



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**  
**“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
**Curso de Graduação Farmácia-Bioquímica**

**MARIA LUIZA ZANIOL RAMPAZZO**

**VACINAS TERAPÊUTICAS CONTRA PROTEÍNAS E6 E  
E7 DOS PAPILOMAVÍRUS HUMANOS (HPVs) DE ALTO  
RISCO: UM ESTUDO DE REVISÃO**

**Araraquara**

**2021**

**MARIA LUIZA ZANIOL RAMPAZZO**

**VACINAS TERAPÊUTICAS CONTRA PROTEÍNAS E6 E E7 DOS  
PAPILOMAVÍRUS HUMANOS (HPVs) DE ALTO RISCO: UM  
ESTUDO DE REVISÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, para obtenção do grau de Farmacêutico(a) Bioquímico(a).

**Orientadora:** Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>.. Christiane Pienna Soares

**Araraquara**

**2021**

---

**R177v** Rampazzo, Maria Luiza Zaniol.  
Vacinas terapêuticas contra proteínas E6 E E7 dos papilomavírus humanos (HPVs) de alto risco: um estudo de revisão / Maria Luiza Zaniol Rampazzo. – Araraquara: [S.n.], 2021.  
33 f. : il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação - Farmácia-Bioquímica) – Universidade Estadual Paulista. "Júlio de Mesquita Filho". Faculdade de Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Christiane Pienna Soares.

1. Câncer cervical. 2. Vacina profilática. 3. Vacina terapêutica. 4. HPV. 5. Proteínas oncogênicas. I. Soares, Christiane Pienna, orient. II. Título.

Aos meus pais, por nunca terem medido esforços para me proporcionar ensino de qualidade durante todo o meu período escolar.

## **AGRADECIMENTOS**

Em primeiro, minha família, por todo o apoio e incentivo nos momentos difíceis durante a faculdade, por terem acreditado em mim e terem possibilitado a realização do sonho de estudar em outra cidade.

A todos os meus amigos de São Paulo, especialmente a Luci, Nath, Zona e Marcus que mesmo longe sempre estiveram presentes me apoiando e me ajudando, especialmente durante esses anos longe.

E a todas as pessoas que conheci em Araraquara, que fizeram da minha graduação uma experiência maravilhosa: a República Katakara que foi meu primeiro lar em Araraquara e foi onde pude aprender e crescer muito, lugar em que vivi os melhores anos da minha vida ao lado de mulheres maravilhosas; aos moradores da República Smurféticos que desde o primeiro ano me acolheram muito bem, obrigada por me fazerem me sentir parte da família e por todos os momentos compartilhados. A Ioiô, amiga que conheci no dia da matrícula e que dividiu todos os altos e baixos desse período comigo, que agora continuaremos compartilhando e nos apoiando nessa vida adulta; a Farol e Coquetel, que sempre estiveram ao meu lado, pela amizade incondicional e por acreditarem sempre no meu sucesso; e aos meus colegas de turma Xingu, Baldo, Ju, Grelo e Muru por compartilharem comigo tantas histórias, descobertas e aprendizados e por todo o companheirismo ao longo deste percurso.

## RESUMO

O câncer cervical, ou câncer de colo de útero, é o terceiro tumor maligno mais frequente na população feminina e a terceira causa de morte de mulheres por câncer no mundo. A ligação entre as infecções genitais por HPV e o câncer cervical tem sido amplamente estudada. O HPV, infecção sexualmente transmissível, é a infecção viral mais comum do trato reprodutivo, e a maioria dos homens e mulheres sexualmente ativos serão infectados em algum momento de suas vidas. Existem cinco diferentes gêneros de papilomavírus encontrados em humanos - Alfa, Beta, Gama, Mu e Nu -, classificados de acordo com a análise da sequência de DNA, apresentam diferentes características de ciclo de vida e associações de doenças. O genoma viral é de DNA dupla fita, circular, com aproximadamente 8000 pares de bases, contendo oito diferentes genes denominados de fases de leitura aberta (ORFs) e uma região não codificadora longa de controle (LCR-*Long Control Region*). Essas regiões gênicas são responsáveis pela codificação de oito diferentes proteínas, que podem ser divididas em região precoce (E- *early*) e tardia (L-*late*), além da fase controladora LCR que contém a maioria dos elementos reguladores envolvidos na replicação e transcrição viral de DNA. A infecção inicial por HPV precisa de acesso às células da camada proliferativa basal do epitélio escamoso do colo uterino e ocorre através de micro abrasões. O modelo que tem sido postulado é de que o vírus inicialmente se anexa ao sulfato de heparano proteoglicano (HSPG) na membrana basal que pode atuar como receptor transitório para atrair o vírus para a superfície de queratinócitos. As proteínas iniciais E1 e E2, juntamente com os fatores de replicação do hospedeiro facilitam a replicação do DNA viral. Os genes E6 e E7 desempenham importante papel na carcinogênese induzida pelo HPV, interferindo nos genes supressores de tumor p53 e pRb, respectivamente, que são responsáveis por regular a proliferação celular normal. O HPV16 E5 tem demonstrado cooperar com E7 na transformação celular, ao inibir a resposta imunitária, com o aumento da motilidade celular e, também, tem demonstrado impedir a proliferação. A vacina profilática promove uma resposta humoral, a partir do contato com *virus-like particles* (VLPs), ou partículas semelhantes ao vírus, que são caracterizadas pela morfologia semelhante ao vírus, porém destituídas de DNA viral, que é o responsável pelos danos da infecção por esse agente. As vacinas terapêuticas diferem das vacinas preventivas na medida em que se destinam a gerar imunidade mediada por células em vez de neutralizar anticorpos.

**Palavras-chave:** câncer cervical; vacina profilática; vacina terapêutica; HPV; proteínas oncogênicas.

## ABSTRACT

Cervical cancer is the third most common malignant tumor in the female population and the third leading cause of cancer death in women worldwide. The link between genital HPV infections and cervical cancer has been widely studied. HPV, a sexually transmitted infection, is the most common viral infection of the reproductive tract, and most sexually active men and women will be infected at some point in their lives. There are five different genera of papillomaviruses found in humans - Alpha, Beta, Gamma, Mu, and Nu - classified according to DNA sequence analysis, and showing different life cycle characteristics and disease associations. The viral genome is double-stranded circular DNA, with approximately 8000 base pairs, containing eight different genes called open reading frames (ORFs) and a non-coding long control region (LCR). These gene regions are responsible for encoding eight different proteins, which can be divided into early (E-early) and late (L- late) regions, in addition to the LCR-controlling phase that contains most of the regulatory elements involved in viral DNA replication and transcription. Initial HPV infection needs access to cells in the basal proliferative layer of the squamous epithelium of the cervix and occurs through micro abrasions. The model that has been postulated is that the virus initially attaches to heparan sulfate proteoglycan (HSPG) on the basal membrane which can act as a transient receptor to attract the virus to the surface of keratinocytes. The initial proteins E1 and E2, along with host replication factors facilitate viral DNA replication. The E6 and E7 genes play an important role in HPV-induced carcinogenesis by interfering with the tumor suppressor genes p53 and pRb, respectively, which are responsible for regulating normal cell proliferation. HPV16 E5 has been shown to cooperate with E7 in cell transformation by inhibiting the immune response, increasing cell motility, and has also been shown to inhibit proliferation. The prophylactic vaccine promotes a humoral response, from contact with virus-like particles (VLPs), or virus-like particles, which are characterized by virus-like morphology, but devoid of viral DNA, which is responsible for the damage of infection by this agent. Therapeutic vaccines differ from preventive vaccines in that they are intended to generate cell-mediated immunity rather than neutralize antibodies.

**Keywords:** cervical cancer; prophylactic vaccine; therapeutic vaccine; HPV; oncogenic proteins.

## **LISTAS DE FIGURAS**

**Figura 1** - Estimativa de incidência e mortalidade do câncer de colo de útero no mundo em 2020. **p.11**

**Figura 2** - Estimativa para o câncer de colo uterino, em todas as idades, no mundo em 2020 **p.12**

**Figura 3** - Estimativa de incidência e mortalidade do câncer de colo de útero no Brasil em 2020 **p.13**

**Figura 4** - Incidência do câncer de colo de útero no Brasil em 2020 **p.13**

## Sumário

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	1
1.1 O câncer cervical.....	1
<b>2. METODOLOGIA DE PESQUISA</b> .....	5
<b>3. CÂNCER CERVICAL E PAPILOMAVIRUS HUMANO ( HPV)</b> .....	5
3.1. HPV e seu genoma .....	7
3.2. Ciclo de vida do HPV.....	100
<b>4. VACINAS</b> .....	122
4.1 Vacinas Profiláticas .....	122
4.2. Vacinas Terapêuticas (tratamento).....	144
<b>5. PERSPECTIVAS FUTURAS</b> .....	17
<b>6. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	19

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1 O câncer cervical

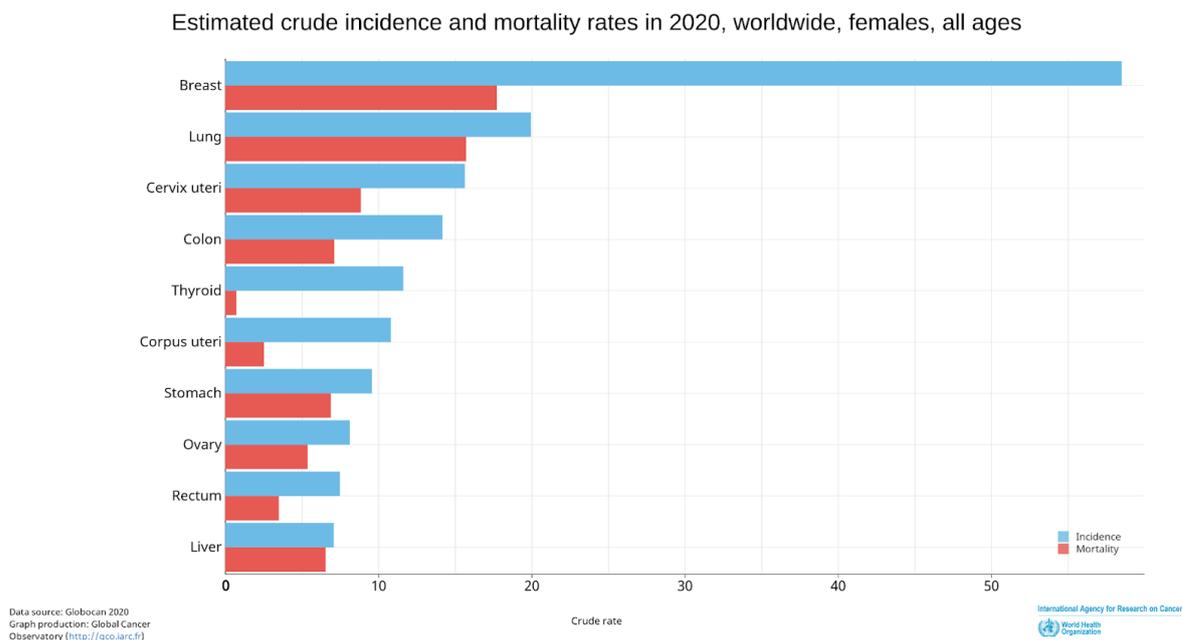
O câncer cervical, também chamado de câncer de colo de útero, é causado pela infecção persistente pelos tipos oncogênicos do HPV, responsáveis por gerar alterações celulares que podem evoluir para o câncer. Essas alterações podem ser facilmente detectáveis pelo exame preventivo conhecido como Papanicolau, curável na maior parte dos casos. É uma doença de desenvolvimento lento com alta chance de cursar sem sintomas na fase inicial, mas pode evoluir para quadros sintomáticos de sangramento vaginal intermitente, secreção vaginal anormal e dor abdominal associada a queixas urinárias ou intestinais (EINSTEIN, 2020).

Segundo o INCA (2021), os principais fatores de risco para contaminação com HPV e, possível, desenvolvimento de câncer cervical são: início precoce da atividade sexual, múltiplos parceiros; tabagismo - a patologia está diretamente relacionada ao número de cigarros fumados; uso prolongado de pílulas anticoncepcionais. A transmissão do HPV ocorre por via sexual, por meio do desgaste por atrito ou fricção que geram abrasões microscópicas na mucosa ou na pele na região perineal, dessa forma, a prevenção primária está ligada à redução do risco de contágio pelo HPV, com o uso de preservativos em todas as relações sexuais com penetração vaginal, anal ou oral.

O câncer cervical, excluindo-se o câncer de pele não melanoma, é o terceiro tumor maligno mais frequente na população feminina e a terceira causa de morte de mulheres por câncer no mundo, atrás apenas do câncer de mama e de pulmão (figura 1). Em 2018, aproximadamente 570 mil mulheres desenvolveram o câncer cervical e 311 mil mulheres morreram em decorrência da doença, sendo a principal causa de morte relacionada ao câncer em mulheres no leste, oeste, meio e sul da África (ARBYN *et al.*, 2020).

**Figura 1** - Estimativa de incidência e mortalidade do câncer de colo de útero no mundo em 2020.

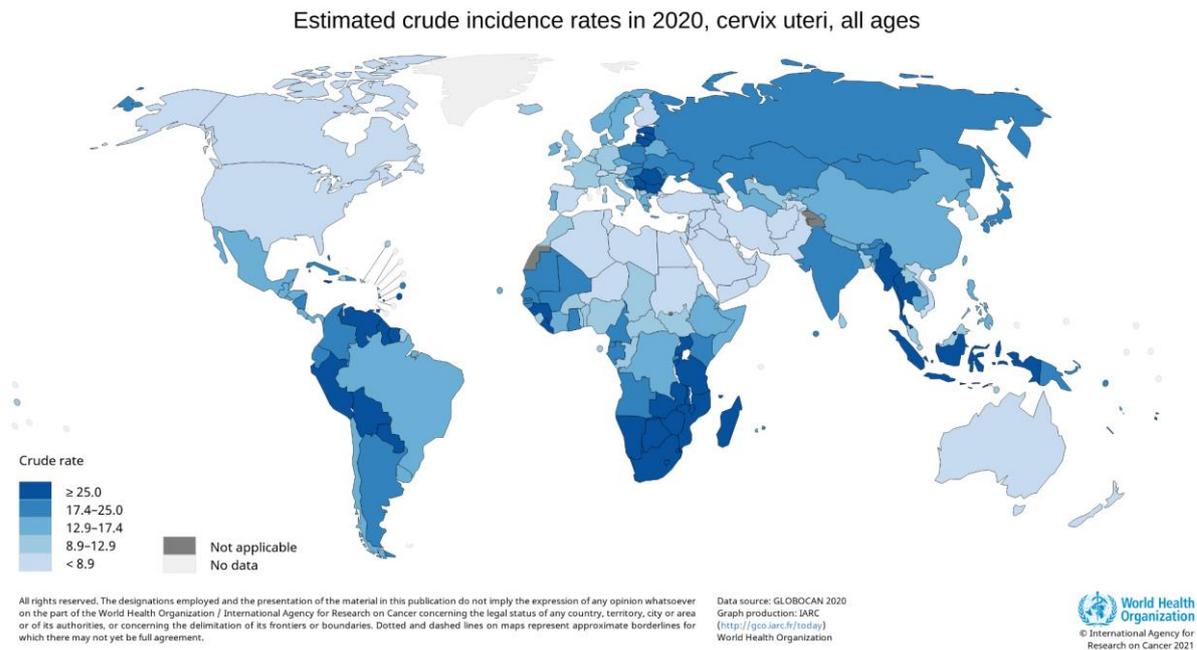
Extraído do Global Observatory Center- WHO



(Fonte: Global Observatory Center- WHO, 2021)

As taxas de incidência variam de 3,3 a 42,7/100 mil habitantes entre regiões e países. Em relação às taxas de mortalidade, observa-se variação de 3,3 a 8,3/100 mil habitantes. As maiores estimativas de incidência é da África Oriental (42,7/100 mil), Melanésia (33,3/100 mil), do Sul (35,5/100 mil) e África do Norte (30,6/100 mil) e as menores incidências são na Austrália/Nova Zelândia (5,5/100 mil) e Ásia Ocidental (4,4/100 mil) (Figura 2). A mortalidade também apresenta oscilação maior que 10 vezes entre as regiões de maior e menor risco, sendo de 2/100 mil na Ásia, Europa Ocidental e Austrália/Nova Zelândia e acima de 20/100 mil na Malásia, África Central e Oriental. (FERLAY *et al.*, 2020)

**Figura 2-** Estimativa de incidência do câncer de colo de útero no mundo em 2020. Extraído do Global Observatory Center - WHO. ASR (Estimated age-standardized incidence rates)

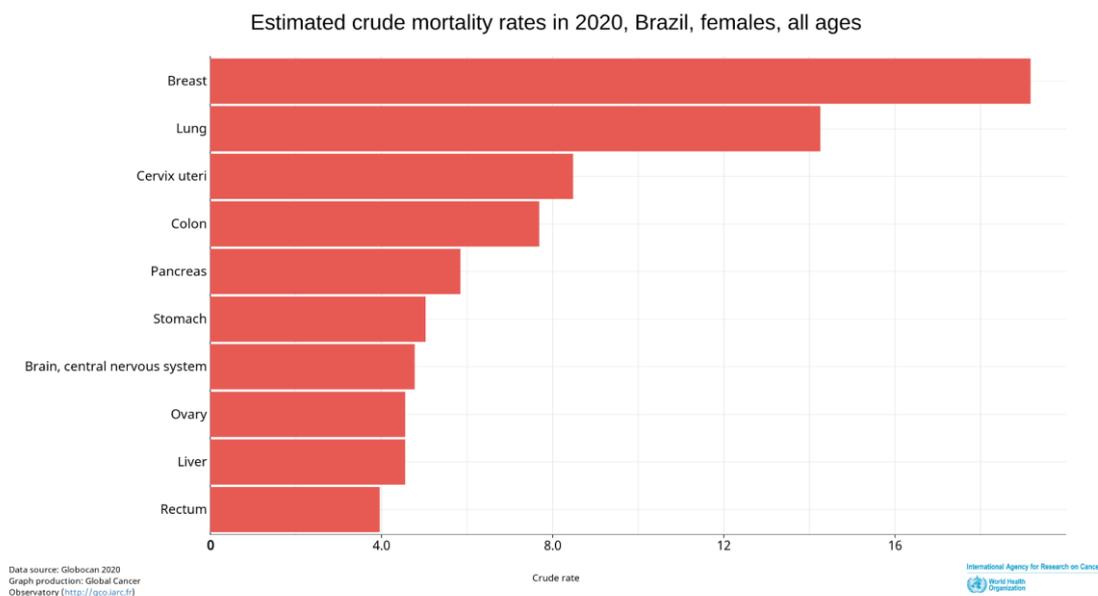


(Fonte: Global Observatory Center – WHO, 2021)

As diferenças de incidência e mortalidade são observadas em países menos desenvolvidos quando comparados aos mais desenvolvidos, quando notoriamente associados à existência de vacinação para o HPV em meninas e meninos. Ainda, nos países mais desenvolvidos, a triagem pelo método de Papanicolau garante a detecção precoce de lesões pré-malignas, o que permite ação preventiva eficaz, acompanhamento das pacientes, e facilita, necessárias, intervenções clínicas e terapêuticas. Uma vez que o tratamento precoce previne 80% do câncer cervical nestes países. (WHO, 2020)

No Brasil, o câncer cervical também ocupa a terceira posição nas causas de morte pela doença (Figura 3). Estima-se 16.590 novos casos para cada ano do triênio 2020-2022, com um risco calculado de 15,43 casos a cada 100 mil mulheres. (INCA, 2019)

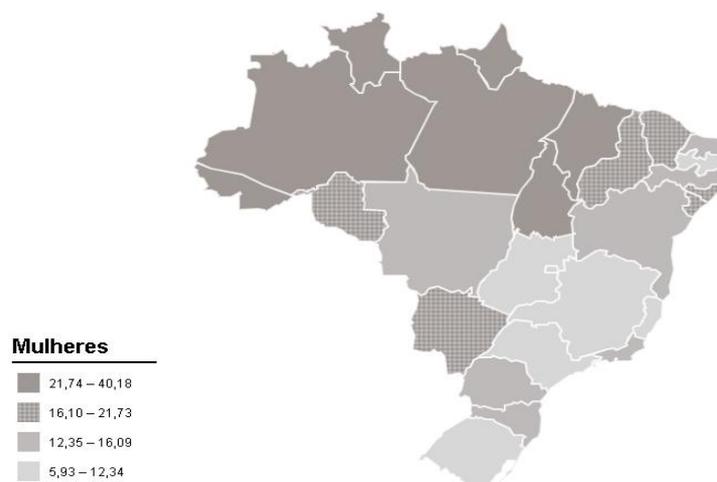
**Figura 3** - Estimativa de incidência e mortalidade do câncer de colo de útero no Brasil em 2020. Extraído do Global Observatory Center- WHO



(Fonte: Global Observatory Center- WHO, 2021)

O câncer cervical é o segundo câncer mais incidente nas regiões Norte (21,20/100 mil), Nordeste (17,62/100 mil) e Centro-Oeste (15,92/100 mil); enquanto que na Região Sul (17,48/100 mil) ocupa a quarta posição e no Sudeste (12,01/100 mil) a quinta (INCA, 2019).

**Figura 4** - Incidência do câncer de colo de útero no Brasil em 2020. INCA/ Representação espacial das taxas ajustadas (população padrão de 1960) de incidência por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2020, segundo Unidade da Federação (neoplasia maligna do colo do útero)



(Fonte: Instituto Nacional do Câncer, 2020)

A discrepância nos valores de incidência pode ser explicada, em boa parte, por falta de vacinação adequada. Em 2017, visualizou-se 6.385 mortes decorrentes dessa neoplasia, a qual representa 6,2% de fatalidade por câncer em mulheres no Brasil (INCA, 2019).

## **2. METODOLOGIA DE PESQUISA**

O referido trabalho consiste de uma revisão bibliográfica sobre o progresso das vacinas terapêuticas contra proteínas E6 e E7 dos papilomavírus humanos (HPVs) de alto risco e alvos no câncer cervical. Os materiais utilizados como base de elaboração desta pesquisa foram coletados através de consultas a trabalhos publicados em livro e/ou artigos científicos nos últimos 15 anos, guiados pela proposta previamente selecionada e adquiridos por meio de diferentes bases de dados, como a PubMed, a Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Para tal, foram utilizados os seguintes descritores como palavras-chave: câncer cervical; vacina profilática; vacina terapêutica; HPV; proteínas oncogênicas.

O cronograma de trabalho foi dividido em etapas principais que nortearam o andamento da pesquisa, da análise e da escrita dentro do calendário acadêmico da instituição. A etapa inicial visou a pesquisa bibliográfica, para identificar e localizar as fontes necessárias para o conteúdo da monografia, em seguida, a leitura do material encontrado e na terceira etapa, foi feita a seleção do material de interesse para a pesquisa e, depois, a elaboração do trabalho de conclusão de curso.

## **3. CÂNCER CERVICAL E PAPILOMAVIRUS HUMANO ( HPV)**

O HPV é a infecção viral mais comum do trato reprodutivo e a maioria dos homens e mulheres sexualmente ativos serão infectados em algum momento de suas vidas, enquanto alguns ainda podem ser infectados várias vezes. O momento mais propício para a infecção ocorre é no intercursos sexual. Cabe ressaltar que não há necessidade de penetração para que ocorra a transmissão, o contato genital pele a pele é um modo de transmissão bem reconhecido, deste modo, o uso de preservativos durante as relações

sexuais com penetração protege parcialmente do contágio pelo HPV. Após o contágio o surgimento de lesões não é obrigatório. (FUJIWARA, 2014)

Sem tratamento, a displasia evolui para o carcinoma invasivo em anos a décadas na maioria das mulheres, contudo, aproximadamente 10% ocorrem em menos de um ano. Além disso, o carcinoma in situ parece ser mais difícil de detectar nos testes de Papanicolau, o que pode explicar a crescente incidência deste subtipo de câncer cervical. (SMALL, *et al.*, 2017)

As infecções genitais causadas pelo HPV são muito frequentes e as maiores causadoras do câncer de colo de útero, identifica-se o DNA do vírus em cerca de 95% das lesões cervicais malignas. Na maior parte dos casos, as infecções por HPV desaparecem sem nenhuma intervenção dentro de alguns meses após a contaminação, apresentando caráter transitório. Cerca de 90% desaparecem dentro de 2 anos, entretanto, uma pequena proporção de infecções com tipos de HPV denominado de alto risco de malignidade pode persistir e culminar em alterações celulares que favorecem o desenvolvimento das condições pré-malignas de neoplasia. Portanto, o câncer cervical é considerado um fator de risco que majoritariamente é ocasionado pela infecção pelo HPV. (WHO, 2019; SMALL, *et al.*, 2017)

A ligação entre as infecções genitais por HPV e o câncer cervical nas últimas quatro décadas tem sido amplamente estudada. A magnitude da associação entre HPV e carcinoma espinocelular do colo do útero é maior do que a associação entre tabagismo e câncer de pulmão. (OKUNADE, 2019). De acordo com o *World Cancer Reports* (WCR), o câncer cervical invasivo pode ocorrer após o desenvolvimento de lesões pré-cancerígenas, estas seriam originadas pela infecção epitelial persistente com um ou mais tipos de HPV de alto risco.

Existem cinco diferentes gêneros de papilomavírus encontrados em humanos - Alfa, Beta, Gama, Mu e Nu -, classificados de acordo com a análise da sequência de DNA, apresentam diferentes características de ciclo de vida e associações de doenças. Dentre eles, o gênero Alfa está diretamente ligado ao desenvolvimento do câncer cervical e é dividido em tipos cutâneo e de mucosa, classificados segundo seu tropismo. Os HPV subdividem-se, ainda, em de alto risco e baixo risco, de acordo com sua capacidade de organização do ciclo de vida no hospedeiro, o qual pode apresentar maior ou menor risco oncogênico. (DOORBAR, *et al.*, 2012)

Doze tipos de HPVs (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59) são reconhecidos pela Organização Mundial da Saúde como os principais vírus de alto risco causadores de câncer. Entre 79% a 100% dos casos de câncer cervical invasivo no mundo são decorrentes da presença de DNA pertencentes aos tipos de HPV de alto risco, que são aqueles que podem induzir ao desenvolvimento de células tumorais, dos quais 70% estão relacionados ao HPV-16 e HPV-18. (ALMEIDA, *et al.*, 2019).

### 3.1. HPV e seu genoma

O HPV é um vírus pertencente à família *Papillomaviridae* e mais de 300 papilomavírus foram identificados e completamente sequenciados. Agrupados de acordo com a estrutura do genoma viral e o seu tropismo nos tecidos epiteliais humanos, (Alpha-, Nu-/Mu-, Beta- e Gama-papilomavírus), mais de 200 pertencem aos papilomavírus humanos. Apesar de representar um grupo, notavelmente heterogêneo de vírus, partilham a mesma estrutura e organização genômica. (SANJOSE *et al.*, 2018)

O genoma viral é de DNA dupla fita, circular, com aproximadamente 8000 pares de bases, contendo oito diferentes genes denominados de fases de leitura aberta (ORFs) e uma região não-codificadora longa de controle (LCR- *Long Control Region*) (BURLEY, *et al.*, 2019). Essas regiões gênicas são responsáveis pela codificação de oito diferentes proteínas que podem ser divididas em região precoce (E- *early*) e tardia (L- *late*), além da fase controladora LCR que contém a maioria dos elementos reguladores envolvidos na replicação e transcrição viral de DNA (GUPTA, MANIA-PRAMANIK, 2019).

A região precoce (E) - E1 a E8 - codifica os genes necessários para o ciclo vital e possuem função importante na transformação celular. Já a região tardia (L) - L1 e L2 - é responsável por codificar as proteínas do capsídeo. Além disso, região regulamentar designada como URR (região regulamentar a montante) ou LCR (região longa de controle), contém os sítios de ligação dos fatores de transcrição e a origem da replicação, contribuindo para regulamentação da replicação do DNA através do controle da transcrição do gene viral (EGAWA, 2015).

No estágio inicial, até oito genes, que são transcritos e posteriormente traduzidos, são responsáveis pela replicação do HPV (E1 e E2), transcrição do DNA (E2), maturação

e liberação das partículas virais (E4), transformação celular (E5, E6 e E7) e imortalização (E6 e E7) (KAJITANI, et al., 2012). Esses dois últimos genes (E6 e E7) codificam também proteínas associadas à malignização, levando a eventos moleculares e celulares que estimulam a proliferação celular ao interagir com as proteínas celulares p53 e pRB (reguladoras do ciclo celular). Os genes da fase tardia (L1 e L2) codificam, respectivamente, a proteína principal e secundária do capsídeo, as quais contribuem para o envolvimento do DNA viral, formando a partícula viral infectante (BURLEY, et. al., 2019).

Dentre os tipos de HPV, cerca de 40 afetam, preferencialmente, o trato genital feminino. Os tipos de HPV são classificados em alto e baixo risco oncogênico, de acordo com as doenças que causam. Os de alto risco incluem os tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 66 que provocam mudanças de baixo e alto grau nas células cervicais, assim como condições pré-cancerígenas. (BURLEY, *et al.*,2019) Os de baixo risco são os tipos 6, 11, 42, 43, 44 que causam a maioria das doenças benignas causadas pelo HPV, como verrugas genitais, e podem causar mudanças de baixo grau nas células cervicais que não se transformam em câncer. (OKUNADE, 2019)

Todos os tipos de HPV são exclusivamente replicados no núcleo da célula hospedeira. Nos de baixo risco, o genoma viral encontra-se separado do DNA celular e surge como genoma extra cromossômico (corpo episomal), enquanto que os de alto risco o DNA viral se integra aos cromossomos hospedeiros. Para que isso ocorra, é necessário que haja uma quebra no genoma viral, a qual ocorre de forma aleatória nas regiões E1 e E2. Essa quebra resulta na perda de função dos dois genes, acompanhada de uma desregulação dos genes E6 e E7 (ROSA et. al., 2009).

Os genes E6 e E7 desempenham importante papel na carcinogênese induzida pelo HPV, e interferem nos genes supressores de tumor p53 e pRb, respectivamente, os quais são responsáveis por regular a proliferação celular normal (GUPTA, MANIA-PRAMANIK, 2019). A inibição mediada pelo E6 da p53 permite que várias mudanças celulares tornem uma célula oncogênica, uma delas a indução da proliferação incontrolada de células, evadindo os pontos de controle celular. A interação de E7 com a proteína pRb causa sua degradação e conseqüentemente a perda do controle da transição da fase G1 para a fase S do ciclo celular. (ALMEIDA, *et al.*, 2019).

A indução da degradação do supressor de tumor p53, pela proteína E6, inibe sua função como regulador da cascata de sinalização de apoptose e reparo do DNA. A proteína p53 é a proteína supressora de tumores, frequentemente chamada de "guardião do genoma", pois decide o destino de uma célula durante condições de estresse. Quando isso ocorre, como dano oxidativo ou outras formas, ela age como um fator de transcrição para transcrever os genes necessários para gerar a parada do ciclo celular ou a apoptose. (PAL; KUNDU, 2020)

O HPV E6 possui a capacidade de ligar-se à sequência de consenso LxxLL no domínio conservado do E6AP e forma um complexo heterotrimérico de E6/E6AP/p53. Assim, em última instância, leva à degradação do p53, o que força as células através da divisão celular descontrolada, evadindo os pontos de controle preventivo. Diversos experimentos *in vivo* mostraram que a interação com E6AP é uma necessidade absoluta para desenvolver tumorigenicidade em diversas formas tumorais (PAL; KUNDU, 2020).

Da mesma forma, a inibição da proteína do retinoblastoma mediada pelo E7 (pRb) é também um passo significativo para alcançar a proliferação celular. A interação pRb-E2F é um ponto de controle obrigatório para que as células percorram a transição de fase G1-S e caso não estejam preparadas para entrar na fase S, a proteína pRb permanece ligada à família E2F. Esse fato impede que realizem a transcrição dos genes necessários na fase S. Nas células infectadas por HPV, o E7 visa a pRb para a ubiquitinação, libera os fatores de transcrição do E2F e força as células através da entrada prematura da fase S. (ALMEIDA, *et al.*, 2019 e PAL, KUNDU, 2020)

O risco oncogênico está, portanto, diretamente relacionado ao comportamento do seu genoma no núcleo da célula hospedeira. O vírus de HPV de alto risco tende a abrir as fitas de DNA circular, sofrer deleções e se integrar ao genoma da célula hospedeira enquanto que o vírus de baixo risco oncogênico tende a manter o seu DNA íntegro (FERRAZ, *et. al.*, 2012). Para os tipos de HPV de alto risco, os principais atores da oncogênese são as oncoproteínas E5, E6 e E7 (BURLEY, *et. al.*, 2019).

As atividades de transformação de E6 e E7 são suportadas pelo E5 que tem capacidade de aumentar a proliferação celular através da interação com o fator de crescimento epidérmico (EFG) o qual contribui para a progressão do tumor (ALMEIDA *et al.*, 2019). Muitos, porém não todos, papilomavírus codificam as proteínas E5, proteínas associadas à membrana curta com atividade transformadora. Ricas em

aminoácidos hidrófobos, as proteínas E5 não são consideradas como atores de atividade enzimática intrínseca, mas sim como agente modulador da atividade de uma variedade de proteínas celulares (DIMAIO, PETTI, 2013).

Embora ainda pouco estudada, a E5 presente no HPV16, um papilomavírus de alto risco genital, possui capacidade de modular as proteínas de tráfego membrana, o que resulta em alterações nos níveis de superfície celular ou na atividade de vários receptores diferentes, incluindo os envolvidos na proliferação celular, no reconhecimento imunológico e na apoptose, e vai influenciar assim a variedade de vias que podem contribuir para a carcinogénese. O HPV16 E5 tem demonstrado cooperar com E7 na transformação celular ao inibir a resposta imunitária, aumentar a motilidade celular e, também, tem demonstrado inibir a proliferação. (REN, *et al.*, 2020)

### **3.2. Ciclo de vida do HPV**

A infecção inicial por HPV precisa de acesso às células da camada proliferativa basal do epitélio escamoso do colo uterino e ocorre através de micro abrasões (GUPTA, MANIA-PRAMANIK, 2019). O modelo que tem sido postulado é de que o vírus inicialmente se anexa ao sulfato de heparano proteoglicano (HSPG) na membrana basal que pode atuar como receptor transitório para atrair o vírus para a superfície de queratinócitos. Quando o vírus chega à camada basal do epitélio, ele interage com L1 e L2 que se ligam ao HSPG levando às alterações conformacionais dessas proteínas e, então, o genoma viral atravessa a membrana celular e atinge o compartimento endossômico. Já internalizado, o L1 dissocia-se de L2 (FREITAS *et al.*, 2017).

Após o contágio o vírus mantém baixo número de cópias do seu genoma sob a forma episomal na camada basal e posteriormente replica-se junto aos cromossomos das células hospedeiras (GUPTA, MANIA-PRAMANIK, 2019).

As proteínas iniciais E1 e E2, juntamente com os fatores de replicação do hospedeiro, facilitam a replicação do DNA viral. E1 com atividade de helicase-ATPase para desenrolar o DNA e a E2 como uma proteína de ligação ao DNA para carregar E1 helicase sobre a origem de replicação viral na URR (BURLEY *et al.*, 2019). A medida que as células infectadas sofrem diferenciação, a expressão dos genes tardios e a replicação do genoma viral são induzidas e para manter ativo o mecanismo de replicação

celular, as proteínas virais E6 e E7 são expressas e inativam p53 e pRb (GUPTA, MANIA-PRAMANIK, 2019).

Como já citado anteriormente, a inativação de pRB por E7 força as células infectadas a permanecerem em um estado proliferativo e perde o controle dos mecanismos do ciclo celular, enquanto que a paralisação de p53 por E6 garante a sobrevivência das células e impede a apoptose, portanto, a inativação destas duas proteínas resulta na proliferação celular das células basais o que permite a expansão de células epiteliais para a replicação de partículas virais (ROSA et al., 2009)

As células são conduzidas através do ciclo celular como resultado de E6 e a expressão E7 é marcada com núcleos vermelhos. A regulação das proteínas virais necessárias para amplificação do genoma, isto é, E1 e E2, requer a ativação do promotor viral tardio nas camadas epiteliais superiores (células mostradas a verde com núcleos vermelhos), com partículas de vírus que são subsequentemente libertados da superfície epitelial.

Embora a infecção por HPV de alto risco seja comum, o câncer do colo do útero surge raramente como resultado de uma infecção, com a regressão de verrugas anogenitais acompanhada por uma resposta Th1 dominada por células CD4+ T. Em geral, as infecções por HPV escapam tanto da resposta imune adaptativa como da resposta imune inata, com o ciclo de vida totalmente intra-epitelial, sem viremia, lise celular ou inflamação. (STANLEY, 2012)

Durante a infecção persistente, as citocinas pró-inflamatórias não são liberadas, e os sinais para a célula de Langerhans e a célula dendrítica de ativação e recrutamento estão em grande parte ausentes. De fato, as células que suportam a expressão viral tardia do gene, e que podem conter níveis elevados de proteínas virais, são expelidas da superfície do epitélio da vigilância imunitária. Em geral, a incapacidade de desenvolver uma resposta imune eficaz do hospedeiro correlaciona-se com infecção persistente e uma maior probabilidade de progressão para o câncer invasivo. (EGAWA, 2015)

## 4. VACINAS

### 4.1 Vacinas Profiláticas

A vacina profilática promove uma resposta humoral a partir do contato com *virus-like particles* (VLPs), ou partículas semelhantes ao vírus, as quais são caracterizadas pela morfologia semelhante ao vírus, porém destituídas de DNA viral, que é o responsável pelos danos da infecção por esse agente (ZARDO, *et al.*, 2014). A primeira vacina profilática contra o HPV a ser licenciada e aprovada pelo FDA (Food and Drug Administration) foi a Gardasil® em 2006, uma vacina quadrivalente (HPV tipos 6, 11, 16 e 18). Além dessa, está disponível também, no mundo todo, a vacina bivalente (HPV tipos 16 e 18) Cervarix®, que foi aprovada pelo FDA em 2009 (ROLDÃO, *et al.*, 2010).

Ambas as vacinas usam tecnologia DNA recombinante resultando em VLPs, o que gera mais segurança à vacina por induzir forte resposta imune sem o risco de espalhar uma infecção (ROLDÃO, *et al.*, 2010). Além disso, outra vantagem das VLPs é a possibilidade de serem produzidas a partir de células de insetos ou fungos (DERCHAN; SARIAN, 2007).

É pressuposto que ambas as vacinas contra o HPV evitam outros cânceres associados ao vírus com muita eficiência, como câncer de pênis, ânus, nasofaringe, além do câncer cervical. Presume-se que se houver vacinação de toda a população, os casos de câncer cervical podem ser reduzidos em dois terços (ZARDO, *et al.*, 2014).

Em 2014, o FDA aprovou a vacina nonavalente, também produzida por tecnologia DNA recombinante, que é composta pelos tipos de HPV constituintes da vacina quadrivalente além de outros cinco tipos de HPVs oncogênicos (31, 33, 45, 52 e 58) que juntos promovem aproximadamente 90% dos cânceres de colo de útero e muitas neoplasias intraepiteliais cervicais (HERRERO, *et al.*, 2015). Na tabela 1 são apresentadas as características das vacinas profiláticas bivalente, quadrivalente e nonavalente.

**Tabela 1** – Características das vacinas anti-HPV.

	<b>Bivalente (Cervavix)</b>	<b>Quadrivalente (Gardasil)</b>	<b>Nonavalente (Gardasil 9)</b>
<b>Fabricante</b>	GlaxoSmithKline	Merck	Merck
<b>Concentração</b>	16 (20µg), 18 (20µg)	6 (20µg), 11 (40µg), 16 (40µg), 18 (20µg)	6 (30µg), 11 (40µg), 16 (60µg), 18 (40µg), 31 (20µg), 33 (20 µg), 45 (20µg), 52 (20µg), 58 (20µg)
<b>Adjuvante</b>	500µg de hidróxido de alumínio + 50µg de monofosforil lipídio-A (ASO4)	225µg de sulfato de hidroxifosfato amorfo de alumínio (AAHS)	500µg de sulfato de hidroxifosfato amorfo de alumínio (AAHS)
<b>Tecnologia Recombinante</b>	Expressão com baculovírus em células de inseto ( <i>Trichoplusia ni</i> )	Expressão em levedura ( <i>Saccharomyces cerevisiae</i> )	Expressão em levedura ( <i>Saccharomyces cerevisiae</i> )

(Fonte: Modificado de ZARDO et al., 2014; HERRERO et al., 2015.)

Todas devem ser utilizadas o mais cedo possível, de preferência antes das mulheres se tornarem sexualmente ativas, pois a contaminação por HPV ocorre concomitantemente ao início da vida sexual, tornando a utilização da vacina neste período potencialmente eficaz. Vale ressaltar que não são vacinas terapêuticas, portanto, não possuem ação em caso de infecção preexistentes ou doença já instalada, mulheres já infectadas que forem vacinadas ficarão protegidas das cepas as quais não tiveram contato ainda (CALUMBY, *et al.*, 2020 e ARAUJO, S., *et al.*, 2013).

Das vacinas atualmente disponíveis, a bivalente é indicada para mulheres de 10 a 25 anos e a quadrivalente para meninos e meninas de 9 a 26 anos (ZARDO, *et al.*, 2014). Já a nonavalente pode ser usada na rotina de vacinação de mulheres de 11 a 26 anos e de homens de 11 a 21 anos, em que ambos não tenham sido vacinados anteriormente (PETROSKY, *et al.*, 2015). Possuem eficácia comprovada contra os sorotipos presentes em cada vacina, sendo altamente imunogênicas, com garantia de proteção por cerca de 10 anos, são seguras, sem riscos de infecção com a sua administração e com efeitos adversos locais leves a moderados (CALUMBY et. al., 2020).

Em pessoas com hipersensibilidade aos componentes da vacina, principalmente ao *Saccharomyces cerevisiae*, é contraindicada a vacinação, apesar do risco de reação anafilática nessas pessoas ser pequeno. Assim como em gestantes, mesmo não quando não houver indícios de teratogenicidade, a vacina é rotulada pelo FDA como categoria B devido à falta de estudos e dados suficientes para recomendar a vacina em mulheres grávidas (BORSATTO, *et al.*, 2011 e DANA *et al.*, 2009)

O FDA orienta que as vacinas, bivalente, quadrivalente e nonavalente sejam administradas em 3 doses via intramuscular e deve-se respeitar o intervalo mínimo de pelo menos 1 a 2 meses depois da primeira dose, e da terceira dose pelo menos 6 meses depois da primeira dose. Se o calendário de vacina for interrompido, a série de vacinação não precisa ser reiniciada (PETROSKY, *et al.*, 2015 e POMFRET, *et al.*, 2011). O Programa Nacional de Imunização (PNI) do Ministério da Saúde do Brasil prioriza adolescentes antes do início da atividade sexual. A vacina que está disponível na rede pública pelo SUS é a quadrivalente para mulheres na faixa dos 9 aos 26 anos e meninos de 11 a 14 anos (CALUMBY, *et al.*, 2020).

#### **4.2. Vacinas Terapêuticas**

As vacinas terapêuticas diferem das vacinas preventivas na medida em que se destinam a gerar imunidade mediada por células em vez de neutralizar anticorpos. São categorizadas em nanopartículas, vetores vivos - (bacterianos e virais), ácido nucleico - (DNA e RNA), proteína-, peptídeo-, célula- (citocina-transduzida autóloga vacinas à base de células tumorais e células dendríticas [DCs]). As proteínas precoces codificadas com HPV, especialmente as oncoproteínas E6 e E7, formam alvos ideais para vacinas terapêuticas contra o HPV, uma vez que são consistentemente expressas em HPV associado a malignidades e lesões pré-cancerosas, desempenham papéis cruciais na geração e manutenção da doença associada ao HPV (WANG, *et al.*, 2019).

Grande parte das vacinas terapêuticas contém antígenos E6 e E7 em várias formas e têm como objetivo fornecer esses antígenos às células que apresentam antígenos (APCs), estimulando a apresentação de antígenos através do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) classe I e MHC classe II, levando à geração de células citotóxicas TCD8+ ou células resposta TCD4+. A maioria das vacinas terapêuticas contra o HPV concentra-se na obtenção de respostas imunológicas contra o antígeno E7, porque ele é bem caracterizado imunologicamente em comparação com o E6 no modelo pré-clínico (YANG, *et al.*, 2016).

Outras proteínas úteis para a detecção de infecções virais precoces são E1 (helicase viral) e E2, expressas a níveis mais elevados do que E6 e E7 nas fases muito precoces em que ainda não ocorreu a integração do genoma viral. Para uma vacina terapêutica ideal, essas proteínas seriam o alvo principal, ao induzir poderosas respostas

imunológicas de células T tipo 1 e linfócitos citotóxicos (CTL), capazes de matar infecções e células malignas (CHABEDA, *et al.*, 2018).

No caso das vacinas vivas, tem-se como base vetores bacterianos ou virais, ambos capazes de replicar dentro do corpo para expressar e espalhar o antígeno. Essas são altamente imunogênicas, possui gama de vetores a serem selecionados para fornecer o antígeno de uma maneira desejada, entretanto, enfrentam uma grande desvantagem por representarem riscos potenciais de segurança, particularmente, para indivíduos com o sistema imunológico comprometido. Ademais, a eficácia da resposta imunológica de imunização repetida com o mesmo vetor é limitada, pois há indução de anticorpos neutralizantes específicos do vetor e outros vetores pré-existentes específicos (DADAR, *et al.*, 2018).

Dentre as espécies vetoriais bacterianas têm-se como principais: *Listeria monocytogenes*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus lactis* e *Salmonella*. A *Listeria* é um vetor promissor devido as propriedades, tais como a sua capacidade de infectar macrófagos sem ser capturado pela fagocitose, e a sua capacidade de dirigir o processamento de antígenos através dos percursos MHC I e MHC II. Para as de vetores virais, como adenovírus, alfa-vírus e vírus da varíola, investigações em modelos pré-clínicos têm demonstrado ser os mais promissores para imunoterapia específica de antígenos (CHABEDA, *et al.*, 2018).

Em contrapartida, ao contrário da vacina em vetor vivo, as vacinas de DNA são capazes de vacinações repetidas, pois não levam à geração de anticorpos neutralizantes contra o plasmídeo injetado. Além de seguras e estáveis, são fáceis de produzir e mantêm o antígeno expresso em células por mais tempo do que as de RNA ou proteína. Elas funcionam por meio da injeção de DNA de plasmídeos e codificam o antígeno de interesse HPV E6 e E7 nas células hospedeiras. Existem, ainda, as vacinas de RNA, porém, apesar dos resultados promissores demonstrados nos estudos acerca das mesmas, as que visam os antígenos do HPV e as doenças relacionadas ao HPV ainda não progrediram para serem testadas em cenários clínicos (DADAR, *et al.*, 2018).

No que tange as vacinas de subunidade, também consideradas mais seguras do que as de vetor vivo, os antígenos são fornecidos sob a forma de peptídeos ou proteínas

inteiras. Por estarem presentes nas células hospedeiras de forma transitória, diminui-se as hipóteses de toxicidade. As vacinas anti-peptídeo são estáveis, seguras e fáceis de produzir, contudo, são frequentemente específicas para MHC e precisam corresponder ao tipo de antígeno leucocitário humano (HLA) do paciente para uma apresentação eficaz. Já as vacinas à base de proteínas contêm todos os epítomos antigênicos HLA, as quais não são restritas ao MHC, porém, apresentam baixa imunogenicidade e promovem respostas de anticorpos sobre as respostas das células T devido à apresentação ao complexo MHC II (CHABEDA, *et al.*, 2018).

As vacinas baseadas em células envolvem o isolamento de células alvo tais como células dendríticas (CD) ou células T do paciente, manipulação *ex vivo* e transferência de volta para o paciente em tratamento. A utilização de CD é promissora por serem as principais células a apresentar antígenos capazes de ativarem células CD4+ e CD8+ T, sem a necessidade de melhorar a visibilidade do antígeno, contudo, são limitadas quanto à capacidade de produção em grande escala devido à exigência de colher CD suficientes de cada paciente, além de não possuírem uma via definida para a vacinação e terem um tempo de vida limitado devido à apoptose mediado por células T (KIM, *et al.*, 2017).

A transferência de células adotadas (ACT) envolve a geração de linfócitos T citotóxicos (LTC) específicos para antígenos *ex vivo*, que são, então, usados *in vivo* para aumentar a imunogenicidade. A vantagem está na geração de LTCs específicas de antígenos que podem ser produzidas em grandes quantidades *in vitro*, têm o poder de ser projetadas ou ativadas *ex vivo* para obter frações antigênicas. Isso permite a manipulação do hospedeiro antes da transferência de células para eliminar células supressoras, tais como as células T reguladoras, no entanto, acredita-se que os LTCs por si só podem não ser suficientes para eliminar células cancerígenas em pacientes com doenças avançadas (KAWANA, *et al.*, 2014).

Como muitos dos projetos terapêuticos de vacinas HPV descritos acima, como vacinas à base de proteína, peptídeo e DNA, têm intrinsecamente baixa imunogenicidade, a administração destas vacinas por si só pode não obter, efetivamente, as respostas imunológicas específicas de antígenos desejadas e efeitos terapêuticos, portanto, estratégias para aumentar os efeitos terapêuticos das vacinas são investigadas (YANG, *et al.*, 2016).

O desenvolvimento de vacinas terapêuticas ainda está em curso, mas fornecem provas promissoras para a eventual erradicação de doenças e malignidades relacionadas ao HPV. Com diversos tipos de vacinas em estudo, cada uma está associada a vantagens e limitações. Atualmente, a implementação de estratégias como a incorporação de adjuvantes, regimes prime boost e outras estratégias combinadas para melhorar ainda mais a imunidade das células T de resposta, como a associação com quimio-radioterapia, bem como moléculas capazes de bloquear regulamentações negativas e supressões imunológicas presentes no microambiente tumoral, otimizam cada vez mais o efeito terapêutico das estratégias de tratamento (DADAR, *et al.*, 2018).

## **5. PERSPECTIVAS FUTURAS**

No cenário do combate ao câncer cervical por ação do HPV, inúmeros ensaios clínicos vêm sendo realizados com candidatas à vacina, de modo que a chance de ter em breve uma vacina terapêutica contra o HPV no mercado é extremamente alta, porém, as estratégias atuais apresentam dificuldades não só no âmbito de atingir o alvo desejado, mas também no custo de produção, transporte - é necessária uma tecnologia de resfriamento e armazenamento adequados - e viabilização da vacina para todas as pessoas. Atualmente a maior parte das vacinas em estudo apresentam um alto custo de produção que as tornaria inacessível às populações de países em desenvolvimento, os quais apresentam índices altíssimos de câncer cervical.

Nesse sentido, cabe destacar o uso de plantas como uma plataforma alternativa de produção de vacinas terapêuticas, o qual vem sendo estudado como uma potencial forma de redução nos custos de produção. Essa é uma alternativa atraente devido à sua escalabilidade, produção rápida e baixo risco de contaminação quando comparada à fermentação microbiana tradicional ou aos sistemas de expressão de células de mamíferos e insetos. Além disso, contêm a maquinaria eucariótica necessária para a modificação de proteínas, tais como a dobragem de proteínas e a glicosilação (CHABEDA, *et al.*, 2018).

Embora nenhuma vacina terapêutica de origem vegetal para doenças relacionadas ao HPV tenha chegado a um ensaio clínico, várias já se revelaram como candidatas à

vacina. Isso porque mostraram potencial para desencadear respostas LTC específicas ao HPV e resultaram em regressão tumoral em muitos estudos com animais. Sendo assim, as vacinas terapêuticas produzidas por plantas tornam-se um nicho ideal para os produtos farmacêuticos fabricados por plantas, visto que o tamanho do mercado e, portanto, os volumes de produção são muito menores do que para as vacinas profiláticas (DADAR, *et al.*, 2018).

Ademais, ainda que as técnicas de prevenção já tenham evoluído consideravelmente, diagnóstico e tratamento do câncer cervical, quando há progressão da doença para estágios avançados/metastáticos, o prognóstico ainda não é tão favorável, de modo que segue sendo uma causa frequente de mortes no mundo. Por apresentar um resultado insatisfatório com a quimioterapia convencional, uma nova forma de tratamento vem ganhando destaque, a imunoterapia. Baseada no estímulo da resposta imunológica endógena contra células tumorais, a imunoterapia aparece com uma nova e promissora fronteira no tratamento anticâncer.

Para o tratamento do câncer cervical, a ADXS11-001 é a principal protagonista da imunoterapia. Trata-se de uma molécula viva atenuada de *Listeria monocytogenes* (Lm) a qual, por bioengenharia, é capaz de secretar uma proteína de fusão HPV-16-E7, que visa as células transformadas pelo HPV. Os vetores Lm entram na corrente sanguínea e são internalizados pelos APCs (células que apresentam antígenos). Uma vez dentro, secretam a listeriolisina O (LLO) e escapam do fagolisosoma e liberam no citosol múltiplas cópias da proteína de fusão (tO-tumor-associado ao antígeno TAA). O tLLO-TAA, altamente imunogênico, comunica-se com o sistema imunológico e promove a diferenciação dos LTCs, que se infiltram no tumor e destroem as células cancerígenas. Além disso, o tLLO-TAA altera o microambiente imunossupressor do tumor e leva a uma diminuição na proporção de células imunorreguladoras em relação às células imunefectoras (VENTRIGLIA, *et al.*, 2017).

Outra linha de pesquisa que vem sendo foco dos estudos contra o câncer cervical é o entendimento do papel das modificações epigenéticas no processo de carcinogênese. A acetilação da histona é um processo regulado por histonas deacetilases (HDAC) e histona acetiltransferases (HAT), possui um papel importante na regulação epigenética,

de modo a permitir o controle da expressão gênica. Os HDACs também estão envolvidos na acetilação de proteínas não-histônicas, como a p53. Dessa forma, inibidores HDACi podem interferir em uma série de vias biológicas relacionadas ao crescimento celular, transdução de sinal celular e morte, além de reduzir a angiogênese e outros eventos celulares. (YANG; SETO, 2008).

Devido à superexpressão do HDAC em muitos tipos de câncer, incluindo o cervical, ensaios *in vitro* e *in vivo* demonstraram que o HDACi poderia ser uma terapia promissora para o câncer cervical relacionado ao HPV. Os inibidores de HDAC atuam na redução do desenvolvimento tumoral, podem ser usados sozinhos ou em combinação com outras drogas, porém, poucos medicamentos HDACi foram aprovados pela FDA atualmente, o que inclui vorinostat (também conhecido como SAHA) (2006), romidepsina (2009), belinostat (2014), panabinostat chidamide (2015) e pracinostat (2016) (Sangwan et al., 2018; Banerjee et al., 2019). Isso porque apresentam ainda algumas limitações quanto ao uso na monoterapia para tumores sólidos (BAE, *et al.*, 2018).

## **6. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O câncer cervical, causado por danos celulares devido à infecção viral por HPV, ainda ocupa posições elevadas nos rankings de morte por câncer no país e no mundo. Esse fato revela-se contraditório, uma vez que já existem vacinas profiláticas como um método seguro e eficaz de controle do câncer de colo de útero. A cobertura da vacina contra o HPV continua abaixo do ideal, o que se deve, majoritariamente, à hesitação dos pais em vacinar seus filhos. Esse sentimento pauta-se em mitos ainda propagados, como: os esfregaços de Papanicolau são suficientes para prevenir o câncer cervical; as vacinas contra o HPV não são seguras nem foram suficientemente testadas; 11-12 anos de idade é muito jovem para vacinar (BEDNARCZYK, 2019).

No que tange o tratamento do câncer cervical, foi possível identificar, no presente trabalho, uma série de vacinas terapêuticas com pesquisas em diferentes graus de andamento. A análise dos recentes ensaios pré-clínicos e clínicos sugere, porém, que as vacinas terapêuticas atuais contra o câncer ainda não apresentam um impacto

significativo nos resultados do câncer quando utilizadas como um agente único. Para que haja uma otimização das respostas ao tratamento, têm sido testadas combinações com outras estratégias, as quais demonstram um maior potencial de melhora nos resultados clínicos em comparação com a terapia única. Ademais, as vacinas de DNA têm sido as mais bem toleradas e seguras, e sua combinação com outras terapias poderia se tornar parte do padrão de cuidado em muitos casos malignos (LOPES, *et al.*, 2019).

Por fim, cabe ressaltar a importância de se compreender os eventos moleculares que mantêm o fenótipo maligno das células cancerosas HPV-positivas e que afetam o curso da doença. Nesse sentido, os estudos demonstram que os oncogenes virais E6/E7 desempenham um papel central tanto para o início da carcinogênese induzida por HPV, quanto para o crescimento maligno de células cancerosas HPV-positivas (HOPPE-SEYLER, *et al.*, 2017). Quanto a proteína oncogênica E5, os estudos ainda são recentes, porém um tema comum entre eles é a capacidade de modular o tráfego de proteínas de membrana o que resulta em alterações nos níveis da superfície celular ou na atividade de vários receptores diferentes e influência, assim, uma variedade de caminhos que poderiam contribuir para a carcinogênese (REN, *et al.*, 2020).

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA, A.; QUEIROZ, J.; SOUSA, F.; SOUZA, A. Cervical cancer and HPV infection: ongoing therapeutic research to counteract the action of E6 and E7 oncoproteins. **Drug Discovery Today**, v. 24, , n. 10, p. 2044-2057, 2019. doi: 10.1016/j.drudis.2019.07.011.
- ARAUJO, S.; CAETANO, R.; BRAGA, J.; COSTA E SILVA, S. Eficácia das vacinas comercialmente disponíveis contra a infecção pelo papilomavírus em mulheres: revisão sistemática e metanálise. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.29, p.S32-S44, 2013. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00163512>.
- ARBYN, M.; WEIDERPASS, E.; SANJOSÉ, S.; SARAIYA, M.; FERLAY, J.; BRAY, F. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. **Lancet Glob Health**; v. 8, n. 2, e191–e203, 2020. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30482-6.
- BAE, J.; HIDESHIMA, T.; TAI, Y. T.; SONG, Y.; RICHARDSON, P.; RAJE, N., *et al.* Histone deacetylase (HDAC) inhibitor ACY241 enhances antitumor activities of antigen-specific central memory cytotoxic T lymphocytes against multiple myeloma and solid tumors. **Leukemia**, v. 32, p. 1932–1947, 2018. doi: 10.1038/s41375-018-0062-8.
- BEDNARCZYK, R. Addressing HPV vaccine myths: practical information for healthcare providers. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v.15, p.1628–1638, 2019. doi: 10.1080/21645515.2019.1565267.
- BODA, D.; DOCEA, A.; CALINA, D., *et al.* Human papilloma virus: Apprehending the link with carcinogenesis and unveiling new research avenues. **International Journal of Oncology**, v.52, p. 637-655, 2018. doi: 10.3892/ijo.2018.4256.
- BORSATTO, A.; VIDAL, M.L.; ROCHA, R. Vacina contra o HPV e a Prevenção do Câncer do Colo do Útero: Subsídios para a Prática. **Revista Brasileira de Cancerologia**; v.57, n. 1, p. 67-74, 2011. <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2011v57n1.690>.
- BURLEY, M.; ROBERTS, S.; PARISH, J. Epigenetic regulation of human papillomavirus transcription in the productive virus life cycle. **Seminars in Immunopathology**, v. 9, n. 6, 483, 2019. <https://doi.org/10.3390/pathogens9060483>.
- Câncer do colo do útero**. Instituto Nacional do Câncer- INCA, 2021. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-do-colo-do-utero>> Acesso em: 09/09/2021
- HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN. **Câncer de colo de útero**. 2020. Disponível em: <<https://www.einstein.br/doencas-sintomas/cancer-colo-utero>> Acesso em: 09/09/2021.
- CALUMBY, R.; SILVA, R.; SUÁREZ, J.; LÔBO, T.; VIERA, D. Papiloma Vírus Humano (HPV) e neoplasia cervical: importância da vacinação. **Braz. J. Hea. Rev.**, Curitiba, v. 3, n. 2, p.1610-1628, 2020. DOI:10.34119/bjhrv3n2-023.

CHABEDA, A.; YANEZ, R.; LAMPRECHT, R. Therapeutic vaccines for high-risk HPV-associated diseases. **Papillomavirus Research**, v.5, p.46-58, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.pvr.2017.12.006>.

DADAR, M.; CHAKRABORTY, S.; DHAMA, K.; PRASAD, M. et al. Advances in Designing and Developing Vaccines, Drugs and Therapeutic Approaches to Counter Human Papilloma Virus. **Front. Immunol.** v. 9, p. 2478, 2018. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02478.

DANA, A., *et al.* **Pregnancy Outcomes From the Pregnancy Registry of a Human Papillomavirus Type 6/11/16/18 Vaccine.** *Obstetrics & GYNECOLOGY*, v.114, n. 6, 2009. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181c2a122.

DERCHAIN, S.; SARIAN, L. Vacinas profiláticas para o HPV. **Rev Bras Ginecol Obstet.**, v. 29, n. 6, p. 281-4, 2007. <https://doi.org/10.1590/S0100-72032007000600001>.

DIMAIO, D.; PETTI L.M. The E5 proteins. **Virology**. v.445, p. 99–114, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.05.006>.

DOORBAR, J.; QUINT, W.; BANKS, L. et al. The Biology and Life-Cycle of Human Papillomaviruses. **Vaccine**, v..30, n. 5, p. F55-F70, 2012. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.06.083.

EGAWA, N.; GRIFFIN, H.; DOORBAR, J. Human Papillomaviruses; Epithelial Tropisms, and the Development of Neoplasia. *Viruses* , v.7, p.3863-3890, 2015. doi: 10.3390/v7072802.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER “José Alencar Gomes da Silva”. **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil.** Rio de Janeiro: INCA, 2019. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>> Acesso em: 25/05/2021.

**Cervix uteri Source: Globocan 2020.** Global Observatory Center - WHO, 2020. Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/23-Cervix-uteri-fact-sheet.pdf>> Acesso em: 25/05/2021.

FERLAY, J.; ARBYN, M.; WEIDERPASS, E., *et al.* Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. **The Lancet Global Health.** v. 8, 2, p. e191-e203, 2020. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30482-6.

FREITAS, *et al.* **hrHPV E5 oncoprotein: immune evasion and related immunotherapies.** *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research.* v.36, p.71, 2017. DOI 10.1186/s13046-017-0541-1

FUJIWARA, H.; YOKOTA, H.; MONK, B., *et al.* Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) Consensus Review for Cervical Adenocarcinoma. **International Journal of Gynecological Cancer**, v. 24, n. 9, Suppl. 3, p. 96-101, 2014. doi: 10.1097/IGC.0000000000000263.

GUPTA, S.; MANIA-PRAMANIK, S. Molecular mechanisms in progression of HPV-associated cervical carcinogenesis. **Journal of Biomedical Science**, v. 26, Article number: 50 2019. <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0545-6>.

HERRERO, R.; GONZÁLEZ, P.; MARKOWITZ, L. Present status of human papillomavirus vaccine development and implementation. **The Lancet - Oncology**, v. 16, n. 5, e206-16. 2015. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70481-4.

HOPPE-SEYLER, K.; BOSSLER, F.; BRAUN, J.; HERRMANN, A.; HOPPE-SEYLER, F. The HPV E6/E7 Oncogenes: Key Factors for Viral Carcinogenesis and Therapeutic Targets. **Trends in Microbiology**, v. 26, n. 2, p. 158-168, 2017. doi: 10.1016/j.tim.2017.07.007.

KAJITANI, N.; SATSUKA, A.; KAWATE, A.; SAKAI, H. Productive lifecycle of human papillomaviruses that depends upon squamous epithelial differentiation. **Frontiers in Microbiology - Virology**. v.3, A.152, 2012. doi: 10.3389/fmicb.2012.00152. eCollection 2012.

KAWANA, K.; ADACHI, K.; KOJIMA, S.; TAGUCHI, A.; TOMIO, K.; YAMASHITA, A, *et al.* Oral vaccination against HPV E7 for treatment of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 (CIN3) elicits E7-specific mucosal immunity in the cervix of CIN3 patients. **Vaccine**, v.32, p. 6233–9, 2014. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.09.020.

KIM, J.J.; BURGER, E.A.; SY, S.; CAMPOS, N.G. Optimal cervical cancer screening in women vaccinated against human papillomavirus. **J Natl Cancer Inst.**, v. 109, n. 2, djw216, 2017. doi: 10.1093/jnci/djw216.

LONGORIA, S.C.; ESKANDER, R.N. Immunotherapy in endometrial cancer – an evolving therapeutic paradigm. **Gynecologic Oncology Research and Practice**, v.2, n. 11, 2015. doi: 10.1186/s40661-015-0020-3.

LOPES, A.; VANDERMEULEN, G.; PRÉAT, V. Cancer DNA vaccines: current preclinical and clinical developments and future perspectives. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. v.38, p.146, 2019. doi: 10.1186/s13046-019-1154-7.

OKUNADE, S. Human papillomavirus and cervical cancer. **Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 382, n. 9895, p. 889-899, p. 2019. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60022-7.

PAL, A.; KUNDU, R. Human Papillomavirus E6 and E7: The Cervical Cancer Hallmarks and Targets for Therapy. *Targets for Therapy*. **Front. Microbiol.** v.10, n. 3, 3116, 2020. doi: 10.3389/fmicb.2019.03116. eCollection 2019.

PETROSKY, E.; BOCCHINI Jr, J.; HARIRI, S., *et al.* Use of 9-Valent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine: Updated HPV Vaccination Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. **MMWR**, v. 64, n.11, p. 289-310, 2015. <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6411.pdf>.

POMFRET, T.; GAGNON Jr, J.; GILCHRIST, A. Quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine: a review of safety, efficacy, and pharmacoeconomics. **Journal of**

- Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 36, p.1–9, 201. doi: 10.1111/j.1365-2710.2009.01150.x.
- REN, S.; GAYKALOVA, D.; GUO, T. *et al.* HPV E2, E4, E5 drive alternative carcinogenic pathways in HPV positive cancers. **Oncogene**, v.39, p.6327–6339, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41388-020-01431-8>.
- ROLDÃO, A.; MELLADO, M.C.; CASTILHO, L.; CARRONDO, M.; ALVES, P. Virus-like particles in vaccine development. **Expert Review of Vaccines**, v.9, 10, p. 1149-1176, 2010. doi: 10.1586/erv.10.115.
- ROSA, M.; MEDEIROS, L.; ROSA, D.; BOZZETI, M. C.; SILVA, F. R.; SILVA, B. Papilomavírus humano e neoplasia cervical. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 5, p. 953-964, 2009. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2009000500002>.
- SANJOSE, S.; BROTONS, M.; PAVON, M. The natural history of human papillomavirus infection. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology**, v.47, p.2-13, 2018. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.015.
- SANJOSE, S.; QUINT, W.; ALEMANY, L. *et al.* Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. **Lancet Oncol.**, v.11, p.1048–56, 2010. doi:10.1016/S1470-2045(10)70230-8.
- SMALL, W.; BACON, M. A.; BAJAJ, A.; CHUANG, L. T.; *et al.* Cervical cancer: A global health crisis. **Cancer**, v.123, n. 13, p. 2404–2412, 2017. <https://doi.org/10.1002/cncr.30667>.
- STANLEY, M. Epithelial Cell Responses to Infection with Human Papillomavirus. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 25, n. 2, p. 215–222, 2012. doi:10.1128/CMR.05028-11. PMID: 22491770.
- VENTRIGLIA, J.; PACIOLLA, I.; PISANO, C.; *et al.* Immunotherapy in ovarian, endometrial and cervical cancer: State of the art and future perspectives. **Cancer Treatment Reviews**, v. 59, 109–116, 2017. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.07.008.
- WANG, R.; PAN, W.; JIN, L.; HUANG, W.; LI, Y.; WU, D.; GAO, C.; MA, D.; LIAO, S. Human papillomavirus vaccine against cervical cancer: opportunity and challenge. **Cancer Letters**, v. 471, p. 88-102, 2019. doi: 10.1016/j.canlet.2019.11.039.
- YANG, A.; JEANG, J.; CHENG, K.; CHENG, T.; YANG, B.; WU, T.; HUNG, C-F. Current State in the Development of Candidate Therapeutic HPV Vaccines. **Expert Review of Vaccines**, v. 15, n. 8, p. 989-1007, 2016. <https://doi.org/10.1586/14760584.2016.1157477>.
- YANG, X. J.; SETO, E. The Rpd3/Hda1 family of lysine deacetylases: from bacteria and yeast to mice and men. **Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.** v.9, p. 206–218, 2008. <https://doi.org/10.1038/nrm2346>.
- ZARDO, G.; FARAH, F.; MENDES, F. *et al.* Vacina como agente de imunização contra o HPV. **Ciência e Saúde Coletiva**, v.19, 9, p.3799-3808, 2014. <https://doi.org/10.1590/1413-81232014199.01532013>.