

CARCINOMA DE COLO UTERINO INVASIVO, P53, BCL-2, KI-67 E HPV
INVASIVE CARCINOMA OF THE UTERINE CERVIX, P53, BCL-2, KI-67 AND HPV

Gustavo Nader Marta*

O carcinoma de colo uterino é a segunda neoplasia mais prevalente em mulheres no mundo,¹ sendo responsável por 23.300 mortes.² Em virtude da insuficiência dos programas de rastreamento, há uma maior incidência nos países em desenvolvimento.³ O número de casos novos de câncer do colo do útero esperados para o Brasil no ano de 2008 foi de 18.680, com um risco estimado de 19 casos a cada 100.000 mulheres.⁴

Para compreender a patogênese do câncer de colo de útero é necessário que se conheça os fatores relacionados com seu desenvolvimento.

A gênese do tumor envolve uma complexa sucessão de eventos regulados por padrões genéticos e bioquímicos.⁵ Assim, funções celulares que naturalmente estariam em equilíbrio encontram-se descontroladas, resultando na expressão exacerbada de certas proteínas relacionadas com a proliferação celular,⁶ como p53, Ki-67 e bcl-2.

O gene p53, localizado no cromossomo 17, codifica a proteína p53 que possui papel na regulação do ciclo celular. A função deste gene, um supressor tumoral, inclui a parada do ciclo celular em G1/G2 em resposta a um dano no DNA, possibilitando o reparo ou induzindo a transcrição de genes pró-apoptóticos como o BAX.^{7,8}

Estudos experimentais demonstram que as proteínas dos genes E6 e E7 dos papilomas vírus (HPV) de alto risco (tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58, 59 e 68)⁹ podem:

- 1 - Interagir com o ciclo celular ligando-se à proteína RB, aumentando o número de receptores das proteínas Ciclina E (E7);
- 2 - Evitar o processo de morte celular ao se ligarem à proteína p53 (E6);
- 3 - Promover replicação dos centrômeros e levar a uma instabilidade genômica (E6, E7);
- 4 - Bloquear a senescência replicativa pela elevação dos receptores da telomerase (E6).^{10,11,12,13}

O HPV (proteína E6) promove degradação e proteólise dependente de ubiquitina da proteína p53 com consequente diminuição de seus níveis de duas a três vezes.¹⁰ A meia vida desta proteína é de apenas vinte a trinta minutos, ao passo que a proteína mutante é mais estável e apresenta meia vida prolongada, sendo, portanto, facilmente detectada pela técnica de imunohistoquímica.^{14,15,16} Assim, os oncogenes virais são imprescindíveis no aumento do tempo de vida das células epiteliais, fato este fundamental para a gênese tumoral.¹⁷

Enquanto que a p53 pode induzir morte celular por via apoptótica, a elevação dos níveis de bcl-2 é capaz de bloquear tal via.¹⁸ Isso sugere que ambas são capazes de participar em um caminho comum na regulação do ciclo celular. O bcl-2 é uma família de proteínas anti-apoptóticas, identificada inicialmente pela clonagem de um gene mutante t(14;18) (q32;q21) de um linfoma folicular de células B.¹⁹ Estas proteínas localizam-se nas membranas mitocôndrias e no citoplasma das células.

Estudos indicam uma associação inversa entre a expressão nos níveis de p53 e bcl-2 em câncer de mama,²⁰ câncer de ovário,²¹ linfoma²² e câncer colorretal.²³ No entanto, no câncer de colo de útero foi observado aumento da expressão de bcl-2 e acúmulo de p53.^{20,23}

O processo da carcinogênese é baseado direta ou indiretamente na proliferação celular. As células em proliferação expressam em seus núcleos proteínas não histona com curto tempo de meia vida chamadas Ki-67. Ela está localizada dentro do núcleo da célula durante todo o ciclo celular, menos na fase G0 e início da G1.¹⁹

A proliferação celular tem sido descrita como um parâmetro adicional útil no prognóstico e evolução do câncer de colo de útero.¹² O anticorpo MIB-1, o qual reage com o epítipo do antígeno Ki-67, é um indicador de células em proliferação e tem sido empregado como marcador de células em proliferação em vários tipos de tumores.^{19,21}

Apesar de não identificada a associação das proteínas Ki-67 e p53 com os achados clínicos patológicos em pacientes com carcinoma invasor do colo uterino em alguns estudos anteriores,^{22,24} é possível que tais proteínas, por atuarem em fases determinantes da carcinogênese, possam ser utilizadas como indicadores prognósticos para portadoras deste tipo de neoplasia.

REFERÊNCIAS

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P. Globocan 2000. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. Lyon, France: IARC; 2001.
2. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000: the global picture. Eur J Cancer. 2001; 37 Suppl 8:S4-66.
3. Waggoner SE. Cervical cancer. Lancet. 2003; 361(9376):2217-25.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. Estimativas 2008: Incidência de câncer no Brasil [monografia na Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2007. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2008/versaofinal.pdf>.
5. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell. 2000; 100:57-70.
6. Stewart BW, Kleihues P, editors. World cancer report. Lyon: IARC; 2003.
7. Hall PA, Meek D, Lane DP. p53: integrating the complexity. J Pathol. 1996; 180:1-5.
8. El-Deiry WAS, Harper JW, O'Connor PM. WAF/CIP1 in p53-mediated G1 arrest and apoptosis. Cancer Res. 1994; 54:1169-74.
9. Zur Hausen H. Papillomavirus infections: a major cause of human cancers. Biochim Biophys Acta. 1996; 1288:F55.
10. Munger K, Howley PM. Human papillomavirus immortalization and transformation functions. Virus Res. 2002; 89:213.
11. Klingelhutz AJ, Foster SA, McDougall JK. Telomerase activation by the E6 gene product of human papillomavirus type 16. Nature. 1996; 80:79.

Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, v. 11, n. 3, p. 39-40, 2009

* Médico residente em Radioterapia do Centro de Oncologia - Hospital Sírio-Libanês

Recebido em 9/7/2009. Aceito para publicação em 10/8/2009.

Contato: gnmarta@uol.com.br

12. Duensing S, Lee LY, Duensing A, Basile J, Piboonnuyom S, Gonzalez S, et al. The human papillomavirus type 16 E6 and E7 oncoproteins cooperate to induce mitotic defects and genomic instability by uncoupling centrosome duplication from the cell division cycle. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97:1002.
13. Heselmeyer K. Gain in chromosome 3q defines the transition from severe dysplasia to invasive carcinoma of the uterine cervix. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996; 93:479.
14. Levine AJ. The p53 tumor-suppressor gene. *N Eng J Med*. 1992; 14:1350-2.
15. Greenblatt MS, Bennett WP, Hollstein M. Mutations in the p53 tumor suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. *Cancer Res*. 1994; 54:4855-78.
16. Oka M, Kounoura K, Narasaki F. P-glycoprotein is positively correlated with p53 protein accumulation in human colorectal cancers. *Jpn J Cancer Res*. 1997; 88:738-42.
17. Waga S, Hannon GJ, Beach D, Stillman B. The p21 inhibitor of cyclin-dependent kinases controls DNA replication by interaction with PCNA. *Nature*. 1994; 369:574-8.
18. Tsujimoto Y, Croce CM. Analysis of the structure, transcripts and protein products of Bcl-2, the gene involved in follicular lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1986; 83:5214-8.
19. Haldar S, Negrini M, Monne M, Sabbioni S, Croce CM. Down regulation of bcl-2 by p53 in breast cancer cells. *Cancer Res*. 1994; 54:2095-7.
20. Henriksen R, Wilander E, Oberg. Expression and prognostic significance of bcl-2 in ovarian tumours. *Br J Cancer*. 1995; 72:1324-9.
21. Nguyen PL, Zukerberg LR, Benedict WF, Harris NL. Immunohistochemical detection of p53, bcl-2 and retinoblastoma proteins in follicular lymphoma. *Am J Clin Pathol*. 1996; 105:538-43.
22. Popescu RA, Lohri A, de Kant E, Thiede C, Reuter J, Hermann R, Rochlitz CF. Bcl-2 expression is reciprocal to p53 and c-myc expression in metastatic human colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1998; 34:1268-73.
23. Tjalma WA, Weyler JJ, Bogers JJ, Pollefliet C, Baay M, Goovaerts GC, et al. The importance of biological factors (bcl-2, bax, p53, PCNA, MI, HPV and angiogenesis) in invasive cervical cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001; 97:223-30.
24. Clarke B, Chetty R. Cell cycle aberrations in the pathogenesis of squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*. 2001; 82:238-46.