

# VÍRUS DO PAPILOMA HUMANO (HPV): ASPECTOS MOLECULARES, REAÇÃO IMUNOLÓGICA DO HOSPEDEIRO E BASES DO DESENVOLVIMENTO DA VACINA

*HUMAN PAPILLOMAVIRUS (HPV): MOLECULAR ASPECTS, THE HOST IMMUNE RESPONSE AND BASES FOR VACCINE DEVELOPMENT*

Guilherme Cabral Diniz \*

## RESUMO

A associação etiológica do vírus do papiloma humano (HPV) com o estabelecimento neoplásico é largamente descrita na literatura mundial. Os vários aspectos moleculares e ultraestruturais virais são relevantes para a compreensão dos mecanismos imunológicos do hospedeiro diante da infecção. Tais reações forneceram as bases que permitiram o desenvolvimento da vacina preventiva, o que representou um grande avanço científico em direção à diminuição da incidência de pacientes infectados bem como à erradicação da morte causada pelo câncer de colo uterino, ainda hoje com altos índices de mortalidade. Neste trabalho foram descritos os aspectos moleculares do HPV, bem como a constituição de seu genoma e a distinção das famílias associadas a lesões benignas ou malignas; também foram abordados os principais aspectos da resposta imunológica anti-HPV e como estes conhecimentos contribuíram para o desenvolvimento da vacina preventiva à infecção.

## PALAVRAS - CHAVE

HPV. Neoplasia. Carcinogênese. Imunologia. Vacina.

## ABSTRACT

The etiological association between human papillomavirus (HPV) and neoplasia is widely described in the literature. The several aspects of molecular and ultrastructural viral characteristics are relevant to the understanding the mechanisms of the host response against the infection. These reactions provided the basis which enabled the development of preventive vaccine, which represented a major scientific breakthrough toward decreased incidence of infection and the eradication of death caused by cervical cancer, nowadays present high levels of mortality. In this work we described the molecular aspects of HPV, and the establishment of its genome and the distinction of families associated with benign or malignant lesions and were also discussed the main aspects of anti-HPV immune response and how this knowledge contributed to the development of vaccine preventive infection.

## KEY WORDS

HPV. Neoplasia. Cancinogenesis. Immunology. Vaccine.

## 1 INTRODUÇÃO

A infecção genital pelo papilomavírus humano (HPV) é uma das doenças sexualmente transmissíveis (DST) de maior incidência e prevalência do mundo, representando um importante problema de saúde pública. O HPV, em suas diversas famílias, infecta a pele e as mucosas, podendo induzir a formação de neoplasias epiteliais benignas e malignas (WRIGHT, 2009).

A infecção ocorre quando o vírus penetra em novo hospedeiro através de micro-traumatismos; a progressão da incubação viral para a expressão ativa depende de três fatores: permissividade celular, tipo de vírus e condição imunológica do hospedeiro (CASTRO et al., 2006).

O vírus do papiloma humano pertence a uma grande família de vírus, os papovaviridae; são pequenos, epiteliotrópicos e têm cerca de 55nm de diâmetro. Apresentam um genoma composto de 7200 a 8000 pares de base com peso molecular de  $5.2 \times 10^6$  daltons. É formado por um capsídeo que possui 72 capsômeros de estruturas icosaédricas, sem envelope lipoprotéico em uma única molécula circular dupla de DNA (CASTRO, et al., 2006).

Entre as doenças causadas pelo HPV, podemos destacar o câncer do colo do útero, que corresponde em cerca de 15% de todos os tipos de câncer em mulheres, sendo atualmente o segundo câncer mais comum, no sexo feminino, no mundo. Em alguns países em desenvolvimento, ocupa a primeira posição na classificação de todos os cânceres entre as mulheres, ao passo que, em países desenvolvidos, atinge o sexto lugar. As mais altas taxas de incidência de câncer do colo do útero são observadas na América Latina e países do Caribe, partes da África e no Sul e Sudeste asiático, ao passo que na América do

\* Farmacêutico bioquímico. Barbacena / MG.  
Correspondence author: zeguinaldo@gmail.com  
Received: 07/07  
Accepted: 07/09

Norte, Austrália, Norte e Oeste europeu essas são baixas. No Brasil, as taxas de incidência ajustadas por idade variam entre 14,3 por 100.000 mulheres em Salvador e 50,7 por 100.000 mulheres no Distrito Federal (ROTELI-MARTINS et al., 2007).

As informações do Sistema de Informação sobre Mortalidade mostram que, em 2005, no Brasil, o câncer de colo do útero foi responsável por 7,1% de todas as mortes por câncer em mulheres, ocupando a quarta posição. As taxas ajustadas de mortalidade por câncer do colo do útero continuam moderadamente altas no país e, do ponto de vista temporal, vêm se mantendo estáveis: em 1979, a taxa era de 4,97/100.000, ao passo que, em 2005, era de 5,09/100.000, correspondendo a uma variação percentual relativa de 1,3% (ROTELI-MARTINS, et al., 2007).

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

### 2.1 ESTRUTURA MOLECULAR, CLASSIFICAÇÃO E BIOLOGIA DO VÍRUS DO PAPILOMA HUMANO (HPV)

O vírus do papiloma humano (HPV) É membro da família papovaviridae, com mais de 130 genótipos divididos em tipos cutâneos (cutaneotrópicos, que infectam a epiderme, como os tipos 1, 2, 5, 8), ou de mucosa (mucosotrópicos, que infectam mucosas, como os tipos 6, 11, 16, 18, 31, 42 e 45).

O genoma destes vírus consiste de 8 a 9 janelas de leitura (open reading frame, que correspondem aos locais de transcrição e são responsáveis pela atividade viral), e de uma região regulatória denominada "Long Control Region". Os genes virais são chamados de precoces (early, E) ou tardios (late, L) dependendo de quando são expressos (HUTCHINSON; KLEIN, 2008; HARIHARAN; PILLAI, 2009).

A organização genômica geral do HPV pode ser observada na figura 1.

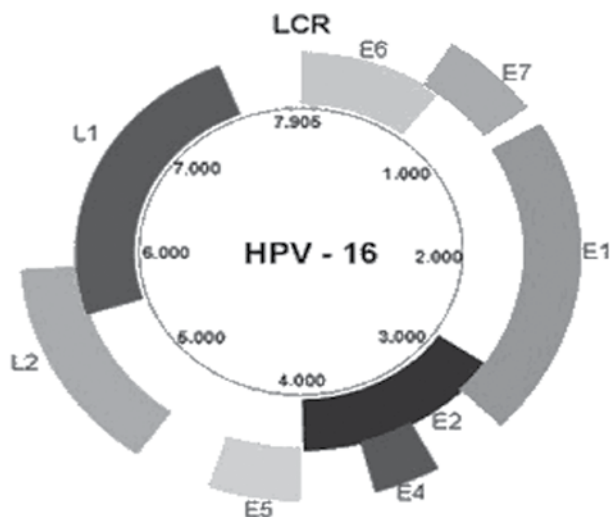


Figura 1: Esquema da organização genômica do HPV.

Fonte: www.sppv.org

Os eventos precoces iniciais na infecção incluem transformação celular e replicação de DNA. Dentre os produtos expressos pela região "E", destacam-se as proteínas codificadas pelos genes (E1 a E7) são primariamente responsáveis pela codificação de proteínas necessárias à replicação viral e transformação celular; E1 tem função na iniciação da replicação do DNA; E2 na regulação da transcrição do DNA; E4 e E5 começam a transcrição antes do início da replicação viral vegetativa e são expressas em quantidades aumentadas nas células em saturação. E6 e E7 são responsáveis pelas proteínas transformadoras necessárias à oncogênese - ligação às proteínas p53 e pRb, dois genes supressores de tumor importantes, levando à inativação dos mesmos. Os produtos gênicos tardios (L1 e L2) são proteínas que podem ser encontradas apenas nas camadas epiteliais superiores, onde as proteínas estruturais do capsídeo viral são reunidas (WU; LEVINE, 1994; HOWLEY, 2006; NARISAWA-SAITO; KIYONO, 2007; GONZÁLEZ, 2007).

A diferenciação dos HPV's é feita através da comparação da seqüência de nucleotídeos do seu DNA, sendo que um novo tipo de HPV é reconhecido quando a seqüência de nucleotídeos da região L1 apresenta diferenças maiores que 10% em relação aos vírus já existentes (FREITAS, et al., 2007; de PAULA, et al., 2007)

A expressão das proteínas virais é fortemente regulada e dependente da diferenciação celular. Os HPV's que infectam mucosas são divididos nos tipos de risco "alto", "intermediário" e "baixo" dependendo da lesão com a qual estão associados. Tipos de alto-risco são predominantemente associados ao câncer cervical às lesões malignas e são compostos por tipos 16, 18, 45 e 56. Os de baixo risco são encontrados em lesões benignas e suas proteínas possuem baixo potencial de transformação (HPV 6, 11, 42, 43, 44); os de risco médio possuem características intermediárias entre as duas outras classes e são vírus com menor potencial de transformação como os 31, 33, 35, 51 e 52 (RIVOIRE; CAPP, 2007; WRIGHT, 2009).

### 2.2 CARCINOGENESE: ETIOLOGIA E FATORES DE RISCO

Nos últimos 20 anos de investigações sobre a associação existente entre o papilomavírus humano (HPV) e carcinoma escamoso cervical, poucas dúvidas nos restam a respeito do papel central deste vírus na carcinogênese do cérvix uterino. A presença de HPV não é suficiente para induzir carcinogênese genital, entretanto representa fator indispensável. Outros co-fatores são importantes para a progressão do câncer invasor (PINTO, et al., 2002).

A transmissão do HPV para o trato genital, preferencialmente, ocorre através do contato sexual, 99,7% das neoplasias invasoras do colo uterino apresentam DNA do HPV, apenas 1 % das mulheres infectadas por um dos vários tipos virais oncogênicos apresentam risco para o desenvolvimento do câncer. O câncer de ânus, pênis,

vagina e vulva também estão relacionados com esse vírus. Sendo assim, é de extrema importância educar a população quanto ao modo de transmissão, a fim de se evitar a disseminação generalizada do vírus. Para isso, é necessário enfatizar os métodos preventivos bem como os comportamentos de risco (NARISAWA-SAITO; KIYONO, 2007; WRIGHT, 2009).

A educação visa tanto à prevenção quanto à detecção precoce de uma doença. Até o presente momento, as mulheres com tumores do colo de útero são a parcela da população mais atingida pelo HPV de alto risco oncogênico. Sendo assim, é importante realizar campanhas que as conscientizem da necessidade de realizarem exames ginecológicos preventivos. O diagnóstico precoce das lesões causadas pelo HPV permite abordagens terapêuticas menos invasivas, ao contrário do que ocorre quando são detectados tumores de grau mais avançado. Destaca-se que pacientes do sexo masculino são transmissores e, como tais, também devem ser alvos da educação preventiva (NARISAWA-SAITO; KIYONO, 2007).

Assim como em outras DST's, a incidência da infecção pelo HPV é mais alta nos primeiros anos de atividade sexual, entre jovens de 18 a 28 anos de idade. Existe declínio visível de sua prevalência com a idade, fato possivelmente secundário a aspectos epidemiológicos como transitoriedade da lesão, provável redução de exposição a novos parceiros e desenvolvimento de imunidade a alguns tipos de vírus. Não se sabe se essa imunidade se expressa com eliminação do vírus ou diminuição da carga viral abaixo dos níveis detectáveis pelos métodos de rastreamento disponíveis (TAQUETTE, et al., 2004).

O tabagismo diminui significativamente a quantidade e função das células de Langerhans, células apresentadoras de antígenos e que são responsáveis pela ativação da imunidade celular local contra o HPV, apresentando um mecanismo de imunossupressão (PINTO, et al., 2002; WRIGHT, 2009).

Mulheres imunossuprimidas apresentam risco elevado para o desenvolvimento de neoplasia escamosa intra-epitelial e invasiva do trato genital inferior. Isto inclui pacientes que foram submetidas a transplantes de órgãos e estão sob medicação imunossupressiva, têm doença de Hodgkin ou estão infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (PINTO, et al., 2002).

Harris et al (1980) desenvolveram o primeiro estudo sobre a associação entre a contracepção hormonal e o risco para infecção pelo HPV no qual os resultados evidenciaram um risco relativo de 2:1 para carcinoma "in situ" e para displasia, em pacientes usuárias de contraceptivo oral por 10 anos ou mais. Tal razão foi associada à idade da primeira relação sexual e ao número de parceiros sexuais. O mecanismo sugerido pelos autores para explicar o maior risco seria a influência progestacional do contraceptivo no processo de maturação normal do epitélio cervical, tornando este tecido mais susceptível a agentes sexualmente transmissíveis; este mecanismo também foi sugerido por Roteli-Martins et al., mais recentemente (HARRIS, et al., 1980; ROTELI-MARTINS, et al., 2007).

A frequência da infecção genital do HPV durante a gravidez parece ser maior que na população em geral. Isto se deve a maior replicação viral durante a gestação, principalmente na segunda metade da gestação, devido às mudanças na genitália feminina, com aumento da concentração de glicogênio e estrogênio local que, somando as alterações imunológicas inerentes à gestação criam ambiente propício a proliferação do HPV. A existência da infecção por HPV na gravidez expõe ao risco de transmissão fetal e ao recém-nato (MURTA, et al., 2001).

A infecção persistente por *Chlamydia trachomatis* tem papel facilitador na carcinogênese cervical, por meio das heat shock proteins 60 (HSP60). Essas proteínas sintetizadas pelas *Chlamydia trachomatis* têm ação anti-apoptótica durante a infecção persistente, facilitando a atuação das oncoproteínas em células simultaneamente infectadas por HPV de alto risco HPV tipo 16, 18 (OLIVEIRA, et al., 2008).

## 2.3 DETECÇÃO DO GENOMA DO VÍRUS DO PAPILOMA HUMANO

A detecção do genoma viral em estados pré-neoplásicos é de fundamental importância para a prevenção do câncer, principalmente no caso da neoplasia cervical, em que vários tipos de lesões benignas são passíveis de diagnóstico. Desta forma, as técnicas de biologia molecular têm sido empregadas para detecção e tipificação do genoma viral em amostras de pacientes apresentando alterações em seus exames preliminares, como o Papanicolaou, que consiste no desenvolvimento de halos perinucleares (coilocitose). Tais estudos, em esfregaços ou biópsias, têm confirmado a presença de tipos virais em estados bastante precoces e levado a prognósticos mais precisos em consonância com os tipos verificados, assim como possibilitando correlações celulares relacionadas à ação viral (DENNY; WRIGHT, 2005).

Os métodos de detecção viral, descritos previamente à biologia molecular, apresentavam limitações para diagnósticos levando a métodos mais eficazes, tais como colposcopia, imunocitoquímica, captura híbrida (hibridização entre genomas virais e sondas genéricas), reação em cadeia pela ação da polimerase ("PCR", amplifica segmentos específicos do DNA viral) e o método de hibridização molecular in situ (utiliza seqüências complementar de ácidos nucleicos marcada com cromógeno exógeno) (SANTOS, et al.; 2002; DENNY; WRIGHT, 2005).

## 2.4 RESPOSTA IMUNOLÓGICA ANTI-HPV

A defesa contra vírus e bactérias é mediada pela imunidade inata e pela específica ou adaptativa. A primeira resposta do organismo é a resposta inata não-específica, ou seja, aquela apresentada pelo indivíduo sob condições naturais, sendo independente do contato com o agente infeccioso. A imunidade inata tem a função de proteger o organismo temporariamente até o desenvolvimento da imunidade

adquirida ou adaptativa, que é mais específica e efetiva. A imunidade adquirida é composta pela imunidade humoral e celular, sendo que cada uma acarreta um tipo característico de resposta.

Existem três classes de linfócitos: B, T e “NK cells” (NK). Ao contrário dos linfócitos B que se diferenciam em plasmócitos e produzem anticorpos, os linfócitos T reconhecem e respondem a antígenos associados à superfície das células. Os linfócitos T são subdivididos em linfócitos T “helper” ou auxiliares (a maioria dos quais expressa uma proteína de membrana denominada CD4) e linfócitos T citotóxicos (cuja proteína de membrana é denominada CD8). Os linfócitos T citotóxicos lisam células que produzem antígenos estranhos como as infectadas por vírus e outros microrganismos intracelulares. A terceira classe de linfócitos é representada pelas células NK, que não possuem marcadores de membrana e são capazes de lisar células tumorais e células infectadas por vírus sem evidente estimulação antigênica (MACHADO, et al., 2004).

As fases efetoras de ambas as imunidades (inata e específica) são em parte mediadas por hormônios protéicos chamados citocinas. Na imunidade inata, as citocinas efetoras são em grande parte produzidas por fagócitos mononucleares e provocam reações inflamatórias ricas em neutrófilos que tentam conter e/ou erradicar infecções. A maioria das citocinas da imunidade específica é produzida por linfócitos T ativados, as quais agem na fase efetora da imunidade sendo mediada por células e são responsáveis pela comunicação entre as células do sistema imunológico e inflamatório (MACHADO, et al., 2004).

## 2.5 SISTEMA IMUNOLÓGICO E INFECÇÃO VIRAL

A inoculação do Papilomavírus humano ocorre durante relação sexual com pessoas infectadas, sendo que o vírus penetra no novo hospedeiro através de micro traumatismos. As células basais tornam-se infectadas, o DNA do HPV se estabelece no núcleo da célula infectada, mas de forma episomal, ou seja, não integrado ao genoma do hospedeiro. Como as células epiteliais não são boas apresentadoras de antígenos, o HPV permanece no interior das células epiteliais sem causar maiores danos. Assim, o HPV, “passa despercebido” pelo sistema imunológico, pois permanece longe dos monócitos, células dendríticas e macrófagos que iniciam o reconhecimento imune, e desta forma, o ciclo de infecção do HPV “engana” o sistema imunológico. O HPV possui um ciclo de replicação dependente exclusivamente da diferenciação epitelial, nos quais os genes são expressos diferentemente. Na camada basal são expressos os genes precoces com baixo número de cópias virais, à medida que progride a maturação celular são expressos os genes precoces com grande quantidade de cópias virais e nas camadas superficiais da pele se expressam os genes tardios L1 e L2 que formam os vírions infectantes (STANLEY, 2009; PEREYRA; PARELLADA, 2003).

Assim, na camada basal da epiderme, que é o local de penetração do vírus, existe replicação mínima do HPV e como não ocorre lise celular

na inflamação local não há estímulo do sistema imunológico. O atraso no reconhecimento do HPV é responsável pela natureza recalcitrante das lesões induzidas pelo HPV. Macrófagos e monócitos liberam citocinas como interferon (IFN) alfa, beta e gama, fator de necrose tumoral (TNF) e várias interleucinas em resposta ao reconhecimento do HPV. As citocinas também atuam como quimioatrativos, promovendo o acúmulo de monócitos, macrófagos e células dendríticas. Algumas das citocinas induzem moléculas de adesão no endotélio dos vasos sanguíneos. Monócitos ativados aderem-se à parede dos vasos, atravessam e seguem o gradiente das citocinas até o local da infecção pelo HPV. A principal célula apresentadora de antígenos da pele é a célula de Langerhans (ou célula dendrítica). Células dendríticas ativadas identificam antígenos do HPV dentro de células infectadas e apresentam estes antígenos na superfície. Células dendríticas ativadas migram através dos canais linfáticos aos linfonodos regionais onde irão apresentar o antígeno HPV a linfócitos T indiferenciados. Após a apresentação do antígeno, células T citotóxicas (CD8) HPV – específicas são ativadas, multiplicam-se e retornam via corrente sanguínea ao local da infecção pelo HPV (COX, 2009; PEREYRA; PARELLADA, 2003; STANLEY, 2008; STANLEY, 2009)

As células T citotóxicas e NK expressam moléculas em sua superfície que tem a capacidade de se aderir à parede endotelial. As células T HPV – específicas e células NK ultrapassam a parede do vaso e seguem o gradiente de citocinas até a infecção, destruindo os queratinócitos infectados pelo HPV. Monócitos e macrófagos fagocitam os debris celular incluindo o DNA de HPV. O interferon é um fator da resposta imunológica não-específica inicial, possuindo atividade antiviral, antiproliferativa e antiangiogênica. O interferon interfere no ciclo celular diminuindo o crescimento de queratinócitos infectados pelo HPV. Os efeitos combinados dessas ações resultam em diminuição do tamanho da lesão pelo HPV e desaparecimento. Essa seqüência de eventos é a mesma, independente do tipo de HPV (alto e baixo risco) e localização das lesões HPV-induzidas: vulva, cérvix e ânus. As células T HPV- específicas retêm memória imunológica, prevenindo recidiva da infecção pelo HPV. Uma vez tendo imunidade adquirida celular-mediada por certo tipo de HPV, não existirá manifestação clínica / subclínica do HPV a menos que ocorra imunossupressão significativa. Se existir imunidade celular-mediada ativa para um tipo de HPV e não existir imunossupressão, o organismo não se tornará infectado outra vez por este tipo específico de HPV. Este processo ocorrerá espontaneamente em cerca de 20 a 34% dos indivíduos infectados, marcando o final das infecções clínicas aparentes. Em outros 60%, a destruição localizada dos condilomas irá estimular o processo, resultam em resposta imunológica e são refratárias a tratamentos convencionais padrão. Agentes imunomoduladores, como imiquimod e interferon podem estimular resposta imunológica nestes indivíduos, e laser pode ser necessário para reduzir o tamanho da lesão (COX, 2009; PEREYRA; PARELLADA, 2003; STANLEY, 2008; WRIGHT, 2009; STANLEY, 2009).

Em média, após nove meses da infecção inicial, os pacientes se subdividem em dois grupos: aqueles que permanecem em remissão clínica e aqueles que continuam a expressar doença ativa. Não é completamente claro se a infecção latente é eliminada em todos, se a maioria dos indivíduos mantém remissão clínica ou se a infecção latente pode persistir dentro do epitélio anogenital por período de tempo indeterminado. O HPV na forma latente se limita à camada basal da epiderme, apresentando número de cópias virais extremamente baixo. Devido à necessidade da expressão dos genes tardios (L1 e L2) para a formação das partículas virais infectantes (vírions), que só são expressas nas camadas mais superficiais da epiderme, as células da camada basal, por não transcreeverem estes genes, não permitem que a infecção latente seja contagiosa. A oncogênese induzida pelo HPV requer persistência viral a longo prazo. Deste modo, o subgrupo de risco para progressão neoplásica compreende 10 a 20% dos pacientes que permanecem com expressão de doença ativa ou que recidivam após período livre de doença. Provavelmente, a maioria das pessoas neste subgrupo tem imunocompetência reduzida ao HPV de etiologia desconhecida (COX, 2009; PEREYRA; PARELLADA, 2003).

A efetividade da resposta imunológica celular local pode ser mensurada através de alguns parâmetros. Elevação e queda dos níveis virais refletem provavelmente a efetividade da resposta imunológica celular local. Quando existe persistência de neoplasia intra-epitelial, as células dendríticas estão diminuídas e o tipo de HPV parece influenciar o limiar da supressão dendrítica. A atividade das células NK também parece estar relacionada ao tipo de HPV. Produção diminuída de IFN gama e IL-2 através das células NK têm sido detectada em condilomatose persistente. Para tratamento da infecção por HPV estão sendo desenvolvidas técnicas para aumentar a imunidade celular através do estímulo para reconhecimento do antígeno viral (COX, 2009; PEREYRA; PARELLADA, 2003; STANLEY, 2008;).

## 2.6 TRATAMENTO

De acordo com a Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia, o tratamento da infecção anti-HPV depende de fatores como a idade do paciente, o local e o número de lesões, gravidez ou doença ginecológica concomitante. As formas de tratamento, na maioria das vezes, visam a destruição do tecido infectado podendo ser feito das seguintes maneiras (NICOLAU, 2002)

- Criocirurgia: tratamento feito com um instrumento que congela e destrói o tecido anormal
- Laser corta ou destrói o tecido anormal
- CAF (cirurgia de alta frequência): feito com um instrumento elétrico remove e cauteriza a lesão
- ATA (ácido tricloracético): é um ácido aplicado pelo médico diretamente nas lesões
- Conização: um pedaço de tecido em forma de cone é retirado com o auxílio do bisturi, do Laser ou do CAF
- Medicamentos anti-virais e/ou imunomoduladores

## 2.7 IMUNIZAÇÃO PROFILÁTICA E TERAPÊUTICA

Na década passada, iniciaram-se os testes clínicos com várias vacinas que tinham como alvo os tipos comuns do HPV. Foram classificadas como profiláticas ou terapêuticas. As vacinas profiláticas evitam a infecção pelo HPV e as doenças a ela associadas e as terapêuticas induzem regressão das lesões pré-cancerosas e remissão do câncer invasivo. As vacinas profiláticas contra o HPV são compostas pela proteína capsídeo L1 do HPV que se auto-reproduz em partículas virus-like (VLP) quando expressa em sistemas recombinantes, induzem a forte resposta humoral com anticorpos neutralizadores. A eficácia das vacinas feitas com as proteínas E6 e E7 também vêm sendo pesquisadas em modelos animais. A injeção intramuscular da VLP resulta em resposta imunológica adaptativa eficaz para células T e B, que são capazes de neutralizar as infecções naturais subseqüentes. A vacina HPV 16 L1 VLP determinou alto índice de proteção contra a infecção persistente pelo HPV 16 e impediu o aparecimento das NIC durante pelo menos 3,5 anos depois da imunização, e a bivalente demonstrou mesma eficácia entre 4 e 5 anos (NADAL; MANZIONE, 2006; MEDEIROS, et al.; 2009).

A vacina bivalente, que protege contra os HPV 16 e 18, e a quadrivalente, contra os tipos 6, 11, 16 e 18, tem mostrado redução significativa da incidência de infecções persistentes pelo HPV. A vacina bivalente mostrou eficácia de 91,6% contra infecção incidental e 100% contra as persistentes pelos HPV 16/18. A vacina foi segura, bem tolerada e altamente imunogênica. Além disso, a análise dessa vacina contra infecção incidental por outros tipos oncogênicos indicou alto grau de proteção contra o HPV 45 e contra o HPV 31, o terceiro e o quarto tipos virais mais comumente associados ao câncer cervical. A vacina quadrivalente que protege contra os tipos oncogênicos e não oncogênicos mais comuns, também conferiu 100% de eficiência para prevenir doenças associadas aos tipos virais 16 e 18, sugerindo que a vacinação em massa diminuirá o ônus provocado pelas doenças associadas ao HPV (NADAL; MANZIONE, 2006; TRIMBLE; FRAZER, 2009).

A vacina Terapêutica tem o objetivo principal de induzir a imunidade celular específica que permita a regressão de lesões estabelecidas e também a regressão de tumores malignos. As vacinas terapêuticas que estão sendo utilizadas têm sido baseadas em vetores, vacinas tumorais e vacinas baseadas em peptídeos. As primeiras que utilizam vetores virais têm na vacina um vírus com grande capacidade de inserção genética e promove a produção de grandes quantidades de proteínas recombinantes (MEDEIROS, et al.; 2009).

As vacinas baseadas em peptídeos são desenvolvidas em camundongos que produzem peptídeos que contêm epítomos para CTL e os que protegem contra tumores desenvolvidos por HPV-16. Embora as vacinas terapêuticas induzam imunidade celular e humoral, não foi demonstrada eficácia clínica consistente. De qualquer maneira parece exato imaginar que a melhora das imunidades celular e humoral deva evitar a replicação

viral nas células com DNA viral integrado, bem como impedir que novas infecções pelo HPV ocorram. De qualquer maneira, são necessárias novas opções. A proteína E2 de muitos tipos do HPV induz à parada do crescimento e à apoptose. O maior obstáculo ocorre na liberação dessa proteína nas células transformadas ou infectadas pelo HPV. Uma das possíveis soluções é associar a proteína E2 com a proteína VP22 do herpes simplex vírus que se mostraram capazes de induzir apoptose experimentalmente (WU; LEVINE, 1994; NISHIMURA, et al.; 2000)

### 3 COMENTÁRIOS

A participação do HPV já está reconhecidamente associada à proliferação de tumores benignos, assim como está também associado a tumores malignos. Sendo os tipos 6 e 11 associados aos tumores benignos e os tipos 16, 18, 31 e 33 associados aos tumores malignos. O HPV é capaz de alterar o ciclo celular através das proteínas E6 e E7 na inativação de produtos dos genes supressores de tumor. Desta forma a infecção pelo HPV é um fator de iniciação e promoção tumoral.

Da mesma forma será necessário aprofundar conhecimentos na resposta imunológica contra este agente invasor, pois, em pacientes com infecção produtiva não está indicada a administração da vacina profilática, e sim vacinas terapêutica, ou utilizar a aplicação de fármacos que estimulam a atividade imunológica como objetivo final da eliminação viral.

### 4 CONCLUSÕES

A grande importância do conhecimento da biologia molecular do papilomavírus humano consiste no avanço nas técnicas diagnósticas para a sua detecção, bem como no desenvolvimento da vacina que se mostra eficaz na atualidade.

O HPV está presente em 99,7% das neoplasias invasoras do colo uterino, porém apenas 1% das mulheres infectadas apresenta risco de desenvolver uma neoplasia maligna; este fato leva a considerarmos que para a evolução da patologia é necessário a associação de outros fatores de risco que vem sendo estudados nos últimos anos, mas que ainda não estão totalmente elucidados, contudo, sabe-se que estão diretamente associados com a atividade da resposta imunológica do hospedeiro na qual podemos destacar o tabagismo pela portadora, o uso de drogas citotóxicas ou paciente portadora de HIV.

O tipo de resposta imunológica alcançada pelo hospedeiro determina a regressão ou progressão da infecção bem como a extensão e severidade das lesões e o sucesso da terapia. Partindo do princípio que doença pré-invasiva não ultrapassa a membrana basal, a exposição imunológica primária se faz através dos mecanismos de defesa presentes na epiderme do hospedeiro. O reconhecimento detalhado do ciclo viral do HPV bem como dos mecanismos imunológicos implicados na defesa do hospedeiro infectado pelo HPV permitem

o conhecimento e a possível modificação das respostas imunológicas durante o tratamento ou prevenção das doenças associadas ao HPV.

O novo milênio promete o controle e a erradicação desta doença através da imunoterapia com drogas imunomoduladoras como o imiquimod, vacinas profiláticas e terapêuticas.

### 5 REFERÊNCIAS

CASTRO, T. P.; FILHO, B. I. Prevalence of human papillomavirus (HPV) in oral cavity and oropharynx. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, São Paulo, v. 72, n. 2, p. 272- 282, 2006.

COX, J. T. History of the use of HPV testing in cervical screening and in the management of abnormal cervical screening results. **Journal of Clinical Virology**, Amsterdam, v. 45, p. 299, 2009.

DE PAULA, F. D.; FERNANDES, A. P.; CARMO, B. B.; et al. Molecular detection of Chlamydia trachomatis and HPV infections in cervical samples with normal and abnormal cytopathological findings. **Diagnostic Cytopathology**, New York, v. 35, n. 4, p. 198-202, 2007.

DENNY, L. A.; WRIGHT, T. C. J. R. Human papillomavirus testing and screening. Best Practice & Research. **Clinical Obstetrics & Gynaecology**, Amsterdam, v. 19, n. 4, p. 501-515, 2005.

FREITAS, T. P.; CARMO, B. B.; PAULA, F. D.; RODRIGUES, L. F.; FERNANDES, A. P.; FERNANDES, P. A. Molecular detection of HPV 16 and 18 in cervical samples of patients from Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 49, n.5, p. 297-301, 2007.

MARTÍN, A.G. Molecular biology of cervical cancer. **Clinical & Translational Oncology**, Barcelona, v. 9, n. 6, p. 347-354, 2007.

HARIHARAN, I.; PILLAI, M. R. Genotypes of the human papillomavirus: relevance to Indian field trials of the vaccine. **The Indian Journal of Medical Research**, New Delhi, v. 130, n.3, p. 247-260, 2009.

HARRIS, R. W.; BRINTON, L. A.; COWDELL, R. H.; et al. Characteristics of women with dysplasia or carcinoma in situ of the cervix uteri. **British Journal of Cancer**, London, v. 42, n.3, p. 359-369, 1980.

HOWLEY, P. M. Warts, cancer and ubiquitylation: lessons from the papillomaviruses. **Transactions of the American Clinical and Climatological Association**, Baltimore, v. 117, p. 113-126, 2006.

- HUTCHINSON, D. J.; KLEIN, K. C. Human papillomavirus disease and vaccines. **American Journal of Health-System Pharmacy**, Bethesda, v. 65, n. 22, p. 2105-2112, 2008.
- MACHADO, P. R. L.; ARAÚJO, M. I. A. S.; CARVALHO, L., CARVALHO, E. M. Immune response mechanisms to infections. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 79, n. 6, p. 647-664, 2004.
- MEDEIROS, L. R.; ROSA, D. D.; DA ROSA, M. I.; BOZZETTI, M. C.; ZANINI, R. R. Efficacy of human papillomavirus vaccines: a systematic quantitative review. **International Journal of Gynecological Cancer**, Cambridge, v. 19, n. 7, p. 1166-1176, 2009.
- MURTA, E. F. C.; DE SOUZA, M. A. H.; ADAD, S. J.; JÚNIOR, A. E. Human papillomavirus infection in adolescents: relation to contraceptive method, pregnancy, smoking, and cytologic findings. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, São Paulo, v. 23, n. 4, p. 217-221, 2001
- NADAL, S. R.; MANZIONE, C. R. Vacinas contra o papiloma virus humano. **Revista Brasileira de Coloproctologia**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 3, p. 337-340, 2006.
- SAITO, M. N.; KIYONO, T. Basic mechanisms of high-risk human papillomavirus-induced carcinogenesis: roles of E6 and E7 proteins. **Cancer science**, Tokyo, v. 98, n.10, p. 1505-1511, 2007.
- NISHIMURA, A.; ONO, T.; ISHIMOTO, A.; et al. Mechanisms of human papillomavirus E2-mediated repression of viral oncogene expression and cervical cancer cell growth inhibition. **Journal of Virology**, Kyoto, v. 74, n. 8, p. 3752-3760, 2000.
- OLIVEIRA, S.; SOUSA, H.; SANTOS, A. M.; et al. The p53 R72P polymorphism does not influence cervical cancer development in a Portuguese population: a study in exfoliated cervical cells. **Journal of Medical Virology**, New York, v. 80, n. 3, p. 424-429, 2008.
- PEREYRA, E. A. G.; PARELLADA, C. I. Entendendo melhor a infecção pelo Papilomavírus humano. **Manual Schering**. 2003.
- PINTO, A. P.; TULIO, S.; CRUZ, O. R. Hpv cofactors in cervical carcinogenesis. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 48, n. 1, p. 73-78, 2002.
- RIVOIRE, W. A.; CAPP, E. Lesão de alto grau de colo uterino. **Revista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre**, Porto Alegre, v. 27, n. 1, 2007. <http://seer.ufrgs.br/index.php/hcpa/article/view/477>.
- MARTINS, C. M. R.; FILHO, A. L.; HAMMES, L. S.; et al. Association between age at first sexual intercourse and subsequent human papillomavirus infection: results of a Brazilian screening program. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 29, n. 11, p. 580-588, 2007
- SANTOS, C.; MUÑOZ, N.; KLUG, S.; et al. HPV types and cofactors causing cervical cancer in Peru. **British Journal of Cancer**, London, v. 85, n. 7, p. 966-971, 2001.
- STANLEY, M. A. Immune responses to human papilloma viruses. **The Indian Journal of Medical Research**, New Delhi, v. 130, n.3, p. 266-276, 2009.
- STANLEY MA. Immunobiology of HPV and HPV vaccines. **Gynecologic Oncology**, New York, v. 109, n. 2, p. 15-21, 2008.
- TAQUETTE, S. R.; VILHENA, M. M.; PAULA, M. C. Fatores associados à iniciação sexual genital: estudo transversal com adolescentes no Rio de Janeiro. **Adolescência e Saúde**, Maringá, v. 1, n.1, p. 17-21, 2004.
- TRIMBLE, C. L.; FRAZER, I. H. Development of therapeutic HPV vaccines. **The Lancet Oncology**, London, v. 10, n. 10, p. 975-980, 2009.
- WRIGHT JR. T.C. WU X, LEVINE AJ. Natural history of HPV infections. **The Journal of Family Practice**, New York, v. 58, n. 9, p. 53, 2009.