



AÇÕES IMUNOLÓGICAS INDUZIDAS PELO PAPILOMAVIRUS HUMANO

MARIANE ZIMMERLE SANTANA DA SILVA

RESUMO

O HPV é, atualmente, a infecção sexualmente transmissível (IST) mais comum no mundo, estando presente em aproximadamente 11,7% da população mundial. O mesmo pertence à família *Papovaviridae*, e tem como característica marcante a sua transmissão pela via sexual. Ademais, o vírus é o principal causador dos cânceres cervicais, como os de colo de útero, de vulva, vaginal, de pênis e anal, porém também pode levar ao câncer de orofaringe, dependendo de onde estão as células infectadas. Pensando nisso, este resumo tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica acerca do aspecto patogênico e das ações imunológicas do organismo contra o Papilomavírus humano, além dos tratamentos necessários. Para a construção do presente resumo foram realizadas leituras de diversos artigos que abordam a imunologia da infecção pelo HPV, e cartilhas instrutivas disponibilizadas pelos órgãos de saúde. Após isso, observou-se que o organismo humano atua de duas formas contra a infecção pelo HPV, a primeira é pela imunidade inata que atua a partir dos queratinócitos no vírus utilizando o receptor TLR9, que é ativado e estimula a liberação de citocinas pró-inflamatórias e ativação de complexos proteicos que estimulam o estresse celular causado por agentes oxidantes. Já a resposta imune adaptativa tem como principais unidades celulares os linfócitos T e B. Os linfócitos B geram IgA e IgG que atuam a partir de anticorpos específicos para o vírus, sendo estimulados pelas células dendríticas do tipo Langerhans, que levam partículas virais para a rede linfática e de gânglios. As células TCD4+ também atuam na eliminação do vírus, enquanto as TCD8 atuam na imunidade contra os cânceres provenientes do mesmo, tendo auxílio das TCD4 também. Apesar de todas as estratégias para cura da infecção, a maioria das mulheres não têm a resposta imunológica adequada, uma vez que o papilomavirus regula negativamente as vias dos queratinócitos, que são os principais responsáveis pela detecção e início da eliminação viral. Com isso, vê-se que o sistema imunológico sozinho pode falhar no processo de defesa do organismo, uma vez que nem sempre o corpo humano encontra-se em perfeito estado para iniciar um processo de resposta à infecção.

Palavras-chave: HPV; Câncer; Imunidade; IST; Profilaxia.

1 INTRODUÇÃO

O Papilomavirus Humano (HPV) é um vírus de DNA dupla-fita circular, que contém simetria ocaédrica entre 55 e 60 nanômetros, formado por um capsídeo com cerca de 72 capsômeros. É um vírus mencionado desde a antiguidade por conta das suas verrugas trato-genitais bem características (CÔRA, et al., 2022). O mesmo pertence à família *Papovaviridae*, e tem como característica marcante a sua transmissão pela via sexual, que ocorre pelo contato com a pele ou mucosa infectada, ou seja, mesmo que o contato se dê por via oral-genital ou pelo contato das mãos com o local infectado, ainda assim irá transmitir o

vírus. (Galvão e Silva, 2022). Tal vírus também pode ser denominado como condiloma, contendo presença de verrugas que se assemelham a cristas de galo, e são o principal ponto infeccioso.

O HPV é, atualmente, a infecção sexualmente transmissível (IST) mais comum no mundo, estando presente em aproximadamente 11,7% da população mundial (Galvão e Silva, 2022). Tal vírus apresenta vários tipos, identificados como os de alto risco e os de baixo risco. Os de alto risco são os mais propensos a desenvolverem câncer nos indivíduos infectados e compreendem os tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59 (Ministério da Saúde, 2014). É importante ressaltar que o vírus é o principal causador dos cânceres cervicais, como o de colo de útero (mais comum), o de vulva, o vaginal, de pênis e o anal, porém também pode levar ao câncer de orofaringe, dependendo de onde estão as células infectadas.

A maneira mais eficaz de prevenir seu contágio é a vacina, que está disponível em duas opções, a bivalente (que atua contra o HPV 16 e 18) e a quadrivalente (que protege contra o HPV 6,11,16 e 18). Além disso, associada a vacinação também é indicado o exame colpocitopatológico, realizado de forma anual pelas mulheres após a primeira relação sexual, para acompanhar o aparecimento de feridas e lesões na área vaginal (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER apud CÔRA et al, 2022).

A infecção pelo Papilomavírus ocorre pela ligação do mesmo com sulfato de heparina na camada basal do tecido, que altera sua estrutura devido a mudança da conformação das proteínas no seu capsídeo, e assim, o mesmo consegue adentrar a célula. (Sapp; Bienkowska-Haba apud Côra et al, 2022). Ademais, o vírus só consegue adentrar a camada basal a partir de algum micro trauma já existente, o que justifica o acompanhamento anual da área genital, principalmente feminina. Ainda sobre sua forma de infecção, o HPV é facilitado pela mitose, uma vez que a proteína menor do capsídeo L2 prende o DNA viral aos cromossomos mitóticos (Rizzato et al, 2023), fazendo com que seus genes se propaguem rapidamente, agravando a infecção.

Apesar de todos os artifícios usados pelo vírus para transmissão e infecção, o corpo humano contém maneiras de se defender e atacar o vírus através do sistema imunológico, composto de células e moléculas capazes de perceber um invasor e criar mecanismos de defesa tanto gerais quanto para agentes específicos. Pensando nisso, este resumo tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica acerca do aspecto patogênico e das ações imunológicas do organismo contra o Papilomavírus humano, discutindo suas manifestações e tratamentos necessários.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Para a construção do presente resumo foram realizadas leituras de diversos artigos que abordam a imunologia da infecção pelo HPV, estudos de caso, relatos de experiência e revisões de literatura acerca da doença, além de cartilhas instrutivas disponibilizadas por órgãos de saúde. Os artigos foram pesquisados nos bancos de dados Google Acadêmico, CaFe CAPES, Elsevier e sites governamentais. As palavras chave utilizadas para a busca foram “HPV” “imunidade”, “resposta imunológica” e “Papilomavírus humano”. Após isso, foi feito um apanhado das informações mais relevantes, que foram utilizadas para a confecção do resumo.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Patogênese *in situ*

O papilomavírus é transmitido por contato sexual direto ou indireto, e tem um período

de incubação de cerca de oito meses. A infecção é concluída quando o vírus adentra a camada basal das células, mantendo seu genoma (Galvão e Silva, 2022). O vírus depende da evolução dos queratinócitos locais para se replicar, se organizando num epissoma (DNA livre) no núcleo da célula. Durante a primeira fase, o vírus se replica com baixa velocidade, entre 50 e 100 cópias com baixa presença de proteínas, justificando a não formação do vírus (Côra, et al., 2022).

Após isso, as células infectadas atingem a parte superior da camada basal, ocorrendo a replicação do epissoma, o que gera cerca de 1000 cópias por replicação, por ação de proteínas específicas presentes no capsídeo do vírus. Algumas proteínas presentes na superfície das células (L1 e L2) também permitem a replicação do vírus em células maduras, mas sua formação ocorre majoritariamente nas células mais jovens, presentes na camada superficial do epitélio (Côra, et al, apud Doorbar et al., 2015).

3.2 Sistema imune e HPV

A imunidade inata começa a atuar quando os queratinócitos entram em contato com o vírus, pois estes são responsáveis pelo reconhecimento de patógenos utilizando o receptor TLR9 que se liga ao DNA viral e o receptor TLR3, que reconhece o RNA simples e de fita dupla, no caso do HPV, o receptor usado é o TLR9, já que trata-se de um vírus de DNA circular. (Galvão e Silva, 2022). Tais receptores pertencem ao tipo Toll (TLR), que contém variações específicas para DNA e RNA, promovendo a ativação de células e a potencialização da resposta imune. Após a ativação do respectivo receptor, a célula começará a liberar citocinas pró-inflamatórias e ativação de NFK- β , um complexo proteico envolvido nos processos de estresse celular e fundamental para a resposta imunológica, que ativará os genes do interferon I, responsável pela inibição da infecção.

Em relação à resposta imune adaptativa, atuam principalmente pelos linfócitos B e T, coordenando uma resposta mais potente e específica para determinado antígeno, neste caso o HPV. Para esse tipo de resposta, também é observada a presença de células dendríticas do tipo Langerhans, que capturam partículas virais, e as levam para a rede linfática e os gânglios, que tem por função apresentar os antígenos da infecção para a produção de linfócitos T específicos para o papilomavirus. Tal resposta imunológica é dividida em humoral e celular. Para a humoral, observa-se principalmente a presença de imunoglobulinas do tipo A e G (IgA e IgG), onde a primeira é presente nas mucosas e secreções e a segunda é a imunoglobulina específica para a infecção apresentada e está presente apenas na fase crônica da doença. Já na resposta celular, há a presença de células T do tipo TCD4+, onde foi observada que sua atuação no antígeno E2, presente no vírus, leva à sua eliminação (Galvão e Silva apud Abrantes, 2016).

Foi observado também que, quando o vírus leva à formação de câncer, existe a imunidade tumoral a partir das células TCD8, que farão a eliminação das células infectadas, enquanto as células TCD4 auxiliam na resposta imunológica celular e na maior sobrevivência e ação das TCD8 pela liberação de citocinas (Galvão e Silva apud Achraf, et al, 2021).

Apesar das ações citadas acima, foi observado que na maioria das mulheres não ocorre a resposta humoral e expressão adequada de anticorpos neutralizantes. Isso ocorre porque o HPV regula negativamente as vias de sinalização e detecção de queratinócitos, além de citocinas pró-inflamatórias e genes interferon tipo I não serem liberados, aumentando o estágio de infecção e, conseqüentemente, facilitando o surgimento de alguma neoplasia (Côra, et al, 2022). Dessa forma, observa-se que existe um componente carcinogênico no vírus que induz a persistência da infecção. A regulação negativa da sinalização IFN e das moléculas do complexo de histocompatibilidade (MHC) prejudicam ambas as imunidades de atuarem levando, assim, a uma persistência do HPV.

4 CONCLUSÃO

O HPV é, atualmente, a IST mais comum no mundo, e principalmente no Brasil, onde é estimado cerca de 9 a 10 milhões de infectados e que, a cada ano, surjam 700 mil novos casos (Abreu, et al, 2018) demonstrando a urgente necessidade de abordagem desse assunto.

Com isso, vê-se que o sistema imunológico sozinho pode falhar no processo de defesa do organismo, uma vez que nem sempre o corpo humano encontra-se em perfeito estado para iniciar um processo de resposta à infecção. Dessa forma, as pessoas e, principalmente, as mulheres ficam expostas a contração de tal vírus, que pode levar ao desenvolvimento de vários tipos de câncer.

A disseminação do conhecimento acerca de tais informações e mecanismos de patogênese do vírus são de extrema importância para a procura de medidas profiláticas, como a vacina, disponibilizada pelo Governo Federal à população, além do acompanhamento médico após o início da vida sexual. Por fim, o presente resumo elucida, através de uma revisão de literatura, como a imunidade responde ao papilomavirus humano e a necessidade da profilaxia para a diminuição dos casos de câncer estimulado por ele.

REFERÊNCIAS

Abreu, M., Filho, G., Motta, P., et al. Conhecimento e percepção sobre o HPV na população com mais de 18 anos da cidade de Ipatinga, MG, Brasil. Scielo, mar.,2018.

<https://doi.org/10.1590/1413-81232018233.00102016>.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância epidemiológica em doenças transmissíveis. Guia prático sobre o HPV – Cartilha profissionais de saúde. Brasília, Ministério da Saúde, 2014.

<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/guia-pratico-hpv-2013.pdf>.

Côra, G., Marinelli, N., Ross, J., et al. Respostas imunológicas relacionadas a infecção do papilomavirus humano no trato genital feminino. Editora Científica Digital, Vol. 2 (2022).

<https://downloads.editoracientifica.com.br/articles/220809647.pdf>.

Galvão, T., Silva, D. Uma revisão sobre a patogenia, aspectos imunológicos e tratamentos do HPV. Brazilian Journal of Health Review, Curitiba, v. 5, n.5, p. 21688-21701, set/out., 2022.

<https://doi.org/10.34119/bjhrv5n5-306>.

Rizzato, M., Mao, F., Chardon, F. et al. As quinases mitóticas mestras regulam a entrega do genoma viral durante a entrada nas células do papilomavírus. Nat Commun 14, 355 (2023).

<https://doi.org/10.1038/s41467-023-35874-w>.