

Título: Modulação epigenética por meio da metilação de histonas em tumores positivos para HPV.

Autores: Bianca Paulino Campanharo; Isabele Pagani Pavan; Débora Dummer Meira.

Objetivos: Analisar o papel da metilação de histonas no mecanismo epigenético relacionado ao desenvolvimento e progressão de cânceres associados ao HPV. Em específico reunir evidências sobre modificações específicas de histonas e seus efeitos em genes tumor-supressores ou oncogenes.

Introdução: O vírus papilomavírus humano (HPV) pertence à família Papillomaviridae com mais de 200 subtipos deste vírus, classificados de acordo com seu potencial oncogênico. Ele desempenha um papel crucial no desenvolvimento de neoplasias, principalmente devido à sua capacidade de induzir alterações na célula hospedeira: durante a infecção, o vírus interfere na maquinaria celular, direcionando-a para favorecer sua replicação e persistência. Tal processo pode provocar modificações na organização da cromatina, especialmente na compactação e descompactação do DNA, mediadas por proteínas da família histona. As funções das histonas são reguladas por modificações pós-traducionais, como metilação, fosforilação e acetilação, que consistem na adição de grupos metil, fosfato e acetil, respectivamente, caracterizando mecanismos epigenéticos. A desregulação desses processos epigenéticos pode comprometer o controle da apoptose e da expressão gênica, contribuindo para alterações em genes supressores tumorais e oncogenes. Nesse contexto, este estudo tem como objetivo compreender os mecanismos envolvidos e seus efeitos na regulação desses genes.

Material e métodos: Pesquisa bibliográfica artigos de coletados na plataforma PUBMED e Google Acadêmico utilizando as palavras-chaves: “histones” AND “methylation” AND “oncology” AND “epigenetics” AND (“HPV” or “human papillomavirus”), no período de 2021 a 2026.

Resultados: Como as proteínas oncovírus E6 e E7 regulam a expressão de vários microRNAs, são os principais possíveis causadores genômica com rearranjos genômicos, como ampliações, deleções, inversões e translocações cromossômicas; além de modificações pós-traducionais de histonas (hPTMs). No caso das proteínas oncovirais, possuem estímulo à hipermetilação de DNA metiltransferases, como também aumento significativo de histonas modificadas sob influência da HPV e neoplasias. Entre eles deve-se destacar H3K27me3, ocorre uma perda seletiva dessa marca de histona no nível de promotores específicos, levando ao silenciamento de seus genes controlados, a qual a EZH2 é a subunidade catalítica resultante da mediação de E6 e E7. Ademais, a EZH2 aumenta a expressão da manutenção dos linfócitos T, e com isso o eixo entre os linfócitos T, E7 e EZH2 está associado à sobrevivência do câncer de colo de útero.

Relevância científica: Entender o mecanismo molecular da carcinogênese induzida pelo HPV, conectar epigenética a alvos virais, identificar genes especificamente desregulados pelo HPV, fundamentar novos biomarcadores, basear o desenvolvimento de terapias direcionadas

e preencher lacunas na literatura.

Conclusões: Com esses achados percebe-se que a metilação de histonas tem um papel central associado a carcinogênese induzida por HPV, ação por meio das proteínas oncovirais E6 e E7 na ativação de enzimas metiltransferases ao desregular genes supressores de tumores. Com isso, foi possível identificar modificações de histonas com o impacto viral e a atuação de mediadores em relação ao sistema imunológico, respectivamente H3K27me3 e EZH2. Assim, a compreensão desses mecanismos epigenéticos contribui não apenas para elucidar a biologia do câncer relacionado ao HPV, mas também para orientar o desenvolvimento de biomarcadores e estratégias terapêuticas mais precisas.