

Resposta imune ao HPV e as neoplasias intra-epiteliais cervicais em mulheres infectadas e não infectadas pelo HIV: perfil de citocinas

Immune response to HPV and cervical intraepithelial neoplasia among HIV infected and non-infected women: Cytokines profile

Mirian Viviane Maciel Barros Guimarães¹
 Marcia Antoniazzi Michelin²
 Adriana Almeida de Souza Lucena³
 Claudia Teixeira da Costa Lodi⁴
 Maria Inês Lima de Miranda⁵
 Eddie Fernando Candido Murta⁶
 Victor Hugo Melo⁷

Palavras-chave

Infecções por papillomavirus
 Neoplasia intra-epitelial cervical
 HIV
 Citocinas
 Interleucinas
 Imunidade

Keywords

Papillomavirus infections
 Cervical intraepithelial neoplasia
 HIV
 Cytokines
 Interleukins
 Immunity

Resumo

A infecção pelo papilomavirus humano (HPV) está relacionada com o desenvolvimento do carcinoma cervical. A prevalência da infecção pelo HPV em pacientes portadoras do vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) é maior que na população geral. Vários mecanismos são sugeridos para explicar essa prevalência aumentada em pacientes portadoras do HIV, sendo que a modulação da resposta imune parece desempenhar papel importante. O sistema imune é dividido didaticamente em dois tipos: imunidade inata e imunidade adquirida. Essa, por sua vez, é dividida em imunidade humoral e celular. As células TCD4 possuem papel crucial na resposta celular e são divididas em padrões. Os principais e mais conhecidos são em Th1 e Th2 de acordo com o perfil de citocinas sintetizadas. Em pacientes portadoras do HPV existe tendência de mudança do perfil Th1 para o perfil Th 2 à medida que a lesão agrava. Em pacientes co-infectadas HPV/HIV a taxa de clareamento da infecção pelo HPV é menor que em pacientes não infectadas pelo HIV. O melhor entendimento da resposta imune local poderia ajudar a compreender qual paciente tem maior risco de progressão da doença.

Abstract

The human papillomavirus (HPV) is related to the development of cervical cancer. The prevalence of HPV infection in patients infected with human immunodeficiency virus (HIV) is higher than in the general population. Several mechanisms are suggested to explain this increased prevalence in patients with HIV, and the modulation of the immune response seems to play an important role. The immune system is didactically divided into two types: innate and acquired immunity. The latter is further divided into humoral and cell mediated immunity. CD4 T cells, which have a crucial role in cell mediated response, are functionally being divided into patterns, the main and best known are Th1 and Th2 according to the cytokine profile that is produced. In patients with HPV there is a tendency to shift from th1 to th2 cytokine as the lesion gets worse. Among HPV/HIV coinfecting patients, the clearance rate of HPV infection is lower than in patients not infected with HIV. It is argued that a better understanding of the local immune response could assist in the detection of patients who are at a greater risk of disease progression.

¹ Assistente Adjunta da Santa Casa de Belo Horizonte; Pós-graduanda da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

² Professora Associada da Disciplina de Imunologia do Instituto de Pesquisa em Oncologia (IPON) da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM) – Uberaba (MG), Brasil.

³ Assistente Adjunta da Santa Casa de Belo Horizonte; Pós-graduanda da Faculdade de Medicina da UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

⁴ Mestre em Ginecologia pela Faculdade de Medicina da UFMG; Professora Assistente de Ginecologia da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

⁵ Assistente efetiva da Santa Casa de Belo Horizonte; Doutora em Ginecologia pela UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

⁶ Professor Titular da Disciplina de Ginecologia e Obstetrícia do Instituto de Pesquisa em Oncologia da UFTM – Uberaba (MG), Brasil.

⁷ Professor Associado da Faculdade de Medicina da UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

Endereço para correspondência: Mirian Viviane Maciel Barros Guimarães – Departamento de Ginecologia – Santa Casa de Belo Horizonte – Rua Cristina 903/1.102 – São Pedro – CEP: 30330-130 – Belo Horizonte (MG), Brasil – E-mail: mirianvmbg@hotmail.com

Introdução

A infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) geralmente não cursa com sintomas. O *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) estima que 50% das mulheres terão, em algum momento de suas vidas, infecção por algum tipo de HPV¹(D).

Cerca de 80 a 90% das infecções apresentam remissão com o tempo e apenas 10 a 20% dos indivíduos desenvolvem infecção persistente. Essas pessoas constituem o grupo de risco para o desenvolvimento de neoplasia intra-epitelial cervical de alto grau e carcinoma²(D).

Muitos mecanismos têm sido sugeridos para explicar o aumento da prevalência do HPV em indivíduos infectados e não infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). Dentre esses, são citados a modulação (controle) da resposta imune, a imunidade local e a instabilidade genética, que compromete a capacidade de reparo celular³(D).

Acredita-se que a imunidade do trato genital tenha papel importante no controle da infecção pelo HPV. A modulação da resposta imune ao HPV é o mecanismo mais provável pelo qual o HIV potencializa a doença por esse vírus. Mulheres infectadas com HPV/HIV possuem menor taxa de clareamento do HPV quando comparadas com mulheres HIV negativas⁴(D).

O objetivo desta revisão é avaliar a resposta imune local, em especial o perfil de citocinas, em mulheres co-infectadas pelo HPV e HIV.

Metodologia

Foram realizadas pesquisas nos bancos de dados Medline/Pubmed, Lilacs/SciELO e Centro de Documentação Científica da Associação Médica de Minas Gerais (CDC-AMMG). Realizou-se uma busca por artigos nacionais e internacionais com as melhores evidências científicas disponíveis, as quais foram classificadas de acordo com seu nível e grau de recomendação. Foram utilizados os seguintes descritores na língua inglesa: “*Papillomavirus infection*”, “*cervical intraepithelial neoplasia*”, “HIV”, “*cytokines*”, “*interleukins*” e “*immunity*”. Os descritores da língua portuguesa utilizados foram: “infecções por papilomavírus”, “neoplasia intra-epitelial cervical”, “HIV”, “citocinas”, “interleucinas” e “imunidade”. A seleção inicial dos artigos foi realizada com base em seus títulos e resumos e, quando relacionados ao assunto de interesse, buscou-se o texto completo.

Foram pesquisados meta-análises, estudos observacionais, ensaios clínicos e revisões publicados entre 1997 e 2010, dando-se preferência aos estudos de 2005 a 2010. Os estudos utilizados nesta pesquisa se restringiram aos idiomas inglês e português.

Foram encontrados cerca de 50 artigos em uma primeira busca, entre os quais foram selecionados 28 estudos para a presente revisão. Priorizaram-se os artigos mais recentes, por serem mais coerentes com a prática médica atual, e aqueles com melhor nível de evidência disponível. Foram excluídos os artigos cuja metodologia não foi descrita ou não estavam adequados aos critérios de inclusão e objetivos desta revisão.

O sistema imune: breve introdução

O sistema imune pode ser dividido, para fins didáticos, em dois tipos: sistema imune inato e sistema imune adaptativo. O sistema imune inato representa a primeira linha de defesa do organismo, sendo dependente de granulócitos e de macrófagos. O sistema imune adaptativo é assim denominado porque aparece durante a vida do indivíduo como uma adaptação às infecções que ocorrem no decorrer do tempo, sendo específico para cada patógeno. O sistema imune adaptativo é dividido em humoral e celular⁵(D).

Ao invadir o organismo do hospedeiro, o patógeno é capturado pela célula apresentadora do antígeno, onde é processado e apresentado, através do Complexo antígeno-Complexo Principal de Histocompatibilidade (CHP), a outras células do sistema imune adquirido. Essa imunidade adquirida antígeno-específica é muito importante, uma vez que produz células T e B de memória que permanecem por longo período no organismo permitindo que, após uma segunda exposição, ocorra uma resposta rápida e eficaz⁶(D). As células T são um importante componente da imunidade adquirida e dividem-se em dois subgrupos de acordo com o receptor presente em sua superfície: CD4 (T *helper*) e CD8 (T citotóxico). As células T CD4+ reconhecem o complexo CHP classe II- antígeno e são ativadas, proliferam e se tornam células T *helper* funcionais. Essas células secretam citocinas que induzem a diferenciação de outras populações celulares⁵(D).

Citocinas são proteínas secretadas por vários tipos celulares (macrófagos, leucócitos, células *natural Killer* e outras) que afetam o comportamento celular atuando em receptores específicos nas células alvo. Essas substâncias agem de maneira autócrina (quando afeta a própria célula que a produz), parácrina (quando altera células vizinhas) e, às vezes, endócrina (quando altera células à distância, via hematogênica). O Quadro 1 resume algumas das principais citocinas, destacando a célula produtora e suas funções⁵(D).

As células T CD4+ (T *helper*) foram inicialmente divididas em dois tipos, Th1 e Th2, de acordo com o perfil de citocinas que produzem. As células Th1 secretam principalmente interleucina (IL) 2 e interferon gama (IFN), enquanto as células

Quadro 1 - Principais citocinas e suas funções

Citocina	Célula produtora	Ação
IL-2	Células T.	Proliferação de células T.
IL-4	Células T e mastócitos.	Ativação de células B, mudança para IgE, induz diferenciação para Th2.
IL-6	Células T, macrófagos, células endoteliais.	Crescimento e diferenciação de células B e T, produção de proteínas de fase aguda, febre.
IFN- γ	Células T, Células NK	Ativação de macrófagos, aumento de expressão de moléculas MHC e dos componentes do processamento de antígenos, supressão de Th2.
TNF- α	Células T, macrófagos, Células NK.	Inflamação local, ativação endotelial.
TNF- β (Linfotoxina)	Células T, Células B.	Morte, ativação endotelial.
IL-10	Células T, macrófagos, células B.	Potente supressor de macrófagos.
IL-12	Macrófagos, células dendríticas.	Ativa células NK, induz a diferenciação de células T CD4 em células semelhantes a Th1.
TGF- β	Condrócitos, monócitos, células T.	Inibe crescimento celular, antiinflamatório, induz mudança para a produção de IgA.

Fonte: adaptado de Janeway et al.⁵

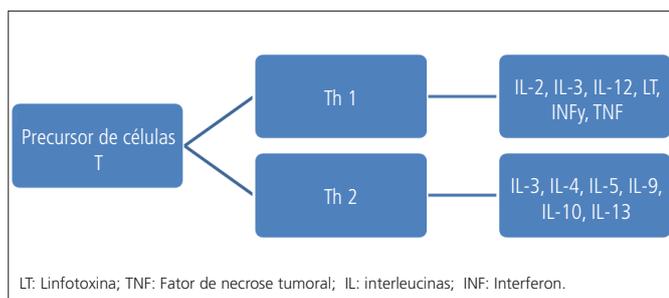


Figura 1 - Perfil de citocinas

Th2 produzem IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13. As células Th1 estão relacionadas à imunidade celular, enquanto as células Th2 possuem associação com resposta humoral e com a resposta alérgica. Vários estudos demonstram uma mudança no padrão do perfil de citocinas em direção ao perfil Th2 à medida que a lesão promovida pelo HPV se agrava⁷(D). Contudo, recentemente foram descritos outros padrões como Treg e Th1⁷⁸ (D). A Figura 1 resume o perfil das citocinas mais comumente presentes na resposta celular e humoral.

A resposta imune ao HPV

As células T antígeno-específicas efetoras participam da infecção pela liberação de citocinas pró-inflamatórias e quimioquinas, que reforçam mecanismos efetores inatos, e pela secreção de macromoléculas citotóxicas e pró-apoptóticas, que levam à morte da célula infectada⁹(D).

Para melhor compreensão da resposta imune ao HPV é necessário lembrar alguns aspectos do vírus e de seu ciclo de vida. O HPV é um vírus de DNA, com aproximadamente 8.000 pares de base, epiteliotrófico e que é transmitido pelo contato sexual¹⁰(D). O genoma do HPV é dividido em 3 regiões: *Early*

(E), *Long Control Region* (LCR) ou *Upstream Regulatory Region* (URR) e *Late* (L). A região *Early* é assim denominada porque expressa precocemente as suas proteínas no ciclo viral. As proteínas E6 e E7 são as mais importantes. A proteína E6 se liga à proteína p53, degradando-a e impedindo a apoptose celular, enquanto a proteína E7 se liga à proteína retinoblastoma (pRb), levando à interrupção do ciclo celular. O grau de expressão de E6 e E7 está diretamente relacionado ao grau de lesão cervical, sendo que níveis maiores são encontrados em todo o epitélio de lesões de alto grau. Em lesões de baixo grau o DNA do HPV é encontrado de forma episossomal (não integrado ao DNA celular), enquanto que em lesões de alto grau o DNA HPV se integra ao DNA da célula¹²(D).

Existem cerca de 130 genótipos diferentes de HPV, sendo que a maioria induz a lesões benignas. Entre esses, apenas cerca de 40 acometem o trato genital feminino²(D) e são classificados como de baixo e alto risco para o desenvolvimento de câncer cervical. Os HPVs de baixo risco causam verrugas genitais (condilomas) ou lesões de baixo grau em colo, vagina e vulva. Também podem causar alteração na corda vocal levando à papilomatose juvenil em crianças e adultos. Há consenso internacional de que os genótipos de alto risco incluem os tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 66¹¹(D).

O HPV acomete a camada basal do epitélio escamoso estratificado da cérvice uterina, as células metaplásicas da junção escamocolunar e as células glandulares da endocérvice, provavelmente por micro abrasões²(B), induzindo à infecção crônica sem atingir resposta sistêmica. O ciclo de vida do HPV é exclusivamente intra-epitelial e depende da diferenciação do queratinócito. O HPV infecta as células basais primitivas (*stem cells*) com baixo número de cópias. Algum tempo depois ocorre replicação viral, atingindo cerca de 50 a 100 cópias por célula.

A célula infectada, ao entrar no compartimento de diferenciação celular, possui mínima expressão do gene viral e nesse compartimento ocorre uma importante regulação positiva da expressão do gene viral, com amplificação do número de cópias para pelo menos 1000 por célula. Ocorre abundante expressão das proteínas tanto dos genes precoces (E6 e E7) quanto tardios (L1 e L2)¹³(D). Esses eventos ocorrem em células que estão se diferenciando e que saem do seu ciclo celular²(D).

Algum tempo após a infecção acontece a replicação viral, que parece ser independente da replicação celular. O desafio para o vírus é que a polimerase do DNA celular e os fatores de replicação somente são produzidos em células em processo de mitose. Para resolver esse problema, o vírus codifica proteínas que interferem no ciclo celular (E6 e E7). Como o vírus acomete o queratinócito no decorrer de sua diferenciação, não havendo indução de citólise ou de necrose, não há resposta inflamatória. Assim, há pouca ou nenhuma liberação local de citocinas pró-inflamatórias, que são essenciais para a ativação e migração das células apresentadoras de antígenos. Conseqüentemente, a viremia não ocorre, e quantidade mínima de vírus é exposta ao sistema de defesa, tornando-o praticamente invisível ao hospedeiro e constituindo-se em um mecanismo de evasão imune²(D).

Mecanismo de evasão imune

A infecção pelo HPV é exclusivamente intra-epitelial e, teoricamente, deveria ser detectada pelas células apresentadoras de antígenos do epitélio escamoso (células de Langerhans). As células de Langerhans, que são células dendríticas intra-epiteliais, não são ativadas pelo HPV no epitélio, ou seja, essas células deveriam migrar para os linfonodos, onde apresentariam o antígeno para as células T, as quais deveriam se diferenciar e migrar para o sítio da infecção, onde combateriam o patógeno (HPV) destruindo a célula infectada. Existem várias razões para explicar por que esses eventos não ocorrem. A principal razão é o próprio ciclo de vida do HPV, que infecta o queratinócito sem levar à lise celular. Logo, não induz à liberação de citocinas pró-inflamatórias¹⁴(D).

Outro mecanismo que o vírus utiliza para se livrar da resposta imune local do hospedeiro é a inibição dos interferons do tipo 1. Interferons α e β têm propriedades antivirais, antiangiogênicas e imunoestimulatórias, agindo como uma ponte entre a imunidade inata e a adquirida, ativando as células dendríticas imaturas¹⁵(D). Mulheres que eliminaram o vírus possuem níveis detectáveis de interferon γ (IFN- γ) em amostras de esfregaços cervicais quando comparadas aquelas com infecção persistente¹⁶(B). A integração do HPV-DNA ao cromossomo do hospedeiro constitui evento

bem estabelecido em carcinomas cervicais e, dessa forma, escapa à ação do interferon²(D).

Em 2003, Lee et al.¹⁷(B) encontraram uma menor proporção de células T CD4+ que produzem IL-2, IFN- γ e TNF- α em pacientes com lesões de alto grau quando comparadas com grupo controle. Também observaram que pacientes com ASCUS, LSIL e HSIL tinham uma porcentagem menor de células T CD8 que produzem IL-2 quando comparadas ao grupo controle.

Bais et al.¹⁸(B) encontraram mudança no padrão das citocinas em direção ao perfil Th2 à medida que a lesão se agrava (de NIC II para NIC III), em concordância com outros autores. Estudo indiano publicado em 2007 também mostrou a mudança do padrão de resposta imunológica em direção ao perfil Th2, à medida que a doença se agravava¹⁹(B).

Apesar do exposto acima, a maioria das infecções pelo HPV regride sem tratamento. As verrugas e as lesões de baixo grau desaparecem devido à resposta imune celular bem sucedida, dirigida contra as proteínas precoces do vírus, particularmente E2 e E6. Em animais e, provavelmente, também em humanos, existe soroconversão, porém com níveis baixos de anticorpos. Cerca de 80 a 90% das infecções se resolvem com o tempo, e apenas 10 a 20% dos indivíduos manterão o DNA HPV e desenvolverão infecção persistente. Este grupo será considerado de risco para o desenvolvimento de neoplasia intra epitelial cervical de alto grau²(D).

Coinfecção HIV/HPV

Ambos os vírus são transmitidos sexualmente, sendo que a prevalência do HPV é maior na população HIV positiva. Estudo que avaliou pacientes imunocomprometidos indicam que o defeito na imunidade celular está associado com a persistência ou clareamento viral²⁰(B). Pacientes portadoras da coinfecção HPV/HIV apresentam tempo de clareamento da infecção pelo HPV maior quando comparadas com pacientes soronegativas para o HIV, mesmo quando os níveis de células CD4 estão acima de 500 células/mm³ (RR=0,63; IC 95%: 0,41-0,97; p=0,04)²¹(B). Alguns estudos mostram que o HIV pode aumentar a oncogenicidade do HPV de alto risco, bem como a ativação em tipos de baixo risco²²(B).

As rotas predominantes de transmissão do HIV são a mucosa intestinal, associada ao tecido linfóide (MALT), e a mucosa genital, durante o intercuro sexual. As partículas virais infectam as células dendríticas intra-epiteliais que interagem com as células T CD4+, levando à disseminação viral²⁴(D).

Em coorte realizada em Zimbábue, envolvendo 2040 mulheres HIV negativas, foi encontrada associação entre a presença

Quadro 2 - Resumo de alguns estudos e seus resultados

Autores	Ano	Número de pacientes	Resultados
Lee et al. ¹⁷	2004	98	Mulheres com HSIL tinham percentagens de células TCD4+ produtoras de IL-2 (p=0,045), IFN γ (p= 0,040) e TNF- α (p=0,015) menores que os controles.
Azar et al. ²⁸	2004	500	Encontraram níveis maiores de TNF α em portadoras de HSIL que nos grupos com inflamação (p=0,015), HPV + sem lesão (p=0,024) e LSIL (p= 0,025). A concentração de IL-10 foi mais alta no grupo LSIL que nos grupos inflamação (p=0,006) e HPV + sem lesão (0,009). Foi encontrado nível maior de IL-6 no grupo de HSIL comparado ao grupo HPV + sem lesão (p=0,029).
Bais et al. ¹⁸	2005	33 pacientes com NIC21 pacientes: grupo controle	Encontrou mudança em direção ao perfil Th2 em mulheres com NIC 3. A concentração de IFN γ foi menor em pacientes com NIC 3 e carcinoma do que em controles e em pacientes com NIC 2 (p=0,006).
Shrestha et al. ²¹	2007	226	Em pacientes imunossuprimidos (portadores de HIV com contagem de células CD4 < 500 células/mm ³) o haplótipo GCC promotor da IL-10 foi associado com diminuição do clareamento do HPV-16 (RR=0,46 IC a 95%:0,25 – 0,85;), HPV 18 (RR=0,33 IC a 95%: 0,16- 0,67;) e com qualquer tipo de HPV de alto risco (RR=0,37 IC a 95% 0,20- 0,68;). Esta associação não foi encontrada em HPV de baixo risco.
Bermudez-Morales et al. ²⁶	2008	82	Encontraram relação entre a IL-10 e HPV 16, com tendência à diminuição desta IL à medida que a lesão se agravava (p< 0,000).

HSIL: High-grade squamous intraepithelial lesions; IL: interleucina; IFN γ : interferon gama; NIC: neoplasia intraepitelial cervical; TNF α : fator de necrose tumoral alfa.

de determinados tipos de HPV e risco aumentado de infecção pelo HIV. Esse estudo ajustou outros fatores que poderiam estar associados ao risco aumentado de aquisição do HIV como, por exemplo, herpes e clamídia e encontrou risco aumentado com o HPV58 (RR=2,13; IC95%:1,09-4,15; p=0,026) e com o HPV70 (RR=2,68; IC 95%: 1,08-6,66; p=0,033). Comentou-se que a infecção pelo HPV esteve associada a alterações proliferativas no epitélio (condilomas), neoplasia intra epitelial e/ou câncer cervical e lesões sabidamente infiltradas por células alvo do HIV (linfócitos e macrófagos), o que poderia explicar esse achado. Entretanto, os autores concluíram que é necessário mais investigação para definir o real papel do HPV na transmissão do HIV, apontando os mecanismos da resposta imune local como provável explicação para essa associação²³(B).

Pacientes com lesão HPV induzida que apresentam um perfil Th1 de citocinas têm melhor desfecho clínico quando comparadas as pacientes com perfil Th2. Pacientes coinfectadas pelo HIV-HPV apresentam altos níveis de IL-10²⁵(D). A IL-10 é uma citocina do tipo Th2 e possui efeito supressor na imunidade celular. Esta interleucina suprime IFN- γ e IL-12, interferindo na ativação dos linfócitos T citotóxicos e das células *Natural Killer*. Também inibe as células apresentadoras de antígenos e suprime o complexo principal de histocompatibilidade²⁶(B). Essa citocina é produzida primariamente por células T CD4+, monócitos, macrófagos, células B e, em certas condições, pode ser produzida por células Th1 e mesmo por células não hematopoiéticas, como o queratinócito. A IL-10 pode suprimir células T CD4+ e as células apresentadoras de antígenos, além de inibir a produção e secreção de outras citocinas e quimiocinas como IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-12, fator de necrose tumoral α (TNF- α), proteína inflamatória 1 α proveniente de macrófago, e

a si mesma. O polimorfismo do gene da IL-10 (haplótipo GCC) eleva os níveis dessa citocina e parece estar associado à persistência viral do HPV de alto risco, principalmente em pacientes soropositivas para o HIV com contagem de células CD4+ abaixo de 500 células/mm³ (RR= 0,38; IC a 95%: 0,21-0,680)²¹(B). Além de interferir na resposta imune, a IL-10 estimula a expressão gênica do HPV, induzindo a transcrição da proteína precoce do HPV 16²⁷(B).

Sabe-se que as pacientes infectadas pelo HPV possuem expressão elevada de IL- 6 (Th2) e TNF- α (Th1). Estudo realizado por Khadijeh et al.²⁸(B) mostrou níveis aumentados de TNF- α em pacientes com lesão de alto grau (RR=4,6; IC a 95%:1,4-15), o que poderia sugerir desequilíbrio da resposta imune em lesões mais graves.

Entretanto, não há consenso na literatura sobre o padrão da produção das citocinas em resposta ao HPV cervical. Parece existir tendência em mudar o padrão da resposta das citocinas para o tipo Th2 à medida que a lesão se agrava, mas ainda existem controvérsias. Enquanto Kobayashi et al.¹⁶ encontraram níveis menores de IFN- γ em pacientes infectadas pelo HIV quando comparadas as HIV negativas, em estudo realizado por Behbahani et al.²⁴(B) foi observado o contrário. O Quadro 2 resume alguns destes estudos e seus respectivos resultados.

Considerações finais

A resposta imune local desempenha importante papel no curso da infecção pelo HPV. A maioria dos estudos realizados em pacientes coinfectadas por HPV/HIV apresenta um número pequeno de pacientes, com resultados controversos. A alta taxa de prevalência de HPV em pacientes infectadas pelo HIV

provavelmente está relacionada não apenas à mesma forma de contágio (sexual) de ambos os vírus, mas também a uma resposta imune local ineficaz para eliminar o HPV.

Seria interessante encontrar um marcador molecular que pudesse prever qual paciente possui maior risco de desen-

volver lesão de alto grau e carcinoma cervical. Para atender esse objetivo, mais estudos são necessários para o melhor entendimento da resposta imune local ao HPV no colo uterino, procurando avaliar qual o perfil de resposta possui melhor valor prognóstico.

Leituras suplementares

- Centers for Disease Control and Prevention (US) [Internet]. Human Papillomavirus (HPV) [cited 2011 Jan 23]. Available from: <http://www.cdc.gov/hpv>
- Stanley MA. Immunobiology of HPV and HPV vaccines. *Gynecologic Oncology*. 2008;109:15-21.
- Palefsky JM. Biology of HPV infection. *Adv Dent Res*. 2006;19:99-105.
- Nicol AF, Nuovo GJ, Dillner J. A summary of the 25th international papillomavirus conference 2009: Vaccines, Screening, Epidemiology and therapeutics. *J Clin Virol*. 2010;47:208-15.
- Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik M. *Imunobiologia: O sistema imune na saúde e na doença*. 6ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2007.
- Kobayashi A, Miaskowski C, Wallhagen M, Smith-McCune K. Recent developments in understanding the immune response to human papilloma virus infection and cervical neoplasia. *Oncol Nurs Forum*. 2000;27(4):643-51.
- Kanodia S, Fahey LM, Kast WM. Mechanisms used by Human Papillomavirus to escape the host immune response. *Current Cancer Drug Targets*. 2007;7(1):79-89.
- Jayshree RS, Sreenivas A, Tessa M, Krishna S. Cell intrinsic & extrinsic factors in cervical carcinogenesis. *Indian J Med Res*. 2009;130(3):286-95.
- Frazer IH. Interaction of human papillomaviruses with the host immune system: A well evolved relationship. *Virology*. 2009;384(2):410-14.
- Howley PM. Papillomaviridae: the viruses and their replication. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields virology*. 3ª ed. 1996. p. 2045-76.
- Cutts FT, Franceschi S, Goldie S, Castellsague X, Sanjose S, Garnett G, et al. Human papillomavirus and HPV vaccines: a review. *Bull World Health Organ*. 2007;85(9):719-26.
- Stanley MA. HPV: from infection to câncer. *Biochem Soc Trans*. 2007;35(6):1456-69.
- Robert JN, Buck CB, Thompsom CD, Kines R, Bernardo M, Choyke PL, et al. Genital transmission of HPV in a mouse model is potentiated by nonoxynol-9 and inhibited by carrageenan. *Nat Med*. 2007;13:857-61.
- Middleton K, Peh W, Southern S, Griffin H, Sotlar K, Nakara T, et al. Organization of human papillomavirus productive cycle during neoplastic progression provides a basis for selection of diagnostic markers. *J. Virol*. 2003;77(19):10186-201.
- Stanley MA. Immune response to human papilloma viruses. *Indian J Med Res*. 2009;130(3):266-76.
- Kobayash A, Greenblatt RM, Anastos K, Minkoff H, Massad LS, Young M, et al. Functional attributes of mucosal immunity in cervical intraepithelial neoplasia and effects of HIV infection. *Cancer Research*. 2004;64:6766-74.
- Lee BN, Follen M, Shen DH, Malpica A, Adler-Storthz K, Shearer WT, et al. Depressed type 1 cytokine synthesis by superantigen-activated CD4+ T cells of women with human papillomavirus-related high-grade squamous intraepithelial lesion. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2004;11(2):239-44.
- Bais AG, Beckmann I, Ewing PC, Eijkemans MJC, Meijer CJLM, Snijders PJF, et al. Cytokine release in HR-HPV(+) women without and with cervical dysplasia (CIN II and III) or carcinoma, compared with HR-HPV(-) controls. *Mediators Inflamm*. 2007;2007:24147.
- Sharma A, Rajappa M, Saxena A, Sharma M. Cytokine profile in Indian women with cervical intraepithelial neoplasia and cancer cervix. *Int J gynecol Cancer*. 2007;17(4):879-85.
- Wang SS, Hildesheim A. Chapter 5: Viral and host factors in human papillomavirus persistence and progression. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003;31:35-40.
- Shrestha S, Wang C, Aissani B, Wilson CM, Tang J, Kaslow RA. Interleukin-10 Gene (IL10) Polymorphisms and Human Papillomavirus Clearance among Immunosuppressed Adolescents. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(8):1626-32.
- Clarke B, Chetty R. Postmodern cancer: the role of human immunodeficiency virus in uterine cervical cancer. *Mol pathol*. 2002;55(1):19-24.
- Smith-McCune KK, Shiboski S, Chirenje MZ, Magure T, Tuveson J, Ma Y, et al. Type-specific cervico-vaginal human papillomavirus infection increases risk of HIV acquisition independent of other sexually transmitted infections. *PLoS One*. 2010;5(4):e10094.
- Behbahani H, Walther-Jallow L, Klareskog E, Baun L, French AL, Patterson BK, et al. Proinflammatory and type 1 cytokine expression in cervical mucosa during HIV-1 and Human Papillomavirus infection. *J Acquir Defic Syndr*. 2007;45:9-19.
- Nicol AF, Fernandes ATG, Bonacine-Almeida MG. Immune response in cervical dysplasia induced by human papillomavirus: the influence of human immunodeficiency virus-1 co-infection- Review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2005;100(1):1-12.
- Bermudez-Morales VH, Guttierrez LX, Alcocer-González JM, Burguete A, Madrid-Marina V. Correlation between IL-10 gene expression and HPV infection in cervical cancer: A mechanism for immune response escape. *Cancer Invest*. 2008;26(10):1037-43.
- Arany I, Grattendick KG, Tyring SK. Interleukin 10 induces transcription of the early promoter of human papillomavirus type 16(HPV16) through the 5'- segment of the upstream regulatory region (URR). *Antiviral Res*. 2002;55:331-9.
- Azar KK, Tani M, Yasuda H, Sakai A, Inoue M, Sasagawa T. Increased Secretion Patterns of Interleukin-10 and Tumor Necrosis Factor-Alpha in Cervical Squamous Intraepithelial Lesions. *Human Pathology*. 2004;35(11):1376-84.