



CENTRO UNIVERSITÁRIO

XVII ENCONTRO CIENTÍFICO DA UNDB
COMUNIDADES TRADICIONAIS: DESAFIOS E PERSPECTIVAS
(XVII EC 2024)

PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV):

Mecanismo molecular do HPV-16 na formação de neoplasias orais ¹

HUMAN PAPILLOMAVIRUS (HPV):

Molecular mechanism of malignant transformation induced by HPV-16 ¹

Danilo Pereira Ferreira ²

Ana Vitória Costa Barros ³

João Pedro Nunes de Alencar ⁴

Jhorneibson Claivyck Rodrigues Mendes ⁵

Mateus da Silva Rabelo ⁶

Sebastião Marinho Pinho Neto ⁷

RESUMO

O Papilomavírus Humano (HPV) é um grupo de mais de 200 tipos de vírus, alguns causadores de verrugas e outros associados ao câncer, como o cervical e o orofaríngeo. A transmissão ocorre por via sexual, e muitas pessoas infectadas são assintomáticas. Embora o HPV aumente o risco de câncer oral, tabagismo e consumo de álcool também contribuem para a gravidade das lesões. Logo, o principal objetivo deste trabalho é investigar como o HPV-16 contribui para o desenvolvimento de neoplasias orais, focando na análise da oncoproteína E6 e E7 na modificação celular. Para a construção deste trabalho, foram utilizados 18 artigos na língua portuguesa e inglesa com lapso temporal de 2013 a 2024 nos bancos de dados: *Google Scholar*, *PubMed*, *SciELO* e *BVS*. Os descritores utilizados foram: Papilomavírus humano (Human papillomavirus); modificação celular (cell modification); variante HPV-16 (HPV-16 variant); neoplasias orais (oral neoplasms); células tumorais (tumor cells). Entre as variações do HPV, o HPV-16 é responsável pelo caráter na carcinogênese oral, que se dá pela alteração dos mecanismos celulares e eleger mutações malignas nos tecidos da cavidade oral. No entanto, considerando todos os fatores de risco, é de extrema importância a atividade multidisciplinar e integrada, permitindo a visão abrangente na prevenção do câncer bucal, resultando em um prognóstico melhor aos pacientes afetados.

Palavras-chave: Papilomavírus Humano. HPV. Câncer. Câncer Bucal.

ABSTRACT

Human Papillomavirus (HPV) is a group of more than 200 types of viruses, some causing warts

¹ Artigo proveniente da Liga Acadêmica de Estomatologia da UNDB (LAE) do Curso de Odontologia do Centro Universitário UNDB.

² Graduando em Odontologia, Centro Universitário UNDB, 002- 024854@aluno.undb.edu.br;

³ Graduanda em Odontologia, Centro Universitário UNDB, anavitoriacb18@gmail.com;

⁴ Graduando em Odontologia, Universidade CEUMA, jpnunes008@outlook.com;

⁴ Graduando em Odontologia, Universidade CEUMA, Jhorneibson018416@ceuma.com.br;

⁵ Graduando em Odontologia, Centro Universitário UNDB, mateusrabelo8@gmail.com;

⁶ Professor, orientador, mestre e doutorando, Centro Universitário UNDB, sebastiao.neto@undb.edu.br.

and others associated with cancer, such as cervical and oropharyngeal. Transmission occurs sexually, and many infected people are asymptomatic. Although HPV increases the risk of oral cancer, smoking and alcohol consumption also contribute to the severity of injuries. Therefore, the main objective of this study is to investigate how HPV-16 contributes to the development of oral neoplasms, focusing on the analysis of oncoprotein E6 and E7 in cell modification. For the construction of this work, 18 articles were used in Portuguese and English with a time lapse from 2013 to 2024 in the databases: Google Scholar, PubMed, SciELO and BVS. The descriptors used were: Human papillomavirus; cell modification; HPV-16 variant; oral neoplasms; tumor cells. Among the variations of HPV, HPV-16 is responsible for the character in oral carcinogenesis that occurs by the alteration of cellular mechanisms and elects malignant mutations in the tissues of the oral cavity. However, considering all the risk factors, multidisciplinary and integrated activity is extremely important, allowing the comprehensive vision in the prevention of oral cancer, resulting in a better prognosis for affected patients.

Keywords: Human Papillomavirus. HPV Cancer. Oral Cancer.

INTRODUÇÃO

O Papilomavírus Humano (HPV) é um dos vírus mais comuns associados a infecções sexualmente transmissíveis, com mais de 200 tipos identificados. Esses tipos são classificados em duas categorias principais: os de baixo risco, que estão associados a verrugas genitais e lesões benignas, e os de alto risco, como o HPV-16 e o HPV-18, que têm uma relação forte com diversos tipos de câncer, incluindo câncer cervical e oral. (Castillo Antoón, 2024)

Entre esses tipos de alto risco, o HPV-16 se destaca por sua associação com o desenvolvimento de neoplasias orais, como o carcinoma espinocelular. A compreensão de como esse vírus atua nas células da boca é fundamental, especialmente considerando o aumento da incidência dessas neoplasias e seus potenciais complicações graves para a saúde. (Santacroce et al., 2021).

O HPV-16 emprega diversas estratégias para infiltrar as células epiteliais orais e induzir a transformação celular. As proteínas virais E6 e E7 desempenham papéis cruciais nesse processo, desativando importantes mecanismos de controle do ciclo celular, como os genes supressores de tumor p53 e Rb. Essa desregulação não apenas acelera a divisão celular, mas também gera instabilidade genética, o que pode resultar em tumores. (Ullah et al., 2023).

Compreender os mecanismos moleculares do HPV-16 é essencial para o desenvolvimento de novas abordagens de prevenção e tratamento. À medida que a pesquisa avança, novas terapias direcionadas e estratégias de rastreamento estão emergindo, oferecendo

esperança para reduzir o impacto desse vírus na saúde oral e geral da população. (Ullah et al., 2023).

Embora o HPV contribua significativamente para as neoplasias orais, é essencial reconhecer que outros fatores, como o uso de tabaco e álcool, também desempenham um papel crítico no desenvolvimento de cânceres bucais (Mestre et al., 2020). A interação entre esses fatores e a infecção por HPV complica a compreensão da carcinogênese oral. (Santacroce et al., 2022).

Logo, o principal objetivo deste trabalho é investigar como o HPV-16 contribui para o desenvolvimento de neoplasias orais, focando na análise da oncoproteína E6 e E7 na modificação celular.

METODOLOGIA

Este artigo trata-se de uma revisão de literatura de caráter qualitativo baseada na busca de artigos científicos indexados nas seguintes bases de dados: *Google Scholar*, *PubMed*, *SciELO* e BVS (Biblioteca Virtual de Saúde). Foram utilizados descritores controlados e não controlados para a busca, sendo utilizados para esta busca os seguintes descritores: Papilomavírus humano (Human papillomavirus); modificação celular (cell modification); Variante HPV-16 (HPV-16 variant); neoplasias orais (oral neoplasms); células tumorais (tumor cells).

Os critérios de inclusão desta pesquisa foram artigos na língua portuguesa e inglesa com lapso temporal de 2013 a 2024, sendo encontrados 94 artigos para leitura e 18 selecionados para compor o corpo escrito deste trabalho. Os principais critérios de exclusão foram artigos com mais de 11 anos de publicação, artigos que fugissem do tema abordado, artigos no prelo, resumos, em outros idiomas, exceto na língua portuguesa, inglesa, e artigos incompletos e artigos não indexados nas bases de dados mencionadas.

DESENVOLVIMENTO

A formação de um carcinoma é um processo complexo que ocorre em várias etapas e envolve alterações tanto genéticas quanto epigenéticas. Esse processo leva à ativação de proto-oncógenos e/ou à desativação de genes que normalmente suprimem tumores. A transição das

células por diferentes fases do ciclo celular é rigorosamente controlada por genes específicos. Uma célula cancerosa se distingue de uma célula saudável principalmente pela sua capacidade de agir independentemente desse controle, o que requer uma acumulação de mutações nos cromossomos (Lima et al., 2024).

Resultados das últimas pesquisas feitas concluíram que alguns tipos de Papilomavírus Humano (HPV) têm sido relacionados ao surgimento de câncer nas áreas que costumam infectar. Nas mulheres, essas áreas incluem o períneo, a vulva, a vagina, o colo do útero e a região anal. Já nos homens, o HPV pode afetar o pênis, a uretra, o escroto e a região anal. Além dessas regiões frequentemente mencionadas, pesquisas recentes também identificaram cepas de HPV de alto risco oncogênico na orofaringe, indicando uma possível conexão com o desenvolvimento de câncer nessa área (Pringle, 2014).

De forma clara, isso se dá pela semelhança tecidual celular que a boca possui em comparação à vagina e ao colo do útero. Apesar de que a saliva e os tecidos com maior grau de queratinização possam oferecer alguma defesa contra a infecção por HPV, essa proteção é inferior à observada em outros tipos de epitélios. A maioria dos cânceres orais é caracterizada por carcinomas epiteliais, especialmente os carcinomas de células escamosas. Essa situação se assemelha à encontrada nos cânceres do colo do útero (Augustin et al., 2020).

A importância da infecção por HPV na carcinogênese oral está relacionada à habilidade do vírus de imortalizar os queratinócitos da boca. Isso ocorre através de mecanismos como a inativação das proteínas que normalmente suprimem tumor, realizada pelas oncoproteínas virais; o bloqueio da transcrição de genes supressores de tumor resultante da inserção do oncogene do HPV; ou a ativação da transcrição de oncogenes celulares devido à introdução de sequências virais. Logo, a infecção desses queratinócitos por variantes do HPV de alto risco, pode estar associada ao surgimento de carcinomas orais (Milano et al., 2023).

Papilomavírus Humano (HPV):

Da família papillomaviridae, o papilomavírus humano, ou mais conhecido como HPV, é classificado como um vírus epiteliotrópico, isto é, possui afinidade por células epiteliais (pele e mucosa). Atualmente, após anos de pesquisas, mapearam-se mais de 200 variantes do HPV, sendo 40 comumente encontradas na infecção do trato ano-genital e 25 associadas às lesões orais. A divisão se dá pela capacidade e potencial de malignidade cancerígena, dividindo-se em

vírus oncogênicos, representados pelos tipos 16 e 18, e não oncogênicos, sendo o 72,81 mais encontrado na categoria de baixo risco. Simplificadamente, a transmissão se dá através do contato, o qual possui afinidade por células epiteliais, atacando células que revestem a mucosa oral, órgãos genitais (Nøhr et al., 2019).

As características do HPV são bem conhecidas, apresentando-se como um vírus não envelopado, o capsídeo não é encontrado envolvido por um envelope, possui simetria icosaédrica, DNA circular de fita dupla, estruturado próximo de 6.800 a 8.400 pares de bases. O genoma do HPV é composto por oito quadros de leitura abertos - open reading frames (ORF), seis desses genes são expressos de forma precoce, chamados de E (Early) e dois expressos mais tardiamente, denominados de L (late) (Nøhr et al., 2019).

1.1 Variante HPV-16

Encontrada em 50 - 55% dos casos de câncer oral no mundo, a variante do vírus HPV, HPV-16 diferente das outras variantes, há teorias científicas de que este apresenta uma vasta vantagem de transformação celular, transmissão e persistência viral. Sua infecção requer, além do contato e afinidade por células epiteliais, microlesões no hospedeiro para que assim os vírus acessem as células da camada basal. Nessas células, que servem como reservatório para a infecção, o genoma do vírus se mantém na forma de um episomo, apresentando um número limitado de cópias virais. As células localizadas nas camadas intermediárias do epitélio, onde os genes E6 e E7 do HPV são expressos, facilitam a transformação celular (Hardem; Munger, 2017).

A oncoproteína E6 se conecta a diversas proteínas celulares, impactando suas funções ou levando à sua degradação. Por exemplo, a interação com a ubiquitina ligase E6AP resulta na degradação da p53, o que inibe a apoptose, a diferenciação dos queratinócitos e a resposta aos interferons. Por outro lado, a proteína E7 se conecta à proteína pRB induzindo sua degradação, o que favorece a progressão do ciclo celular, a estabilidade e a amplificação do genoma, além de contribuir para a imortalização e transformação celular (Estevão et al., 2019).

Além disso, argumenta-se que as oncoproteínas E6 e E7 podem facilitar a reprogramação metabólica ao aumentar a atividade de enzimas glicolíticas, ao mesmo tempo em que inibem o ciclo de Krebs e a cadeia respiratória. Isso ocorre para atender às demandas

energéticas das células cancerígenas e garantir uma replicação viral eficaz (Martínez- Ramírez et al., 2018).

Martínez- Ramírez et al., (2018) descrevem que as enzimas e as vias metabólicas que são alteradas pelo HPV 16 intensificam a glicólise no câncer de células escamosas orais. Em outros tipos de câncer, como o câncer de colo de útero, a intensificação da glicólise é resultado do aumento das enzimas glicolíticas. Tudo isso, a partir da degradação do gene p53 e do pRB.

1.1.2 HPV-16: Gene E6 na degradação da p53

O p53 é um gene regulador chave do ciclo celular que, quando sofre mutações, leva ao desenvolvimento de neoplasias, atuando, portanto, como um gene supressor tumoral em condições normais. Nos últimos anos, variantes da oncoproteína E6 do HPV 16 mostraram diferenças em sua capacidade de se ligar à p53 e induzir sua degradação, por meio da estabilidade do complexo E6-E6AP-p53. O efeito da variante do protótipo E na degradação do p53 foi relacionado ao polimorfismo no códon 72 do p53, que resulta em um genótipo de arginina (CGC), conferindo ao p53 maior suscetibilidade à degradação pelo E6 (Gomes et al., 2018).

Atualmente, sabe-se que o P53 regula a glicólise e a fosforilação oxidativa, inibindo a glicólise em situações de estresse e promovendo a utilização de oxigênio para produzir energia, além de estimular genes que melhoram a função mitocondrial e a eficiência energética. Em situações normais, ele atua como um regulador importante para evitar que a célula use muita glicose. Ele faz isso direcionando a produção dos transportadores de glicose, que são como “portas” para a entrada de glicose nas células, chamadas GLUT1 e GLUT4 (Zhang et al., 2014).

Quando a célula entra em contato com o vírus, o gene E6 liga-se à p53, neste processo há um recrutamento de uma proteína chamada de E6-AP (ubiquitina ligase). Quando a E6-AP é ativada, pequenas partículas moleculares de ubiquitina são adicionadas ao p53 marcando as proteínas para posterior destruição. Após essa marcação, o p53 direciona-se ao proteassoma, uma importante estrutura celular que degrada e recicla proteínas, sendo destruído rapidamente. Com a ausência da p53, a célula sofre um impacto na produção de energia favorecendo o aumento da glicólise nas células infectadas, prejudicando a sua função e metabolismo, como danos ao DNA, modificando-o e adequando o ambiente para mutações e desordens celulares (Arizmendi-Izazaga et al., 2021).

1.1.3 HPV-16: Gene E7 na degradação da pRB.

A retinoblastoma, ou pRB, é uma proteína supressora de tumor, ou seja, impede que as células se dividam descontroladamente, funcionando como um tipo de freio no ciclo de divisão celular, assegurando que as células só se repliquem em condições ideais. Esta proteína verifica e assegura que ocorra uma boa transição entre a fase G1 e S no ciclo celular, ou seja, só ocorre a replicação do DNA quando os sinais adequados são recebidos ou sua matriz de DNA não há defeitos (Hang et al, 2014).

Microscopicamente, quando pRb está ativa, ela se liga aos E2F (família de fatores de transcrição), bloqueando a ativação dos genes necessários para a divisão celular e impedindo o avanço para a fase S. Em resposta a sinais de crescimento, como fatores de crescimento e ciclinas, as cinases dependentes de ciclina (CDKs) fosforilam a pRb, reduzindo sua ligação aos E2F e permitindo que esses fatores ativem os genes que iniciam a fase S e a replicação do DNA. Assim, a pRb controla a liberação dos E2F para evitar que células com danos no DNA se dividam descontroladamente (Elabidine et al., 2017).

Além disso, é conhecido que a oncoproteína E7 do HPV-16 tem uma forte tendência a se direcionar ao núcleo, especialmente ao citoplasma. Sua entrada na célula é facilitada por sequências de localização nuclear (NLS) que enganam as importinas, permitindo seu transporte para dentro da célula. Uma vez dentro, a proteína E7 se liga diretamente à pRB, imitando o efeito da fosforilação promovida pelas CDKs, mas de maneira mais duradoura e eficaz. Esse mecanismo resulta na degradação ou inativação funcional da pRB, o que leva à liberação constante dos fatores E2F fazendo com que a célula se multiplique de forma exacerbada e modificada (Nicolay. Dyson, 2013).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que o HPV-16 desempenha um papel central na carcinogênese oral, principalmente por meio de suas proteínas virais que alteram os mecanismos celulares e promovem transformações malignas nos tecidos da cavidade bucal.

Compreender esses mecanismos moleculares é essencial para o desenvolvimento de intervenções preventivas e terapêuticas mais eficazes. O progresso nas técnicas de rastreamento

e em terapias direcionadas oferece uma perspectiva promissora para mitigar o impacto do HPV-16 na saúde oral e geral, aumentando as chances de detecção precoce e tratamento mais preciso.

No entanto, é necessário considerar o papel dos fatores de risco associados, como o tabagismo e o consumo de álcool, que intensificam o risco de desenvolvimento de neoplasias orais.

A interação entre esses fatores destaca a importância de uma abordagem multidisciplinar e integrada, que permita uma visão ampla e abrangente na prevenção e controle do câncer bucal, potencializando as chances de reduzir a incidência e melhorar o prognóstico dos pacientes afetados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARIZMENDI-IZAZAGA, Adán et al. Metabolic reprogramming in cancer: role of HPV 16 variants. **Pathogens**, v. 10, n. 3, p. 347, 2021.

AUGUSTIN, Jeremy Gbenakpon et al. HPV detection in head and neck squamous cell carcinomas: what is the issue?. **Frontiers in oncology**, v. 10, p. 1751, 2020.

CASTILLO ANTÓN, Adrián Ignacio. **Infeção por HPV e desenvolvimento de carcinoma de orofaringe: aspetos moleculares e patológicos—revisão narrativa**. 2024.

ELABIDINE, Amira Zine et al. A naturally occurring variant of HPV-16 E7 exerts increased transforming activity through acquisition of an additional phospho-acceptor site. **Virology**, v. 500, p. 218-225, 2017.

ESTÊVÃO, Diogo et al. Hallmarks of HPV carcinogenesis: The role of E6, E7 and E5 oncoproteins in cellular malignancy. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Regulatory Mechanisms**, v. 1862, n. 2, p. 153-162, 2019.

GOMES, Ana Sara et al. p53 and glucose metabolism: an orchestra to be directed in cancer therapy. **Pharmacological research**, v. 131, p. 75-86, 2018.

HANG, Dong et al. Functional effects of sequence variations in the E6 and E2 genes of human papillomavirus 16 European and Asian variants. **Journal of medical virology**, v. 86, n. 4, p. 618-626, 2014.

HARDEN, Mallory E.; MUNGER, Karl. Human papillomavirus molecular biology. **Mutation Research/Reviews in Mutation Research**, v. 772, p. 3-12, 2017.

MARTÍNEZ-RAMÍREZ, Imelda et al. Regulation of cellular metabolism by high-risk human papillomaviruses. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 7, p. 1839, 2018.

MESTRE, Verónica F. et al. HPV16 is sufficient to induce squamous cell carcinoma specifically in the tongue base in transgenic mice. **The Journal of Pathology**, v. 251, n. 1, p. 4-11, 2020.

MILANO, Giovanna et al. Human papillomavirus epidemiology and prevention: is there still a gender gap?. **Vaccines**, v. 11, n. 6, p. 1060, 2023.

NICOLAY, Brandon N.; DYSON, Nicholas J. The multiple connections between pRB and cell metabolism. **Current opinion in cell biology**, v. 25, n. 6, p. 735-740, 2013.

NØHR, Bugge et al. High-risk human papillomavirus infection in female and subsequent risk of infertility: a population-based cohort study. **Fertility and sterility**, v. 111, n. 6, p. 1236-1242, 2019.

LIMA, Suelen Rodrigues et al., PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV)-MECANISMOS MOLECULARES ASSOCIADOS AO CÂNCER DE COLO DE ÚTERO, PROFILAXIA E TÉCNICAS PARA O DIAGNÓSTICO. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 6, n. 1, p. 2145-2163, 2024.



XVII ENCONTRO CIENTÍFICO DA UNDB
COMUNIDADES TRADICIONAIS: DESAFIOS E PERSPECTIVAS
(XVII EC 2024)

PRINGLE, Gordon A. The role of human papillomavirus in oral disease. **Dental Clinics**, v. 58, n. 2, p. 385-399, 2014.

ULLAH, Muhammad Ikram et al. Molecular pathways in the development of HPV-induced oropharyngeal cancer. **Cell Communication and Signaling**, v. 21, n. 1, p. 351, 2023.

SANTACROCE, Luigi et al. Focus on HPV infection and the molecular mechanisms of oral carcinogenesis. **Viruses**, v. 13, n. 4, p. 559, 2021.

ZHANG, Cen et al. Tumor suppressor p53 negatively regulates glycolysis stimulated by hypoxia through its target RRAD. **Oncotarget**, v. 5, n. 14, p. 5535, 2014.