

## **O HPV E A INIBIÇÃO DOS GENES DE SUPRESSÃO TUMORAL: UMA REVISÃO**

*Verônica dos Santos Pires<sup>1</sup> e Elenice Stroparo<sup>2</sup>*

### **Resumo**

Estudos recentes apontam o Papiloma Vírus Humano (HPV) como o agente desencadeador do câncer de colo do útero. Esse vírus infecta o epitélio cutâneo e das mucosas sendo que sua principal forma de transmissão se dá através de relações sexuais. O HPV desenvolve seu potencial oncogênico através de duas proteínas virais presentes em seu genoma: E6 e E7, as quais interagem com proteínas reguladoras do ciclo celular, em especial as proteínas p53 e pRB, impedindo que as mesmas atuem como supressoras de tumores. Sem o controle do ciclo celular, o vírus promove a proliferação indiscriminada de uma linhagem celular anormal com o seu genoma integrado, as quais muitas vezes evoluem para as lesões precursoras do câncer. Este trabalho consiste em uma revisão de literatura, cujo objetivo é descrever como o HPV desenvolve seu potencial oncogênico e de que forma inibe as proteínas de supressão tumoral.

*Palavras-chave:* HPV. Proteína supressora de tumor p53. Patogenicidade. Câncer de colo do útero. Genes supressores de tumor.

### **Abstract**

Recent studies indicate the Human Papillomavirus (HPV) as the triggering agent of cervical cancer. This virus infects the skin and mucosal epithelia, and its main form of transmission is through sexual intercourse. HPV oncogenic potential develops across two viral proteins in its genome: E6 and E7, which interact with regulatory proteins of the cell cycle, particularly proteins p53 and pRB, preventing them act as tumor suppressors. Without control of the cell cycle, the virus promotes indiscriminate proliferation of abnormal cell line with its integrated genome, which often progress to cancer precursor lesions. This work consists of a literature review, whose objective is to describe how the HPV develops their potential oncogenic and how inhibits the tumor suppressor protein.

*Keywords:* HPV. Tumor suppressor protein p53. Pathogenicity. Cervical câncer. Tumor suppressor genes.

### **Introdução**

O câncer de colo do útero, ou câncer cervical, é a segunda causa de câncer mais comum entre as mulheres e é o terceiro com maior incidência em todo o mundo, sendo responsável por uma alta taxa de mortalidade (Sepúlveda-Carrillo & Goldenberg, 2014).

O Papiloma Vírus Humano (HPV) é o principal agente etiológico infeccioso associado ao desenvolvimento deste tipo de câncer. Estima-se que mais de 90% das mulheres que desenvolveram câncer de colo do útero estiveram expostas ao HPV, indicando que a ocorrência desse tipo de câncer está intimamente relacionada com a infecção por este vírus (Almeida & Oliveira, 2014).

1 Graduada no curso de Bacharelado em Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR).

2 Farmacêutica Bioquímica, Prof<sup>ª</sup> da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR).

Endereço para correspondência: Verônica dos Santos Pires - Rua Valdomiro Rodrigues, 360, BI 40, Ap 04, Curitiba/PR. CEP: 81940-190. Contatos: (41) 3289-0564 | (41) 8726-0654. Email: v-eh@hotmail.com

O HPV pode infectar tanto homens quanto mulheres, sendo que sua forma mais comum de transmissão ocorre por contato direto com a pele infectada, na maioria das vezes, contato sexual. Há também a eventualidade de contágio por meio de contato com as mãos, pele, objetos, toalhas, roupas íntimas, inclusive pelo vaso sanitário, porém, estas possibilidades são muito mais raras (Instituto do HPV, 2013).

O vírus pode ficar latente no organismo e de forma assintomática durante anos, sendo que na maioria das pessoas, será eliminado espontaneamente após algum tempo. Entretanto, entre os mais de 100 tipos diferentes de HPV existentes, 30 a 40 podem persistir no corpo durante um período mais longo, podendo afetar as áreas genitais de ambos os sexos, provocando alterações nas células epiteliais, e desenvolvendo diversas doenças, como as verrugas genitais, os cânceres de colo do útero, vagina, vulva, ânus e pênis, além de alguns casos mais isolados, envolvendo tecidos epiteliais como a pele, parte interna da boca, laringe, esôfago, podendo ser tanto benignos, como a Papilomatose Respiratória Recorrente (PRR), quanto malignos, como os cânceres de orofaringe (Instituto do HPV, 2013; Santos et al., 2011).

Segundo o Instituto do HPV (2013), o câncer cervical pode ocorrer em qualquer idade da vida de uma mulher, porém, cerca da metade de todas as mulheres diagnosticadas com câncer de colo do útero tem entre 35 e 55 anos de idade.

Os vírus HPV, dos tipos 16 e 18, são os que causam cerca de 70% dos casos de câncer de colo do útero, além de serem responsáveis também por até 90% dos casos de câncer de ânus, 60% dos cânceres de vagina e até 50% dos casos de câncer vulvar. Já os tipos 6 e 11 causam aproximadamente 90% das verrugas genitais e cerca de 10% das lesões de baixo grau no colo do útero (Sepúlveda-Carrillo & Goldenberg, 2014).

A relação entre o HPV e o câncer de colo uterino, segundo Ferraz, Santos e Discacciati (2012), já está bem estabelecida, uma vez que o ciclo de vida do HPV, assim como seu mecanismo de ação sobre o ciclo celular da célula hospedeira, causa transformações neoplásicas e progressão das lesões precursoras para o câncer cervical. Tais transformações estão associadas principalmente à expressão de dois genes do HPV: E6 e E7, cujos produtos interferem no controle do ciclo celular, tendo como alvos as principais proteínas de regulação do ciclo: a p53 e a pRB. Ao interferir no controle destas proteínas no processo de divisão celular, o HPV adquire potencial oncogênico, levando à proliferação desregulada de células anormais no colo do útero.

Em média, demoram de 12 a 15 anos entre o momento da infecção pelo HPV e o desenvolvimento do câncer cervical. Isso reforça o padrão de que existem vários estágios no processo de carcinogênese pelo HPV. Considerando esta lenta progressão, a identificação de potenciais marcadores de proliferação celular e de lesões, pode permitir a realização de um diagnóstico precoce, melhorar de forma significativa o prognóstico da doença (Ferraz et al., 2012).

Sendo assim, o presente trabalho visa compreender e explicar sobre o mecanismo pelo qual o HPV é capaz de desenvolver potencial oncogênico, estabelecendo a relação entre a expressão de seus genes virais, e a inibição dos genes supressores de tumor, em especial a p53 e a pRB.

## 2 Metodologia

Este trabalho consiste em uma revisão bibliográfica, para a qual realizou-se pesquisas nas bases de dados Scielo, Pubmed e Lilacs, utilizando-se artigos publicados entre os anos de 2001 e 2014. As principais palavras-chave utilizadas foram: HPV, proteína supressora de tumor p53, patogenicidade, câncer de colo do útero e genes supressores de tumor. Como critérios de inclusão selecionou-se estudos de revisões de literaturas, adequados ao tema. Para exclusão, foram utilizados como critérios: estudos de casos clínicos, pesquisas clínicas, ou estudos voltados para outras áreas clínicas. Desta forma, foram selecionados os artigos utilizados como referencial teórico para o presente trabalho, os quais constaram nas referências do mesmo.

## 3 Discussão

### 3.1 O HPV

O HPV é um vírus pertencente à família *Papillomaviridae*, do gênero Papilomavírus. Mais de 200 tipos do vírus já foram descritos, os quais se distinguem entre si na sequência do DNA. Dentre estes, aproximadamente 100 já foram identificados como os que acometem o ser humano, e aproximadamente 50 destes infectam a mucosa do trato genital (Ferraz et al., 2012; Nakagawa et al., 2010).

O vírus pode ser classificado como um Dna-vírus, não-envelopado e relativamente pequeno, considerando seus 55 nm de diâmetro. Possui simetria icosaédrica e seu capsídeo é composto por 72 capsômeros. Seu genoma é uma molécula de DNA de fita dupla circular, constituído por aproximadamente 8.000 bases pareadas (Ferraz et al., 2012; Nakagawa et al., 2010; Souto et al., 2005).

O ciclo de vida do HPV está relacionado ao processo de diferenciação e renovação das células do epitélio, uma vez que as células infectadas pelo HPV perdem a capacidade de controlar o ciclo celular, permitindo a replicação e a disseminação do vírus (Vidal et al., 2012).

Os diferentes tipos de HPV podem ser classificados como vírus de alto ou baixo risco oncogênico, de acordo com o comportamento do seu genoma no núcleo da célula hospedeira, e a propensão à neoplasia que nela desenvolve. O HPV de baixo risco oncogênico permanece circular no núcleo da célula hospedeira na forma episomal, sem se integrar ao DNA da mesma. Já o HPV de alto risco oncogênico, integra o seu genoma ao da célula para fins de replicação viral. A classificação dos principais tipos do vírus HPV é apresentada na Tabela 1 (Nakagawa et al., 2010).

Tabela 1. Classificação dos tipos de HPV de acordo com o risco de carcinogênese.

CLASSIFICAÇÃO	TIPO DO VÍRUS
Baixo Risco	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 e 81.
Risco Intermediário	34, 57 e 83.
Alto Risco	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56 e 58.

Fonte: Autor.

O genoma do HPV é constituído por oito regiões conhecidas como *open reading frames* (fases de leitura aberta). Essas regiões são divididas em três sub-regiões, sendo elas a região Precoce, a região Tardia e a Longa Região de Controle (LCR). A região precoce, também conhecida como região E (*Early*), possui seis genes que se expressam precocemente, sendo eles os genes: E1, E2, E4, E5, E6 e E7. Por sua vez, a região tardia, também conhecida como região L (*Late*), possui dois genes, L1 e L2, os quais se expressam tardiamente. Uma representação esquemática do genoma do HPV é apresentada na Figura 1 (Souto et al., 2005).

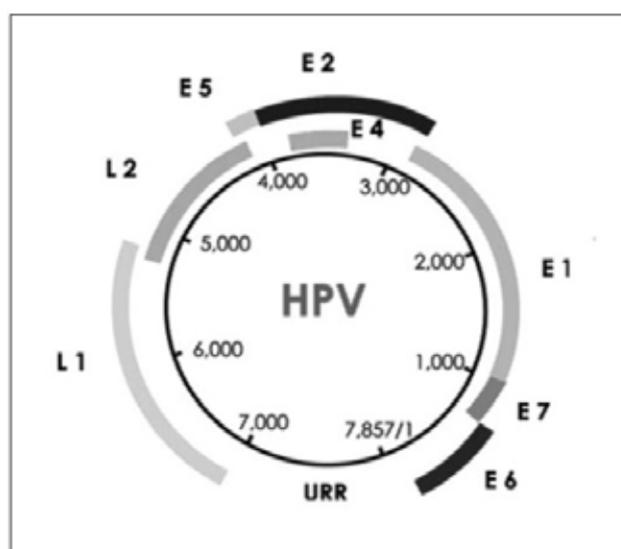


Figura 1. Representação esquemática do genoma do HPV.  
Fonte: Ferraz et al. (2012).

Os genes E1 e E2 são responsáveis pela codificação de proteínas que são vitais para a replicação do DNA viral e para o controle da transcrição gênica do vírus. Mais especificamente, E1 tem relação com a replicação viral, enquanto E2 com a transcrição e replicação. O gene E4, por sua vez, relaciona-se com a maturação e liberação de novas partículas virais, bem como com a alteração da matriz intracelular. As proteínas E5, E6 e E7 estão envolvidas no processo de transformação celular e são importantes para a amplificação do genoma. As regiões L1 e L2 codificam as proteínas virais dos capsídeos durante os últimos estágios da replicação viral. A região LCR fica localizada entre as regiões L1 e E6, e nela existem sequências estimuladoras e repressoras da transcrição viral, além de ser o ponto de origem da replicação viral (Ferraz et al., 2012; Souto et al., 2005).

### 3.2 Fisiopatologia

No ser humano, o HPV tem maior predileção por células do epitélio cutâneo e das mucosas, em especial as do trato genital feminino. A renovação do epitélio escamoso normal se dá através

do crescimento das camadas estratificadas, onde a célula basal se divide, e uma das células-filhas migra para as camadas superiores do tecido iniciando sua diferenciação, enquanto a outra permanece na camada basal com caráter proliferativo, com o fim de perpetuar a linhagem (Feitosa, 2013; Vidal et al., 2012).

A patologia causada pelo HPV tem início nas células da camada basal da epiderme, as quais apresentam receptor específico para o vírus. Este penetra na célula e em seguida migra para o núcleo, onde poderá permanecer na forma epissomal ou integrar-se ao DNA da mesma. Após seu estabelecimento, o vírus inicia sua replicação, chegando ao número aproximado de 50 a 100 epissomos por célula, sendo que quando a célula basal se divide, distribui os epissomos do HPV entre as células-filhas também. Já no que se refere aos vírus HPV de alto risco oncogênico, seu genoma tende a se integrar ao genoma da célula hospedeira, através da abertura das suas fitas de DNA circular e algumas deleções que permitem esta integração. Com isso, o vírus impede a parada do ciclo celular, levando à proliferação indiscriminada das células do epitélio, dando origem a uma linhagem de células anormais, conforme apresentado na Figura 2 (Ferraz et al., 2012; Vidal et al., 2012).

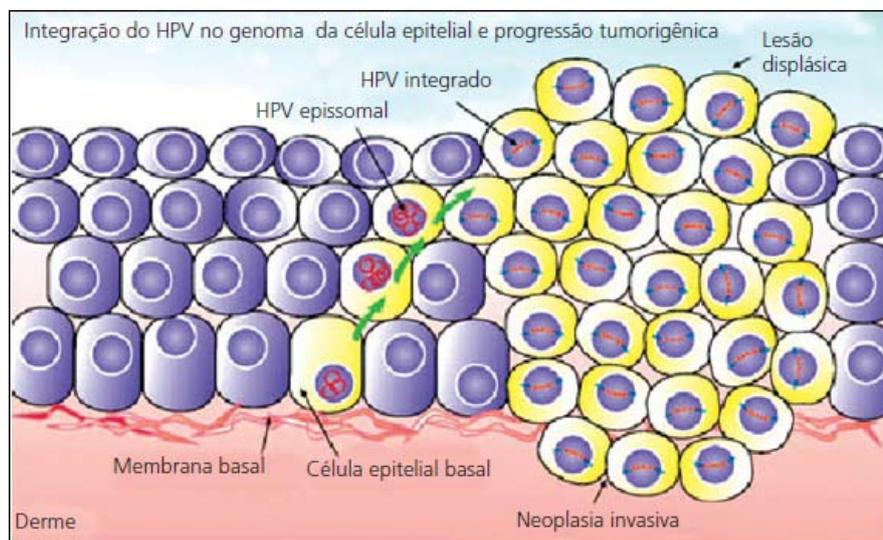


Figura 2. Ciclo de vida do HPV no epitélio escamoso: este pode apresentar-se na forma epissomal ou integrado ao DNA da célula hospedeira. Integrado-se ao DNA, o vírus bloqueia a parada do ciclo celular ocasionando dessa forma o aparecimento de lesões displásicas que podem progredir para neoplasias cervicais e invasivas.

Fonte: Vidal et al. (2012).

Essas células anormais do colo do útero vão apresentar alterações patológicas de forma e conteúdo características da infecção pelo HPV, como hiperplasia (acantose), coilocitose (vacuolização do citoplasma), disceratose, paraceratose e atipias nucleares. Esse processo de lesão celular recebe o nome de Displasia Cervical ou Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC). Normalmente a NIC é classificada como de baixo ou alto grau, ou em três categorias (NIC I, II e III), de acordo com

o comprometimento epitelial e também pela caracterização da perda gradual das funções celulares básicas, como o controle da divisão celular e a capacidade de amadurecimento. Quanto maior esta graduação, maior será a possibilidade de desenvolver câncer de colo do útero no futuro (Feitosa, 2013; Instituto do HPV, 2013).

Em geral, o HPV no organismo humano se manifesta como infecção nos genitais tanto em homens como mulheres provocando lesões múltiplas, localizadas ou difusas e de tamanhos variáveis. A maioria dos vírus é de baixo risco e podem provocar a formação de verrugas benignas na pele e nas regiões oral, anal, genital e da uretra. Já os vírus de alto risco são os responsáveis pelo aparecimento de lesões intraepiteliais, que podem ser precursoras de tumores malignos. A localização dessas lesões em homens ocorre nas regiões do pênis, sulco balano prepucial, região perianal e nas mulheres ocorre na vulva, períneo, vagina e colo do útero (Feitosa, 2013; Vidal et al., 2012).

### 3.3 Ciclo Celular

No ciclo celular de divisão das células, ocorre uma cadeia de eventos que leva à proliferação celular através do processo conhecido por mitose (Ferraz et al., 2012). Essa cadeia de eventos que leva à divisão celular é dependente de vários fatores de crescimento, que são estímulos provenientes dos proto-oncogenes, ou seja, genes celulares normais, que atuam no controle positivo ao crescimento e diferenciação da célula. Por outro lado, há uma segunda classe de genes que atuam como reguladores negativos, ou seja, inibem a proliferação celular. Estes genes são os chamados supressores tumorais (Guembarovski & Cólus, 2008).

Esses genes fazem um controle rigoroso para que as células constituídas compreendam todos os padrões de normalidade. Se uma célula apresenta alguma anormalidade em seu DNA, os supressores tumorais páram o ciclo celular para que a célula tenha a chance de reparar o dano no DNA. Se esse dano for irreversível, esses genes induzem o processo de apoptose nas células acometidas (Ferraz et al., 2012; Lopes et al., 2002).

A divisão celular compreende quatro fases: G1, S, G2 e M. Quando a célula não está em divisão, é considerada em G0, sendo que nesta fase o DNA apresenta-se super-enovelado, com atividade nuclear baixa. A fase G1 (*gap 1 = intervalo 1*) é considerada uma fase pré-sintética, onde a célula aumenta de tamanho e prepara-se para duplicar o DNA. Há também o início da ativação de proto-oncogenes e genes necessários à síntese de ribossomos e tradução de proteínas. A replicação do DNA se dá na fase S (síntese), que permite que a célula duplique seus cromossomos. O período de G2 (*gap 2 = intervalo 2*) por sua vez, compreende o intervalo entre o final da fase S e o início da mitose propriamente dita. Durante essa fase, a célula se prepara para a mitose, por essa razão pode ser chamada também de fase pré-mitótica. Nela há a síntese de componentes para a mitose, como a produção do fuso mitótico. Por fim, na fase M (mitose), a célula-mãe divide-se ao meio, produzindo duas células-filhas iguais a si, promovendo a manutenção do número de

cromossomos específico da espécie. As fases G1 e G2 são consideradas as fases de *checkpoint*, onde haverá a manifestação dos genes reguladores, os quais farão uma revisão da célula, e pausaram a replicação celular se houver dano no DNA. Se a reparação do material genético não for possível, os genes supressores tumorais induziram a célula à apoptose (ALMEIDA *et al.*, 2005; Ferraz *et al.*, 2012; Rivoire *et al.*, 2001).

Esse processo, a partir da fase G1, é regulado por proteínas chamadas ciclinas, as quais, juntamente das proteínas chamadas quinases ciclina-dependentes, formam um complexo denominado ciclina-CDK. Esses complexos uma vez ativos são responsáveis pela fosforilação sequencial de proteínas envolvidas na progressão do ciclo celular (Ferraz *et al.*, 2012; Souza, 2012).

Ainda segundo os autores acima citados, uma dessas proteínas que sofre a fosforilação é a pRB, derivada do gene supressor tumoral RB. Essa proteína, na forma ativa (hipofosforilada) encontra-se ligada ao fator de transcrição E2F, que é uma proteína de regulação gênica que estimula a transcrição de vários genes envolvidos na fase S do ciclo, cuja função fica bloqueada durante esta ligação, promovendo uma pausa no ciclo. Quando a pRB está hiperfosforilada, através da ação dos complexos ciclina-CDK, a pRB passa à sua forma inativa, e libera a E2F, que pode então dar continuidade no ciclo celular.

As proteínas que atuam no controle negativo do ciclo celular, agem fazendo a inibição de CDKs, por isso são chamadas de CDKIs. Além desta inibição, também bloqueiam a ação dos proto-oncogenes. As principais CDKIs são as proteínas p15, p16 e p21 que ao bloquearem a atividade dos complexos ciclina-CDKs, exercem controle negativo sob a pRB, uma vez que impedem a sua fosforilação. Com isso, o ciclo celular fica parado em G1 (Rivoire *et al.*, 2001).

A proteína p53 é considerada a “guardiã do genoma” uma vez que é ela que controla a integridade da célula e de seus cromossomos. É tida como o principal gene de supressão tumoral, pois além de atuar na paralisação do ciclo, promove também o reparo do DNA e a indução da apoptose em casos de danos irreversíveis (Ferraz *et al.*, 2012; Rivoire *et al.*, 2001).

Esses danos celulares podem ser alterações cromossômicas, depleção de metabólitos, choque térmico, hipóxia, oncoproteínas virais e a ativação de oncogenes celulares. Esses danos podem ocorrer durante o desenvolvimento de um câncer, uma vez que essas células tumorais são geneticamente instáveis e acumulam alterações cromossômicas (Pimenta, 2012).

Em situações de normalidade, a p53 identifica essas alterações na célula, e promove a sua recuperação, evitando assim o processo neoplásico. Porém, se há alguma mutação ou alguma forma de inativação da p53, isso promove um ambiente permissivo para a proliferação de células anormais, que é o que ocorre nos processos neoplásicos envolvendo o HPV (Pimenta, 2012; Souza, 2012).

### 3.4 O Potencial Oncogênico do HPV

O potencial oncogênico do HPV está relacionado aos produtos dos genes E6 e E7. Essas proteínas podem ser consideradas produtos de oncogenes, capazes de interagir com as proteínas

reguladoras do ciclo celular, e em decorrência dessa interação a célula é conduzida à transformação, imortalização celular e, conseqüentemente, ao câncer (Ferraz et al., 2012; Souto et al., 2005).

A proteína E7 interage e inibe a atividade da pRB. Essa interação permite que a proteína E2F fique livre e atue na ativação contínua dos fatores transcricionais, o que desencadeia o processo contínuo de replicação do DNA. A E7 também é capaz de se ligar à p21 e p27, ambas CDKIs, o que impede o controle do ciclo celular nos pontos de checagem (Souto et al., 2005).

A proteína E6 por sua vez, é capaz de associar-se à proteína p53, podendo impedir o efeito supressor dessa proteína no ciclo celular. A E6 recruta proteínas celulares, como é o caso das proteínas da família AP (E6AP), que associam-se com a p53, formando o complexo p53-E6AP-E6, o que resulta na ubiquitinação de p53 seguida por sua rápida degradação mediada por um complexo proteossômico. A E6 também está relacionada com a degradação da proteína pró-apoptótica (Silva-Filho et al., 2005; Souto et al., 2005).

Essa degradação da p53 compromete a integridade do DNA replicado, causando instabilidade cromossomal, imortalização e proliferação de células anormais, favorecendo a formação de tumor (Ferraz et al., 2012).

### 3.5 Diagnóstico do HPV

O diagnóstico da infecção por HPV leva em conta o histórico do paciente, exames físicos e complementares. O exame físico baseia-se na análise das alterações provocadas pelo vírus no tecido alojado como no caso de condiloma cuminado, onde é essencial a verificação macroscópica das verrugas características da doença. Ainda, no caso de dúvidas sobre a etiologia das lesões, é possível fazer a confirmação do diagnóstico com o exame anátomo-patológico da biópsia das verrugas. Além das alterações macroscópicas, se faz necessário o diagnóstico das lesões que não são aparentes, que são características da maioria dos casos de malignidade. Essa a detecção das lesões celulares é feita através dos exames citológicos (Febrasgo, 2002; Magi et al., 2006).

O exame citológico mais comum é o Papanicolaou, que consiste na coloração em citologia esfoliativa de células descamadas da mucosa do epitélio vaginal e do colo do útero. As células são fixadas em lâminas, tratadas com um corante nuclear de hematoxilina de Harris e contracoradas com uma mistura de laranja G, eosina amarela e verde resistente. O tratamento confere cor característica aos núcleos e componentes citoplasmáticos, permitindo o diagnóstico morfológico que se baseia em características microscópicas das células e dos componentes extracelulares (Feitosa, 2013; Instituto do HPV, 2013).

Outros métodos para análise de lesões celulares incluem os exames histopatológicos, onde observa-se as alterações patológicas características da infecção pelo HPV. A inspeção com ácido acético a 5% aumenta a sensibilidade da citologia e permite uma melhor identificação de lesões precursoras do câncer cervical. O exame histopatológico, além do diagnóstico do HPV nas formas clínica e subclínica, possibilita também a identificação de neoplasia intraepitelial, carcinoma

microinvasivo e carcinoma invasivo. Exemplos de alterações epiteliais no aspecto histopatológico são apresentadas na Figura 3 (Feitosa, 2013; Magi et al., 2006).

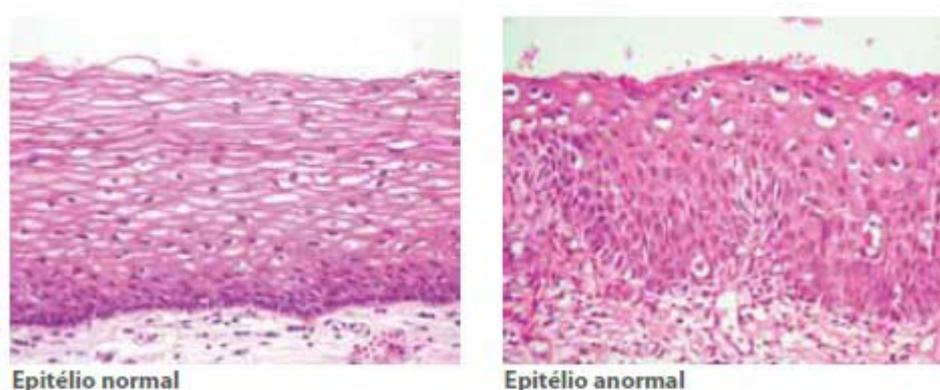


Figura 3. Comparativo entre epitélio normal e anormal.  
Fonte: Instituto do HPV (2013).

A colposcopia é um exame feito por um aparelho chamado colposcópico, que aumenta de 10 a 40 vezes o poder de visão do médico, permitindo a identificação de lesões na vulva, vagina, colo do útero, pênis e na região anal. Este exame é indicado em casos onde já foi identificada alguma anormalidade no exame citológico, com o intuito de saber a localização precisa das lesões para coleta do tecido para a biópsia, para fins de confirmação diagnóstica (Febrasgo, 2002; Instituto do HPV, 2013).

Todos esses exames acima citados, permitem realizar o diagnóstico indireto das infecções pelo HPV. Testes de Imuno-histoquímica e Biologia Molecular por sua vez, permitem realizar o diagnóstico direto do vírus, pois realizam a detecção material genético do vírus ou de partículas virais do HPV. Os testes de detecção molecular mais utilizados são a PCR (Reação em Cadeia da Polimerase), FISH (Hibridização "in situ" Fluorescente) e a técnica de captura híbrida. Esses exames são de extrema importância, pois além de diagnosticar a forma latente da doença, confirmam o também o diagnóstico das formas clínica e subclínica, além de identificar o tipo de vírus envolvido (Feitosa, 2013; Instituto do HPV, 2013; Magi et al., 2006).

### 3.6 Tratamento

O tratamento do HPV pode ser feito através de diversos métodos, cada um deles com seus efeitos colaterais, limitações e variados graus de eficácia. O objetivo principal do tratamento é a remoção das verrugas e lesões condilomatosas, o que promove a cura da maioria dos pacientes. Nenhum dos tratamentos será considerado como o ideal, uma vez que este sofre influência de vários fatores, como o tamanho, número, local e morfologia das lesões, além de custos e disponibilidade de recursos para o tratamento. A aceitação dos efeitos adversos por parte do paciente também influencia na escolha do método a ser utilizado (Feitosa, 2013; Souza & Catão, 2012).

As lesões condilomatosas podem ser tratadas com a aplicação tópica de agentes químicos, como a Podofilotoxina e o Ácido tricloroacético, bem como com a utilização da 5-fluoruracila, Interleucina, e de imunoterápicos como Interferon (alfa e beta), Imiquimod e alguns retinóides. Outra opção de tratamento se dá através da remoção física das verrugas, que pode ser através de procedimento cirúrgico, eletrocoagulação, crioterapia, eletrocauterização e laserterapia. Essas metodologias apresentam índices de cura entre 69% e 79% dos casos (Febrasgo, 2002; Feitosa, 2013).

## Considerações Finais

Após a execução o trabalho de revisão de literatura foi possível perceber por quais razões o câncer de colo de útero é tão predominante entre as mulheres e como a atuação de seus oncogênes influencia na evolução da doença, e implica diretamente nos altos índices de mortalidade. A identificação dos genes responsáveis pela evolução das lesões para o câncer é um grande avanço no entendimento da doença, porém, fica evidente que são necessários mais estudos em cima disso, a fim de que este conhecimento possa ser aplicado no desenvolvimento de técnicas e tratamentos mais eficazes, e principalmente, mais específicos, evitando assim muitos dos efeitos colaterais que estão agregados aos tratamentos atualmente utilizados. Desenvolver uma forma de inibir especificamente os oncogênes, controlando assim a proliferação celular e o curso da doença, seria um avanço significativo no que diz respeito a tratamento e prognóstico dos pacientes.

Sendo a Biologia Molecular uma das áreas de atuação do Biomédico, e de grande envolvimento em todo o processo de identificação e isolamento do HPV e dos seus oncogênes, vislumbra-se uma grande oportunidade de atuação na nossa categoria, no que diz respeito ao desenvolvimento de pesquisas para tratamentos mais específicos e eficazes.

## Referências

**ALMEIDA, A. C.; OLIVEIRA, K. B. Câncer de Colo Uterino: Desenvolvimento, Diagnóstico, Tratamento e Marcadores Moleculares.** Revista Saúde e Pesquisa, [Maringá], vol. 7, nº1, p. 155-161, 2014.

ALMEIDA, V. L.; LEITÃO, A.; REINA, L. C. B.; MONTANARI, C. A.; DONNICI, C. L.; LOPES, M. T. P. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem como DNA: uma introdução. Quim. Nova, [São Paulo], vol. 28, nº 1, p. 118-129, 2005.

FEBRASGO – Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia. Papilomavírus Humano (HPV): Diagnóstico e Tratamento. [São Paulo], 2002.

FEITOSA, T. R. Diagnóstico Citológico do Papiloma Vírus Humano (HPV). 34 p. Monografia (Especialização em Citologia Clínica) – Faculdade Boa Viagem, Recife, 2013. Disponível em: <<http://www.cceursos.com.br/img/resumos/citologia/28.pdf>>. Acesso em 20 mar. 2015.

FERRAZ, L. C.; SANTOS, A. B. R.; DISCACCIATI, M. G. Ciclo celular, HPV e evolução da neoplasia intraepitelial cervical: seleção de marcadores biológicos. J Health Sci Inst, São Paulo, vol. 30, nº 2, p. 107-111, 2012.

GUEMBAROVSKI, R. L.; CÓLUS, I. M. S. Câncer: uma doença genética. Revista Genética na Escola, [Ribeirão

Preto], vol. 3, nº 1, p. 4-7, 2008.

INSTITUTO DO HPV – Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia das Doenças do Papilomavírus Humano. Guia do HPV. [São Paulo], 2013.

LOPES, A. A.; OLIVEIRA, A. M.; PRADO, C. B. C. Principais genes que participam da formação de tumores. Revista de Biologia e Ciências da Terra, [Paraíba], vol. 2, nº 2, p.1-7, 2002.

MAGI, J. C.; RODRIGUES, M. R. S.; GUERRA, G. M. L. S. R.; COSTA, M. C.; COSTA, A. C. L.; VILLA, L. L.; FORMIGA, G. J. S. Resultados do exame anátomo-patológico e “Polymerase Chain Reaction (PCR)” na forma clínica e subclínica da infecção anal pelo Papilomavirus Humano (HPV) - Estudo em quatro grupos de pacientes. Rev bras. Colo-proctol, Rio de Janeiro, vol. 26, nº 4, p.406-413, 2006.

NAKAGAWA, J. T. T.; SCHIRMER, J.; BARBIERI, M. Vírus HPV e câncer de colo de útero. Rev Bras Enferm, Brasília, vol. 63, nº 2, p.307-311, 2010.

PIMENTA, V. S. C. P53 e o câncer: revisão da literatura. 44 p. Dissertação (Doutorado em Ciência Animal da Escola de Veterinária e Zootecnia) - Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2012. Disponível em: <[http://ppgca.evz.ufg.br/up/67/o/P53\\_E\\_O\\_C%C3%82NCER\\_-\\_REVIS%C3%83O\\_DA\\_LITERATURA\\_1\\_.pdf?1352805095](http://ppgca.evz.ufg.br/up/67/o/P53_E_O_C%C3%82NCER_-_REVIS%C3%83O_DA_LITERATURA_1_.pdf?1352805095)>. Acesso em: 20 mar. 2015

RIVOIRE, W. A.; CAPP, E.; CORLETA, H. V. E.; SILVA, I. S. B. Bases biomoleculares da oncogênese cervical. Revista Brasileira de Cancerologia, [S.I.], vol. 47, nº 2, p. 179-184, 2001.

SANTOS, I. M.; MAIORAL, M. F.; HAAS, P. Infecção por HPV em homens: Importância na transmissão, tratamento e prevenção do vírus. Estud Biol., [S.I.], vol. 32-33, p. 111-118, 2011.

SEPÚLVEDA-CARRILLO, G. J.; GOLDENBERG, P. Conhecimentos e Práticas de Jovens Sobre a Infecção pelo Papiloma Vírus Humano – Uma questão re-atualizada. Rev Colomb Obstet Ginecol, [S.I.], vol. 65, nº 2, p. 152-161, 2014.

SILVA-FILHO, A. L.; BRUNO, B. N.; SILVA, L. B.; TRAIMAN, P.; SILVA, J. G. C.; TRIGINELLI, S. A. Associação entre a expressão das proteínas p53 e Ki-67 e os achados clínico-patológicos em pacientes com carcinoma invasor do colo uterino. Rev Bras Ginecol Obstet, [S.I.], vol. 27, nº 5, p. 243-247, 2005.

SOUTO, Rafael M.; FALHARI, Júlio Pedro Borgo; CRUZ, Aparecido Divino da. O Papilomavírus Humano: um fator relacionado com a formação de neoplasias. Revista Brasileira de Cancerologia, [S.I.], v.51, n.2, p.155-16, 2005. No prelo.

SOUZA, D. R.; CATÃO, R. M. R. A importância do conhecimento sobre Papilomavírus Humano: Considerações gerais. Revista de Biologia e Farmácia. [S.I.], vol. 08, nº 2, p. 1-14, 2012.

SOUZA, F. C. Geração e caracterização de linhagens isogênicas portadoras de mutantes de p53: Modelo para avaliar a estratégia de reparação dos genes p53 e p16INK4A na presença dos mutantes p53R175H e p53R248Q. 2011. Dissertação (Pós-graduação em Biologia Celular e tecidual) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010. Disponível em: <[http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/42/42134/tde-26072012-102241/publico/Felipe daCostaSouza\\_Mestrado.pdf](http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/42/42134/tde-26072012-102241/publico/Felipe daCostaSouza_Mestrado.pdf)>. Acesso em: 16 mar. 2015.

VIDAL, F. C; B.; NASCIMENTO, M. D. S. B; FERRARO, C. T. L.; BRITO, L. M. O. Análise crítica dos métodos moleculares para detecção do papilomavírus humano: revisão da literatura. FEMINA, vol. 40, nº 5, p. 263-267, 2012.