

IDENTIFICAÇÃO DE MICRORGANISMOS QUE CAUSAM CÂNCER IDENTIFICATION OF MICROORGANISMS THAT CAUSE CANCER

Zonaite Gomes Almeida¹, Luciana Ramalho Farias²

1. Estudante de Iniciação Científica das Faculdades Integradas Promove de Brasília / Faculdade ICESP;
2. Coordenadora do Curso de Biomedicina das Faculdades Integradas Promove de Brasília / Faculdade ICESP.

Resumo

Objetivo: Após o sucesso na identificação de vírus associados ao aparecimento de tumores em animais no século XIX, com o trabalho pioneiro de Rous, os cientistas passaram a buscar por vírus oncogênicos humanos. A suscetibilidade ao câncer é determinada pela interação de múltiplos genes. Porém, a ocorrência da doença é fortemente determinada por fatores como dieta, tabagismo, agentes infecciosos e exposições ambientais e ocupacionais a agentes cancerígenos. Entre estes fatores de risco, os agentes infecciosos podem ser uma importante causa evitável de câncer. O presente projeto tem como objetivo identificar os microrganismos que causam câncer e o mecanismo de ação para que uma infecção desencadeie um câncer. **Fontes de dados:** Foram utilizadas bibliografias na forma de livros e artigos científicos. Os artigos científicos foram pesquisados através dos seguintes bancos de dados: NCBI, Scielo, Med Line e Portal CAPES entre Agosto de 2014 e Junho de 2015. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave para seleção dos artigos: neoplasia, infecção, carcinogênese, agentes infecciosos e biologia do câncer.

Síntese dos dados: Com base em evidências de estudos epidemiológicos e biológicos, os seguintes microrganismos são agentes cancerígenos: vírus Epstein-Barr (EBV), vírus do papiloma humano (HPV), o vírus da hepatite B (HBV), vírus da hepatite C (HCV), Vírus Humano T-linfotrófico tipo 1 (HTLV-1), bem como a bactéria *Helicobacter pylori*. **Conclusão:** Este estudo mostrou que existe relação entre o câncer e microrganismos, o que faz com que medidas de prevenção das infecções sejam cada vez mais importantes para o controle das mesmas e possivelmente processos que possam desencadear um câncer.

Palavras-chave: neoplasia; infecção; carcinogênese; agentes infecciosos; biologia do câncer.

Abstract

Objective: After successfully identify viruses associated with the development of tumors in animals in the nineteenth century with the pioneering work of Rous, scientists began to search for human oncogenic virus. The susceptibility to cancer is determined by the interaction of multiple genes, however, the occurrence of the disease is largely determined by factors such as diet, smoking, infectious agents and environmental and occupational exposures to carcinogens. Among these risk factors, infectious agents may be an important preventable cause of cancer. This project aims to identify organisms that cause cancer and the mechanism of action for an infection triggers cancer. **Data sources:** bibliographies were used in the form of books and scientific articles. The papers were searched using the following databases: NCBI, Scielo, Med Line and Portal CAPES between August 2014 and June 2015, using the following keywords to select articles: neoplasm, infection, carcinogenesis, infectious agents and cancer biology.

Synthesis Data: Based on evidence from epidemiological and biological studies, the following microorganisms are carcinogens: Epstein-Barr (EBV) virus, human papilloma virus (HPV), hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1), and the bacterium *Helicobacter pylori*. **Conclusion:** This study showed that there is a relationship between cancer and the microorganism that causes the infection prevention measures are increasingly important for the control of the same and possibly processes that can trigger cancer.

Keywords: cancer; infection; carcinogenesis; infectious agents; cancer biology.

Contato: Zonaite Gomes Almeida, e-mail: zonaiteg@gmail.com

Enviado: novembro de 2015

Revisado: fevereiro de 2016

Aceito: abril de 2016

Introdução

O conceito de vírus como o agente causador de câncer foi testado pela primeira vez em 1911 quando Peyton Rous foi capaz de induzir a geração de tumores sólidos em galinhas, utilizando um extrato livre de células provenientes de um sarcoma dessas

aves (Rous, 1911). Esse trabalho enfrentou certo ceticismo da comunidade científica, já que a transmissão de tumores em aves podia não se aplicar à transmissão de neoplasias em humanos. A importância desses achados só foi devidamente apreciada quando

foi demonstrado que leucemias murinas podiam ser induzidas por certos tipos de vírus (Carrilo-Infante, 2007). Nas décadas seguintes, inúmeros vírus oncogênicos foram isolados em diversos animais. Após o sucesso, na identificação de vírus associados ao aparecimento de tumores em animais no século XIX, com o trabalho pioneiro de Rous sobre a indução de neoplasias por vírus oncogênicos (Carrilo-Infante, 2007), os cientistas passaram a buscar por vírus oncogênicos humanos. As primeiras evidências dessa associação surgiram quando o vírus Epstein-Barr (EBV) foi identificado por microscopia eletrônica em cultura de células de linfoma de Burkitt, em 1964, e quando o vírus da hepatite B (HBV) foi isolado em soro de pacientes com sorologia positiva em 1970. Contudo, foi, somente durante a década de 80, que a associação entre vírus e câncer em humanos foi finalmente estabelecida. Em 1983 e 1984, os papilomavírus humanos (HPV) dos tipos 16 e 18 foram isolados a partir de amostras de câncer do colo uterino. Ademais, a associação entre a infecção persistente por HBV e o aparecimento de carcinoma hepático foi finalmente confirmada a partir dos resultados de um grande estudo epidemiológico (Sichero, 2013).

No início dos anos 80, Marshall e Warren isolaram, pela primeira vez, a bactéria *Helicobacter pylori* na mucosa gástrica, o que provocou profundas alterações em muitos princípios básicos da gastroenterologia. Várias evidências apontam para possível papel do *H. pylori* na patogênese do adenocarcinoma gástrico (Marshall, 1994). Em 1994, a bactéria foi classificada como carcinógeno do tipo 1 para câncer de estômago pelo International Agency for Research on Cancer (órgão subordinado à Organização Mundial da Saúde). O câncer gástrico é a segunda causa de morte no mundo, com incidência de 800.000 casos por ano (Kodaira, 2002). Eslick *et al.* (1999), em metanálise envolvendo 42 estudos, determinaram que a infecção pelo *H. pylori* está associada a um risco duas vezes maior para o desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico.

A suscetibilidade ao câncer é determinada pela interação de múltiplos genes. Portanto, o câncer caracteriza-se como uma doença genética. Porém, a ocorrência da doença é fortemente determinada por fatores como dieta, tabagismo, agentes infecciosos e exposições ambientais e ocupacionais a agentes cancerígenos (Pharoah, 2003). Dentre estes fatores de risco, os agentes infecciosos podem ser uma

importante causa evitável de câncer. Dentro deste grupo, vírus são os agentes mais comuns envolvidos na patogênese de câncer humano. Nas últimas décadas, os vírus têm desempenhado um papel importante na biologia do câncer, contribuindo significativamente na compreensão da sinalização celular e vias de controle de crescimento que resultam em câncer. Consequentemente, os vírus têm sido sugeridos como agentes causadores de neoplasia humana. Estimativas recentes têm demonstrado que 17,8% dos casos de câncer são atribuíveis aos agentes infecciosos e, destes, 12,1% correspondem a infecções virais (Parkin, 2006). Por outro lado, em outros casos, os fatores adicionais parecem ser mais importantes que a própria infecção viral. Em uma boa parte dos casos, o desenvolvimento do tumor parece ser uma consequência direta da infecção viral e da expressão de genes virais específicos, uma vez que a infecção pode resultar na inflamação crônica e no estímulo da proliferação celular (Sichero, 2013).

Nesse sentido, o presente projeto tem como objetivo identificar os microrganismos que causam câncer e o mecanismo de ação para que uma infecção desencadeie um câncer.

Materiais e Métodos

O presente projeto de pesquisa consiste na investigação da relação entre microrganismos e o câncer. Corroborando em um estudo de revisão sistemática descritiva realizada a partir de buscas em acervos de bibliotecas em forma física e virtual. Foram utilizadas bibliografias na forma de livros e artigos científicos. Os artigos científicos foram pesquisados nos seguintes bancos de dados: National Center for Biotechnology Information (NCBI), Scielo, Med Line e Portal Capes. A busca dos periódicos ocorreu entre Agosto de 2014 a Junho de 2015 a partir das seguintes palavras-chave: neoplasia, infecção, carcinogênese e agentes infecciosos.

Dados importantes foram coletados para o estudo do processo para o desencadeamento de um câncer através da infecção, microrganismos que desempenham papel importante como agentes cancerígenos, os tipos de câncer causados pelos mesmos e estratégias de prevenção das infecções que possam desencadear um câncer.

Resultados e Discussão

Mecanismos

O câncer é o resultado final de inúmeras alterações genéticas que ocorrem na célula (Gan DD, 2003), podendo alterar o equilíbrio entre a proliferação e a morte celular programada (apoptose) e transformar a célula. A transformação maligna é dividida em estágios de iniciação, promoção e progressão (Figura 1) (Karakosta, 2005). A carcinogênese pode se iniciar de forma espontânea ou ser provocada pela ação de agentes carcinogênicos (químicos, físicos ou biológicos). Acredita-se que os agentes carcinogênicos biológicos atuem como promotores da proliferação celular, criando condições propícias para mutações por erros de transcrição do DNA (Devita, 2005). Uma vez que uma infecção viral foi estabelecida, imunidade inata e adaptativa são ativadas em resposta, com o objetivo de eliminar a infecção (De Visser, 2005). Uma inflamação aguda é um processo curto geralmente de proteção para o hospedeiro com o objetivo de eliminar o agente patogênico. A inflamação crônica pode resultar de uma inflamação aguda devido a uma falha na erradicação do agente patogênico (Campoli, 2005). Supõe-se que a

infecção crônica é benéfica para o hospedeiro, por tentar remover o insulto antigênico, mas também tem sido reconhecida como um fator que pode promover carcinogênese. Uma variedade de células inflamatórias é ativada durante esse processo, ocorrendo liberação de citocinas, quimiocinas e óxido nítrico (NO), espécies reativas de nitrogênio em particular, uma isoforma induzível do óxido nítrico sintase (iNOS) e NO-derivadas (RNS), que podem ser capazes de provocar danos no DNA e têm um efeito direto sobre a proliferação celular e neoangiogênese (Carrilo-Infante, 2007).

Alguns vírus têm a capacidade de enganar o sistema imunitário e permanecer latente (Mills, 2004). Um caminho para alcançarem esse objetivo é por indução de células T reguladoras (Tregs), que fisiologicamente causam imunossupressão para proteger o hospedeiro de uma resposta imune hiperativa secundária a uma infecção crônica/inflamação (Fehervari, 2004). São eventos que podem deixar o hospedeiro suscetível a permitir que um vírus permaneça latente ou a reativar uma infecção latente (Schotenfield, 2005).

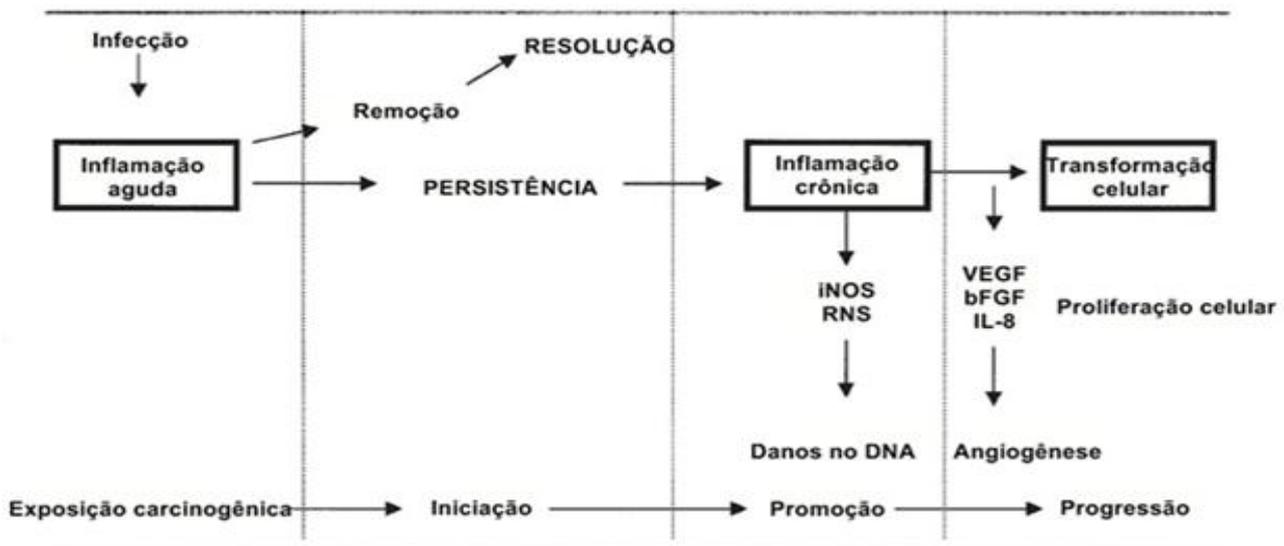


Figura 1: Sequência de acontecimentos da infecção/inflamação e câncer. A inflamação aguda ocorre como primeira resposta do hospedeiro a eliminar uma infecção. Infecção não resolvida pode resultar em inflamação crônica. Inflamação gera a produção de iNOS e RNS que são agentes potentes que danificam o DNA causando mutações do genoma e instabilidade. A inflamação crônica contribui para apoptose e geração de tecido com a promoção da formação de microvasos e proliferação celular. Essa sequência de eventos corresponde aos estágios de iniciação, promoção e progressão para o desenvolvimento do câncer. INOS: Isoforma induzível de óxido nítrico sintetase; RNS: NO-derivadas; VEGF: Fator de crescimento vascular endotelial; bFGF; Fator de crescimento de fibroblastos básico; IL-8: Interleucina 8. Fonte: Carrilo-Infante et al., 2007

Muitos estudos sobre os vírus oncogênicos destacaram que dois eventos principais estão associados com o desenvolvimento de câncer de: (i) a transformação celular e (ii) o estabelecimento de infecção persistente. Com base em evidências de estudos epidemiológicos e biológicos, o IARC (2015) classificou como agentes cancerígenos do Grupo 1 os seguintes microrganismos: vírus Epstein-Barr (EBV), vírus do papiloma humano (HPV), o vírus da hepatite B (HBV), vírus da hepatite C (HCV), Vírus Humano T-linfotrópico tipo 1 (HTLV-1), bem como a bactéria *Helicobacter pylori*. De acordo com o Ministério da Saúde, considerando-se a significância da ocorrência de câncer associada a processos infecciosos, 26% dos casos de câncer seriam evitáveis nos países em desenvolvimento com adoção de ações de prevenção das referidas infecções (Brasil, 2006). Nessa perspectiva, a seguir serão demonstradas as principais características dos microrganismos que apresentam potencial carcinogênico de acordo com o IARC, o tipo de câncer causado por esses microrganismos, o mecanismo de ação do microrganismo para o desenvolvimento do câncer e os possíveis métodos de prevenção de infecção por cada microrganismo.

***Helicobacter pylori* (H. pylori)**

A bactéria *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) é um bacilo gram negativo de forma curva ou espiralar cuja extensão varia de 0,5 a 1µm de largura e 2,5 a 5µm de comprimento e possui de 4 a 6 flagelos revestidos surgindo de um único pólo, sendo que cada um possui aproximadamente 30 µm de comprimento e 2,5 nm de espessura (Guimarães et al., 2008). *H. pylori* é um dos mais comuns agentes patogênicos, infectando aproximadamente metade da população mundial. É bem sabido que a infecção por *H. pylori* tem sido associada a um risco elevado de desenvolver carcinoma gástrico; e esta bactéria tem sido classificada como um carcinógeno de classe I biológica pela Organização Mundial de Saúde (Shao et al., 2014).

O mecanismo exato da transmissão do *H. pylori* é desconhecido (Shao et al., 2014; Kodaira et al., 2002). O único fato universalmente aceito é que a bactéria só consegue alcançar a mucosa gástrica pela boca, pois trata-se de microrganismo não-invasivo. Ainda não é possível determinar se a principal via de transmissão é oral-oral ou fecal-oral. É provável que

ambas atuem simultaneamente em níveis populacionais (Kodaira et al., 2002). De acordo com Stolte *et al.* (1998), para responder à pergunta sobre por que só muito poucos entre aqueles com infecção por *H. pylori* desenvolvem câncer gástrico, tem sido sugerido que há determinadas estirpes de *H. pylori*, ou seja, aquelas que produzem a proteína CagA, que são pensadas para desempenhar um papel crucial na carcinogênese gástrica.

Um possível mecanismo patogênico envolve a colonização persistente de *H. pylori* e inflamação da mucosa gástrica, particularmente quando cepas de *H. pylori* CagA expressam o que muitas vezes resulta no desenvolvimento de gastrite atrófica crônica e subsequentemente a hipergastrinemia, por meio de mecanismo de feed back reverso. A gastrina tem demonstrado mediar a indução de COX-2 em células gastrointestinais indicando que há uma ligação direta entre e inflamação. Gastrite atrófica crônica causado pelo *H. pylori* ativa a síntese de fatores de crescimento, citocinas, e gastrina conduz a elevada expressão de COX-2. Estudos recentes têm demonstrado que a hipergastrinemia induzida por *H. pylori* é frequentemente associada com o aumento de COX-2 em gastrite atrófica crônica e câncer gástrico (Stolte et al., 1998).

Depois do que foi relatado sobre a associação entre câncer gástrico e infecção por *H. pylori*, soa razoável que a prevenção da infecção por *H. pylori* possa servir para diminuir a incidência de câncer gástrico. No entanto, a vacinação profilática não está disponível até o momento (Shao et al., 2014). Enquanto a vacina contra a infecção pelo *H. pylori* não estiver disponível, somente o melhor conhecimento da epidemiologia da bactéria poderá contribuir para a elaboração de estratégias de prevenção da infecção. O controle da disseminação do agente em crianças certamente causará grande impacto na prevalência da infecção pelo *H. pylori* em adultos, bem como das doenças a ela relacionadas (Kodaira et al., 2002).

Epstein-Barr Vírus (EBV)

O vírus Epstein Barr (EBV) é um membro da família Herpesviridae, da subfamília gammaherpesviridae que apresenta um tropismo por linfócitos B e também infecta células epiteliais. O vírus

do EBV é composto por uma cadeia linear e dupla de DNA contido em um nucleocapsídeo icosaédrico de cerca de 100 nm de diâmetro, que é cercado por um tegumento protéico e um envelope de bicamada lipídico derivado da membrana nuclear interna das células hospedeiras (Ferreira L.L. et al., 2012).

De acordo com o International Agency for Research on Cancer - IARC, o Epstein-Barr Vírus é classificado como um carcinógeno do grupo I (2015). Não obstante, diversos autores investigam a função das proteínas virais expressas e a participação dessas no desenvolvimento das neoplasias. Alguns estudos tentam correlacioná-las com a superexpressão ou mesmo inibição de proteínas celulares envolvidas em processos oncogênicos (Lima et al., 2006). O EBV é um dos agentes causadores da mononucleose infecciosa e infecta cerca de 95% da população mundial adulta de forma assintomática ao longo de toda a vida do hospedeiro, e seu estado latente pode evoluir para produzir vários linfomas de células B, carcinomas orais, especialmente o de nasofaringe, câncer gástrico, Linfoma de Burkitt e outros (González et al., 2010; Dolcetti et al., 2003).

O EBV é transmitido pela saliva, infectando inicialmente as células epiteliais da orofaringe, nasofaringe e glândulas salivares, por receptores ainda não identificados, onde frequentemente ocorre replicação. Posteriormente, os vírus alcançam tecidos linfóides adjacentes e infectam linfócitos B através da ligação entre a glicoproteína viral gp350/220 e o receptor CD21 (CR2) do componente C3d do sistema complemento. Após essa associação, o vírus penetra nos linfócitos B por fusão do envoltório com a membrana celular e o capsídeo é então liberado no citoplasma. O genoma antes linear é transportado para o núcleo tornando-se circular, permanecendo em estado latente, sob a forma de DNA episossomal extracromossômico (Hsieh et al., 1999).

A literatura não registra evidência para aplicar medidas específicas de profilaxia na prevenção da infecção pelo EBV (Catalán et al., 2012).

Papilomavírus Humano (HPV)

Os papilomavírus são pequenos vírus de cadeia dupla de DNA que infectam epitélios escamosos ou de células. Os vírus são absolutamente espécie-específico e são também perfeitamente tecido-trópico, com predileção para a infecção de

qualquer superfície mucosa, escamosa, cutânea ou interna (de Villiers et al., 2004).

Dentro de uma espécie, os vírus individuais mostram uma predileção para superfícies cutânea ou mucosa, e, dentro dos grupos de vírus pele ou de mucosa, eles podem ser separados em tipos de alto ou baixo risco, dependendo de seu potencial oncogênico. Isto é mostrado mais claramente no trato genital em que existe uma infecção regular ou esporádica, com aprox. 30-40 tipos. Estes podem ser divididos naqueles predominantemente associados a verrugas ano-genital benignos ou condilomas (HPV tipos 6 e 11, e seus familiares), e aqueles associados com cânceres ano-genital e o precursor (intra-epitelial neoplasia) lesões particularmente de colo uterino (HPV tipos 16, 18, 31, 33, 35 e 45, e os tipos de menores) (Stanley et al., 2007).

O câncer do colo uterino é o segundo tipo de câncer mais frequente entre as mulheres, com aproximadamente 500 mil casos novos por ano no mundo. É responsável pelo óbito de, aproximadamente 230 mil mulheres por ano. Sua incidência é cerca de duas vezes maior em países menos desenvolvidos quando comparada aos países mais desenvolvidos (Brasil, 2009).

A principal via de transmissão do HPV genital é o contato sexual e o seu diagnóstico leva em conta o histórico do paciente, o exame físico e os exames complementares. Os tipos de HPV que mais contribuem para o câncer cervical são o HPV-16, 18, 58, 33, 45, 31, 52, 35, 59, 39, 51 e 56 (Pinheiro et al., 2013).

Os genótipos de alto risco do HPV estão definidos como importantes no desenvolvimento da oncogênese cervical (Pinheiro et al. 2013). As primeiras lesões são necessárias para a manutenção do genótipo maligno e essas são causadas pelas proteínas oncogênicas E6 e E7. O aumento da expressão de E6 e E7 correlaciona com a progressão de lesões de alto grau e, eventualmente, para o carcinoma in situ (Morales-Sánchez et al., 2014).

Até o momento é de conhecimento, a existência duas vacinas contra o HPV, dos genótipos considerados de alto risco para oncogênese cervical (Pinheiro et al., 2013).

Hepatite B e C (HBV e HCV)

HBV é um vírus envelopado com um valor aproximado de 3,2 Kb genoma de uma cadeia de DNA parcialmente de cadeia dupla e um único fragmento de cadeia. HBV replica através de um intermediário de RNA através de uma transcriptase reversa viral. O principal alvo da infecção por HBV é o hepatócito e a infecção pode ocorrer por transmissão vertical ou horizontal a partir do primeiro ano de vida ou na vida adulta (Kew, 2010).

HCV é um membro da família Flaviviridae; há pelo menos seis genótipos que são distribuídos regionalmente, e divididos em subtipos (Simmonds, 2005). O genoma do HCV consiste de uma única cadeia de RNA de polaridade positiva de cerca de 9600 nucleótidos a partir da qual uma poliproteína é traduzido a partir de um único quadro de leitura aberta e depois subdivididos em diferentes polipeptídeos virais por proteases virais (Tang et al., 2009). HCV infecta os hepatócitos, causando uma infecção aguda que pode tornar-se crônica quando o sistema imune não consegue eliminá-lo. Nesses casos, o veículo pode avançar para a hepatite, cirrose e, eventualmente, para o HCC (Carcinoma Hepatocelular). Transmissão comumente ocorre através do sangue e produtos sanguíneos infectados (Morales-Sánchez et al., 2014).

Na HBV, o vírus leva à inflamação do parênquima hepático, aumentando a proliferação dos hepatócitos, ocorrendo a integração do DNA-HBV ao DNA das células do hospedeiro e ativa proteínas específicas do HVB interagindo com os genes presentes no fígado. O ciclo celular pode ser ativado por proliferação compensatória em resposta à necroinflamação local ou por superexpressão de genes alterados pelo vírus. Com a proliferação hepatocelular descontrolada, há tendência à transformação maligna provavelmente por falha nos mecanismos de reparo. Embora seja aceito que o HVB possa ser diretamente e indiretamente carcinogênico (indiretamente pela doença hepática necroinflamatória), ainda há muito a ser esclarecido sobre os mecanismos precisos de patogênese (Papaiorda-nou et al., 2009).

A relação do HCV com o HCC é provavelmente o resultado da necroinflamação hepática induzida pelo vírus (pois não há integração viral aos genomas do hospedeiro), e há evidências recentes que sugerem que o vírus possa agir também como fator carcinogênico direto. Acredita-se que a proteína do core do HCV atue

reprimindo a atividade do p53, favorecendo o crescimento tumoral. Nos casos típicos de hepatite C crônica, existe estado quiescente por 10 anos ou mais, e a seguir progressão rápida para cirrose. Em idosos, essa progressão é mais lenta, particularmente em casos de hepatites agudas iniciais mais leves. O tempo médio para o aparecimento do HCC após a infecção viral é de 30 anos na maioria dos casos (Ueno et al., 2009). A hepatite C apresenta melhor prognóstico que a hepatite B, mas é potencialmente grave e requer acompanhamento médico rigoroso e prolongado (Papaiordanou et al., 2009).

A prevenção primária basicamente consiste em prevenir a infecção pelo HVB e HCV; prevenir a infecção por *Schistosoma mansoni*; evitar a sobrecarga de ferro na dieta; alertar e estimular a não utilização de anabolizantes e quantidades exageradas de bebidas alcoólicas; e a prevenção da exposição à aflatoxinas e microcistinas. Para a Hepatite B, a prevenção primária baseia-se em vacinação contra o vírus (principal fator); um "screening" eficaz em doadores de sangue e hemoderivados; cuidados com o uso de seringas contaminadas e o incentivo de práticas sexuais seguras (Ministério da Saúde, 2001; Pár, 2009).

Vírus Humano T-linfotrófico tipo 1 (HTLV-1)

O vírus HTLV-1 existe como provírus, isto é, genoma viral incorporado ao DNA de linfócitos dos indivíduos infectados (Gonçalves et al., 2010). HTLV-1 é um potente agente carcinogênico direto que tem sido associado com um espectro de doenças linfoproliferativas referidos coletivamente como células-T adultas leucemia/linfoma (ATL). Existem três formas de transmissão demonstradas para HTLV-1: contato sexual, intravenosa e amamentação (Gonçalves et al., 2010; Morales-Sánchez et al., 2014).

O vírus infecta linfócitos B e T e células dendríticas in vivo. Embora, o principal mecanismo retroviral de transformação é por mutagênese insercional, HTLV-1 é um retrovírus complexo cujo genoma também codifica a oncoproteína Tax. Tax tem a capacidade de imortalizar células in vitro e sua expressão é aplicada em ratos transgênicos para o desenvolvimento de leucemia/linfoma. Tax é um ativador/repressor de transcrição capaz de modular a expressão de vários genes celulares e também interage diretamente com uma variedade de proteínas celulares. Principal mecanismo de transformação da Tax está relacionada a reprogramação do ciclo celular e

inibição de reparo do DNA (Azran *et al.*, 2004). Tax induz a atividade de NFκB, que estimula a expressão de citocinas e seus receptores, incluindo os da IL-13, IL-15, IL-2, IL-2Ra e receptores de superfície co-estimuladoras (OX40 / OX40L). É importante notar que esta atividade imita o processo inflamatório crônico crítico na progressão oncogênica de diversos tipos de câncers. Estas moléculas acionam Vírus T celulares de proliferação, que podem ajudar a ampliar o pool de células HTLV-1 infectadas. Assim, ao contrário de outros câncers nos quais o processo inflamatório é mediado por células em resposta imune ao insulto oncogênica, na infecção por HTLV-1 está diretamente induzida por Tax. Além de promotores de NFκB, Tax também regula a expressão de promotores de transcrição celulares por meio da interação com a proteína de AMP cíclico elemento obrigatório de resposta (CREB) e fator de resposta de soro (SRF) (Morales-Sánchez *et al.*, 2014).

A vacina para HTLV-1 ainda não está disponível. Neste sentido, intervenções da saúde pública como aconselhamento e educação de alto risco indivíduos e populações são de extrema importância (Gonçalves *et al.*, 2010). Com a implementação de um programa de prevenção transmitida pela transfusão HTLV-1 no Japão, em 1986, muitos países em áreas onde a doença é endêmica começaram a programar sistemática e triagem permanente de todos os doadores de sangue (Osame *et al.*, 2009). Rastreamento dos candidatos à doação de sangue foi demonstrado ser uma estratégia eficaz na prevenção da transmissão de HTLV-1. Para as áreas em que a doença não é endêmica, relatórios demonstraram que o risco de infecção pelo HTLV-1 pode ser melhorado em algumas populações de doadores selecionados, recomendando a implementação de políticas para recrutamento de doadores seletivo (Manns *et al.*, 1991). Indivíduos HTLV-1-soro positivos devem ser aconselhados a não doar sangue, sêmen, órgãos, ou de leite, onde os bancos de leite são disponíveis. Prevenção da transmissão de mãe para filho provavelmente tem o impacto mais significativo sobre a ocorrência de HTLV-1 infecção e doenças associadas. Triagem pré-natal para HTLV-1 deve ser realizada em áreas geográficas específicas, combinadas com aconselhamento de mães soropositivas sobre a transmissão através da amamentação. Ausência de aleitamento materno é fundamental, já que é a principal forma de transmissão vertical do HTLV-1 (Morales-Sánchez, *et al.*, 2010).

Conclusão

Este estudo mostrou que existe relação entre o câncer e microrganismos. Entretanto, a ocorrência da doença pode estar aliada com outros fatores de risco que podem ser uma importante causa evitável e câncer, o que faz com que medidas de prevenção das infecções sejam cada vez mais importantes para o controle das mesmas e de possivelmente processos que possam desencadear um câncer.

Agradecimento

Ao Núcleo Interdisciplinar de Pesquisa - NIP pela oportunidade, credibilidade e apoio financeiro. Agradeço a minha orientadora pela paciência, apoio, dedicação e atenção durante a produção do projeto.

Conflitos de Interesse

Os autores alegam não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Azran I, Schavinsky-Khrapunsky Y, Aboud M. Role of tax protein in human t-cell leukemia virus type-i leukemogenicity. *Retrovirology* 2004, 1, 20.
2. Brasil. Ministério da Saúde. A situação do câncer no Brasil/ Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Instituto Nacional de Câncer, Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA, 2006.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do câncer - INCA – Estimativa 2010 – Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2009.
4. Campoli M, Ferrone S, Zea AH, Rodriguez PC, Ochoa AC. Mechanisms of tumor evasion. *Cancer Treat Res* 123: 61-88, 2005.
5. Carrilo-Infante C, Abbadessa G, Bagella L, Giordano A. Viral infections as a cause of cancer (review). *Int J Oncol*. 2007 Jun; 30 (6): 1521-8.
6. Catalán P, Alb A. Profilaxis de enfermedad por vírus de Epstein Barr em niños y adultos receptores de transplante de órganos sólidos y de precursores hematopoyéticos. *Revista Chilena Infectol* 2012; (29) (Supl 1): 29-31.
7. de Villiers Em, Fauquet C, Broker TR, Bernanrd HU, Zur Hausen H. (2004) *Virology* 324, 17-27.
8. de Visser KE, Coussens LM. The interplay between innate and adaptive immunity regulates cancer development. *Cancer Immunol Immunother*. 54: 1143-1152, 2005.
9. Devita Jr, Vincent T, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: principles and practice of oncology*. 7. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. 3120 p.
10. Dolcetti R, Masucci MG. Epstein-Barr virus: induction and control of cell transformation. *J Cell Physiol* 2003; 196(2): 207-18.

11. Eslick D, Lim LLY, Byles JE, Xia HHX., Talley NJ. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2373-9.
12. Fehervari Z, Sakaguchi S. CD4+. Tregs and immune control. *J Clin Invest* 114: 1209-1221, 2004.
13. Ferreira LL, Demathé A, Bernabé DG, Carli JP, Goiato MC, Miyahara GI. O papel do Epstein Barr vírus na carcinogênese oral. *Odonto* 2012; 20(39): 45-51.
14. Gan DD, Macaluso M, Cinti C, Khalili K, Giordano A. How does a normal human cell become a cancer cell. *J Exp Clin Cancer Res* 4: 509-516, 2003.
15. Gonçalves DU, Proietti FA, Ribas JGR, Araújo, M.G.; Pinheiro, S.R.; Guedes, A.C.; Carneiro-Proietti, A.B.F. Epidemiology, Treatment na prevention of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1-Associated Diseases. *Clinical Microbiology Reviews*, July 2010, p. 577-589.
16. González X, Correnti M, Rivera H, Perrone M. Epstein Barr Virus detection and latent membrane protein 1 in oral hairy leukoplakia in HIV+ Venezuelan patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010; 15(2): e297-302.
17. Guimarães J, Corvelo TC, Barile KA. *Helicobacter pylori*: Fatores relacionados à sua patogênese. *Revista Paraense de Medicina V.22 (1) janeiro a março 2008*.
18. Hsieh WS, Lemas MV, Ambinder RF. The biology of Epstein-Barr virus in post-transplant lymphoproliferative disease. *Transpl Infect Dis*. 1999;1(3):204-12.
19. IARC - International Agency for Research on Cancer. Section of Infections – Infections and Cancer Biology Group. France, 2015. <http://www.iarc.fr/en/research-groups/ICB/index.php>. Acesso em 19/07/2015.
20. Karakosta A, Golias C, Charalabopoulos A, Batistatou A, Charalabopoulos K. Genetic models of human cancer as a multistep process. Paradigm models of colorectal cancer, breast cancer: and chronic myelogenous and acute lymphoblastic leukaemia (review). *J Exp Clin Cancer Res* 24: 505-513, 2005.
21. Kew MC. Epidemiology of chronic hepatitis b virus infection, hepatocellular carcinoma, and hepatitis b virus-induced hepatocellular carcinoma. *Pathol.-Biol.* 2010, 58, 273–277.
22. Kodaira MS, Escobar AMU, Grisi S. Aspectos epidemiológicos do *Helicobacter pylori* na infância e adolescência. *Revista Saúde Pública* 2002; 36(3):356-69.
23. Lima MAP, Rabenhorst SHB. Associação do vírus Epstein-Barr (EBV) com tumores sólidos. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2006; 52(1): 87-96.
24. Manns A, Blantner WA. The epidemiology of the human T-cell lymphotropic virus type I and type II: etiologic role in human disease. *Transfusion* 31:67–75, 1991.
25. Marshall BJ. *Helicobacter pylori*. *The American Journal of Gastroenterology*. 1994, 89:5116-5128.
26. Mills KH. Regulatory T cells: friend or foe in immunity to infection? *Nat Rev Immunol* 4: 841-855, 2004.
27. Ministério da Saúde. Manual dos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais. Brasília: Fundação Nacional de Saúde; 2001. p. 59-63.
28. Morales-Sánchez A, Fuentes-Pananá EM. Human viruses and Cancer. *Viruses* 2014, 6, 4047-4049;doi:10.3390/v6104047.
29. Osame M, Janssen R, Kubota H, Nishitani H, Igata A, Nagataki S, Mori M, Goto I, Shimabukuro H, Khabbaz R. Nationwide survey of HTLV-I-associated myelopathy in Japan: association with blood transfusion. *Ann. Neurol.* 28:50–56, 1990.
30. Papiordanou F, Ribeiro-Junior MAF, Saad WA. Prevenção do carcinoma hepatocelular. *ACBD Arq Bras Cir Dig* 2009;22(2):115-9.
31. Pár, A. Prophylaxis and treatment of chronic viral hepatitis as the prevention of hepatocellular carcinoma. *Orv Hetil.* 2009 Jan 4;150(1):19-26.
32. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002 (review). *Int J Cancer* 118: 3030-3044, 2006.
33. Pharoah PD. Genetic susceptibility, predicting risk and preventing cancer. *Recent Results in Cancer Research*, v. 163, p.7-18, 2003.
34. Pinheiro MM, Queiroz LLC, Lima JMMP. HPV e o desenvolvimento de neoplasias: Uma revisão integrativa de literatura. *Revista Ciência Saúde v15, n.1, p. 19-27 jan-jun, 2013*.
35. Rous, P. Transmission of a malignant new growth by means of a cell-free filtrate. *JAMA.* 191; 56:198.
36. Schottenfield D, Beebe-Dimmer JL. Advances in cancer epidemiology: understanding causal mechanisms and the evidence for implementing interventions. *Ann Rev Public Health* 26:37-60, 2005.
37. Shao Y, Sun K, Xu, W, Li X, Shen H, Sun W. *Helicobacter pylori* infection, gastrin and cyclooxygenase-2 in gastric carcinogenesis. *World J Gastroenterol* 2014 September 28; 20(36): 12860-12873.
38. Sichero L, Rabachini T. Vírus e câncer. In: Lopes A, Chammas R, Iyeyasu H. *Oncologia para a graduação*. 3 ed. São Paulo: Lemar, 2013. p 62-65.
39. Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deleag G, Enomoto N, Feinstone S, Halfon P, Inchauspe G, Kuiken C, Maertens G. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis c virus genotypes. *Hepatology* 2005, 42, 962–973.
40. Stanley MA, Pett, MR, Coleman N. HPV; from infection to cancer. *Biochemical Society Transactions* (2007) Volume 35, part 6.
41. Stolte M, Meining A. *Helicobacter pylori* and gastric câncer. *The Oncologist* 1998; 3:124-128.
42. Tang H, Grise H. Cellular and molecular biology of hcv infection and hepatitis. *Clin. Sci.* 2009, 117, 49–65.
43. Ueno Y, Sollano JD, Farrell GC. Prevention of hepatocellular carcinoma complicating chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009 Apr;24(4):531-6