

## DESCRIÇÃO DO MECANISMO GENÉTICO ENVOLVIDO COM A CARCINOGENESE NO COLO DE ÚTERO DESENCADEADO PELA INFECÇÃO POR PAPILOMAVÍRUS HUMANO

### *DESCRIPTION OF THE GENETIC MECHANISM INVOLVED IN CARCINOGENESIS IN THE CERVIX TRIGGERED BY HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION*

Giovanna Kamimura Santos Rodrigues de Argollo<sup>1</sup>  
Juliana Ferreira Silva<sup>1</sup>  
Sarah Rodrigues Aquer<sup>1</sup>  
Hermes Barreto da Costa de Cerqueira<sup>1</sup>  
Rodrigo Cunha Oliveira<sup>2</sup>

#### RESUMO

Altas taxas de morbimortalidade estão associadas ao câncer cervical desencadeado pelo mecanismo de replicação do Papilomavírus. A infecção persistente por alguns subtipos oncogênicos do Papilomavírus Humano (HPV), especialmente o HPV-16 e o HPV-18 pode ser um fator determinante no desenvolvimento do câncer. O presente estudo visa descrever o mecanismo de biossíntese viral dos subtipos oncogênicos dos HPV responsáveis por conduzir o desenvolvimento do câncer cervical. O processo de tumorigênese está associada a interação entre proteínas não-estruturais virais, as proteínas E6 e E7, e a fosfoproteína nuclear com peso de 53kDa (p53) e a proteína do retinoblastoma (pRb) do hospedeiro, promovendo um estímulo a proliferação desordenada da célula infectada e induzindo a inibição da apoptose. Sendo assim, o desencadeamento de um ciclo celular irregular é a consequência fundamental para desatar o processo carcinogênico, sobretudo, no colo uterino, por se tratar de um vírus com tropismo de infecção em células do epitélio escamoso não queratinizado, e em casos mais grave, no trato anogenital. O câncer cervical possui evolução lenta, fato que permite a prevenção e o diagnóstico precoce, através de exames periódicos. Todavia, embora os exames para rastreamento sejam mais viáveis, uma vez que são simples e de baixo custo, as ações de saúde pública devem estimular a prevenção contra a infecção pelo HPV, como fator determinante para garantia da assistência de mulheres, evitando, assim, que a biossíntese viral desencadeie o processo de carcinogênese no colo do útero.

**Palavras-chave:** Papilomavírus Humano; p53; Câncer de colo uterino.

<sup>1</sup> Curso de biomedicina, Centro Universitário UniFTC, Salvador, BA, Brasil.

<sup>2</sup> Departamento de Bioquímica e Biofísica da Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil.

## ABSTRACT

High morbidity and mortality rates are associated with cervical cancer triggered by the papillomavirus replication mechanism. The persistent infection through some oncogenic subtypes of the Human Papillomavirus (HPV) (HPV-16 and HPV-18) may be a determining factor in the development of cancer. The present study aims to describe the mechanism of viral biosynthesis of the oncogenic HPV subtypes responsible for leading to the development of cervical cancer. The tumorigenesis process is associated with the interaction between non-structural viral proteins, the E6 and E7 proteins, and the nuclear phosphoprotein weighing 53kDa (p53) and the host retinoblastoma protein (pRb), promoting a stimulus towards the disordered proliferation of the infected cell and inducing the inhibition of apoptosis. Therefore, triggering an irregular cell cycle is the main consequence for triggering the carcinogenic process, especially in the uterine cervix, once the virus has tropism to non-keratinized squamous epithelium cells, and in severe cases, the anogenital tract. The cervical cancer has a slow evolution that allows prevention and early diagnosis through periodic examinations. Nonetheless, despite screening tests are more feasible, since they are simple and inexpensive, public health actions should encourage prevention against HPV infection, as a determining factor for guaranteeing the care of women, thus avoiding that viral biosynthesis triggers the process of carcinogenesis in the cervix.

**Key-words:** Human Papillomavirus; p53; Cervical cancer.

## 1. INTRODUÇÃO

As células se reproduzem através do processo de divisão celular, que no estado de homeostase ocorre ordenadamente e controladamente, além de ser responsável pela formação, crescimento e regeneração dos tecidos saudáveis do corpo (NELSON; COX, 2018). O processo de carcinogênese está associado ao crescimento desordenado das células (NELSON; COX, 2018). As células cancerosas continuam o processo de proliferação celular, mesmo com anomalias da replicação e originam outras células anormais, espalhando-se para tecidos vizinhos (metástase), conseqüentemente, acarretando transtornos funcionais (BORGES-OSÁRIO, 2013). A tumorigênese do câncer cervical é ocasionada por essa anomalia replicativa em células do epitélio escamoso não queratinizado (SANTOS *et al*, 2019). O câncer de colo uterino está entre as principais doenças oncológicas que acometem as mulheres e, no Brasil, estima-se que, em 2023, haja 10.010 novos casos desse câncer entre indivíduos do sexo feminino (INCA, 2022). Portanto, o objetivo deste trabalho é descrever o mecanismo molecular envolvido no processo de biossíntese viral dos Vírus do Papiloma Humano de "alto risco" – HPV-16 e HPV-18 – responsável por induzir uma condição celular que desencadeia essa proliferação desordenada, à medida que inibe as proteínas de supressão de tumor (SANTOS *et al*, 2019), responsáveis pela checagem nos checkpoints do ciclo celular (ROSA *et al*, 2009).

## 2. MÉTODO

Esse estudo trata-se de uma revisão de literatura acerca do “mecanismo de biossíntese viral dos HPV e seu potencial oncogênico”. É um tópico da oncovirologia que está relacionada com a capacidade das proteínas virais não estruturais do papilomavírus humano em suprimir as proteínas de supressão de tumor, podendo desencadear um processo de carcinogênese no tecido epitelial escamoso do útero (ROSA, 2009). A determinação do tema ocorreu após a leitura relacionada às bases moleculares envolvidas no processo de tumorigênese das neoplasias intraepiteliais cervicais associadas à infecção por HPV. Essa etapa foi realizada a partir de levantamento bibliográfico em livros de Genética, Histologia e Virologia Humana disponíveis no acervo da biblioteca do Centro Universitário UniFTC Salvador, do *campus* da Paralela em Salvador - BA.

A partir da busca prévia nos livros, que forneceu maior delineamento do tema, está pesquisa constou, também, de coleta de referências através de artigos publicados em revistas relacionadas às áreas estudadas que disponibilizem acervo eletrônico. Para isso, foram utilizadas as bases de dados do SciELO e da Biblioteca Virtual em Saúde, através de seus respectivos sites: <https://www.scielo.br/> <https://bvsaude.org/> .

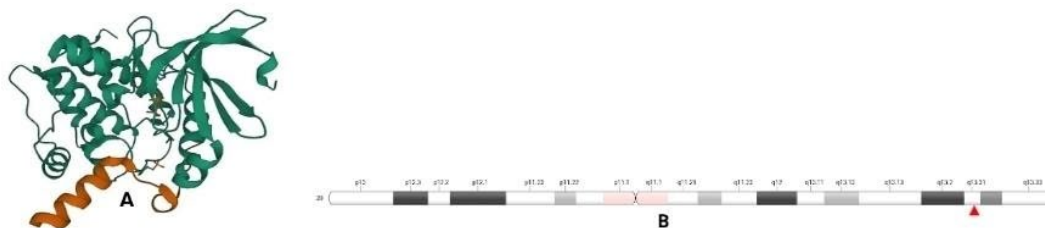
As palavras-chaves utilizadas para a pesquisa foram: "Proteína do retinoblastoma", "Proteína de 53KDa", "Câncer cervical", "Vírus do papiloma humano". Dos artigos listados durante a busca, foram selecionados os trabalhos que abordarem a carcinogênese do colo uterino decorrente da supressão das proteínas antitumorais humanas pelas proteínas virais do HPV. Os critérios de inclusão para a seleção de artigos foram: possuir como tema principal uma ou mais palavras-chaves e data de publicação igual ou superior a 1997, uma vez que, nesse ano, foi explicitado a função de regulação de divisão da célula pela proteína de 53Kda (LEVINE, 1997). Foram dispensados os trabalhos que abordavam apenas os aspectos clínicos da patologia e publicações que abordavam outras infecções relacionadas ao trato genital feminino.

## 3. GENÉTICA DO CÂNCER

O câncer surge a partir de células que sofrem uma sequência de mutações ou alterações genéticas, que podem ser resultadas de fatores hereditários, erros aleatórios na replicação do Ácido Desoxirribonucleico (DNA), fatores ambientais, como exposição excessiva e duradoura a radiação ou infecção viral (ONUCHIC; CHAMMAS, 2010). Esse processo de carcinogênese origina-se, preferencialmente, por mutações em genes que

regulam, precisamente, o ciclo celular de células somáticas (BORGES-OSÁRIO, 2013). Embora as doenças carcinogênicas pertençam um grupo vasto e complexo, todos os cânceres apresentam características fundamentais, sendo essas a replicação celular desordenada, as metástases e o caráter clonal, uma vez que todas as células cancerígenas são originadas de uma célula ancestral comum (BORGES-OSÁRIO, 2013). Assim, o câncer é uma doença genética, uma vez que resulta de uma alteração molecular que é transmitida da célula alterada para suas células filhas, através de sucessivas mitoses (WARD, 2002). As mutações podem ocorrer em genes sinalizadores envolvidos na regulação do ciclo celular, denominados proto-oncogenes. Quando mutados, os proto-oncogenes transvertem-se em oncogenes, responsáveis pela divisão celular sem regulação e manifestação em excesso da sua respectiva proteína sintetizada (WARD, 2002; BORGES-OSÁRIO, 2013), a proteína N-MYC, que é expressa durante o desenvolvimento embrionário normal. Essa proteína é um marcador molecular em uso clínico, pois, devido a mutações genéticas, o aumento desse gene é encontrado em pacientes com células da crista neural neoplásicas, que caracterizam o desenvolvimento de neuroblastoma (SOUZA *et al*, 2017) (Figura 1). Os genes supressores de tumores, em contraste, são geneticamente recessivos, uma vez que a tumorigênese somente será desencadeada caso ambos os cromossomos de um par tiverem o gene mutante (NELSON; COX, 2018). O resultado é a perda da ação de genes supressores funcionais, privando o ciclo celular controlado (SANTOS *et al*, 2019).

**Figura 1.** A. Representação tridimensional da proteína N-MYC. B. Localização da proteína N-MYC no genoma humano, 20q13.31. Fonte: *Protein Data Bank*.

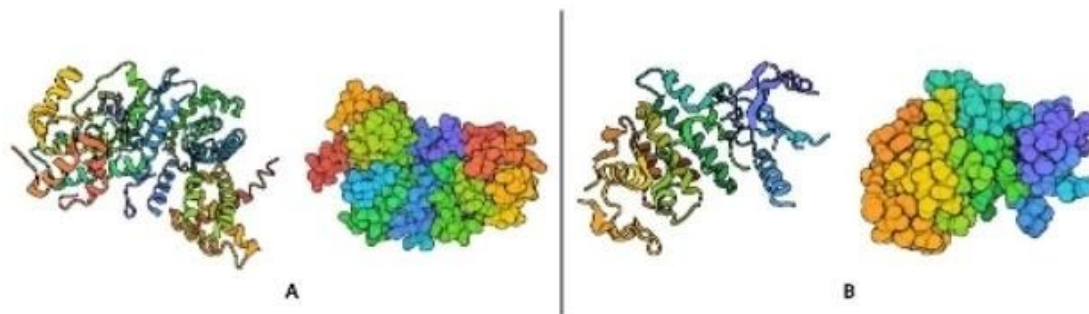


### 3.1 Ciclo celular

A célula é a unidade fundamental de todos os seres vivos, uma vez que as distintas características e funções celulares, obtidas por meio do processo de diferenciação, determinam toda a funcionalidade e equilíbrio da morfofisiologia e dos sistemas de controle do corpo (GARTNER, 2022). Para que o organismo possa exercer suas respectivas funções de maneira íntegra e, assim, manter a homeostase, é necessário a manutenção ordenada, sobretudo, a manutenção dos tecidos por meio do ciclo celular (GARTNER, 2022). Nos

eucariontes, o ciclo celular visa a produção de células-filhas geneticamente idênticas para o crescimento e para regeneração, no caso de organismos pluricelulares, como os dos seres humanos. O ciclo celular é dividido em 4 estágios: a fase da interfase, subdividida em G1, S e G2, e o processo de mitose. A interfase é o maior período celular, pois é o momento de maior atividade metabólica do ambiente intracelular, onde ocorrem, inclusive, o preparo para a replicação fielmente idêntica. Na fase G1 (*gap 1*) há a replicação de todas as organelas e componentes celulares, aumentando o tamanho celular. Posteriormente a essa fase, há a verificação da integridade do genoma, sendo o primeiro *checkpoint R* do ciclo celular. Assim, caso alguma anormalidade na informação genética seja detectada, ocorre a interrupção da interfase até que o reparo seja feito. A duplicação precisa dos cromossomos da célula, portanto a duplicação do material genético - DNA - é realizada na fase S no núcleo celular, regulada por ação enzimática. Com o material genético duplicado, a célula passa pela fase pré-mitótica, fase G2, em que ocorre o segundo *checkpoint* de dano do DNA, a fim de assegurar a correta execução dos eventos do ciclo celular (BORGES-OSÁRIO; ROBINSON, 2013). Para que o ciclo celular ocorra é necessária uma sequência de eventos regulada por uma variedade de proteínas que ordenam os checkpoints e possíveis reparos, a duplicação cromossômica e a separação celular (QUEIROZ, 2006). Essas proteínas são denominadas de cinases dependentes de ciclina (*Ciclin-Dependents Kinases CDKs*), que são tipos da maior família de proteínas nos eucariotos, as enzimas quinases. Essas enzimas catalisam a fosforilação de proteínas, por meio da transferência de um grupo fosfato para os aminoácidos treonina, serina ou resíduos de tirosina, sendo esse processo responsável pelos estímulos intracelulares e extracelulares, assim, fundamental para o controle, regulação e transdução de sinais. As CDKs agem na coordenação dos eventos do ciclo celular e são complexos formados a partir da ligação com as proteínas específicas que são sintetizadas e degradadas em fases específicas do ciclo celular, sendo essas responsáveis pelo controle da progressão da célula, denominadas ciclinas (SILVA; HORTA; ALENCASTRO; PINTO, 2009). Assim, o complexo CDK/ciclina coordena a progressão do ciclo celular por meio da fosforilação de proteínas. A regulação da transição da fase G0 para G1 e dos eventos iniciais do G1 é feita pelos complexos CDK4-Ciclina D, CDK6-Ciclina D e CDK3-Ciclina C (Figura 2) (BAPTISTA, 2013). Durante a progressão das fases do ciclo celular, há a regulação da formação dos complexos CDK/ciclina, por meio de inibidores de ciclinas dependentes de quinase (CKIs), que promovem a parada do ciclo celular, através do bloqueio da atividade das quinases (QUEIROZ, 2006).

**Figura 2.** A. Estrutura cristalina de CDK4 humano em complexo com uma ciclina tipo D. PDB Builder: 2W96. B. Estrutura cristalina de CDK6 humano em complexo com uma ciclina tipo D associada a um inibidor. PDB *Builder*: 3NUP. Fonte: *Protein Data Bank*.

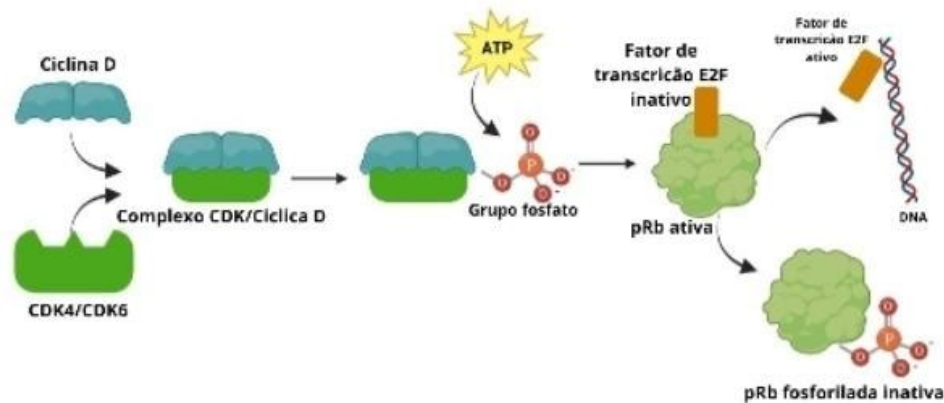


### 3.2 Proteínas de supressão de tumor: p53 e pRb

As proteínas p53 e pRb são responsáveis pela supressão da tumorigênese, pois promovem a parada no ciclo celular na fase G1, antes da replicação do material genético na fase S, a fim de reparar o DNA danificado (ROSA *et al*, 2009). O gene supressor Rb está localizado no cromossomo 13 e codifica uma fosfoproteína denominada proteína do retinoblastoma (pRb). Durante a fase G1, essa fosfoproteína encontra-se ativa, em quantidade elevada no núcleo. A pRb é fosforilada pelos complexos CDK4-Ciclina D e CDK6-Ciclina D para a progressão do ciclo celular, sendo, conseqüentemente, inativada e liberando, assim, os fatores de transcrição da família E2F (*elongation factor 2*) (Figura 3), que são responsáveis pela regulação da transição da fase G1 para S, por meio da transcrição de genes envolvidos na replicação do DNA e no controle do crescimento celular (QUEIROZ, 2006; BAPTISTA, 2013; SENA, 2013).



**Figura 3.** Mecanismo de controle da progressão do ciclo celular. A ligação entre a ciclina D e as quinases 4 e 6 formam os complexos CDK4/ Ciclina D e CDK6/ Ciclina D. Esses complexos promovem a fosforilação da pRb ativa que, por sua vez, libera o fator de transcrição E2F-DP1. Esse fator promove a transcrição de genes importantes para a replicação do DNA na fase S do ciclo celular. Fonte: ARGOLLO, G. K. S. R. BIORENDER



TP53 é o gene supressor localizado no cromossomo 17 que codifica a fosfoproteína nuclear com peso de 53kDa, denominada, portanto, p53. No estado celular natural, a p53 é armazenada em baixa concentração devido a seu tempo de meia-vida baixo, que está entre 20 minutos (QUEIROZ, 2006; LEVINE 1991). Esse gene supressor é ativado em resposta mediante a eventos de estresse oxidativo celular ou, principalmente, mediante a danos no DNA, resultados pela exposição à radiação UV e à carcinógenos, por exemplo (LEVINE, 1991). A p53 promove a parada do ciclo celular antes da replicação do DNA, na fase G1, permitindo o reparo do DNA danificado e em casos em que não há a possibilidade de reparo do DNA, a p53 induz a apoptose. A ativação da p53 induz a transcrição de alguns genes das famílias INK4 e Cip1/Waf1/Kip1-2, como o gene codificante da proteína p21/WAF, que são inibidores de quinase dependente de ciclina (CKIs) (QUEIROZ, 2006). Esses genes têm por alvo os complexos CDK4/ciclina e a CDK6/ciclina, por meio da inibição da fosforilação desses e, conseqüentemente, da pRb, mantendo, portanto, a célula no estágio G1 (BAPTISTA, 2013).

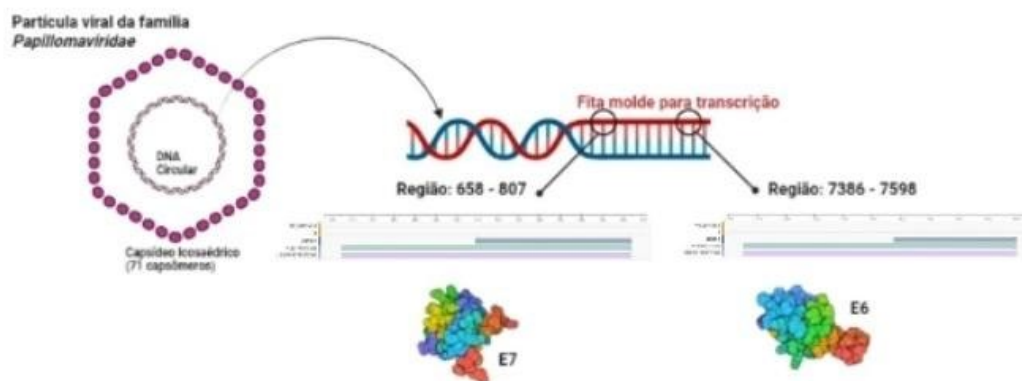
### 3.3 Vírus do Papiloma Humano e as implicações na tumorigênese

Os Vírus do Papiloma Humano (HPV) são classificados na família *Papillomaviridae*, segundo o Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (ICTV, *International Committee on Taxonomy of Viruses*). Os papilomavírus possuem classificações de gêneros e espécies distintas, baseadas de acordo com a espécie de hospedeiro infectado. Dessa forma, os HPV das espécies 9 (HPV-16 e HPV-31) e 7 (HPV-18 e HPV-45) são associados ao câncer cervical, sendo, portanto, classificados como tipos de “alto risco”. Os HPV são vírus não-envelopados de genoma de DNA circular, de capsídeo icosaédrico e possuem,

aproximadamente, 8 quilopares de bases (8 kpb). Devido a sua pequena extensão do genoma, são totalmente dependentes da maquinaria celular para a transcrição do RNA viral, a tradução das suas proteínas não estruturais (iniciais) e estruturais (tardias) e para a replicação do seu DNA genômico, assim, dependem da ação enzimática das enzimas celulares RNA polimerase e DNA polimerase, da ação dos ribossomos e da fase S da interfase celular. Para que a infecção seja bem sucedida, primeiramente, os papilomavírus precisam ter acesso às células epiteliais basais ou estaminais – células indiferenciadas com alta capacidade de divisão –, assim os HPV de “alto risco” entram por microabrasões no epitélio cervical, geralmente, por meio de relações sexuais sem proteção (SANTOS *et al*, 2019).

A biossíntese viral da família *Papillomaviridae* é dividida em duas fases: a fase pré-replicativa e a fase de replicação. Inicialmente, há a expressão dos genes iniciais e a tradução das proteínas E1, E2, E4, E5, E6 e E7 (Figura 4) - fase pré-replicativa -, posteriormente, há a replicação do genoma viral e a tradução das proteínas tardias do capsídeo, denominadas L1 e L2 - fase replicativa (SANTOS *et al*, 2019). Porém, para que as fases da biossíntese viral ocorra, é necessário a presença de enzimas celulares que atuam durante o ciclo celular. Portanto, os papilomavírus são dependentes da maquinaria celular de duplicação do DNA, mais especificamente, dependem que a célula hospedeira esteja na fase S da interfase (SANTOS *et al*, 2019).

**Figura 4.** Ilustração representando a partícula viral da família *Papillomaviridae*. A expressão gênica das proteínas virais E6 e E7 estão localizadas nas regiões 7386 - 7598 e 658 - 807, respectivamente. Fonte: ARGOLLO, G. K. S. R. BIORENDER. *Protein Data Bank*.



O desenvolvimento do câncer cervical está associado ao tropismo dos HPV dos tipos cancerígenos, pois as células que possuem suscetibilidade e permissividade para



esses vírus – células basais e estaminais – estão destinadas a cessar o processo de divisão e iniciarem o processo de diferenciação em células especializadas. Assim, os vírus da família *Papillomaviridae* induzem o estado de proliferação da célula (SANTOS *et al*, 2019). Esse mecanismo é realizado pelas proteínas não estruturais (iniciais), as proteínas E6 e E7, em que a E6 interage com a proteína de 53 KDa (p53) e a E7 interage com a proteína do retinoblastoma (pRb), inibindo a ação dessas proteínas celulares (SANTOS *et al*, 2019). A fosfoproteína nuclear viral E7, constituída por três regiões conservadas CR1, CR2 e CR3, ao ligar-se a pRb, possibilita que o fator de transcrição E2F permaneça livre no núcleo celular e, assim, comande o ciclo celular, permitindo que ativação dos complexos CDK4/ciclina e CDK6/ciclina levem a progressão irrestrita da fase G1 para a fase S do ciclo celular e, conseqüentemente, resultando em uma proliferação celular anormal. A oncoproteína E6 forma um complexo com a proteína E6-AP (*E6 associated protein ligase*) (E6/E6-AP) e, então, liga-se a p53, conduzindo à degradação proteolítica, diminuindo sua concentração nas células infectadas (ROSA, 2009). Portanto, há o estímulo da proliferação desordenada da célula infectada e inibem a apoptose, além de modularem genes de função imunológica, como mecanismo de evasão do sistema imune. Essa instabilidade genômica resulta em uma displasia e, possivelmente, no desenvolvimento de malignidades, no caso dos papilomavírus das espécies 9 e 7, no desenvolvimento do câncer cervical (SANTOS *et al*, 2019).

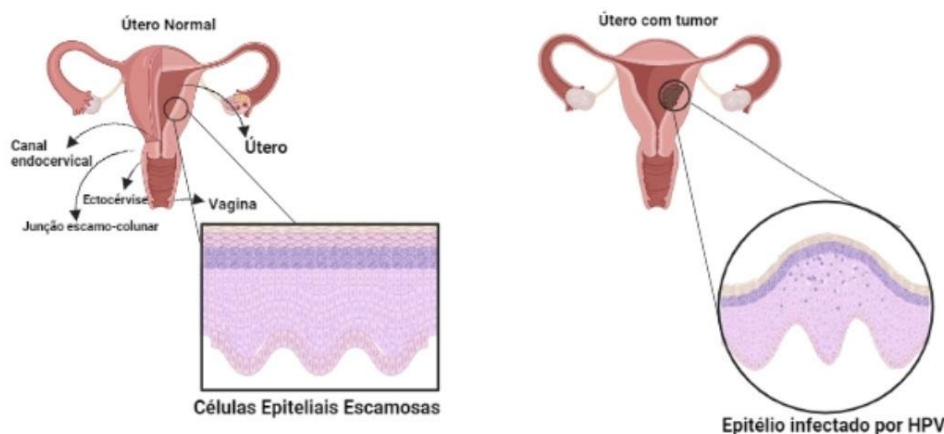
### 3.4 Câncer Cervical

O câncer do colo do útero é o terceiro tipo de câncer que mais acomete mulheres, no Brasil, sendo estimado 17.010 novos casos no ano de 2023 (INCA, 2022). O desenvolvimento desse tipo de câncer está associado, em parte, com a desinformação e a cobertura deficitária das ações de Saúde Pública (SILVA *et al*, 2006), e com a morbimortalidade, sendo 4,60 óbitos/100 mil mulheres, no Brasil (INCA, 2022). O câncer cervical é passível de prevenção, de controle e a sua mortalidade pode ser evitada (FERNANDES *et al*, 2019), uma vez que apresenta evolução lenta, com aproximadamente 20 anos de desenvolvimento de uma lesão cervical inicial para a neoplasia invasiva (SANTANA *et al*, 2008; DERCHAIN, FILHO, SYRJANEN, 2005). Portanto, o principal método preventivo do câncer do colo do útero é a realização de exames periódicos que permitam o rastreamento de Neoplasias Intraepiteliais Cervicais, que caracterizam esse tipo de câncer, e a identificação de risco para o desenvolvimento neoplásico (SANTANA, 2008). O exame convencional para rastrear o câncer cervical é a colpocitologia oncológica, usualmente denominada de teste Papanicolaou. Por um lado, esse exame é considerado um método

de baixo custo, simples e de fácil execução (SANTANA, 2008), mas, em contrapartida, também exige infraestrutura complexa e muito bem organizada, uma vez que necessita de unidade de saúde e profissionais capacitados para coletar, preparar o material, ler as lâminas coradas e emitir os laudos, além de médicos especializados para tratar as anormalidades detectadas (DERCHAIN, FILHO, SYRJANEN, 2005). Outrossim, estudos destacam táticas mais flexíveis que permitem a assistência à mulheres da zona rural, explicitando o deslocamento de enfermeiros às microáreas específicas da região de saúde de Vitória da Conquista, na Bahia, para a realização do citopatológico em residências, mesmo em condições desfavoráveis (FERNANDES *et al*, 2019).

Esse exame consiste na coleta de células epiteliais do colo do útero, que serão processadas em laboratório, a fim de detectar lesões citopatológicas (Figura 5). Essas são classificadas em grau de gravidade, determinada pela proporção de substituição do epitélio cervical por células alteradas. A classificação de displasia leve é denominada NIC I (Neoplasia Intraepitelial Cervical) e corresponde à neoplasia restrita ao terço inferior do epitélio. A displasia moderada, NIC II, ocupam a metade inferior do epitélio cervical, enquanto a displasia acentuada e carcinoma *in situ*, NIC III, é a neoplasia estendida por toda espessura do epitélio cervical (INCA, 2016). Além do rastreamento de Neoplasias Intraepiteliais Cervicais, exames periódicos que inferem o risco de desenvolvimento do câncer de colo de útero são essenciais para a prevenção desse câncer, sendo o principal o teste molecular para identificação do HPV (DERCHAIN, FILHO, SYRJANEN, 2005).

**Figura 5.** Ilustração representando as células epiteliais escamosas de um útero normal e o epitélio escamoso de um útero infectado por HPV. Fonte: ARGOLLO, G. K. S. R. BIORENDER.



Embora a infecção por papilomavírus humano esteja associado à cofatores para que o carcinoma escamoso cervical seja desenvolvido e sofra evolução, tais como fatores imunológicos, tabagismo, uso de contraceptivos orais, agentes infecciosos, como o Vírus da Imunodeficiência Humana, entre outros (PINTO *et al*, 2002), estudos demonstram que mulheres com alta carga de HPV-16 estão expostas ao risco de evoluir para NIC III, quando comparadas com mulheres em que o HPV-16 não foi detectado (DERCHAIN, FILHO, SYRJANEN, 2005). Além disso, a cobertura vacinal contra os papilomavírus de humanos também é um importante aliado para a prevenção do desenvolvimento do câncer do colo de útero. Em 2014, o Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde, incorporou a vacina quadrivalente recombinante Gardasil, produzida pelo Laboratório *Merck Sharp & Dohme*, ao calendário nacional de vacinação, passando a ser oferecida, gratuitamente, pelo Sistema Único de Saúde, além da aprovação da aplicação nas adolescentes entre 9 a 13 anos em unidades básicas de saúde e em escolas públicas e privadas (SANTOS; DIAS, 2018).

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer de colo de útero é o terceiro tipo de câncer mais incidente entre as mulheres, tendo uma taxa de mortalidade de 4,60 óbitos/100 mil indivíduos (INCA, 2022). Sobretudo em países em desenvolvimento, a carcinogênese nas células do tecido epitelial uterino apresenta-se como um grave problema na saúde pública, pois está associado a falta de políticas e ações voltadas a educação sexual, principalmente, de jovens adultos, acarretando na maior suscetibilidade a infecção pelo Papilomavírus. O mecanismo replicativo do HPV e o seu potencial oncogênico é complexo e compreender seu funcionamento é importante para o profissional biomédico, principalmente para aqueles que trabalham com Citopatologia, uma vez que o Papanicolau é um exame de técnica indireta de detecção do vírus. Os achados morfológicos celulares em lâmina, sugerem a infecção, auxiliando no diagnóstico.

Além disso, a elucidação da biossíntese viral dos HPV abre possibilidades de utilização da proteína de 53 KDa (p53) como foco de estudo para diagnóstico do câncer de colo de útero e, também, de outras neoplasias malignas, uma vez que essa proteína de supressão de tumor pode apresentar capacidade de colaborar com tratamentos quimioterápicos, inibindo o crescimento de tumores e induzindo a célula anormal a apoptose. Chama-se atenção para a importância do conhecimento acerca dos aspectos

replicativos dos vírus do papiloma humano para as políticas e ações de prevenção, promoção e proteção da saúde, sobretudo, de mulheres, além de possibilitar o desenvolvimento de novas medidas terapêuticas de cânceres, com o intuito de trazer essas na prática clínica diária.

## REFERÊNCIAS

- BAPTISTA, Ana Isabel Alves. **Inibidores de Receptores Dependentes de Ciclina como Terapêutica Antitumoral**. Tese (Dissertação de mestrado) - Acompanhamento Farmacêutico do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, Coimbra, p.32, 2013.
- BORGES-OSÓRIO, M. R. L. ROBINSON, W. M. **Genética Humana**. 3ª edição. Porto Alegre, RS: Editora Artmed, 2013.
- DERCHAIN, Sophia Françoise Mauricette; FILHO, Ademar Longatto; SYRJANEN, Kari Juhani. **Neoplasia intra-epitelial cervical: diagnóstico e tratamento**. Rev Bras Ginecol Obstet. 2005; 27(7): 425-33.
- FERNANDES, Noêmia Fernanda Santos *et al.* **Acesso ao exame citológico do colo do útero em região de saúde: mulheres invisíveis e corpos vulneráveis**. Cad. Saúde Pública, 2019; 35(10):e00234618.
- GARTNER, Leslie P. **Tratado de histologia**. 5ª edição. GEN Guanabara Koogan, 2022.
- INCA, Ministério da Saúde. **Dados e números sobre câncer do colo do útero**. Relatório Anual 2022, Rio de Janeiro, nov, 2022.
- INCA, Ministério da Saúde. **Diretrizes Brasileiras para o rastreamento do Câncer do Colo do Útero**. 2. ed. rev. atual, Rio de Janeiro, 2016.
- LEVINE, A. J. **p53 the Cellular Gatekeeper for Growth and Division**. Cell, v. 88, p. 323 - 331, 1997.
- NELSON, David L.; COX, Michael M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. 7ª edição. Editora Artmed, nov, 2018.
- ONUCHIC, A. C.; CHAMMAS, R. **Câncer e o microambiente tumoral**. Revista de Medicina, [S.1.], v. 89, n. 1, p. 21-31, 2010. DOI: 10.11606/issn.1679-9836.v89i1p21-31.
- PINTO, Álvaro P.; TULLIO, Siumara; CRUZ, Olívia Russo. **Co-fatores do HPV na oncogênese cervical**. Rev Assoc Med Bras, 2002; 48(1):73-8.
- QUEIROZ, Leila Brito de. **Avaliação da expressão das proteínas p53 e pRb em carcinoma escamocelular e papilomas orais pelo método imuno-histoquímico**. Tese (Dissertação de mestrado) - Programa de Pós-graduação em Imunologia, Instituto de Ciências da Saúde (ICS), Universidade Federal da Bahia, Salvador, p.81, 2006.
- ROSA, M. I. *et al.* **Papilomavírus humano e neoplasia cervical**. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 25(5):953-964, mai, 2009.

SANTANA, A. Ercília *et al.* **Câncer cervical: etiologia, diagnóstico e prevenção.** Arq Ciênc Saúde, 2008 out/dez; 15(4): 199-204.

SANTOS, José Gilmar Costa; DIAS, Julia Maria Gonçalves. **Vacinação pública contra o papilomavírus humano no Brasil.** Rev Med, Minas Gerais, 2018; 28: e-1982.

SANTOS, Norma Suely de Oliveira *et al.* **Virologia Humana.** 4º edição. Rio de Janeiro, RJ: Editora Guanabara Koogan, 2021.

SILVA, Bárbara V.; HORTA, Bruno A. C.; ALENCASTRO, Ricardo Bicca de; PINTO, Angelo C. **Proteínas quinases: características estruturais e inibidores químicos.** Quim. Nova, Vol. 32, No. 2, 453-462, 2009.

SILVA, Terezinha Tenório da *et al.* **Identificação de tipos de papilomavirus e de outros fatores de risco para neoplasia intra-epitelial cervical.** Rev Bras Ginecol Obstet. 2006; 28(5): 285-91.

SOUZA, Alyne Eugenia de *et al.* **Uso de marcadores genéticos C-MYC, N-MYC, proteína P-53, proteína K-RAS e gene HER-2 NEU para diagnóstico de tumores.** Caderno de Saúde e Desenvolvimento, vol. 11, n. 6, abr/jun - 2017.

WARD, Laura Sterian. **Entendendo o processo molecular da tumorigênese.** Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia. 2002, v.46, n.4, pp. 351-360.