



## RESPOSTA IMUNE CELULAR EM CÉRVICE UTERINA NORMAL, NO PROCESSO INFLAMATÓRIO, EM ALTERAÇÕES PRÉ-CANCEROSAS E NO CÂNCER CERVICAL: uma breve revisão

Ghalf YC  
Deborah Giovanna Cantarini<sup>1</sup>  
Edson Fredulin Scherer<sup>2</sup>  
Adenilda Cristina Honório-França<sup>3</sup>  
Eduardo Luzía França<sup>4</sup>

### Resumo

Uma das infecções sexualmente transmissíveis mais comuns entre as mulheres é o papilomavírus humano (HPV). A maioria das mulheres que se infectam é capaz de se curar espontaneamente através de uma resposta imune eficaz. Uma pequena parte das mulheres infectadas não apresenta uma resposta imune à altura e tem o risco aumentado da infecção por HPV persistir, levando a consequências como as neoplasias intraepiteliais cervicais e/ou câncer cervical associado. Quando se utiliza técnicas para pesquisar células do sistema imune no colo do útero normal logo se depara com um infiltrado leucocitário constituído por linfócitos (CD4 +, CD8 +), células dendríticas (DCs) e macrófagos. Seja em colo uterino saudável ou acometido por alterações inflamatórias e/ou alterações graves, o sistema imune estará agindo, porém com diferente intensidade de ação que dependerá do antígeno envolvido, do tipo de resposta requerida e do ambiente onde ocorrerá a resposta. A preocupação do mundo científico com a tolerância imunológica promovida por alguns tipos de HPV culminou em pesquisas, que oportunamente desvendaram alguns paradigmas tão relevantes a ponto de se produzir terapias profiláticas contra alguns tipos desses vírus. O ponto de partida dessa longa caminhada começa com o entendimento de como tudo ocorre nesse pequeno mundo celular e complexas respostas imunológicas.

### Palavras-chave

Tolerância imunológica. Câncer cervical. Resposta imune. Papiloma vírus humano.

---

<sup>1</sup> Mestrado em Imunologia e Parasitologia Básicas e Aplicadas. Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT).  
<sup>2</sup> Doutorado em Parasitologia. Faculdade Unidas do Vale do Araguaia, Faculdades Unidas do Vale do Araguaia.  
<sup>3</sup> Pós-Doutorado em Epidemiologia. Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT). E-mail: [adenilda@ufmt.br](mailto:adenilda@ufmt.br)  
<sup>4</sup> Pós-Doutorado em Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT). E-mail: [dr.eduardo.franca@gmail.com](mailto:dr.eduardo.franca@gmail.com)



## **IMMUNE CELLULAR RESPONSE IN NORMAL UTERINE CÉRVIXE, INFLAMMATORY PROCESS, PRE-CIGARETTE CHANGES AND CERVICAL CANCER: a brief review**

### **Abstract**

One of the most common sexually transmitted infections among women is the human papillomavirus (HPV). The most women who are infected, they are capable to heal spontaneously through an effective immune response. A small proportion of infected women do not present an immune response to high and have an increased risk of HPV infection persists, leading to consequences such as cervical intraepithelial neoplasia and / or associated with cervical cancer. When we use search techniques to immune system cells in the cervix normal, brief encounter with a leukocyte infiltrate consisting of lymphocytes (CD4+, CD8+), dendritic cells (DCs) and macrophages. Be in the uterine cervix healthy or affected by inflammatory changes and / or severe changes, the immune system is acting, however with different intensity of action depends on the antigen involved, the type of response required and the environment where there will be the answer. The concern of the scientific world with immune tolerance promoted by some types of HPV resulted in research that uncovered some timely paradigms so relevant to the point of producing prophylactic therapies against some types of this virus. The starting point of this long journey, it begins with understanding how all occur at this small world cellular and complex immunological response.

### **Keywords**

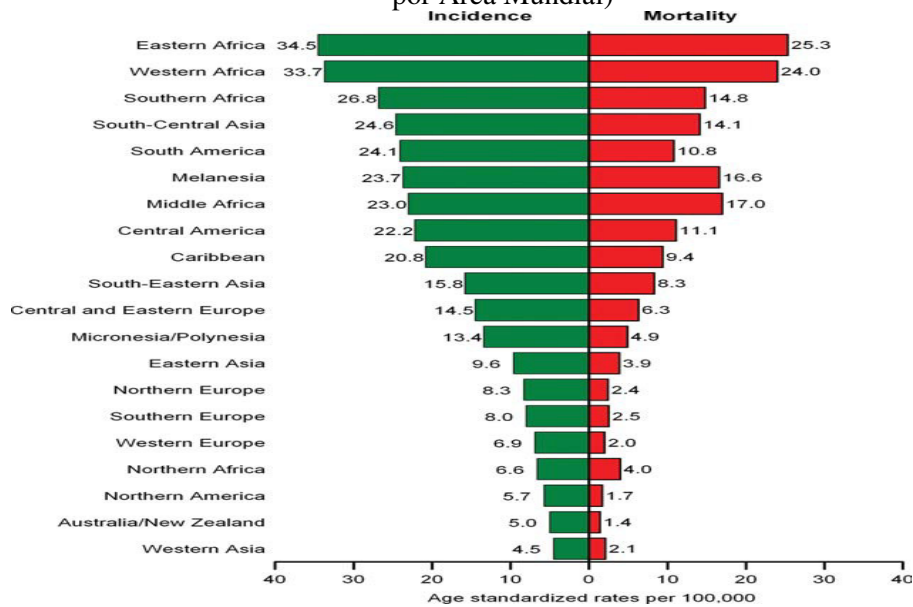
Immune tolerance .Cervical cancer. Immune response. Human papilloma virus.

### **Introdução**

O câncer do colo uterino é uma doença de distribuição mundial e de grande incidência, prevalência e mortalidade entre os países menos desenvolvidos, evidenciando a correlação entre relação sócio-econômica à dificuldade ao acesso de diagnóstico e tratamento de lesões precursoras, por isso, tem sido considerado como um dos indicadores de desenvolvimento da saúde de um povo (17), demonstrado na figura I.



Figura I - (Incidência de Câncer Cervical padronizada em idade e Taxas de Mortalidade por Área Mundial)



Fonte: GLOBOCAN (2008).

Diferentemente dos outros cânceres humanos, o câncer do colo uterino é evitável devido ao fato de sua progressão ser lenta, ou seja, o câncer evolui lentamente desde o aparecimento de lesões precursoras até o surgimento do tumor. A prevenção do câncer de colo uterino é potencialmente eficaz devido à existência de diversas formas de intervenção no combate as manifestações da doença (24). É o câncer mais comum em mulheres de países em desenvolvimento (25).

Na década de 90, com o advento da clonagem molecular e a utilização dessa tecnologia na replicação do genoma do Papiloma Vírus, outros aspectos da infecção foram elucidados. O avanço da tecnologia molecular possibilitou a identificação do DNA do vírus HPV em amostras de tecidos de carcinomas cervicais.

Estudos multicêntricos confirmaram a presença do DNA do Papiloma Vírus em quase 100% dos epitélios dos carcinomas invasivos, levando à tese mundialmente aceita de que a infecção pelo vírus HPV é “causa necessária para o desenvolvimento do carcinoma invasivo”. Casos de carcinomas sem a presença do vírus HPV são raros e supõe-se, nessas situações, que o carcinoma não foi originado pela infecção viral ou possa ter ocorrido falha na detecção do vírus HPV (13).



Atualmente, sabe-se que o vírus HPV é o agente precursor de lesões e do câncer cervical, o que facilita o entendimento da evolução da doença e seu diagnóstico precoce. Segundo estudos, cerca de 15 tipos de vírus HPV possuem relação com o câncer cervical, entretanto, desconhece-se qual a carga viral necessária para a ocorrência das lesões.

Na prática clínica, muitas das infecções por HPV não são detectadas e regredem espontaneamente sem nenhum prejuízo para a mulher, e sabe-se que o vírus HPV isoladamente não é capaz de induzir a progressão de uma célula normal para célula neoplásica. Os vírus HPV do tipo 16 e 18 são os causadores da maioria dos carcinomas cervicais.

Na última década foram desenvolvidas vacinas altamente imunogênicas com baixas doses de antígenos e capazes de induzir anticorpos neutralizados genótipos-específicos contra vários tipos de vírus HPV, inclusive os tipos 16 e 18(24). A persistente do papilomavírus humano (HPV) é necessária para o desenvolvimento de neoplasia intra-epitelial cervical (NIC2/3) bem como o câncer cervical.

O Papilomavírus humano (HPV) é um vírus pequeno, não-envelopado e de DNA fita dupla que pertencem à família papovaviridae. Assim como outros vírus, HPVs são obrigatoriamente parasitas intracelulares que depositam seu genoma e acessórios protéicos em células hospedeiras e, posteriormente, fazem uso das máquinas biossintéticas celulares para a replicação viral(9). Durante a última década, a evidência epidemiológica acumulada implica uma infecção persistente com certos subtipos (principalmente 16 e 18) de Papiloma Vírus Humano (HPV) como condição necessária para se desenvolver o câncer cervical (11).

## **1. O importante papel da resposta imune**

Um papel central na imunidade, tanto humoral quanto mediada por células, é o dos linfócitos T que reconhecem proteínas do antígeno ligado ao complexo principal de histocompatibilidade (MHC) apresentado-o na superfície da célula. A secreção de citocinas é responsável pela ativação de dois subconjuntos principais de CD4+ helper, células Th1 ou Th2. As células Th2 sinalizam para o linfócitos B se diferenciar em células plasmáticas para



secretar anticorpos, enquanto que células Th1 secretam interferon-Alfa (IFN-Gama) e gerar imunidade mediada por células, ativando macrófagos, natural killer (NK) e células-TCD8+ citotóxicas. Células T regulatórias (T-regs) são uma terceira categoria de células T caracterizada pela co-expressão de CD4 (6). Essas células são programadas para reconhecer a auto-antígenos e impedir a auto-imunidade, mas também regulam as respostas aos antígenos exógenos e têm sido implicados nas infecções crônicas imunopatológicas e infecções virais (7).

## **2. Células do sistema imune em cérvix normal**

O colo do útero normal é infiltrado por linfócitos (CD4 +, CD8 + células, células dendríticas (DCs) e macrófagos). Células NK normalmente não são encontradas, mas estão presentes em infecções (1).

### **2.1 Resposta imune em cervicite**

O infiltrado nas cervicites é rico em células CD4 + e CD8 +, mas faltam células T reg. Em uma fração muito pequena dos casos positivo de HPV junto com cervicite abriga um número significativo de células Tregs no epitélio escamoso metaplásico(2).

Uma das cervicites mais comuns em mulheres é aquela causada pelo *Trichomonas vaginalis*. Esta doença está associada a um amplo espectro de sintomas, que variam de um estado relativamente sintomático até uma inflamação grave(17). Postula-se que a produção de IL-8 em infecção *T.vaginalis* pode ser secundária aos efeitos citopáticos e da liberação precoce das citocinas pró-inflamatórias TNF-ALFA e IL-1BETA por células epiteliais danificadas.

Foi demonstrado que a IL-8 é secretada , como ela é produzida, pelas células epiteliais cervicais e vaginais sem armazenamento significativo no citoplasma do epitélio(18).



### 3. Resposta imune às alterações pré-cancerosas

A chave para a progressão ou remissão da infecção pelo papilomavírus humano (HPV) no estroma da cérvix uterina pode estar na resposta imune. A literatura demonstra que em infiltrados linfocíticos de lesões pré-cancerosas, o número de linfócitos T CD4 parece ser maior que o número de TCD8, demonstrando um perfil que favoreceria a regressão da lesão, enquanto o predomínio de T CD8 poderia significar a persistência da infecção e risco de progressão da lesão para a forma maligna (3). Células NK têm sido descritas em pequena quantidade em condiloma acuminado e em lesões de baixo grau, comparada com a quantidade observada em lesões de alto grau (4).

Outros estudos, que também avaliaram a presença de células T CD4, observaram o predomínio dessas em lesões de baixo grau e associados às lesões verrugosas (5,26). Foi demonstrado que a deficiência na produção de IL-2, por linfócitos T CD8 e CD4, em pacientes com lesão cervical intraepitelial de alto grau poderia limitar a expansão de clones de linfócitos T CD8+ específicos para o Papilomavirus Humano (5).

Esse fato poderia prejudicar a capacidade da produção de citocinas cruciais para o recrutamento e ativação das células CD8+. Em lesões de NIC2/3 por HPV-16 houve diminuição do número de CD8+ e aumento do número de células imunorreativas CD25+. Números mais importantes como baixa de CD138+ e alta de CD8+ em combinação com índices elevados de células e CD4+/CD25+ e CD8+/CD25+ imunorreativos correlaciona-se com regressão.

Além disso, é improvável que ocorra a regressão em NIC2/3 quando associadas com HPV-16(8). A maioria das infecções por HPV são curadas sem maiores consequências para o hospedeiro, mas algumas infecções por alguns tipos de HPV poderão dar lugar à neoplasia intra-epitelial cervical de alto grau(NIC III) e ao câncer cervical(10). A presença de um grande número de linfócitos T CD3 + em infiltrado no tecido tumoral aumenta a sobrevida do estágio do câncer cervical IB(15). É provável que a regressão de lesões CIN2/3 seja mediada por uma resposta celular local(16).



### 3.1 Resposta imune ao câncer

Uma das características marcantes nos casos de câncer cervical é a tolerância imunológica, considerada por diversos motivos: células natural killer T invariáveis (iNKT), células T citotóxicas anérgicas (CTLs) e Tregs. Uma das razões atribuídas ao crescimento implacável de câncer cervical na presença de um eficiente infiltrado linfocitário é a anergia de células T citotóxicas(19). Baixo número de células circulantes iNKT também foi associado com mau prognóstico(20).

Além disso, as células apresentadoras de antígenos na frente invasiva em lesões primárias e metastáticas do câncer cervical e as células cancerosas foram encontrados para estar expressando IDO (enzima indoleamina 2,3-dioxigenase). Um estudo ilustrou dois caminhos possíveis de fuga das células de câncer do sistema imune: baixa produção de perforina e bloqueio direto da citotoxicidade através do baixo desempenho direto de CD94 / NKG2A através de seus ligantes(21). Macrófagos do estroma imaturo dentro das lesões de alto grau CIN são considerados como fundamentais na orientação da diferenciação de Tregs(22).

### Referências

- Aagje G. Bais,<sup>1</sup> Ilse Beckmann,<sup>1</sup> Patricia C. Ewing,<sup>2</sup> Marinus J. C. Eijkemans,<sup>3</sup> Chris J. L. M. Meijer,<sup>4</sup> Peter J. F. Snijders,<sup>4</sup> and Theo J.M. Helmerhorst<sup>1</sup>: Cytokine Release in HR-HPV(+) Women without and with Cervical Dysplasia (CIN II and III) or Carcinoma. **Compared with HR-HPV(-) Controls.** Hindawi Publishing Corporation *Mediators of Inflammation*. Volume 2007, Article ID 24147, 8 pages doi:10.1155/2007/24147
- Adurthi S, Krishna S, Mukherjee G, Bafna UD, Uma Devi, Jayshree RS. Regulatory T cells in a spectrum of HPV induced cervical lesions: Cervicitis, cervical intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. **Am J Reprod Immunol.** 2008, *60*: 55-65.
- Bor-Ching Sheu,<sup>1</sup> Shin-Heng Chiou,<sup>1,3</sup> Ho-Hsiung Lin,<sup>1</sup> Song-Nan Chow,<sup>1</sup> Su-Cheng Huang,<sup>1</sup> Hong-Nerng Ho,<sup>1,3</sup> and Su-Ming Hsu<sup>2</sup>. **Up-regulation of Inhibitory Natural Killer Receptors CD94/NKG2A with Suppressed Intracellular Perforin Expression of Tumor-Infiltrating CD8+ T Lymphocytes in Human Cervical Carcinoma,** *Cancer Res.* 2005;*65*:2921-2929.



Day PM, Schiller JT: Chapter 12: Early events in the papillomavirus life cycle. **From Papillomavirus research: from natural history to vaccines and beyond Caister Academic Press Campo SM.** 2006, 175-192.

Derchain, S.F.M.; Longatto Filho, A; Syrjanen, K.J. Neoplasia intra-epitelial cervical: diagnóstico e tratamento. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.** vol.27 no. 7 Rio de Janeiro July 2005.

Edwards RP, Kuykendall K, Crowley-Nowick P, Partridge EE, Shingleton J, Mestecky J. T. Lymphocytes infiltrating advanced grades of cervical neoplasia: **CD8-positive cells are recruited to invasion.** *Cancer* 1995; 76:1411-1415.

Feitosa TMP, Almeida RT. Perfil de produção do exame citopatológico para controle do câncer do colo do útero em Minas Gerais, Brasil, em 2002. **Cad Saúde Pública.** 2007; 23:907-

Ferlay J BF, Pisani P, Parkin DM. **GLOBOCAN 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide.** *Lyon* 2004.

Fichorova, R. N., L. D. Tucker, and D. J. Anderson. 2001. **The molecularbasis of nonoxynol-9-induced vaginal inflammation and its possible relevance to human immunodeficiency virus type 1 transmission.** *J. Infect. Dis.* 184: 418–428.

GONÇALVES M. A. G., DONADI E. A., Immune cellular response to HPV: current concepts, **Braz Journal Infect Dis**, 2004, 8(1):1–9.

Irene Tveitera's Øvestad, Einar Gudlaugsson, Ivar Skaland, Anais Malpica,Arnold-Jan Kruse, Emiel AM Janssen and Jan PA Baak: **Local immune response in the microenvironment of CIN2–3 with and without spontaneous regression.**

Kobayashi A, Weinberg V, Darragh T, Smith-McCune K.Evolving immunosuppressive microenvironment during human cervical carcinogenesis.**Mucosal Immunol.** 2008;1 :412-20.

Koss LG, Gompel C. **Introdução à citopatologia ginecológica com correlações histológicas e clínicas.** 1ª EDIÇÃO,editora ROCCA,2006.

Maloy KJ, Powrie F. Fueling regulation: IL-2 keeps CD4+Treg cells fit. **Nat Immunol**, 2006, 6:1071–1072.

Molling JW, de Gruijl TD, Glim J, Moreno M, Rojendaal L,Meijer CJ, *et al.* CD4+CD25hi regulatory T cell frequency correlates with persistence of human papillomavirus type 16 and helper cell responses in patients with cervical intraepithelial neoplasia. **Int J Cancer**, 2007; 121 : 1749-55

MONIE A., HUNG C. F., WU T. C., **Preventive and therapeutic HPV vaccines, Curr Opin Invest Drugs**, 2007,8 (12):1038–1050.





Monnier-Benoit S, Mauny F, Riethmuller D, Guerrini J, Capilina M, Félix S, et al. Immunohistochemical analysis of CD4+ and CD8+ T-cell subsets in high risk human papillomavirus-associated pre-malignant and malignant lesions of uterine cervix. **Gynecol Oncol**, 2006; 102:22-31.

Moraes filho, A. de- “**O colo uterino humano**”. Editora Artes Médicas, 1991.

NAKAGAWA, J. T. T.; SCHIRMER, J.; BARBIERI, M. Vírus HPV e câncer de colo de útero. **Rev Bras Enferm**, Brasília 2010 mar-abr; 63(2): 307-11.

NEDERGAARD B. S., LADEKARL M., THOMSEN H. F., NYEGAARD J. R., NIELSEN K.. **Low density of CD3+, CD4+and CD8+ cells is associated with increased risk of relapse in squamous cell cervical cancer**, Br J Cancer, 2007, 97(8):1135–1138.

Peggy J. de Vos van Steenwijk<sup>2</sup>, Moniek Heusinkveld<sup>1</sup>, Tamara H. amwadhoebe<sup>1</sup>,Margriet J. Löwik<sup>2</sup>, Jeanette M. van der Hulst<sup>1</sup>, Renske Goedemans<sup>1</sup>, Sytse J. Piersma<sup>1</sup>,Gemma G. Kenter<sup>2</sup>, and Sjoerd H. van der Burg<sup>1</sup>. **An Unexpectedly Large Polyclonal Repertoire of HPV-Specific T Cells Is Poised for Action in Patients with Cervical Cancer** - ©2010 American Association for Cancer Research.

Pudney J , Quayle AJ, Anderson DJ. Immunological microenvironments in the human vagina and cervix: mediators of cellular immunity are concentrated in the cervical transformation zone. **Biol Reprod**, 2005; 73: 1253-63.

Rouse BT, Suvas S. Regulatory cells and infectious agents: detentes cordiale and contraire. **J Immunol**, 2004; 173:2211–2215.

Satam MN, Suraiya JN, Nadkarni JJ. Natural killer and antibody-dependent cellular cytotoxicity in cervical carcinoma patient. **Cancer Immunol Immunother** ; 23:56-59.

Sheu BC, Lin RH, Lien HC, Ho HN, Hsu SM,Huang SC. Predominant Th2/Tc2 polarity of tumor-infiltrating lymphocytes in human cervical cancer. **J Immunol**, 2001; 167: 2972-8.

Stanley M. Genital human papillomavirus infection-current and prospective therapies. **J Natl Cancer Inst Monogr**, 2003; 31 : 117-24.