

### $\beta$ -PAPILOMAVÍRUS HUMANO NO DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER DE PELE NÃO MELANOMA

**Lida Natalia Parra Gelves<sup>1</sup>;**

Universidade Federal de Uberlândia (UFU), Uberlândia, Minas Gerais.

<http://lattes.cnpq.br/5923926149065786>

**Ana Graci Brito Madurro<sup>2</sup>;**

Universidade Federal de Uberlândia (UFU), Uberlândia, Minas Gerais.

<http://lattes.cnpq.br/7296504571151719>

**João Marcos Madurro<sup>3</sup>.**

Universidade Federal de Uberlândia (UFU), Uberlândia, Minas Gerais.

<http://lattes.cnpq.br/3084687587967112>

**RESUMO:** Os vírus do papiloma humano (VPH) são um genoma de DNA bicatenário, membro do gênero *Papillomavirus*, reconhecido pela sua capacidade de infectar os epitélios mucosos e cutâneos dos seres humanos, identificando-se como um dos agentes infecciosos mais comuns. Os genótipos do gênero beta-papilomavírus humano ( $\beta$ - VPH) têm sido implicados no desenvolvimento de verrugas cutâneas benignas, lesões cutâneas pré-cancerosas, tumores cutâneos benignos, especialmente carcinomas de células escamosas (CCE) e cânceres de pele não melanoma (CPNM). Estudos do sequenciamento completo do genoma de lesões cutâneas demonstraram que mais de 95% das sequências virais presentes nessas lesões pertencem a genótipos do gênero  $\beta$ - VPH, identificada em pacientes com epidermodisplasia verruciforme (EV). Os tipos de VPH beta 5 e 8 têm sido relatados como tipos de “alto risco”, estando presentes em 90% dos carcinomas de células escamosas (CEC) em pacientes com EV, levando ao desenvolvimento de câncer de pele não melanoma, gerando maior interesse neste gênero de VPH. Este capítulo apresenta uma revisão bibliográfica sobre o  $\beta$ -papilomavírus humano e seu papel no desenvolvimento da carcinogênese cutânea.

**PALAVRAS-CHAVE:** Verrugas cutâneas. Diferenciação de queratinócitos. Carcinogênese.

## HUMAN $\beta$ -PAPILLOMAVIRUS IN THE DEVELOPMENT OF NON-MELANOMA SKIN CANCER

**ABSTRACT:** Human papillomaviruses (HPVs) are double-stranded DNA genomes belonging to the Papillomavirus genus, recognized for their ability to infect human mucosal and cutaneous epithelia, and are one of the most common infectious agents. Genotypes of the beta-human papillomavirus ( $\beta$ -HPV) genus have been implicated in the development of benign cutaneous warts, precancerous skin lesions, benign skin tumors, especially squamous cell carcinomas (SCC) and non-melanoma skin cancers (NMSC). Whole genome sequencing studies of skin lesions have shown that more than 95% of the viral sequences present in these lesions belong to genotypes of the  $\beta$ -HPV genus, identified in patients with epidermodysplasia verruciformis (EV). HPV types beta 5 and 8 have been reported as “high-risk” types, being present in 90% of squamous cell carcinomas (SCC) in patients with EV, leading to the development of non-melanoma skin cancer, generating greater interest in this HPV genus. This chapter presents a literature review on human  $\beta$ -papillomavirus and its role in the development of skin carcinogenesis.

**KEYWORDS:** Cutaneous warts. Keratinocyte differentiation. Carcinogenesis.

### FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

#### Vírus do Papiloma Humano (VPH)

Os papilomavírus humanos (VPH) são pequenos vírus icosaédricos com DNA circular de fita dupla, com tamanho aproximado de 50 a 60 nm de diâmetro e não possuem envelope (HU; WALLACE, 2022). Os VPHs pertencem à família *Papillomaviridae* que foi identificada por infectar persistentemente o epitélio da mucosa e os queratinócitos da pele, levando ao desenvolvimento de câncer em diferentes partes do corpo humano (colo do útero, vulva, vagina, orofaringe, ânus, pênis e pele) (CASTRO-AMAYA et al., 2022; NEAGU et al., 2023).

O comprimento do genoma do VPH consiste em 7.000 a 8.000 pares de bases de nucleotídeos e contém sete ou oito quadros de leitura abertos (ORFs) (KURIYAMA et al., 2023) caused by human papillomavirus (HPV). O genoma codifica 6 proteínas não estruturais precoces (E1, E2, E4, E5, E6 e E7) responsáveis pela expressão, replicação e sobrevivência do DNA viral, e 2 proteínas estruturais virais (tardias); uma proteína principal do capsídeo L1 e uma proteína secundária do capsídeo L2 (TAMPA et al., 2020).

A proteína não estrutural E1 é uma DNA helicase que desempenha papel fundamental na replicação e amplificação do genoma do VPH nos núcleos das células infectadas. Foi relatado que E1 pode gerar danos ao DNA do hospedeiro e levar a mutações devido à ataxia-telangiectasia (SKELIN; TOMAIĆ, 2023).

O gene E2 está associado à ligação do vírus a locais específicos do DNA do hospedeiro, atuando como fator de transcrição viral. Da mesma forma, auxilia na adesão do gene E1 na origem da replicação nas células hospedeiras. E2 está envolvido na regulação da expressão de E6 e E7, pois mantém os transcritos virais desses genes em baixas concentrações, até que se inicie a diferenciação dos queratinócitos infectados (KURIYAMA *et al.*, 2023) caused by human papillomavirus (HPV).

A proteína do capsídeo principal, L1, e o capsídeo menor, L2, são essenciais para a montagem ideal do vírion e a encapsidação adequada dos genomas virais (SKELIN; TOMAIĆ, 2023).

E4 é uma proteína pouco conservada no genoma que atua na maturação viral e contribui para a liberação e transmissão do vírus, ligando-se às citoqueratinas (KURIYAMA *et al.*, 2023) caused by human papillomavirus (HPV).

Os genes E6 e E7 são reconhecidos como oncoproteínas, estando associados a lesões cutâneas malignas como a carcinogênese, uma vez que possuem a capacidade de imortalizar queratinócitos humanos primários. Além disso, participam da amplificação do genoma viral (TAMPA *et al.*, 2020).

### **β-VPH y carcinogénesis cutânea**

Inicialmente, a ligação entre os β-VPHs e o desenvolvimento de câncer de pele foi identificada em pacientes com epidermodisplasia verruciforme (EV), uma doença genética recessiva rara, no entanto, também foi relatada a presença de β-VPHs em números baixos de cópias em indivíduos saudáveis, que juntamente com a radiação ultravioleta (UV), resulta num risco aumentado no desenvolvimento do carcinoma espinocelular cutâneo (CHEN *et al.*, 2021).

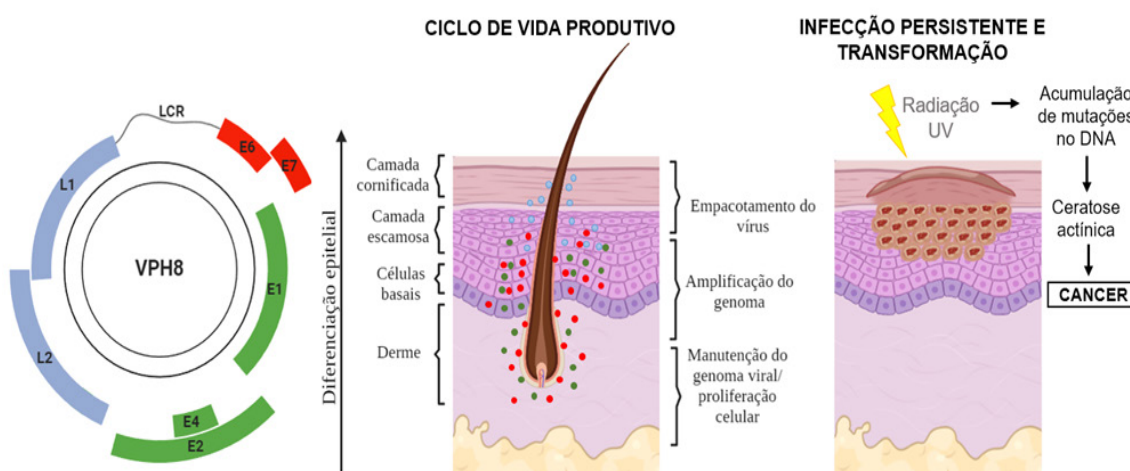
As infecções cutâneas por VPH geralmente ocorrem no início da infância e sua prevalência aumenta com a idade. Foi relatada uma soropositividade para o HPV, especialmente os tipos de VPH do gênero beta, de até 70% na população em geral, o que constitui uma infecção latente ( BANDOLIN *et al.*, 2020; TAMPA *et al.*, 2020; CASTRO-AMAYA *et al.*, 2022). Para estabelecer uma infecção na pele ou nos folículos pilosos doentes ou normais, as partículas de VPH devem alcançar a camada de células epiteliais basais através de microabrasões na pele (DACUS *et al.*, 2022).

Estudos de sequenciamento estabeleceram que o gênero β-VPH é o gênero mais frequentemente detectado em queratinócitos da pele infectada (WU; GRACE ; MUNGER, 2023). A ligação entre a infecção por β-VPH e o desenvolvimento de doenças pré-cancerígenas da pele foi relatada entre dois dos subtipos mais comuns de câncer de pele não melanoma; carcinoma basocelular (CBC) e carcinoma espinocelular (CEC), onde os beta-VPHs atuam como cofatores que aumentam a capacidade mutagênica da exposição UV, interrompendo o reparo dos danos resultantes no DNA (CHEN *et al.*, 2021).

As verrugas que as pessoas comumente apresentam têm uma história natural benigna; no entanto, lesões cutâneas pré-cancerosas podem ter aparência semelhante a verrugas. Existem diferentes fatores de risco que influenciam o desenvolvimento do câncer não melanoma causado pelo Beta-VPH. Pessoas com pele clara, exposição prolongada e repetida aos raios ultravioleta do sol ou pessoas com doenças de pele prévias são as mais afetadas (SKELIN; TOMAIĆ, 2023).

Os VPH 5 e 8 do gênero beta têm sido reconhecidos como de alto risco devido à sua alta prevalência em lesões malignas, estando presentes em 90% dos pacientes com esta doença (ARROYO MÜHR; HULTIN; DILLNER, 2021).

**Figura 1.** Ciclo de vida do VPH8 nos epitélios cutâneos (Autoria própria).



Entre os mecanismos moleculares relatados sobre o papel da infecção pelo  $\beta$ -VPH no desenvolvimento dos carcinomas cutâneos, a expressão viral dos genes E6 e E7 tem um papel fundamental, devido a que deixa a pele suscetível à carcinogênese induzida pelos raios UV, inibindo a sinalização do fator de crescimento transformador  $\beta$  (TGF $\beta$ ), o que contribui ativamente para a imortalidade dos queratinócitos (TAMPA *et al.*, 2020).

A propriedade oncogênica dos  $\beta$ -VPHs se deve principalmente à expressão das proteínas virais, E6 e E7, sendo demonstrado em estudos de modelos experimentais que essas oncoproteínas são capazes de promover instabilidades cromossômicas e evitar o estresse celular induzido pela radiação UV. Uma característica fundamental relatada é a ligação de E6 e E7 aos supressores de tumores p53 e RB1, respectivamente, promovendo sua degradação proteossômica, o que leva à perda de genes supressores de tumores e à proliferação descontrolada (VELLA *et al.*, 2024).

De acordo com estudos recentes sobre as vias de sinalização do VPH5 e VPH8 para restringir a diferenciação dos queratinócitos, os genes E6 e E7 ligam-se ao coativador transcricional das proteínas Notch, MAML1 (Mastermind Like Transcriptional Coactivator 1) e fator transformador de crescimento  $\beta$ , com o objetivo de inibir a sinalização Notch e TGF- $\beta$ . Este fato é capaz de retardar a diferenciação dos queratinócitos, provocando uma expansão drástica de células em proliferação com identidade de células basais, que na

verdade são células persistentemente infectadas. Este estudo revelou o mecanismo pelo qual os genótipos VPH5 e VPH8 mantêm infecções de longo prazo em tecidos epiteliais escamosos. Da mesma forma, a proteína E6 do VPH8 subverte a sinalização da proteína quinase Hippo e Wnt, permitindo a restrição da diferenciação dos queratinócitos. (WU; GRACE; MUNGER, 2023).

A persistência do  $\beta$ -VPH em epitélios infectados de pacientes com EV pode estar associada à falta de células epidérmicas de Langerhans (CL), uma vez que um estudo recente revelou o mecanismo da oncoproteína E7 do VPH8 para evitar a atração das células de Langerhans, suprimindo a quimiocina CCL20. E7 tem como alvo específico a proteína  $\beta$  de ligação ao intensificador/CCAAT (C/EBP $\beta$ ), que é um regulador crítico de CCL20 em queratinócitos humanos normais (SKELIN; TOMAIĆ, 2023).

Conforme relatado por VELLA et al., 2024, foi demonstrada a ligação mecânica do gênero  $\beta$ -VPH tipo 8 com a indução da pluripotência dos queratinócitos e a geração de um microambiente inflamatório. Ambos os eventos dependem do gene E6, responsável por regular negativamente a via supressora de tumor C/EBP $\alpha$ /miR-203 e induzir a proteína p63, que pertence à família p53 de supressores de tumor.

### **Importância no Brasil e diagnóstico**

Entre todos os tipos de tumores malignos registrados no Brasil, o câncer de pele não melanoma foi identificado como o mais comum pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA). Em 2022, o INCA informou que ele representa cerca de 30% dos casos, com uma estimativa de 220.490 novos casos de câncer de pele não melanoma, sendo 101.920 homens e 118.570 mulheres (INCA, 2022). De acordo com o Atlas de Mortalidade por Câncer (SIM), em 2021, foram relatadas 2.982 mortes no país devido a essa doença.

Os métodos diagnósticos para detecção do VPH cutâneo atualmente utilizados devem ser confirmados por biópsia e estudos histopatológicos. A técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) para o diagnóstico molecular é a ferramenta padrão-ouro para resultados confirmatórios, que podem ser realizados a partir de amostras de tecido verruga ou mesmo amostras de células escamosas obtidas da lesão (NIKOLOUZAKIS et al., 2020; BOSSART et al., 2023).

O diagnóstico oportuno e o tratamento adequado são pontos-chave que resultam em altas taxas de cura. Se o diagnóstico for feito em estágios iniciais, aumenta a probabilidade de recuperação definitiva em um grande número de casos, pois se não for detectado a tempo, podem progredir e apresentar potencial metastático o que pode causar mutilações significativas (BOSSART et al., 2023).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos últimos anos, estudos moleculares reforçaram, com evidências crescentes, o conhecimento da biologia dos VPHs cutâneos e destacaram os genótipos VPH5 e VPH8 do gênero beta como tipos de alto risco para o desenvolvimento de câncer de pele não melanoma.

A expressão dos genes E6 e E7 destes genótipos de alto risco é essencial nos estágios iniciais da carcinogênese, uma vez que têm como alvo direto proteínas celulares importantes, como pRb, p53, p63, CCL20 e Notch. Ao fazê-lo, causam inibição da maquinaria de reparação de danos no ADN induzida por UV, facilitando assim a acumulação de mutações no ADN. Da mesma forma, outras estratégias relatadas para completar eficientemente seu ciclo de vida na pele, os  $\beta$ -VPHs mantêm as células infectadas em estado proliferativo, mesmo que tenham sido danificadas pela radiação UV, alcançando a persistência dos queratinócitos infectados e levando ao desenvolvimento de câncer de pele não melanoma.

## REFERÊNCIAS

ARROYO MÜHR, L. S.; HULTIN, E.; DILLNER, J. **Transcription of human papillomaviruses in nonmelanoma skin cancers of the immunosuppressed.** *International Journal of Cancer*, v. 149, n. 6, p. 1341–1347, 2021.

BOSSART, S. et al. **HPV Vaccination in Immunosuppressed Patients with Established Skin Warts and Non-Melanoma Skin Cancer : A Single-Institutional Cohort Study.** p. 1–9, 2023.

CASTRO-AMAYA, A. M. et al. **E6/E7 from Beta-2-HPVs 122, 38b, and 107 possess transforming properties in a fibroblast model in vitro.** v. 414, n. March, 2022.

CHEN, M. L. et al. **The Impact of Human Papillomavirus Infection on Skin Cancer: A Population-Based Cohort Study.** *Oncologist*, v. 26, n. 3, p. e473–e483, 2021.

DACUS, D. et al. **Beta HPV8 E6 Induces Micronuclei Formation and Promotes Chromothripsis Abstract : Importance : Introduction :** n. 5, 2022.

GUPTA, R. et al. **Development of a  $\beta$ -HPV vaccine:** Updates on an emerging frontier of skin cancer prevention. *Journal of Clinical Virology*, v. 126, n. March, 2020.

HU, C.; WALLACE, N. **Beta HPV Deregulates Double-Strand Break Repair.** *Viruses*, v. 14, n. 5, 2022.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Deteção precoce do câncer.** Rio de Janeiro: INCA, 2021

KURIYAMA, Y. et al. **Skin surface material for detecting human papillomavirus infection of skin warts.** *Journal of Dermatology*, n. February, p. 1–9, 2023.

NARAYANAMURTHY, V. et al. RSC Advances Skin cancer detection using non-invasive



techniques. p. 28095–28130, 2018.

NEAGU, N. et al. **The role of HPV in keratinocyte skin cancer development: A systematic review.** *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, v. 37, n. 1, p. 40–46, 2023.

NIKOLOUZAKIS, T. K. et al. **Current and Future Trends in Molecular Biomarkers for Diagnostic , Prognostic , and Predictive Purposes in Non-Melanoma Skin Cancer.** p. 1–22, 2020.

SKELIN, J.; TOMAIĆ, V. **Comparative Analysis of Alpha and Beta HPV E6 Oncoproteins: Insights into Functional Distinctions and Divergent Mechanisms of Pathogenesis.** *Viruses*, v. 15, n. 11, 2023.

TAMPA, M. et al. **The Role of Beta HPV Types and HPV-Associated Inflammatory Processes in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma.** *Journal of Immunology Research*, v. 2020, 2020.

VELLA, L. et al. **The cutaneous beta human papillomavirus type 8 E6 protein induces CCL2 through the CEBP $\alpha$ /miR-203/p63 pathway to support an inflammatory microenvironment in epidermodysplasia verruciformis skin lesions.** *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 14, n. March, p. 1–13, 2024.

WU, S. C.; GRACE, M.; MUNGER, K. **The HPV8 E6 protein targets the Hippo and Wnt signaling pathways as part of its arsenal to restrain keratinocyte differentiation.** *mBio*, v. 3, 2023.