



DEPARTAMENTO DE
MICroBiologia
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO



Infecções promotoras de Câncer: Vírus oncogênicos

Enrique Boccardo

Departamento de Microbiologia

ICB/USP

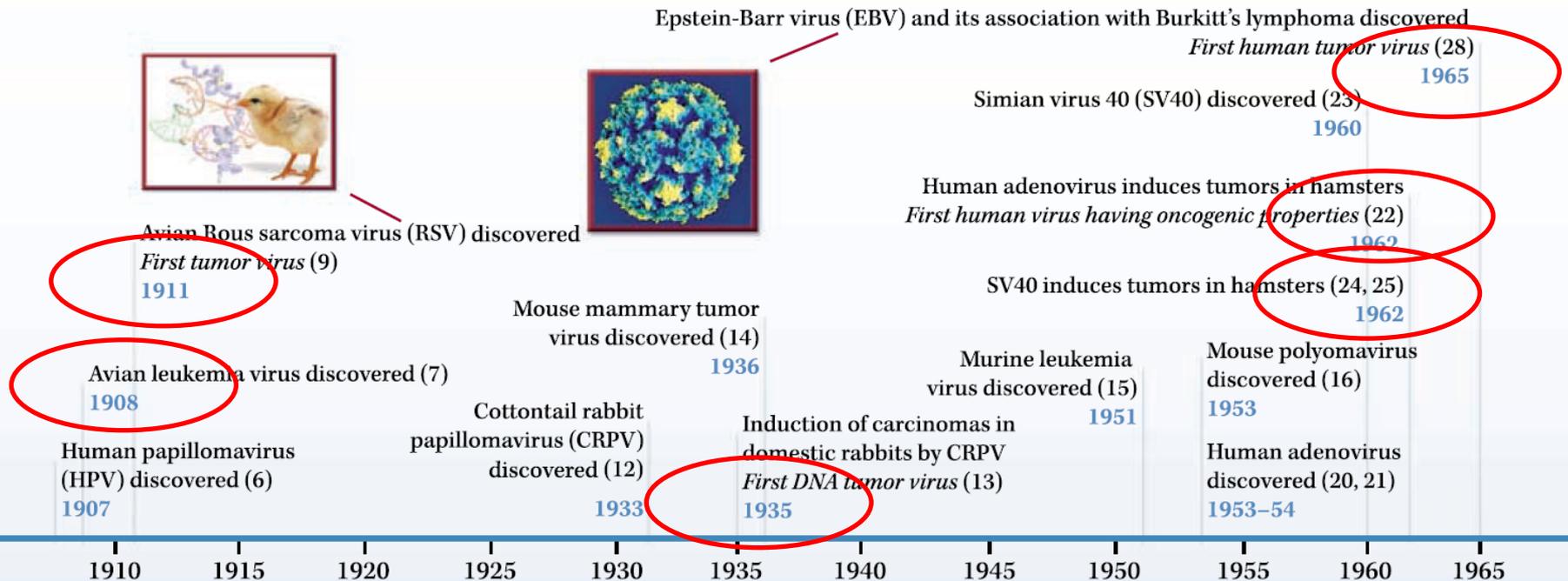
eboccardo@usp.br

Origens do Câncer

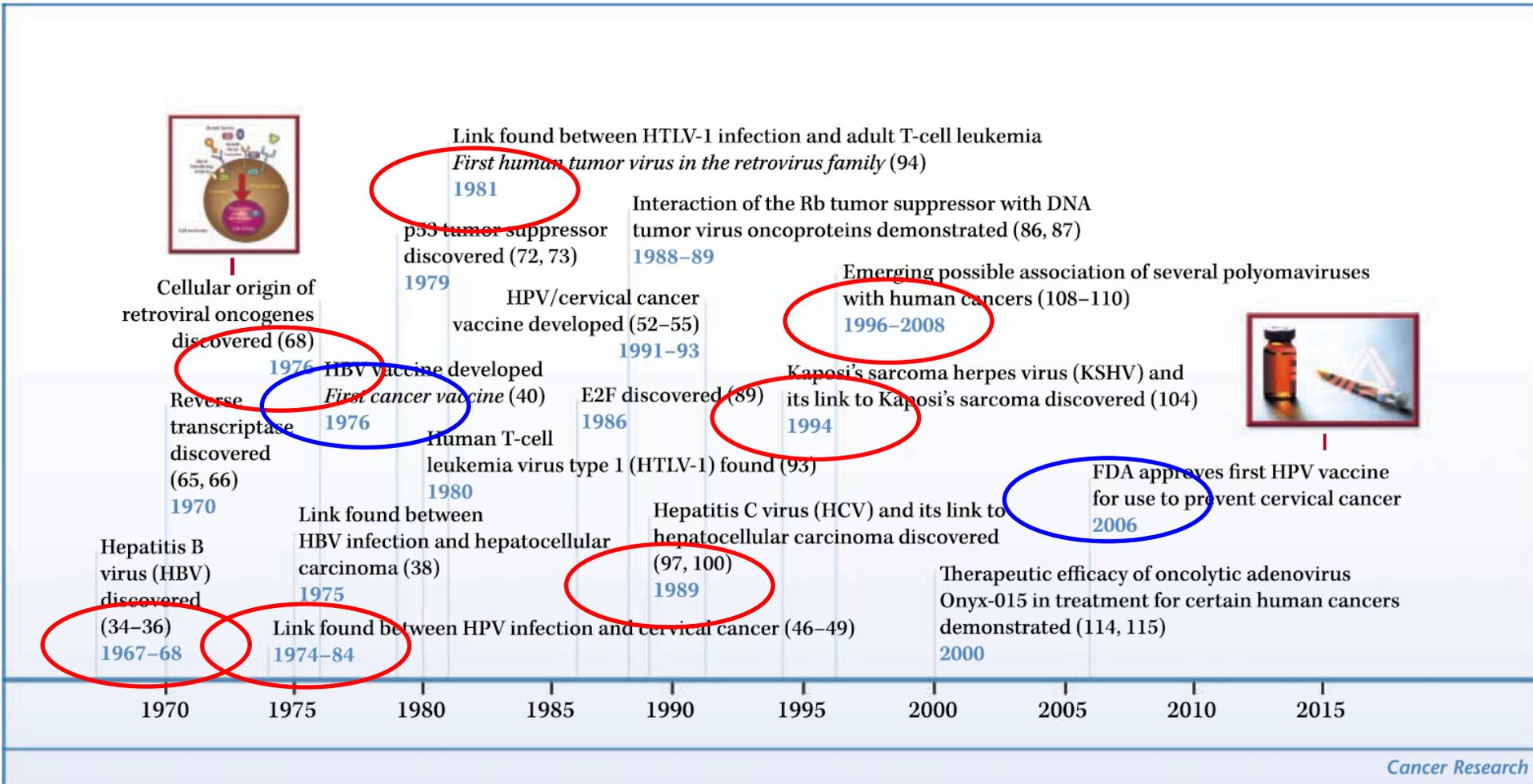
- Alterações hereditárias
- Alterações adquiridas:
 - Fatores físicos
 - Químicos
 - **Infeções**

Vírus e Câncer: um relacionamento de longa data

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



Vírus e Câncer: um relacionamento de longa data



Vírus e Câncer:

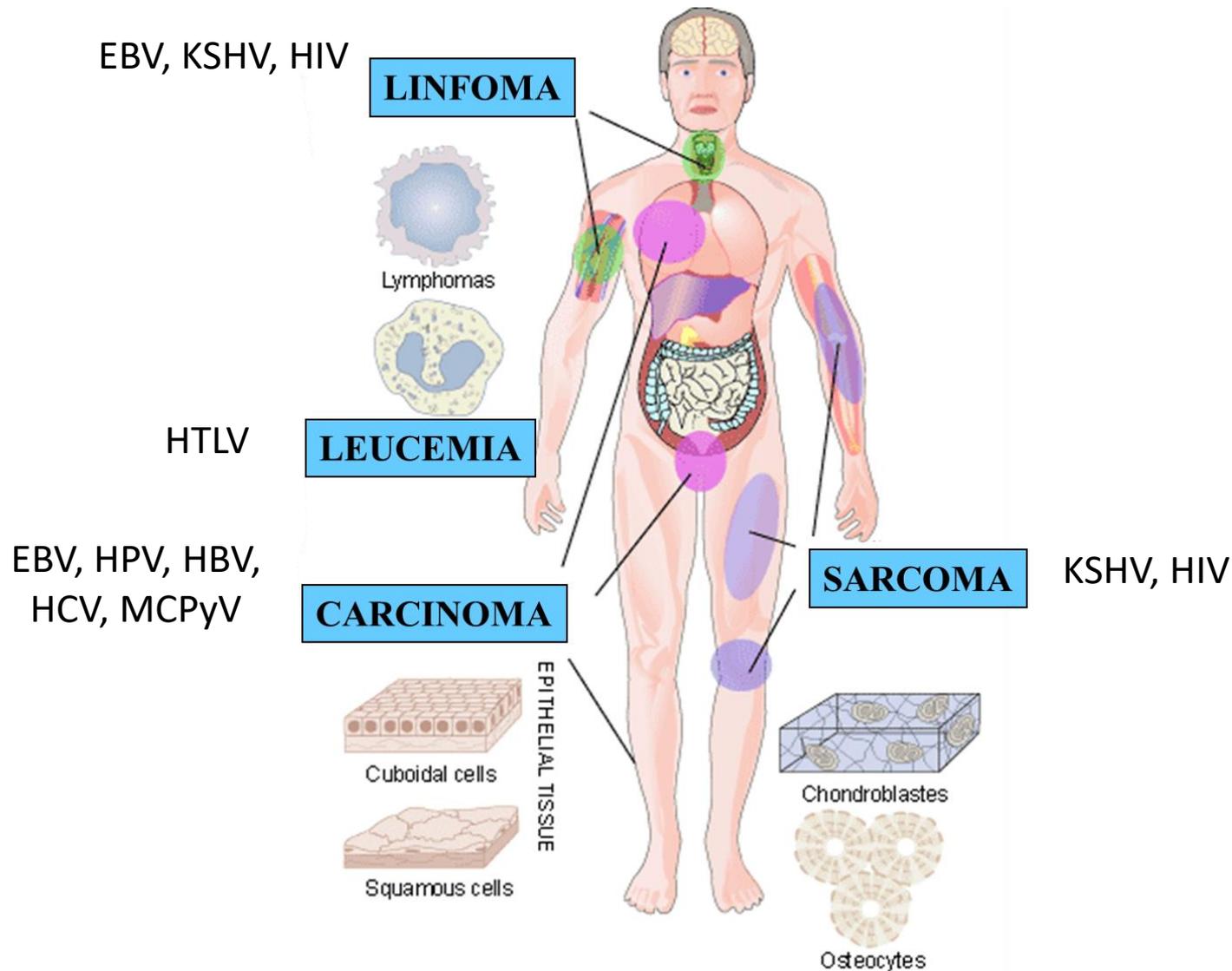
Seis famílias virais envolvidas (até o momento...)

Vírus	Família	Genoma	Via de transmissão	“Carga”
HCV	<i>Flaviviridae</i>	RNA sf+	S/P	70-80:
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	250:
HPV	<i>Papillomaviridae</i>	DNA df	S	>30% (*)
MCPyV	<i>Polyomaviridae</i>	DNA df	C	>80%
EBV	<i>Herpesviridae</i>	DNA df	O	~90%
KSHV	<i>Herpesviridae</i>	DNA df	O/P	3-50%

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

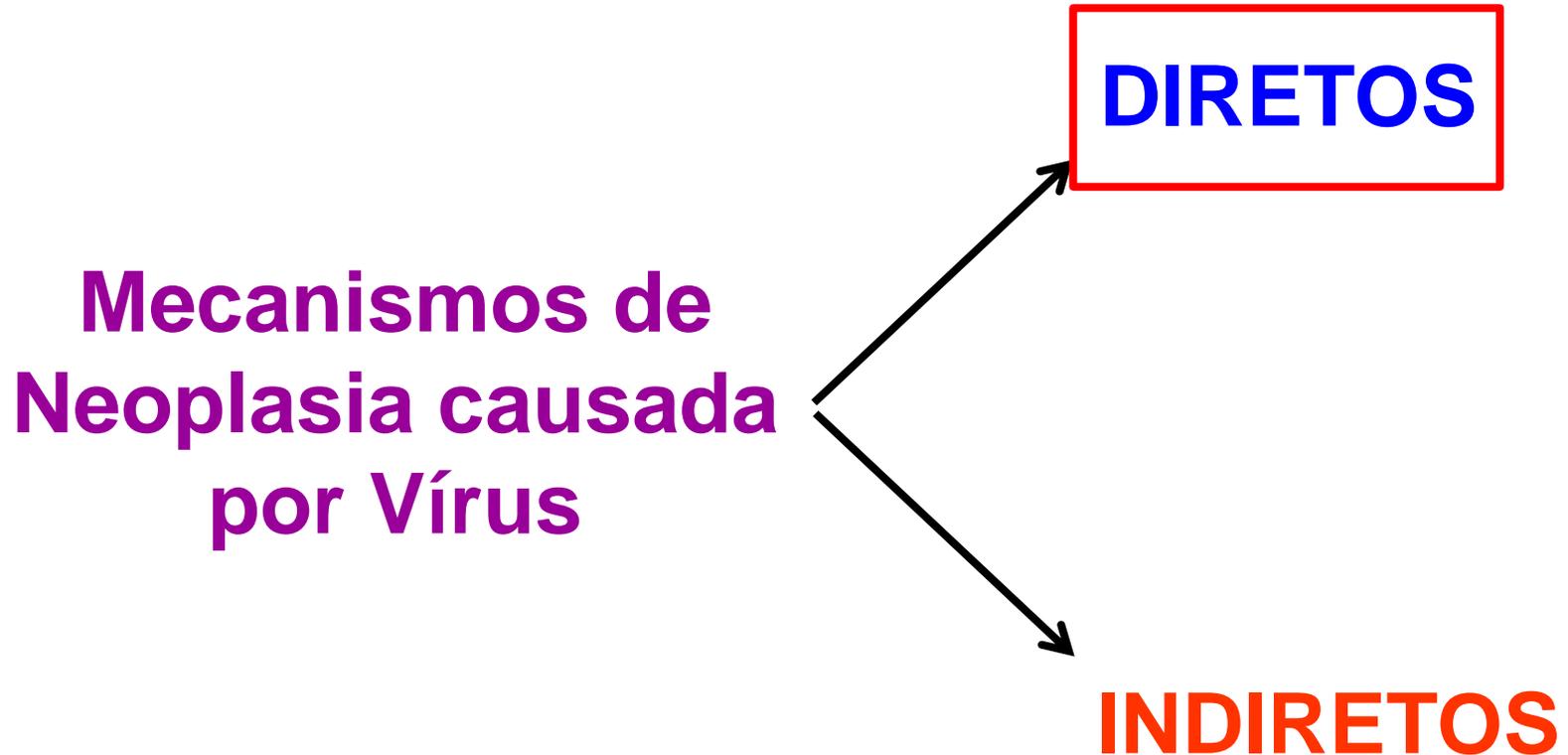
Vírus e Câncer:

Seis famílias e todos os tipos tumorais



Vírus e Câncer:

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:

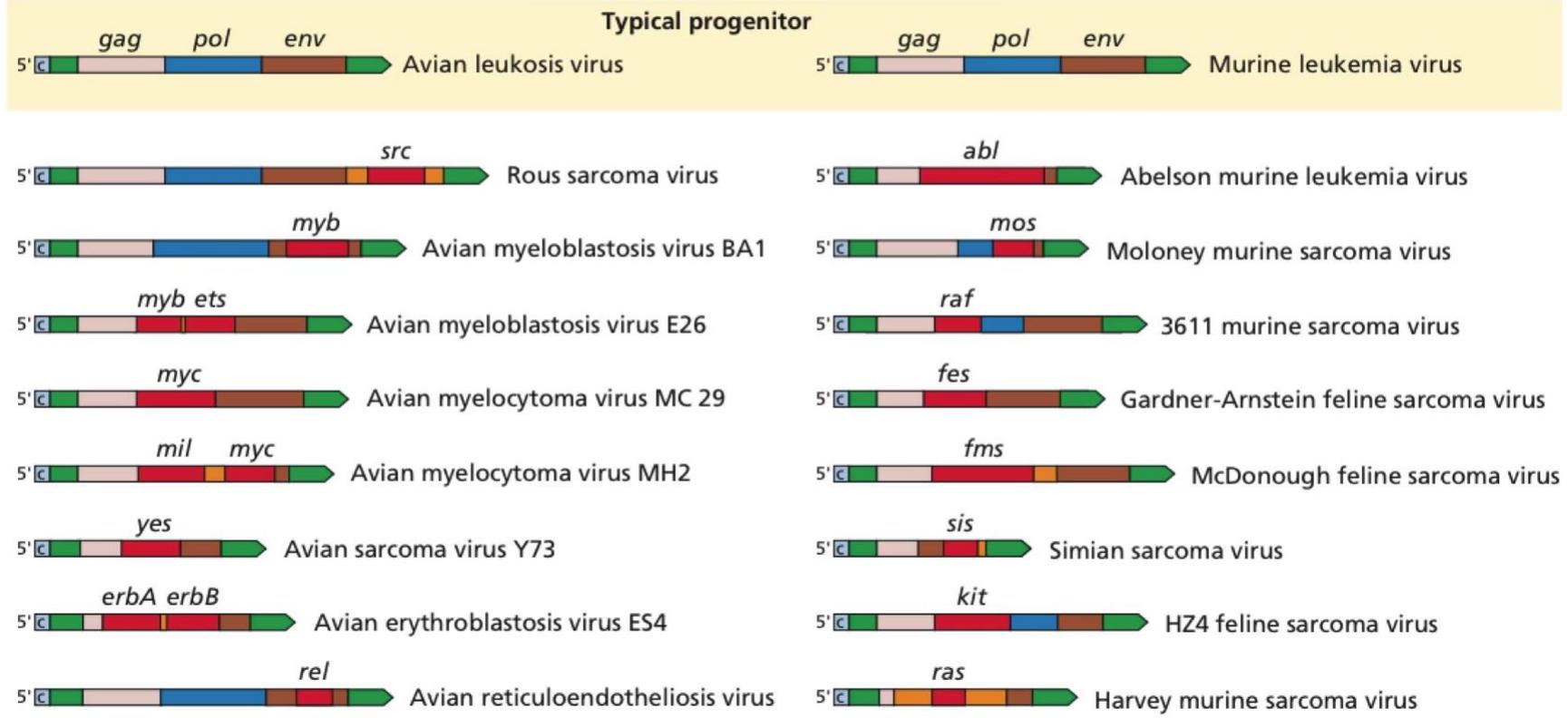
Mecanismos **diretos** de carcinogênese

- Retrovírus de transformação aguda transduzem oncogenes.

Genomes of transducing retroviruses

Avian transducing retroviruses

Mammalian transducing retroviruses



Vírus e Câncer:

Mecanismos **diretos** de carcinogênese

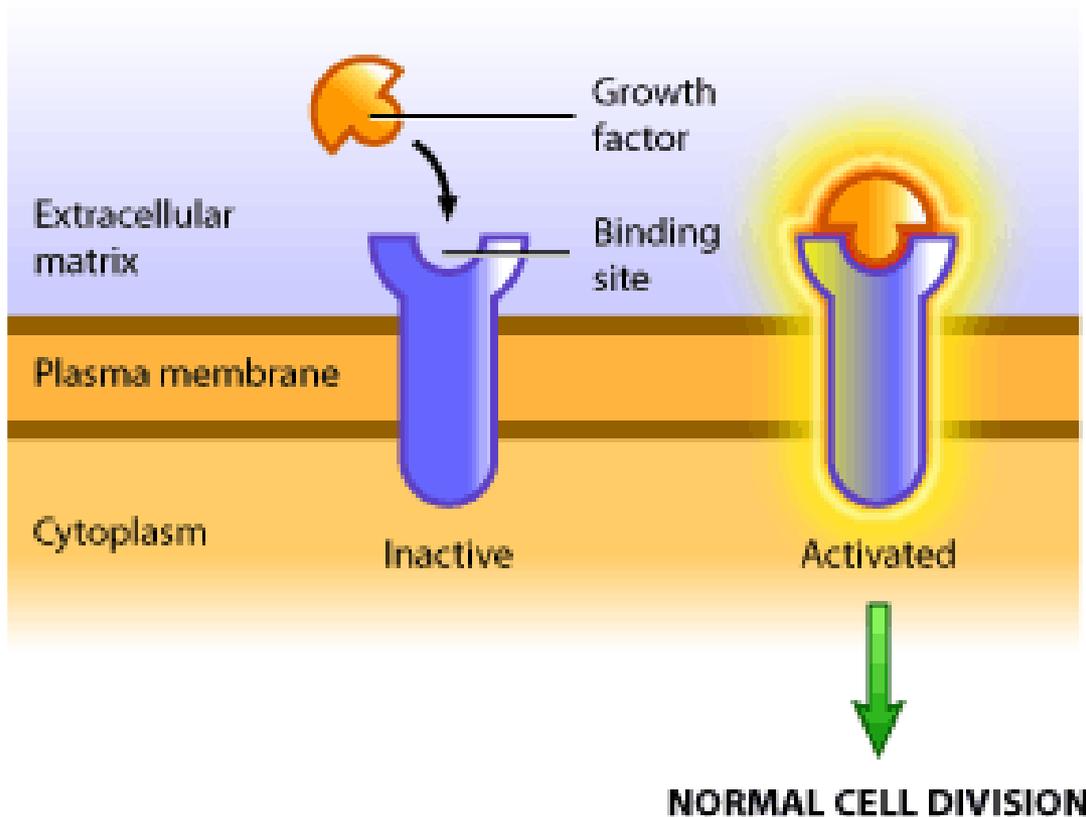
- **Retrovírus de transformação aguda.**
- Carregam oncogenes (até dois) de origem celular.
- Causam tumores em forma rápida e em 100% dos indivíduos infectados.
- Como consequência de carregar um gene “celular” podem perder a capacidade de replicar.
- Contribuíram na descoberta dos proto-oncogenes celulares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

Vírus e Câncer:

Mecanismos **diretos** de carcinogênese

- **Retrovírus de transformação aguda.**

Proto-oncogene celular

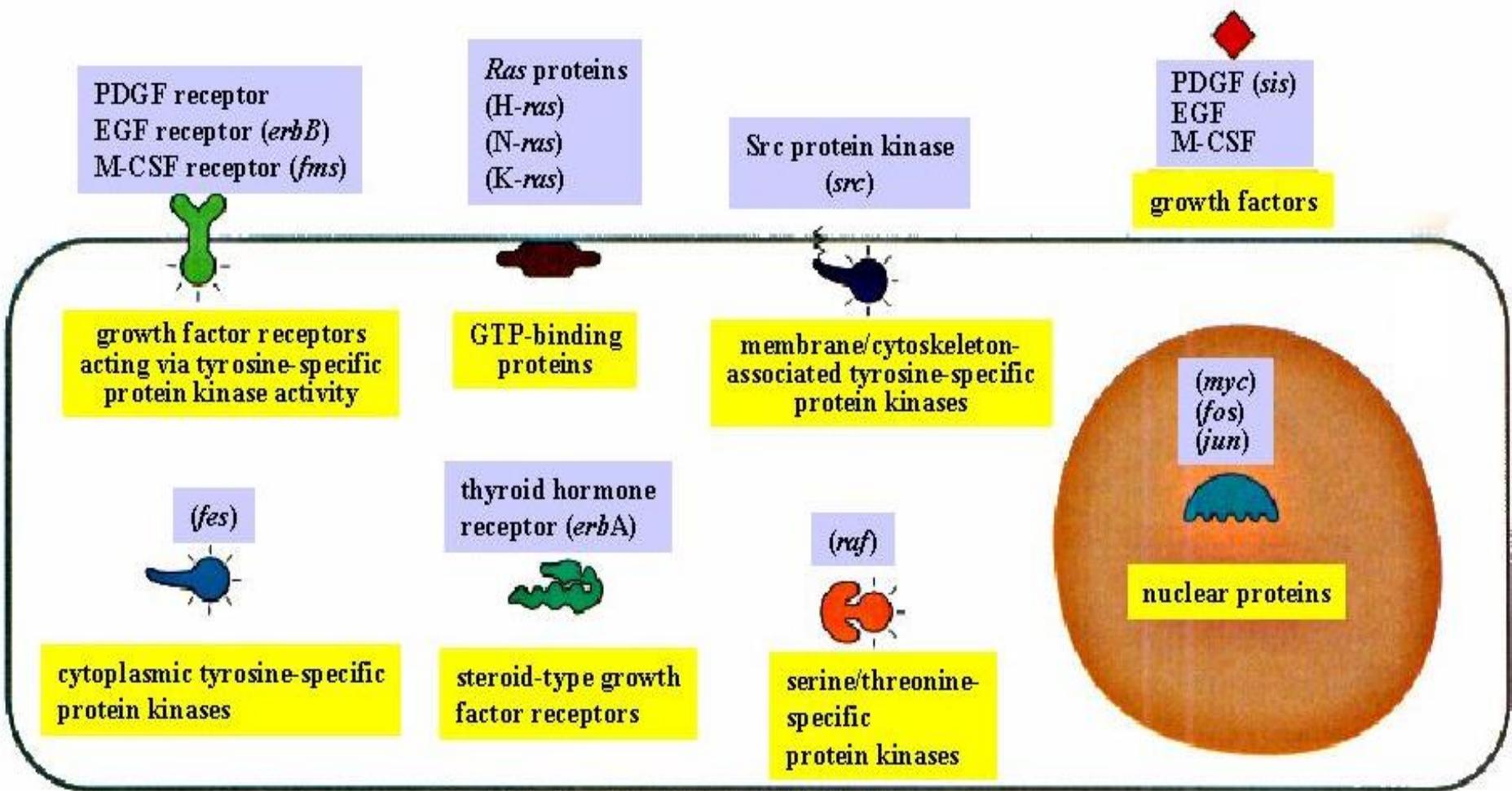


Vírus e Câncer:

Mecanismos **diretos** de carcinogênese

- **Retrovírus de transformação aguda: 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”

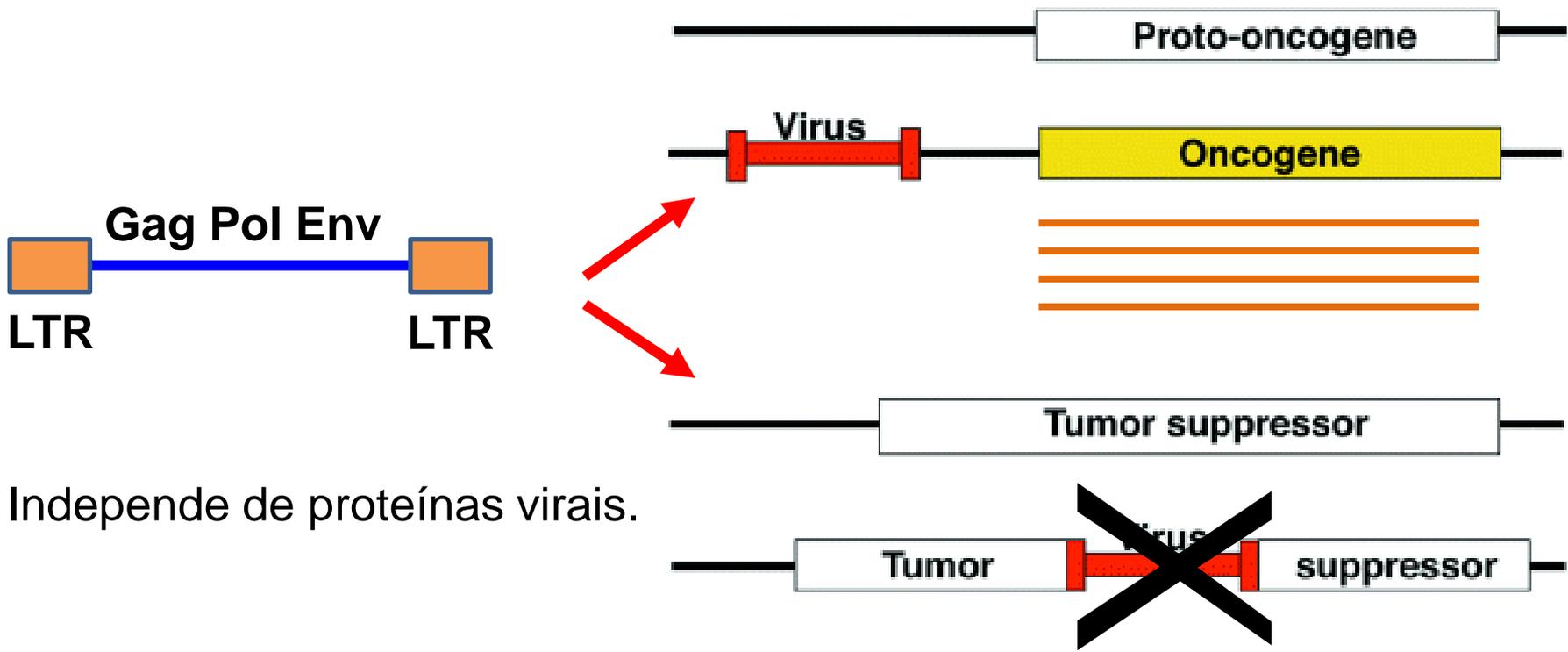
- **NÃO** carregam oncogenes de origem celular.
- Causam tumores após longos períodos e numa proporção menor dos indivíduos infectados.
- Capacidade de replicar inalterada.
- Contribuíram com o surgimento do conceito de **mutagênese insercional**.

Vírus e Câncer:

Mecanismos **diretos** de carcinogênese

Retrovírus de Transformação “LENTA”

Mutagênese Insercional



- Indepe de proteínas virais.

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:

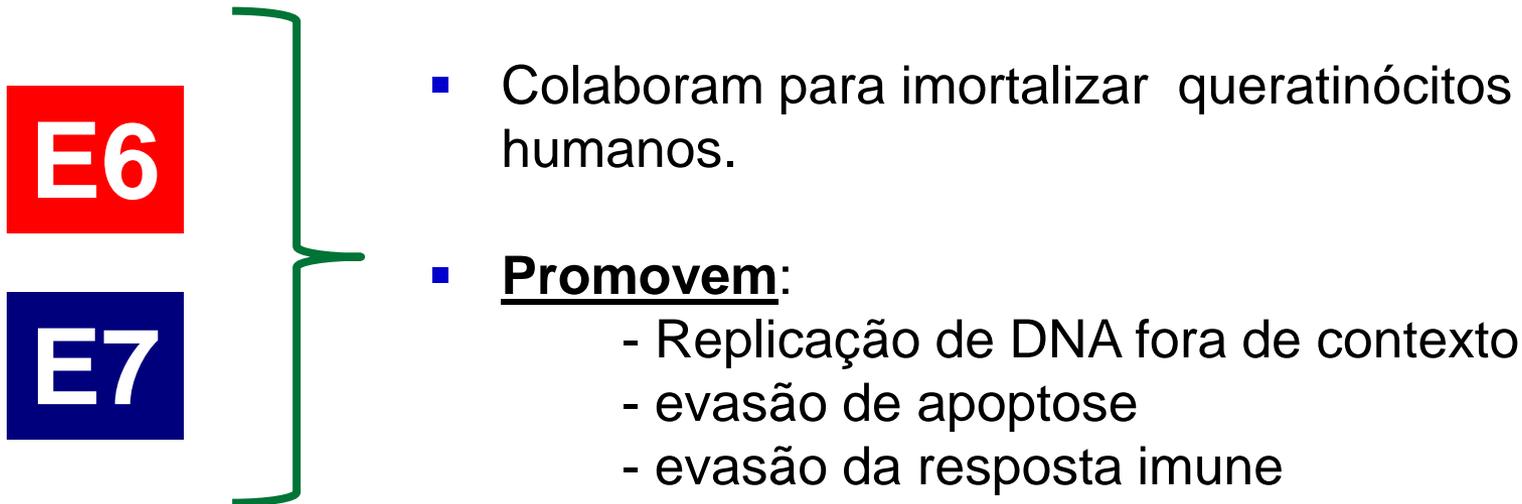
- Expressão de oncogenes virais sem homólogos celulares (**HPV, EBV, HTLV-1, MCPyV**).
- Mutagênese insercional (**HBV, HIV, HTLV-1, HPV**).

Vírus e Câncer:

Mecanismos **diretos** de carcinogênese

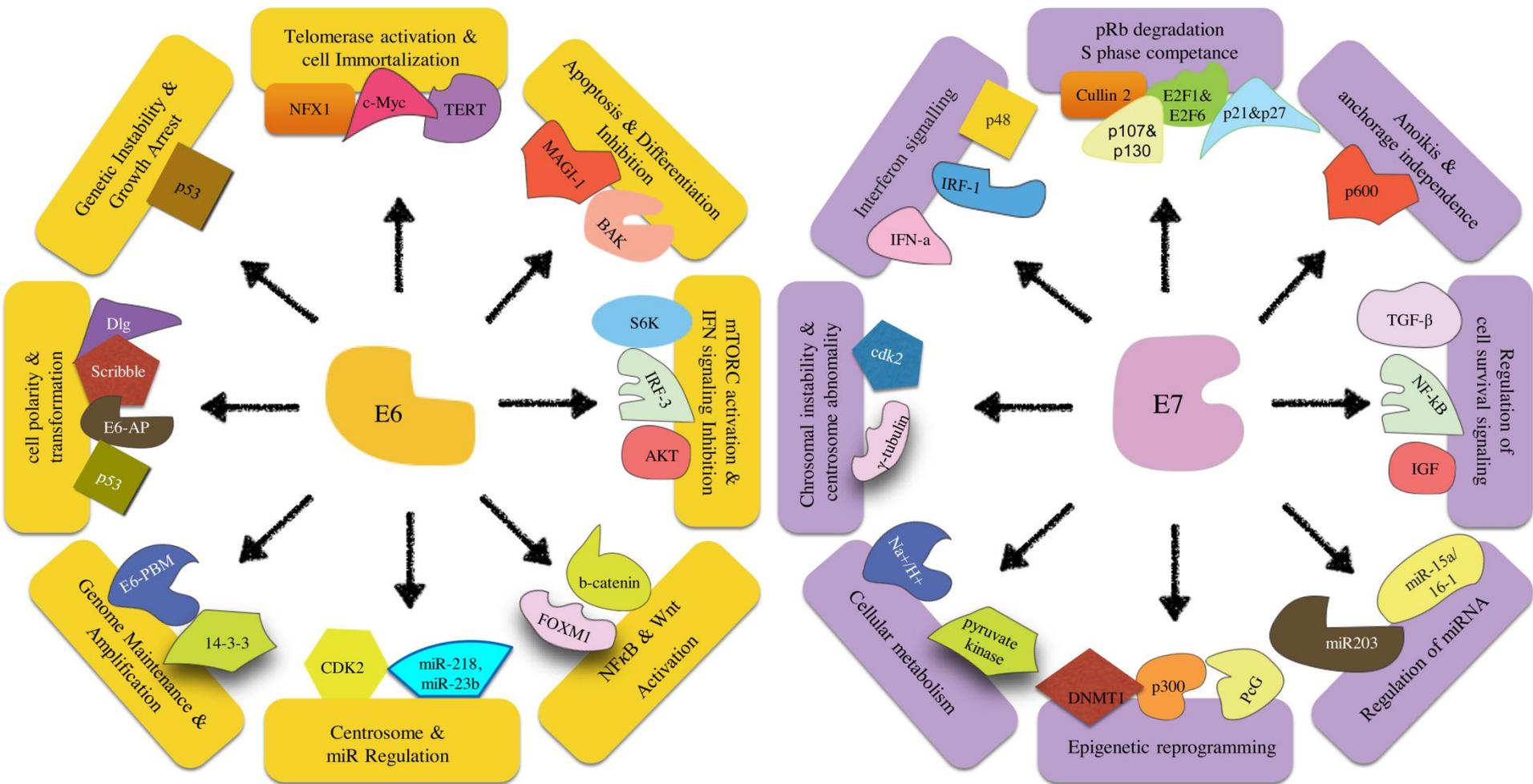
Vírus humanos: oncogenes virais e ciclo celular

Proteínas pequenas pleiotrópicas.

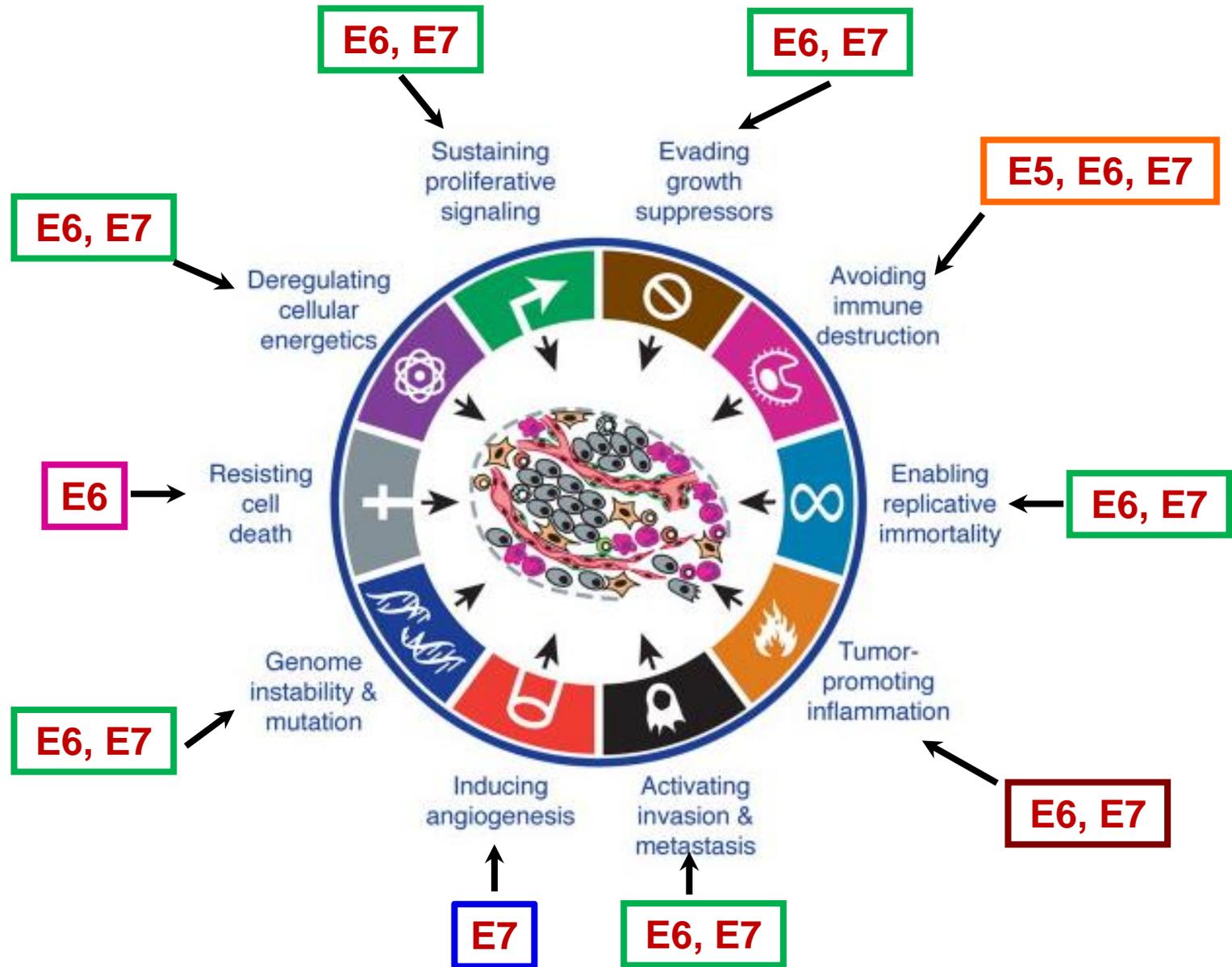


Vírus e Câncer: Mecanismos diretos

Vírus humanos: oncogenes virais e ciclo celular



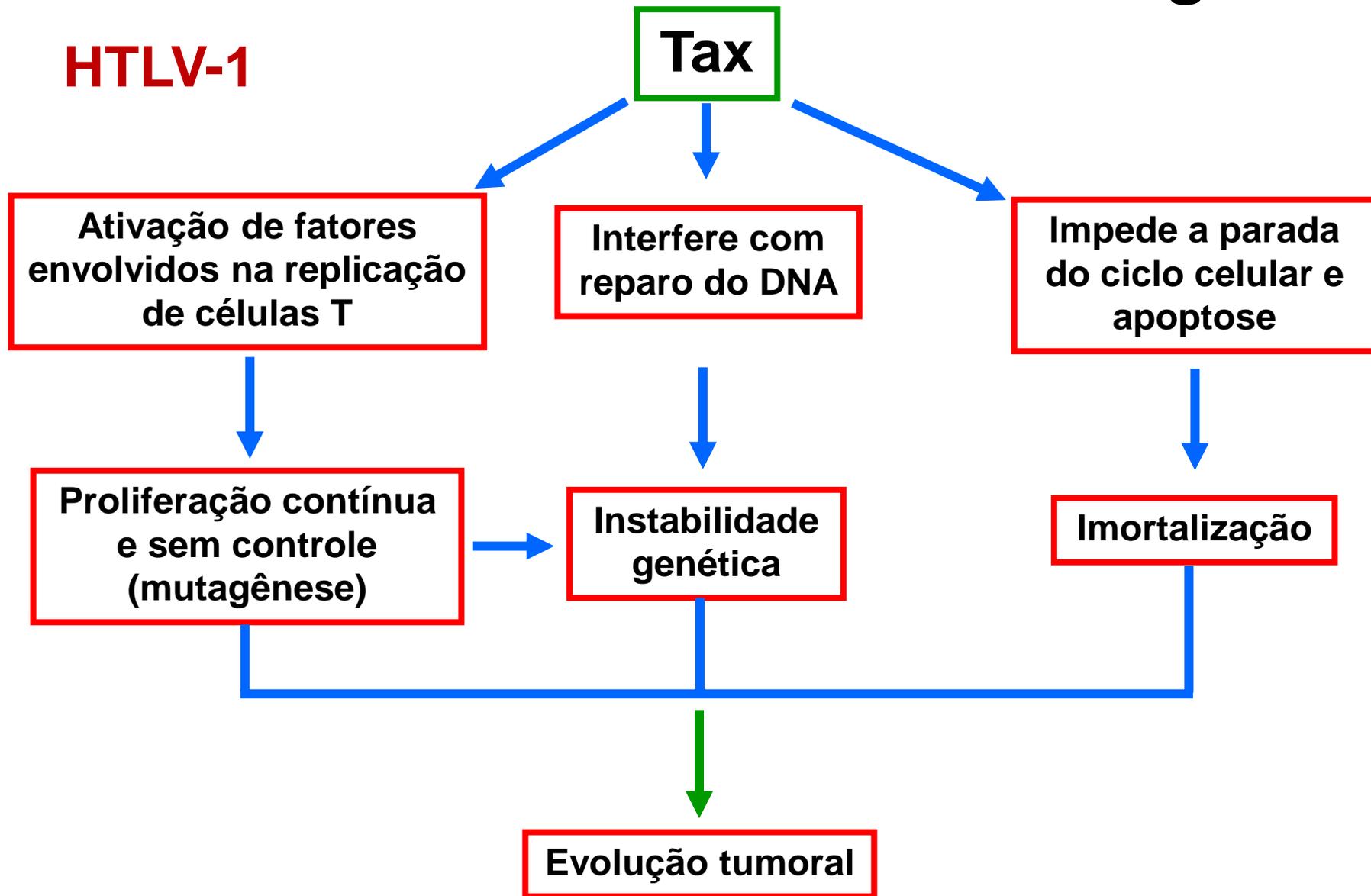
Vírus e Câncer: Mecanismos diretos



Vírus e Câncer:

Mecanismos **diretos** de carcinogênese

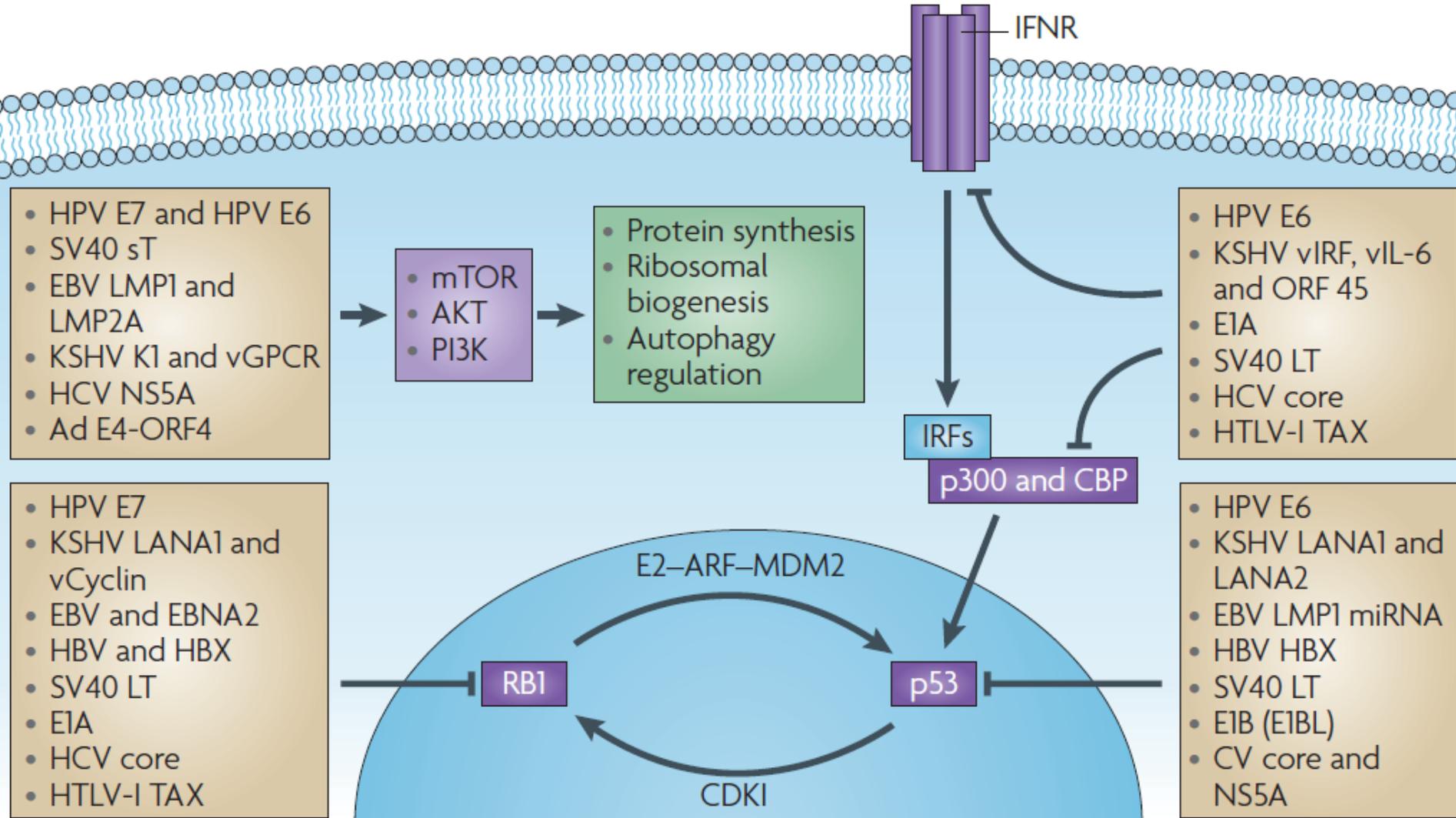
HTLV-1



Vírus e Câncer:

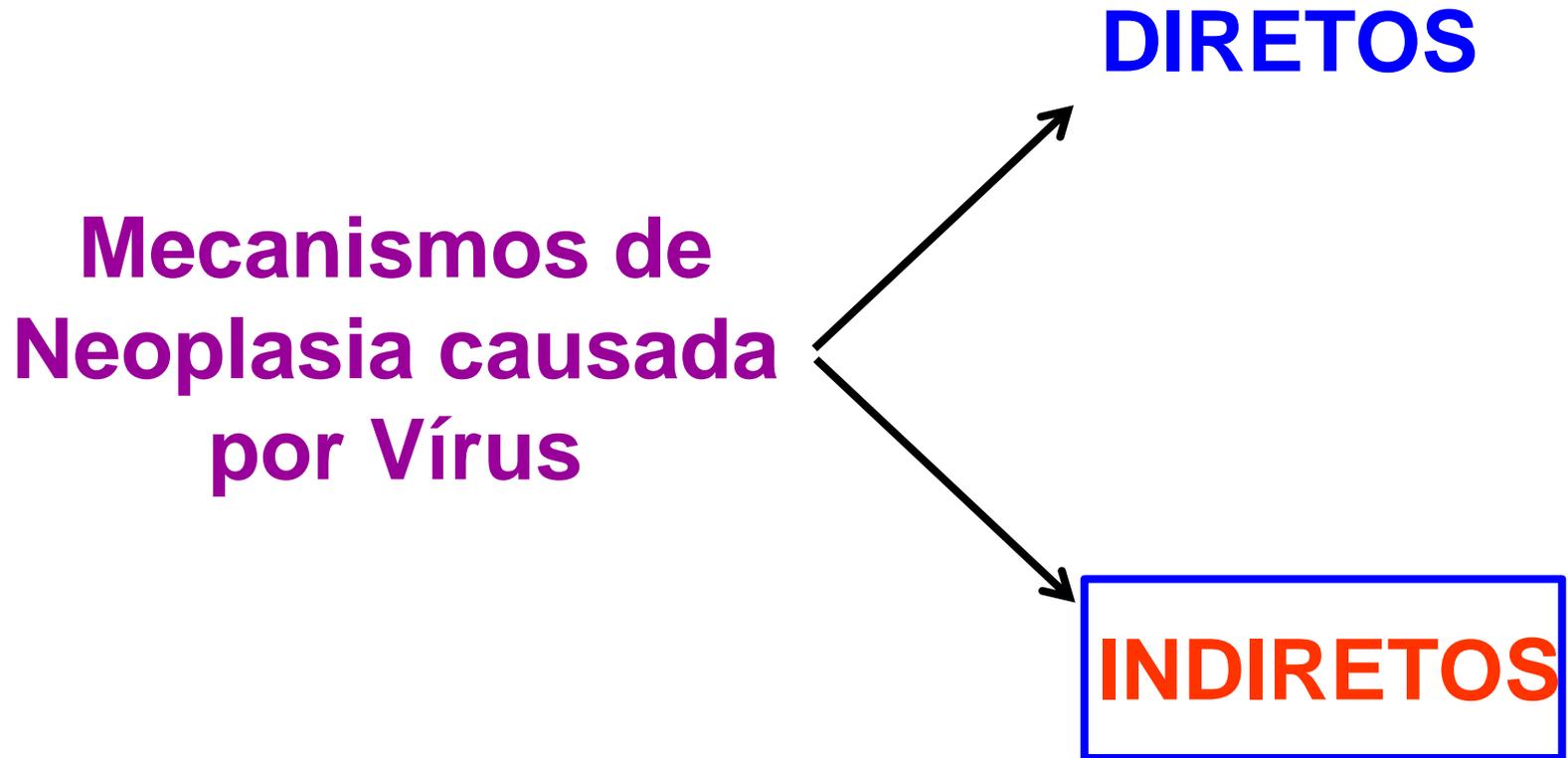
Mecanismos **diretos** de carcinogênese

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



Vírus e Câncer:

Mecanismos de carcinogênese



Vírus e Câncer:

Mecanismos **indiretos** de carcinogênese

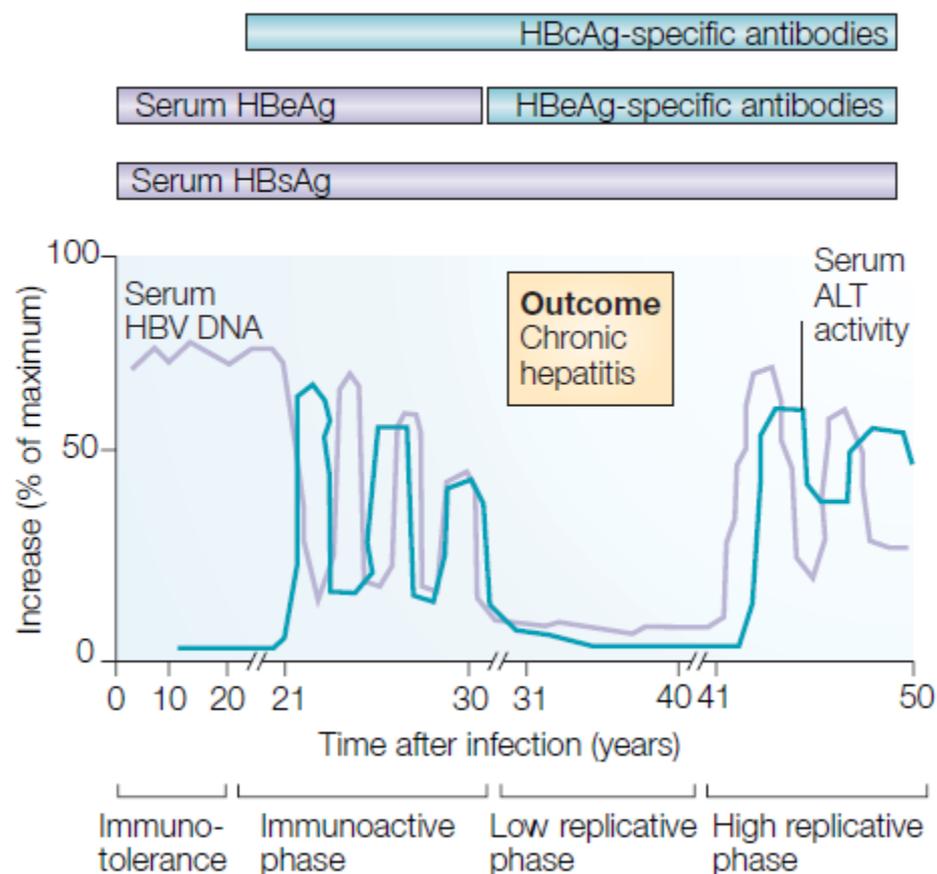
- Estímulo da proliferação celular para reposição do tecido danificado (**HBV, HCV**)
- Imunodeficiência (**HTLV-1, HIV**)

Vírus e Câncer:

Mecanismos **indiretos** de carcinogênese

- Estímulo da proliferação celular para reposição do tecido danificado.

b Hepatitis B (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

INTERAÇÃO HIV e KSHV

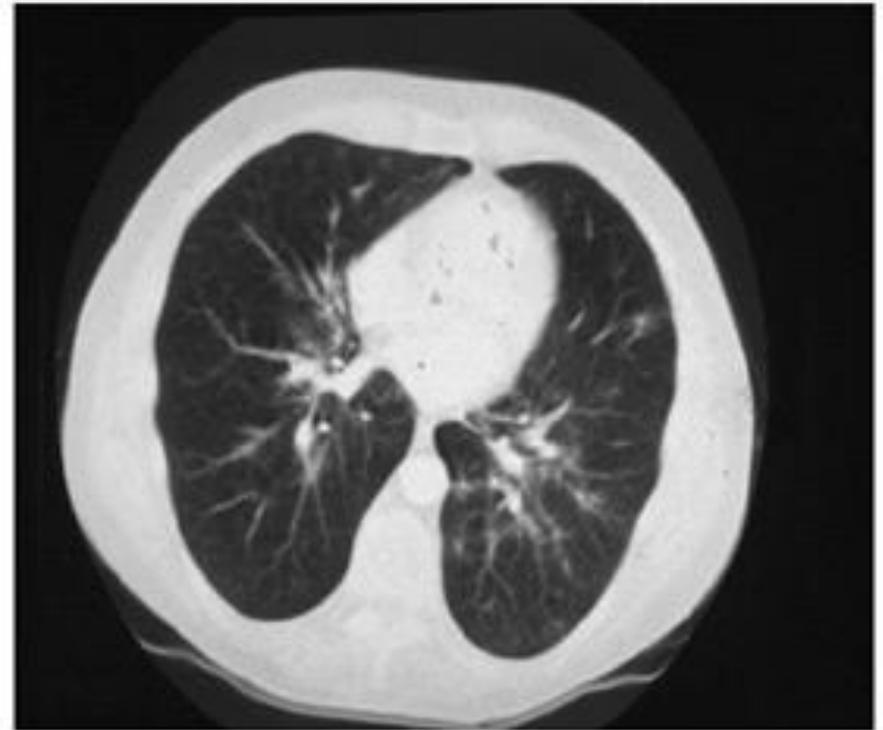
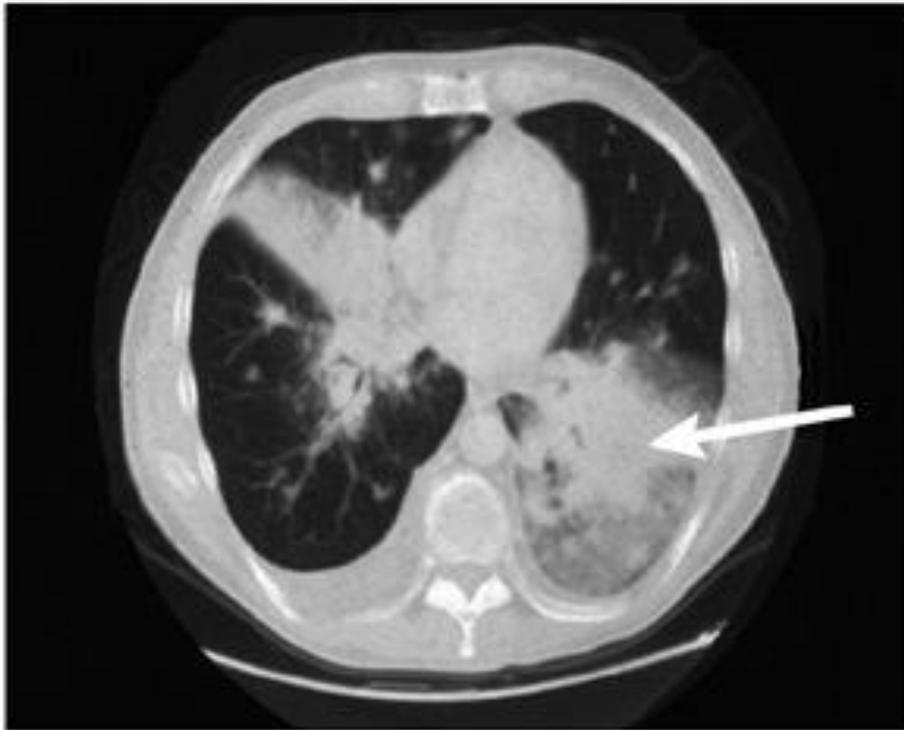
- Sarcoma de Kaposi Clássico
 - Sarcoma de Kaposi endêmico
 - Sarcoma de Kaposi iatrogênico
-
- Sarcoma de Kaposi associado ao AIDS

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

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 de carcinogênese

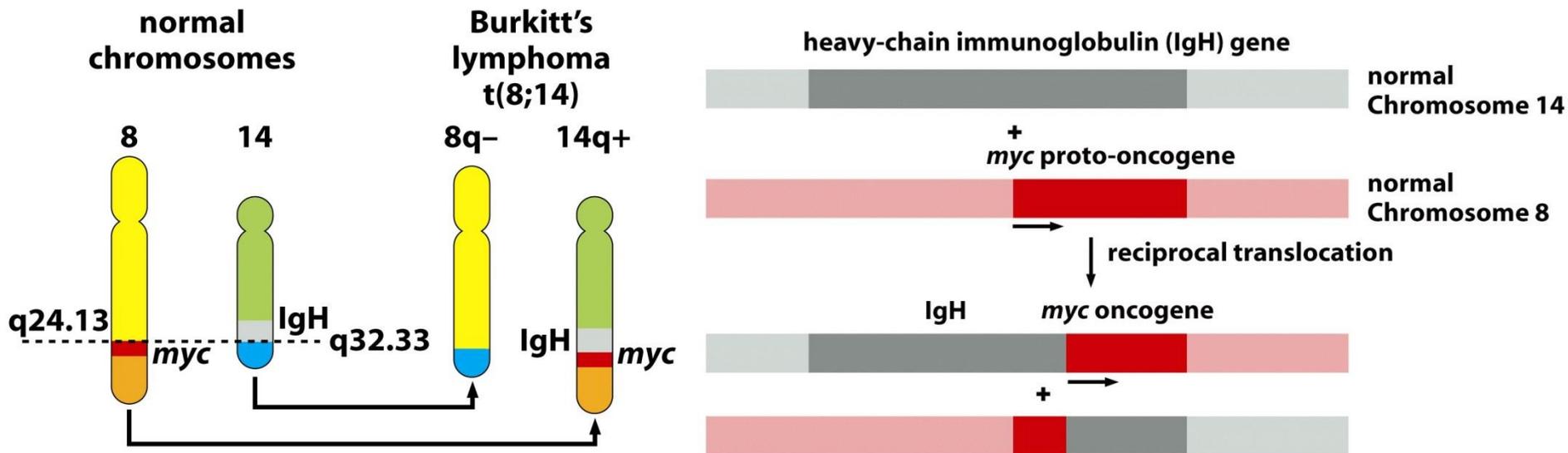
Direto vs Indireto

Muitas vezes fica difícil distinguir...

Vírus e Câncer:

Mecanismos de carcinogênese

Linfoma de Burkitt, caracterizado por:



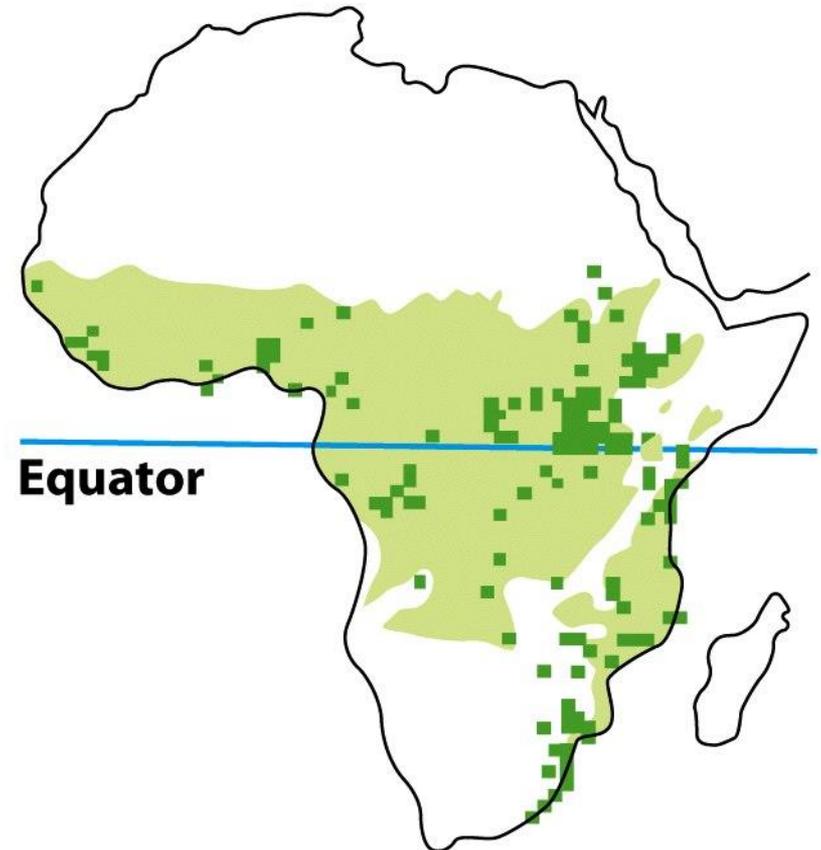
- Associado à infecção pelo Vírus Epstein-Barr (EBV)
- Diferenças geográficas e de idade de incidência notáveis.

Vírus e Câncer:

Mecanismos de carcinogênese

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

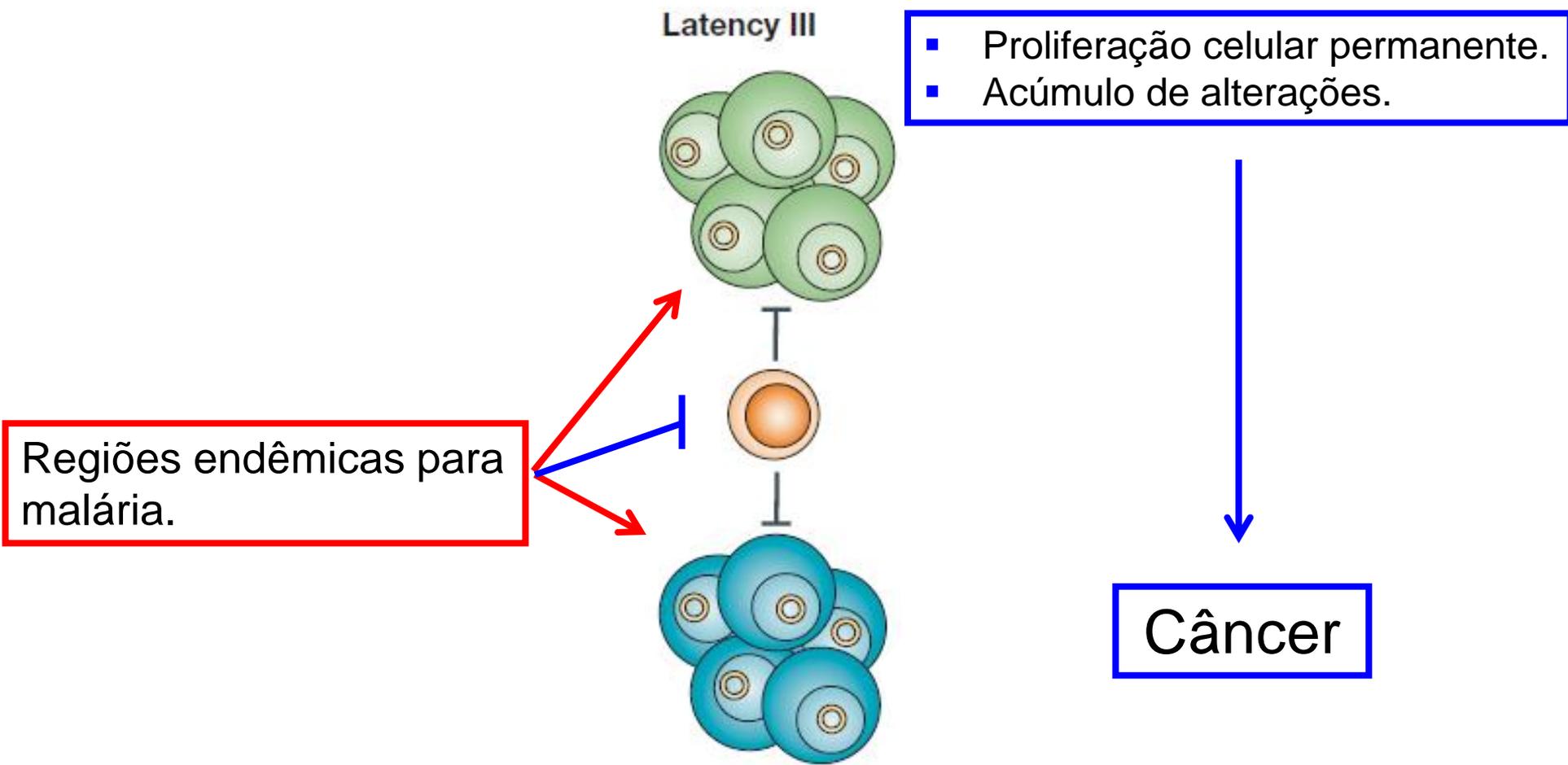
(B) Burkitt's lymphoma



Vírus e Câncer:

Mecanismos de carcinogênese

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



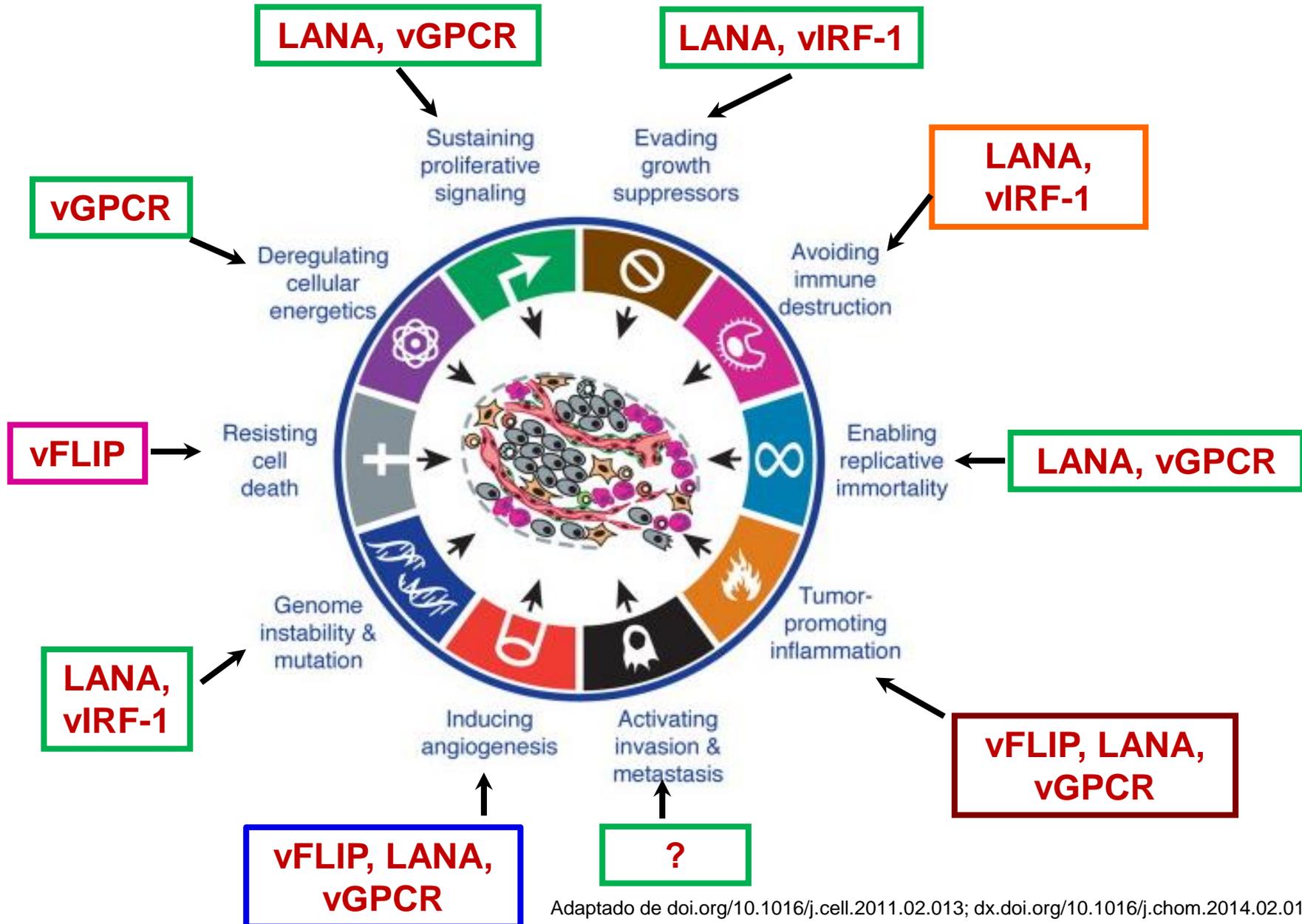
Vírus e Câncer:

Mecanismos de carcinogênese

“Take home message”

- A carcinogênese viral resulta da combinação de mecanismos diretos e indiretos.
- Os vírus oncogênicos em humanos são carcinógenos incompletos.
- A transformação celular não faz parte do ciclo viral.
- Há espaço para identificação de novos agentes e novas associações.

KSHV e os “hallmarks of cancer”

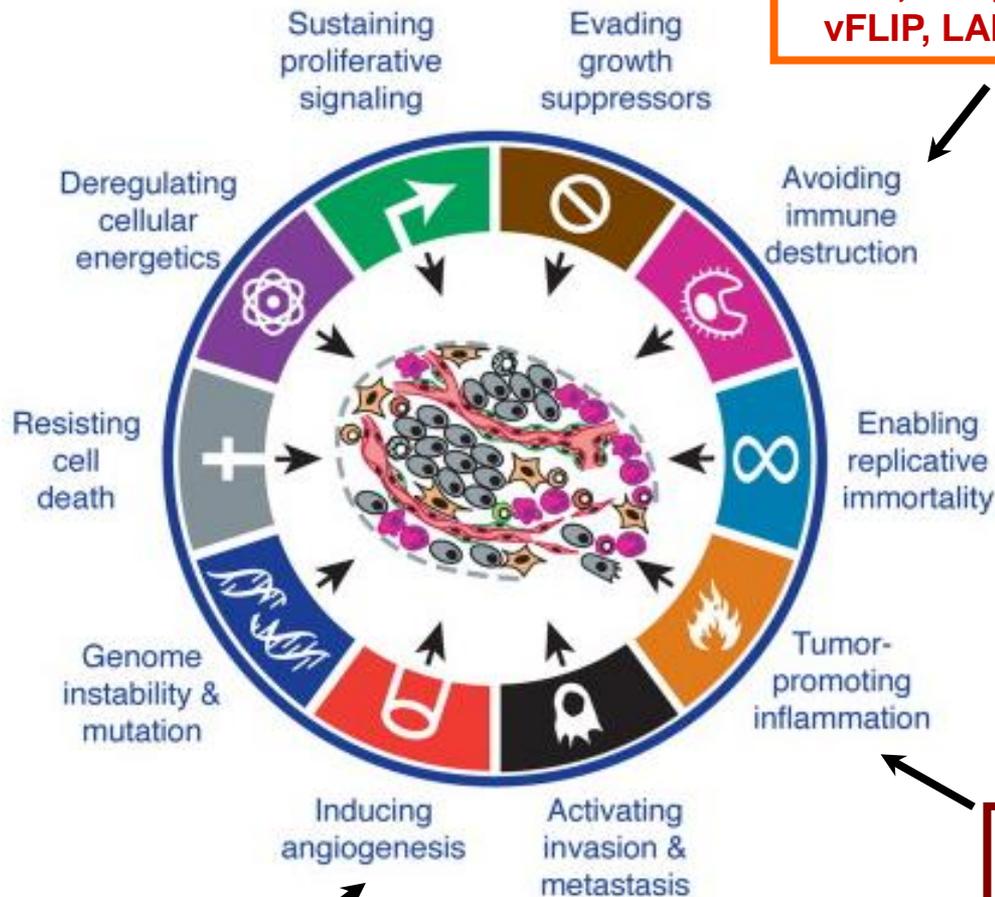


Virus e os “hallmarks of cancer”

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

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

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

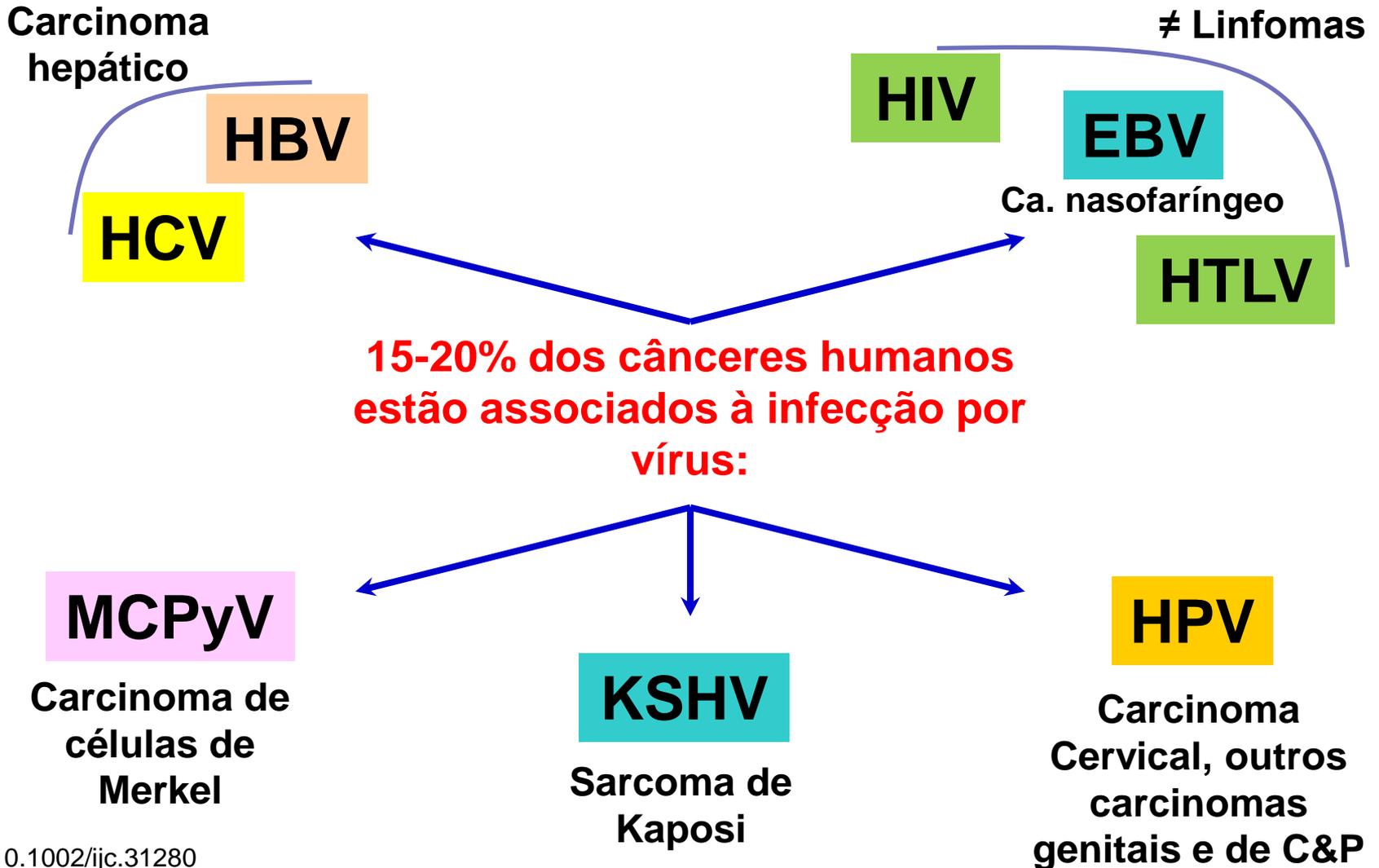


LMP-1, LMP-2A, E7, HBx, Core, NS3, NS5, vFLIP, LANA, vGPCR

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

Vírus e Câncer:

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



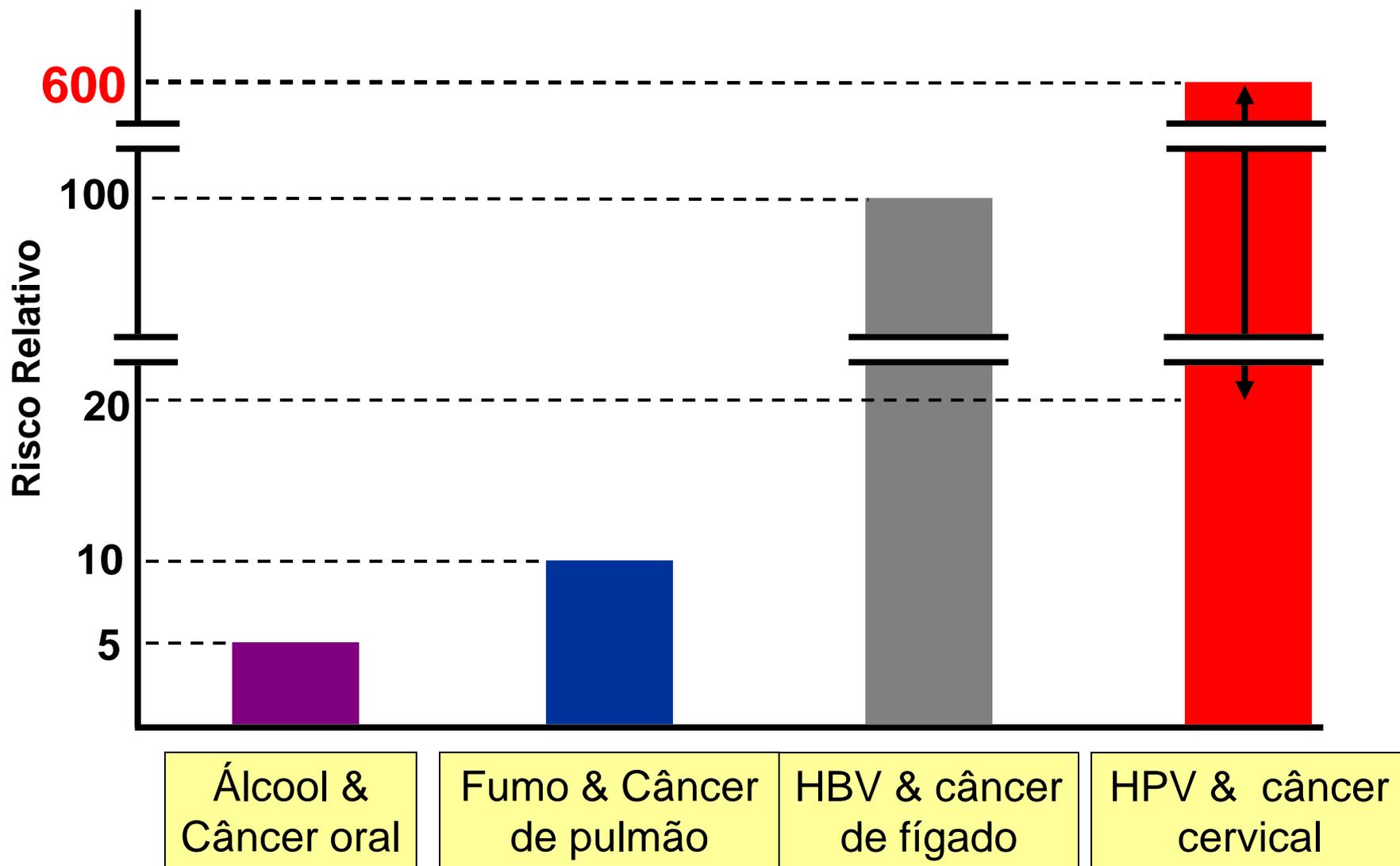
Vírus e Câncer:

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

Vírus	Família	Fração atribuível	“Carga”
HCV	<i>Flaviviridae</i>	20%	70-80:
HIV	<i>Retroviridae</i>	-----	40:
HTLV-I	<i>Retroviridae</i>	100%	25:
HBV	<i>Hepadnaviridae</i>	56%	250:
HPV	<i>Papillomaviridae</i>	2-100%	>2000: (*)
MCPyV	<i>Polyomaviridae</i>	80%	>80%
EBV	<i>Herpesviridae</i>	50-85%	6300:
KSHV	<i>Herpesviridae</i>	100%	3-50%

Vírus e Câncer:

Infecções virais como fatores de risco.



**Resumindo, é bom
lembrar que:**

É bom lembrar que:

Carcinógenos de tipo 1 em humanos: HBV, HCV, HIV-1, HTLV-1, 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-2, 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

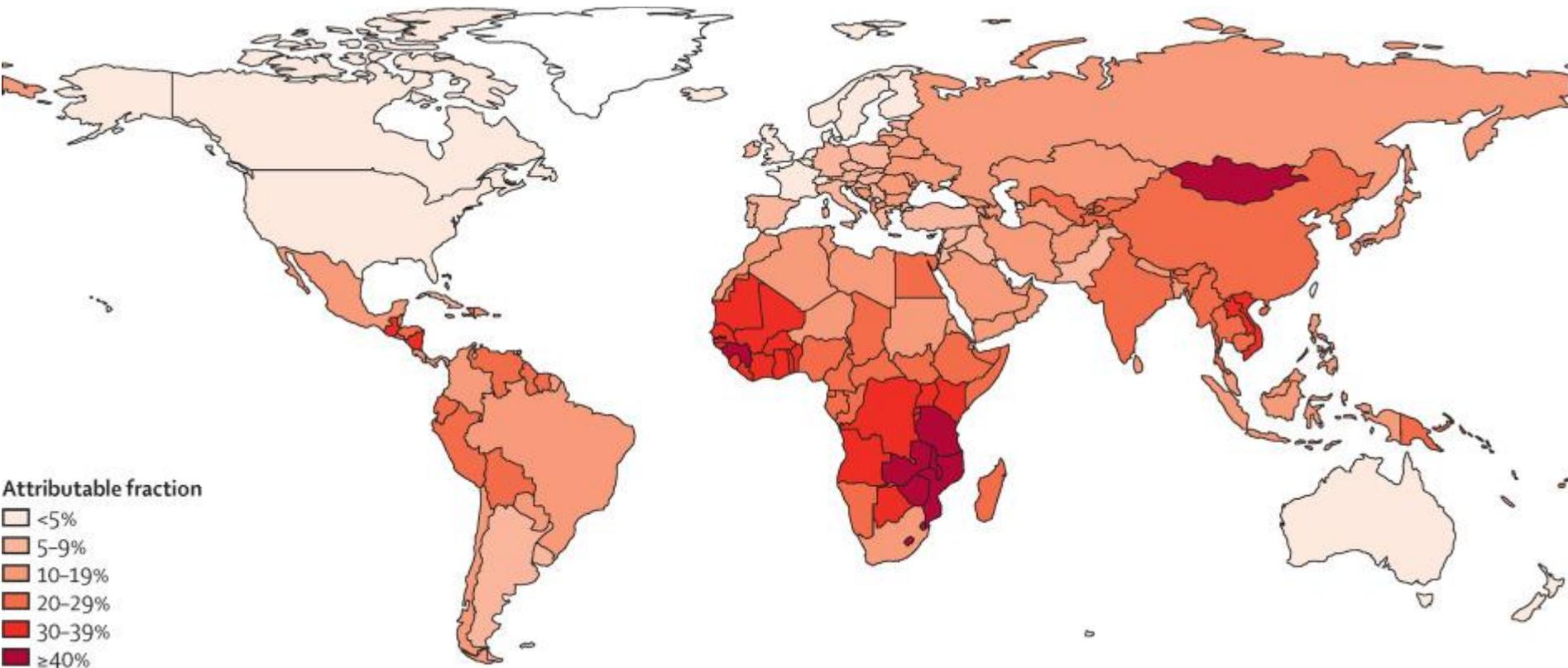
(carcinoma epidermóide de bexiga)

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
 - >35 anos de seguimento (**HBV**)
 - ~15 anos de seguimento (**HPV**)
- **Custo elevado** (**HPV**)...ejem...
- Terapia disponível para outros vírus (**HIV, HCV, EBV**)

Obrigado!!!!!!