

# CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR DA RELAÇÃO DO VÍRUS EPSTEIN-BARR COM O LINFOMA DE HODGKIN

Felipe Piccarone Gonçalves Ribeiro; Luiz Henrique Gagliani  
Núcleo Acadêmico de Estudos e Pesquisas em Ciências Biomédicas e Saúde Pública  
Centro Universitário Lusíada (UNILUS)  
Área Temática: Medicina

## RESUMO EXPANDIDO

### INTRODUÇÃO

A incidência do Linfoma de Hodgkin apresenta ampla variação mundial. Tendo como média valores de 1,2 para 100,000 homens e 0,8 para 100,000 mulheres (CANCER INFO, 2013).

O linfoma de Hodgkin representa 0,6% de todos os cânceres diagnosticados no Reino Unido e também é uma das formas mais curáveis de câncer. Apesar disso, os pacientes devem ser submetidos à quimioterapia e dependendo do caso a radioterapia. Logo, por mais que a doença tenha altos índices de cura, os pacientes e seus familiares passam por momentos difíceis (CANCER INFO, 2013).

A doença de Hodgkin surge quando um linfócito (mais frequentemente um linfócito B) se transforma de uma célula normal em uma célula maligna, capaz de crescer descontroladamente e disseminar-se. A célula maligna começa a produzir, nos linfonodos, cópias idênticas (também chamadas de clones). Com o passar do tempo, essas células malignas podem se disseminar para tecidos adjacentes, e, se não tratadas podem atingir outras partes do corpo. Na Doença de Hodgkin os tumores disseminam-se de um grupo de linfonodos para outro grupo de linfonodos, através dos vasos linfáticos. O local mais comum de envolvimento é o tórax, região também denominada mediastino (INCA, 2013).

O vírus Epstein-Barr (VEB) – designado, formalmente, como herpes vírus 4 (HHV- 4) – é membro da família Herpesviridae. (CARBONE 2008). Este é o agente etiológico da mononucleose infecciosa. Além disso, ele está relacionado com algumas doenças malignas como o Linfoma de Hodgkin, o Linfoma de Burkitt e o carcinoma nasofaríngeo (CARBONE, 2008).

Portanto, esse estudo visa entender melhor a relação do vírus Epstein-Barr com o Linfoma de Hodgkin, para que menos pessoas sejam acometidas pela doença. Para isto, realizou-se busca no medline para recuperar os trabalhos previamente realizados a respeito do tema.

### RELAÇÃO DO VÍRUS EPSTEIN-BARR E O LINFOMA DE HODGKIN

A primeira associação entre o vírus Epstein-Barr e o Linfoma de Hodgkin veio de uma observação de que a mononucleose infecciosa é um fator de risco para este tipo de linfoma (HENLE W et al, 1979). Subsequentemente, as células de Reed-Sternberg foram encontradas em alguns casos de mononucleose infecciosa (ANAGNOSTOPOULOS et al, 1995) e em países desenvolvidos aproximadamente 40% das pessoas que são acometidas pelo Linfoma de Hodgkin tem EBV clonal, e em países em desenvolvimento esta associação atinge 80% (WEISS LM et al, 1989 / GLASER SL et al, 1997). Sugerindo que o ambiente social, cultural, financeiro pode exercer um importante papel na associação desta patologia, visto que em países em desenvolvimento essa associação é duas vezes maior do que em países desenvolvidos.

Porém não há uma diferença óbvia de que o EBV positivo e EBV negativos são doenças diferentes, existe evidência de que a mononucleose infecciosa é fator de risco apenas para linfoma de Hodgkin EBV positivo (HJALGRIM H et al, 2003).

### RELAÇÃO MOLECULAR

As células com infecção latente podem perder o controle de proliferação por mecanismos ainda pouco conhecidos, provavelmente relacionados a disfunções do sistema imunológico. Sabe-se que o gene BZLF1 do EBV desempenha um papel chave nesse processo (SILVA AR et al, 2003).

As células infectadas pelo EBV expressam apenas nove proteínas virais (LIEBOWITZ D, 1998). Os tumores EBV positivos expressam os genes virais EBNA-1, LMP-1 e LMP-2. O vírus Epstein-Barr está associado com diversas desordens linfoproliferativas, malignas e benignas. Uma das proteínas virais, a proteína latente de membrana 1 (LMP1) da célula infectada pelo EBV tem um papel central nesse processo através da imitação de membros da família dos receptores de fator de necrose tumoral (TNF), assim transmitindo sinais de crescimento da membrana da célula para o núcleo através do TRAFscitoplasmático. Os genes de imunoglobulinas das células de Reed-Sternberg são hipermutadas na mesma extensão dos centros germinativos de células B (LIEBOWITZ D, 1998).

Desta forma, as mutações das imunoglobulinas e os dados da expressão gênica viral apoiam independentemente de que o linfoma de Hodgkin emerge de centros germinativos de células B infectados pelo vírus Epstein-Barr. Um cenário razoável para a infecção do Epstein-Barr com a doença de Hodgkin é que um centro germinativo de células B adquirem mutações durante a mononucleose infecciosa, que bloqueia sua diferenciação. Se ocorrer de esta célula também conter o EBV ela se tornará um centro germinativo de células, que irá expressar LMP-1 e LMP-2. E a expressão destes pode desencadear sinais de crescimento e de sobrevivência que iriam favorecer o crescimento tumoral. O LMP1 é um análogo viral do receptor de fator de necrose tumoral (TNF) em células humanas. Esses receptores estão embutidos na membrana da célula, com uma face voltada para o meio externo e outra voltada para o interior da célula. Assim como os receptores de TNF, o LMP1 possui uma cauda citoplasmática que se liga a proteínas intracelulares denominadas de TRAFs. O LMP1 ligado a essas proteínas ativam o fator de transcrição NF-kB (NF-kB), desta forma causando a proliferação celular. IKB é uma proteína inibitória, que quando degradada permite a translocação e ativação nuclear do NF-kB, o que estimula a proliferação celular (MOISALOS G et al, 1995 / LIEBOWITZ D et al, 1992).

Membros celulares da família do receptor de TNF são importantes mediadores da proliferação e ativação dos linfócitos. Dois representantes dessas famílias, CD30 e CD40, pelo linfoma de Hodgkin e podem ser importantes na patogênese dessa doença. É plausível que o LMP1 exerça a promoção do efeito de crescimento nos linfócitos B humanos através da agregação na membrana do plasma em associação com os membros das famílias dos TRAFs (LIEBOWITZ D, 1998).

Durante o processo de transformação neoplásica, o LMP1 ativa os receptores do fator de necrose tumoral, com ativação dos genes NF- $\gamma$ B, AP-1 E JAK3/STAT. Isso leva a proliferação de linfócitos com supressão da capacidade de formar centros germinativos, formando linfomas (SILVA AR et al, 2003).

Entretanto, o LMP1, geralmente, não é mais expresso, quando o tumor já está muito avançado, sugerindo que não desempenha papel relevante na manutenção da neoplasia (SILVA AR et al, 2003).

O EBNA3c é essencial para a transformação neoplásica de linfócitos B, porque regula a transcrição de genes envolvidos no processo de imortalização dessas células, como o RBP-JKappa e o HDAC1. Além disso, o EBNA3c interfere no ciclo da ciclina/cdk-Rb-E2F, que, normalmente, regula a progressão do ciclo celular, estacionando a célula em G1. Recentemente, verificou-se que o EBNA3c inibe, especificamente, a proteína supressora de metástases Nm23, favorecendo a progressão maligna com metástases das neoplasias associadas ao EBV. A inibição do Nm23 é mais acentuada nos carcinomas mamários e nos linfomas de Burkitt, associados ao EBV (SILVA AR et al, 2003).

O gene do antígeno nuclear 4 do EBV (EBNA4) está frequentemente mutado na doença de Hodgkin, no carcinoma gástrico e em linfomas associados ao EBV, sugerindo que possa ter algum papel na etiopatogenia dessas neoplasias (SILVA AR et al, 2003).

Apesar do conhecimento sobre a transformação *in vitro* e propriedades bioquímicas do LMP1, não há evidência direta de que o LMP1 contribua para o fenótipo maligno das doenças linfoproliferativas. De fato, o papel do VEB no desenvolvimento e manutenção dessas doenças é controverso, pois o LMP1 não é expresso em todos os tipos de VEB associados a neoplasmas (LIEBOWITZ D 1998).

### DISCUSSÃO

Apesar do conhecimento de algumas vias, que promovem a proliferação dos linfócitos, como por exemplo, a via desempenhada pela proteína latente de membrana (LMP1) se comunica com os TRAFs, originando uma cascata de sinalização, que culmina na proliferação celular e conseqüentemente a um câncer. Ainda são necessários novos estudos para a melhor compreensão de que maneira o vírus Epstein-Barr desencadeia o linfoma de Hodgkin. Uma vez que ainda não conseguimos explicar o porquê de o VEB conseguir levar ao linfoma em alguns casos e em outros não, pois quase toda a população mundial tem sorologia positiva para o vírus, no entanto, apenas pequena parcela acaba desenvolvendo a doença.

Outro fato ainda não bem explicado consiste no fato de que em países desenvolvidos essa associação ocorre com menor frequência do que em países em desenvolvimento. Fato esse que nos leva a refletir que o ambiente, as condições sociais, acesso à saúde, ou seja, as condições devidas das diferentes populações podem ter um papel importante na composição desta associação entre o vírus e o linfoma.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

A grande maioria dos estudos analisados neste trabalho apontou que a via do LMP1 é um dos principais mecanismos que leva a proliferação dos linfócitos, levando ao Linfoma de Hodgkin. Essas pesquisas não são conclusivas visto que ainda não se compreende completamente o mecanismo que promove esta interação. Portanto, se faz necessário o uso da pesquisa translacional, para que seja possível a produção de conhecimento e para que no futuro esse conhecimento possa ser aplicado na prática clínica e possa trazer benefícios aos pacientes. Além disso, possíveis descobertas a respeito dessa diferença entre países desenvolvidos e em desenvolvimento pode levar aos governos a adoção de políticas de saúde, para impedir que o contato com o vírus desencadeie novos casos de cânceres.

### REFERÊNCIAS

ANAGNOSTOPOULOS I et al. Blood: Morphology, immunophenotype, and distribution of latently and/or productively Epstein-Barr virus infected cells in acute infectious mononucleosis: implications for the interindividual infection route of Epstein-Barr virus. 85:744-750, 1995

CARBONE A, GLOGHINI A, DOTTI G. Oncologist: EBV-associated lymphoproliferative disorders: classification and treatment. 13(5):577-85, 2008

GLASER SL et al. International Journal of Cancer: Epstein-Barr virus-associated Hodgkin's disease: epidemiologic characteristics in international data. 70:375-382, 1997

HJALGRIM Hetal. New England Journal of Medicine: Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis. 349:1324-1332, 2003

INCA. Revista Brasileira de Cancerologia: Linfomas na Infância e Adolescência. 47(2):115-23, 2001

LIEBOWITZ D. New England Journal of Medicine: Epstein-Barr virus and a cellular signaling pathway in lymphomas from immunosuppressed patients. May 14;338(20):1413-21, 1998

LIEBOWITZ D et al. Journal of Virology: Phenotypes of Epstein-Barr virus LMP1 deletion mutants indicate transmembrane and amino-terminal cytoplasmic domains necessary for effects in B-lymphoma cells. Jul;66(7):4612-6, 1992

RIBEIRO-SILVA A, ZUCOLOTO S. Revista Medicina Ribeirão Preto: O papel do vírus Epstein-Barr na tumorigênese humana. 36:16-23, 2003

WEISS LMetal. New England Journal of Medicine: Detection of Epstein-Barr viral genomes in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease. 320:502-506, 1989

[http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/linfoma\\_hodgkin/sintomas](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/linfoma_hodgkin/sintomas)

[http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/linfoma\\_hodgkin/diagnostico\\_profissional](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/linfoma_hodgkin/diagnostico_profissional)