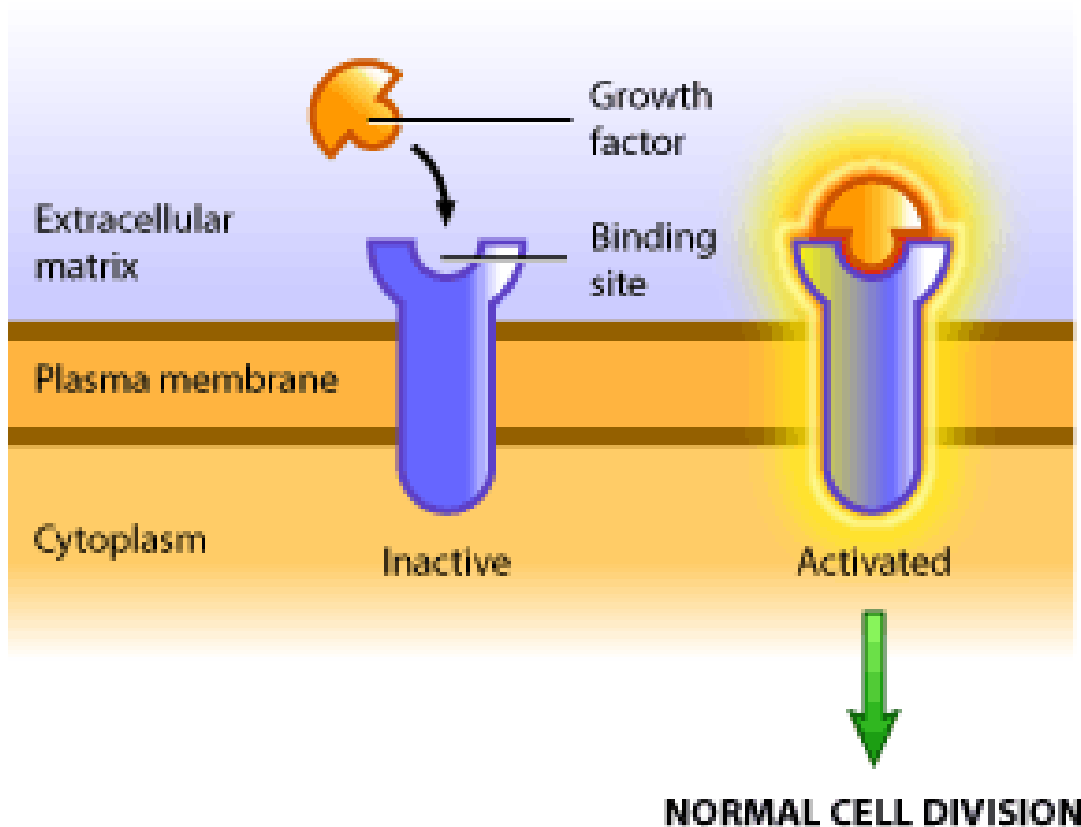
- Carregam oncogenes (até dois) de origem celular.
- Causam tumores em forma rápida e em 100% dos indivíduos infectados.
- Como consequência de carregar um gene “celular” podem perder a capacidade de replicar.
- Contribuíram na descoberta dos proto-oncogenes celulares e no surgimento do conceito de cooperação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

Vírus e Câncer:

Mecanismos **diretos** de carcinogênese

- **Retrovírus de transformação aguda.**

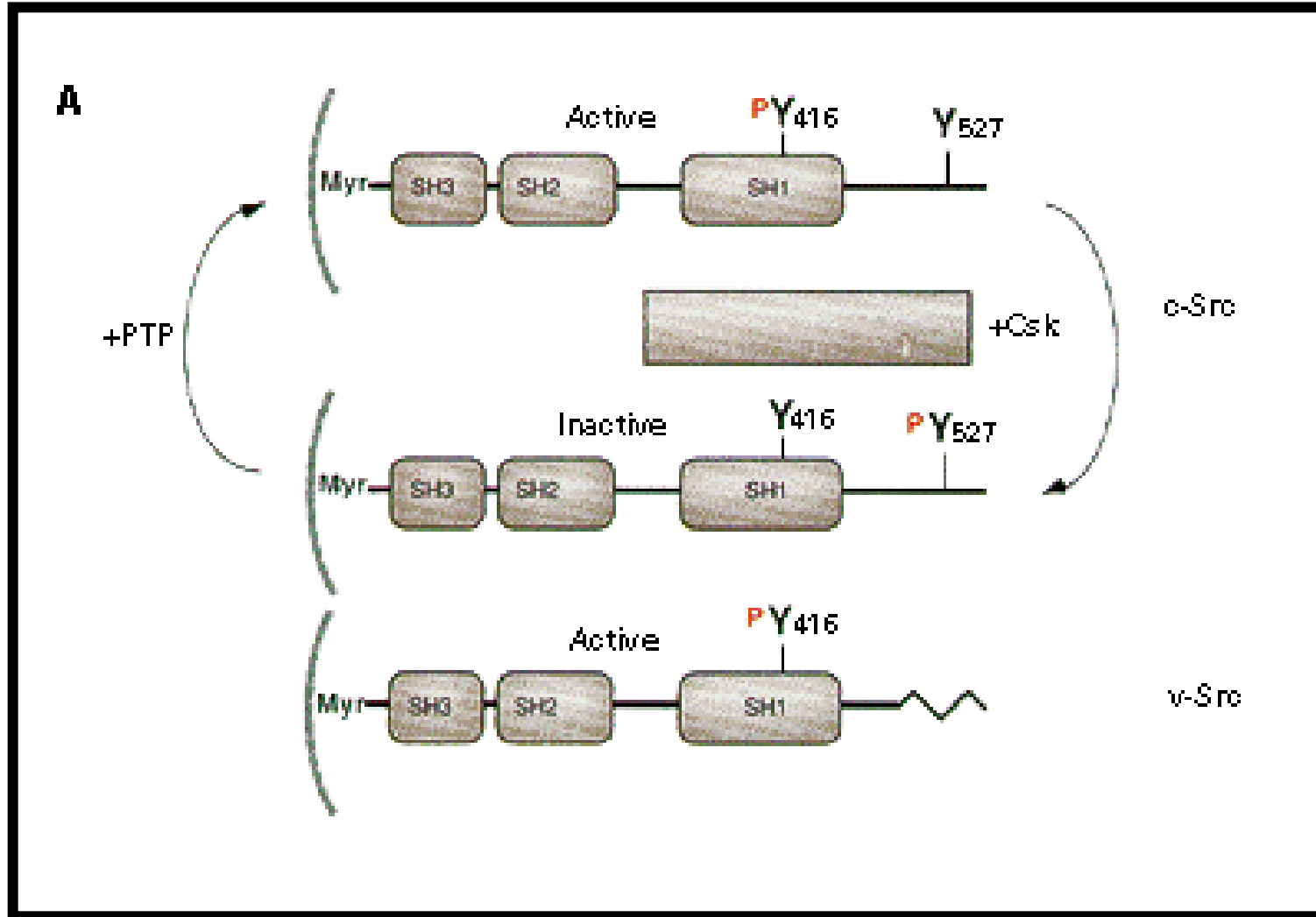
Proto-oncogene celular



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

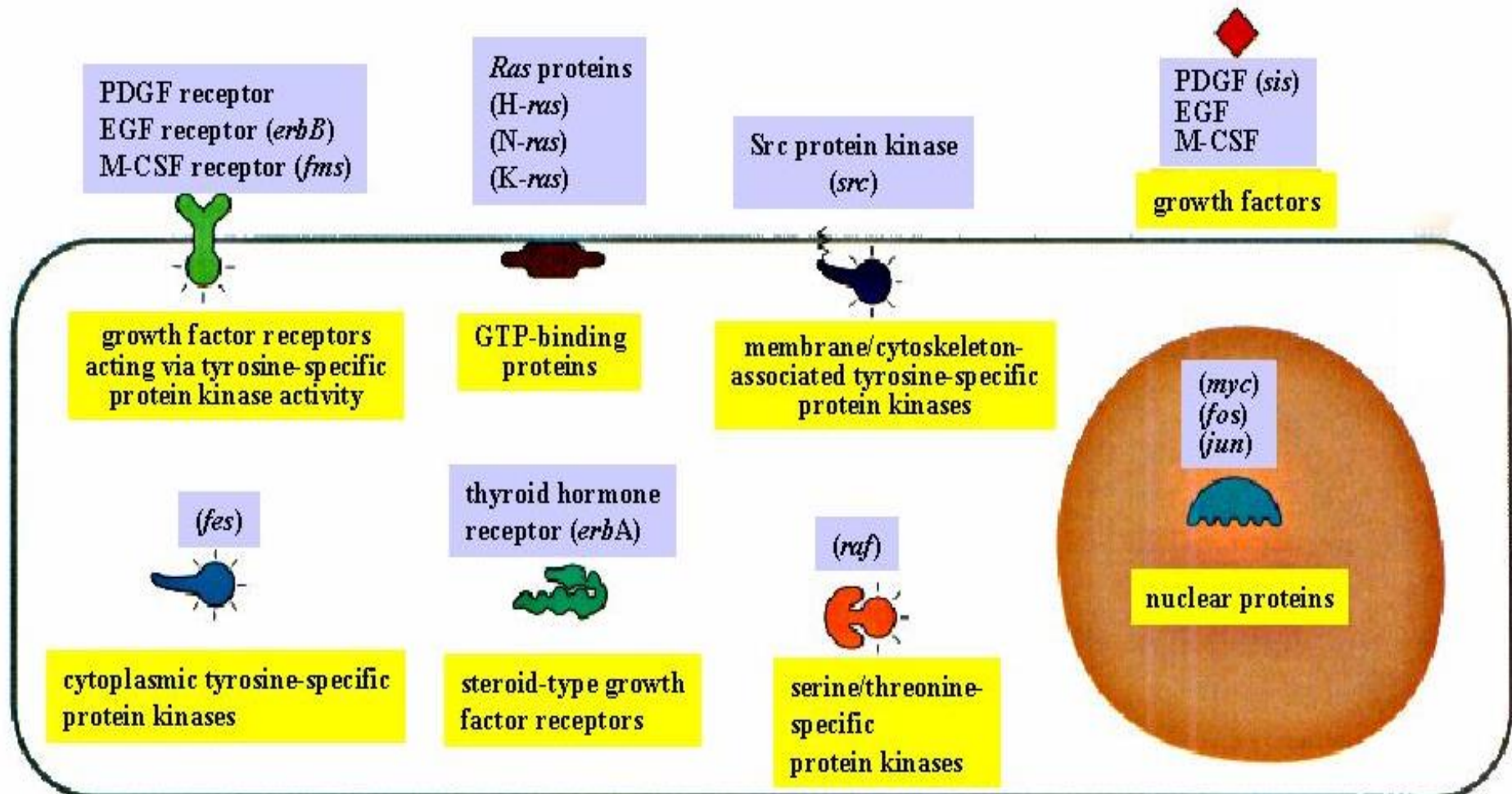
AP1, activator protein 1; EGFR, epidermal growth factor receptor; Ha-ras, Harvey-ras; Ki-ras, Kirsten-ras; PDGFB, platelet-derived growth factor- β ; THRA, thyroid hormone receptor- α .

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**

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

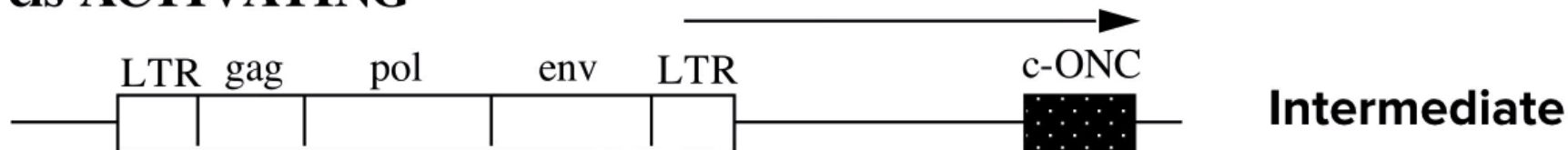
EGFR, epidermal growth factor receptor.

Vírus e Câncer:

Mecanismos **diretos** de carcinogênese

Retrovírus de Transformação “LENTA”

cis-ACTIVATING

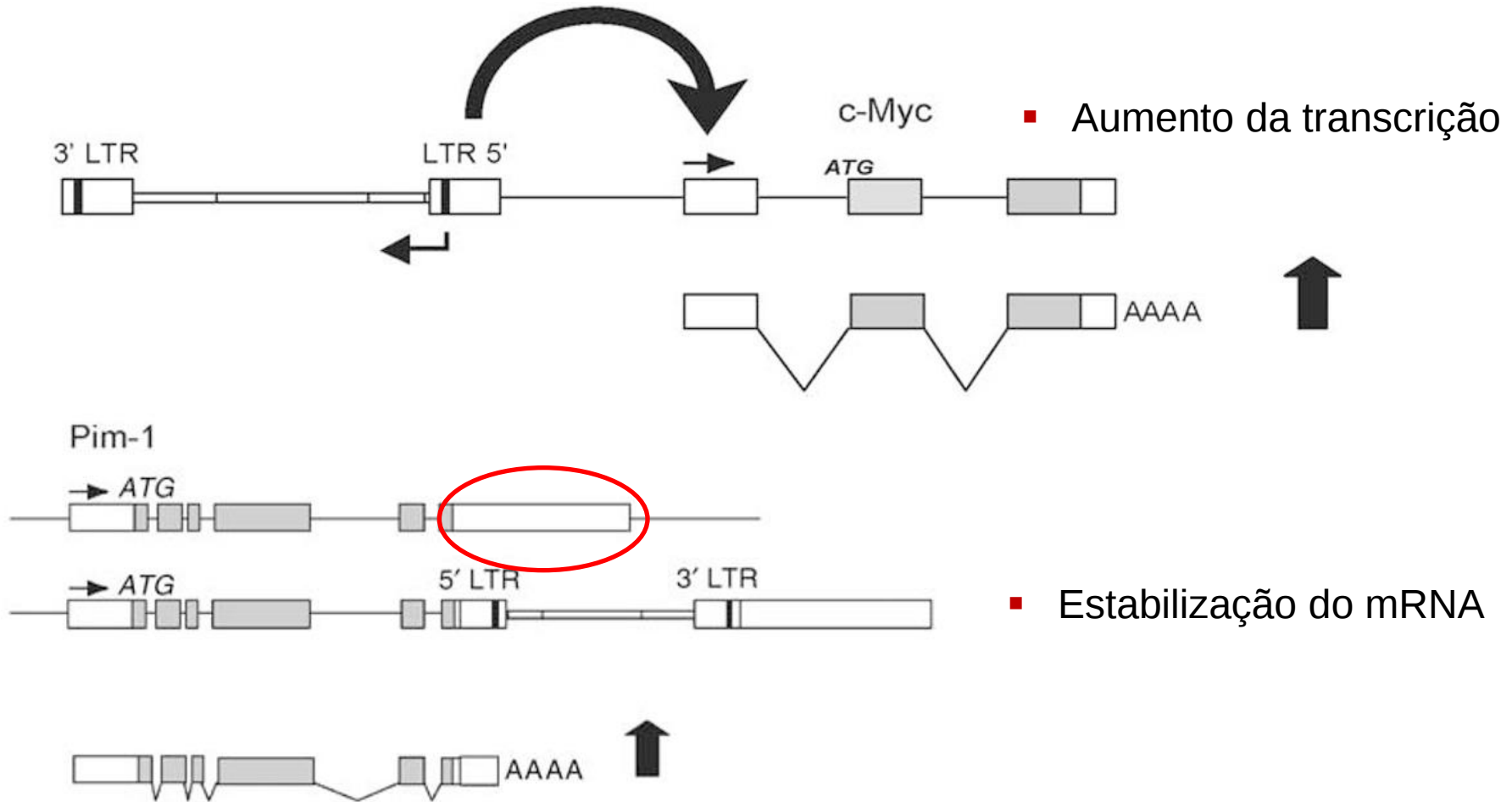


- **NÃO** carregam oncogenes de origem celular.
- Causam tumores após longos períodos e numa proporção menor dos indivíduos infectados.
- Capacidade de replicar inalterada.
- Contribuíram com o surgimento do conceito de **mutagênese insercional**.

Vírus e Câncer:

Mecanismos **diretos** de carcinogênese

Retrovírus de Transformação “LENTA” Mutagênese Insercional



- Indépende 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:

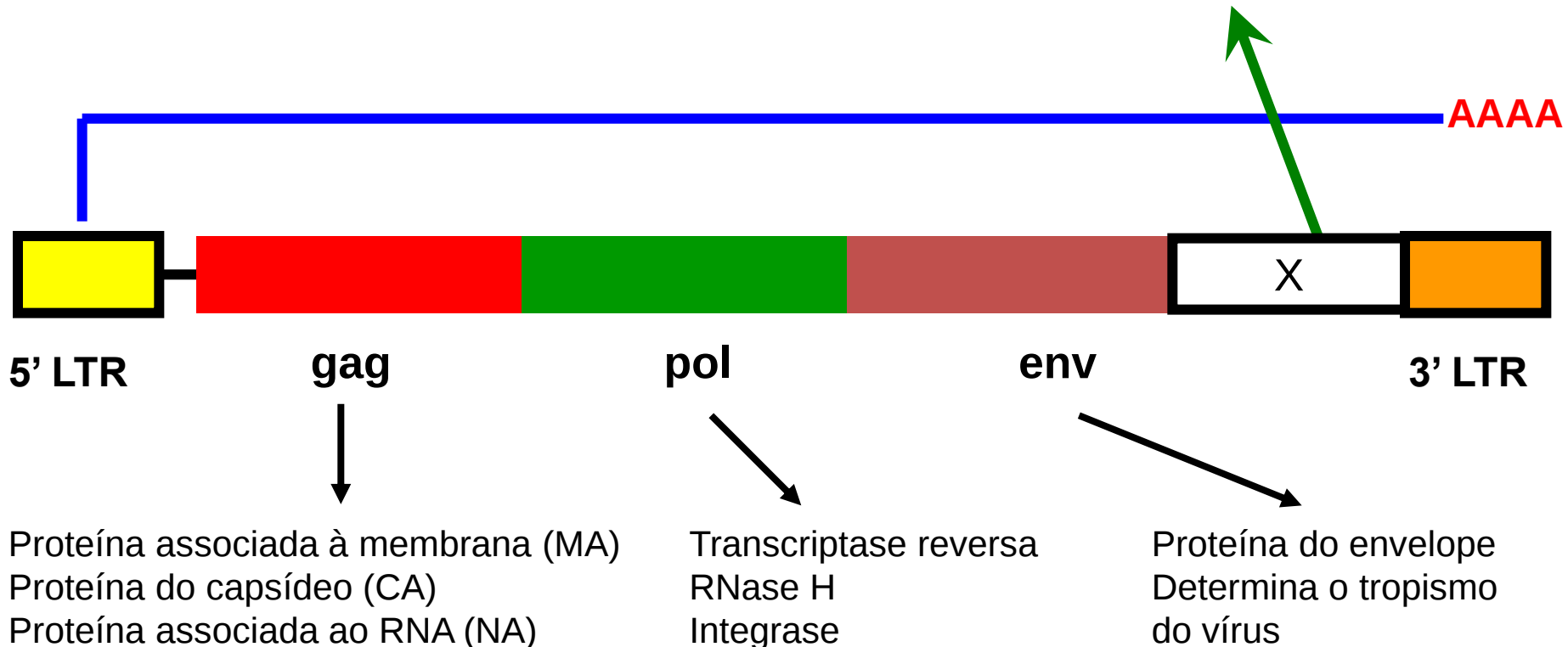
- Expressão de oncogenes virais sem homólogos celulares (**HPV, EBV, HTLV, MCPyV**).
- Mutagênese insercional (**HBV, HIV, HTLV-I, HPV**).
- “hit and run”: o genoma ou proteínas virais atuam como agentes mutagênicos (**HSV, CMV**).

Vírus e Câncer:

Mecanismos **diretos** de carcinogênese

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

- Os retrovírus associados a tumores em humanos (HIV e HTLV-I) são Retrovírus complexos.
- Região que codifica outras proteínas importantes para o ciclo viral

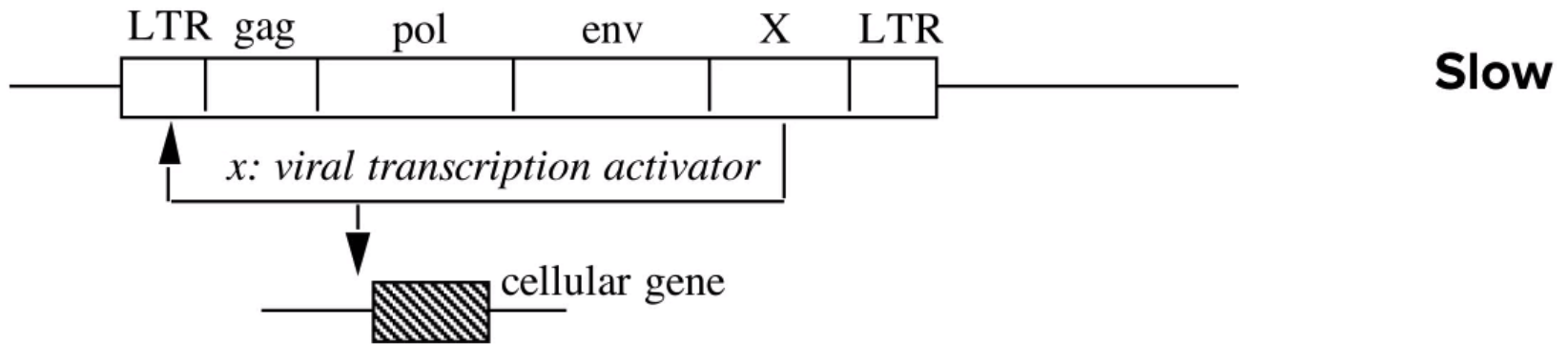


Vírus e Câncer:

Mecanismos **diretos** de carcinogênese

Retrovírus humanos

trans-ACTIVATING

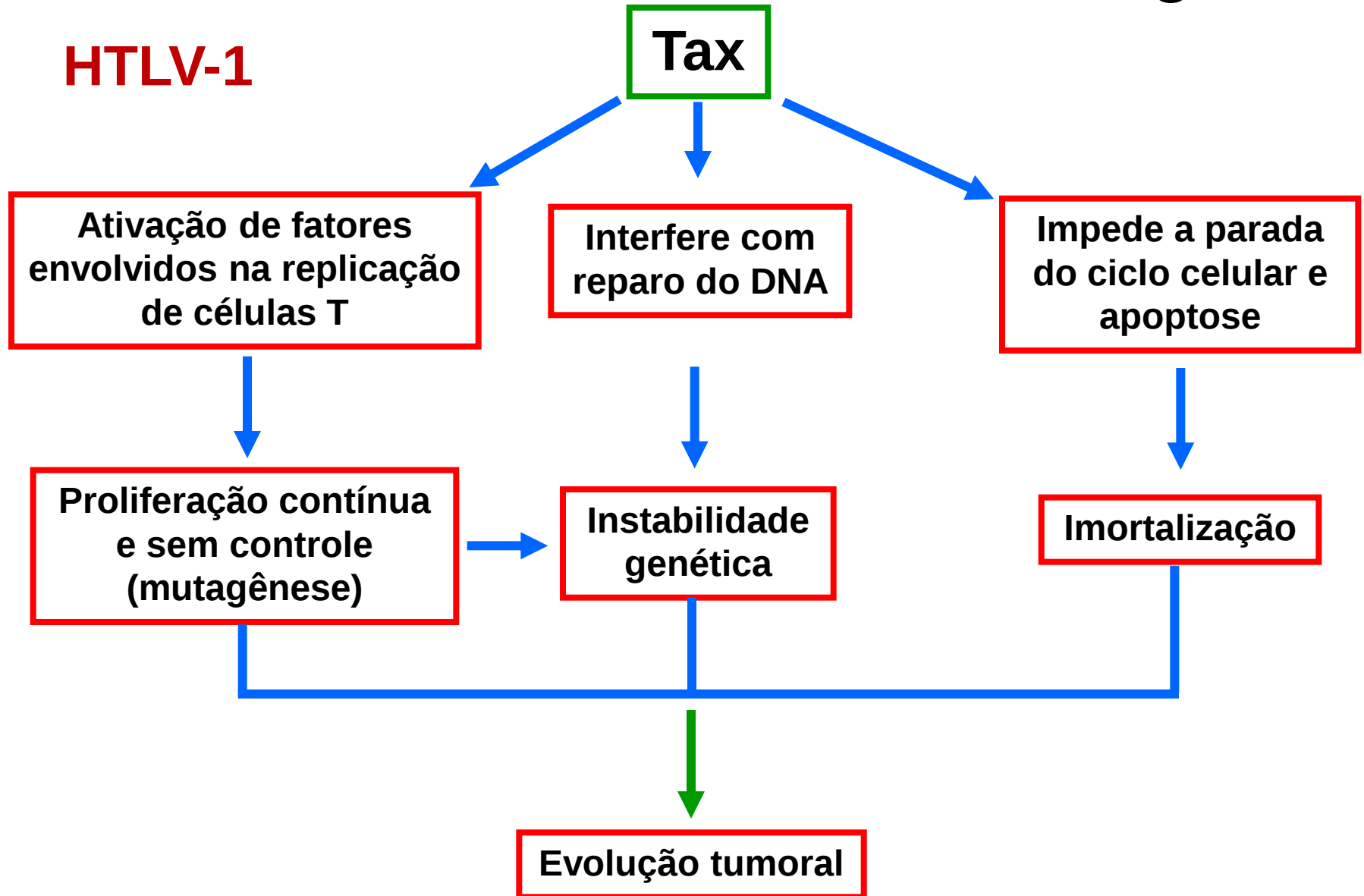


e.g., IL2 and the IL2 receptor

Vírus e Câncer:

Mecanismos **diretos de carcinogênese**

HTLV-1

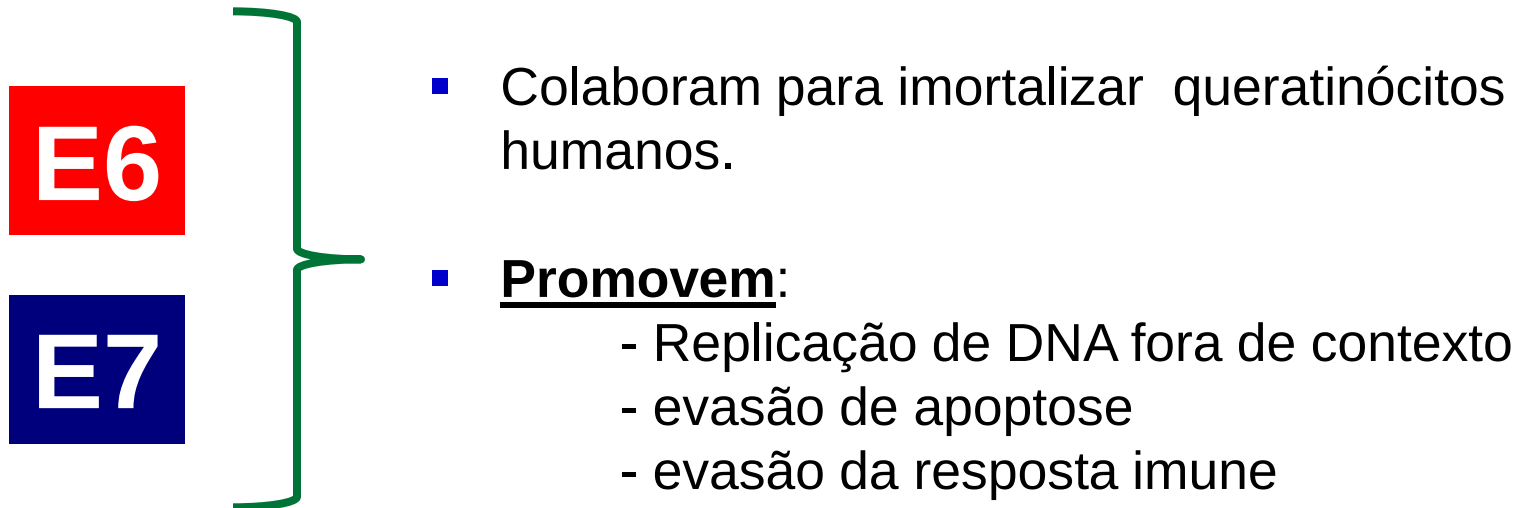


Vírus e Câncer:

Mecanismos **diretos** de carcinogênese

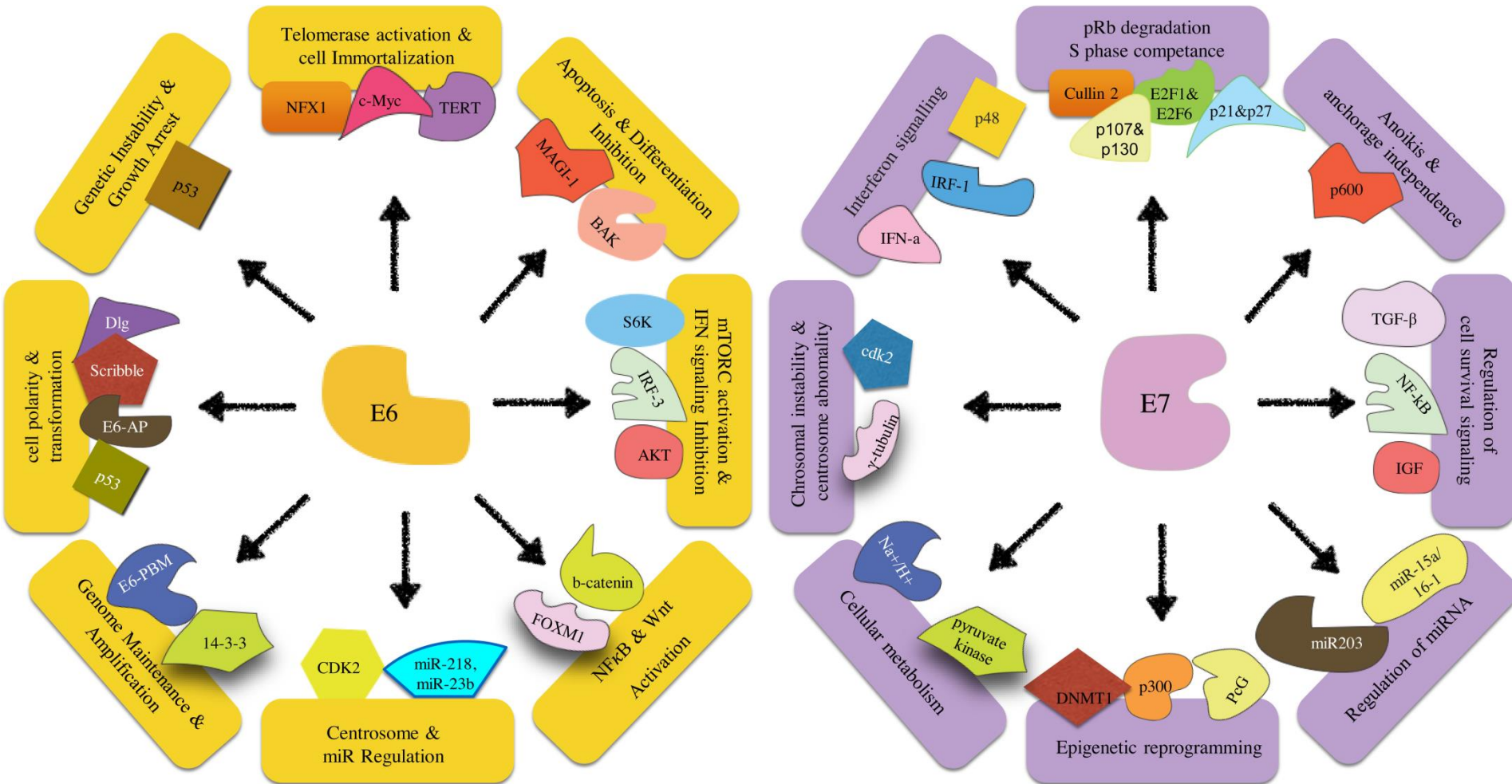
Vírus humanos: oncogenes virais e ciclo celular

Proteínas pequenas pleiotrópicas.

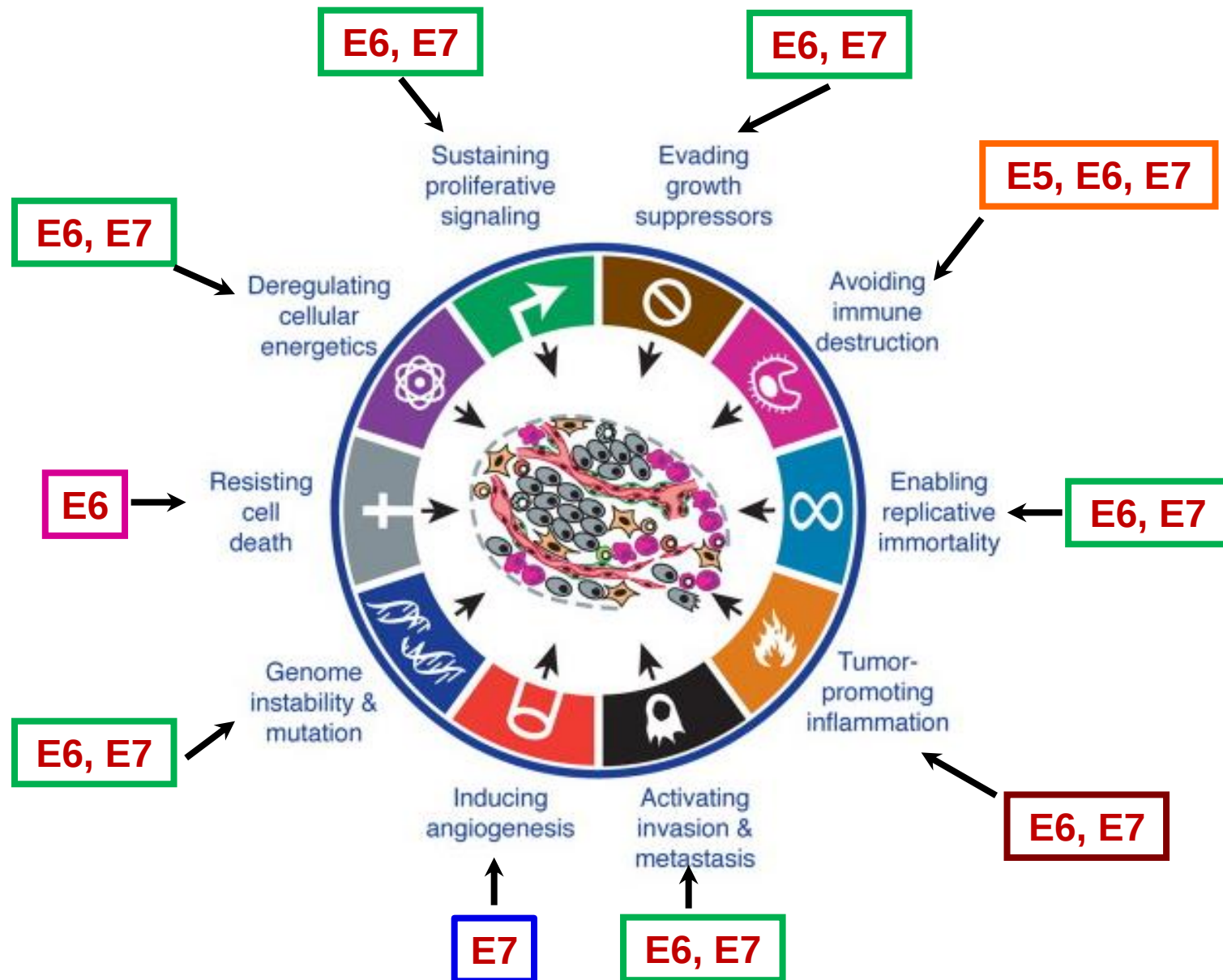


Vírus e Câncer: Mecanismos diretos

Vírus humanos: oncogenes virais e ciclo celular



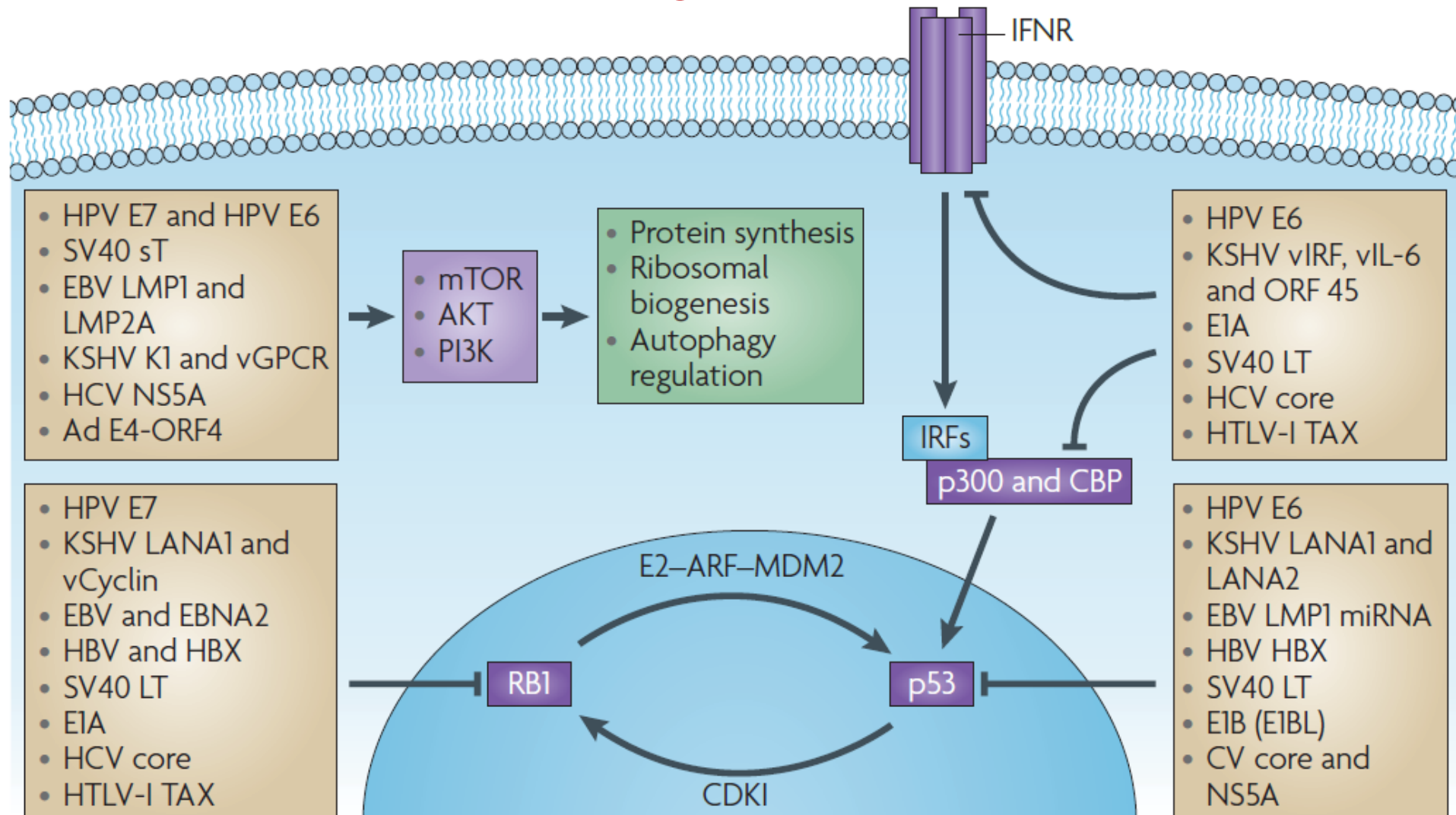
Vírus e Câncer: Mecanismos **diretos**



Vírus e Câncer:

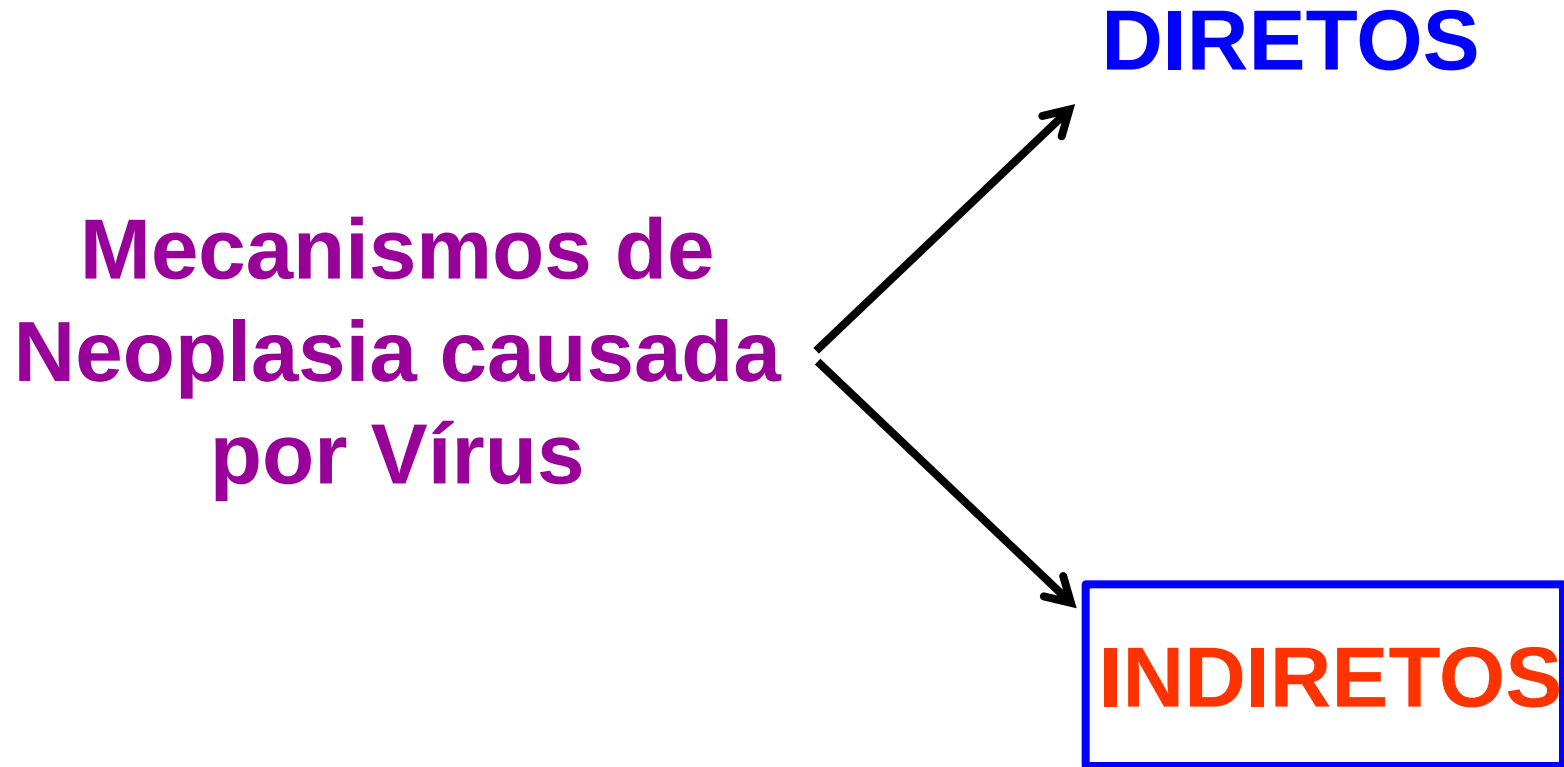
Mecanismos **diretos** de carcinogênese

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



Vírus e Câncer:

Mecanismos de carcinogênese



Vírus e Câncer:

Mecanismos indiretos de carcinogênese

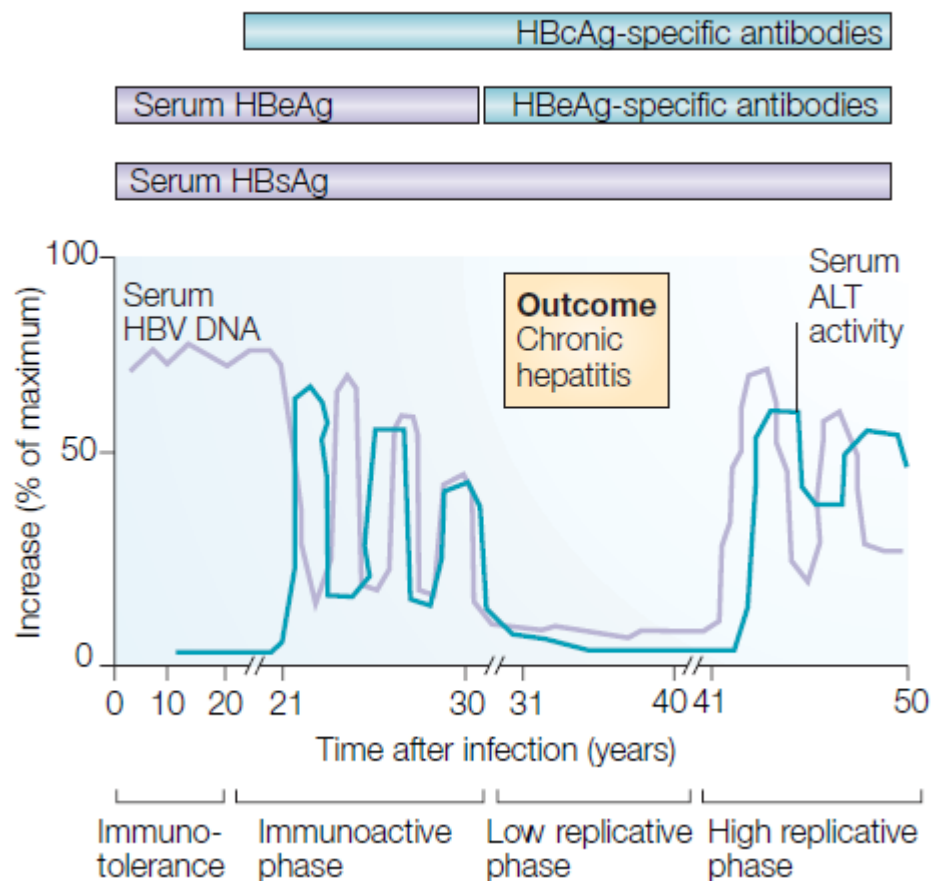
- Estímulo da proliferação celular para reposição do tecido danificado (**HBV, HCV**)
- Imunodeficiência (**HTLV-I, HIV**)
- Evasão do sistema imune (**todos...**)

Vírus e Câncer:

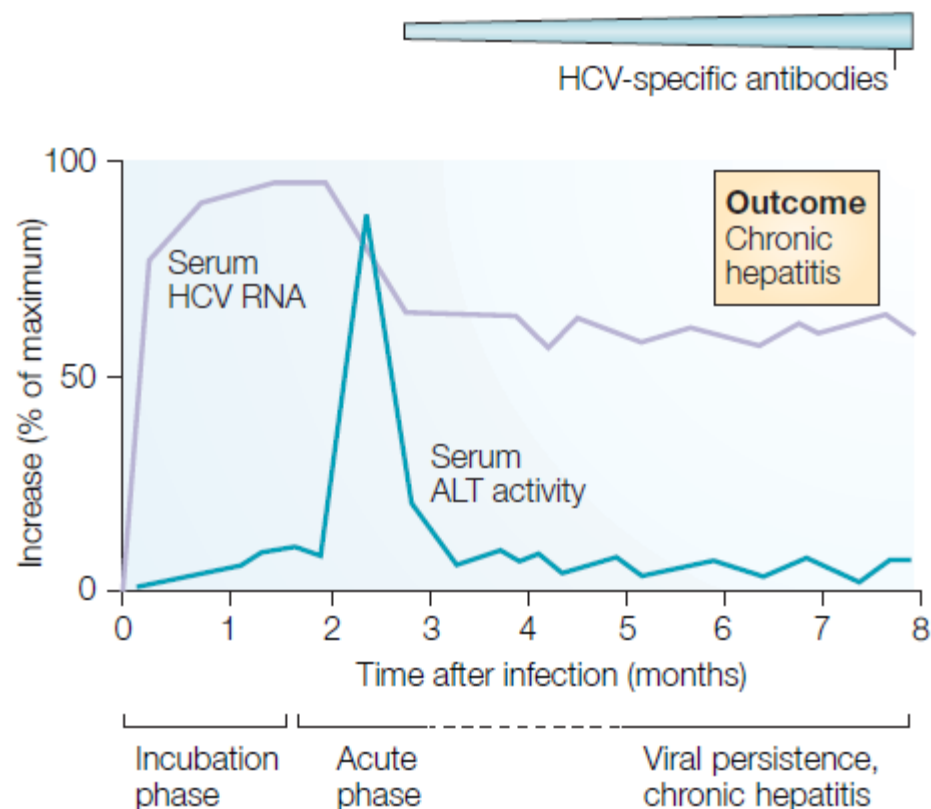
Mecanismos **indiretos** de carcinogênese

- 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)

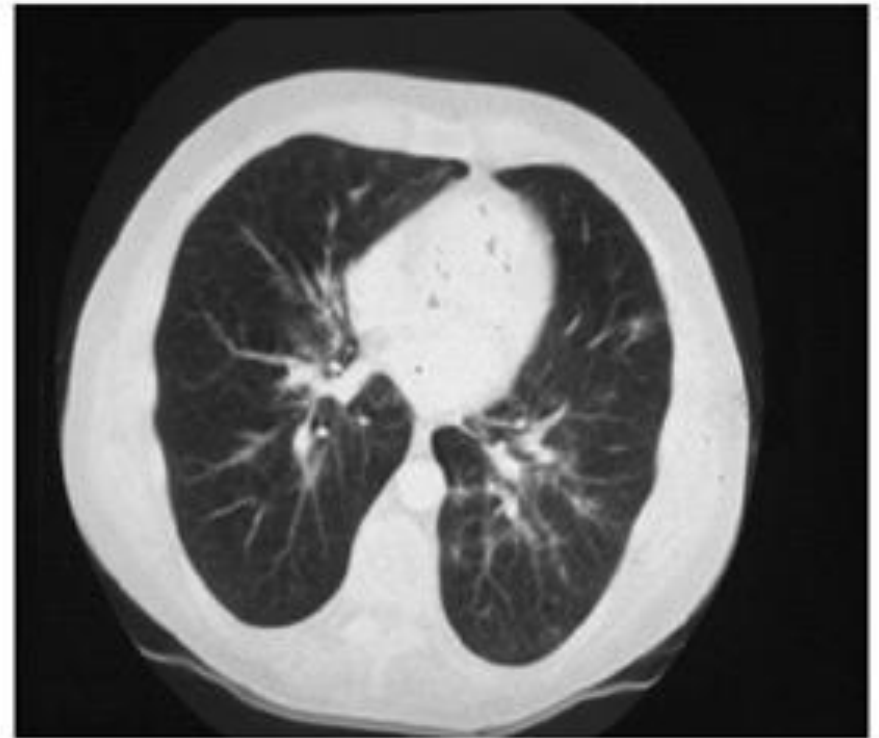
DLCL, diffuse large-cell lymphoma; EBV, Epstein–Barr virus; HHV8, human herpesvirus type 8; HPV, human papillomavirus; KS, Kaposi’s sarcoma; LMP1, latency membrane protein 1; NA, not available; NHL, non-Hodgkin’s lymphoma; PCNS, primary-nervous-system lymphoma; PEL, primary effusion lymphoma. doi:10.1038/nrc1479

Vírus e Câncer:

Mecanismos **indiretos** de carcinogênese

INTERAÇÃO HIV e KSHV

Sarcoma de Kaposi após *HAART*

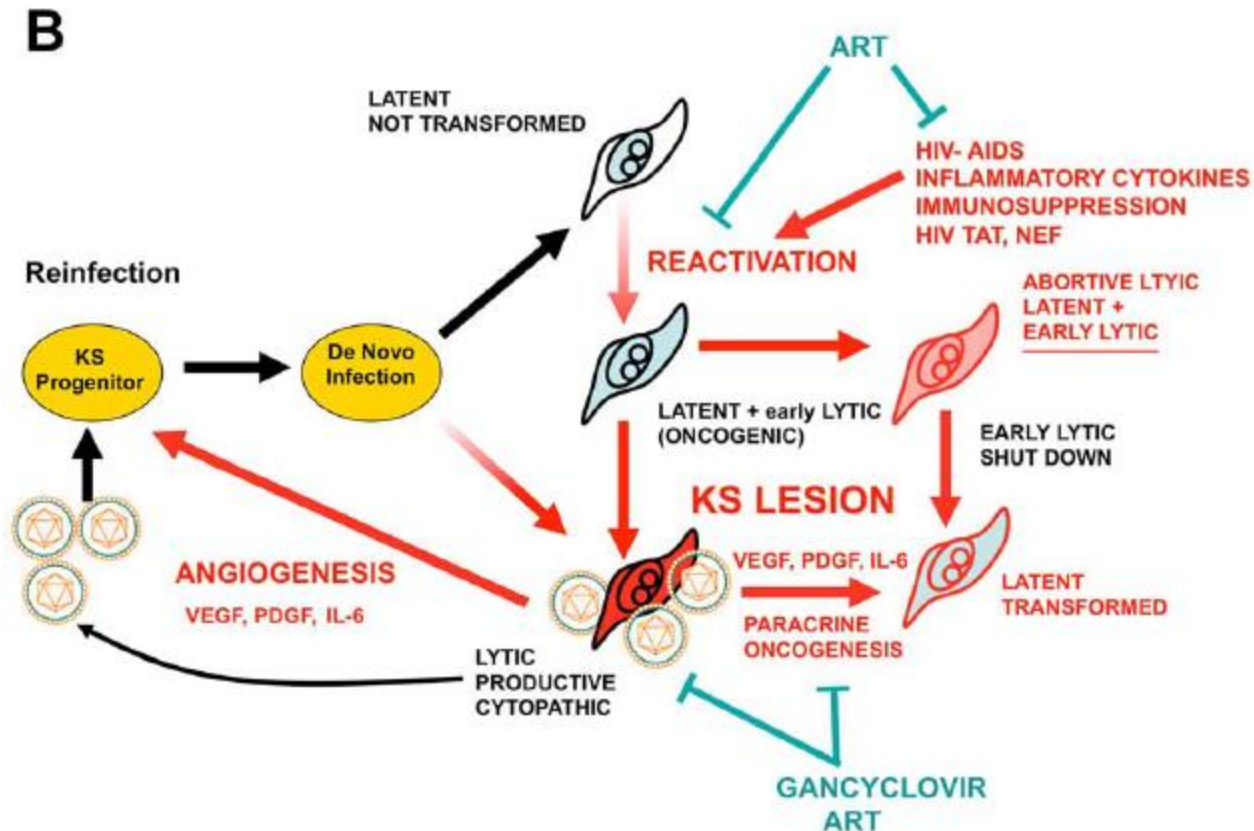


Nature Reviews | Cancer

Vírus e Câncer:

Mecanismos **indiretos** de carcinogênese

INTERAÇÃO HIV e KSHV



Viral Oncogenesis of AIDS-Kaposi's sarcoma

Vírus e Câncer:

Mecanismos de carcinogênese

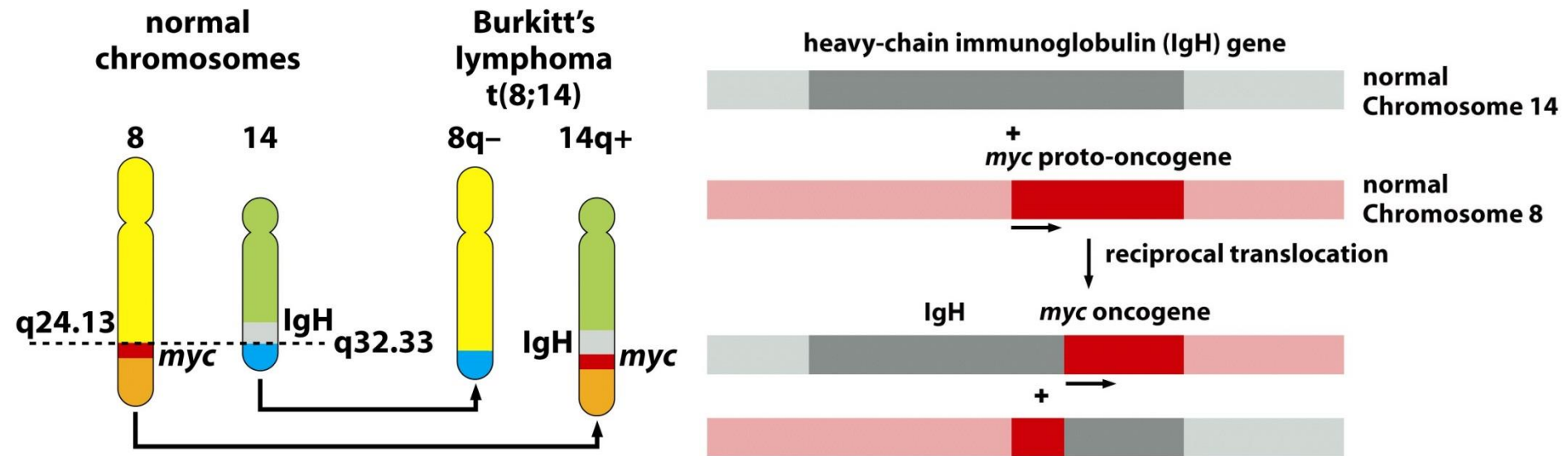
Direto vs Indireto

Muitas vezes fica difícil distinguir...

Vírus e Câncer:

Mecanismos de carcinogênese

Linfoma de Burkitt, caracterizado por:



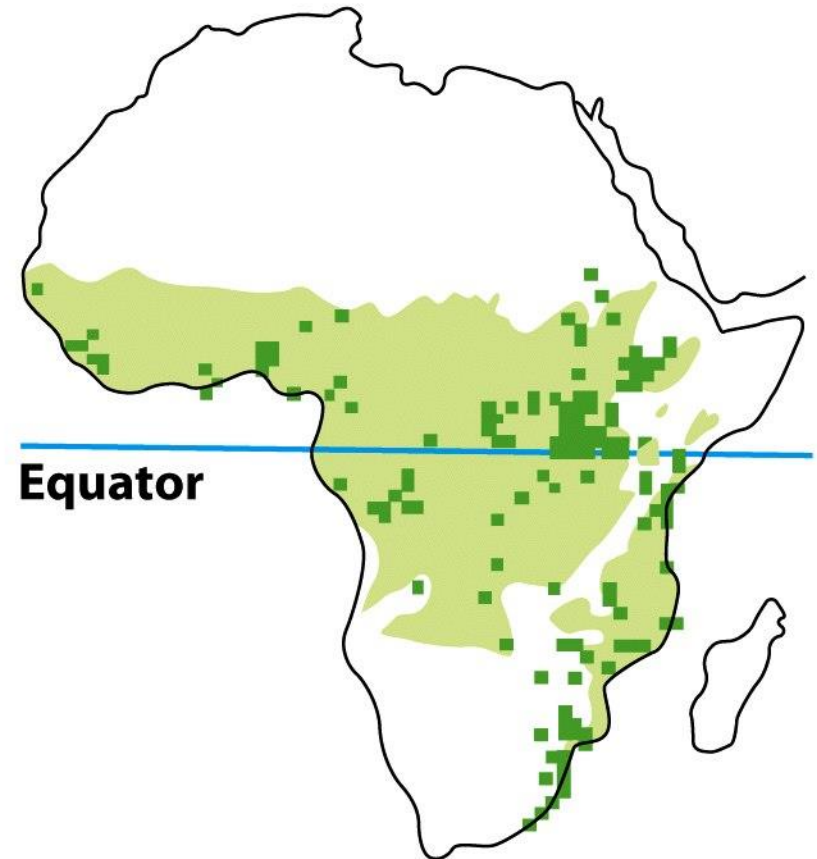
- Associado à infecção pelo Vírus Epstein-Barr (EBV)
- Diferenças geográficas e de idade de incidência notáveis.

Vírus e Câncer:

Mecanismos de carcinogênese

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

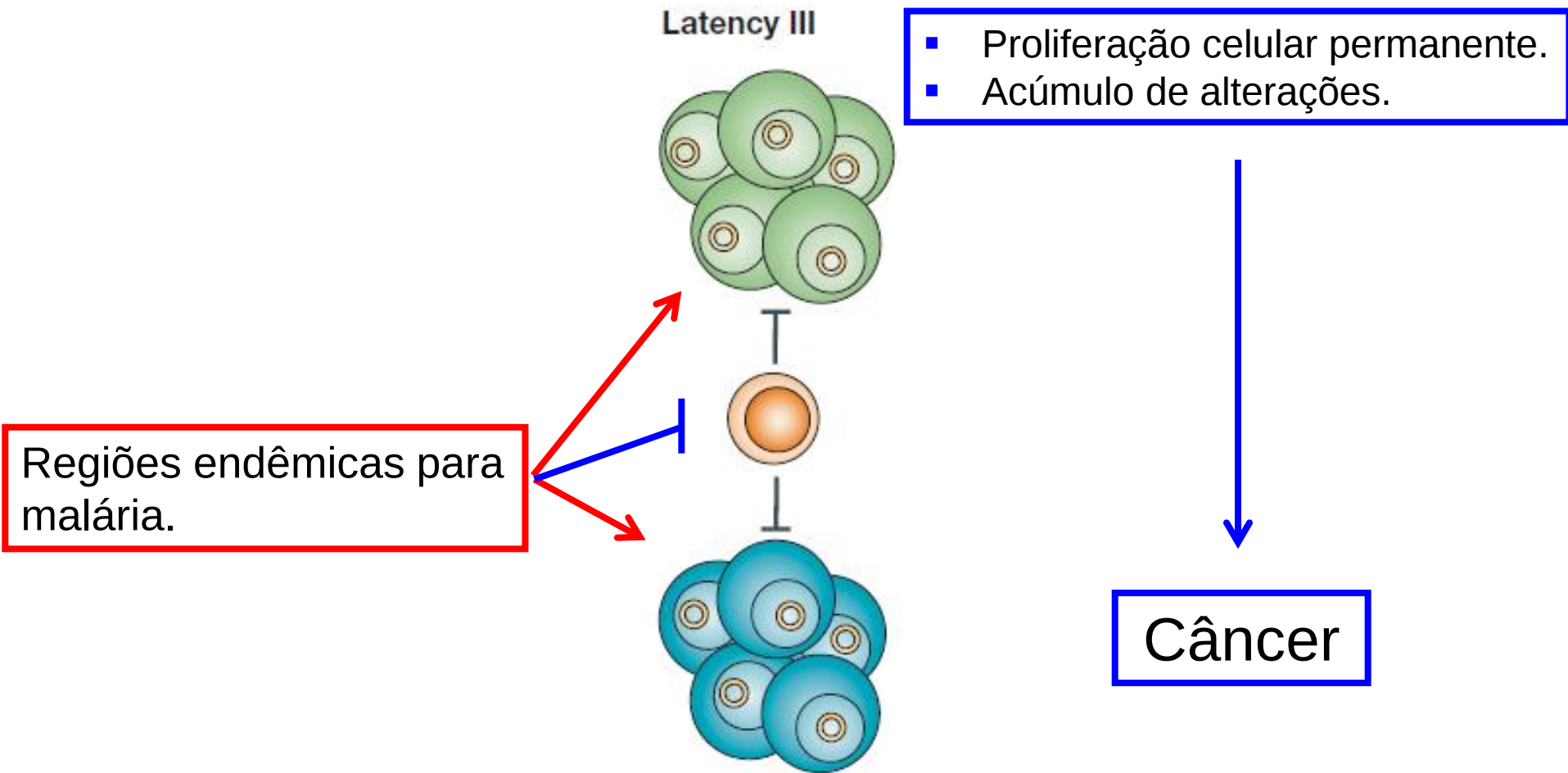
(B) Burkitt's lymphoma



Vírus e Câncer:

Mecanismos de carcinogênese

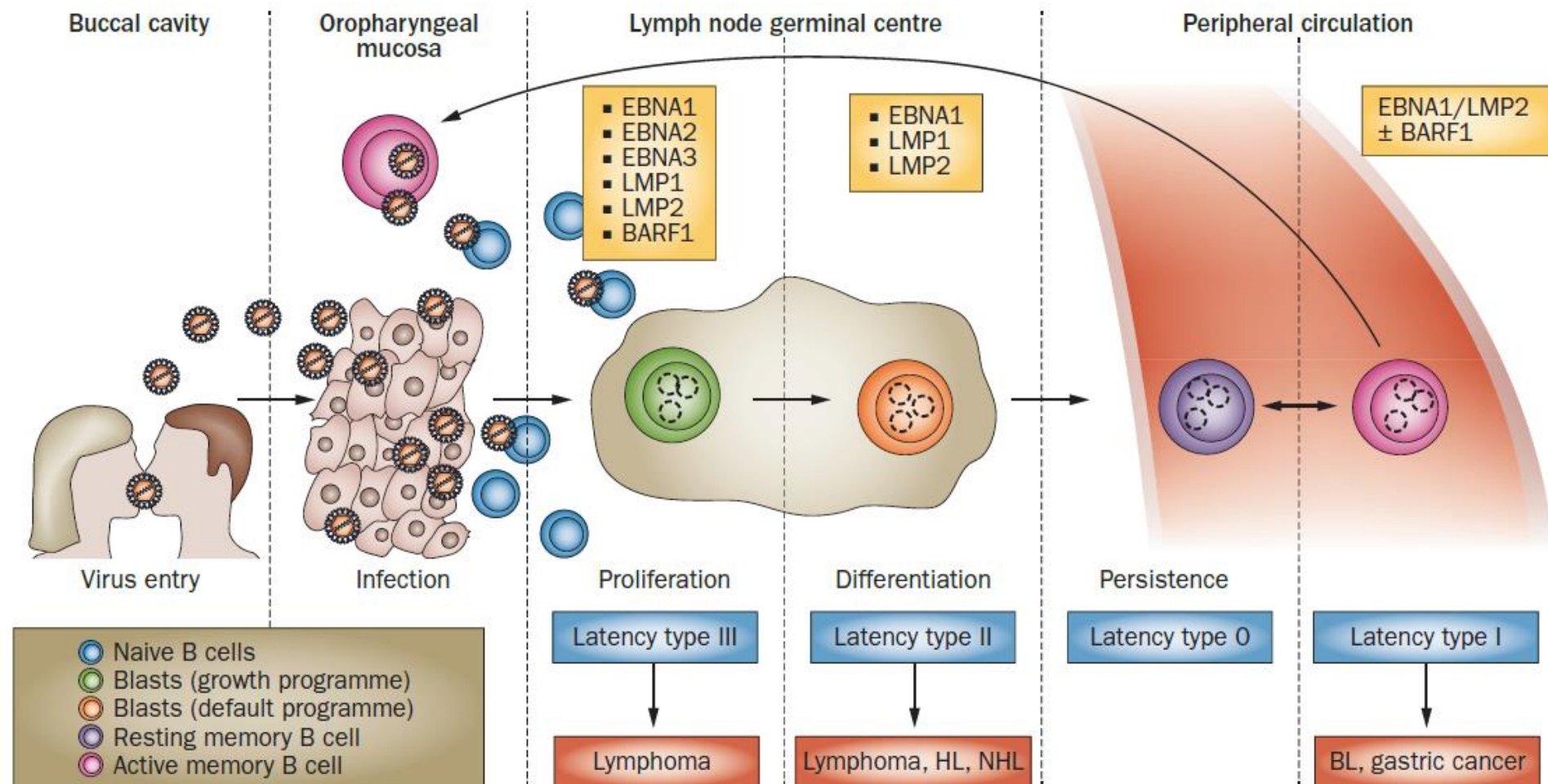
EBV e Linfoma de Burkitt na África: **Mecanismos complexos**



Vírus e Câncer:

Mecanismos de carcinogênese

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



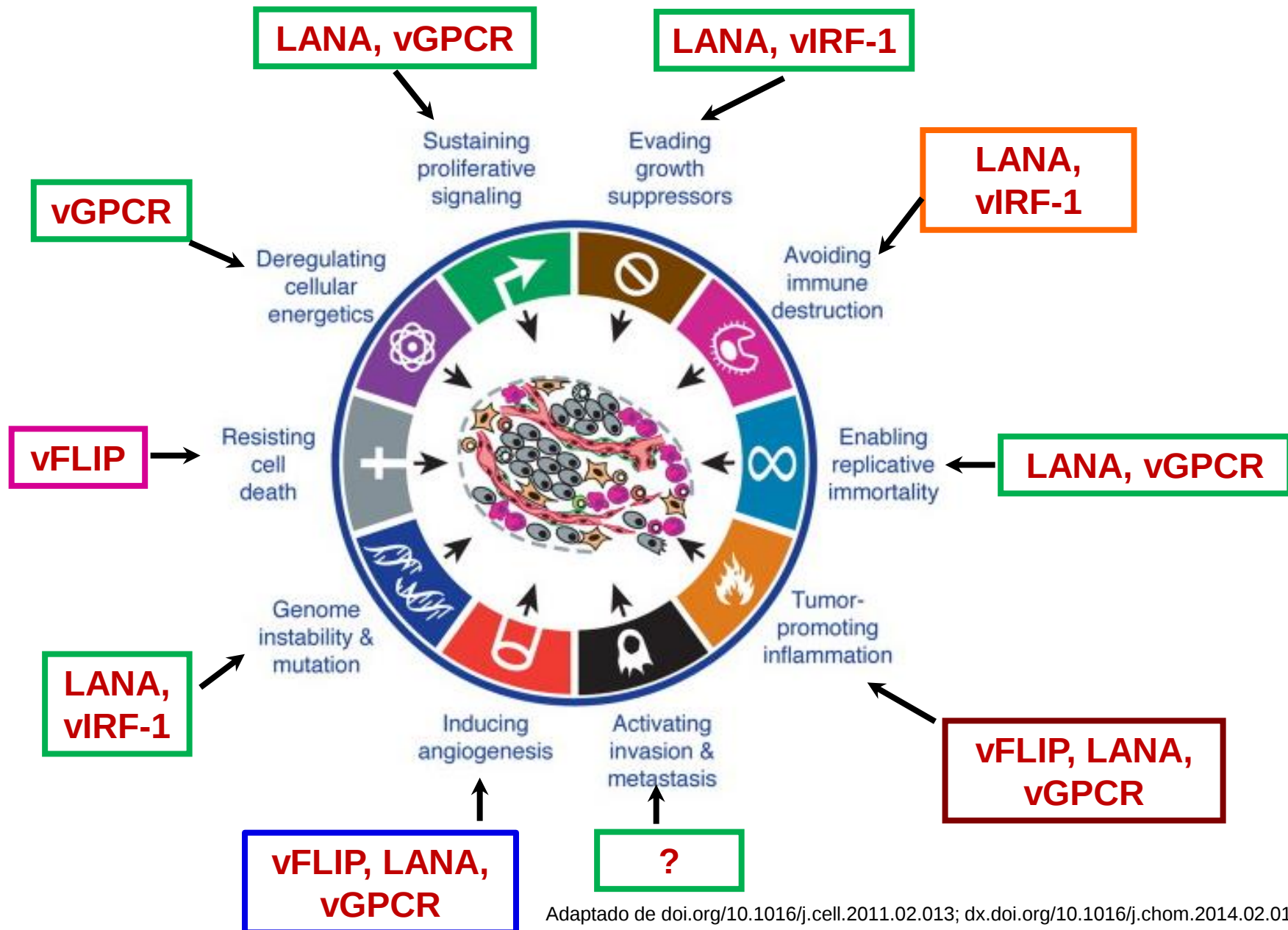
Vírus e Câncer:

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”

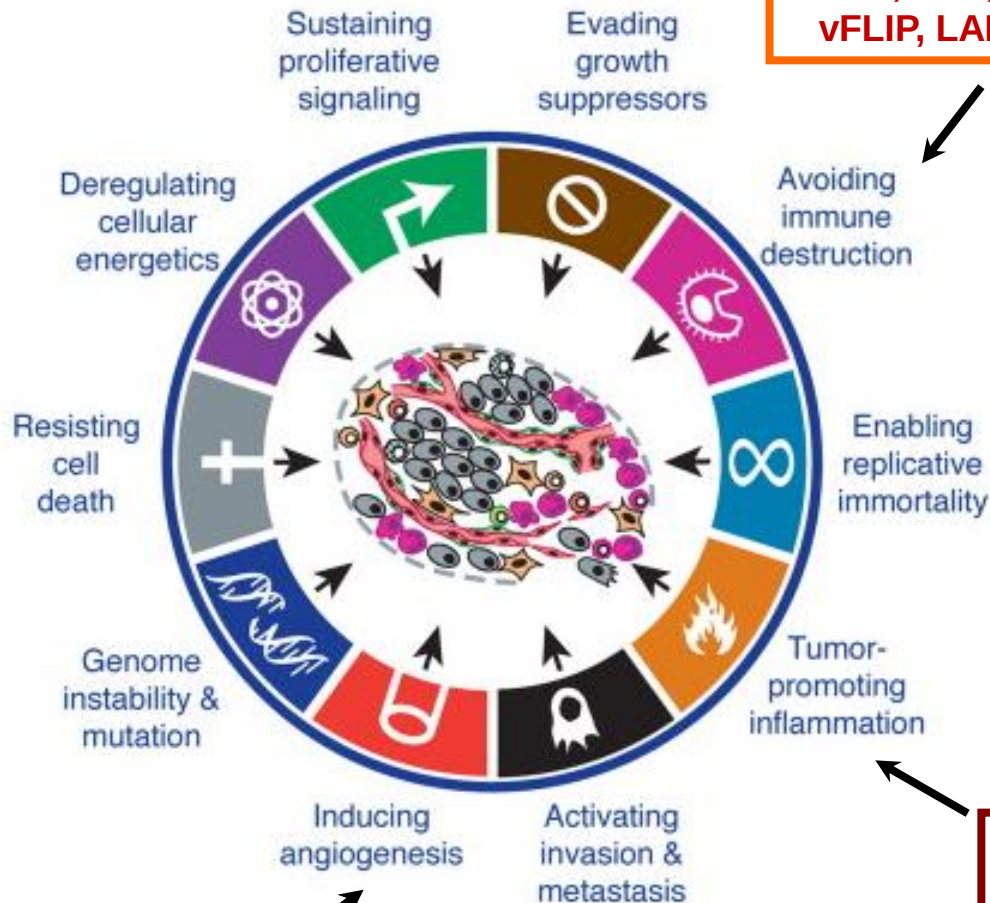


Vírus e os “hallmarks of cancer”

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

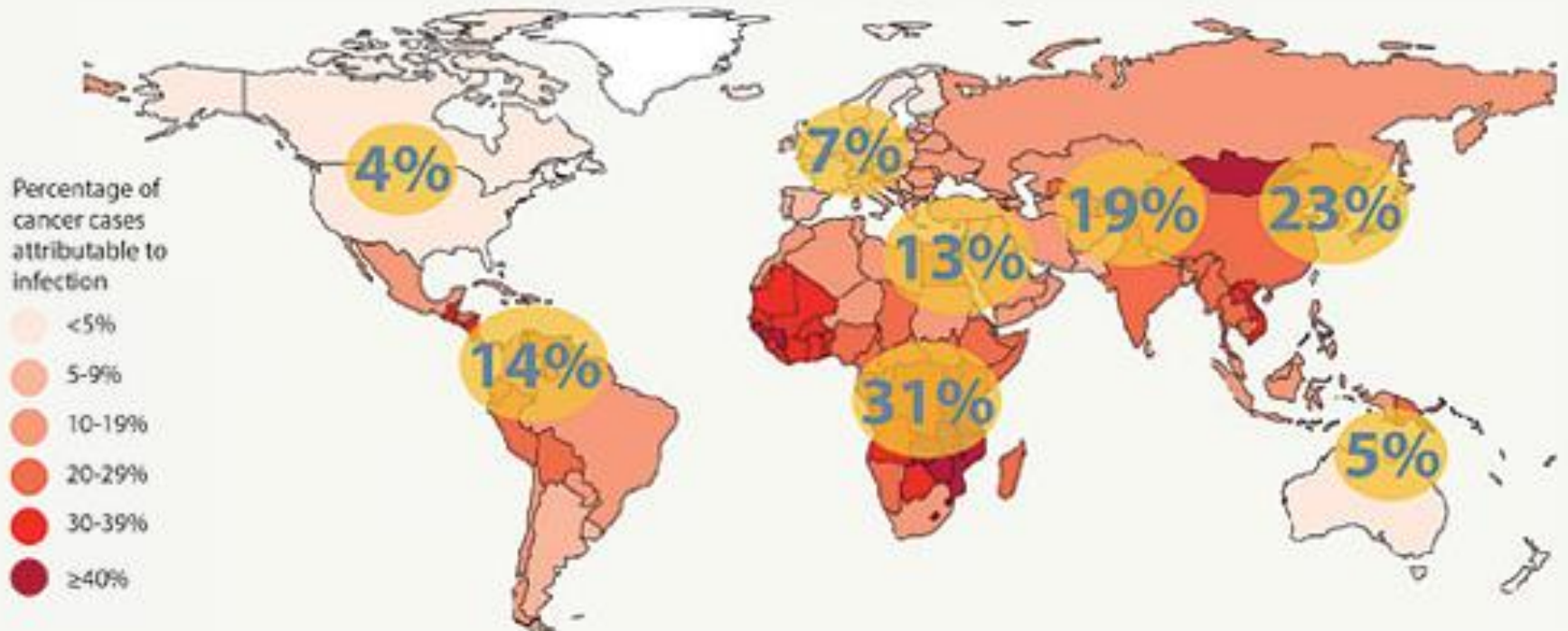
(carcinoma epidermóide de bexiga)

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)

Obrigado!!!!!!