

O PAPEL DO HPV NO CÂNCER DE COLO DE ÚTERO: UMA REVISÃO DE LITERATURA SOBRE MECANISMOS GENÉTICOS RESPONSÁVEIS PELA ONCOGÊNESE

THE ROLE OF HPV IN CERVICAL CANCER: A LITERATURE REVIEW ON GENETIC MECHANISMS RESPONSIBLE FOR ONCOGENESIS

EL PAPEL DEL VPH EN EL CÁNCER DE CÉRVICO UTERINO: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA SOBRE MECANISMOS GENÉTICOS RESPONSABLES DE LA ONCOGÉNESIS

Geovana Ferraz Bizarria¹ ; Mariana Minante Khalil¹ ; Rafael da Silva Clemente¹ ; Beatriz Benevente Correa¹ ; Guilherme Romão Moraes Martins¹ ; Isabela Gonçalves Caris¹ ; Lucas Jaalouk Andraus¹ ; Pedro Wouters¹ ; Maria Izabela Marques do Nascimento¹ ; Ana Carolina Barbosa Padovan²

¹Graduando (a) de Medicina na Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL) - Alfenas, Minas Gerais, Brasil.

²Doutora em Microbiologia e Imunologia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e docente na Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL) - Alfenas, Minas Gerais, Brasil.

*Autor correspondente: geovana.bizarria@sou.unifal-mg.edu.br

Recebido: 10/11/2025 | Aprovado: 08/01/2026 | Publicado: 16/02/2026

Resumo: O câncer de colo do útero é uma neoplasia que afeta significativamente a população feminina mundial, com alta mortalidade em países em desenvolvimento. A infecção persistente por Papilomavírus Humano (HPV), principalmente dos genótipos de alto risco HPV-16 e HPV-18, é a principal causa do desenvolvimento desse câncer. As oncoproteínas virais E6 e E7 desempenham papel crucial na oncogênese ao inativar proteínas supressoras de tumor como p53 e pRb, promovendo desregulação do ciclo celular e instabilidade genômica. Realizou-se uma revisão integrativa da literatura utilizando a base de dados PubMed, com os descritores como “human papillomavirus”, “uterine cervical cancer”, “cervical keratinocytes”, “gene expression”, “DNA integration” e “E6 and E7 proteins”. Foram incluídos artigos originais e revisões publicados entre 2020 e 2025, com seleção final de 19 estudos conforme protocolo PRISMA. Os dados extraídos foram organizados em matriz para análise crítica. Os estudos selecionados destacaram que a integração do DNA viral no genoma hospedeiro resulta em super expressão das oncoproteínas E6 e E7, levando à degradação de p53 e inativação de pRb. Evidências indicam ainda a participação de fatores celulares, como o oncogene YAP1 e a proteína AIB1, na progressão tumoral. Além disso, mecanismos epigenéticos, incluindo metilação do DNA e regulação por lncRNAs, colaboram para a persistência da infecção e desenvolvimento do câncer cervical. Alterações na resposta imune, por meio da via CXCL10-CXCR3 e expressão de PD-L1, favorecem a evasão tumoral. A resistência à quimioterapia também foi associada à ativação do gene TMEM45A em células HPV positivas. A oncogênese induzida pelo HPV envolve um complexo conjunto de interações entre proteínas virais e celulares, alterações genéticas e epigenéticas que promovem a progressão do câncer cervical. A compreensão aprofundada desses mecanismos revela potenciais biomarcadores e alvos terapêuticos promissores, essenciais para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento mais eficazes contra essa importante neoplasia.

Palavras-chave: Câncer de colo de útero. Expressão gênica. Oncogênese. Papilomavírus humano.

Abstract: Cervical cancer is a neoplasm that significantly affects the female population worldwide, with high mortality rates in developing countries. Persistent infection by Human Papillomavirus (HPV), mainly high-risk genotypes HPV-16 and HPV-18, is the primary cause of this cancer's development. The viral oncoproteins E6 and E7 play a crucial role in oncogenesis by inactivating tumor suppressor proteins such as p53 and pRb, promoting cell cycle deregulation and genomic instability. An integrative literature review was conducted using the PubMed database, with the descriptors “human papillomavirus,” “uterine cervical cancer”, “cervical keratinocytes,” “gene expression,” “DNA integration,” and “E6 and E7 proteins.” Original articles and reviews published between 2020 and 2025 were included, with a final selection of 19 studies according to the PRISMA protocol. Extracted data were organized into a matrix for critical analysis. The selected studies highlighted that viral DNA integration into the host genome results in overexpression of the oncoproteins E6 and E7, leading to p53 degradation and pRb inactivation. Evidence also indicates the involvement of

cellular factors, such as the oncogene YAP1 and the protein AIB1, in tumor progression. Additionally, epigenetic mechanisms, including DNA methylation and regulation by lncRNAs, contribute to infection persistence and cervical cancer development. Alterations in the immune response, via the CXCL10-CXCR3 pathway and PD-L1 expression, favor tumor evasion. Chemotherapy resistance was also associated with activation of the TMEM45A gene in HPV-positive cells. HPV-induced oncogenesis involves a complex set of interactions between viral and cellular proteins, genetic and epigenetic alterations that promote cervical cancer progression. A deeper understanding of these mechanisms reveals potential biomarkers and promising therapeutic targets, essential for the development of more effective prevention and treatment strategies against this important neoplasm.

Keywords: Genetic expression. Human Papillomavirus. Oncogenesis. Uterine cervical cancer.

Resumen: El cáncer de cuello uterino es una neoplasia que afecta significativamente a la población femenina mundial, con alta mortalidad en países en desarrollo. La infección persistente por el Virus del Papiloma Humano (VPH), principalmente los genotipos de alto riesgo VPH-16 y VPH-18, es la principal causa del desarrollo de este cáncer. Las oncoproteínas virales E6 y E7 desempeñan un papel crucial en la oncogénesis al inactivar proteínas supresoras de tumores como p53 y pRb, promoviendo la desregulación del ciclo celular y la inestabilidad genómica. Materiales y Métodos: Se realizó una revisión integradora de la literatura utilizando la base de datos PubMed, con los descriptores “human papillomavirus”, “uterine cervical cancer”, “cervical keratinocytes”, “gene expression”, “DNA integration” y “E6 and E7 proteins”. Se incluyeron artículos originales y revisiones publicados entre 2020 y 2025, con una selección final de 19 estudios según el protocolo PRISMA. Los datos extraídos se organizaron en una matriz para análisis crítico. Resultados y Discusión: Los estudios seleccionados destacaron que la integración del ADN viral en el genoma huésped resulta en la sobreexpresión de las oncoproteínas E6 y E7, conduciendo a la degradación de p53 y la inactivación de pRb. Las evidencias también indican la participación de factores celulares, como el oncogén YAP1 y la proteína AIB1, en la progresión tumoral. Además, los mecanismos epigenéticos, incluyendo la metilación del ADN y la regulación por lncRNAs, contribuyen a la persistencia de la infección y el desarrollo del cáncer cervical. Alteraciones en la respuesta inmune, a través de la vía CXCL10-CXCR3 y la expresión de PD-L1, favorecen la evasión tumoral. La resistencia a la quimioterapia también se asoció con la activación del gen TMEM45A en células positivas para VPH. Conclusión: La oncogénesis inducida por el VPH implica un complejo conjunto de interacciones entre proteínas virales y celulares, así como alteraciones genéticas y epigenéticas que promueven la progresión del cáncer cervical. La comprensión profunda de estos mecanismos revela potenciales biomarcadores y blancos terapéuticos prometedores, esenciales para el desarrollo de estrategias de prevención y tratamiento más efectivas contra esta importante neoplasia.

Palabras-clave: Cáncer de cuello uterino. Expresión genética. Oncogénesis. Virus del Papiloma Humano.

1 INTRODUÇÃO

O câncer de colo do útero é uma das neoplasias que mais afeta a população feminina mundial, com uma mortalidade acentuada em países em desenvolvimento. Nesses locais, a exposição ao vírus do Papilomavírus Humano (HPV) e a falta de acesso à informação e a exames preventivos são fatores cruciais que levam ao aumento das infecções e, consequentemente, do número de casos desse tumor. De fato, a infecção persistente por certos genótipos de HPV é a principal causa da maioria dos casos desse tipo de câncer (Alimohammadi *et al.*, 2025). A prevalência do HPV é alarmantemente alta em todo o mundo. Análises realizadas nos Estados Unidos, por exemplo, revelaram que mais de 80% dos homens e mulheres seriam infectadas pelo vírus até os 45 anos. Globalmente, a prevalência da infecção varia entre as regiões, sendo a África Subsaariana a que apresenta a maior taxa (24,0%), enquanto a Ásia Ocidental registra a menor (1,7%) (Wloszek *et al.*, 2025).

O HPV é um dos vírus sexualmente transmissíveis mais comuns, capaz de infectar os epitélios da pele e da mucosa (Zhang *et al.*, 2025). Existem mais de 448 tipos de HPV, classificados de acordo com a sequência de seu DNA. Eles são divididos em cinco gêneros, Alfa, Beta, Gama, Mu e Nu, sendo o gênero Alfa, com maior associação ao desenvolvimento de condições clínicas como verrugas benignas e cânceres (Zhang *et al.*, 2025). Desses tipos, pelo menos 15 são considerados cancerígenos, com os HPV-16 e HPV-18 exibindo o maior

potencial de causar câncer. Esses subtipos são os mais prevalentes globalmente, sendo responsáveis por cerca de 70% dos carcinomas cervicais (Alimohammadi *et al.*, 2025) sendo considerados de alto risco e se fazem presente em lesões displásicas cervicais de alto grau e em lesões pré-cancerosas, podendo progredir para carcinomas cervicais intrusivos (Ojha *et al.*, 2022).

Durante a fase de estabelecimento o vírus se replica em um baixo número de cópias. Na fase de manutenção, o genoma viral é mantido em poucas cópias nas células basais, replicando-se junto com o DNA da célula hospedeira com a ajuda das proteínas virais E1 e E2. A terceira é a fase de amplificação, em que, à medida que as células infectadas se diferenciam e sobem para as camadas superiores do epitélio, as oncoproteínas virais E6 e E7 forçam essas células a entrarem no ciclo celular (Alimohammadi *et al.*, 2025).

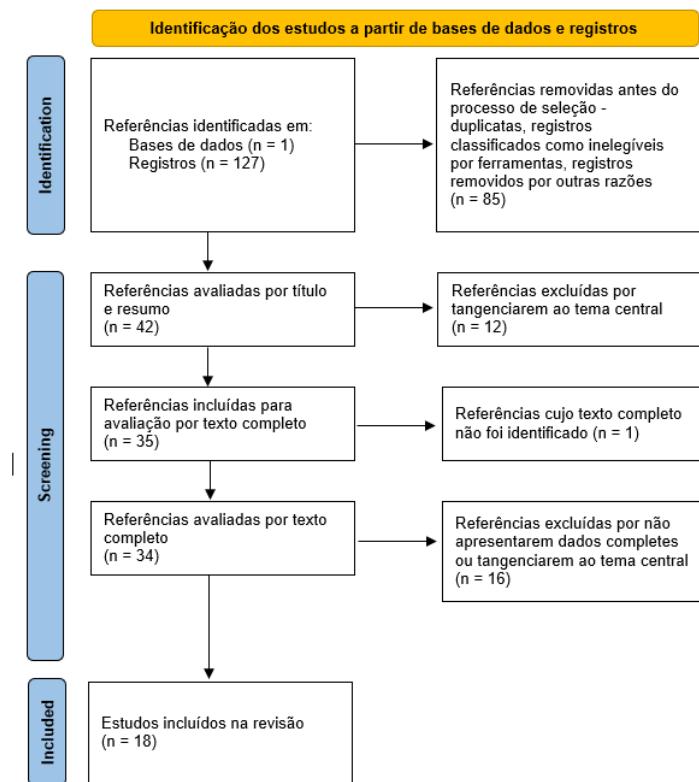
A progressão para o câncer de colo do útero está diretamente ligada à ação das oncoproteínas E6 e E7, sendo elas fundamentais para a oncogênese, pois agem desativando importantes supressores de tumor do hospedeiro. A proteína E6 degrada a p53, uma proteína vital que induz a morte de células danificadas (apoptose). Ao desativar a p53, a E6 permite que as células infectadas continuem se dividindo de forma descontrolada (Alimohammadi *et al.*, 2025). A proteína E7 se liga à proteína do retinoblastoma (pRb), que controla a entrada da célula no ciclo celular. Ao degradar a pRb, a E7 libera o fator de transcrição E2F, que promove a divisão celular acelerada, levando à progressão tumoral (Zhang *et al.*, 2025). Outro fator determinante para progressão tumoral é a ligação da proteína E7 à forma hipofosforilada do produto do gene do retinoblastoma (pRb), que rompe a integridade do complexo entre pRb e E2F-1, um fator de transcrição inibido por pRb desfosforilado durante as fases G0 e G1 que induz a expressão de genes da fase S (Miller *et al.*, 2022).

Em suma, esta revisão tem como principal objetivo aprofundar a compreensão da biologia molecular da infecção por HPV, demonstrando sua complexidade e reforçando seu papel como a causa primária do câncer de colo do útero, um desafio global de saúde pública. Ao detalhar o ciclo de vida do vírus e o papel das oncoproteínas E6 e E7 na progressão da doença, o estudo ressalta a importância de aprofundar o conhecimento sobre a expressão gênica para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento mais eficazes.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura. Foi realizada a busca nas bases de dados *National Library of Medicine (PubMed)* e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)*. Foram utilizados os descritores "human papillomavirus", "uterine cervical cancer", "cervical keratinocytes", "gene expression", "DNA integration" e "E6 and E7 proteins" combinados pelos operadores booleanos AND e OR.

A partir dos resultados encontrados, foram incluídos artigos originais e revisões publicados entre 2020 e 2025. Excluíram-se estudos duplicados e estudos fora do escopo. Após triagem com protocolo PRISMA, foram selecionados 18 estudos para compor a presente revisão. Foi feita a leitura crítica e a organização desses estudos em uma matriz de extração de dados em planilha eletrônica no Excel.

Figura 1 – Fluxograma PRISMA de identificação e triagem dos estudos.

Fonte: Elaborada pelos autores (2025).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após leitura crítica e análise, os dados extraídos dos 18 estudos incluídos nesta revisão integrativa foram resumidos no Quadro 1, a seguir:

Quadro 1 – Caracterização dos estudos incluídos na revisão de literatura.

Autor/Ano	Título	Objetivos	Desenho de estudo	Principais resultados
Alimohamma di <i>et al.</i> (2025)	Long noncoding RNAs and HPV-related cervical cancer: Uncovering molecular mechanisms and clinical applications	Investigar como long noncoding RNAs (lncRNAs) influenciam a carcinogênese cervical relacionada ao HPV e suas potenciais aplicações clínicas.	Revisão de estudos moleculares sobre lncRNAs em tumores HPV-positivos.	LncRNAs específicos modulam proliferação, apoptose e metastização de células HPV-positivas, destacando-se como biomarcadores e alvos terapêuticos promissores.
Mashkina <i>et al.</i> (2025)	Expression of DNA repair and cell cycle control genes in HPV infection	Avaliar a expressão de genes relacionados ao reparo de DNA e controle do ciclo celular em infecção por HPV.	Estudo observacional molecular analisando amostras cervicais de mulheres HPV-positivas e controles.	Infecção por HPV está associada à redução da expressão de genes de reparo de DNA e desregulação do ciclo celular, sugerindo maior instabilidade genômica e risco de transformação maligna.

Zhang <i>et al.</i> (2025)	Roles of human papillomavirus in cancers: oncogenic mechanisms and clinical use	Elucidar os mecanismos oncogênicos do HPV em diversos tipos de câncer e discutir suas aplicações clínicas.	Revisão das vias moleculares afetadas pelo HPV e implicações diagnósticas e terapêuticas.	HPV promove instabilidade genômica, evasão imunológica e alterações epigenéticas; conhecimento desses mecanismos permite desenvolvimento de testes diagnósticos e estratégias terapêuticas direcionadas.
Molina <i>et al.</i> (2024)	HPV integration and cervical cancer: a failed evolutionary viral trait	Investigar como a integração do HPV contribui para a carcinogênese cervical e se representa uma adaptação evolutiva viral.	Revisão de estudos moleculares e epidemiológicos sobre a integração do HPV no genoma humano.	A integração viral ocorre de forma accidental, promovendo instabilidade genômica e progressão para câncer cervical, sem benefício evolutivo claro para o vírus.
Rosando-Chalma <i>et al.</i> (2024)	The Hallmarks of Cervical Cancer: Molecular Mechanisms Induced by Human Papillomavirus	Elucidar os mecanismos moleculares induzidos pelo HPV que sustentam o desenvolvimento do câncer cervical.	Revisão abordando vias oncogênicas, controle do ciclo celular e evasão imune mediadas pelo HPV.	HPV interfere em múltiplas vias celulares, incluindo proliferação descontrolada, inibição da apoptose, inflamação crônica e instabilidade genômica, caracterizando os “hallmarks” do câncer cervical.
Liu <i>et al.</i> (2023)	Long-read sequencing reveals oncogenic mechanism of HPV-human fusion transcripts in cervical cancer	Investigar os mecanismos oncogênicos dos transcritos de fusão HPV-humano em câncer cervical.	Estudo experimental com sequenciamento de longa leitura para identificar transcritos de fusão em amostras tumorais.	Fusões HPV-humano ativam genes oncogênicos e desregulam vias celulares críticas, contribuindo para a progressão tumoral.
Wu <i>et al.</i> (2023)	The involvement of MALAT1-ALKBH5 signaling axis into proliferation and metastasis of human papillomavirus-positive cervical cancer	Avaliar o papel do eixo MALAT1-ALKBH5 na regulação da proliferação e metastatização em câncer cervical HPV-positivo.	Estudo experimental com ensaios celulares <i>in vitro</i> , modelos animais <i>in vivo</i> e análises moleculares de expressão gênica.	O eixo MALAT1-ALKBH5 promove crescimento celular, migração e metástase, sugerindo um potencial alvo terapêutico em tumores HPV-positivos.
Bhattacharjee <i>et al.</i> (2022)	Mechanistic role of HPV-associated early proteins in cervical cancer: Molecular pathways and targeted therapeutic strategies	Revisar o papel das proteínas HPV precoces na carcinogênese cervical e estratégias terapêuticas direcionadas.	Revisão de evidências moleculares sobre as proteínas E6, E7 e suas vias associadas.	Proteínas HPV precoces inativam supressores tumorais e modulam ciclo celular, sugerindo alvos potenciais para terapias específicas.
Huang <i>et al.</i> (2022)	Human papillomavirus targets the YAP1-LATS2 feedback loop to drive cervical cancer development	Investigar como o HPV manipula o loop de feedback YAP1-LATS2 para promover o desenvolvimento do câncer cervical.	Estudo experimental com análises celulares, moleculares e modelos <i>in vivo</i> de câncer cervical HPV-positivo.	HPV desregula o loop YAP1-LATS2, aumentando proliferação e sobrevivência celular, facilitando a progressão tumoral.

Miller <i>et al.</i> (2022)	AIB1 is a novel target of the high-risk HPV E6 protein and a biomarker of cervical cancer progression	Identificar AIB1 como alvo da proteína E6 de HPV de alto risco e seu papel como biomarcador de progressão do câncer cervical.	Estudo experimental combinando análises moleculares em células e tecidos cervicais humanos.	E6 de HPV regula AIB1, que está associado à progressão tumoral, sugerindo potencial como biomarcador e alvo terapêutico.
Ojha <i>et al.</i> (2022)	Human papillomavirus and cervical cancer: an insight highlighting pathogenesis and targeting strategies	Revisar a patogênese do HPV no câncer cervical e estratégias de intervenção terapêutica.	Revisão sobre mecanismos moleculares, integração viral e opções terapêuticas.	HPV promove desregulação do ciclo celular, instabilidade genômica e evasão imune; terapias direcionadas à integração e proteínas virais mostram potencial clínico.
Wang <i>et al.</i> (2022)	The association of telomere maintenance and TERT expression with susceptibility to human papillomavirus infection in cervical epithelium	Avaliar a associação entre manutenção de telômeros, expressão de TERT e suscetibilidade à infecção por HPV no epitélio cervical.	Estudo observacional molecular em amostras cervicais de mulheres infectadas e não infectadas por HPV.	Maior expressão de TERT e manutenção de telômeros estão associadas a maior suscetibilidade à infecção por HPV e potencial risco oncogênico.
Zhou <i>et al.</i> (2022)	Long-read sequencing unveils high-resolution HPV integration and its oncogenic progression in cervical cancer	Mapear a integração do HPV no genoma humano e compreender seu papel na progressão do câncer cervical.	Estudo observacional com sequenciamento de longa leitura de alta resolução em amostras de pacientes.	Interações HPV ocorrem em hotspots genômicos, promovendo instabilidade genômica e ativação de oncogenes, acelerando a carcinogênese.
Cararo-Lopes <i>et al.</i> (2021)	Autophagy buffers Ras-induced genotoxic stress enabling malignant transformation in keratinocytes primed by human papillomavirus	Investigar como a autofagia modula o estresse genotóxico induzido por Ras em queratinócitos primados por HPV.	Estudo experimental in vitro com células primadas por HPV, analisando vias de autofagia e transformação maligna.	Autofagia atenua danos genotóxicos induzidos por Ras, facilitando a transformação maligna em células previamente infectadas por HPV.
Chen <i>et al.</i> (2021)	CXCL10 Produced by HPV-Positive Cervical Cancer Cells Stimulates Exosomal PDL1 Expression by Fibroblasts via CXCR3 and JAK-STAT Pathways	Investigar como células de câncer cervical HPV-positivo modulam fibroblastos via CXCL10 e via CXCR3/JAK-STAT.	Estudo experimental in vitro analisando interações célula-célula e sinalização exossómica.	CXCL10 secretado por células HPV-positivas induz expressão de PDL1 em fibroblastos via CXCR3/JAK-STAT, promovendo imunossupressão no microambiente tumoral.
Liu, Y.; Liu, L.; Mou, Z. (2021)	TMEM45A Affects Proliferation, Apoptosis, Epithelial-Mesenchymal Transition, Migration, Invasion and Cisplatin Resistance of	Avaliar o papel de TMEM45A na regulação de proliferação, apoptose, EMT, migração, invasão e resistência à cisplatina em células de câncer cervical HPV-positivo.	Estudo experimental in vitro com linhas celulares HPV-positivas submetidas a modulação de TMEM45A.	TMEM45A promove proliferação, migração, invasão e EMT, reduz apoptose e aumenta resistência à cisplatina, sugerindo papel crítico na progressão tumoral.

	HPV-Positive Cervical Cancer Cell Lines			
Mori <i>et al.</i> (2020)	The Transcriptional Cofactor VGLL1 Drives Transcription of Human Papillomavirus Early Genes via TEAD1	Investigar o papel do cofator transcracional VGLL1 na ativação de genes precoces do HPV via TEAD1.	Estudo experimental molecular com ensaios de transcrição e interações proteína-DNA em células infectadas por HPV.	VGLL1 interage com TEAD1 para ativar genes precoces do HPV, promovendo expressão viral essencial para oncogênese.
Rosendo-Chalma <i>et al.</i> (2020)	CDH1 and SNAI1 are regulated by E7 from human papillomavirus types 16 and 18	Analizar a regulação de CDH1 e SNAI1 pelas proteínas E7 do HPV-16 e HPV-18.	Estudo molecular in vitro avaliando expressão gênica e atividade transcracional em células cervicais.	E7 do HPV-16/18 regula CDH1 e SNAI1, promovendo alterações de adesão celular e potencial indução de EMT.

Fonte: Elaborado pelos autores (2025).

Alimohammadi *et al.* (2025) destacaram em sua revisão que diversos lncRNAs atuam como moduladores epigenéticos no câncer cervical, seja por silenciamento de genes supressores (como MEG3 e GAS5) via metilação, seja pela ativação de lncRNAs oncogênicos (como HOTAIR, LINC00675 e SNHG8), capazes de interagir com complexos remodeladores de cromatina e miRNAs. Em conjunto, esses trabalhos reforçam que a oncogênese induzida pelo HPV resulta da combinação entre a ação direta dos oncogenes virais e a rede de regulação epigenética mediada por lncRNAs, abrindo perspectivas para o uso desses marcadores como biomarcadores diagnósticos e terapias-alvo.

Mashikina *et al.* (2025) analisaram amostras de DNA e RNA de células epiteliais cervicais de mulheres HPV-soropositivas, com carga viral clinicamente significativa, além de mulheres controles. A análise revelou que cargas virais mais elevadas estavam associadas à redução da transcrição de CHEK2, indicando comprometimento das respostas de checkpoint celular. Embora outros genes, como APEX1 e ERCC2, também tenham mostrado alteração (aumento de expressão em infecções), essas alterações refletem ativação do reparo do DNA, mas não indicam falha de controle como a redução de CHEK2. Esses resultados sugerem que a presença e a intensidade da carga viral do HPV modulam a expressão de genes envolvidos no reparo do DNA e na regulação do ciclo celular, favorecendo alterações moleculares que contribuem para a instabilidade genômica e o desenvolvimento de lesões cervicais.

Zhang *et al.* (2025) realizaram uma análise abrangente sobre os mecanismos oncogênicos do papilomavírus humano e suas implicações clínicas. A revisão destacou que os tipos de HPV de alto risco, como o 16 e o 18, estão fortemente associados ao desenvolvimento de cânceres cervicais, orofaríngeos e outros. Esses vírus induzem alterações celulares por meio de proteínas virais, como E6 e E7, que interferem em processos fundamentais como apoptose, resposta imune e sinalização celular. Além disso, o estudo enfatizou a importância

do HPV na modulação da expressão gênica e na progressão tumoral, sugerindo que a compreensão desses mecanismos pode informar estratégias terapêuticas e de prevenção mais eficazes.

Molina *et al.* (2024) avaliaram de forma abrangente o papel da integração do HPV no desenvolvimento do câncer cervical. Diante disso, foi observado que a integração do DNA viral ao genoma do hospedeiro, embora não seja necessária para a infecção inicial, representa um evento crítico na progressão maligna. O estudo destacou que a integração frequentemente leva à expressão desregulada das oncoproteínas E6 e E7, instabilidade genômica e alterações na regulação de genes celulares essenciais. Além disso, foi evidenciado que, apesar de conferir vantagem tumorigênica, a integração é considerada uma “falha evolutiva” do vírus, pois reduz sua capacidade replicativa e transmissibilidade. Esses achados reforçam a importância de compreender os mecanismos moleculares da integração viral como alvo para estratégias diagnósticas e terapêuticas no câncer cervical.

Rosendo-Chalma *et al.* (2024) revisaram os principais mecanismos moleculares e epigenéticos relacionados ao HPV e ao desenvolvimento do câncer cervical. Os autores observaram que a persistência da infecção por HPV de alto risco, especialmente os tipos 16 e 18, estão associados à integração do genoma viral no DNA hospedeiro, perda do gene regulador E2 e consequente superexpressão dos oncogenes E6 e E7. Esses eventos promovem degradação de p53, inativação de pRb e ativação de vias de proliferação celular, ao mesmo tempo em que induzem alterações epigenéticas como metilação aberrante do DNA viral e celular e modificação de histonas, promovendo um microambiente propício à progressão neoplásica.

Liu *et al.* (2023) aplicaram sequenciamento de RNA de leitura longa em amostras de lesões cervicais associadas ao HPV e demonstraram que transcritos de fusão HPV-humano são prevalentes em câncer cervical. Esses transcritos de fusão, gerados por splicing específico em E6 e splicing em E1 conectando-se a aceitares humanos, promovem a superexpressão de E6*I e E7 e suprimem a transcrição de genes supressores como CMAHP, TP63 e P3H2. Além disso, identificaram o transcrito de fusão inédito E1-CMAHP (E1C), resultante da integração do HPV58 com o gene CMAHP, que favorece a posterior transformação maligna de células epiteliais cervicais por meio da regulação de oncogenes.

Wu *et al.* (2023) investigaram experimentalmente o papel do eixo MALAT1/miR-141-3p/ALKBH5 em células de câncer cervical HPV-positivo. Os resultados mostraram que MALAT1 está super expresso nessas células e promove proliferação, migração e invasão tumoral por meio da regulação da metilação de RNA (m6A) e da expressão de metaloproteinases de matriz (MMP2 e MMP9).

Bhattacharjee *et al.* (2022) relataram que as proteínas virais da família E apresentam papel essencial na progressão do câncer cervical. E1, E2 e E4 participam da integração, replicação e transcrição do HPV, enquanto E6 e E7 atuam como oncoproteínas ligadas diretamente ao avanço da neoplasia. A proteína E5 regula a proliferação celular, a apoptose e favorece a atividade de E6 e E7. Além disso, as proteínas E ativam vias de sinalização como PI3K/AKT, Wnt e Notch, contribuindo para o início da malignidade, a proliferação celular, a metástase e a resistência a medicamentos. Os autores relataram que, embora E1, E2 e E5 sejam como suporte para E6 e E7, a maioria das abordagens terapêuticas disponíveis tem como alvo a inibição da ação de E6 e E7, sendo consideradas os principais motores da progressão do câncer cervical associado ao HPV.

Huang *et al.* (2022) realizaram estudos abordando o oncogene YAP1 e sua relação com o câncer cervical. Observou-se que o YAP1 hiper ativado, na presença de proteínas E6/E7 do HPV de alto risco, induziu transformação maligna de células epiteliais cervicais humanas primárias. Foi demonstrado que o YAP1 auxilia na manutenção da homeostase do tecido cervical por meio da regulação positiva do LATS2, e o HPV de alto risco interfere nesse mecanismo de regulação, resultando em alterações malignas nas células epiteliais cervicais.

Miller *et al.* (2022) realizou estudos que identificaram ação da proteína E6 em Amplified in Breast Cancer 1 (AIB1). Demonstrou-se que a proteína E6 aumenta o mRNA de AIB1 e eleva a quantidade de proteína AIB1. Os níveis de proteína AIB1 em células de câncer cervical estavam mais altos em relação a células normais. Observou-se um aumento na quantidade de expressão de AIB1 em células transgênicas de neoplasia cervical de camundongos. Além disso, observou-se uma redução expressiva da proliferação celular de células cervicais humanas imortalizadas por E6/E7, ao reduzir a expressão de AIB1.

Ojha *et al.* (2022) realizaram uma revisão de literatura que reuniu as causas do câncer de colo de útero gerado pelo HPV, a sua patogenicidade e identificou biomarcadores terapêuticos com potencial para a prevenção e tratamento do câncer cervical. Identificou-se que a oncoproteína E6 promove degradação de p53, e a oncoproteína E7 causa desregulação do ciclo celular o que gera agregação incorreta de cromossomos, fatores de influência oncogênica. O estudo aborda a ação do vírus na desregulação de processos imunológicos associados ao aparecimento do câncer cervical: sua capacidade de desregular vias de reconhecimento de padrões e de causar uma indução de via NF-kB por meio das oncoproteínas E5 e E7. Diversos estudos sugerem que a desregulação da expressão de miRNAs, um dos principais reguladores epigenéticos, está potencialmente associada ao câncer cervical induzido pelo HPV.

Wang *et al.* (2022) realizaram um estudo de corte e análises celulares para avaliar a telomerase reverse transcriptase (TERT), enzima que mantém os telômeros, nas suscetibilidades ao HPV. Verificaram que o comprimento dos telômeros diminui com a idade e foi ainda menor em mulheres infectadas por HPV de alto risco. A superexpressão de TERT reduziu a proteína Syndecan-1, necessária para entrada viral, e o polimorfismo rs2736108, uma variação genética no promotor do gene TERT, foi associado a maior risco de infecção por HPV16/18, relacionado a alterações teloméricas à carcinogênese cervical.

Zhou *et al.* (2022) conseguiram identificar três pontos de integração do HPV16 em 15 dos 16 carcinomas cervicais analisados, com predominância de dois a quatro pontos por amostra e picos de até 13. Esses pontos estavam distribuídos ao longo dos genomas viral e humano, com enriquecimento nos genes virais E1 e E2 e maior frequência em regiões intragênicas do hospedeiro. Em vários tumores, os pontos de integração apresentaram agrupamentos locais, sugerindo que a presença do HPV induz instabilidade genômica que favorece novas integrações.

Cararo-Lopes *et al.* (2021) realizaram um estudo com culturas de queratinócitos imortalizados E6E7/HPV16 que foram submetidos a transformação maligna desencadeada por HRas, a mutação de um proto-oncogene que é encontrado em muitos casos de cânceres, além de analisar como a autofagia celular contribui com isso. Eles encontraram que um nível moderado HRas^{G12V} associado à autofagia celular é o que permite a transição para o fenótipo maligno dos queratinócitos, do oposto, a célula sofre alto estresse e morre.

Isso demonstrou que o HRAs^{G12V} é limitado pela sua própria atividade.

Chen *et al.* (2021) realizaram análises clínicas, *in vitro* e *in vivo* para investigar a evasão imune no câncer cervical. Eles observaram que células de câncer cervical HPV+ secretam a quimiocina CXCL10, que se liga ao receptor CXCR3 em fibroblastos vizinhos. Essa interação ativa a via JAK-STAT, aumentando a expressão do ligante biomarcador da morte celular programa 1 (PD-L1) em exossomos. Como o PD-L1 inibe linfócitos T, esse mecanismo favorece a sobrevivência tumoral e a progressão do câncer. Inibidores da interação CXCL10-CXCR3 ou da via JAK-STAT reduziram a expressão de PD-L1, indicando esse eixo como potencial alvo terapêutico.

Liu, Y.; Liu, L.; Mou, Z. (2021) realizaram experimentos *in vitro* com linhagens celulares de câncer cervical HPV+ (SiHa e HeLa, além de versões resistentes à cisplatina). Eles observaram que o gene TMEM45A estava altamente ativado nessas células, especialmente nas resistentes à cisplatina. O silenciamento de TMEM45A reduziu a proliferação celular, induziu apoptose, bloqueou a transição epitelio-mesenquimal, diminui a migração e invasão, fatores que favorecem a metástase, além de restaurar a sensibilidade à cisplatina. Esses resultados indicam que o TMEM45A contribui para agressividade e resistência do câncer cervical HPV+, podendo ser alvo para novas terapias.

Mori *et al.* (2020) avaliaram o papel do cofator VGLL1, que interage com TEAD1, um fator de transcrição que vai contribuir com a expressão gênica precoce do HPV. A partir de ensaios *in vitro* eles identificaram que esse cofator pode contribuir para a especificidade epitelial do HPV. Foi observado que quando fizeram knockdown de VGLL1, o TEAD1 não consegue agir e os níveis de transcrição de RNA virais diminuem fortemente. Também foi constatado que altos níveis de VGLL1 contribui para o crescimento de linhagens celulares infectadas com HPV. Com efeito, o VGLL1 pode representar um novo alvo terapêutico para o tratamento de cânceres relacionados ao HPV.

Rosendo-Chalma *et al.* (2020) investigaram que a proteína E7 pode regular a expressão do gene CDH1, comumente desregulado em cânceres associados a vírus como o HPV. Foram pegas linhagens HPV 16 e 18 para testar diferentes padrões de metilação de CDH1 e sua associação com reguladores negativos. Foi observado que E7 regulamenta a expressão da região promotora de CDH1, hiper ou hipo metilando sua região promotora quando SNAI1 está envolvido. O estudo forneceu base para que a supressão de CDH1 e a expressão de SNAI1 podem ser biomarcadores para a metástase de câncer de colo de útero.

Em síntese, os resultados reunidos nesta revisão demonstram que a oncogênese associada ao HPV ocorre devido a múltiplos mecanismos complementares. A ação direta das proteínas virais, sobretudo E6 e E7, compromete os principais reguladores do ciclo celular e da apoptose, enquanto a integração do DNA viral ao genoma humano intensifica a instabilidade cromossômica e favorece a expressão desregulada de oncogenes. Além disso, alterações epigenéticas mediadas por lncRNAs, miRNAs e remodeladores de cromatina ampliam o impacto da infecção viral ao silenciar genes supressores e ativar vias pró-tumorais. Evidências recentes ainda apontam que fatores adicionais, como transcritos de fusão HPV-humano, modulação de genes de reparo do DNA e ativação de oncogenes celulares específicos, contribuem para a agressividade tumoral e para a resistência a terapias.

4 CONCLUSÃO

A análise dos estudos selecionados evidencia que, embora os mecanismos oncogênicos do HPV estejam relativamente bem caracterizados em torno da ação das proteínas virais E6 e E7 e da integração do genoma viral ao hospedeiro, ainda persistem lacunas significativas no entendimento de como esses eventos interagem com a regulação epigenética e a resposta imune do hospedeiro ao longo da progressão tumoral. Muitos estudos usam modelos *in vitro* ou análises moleculares isoladas, o que limita a extração direta para a heterogeneidade observada em pacientes. Da mesma forma, a identificação de lncRNAs, miRNAs e transcritos de fusão como potenciais biomarcadores e alvos terapêuticos ainda requer validação clínica robusta e padronização metodológica.

Além disso, apesar de a integração viral ser considerada um marco da progressão maligna, os estudos divergem quanto ao seu papel determinante em diferentes subtipos de HPV e estágios da doença, indicando a necessidade de investigações futuras. Além disso, mecanismos pouco explorados, como a modulação de genes de reparo do DNA, a ativação de cofatores celulares e a contribuição do microambiente tumoral, sugerem que a oncogênese do HPV é mais complexa do que modelos lineares de causa e efeito.

Portanto, embora haja avanços substanciais na compreensão da biologia molecular do câncer cervical associado ao HPV, o campo ainda demanda pesquisas que integrem dados genômicos, epigenéticos, imunológicos e clínicos. Somente a partir dessa abordagem integrada será possível traduzir os achados experimentais em estratégias diagnósticas e terapêuticas eficazes e personalizadas para o manejo da neoplasia cervical em mulheres infectadas pelo HPV.

Conflitos de interesses

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesse de nenhuma natureza. Todos os autores estão cientes da submissão do artigo.

Contribuições dos autores

Os autores deste estudo desempenharam papéis diversos, mas complementares. O primeiro e segundo autores lideraram o desenvolvimento do projeto e foram responsáveis pelos métodos do estudo e pela redação do manuscrito. Os outros sete autores foram responsáveis pela coleta, organização e interpretação dos dados, além de contribuírem para a redação do manuscrito. Os dois autores principais realizaram a revisão crítica do conteúdo e a formulação das conclusões, baseando-se nos achados da pesquisa. Por fim, a orientadora colaborou na revisão final do documento, assegurando que todos os aspectos relevantes da pesquisa fossem contemplados para garantir a qualidade e integridade do trabalho.

REFERÊNCIAS

Alimohammadi, M., Fooladi, A. A. I., Mafi, A., Alavioun, S. M., Cho, W. C., Reiter, R. J., Khormizi, F. Z., Yousefi, T., Farahani, N., Khoshnazar, S. M., & Hushmandi, K. (2025). Long noncoding RNAs and HPV-

related cervical cancer: Uncovering molecular mechanisms and clinical applications. *Translational Oncology*, 55, 102363. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2025.102363>

Bhattacharjee, R., Das, S. S., Biswal, S. S., Nath, A., Das, D., Basu, A., Malik, S., Kumar, L., Kar, S., Singh, S. K., Upadhye, V. J., Iqbal, D., Almojam, S., Roychoudhury, S., Ojha, S., Ruokolainen, J., Jha, N. K., & Kesari, K. K. (2022). Mechanistic role of HPV-associated early proteins in cervical cancer: Molecular pathways and targeted therapeutic strategies. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 174, 103675. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2022.103675>

Cararo-Lopes, E., Dias, M. H., da Silva, M. S., Zeidler, J. D., Vessoni, A. T., Reis, M. S., Boccardo, E., & Armelin, H. A. (2021). Autophagy buffers Ras-induced genotoxic stress enabling malignant transformation in keratinocytes primed by human papillomavirus. *Cell Death & Disease*, 12(2), 194. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03476-3>

Chen, X., He, H., Xiao, Y., Ayshamgul Hasim, Yuan, J., Ye, M., Li, X., Hao, Y., & Guo, X. (2021). CXCL10 Produced by HPV-Positive Cervical Cancer Cells Stimulates Exosomal PDL1 Expression by Fibroblasts via CXCR3 and JAK-STAT Pathways. *Frontiers in Oncology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.629350>

Huang, C., Lv, X., Chen, P., Liu, J., He, C., Chen, L., Wang, H., Moness, M. L., Dong, J., Rueda, B. R., Davis, J. S., & Wang, C. (2022). Human papillomavirus targets the YAP1-LATS2 feedback loop to drive cervical cancer development. *Oncogene*, 41(30), 3761–3777. <https://doi.org/10.1038/s41388-022-02390-y>

Liu, M., Han, Z., Zhi, Y., Ruan, Y., Cao, G., Wang, G., Xu, X., Mu, J., Kang, J., Dai, F., Wen, X., Zhang, Q., & Li, F. (2023). Long-read sequencing reveals oncogenic mechanism of HPV-human fusion transcripts in cervical cancer. *Translational Research: The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 253, 80–94. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2022.09.004>

Liu, Y., Liu, L., & Mou, Z.-X. (2021). TMEM45A Affects Proliferation, Apoptosis, Epithelial-Mesenchymal Transition, Migration, Invasion and Cisplatin Resistance of HPV-Positive Cervical Cancer Cell Lines. *Biochemical Genetics*. <https://doi.org/10.1007/s10528-021-10094-3>

Mashkina, E. V., Volchik, V. V., Muzlaeva, E. S., & Derevyanchuk, E. G. (2025). Expression of DNA repair and cell cycle control genes in HPV infection. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki I Selektii*, 29(3), 433–439. <https://doi.org/10.18699/vigb-25-46>

Miller, J., Dakic, A., Spurgeon, M., Saenz, F., Kallakury, B., Zhao, B., Zhang, J., Zhu, J., Ma, Q., Xu, Y., Lambert, P., Schlegel, R., Riegel, A. T., & Liu, X. (2022). AIB1 is a novel target of the high-risk HPV E6 protein and a biomarker of cervical cancer progression. *Journal of Medical Virology*, 94(8), 3962–3977. <https://doi.org/10.1002/jmv.27795>

Molina, M. A., Steenbergen, R. D. M., Pumpe, A., Kenyon, A. N., & Melchers, W. J. G. (2024). HPV integration and cervical cancer: a failed evolutionary viral trait. *Trends in Molecular Medicine*, 30(9). <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2024.05.009>

Mori, S., Takeuchi, T., Ishii, Y., & Kukimoto, I. (2020). The Transcriptional Cofactor VGLL1 Drives Transcription of Human Papillomavirus Early Genes via TEAD1. *Journal of Virology*, 94(10), e01945-19. <https://doi.org/10.1128/JVI.01945-19>

Ojha, P. S., Maste, M. M., Tubachi, S., & Patil, V. S. (2022). Human papillomavirus and cervical cancer: an insight highlighting pathogenesis and targeting strategies. *Virusdisease*, 33(2), 132–154. <https://doi.org/10.1007/s13337-022-00768-w>

Rosendo-Chalma, P., Antonio-Véjar, V., Ortiz Tejedor, J. G., Ortiz Segarra, J., Vega Crespo, B., & Bigoni-Ordóñez, G. D. (2024). The Hallmarks of Cervical Cancer: Molecular Mechanisms Induced by Human Papillomavirus. *Biology*, 13(2), 77. <https://doi.org/10.3390/biology13020077>

ROSENDÓ-CHALMA, P. et al. CDH1 and SNAI1 are regulated by E7 from human papillomavirus types 16 and 18. *International Journal of Oncology*, 6 abr. 2020. <https://doi.org/10.3892/ijo.2020.5039>

Wang, L.-N., Wang, L., Cheng, G., Dai, M., Yu, Y., Teng, G., Zhao, J., & Xu, D. (2022). The association of telomere maintenance and TERT expression with susceptibility to human papillomavirus infection in cervical epithelium. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 79(2). <https://doi.org/10.1007/s00018-021-04113-0>

Włoszek, E., Krupa, K., Skrok, E., Budzik, M. P., Andrzej Deptala, & Badowska-Kozakiewicz, A. (2025). HPV and Cervical Cancer—Biology, Prevention, and Treatment Updates. *Current Oncology*, 32(3), 122–122. <https://doi.org/10.3390/curroncol32030122>

Wu, S., Liu, L., Xu, H., Zhu, Q., & Tan, M. (2023). The involvement of MALAT1-ALKBH5 signaling axis into proliferation and metastasis of human papillomavirus-positive cervical cancer. *Cancer Biology & Therapy*, 24(1). <https://doi.org/10.1080/15384047.2023.2249174>

Zhang, Y., Qiu, K., Ren, J., Zhao, Y., & Cheng, P. (2025). Roles of human papillomavirus in cancers: oncogenic mechanisms and clinical use. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41392-024-02083-w>

Zhou, L., Qiu, Q., Zhou, Q., Li, J., Yu, M., Li, K., Xu, L., Ke, X., Xu, H., Lu, B., Wang, H., Lu, W., Liu, P., & Lu, Y. (2022). Long-read sequencing unveils high-resolution HPV integration and its oncogenic progression in cervical cancer. *Nature Communications*, 13(1), 2563. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30190-1>