



DEPARTAMENTO DE
MICroBiologia
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO



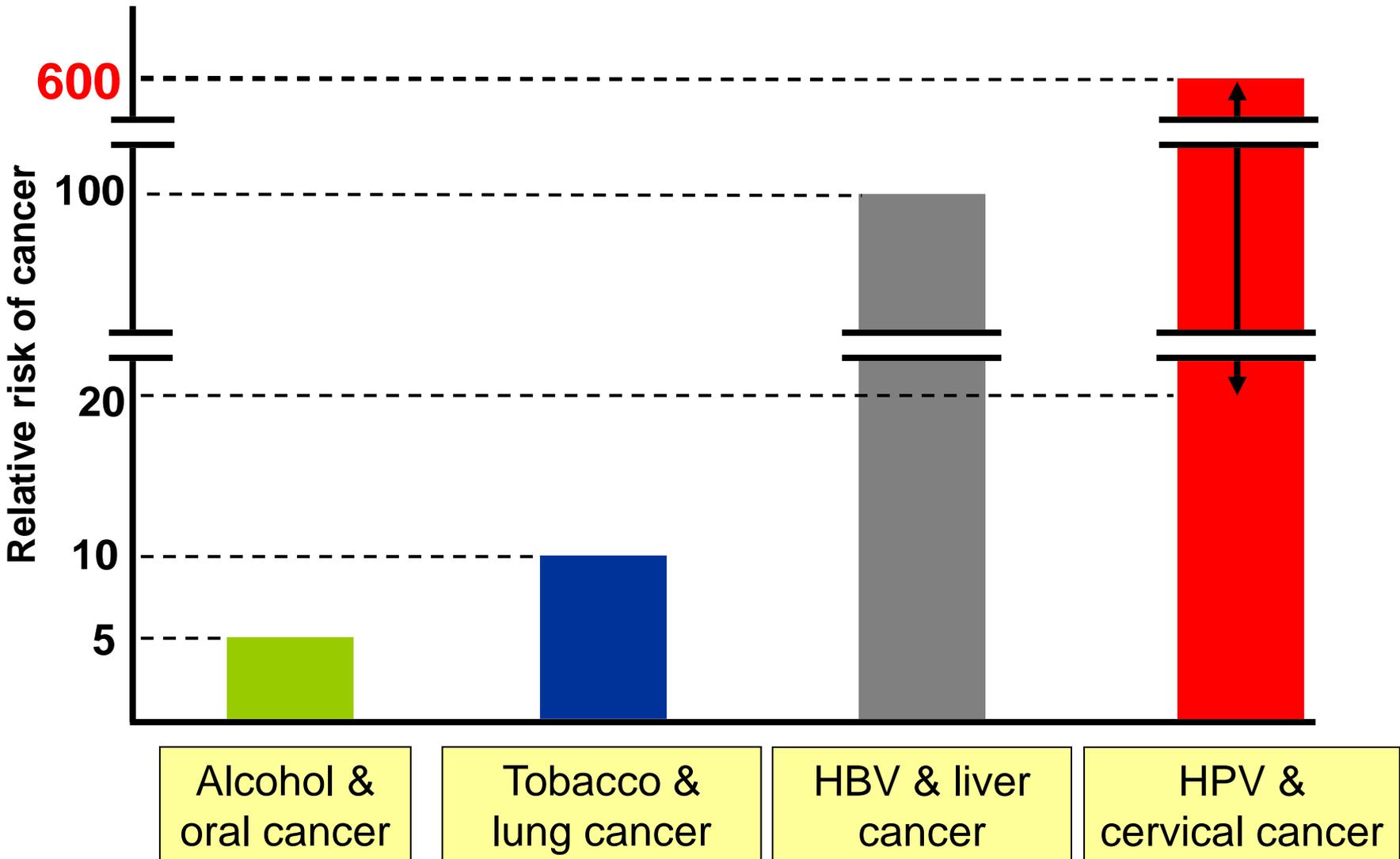
VÍRUS ONCOGÊNICOS

Enrique Boccardo

Depto. Microbiologia – ICB/USP

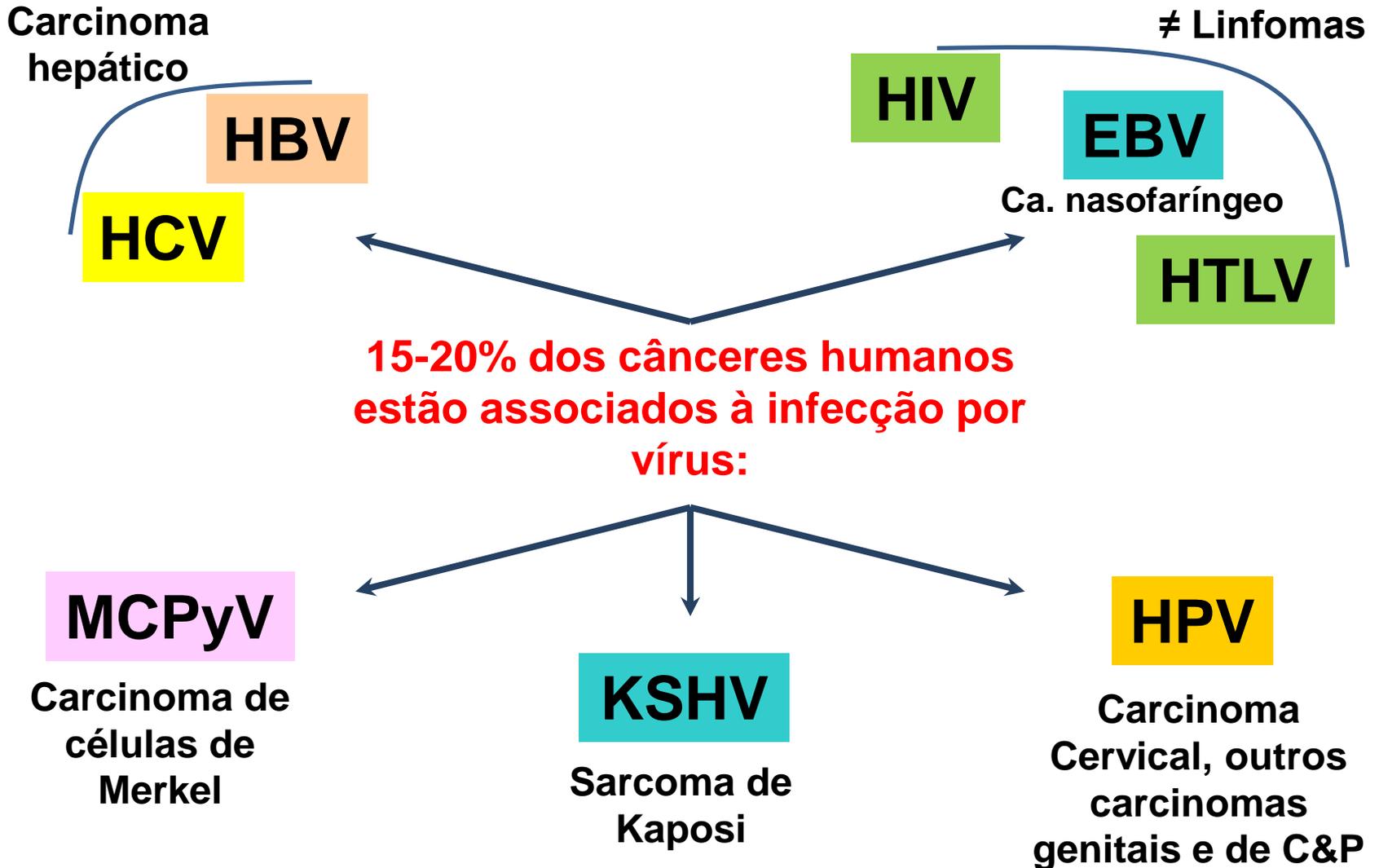
eboccardo@usp.br

Causas do Câncer: Qual o papel dos vírus?



Vírus e Câncer:

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



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.

HERPESVÍRUS

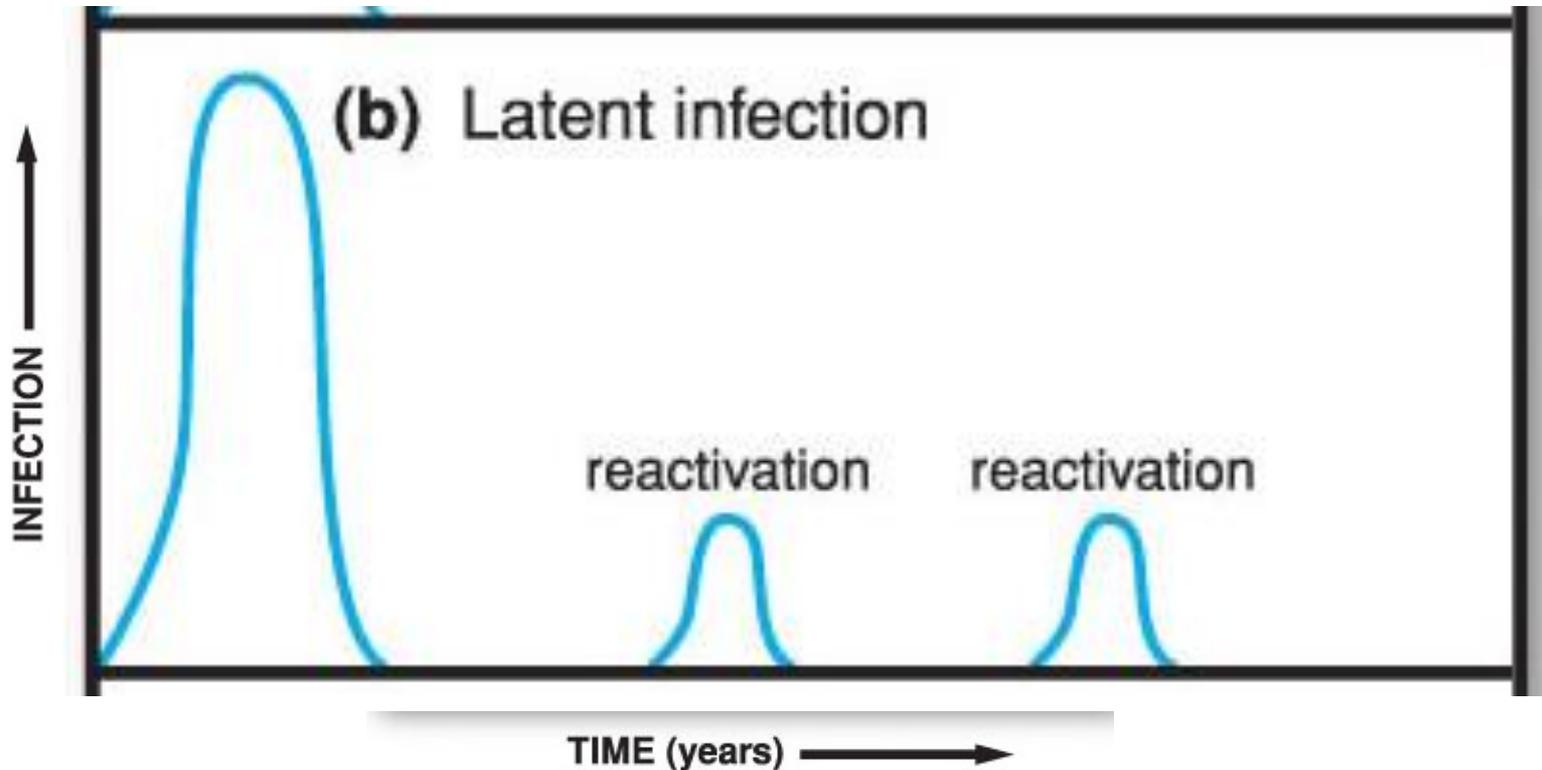
- São uma das principais causas de doenças humanas associadas a vírus.
- Quando a infecção acontece é para a vida toda do indivíduo.

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

HERPESVÍRUS

INFECÇÃO LATENTE

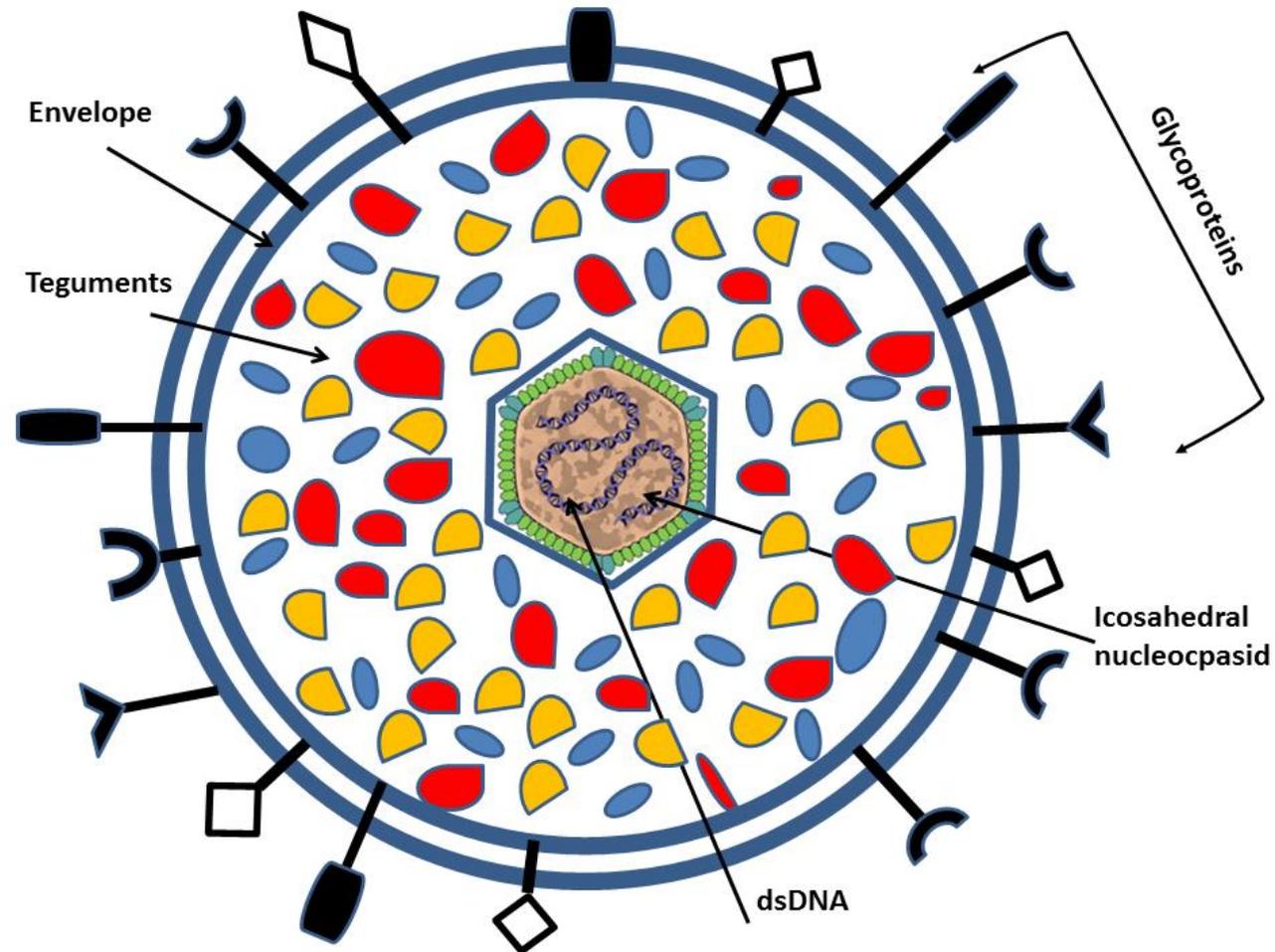
Latência – representa um estado transcricional e traducional único do vírus. O ciclo produtivo não funciona mas pode ser ativado a qualquer momento.



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

- 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**

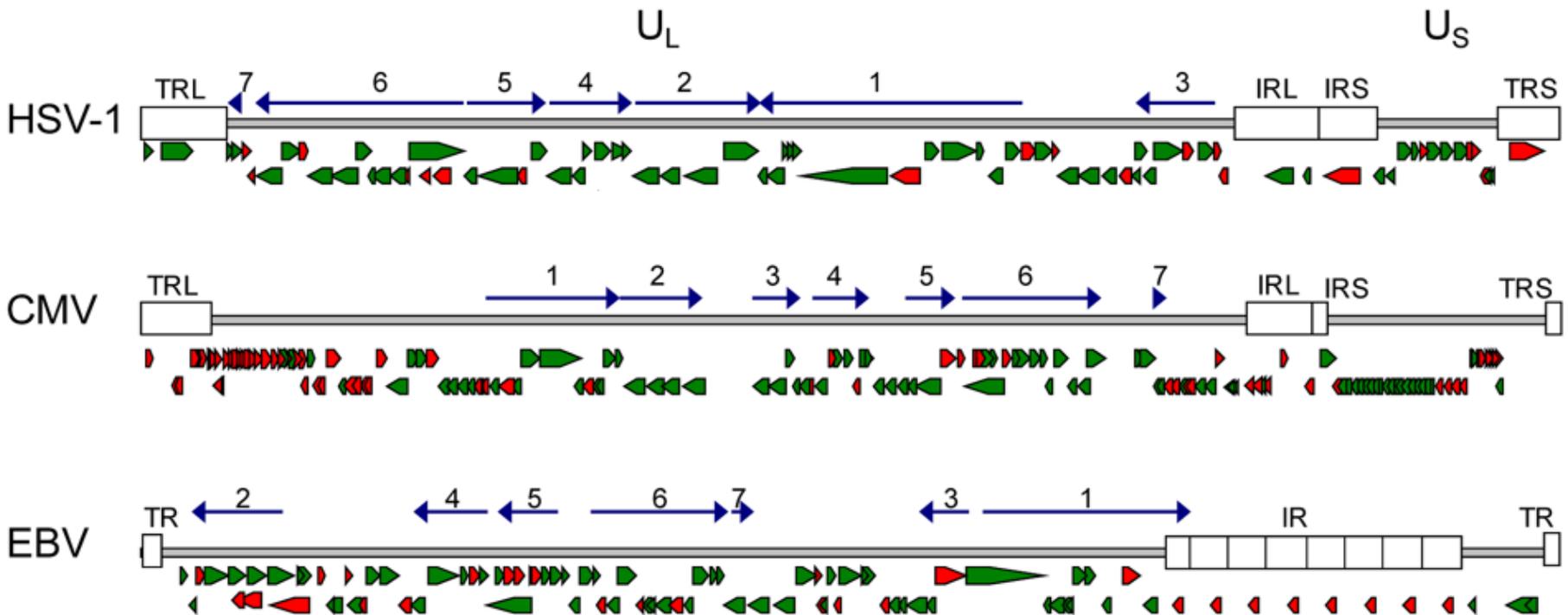
Name	Subfamily	Sequence characteristics		Cell types infected		Pathophysiology
		GC content	% coding	Lytic infection	Latent infection	
HSV-1 (HHV1)	α	68%	79	Epithelial cells	Neurons	Orofacial infections, encephalitis
HSV-2 (HHV2)	α	70%	79	Epithelial cells	Neurons	Genital and neonatal infections
VZV (HHV3)	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

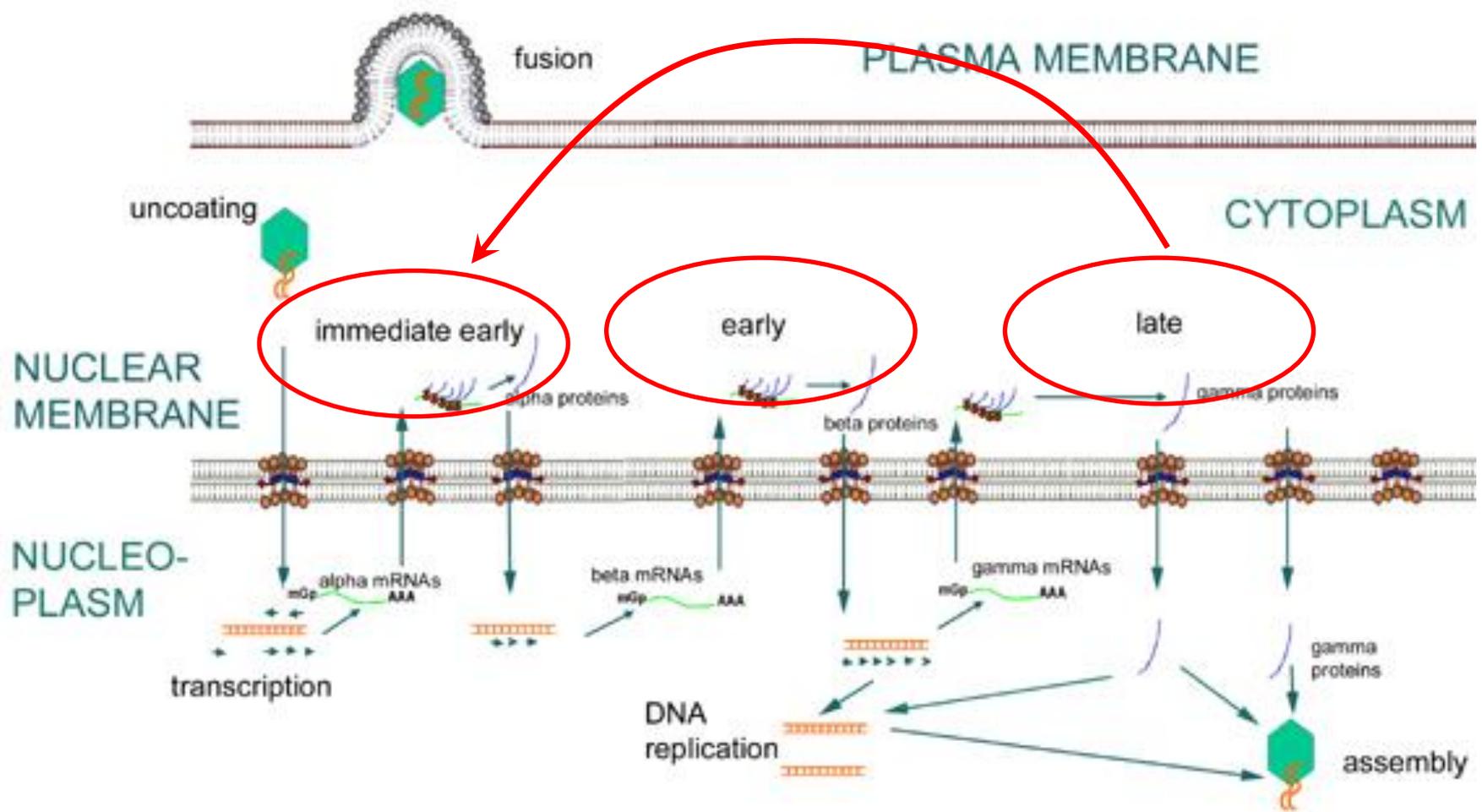
Pergunta de prova!!!!



HERPESVÍRUS

■ Ciclo viral

- Expressão dos genes precoces imediatos, precoces e tardios

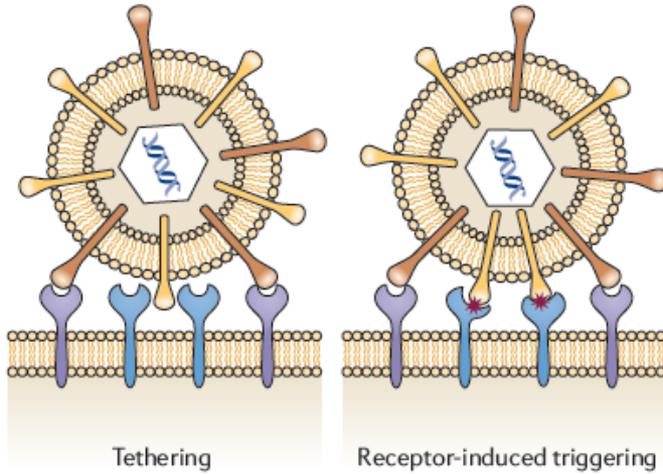


HERPESVÍRUS

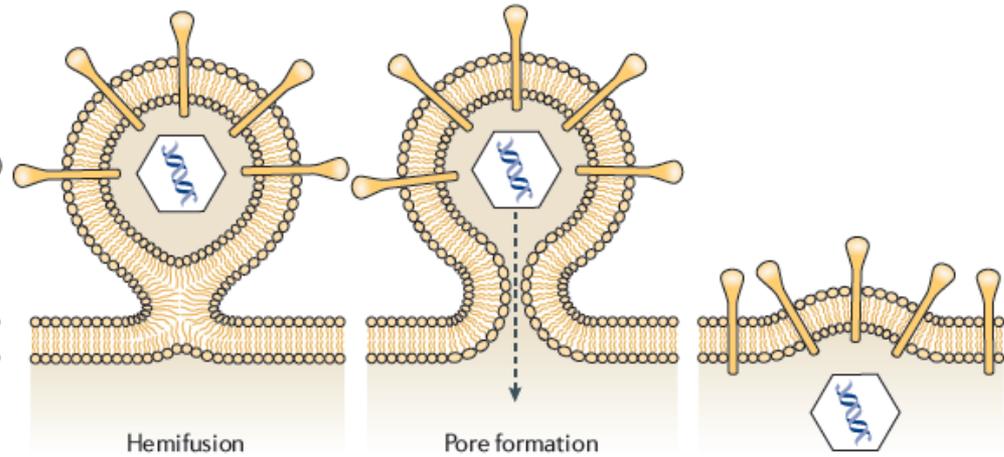
REPLICAÇÃO: ADSORÇÃO E ENTRADA

a

Binding to the host cell

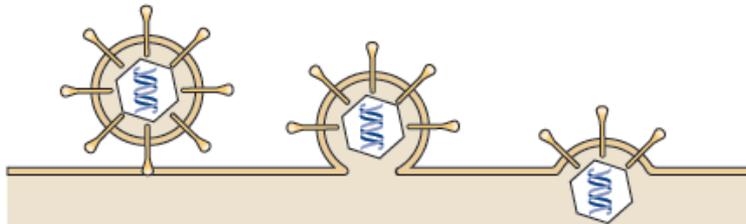


Fusion with the host cell membrane

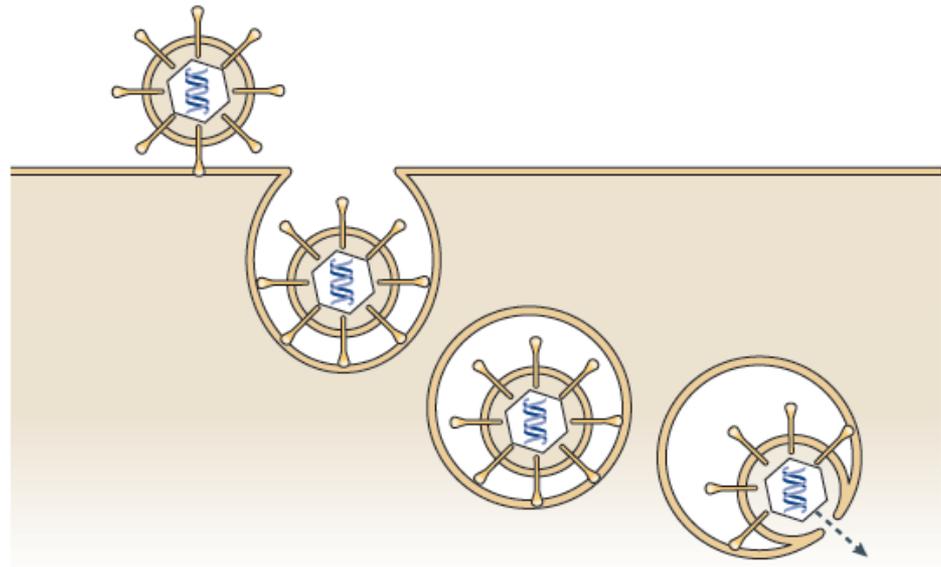


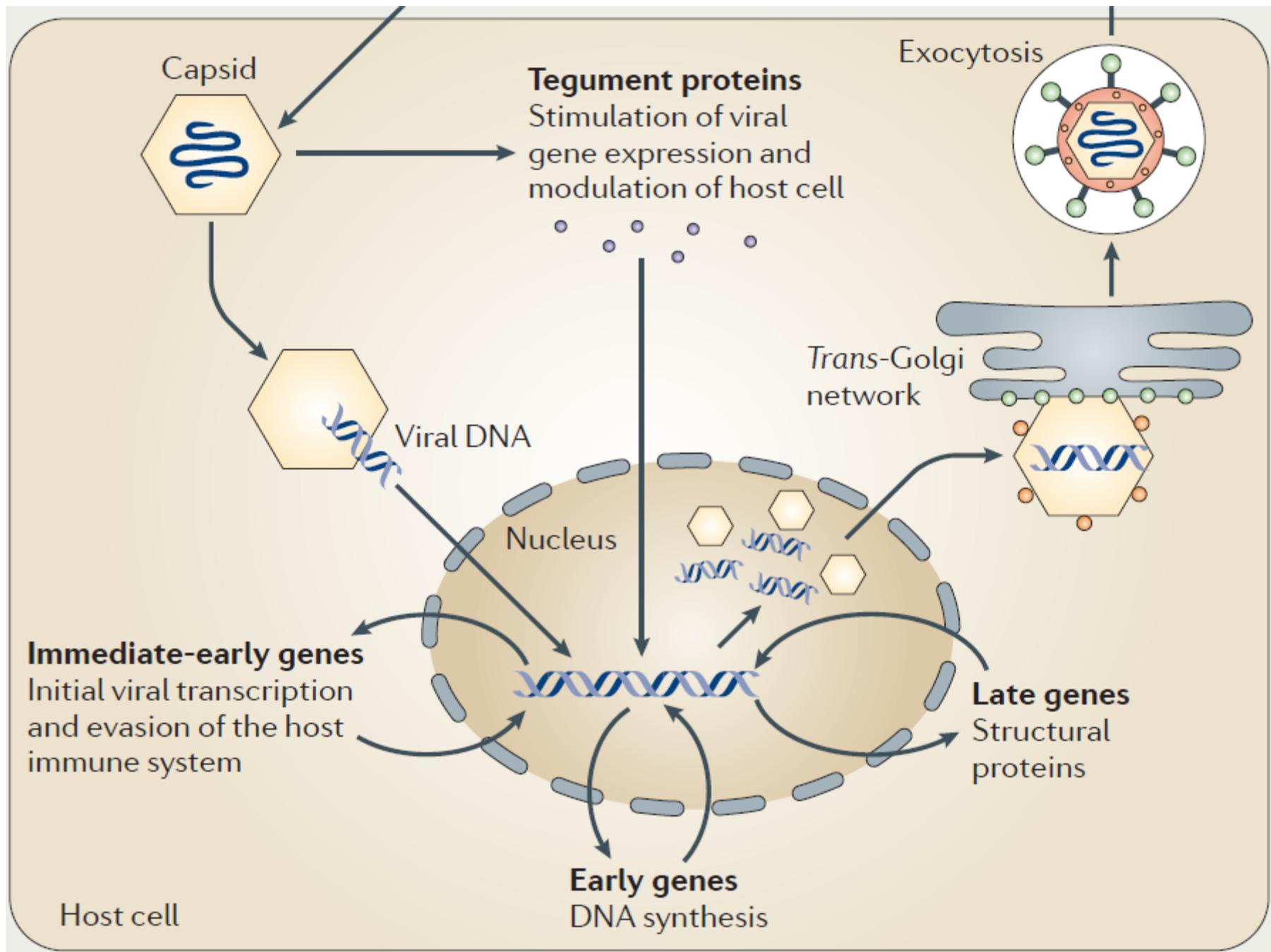
b

Fusion with the plasma membrane



Fusion with the endocytic membrane

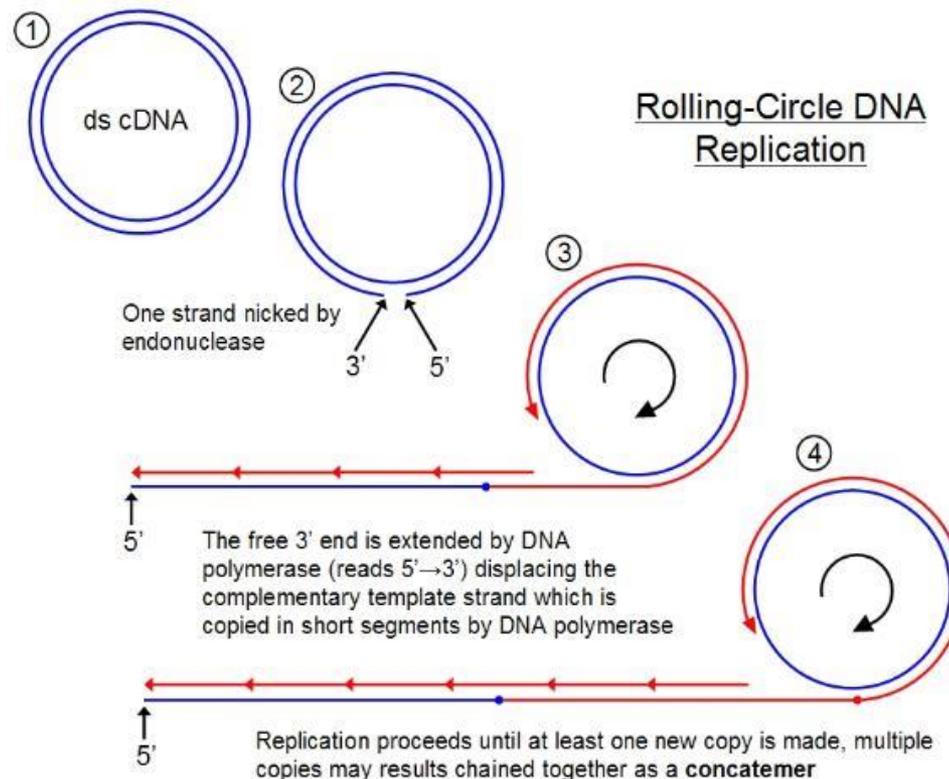




HERPESVÍRUS

REPLICAÇÃO DO GENOMA

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



Herpes simplex (Herpesvírus 1)

Site of Initial Infection

ACUTE INFECTION

1

Periphery Epithelial Cells

4

Cold Sores
Viral Shedding
Epithelial Cell Death

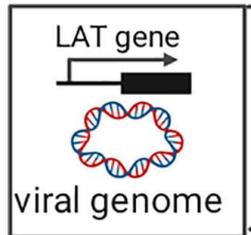
LATENCY

2

Retrograde Transport

Anterograde Transport

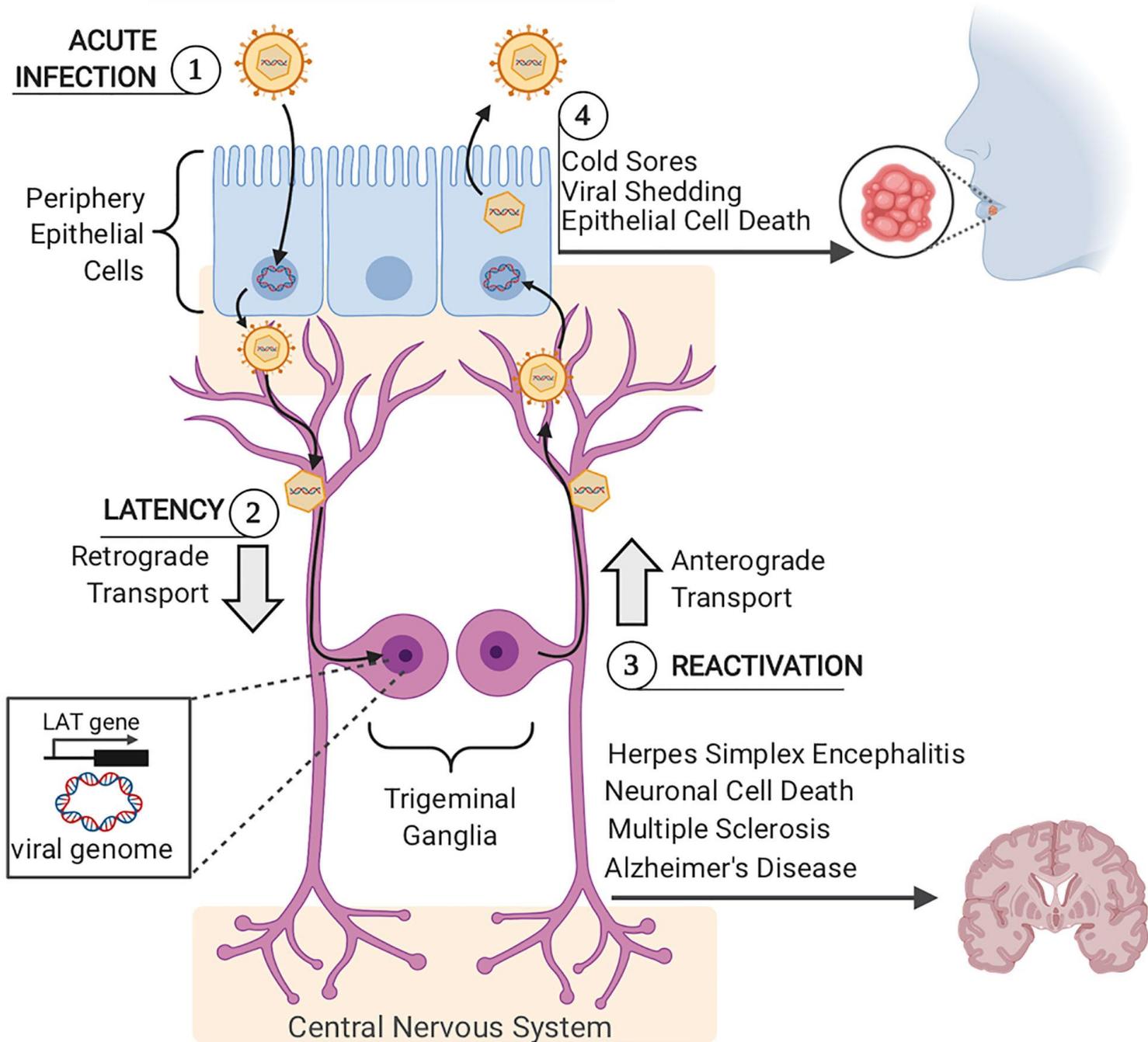
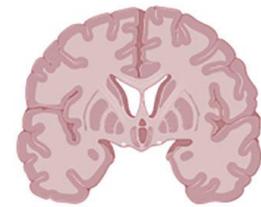
3 REACTIVATION



Trigeminal Ganglia

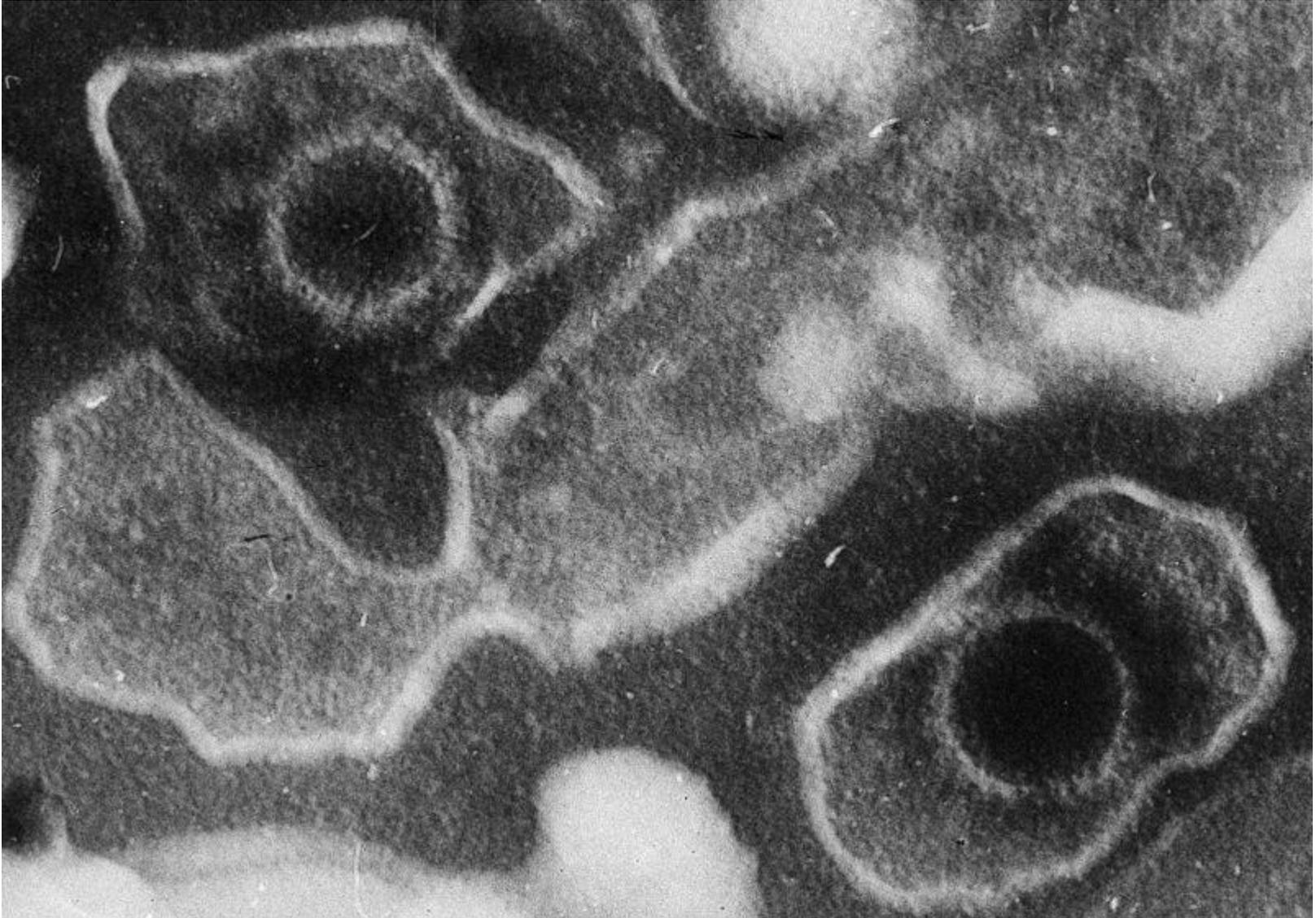
Herpes Simplex Encephalitis
Neuronal Cell Death
Multiple Sclerosis
Alzheimer's Disease

Central Nervous System



Vírus Epstein-Barr (Herpesvírus 4)

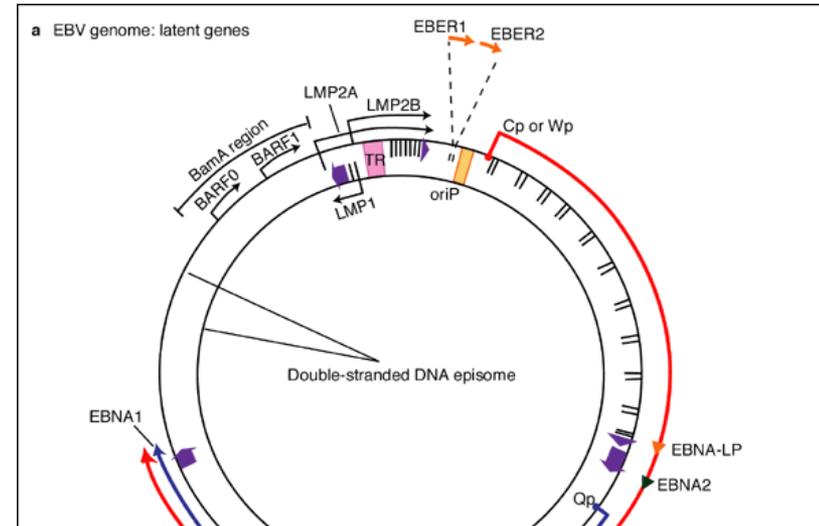
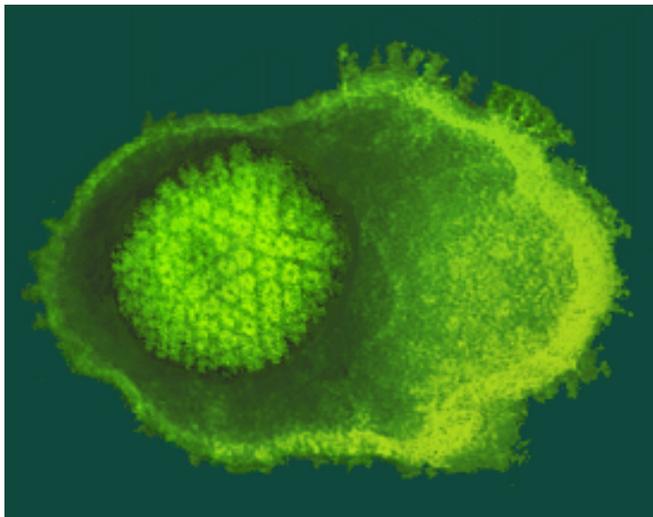
Vírus Epstein-Barr (EBV)



Vírus Epstein-Barr (EBV)

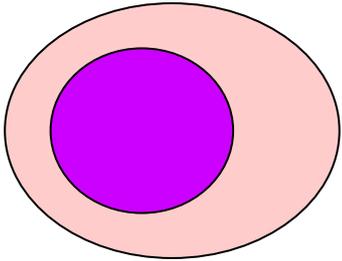
Receptor: CD21 (linfócitos B e células epiteliais da naso- e orofaringe)

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

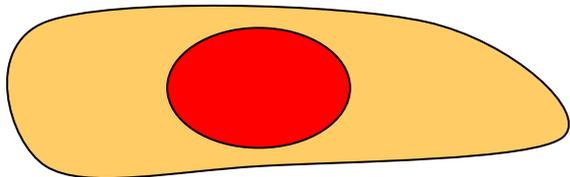


- Etiologicamente associado com:
- Mononucleose
- Linfoma de Burkitt,
- Doença de Hodgkin
- Carcinoma naso-faríngeo

Vírus Epstein-Barr (EBV)

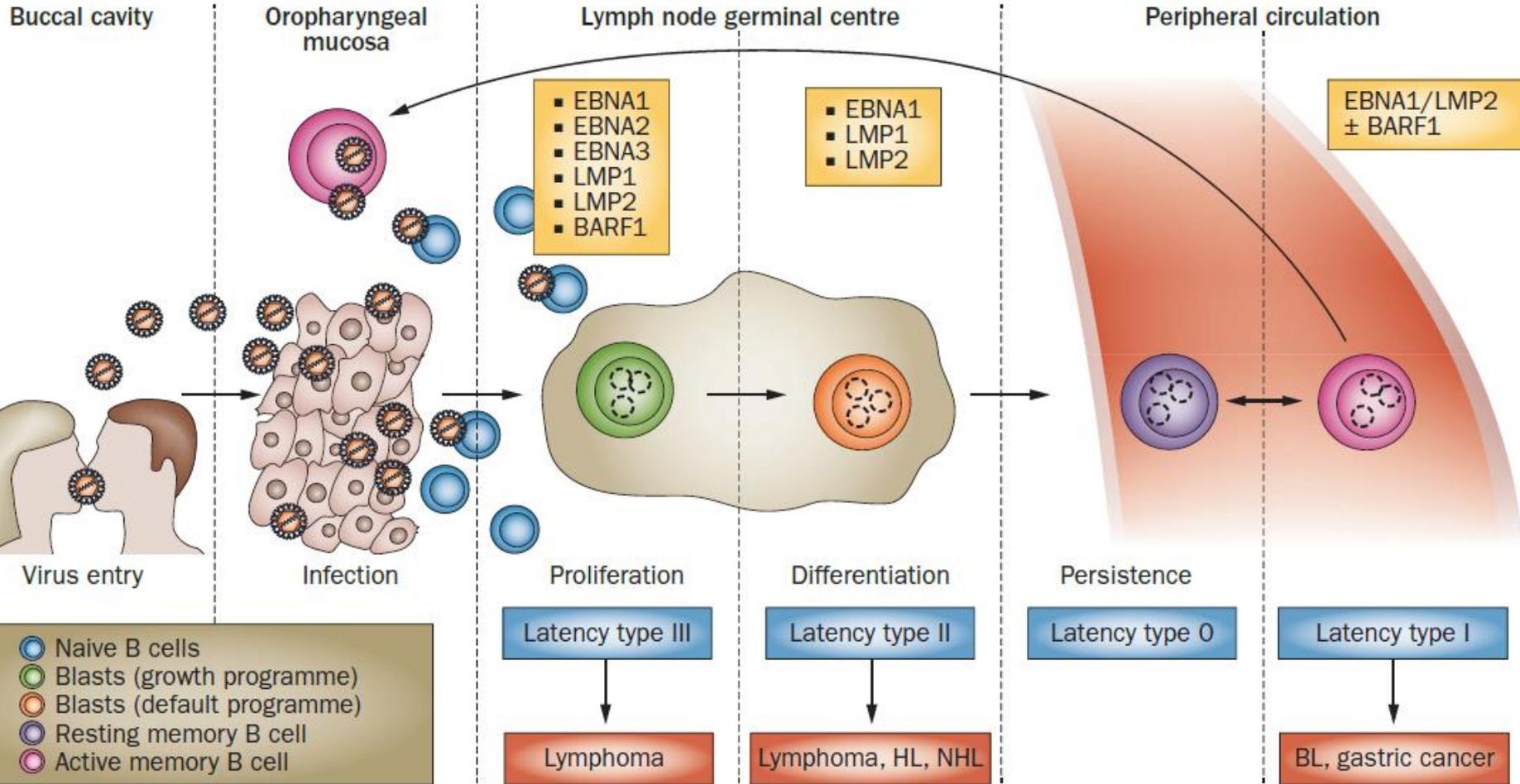


Os linfócitos B são semipermissivos para a replicação viral. A infecção pode ser latente ou as células podem ser estimuladas e, eventualmente, transformadas pelo vírus.

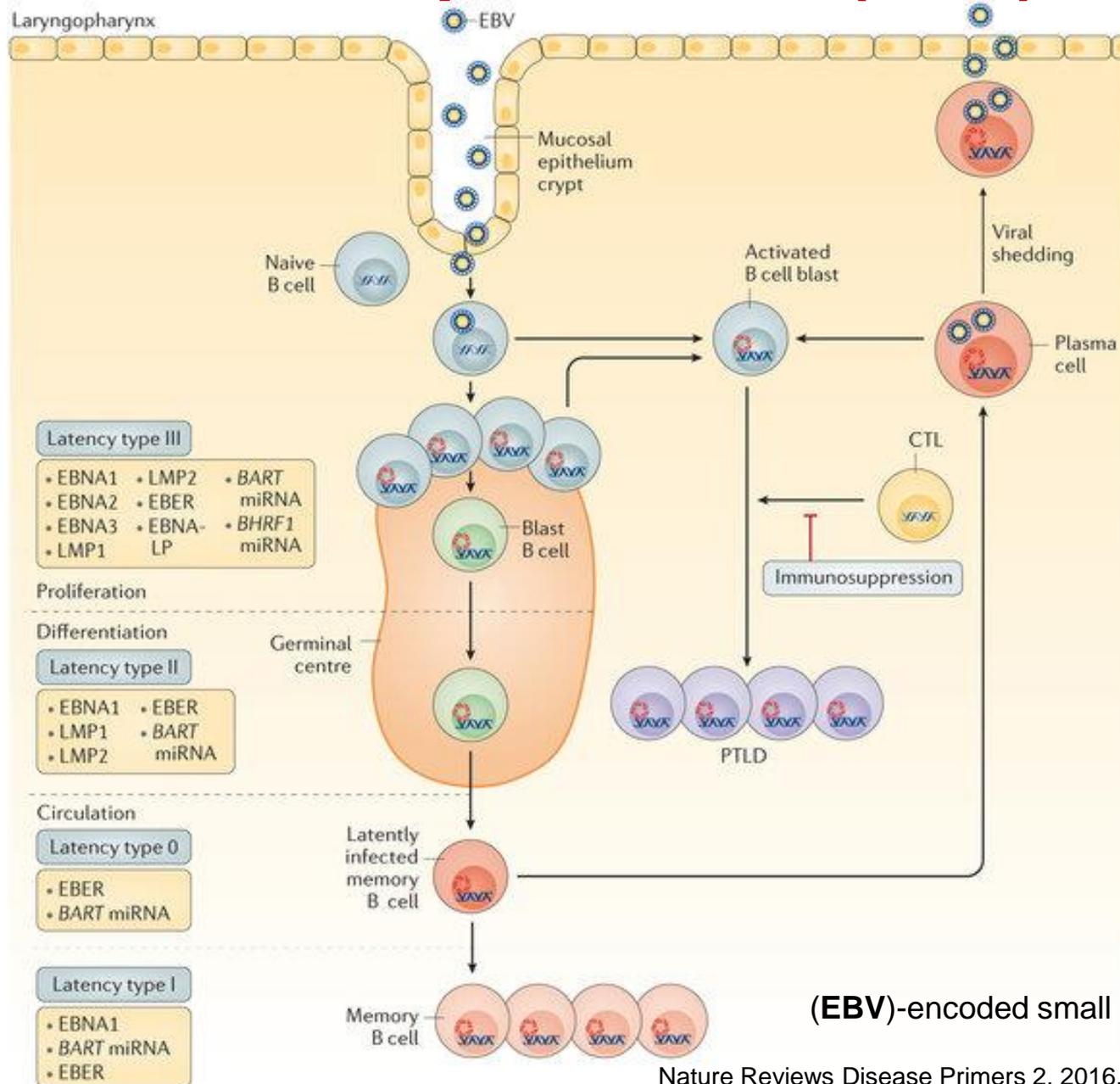


As células epiteliais permitem o ciclo lítico completo.

Virus Epstein-Barr (EBV)

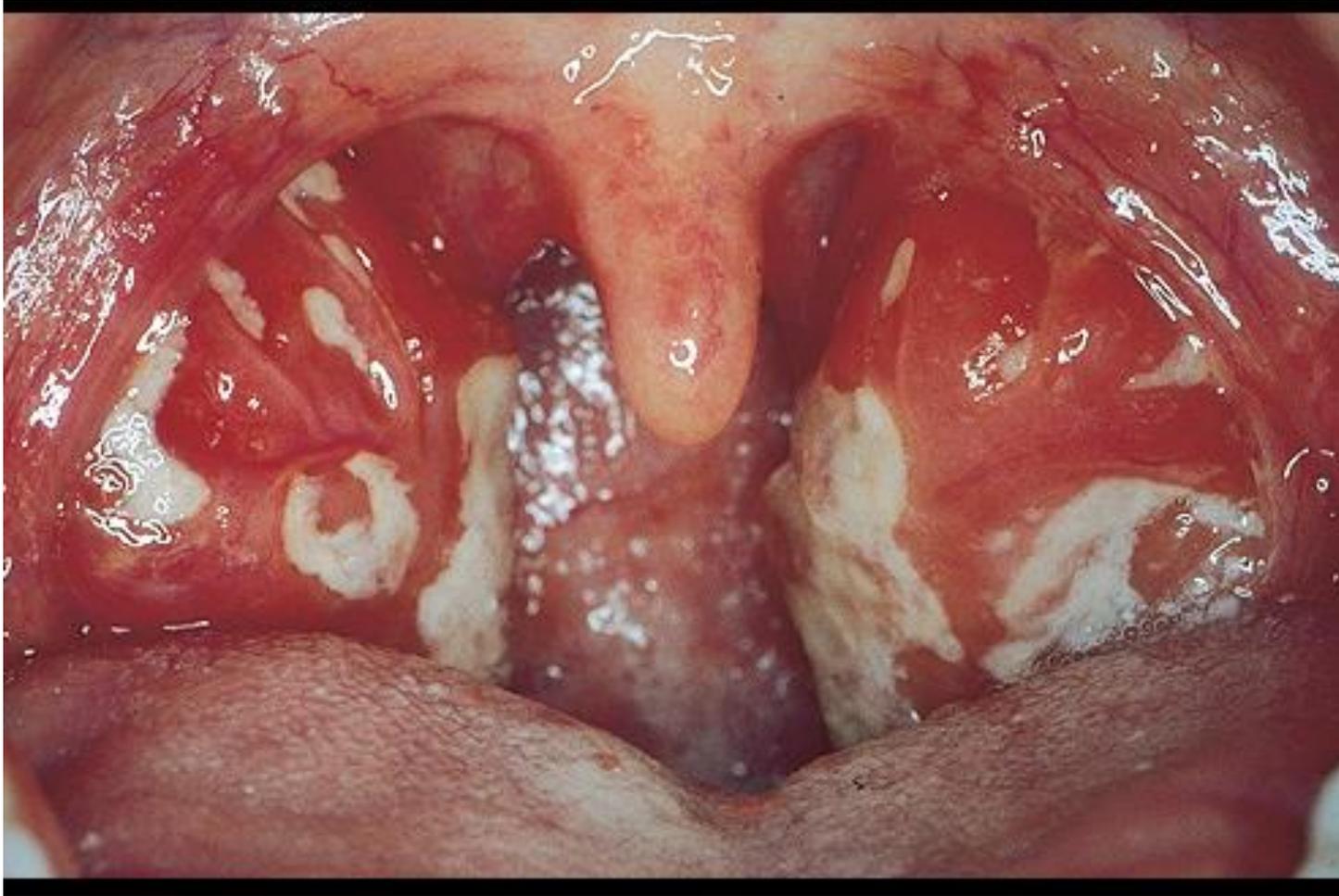


Virus Epstein-Barr (EBV)



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



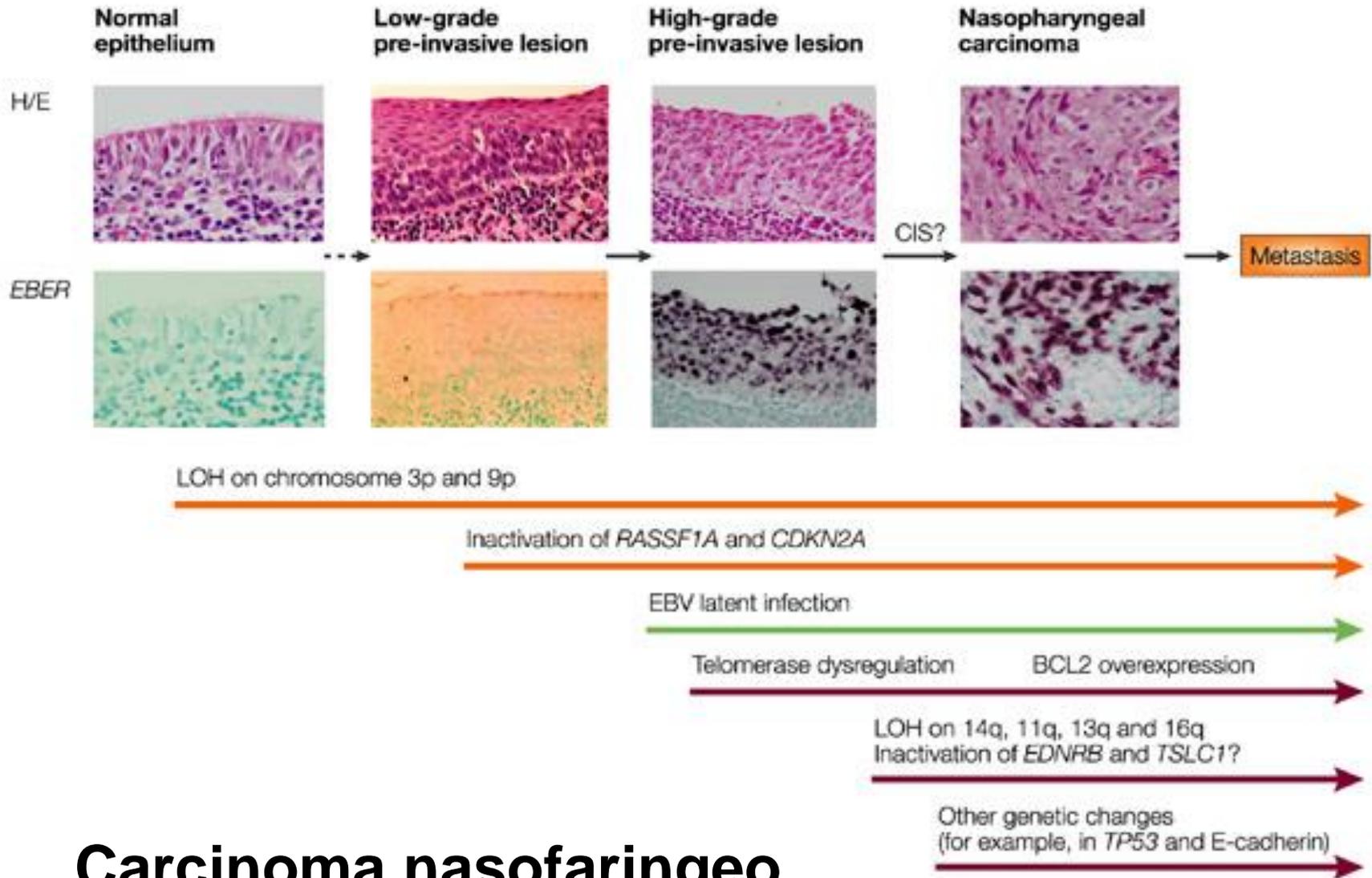
Vírus Epstein-Barr (EBV)

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

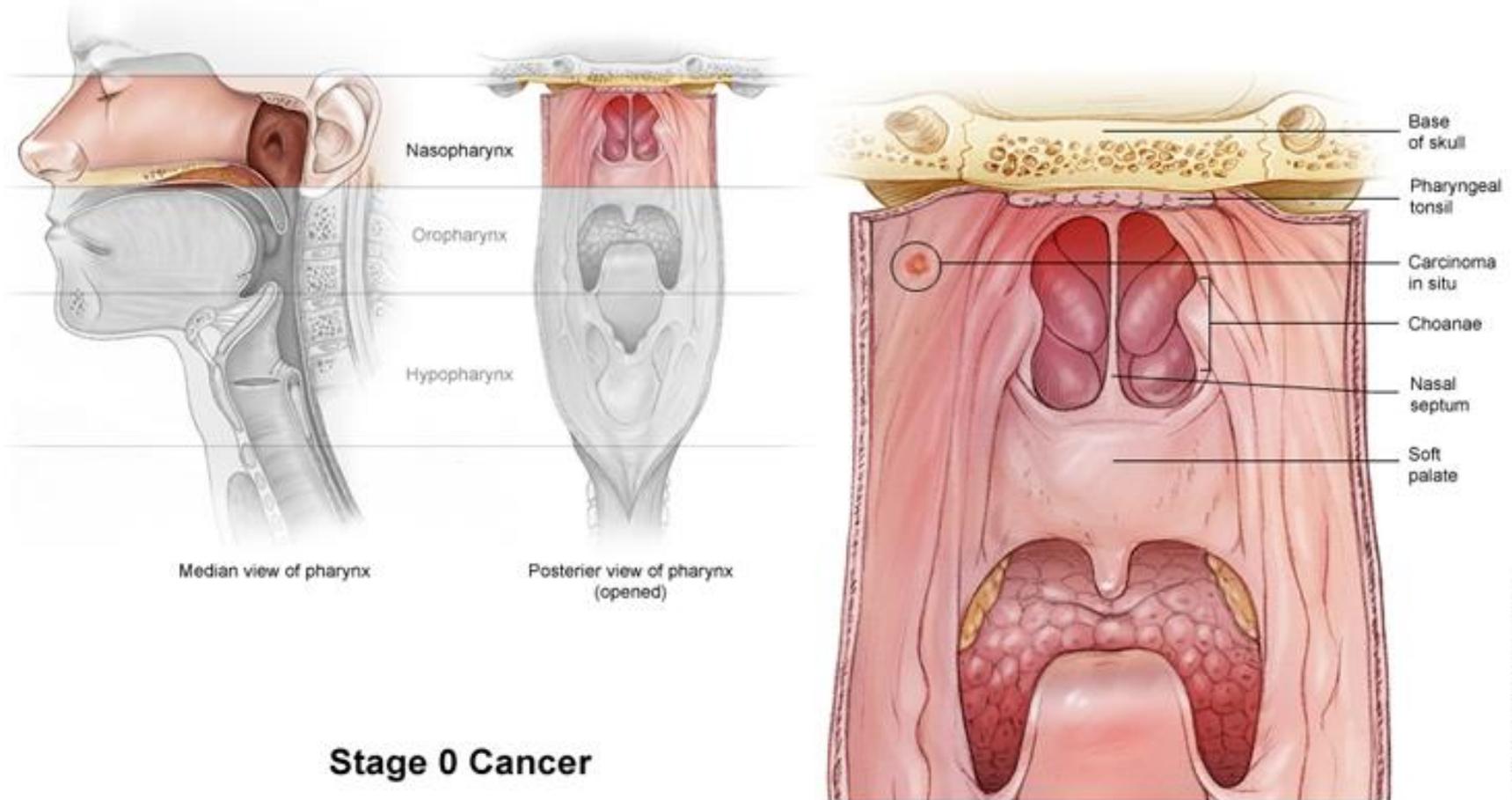
Virus Epstein-Barr (EBV)



Carcinoma nasofaringeo

Virus Epstein-Barr (EBV)

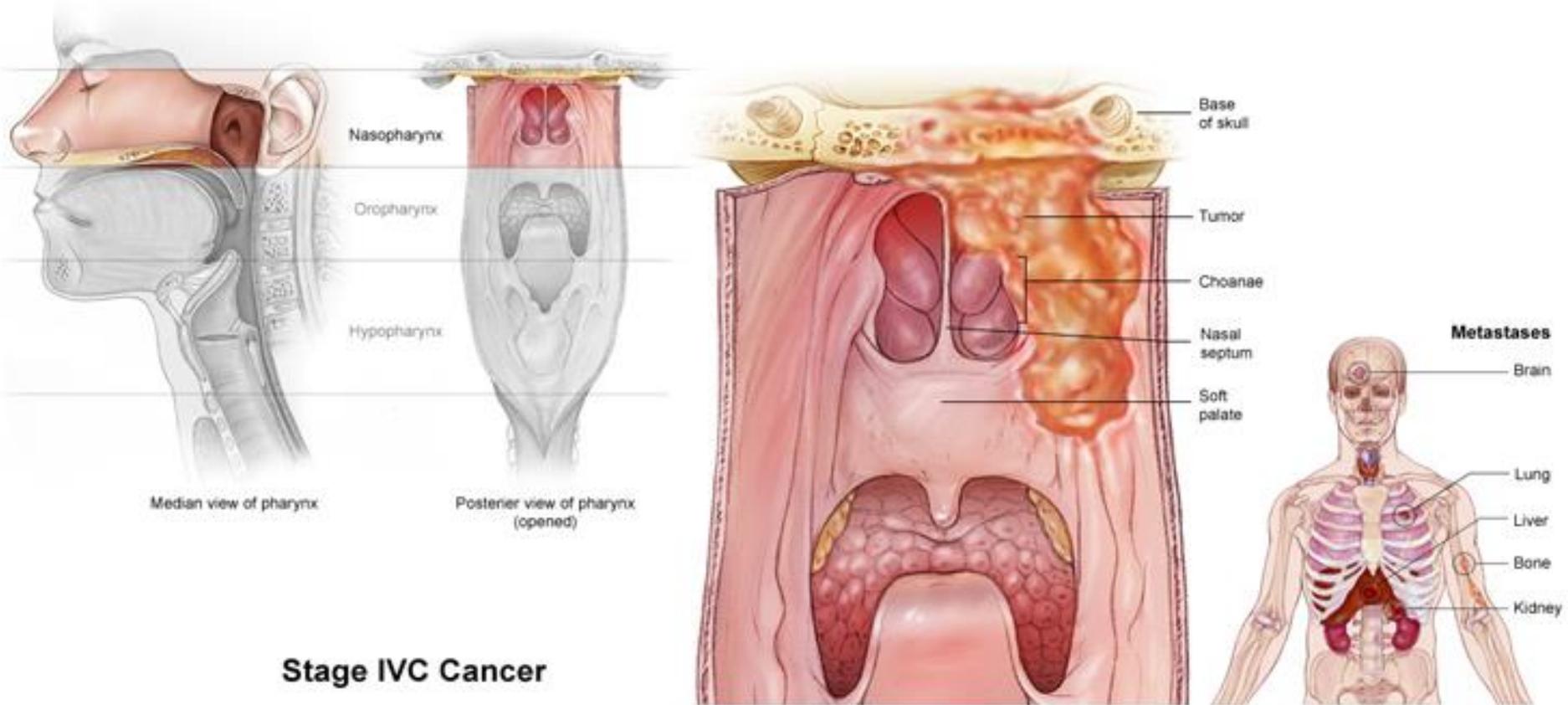
Carcinoma nasofaringeo



Stage 0 Cancer

Virus Epstein-Barr (EBV)

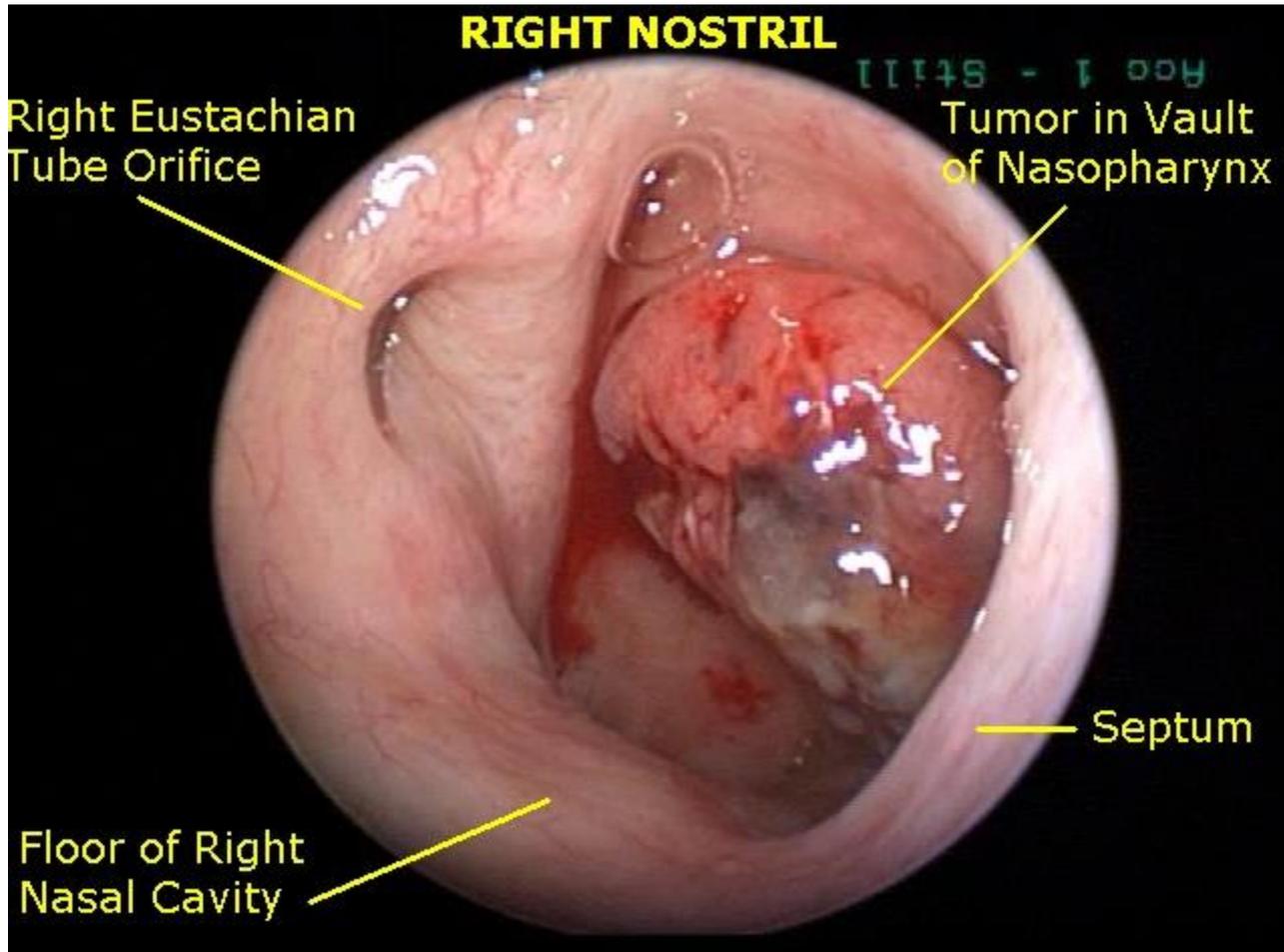
Carcinoma nasofaringeo



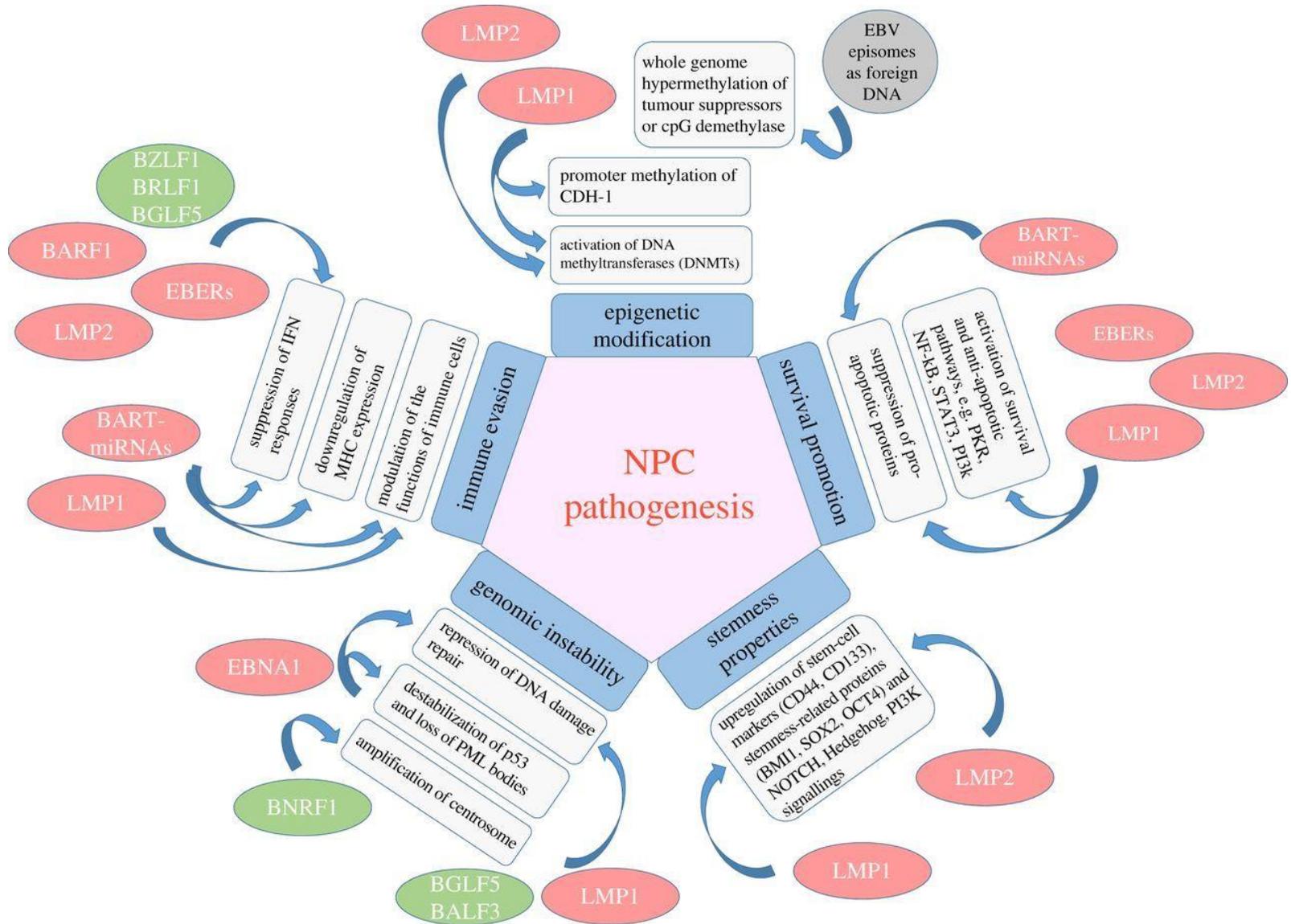
Stage IVC Cancer

Vírus Epstein-Barr (EBV)

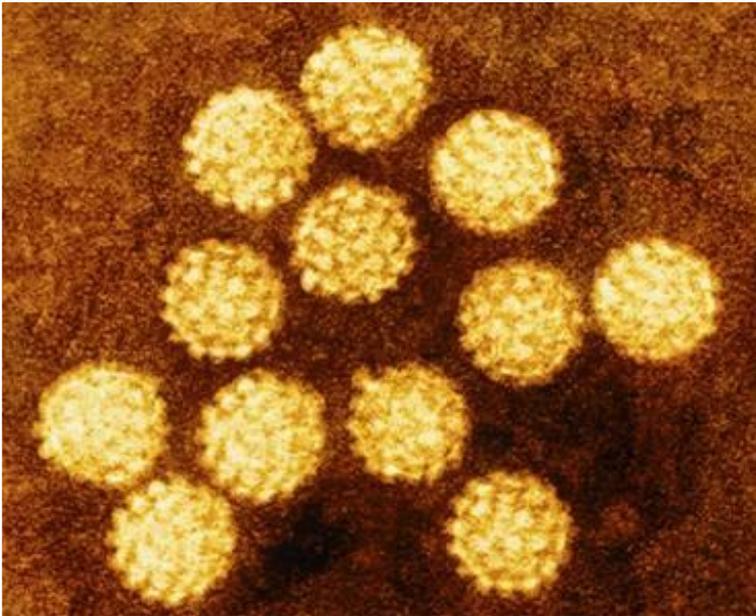
Carcinoma nasofaringeo



EBV: Carcinoma nasofaringeo



Papilomavírus Humano (HPV)



Família : *Papillomaviridae*
Gênero: $\alpha, \beta \dots$ *Papillomavirus*

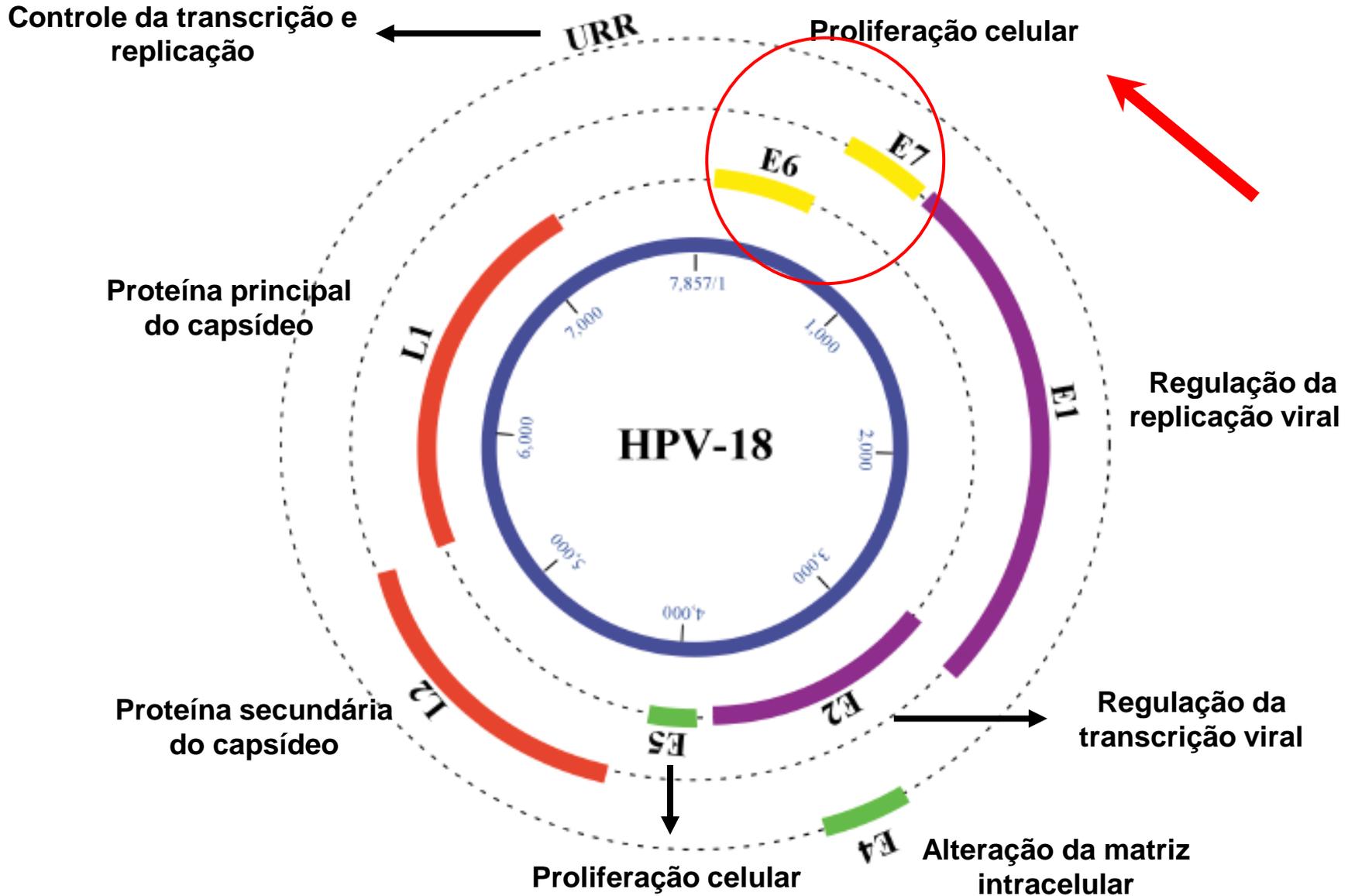
Vírus pequenos não envelopados (~50 nm)

DNA circular dupla-fita (~8 kpb)

Célula alvo: queratinócitos

Tropismo anatômico evidente!!!

Papilomavírus Humano (HPV)



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)

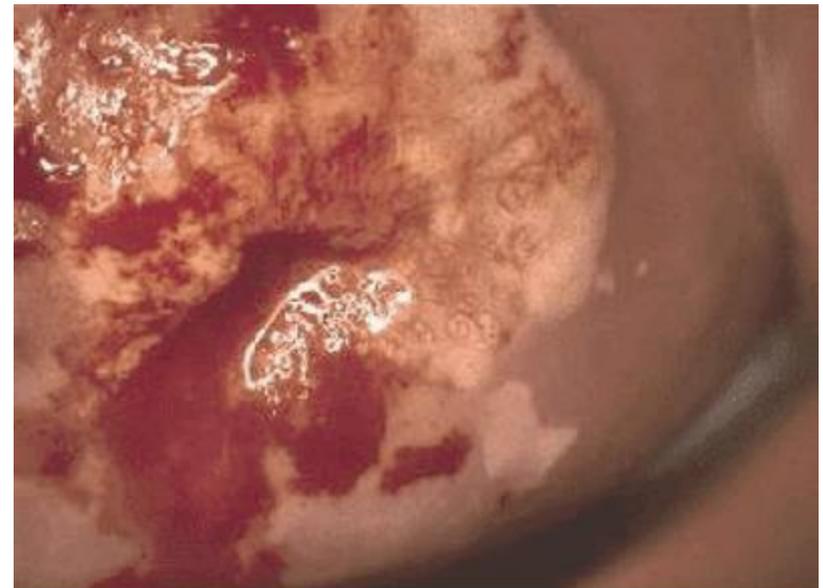
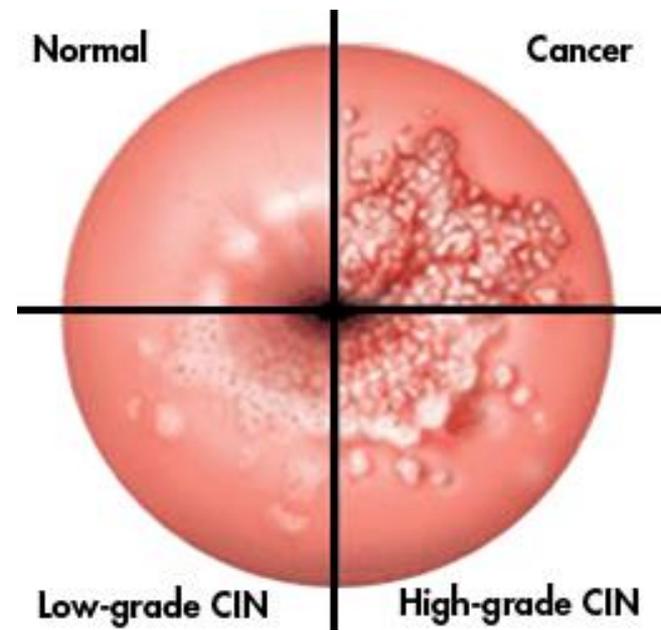
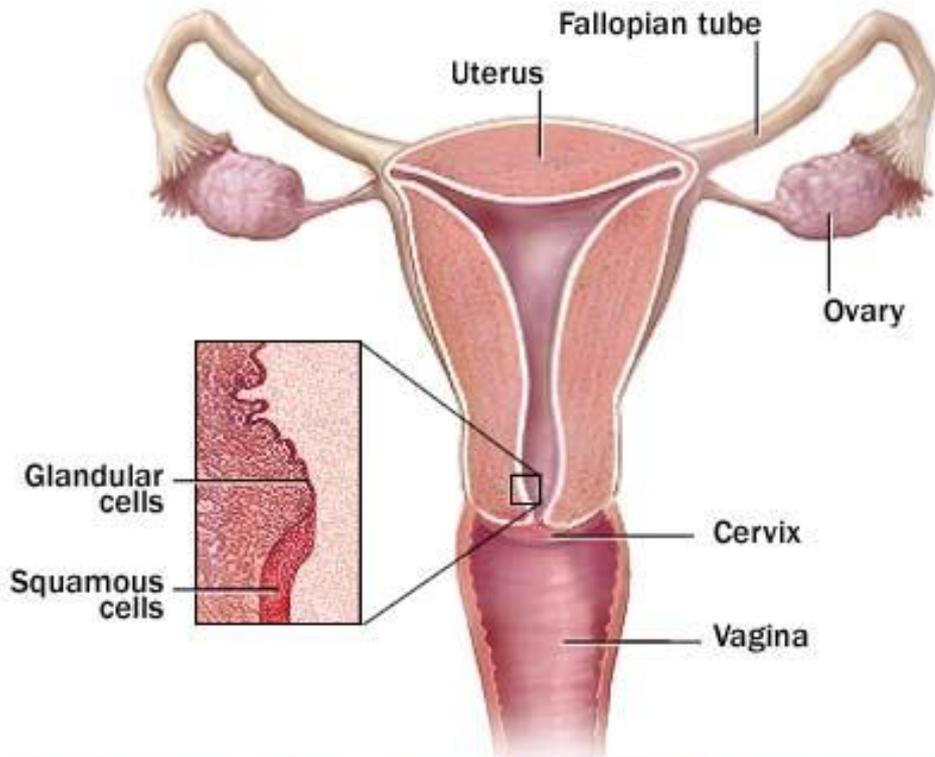


**Lesões de alto grau
Carcinoma invasivo**

Verrugas genitais por HPV de baixo risco oncogênico



HPV de alto risco oncogênico e Câncer Cervical



HPV: Patologias associadas

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

~40% câncer de cabeça e pescoço

~50% Câncer de pênis

~40% câncer de vagina e lesões precursoras

HPV

80% câncer de ânus

~40% câncer de vulva e lesões precursoras

100% Papilomatose respiratória recorrente (6/11)

100% verrugas genitais (condiloma acuminata)

HPV: muitos tipos, diversas doenças

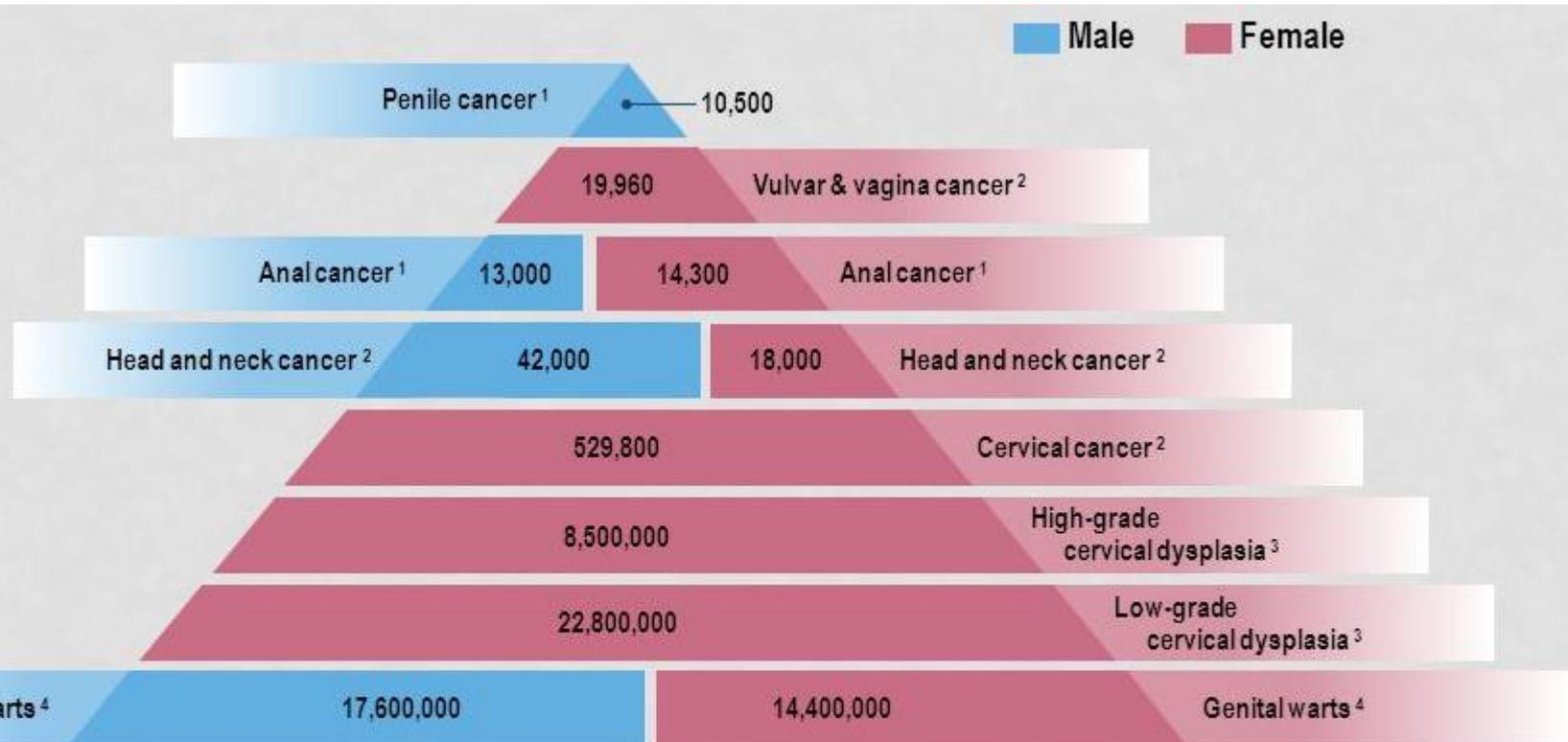
- Porém, muito em comum.

HPV: infecções comuns que afetam centenas de milhões de indivíduos a cada ano

- Em torno de 10% das mulheres em todo o Mundo apresentam infecção por algum tipo de HPV, sendo mais frequente entre as jovens (30-50% positivas).
- Entre os homens, há relatos de prevalência de HPV no pênis de 10 a 70%.
- A probabilidade de contágio é elevada (50-80%) e persiste ao longo da vida.
- Há mais de 30 milhões de casos novos de verrugas genitais a cada ano e mais de 500000 casos de câncer de colo do útero.

HPV e patologias em mulheres e homens

Estimativa global de novos casos por ano



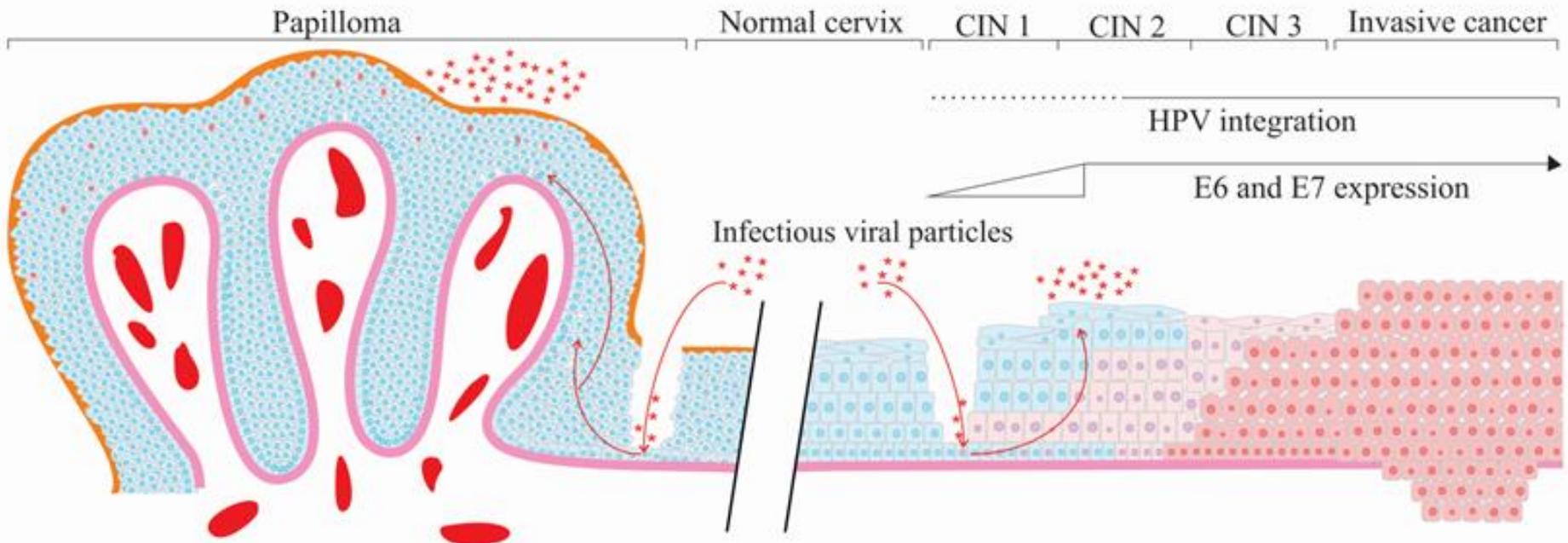
1. Parkin DM et al. Vaccine. 2006;24(Suppl 3):S3/11–S3/25. 2. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Cancers in World. Summary Report 2010. 3. World Health Organization. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999:1–22. 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.

- Mecanismos de tumorigênese.

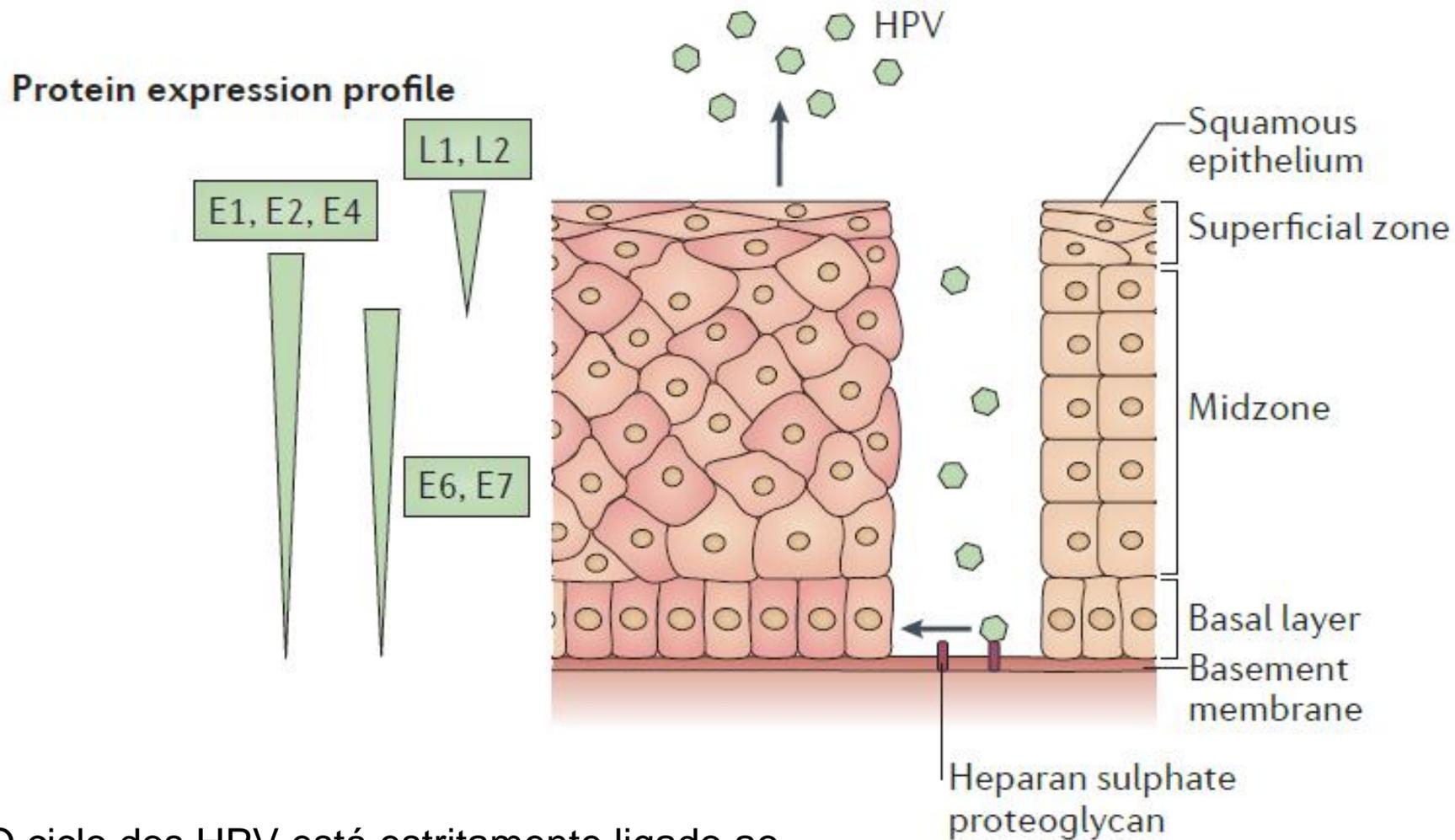
Ciclo de vida do HPV

HPV de baixo risco

HPV de alto risco



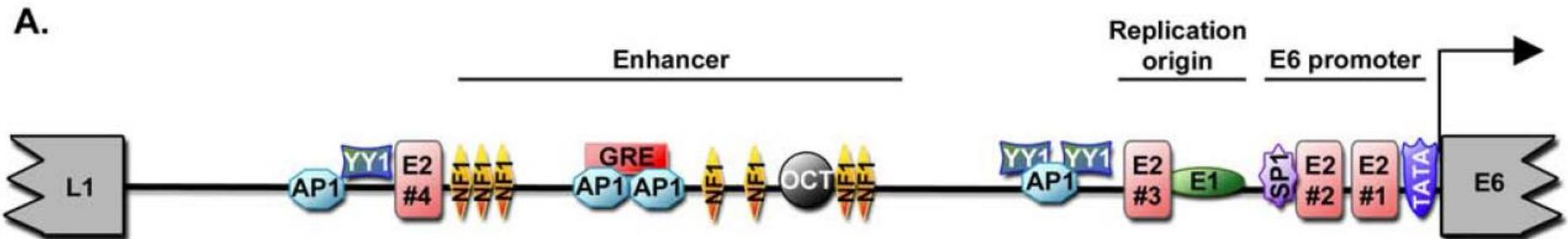
Ciclo de vida do HPV



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

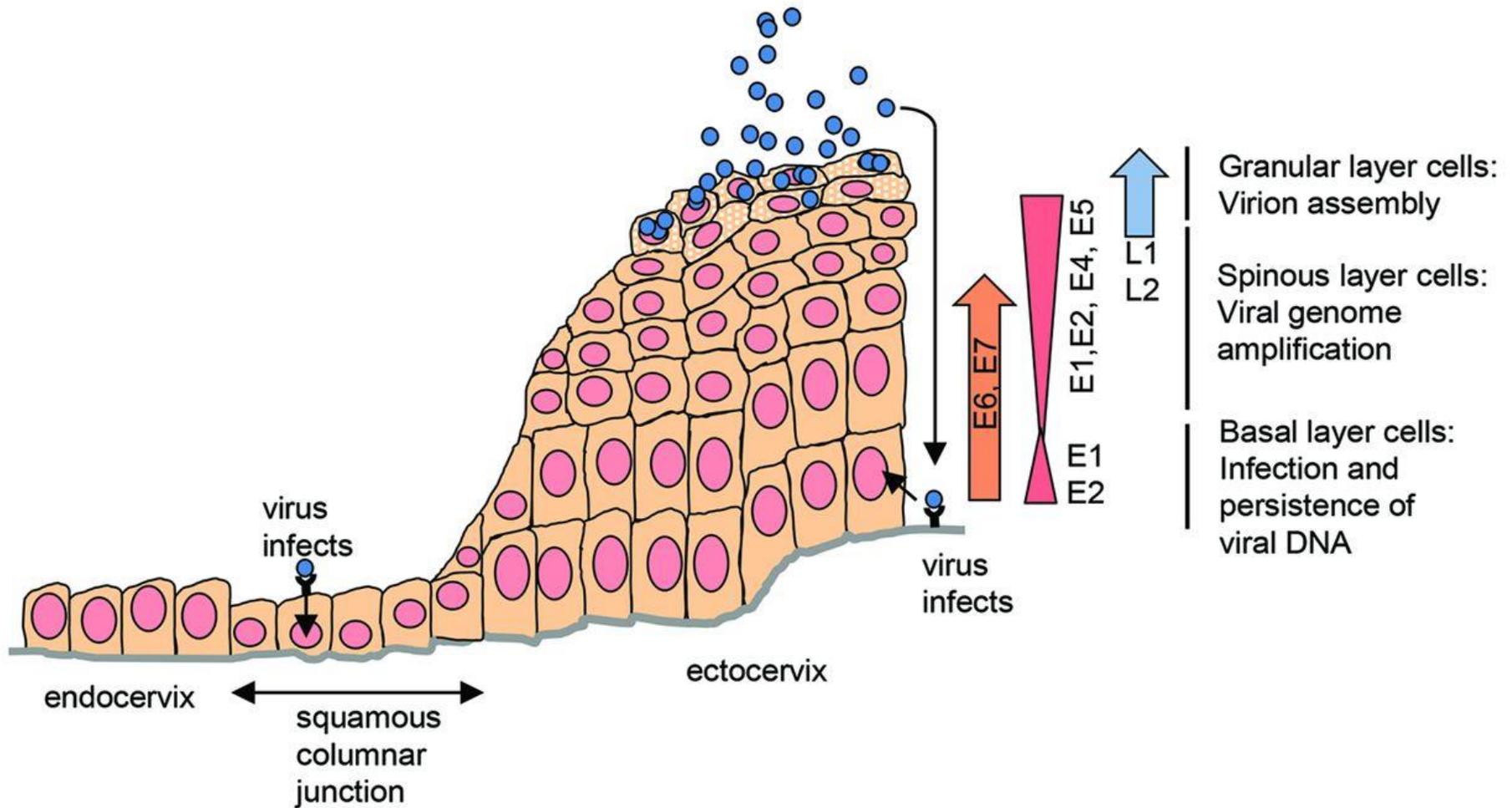
Ciclo de vida do HPV

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

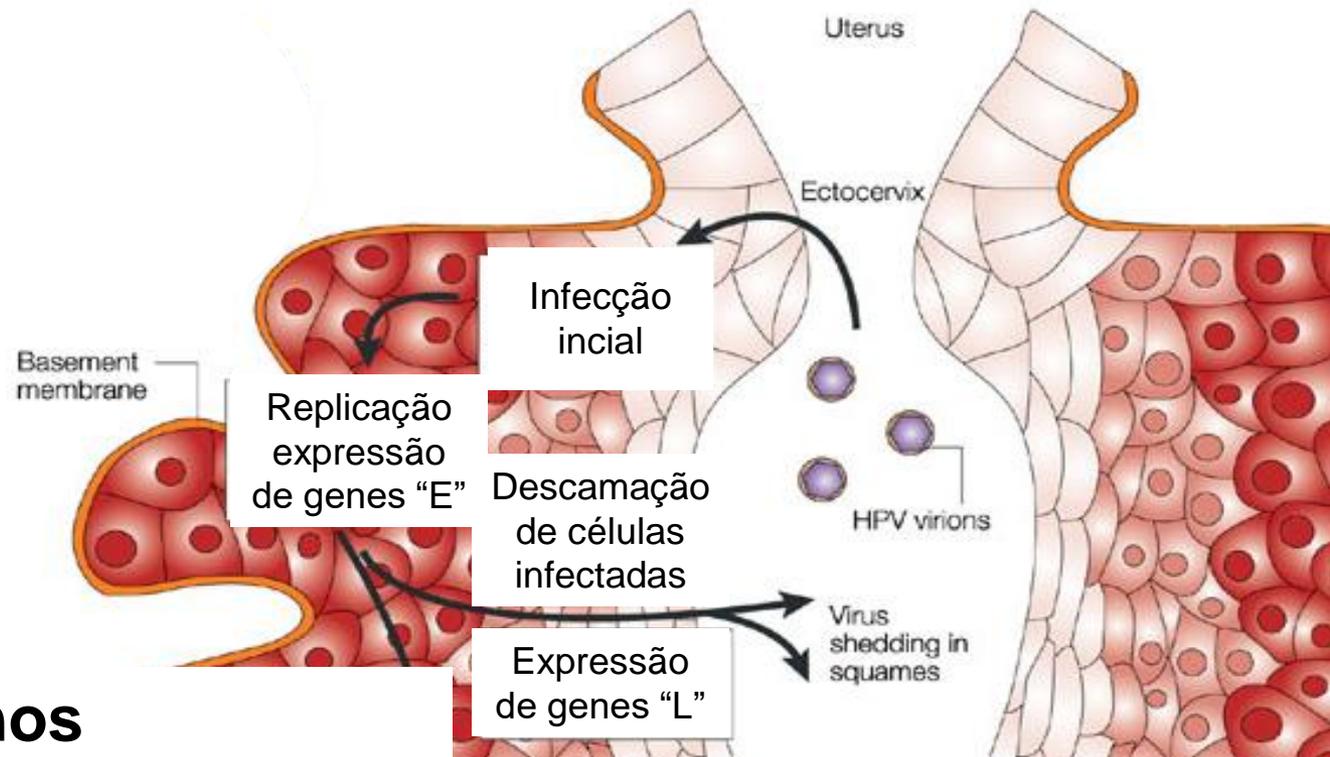


- Por que o colo uterino?

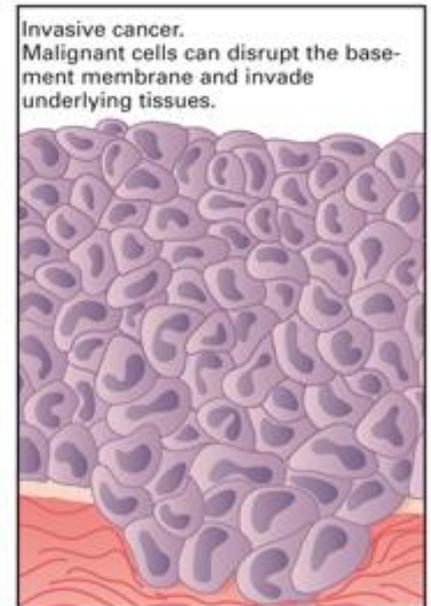
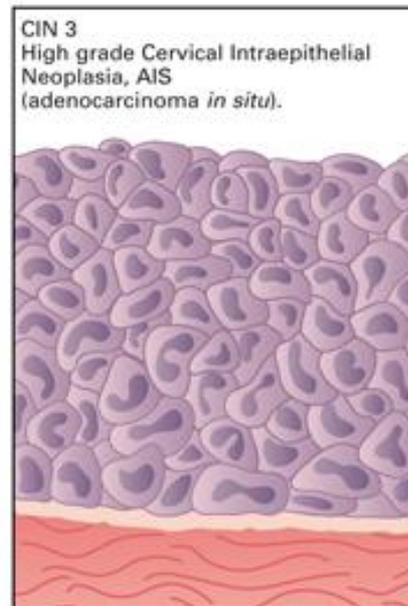
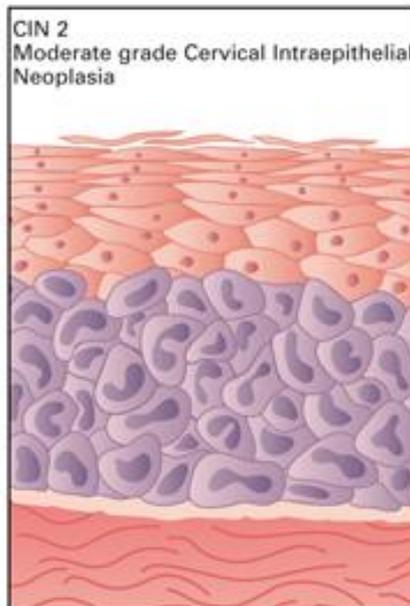
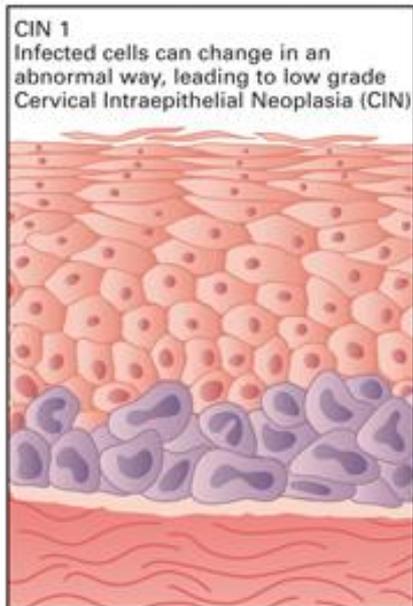
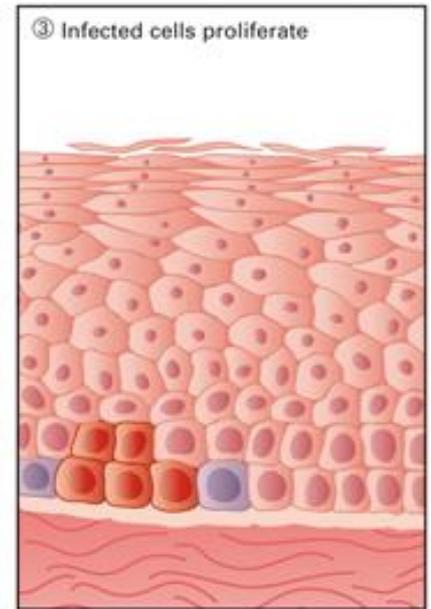
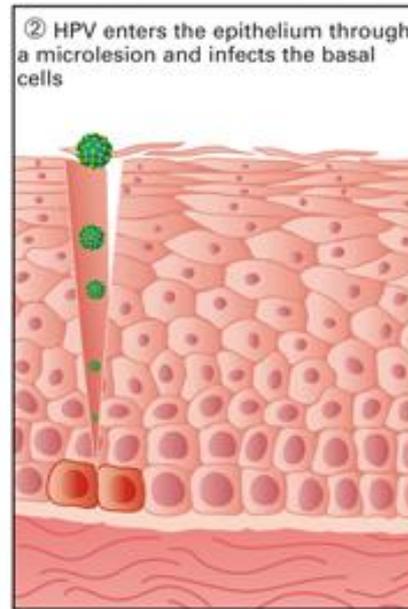
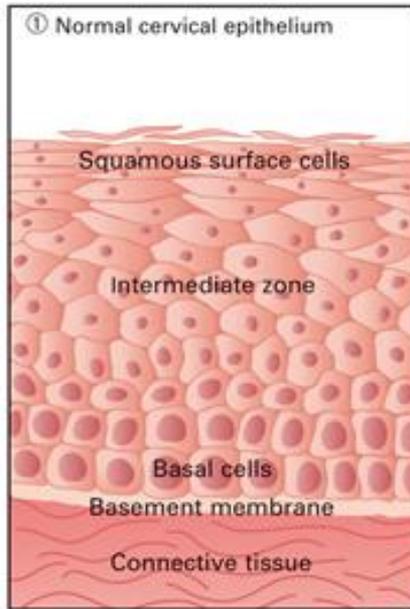
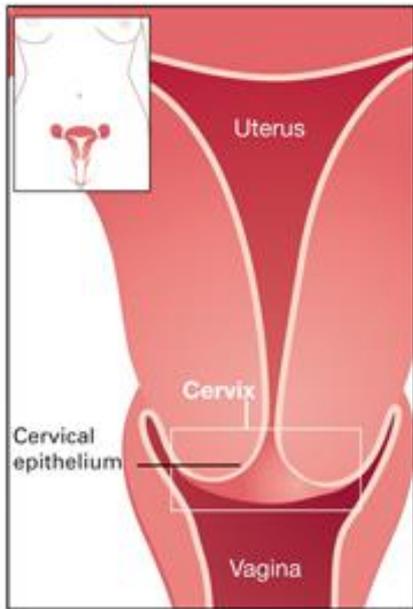
Ciclo de vida do HPV: Por que o colo uterino?



Ciclo de vida do HPV: Por que o colo uterino?



20-30 anos

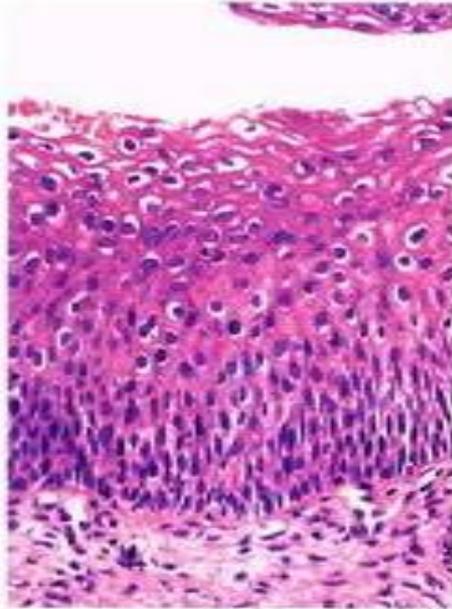


Histological development of cervical cancer

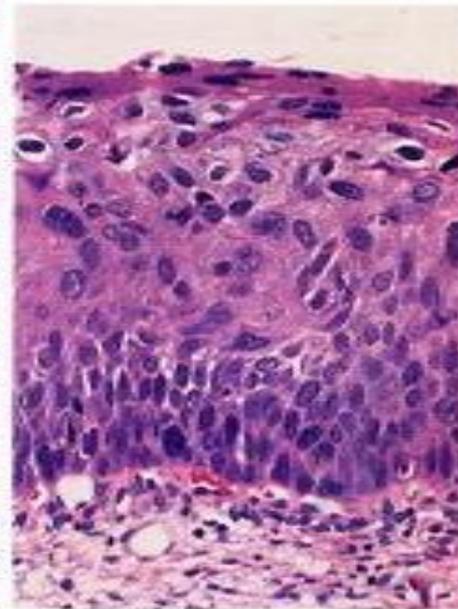
HPV de alto risco oncogênico e Câncer Cervical



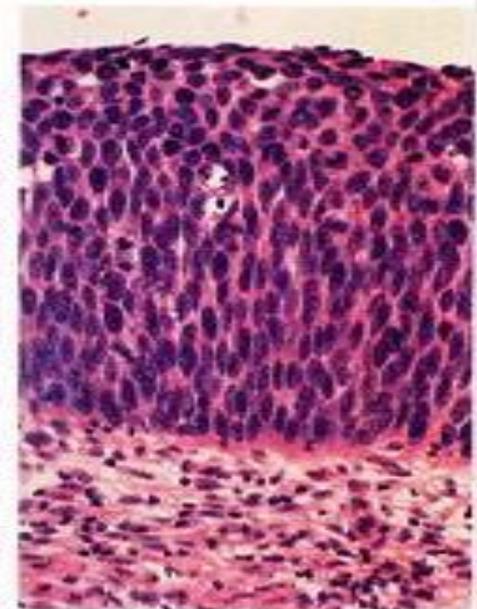
Normal



CIN I



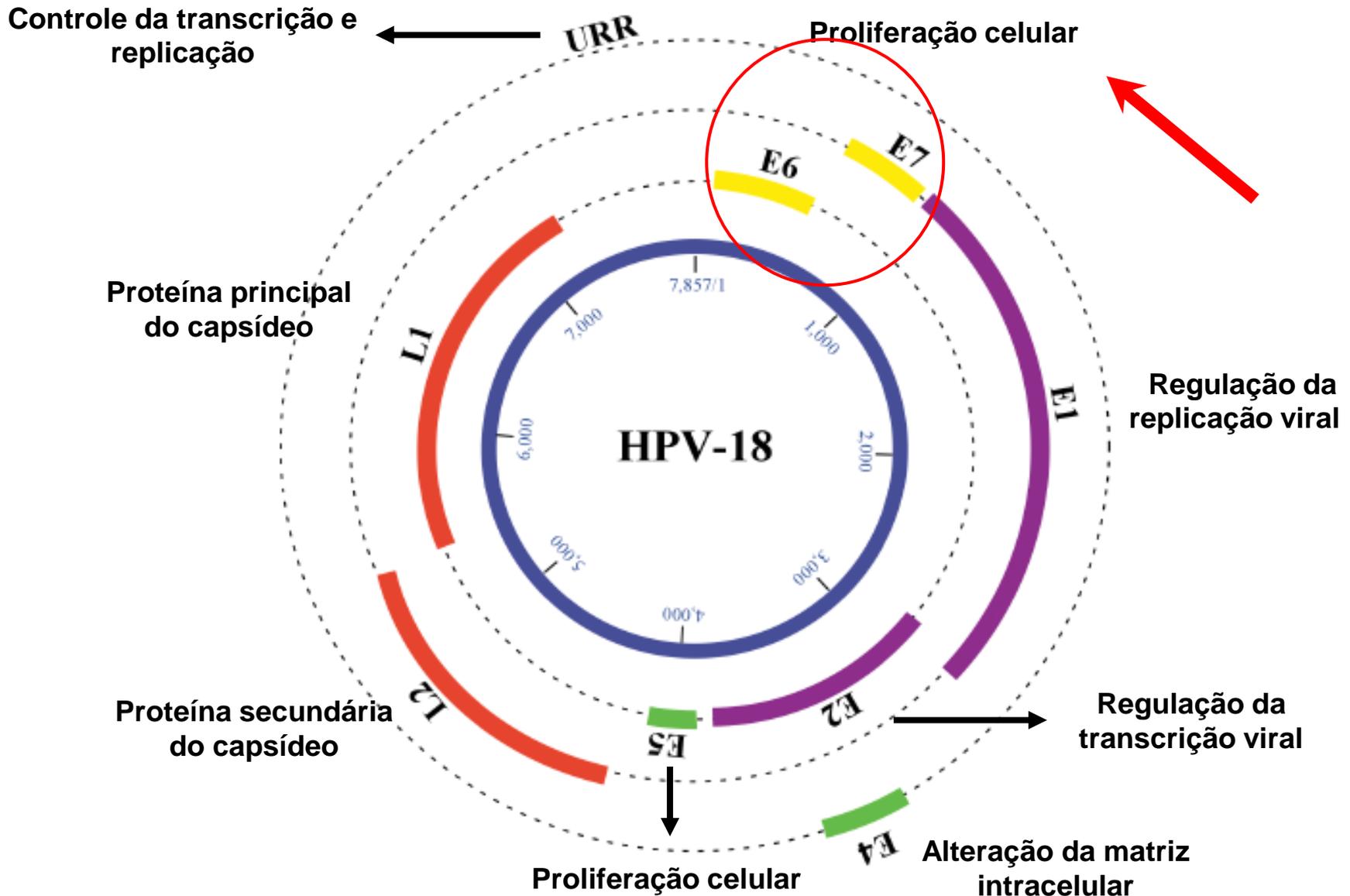
CIN II



CIN III

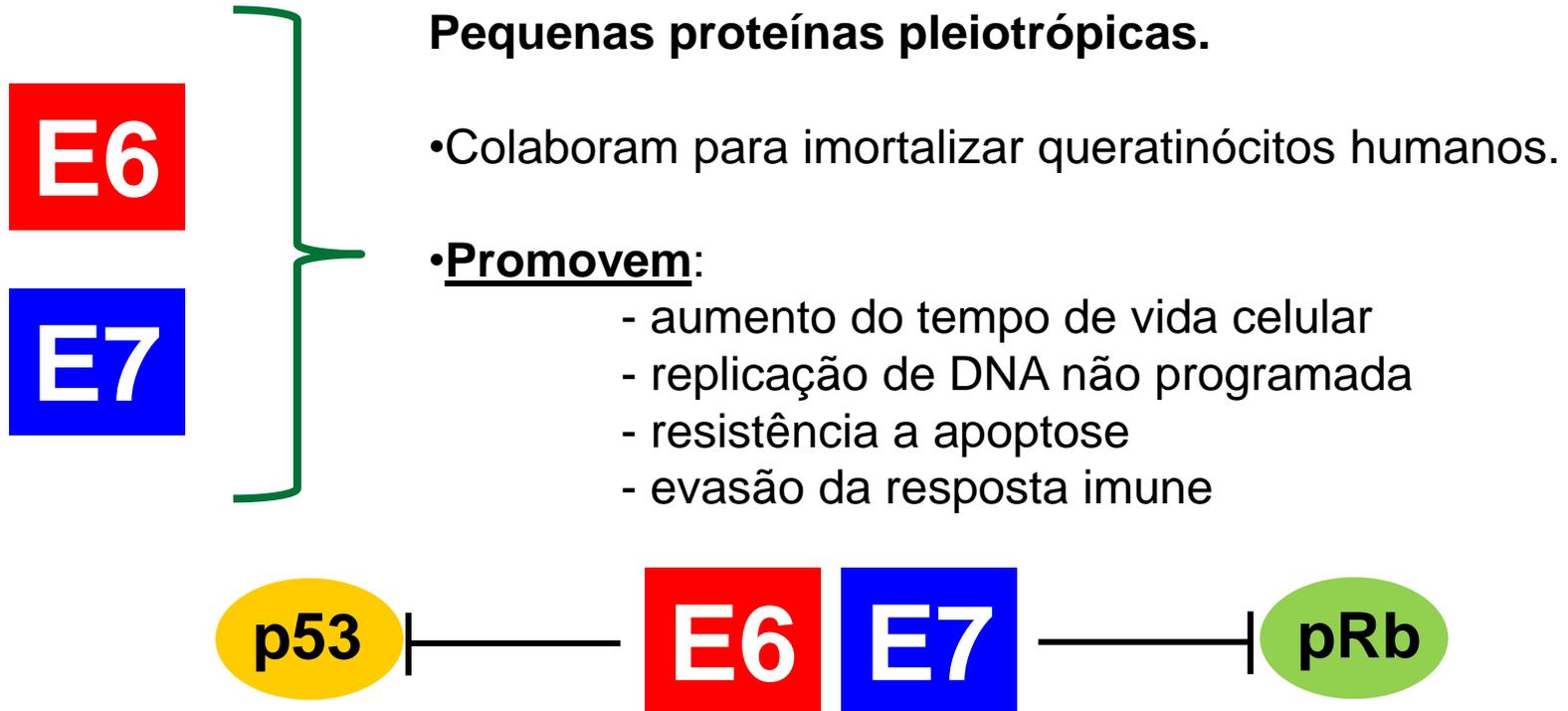
- Mecanismos de carcinogênese.

Os HPV de alto risco expressam oncogenes



Os HPV de alto risco expressam oncogenes

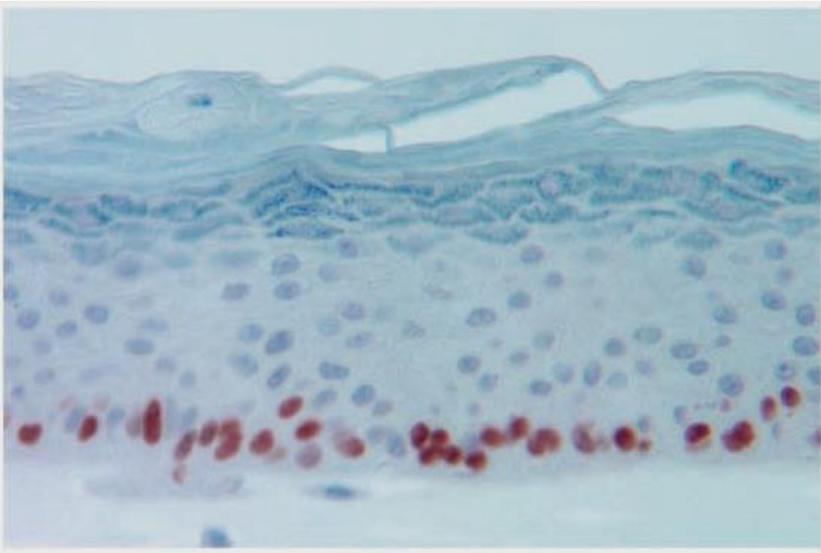
- A amplificação do genoma do HPV ocorre nas camadas diferenciadas do epitélio. Portanto, o HPV deve induzir a síntese de DNA em células comprometidas em diferenciação terminal.



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

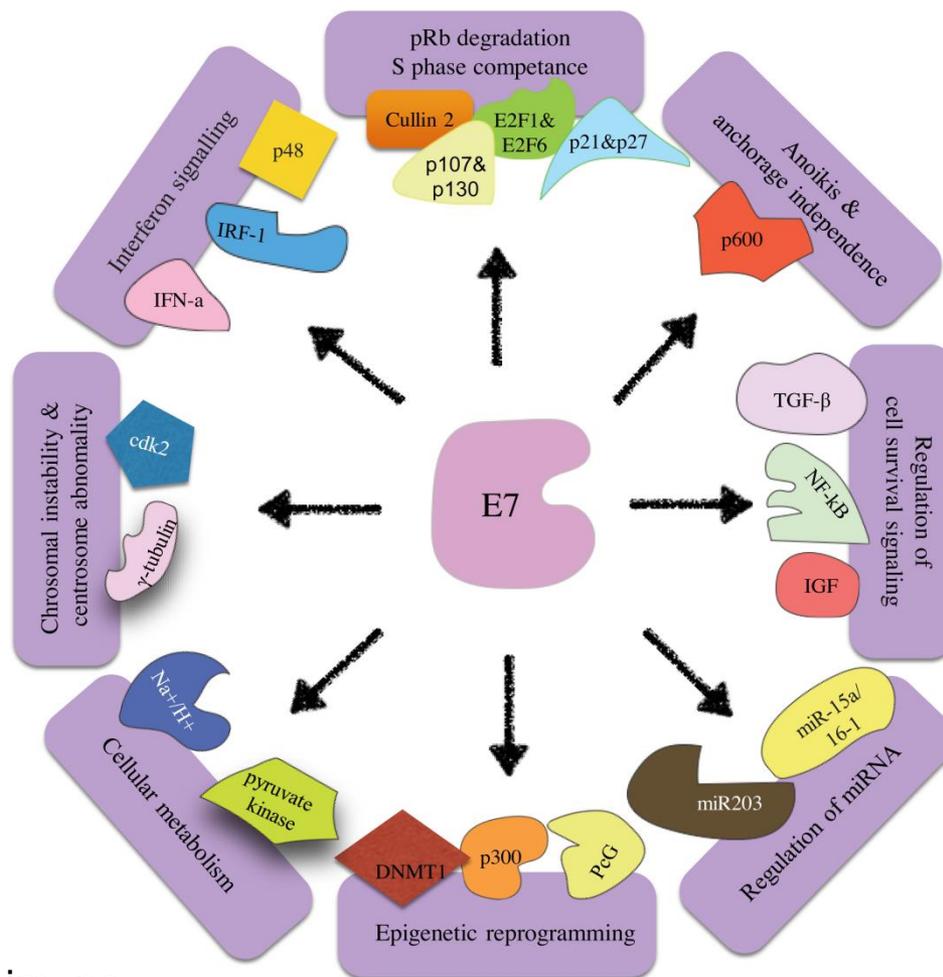
E7: manipula o ciclo celular

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



E7: manipula o ciclo celular

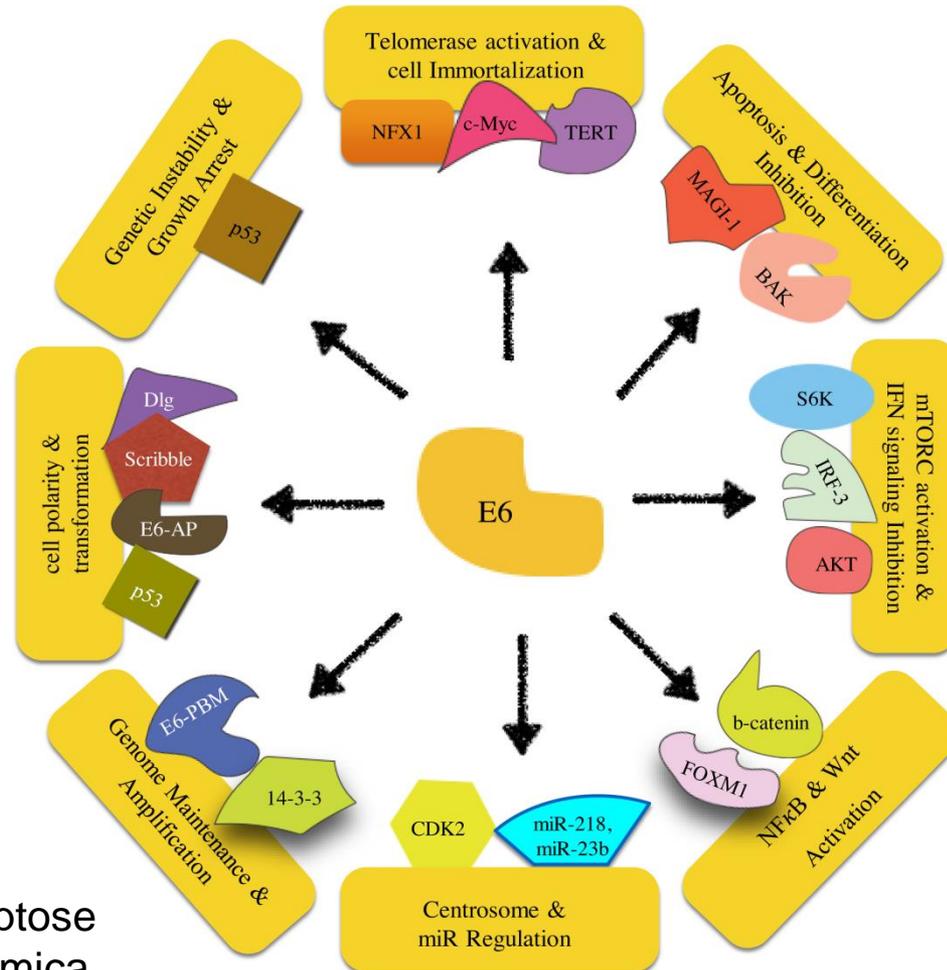
- Alvos celulares de E7, e sua relevância funcional



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

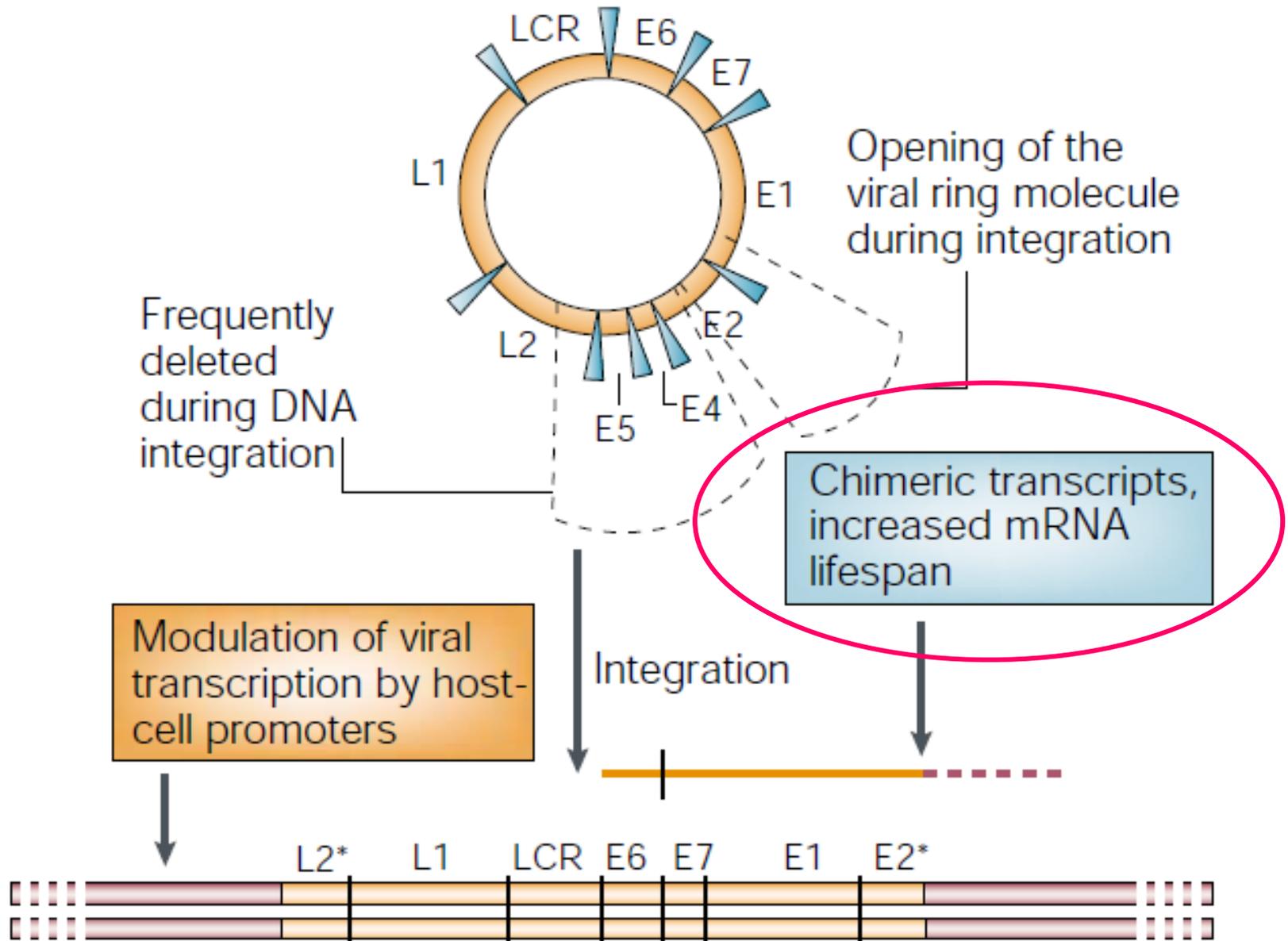
E6: resistência à apoptose

- Alvos celulares de E6, e sua relevância funcional

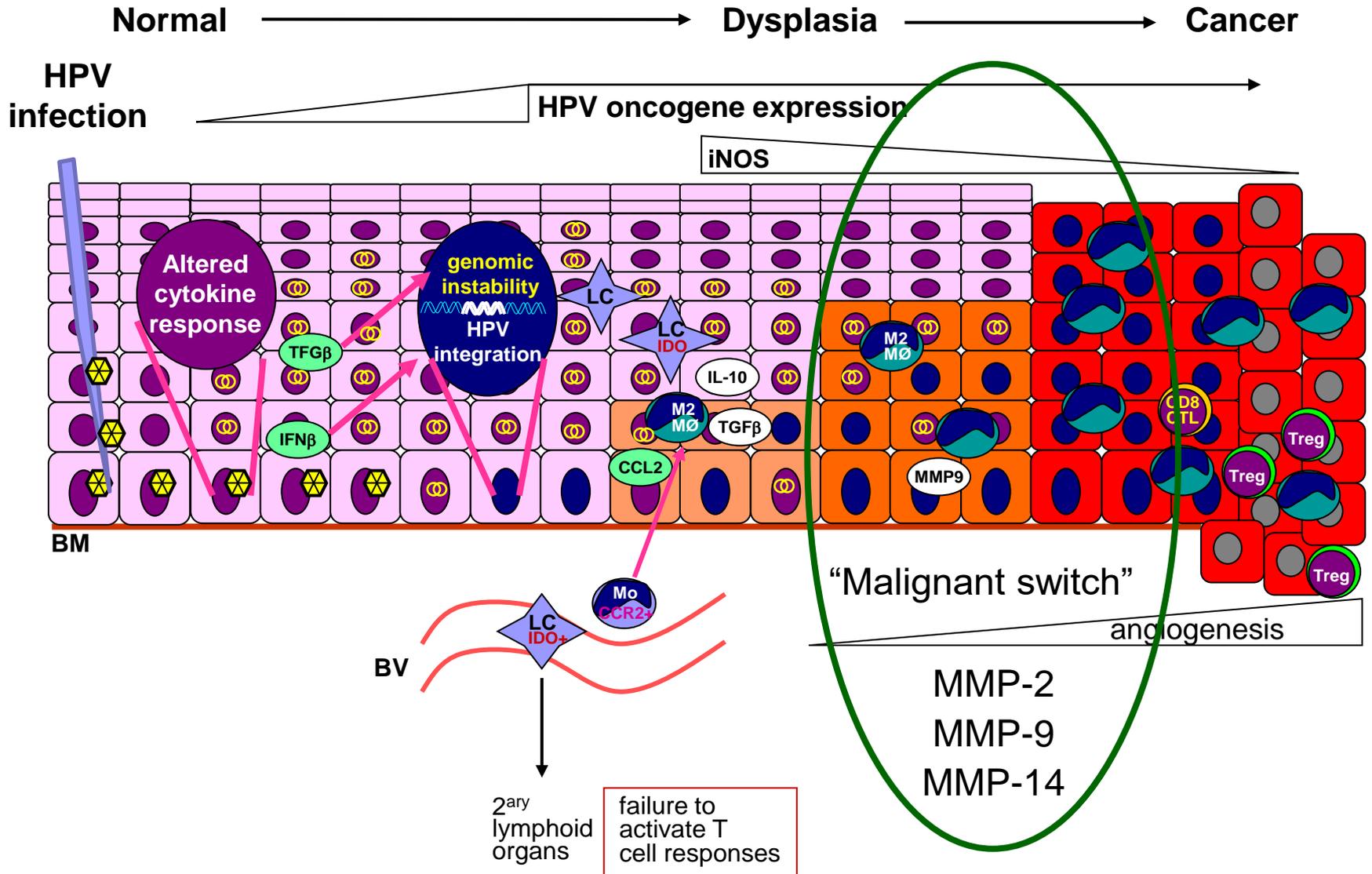


- Resistência à apoptose
- Instabilidade genômica
- Alterações em diferenciação
- Imortalização

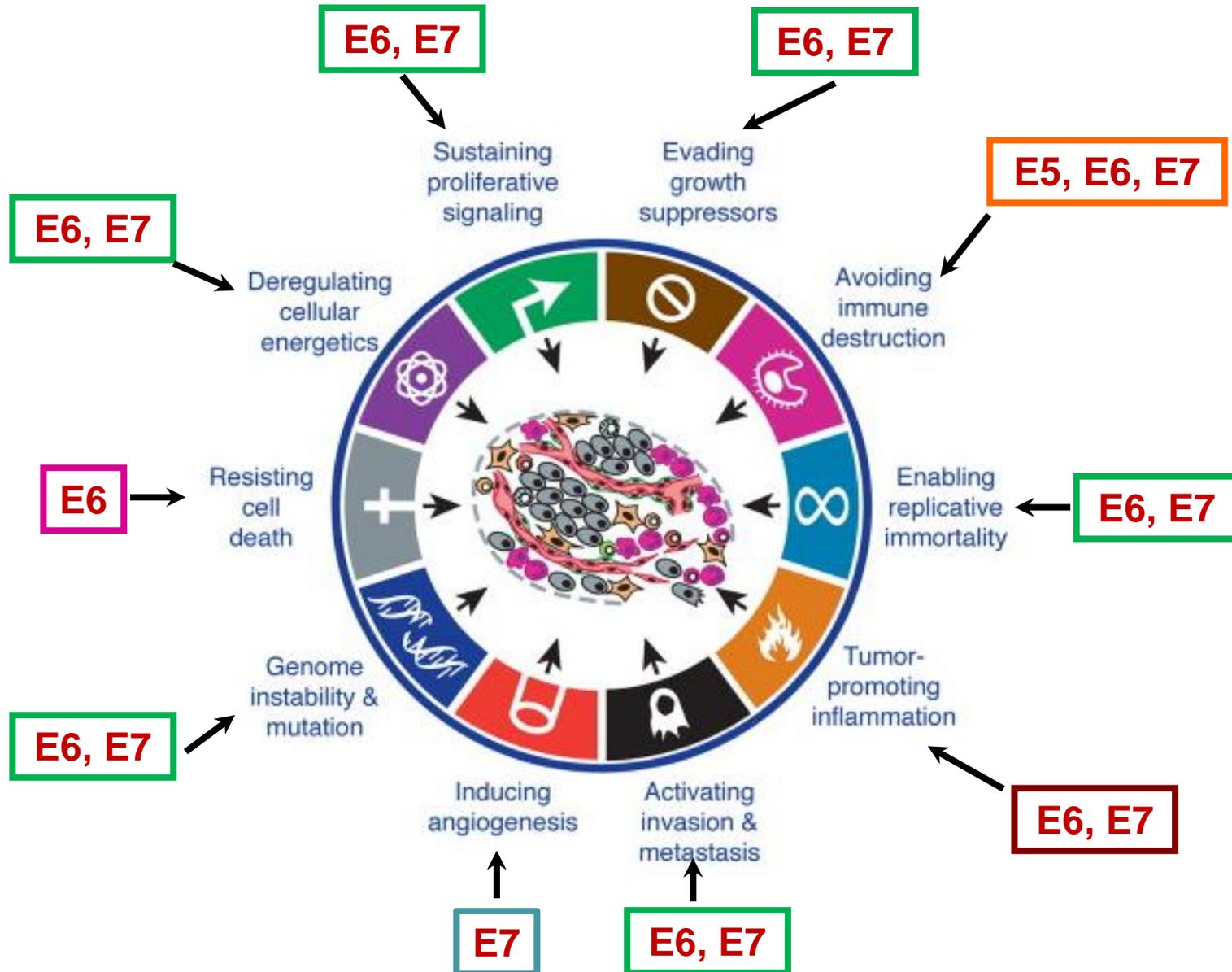
Integração do HPV estabiliza a expressão dos oncogenes virais



HPV e câncer

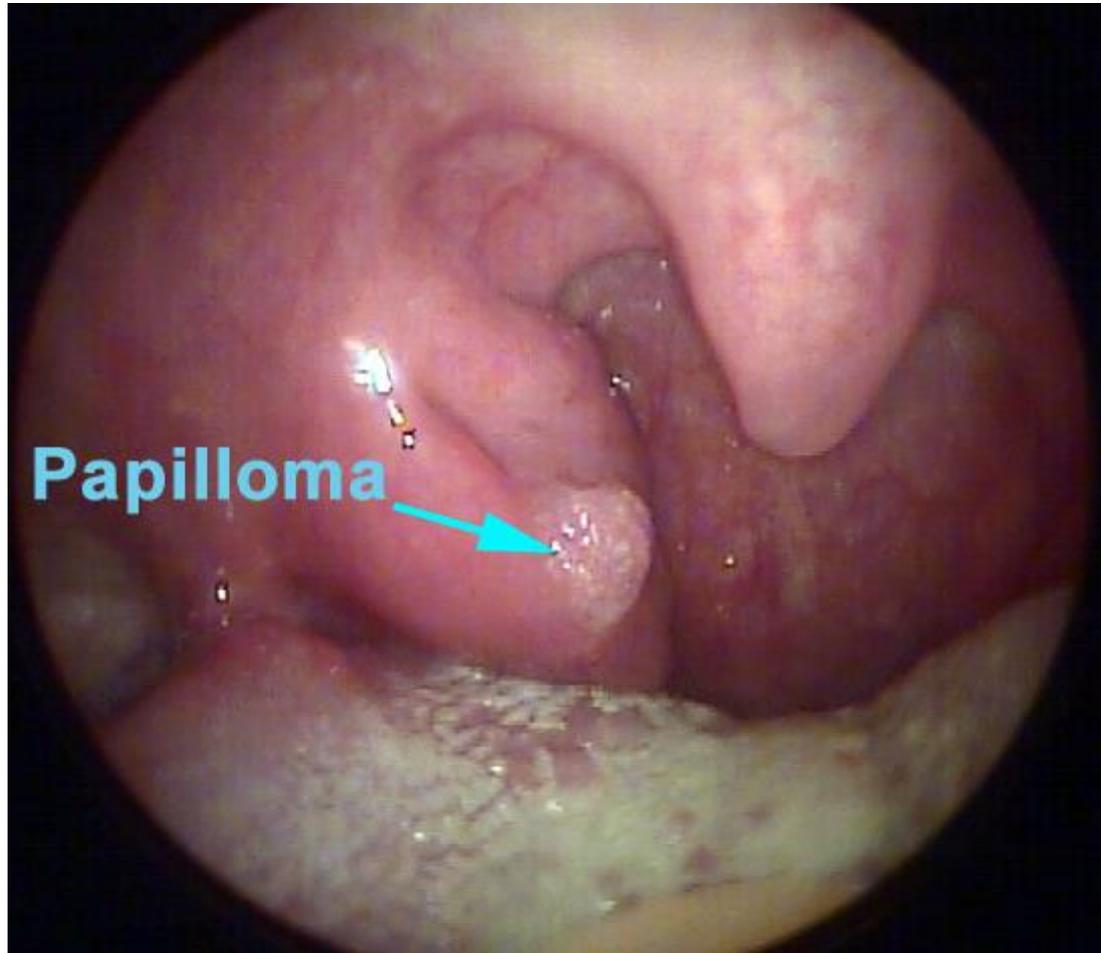


Os oncogenes de HPV afetam diversos processos celulares associados ao desenvolvimento do câncer



HPV e Tumores de cabeça e pescoço

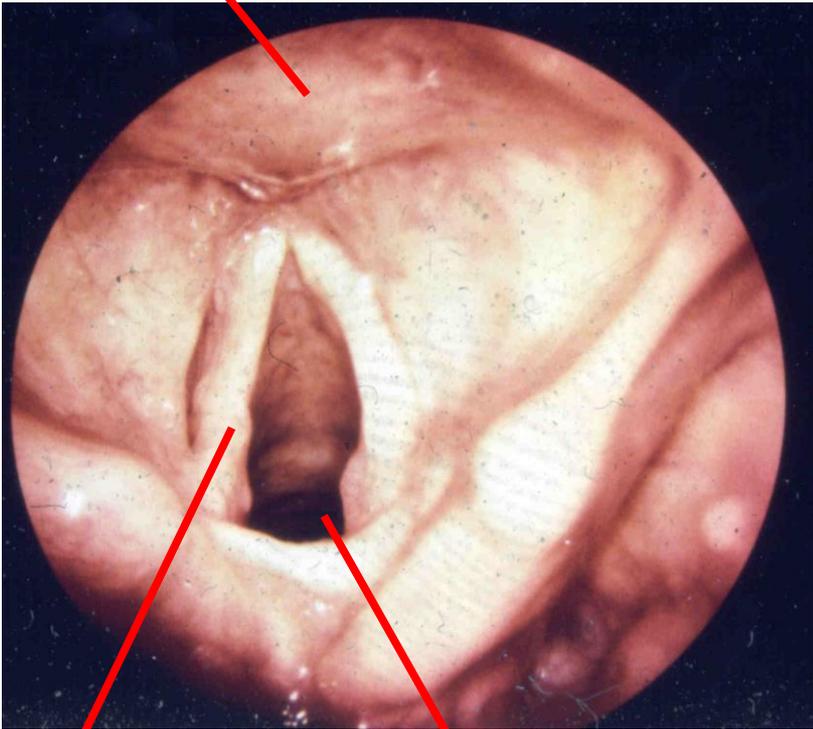
Papilomatose de Laringe (HPV-6/11)



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

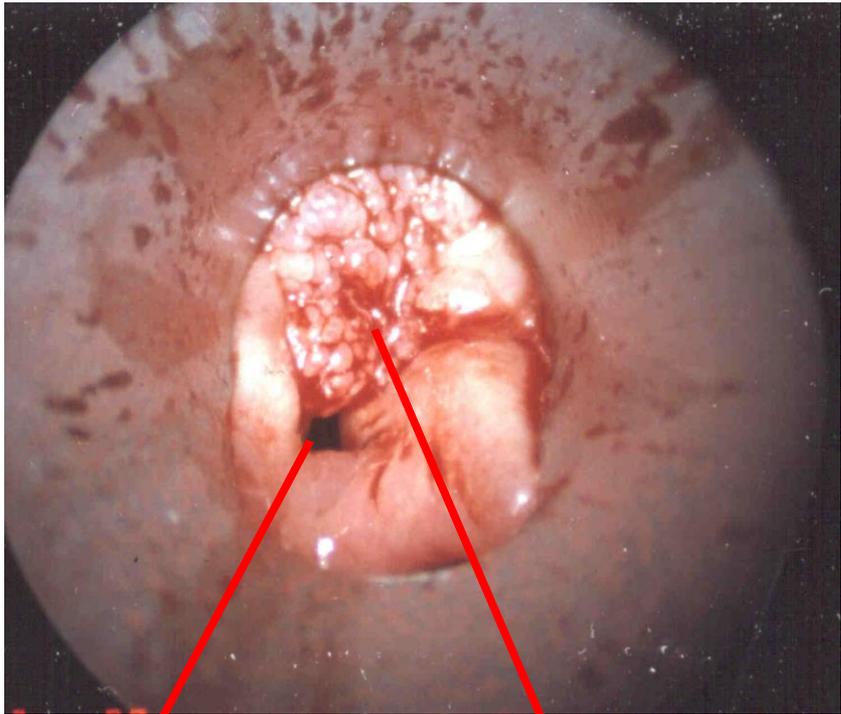
Papilomatose de Laringe (HPV-6/11)

Epiglote



Cordas vocais

Traquéia



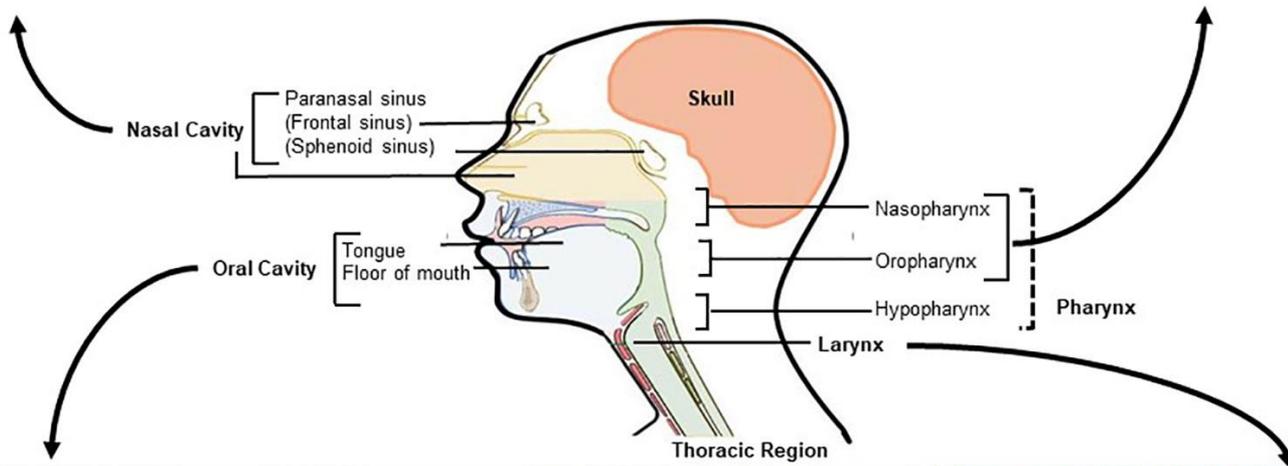
**Entrada
de ar**

Papiloma

HPV e Tumores de cabeça e pescoço

Nasal Cavity	Normal	Benign Tumors	Precancers	Carcinoma
Common manifestations	Normal nasal mucosa	Exophytic (everted) papilloma, Inverted cell papilloma	squamous cell papilloma, Cylindric papilloma	Sinonasal carcinoma, Inverted papillomas
HPV	Rare	36.4%		20-30%
Types	NA	HPV6, 11, 16, 18		HPV16, 18, 6, 11

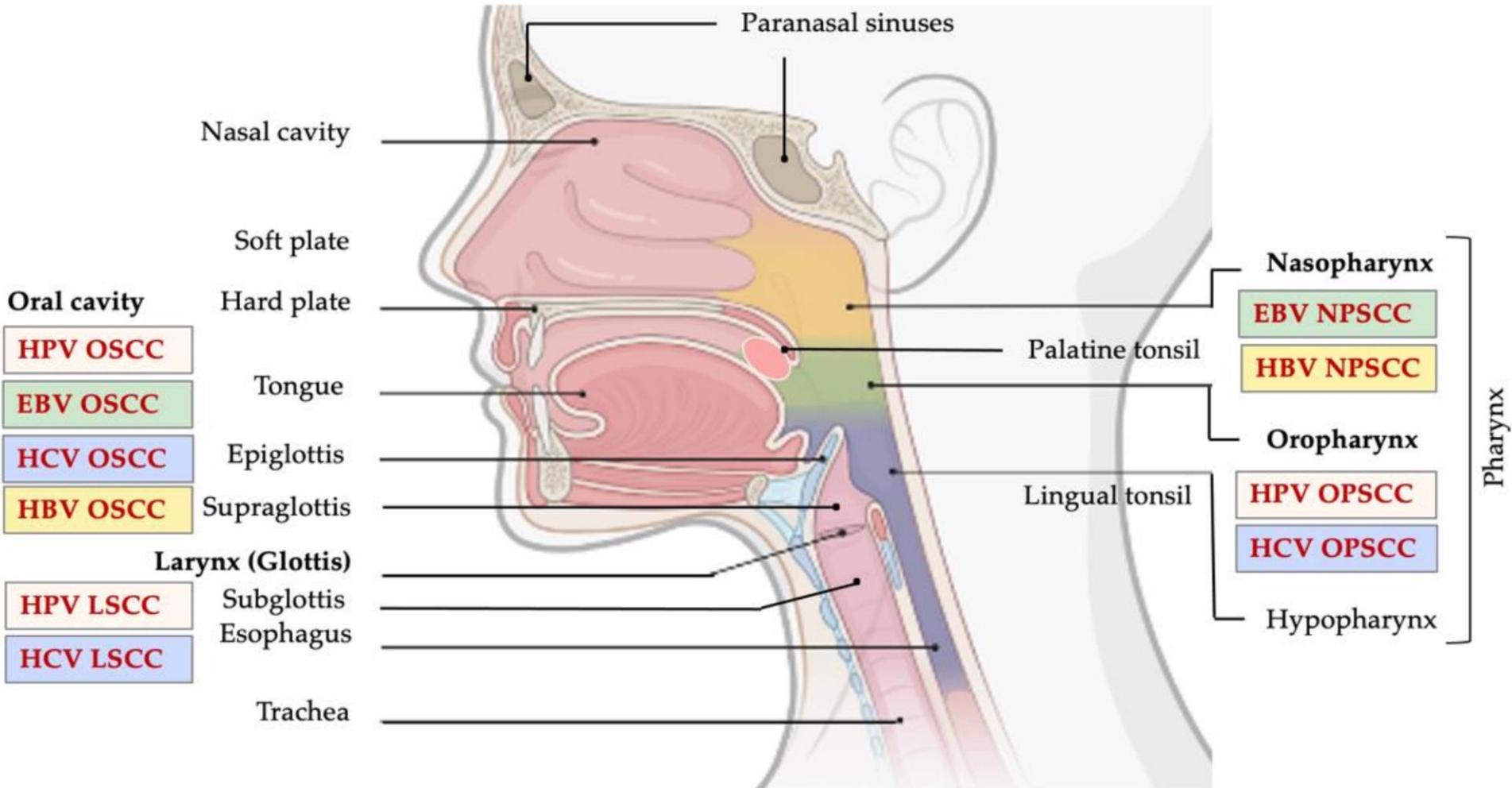
Pharynx	Normal	Benign Tumors	Precancers	Carcinoma
Common manifestations		NA		Nasopharyngeal cancer, Oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC)
HPV		NA		35.6%
Types		NA		HPV16 (86.7%), 18 (1%), 33 (1.1%), 35, 45, 59 (0.2-0.4%) HPV6 (5.1%), 11 (0.7%)



Oral Cavity	Normal	Benign Tumors	Precancers	Carcinoma
Common manifestations	Normal oral mucosa	Verrucae, Condylomas, Focal epithelial hyperplasia and Oral papillomas, Benign leukoplakia	Leukoplakia, Erythroplakia, Oral proliferative verrucous leukoplakia, Intraepithelial neoplasia, Oral lichen planus	Oral squamous cell carcinoma(OSCC), Tongue carcinoma, Tonsillar carcinoma
HPV	10%	22.5%	28.5%	23.5%
Types	HPV16, 18, 31, 33, 35, HPV2, 6, 7, 11, 13	HPV6, 11, 2, 4, 57, 13, 32	HPV16, 18, HPV6, 11	HPV16 (68.2%), 18 (8%), 31 (0.2%), 33 (0.8%), HPV6 (3.1%), 11 (1.6%), 32 (0.2%), 35, 44, 53, 56, 58, 68, 81 (0.1-0.2%)

Larynx	Normal	Benign Tumors	Precancers	Carcinoma
Common manifestations	Normal laryngeal mucosa	Benign laryngeal lesion	Laryngeal dysplasia	Laryngeal carcinoma
HPV	NA	NA	3.33%	24%
Types	NA	NA	HPV6, 16	HPV16 (69.2%), 18 (3.9%), 31, 42, 51, 52 (0.2%-0.3%), HPV6 (2.5%), 11 (0.5%)

Resumão



**Mas, 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**

Além disso,

Existem agentes infecciosos não virais

Bactéria: *Helicobacter pylori*

(Adenocarcinoma gástrico e Linfoma MALT)

Helmintos: *Opisthorchis viverrini* (colangiocarcinoma)

Clonorchis sinensis (colangiocarcinoma)

Schistosoma haematobium

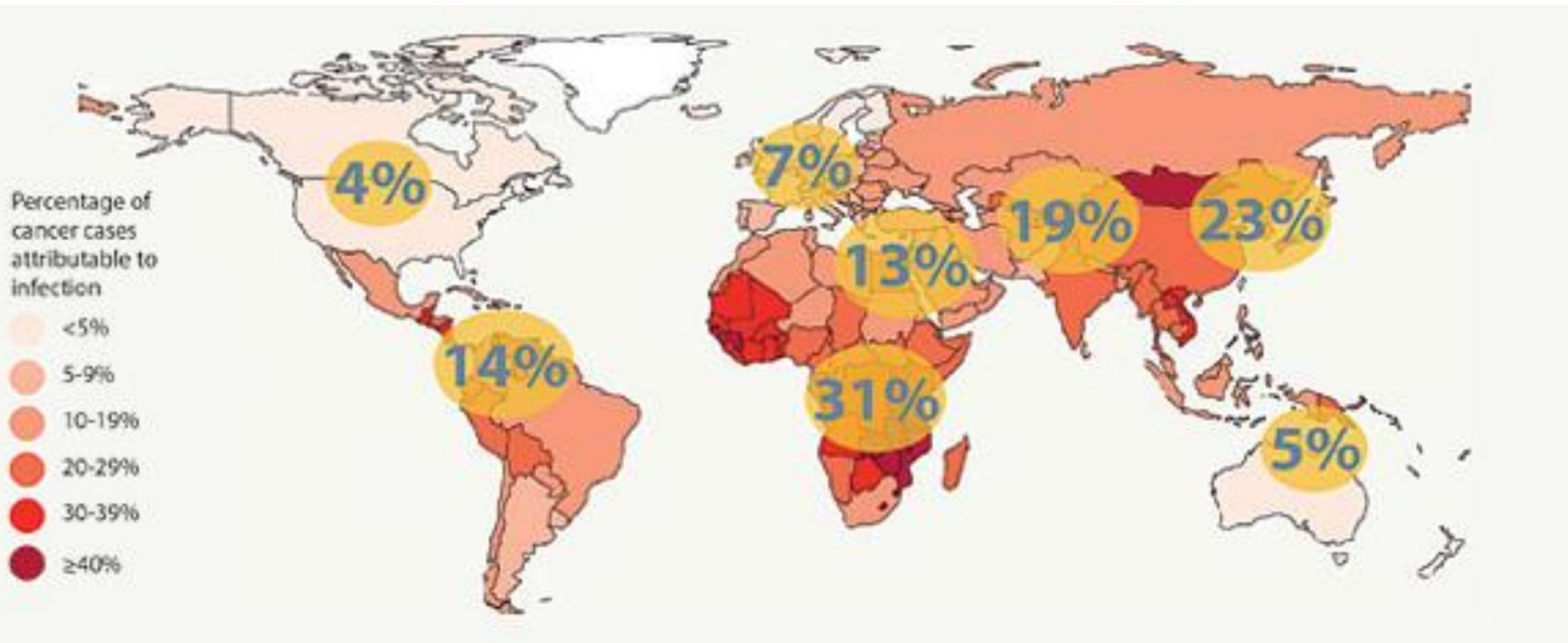
(carcinoma epidermóide de bexiga)

Agentes carcinogênicos grupo1 (IARC/OMS):

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

Atenção

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



Importante

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
 - >40 anos de seguimento (**HBV**)
 - ~15 anos de seguimento (**HPV**)
- **Custo elevado** (**HPV**)
- Terapia disponível para outros vírus (**HIV, HCV, EBV, HBV, KSHV**)

Obrigado!!!