

MUTAÇÕES GENÉTICAS QUE AUMENTAM A PROBABILIDADE DE DESENVOLVIMENTO DE CÂNCER CERVICAL CAUSADO PELO HPV

GENETIC MUTATIONS THAT INCREASE THE LIKELIHOOD OF DEVELOPING CERVICAL CANCER CAUSED BY HPV

¹SILVA, Alexandra de Jesus; ²MASSATARU, Beatriz; ³PINTO, Gabriel Vitor da Silva.

^{1a6}Curso de Biomedicina – Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos – Unifio
Ourinhos, SP, Brasil

RESUMO

O câncer cervical é um tipo de malignidade que atinge mulheres por todo o mundo, possuindo como característica a proliferação desordenada de células epiteliais que revestem o útero e o colo do útero, sua causa é relacionada ao Papilomavírus Humano, também conhecido como HPV, onde possui diversas variantes, porém as mais conhecidas são a 6, 11, 16 e 18 que variam em seu grau oncogênico. Existem outros fatores que podem influenciar no auxílio da formação de um câncer de colo de útero, como alterações em genes específicos que podem ter influência direta ou indiretamente, estudos apontam os principais genes que podem sofrer mutações como TP53, PIK3CA, KRAS e a EGFR. Mutações nesses genes podem causar sua inativação, sendo uma parte essencial no ciclo celular para formação de proteínas que podem inibir o crescimento, o desenvolvimento, a diferenciação, a expressão gênica e a apoptose, podendo facilitar a formação de um câncer. Nos casos de HPV em alguns tipos temos a presença de duas oncoproteínas que agem com maior intensidade que também influenciam muito se a doença progredirá para uma alteração maligna na região cervical que são conhecidas como E6 e E7. O objetivo principal desta revisão de literatura é investigar as mutações genéticas que aumentam a predisposição ao desenvolvimento do câncer cervical em mulheres infectadas pelo Papilomavírus Humano (HPV), com foco na interação entre fatores genéticos e virais.

Palavras-chave: câncer cervical; mutações genéticas; Papanicolau; HPV; TP53; PIK3CA; KRAS; EGFR; proteínas E6 e E7.

ABSTRACT

Cervical cancer is a type of malignancy that affects women worldwide, characterized by the disordered proliferation of epithelial cells lining the uterus and cervix. Its cause is related to the Human Papillomavirus, also known as HPV, which has several variants, but the best known are types 6, 11, 16, and 18, which vary in their oncogenicity. Other factors can influence the development of cervical cancer, such as alterations in specific genes that can have a direct or indirect influence. Studies point to the main genes that can undergo mutations, such as TP53, PIK3CA, KRAS, and EGFR. Mutations in these genes can cause their inactivation, as they are an essential part of the cell cycle for the formation of proteins that can inhibit growth, development, differentiation, gene expression, and apoptosis, potentially facilitating the formation of cancer. In some types of HPV, two oncoproteins are present that act more intensely and also significantly influence whether the disease will progress to malignant alteration in the cervical region. These proteins are known as E6 and E7. The main objective of this literature review is to investigate the genetic mutations that increase the predisposition to developing cervical cancer in women infected with the Human Papillomavirus (HPV), focusing on the interaction between genetic and viral factors.

Keywords: cervical cancer. genetic mutations; Pap smear; HPV; TP53; PIK3CA; KRAS; EGFR; E6 and E7 proteins.

INTRODUÇÃO

As mutações genéticas sempre fizeram parte da história dos seres humanos desempenhando um papel crucial no seu desenvolvimento e evolução, sendo muitas vezes benéficas como o desenvolvimento da imunidade inata e a adquirida, assim possibilitando a adaptação entre diferentes cenários durante toda a história. Com o aumento das pesquisas nos últimos séculos, ocorreu uma crescente descoberta de patologias que desencadeou uma série de estudos levando a achados de alterações genéticas responsáveis por predispor indivíduos a desenvolverem doenças como exemplo câncer cervical, causado por infecção pelo HPV ou câncer de mama. (Rodrigues, 2020).

Mutações como essas geram diversos impactos na população e uma demanda por profissionais especializados na área de genética e citologia para pesquisas e atendimento clínico, assim possibilitando que o estudo sobre essas condições genéticas identifique indivíduos com maiores riscos de seu desenvolvimento, como por históricos familiares, possibilitando a intervenções preventivas, como exames regulares, tratamentos personalizados e possivelmente terapias genéticas. (Zanella, 2016).

O Papilomavírus Humano também conhecido como HPV, possui algumas mutações que pré dispõem as pessoas a contraírem sua forma mais grave, onde ocorre o câncer cervical decorrente de lesões causadas pelo HPV. Este vírus é uma infecção sexualmente transmissível que causa lesões anogenitais internas e externas. Existem cerca de 200 tipos de variantes do HPV, sendo as mais conhecidas a 6, 11, 16 e 18 que variam em seu grau oncogênico. Um ser humano pode se infectar com mais de uma variante simultaneamente, não sendo incomum encontrar isto nos exames. (Carvalho *et al.*, 2020).

O diagnóstico específico do câncer cervical decorrente do vírus pode demorar anos para ocorrer, pois as lesões vão se agravando gradualmente durante os anos antes de chegar a ser um câncer. O exame de Papanicolau é um exame preventivo que detecta lesões tanto de baixo grau quanto de alto grau, ambas devem ser monitoradas e devem desaparecer em até dois anos, porém em casos de persistência deve-se dar maior atenção por haver uma chance de chegar a se tornar um câncer de colo de útero. (Costa *et al.*, 2013)

Há dois principais tipos de câncer cervical: o adenocarcinoma e carcinoma de células escamosas em que ambos podem ter sua malignidade aumentada por mutações nos genes TP53, KRAS, PIK3CA e EGFR. (Wright *et al.*, 2013).

Esta revisão de literatura tem como objetivo investigar as mutações genéticas que aumentam a predisposição ao desenvolvimento do câncer cervical em mulheres infectadas pelo Papilomavírus Humano (HPV), com foco na interação entre fatores genéticos e virais.

METODOLOGIA

O presente estudo utilizou como método de pesquisa a revisão de literatura, a qual foi realizada considerando artigos científicos disponibilizados nas plataformas virtuais PubMed, SciELO, Google Acadêmico, Science Direct, Springer, Gynecologic Oncology, Acr Journals, Manual Msd, além de dissertações e teses. Para busca dos mesmos, foram utilizados os termos: câncer cervical, mutações genéticas, Papanicolau, HPV, TP53, PIK3CA, KRAS, EGFR, proteínas E6 e E7, aceitos artigos publicados nas línguas: Português e Inglês.

DESENVOLVIMENTO

Câncer é o termo utilizado para uma doença maligna que se caracteriza pelo crescimento desordenado de células que podem invadir tecidos ou órgãos, se multiplicando rapidamente muitas vezes de formas agressivas e incontroláveis. O câncer cervical também conhecido como câncer do colo uterino tem como característica a proliferação desordenada de células epiteliais que revestem o útero e o colo do útero, onde existem carcinomas invasivos que se dividem em dois grupos: carcinoma espinocelular que afeta o epitélio escamoso sendo o mais comum e o adenocarcinoma que afeta o epitélio glandular sendo o mais raro. (Rodrigues, 2023).

No entanto, é importante ressaltar a relevância da expressão de um gene em cada indivíduo, a expressão gênica ocorre pela transcrição de um mRNA para produção de uma proteína, onde fica armazenada no ácido nucleico, onde proteínas produzidas podem ter diferentes funções que variam dependendo do tipo de célula e região que está localizada. (Carvalho *et al.*, 2005).

Existem dois conceitos relacionados a manifestação gênica em um indivíduo que são: a penetrância e a expressividade. A penetrância pode variar entre os indivíduos e pode não se manifestar completamente, porém mesmo sem manifestações pode haver transmissão aos descendentes. Já a expressividade está relacionada a intensidade de como um gene age em um indivíduo e pode ser influenciada por fatores ambientais e

outros genes. (Quasar, 2023).

Proteínas E6 e E7

O Papilomavírus Humano (HPV) possui duas proteínas conhecidas como E6 e E7 que estão diretamente ligadas ao seu fator oncogênico, a proteína E6 degrada um importante oncosupressor conhecido como p53 codificado pelo gene TP53 que quando mutado pode causar um aumento da malignidade, pois exerce função de supressor tumoral, mantendo a integridade do ciclo celular e respondendo a danos no DNA, já a E7 está ligada a inativação do retinoblastoma (RB1) causando uma superexpressão da proteína supressora p16, a RB1 tem como função bloquear o ciclo celular quando localizado algum defeito no processo. (Rasmussen et al., 2021). Ambas as proteínas são responsáveis pelo controle da proliferação celular, ou seja, atuam no lugar de proteínas responsáveis pelo crescimento celular, onde potenciais oncogênicos do Papilomavírus podem ser atribuídos a essas interações, sendo alvos para produção de vacinas contra o câncer anogenital. (Andrade et al., 2010).

Aspectos gerais do gene TP53

O gene TP53 é responsável por codificar a proteína p53 que atua em regular o ciclo celular em caso de mutações, sendo o principal fator responsável por apoptose em casos irreversíveis. Em casos de alterações pode ocorrer inativação do gene ou polimorfismos do mesmo, as inativações costumam ocorrer por substituições de bases únicas ou por perda de alelos, outra forma é por herança genética da mutação inativada que causa cânceres de níveis precoces. (Olivier et al., 2010)

A maioria das mutações TP53 são missense o que causa alterações de aminoácidos individuais em posições diferentes, por isso em alguns casos ocorre a inativação e em outros polimorfismos como o do códon 72. (Olivier et al., 2010). O polimorfismo no códon 72 resulta na tradução para Arg ou Pro, já sendo investigado como marcador genético para o risco do desenvolvimento do câncer cervical. Estudos apresentam que mulheres com homozigose para o alelo Arg são mais suscetíveis ao câncer do que mulheres heterozigotas Arg/Pro. (Klug et al., 2001)

TP53 no câncer cervical

Existem variações entre a patogenicidade do câncer cervical apresentada pelos polimorfismos da proteína p53, que pode ter prevalência em regiões geográficas e com diferentes níveis ambientais, em decorrência desses fatores 85% das mutações conhecidas são sem sentido, onde causa a substituição de nucleotídeos podendo causar sua inativação. Contudo, o gene TP53 raramente é encontrado em alterações cervicais iniciais, porém está associado à instabilidade genômica e ao retardo da progressão do ciclo celular. As regiões com prevalência de prolina da proteína p53 tem função de indução da apoptose frente a estresse celular e na inibição da tumorigênese, sendo mais suscetíveis a apresentarem um câncer cervical na presença de infecção por HPV. (Gbadegesin *et al.*, 2021).

Mutabilidade da PIK3CA

A fosfatidilinositol 3-quinases (PI3Ks) fazem parte do grupo lipídico quinase que controlam algumas vias de sinalização, que fazem a proliferação, adesão, sobrevivência e motilidade celular. A PIK3CA é um gene que quando mutado, possui função de ativar a substância p110 alfa da PI3K, sendo encontrada em larga escala em cânceres no geral. (Ligresti *et al.*, 2009).

Estudos atuais mostram que o gene fosfoinositídeo-3-quinase-catalítico-alfa se encontra mutado no domínio helicoidal dentro do exon 9 e no domínio quinase dentro do éxon 20 em cânceres humanos, já no câncer cervical foi documentado somente no éxon 9. Atualmente à estudos com relevância neste gene, visto que há tratamento anticâncer que a via utilizada é a PI3K/Akt, apresentando resultados promissores em malignidades humanas. (Tornesello *et al.*, 2014).

A PIK3CA é observada por pesquisadores em 27,1% dos cânceres cervicais escamosos, representando o gene mais frequente mutado nesses cânceres, sendo uma das fontes utilizadas nesse estudo foi o Atlas do Genoma do Câncer (TCGA) que mostrou a análise dos parâmetros moleculares do câncer cervical escamoso com e sem a mutação PIK3CA. (Voutsadakis, 2021).

Aspectos gerais do gene KRAS

A RAS é uma proteína da família GTPase que atua como um interruptor binário na transdução de sinais de inúmeros receptores de fatores de crescimento epidérmico (EGFRs), do receptor de tirosina quinase para HGF (MET) ou do receptor de tirosina quinase para SCF (KIT). Estão relacionados à RAS três genes KRAS, HRAS e NRAS,

localizados em cromossomos diferentes.

Estudos recentes identificaram mutações no gene KRAS associadas ao câncer cervical, concentradas em três códons principais, sendo mais frequentes nos códons 12 e 13, e menos frequentes no códon 61 (Pappa et al., 2006).

O gene KRAS é homólogo do rato Kirsten sarcoma viral, que é responsável pelas transformações malignas nas células, nos seres humanos é expresso pelo cromossomo 12p12.1 codificado por 6 éxons, presente na maioria dos tecidos e superexpresso em alguns e considerado o oncogene mais frequente em humanos. A proteína KRAS pode ter uma frequência de mutabilidade de acordo com a localização anatômica, sendo o câncer colorretal mais comum e possuindo um histórico de cânceres mais agressivos do lado direito em comparação com o lado esquerdo. (Timar et al., 2020).

Atuação da mutabilidade do gene KRAS

O gene KRAS possui duas formas: inativa ligada ao GDP e a ativa ligada ao GTP, ambas essenciais para a transdução de sinais, sendo fundamentais no processo de crescimento e diferenciação celular, em seu estado normal a ativação da proteína RAS é feita por fatores de troca de nucleotídeos guanina nos genes SOS1 e SOS2 que catalisam a conversão de GDP para GTP. (Miyazaki, 2020)

Mutações no gene KRAS alteram a proteína RAS para um estado de ligação ativa a GTP permanentemente, ativando a via de sinalização RAS/MAPK, onde há perda de controle da cascata de sinalização, induzindo à desregulação do crescimento, proliferação, sobrevivência celular e resistência à apoptose, resultando no desenvolvimento de adenocarcinomas e carcinomas. (Gewehr, 2019)

Pesquisas apontam que mutações no gene KRAS só foram encontradas em adenocarcinoma cervical, porém muito pouco correlacionados, sendo sua maior parte mutações missense no códon G12. No entanto, estudos futuros podem correlacionar mais a fundo mutações do gene KRAS com adenocarcinomas cervicais, principalmente em relação a piores prognósticos em pessoas com cânceres cervicais que possuem essa mutação e são tratados com radioterapia. (Wright et al., 2013).

Mutabilidade do gene EGFR

O gene EGFR é um receptor de glicoproteína transmembrana que é codificado pelo proto-oncogene HER-1 encontrada no cromossomo 7p12, que ao formar dímeros faz a ativação de um domínio tirosina quinase, onde ocorre a regulação de células

importantes como crescimento, diferenciação, expressão gênica e desenvolvimento. (Soonthornthum *et al.*, 2011)

Sua expressão é encontrada em diversos cânceres, onde no câncer de colo de útero é correlacionado pela infecção por HPV, assim, as oncoproteínas E5 e E6 do HPV ativam o mesmo, reduzindo sua degradação e aumentando sua reciclagem. O gene EGFR é intensificado de acordo com o aumento do grau da neoplasia, onde mutações são incomuns em Neoplasias intraepiteliais cervicais (NICs) de alto grau e no carcinoma do colo uterino, onde à interferência no seu nível proteico e não genômico. (Melo *et al.*, 2012)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Existem mutações que influenciam significativamente nas chances de uma pessoa com HPV progredir para um câncer cervical, os genes TP53, PIK3CA, EGFR e KRAS quando regulares tem muitas funções, dentre elas, a replicação, o crescimento, a diferenciação, a proliferação e a regularização de células, quando mudadas suas funções naturais ficam comprometidas, possibilitando o avanço de neoplasias.

Há uma busca constante por meio de pesquisas científicas, onde tentam cada vez mais compreender suas ações e influências na progressão de cânceres. No entanto, observa-se que ainda não há na literatura resultados conclusivos, mas estão sendo realizados estudos para o desenvolvimento de tratamentos anticâncer com o gene PIK3CA, cujo a via utilizada é: PI3K/Akt.

Diante disto, observa-se que há uma carência de estudos científicos, por tanto, conclui-se com base nos resultados adquiridos durante o processo de pesquisa, que até então a literatura não correlacionou definitivamente mutações genéticas e a progressão de câncer cervical em pacientes com HPV, sendo necessário mais estudos aprofundados, tendo em vista que ainda há muitas lacunas a serem exploradas.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, Fernanda Batista de. **Alvos celulares das oncoproteínas virais E6 e E7 do Papilomavírus humano**. 2010. 57 p. Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/ses-sp/2010/ses-31084/ses-31084-1386.pdf>. Acesso em: 09 mar. 2025.

CARVALHO, André C. P. L. F. et al. **Análise de Dados de Expressão Gênica**. 2005. 25 p. Relatório Técnico. Universidade de São Paulo, Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação, São Paulo, 2005. Disponível em:

file:///C:/Users/User/Downloads/relatorio_250.pdf. Acesso em: 07 abr. 2025.

CARVALHO, Newton Sergio de et al. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo papilomavírus humano (HPV). **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 30, n. esp1, e2020790, 2021. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742021000500014. Acesso em: 16 fev. 2025.

COSTA, Larissa Aparecida et al. Papilomavírus Humano (HPV) entre jovens: um sinal de alerta. **Saúde e Sociedade**, São Paulo, v. 22, n. 1, p. 249-261, 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/sausoc/a/JDV4DqKt5vjxxYDHSyYmRcJ/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 16 fev. 2025.

GBADEGESIN, M. A. et al. Análise mutacional do gene p53 no câncer cervical e variantes polimórficas úteis nos exons 3 e 4. **Egyptian Journal of Medical Human Genetics**, v. 22, 23, 2021. Disponível em: <https://jmhg.springeropen.com/articles/10.1186/s43042-021-00144-1>. Acesso em: 13 abr. 2025.

GEWEHR, Martina Fernanda. **Comparação das técnicas de genotipagem por High Resolution Melt e sequenciamento para identificação de mutações nos genes Kras, Braf e Pik3ca**. 2019. 70 p. Monografia (Graduação em Farmácia) – Universidade de Santa Cruz do Sul, Santa Cruz do Sul, 2019. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11624/2803>. Acesso em: 13 abr. 2025.

KLUG, S. J. et al. TP53 polymorphism, HPV infection, and risk of cervical cancer. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v. 10, n. 9, p. 1009- 1012, 2001. Disponível em: <https://aacrjournals.org/cebpa/article/10/9/1009/164712/TP53-Polymorphism-HPV-Infection-and-Risk-of>. Acesso em: 09 mar. 2025.

LIGRESTI, G. et al. PIK3CA mutations in human solid tumors: role in sensitivity to various therapeutic approaches. **Cell Cycle**, v. 8, n. 9, p. 1352-1358, 2009. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3781181/>. Acesso em: 13 abr. 2025.

MELO, Andreia Cristina de; RODRIGUES, Angélica Nogueira. Perspectivas no tratamento do câncer do colo do útero: explorando o bloqueio da sinalização celular. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 58, n. 3, p. 529-532, 2012. Disponível em: <https://ninho.inca.gov.br/jspui/handle/123456789/4844>. Acesso em: 21 abr. 2025.

MIYAZAKI, Kauan Yuki Rigoni. **Mutações no gene KRAS e seu prognóstico no câncer colorretal**. 2020. Monografia (Graduação em Biomedicina) – Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2020. Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/handle/prefix/15053>. Acesso em: 13 abr. 2025.

OLIVIER, M.; HOLLSTEIN, M.; HAINAUT, P. TP53 mutations in human cancers: origins, consequences, and clinical use. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 2, n. 1, a001008, 2010. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2827900/>. Acesso em: 09 mar. 2025.

PAPPA, K. I. et al. Consistent absence of BRAF mutations in cervical and endometrial cancer despite KRAS mutation status. **Gynecologic Oncology**, v. 100, n. 3, p. 596-600, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2005.09.029>. Acesso em: 23 mar. 2025.

PADIATH, Quasar S. Fatores que afetam a expressão gênica. In: **MSD Manuals**. 2023. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/t%C3%B3picos-especiais/princ%C3%ADpios-gerais-da-gen%C3%A9tica-m%C3%A9dica/fatores-que-afetam-a-express%C3%A3o-g%C3%AAnica>. Acesso em: 07 abr. 2025.

RODRIGUES, Anne Wirginne de Lima. **Análise de novos dados sobre o HPV com a prospecção das interações genéticas no câncer do colo do útero e a atuação do enfermeiro**. 2023. 41 f. Monografia (Graduação) – Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, 2023. Disponível em: <http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/xmlui/handle/riufcg/33139>. Acesso em: 21 abr. 2025.

RODRIGUES, F. I. **Mutações Genéticas: Percepção Docente/Discente e Práxis em Escolas Públicas na Planície Litorânea do Piauí**. 2020. 114 p. Dissertação (Mestrado em Ensino de Biologia) – Universidade Estadual do Piauí, Teresina, 2020. Disponível em: file:///C:/Users/User/Downloads/TCM_homologado.pdf. Acesso em: 11 fev. 2025.

SOONTHORNTUM, T. et al. Epidermal growth factor receptor as a biomarker for cervical cancer. **Annals of Oncology**, v. 22, n. 10, p. 2166-2178, 2011. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419377373>. Acesso em: 21 abr. 2025.

TIMAR, J.; KASHOFER, K. Epidemiologia molecular e diagnóstico de mutações KRAS em câncer humano. **Cancer Metastasis Reviews**, v. 39, p. 1029-1038, 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/S10555-020-09915-5>. Acesso em: 23 mar. 2025.

TORNESELLO, M. L. et al. TP53 and PIK3CA gene mutations in adenocarcinoma, squamous cell carcinoma and high-grade intraepithelial neoplasia of the cervix. **Journal of Translational Medicine**, v. 12, 255, 2014. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4174264/>. Acesso em: 13 abr. 2025.

VOUTSADAKIS, I. A. PI3KCA Mutations in Uterine Cervix Carcinoma. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 2, 220, 2021. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7827547/>. Acesso em: 13 abr. 2025.

WRIGHT, A. A. *et al.* Oncogenic mutations in cervical cancer: genomic differences between adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the cervix. **Cancer**, v. 119, n. 21, p. 3776-3783, 2013. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3972000/>. Acesso em: 09 mar. 2025.

ZANELLA, Jordana. Genética clínica: investigação dos padrões de herdabilidade de doenças humanas - mutações genéticas e cromossômicas. In: **Anais do V Encontro de Iniciação Científica e I Encontro Anual de Iniciação ao Desenvolvimento Tecnológico e Inovação – EICTI 2016**. 2016. Disponível em: <https://dspace.unila.edu.br/items/14bff903-06ff-4ae7-b0a1-9b1337afa2cd>. Acesso em: 11 fev. 2025.