



Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Ensino/Área de Ensino Técnico
Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio
Curso de Educação Profissional Técnica de
Nível Médio: Habilitação em Citopatologia



JENIFER DA COSTA LARA

A INFLUÊNCIA DE MECANISMOS EPIGENÉTICOS NA CARCINOGENESE DO
CÂNCER CERVICAL ASSOCIADA AO HPV

Rio de Janeiro

2026

JENIFER DA COSTA LARA

**A INFLUÊNCIA DE MECANISMOS EPIGENÉTICOS NA CARCINOGENESE DO
CÂNCER CERVICAL ASSOCIADA AO HPV**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional do Câncer em convênio com a Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio como requisito parcial para aprovação no Curso de Educação Profissional Técnica de Nível Médio Habilitação em Citopatologia.

Orientador(a): Prof^a. Dr^a. Daniela Santana

Rio de Janeiro

2026

FICHA CATALOGRÁFICA

CATALOGAÇÃO NA FONTE INCA/COENS/SEITEC/NSIB
Elaborado pela bibliotecária Izani Saldanha – CRB7 5372

L318i Lara, Jenifer da Costa.

A influência de mecanismos epigenéticos na carcinogênese do câncer cervical associada ao HPV / Jenifer da Costa Lara. – 2026.
55 f.: il. color.

Orientadora: Dr.^a Daniela Alves Santana.

Trabalho de conclusão de curso (Nível Médio) – Instituto Nacional de Câncer, Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio / Fiocruz, Curso de Educação Profissional Técnica de Nível, Médio Habilitação em Citopatologia, Rio de Janeiro, 2026.

1. Papilomavírus humanos. 2. Neoplasias do colo do útero. 3. Epigênese genética. I. Santana, Daniela Alves. II. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). III. Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio. IV. Título.

CDD 616.99466

JENIFER DA COSTA LARA

**A INFLUÊNCIA DE MECANISMOS EPIGENÉTICOS NA CARCINOGENESE DO
CÂNCER CERVICAL ASSOCIADA AO HPV**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional do Câncer em convênio com a Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio como requisito parcial para aprovação no Curso de Educação Profissional Técnica de Nível Médio Habilitação em Citopatologia.

Avaliado em:

Banca examinadora:

Prof^a. Dr^a Daniela Santana
Prof^a Instituto Nacional de Câncer

Prof^a Elisiane Gracielle de Oliveira Caetano
Instituto Nacional de Câncer

Prof. Dr. Leandro Medrado
Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio

Rio de Janeiro

2026

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu filho, minha fonte de inspiração e razão de todas as minhas lutas; e à minha avó, que embora não esteja mais presente, sei que olha por mim.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a minha querida mãe, Mônica, pelo amor e carinho, pelo apoio incondicional, incentivo constante e por toda a confiança a mim impregada.

À minha irmã, Jessica, que por muitas vezes, me auxiliou financeiramente e disponibilizou seu computador para a realização e conclusão deste trabalho.

Ao meu avô, Walter, que desde sempre, como minha figura paterna, participou da minha criação e incentivou a construção da minha caminhada profissional.

Ao meu namorado, Guilherme, por todo amor, incentivo e paciência. Por diversas vezes, foi meu maior e único apoio emocional e companheiro nas dificuldades.

À minha orientadora, Daniela Alves, que desde o início foi uma grande acolhedora e incentivadora sobre o tema do trabalho, além de sempre se mostrar disponível e flexível com minhas dificuldades. Sem seu apoio e orientação, este trabalho não teria sido possível.

Às grandes amigas que fiz durante todo o período do curso, Gleice, Paula e Sarah. Pelo apoio constante, pelas risadas leves em meio ao caos profissional e aprendizados para além do curso.

Aos professores da Divisão de Patologia do Inca, Conceição, Daniela, Elisiane, Fabiano, Gysele, Maria Inês e Thiago, que para além de ensinamentos técnicos e intelectuais, também foram grandes mentores da vida.

Às professoras de metodologia científica, Fádía, Izani e Patrícia, que não só nos proporcionaram ensinamentos técnicos, como também ensinamentos para uma vida inteira.

Ao Instituto Nacional de Câncer e à Fundação Oswaldo Cruz pela oportunidade de participar do curso, que contribuiu significativamente para minha formação acadêmica e profissional, ampliando meus conhecimentos e fortalecendo minha trajetória.

LISTA DE SIGLAS

ALKBH5	Homólogo AlkB 5
BVS	Biblioteca Virtual da Saúde
CADM1	Molécula de adesão celular 1
CCU	Câncer do Colo do Útero
CDK	Quinases dependentes de ciclinas
CEC	Carcinoma espinocelular
CpG	Citosina-fosfato-Guanina
DAPK1	Fator de transcrição quinase 1 da proteína associada à morte
DeCS	Descritores em Ciência da Saúde
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DNMTs	DNA Metiltransferases
E	Early (regiões precoces do genoma do HPV)
E2F	Família de fatores de transcrição
E6AP	Proteína E6-associada à ubiquitina ligase
EMT	Transição Epitélio-Mesênquima
FTO	Proteína Associada à Massa Gorda e Obesidade
HAT	Histona Acetiltransferase
HDAC	Histona Desacetilases
HDACs	Histona Desacetilases
HMT	Histona Metiltransferase
HNRNPA2B1	Heterogênea Nuclear Ribonucleoproteína A2/B1
HNRNPC	Heterogênea Nuclear Ribonucleoproteína C
HPV	Papillomavirus Humano
HSIL	High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion (Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau)
hTERT	Transcriptase reversa da telomerase humana
IDH	Índice de desenvolvimento humano
IGF2BP1/2/3	Proteína Ligadora de mRNA do Fator de Crescimento Insulínico
1/2/3	
JEC	Junção Escamo-Colunar (Zona de Transformação)
KDM	Histona Lisina Desmetilase

L	Late (regiões tardias do genoma do HPV)
LCR	Long Control Region (Região de Controle Longa)
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
lncRNA	RNA não codificantes longo
LSIL	Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion (Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau)
METTL3	Metiltransferase semelhante a 3
METTL14	Metiltransferase semelhante a 14
miRNAs	MicroRNAs
mRNA	RNA mensageiro
ncRNA	RNA não codificante
NIC	Neoplasia intraepitelial cervical
p16	Proteína p16 (gene e proteína supressora de tumor)
p21	Proteína p21 (gene e proteína supressora de tumor)
p27	Proteína p27 (gene e proteína supressora de tumor)
p53	Proteína p53 (gene e proteína supressora de tumor)
pRb	Proteína do Retinoblastoma (gene supressor de tumor)
PAX1	Fator de transcrição 1 da família PAX
PDZ	Domínio proteico de PSD95, DlgA e Zo-1
RARB	Fator de transcrição do receptor beta de ácido retinoico
RASSF1A	Fator de transcrição Isoforma A da família 1 do domínio de associação a Ras
RBM15	Proteína com Motivo de Ligação ao RNA 15
RNA	Ácido ribonucleico
siRNA	RNA de interferência pequeno
SOX1	Proteína da região Y determinante do sexo 1
TCC	Trabalho de conclusão de curso
TSLC1	Fator de transcrição supressor de tumor no câncer de pulmão 1
WTAP	Proteína Associada ao Tumor de Wilms 1
YTHDC1/2	Proteína com Domínio YTH Contendo 1/2
YTHDF1/2/3	Proteína de Ligação ao RNA N6-Metiladenosina YTH 1/2/3
ZC3H13	Contendo Dedo de Zinco Tipo CCCH 13

RESUMO

LARA, Jenifer da Costa. **A influência de mecanismos epigenéticos na carcinogênese do câncer cervical associada ao HPV**. Orientador: Dr^a Daniela Alves Santana. 2025. 57f. Trabalho de conclusão de curso (Habilitação em Citopatologia) – Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, 2026.

O câncer do colo do útero permanece como um relevante problema de saúde pública mundial, configurando-se entre as principais causas de morbimortalidade feminina. A infecção persistente pelo Papilomavírus Humano (HPV), especialmente por genótipos de alto risco como HPV-16 e HPV-18, é reconhecida como o principal agente etiológico dessa neoplasia. Entretanto, a progressão da infecção viral até o carcinoma invasivo não depende exclusivamente da presença do vírus, mas resulta de um conjunto de alterações celulares e moleculares moduladas por mecanismos epigenéticos. Nesse contexto, compreender como o HPV interage com a maquinaria regulatória do hospedeiro é fundamental para esclarecer etapas determinantes da carcinogênese cervical. Para isso, foram descritas as características estruturais e genéticas do vírus, com ênfase na atuação das oncoproteínas E6 e E7, bem como os principais processos epigenéticos envolvidos na regulação gênica durante a transformação maligna. Além disso, buscou-se discutir como tais mecanismos contribuem para a instabilidade genômica, evasão imunológica e proliferação celular descontrolada observada no câncer cervical. O trabalho trata de uma revisão narrativa de literatura, de caráter qualitativo, realizada nas bases BVS, LILACS e Medline via PubMed. Utilizaram-se descritores controlados (DeCS) e termos livres em português, inglês, espanhol e francês. Aplicaram-se filtros relacionados à disponibilidade de texto completo, período de publicação e idiomas, resultando na seleção de 20 artigos que compuseram o desenvolvimento da pesquisa. O ciclo de infecção do HPV inicia-se no epitélio cervical e pode evoluir para lesões intraepiteliais escamosas de graus variados. A integração do DNA viral ao genoma hospedeiro representa um ponto crítico, pois ocasiona perda da função regulatória da proteína E2 e consequente superexpressão de E6 e E7. E6 promove degradação da proteína p53, ativação da telomerase e modulação de vias imunológicas, enquanto E7 inativa a família de proteínas pRb, induz entrada aberrante na fase S e interage com remodeladores de cromatina. Ambas induzem instabilidade genômica e alteração do microambiente celular. Paralelamente, mecanismos epigenéticos como metilação de DNA, modificações de histonas, desregulação de microRNAs e metilação de RNAs favorecem o silenciamento de genes supressores tumorais e ativação de vias oncogênicas, acelerando a progressão tumoral. Conclui-se que a interação entre HPV e mecanismos epigenéticos desempenha papel determinante no desenvolvimento do câncer cervical. A compreensão desses eventos moleculares amplia o entendimento da patogênese e abre perspectivas para novas estratégias diagnósticas e terapias epigenéticas capazes de reverter alterações malignas, reforçando a importância da pesquisa contínua na área.

Palavras-chave: Papillomavirus humano; Câncer do Colo do Útero; Processos Epigenéticos.

ABSTRACT

LARA, Jenifer da Costa. **The influence of epigenetic mechanisms on cervical cancer carcinogenesis associated with HPV**. Orientador(a): Dra. Daniela Santana. 2026. 57f. Course completion work (Qualification in Cytopathology) – National Cancer Institute, Rio de Janeiro, 2026.

Cervical cancer remains a major global public health concern and stands among the leading causes of morbidity and mortality in women. Persistent infection by Human Papillomavirus (HPV), especially high-risk genotypes such as HPV-16 and HPV-18, is recognized as the main etiological agent of this neoplasm. However, the progression from viral infection to invasive carcinoma does not depend solely on the presence of the virus, but rather results from a set of cellular and molecular alterations modulated by epigenetic mechanisms. Understanding how HPV interacts with the host regulatory machinery is therefore essential to elucidate key steps in cervical carcinogenesis. For this purpose, the structural and genetic characteristics of the virus were described, emphasizing the role of the E6 and E7 oncoproteins, as well as the main epigenetic processes involved in gene regulation during malignant transformation. In addition, the study aims to discuss how these mechanisms contribute to genomic instability, immune evasion, and uncontrolled cell proliferation observed in cervical cancer. This is a narrative literature review, with a qualitative approach, conducted in the BVS, LILACS and Medline databases via PubMed. Controlled descriptors (DeCS) and free terms were used in Portuguese, English, Spanish and French, applying filters related to full-text availability, publication period and language, resulting in the selection of 20 articles that composed the scientific development of the research. The results show that HPV infection begins in the cervical epithelium and may progress to squamous intraepithelial lesions of varying severity. Integration of viral DNA into the host genome is a critical step, as it leads to loss of E2 regulatory function and consequent overexpression of E6 and E7. E6 promotes degradation of the p53 protein, telomerase activation and modulation of immune pathways, while E7 inactivates the pRb protein family, induces aberrant S-phase entry and interacts with chromatin remodelers. Both induce genomic instability and modify the cellular microenvironment. Simultaneously, epigenetic mechanisms such as DNA methylation, histone modification, on-coding RNA dysregulation and RNA methylation favor the silencing of tumor suppressor genes and activation of oncogenic pathways, accelerating tumor progression. Therefore, it is concluded that the interaction between HPV and epigenetic mechanisms plays a decisive role in the development of cervical cancer. Understanding these molecular events broadens the knowledge of pathogenesis and opens perspectives for new diagnostic strategies and epigenetic therapies capable of reversing malignant alterations, reinforcing the importance of ongoing research in this field.

Keywords: Human Papillomavirus; Cervical Cancer; Epigenetic Processes.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Distribuição global de novos casos absolutos de câncer do colo do útero (CCU) em mulheres por continente.....	23
Figura 2 - Distribuição global de óbitos absolutos por câncer do colo do útero (CCU) em mulheres por continente.....	23
Figura 3 - Comparativo das Taxas Padronizadas por Idade de Incidência e Mortalidade por câncer do colo do útero em países de Alto e Baixo Índice de Desenvolvimento Humano (IDH).....	24
Figura 4 - Comparativo global entre as Taxas Padronizadas por Idade (ASR) de Incidência e Mortalidade para o câncer do colo do útero em mulheres	25
Figura 5 - Estrutura da cérvix uterina	27
Figura 6 - Progressão neoplásica do epitélio cervical associada ao HPV.....	28
Figura 7 - Organização genômica típica do HPV16	30
Figura 8 - Funções importantes das proteínas E6 e E7 do HPV de alto e baixo risco... ..	33
Figura 9 - O mecanismo da metilação do DNA mediado pelas enzimas DNMT	35
Figura 10 - Remodelamento da cromatina	38
Figura 11 - Processo biogenético e os mecanismos da modificação por metilação m6A do RNA em eucariotos	41
Figura 12 - Padrão de metilação do DNA no câncer.....	44
Figura 13 - Vias de metilação de DNA	45
Figura 14 - Mecanismos de acetilação de histonas no câncer do colo do útero	46
Figura 15 - Modulação de miRNAs no câncer do colo do útero pelas proteínas E5, E6 e E7 do HPV de alto risco	49
Figura 16 - Os papéis e mecanismos dos reguladores de m6A no câncer do colo do útero	51

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	Objetivo geral	14
1.2	Objetivos específicos	14
1.3	Metodologia	15
2	DESENVOLVIMENTO	21
2.1	Câncer do colo do útero: panorama epidemiológico	21
2.2	Carcinogênese cervical: do precursor à lesão invasiva	25
2.3	Biologia do HPV	28
2.4	Mecanismos epigenéticos: conceitos gerais	33
2.4.1	Metilação do DNA	34
2.4.2	Modificações de histonas e remodelamento de cromatina.....	35
2.4.3	RNA não codificante e miRNA	38
2.4.4	Metilação do RNA	39
2.5	Interação entre HPV e mecanismos epigenéticos na carcinogênese cervical	41
2.5.1	Mecanismos epigenéticos mediados pelo HPV.....	41
2.5.2	Alterações na metilação de genes supressores	42
2.5.3	Remodelação cromatínica e progressão tumoral	44
2.5.4	RNAs não codificadores no CCU	46
2.5.5	Papel do m6A na carcinogênese cervical.....	49
2.6	Alterações epigenéticas globais, perspectivas e implicações	51
3	CONCLUSÃO	53
	REFERÊNCIAS	546

1 INTRODUÇÃO

O câncer de colo de útero (CCU), também conhecido como câncer cervical, é um tipo de câncer que se desenvolve na região inferior do útero, conhecida como colo uterino - região que liga o útero à vagina. É o quarto tipo de câncer mais comum entre mulheres, apresentando alta taxa de mortalidade mundialmente, ficando atrás somente do câncer de mama, câncer de pulmão e câncer colorretal (Opas, 2025). No Brasil, a estimativa de novos casos de CCU até 2025 é de 17.010, o que equivale aproximadamente a 15,38 casos a cada 100 mil mulheres (Inca, 2023).

A principal causa ligada ao desenvolvimento do CCU é a infecção pelo papilomavírus humano (HPV). O HPV é um vírus que infecta pele e mucosas transmitido principalmente por contato sexual, infectando tanto homens quanto mulheres. Devido a existência de vários tipos de HPV, esses podem ser divididos em tipos oncogênicos ou alto risco oncogênico, responsáveis por causar câncer de pênis nos homens e lesões pré-cancerígenas ou CCU nas mulheres; e os tipos de baixo risco oncogênico, que são capazes de causar verrugas genitais, chamadas condilomas (Groves; Coleman, 2015).

Os principais tipos de HPV de alto risco oncogênico no Brasil são o HPV-16 e o HPV-18, associados a casos de infecções persistentes que levam ao desenvolvimento de lesões de alto grau - as chamadas neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC) (Groves; Coleman, 2015).

A carcinogênese do câncer cervical causado pelo HPV ocorre principalmente através da infecção contínua especialmente na zona de transformação do colo do útero, conhecida como junção escamo-colunar (JEC) — região onde o epitélio escamoso do exocérvix encontra o epitélio glandular do endocérvix. Nessa área, as células são mais suscetíveis à infecção viral e à transformação maligna. O HPV integra seu material genético ao DNA das células epiteliais, promovendo a expressão contínua das oncoproteínas virais (Pavelescu et al., 2025); porém, a infecção pelo HPV do tipo oncogênico não é capaz de determinar o desfecho do câncer em todos os casos, evidenciando a presença de outros processos capazes de influenciar na carcinogênese, como os mecanismos epigenéticos (Kusakabe et al., 2023).

A epigenética é caracterizada pelo estudo de mudanças que ocorrem na expressão de genes sem que haja alteração da sequência genética do DNA. Essas

alterações podem ser causadas por fatores ambientais e comportamentais, afetando na regulação, ativação ou silenciamento de um gene específico. Esses processos envolvem modificações químicas, como a metilação do DNA, as modificações das histonas (proteínas em torno das quais o DNA se enrola) e a ação de RNAs não codificantes. No processo de carcinogênese, as alterações epigenéticas podem silenciar genes supressores de tumor ou ativar oncogenes, favorecendo o crescimento descontrolado das células (Ladoukakis et al., 2025).

A compreensão de como os mecanismos epigenéticos podem influenciar no processo de carcinogênese cervical quando relacionados à infecção pelo HPV é fundamental para os técnicos em citopatologia, que desempenham um papel crucial na análises e diagnósticos citológicos. Um conhecimento aprofundado sobre a epigenética e seus mecanismos é capaz de auxiliar na análise das amostras citológicas a partir da identificação de alterações morfológicas precoces nas células escamosas do colo do útero provocadas pela possível interação entre as oncoproteínas do HPV e modificações epigenéticas, fornecendo informações vitais sobre o risco de progressão para o câncer e possibilitando intervenções em estágios iniciais da doença. Diante disso, surge a seguinte pergunta: Como os mecanismos epigenéticos podem influenciar no processo de carcinogênese cervical quando associados a infecção por HPV?

1.1 Objetivo geral

Compreender a influência de mecanismos epigenéticos no processo de carcinogênese cervical quando associados a infecção por HPV.

1.2 Objetivos específicos

- Mapear o panorama epidemiológico e as etapas da carcinogênese cervical, do precursor à lesão invasiva;
- Descrever as características do genoma do HPV e sua biologia relevante para a carcinogênese cervical;
- Explicar os principais mecanismos epigenéticos (metilação do DNA, modificações de histonas, RNAs não codificantes e metilação de RNA)

envolvidos na regulação da expressão gênica no câncer cervical associado ao HPV;

- Integrar a informação sobre a interface HPV-epigenética, detalhando como as proteínas virais modulam o epigenoma cervical para induzir a malignidade.

1.3 Metodologia

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, de abordagem qualitativa, com o objetivo de reunir, descrever e analisar criticamente publicações científicas relevantes sobre o tema em questão. Para a construção deste trabalho, foi realizada uma pesquisa abrangente nas bases de dados das plataformas Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline) via Pubmed, com foco em artigos publicados no período de 10 (dez) anos. Ainda foram consultadas fontes secundárias provenientes de instituições nacionais e internacionais reconhecidas na área da saúde. Entre os materiais utilizados, destacam-se diretrizes clínicas e publicações disponibilizadas em portais institucionais, como o Instituto Nacional de Câncer (Inca), a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Organização Pan-Americana da Saúde (Opas). Essas fontes foram selecionadas devido à sua credibilidade científica e relevância para o tema abordado, garantindo maior confiabilidade às informações apresentadas.

Além das buscas manuais em bases tradicionais e documentos institucionais, utilizou-se a ferramenta de Inteligência Artificial Consensus para ampliar o levantamento bibliográfico e facilitar a identificação de artigos científicos relevantes. A plataforma foi empregada para realizar consultas direcionadas por palavras-chave relacionadas ao tema, permitindo acesso a estudos revisados por pares e resumos de evidências científicas. Os resultados obtidos foram analisados criticamente, verificando-se a pertinência dos materiais encontrados e selecionando-se somente aqueles que apresentaram conteúdo compatível com os objetivos propostos neste trabalho.

Os termos de busca foram definidos a partir de descritores autorizados nos vocabulários controlados em saúde Descritores em Ciência da Saúde (DeCS), utilizando os idiomas português, inglês, espanhol e francês para garantir a abrangência da pesquisa (Quadro 1). Ainda foram utilizados termos livres a fim de

complementar o alcance de busca inicial na base de dados PubMed com os respectivos filtros utilizados e resultados obtidos (Quadro 2). A partir da definição dos descritores padronizados, foi montada a chave de busca utilizada na base de dados da BVS (Quadro 3). Para a organização e avaliação dos artigos encontrados, foi utilizado o software Rayyan.

Quadro 1 – Mapeamento dos Descritores no DeCS, Rio de Janeiro, 2026.

Descritor (DeCS)	Plataformas de Busca
"Epigênese Genética" OR "Epigenesis, Genetic" OR "Epigénesis Genética" OR "Épigènèse génétique" OR "Epigenesia Genética" OR "Epigenia Genética" OR "Processos Epigenéticos"	BVS, LILACS
"Neoplasias do Colo do Útero" OR "Uterine Cervical Neoplasms" OR "Neoplasias del Cuello Uterino" OR "Tumeurs du col de l'utérus" OR "Câncer de Colo Uterino" OR "Câncer de Colo do Útero" OR "Câncer do Colo do Útero" OR "Neoplasias de Colo do Útero" OR "Neoplasias do Colo Uterino"	BVS, LILACS

<p>"Papilomavírus Humanos" OR "HPV" OR "HPV Papilomavírus Humano" OR "Papillomavirus Humano" OR "Papillomavirus Humano HPV" OR "Papillomavirus Humanos" OR "Papiloma Vírus Humanos" OR "Papilomavírus Humano" OR "HPV Human Papillomavirus" OR "HPV Human Papillomaviruses" OR "HPV, Human Papillomavirus Viruses" OR "Human Papilloma Virus" OR "Human Papilloma Viruses" OR "Human Papillomavirus" OR "Human Papillomavirus Virus" OR "Human Papillomavirus, HPV" OR "Human Papillomaviruses" OR "Human Papillomaviruses, HPV" OR "Papilloma Virus, Human" OR "Papillomavirus Virus, Human" OR "Virus, Human Papilloma" OR "Virus, Human Papillomavirus" OR "Virus del Papiloma Humano" OR "Virus des Papillomavirus humains" OR "HPV (Human Papilloma Virus)" OR "Human papilloma virus" OR "Papillomavirus humain" OR "Virus des papillomes humains" OR "Virus du papillome humain" OR "VPH (Virus du Papillome Humain)"</p>	<p>BVS, LILACS</p>
--	--------------------

Fonte: Elaborado pela autora, 2026.

Quadro 2 – Mapeamento de Termos Livres e Resultado da Busca, Rio de Janeiro, 2026.

Termo livre de busca	Plataformas de busca	Filtros	Resultados	Data da busca
"epigenetics AND cancer cervical"	Medline via PubMed	Descritos ao longo do texto	54 artigos	28/12/2025

Fonte: Elaborado pela autora, 2026.

Quadro 3 – Chave de busca gerada por BVS, Rio de Janeiro, 2026.

"Epigênese Genética" OR "Epigenesis, Genetic" OR "Epigénesis Genética" OR "Épigenèse génétique" OR "Epigenesia Genética" OR "Epigenia Genética" OR "Processos Epigenéticos" AND "Neoplasias do Colo do Útero" OR "Uterine Cervical Neoplasms" OR "Neoplasias del Cuello Uterino" OR "Tumeurs du col de l'utérus" OR "Câncer de Colo Uterino" OR "Câncer de Colo do Útero" OR "Câncer do Colo do Útero" OR "Neoplasias de Colo do Útero" OR "Neoplasias do Colo Uterino" AND "Papilomavírus Humanos" OR "HPV" OR "HPV Papilomavírus Humano" OR "Papillomavirus Humano" OR "Papillomavirus Humano HPV" OR "Papillomavirus Humanos" OR "Papiloma Vírus Humanos" OR "Papilomavírus Humano" OR "HPV Human Papillomavirus" OR "HPV Human Papillomaviruses" OR "HPV, Human Papillomavirus Viruses" OR "Human Papilloma Virus" OR "Human Papilloma Viruses" OR "Human Papillomavirus" OR "Human Papillomavirus Virus" OR "Human Papillomavirus, HPV" OR "Human Papillomaviruses" OR "Human Papillomaviruses, HPV" OR "Papilloma Virus, Human" OR "Papillomavirus Virus, Human" OR "Virus, Human Papilloma" OR "Virus, Human Papillomavirus" OR "Virus del Papiloma Humano" OR "Virus des Papillomavirus humains" OR "HPV (Human Papilloma Virus)" OR "Human papilloma virus" OR "Papillomavirus humain" OR "Virus des papillomes humains" OR "Virus du papillome humain" OR "VPH (Virus du Papillome Humain)" AND fulltext:("1" OR "1" OR "1" OR "1" OR "1" OR "1") AND mj:("Epigênese Genética" OR "Infecções por Papillomavirus" OR "Papillomaviridae" OR "Proteínas Oncogênicas Virais") AND la:("en") AND (year_cluster:[2015 TO 2025]) AND instance:"regional"
74 Artigos encontrados
MEDLINE (70)
IBECS (1)
LILACS (3)
28/12/2025

Fonte: Elaborado pela autora, 2026.

A busca na base de dados PubMed utilizando termos livres relacionados ao tema do estudo foi realizada a partir da definição dos critérios de filtragem disponibilizados na própria base. A combinação de termos livres foi “epigenetics AND cervical cancer”. A partir desta combinação, foram definidos os critérios na seção de filtros da PubMed: artigos publicados nos últimos 10 anos a partir de 2025; artigos completos e gratuitos; artigos de revisão e revisão sistemática; artigos em inglês;

artigos sobre o sexo feminino; artigos da MEDLINE e exclusão de *preprints*. Os resultados retornados pela busca foram de 54 artigos. A extração e avaliação destes artigos foi realizada através do Rayyan.

A seleção do material bibliográfico obtido na estratégia de busca utilizada na base de dados BVS foi guiada através da seleção dos critérios de filtragem da própria base de dados. Os filtros escolhidos foram: texto completo; assuntos principais: epigênese genética, infecções por Papillomavirus, Papillomaviridae e proteínas oncogênicas virais; artigos em inglês; e intervalo de ano de publicação de 10 anos. Os resultados retornados pela buscas foram 71 artigos da coleção completa da BVS e 3 artigos da coleção da LILACS. A extração e avaliação destes artigos foi realizada através do Rayyan.

Em seguida foi utilizada como ferramenta de busca a inteligência artificial Consensus. A plataforma foi empregada para realizar consultas direcionadas por palavras-chave relacionadas ao tema, permitindo acesso a estudos revisados por pares e resumos de evidências científicas. O comando utilizado foi a indicação de artigos recentes (com espaço temporal de 10 anos) de revistas com alto fator de impacto, cujos assuntos e temas de pesquisa fossem sobre a fisiopatologia do câncer de colo do útero a partir da infecção pelo HPV. Os resultados obtidos foram de 20 artigos, os quais foram analisados criticamente através do Rayyan, verificando-se a pertinência dos materiais encontrados e selecionando-se somente aqueles que apresentaram conteúdo compatível com os objetivos propostos neste trabalho.

Para organização e triagem dos estudos selecionados na revisão, empregou-se a ferramenta Rayyan, que auxiliou no gerenciamento das referências obtidas nas buscas. Os artigos foram importados para a plataforma, permitindo a remoção de duplicatas e a classificação sistemática dos materiais. Por meio da aplicação de critérios definidos previamente, foi possível agilizar o processo de seleção e exclusão de estudos, garantindo maior rigor e transparência na etapa de filtragem. Os artigos obtidos diretamente das bases conhecidas foram importados juntos, totalizando 128 artigos. Após a exclusão de duplicatas, foram analisados 121 artigos. Os critérios de inclusão foram: artigos que cujo assunto era mecanismos epigenéticos; artigos cujo foco fosse em mecanismos epigenéticos e câncer cervical; priorização de artigos que fossem revisões. Os critérios de exclusão foram: estudos de coorte, que tivessem foco em métodos moleculares, tratamento farmacológico, vacinação, outros tipos de câncer. A partir dessa triagem, os trabalhos elegíveis foram mantidos para leitura

completa e posterior análise. A análise completa após leitura contou com a utilização de 13 artigos.

Ainda com o auxílio do Rayyan, foram importados os 20 artigos resgatados da inteligência artificial Consensus. Após a aplicação dos mesmo critérios de inclusão e exclusão aplicados anteriormente, foram selecionados apenas 5 artigos.

Além disso, para a obtenção de imagens que fossem capazes de ilustrar mecanismos moleculares específicos, foram utilizados 2 artigos. Portanto, para a construção do referencial utilizado neste trabalho foram utilizados 20 artigos.

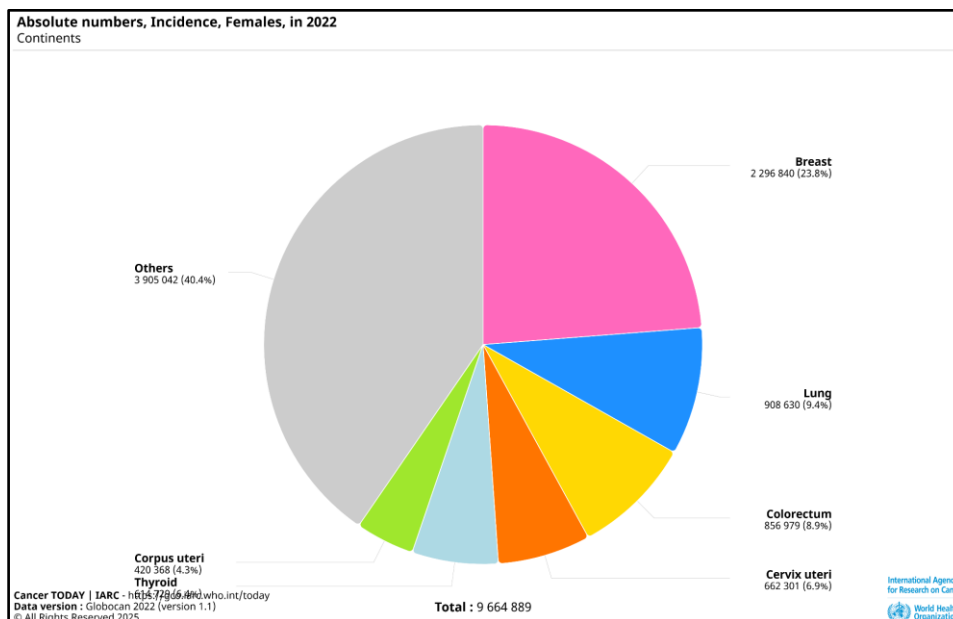
2 DESENVOLVIMENTO

Nesta seção será desenvolvida uma base teórica sobre o tema do projeto, destacando autores e pesquisas que auxiliem na compreensão sobre a relação entre a infecção pelo HPV e mecanismos epigenéticos e a progressão para a malignidade celular, destacando a possibilidade para uma abordagem diagnóstica precoce, ou até mesmo biomarcadores de prognóstico de pacientes oncológicos.

2.1 Câncer do colo do útero: panorama epidemiológico

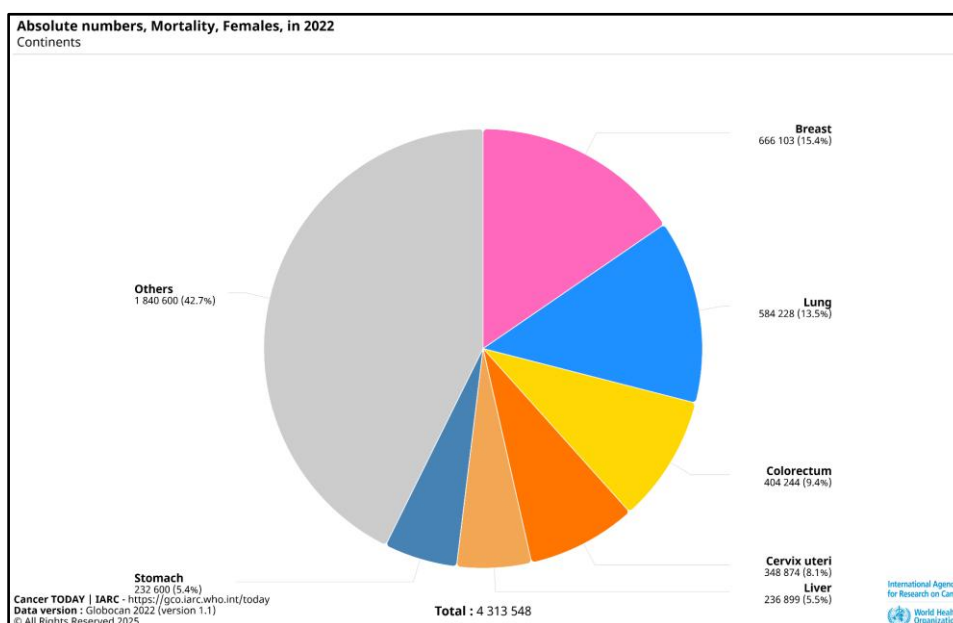
O câncer do colo do útero (CCU) representa um grave e contínuo desafio na saúde pública global, sendo categorizado como o quarto tipo de câncer mais comum entre mulheres, apresentando alta taxa de mortalidade mundialmente, ficando atrás somente do câncer de mama, câncer de pulmão e câncer colorretal (Opas, 2025). A Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2022, estabeleceu a taxa de incidência mundial de CCU equivalente a 662.301 de casos absolutos e a taxa de mortalidade de 348.874 de casos absolutos (Who, 2022), como mostram as figuras abaixo (Figura 1 e Figura 2). A prevalência global do CCU em 5 anos alcança os 2.000.000 de casos absolutos (Who, 2022), demonstrando que mesmo em países com programas de rastreamento eficazes, a doença exige um sistema de saúde robusto para gerenciar o tratamento e o acompanhamento de longo prazo das sobreviventes.

Figura 1 - Distribuição global de novos casos absolutos de câncer do colo do útero (CCU) em mulheres por continente



Fonte: Baseado nas estimativas do Observatório Global do Câncer (GLOBOCAN/IARC) para 2022.

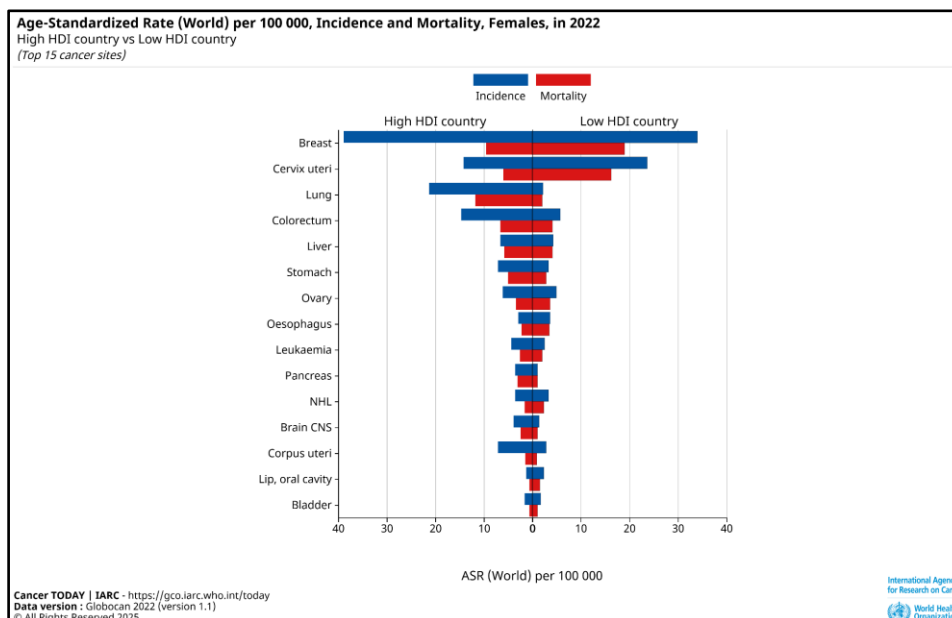
Figura 2 - Distribuição global de óbitos absolutos por câncer do colo do útero (CCU) em mulheres por continente



Fonte: Baseado nas estimativas do Observatório Global do Câncer (GLOBOCAN/IARC) para 2022.

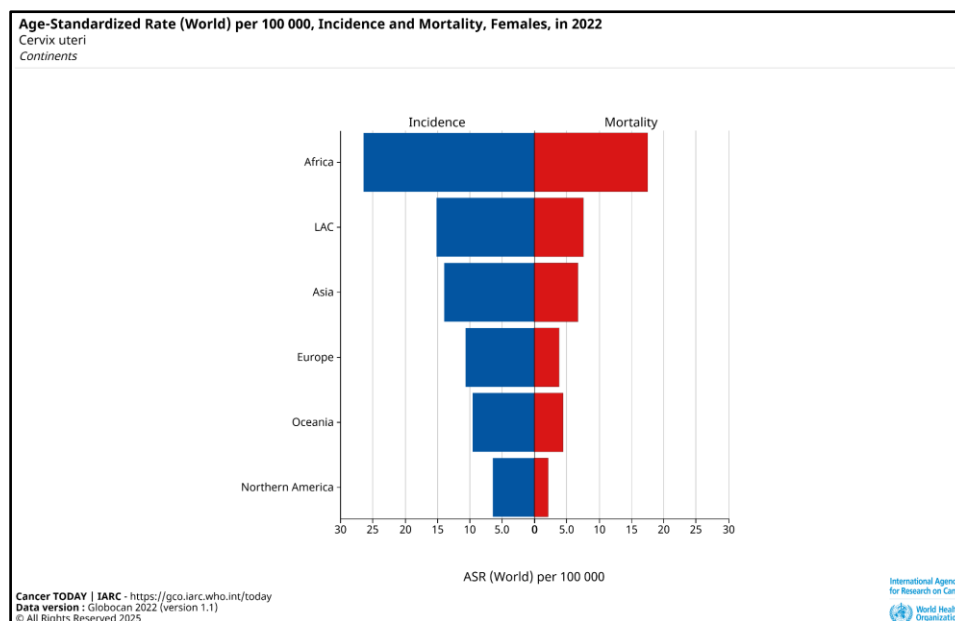
A distribuição da incidência e mortalidade do CCU não é homogênea mundialmente, sendo fortemente correlacionada com as desigualdades socioeconômicas. Países que apresentam um alto Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) demonstraram menor taxa de incidência e mortalidade quando comparados com países com menor IDH (Figura 3)(Who, 2022). Esta disparidade é sublinhada pelo contexto continental, onde as taxas de incidência e mortalidade são maiores no Continente Africano, com 26.4 por 100.000 mulheres e 17.6 por 100.00 mulheres, respectivamente, seguido pela América Latina e Caribe e Ásia (Figura 4) (Who, 2022). A análise epidemiológica revela que, apesar dos avanços na prevenção, a doença mantém uma carga significativa, especialmente em regiões com menor desenvolvimento socioeconômico, devido à falta de acesso a programas nacionais de vacinação contra o HPV e a serviços de rastreamento e tratamento eficazes.

Figura 3 - Comparativo das Taxas Padronizadas por Idade de Incidência e Mortalidade por câncer do colo do útero em países de Alto e Baixo Índice de Desenvolvimento Humano (IDH)



Fonte: Baseado nas estimativas do Observatório Global do Câncer (GLOBOCAN/IARC) para 2022.

Figura 4 - Comparativo global entre as Taxas Padronizadas por Idade (ASR) de Incidência e Mortalidade para o câncer do colo do útero em mulheres



Fonte: Baseado nas estimativas do Observatório Global do Câncer (GLOBOCAN/IARC) para 2022.

No Brasil, a epidemiologia do CCU é marcada por uma significativa carga, que se manifesta de forma heterogênea nas diferentes regiões do país, conforme as estimativas do Instituto Nacional de Câncer (Inca). Para o triênio de 2023 a 2025, o INCA estimou a ocorrência de 17.010 novos casos de câncer do colo do útero por ano, o que representa um risco estimado de 13,25 casos a cada 100 mil mulheres. As maiores taxas de incidência são observadas nas regiões menos desenvolvidas, especialmente a Região Norte e, em seguida, a Região Nordeste, onde a doença é, em muitas unidades federativas, uma das principais causas de morte por câncer entre as mulheres. Essa disparidade regional é reflexo direto das iniquidades no acesso à vacinação contra o HPV e, principalmente, à cobertura e qualidade dos programas de rastreamento com o exame preventivo e o tratamento oportuno de lesões precursoras (Inca, 2022).

O controle epidemiológico do CCU baseia-se em duas estratégias essenciais: a vacinação contra o HPV (prevenção primária) e o rastreamento periódico (prevenção secundária). A vacinação possui o potencial de prevenir a maioria dos casos da doença, elegendo o CCU como o único tipo de câncer passivo de erradicação. Com isso, a OMS estabeleceu as metas 90-70-90 para 2030, a fim de

eliminar o CCU como um problema de saúde pública. O rastreamento citológico realizado através do exame preventivo ou Papanicolau atua na detecção e tratamento de lesões precursoras, o que auxilia na diminuição da mortalidade. Contudo, as falhas na cobertura vacinal e no rastreamento, bem como a persistência de barreiras sociais, financeiras e logísticas à participação em regiões de menor IDH, continuam a alimentar a carga epidemiológica do CCU. A superação destes desafios, garantindo o acesso universal e de qualidade às ferramentas preventivas, é a chave para alterar o panorama atual da doença (OMS, 2020).

2.2 Carcinogênese cervical: do precursor à lesão invasiva

A principal causa do CCU é o HPV, um agente infeccioso comum capaz de infectar homens e mulheres. O vírus do HPV possui tropismo por pele e mucosas, infectando células epiteliais escamosas, levando ao surgimento de verrugas e lesões em locais específicos, como pele, boca, região genital e respiratória. Nos homens, o infecção persistente pelo HPV pode levar ao desenvolvimento de verrugas benignas, conhecidas como condilomas e lesões malignas como o câncer de orofaringe, de boca, de pênis e de ânus; enquanto que, nas mulheres, além das lesões benignas e o câncer de orofaringe, de boca e de ânus, podem surgir o CCU, de vulva e de vagina (Groves; Coleman, 2015).

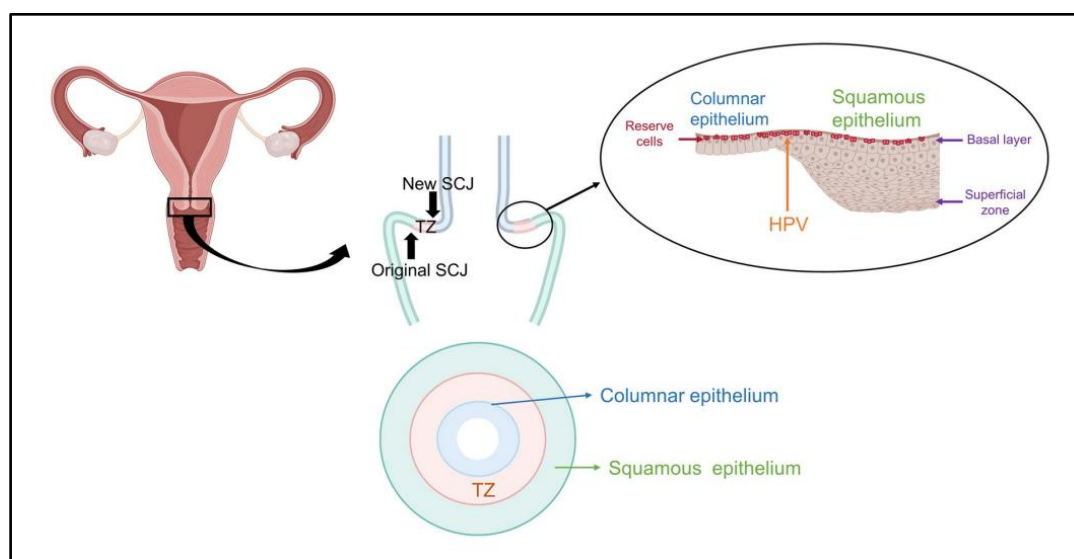
Atualmente existem mais de 200 tipos de HPV e a definição do desfecho da infecção pelo HPV depende principalmente do tipo viral. A classificação dos tipos é dividida em tipos oncogênicos ou de alto risco e os tipos não oncogênicos ou de baixo risco. Os tipos oncogênicos mais prevalentes mundialmente são os tipos 16 e 18; enquanto que os tipos não oncogênicos mais prevalentes são o 6 e o 11. Os tipos não oncogênicos são responsáveis por causar as verrugas genitais e os tipos oncogênicos causam lesões de alto grau e/ou malignas (Groves; Coleman, 2015).

Na região do colo do útero, as células escamosas são células em constante processo de maturação, constituindo um epitélio complexo e com diversas camadas. Na cérvix uterina, é encontrada a zona de transformação ou junção escamo-colunar (JEC), onde há o encontro de células escamosas e células glandulares. Nesta região ocorre um intenso processo de proliferação celular e conseqüente aumento do metabolismo da célula, evento importante e facilitador para a infecção do vírus (Figura 5). O vírus é um organismo intracelular obrigatório, portanto, necessita

exclusivamente de toda a maquinaria celular do hospedeiro para sua replicação e sobrevivência (Kusabake et al., 2023).

A interação do HPV com a célula hospedeira se dá por micro lesões na mucosa genital e a infecção ocorre nas células profundas do epitélio cervical ou nas células da JEC, chamadas de células metaplásicas. Após a integração do seu genoma na células hospedeira, a divisão e a proliferação celular das células infectadas ocorre e o processo de diferenciação das células escamosas na progressão da maturação permite que partículas virais sejam liberadas e infectem outras células (Groves; Coleman, 2015; Kusabake et al., 2023).

Figura 5 - Estrutura da cérvix uterina

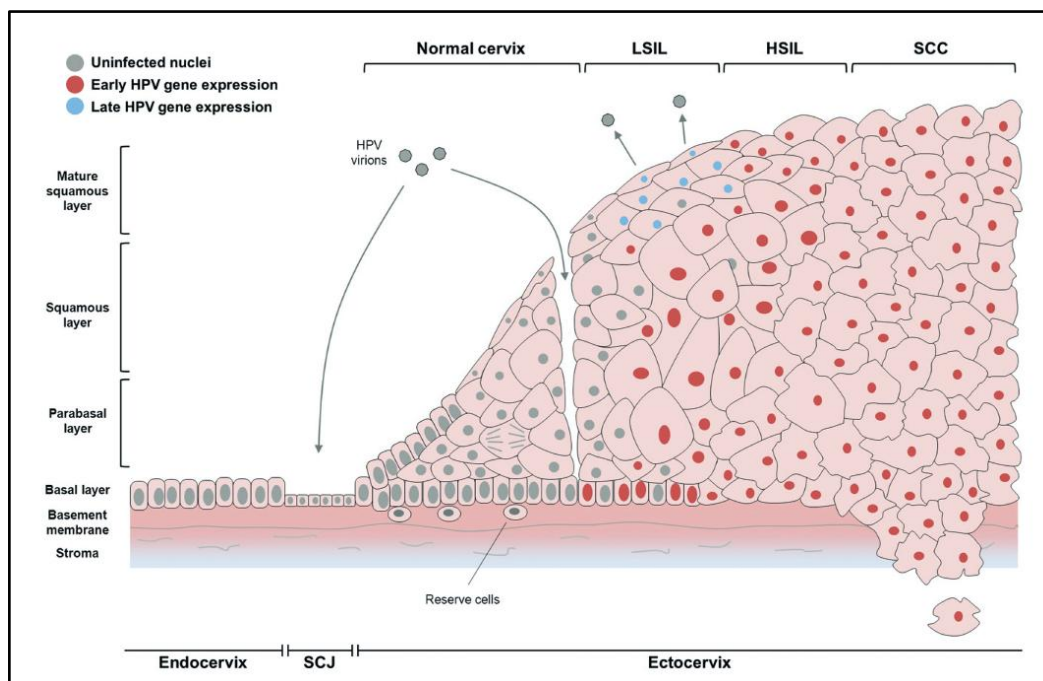


Legenda: O colo do útero consiste em três tipos distintos de epitélios. O limite entre o epitélio escamoso e o colunar é denominado junção escamocolunar (JEC). As células de reserva estão localizadas na camada basal da JEC cervical. JEC: junção escamocolunar, TZ: zona de transformação. A figura foi criada com BioRender.com. Fonte: Adaptado de Kusabake et al., 2023.

Essas lesões podem ser separadas de acordo com o grau de desorganização e imaturidade celular do epitélio: lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (LSIL - do inglês *low-grade squamous intraepithelial lesion*) ou neoplasias intraepiteliais cervical I (NIC I) e lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (HSIL - do inglês *high-grade squamous intraepithelial lesion*) ou NIC II ou NIC III, onde as LSIL podem ser reversíveis, enquanto as HSIL podem predispor o câncer (Groves; Coleman, 2015). A progressão se consolida quando as células displásicas rompem a membrana

basal e invadem o tecido subjacente, caracterizando o carcinoma escamoso invasor. Além disso, através da JEC, o vírus pode também infectar o epitélio glandular e invadir o tecido adjacente, classificando um adenocarcinoma invasor (Figura 6). A detecção e tratamento das lesões precursoras por meio do exame de Papanicolau são a chave para interromper esta cascata carcinogênica (Kusabake et al., 2023).

Figura 6 - Progressão neoplásica do epitélio cervical associada ao HPV



Legenda: O HPV pode infectar células epiteliais escamosas basais após microtraumas ou pode atingir células localizadas na junção escamo-colunar (JEC), incluindo células epiteliais de reserva. À medida que as células basais infectadas se replicam e as células-filhas migram para a camada parabasal, a expressão das oncoproteínas virais E6 e E7 permite que células que normalmente se diferenciariam reentrem no ciclo celular, produzindo um epitélio expandido. A migração das células para as camadas superiores leva ao aumento da replicação do genoma viral para um alto número de cópias, com expressão do gene viral E4 e, frequentemente, das proteínas estruturais L1 e L2. Esses eventos possibilitam o encapsulamento dos epíssomos em vírions infecciosos, que são então liberados a partir da superfície cornificada ou juntamente com ela. A conclusão do ciclo de vida viral é favorecida em lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (LSIL), mas não em lesões de alto grau (HSIL), nas quais a progressão da doença está associada à desregulação da expressão dos genes precoces do vírus e à perda da expressão dos genes tardios. O carcinoma de células escamosas (CEC) surge quando as células adquirem a capacidade de penetrar a membrana basal epitelial e invadir o estroma subjacente. Fonte: Adaptado de Groves; Coleman, 2015.

A infecção persistente pelos tipos oncogênicos de HPV, em particular os tipos 16 e 18, é crucial para o desenvolvimento do câncer cervical HPV dependente. No entanto, somente a infecção não garante a progressão para a malignidade. A grande maioria das infecções por HPV são transitórias e eliminadas pelo sistema imunológico

do hospedeiro. A persistência da infecção está associada a fatores como a imunossupressão, co-infecções e, significativamente, a integração do DNA viral no genoma da célula hospedeira. Essa integração leva à super-expressão de certas proteínas virais, as chamadas oncoproteínas (Harden; Münger, 2017).

As oncoproteínas do HPV são proteínas responsáveis por iniciar e promover a malignidade celular na célula hospedeira. Essas proteínas inativam genes supressores de tumor, como o p53 e o pRb, comprometendo os mecanismos de reparo do DNA e controle do ciclo celular. Como resultado, ocorre acúmulo de mutações genéticas e proliferação celular desregulada, favorecendo a progressão de lesões pré-neoplásicas para o câncer cervical invasivo (Obanya; Wootton; Morgan, 2025).

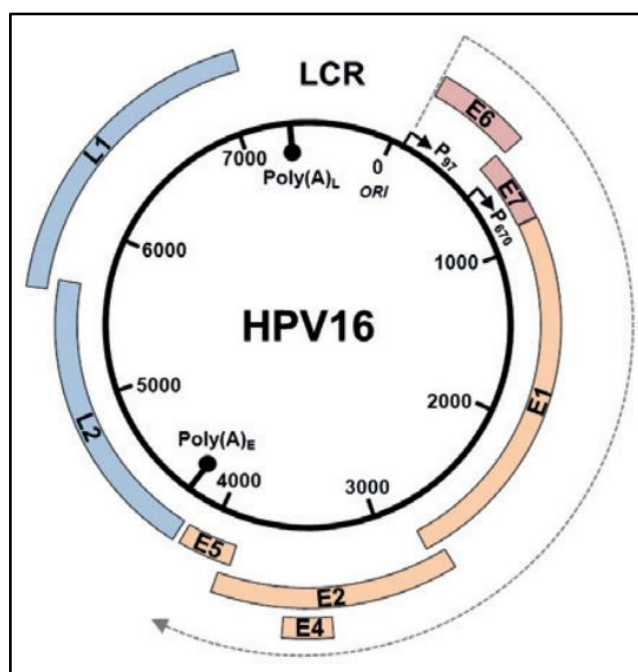
2.3 Biologia do HPV

Os HPVs são classificados filogeneticamente com base na similaridade da sequência do gene L1, o que permite sua organização em diferentes tipos virais. Os HPVs que infectam o trato anogenital pertencem majoritariamente ao gênero *Alphapapillomavirus*, o qual inclui tanto cepas de baixo quanto de alto risco oncogênico. Dentro desse gênero, os tipos de alto risco associados ao câncer cervical concentram-se principalmente nas espécies Alpha-9 e Alpha-7, sendo a Alpha-9 composta por genótipos como HPV16, 31, 33, 35, 52 e 58, enquanto a Alpha-7 inclui HPV18, 39, 45, 59 e 68. Em contraste, as cepas de baixo risco oncogênico, como HPV6 e HPV11, pertencem predominantemente às espécies Alpha-6 e Alpha-10, estando associadas a lesões benignas, como verrugas anogenitais. Essa organização filogenética reflete a evolução viral e suas diferenças funcionais relevantes, uma vez que os HPVs de alto risco apresentam maior capacidade de persistência e expressão desregulada das oncoproteínas E6 e E7, fatores centrais no processo de transformação maligna do epitélio cervical (Doobar et al., 2015).

O genoma do HPV é composto por uma molécula de DNA circular de fita dupla, com aproximadamente 8.000 pares de bases. Este genoma é composto por algumas regiões funcionais: as regiões precoces (E, do inglês *early*), que codificam proteínas para a replicação viral e modulação do ambiente celular; as regiões tardias (L, do inglês *late*), que codificam as proteínas estruturais do capsídeo (L1 e L2); e uma região de controle longa (LCR, do inglês *long control region*), capaz de controlar a

replicação e a expressão dos genes virais. Além disso, o vírus pode ter seu genoma na forma epssomal, organização genética que permite que ele persista nas células infectadas e module seus processos para garantir sua sobrevivência e proliferação (Figura 7) (Harden; Münger, 2017).

Figura 7 - Organização genômica típica do HPV16



Legenda: A imagem mostra a organização genômica do principal HPV de alto risco, o HPV16, demonstrando a região precoce (E), a região tardia (L) e a região longa de controle (LCR). ORI: origem de replicação. O promotor precoce (P97) é indicado por uma seta na posição aproximada do sítio de iniciação do RNA na região longa de controle (LCR). O promotor tardio (P670) também é indicado por uma seta em seu sítio de iniciação localizado no quadro de leitura aberto (ORF) do gene E7. Fonte: Adaptado de Groves; Coleman, 2015.

As proteínas precoces são organizadas em 7 tipos. As proteínas E1 e E2 estão presentes na fase inicial do ciclo, responsáveis por atuar como fatores de transcrição para o processo de replicação e integração viral, recrutando a maquinaria celular da célula para seu processo de replicação episomal. A função específica da proteína E3 ainda permanece desconhecida e demanda estudos mais aprofundados, enquanto a proteína E4 desempenha seu papel nas infecções virais tardias, atuando na amplificação do genoma viral e nas proteínas do citoesqueleto celular, causando alterações em estruturas celulares. A proteína E5 se encontra responsável pelo crescimento e sobrevivência celular, além de atuar diretamente em mecanismos de

evasão da resposta imune do indivíduo. As proteínas E6 e a E7 são cruciais para a capacidade oncogênica do vírus devido a sua atuação como desreguladores das vias celulares essenciais para o controle do ciclo celular e a apoptose, sendo classificadas como proteínas oncogênicas (Pavelescu et al., 2025).

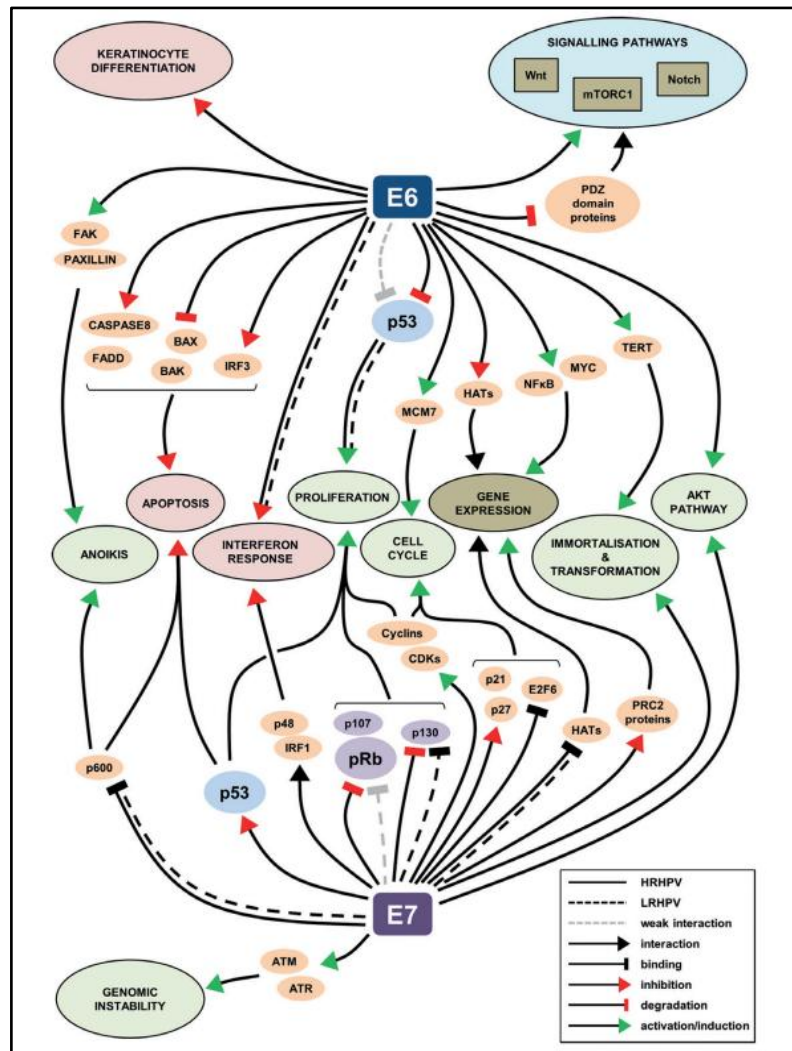
A oncoproteína E6 exerce múltiplas funções pró-oncogênicas ao interagir com diversos alvos celulares. Uma de suas ações centrais é a ligação ao complexo E6AP, levando à ubiquitinação e degradação da proteína supressora tumoral p53, o que compromete a resposta a danos no DNA, a indução de apoptose e os processos de senescência celular (Harden; Münger, 2017; Groves; Coleman, 2015). Além disso, a perda da função de p53 favorece a sobrevivência de células geneticamente instáveis, permitindo o acúmulo progressivo de alterações genômicas. A E6 também promove a ativação da telomerase por meio da indução da expressão da subunidade catalítica hTERT, conferindo imortalidade replicativa às células infectadas (Doobar et al., 2015). Outro aspecto relevante é a interação de E6 com proteínas celulares que contêm domínios PDZ, cuja degradação resulta em perda da polaridade celular, desorganização da arquitetura epitelial e aumento do potencial invasivo (Groves; Coleman, 2015). Adicionalmente, E6 interfere em vias associadas à resposta imune inata, incluindo a inibição da sinalização mediada por interferons, contribuindo para a evasão imunológica e a manutenção da infecção persistente (Della Fera; Warburton; McBride, 2021).

A oncoproteína E7, por sua vez, atua principalmente na desregulação do ciclo celular. Sua função mais bem caracterizada é a ligação e degradação dos membros da família da proteína do retinoblastoma (pRb, p107 e p130), levando à liberação dos fatores de transcrição E2F e à entrada inapropriada das células na fase S do ciclo celular (Harden; Münger, 2017; Doobar et al., 2015). Esse mecanismo força células que normalmente estariam em processo de diferenciação terminal a manterem atividade proliferativa, condição essencial para a replicação do genoma viral em camadas basais do epitélio. Além disso, E7 inibe a atividade de reguladores negativos do ciclo celular, como p21 e p27, potencializando a atividade das ciclinas e quinases dependentes de ciclina (Harden; Münger, 2017). E7 também interage com complexos de remodelamento da cromatina e reguladores epigenéticos, incluindo histona desacetilases e proteínas do grupo Polycomb, promovendo alterações globais na expressão gênica do hospedeiro que favorecem a proliferação celular e reprimem

mecanismos de diferenciação (Doorbar et al., 2015; Della Fera; Warburton; McBride, 2021).

De forma conjunta, E6 e E7 contribuem para a instabilidade genômica, ao interferirem nos checkpoints do ciclo celular, nos mecanismos de reparo do DNA e na resposta ao estresse replicativo (Harden; Münger, 2017). Ambas as proteínas também modulam vias de sinalização celular envolvidas na sobrevivência, metabolismo e proliferação, como a vias PI3K/AKT e Wnt/ β -catenina, reforçando um fenótipo celular resistente à morte programada (Della Fera; Warburton; McBride, 2021). Esses efeitos são particularmente evidentes em infecções persistentes e em contextos nos quais ocorre integração do genoma viral ao DNA do hospedeiro, evento frequentemente associado à perda da função reguladora da proteína E2 e ao aumento sustentado da expressão de E6 e E7. Assim, a ação combinada dessas oncoproteínas não apenas sustenta o ciclo viral, mas estabelece as bases moleculares para a progressão de lesões intraepiteliais de alto grau e para o desenvolvimento do carcinoma cervical invasivo associado ao HPV (Groves; Coleman, 2015).

Figura 8 - Funções importantes das proteínas E6 e E7 do HPV de alto e baixo risco



Legenda: A figura apresenta uma visão geral dos principais efeitos diretos e indiretos das proteínas E6 e E7 dos HPV's do gênero α sobre vias e processos celulares. Entre os papéis mais relevantes de E6 e E7 estão a inibição (HPV de baixo risco) e a degradação (HPV de alto risco) das proteínas celulares p53 e pRb, respectivamente. A perda de p53 acarreta múltiplas consequências (algumas não ilustradas), incluindo efeitos sobre a proliferação celular, o reparo do DNA, a senescência e a apoptose. Oval vermelho: regulação negativa geral de um processo ou via celular; oval verde: regulação positiva geral de um processo ou via celular; oval marrom: modulação de um processo ou via celular; HATs: acetiltransferases de histonas; CDKs: quinases dependentes de ciclina. Fonte: Adaptado de Groves; Coleman, 2015.

2.4 Mecanismos epigenéticos: conceitos gerais

A epigenética refere-se ao conjunto de mecanismos moleculares capazes de regular a expressão gênica sem promover alterações na sequência do DNA. Esses mecanismos atuam como uma camada adicional de controle genômico, determinando

quando, onde e em que intensidade determinados genes serão ativados ou silenciados, sendo fundamentais para processos fisiológicos como diferenciação celular, desenvolvimento embrionário e senescência celular. Entre os principais mecanismos epigenéticos destacam-se a metilação do DNA, as modificações pós-traducionais das histonas — como acetilação, metilação e fosforilação — a metilação de RNA e a regulação mediada por RNAs não codificantes, incluindo microRNAs e RNAs não codificantes (Obanya; Wootton; Morgan, 2025).

Esses processos epigenéticos são dinâmicos e potencialmente reversíveis, podendo ser modulados por fatores ambientais, hormonais e metabólicos, como dieta, inflamação crônica, infecções persistentes, exposição a agentes químicos e estresse oxidativo. Quando adequadamente regulados, os mecanismos garantem a estabilidade da expressão gênica; entretanto, sua desregulação pode resultar em alterações patológicas persistentes. Nesse contexto, a epigenética tem sido amplamente associada ao desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis, como doenças cardiovasculares, metabólicas, neurodegenerativas e, de maneira particularmente relevante, o câncer (Obanya; Wootton; Morgan, 2025).

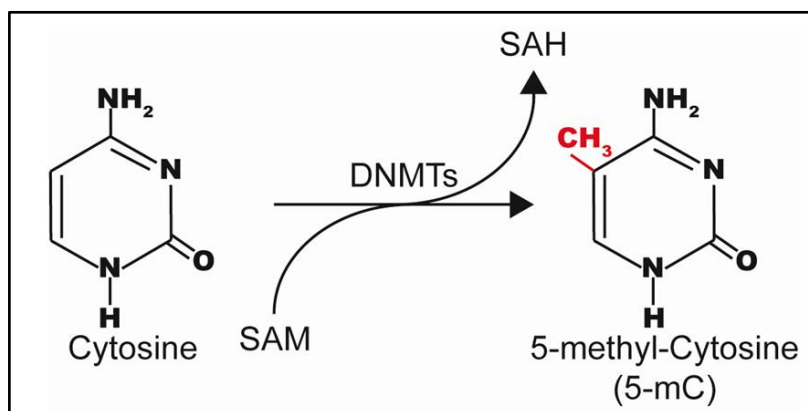
No câncer, alterações epigenéticas aberrantes contribuem para a ativação de oncogenes e o silenciamento de genes supressores tumorais, favorecendo a proliferação celular descontrolada, a evasão da apoptose, a instabilidade genômica e a progressão tumoral. A hipermetilação de regiões promotoras de genes supressores é um dos padrões epigenéticos mais frequentemente observados em diferentes tipos de neoplasias. Além disso, modificações anormais das histonas e a expressão desregulada de RNAs não codificantes alteram a estrutura da cromatina e impactam redes complexas de sinalização celular. Dessa forma, os mecanismos epigenéticos desempenham papel central na carcinogênese, atuando tanto na iniciação quanto na progressão do câncer, e representam importantes alvos para estratégias diagnósticas, prognósticas e terapêuticas, especialmente por seu caráter reversível (Obanya; Wootton; Morgan, 2025; Pavelescu et al., 2025).

2.4.1 Metilação do DNA

A metilação do DNA é um dos mecanismos epigenéticos mais estudados e exerce papel central na regulação da expressão gênica e na manutenção da estabilidade genômica. Esse processo consiste, predominantemente, na adição de

um grupo metil no carbono 5 do anel de citosina, formando 5-metilcitosina, reação catalisada por enzimas DNA metiltransferases (DNMTs), como DNMT1, DNMT3A e DNMT3B. A metilação ocorre majoritariamente em dinucleotídeos CpG, especialmente em regiões conhecidas como ilhas CpG, frequentemente localizadas em promotores gênicos e são fortemente associadas à repressão transcricional (Figura 9). Quando essas regiões encontram-se metiladas, há um bloqueio físico ou funcional à ligação de fatores de transcrição, além do recrutamento de proteínas que compactam a cromatina, resultando no silenciamento gênico estável. Esse controle epigenético é essencial para diversos processos biológicos normais, incluindo diferenciação celular, imprinting genômico, inativação do cromossomo X e supressão de elementos transponíveis (Salmerón-Bárceñas et al., 2025).

Figura 9 - O mecanismo da metilação do DNA mediado pelas enzimas DNMT



Legenda: As enzimas DNMT adicionam um grupo metil proveniente da S-adenosilmetionina (SAM) ao carbono na posição 5 da citosina no contexto CpG do DNA, formando a 5-metilcitosina (5-mC) e a S-adenosil-L-homocisteína (AdoHcy ou SAH). As citosinas metiladas são mostradas em vermelho. Fonte: Adaptado de Salmerón-Bárceñas et al., 2025.

A manutenção dos padrões de metilação é fundamental para preservar a identidade celular e a integridade do genoma. No entanto, alterações nesse mecanismo epigenético podem desencadear consequências significativas. Em células tumorais, observa-se frequentemente uma assinatura dual: hipermetilação localizada em promotores de genes supressores tumorais, levando ao seu silenciamento, e hipometilação global, que favorece instabilidade cromossômica, reativação de sequências repetitivas e expressão aberrante de oncogenes. Esse

desequilíbrio contribui diretamente para a transformação maligna, proliferação desregulada e resistência à apoptose. Além disso, fatores ambientais, inflamatórios e infecciosos, como infecções virais persistentes — incluindo pelo HPV — podem interferir no padrão de metilação, modulando redes de sinalização celular e favorecendo a progressão de lesões pré-neoplásicas (Salmerón-Bárcenas et al., 2025).

Por sua natureza relativamente estável, a metilação do DNA apresenta grande potencial como marcador epigenético para diagnóstico precoce, prognóstico e monitoramento terapêutico em diversas doenças crônicas, especialmente o câncer. Técnicas modernas de delineamento de perfil epigenético têm permitido identificar assinaturas de metilação específicas associadas a tumores, possibilitando o desenvolvimento de biomarcadores não invasivos, como testes baseados em amostras cervicais ou de sangue. Assim, a metilação do DNA representa não apenas um eixo fundamental da regulação epigenética, mas também um campo promissor para estratégias translacionais e intervenções terapêuticas direcionadas (Salmerón-Bárcenas et al., 2025).

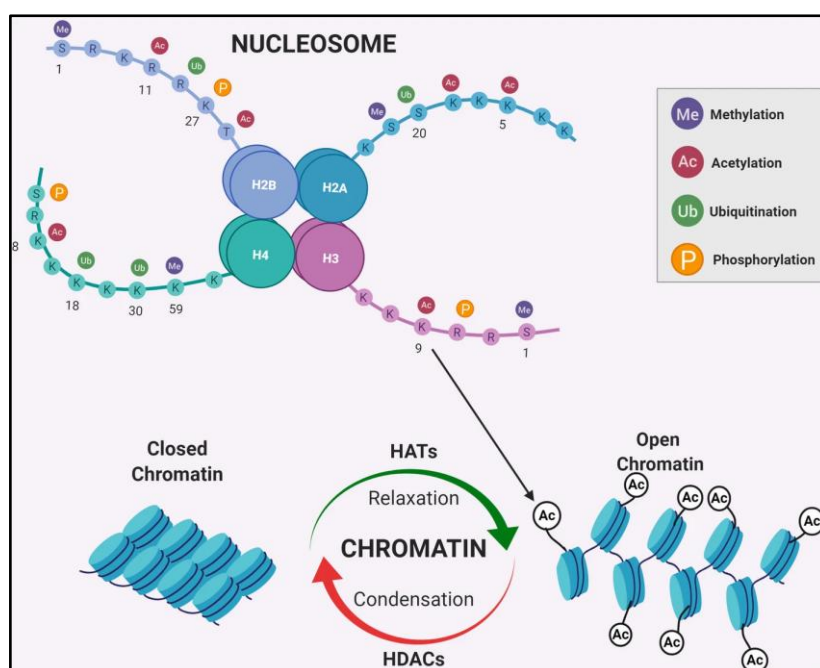
2.4.2 Modificações de histonas e remodelamento de cromatina

As modificações pós-traducionais das histonas constituem um dos principais e mais complexos mecanismos epigenéticos que regulam a expressão gênica e a organização estrutural da cromatina. As histonas, proteínas fundamentais para o empacotamento do DNA no núcleo celular, possuem caudas amino-terminais expostas que podem sofrer alterações químicas específicas, como acetilação, metilação, fosforilação, ubiquitinação e sumoilação. Essas modificações ocorrem predominantemente nos resíduos de lisina, arginina e serina, e são catalisadas por enzimas especializadas, como histona acetiltransferases (HATs), histona desacetilases (HDACs), metiltransferases (HMTs) e desmetilases (KDMs). O conjunto dessas alterações, isoladas ou combinadas, funciona como um código epigenético capaz de determinar o grau de compactação da cromatina e, conseqüentemente, o acesso de fatores de transcrição ao DNA (Liu et al., 2019).

A acetilação de histonas, por exemplo, está geralmente associada à ativação gênica, uma vez que reduz a interação eletrostática entre o DNA e as histonas, promovendo o relaxamento da cromatina e facilitando o recrutamento de proteínas

reguladoras. Em contraste, a desacetilação tende a compactar a cromatina, favorecendo o silenciamento transcricional. A metilação de histonas apresenta efeitos mais variados e dependentes do contexto, podendo tanto ativar quanto reprimir a expressão gênica, conforme o resíduo e a quantidade de grupos metil adicionados (Figura 10). Já modificações como fosforilação, ubiquitinação e sumoilação desempenham papéis adicionais na regulação do ciclo celular, na resposta ao dano no DNA e na remodelação da cromatina durante a replicação e divisão celular (Liu et al., 2019).

Figura 10 - Remodelamento da cromatina



Legenda: A estrutura fundamental da cromatina, denominada nucleossomo, consiste em dois conjuntos de quatro proteínas histonas: H2A, H2B, H3 e H4. As caudas das histonas que se projetam sofrem modificações pós-traducionais, como metilação, acetilação, ubiquitinação e fosforilação. Os números indicam as posições dos grupos de lisina alvo. A acetilação de histonas altera a conformação da estrutura da cromatina no núcleo ao promover o relaxamento da cromatina e permitir a ativação transcricional. Esse processo é regulado por dois conjuntos de enzimas, HATs e HDACs, que adicionam ou removem, respectivamente, grupos acetil tanto de proteínas histonas quanto não histonas, regulando assim a transcrição gênica. Fonte: Adaptado de Gujral et al., 2020.

Disfunções nesses mecanismos podem acarretar consequências biológicas significativas, como a interação DNA-histona, gerando um grande impacto na estrutura da cromatina. Alterações na atividade de HATs e HDACs, por exemplo, podem resultar em padrões aberrantes de expressão gênica, contribuindo para o

desenvolvimento de doenças crônicas, particularmente o câncer. Em neoplasias, observa-se frequentemente um desequilíbrio entre acetilação e desacetilação, levando ao silenciamento de genes supressores tumorais, ativação de oncogenes e alteração de vias de reparo do DNA, o que favorece a iniciação e/ou progressão tumoral (Liu et al., 2019).

Por sua natureza reversível, esses processos têm despertado crescente interesse terapêutico, resultando no desenvolvimento de fármacos epigenéticos, como inibidores de HDACs e HMTs, que visam restaurar o equilíbrio da cromatina e reverter estados patológicos. Nesse sentido, as modificações das histonas representam não apenas um eixo central da regulação epigenética, mas também uma importante interface entre o ambiente, o genoma e a manifestação de doenças complexas (Li, et al., 2025).

2.4.3 RNA não codificante e miRNA

A regulação epigenética mediada por não codificantes (ncRNAs) e microRNAs (miRNAs) representa um eixo essencial no controle pós-transcricional da expressão gênica. Os miRNAs são pequenas moléculas de RNA, com cerca de 19 a 25 nucleotídeos, que não codificam proteínas, mas exercem papel regulatório ao se ligarem de forma complementar à região 3'UTR de RNAs mensageiros (mRNAs), promovendo sua degradação ou inibindo sua tradução. A atuação dos miRNAs é específica e influencia processos fundamentais, como diferenciação celular, proliferação, apoptose, reparo do DNA e resposta ao estresse celular (Laengsri et al., 2018).

Em condições fisiológicas, esses RNAs funcionam como moduladores de sistemas complexos, como as redes gênicas, mantendo o equilíbrio dinâmico entre ativação e repressão de vias metabólicas. Entretanto, alterações em sua expressão podem resultar em desequilíbrio molecular, com impacto significativo no surgimento e progressão de doenças crônicas. No câncer, diversos miRNAs atuam como oncomiRNAs, quando reprimem genes supressores tumorais, ou como miRNAs supressores, quando inibem a expressão de oncogenes. A desregulação dessas moléculas no microambiente tumoral pode favorecer a proliferação celular, evasão da apoptose, angiogênese e capacidade metastática, evidenciando seu papel crítico na carcinogênese (Endale et al., 2024; Laengsri et al., 2018).

Além dos miRNAs, outros RNAs não codificantes, como longos RNAs não codificantes (lncRNAs) e RNAs pequenos de interferência (siRNAs), ampliam o espectro de controle epigenético e transcriptômico. Os lncRNAs, com mais de 200 nucleotídeos, interagem com proteínas remodeladoras de cromatina, modulam a metilação do DNA e participam da regulação transcricional positiva ou negativa de genes alvos, funcionando como guias de miRNAs. Já os siRNAs apresentam atuação semelhante aos miRNAs, direcionando a degradação de mRNAs específicos, porém frequentemente associados a respostas celulares induzidas ou terapêuticas. Na oncogênese, lncRNAs podem atuar como plataformas de recrutamento para complexos epigenéticos, silenciando genes supressores tumorais ou ativando rotas proliferativas. Em tumores induzidos por infecções virais, como no câncer cervical associado ao HPV, ncRNAs desempenham papel adicional ao interagir com proteínas virais e mecanismos epigenéticos, contribuindo para a persistência do vírus e para a remodelação do ambiente celular (Da Silva et al., 2021).

Considerando sua plasticidade e especificidade de expressão, RNAs não codificantes têm emergido como biomarcadores promissores para diagnóstico, prognóstico e resposta terapêutica, além de potenciais alvos para intervenções farmacológicas baseadas em silenciamento ou reposição de miRNAs. Assim, a regulação epigenética mediada por miRNAs e ncRNAs integra um nível sofisticado de controle da expressão gênica, essencial tanto para o funcionamento celular normal quanto para a compreensão de mecanismos moleculares envolvidos em doenças crônicas, especialmente o câncer (Da Silva et al., 2021).

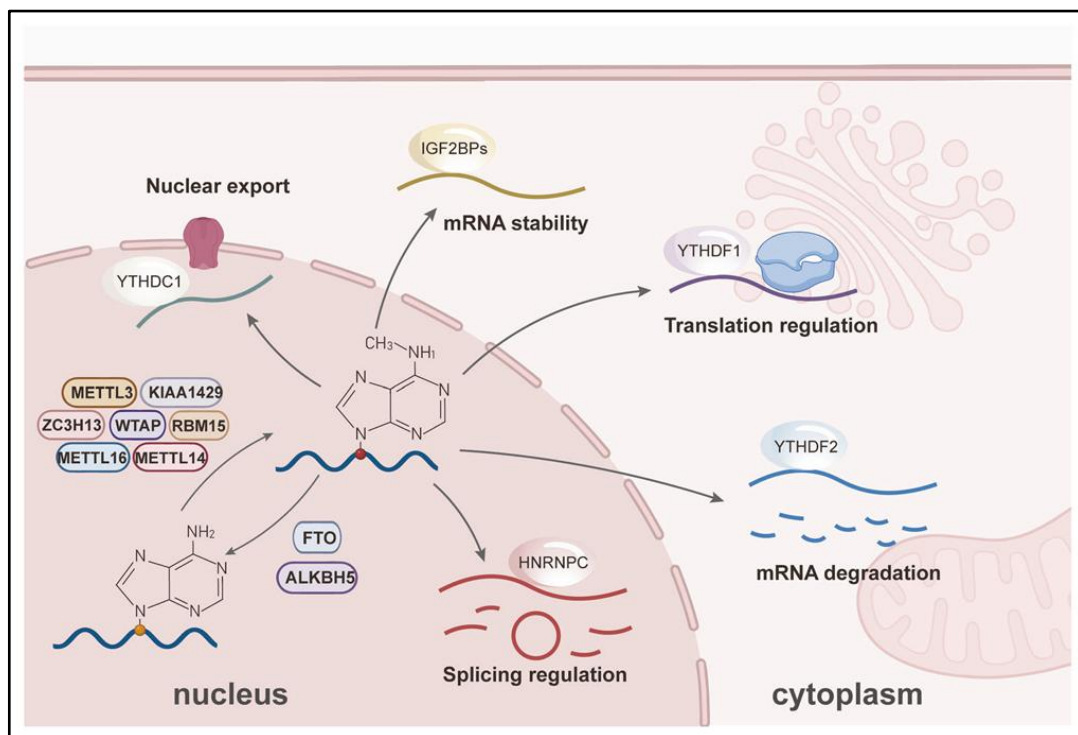
2.4.4 Metilação do RNA

A metilação de RNA corresponde a um conjunto de modificações químicas, nas quais grupos metil são adicionados a bases ou açúcares de moléculas de RNA, constituindo uma importante forma de regulação epigenética pós-transcricional independente de alterações na sequência de DNA. Dentre mais de 170 modificações já descritas, a N6-metiladenosina (m6A) é a mais abundante em eucariotos, respondendo por cerca de 60% de todas as modificações metílicas em RNA. Essa marca ocorre preferencialmente em motivos RRACH (R = A/G; H = A/C/U), concentrando-se em regiões próximas ao códon de parada e ao 3'UTR de mRNAs,

mas também está amplamente distribuída em RNAs não codificadores, como lncRNAs, miRNAs e circRNAs (Mao et al., 2023).

Do ponto de vista bioquímico, a m6A é instalada por um complexo de metiltransferases, principalmente METTL3, METTL14, WTAP e outros cofatores como ZC3H13, RBM15/15B e KIAA1429I. A remoção da marca é mediada por desmetilases, sobretudo FTO e ALKBH5, enquanto proteínas ligantes, como IGF2BP1/2/3, YTHDF1/2/3, YTHDC1/2 e HNRNPs reconhecem o sítio metilado e modulam estabilidade, exportação nuclear, *splicing*, tradução ou degradação dos transcritos modificados. Dessa forma, a metilação de RNA integra o metabolismo celular ao ambiente, respondendo a sinais de crescimento, estresse, disponibilidade de nutrientes e estado inflamatório, ajustando a expressão gênica (Figura 11) (Obanya; Wootton; Morgan, 2025 ; Mao et al., 2023).

Figura 11 - Processo biogenético e os mecanismos da modificação por metilação m6A do RNA em eucariotos



Legenda: A modificação por m6A é um processo pós-transcricional dinâmico e reversível, biologicamente regulado por metiltransferases (METTL3, METTL14, METTL16, WTAP, ZC3H13, RBM15, KIAA1429) e desmetilases (FTO, ALKBH5). Algumas proteínas ligantes de RNA (YTHDCs, YTHDFs, IGF2BPs, HNRNPs), ao se ligarem à base correspondente no sítio de m6A, desempenham um papel essencial na regulação da estabilidade do RNA (IGF2BPs, entre outras), da exportação nuclear (YTHDC1, entre outras), da eficiência da tradução

(YTHDF1, entre outras), do processo de splicing (HNRNPC, entre outras) e da degradação do RNA (YTHDF2, entre outras. Fonte: Adaptado de Mao et al., 2023).

Em condições fisiológicas, a m6A participa da regulação de processos como proliferação, diferenciação, metabolismo energético, resposta imune e reparo de dano ao DNA, contribuindo para a homeostase tecidual. Quando esse equilíbrio é rompido, desregulação na expressão ou atividade de metiltransferases, desmetilases e ligantes levam a perfis aberrantes de metilação em RNAs-chave, com impacto direto na carcinogênese. Em vários tipos de câncer, inclusive o câncer cervical, observam-se aumento global dos níveis de m6A e superexpressão de METTL3, METTL14, ZC3H13, IGF2BP1/2/3, YTHDF1/2/3 e FTO, acompanhados de redução de ALKBH5, o que favorece a estabilização e a tradução de transcritos pró-oncogênicos e a degradação de RNAs de função supressora. Essa desregulação contribui para manter sinais proliferativos, reprogramar o metabolismo (efeito Warburg), sustentar plasticidade celular, resistência à apoptose, evasão imune e resistência terapêutica, caracterizando a m6A como um eixo central da reprogramação epigenética não mutacional no câncer (Obanya; Wootton; Morgan, 2025 ; Mao et al., 2023).

2.5 Interação entre HPV e mecanismos epigenéticos na carcinogênese cervical

A interação entre HPV e os mecanismos epigenéticos é um eixo fundamental na evolução das lesões cervicais. O vírus não apenas induz alterações epigenéticas no genoma hospedeiro, como também sofre influência dessas modificações para modular sua própria expressão gênica. O resultado desse processo bidirecional é a reprogramação celular que favorece a imortalização epitelial, a evasão imune e o acúmulo de mutações genômicas, culminando na transformação maligna (Gupta; Mania-Pramanik, 2019; Herzog et al., 2023; Ladoukakis et al., 2025).

2.5.1 Mecanismos epigenéticos mediados pelo HPV

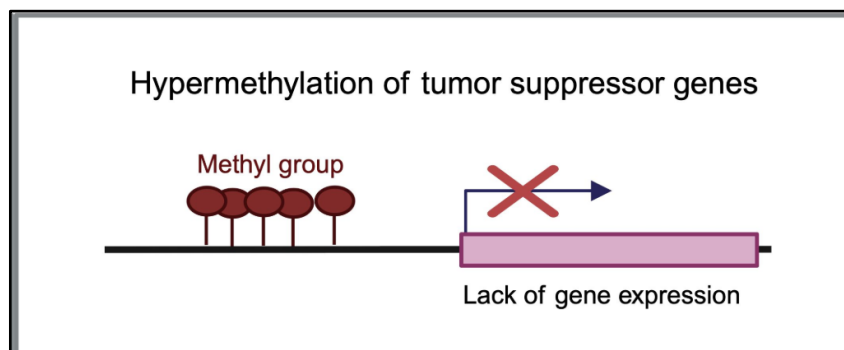
Crucialmente para este trabalho, é notável que a influência das oncoproteínas E6 e E7 vai além da simples inativação de p53 e pRb. Estudos recentes revelam que essas proteínas exercem um impacto significativo no epigenoma da célula hospedeira, alterando padrões de metilação do DNA, modificações de histonas e a expressão de RNAs não codificadores. E7 interage com a DNMT-1, intensificando o

processo de metilação de DNA e promovendo o silenciamento de genes supressores de tumor, facilitando a proliferação desregulada característica do câncer. Ainda, a expressão aumentada de DNMT1, promove a hipermetilação de promotores de miRNAs supressores tumorais, como miR-34a, miR-203 e miR-218, amplamente envolvidos na progressão de infecção para NIC e carcinoma invasivo (Endale et al., 2024). A E6, por sua vez, ao degradar a proteína p53, remove um controle negativo importante da atividade dessas enzimas, tornando o padrão de metilação global mais instável. Essa rede de interferência leva a um ambiente transcricional favorável ao crescimento celular descontrolado e à manutenção do genoma viral (Gupta; Mania-Pramanik, 2019; Laengsri et al., 2018). Ainda, a E6 ativa a expressão da hTERT, promovendo a manutenção dos telômeros e prevenindo a senescência replicativa. Esse mecanismo permite a imortalização das células infectadas, favorecendo a sobrevivência celular prolongada. Assim, a ativação de hTERT pela E6 constitui um passo-chave na carcinogênese cervical (Della Fera; Warburton; McBride, 2021). Além da metilação, as proteínas virais influenciam modificações pós-traducionais de histonas. Alterações nos níveis de acetilação e metilação são recorrentes em amostras de carcinoma cervical, associando-se à repressão de genes de resposta imune e de regulação do ciclo celular. Estudos demonstram que o HPV causa desequilíbrio entre acetilases e desacetilases, diminuindo a acetilação de histonas e, assim, compactando a cromatina e reprimindo mecanismos de defesa celular. A reversibilidade desse tipo de modificação torna as enzimas epigenéticas potenciais alvos terapêuticos em lesões cervicais persistentes (Ladoukakis et al., 2025; Laengsri et al., 2018).

2.5.2 Alterações na metilação de genes supressores

Durante a progressão das lesões induzidas pelo HPV, há um padrão crescente de hipermetilação de promotores gênicos, levando ao silenciamento transcricional de genes críticos que regulam apoptose, adesão celular e reparo do DNA. Genes como *CADM1*, *DAPK1*, *PAX1*, *RASSF1A*, *RARB* e *TSLC1* estão entre os mais frequentemente modificados, correlacionando-se à gravidade histológica e ao estágio clínico da neoplasia (Figura 12). Essas alterações epigenéticas ocorrem mesmo na ausência de mutações estruturais e são indicativas de instabilidade epigenômica progressiva (Laengsri et al., 2018).

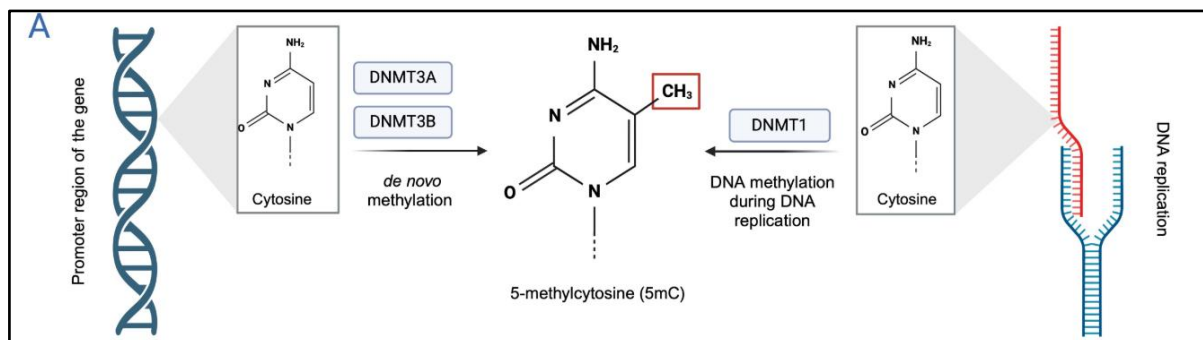
Figura 12 - Padrão de metilação do DNA no câncer



Fonte: Adaptado de Strasenburg et al., 2025.

Um modelo amplamente estudado é o gene p16, um importante gene ligado à supressão tumoral de alta especificidade para lesões induzidas por HPV. Em condições normais, a E7 inativa pRb, o que leva à superexpressão compensatória da proteína p16INK4a com ação negativa na regulação do ciclo celular, detectável por imunohistoquímica nas lesões de alto grau. Contudo, parte dos tumores apresenta hipermetilação do promotor de p16, reduzindo sua expressão e possibilitando que ocorra o escape do controle do ciclo celular. Estudos de Ahmad et al. 2017 mostraram que essa combinação — infecção por HPV de alto risco e anomalias epigenéticas de p16 — exerce efeito sinérgico, acelerando a transição de neoplasias intraepiteliais para carcinoma invasivo (Ahmad et al. 2017).

A DNMT1 atua como principal metiltransferase de manutenção, copiando a marca de 5-metilcitosina durante a replicação do DNA. Já DNMT3A e DNMT3B exercem função de metilação de novo, estabelecendo novos padrões de metilação em promotores e *enhancers* (amplificadores) (Figura 13) (Salmerón-Bárcenas et al., 2025). No câncer cervical, essas enzimas estão envolvidas no silenciamento de genes relacionados ao ciclo celular e reparo de DNA, sendo a hipermetilação dos promotores de *CCNA1*, *RARB* e *CADM1* um achado recorrente nas lesões de alto grau. Conseqüentemente, as DNMTs vêm sendo estudadas como biomarcadores diagnósticos e prognósticos, inclusive em amostras de plasma, e como alvos terapêuticos, uma vez que seus inibidores podem restaurar a expressão de genes supressores e sensibilizar as células cervicais à quimio e radioterapia (Salmerón-Bárcenas et al., 2025).

Figura 13 - Vias de metilação de DNA

Fonte: Adaptado de Strasenburg et al., 2025.

A proteína tardia L1, principal componente do capsídeo do HPV, é alvo de regulação epigenética principalmente por metilação de DNA na região do gene L1 durante a progressão das lesões cervicais. Em infecções produtivas e lesões de baixo grau, o gene L1 tende a apresentar baixos níveis de metilação, permitindo adequada expressão tardia e montagem de vírions nas camadas mais diferenciadas do epitélio. À medida que aumenta a gravidade das lesões e ocorre integração do genoma viral ao DNA hospedeiro, observa-se hipermetilação progressiva de ilhas CpG no L1, sobretudo nos tipos HPV16 e HPV18, fenômeno associado à persistência viral, silenciamento transcricional da região tardia e maior risco de progressão para NIC III e carcinoma invasivo. Estudos mostram que a densidade de metilação em sítios específicos do L1 se correlaciona com o grau da lesão e acompanha, em paralelo, a hipermetilação de genes do hospedeiro, como *PAX1* e *SOX1*, o que reforça o uso da metilação de L1 como biomarcador epigenético de persistência e de progressão neoplásica em infecções por HPV de alto risco (Da Silva et al., 2021).

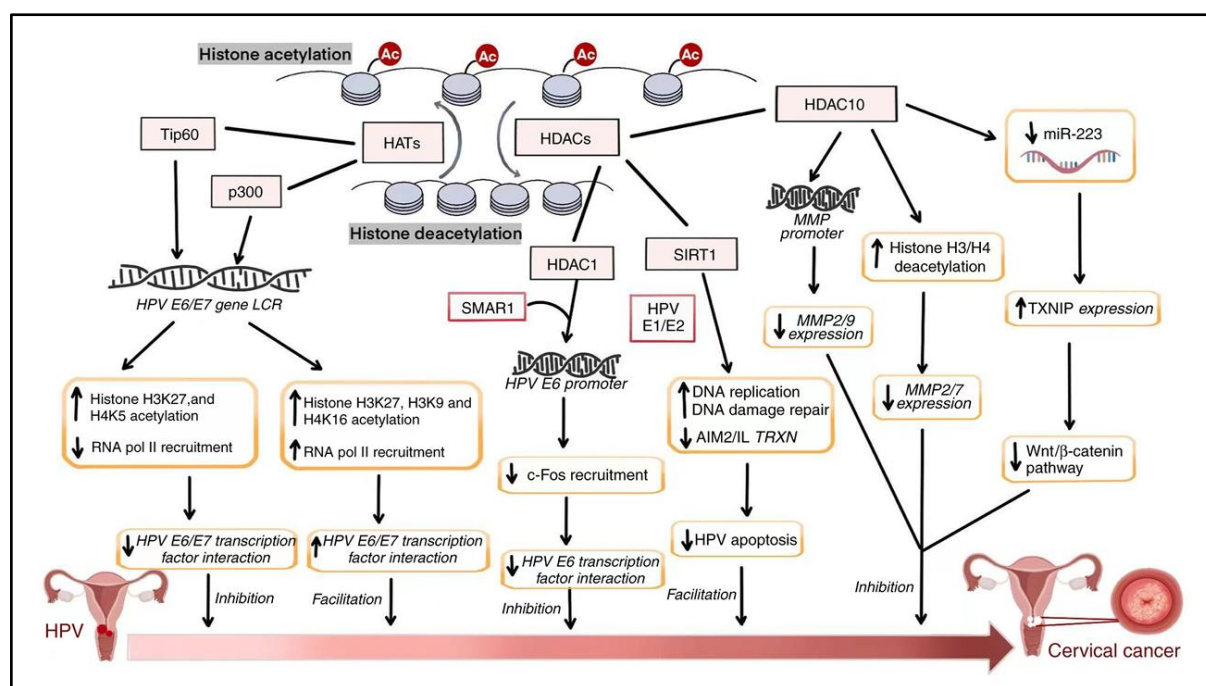
2.5.3 Remodelação cromatínica e progressão tumoral

A infecção persistente pelo HPV de alto risco, principalmente pelos genótipos 16 e 18, altera diretamente esse controle ao modular a atividade de enzimas reguladoras de histonas. As oncoproteínas virais E6 e E7 interagem com HATs e HDACs, desequilibrando o balanço de acetilação que define cromatina ativa ou reprimida. A proteína E6 e a E7 atuam inibindo a acetilação de p53 ao interferir no complexo p300/CBP, reduzindo o potencial de ativação de genes pró-apoptóticos e

diminuindo sua capacidade de acetilar histonas e favorecendo a configuração de cromatina compactada, com maior silenciamento gênico (Gupta; Mania-Pramanik, 2019).

Entre as regiões mais relevantes para o controle transcricional destaca-se o resíduo lisina 27 da histona H3 (H3K27), cuja modificação pode resultar em efeitos opostos na expressão gênica. A acetilação de H3K27, mediada principalmente por acetiltransferases associadas ao complexo p300/CBP (Figura 14), promove o relaxamento da cromatina e facilita a ativação de genes, enquanto sua desacetilação por HDACs favorece a compactação cromatínica e o silenciamento transcricional (Li et al., 2021; Obanya; Wooton; Morgan, 2025).

Figura 14 - Mecanismos de acetilação de histonas no câncer do colo do útero



Legenda: A acetilação e a desacetilação de histonas são reguladas por HATs e HDACs, respectivamente, e representam processos altamente dinâmicos. As HATs, como Tip60 e p300, promovem o relaxamento da cromatina e a ativação transcricional, enquanto as HDACs, incluindo HDAC1, HDAC10 e SIRT1, promovem a condensação da cromatina por meio da remoção de grupos acetil. Essas atividades opostas modulam de forma crítica a expressão gênica e influenciam a progressão do câncer do colo do útero por meio de múltiplas vias de sinalização. Inibição e facilitação referem-se aos efeitos sobre o câncer do colo do útero. E, precoce; HAT, acetiltransferase de histonas; HDAC, desacetilase de histonas; HPV, papilomavírus humano; LCR, região longa de controle; miR, microRNA; SIRT, sirtuína 1; TXNIP, proteína interagente com a tioredoxina. Fonte: Adaptado de Li et al., 2025.

Além da acetilação, a metilação de histonas constitui um segundo eixo regulatório significativo no câncer cervical induzido por HPV. A modulação ocorre através das HMTs e KDMs, que adicionam ou removem grupos metil em resíduos específicos de lisina. O HPV influencia diretamente a expressão dessas enzimas, alterando marcas como trimetilação de H3K27 e a hipermetilação de H3K9, fundamentais para ativação ou repressão de loci cromatínicos associados ao ciclo celular, evasão imune e diferenciação epitelial. A proteína E7 induz a transcrição de KDM6A e KDM6B, desmetilases direcionadas a H3K27, favorecendo a expressão de genes pró-proliferativos e repressão de genes reguladores do ciclo celular e apoptose (Gupta; Mania-Pramanik, 2019; Li et al., 2025; Ladoukakis et al., 2025). Em lesões de maior grau, observa-se também aumento de KDM5C, recrutada pela proteína viral E2, modulando expressão dos genes E6/E7 e intensificando a progressão para quadros NIC II e carcinoma invasivo (Gupta; Mania-Pramanik, 2019).

A interferência viral estende-se à metilação de argininas mediada por CARM1, PRMT1 e SET7, todas relatadas como reguladas negativamente por E6. Essa inibição reduz a metilação de p53, afetando sua estabilidade e capacidade transcricional, o que contribui para evasão da apoptose e continuidade da proliferação celular. Dessa forma, o HPV não apenas se beneficia da estrutura epigenética alterada, como a utiliza para sustentar sua replicação e permanência no tecido hospedeiro (Gupta; Mania-Pramanik, 2019).

Conjunto desses eventos evidencia que a modificação de histonas desempenha papel determinante no estabelecimento do câncer cervical induzido pelo HPV. O vírus converte mecanismos epigenéticos naturais em ferramentas para silenciamento de genes supressores e ativação de vias oncogênicas. A reversibilidade química dessas modificações torna esse eixo atraente para desenvolvimento de terapias epigenéticas, bem como para identificação de biomarcadores diagnósticos e prognósticos, considerando seu papel na evolução de lesões precursoras para carcinoma invasivo (Liu et al., 2019).

2.5.4 RNAs não codificadores no CCU

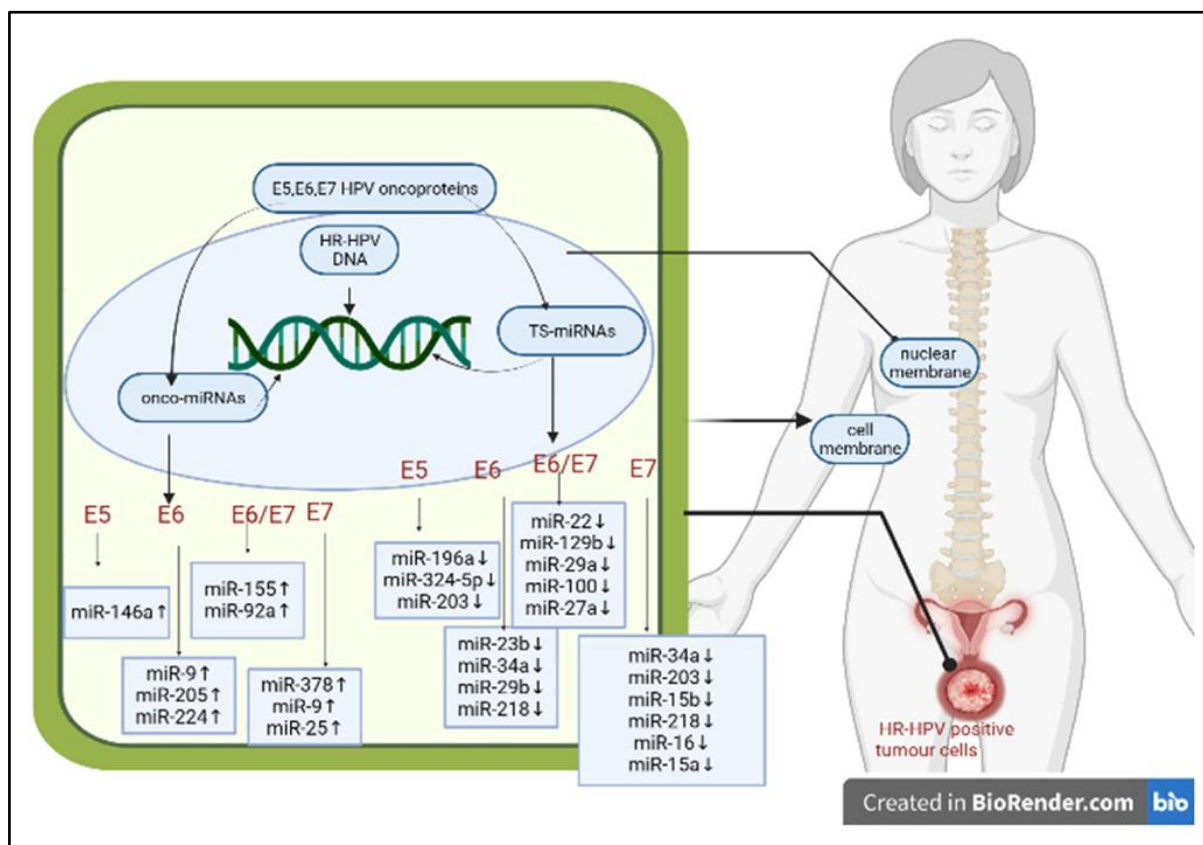
Os ncRNAs, especialmente os miRNAs e os lncRNAs, formam uma camada crucial de regulação epigenética envolvida na tumorigênese cervical. Essas moléculas modulam processos celulares essenciais, como ciclo celular, apoptose,

diferenciação epitelial e resposta imune, sendo amplamente afetadas pela infecção persistente pelo HPV (Laengsri et al., 2018; Ladoukakis et al., 2025). As evidências demonstram que os miRNAs exercem papel regulador pós-transcricional determinante na transformação maligna do epitélio cervical. O HPV altera profundamente o perfil desses pequenos RNAs, promovendo superexpressão de oncomiRNAs e redução de miRNAs supressores tumorais (Laengsri et al., 2018). Especificamente, infecções por HPV16 e HPV18 provocam elevação de *miR-16*, *miR-25*, *miR-92a* e *miR-378* (Laengsri et al., 2018; Endale et al., 2024) e supressão de *miR-22*, *miR-27a*, *miR-29a* e *miR-100*, estabelecendo um gradiente de desregulação proporcional à progressão das lesões, desde a infecção inicial até o carcinoma invasivo (Laengsri et al., 2018).

Entre os principais oncomiRNAs, destaca-se o *miR-21*, altamente expressos em tumores cervicais, cuja ação inibe *PDCD4* e *PTEN*, ativando vias proliferativas e antiapoptóticas. Além disso, sua superexpressão associa-se à inflamação crônica e aumento de *IL-6*, fatores que reforçam um microambiente tumoral pró-angiogênico. Essa molécula é detectável em tecidos e lavados cervicovaginais, o que a caracteriza como um potencial biomarcador não invasivo para detecção precoce do câncer cervical (Laengsri et al., 2018). Outros miRNAs com função oncopromotora incluem *miR-20a* e *miR-182* e, vinculados a maior risco metastático, ao passo que miRNAs supressores, como *miR-29*, *miR-34a*, *miR-125b* e *miR-145*, são suprimidos por mecanismos epigenéticos, favorecendo proliferação, transição epitélio-mesênquima (EMT) e invasão (Laengsri et al., 2018; Endale et al., 2024).

A ação das oncoproteínas virais E6 e E7 é determinante nesse contexto epigenético. Elas degradam p53 e inativam pRb, resultando em proliferação celular contínua e evasão de apoptose. Além disso, promovem a superexpressão da enzima DNMT1, culminando na hipermetilação de promotores de miRNAs supressores de tumor, como *miR-34a*, *miR-203* e *miR-218*. A perda de *miR-34a*, normalmente regulado por p53, reduz a apoptose e favorece a imortalização celular; a diminuição de *miR-203* eleva p63 e intensifica a proliferação; e a repressão de *miR-218* desregula vias proliferativas, facilitando migração e metástase (Endale et al., 2024). De modo complementar, *miR-155* e *miR-205* aparecem superexpressos e associam-se, respectivamente, à resistência terapêutica e aumento da invasividade tumoral (Figura 15) (Laengsri et al., 2018).

Figura 15 - Modulação de miRNAs no câncer do colo do útero pelas proteínas E5, E6 e E7 do HPV de alto risco



Fonte: Endale et al., 2024.

Paralelamente aos miRNAs, os lncRNAs também desempenham papel notável na modulação epigenética. lncRNAs como *PVT1*, *CCHE1* e *MIR210HG* apresentam expressão aumentada e correlacionam-se com agressividade tumoral e piora do prognóstico, enquanto os lncRNAs *MEG3* e *MAGI2-AS3* — de função supressora — encontram-se reprimidos pela hipermetilação de promotores (Ladoukakis et al., 2025). Essa interação entre metilação do DNA e expressão de ncRNAs constitui um circuito amplificador da expressão dos oncogenes virais e reprime genes protetores, perpetuando o estado maligno e garantindo a persistência da infecção (Ladoukakis et al., 2025).

O conjunto dessas evidências indica que o padrão epigenético observado no câncer cervical resulta de reprogramação contínua induzida pelo HPV, sustentada por alterações complementares em DNA, histonas e RNAs não codificadores. Essa complexa rede regulatória não apenas dirige a progressão das lesões, mas também

oferece potenciais biomarcadores e alvos terapêuticos para o diagnóstico precoce e para a reversão farmacológica da transformação cervical (Ladoukakis et al., 2025).

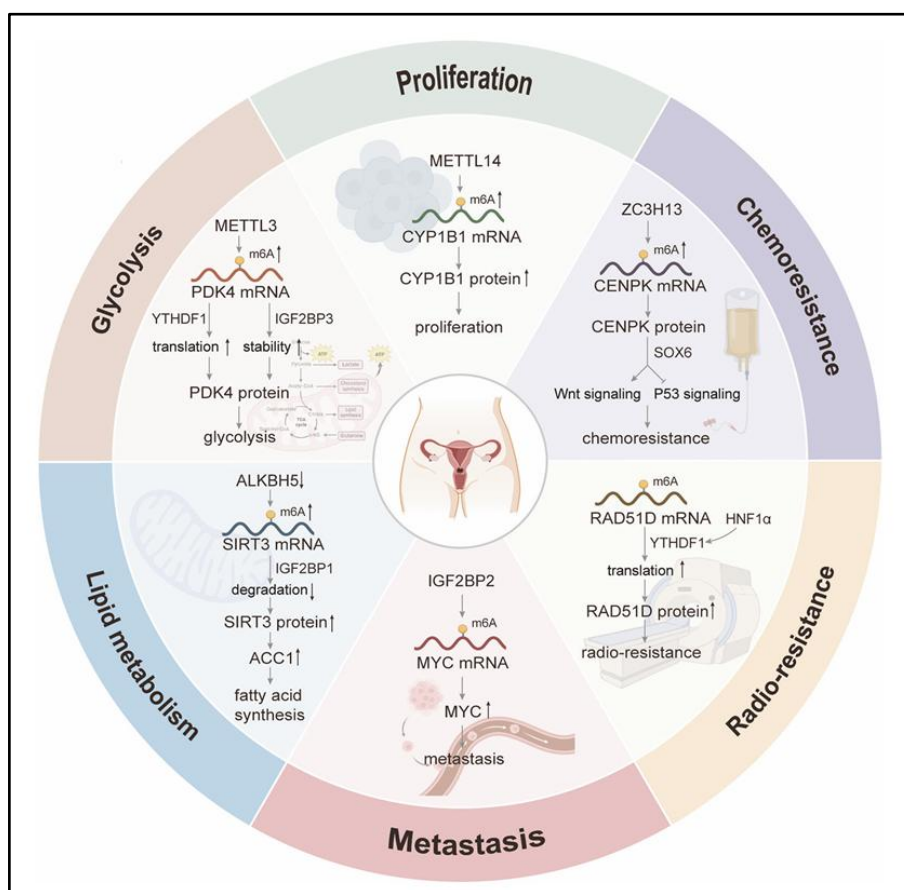
2.5.5 Papel do m6A na carcinogênese cervical

Na carcinogênese cervical, a metilação de RNA por m6A atua de forma integrada a outros mecanismos epigenéticos, modulando transcritos envolvidos em proliferação, invasão, metabolismo e resposta a terapias. Amostras de câncer cervical apresentam níveis significativamente mais altos de m6A em comparação ao epitélio normal, correlacionando-se com superexpressão de METTL3, METTL14, ZC3H13, IGF2BP1/2/3, YTHDF1/2/3 e FTO, e com redução de ALKBH5, o que define um contexto epitranscritômico pró-tumoral (MAO et al., 2023). A ação desses reguladores sobre mRNAs como *PDK4*, *HK2*, *ACIN1*, *CYP1B1*, *BMP4*, *MYC*, *RANBP2*, *SIRT3* e *TXNDC5* promove aumento da estabilidade, da tradução ou da atividade de vias associadas a proliferação, EMT, reprogramação glicolítica, metabolismo lipídico e manutenção de células com características tronco-like (Figura 16) (Mao et al., 2023). Especificamente, METTL3 e METTL14 atuam como *writers* centrais: METTL3 aumenta a metilação e a tradução de *HK2* e *PDK4*, impulsionando a glicólise aeróbia, além de estabilizar *CDC25B*, *ACIN1* e *TXNDC5*, reforçando proliferação, migração, invasão e quimiorresistência (Mao et al., 2023). METTL14, por sua vez, eleva a m6A em *CYP1B1* e em oncogenes como *MYC*, e participa da metilação do mRNA da oncoproteína viral E7, facilitando sua expressão. ZC3H13 promove a m6A em *CENPK*, favorecendo propriedades de “stemness”, metástase e resistência à quimioterapia. No polo oposto, ALKBH5 exerce papel predominantemente antitumoral, removendo m6A de *PDK4*, *SIRT3* e circRNAs como *circCCDC134*, o que reduz glicólise, metastatização e EMT; sua baixa expressão em câncer cervical associa-se a pior prognóstico (Figura 16) (Mao et al., 2023).

Os ligantes integram o sinal de m6A aos fenótipos celulares. IGF2BP1/2/3 estabilizam mRNAs metilados como *E7*, *MYC*, *PDK4*, *TXNDC5* e lncRNAs como *KCNMB2-AS1*, ampliando proliferação, metabolismo glicolítico, invasão e manutenção de células-tronco tumorais. YTHDF1 aumenta a tradução de *RANBP2* e

de *PDK4*, contribuindo para crescimento tumoral, invasão e radioresistência; *YTHDF2*, por outro lado, embora classicamente promova degradação, em câncer cervical favorece degradação de RNAs supressores como *NR4A1* e regulação de *AXIN1*, modulando migração, invasão e EMT. *YTHDF3* potencia a tradução de *RAD51D*, elemento crucial na recombinação homóloga, conferindo resistência à radioterapia (Figura 16) (Mao et al., 2023).

Figura 16 - Os papéis e mecanismos dos reguladores de m6A no câncer do colo do útero



Legenda: Como a modificação epigenética mais abundante no RNA, a m6A desempenha um papel vital na regulação dos comportamentos das células tumorais, incluindo: proliferação (via METTL14–CYP1B1, entre outras), metástase (via IGF2BP2–MYC, entre outras), glicólise (via METTL3–IGF2BP3/YTHDF1–PDK4, entre outras), metabolismo lipídico (via ALKBH5–IGF2BP1–SIRT3–ACC1, entre outras), quimiorresistência (via ZC3H13–CENPK–vias de sinalização Wnt/P53, entre outras) e radioresistência (via YTHDF1–RAD51D, entre outras).
Fonte: Adaptado de Mao et al., 2023.

Ainda, transcritos de E7 são extensamente modificados por m6A e reconhecidos por IGF2BP1, que estabiliza o mRNA viral, promovendo expressão sustentada da oncoproteína e favorecendo a transformação maligna (Obanya; Wootton; Morgan, 2025). Além disso, E6 e E7 aumentam a expressão de IGF2BP1 e IGF2BP2, que, por sua vez, estabilizam mRNAs metilados de *MYC* (Obanya; Wootton; Morgan, 2025) e de enzimas metabólicas como *PDK4* e *TXNDC5*, estabelecendo um circuito de retroalimentação entre oncoproteínas virais, m6A e metabolismo pró-tumoral (Mao et al., 2023).

As oncoproteínas do HPV também modulam *erasers* e ncRNAs metilados por m6A. E7 induz ALKBH5 por via E2F1/DDX3 em determinados contextos, aumentando m6A global e alterando a expressão de *PAK5*, o que favorece progressão tumoral; em outros cenários, ALKBH5 encontra-se reduzida, permitindo a estabilização de *SIRT3* e ativação da via SIRT3-ACC1, com reprogramação do metabolismo lipídico em carcinoma escamoso cervical (Mao et al., 2023). Além disso, circRNAs e lncRNAs regulados por m6A, como circSTX6, circARHGAP12, circCCDC134, FOXD2-AS1, ZFAS1 e KCNMB2-AS1, integram-se a eixos de sinalização JAK2/STAT3, HIF-1 α e ceRNA, promovendo proliferação, invasão, angiogênese, resistência terapêutica e manutenção de um microambiente tumoral inflamatório induzido pelo vírus (Obanya; Wootton; Morgan, 2025; Mao et al., 2023).

Assim, a metilação de RNA por m6A emerge como uma interface crítica entre a infecção persistente pelo HPV, a reprogramação epigenética e os principais *hallmarks* do câncer cervical. A participação direta das oncoproteínas E6/E7 na modulação de enzimas reguladoras, bem como na metilação de seus próprios transcritos e de RNAs do hospedeiro, indica que o eixo m6A constitui um componente central da maquinaria viral de transformação e um potencial alvo para intervenções terapêuticas futuras em neoplasias cervicais HPV-dependentes (Mao et al., 2023).

2.6 Alterações epigenéticas globais, perspectivas e implicações

Além das modificações nos genes codificadores, observa-se hipometilação global em elementos repetitivos do genoma, como LINE-1 e Alu, fenômeno que contribui para instabilidade cromossômica e perda de controle genético. Essa

condição é particularmente marcante em casos de infecção múltipla por HPV e em tumores com vírus em forma episomal. A perda da enzima DNMT1, observada em alguns carcinomas, intensifica essa hipometilação, ativando retroelementos e favorecendo recombinações genéticas deletérias (Ladoukakis et al., 2025).

Outro campo emergente é a metilação do DNA mitocondrial, que embora pouco estudada, parece afetar a biogênese, a fosforilação oxidativa e a resposta a estresse oxidativo das células cervicais. A hipo ou hipermetilação da região D-loop do mtDNA pode alterar a produção de energia e contribuir para a diferenciação celular anormal típica do epitélio transformado (Ladoukakis et al., 2025).

A associação entre mecanismos epigenéticos e ação das oncoproteínas do HPV evidencia que a carcinogênese cervical é resultado de processos moleculares integrados, em que a infecção persistente atua como gatilho e a instabilidade epigenética conduz à transformação definitiva. As alterações em metilação de DNA, modificações de histonas e desbalanço de ncRNAs não apenas explicam a progressão tumoral, mas também oferecem novos biomarcadores para diagnóstico precoce e potenciais alvos para terapias epigenéticas que possam reverter o fenótipo maligno (Herzog et al., 2023; Ladoukakis et al., 2025).

3 CONCLUSÃO

O câncer do colo do útero permanece como um problema relevante de saúde pública e sua relação direta com a infecção persistente pelo HPV destaca a necessidade contínua de estratégias preventivas, diagnósticas e terapêuticas cada vez mais eficazes. Ao longo deste trabalho foi possível compreender de maneira detalhada como a biologia do HPV, em especial os tipos oncogênicos como HPV-16 e HPV-18, se relaciona com a progressão de lesões precursoras até o carcinoma invasivo. Observou-se que, embora a infecção pelo vírus seja extremamente prevalente na população geral, apenas uma parcela dos casos evolui para malignidade, o que confirma o papel determinante de fatores secundários e moduladores, entre eles, os mecanismos epigenéticos.

No decorrer da revisão desenvolvida, evidenciou-se que a carcinogênese cervical é resultado de um conjunto de eventos progressivos e multifatoriais. A integração do DNA viral ao genoma do hospedeiro representa um evento decisivo, pois promove a perda da regulação mediada por E2, resultando no aumento sustentado da expressão das oncoproteínas E6 e E7. Essas oncoproteínas foram amplamente reconhecidas como agentes centrais na transformação celular, devido à sua capacidade de degradar a proteína p53 e desregular o eixo pRb/E2F, levando a uma condição favorável à proliferação celular descontrolada. No entanto, os achados discutidos demonstram que sua atuação vai além da interferência direta em genes supressores de tumor, envolvendo participação ativa na reprogramação epigenética da célula infectada.

Os mecanismos epigenéticos apresentados ao longo do trabalho mostraram-se essenciais para compreender como a infecção viral é capaz de modular o comportamento celular sem alterar diretamente a sequência genética. A literatura analisada evidenciou que a hipermetilação de regiões promotoras de genes supressores tumorais causadas pela ação das oncoproteínas do HPV constitui uma marca frequente em lesões cervicais avançadas, contribuindo para instabilidade genômica e manutenção do caráter proliferativo, favorecendo a malignidade. Além disso, modificações pós-traducionais de histonas demonstraram impacto significativo sobre o estado de compactação da cromatina e na acessibilidade transcricional, influenciando tanto a supressão de respostas imunológicas quanto a ativação de

mecanismos oncogênicos. A atuação de ncRNAs, especialmente miRNAs e lncRNAs, mostrou-se outro ponto chave, tendo estes se apresentado como reguladores de circuitos moleculares que sustentam o processo de malignização e podem indicar risco de progressão tumoral, assim como a desregulação provocada por metilações em mRNAs, frequentemente dirigida ou reforçada pelas oncoproteínas E6 e E7 do HPV, sustentando proliferação, reprogramação metabólica, plasticidade celular e resistência terapêutica, o que destaca esses reguladores como candidatos promissores tanto a biomarcadores quanto a alvos de novas estratégias terapêuticas.

Dessa forma, a epigenética se consolidou, ao longo deste trabalho, não apenas como um possível fator explicativo da variabilidade clínica observada na infecção por HPV, mas como uma potencial abordagem diagnóstica emergente. A possibilidade de identificar alterações epigenéticas precoces em amostras citológicas pode contribuir futuramente para aprimorar o rastreamento e a estratificação de risco em mulheres infectadas, favorecendo a detecção de lesões com maior probabilidade de evoluir para carcinoma. Adicionalmente, a reversibilidade de boa parte das alterações epigenéticas abre caminho para terapias direcionadas, baseadas em inibidores de DNMTs, moduladores de histonas e intervenções com RNA terapêutico. Essa perspectiva reforça a importância de investimentos em pesquisa aplicada, bem como do desenvolvimento de protocolos clínicos que integrem conhecimento epigenético à rotina diagnóstica da citopatologia.

É importante destacar que, apesar dos avanços consolidados, ainda existem lacunas significativas que demandam aprofundamento. Entre elas, a compreensão do papel preciso da epigenética mitocondrial, da interação entre múltiplos tipos virais e da influência de fatores ambientais, sociais e imunológicos no desfecho das lesões. Estudos futuros também devem priorizar análises capazes de mapear transições epigenéticas desde a infecção inicial até a progressão tumoral, além de validar biomarcadores epigenéticos com sensibilidade e especificidade adequadas. O fortalecimento do acesso à vacinação contra HPV, aliado a políticas públicas que ampliem o rastreamento e educação sexual, permanece igualmente indispensável para redução global da carga da doença.

Conclui-se que a infecção persistente pelo HPV é o ponto inicial da carcinogênese cervical, mas não seu único determinante. O processo de progressão para o câncer é amplamente influenciado por modificações epigenéticas que atuam modulando a expressão de genes críticos para proliferação, reparo de DNA, apoptose

e resposta imunológica. Diante disso, compreender a dinâmica entre vírus e epigenoma não apenas aprofunda o entendimento sobre o processo de progressão tumoral, como também direciona novas oportunidades de intervenção clínica e diagnóstica. O conhecimento adquirido neste estudo reforça que o olhar do profissional citotécnico não se limita à morfologia celular, mas se expande para um contexto molecular e regulatório, permitindo interpretações mais completas sobre o risco de progressão tumoral em amostras cérvico-uterinas.

Assim, espera-se que este trabalho contribua para a disseminação de conhecimento sobre o tema, incentivando estudos futuros e reforçando a relevância da epigenética como eixo estratégico no enfrentamento do câncer do colo do útero.

REFERÊNCIAS

AHMAD, A. et al. The synergic effect of HPV infection and epigenetic anomaly of the p16 gene in the development of cervical cancer. **Cancer Biomarkers**, v. 19, p. 375–381, 2017. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/10.3233/CBM-160060?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em: 28 dez. 2025.

DELLA FERA, A. N.; WARBURTON, A.; MCBRIDE, A. A. Persistent human papillomavirus infection. **Viruses**, Basel, v. 13, n. 2, p. 321, 2021. DOI: 10.3390/v13020321. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7923415/>. Acesso em: 25 dez. 2025.

DA SILVA, M. L. R. et al. The role of HPV-induced epigenetic changes in cervical carcinogenesis. **Biomedical Reports**, v. 15, p. 60, 2021. DOI: 10.3892/br.2021.1436. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8165754/>. Acesso em: 28 dez. 2025.

DOORBAR, J. et al. Human papillomavirus molecular biology and disease association. **Reviews in Medical Virology**, v. 25, n. 2, p. 2–23, 2015. DOI: 10.1002/rmv.1822. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rmv.1822>. Acesso em: 28 dez. 2025.

ENDALE, Hiwot Tezera et al. MiRNA in cervical cancer: Diagnosis to therapy – Systematic review. **Heliyon**, v. 10, e24398, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e24398>. Acesso em: 28 dez. 2025.

GROVES, I. J.; COLEMAN, N. Pathogenesis of human papillomavirus-associated mucosal disease. **Journal of Pathology**, Hoboken, v. 235, n. 4, p. 527–538, 2015. DOI: 10.1002/path.4496. Disponível em: <https://pathsocjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/path.4496>. Acesso em: 28 dez. 2025.

GUJRAL, P.; et al. Histone acetylation and the role of histone deacetylases in endometrial pathologies. **Reproductive Biology and Endocrinology**, Londres, v. 18, n. 1, p. 84, 2020. DOI: 10.1186/s12958-020-00637-5. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7425564/>. Acesso em: 28 dez. 2025.

GUPTA, S. M.; MANIA-PRAMANIK, J. Molecular mechanisms in progression of HPV-associated cervical carcinogenesis. **Journal of Biomedical Science**, v. 26, n. 28, 2019. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12929-019-0520-2>. Acesso em: 28 dez. 2025.

HARDEN, M. E.; MÜNGER, K. Human papillomavirus molecular biology. **Mutation Research – Reviews in Mutation Research**, Amsterdam, v. 772, p. 3–12, 2017. DOI: 10.1016/j.mrrev.2016.07.002. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5500221/>. Acesso em: 28 dez. 2025.

HERZOG, C. et al. HPV-induced host epigenetic reprogramming is lost upon progression to high-grade cervical intraepithelial neoplasia. **International Journal of**

Cancer, v. 152, p. 2321–2330, 2023. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.34477>. Acesso em: 28 dez. 2025.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2023.

KUSAKABE, M. et al. Carcinogenesis and management of human papillomavirus-associated cervical cancer. *International Journal of Clinical Oncology*, v. 28, n. 6, p. 965–974, jun. 2023. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10147-023-02337-7>. Acesso em: 28 dez. 2025.

LADOUKAKIS, E. et al. Epigenetic biomarkers for cervical cancer progression: a scoping review. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 26, 9423, 2025. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12525127/>. Acesso em: 28 dez. 2025.

LAENGSRI, V. et al. Cervical cancer markers: epigenetics and microRNAs. *Laboratory Medicine*, v. 49, p. 97–111, 2018. Disponível em: <https://academic.oup.com/labmed/article/49/2/97/4825038>. Acesso em: 28 dez. 2025.

LI, X et al. Histone modifications in cervical cancer: epigenetic mechanisms, functions and clinical implications. *Oncology Reports*, Athens, v. 54, n. 4, art. 131, 2025. DOI: 10.3892/or.2025.8964. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12351160/>. Acesso em: 28 dez. 2025.

LIU, S. et al. The function of histone acetylation in cervical cancer development. *Bioscience Reports*, v. 39, n. BSR20190527, p. 1-9, 2019. DOI: 10.1042/BSR20190527. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6465204/>. Acesso em: 28 dez. 2025.

MAO, Z. et al. The roles of m6A methylation in cervical cancer: functions, molecular mechanisms, and clinical applications. *Cell Death and Disease*, v. 14, n. 734, 2023. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41419-023-06265-2>. Acesso em: 28 dez. 2025.

OBANYA, D. I.; WOOTTON, L. M.; MORGAN, E. L. Advances in understanding the mechanisms of the human papillomavirus oncoproteins. *Biochemical Society Transactions*, [s. l.], v. 53, n. 03, p. 565–577, 30 jun. 2025. DOI: 10.1042/BST20253041. Disponível em: <https://doi.org/10.1042/BST20253041>. Acesso em: 28 dez. 2025.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem**. Geneva: World Health Organization, 2020. 54 p. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>. Acesso em: 28 dez. 2025.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS/OMS). **Câncer**. [Brasília, DF]: OPAS/OMS, [20--?]. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/cancer>. Acesso em: 28 dez. 2025.

PAVELESCU, L. A. et al. Molecular Insights into HPV-Driven Cervical Cancer: Oncoproteins, Immune Evasion, and Epigenetic Modifications. **Microorganisms**, Basel, v. 13, n. 5, p. 1000, abr. 2025. DOI: 10.3390/microorganisms13051000. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-2607/13/5/1000>. Acesso em: 28 dez. 2025.

SALMERÓN-BÁRCENAS, E. G. et al. DNMT Enzymes and Their Impact on Cervical Cancer: A State-of-the-Art Review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 10496, p. 1-34, 2025. DOI: 10.3390/ijms262110496. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/26/21/10496>. Acesso em: 28 dez. 2025.

STRASENBURG, W. et al. The role of DNA methylation and demethylation in bladder cancer: a focus on therapeutic strategies. **Frontiers in Oncology**, Lausanne, v. 15, e1567242, 26 jun. 2025. DOI: 10.3389/fonc.2025.1567242. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2025.1567242/full>. Acesso em: 28 dez. 2025.