

# ciência

PROGRAMA INVESTIGA RELAÇÃO ENTRE AGENTES VIRAIS INFECCIOSOS DE CARACTERÍSTICAS ONCOGÊNICAS E SURTIMENTO DO CÂNCER

## Em busca de respostas

**E**m julho de 2020, a dona de casa A.P.V.A., 51 anos, deu entrada no HC III do INCA com um nódulo de aproximadamente 2,5cm x 2,5cm na mama direita e diagnóstico de carcinoma invasivo de mama grau 2. Na triagem, ela informou ser HIV positivo (HIV+) e que está há três anos em tratamento.

Casos de câncer de mama relacionados à Aids são raros, mas o mesmo não pode ser dito sobre o sarcoma de Kaposi, o linfoma não Hodgkin (LNH) e o câncer do colo uterino, mais frequentes em pacientes com HIV. O surgimento de tumores malignos em portadores do vírus da imunodeficiência humana

“Entender a associação entre HIV e câncer é importante quando se fala em tratamento. Para isso, a integração entre infectologistas e oncologistas é fundamental”

**MARIA TEREZA SCHOELLER**, diretora-geral do Centro de Estudos Oncológicos Florianópolis (Cepon)

pode estar associado ao impacto deste último no sistema imunológico, além de outros fatores ainda pouco conhecidos. Ligada à Organização Mundial da Saúde (OMS), a Agência Internacional de Pesquisa em Câncer classifica o HIV como um agente oncogênico do tipo 1, ao lado de outros vírus oncogênicos clássicos e de substâncias químicas e físicas com alto potencial carcinogênico.

“Entender a associação entre HIV e câncer é importante quando se fala em tratamento. É um verdadeiro desafio, uma vez que a prevalência de efeitos colaterais e a interação entre os medicamentos devem ser consideradas nas decisões terapêuticas e de controle das duas doenças. Para isso, a integração entre infectologistas e oncologistas é fundamental”, ressalta Maria Tereza Schoeller, diretora-geral do Centro de Estudos Oncológicos Florianópolis (Cepon), que atende pacientes diagnosticados com as duas enfermidades pelo SUS.

No Rio de Janeiro, após dar entrada no HC III e realizar os exames necessários, A.P.V.A. aceitou participar de um projeto de pesquisa do Programa de Oncovirologia do INCA, em parceria com a Universidade de Cornell, em Nova York (EUA), sobre o efeito da infecção pelo HIV no desenvolvimento e prognóstico do câncer de mama.

“A importância está no melhor entendimento do perfil tumoral das pacientes HIV+, que poderá ser útil no desenvolvimento de estratégias para o combate ao câncer nesta localização anatômica”, explica Marcelo Moraes Barbosa, coordenador da Residência Médica em Mastologia do HC III e integrante do estudo.

Os pesquisadores compararam a expressão de genes celulares em tecido tumoral de mulheres HIV+ (convivendo com o vírus) e HIV- (não convivendo). Eles observaram uma série de genes diferencialmente expressos, que podem estar associados a um perfil molecular diferenciado segundo o *status* do HIV. Esta descoberta permite utilizá-los como alvos moleculares de novas drogas, que poderão ter efeito específico em pacientes convivendo com o vírus.

O estudo foi publicado no periódico científico *Frontiers in Oncology* e é uma das várias linhas de investigação desenvolvidas pelo Programa de Oncovirologia, da Divisão de Pesquisa Experimental e Translacional. À frente estão pesquisadores, pós-doutores e alunos de mestrado, de doutorado e de iniciação científica.

“Este é o programa mais jovem da Coordenação de Pesquisa. Ele foi criado entre 2015 e 2016 para atender demandas de estudos sobre agentes virais oncogênicos [oncovírus], responsáveis por cerca de 18% de todos os cânceres no mundo. Até então, não havia no INCA um programa científico dedicado a tais estudos”, relata Marcelo Alves Soares, pesquisador e chefe do Programa de Oncovirologia do Instituto. “Para algumas doenças, como o câncer do colo uterino, 100% dos casos estão associados a infecções virais.”

A contaminação pelo HIV também se tornou um foco importante a ser investigado. Ela confere maior susceptibilidade ao contágio por vírus como o papiloma vírus humano (HPV), o vírus Epstein-Barr (EBV) e o herpesvírus humano (KSHV), aumentando a prevalência dos tumores associados a cada um deles: câncer cervical, linfoma não-Hodgkin e sarcoma de Kaposi, respectivamente.

Segundo Marcelo Soares, nota-se atualmente que mesmo os demais tipos de câncer, até o momento não relacionados a infecções virais conhecidas, também são mais frequentes na população HIV+, possivelmente por uma via indireta de depressão imunológica conferida pelo vírus da Aids.

## IDENTIFICAÇÃO DE CASOS E RESULTADOS

Para identificar casos de HIV+ entre os pacientes matriculados no INCA – nem sempre eles informam serem portadores do vírus na triagem –, foi necessário fazer o cruzamento das bases de dados da instituição com o registro nacional de notificação de HIV do Departamento de Doenças de Condições

Crônicas e Doenças Sexualmente Transmissíveis do Ministério da Saúde.

Com esta análise, os pesquisadores descobriram que a idade média com que foram feitos os diagnósticos de câncer era significativamente menor em pacientes HIV+ em comparação com os HIV-. Foram estudados diferentes tipos de tumor, incluindo os de mama, anal, de cabeça e pescoço, cervical, de pele e linfoma não Hodgkin (LNH). Também foi detectado que, nos HIV+, determinados tumores apareceram mais em homens do que em mulheres, caso do câncer anal e do LNH. Na população sem HIV, não existe essa diferença entre os gêneros. O estudo mostrou ainda que indivíduos HIV+ demoram mais para iniciar o tratamento contra o câncer em relação aos seus pares HIV- (com LNH e câncer de pele, por exemplo) e respondem pior à primeira linha de tratamento (no caso do linfoma não Hodgkin).

Marcelo Soares avalia que, embora ainda não seja uma realidade consolidada na esfera clínica, protocolos mais específicos começam a ser desenvolvidos para pacientes oncológicos com o vírus da imunodeficiência. “Questões como o uso de imunoterapia e a administração de antineoplásicos e sua interação com os medicamentos antirretrovirais estão cada vez mais impondo especificidades para o tratamento do câncer na população HIV+”, diz ele.

“Questões como o uso de imunoterapia e a administração de antineoplásicos e sua interação com os medicamentos antirretrovirais estão cada vez mais impondo especificidades para o tratamento do câncer na população HIV+”

**MARCELO MORAIS BARBOSA**, coordenador da Residência Médica em Mastologia do HC III e integrante do estudo

## ALGUMAS LINHAS DE

### **Participação em ensaios clínicos internacionais para diagnóstico e tratamento de câncer no pacientes HIV positivo –**

O programa faz parte de iniciativas multicêntricas internacionais (desenvolvidas colaborativamente por vários centros de pesquisa, hospitais e universidades) que buscam identificar mutações por meio de técnicas de sequenciamento genético e análise funcional do sistema imune. O objetivo é direcionar estudos clínicos especialmente em tumores associados a infecções virais. Integra parte de uma rede mundial de pesquisa clínica, que inclui Estados Unidos, países da África e da América Latina, com o intuito de avaliar potenciais novos tratamentos para câncer que sejam mais eficazes em pessoas com HIV.

### **Caracterização de novos oncovírus em cânceres de etiologia desconhecida –**

O linfoma não Hodgkin é um grupo heterogêneo de neoplasias do tecido linfóide, com características clínicas, genéticas e morfológicas variadas. É a malignidade hematológica mais comum no mundo. Além dos fatores de risco, alguns agentes infecciosos causam ou estão relacionados a um maior risco de desenvolvimento dos diferentes tipos da doença. Entre eles estão o vírus Epstein-Barr, o herpesvírus humano 8 (HHV8), o vírus linfotrópico de células T humano tipo 1, o da imunodeficiência humana, o da hepatite C, além da bactéria *Helicobacter pylori*.

O objetivo deste estudo é caracterizar a composição viral do microbioma do tecido tumoral do linfoma não Hodgkin e investigar a prevalência desses vírus nos diferentes tipos da doença. Serão extraídos o DNA e o RNA de amostras de tecido tumoral de LNH armazenadas no Banco Nacional de Tumores do INCA. Em seguida, o

# INVESTIGAÇÃO DO PROGRAMA DE ONCOVIROLOGIA

material será sequenciado. As análises para identificação dos vírus são realizadas comparando as sequências obtidas com as virais depositadas no banco de dados GenBank. Por fim, amostras de LNH fixadas e emblocadas em parafina armazenadas na Divisão de Patologia do INCA serão submetidas à hibridização in situ, técnica específica de reconhecimento de material genético para avaliar a prevalência dos vírus encontrados previamente.

## **Sequenciamento de genomas completos de HIV para formulação de vacinas terapêuticas –**

Desde as recentes tentativas de cura de pacientes infectados pelo HIV, com base no transplante de medula óssea em uma pessoa adulta, observa-se que a erradicação do vírus ainda é um desafio. Porém, diversas estratégias têm sido propostas para erradicá-lo de indivíduos infectados. Uma delas baseia-se na vacinação terapêutica desses pacientes, provocando respostas imunes que poderão controlar a replicação do HIV após a descontinuação do tratamento antirretroviral.

A capacidade para controlar a infecção pelo vírus da imunodeficiência tem sido correlacionada com certos genes humanos responsáveis pela resposta imune contra organismos invasores (neste caso, vírus).

Segundo Marcelo Soares, trabalhos anteriores mostraram que a análise combinada de quasispécies arquivadas de HIV e do conjunto de versões dos genes de cada pessoa é viável e fornece informações importantes sobre a capacidade dos pacientes de restringir seus próprios vírus arquivados.

“Um estudo piloto foi realizado na França com 11 pessoas. Agora, queremos expandir o trabalho com pacientes no cenário brasileiro, mais complexo, com diversas ancestralidades genéticas de hospedeiros e de vírus. É possível que os epítomos (pedacinhos de proteínas virais reconhecidos por nosso sistema imunológico) compartilhados por vírus de diferentes indivíduos permitam o desenho de produtos vacinais mais amplos e que poderão ser usados em várias pessoas, reduzindo, assim, o custo de uma potencial vacina”, diz o responsável pelo Programa de Oncovirologia do INCA.

Segundo ele, o estudo piloto também analisará os padrões de mutações de resistência a drogas

presentes nos provírus (genoma de vírus integrado ao DNA de uma célula hospedeira) arquivados dos indivíduos por sequenciamento de nova geração. “Esta informação pode direcionar possíveis trocas terapêuticas e evitar que o vírus consiga se reproduzir mesmo diante do tratamento (o coquetel antirretroviral)”, finaliza Soares.

