

artigos breves\_ n. 9

Cancro

## Agentes infecciosos e cancro

Mónica Oleastro<sup>1</sup>, Nuno Verdasca<sup>2</sup>

monica.oleastro@insa.min-saude.pt

(1) Laboratório Nacional de Referência das Infecções Gastrointestinais.  
Departamento de Doenças Infecciosas, INSA.

(2) Laboratório Nacional de Referência das Infecções Sexualmente Transmissíveis.  
Departamento de Doenças Infecciosas, INSA.

### Introdução

O cancro é atualmente um problema de saúde pública major em todo o mundo, estimando-se que seja a causa de morte em cada 1 de 4 casos de óbito. Certas infeções por vírus, bactérias ou parasitas têm sido identificadas como fatores de risco para alguns tipos de cancro, sendo os agentes implicados classificados como carcinogénicos para o homem pela IARC (*The International Agency for Research on Cancer*). Estima-se que cerca de 10% dos casos de cancro nos países desenvolvidos e perto de 30% nos países em desenvolvimento tem uma etiologia infecciosa (1). Entre os agentes etiológicos mais importantes estão o vírus do papiloma humano (HPV), ao qual se atribuem 30% dos novos casos de cancro associados a agentes infecciosos, estando implicado em 10 a 15% de todos os casos de cancro que afetam as mulheres, e *Helicobacter pylori* com uma fração de 32,5% nos novos casos de cancro de etiologia infecciosa (Gráfico 1) (1,2).

Gráfico 1: Número de novos casos de cancro em 2008 atribuídos aos principais agentes infecciosos carcinogénicos para o homem segundo a IARC (*The International Agency for Research on Cancer*).

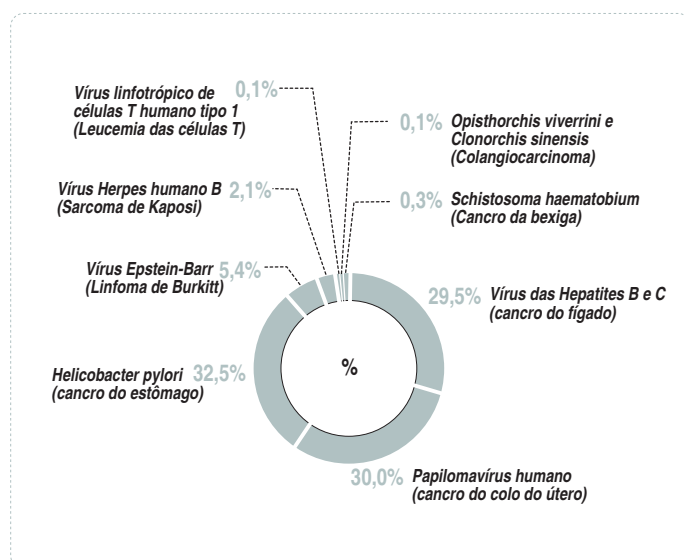


Gráfico construído com dados publicados em (1).

As infeções com microrganismos patogénicos podem aumentar o risco de cancro por diferentes vias: promoção de um processo inflamatório crónico, supressão do sistema imunitário; efeito direto no DNA das células humanas.

Neste artigo são abordados de forma sucinta aspetos epidemiológicos e mecanismos moleculares relativamente a agentes infecciosos e cancro, nomeadamente *H. pylori* e HPV, sendo dos tipos de cancro mais comuns em Portugal (Gráfico 2).

### *Helicobacter pylori* e cancro do estômago

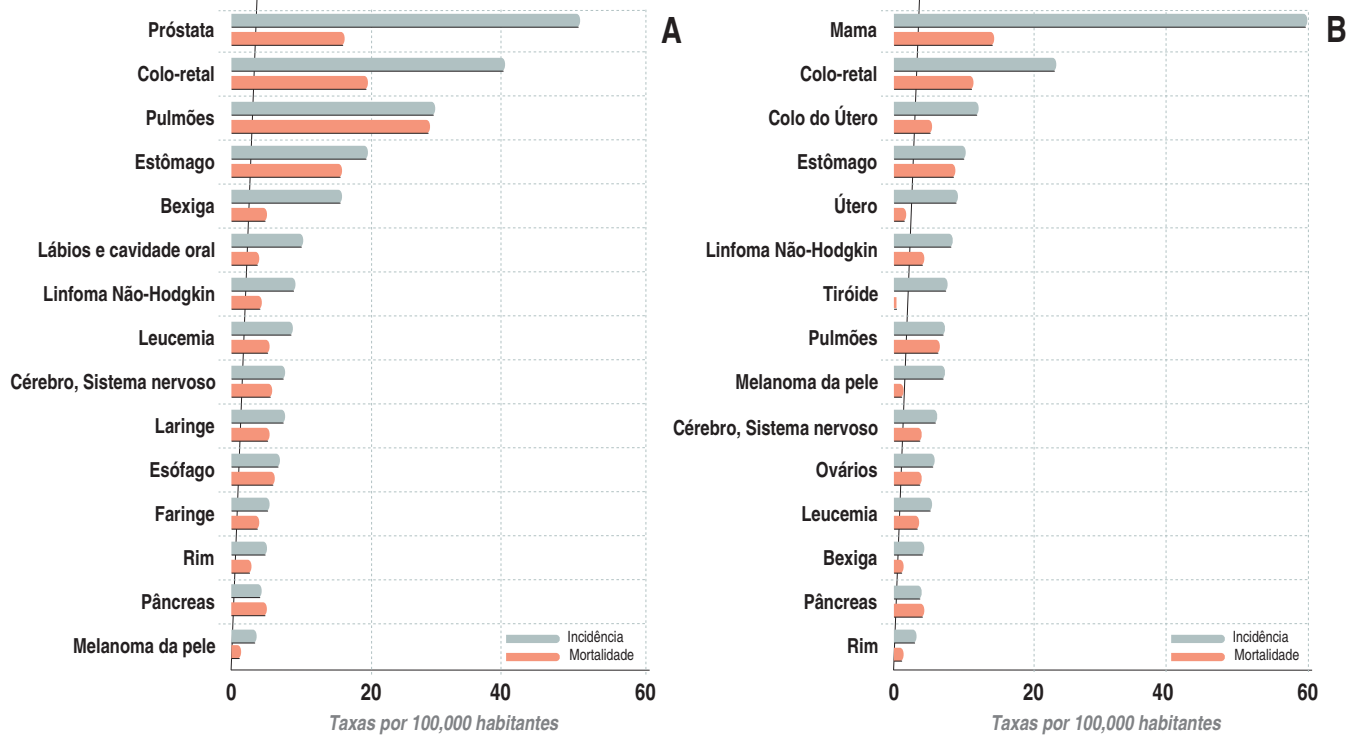
Existe uma evidência epidemiológica muito forte que mostra claramente a associação entre a condição de inflamação crónica e a subsequente transformação do tecido inflamado para uma condição maligna. O carcinoma gástrico associado à infeção por *H. pylori* é um exemplo clássico deste paradigma. *H. pylori* infecta a mucosa gástrica de mais de 50% da população mundial, sendo que Portugal apresenta uma das taxas de infeção mais elevadas da Europa, com prevalências de 80% na população adulto e 32% na população pediátrica (3,4). A infeção por *H. pylori* causa sempre uma inflamação crónica, na forma de gastrite crónica superficial, que na maioria dos casos é assintomática. Nos casos mais severos, esta inflamação pode originar quadros clínicos divergentes que incluem a úlcera péptica e o cancro gástrico, o que é determinado pela severidade e distribuição da gastrite induzida pela bactéria. O carcinoma gástrico vai ocorrer num ambiente gástrico caracterizado por inflamação severa, hipocloridria e atrofia, condições estas que precedem por décadas as transformações malignas. Um dos mecanismos que contribuem para transformação maligna são os efeitos mutagénicos dos mediadores e dos produtos resultantes do processo inflamatório. Por outro lado, a exposição crónica à bactéria e a sua capacidade para induzir uma transição de tecido epitelial para tecido mesenquimal, através da injeção nas células gástricas epiteliais de fatores bacterianos, poderá ser o evento que despoleta o processo de carcinogénese (5). Durante a adesão da bactéria às células epiteliais gástricas, através das suas múltiplas adesinas, a oncoproteína bacteriana CagA (cytotoxin-associated gene A) é translocada para o interior das células. Uma vez no interior da célula gástrica, CagA interfere com inúmeras vias de sinalização do hospedeiro, promovendo alterações a nível de mobilidade celular e invasão (aumento da proliferação celular), disrupção da polaridade celular e também alterações morfológicas profundas (6). Este mecanismo de carcinogénese promovido pela bactéria e seus fatores não está ainda totalmente esclarecido, nem estão identificadas quais as células que irão sofrer o processo de transformação maligna (7).

A progressão para o carcinoma gástrico é sempre multifactorial, dependendo para além da virulência da estirpe infetante, da suscetibilidade genética do hospedeiro e de fatores ambientais. De facto, os indivíduos infetados com estirpes mais virulentas (CagA+) e portadores de polimorfismos nos genes implicados na resposta inflamatória (p.e. as interleucinas (IL) IL1B, IL1RN, IL8, IL10), têm um risco aumentado de desenvolverem gastrite severa, gastrite atrofica progressiva, hipocloridria e finalmente cancro gástrico (8,9).

→ continua

artigos breves\_ n. 9

Gráfico 2: Incidência estimada estandardizada por idade, e taxa de mortalidade para vários tipos de cancros em Portugal.



A) para o género masculino; B) para o género feminino. Adaptado de (2).

### \_Vírus do Papiloma Humano e o cancro do colo do útero

O cancro do colo do útero é o exemplo mais forte da associação entre um agente infeccioso e o cancro, sendo o HPV responsável por 99,7% dos casos deste tipo de cancro (10). Estima-se que, anualmente, existam 500.000 novos casos de cancro, sendo o terceiro cancro mais comum nas mulheres a nível mundial. Em alguns países menos desenvolvidos o cancro do colo do útero é mesmo a segunda causa de morte por cancro nas mulheres. Portugal possui uma elevada taxa de incidência, com cerca de 12,2 novos casos por 100.000 pessoas por ano (2) (Gráfico 2).

\_Os HPV's estão classificados de acordo com o seu potencial oncogénico em HPV's de alto e de baixo risco; somente os HPV's de alto risco estão associados com os casos de cancro. Dos mais de 200 tipos identificados, 40 infetam a região anogenital, incluindo 15 HPV's de alto risco. Os HPV's de alto risco mais comuns são os genótipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58, sendo responsáveis por 90% dos casos de cancro do colo do útero; dentro destes, os que possuem um potencial oncogénico mais elevado são o HPV 16 e 18, estando associados a cerca de 70% dos casos (11). Na população feminina portuguesa estes dois genótipos têm uma prevalência de 1,7% e 0,4%, respectivamente (12). A infeção por HPV é a infeção de transmissão sexual mais comum. Estima-se que cerca de 70% da população seja infetada por HPV num determinado período da sua vida. A maioria dessas infeções serão subclínicas e benignas e só uma pequena parte é que irá dar origem a lesões de alto grau, podendo evoluir para cancro. 90% das infeções por HPV são

eliminadas pelo sistema imunitário num período de 3 anos após a infeção, 5% das infeções por HPV de alto risco (aproximadamente 23% das infeções por HPV são por genótipos de alto risco) persiste para além dos 3 anos e progride para uma lesão de alto grau - neoplasia intraepitelial de grau 2 e 3 (CIN 2/3) - reconhecida como lesão precursora de cancro (13). A evolução de CIN 3 para cancro invasivo é um processo lento: em 20% dos casos esta evolução ocorre após 5 anos e, em 40% dos casos, após 30 anos (14). Desde a infeção inicial até ao cancro existem vários aspetos moleculares indicativos da possibilidade da lesão evoluir para um caso de cancro do colo do útero, nomeadamente a persistência da infeção por um HPV de alto risco, sobre-expressão dos oncogenes E6/E7 e integração do DNA do HPV no genoma da célula hospedeira. A integração do DNA é considerado um ponto sem retorno no processo de carcinogénese. Com a introdução da vacina contra a infeção por HPV 16 e 18 é espetável a redução dos casos de cancro associados a estes dois tipos de HPV, que se estima ser na ordem dos 70% no caso cancro do colo do útero. O efeito da vacina na redução dos casos de cancro só se vai verificar daqui a algumas décadas, não se devendo no entanto, descurar a importância do rastreio.

\_No Departamento de Doenças Infecciosas do INSA estão sediados os Laboratórios nacionais de Referência para o estudo das infeções por *H. pylori* e HPV, cujo trabalho desenvolvido tem contribuído para o melhor conhecimento destas infeções, nos seus aspetos epidemiológicos e moleculares.

→ continua

artigos breves\_ n. 9

Referências bibliográficas:

- (1) de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol.* 2012;13(6):607-15.
- (2) Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. (eds). Globocan 2008 v2.0, Cancer incidence and mortality worldwide : IARC CancerBase No. 10 [Em linha]. Lyon : International Agency for Research on Cancer, 2010. [consult. 14-11-2013]. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr>
- (3) Quina MG. Helicobacter pylori: the Portuguese scene. Grupo de Estudo Português do Helicobacter pylori (GEPHP). *Eur J Cancer Prev.* 1994;3 Suppl 2:65-7.
- (4) Oleastro M, Pelerito A, Nogueira P, et al. Prevalence and incidence of Helicobacter pylori infection in a healthy pediatric population in the Lisbon area. *Helicobacter.* 2011;16(5):363-72.
- (5) Bessède E, Staedel C, Acuña Amador LA, et al. Helicobacter pylori generates cells with cancer stem cell properties via epithelial-mesenchymal transition-like changes. *Oncogene.* 2013. doi: 10.1038/nc.2013.380
- (6) Hatakeyama M. Oncogenic mechanisms of the Helicobacter pylori CagA protein. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(9):688-94.
- (7) Stein M, Ruggiero P, Rappuoli R, et al. Helicobacter pylori CagA: From Pathogenic Mechanisms to Its Use as an Anti-Cancer Vaccine. *Front Immunol.* 2013;4:328.
- (8) Oleastro M, Gerhard M, Lopes AI, et al. Helicobacter pylori virulence genotypes in Portuguese children and adults with gastroduodenal pathology. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2003;22(2):85-91.
- (9) Persson C, Canedo P, Machado JC, et al. Polymorphisms in inflammatory response genes and their association with gastric cancer: A HuGE systematic review and meta-analyses. *Am J Epidemiol.* 2011;173(3):259-70.
- (10) Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189: 12–19.
- (11) de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al, on behalf of the Retrospective International Survey and HPV Time Trends Study Group. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol.* 2010;11:1048–56.
- (12) Pista A, de Oliveira CF, Cunha MJ, et al. Epidemiological study on the prevalence of HPV infection of women in Portugal. A CLEOPATRE Study. *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21:1150-58.
- (13) Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:1072-79.
- (14) McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2008;9:425-434.