



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE BIOCIÊNCIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INOVAÇÃO TERAPÊUTICA

SANDRA MARIA SOUZA DA SILVA

**INVESTIGAÇÃO DA PRESENÇA DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO EM TECIDO
MAMÁRIO E SUA RELAÇÃO COM O CÂNCER DE MAMA:
Uma Abordagem Molecular**

Recife
2025

SANDRA MARIA SOUZA DA SILVA

**INVESTIGAÇÃO DA PRESENÇA DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO EM TECIDO
MAMÁRIO E SUA RELAÇÃO COM O CÂNCER DE MAMA:
Uma Abordagem Molecular**

Defesa de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito para obtenção do título de Doutora.

Orientador: Antônio Carlos de Freitas

Co-orientador: Jacinto Costa da Silva Neto

Recife

2025

Catálogo de Publicação na Fonte. UFPE - Biblioteca Central

Silva, Sandra Maria Souza da.

Investigação da presença do papilomavírus humano em tecido mamário e sua relação com o câncer de mama: Uma Abordagem Molecular / Sandra Maria Souza da Silva. - Recife, 2025.
76f.: il.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica, 2025.

Orientação: Antônio Carlos de Freitas.

Coorientação: Jacinto Costa da Silva Neto.

Inclui referências.

1. Carcinoma mamário; 2. HPV; 3. Oncogene E5. I. Freitas, Antônio Carlos de. II. Silva Neto, Jacinto Costa da. III. Título.

UFPE-Biblioteca Central

SANDRA MARIA SOUZA DA SILVA

**INVESTIGAÇÃO DA PRESENÇA DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO EM TECIDO
MAMÁRIO E SUA RELAÇÃO COM O CÂNCER DE MAMA:
Uma Abordagem Molecular**

Defesa de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito para obtenção do título de doutora.

Aprovado em ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof.º Dr.º André de Lima Aeres (Examinador externo)
Universidade Federal de Pernambuco

Pra^a. Dr^a Fernanda Ângelo (Examinador externo)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Jacinto Costa da Silva Neto (Co-orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Jeymesson Raphael Cardoso Vieira (Examinador externo) Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Moacyr Jesus Barreto de Melo Rêgo (Examinador interno)
Universidade Federal de Pernambuco

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me dado saúde, força e perseverança diante de todos os momentos vividos

Aos professores, Antônio Carlos e Jacinto Costa, pela orientação e incentivo

Aos professores, Moacyr Melo Rêgo, Carina Scanone, Feranda Ângelo, Jeymesson Raphael, André Aeres de Lima, pela colaboração e incentivo de sempre

A Vanessa Emanuely, pós-doc no LEMTE - UFPE, pela orientação, incentivo e dedicação na construção desta tese

Aos colaboradores do LEMTE - UFPE, em especial a Beatriz e Pedro, pela colaboração realizada

Aos amigos da Unidade de Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas HC/UFPE

Ao secretário do PPGIT Paulo, pela enorme solicitude, sempre disposto a resolver todos os problemas com competência e gentileza

A minha FAMÍLIA, que sempre foi minha referência e motivo de muitas alegrias

RESUMO

O câncer de mama é o tipo de câncer que mais mata mulheres mundialmente. Infecções virais pelo papilomavírus humano (HPV) têm sido correlacionadas no desenvolvimento deste tipo de câncer. Assim, o objetivo deste estudo foi detectar o HPV em tecido de carcinoma mamário e analisar a expressão de oncogenes do HPV com a modulação de membros de vias associadas ao processo carcinogênico. A detecção do DNA viral foi realizada por PCR e a análise de expressão gênica foi realizada utilizando a técnica de RT-qPCR. Os resultados mostraram que (46,74%) das amostras eram positivas para HPV, com variações de idades entre as pacientes de 29-85 anos. O carcinoma ductal (79,49%) foi o tipo histológico prevalente, e (20,65%) dos tumores HPV+ foram do tipo Luminal A. Foi encontrada Metástase em linfonodo axilar em (19,57%) das amostras tumorais HPV+. A expressão relativa das oncoproteínas demonstrou destaque para o oncogene E5, em detrimento dos oncogenes E6 e E7. A expressão do gene alvo MMP-2 foi superior quando comparada com a expressão dos genes alvos COX-2 e Angiogenina. Os resultados deste estudo demonstram presença do vírus HPV em carcinomas de mama, no entanto não houve diferença estatística na expressão dos genes alvos analisados. Este resultado sugere que o HPV pode não influenciar diretamente a expressão desses genes, ou que outros mecanismos regulatórios podem estar envolvidos.

Palavras-chave: Carcinoma mamário; HPV; MMP-2; COX-2; ANG; oncogene E5.

ABSTRACT

Breast cancer is the leading cause of cancer-related deaths among women worldwide. Viral infections by the human papillomavirus (HPV) have been correlated with the development of this type of cancer. Thus, the aim of this study was to detect HPV in breast carcinoma tissue and analyze the expression of HPV oncogenes in association with the modulation of members of pathways related to the carcinogenic process. Viral DNA detection was carried out using PCR, and gene expression analysis was performed using the RT-qPCR technique. The results showed that 46.74% of the samples were positive for HPV, with patient age variations ranging from 29 to 85 years. Ductal carcinoma (79.49%) was the prevalent histological type, and 20.65% of HPV+ tumors were of the Luminal A type. Axillary lymph node metastasis was found in 19.57% of the HPV+ tumor samples. The relative expression of oncoproteins highlighted the E5 oncogene over the E6 and E7 oncogenes. The expression of the target gene MMP-2 was higher when compared to the expression of the target genes COX-2 and Angiogenin. The results of this study demonstrate the presence of the HPV virus in breast carcinomas; however, there was no statistical difference in the expression of the analyzed target genes. This result suggests that HPV may not directly influence the expression of these genes, or that other regulatory mechanisms may be involved.

Keywords: Breast carcinoma; HPV; MMP-2; COX-2; ANG; oncogene E5.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Visão geral das principais proteínas oncogênicas do HPV e possíveis interações moleculares subsequentes. A proteína E6 inibe a apoptose interagindo com p53 e p300 e outros mecanismos a jusante de morte celular programada. A proteína E7 inibe a proteína p21 e o retinoblastoma (pRb), levando a níveis elevados de quinase dependente de ciclina (CDK), promovendo a fase S do ciclo celular e a imortalização celular. A proteína E5 inibe a proteína MHC-I. E5 também interage com o fator EGFR, ativando vias de sinalizações celulares, tais quais MAPK, PI3K/AKT, atuando na proliferação e diferenciação celular 28
- Figura 2 - A figura demonstra no sentido anti-horário as múltiplas funções das MMPs na progressão do câncer. MMPs degradam componentes da MEC, facilitando a angiogênese, a invasão de células tumorais e a metástase. MMPs também modula as interações entre células tumorais pela clivagem da E-caderina, e entre células tumorais e a MEC pelo processamento de integrinas, que aumenta a invasividade tumoral. As MMPs processam e ativam moléculas de sinalização, incluindo fatores de crescimento e citocinas, tornando esses fatores mais acessíveis às células-alvo, seja liberando-as da MEC (por exemplo, VEGF e bFGF) e complexos inibitórios (por exemplo, TGF β), ou eliminando-as da superfície celular (por exemplo, HB-EGF) 32
- Figura 3 - Oncoproteínas virais do HPV (E6 e E7), interage com fatores pró-inflamatórios e pró-angiogênicos, como

	exemplo o VEGF (fator de crescimento endotelial vascular), e IL-8 (interleucina 8), aumentando a ANG (Angiogênese)	36
Figura 4 -	Amostras histológicas parafinadas de carcinomas de mama selecionados para o estudo	37
Figura 5 -	Detecção do HPV por MY e GP utilizando gel de agarose a 2%.	42
Figura 6 -	- Expressão relativa das oncoproteínas E5, E6 e E7 nos pacientes com câncer de mama HPVs positivo.	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Resumo esquemático com as principais características para classificação molecular do câncer de mama. RE (Receptor de estrógeno), RP (Receptor de progesterona), HER-2 (receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2) e KI-67 (Receptor de proliferação celular)	18
Tabela 2-	Análise dos resultados de diferentes estudos realizados mundialmente, utilizando amostras tumorais em tecido parafinado e fresco para avaliar a detecção e prevalência do HPV em tumores com câncer de mama.	22
Tabela 3-	Primers utilizados para detecção do HPV nos tumores de mama. Os primers MY e GP são os utilizados para a região de L1, que contém os principais sítios conservados do vírus.	39
Tabela 4-	Primers utilizados para quantificar a expressão relativa dos oncogenes E5, E6 e E7 e dos genes-alvo MMP-2, COX-2 e ANG. Foi utilizado os genes de referência GAPDH e EEF1A1.	40
Tabela 5-	Faixa etária das pacientes e caracterização de dados clínico-patológico das amostras tumorais analisadas.	43
Tabela 6-	Caracterização de dados clínico-patológico das amostras tumorais analisadas quando do padrão histológico e invasividade tecidual.	43

LISTA DE SIGLAS

ANG	Proteína angiogenina
CDIS	Carcinoma ductal in situ
COX	Enzima ciclooxigenase
EGFR	Receptor do fator de crescimento epidérmic
HPVs	Papilomavírus humanos
ILC	Carcinoma lobular invasivo
KGF	Receptor do fator de crescimento dos queratinócitos
LCIS	Carcinoma lobular in situ
MB	Membrana basal
MEC	Matriz extracelular
MMPs	Metaloproteinases de matriz
NIC	Neoplasia intraepitelial cervical
PGE2	Prostaglandina E2
PGG2	Prostaglandina instável G2
PGH2	Prostaglandina H2
TNBC	Triplo negativo
VEGF	Fator de crescimento e proliferação endotelial

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	11
2	OBJETIVOS.....	14
2.1	OBJETIVO GERAL.....	14
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	14
3	REFERENCIAL TEÓRICO.....	15
3.1	CÂNCER DE MAMA.....	15
3.2	PAPILOMAVÍRUS HUMANOS E CÂNCER DE MAMA.....	20
3.3	ONCOPROTEÍNAS DO HPV E O CÂNCER.....	25
3.4	MECANISMOS DE TRANSMISSÃO DO HPV NA MAMA.....	28
3.5	MARCADORES ALVOS DE PROCESSOS TUMORAIS.....	29
3.5.1	Metaloproteinases.....	29
3.5.2	Cicloxigenase-2.....	33
3.5.3	Angiogenina.....	34
4	METODOLOGIA.....	37
4.1	CARACTERIZAÇÃO DAS AMOSTRAS BIOLÓGICAS.....	37
	EXTRAÇÃO DE DNA E DETECÇÃO DE HPV _s DE ALTO RISCO	
4.2	EM TECIDO DE MAMA PARAFINADO.....	38
4.3	EXTRAÇÃO DE RNA E SÍNTESE DE cDNA	40
4.4	ANÁLISE DE EXPRESSÃO RELATIVA VIA RT-qPCR	40
4.5	ANÁLISE CLÍNICO-PATOLÓGICA DAS AMOSTRAS.....	41
4.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	41
5	RESULTADOS.....	42
	DETECÇÃO DO DNA DO HPV EM PACIENTES COM CÂNCER	
5.1	DE MAMA.....	42
	CARACTERIZAÇÃO CLÍNICO-PATOLÓGICO DAS AMOSTRAS	
5.2	TUMORAIS.....	42
	EXPRESSÃO DE ONCOGENES VIRAIS E5, E6 e E7 EM	
5.3	AMOSTRAS PARAFINADAS DE TUMORES MAMÁRIOS.....	44
	EXPRESSÃO RELATIVA DE GENES ALVO MMP-2, ANG e COX-2	
5.4	EM AMOSTRAS PARAFINADAS DE TUMORES MAMÁRIOS.....	45

6	DISCUSSÃO.....	46
7	CONCLUSÃO.....	53
	REFERÊNCIAS.....	54

1 INTRODUÇÃO

Os papulomavírus humanos (HPVs) pertencem a uma grande família de papilomavírus (*papillomaviridae*), caracterizada por vírus pequenos sem envelope, cuja ação pode ocasionar, na pele e em mucosas humanas, lesões hiperproliferativas malignas ou benignas (Tumban, 2019). Há mais de 400 tipos de HPV, dos quais estima-se que entre 180 a 220 estejam devidamente classificados (Mlynarczyk-Bonikowska; Rudnicka, 2024; Van Doorslaer *et al.*, 2018).

Tipos virais diferentes estão relacionados com neoplasias malignas (HPV-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59), sendo então classificados como HPVs de alto risco (HR), os HR-HPVs-16, 18, 31, 33, 45 e os HPVs de baixo risco (LR) 6 e 11, que compreendem os tipos virais mais prevalentes (Zur Hausen, 1996). Embora a distribuição desses HPVs mude de acordo com a área geográfica, os HR-HPVs-16, 18, 31, 33 e 45 são responsáveis por 75% de todos os carcinomas associados ao HPV ((Mlynarczyk-Bonikowska; Rudnicka, 2024; Tumban, 2019).

Mundialmente o HPV-16 tem sido relatado como o mais prevalente, seguindo do HPV-18 o segundo tipo mais comum encontrado em tecidos de carcinoma mamário. No Brasil, o HPV-16 foi identificado como sendo o tipo de maior prevalência, concordando com informações que demonstram a presença deste genótipo na maioria dos tumores de mama avaliados globalmente.

O HPV é um vírus que contém aproximadamente 8kb, com uma identificação baseada na identidade de sequência de nucleotídeos dentro de um capsídeo que contém 360 cópias da proteína L1 e cópias da proteína menor, L2 (Vallejo-Ruiz *et al.*, 2024; Van Doorslaer *et al.*, 2018; Zur Hausen, 1996). A proteína principal do capsídeo L1 é o componente estrutural do capsídeo viral (Buck; Day; Trus, 2013; Szymonowicz; Chen, 2020), enquanto a proteína do capsídeo L2 desempenha um papel ativo na montagem viral e no processo infeccioso como um todo (Bhattacharjee *et al.*, 2022; Nelson; Mirabello, 2023; Wang *et al.*, 2017).

Sua organização genômica compreende três regiões funcionais principais: uma região longa de controle (LCR), uma região precoce (E, do inglês *Early*) e uma região tardia (L, do inglês *Late*). Os genes da região precoce (E1, E2, E4, E5, E6 e

E7) são responsáveis por funções relevantes no ciclo viral, incluindo replicação do genoma viral, regulação transcricional e transformação celular (McBride, 2013; Van Doorslaer; McBride, 2016; Vats *et al.*, 2021; Yu; Majerciak; Zheng, 2022; Zur Hausen, 2002).

O HPV é reconhecido como o principal agente etiológico do câncer cervical, sendo a integração dos oncogenes virais E6 e E7 no genoma do hospedeiro um evento crítico na carcinogênese. A integração resulta na superexpressão desses oncogenes, desencadeando o processo de transformação maligna. As oncoproteínas E6 e E7 exercem seu potencial oncogênico através da interferência direta em proteínas supressoras tumorais, perturbando mecanismos cruciais de controle do ciclo celular e apoptose (Arbyn *et al.*, 2021; Fan *et al.*, 2023; Hanahan, 2022; Molina *et al.*, 2024).

O oncogene E5 do HPV exerce múltiplas funções na progressão tumoral, principalmente através da modulação da via do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGF/KGF), promovendo a proliferação celular e retardando a diferenciação celular (Zhang, *et al.*, 2005; Wasson *et al.*, 2017). Um dos mecanismos-chave envolve a regulação do pH endossomal e a inibição da interação entre EGFR e a ubiquitina ligase c-Cbl, resultando na redução da degradação do EGFR e, consequentemente, no aumento da sinalização mitogênica (Chen *et al.*, 2023). Adicionalmente, E5 atua como oncogene acessório, potencializando a atividade transformadora das oncoproteínas E6 e E7, o que amplifica seu papel na progressão tumoral (Doorbar *et al.*, 2015).

Alguns autores têm investigado as interações de oncogenes do HPV, com a desregulação de vias de sinalização celular, incluindo as interações com proteínas alvos tais quais; metaloproteinases de matrix (MMPs), ciclooxigenase 2 (Cox-2), e a proteína angiogenina (ANG), as quais estão envolvidas em processos de proliferação celular, migração, invasão e angiogênese. Nos carcinomas de mama associados à presença do vírus HPV pouco se sabe a respeito das interações do vírus com a modulação transcricional de genes do hospedeiro (Arzanova *et al.*, 2022).

O câncer de mama é considerado a neoplasia mais diagnosticada entre mulheres no mundo (Ferlay *et al.*, 2021), com dados do Global Cancer Observatory

revelando um cenário preocupante no Brasil, onde 19,2% das mulheres apresentam risco de desenvolvimento da doença antes dos 75 anos, representando o tipo de câncer prevalente na população feminina (GLOBOCAN, 2022). Sua etiologia é multifatorial, envolvendo idade, predisposição genética, histórico reprodutivo, uso de terapia hormonal e fatores relacionados ao estilo de vida e infecções virais (Arzanova *et al.*, 2022).

Evidências sugerem o envolvimento do HPV na carcinogênese da mama, no entanto, mecanismos moleculares subjacentes à atividade viral e suas interações com as vias de sinalização celular permanecem insuficientemente compreendidos. Esta lacuna no conhecimento ressalta a importância de mais investigações para elucidar o papel específico do HPV no desenvolvimento e progressão do câncer de mama, bem como suas implicações clínicas e terapêuticas.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Detectar o papilomavírus humano (HPV) em tecidos de carcinomas mamários para relacionar à expressão de seus oncogenes com a modulação de membros de vias associadas ao processo carcinogênico.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Detectar o DNA do HPV em tecido cancerígeno mamário de pacientes com câncer de mama;
2. Associar os dados histopatológicos relacionados à presença de DNA do HPV em tecido cancerígeno mamário;
3. Detectar as oncoproteínas virais E5, E6 e E7 em tecido cancerígeno;
4. Quantificar a expressão relativa da metaloproteinase 2, ciclooxigenase (Cox-2) e Angiogenina (ANG) em tecido cancerígeno mamário;

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 CÂNCER DE MAMA

O câncer de mama apresenta alta taxa de mortalidade em países desenvolvidos e em desenvolvimento (WHO, 2024). Durante o ano de 2022, aproximadamente 2,3 milhões de novos casos de câncer de mama foram estimados em todo o mundo, com aproximadamente 670.000 mortes associadas (Ferlay *et al.*, 2021). Segundo a Organização Mundial da Saúde, metade de todos os cânceres de mama ocorre em mulheres sem fatores de risco específicos além de sexo e idade (WHO, 2024).

No Brasil, estima-se que surja 704 mil casos de câncer de mama a cada ano do triênio 2023-2025 (INCA, 2022). Esse tipo de câncer é o mais prevalente em mulheres em todo o mundo, em termos de morbidade e mortalidade (Fidler *et al.*, 2017; WHO, 2024). Semelhante a outras neoplasias malignas, tem origem multifatorial, de carácter socioeconômico, cultural, que envolvem fatores imunológicos e epigenéticos, bem como a presença e persistência de alguns vírus (Khodabandehlou *et al.*, 2019; Lawson; Glenn, 2021; Polansky; Schwab, 2018).

Quanto às tipologias tumorais, de acordo com Craze *et al.* (2018) e Harbeck *et al.* (2019), a classificação histológica do câncer de mama dividida em duas principais categorias, diferenciadas conforme o grau de infiltração no tecido, carcinomas não infiltrantes (*in situ*), e carcinomas infiltrantes (invasivos). De acordo com Van Seijen *et al.* (2019) destacam os carcinomas *in situ* (CIS) pela presença de células tumorais restritas aos ductos ou lóbulos, sem degradação da membrana basal. Em consonância também com Gorringer e Fox (2017), os CIS podem atuar como precursores do câncer de mama invasivo, com período de progressão variando de meses a décadas. Van Bockstal *et al.* (2020) trazem a categorização genética desse tipo de câncer em dois subtipos: carcinoma lobular *in situ* (LCIS) e carcinoma ductal *in situ* (DCIS). Hondermarck *et al.* (2008) e Poelhekkens *et al.* (2023) ressaltam que ainda permanecem inconclusivas as proporções de DCIS que progridem para câncer invasivo ou regredem sem tratamento.

O carcinoma lobular *in situ* (LCIS) foi inicialmente descrito por Foote e Stewart em 1941 como uma forma rara de câncer mamário originado nos lóbulos e ductos terminais. De acordo com Logan *et al.* (2015) e Wen e Brogi (2018), os LCIS apresentam pouca aderência, perda de polaridade entre as células em ductos e alvéolos terminais, o que contribui para sua característica microscópica distinta. Além disso, esses tumores costumam ser achados microscópicos acidentais, uma vez que não possuem um diagnóstico clínico específico. Wen e Brogi (2018) ressaltam que, devido à raridade do diagnóstico por exames de imagem, avaliações da perda da E-caderina são frequentemente utilizadas para diferenciar o carcinoma ductal do lobular.

Em relação à progressão da doença, Logan *et al.* (2015) indicam que pacientes com diagnóstico clássico de LCIS possuem um risco relativo de evolução para carcinoma invasivo entre 9 e 10 vezes maior do que a população em geral. Wang *et al.* (2012) e Wazir *et al.* (2016) destacam que variantes do LCIS, como o pleomórfico e o LCIS com necrose central, são geralmente identificados devido à presença de calcificações pleomórficas, embora possam se manifestar como lesões com ou sem calcificações associadas.

O carcinoma ductal *in situ* (CDIS), por sua vez, é caracterizado como uma lesão neoplásica confinada aos ductos mamários, sem evidências de invasão no tecido circundante. Van Bockstal *et al.* (2020) observaram que pouco se sabe sobre a progressão natural do CDIS, já que a maioria das pacientes passa por cirurgia após o diagnóstico. Harbeck *et al.* (2019) pontuam que a classificação tradicional do CDIS é baseada nas características arquitetônicas do tumor de origem, categorizando-o em subtipos como cribiforme, micropapilar, papilar e sólido.

Desde a implementação de mamografias de rastreamento de rotina, o diagnóstico de CDIS tem aumentado significativamente, conforme registrado por Van Bockstal *et al.* (2020). Segundo Pang, Gorringer e Fox (2016), o CDIS é considerado uma proliferação neoplásica de células epiteliais restrita ao sistema ductal-lobular mamário, caracterizando-se por alterações citológicas sutis e uma tendência inerente, embora não obrigatória, à progressão para o câncer de mama invasivo.

A evolução do tecido mamário normal para carcinoma ductal *in situ* (CDIS) ainda permanece desconhecida. Baker *et al.* (2024), em uma revisão sistemática, apontam que há um risco moderado a alto de desenvolvimento do câncer de mama dentro de dez anos após o diagnóstico inicial de uma lesão de alto risco, como atipia ductal ou hiperplasia lobular atípica, sendo essa variação dependente do tipo de lesão. Além disso, Ding *et al.* (2019), Lee *et al.* (2012), Porter *et al.* (2003) e Yao *et al.* (2006) destacam que existe uma predisposição genética em alguns pacientes com CDIS, especialmente naqueles que apresentam mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, o que pode impulsionar a progressão para estágios histológicos avançados e favorecer o desenvolvimento do carcinoma mamário invasivo.

O carcinoma lobular invasivo (ILC) constitui a segunda forma histológica mais comum de câncer de mama, abrangendo entre 5% e 15% dos casos de tumores mamários invasivos, conforme apontado por Wilson *et al.* (2021). Sua estrutura é composta por células não coesivas, que se dispõem individualmente ou em um padrão linear único dentro de um estroma fibroso. Luveta *et al.* (2020) destacam que o ILC está frequentemente associado ao carcinoma lobular *in situ* e, atualmente, é reconhecido como uma doença biologicamente distinta do carcinoma ductal invasivo, possuindo uma patogênese molecular singular que implica diretamente no diagnóstico e nas abordagens terapêuticas.

No que se refere à classificação molecular, o câncer de mama pode ser categorizado com base na ativação do receptor do fator de crescimento epidérmico humano (HER2, codificado pelo gene *ERBB2*), bem como na ativação dos receptores hormonais de estrogênio e progesterona (RE e RP). Essa categorização, conforme discutido por Petrucelli, Daly e Pal (1993) e por Zubair, Wang e Ali (2021), é fundamental para direcionar estratégias terapêuticas mais precisas e eficazes.

A estratificação dessa classificação leva à distinção de cinco subtipos moleculares do câncer de mama. Cada um desses subtipos apresenta prognósticos distintos, variações no risco de progressão, diferentes respostas aos tratamentos disponíveis e impactos diversos nos índices de sobrevivência das pacientes, conforme descrito por Harbeck *et al.* (2019). A classificação molecular está categorizada nos tipos Luminal A (expressa RE e RP, mas não HER-2), Luminal B

(expressa RE e RP, mas inferior a luminal A, HER-2 negativo), Luminal B (HER-2 expresso, RE e RP expresso, mas inferior a luminal A), não luminal (HER-2 expresso, RE e RP não expresso), e Triplo negativo (HER-2, RE, RP, não expressos) conhecidamente denominado como TNB. As informações de presença e ausência dos marcadores imunohistoquímicos utilizados para classificação molecular de tumores de mama está descrita na tabela abaixo.

Tabela 1 - Resumo esquemático com as principais características para classificação molecular do câncer de mama. RE (Receptor de estrógeno), RP (Receptor de progesterona), HER-2 (receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2) e Ki-67 (Receptor de proliferação celular)

Classificação molecular	RE	RP	HER2	Ki-67
Luminal A	positivo	positivo	negativo	<14%
Luminal B	positivo	positivo/ negativo	negativo	≥14%
Luminal B HER2	positivo	positivo	positivo	≥14%
HER2	negativo	negativo	positivo	>14%
TNBC (triplo negativo)	negativo	negativo	negativo	>14%

Fonte: Adaptado de Harbeck *et al.* (2019).

A distinção entre esses subtipos intrínsecos é amplamente utilizada na prática clínica e fundamenta-se na histologia e na expressão imuno-histoquímica de proteínas-chave, como o receptor de estrogênio (RE), o receptor de progesterona (RP), o receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) e o marcador de proliferação Ki-67, conforme apontado por Zubair, Wang e Ali (2021). Tumores que expressam RE e/ou RP são classificados como receptores hormonais positivos.

Dentro dessa categorização, o subtipo luminal A apresenta melhor prognóstico em comparação aos demais, caracterizando-se por um crescimento mais lento, alta expressão dos receptores hormonais, expressão negativa de HER2 e baixa taxa de proliferação celular (Ki-67 < 14%), conforme descrito por Li e Ma (2020). Por outro lado, os tumores do subtipo luminal B demonstram uma evolução mais acelerada em relação ao luminal A, resultando em um prognóstico menos favorável, conforme apontado por Noske *et al.* (2020).

O TNBC, por sua vez, é um subtipo particularmente agressivo, caracterizado por alta resistência a fármacos, prognóstico desfavorável e ausência de alvos

terapêuticos bem estabelecidos, conforme evidenciado nos estudos de Gupta *et al.* (2020) e Shen *et al.* (2020).

No câncer de mama mutações em genes como BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN, PALB2, CHEK2 e STK11 podem aumentar significativamente o risco de desenvolvimento do câncer (Khodabandehlou *et al.* (2019). Estudos conduzidos por Incorvaia *et al.* (2020), Sessa *et al.* (2023) e Yoshimura, Imoto e Iwata (2022) reforçam essa perspectiva ao evidenciar que essas alterações genéticas desempenham papel essencial nos processos de carcinogênese mamária.

O gene BRCA1 foi identificado como um dos principais responsáveis pela hereditariedade do câncer de mama. Hall *et al.* (1990) chegaram a essa conclusão ao analisarem 23.146 indivíduos pertencentes a famílias com histórico da doença por meio de marcadores de polimorfismo genético. Miki *et al.* (1994) e Wooster *et al.* (1995) complementam essa descoberta ao descreverem sua localização cromossômica em 17q21, próximo ao centrômero, na região longa do cromossomo 17.

A descoberta do gene BRCA2 decorreu da análise de seis mutações distintas previamente identificadas no BRCA1. Wooster *et al.* (1995) localizaram esse gene no cromossomo 13q12-13, descrevendo sua estrutura composta por 27 exons e sua codificação de uma proteína com 3.418 aminoácidos. Trabalhos conduzidos por King (2014), Miki *et al.* (1994), Moynahan e Jasin (2010) e Wooster *et al.* (1995) demonstram que indivíduos portadores de mutações germinativas deletérias nos genes BRCA1 e BRCA2 apresentam risco elevado para o desenvolvimento de cânceres de mama e ovário, uma vez que a perda do alelo funcional impulsiona a tumorigênese.

Essas descobertas fundamentam pesquisas que investigam a correlação entre as funções dos genes BRCA e os processos de carcinogênese. Li *et al.* (2021) descrevem esses genes como supressores tumorais clássicos, destacando sua relevância na manutenção da estabilidade genômica. Além disso, Moynahan e Jasin (2010) ampliam essa compreensão ao demonstrar que os avanços no estudo da caracterização molecular dos genes BRCA1, BRCA2 e PALB2 possibilitaram uma análise mais aprofundada da relação entre a recombinação homóloga e a supressão tumoral.

Além dos genes BRCA1 e BRCA2, outros supressores tumorais possuem alterações funcionais que podem determinar o desenvolvimento do câncer de mama. Dentre eles, destaca-se o fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2), cujo potencial oncogênico foi amplamente estabelecido em diversas malignidades humanas. Loibl e Gianni (2017) e Yan *et al.* (2015) ressaltam que essa proteína desempenha um papel central, especialmente em carcinomas de mama e da junção gástrica e gastroesofágica (JGE), sendo um dos principais alvos terapêuticos nessas neoplasias.

O mecanismo primário de ativação do HER2 no câncer de mama ocorre por meio da amplificação do gene correspondente, resultando em uma expressiva superprodução da proteína HER2 na membrana celular. Estudos conduzidos por Loibl e Gianni (2017) e Yan *et al.* (2015) demonstram que essa superexpressão desencadeia processos de homodimerização (HER2/HER2) e heterodimerização (HER2/HER3), promovendo uma forte cascata de sinalização pró-tumorigênica. Holbro *et al.* (2003) descrevem essa ativação como um fator determinante na progressão da doença, uma vez que intensifica a proliferação celular e reduz a apoptose, favorecendo o crescimento tumoral.

Diante dessa relevância biológica, pesquisas voltadas para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas contra o HER2 vêm demonstrando avanços significativos. Vranic e Gatalica (2020) destacam que ensaios pré-clínicos e clínicos com pacientes portadores de câncer de mama HER2-positivo apresentam resultados promissores, especialmente com a associação de quimioterápicos e anticorpos monoclonais anti-HER2. Essas descobertas reforçam a importância da terapia-alvo na melhoria dos desfechos clínicos e na sobrevida das pacientes.

3.2 PAPILOMAVÍRUS HUMANOS E CÂNCER DE MAMA

Vários estudos sugerem a presença do papilomavírus humano (HPV) como provável causa subjacente do câncer de mama (Carolis *et al.*, 2018; Di Lonardo; Venuti; Marcante, 1992; Khodabandehlou *et al.*, 2019; Lawson; Glenn, 2021; Zur Hausen, 1996) Zhao *et al.*, 2013). No entanto, a identificação do DNA do vírus em amostras de tumores de pacientes com câncer de mama ainda é conflituosa e não

há indicação clara de como o HPV é transmitido ao tecido da mama (Kudela *et al.*, 2022). Contudo, a presença do HPV no tecido mamário não pode ser negada.

Outros estudos demonstram que a prevalência de HPV no câncer da mama é significativamente maior do que no tecido da mama normal e controle benigno (Mofrad *et al.*, 2021; El-Sheikh *et al.*, 2021; Gebregzabher *et al.*, 2021). Ren *et al.* (2015) examinou 37 estudos caso-controle contendo 3.607 casos de câncer de mama e 1.728 controles em indivíduos de vários países. A análise comparativa da prevalência de HPVs de alto risco no câncer de mama em comparação com a mama benigna ou mama normal foi realizada. Neste estudo, foi comprovado aumento no risco de câncer da mama na condição de positivo para o HPV. Os tipos de HPV de alto risco (HPV-16, 18 e 33) foram positivos ao correlacionar com câncer de mama, fornecendo evidências para a teoria de que a infecção pelo HPV aumenta o risco de câncer.

Mareti *et al.* (2021), associa a presença do HPV ao câncer de mama em mulheres com história de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) de alto grau ou câncer de colo do útero. O genótipo HPV é oito vezes mais frequente no câncer de mama em pacientes com história de NIC e alto grau ou câncer cervical. Ademais, as análises dos HPVs de alto risco mostraram frequência de detecção 7,6 vezes maior em pacientes com câncer de mama com história de NIC ou câncer cervical de alto grau neste mesmo estudo.

Desde a primeira identificação do genótipo HPV em tumores mamários (Di Lonardo; Venuti; Marcante, 1992), o risco elevado de câncer de mama em decorrência do vírus tem sido investigado em muitos países (a saber: Austrália, Brasil, China, Egito, Grécia, Índia, Itália, Irã, Iraque, Japão, Coreia, Marrocos, México, Espanha, Turquia, Reino Unido, Estados Unidos da América e Venezuela) (Lawson *et al.*, 2021). Não obstante, diversos são os contrapontos feitos sobre o possível papel do HPV no desenvolvimento do câncer de mama, dentre eles, a ausência da detecção do DNA viral em estudos pontuais (Mastoraki *et al.*, 2020).

Variações relevantes na identificação do HPV entre amostras de câncer da mama podem ser atribuídas às diferenças no desenho dos estudos, às populações envolvidas e às técnicas de detecção de HPV ainda aplicadas (Wang *et al.*, 2012).

Além disso, de acordo com Lawson (2021), a carga viral do HPV no câncer de mama é extremamente baixa em comparação ao câncer cervical, sendo, portanto, difícil de detectar.

É bem verdade que fatores envolvidos na detecção do DNA do HPV em amostras de mama tais como, tipo histológico do tumor, qualidade e integridade do DNA extraído, conservação das amostras, variação genotípica e grupo populacional avaliado influenciam os resultados encontrados (Habyarimana *et al.*, 2018). Resultados conflitantes e opiniões negativas à causalidade e presença do DNA-HPV na infecção e a carcinogênese mamária têm motivado mais investigações sobre o tema (Bakhtiarizadeh *et al.*, 2017; Herrera-Romano *et al.*, 2012; Kouloura *et al.*, 2018; Mou *et al.*, 2011; Yan-Rong *et al.*, 2014). A tabela 2 apresenta diferentes estudos realizados mundialmente, utilizando amostras tumorais em tecido parafinado e fresco para avaliar a detecção e prevalência do HPV em tumores com câncer de mama.

Tabela 2 - Análise dos resultados de diferentes estudos realizados mundialmente, utilizando amostras tumorais em tecido parafinado e fresco para avaliar a detecção e prevalência do HPV em tumores com câncer de mama.

Ano	Autor	País	Preservação do tecido	Tipo de HPV prevalente	Técnica de detecção
1992	Di Lonardo et al.	Itália	Tecido parafinado	HPV-16	PCR/ISH
1992	Bratthauer et al.	EUA	Tecido parafinado	HPV-6,11,16, 18	PCR/SB
1996	Czerwenka et al.	Austrália	Tecido parafinado	HPV-6/11,16/18,3/33/35	PCR/DBH
1996	Gopalkrishna et al.	Índia	Tecido parafinado	HPV-16 e 18	PCR/SB
1999	Henning et al.	Noruega	Tecido parafinado	HPV-11,16,18,33	PCR/ISH
1999	Yu et al.	China	Tecido parafinado	HPV-16,18 e 33	PCR/SB
2000	Yu et al.	China	Tecido parafinado	HPV-16,18 e 33	PCR/SB
2001	Liu et al.	EUA	Tecido parafina	HPV-16,18 e 33	PCR/DBH

2004	Damin et al.	Brasil	Tecido parafinado	HPV-16 e 18	PCR/seq
2004	Widschwendter et al.	Áustria	Tecido Parafinado	HPV-16	PCR/Elisa
2005	De Villiers et al.	EUA	Tecido parafinado	HPV-8 e 16	PCR/seq
2005	Kan et al.	Austrália	Tecido congelado	HPV-16,18 e 33	PCR/seq
2005	Tsai et al.	Taiwan	Tecido fresco	HPV-16,18 e 33	PCR
2006	Kroupis et al.	Grécia	Tecido congelado	HPV-6,11,16,18,31,33,52,58,59,72	PCR/RFLP
2006	Gumus et al.	Turquia	Tecido fresco	HPV-1,16,18,33	PCR
2007	Choi et al.	Coreia	Tecido parafinado	HPV-16,18 e 33	PCR
2008	Akil et al.	Síria	Tecido parafinado	HPV-16,18,31,33 e 35	PCR/Microarray
2008	Khan et al.	Japão	Tecido parafinado	HPV-16,18, e 33	PCR/qRT-PCR
2009	He et al.	China	Tecido fresco	HPV-16	PCR
2009	De León et al.	México	Tecido parafinado	HPV-16 e 18	PCR/seq
2009	Mendizabal-Ruiz et al.	México	Tecido parafinado	HPV-16,18, e 33	PCR/seq
2009	Heng et al.	Austrália	Tecido parafinado	HPV-16 e 18	PCR <i>in situ</i> / seq
2009	Lawson et al.	Austrália	Tecido parafinado	HPV-16 e 18	PCR <i>in situ</i> /seq
2010	Aceto et al.	Argentina	Tecido parafinado	HPV-16 e 18	PCR <i>in situ</i> / ISH
2011	Aguayao et al	Chile	Tecido parafinado	HPV-16	PCR
2011	Antonsson et al.	Austrália	Tecido fresco	HPV-18	PCR/ISH
2011	Herrera-Goepfert et al.	México	Tecido parafinado	HPV-16 e 31	ISH
2011	Mou X	China	Tecido fresco	HPV-16	PCR

2012	Baltezell et al.	EUA	Tecido parafinado	HPV-16	PCR in situ/ISH
2012	Sigaroodi et al.	Irã	Tecido parafinado	HPV-6,11,15,16,18,23, e 124	PCR/seq
2012	Herrera-Romano	México	Tecido parafinado e tecido fresco	-	PCR
2012	Baltzell	EUA	Tecido parafinado	HPV-16	PCR in situ / ISH
2013	Francis et al.	Kuwait	Tecido parafinado	HPV-6,11,16,18,31 e 33	CISH
2013	Suarez et al.	Argentina	Tecido fresco	HPV-6,11,13, 16, 18 e 87	PCR/ seq
2014	Wang et al.	China	Tecido fresco	HPV-16	PCR <i>in situ</i>
2014	Ohba et al.	Singapura	Tecido fresco	HPV-16,18,31,35,56 e 59	Microarray
2014	Manzouri et al.	Irã	Tecido parafinado	HPV-11,16, 18,33,35,45 e 55	PCR
2015	Ali et al.	Iraque	Tecido parafinado	HPV-16,18,31 e 33	ISH
2015	Fu et al.	China	Tecido parafinado	HPV-58	PCR
2015	Fernandes et al.	Venezuela	Tecido fresco	HPV-6,11,18,33 e 51	Reverse hybridization
2015	Li et al.	China	Tecido parafinado	HPV-6/18 e 16	PCR
2017	Delgado-García et al.	Espanha	Tecido fresco	HPV-16	PCR
2017	Wang et al.	China	Tecido fresco	HPV-????	Ensaio de captura híbrida
2017	Ngamkham et al.	Tailândia	Tecido fresco	HPV-16	PCR/Elisa
2017	Bakhtyirizadeh et al.	Irã	Tecido parafinado		PCR/ RTqPCR
2017	Naushad et al.	Paquistão	Tecido parafinado		PCR
2018	ElAmrani et al.	Marrocos	Tecido fresco	HPV-51,52,58,59,66	PCR multiplex
2018	Kouloura		liquid storage medium (Thin-Prep)	-	Microarray

2018	Cavalcante Jr.	Brasil	Tecido parafinado	HPV-6,11	PCR multiplex PCR/seq
2018	Carolís et al.	Itália	Secreção mamilar	HPV-16	PCR multiplex
2018	Bonlokke et al.	Dinamarca	Tecido parafinado	HPV-16	PCR/q

Fonte: Adaptado de Amarante; Watanabe, 2009; Joshi; Buehring, 2012; Mastoraki *et al.*, 2020.

3.3 ONCOPROTEÍNAS DO HPV E O CÂNCER

O potencial carcinogênico do HPV fundamenta-se na capacidade de integrar seu DNA ao genoma da célula hospedeira e produzir oncoproteínas virais que influenciam no funcionamento de processos celulares normais (Esquivel-Velázquez *et al.*, 2015; Stone *et al.*, 2014). As oncoproteínas E6 e E7 do HPV são medulares no início e progressão da carcinogênese (Islam *et al.*, 2020), porque agem na degradação de proteínas supressoras de tumor – p53 e a proteína retinoblastoma (pRb), respectivamente, culminam no crescimento celular descontrolado (Wu *et al.*, 2024; Zhang *et al.*, 2017).

Mantovani *et al.* (2001), relata que E6 é uma pequena proteína de aproximadamente 150 aminoácidos, com dois domínios de ligação ao zinco. Em HPVs de alto risco, a E6 possui uma atividade que promove o desenvolvimento de câncer (Pal *et al.*, 2020; Wu *et al.*, 2024). A proteína associada à E6 (E6AP), que funciona como uma proteína ligase de ubiquitina E3, é essencial para a degradação de proteínas alvo específicas e corrobora com as características cancerígenas do HPV (Huibregtse; Scheffner; Howley, 1993; Scheffner *et al.*, 1993). Nesta situação, a oncoproteína E6 dos tipos de HPV de alto risco sequestra a atividade da ligase do hospedeiro E6AP para ubiquitinar o supressor tumoral p53, levando à degradação aberrante do p53 (Scheffner *et al.*, 1993).

A degradação da p53 permite que as células infectadas pelo vírus evitem a apoptose e continuem a proliferar, contribuindo, assim, para o desenvolvimento de múltiplos cânceres HPV-positivos, incluindo mais de 99% dos cânceres cervicais (Assarzagdegan *et al.*, 2022; Okunade, 2020; Sabatini; Chiocca, 2020). No entanto, para que esse mecanismo ocorra, a E6 precisa se vincular à E6AP; nem E6 nem E6AP interagem significativamente com p53 na ausência um do outro (Huibregtse;

Scheffner; Howley, 1993) (Figura 1).. Por isso, a degradação de p53 resulta na inativação de p21, um inibidor da quinase dependente de ciclina, regulador da transição da fase G1-S do ciclo celular (Barr *et al.*, 2017). Então células com danos ou mutações no DNA proliferam descontroladamente, aumentando o risco de desenvolvimento de câncer.

A oncoproteína E6 do HPV exerce múltiplas interferências nos processos celulares do hospedeiro, com destaque para a sua atuação nas vias de sinalização apoptótica. Filippova e colaboradores (2007) demonstraram que E6 interage com a proteína *fas-associated death domain* (FADD) e caspase-8, resultando na desregulação da via extrínseca da apoptose, responsável pela transmissão de sinais apoptóticos extracelulares da superfície celular. Na via intrínseca da apoptose, estudos conduzidos por Magal *et al.* (2005) e Thomas e Banks (1999) evidenciaram que E6 promove a degradação das proteínas BAX e BAK, comprometendo sua ativação e, conseqüentemente, sua capacidade de induzir a morte celular programada. Em adicional, Shah *et al.* (2015) identificaram ainda que E6 modula diretamente o sistema imunológico através da regulação negativa do fator regulador do interferon 3 (IRF-3), resultando na diminuição da resposta imunológica aos antígenos virais.

As oncoproteínas do HPV apresentam complexas interações moleculares que contribuem para o processo de carcinogênese. Uma interação particularmente relevante ocorre entre a oncoproteína E6 do HPV de alto risco e os domínios de proteínas PDZ, que são fundamentais em diversos processos celulares, incluindo sinalização e interações proteína-proteína. Segundo Bezprozvanny e Maximov (2001), estas interações acontecem através de um motivo específico na região C-terminal, conhecido como motivo de ligação a PDZ, e sua perturbação afeta significativamente as vias de sinalização celular e os complexos de adesão, potencializando as propriedades oncogênicas do vírus. A proteína E6 também demonstra capacidade de inativar o complexo coativador transcricional p300/CBP (Figura 1), influenciando diretamente a progressão e diferenciação do ciclo celular, além de proteínas relacionadas à apoptose, conforme demonstrado por Xie *et al.* (2014).

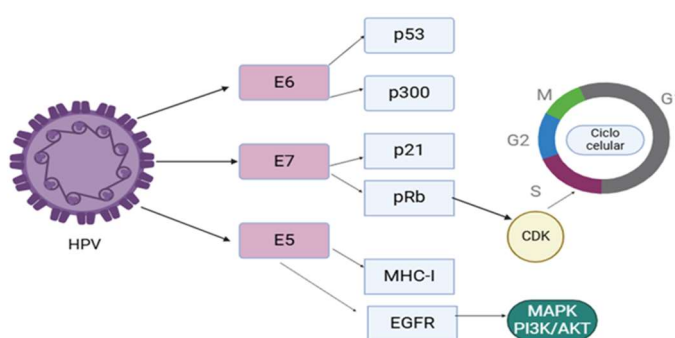
A proteína E7, por sua vez, com aproximadamente 100 aminoácidos, caracteriza-se pela presença de regiões conservadas, incluindo os domínios CR1 e

CR2. Apontamentos de Vallejo-Ruiz *et al.* (2024) dizem que, enquanto o domínio CR-1 é essencial para a transformação celular, o CR-2 contém o domínio de ligação Rb, sendo sua principal função a interrupção do mecanismo de controle do ciclo celular. Já Fischer *et al.* (2017) descrevem que a E7 dos tipos de HPV de alto risco tem como alvo principal o pRb, uma proteína supressora tumoral. Esta interação interrompe o complexo pRb-E2F, liberando fatores de transcrição E2F que estimulam a transcrição de genes cruciais para a progressão do ciclo celular, incluindo aqueles que codificam ciclinas e quinases dependentes de ciclina (CDKs) (Figura 1).

Santacrose *et al.* (2021) identificaram um dos mecanismos-chave da carcinogênese mediada pela proteína E7: sua interação com a via de sinalização PKB/AKT, responsável pela transdução de sinais em resposta a estímulos extracelulares. A oncoproteína E7 induz o aumento da ativação de PKB/AKT através da inibição do gene PTEN, um conhecido inibidor da via PI3K. Além disso, Antonsson *et al.* (2006) demonstraram que E7 está associada à presença de fatores inflamatórios, como a interleucina 6 (IL-6), e participa de mecanismos de evasão imunológica mediante ligação ao fator regulador de interferons (IRF-9).

A proteína E5 também desempenha papel significativo na oncogênese viral. Straight e colaboradores (1993) evidenciaram que uma de suas principais funções é a ativação de receptores de fator de crescimento, especialmente o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR). Esta interação resulta na ativação contínua de vias de sinalização, como MAPK e PI3K/AKT (Figura 1). Belleudi *et al.* (2011) acrescentaram que E5 também interfere na sinalização do receptor do fator de crescimento dos queratinócitos (KGF), inibindo a autofagia e reduzindo a proliferação e diferenciação de queratinócitos suprabasais. Wu *et al.* (2024) ressaltam que estes eventos de transformação culminam na proliferação descontrolada de células tumorais, representando um estágio inicial crucial no desenvolvimento tumoral. A figura abaixo demonstra a visão geral das principais oncoproteínas do vírus HPV e possíveis interações moleculares subsequentes.

Figura 1 - Visão geral das principais proteínas oncogênicas do HPV e possíveis interações moleculares subsequentes. A proteína E6 inibe a apoptose interagindo com p53 e p300 e outros mecanismos a jusante de morte celular programada. A proteína E7 inibe a proteína p21 e o retinoblastoma (pRb), levando a níveis elevados de quinase dependente de ciclina (CDK), promovendo a fase S do ciclo celular e a imortalização celular. A proteína E5 inibe a proteína MHC-I. E5 também interage com o fator EGFR, ativando vias de sinalizações celulares, tais quais MAPK, PI3K/AKT, atuando na proliferação e diferenciação celular.



Fonte: A autora (2025).

3.4 MECANISMOS DE TRANSMISSÃO DO HPV NA MAMA

A transmissão do HPV pode ocorrer tanto por via sexual quanto por contatos não sexuais, sendo que a transmissão do HPV genital acontece principalmente através do contato direto pele a pele durante relações sexuais com pessoas infectadas, conforme demonstrado por Lawson *et al.* (2016) e Stevens-Simon *et al.* (2000). Augustin *et al.* (2020) descrevem que os HPVs penetram no organismo através da pele, lesões epidérmicas e membranas mucosas, tendo como alvo principal as células da camada basal do epitélio estratificado.

Em relação às vias de infecção, Lawson *et al.* (2016) destacam que o HPV pode atingir o tecido mamário a partir da região genital de pacientes com histórico de câncer cervical uterino (HPV-positivo), utilizando como vias de disseminação o sangue, sistema linfático ou outros fluidos corporais. Estudos conduzidos por Hennig *et al.* (1999) e Widschwendter *et al.* (2004) evidenciam ainda a possibilidade de

transmissão a partir de um sítio primário infectado para outros locais, resultando em transformação maligna secundária.

A presença do DNA viral no sangue circulante, incluindo células periféricas mononucleares (PBMCs), soro, plasma e sangue placentário, tem sido documentada por diversos pesquisadores (Bruno *et al.*, 2021; Chen *et al.*, 2009; Gupta *et al.*, 2020; Moustafa *et al.*, 2017; Weismann *et al.*, 2009). Este achado corrobora a hipótese de que a infecção pelo HPV constitui um evento precoce, seguido por alterações cumulativas ao longo dos anos, o que auxilia na compreensão das interações virais com diferentes tecidos humanos, incluindo o tecido mamário.

Estudos conduzidos por Ebisch *et al.* (2017), Gaudet, Hamm e Aquino-Parsons (2014) e Kalliala *et al.* (2020) suportam a possibilidade do desenvolvimento de cânceres secundários relacionados ao HPV em locais externos ao sistema genital, particularmente em pacientes previamente tratados para Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) de alto grau (II-III) ou câncer do colo do útero.

3.5 MARCADORES ALVOS DE PROCESSOS TUMORAIS

3.5.1 Metaloproteinases

As metaloproteinases de matriz (MMPs) constituem um grupo de zinco endopeptidases que desempenham função crítica na decomposição dos componentes da matriz extracelular (MEC) e da membrana basal (BM), conforme elucidado por Nagase, Visse e Murphy (2006). Sua estrutura molecular caracteriza-se pela presença de elementos fundamentais: um peptídeo de sinal amino-terminal, essencial para a secreção; um pró-domínio, mediador da latência através do mecanismo de troca de cisteína; e um domínio catalítico dependente de Zn^{2+} , responsável pela atividade enzimática (Bode *et al.*, 1996).

A complexidade estrutural das MMPs evidencia-se ainda pela presença, na maioria das suas formas, de um domínio hemopexina C-terminal, responsável pela especificidade de substrato. Diversos estudos têm demonstrado que a atividade das MMPs constitui a etapa limitante na degradação da matriz extracelular, além de regular a atividade de outras proteases, fatores de crescimento, citocinas e elementos da superfície celular (Hadler-Olsen; Winberg; Uhlin-Hansen, 2013;

Yadava et al., 2014). Esta atividade é regulada de maneira específica e reversível por quatro inibidores endógenos, denominados TIMPs, conforme documentado por diversos pesquisadores (Stetler-Stevenson; Kruttsch; Liotta, 1989; Olson *et al.*, 1998; Nagase; Visse; Murphy, 2006; Seo *et al.*, 2008; Bourbonoulia; Stetler-Stevenson, 2010).

No contexto da classificação estrutural das MMPs, destacam-se as MMP2 e MMP9, pertencentes à família das gelatinases, que exercem função proteolítica específica na degradação dos colágenos IV e V presentes na MEC e BM, conforme descrito por Vandooren, Van Den Steen e Opdenakker (2013). Nelson e colaboradores (2000) evidenciaram que, em contextos neoplásicos, a superprodução ou aumento da atividade de MMP-2 e MMP-9 relaciona-se diretamente com a degradação da ECM e BM, facilitando a invasão tumoral e consequente metástase (Figura 2).

Diversos estudos demonstram ainda a influência dessas metaloproteinases nos processos de carcinogênese, através de sua atuação nos mecanismos de apoptose celular, proliferação e angiogênese (Gialeli; Theocharis; Karamanos, 2011; Hojilla; Mohammed; Khokha, 2003; Klein; Bischoff, 2011). As MMPs modulam as interações entre células tumorais pela clivagem da proteína E-caderina, e entre células tumorais e MEC pelo processamento de integrinas, aumentando a invasividade em células tumorais (Figura 2) (Roy et al., 2020).

As MMPs também processam e ativam moléculas de sinalização, incluindo fatores de crescimento e citocinas, tornando esses fatores mais acessíveis às células-alvo, liberando-os da MEC (por exemplo, VEGF e bFGF) e complexos inibitórios (por exemplo, TGF β), ou eliminando-os da superfície celular (por exemplo, HB-EGF) (Figura 2) (Roy et al., 2020).

A literatura tem evidenciado a interação entre proteínas virais e MMPs, como demonstrado nos estudos sobre a proteína-X do vírus da hepatite B (HBV) (Lara-Pezzi, 2002) e oncoproteínas do HPV, mediando processos de degradação, invasão e metástase (Kaewprag *et al.*, 2013; Barillari *et al.*, 2018; Herbst *et al.*, 2018; Mendoça *et al.*, 2022).

As oncoproteínas do HPV demonstram capacidade de modulação na expressão e ativação de diversas MMPs (MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-9, MMP-10, MMP-11, MMP-12, MMP-13, MMP-14 (MT1-MMP) e MMP-15), conforme documentado por pesquisadores (Cardeal *et al.*, 2012; Discacciati *et al.*, 2015; Kaewprag *et al.*, 2013; Gupta *et al.*, 2015; Barillari *et al.*, 2018; Mendonça *et al.*, 2021), exercendo papéis fundamentais na carcinogênese viral, como destacado por Vashisht *et al.* (2019).

A funcionalidade das proteínas virais durante o processo replicativo do HPV caracteriza-se fundamentalmente pela geração de um microambiente celular permissivo à multiplicação viral (Banerjee *et al.*, 2011). Este processo envolve complexas alterações nos mecanismos de indução da replicação do DNA, modulação da resposta imune e regulação negativa da apoptose no organismo hospedeiro. Para alcançar tais modificações, as oncoproteínas E6 e E7 direcionam sua atividade a vias regulatórias celulares críticas, com destaque para aquelas governadas pelas proteínas p53 e pRb, respectivamente (Assarzagdegan *et al.*, 2022; Okunade, 2020).

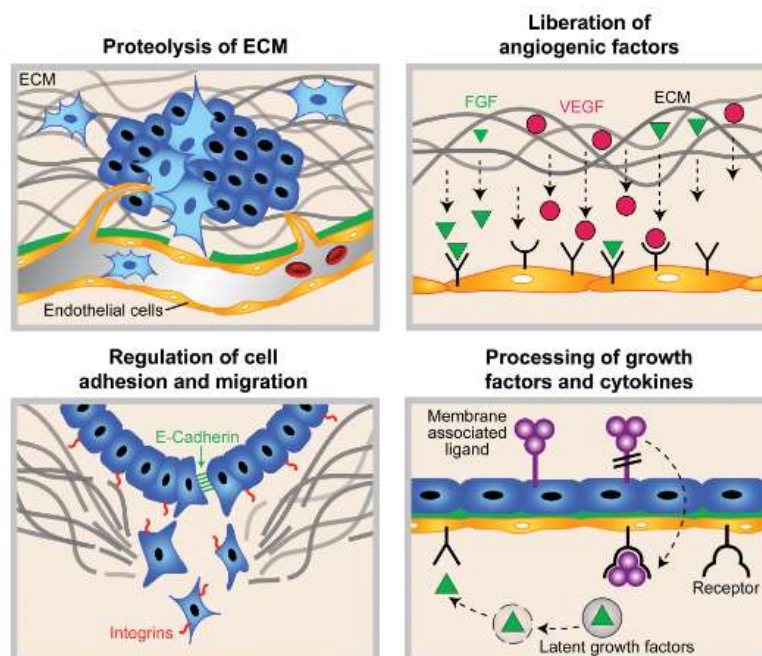
Não obstante o significativo impacto da expressão proteica viral na homeostase celular, é fundamental ressaltar que os HPVs constituem carcinógenos incompletos, necessitando de processos e alterações adicionais tanto no ambiente celular quanto em seu microambiente para o desenvolvimento do processo carcinogênico. Dentre estas alterações, destaca-se a desregulação da matriz extracelular (ECM) (Aksoy 2017; Ozbun; Campos, 2021). Evidências experimentais têm demonstrado alterações nos níveis e na atividade de componentes específicos da MEC, bem como nas MMPs associadas à expressão de oncoproteínas do HPV, sugerindo o envolvimento viral na desregulamentação destes fatores (Mendonça *et al.*, 2022; Vashisht *et al.*, 2019). É importante salientar que a compreensão das interrelações entre a regulação da MEC, MMPs e HPVs de alto risco fundamenta-se majoritariamente em investigações direcionadas ao câncer cervical, em decorrência do papel preponderante do HPV nesta neoplasia (Herbster, *et al.*, 2018).

No contexto do câncer de mama, Kwon (2023) e Roy *et al.* (2020) evidenciam que diversas MMPs são expressas em diferentes tipos celulares que compõem o microambiente tumoral, incluindo fibroblastos, células imunes e células tumorais,

sendo sua expressão - tanto em nível gênico quanto proteico - significativamente associada ao prognóstico das pacientes.

Estudos demonstram (Jia *et al.*, 2017; Liu *et al.*, 2013; Zhao *et al.*, 2013) que especificamente no contexto dos tumores mamários, as MMP-2 e MMP-9 apresentam correlação significativa com características clínico-patológicas relevantes, incluindo redução da sobrevida, maior dimensão tumoral, presença de metástase linfonodal e à distância, estágio clínico avançado e maior grau histológico. Ademais, deve-se sempre considerar a lacuna em literatura científica quanto às interações de MMPs e oncoproteínas do vírus HPV com o câncer de mama.

Figura 2 - A figura demonstra no sentido anti-horário as múltiplas funções das MMPs na progressão do câncer. MMPs degradam componentes da MEC, facilitando a angiogênese, a invasão de células tumorais e a metástase. MMPs também modula as interações entre células tumorais pela clivagem da E-caderina, e entre células tumorais e a MEC pelo processamento de integrinas, que aumenta a invasividade tumoral. As MMPs processam e ativam moléculas de sinalização, incluindo fatores de crescimento e citocinas, tornando esses fatores mais acessíveis às células-alvo, seja liberando-as da MEC (por exemplo, VEGF e bFGF) e complexos inibitórios (por exemplo, TGF β), ou eliminando-as da superfície celular (por exemplo, HB-EGF).



Fonte: Adaptado Roy et al., 2020.

3.5.2 Ciclooxygenase-2

A enzima ciclooxygenase (COX) catalisa a conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas por meio de duas etapas. Inicialmente, adiciona oxigênio ao ácido araquidônico, formando a prostaglandina instável G2 (PGG₂). Em seguida, PGG₂ é reduzida à prostaglandina H₂ (PGH₂), que, por ação de sintases específicas, pode ser convertida em diversos prostanóides, como prostaglandina E₂ (PGE₂), prostaglandina D₂, prostaciclina e tromboxano A₂ (Howe, 2007; Mendes; Carvalho; Van der Waal, 2009; Reader; Holt; Fulton, 2011). A COX apresenta duas isoformas: COX-1 e COX-2. COX-1 é consistentemente expresso na maioria das células, onde medeia várias funções fisiológicas, como agregação plaquetária e produção de muco protetor no revestimento do estômago (Lin, et al., 2002).

COX-2 é uma enzima quinase presente em células inflamatórias e imunes, como macrófagos, neutrófilos e fibroblastos (Goradel et al., 2019). Diferentemente da COX-1, a COX-2 é expressa de modo não-constitutivo. Sua síntese é induzida principalmente por IL-1 e TNF- α , quando um estímulo próinflamatório é produzido devido a presença de uma infecção, em condições carcinogênicas ou quando há a ocorrência de dano tecidual (Lin, et al., 2002). No entanto, pode ser induzido em outros tipos de células, interagindo por diferentes estímulos, como com o fator de crescimento e proliferação endotelial (VEGF) (Gallo et al., 2002; Kono et al., 2013), progressão celular e metástase (Frejborg; Salo; Salem, 2020), angiogênese (Gallo et al., 2002), inflamação (Lin et al., 2002), carcinógenos e oncogenes (Goradel et al., 2019; Hanafy et al., 2023).

A região promotora do gene COX-2 é uma sequência de DNA responsável por iniciar sua transcrição. Essa região é rica em sítios de reconhecimento para proteínas nucleares, tal qual a proteína c-MYB (Hanafy et al., 2023; Xie et al., 2019), que é um regulador da proliferação, diferenciação e apoptose, além disso, interage com a via de sinalização EGFR/NF- κ B, contribuindo para a regulação da expressão gênica (Jiabin Na et al., 2008). O nível de expressão aumentado de COX-2 foi associado à carcinogênese (Goradel et al., 2019). Aumento de COX-2 foi encontrado em lesões potencialmente pré-malignas e tumores malignos, incluindo câncer de mama (Semmlinger et al., 2018).

O NF- κ B é uma família de fatores de transcrição que induz respostas celulares associadas à sobrevivência, proliferação, angiogênese, invasão e metástase (Baldwin, 2001). Essas interações podem ser ativadas por diferentes mecanismos, incluindo a presença de oncoproteínas do HPV (Venuti *et al.*, 2011). No câncer cervical, a via do NF- κ B pode ser modulada pela oncoproteína E5, cuja ativação ocorre devido à inativação da p53 mediada pelo oncogene E6. Esse processo desencadeia a ativação da via JNK-MAPK, que, por sua vez, estimula o elemento CRE por meio da oncoproteína E7 (Zhang *et al.*, 2015; Schrank *et al.*, 2022).

O oncogene E5 intensifica a capacidade oncogênica das proteínas E6 e E7 ao modular proteínas-alvo a jusante, como COX-2 e VEGF, favorecendo a angiogênese e a proliferação celular, ao mesmo tempo em que reduz a apoptose. Além disso, a presença de E5 aumenta a responsividade do EGFR à estimulação, potencializando a ativação das vias a jusante do EGFR, como PI3K/Akt, que atuam na inibição da apoptose (Chen *et al.*, 2015).

Segundo Hanafy *et al.* (2022), COX-2, EGFR, e a expressão de ProEx-C estão diretamente relacionados às vias oncogênicas do HPV de alto risco em diversas malignidades epiteliais, influenciando também o prognóstico desses tumores em nível molecular. Além disso, a oncoproteína E7 do HPV-16 pode promover a proliferação celular no câncer de mama ao aumentar a COX-2, sugerindo que a COX-2 pode ser um alvo terapêutico potencial para a progressão do câncer de mama mediada pelo oncogene E7 do HPV-16 (Yong-xia wang, 2018).

3.5.3 Angiogenina

A proteína angiogenina (ANG), também conhecido como RNase5, é o quinto membro da superfamília de ribonuclease específica secretada em vertebrados (Zheng; Zhang, 2012). É um fator angiogênico chave no câncer, que contribui para a patologia tumoral não apenas ativando células para induzir a neovascularização, mas também promovendo a sobrevivência celular, proliferação, crescimento e ou migração de células tumorais (Mao; Chen; Ye, 2024; Sarangdhar; Allam, 2021).

No microambiente tumoral, a ANG extracelular liga-se à actina na superfície das células endoteliais e induz alterações no citoesqueleto, que inibem a polimerização da actina-G. A interação entre ANG e actina da superfície celular

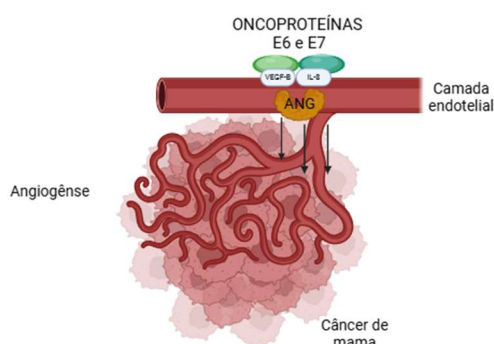
também pode levar à ativação de cascatas de proteases, incluindo o ativador do plasminogênio, o sistema de plasmina serina protease e o sistema de metaloproteinase de matriz, levando em última análise à degradação da membrana basal e da matriz extracelular facilitando a invasão de células tumorais e migração através das células endoteliais vasculares (Sheng et al. 2015).

Essa proteína regula a expressão gênica, sobrevivência celular, crescimento e diferenciação. Em tumores malignos de mama a ANG induz angiogênese no tecido ativando a proteína quinase B/Akt ligando-se ao seu receptor (four-and-a-half LIM-only protein 3, FHL3 - proteína envolvida na regulação da sobrevivência celular, transcrição e transdução de sinal), nas células endoteliais, ou entrando nas células por endocitose e sofrendo translocação nuclear (Li et al., 2020).

Na literatura há evidências que demonstram que o HPV é um vírus que por meio de proteínas oncogênicas (E6 e E7), interage com fatores pró-inflamatórios e pró-angiogênicos, como exemplo o VEGF, e IL-8, aumentando o estímulo a angiogênese (Figura 3) (Baruah et al., 2015; Fang Li; Jinqun Cui, 2015). A expressão de ANG aumenta nas células cancerosas cervicais à medida que o câncer cervical progride do estágio I para o estágio II (Szymanska et al., 2021). Além disso, no câncer cervical, a transcriptase reversa da telomerase humana (hTERT) ou o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) podem desempenhar um papel na regulação do câncer cervical induzido por HPV influenciando a carcinogênese (Nowak et al., 2000; Branca et al., 2006).

Em carcinomas de mama estas investigações ainda requerem elucidações, pelo fato de que pouco se sabe a respeito das interações do vírus HPV nesse tipo de câncer.

Figura 3 - Oncoproteínas virais do HPV (E6 e E7), interage com fatores pró-inflamatórios e pró-angiogênicos, como exemplo o VEGF (fator de crescimento endotelial vascular), e IL-8 (interleucina 8), aumentando a ANG (Angiogênese).



Fonte: A autora, 2025.

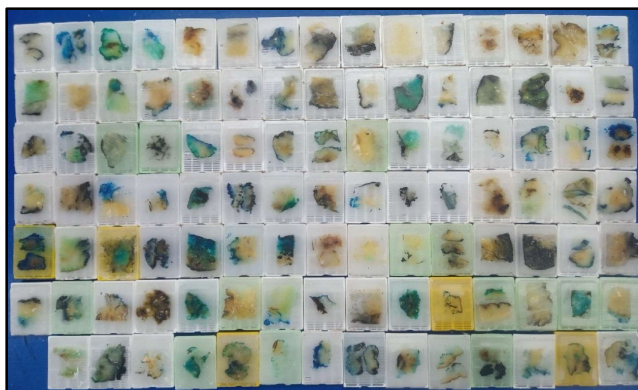
4 METODOLOGIA

4.1 CARACTERIZAÇÃO DAS AMOSTRAS BIOLÓGICAS

A seleção das amostras foi realizada de forma retrospectiva, abrangendo o período de janeiro de 2017 a maio de 2024. Foram selecionadas amostras parafinadas de biópsias cirúrgicas de tecido mamário de pacientes atendidas no ambulatório de mastologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), em Recife, Pernambuco. No total, 136 amostras parafinadas de tecido mamário foram incluídas no estudo, das quais 19 apresentavam diagnóstico de lesão benigna (amostras utilizadas para normatização do protocolo de extração do DNA) e 117 amostras malignas com carcinoma de mama.

Das 117 amostras, apenas 92 (Figura 4) possuíam quantidade suficiente de tecido tumoral para as análises de extração e detecção do DNA-HPV. Além disso, foi realizada avaliação da expressão de oncoproteínas E5, E6 e E7 do HPV, bem como das proteínas-alvo MMP-2, COX-2 e ANG. As análises foram realizadas no laboratório de Estudos Moleculares e Terapia Experimental (LEMTE-UFPE). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco, Brasil, sob o número CAAE 40062720.0.0000.5208.

Figura 4 - Amostras histológicas parafinadas de carcinomas de mama selecionados para o estudo.



Fonte: a Autora (2025)

4.2 EXTRAÇÃO DE DNA E DETECÇÃO DE HPVs DE ALTO RISCO EM TECIDO DE MAMA PARAFINADO

As amostras de blocos parafinados de tecido de mama dos pacientes com câncer de mama foram cortadas em uma espessura de 10 a 15 microns, com 100 a 200mg de tecido. Logo em seguida, adicionou-se 1ml de Trizol e homogeneizado utilizando o vórtex. As amostras foram, então, incubadas no Trizol de 5 a 10 minutos em temperatura ambiente para permitir a quebra da membrana celular. Em seguida, acrescentou-se 0,2ml de Clorofórmio para misturar vigorosamente no vórtex e o material passou de 2 a 3 minutos na temperatura ambiente, para ser novamente centrifugado a alta velocidade por cerca de 20 minutos. Essa etapa teve o fito da separação das fases aquosa (contendo o DNA) e orgânica (contendo restos celulares).

A fase aquosa foi transferida e somada a 1ml de álcool isopropílico gelado. Após isso, as amostras foram incubadas no -80°C por 20 minutos para precipitação total do DNA. Passados os 20 minutos, as amostras foram centrifugadas em alta velocidade para precipitação do DNA (*pellet*) e o sobrenadante foi descartado. O *pellet* foi purificado utilizando álcool etílico a 70% e centrifugado por 10 minutos. Após a centrifugação, o álcool foi removido e o *pellet* passou pelo processo de secagem a temperatura ambiente por 30 minutos. Foi ressuspendido em 30 microlitros de água *Nuclease-free* antes de ser adicionado 1,0 microlitro de RNase para garantir que apenas DNA estivesse presente. As amostras foram incubadas a 37°C para atividade da RNase.

O DNA extraído foi quantificado utilizando o Nanodrop. Considerou-se apenas amostras que apresentavam valores maiores do que 50ng/ul e razões 260/280 entre 1,8 e 2,2. A amplificação das amostras foi previamente confirmada via primers para o gene β -Globina. A detecção do HPV foi realizada a partir da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) utilizando dois pares de *primers* para a região L1 (Tabela 3). O FIREPol® Master Mix 12.5Mm MgCl₂ 5X da Solis Biodyne serviu à realização da PCR. As condições da PCR para a amplificação dos *primers* MY e GP consistiram em uma etapa de desnaturação a 95°C por 5 minutos, seguida por 30 ciclos de desnaturação a 95°C por 30 segundos, anelamento a 54°C por 1 minuto, extensão a 72°C por 1 minuto e meio e uma etapa final de extensão a 72°C por 10 minutos.

Os *primers* internos denominado GP consistiu em uma etapa de desnaturação a 95°C por 5 minutos, seguida de 30 ciclos de desnaturação a 95°C por 30 segundos, anelamento a 55°C por 1 minuto, extensão a 72°C por 1 minuto e meio e uma etapa final de extensão a 72°C por 10 minutos. Os produtos amplificados de MY e GP apresentavam aproximadamente 450pb e 140pb, respectivamente, e foram observados em um gel de agarose a 2% corados com brometo de etídio. Para a identificação do tamanho das bandas geradas, foi utilizado o marcador 50pb DNA Step Ladder da Promega Corporation.

Tabela 3 - Primers utilizados para detecção do HPV nos tumores de mama. Os primers MY e GP são os utilizados para a região de L1, que contém os principais sítios conservados do vírus.

Gene alvo		Sequência	Tamanho	Referência
β-Globina	PC04	ACACAACGTGTGTTCACTAGC	110pb	Baldez <i>et al.</i>
	GH20	CAACTTCATCCACGTTCCACC		
L1-HPV	MY09	CGTCCMARRGGAWACTGATC	450pb	Manos <i>et al.</i>
	MY11	GCMCAGGGWCATAAAYAATGG		
	GP5	TTTGTTACTGTGGTAGATAC	150pb	de Roda Husman <i>et al.</i>
	GP6	GAAAAATAAACTGTAAATCA		

Fonte: A autora (2025)

4.3 EXTRAÇÃO DE RNA E SÍNTESE DE cDNA

As amostras passaram pelo processo de extração de RNA seguindo o mesmo protocolo descrito para a extração de DNA (seção 4.2), com a modificação da temperatura de centrifugação, ajustada para 4°C, e tratamento adicional com DNase para assegurar que apenas RNA fosse obtido como produto final. O RNA, ao fim, foi quantificado utilizando o equipamento Nanodrop, e as amostras envolvidas foram as com concentrações superiores a 125 ng/μL e razões 260/280 próximas a 2,0, visto que isso indica alta qualidade do material. Passada a etapa da extração, os RNAs foram convertidos em cDNA por meio do kit High Capacity cDNA Reverse Transcription da Applied Biosystems. Este cDNA foi posteriormente utilizado para amplificação em tempo real, visando à detecção da expressão do oncogene E6 do HPV.

4.4 ANÁLISE DE EXPRESSÃO RELATIVA VIA RT-qPCR

A quantificação da expressão relativa dos oncogenes E5, E6 e E7 e dos genes-alvo MMP-2, COX-2 e ANG foi realizada após amplificação prévia por PCR convencional, a fim de assegurar a adequação dos tecidos parafinados, que podem sofrer degradação durante o processo de parafinização (Korenková *et al.*, 2015;

Vermeulen *et al.*, 2009). As reações de PCR quantitativa em tempo real (RT-qPCR) foram conduzidas no termociclador Bio-Rad pelo método SYBR Green, que permite a visualização da amplificação dos genes selecionados por meio de um intercalante de DNA de fita dupla, seguindo as recomendações do MIQE (Bustin; Wittwer, 2017). As análises foram realizadas em duplicatas técnicas, utilizando os genes de referência GAPDH e EEF1A1. As sequências dos *primers* empregados estão descritas na tabela 4.

Tabela 4 - Primers utilizados para quantificar a expressão relativa dos oncogenes E5, E6 e E7 e dos genes-alvo MMP-2, COX-2 e ANG. Foi utilizado os genes de referência GAPDH e EEF1A1.

Primer	Sequência	Tamanho	Referência
E5 - F	ACAACATTACTGGCGTGCT	140	Ren et al., 2020
E5 - R	GAGGCTGCTGTTATCCACAATA	140	Ren et al., 2020
E6 - F	TCAGGACCCACAGGAGCG	109	Ren et al., 2020
E6 - R	CCTCACGTGCGCAGTAACTGTTG	109	Ren et al., 2020
E7 - F	CCGGACAGAGCCCATTACAA	92	Ren et al., 2020
E7 -R	CGAATGTCTACGTGTGTGCTTTG	92	Ren et al., 2020
GAPDH- F	GAGTGGGGTGGCAGGTATT	91	Leitao et al., 2014
GAPDH- R	TAAGCAGTTGGTGGTGCAGG	91	Leitao et al., 2014
EEF1A1 - F	GTTGCGGTGGGTGTCATCA	123	Leitao et al., 2014
EEF1A1 - R	GAGTGGGGTGGCAGGTATT	123	Leitao et al., 2014

Fonte: A autora (2025)

4.5 ANÁLISE CLÍNICO-PATOLÓGICA DAS AMOSTRAS

Foram coletados dados referentes à idade das pacientes, classificação histopatológica dos tumores, classificação molecular, ocorrência de metástase em linfonodo axilar, invasão tumoral (in situ ou invasivo), utilizando resultados de exames histopatológicos e laudos imuno-histoquímicos para os receptores de estrogênio, receptores de progesterona, Ki-67 e HER-2.

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise estatística das informações coletadas, foi realizada utilizando o teste exato de Fisher. A distribuição dos dados foi verificada quanto à normalidade, e

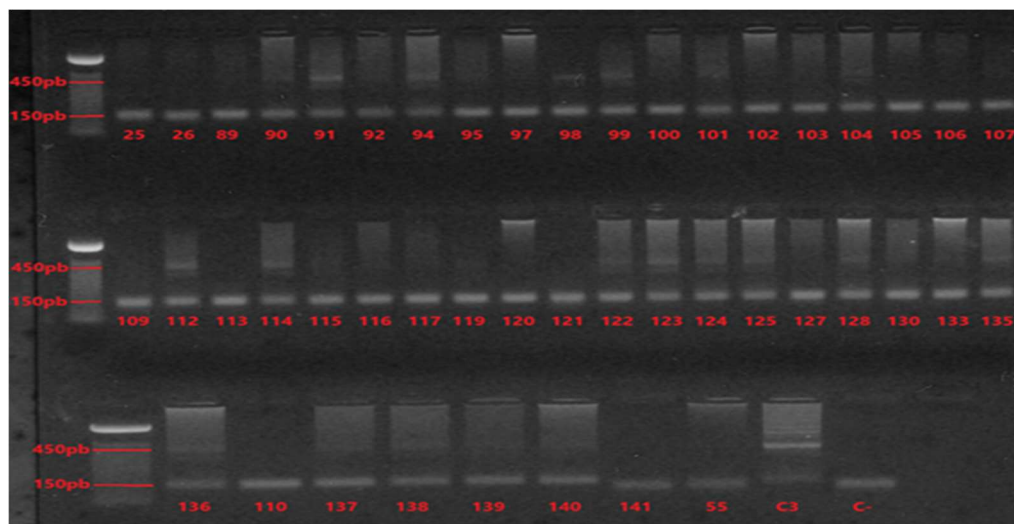
testes paramétricos foram aplicados às amostras que apresentaram distribuição normal. Para as amostras com distribuição não normal, foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa GraphPad Prism, versão 9.0.0 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, EUA).

5 RESULTADOS

5.1 DETECÇÃO DO DNA DO HPV EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA

Dentre as amostras selecionadas, 43 (46,74%) foram positivas para o vírus HPV e 49 (53,26%) negativas conforme demonstra a figura (Figura 5).

Figura 5 - Detecção do HPV por MY e GP utilizando gel de agarose a 2%.



Fonte: Autora (2025).

5.2 CARACTERIZAÇÃO CLÍNICO-PATOLÓGICO DAS AMOSTRAS TUMORAIS

As 92 amostras de carcinomas de mama avaliados eram de pacientes com variações de idades entre 29 a 85 anos. Entre estas, 22 (23,91%) foi detectado DNA-HPV nos tumores avaliados e tinham entre 29 a 59 anos e, 21 (22,83%) foram detectados DNA-HPV, mas estavam entre a faixa etária de 60 a 85 anos.

As análises de comprometimento tecidual com metástase em linfonodo axilar tanto as pacientes com tumores HPV+ (19,57%), quanto as pacientes com tumores HPV- (19,57%) apresentaram equivalência dos percentuais identificados. Ademais, 18 (19,57%) das amostras avaliadas não apresentaram informações que correspondiam a respeito da presença ou ausência de metástase em linfonodo axilar.

Quando da classificação molecular, foi possível identificar cinco tipos de câncer de mama, sendo estes os tipos Luminal A, Luminal B, Her-2 e triplo negativo. Foi identificada prevalência do tipo Luminal A 19 (20,65%) nas amostras

de pacientes HPV+. Não foi encontrada significância estatística nos dados apresentados para as idades Odds Ratio (1,519 (0,6885 - 3,435), p-valor (0,4023), metástase em linfonodo axilar Odds Ratio (0,6054), p-valor (0,7388), e tipo molecular p-valor (0,3503), conforme apresentado na tabela 5.

Tabela 5 - Faixa etária das pacientes e caracterização de dados clínico-patológico das amostras tumorais analisadas.

	HPV positivo (%)	HPV negativo (%)	Total		
Idade				Odds Ratio (IC 95%)	p-valor
29-59	22 (23,91)	20 (21,74)	42	1,519 (0,6885 - 3,435)	0,4023
60-85	21 (22,83)	29 (31,52)	50		
Total	43	49	92		
Metástase em linfonodo axilar					
Sim	18 (19,57)	18 (19,57)	36	0,6054	0,7388
Não	18 (19,57)	20 (21,74)	38		
Indeterminado	7 (07,61)	11 (11,96)	18		
Total	43	49	92		
Tipo molecular					
Luminal A	19 (20,65)	27 (29,35)	46	0,3503	
Luminal B	18 (19,57)	12 (13,04)	30		
HER-2	4 (04,35)	6 (06,52)	10		
Triplo negativo	2 (02,17)	4 (04,35)	6		
Total	43	49	92		

Fonte: A autora (2025)

A caracterização histológica geral dos tumores malignos identificou seis tipos de câncer de mama, sendo estes os tipos ductal, mucinoso, lobular, papilífero, apócrino e metaplásico. O carcinoma ductal 93 (79,49%) foi o tipo prevalente. A maioria dos carcinomas de mama em amostras HPV+ eram do tipo invasivo 35 (81,4%), seguidos dos tipos in situ 6 (14%), 1 (2,3%) era microinvasivo, e 1 (2,3%) não tinha informações do comprometimento tecidual. A caracterização dos tumores quando do padrão histológico e invasividade tecidual estão representados na tabela 6.

Tabela 6 - caracterização de dados clínico-patológico das amostras tumorais analisadas quando do padrão histológico e invasividade tecidual.

Lesões malignas encontradas	(%)
Carcinoma ductal	93 (79,49%)
Carcinoma mucinoso	8 (6,84%)
Carcinoma lobular	6 (5,13%)
Carcinoma papilífero	3 (2,56%)
Carcinoma apócrino	2 (1,71%)
Carcinoma metaplásico	2 (1,71%)
Não classificados	3 (2,56%)
Total	117
Amostras HPV positivas	(%)
Lesões invasivas	35 (81,4%)
Lesões in situ	6 (14%)
Microinvasão	1 (2,3%)

Não informado	1 (2,3%)
Total	43

Fonte: A autora (2025)

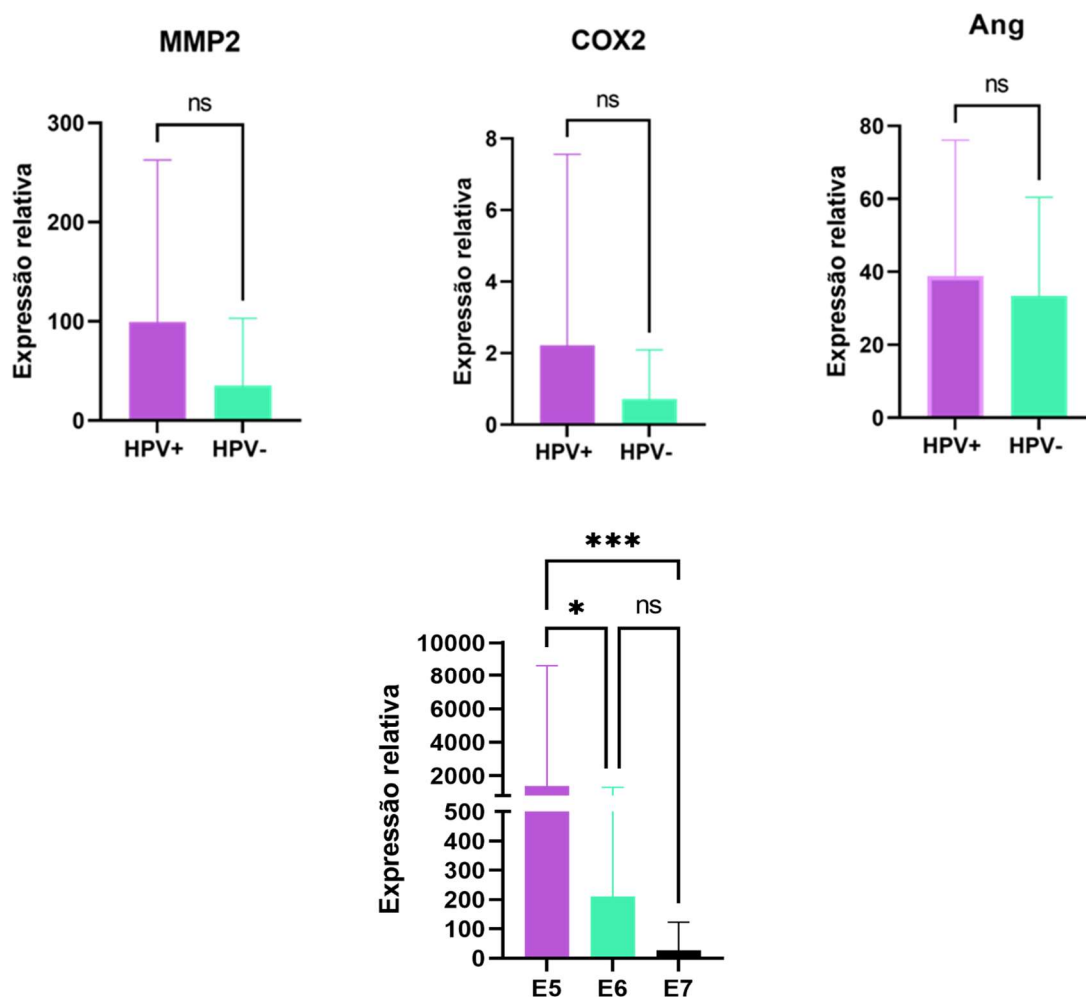
5.3 EXPRESSÃO DE ONCOGENES VIRAIS E5, E6 e E7 EM AMOSTRAS PARAFINADAS DE TUMORES MAMÁRIOS

As 92 amostras foram submetidas à extração de RNA e à avaliação da expressão dos oncogenes E5, E6 e E7. Dentre elas, apenas 50 apresentaram quantificações acima de 150 ng/μL e razões 260/280 e 260/230 entre 1,8 e 2,0, sendo consideradas para esta etapa do estudo. As amostras selecionadas foram divididas em dois grupos distintos com base na positividade ou negatividade para MY e GP, conforme apresentado na figura 5.

Um total de 17 amostras apresentou, inicialmente, resultado positivo para HPV, devido à amplificação para os primers MY e GP. Por outro lado, 33 amostras foram consideradas negativas para HPV, pois não apresentaram amplificação para esses primers.

A presença dos oncogenes virais foi avaliada nas 50 amostras, das quais 20, que inicialmente não foram positivas para MY e GP, apresentaram expressão dos oncogenes E5, E6 e E7 do HPV. Além dessas, as 17 amostras previamente identificadas como positivas pelos primers MY/GP também exibiram expressão dos oncogenes virais, enquanto 13 amostras permaneceram negativas para HPV. Com esse método de detecção, o número total de amostras positivas para HPV aumentou para 37, reduzindo o número de amostras negativas para 13. Foi, ainda, observado um aumento significativo na expressão relativa da oncoproteína E5 nas amostras positivas para HPV, quando comparada às oncoproteínas E6 e E7. No entanto, não foram detectadas diferenças de expressão entre E6 e E7, conforme apresentado na figura 6.

Figura 6 - Expressão relativa das oncoproteínas E5, E6 e E7 nos pacientes com câncer de mama HPV+ positivo.



Fonte: Autora (2025).

5.4 EXPRESSÃO RELATIVA DE GENES ALVO MMP-2, ANG e COX-2 EM AMOSTRAS PARAFINADAS DE TUMORES MAMÁRIOS

As expressões relativas dos genes-alvo avaliados nas 50 amostras de carcinoma de mama, utilizando a técnica de RT-qPCR, não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre as pacientes HPV-positivo e HPV-negativo, conforme ilustrado.

6 DISCUSSÃO

Dentre os vírus oncogênicos, o HPV tem ganhado prevalência em investigações sobre tumores mamários, especialmente devido ao crescente interesse em seu possível papel etiológico em cânceres extragenitais. Os resultados deste estudo confirmam a presença de DNA de HPV em 43 (46,74%) nos carcinomas de mama analisados. No entanto, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre as amostras positivas e negativas para o HPV. Acredita-se que o tamanho amostral possa ter influenciado essa ausência de significância.

A presença de HPV em tumores de mama tem sido relatada com uma ampla variação na prevalência da infecção, oscilando entre 2,7% e 77,2% nos últimos cinco anos (Wu *et al.*, 2024). No Brasil, um estudo identificou a presença de DNA do HPV em 66,6% das pacientes investigadas (Nascimento *et al.*, 2024). Dessa forma, os dados apresentados neste estudo estão em consonância com pesquisas anteriores conduzidas em diferentes regiões do mundo.

No câncer, a relação entre longevidade e risco de adoecimento é uma condição bem estabelecida, envolvendo fatores genéticos e ambientais (Alinezhadi *et al.*, 2022; Gupta *et al.*, 2020). No presente estudo, observou-se uma variação de idade entre 29 e 85 anos em mulheres com diagnóstico confirmado de carcinoma de mama. Essas observações são relevantes, pois, embora o HPV seja considerado uma infecção mais prevalente em mulheres jovens e sexualmente ativas, é fundamental reconhecer que a população mais idosa também necessita de cuidados em saúde sexual. A variação nas idades no presente estudo alerta para uma aproximação entre os casos de mulheres com idades mais e menos avançadas.

Gebregzabher *et al.* (2021) identificaram a presença de DNA de HPV de alto e baixo risco em tecidos de carcinoma de mama em mulheres da Etiópia, detectando os genótipos 6, 16 e 39, com idades variando entre 22 e 75 anos. De maneira semelhante, Khodabandehlou *et al.* (2019) encontraram os genótipos 6, 11, 16, 18 e 33 em pacientes com idades entre 30 e 81 anos. Esses achados corroboram os dados do presente estudo, reforçando a amplitude da faixa etária das pacientes acometidas.

Ao tratar das análises de metástase em linfonodo axilar, tanto as mulheres positivas quanto as negativas para o genótipo HPV demonstram percentuais correspondentes a 19,57%. Tumores HPV-positivos podem estar associados a metástases tardias, permitindo correlacionar com a longa sobrevida desses pacientes (Huang *et al.*, 2013; Faraji, Eisele e Fakhr, 2017). Uma possibilidade é que o número de metástases em cânceres de mama HPV-positivo possa ser influenciado por alterações que o HPV pode causar em genes como COX-2 e STAT3, que estão envolvidos com metástase, invasão e progressão do tumor (Wang *et al.*, 2017; Zhang *et al.*, 2016).

O perfil molecular dos tumores avaliados demonstrou prevalência do tipo luminal A dentre as mulheres HPV-positivo e negativo. De fato, esse tipo é o mais incidente entre os tumores malignos de mama, justificando sua ocorrência expressiva dentre as mulheres investigadas (Baker *et al.*, 2024). Além disso, a ampliação de diagnósticos de exames do tipo mamografia no rastreio de rotina proporcionou um diagnóstico mais assertivo para o câncer de mama (Van Bockstal *et al.*, 2020), reforçando a importância dessas abordagens combinadas para a detecção precoce e eficaz. Aqui, neste estudo, considerando o câncer de mama e a presença da infecção por HPV, chegou-se a 4 pacientes com tumores HER-2 positivo (4,35%) e 2 triplo negativo (2,17%), o último com prognóstico mais desfavorável em comparação a outros tumores (Grinda *et al.*, 2021; Zubair, Wang; Ali, 2021).

O HPV é um vírus caracterizado por um extenso período de incubação, o que pode contribuir significativamente para os mecanismos oncogênicos associados à sua infecção, permitindo que o vírus estabeleça uma interação prolongada com diferentes tecidos celulares. Com isso, pode infectar e conviver em seu estado de latência por muito tempo (Aksoy, Gottschalk; Meneses, 2017; Ozbun; Campos, 2021) e sua presença pode induzir a inflamação crônica, que é mediada por diferentes citocinas e espécies reativas de oxigênio (EROs). Essa situação crônica pode suprimir as vias de controle antitumoral e promover o desenvolvimento de cânceres e metástases (Esquivel-Velázquez *et al.*, 2015; Fernandes *et al.*, 2015; Stone *et al.*, 2014).

Ao tratar das análises de presença ou ausência de linfonodo axilar comprometido, tanto as mulheres positivas quanto as negativas para o genótipo

HPV demonstram percentuais correspondentes a 19,57%. Além disso, a maioria dos tumores estudados era do tipo carcinoma ductal e apresentavam invasão tecidual.

Os tumores HPV-positivos podem estar associados a metástases tardias, permitindo correlacionar com a longa sobrevivência desses pacientes (Huang *et al.*, 2013; Faraji, Eisele e Fakhr, 2017). Uma possibilidade é que o número de metástases em cânceres de mama HPV-positivo possa ser influenciado por alterações que o HPV pode causar em genes como COX-2 e STAT3, que estão envolvidos com metástase, invasão e progressão do tumor (Wang *et al.*, 2017; Zhang *et al.*, 2016).

A detecção do HPV no presente estudo, utilizando os primers MY e GP, os quais possuem sítios específicos para a região L1 do capsídeo viral, revelou que, em 20 amostras, o HPV foi detectado com o uso dos primers MY. Em seguida, foi aplicada a técnica de Nested-PCR, com o uso dos primers internos GP, o que resultou em um aumento significativo no número de pacientes positivos para o HPV, ampliando a positividade em mais 23 indivíduos. A técnica de Nested-PCR, reconhecida por sua maior acurácia e sensibilidade, provavelmente contribuiu para o aumento da detecção do vírus nas amostras. Além disso, diversos estudos indicam que a baixa carga viral presente em tecidos parafinados pode reduzir a quantidade de DNA disponível para a detecção do vírus, o que pode ter influenciado os resultados obtidos (Božić *et al.*, 2020).

Lawson e Glenn (2021) postulam que a carga viral do HPV no tecido mamário é menor que no tecido cervical, o que justifica resultados negativos e variáveis de outros estudos. É possível, ainda, demonstrar que o HPV no tecido mamário pode ser encontrado, principalmente, na sua forma integrada, com uma variação de detecção de 86% a 100% (Islam; Chakraborty; Panda, 2020). As variações nos percentuais de resultados encontrados são fundamentadas na dificuldade técnica de identificar as cargas virais extremamente baixas de HPV no câncer de mama quando comparado ao câncer cervical. Utilizando PCR quantitativo, Khan *et al.* (2018) acrescenta ao panorama o fato de que a carga viral média de HPV 16 em cânceres de mama era 5,4 cópias de HPV por 10^4 células cancerosas em comparação a 130.480 no câncer cervical.

Nesta pesquisa, das 92 amostras inicialmente investigadas quanto à presença de DNA do HPV, apenas 50, com RNA de qualidade adequada, puderam

ser submetidas às análises de expressão dos oncogenes E5, E6 e E7. Inicialmente, desse conjunto de 50 amostras, 17 haviam sido positivas para os primers MY e GP, enquanto 33 haviam sido negativas. Contudo, após a avaliação da expressão gênica, observou-se um aumento no número de amostras classificadas como HPV positivo.

Fatores como carga viral, tipo histológico, qualidade e integridade do DNA extraído, conservação das amostras, variação genotípica e características do grupo populacional analisado podem influenciar os resultados obtidos (Habyarimana *et al.*, 2018). Neste estudo, a avaliação da expressão relativa dos oncogenes do HPV revelou níveis aumentados da oncoproteína E5 em comparação com as oncoproteínas E6 e E7.

A oncoproteína E5 é capaz de estimular vias de sinalização do EGFR, que estão envolvidas no crescimento e na proliferação celular, além de regular negativamente o MHC-I, facilitando a evasão do sistema imunológico (Basto *et al.*, 2020; Basukala; Banks, 2021; Campo *et al.*, 2010). O oncogene E5 tem sido principalmente associado à expressão e ativação do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) (Zhang *et al.*, 2005; Wasson *et al.*, 2017). Essa proteína interage com a subunidade 16K das (H⁺)-ATPases vacuolares (V-ATPases), o que interrompe o processo normal de acidificação endossomal dependente de v-ATPase, resultando na redução da degradação do EGFR (Adam; Briggs; McCance, 2000; Rodriguez; Finbow; Alonso, 2000).

Embora os mecanismos biológicos dessa oncoproteína ainda não estejam completamente elucidados, alguns estudos destacam seu papel nas células tumorais. No caso do câncer de mama HPV-positivo, poucos trabalhos detalham os efeitos da expressão isolada da oncoproteína E5, indicando a necessidade de mais pesquisas focadas nas interações dessa proteína. Em outros contextos, o oncogene E5 tem demonstrado atuar na proliferação, migração e invasão celular *in vitro*, além de acelerar o crescimento tumoral *in vivo* (Liao *et al.*, 2013). No presente estudo, os aumentos observados na expressão de E5 sugerem um possível reforço nos processos de proliferação, migração e invasão celular nos tumores de mama analisados, associados à presença ativa dessa oncoproteína.

Em geral, diversos estudos abordam as interações dos oncogenes E5, E6 e E7 do HPV com a carcinogênese (Islam; Chakraborty; Panda, 2020; Salman *et al.*, 2017; Yasmeen *et al.*, 2007). A maioria desses estudos mostra que essas proteínas interagem com supressores de tumor, o que favorece a replicação viral e a transformação maligna das células normais em células cancerígenas, além de regular positivamente a Cox-2, o que intensifica a inflamação (Wang *et al.*, 2018).

Embora a análise da expressão relativa do HPV seja considerada uma abordagem mais vantajosa em nosso estudo, a detecção por meio dos primers MY e GP, para fins diagnósticos no câncer de mama, ainda apresenta vantagens, principalmente devido ao seu custo inferior em comparação com a PCR convencional e a RT-qPCR. No entanto, em investigações científicas, a técnica de RT-qPCR pode ser mais interessante, pois oferece uma detecção mais sensível do HPV, além de permitir uma análise mais abrangente da atividade dos oncogenes do HPV no desenvolvimento do câncer.

As análises de expressão relativa dos genes alvos MMP-2, Cox-2 e ANG neste estudo não revelaram diferenças significativas entre as pacientes HPV-positivas e HPV-negativas. No entanto, ao observar o gráfico de expressão, é possível notar uma maior expressão desses genes nas pacientes HPV-positivas em comparação com as HPV-negativas.

A superprodução ou aumento da atividade de MMP-2 no câncer está diretamente associada à degradação da matriz extracelular (MEC) e da membrana basal (BM), facilitando a invasão de células tumorais para tecidos adjacentes e contribuindo para a metástase para órgãos distantes (Nelson *et al.*, 2000). Diversos estudos indicam que a MMP-2 é um fator relevante para a análise prognóstica de vários tipos de câncer (Deng *et al.*, 2019; Ren *et al.*, 2015; Zhu *et al.*, 2019).

A superexpressão de MMP-2 no câncer de mama está correlacionada a características clínico-patológicas e é associada à diminuição da sobrevida desses pacientes (Jia *et al.*, 2017; Liu *et al.*, 2013; Zhao *et al.*, 2013). De acordo com Jiang e Li (2021), a superexpressão de MMP-2 em células tumorais foi associada a fatores desfavoráveis, como maior tamanho tumoral, metástase linfonodal, metástase distante, estágio clínico avançado e grau histológico elevado, todos os quais contribuem para o pior prognóstico em pacientes com câncer de mama.

Em cânceres HPV-positivos, as oncoproteínas do HPV modulam a expressão e ativação das metaloproteinases de matriz (MMPs), que desempenham um papel fundamental na carcinogênese induzida pelo vírus. De acordo com Vashisht *et al.* (2019), o desenvolvimento de cânceres invasivos a partir de lesões intraepiteliais depende fortemente da expressão e distribuição alteradas das MMPs. A MMP-2, em particular, é uma enzima crucial no processo metastático, sendo amplamente envolvida na progressão e disseminação tumoral (Yao *et al.*, 2017; Sun *et al.*, 2019).

Nos carcinomas de mama avaliados neste estudo, quase metade das pacientes HPV-positivas apresentaram metástase em linfonodo axilar, juntamente com um aumento na expressão de MMP-2, reforçando a hipótese de que mais investigações sobre as interações do vírus com esses mecanismos são necessárias. A avaliação dos parâmetros de expressão de COX-2 também revelou um aumento nas pacientes HPV-positivas em comparação com as demais (Figura 8). A COX-2 não está apenas envolvida na inflamação (Du *et al.*, 2022; Hidalgo-Estévez *et al.*, 2020; Vieira *et al.*, 2022), mas também no desenvolvimento do câncer, sendo superexpressa em muitos tumores, especialmente no câncer de mama.

Na infecção por HPV em células epiteliais cervicais neoplásicas, as oncoproteínas virais E6 e E7 podem induzir inflamação crônica ao regular positivamente a expressão de COX-2 (Subbaramaiah *et al.*, 2007). Além disso, os oncogenes E6 e E7 do HPV funcionam como mediadores da ligação da proteína ativadora-1 (AP-1) ao elemento responsivo ao cAMP (CRE) do promotor da COX-2, ativando a expressão dessa enzima (García-Quiroz *et al.*, 2022).

O oncogene E5 também regula positivamente a expressão de COX-2, mas o faz através da sinalização da combinação do receptor de fator de crescimento epidérmico (EGFR) e do fator nuclear kb (NF-κB), dois oncogenes que podem promover o desenvolvimento e a progressão de tumores em decorrência do envolvimento na via de sinalização EGFR/NF-κB (Kim *et al.*, 2009). Em nosso estudo, E5 foi o oncogene do HPV de maior percentual expressivo equiparado aos oncogene E6 e E7, possibilitando sugerir que o aumento de expressão de COX-2 nas pacientes HPV-positivo, pode ser pela regulação positiva da oncoproteína E5, indicando a necessidade de mais investigações quando destas interações.

Ao comparar a expressão relativa da proteína angiogenina nas pacientes HPV-positivo em comparando com pacientes HPV-negativo (Figura 8), foi observado aumento de expressão conforme ocorreram nos demais genes alvos estudados. Esta proteína é uma enzima pró-angiogênica que induz a formação de novos vasos sanguíneos e capilares, fundamentais para o crescimento do tumor e a progressão do câncer (Sarandhar; Allam, 2021).

Um estudo que investigou a expressão do oncogene E7 do HPV em células pulmonares, demonstrou que houve aumento de angiogênese, com índices acentuados nas concentrações dos principais fatores angiogênicos, VEGFA e Ang-1, no meio condicionado tratado com células que expressaram E7 do HPV, confirmando no estudo o efeito pró-angiogênico do oncogene E7 *in vitro* (Zhan, *et al.*, 2024). No câncer de mama, ANG induz angiogênese ativando a proteína quinase B (PKB) ligando-se ao seu receptor nas células endoteliais, ou entrando nas células por endocitose e sofrendo translocação nuclear (Li *et al.*, 2020).

O HPV é um vírus que consegue modular diversas vias de sinalização relacionadas a inflamação, proliferação celular, além de interferir na modulação da resposta imune (Blanco *et al.*, 2021). Em nosso estudo, foi demonstrado aumento de expressão das proteínas MMP-2, Cox-2, e ANG, nas pacientes HPV-positivo concordando com a hipótese de que o HPV pode está modulando vias de sinalizações nestas proteínas. Com isso, tornam-se necessárias mais investigações e abordagens sobre o tema com o intuito que compreender melhor as interações do vírus em carcinomas de mama.

7 CONCLUSÃO

1. Foi detectado o DNA de HPV em tecido mamário. A taxa de detecção em nosso estudo foi de 46,74% nos tumores malignos de mama. Esse achado contribui para conhecimento sobre a prevalência do vírus em tumores de mama;
2. Houve variação na faixa etária das pacientes entre 29 a 85 anos;
3. O perfil tumoral histológico e molecular demonstrou presença de metástase em linfonodo axilar, prevalência do carcinoma ductal e do tipo molecular Luminal A entre as amostras tumorais com DNA- HPV+ e DNA-HPV-. A maioria dos tumores malignos avaliados demonstraram inatividade tecidual;
4. O estudo demonstra que a oncoproteína E5 do HPV apresenta níveis de expressão aumentados em relação às oncoproteínas E6 e E7.
5. Não foi identificada diferenças significativas na expressão dos genes MMP-2, Cox-2 e ANG, entre os tumores HPV+ e HPV-. Esse resultado sugere que o HPV pode não influenciar diretamente a expressão desses genes, ou que outros mecanismos regulatórios podem estar envolvidos.

REFERÊNCIAS

- ADAM, J.L.; BRIGGS, M.W.; MCCANCE, D.J.. A Mutagenic Analysis of the E5 Protein of Human Papillomavirus Type 16 Reveals That E5 Binding to the vacuolar H⁺-ATPase Is Not Sufficient for Biological Activity, Using Mammalian and Yeast Expression Systems. **Virology**, [s.l.], v. 272, n. 2, p. 315-325, jul. 2000. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1006/viro.2000.0376>. Acesso em: 24 nov. 2024.
- AKSOY, Pinar; GOTTSCHALK, Elinor Y.; MENESES, Patricio I.. HPV entry into cells. **Mutation Research/Reviews In Mutation Research**, [s.l.], v. 772, p. 13-22, abr. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.09.004>. Acesso em: 24 nov.2024.
- ALINEZHADI, Mastaneh *et al.* Detection of High-Risk Human Papillomavirus DNA in Invasive Ductal Carcinoma Specimens. **Asian Pacific Journal Of Cancer Prevention**, [s.l.], v. 23, n. 9, p. 3201-3207, 1 set. 2022. EpiSmart Science Vector Ltd. <http://dx.doi.org/10.31557/apjcp.2022.23.9.3201>. Acesso em: 24 nov. 2024.
- ANTONSSON, Annika *et al.* The Human Papillomavirus Type 16 E7 Protein Binds Human Interferon Regulatory Factor-9 via a Novel PEST Domain Required for Transformation. **Journal Of Interferon & Cytokine Research**, [s.l.], v. 26, n. 7, p. 455-461, jul. 2006. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/jir.2006.26.455>. Acesso em: 24 nov. 2024.
- ARBYN, Marc *et al.* 2020 list of human papillomavirus assays suitable for primary cervical cancer screening. **Clinical Microbiology And Infection**, [s.l.], v. 27, n. 8, p. 1083-1095, ago. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2021.04.031>. Acesso em: 24 nov. 2024.
- ASSARZADEGAN, Naziheh; BROOKS, Eugene; VOLTAGGIO, Lysandra. HPV-driven anal neoplasia: review and recent developments. **Pathology**, [s.l.], v. 54, n. 2, p. 184-194, mar. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pathol.2021.07.003>. Acesso em: 24 nov. 2024.
- AUGUSTIN, Jeremy Gbenakpon *et al.* HPV Detection in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas: what is the issue?. **Frontiers In Oncology**, [s.l.], v. 10, p. 1751-1753, 15 set. 2020. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2020.01751>. Acesso em: 24 nov. 2024.
- BAKER, Jannah *et al.* Atypical ductal or lobular hyperplasia, lobular carcinoma in-situ, flat epithelial atypia, and future risk of developing breast cancer: systematic review and meta-analysis. **The Breast**, [s.l.], v. 78, p. 103807-103807, dez. 2024. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2024.103807>. Acesso em: 24 nov. 2024.
- BAKHTIARIZADEH, Sahar *et al.* Almost Complete Lack of Human Cytomegalovirus and Human papillomaviruses Genome in Benign and Malignant Breast Lesions in Shiraz, Southwest of Iran. **Asian Pacific Journal Of Cancer Prevention**, [s.l.], v. 18,

n. 12, p. 3319-3324, dez. 2017. West Asia Organization for Cancer Prevention (WAOCP). <http://dx.doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.12.3319>. Acesso em: 24 nov. 2024.

BANERJEE, N. Sanjib *et al.* Human Papillomavirus (HPV) E7 Induces Prolonged G2 following S Phase Reentry in Differentiated Human Keratinocytes. **Journal Of Biological Chemistry**, [s.l.], v. 286, n. 17, p. 15473-15482, abr. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.m110.197574>. Acesso em: 24 nov. 2024.

BARR, Alexis R. *et al.* DNA damage during S-phase mediates the proliferation-quiescence decision in the subsequent G1 via p21 expression. **Nature Communications**, [s.l.], v. 8, n. 1, p. 14728-14729, 20 mar. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms14728>. Acesso em: 30 nov. 2024.

BARUAH, Bidyut; WARD, Anthony. Metamorphosis of intrapreneurship as an effective organizational strategy. **International Entrepreneurship And Management Journal**, [s.l.], v. 11, n. 4, p. 811-822, 6 maio 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11365-014-0318-3>. Acesso em: 23 set. 2024.

BASTO, Diogo Lisboa *et al.* The papillomavirus E5 gene does not affect EGFR transcription and overall survival in cervical cancer. **Journal Of Medical Virology**, [s.l.], v. 92, n. 8, p. 1283-1289, 18 nov. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25624>. Acesso em: 30 nov. 2024.

BASUKALA, Om; BANKS, Lawrence. The Not-So-Good, the Bad and the Ugly: hpv e5, e6 and e7 oncoproteins in the orchestration of carcinogenesis. **Viruses**, [S.L.], v. 13, n. 10, p. 1892-1893, 22 set. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/v13101892>. Acesso em: 30 nov. 2024.

BELLEUDI, Francesca *et al.* The Receptor Tyrosine Kinase FGFR2b/KGFR Controls Early Differentiation of Human Keratinocytes. **Plos One**, [s.l.], v. 6, n. 9, p. 24194, 21 set. 2011. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0024194>. Acesso em: 23 set. 2024.

BEZPROZVANNY, Ilya; MAXIMOV, Anton. PDZ domains: more than just a glue. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [s.l.], v. 98, n. 3, p. 787-789, 30 jan. 2001. Proceedings of the National Academy of Sciences. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.98.3.787>. Acesso em: 30 nov. 2024.

BHATTACHARJEE, Rahul *et al.* Mechanistic role of HPV-associated early proteins in cervical cancer: molecular pathways and targeted therapeutic strategies. **Critical Reviews In Oncology/Hematology**, [s.l.], v. 174, p. 103675-103676, jun. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2022.103675>. Acesso em: 30 nov. 2024.

BODE, W. *et al.* The Metzincin-Superfamily of Zinc-Peptidases. **Advances In Experimental Medicine And Biology**, [s.l.], p. 1-11, 1996. Springer US. http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4613-0335-0_1. Acesso em: 30 nov. 2024.

BOURBOULIA, Dimitra; STETLER-STEVENSON, William G.. Matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): positive and negative regulators in tumor cell adhesion. **Seminars In Cancer Biology**, [s.l.], v. 20, n. 3, p. 161-168, jun. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semcancer.2010.05.002>. Acesso em: 30 nov. 2024.

BOŽIĆ, Ljiljana *et al.* Comparison of HPV detection rate in formalin-fixed paraffin-embedded tissues of head and neck carcinoma using two DNA extraction kits and three amplification methods. **European Journal Of Oral Sciences**, [s.l.], v. 128, n. 6, p. 501-507, 17 nov. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/eos.12746>. Acesso em: 30 nov. 2024.

BRUNO, Maria Teresa *et al.* Evidence for HPV DNA in the placenta of women who resorted to elective abortion. **Bmc Pregnancy And Childbirth**, [s.l.], v. 21, n. 1, p. 485-486, 6 jul. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12884-021-03937-9>. Acesso em: 30 nov. 2024.

BUCK, Christopher B.; DAY, Patricia M.; TRUS, Benes L.. The papillomavirus major capsid protein L1. **Virology**, [s.l.], v. 445, n. 1-2, p. 169-174, out. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.virol.2013.05.038>. Acesso em: 30 nov. 2024.

CAMPO, M.s. *et al.* HPV-16 E5 down-regulates expression of surface HLA class I and reduces recognition by CD8 T cells. **Virology**, [s.l.], v. 407, n. 1, p. 137-142, nov. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.virol.2010.07.044>. Acesso em: 30 nov. 2024.

CAROLIS, Sabrina de *et al.* Liquid Biopsy in the Diagnosis of HPV DNA in Breast Lesions. **Future Microbiology**, [s.l.], v. 13, n. 2, p. 187-194, 4 out. 2017. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2217/fmb-2017-0145>. Acesso em: 30 nov. 2024.

CHEN, Biqing *et al.* Advances in molecular mechanism of HPV16 E5 oncoprotein carcinogenesis. **Archives Of Biochemistry And Biophysics**, [s.l.], v. 745, p. 109716, set. 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.abb.2023.109716>. Acesso em: 30 nov. 2024.

CHEN, Alice Che-Ha *et al.* Human papillomavirus DNA detected in peripheral blood samples from healthy Australian male blood donors. **Journal Of Medical Virology**, [s.l.], v. 81, n. 10, p. 1792-1796, 20 ago. 2009. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.21592>. Acesso em: 30 nov. 2024.

CRAZE, Madeleine L *et al.* MYC regulation of glutamine–proline regulatory axis is key in luminal B breast cancer. **British Journal Of Cancer**, [s.l.], v. 118, n. 2, p. 258-265, 23 nov. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2017.387>. Acesso em: 30 nov. 2024.

CARDEAL, Laura Beatriz da Silva *et al.* HPV16 Oncoproteins Induce MMPs/RECK-TIMP-2 Imbalance in Primary Keratinocytes: possible implications in cervical carcinogenesis. **Plos One**, [s.l.], v. 7, n. 3, p. 33585, 16 mar. 2012. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0033585>. Acesso em: 30 nov. 2024.

DENG, Wei *et al.* Overexpression of MMPs Functions as a Prognostic Biomarker for Oral Cancer Patients: a systematic review and meta-analysis. **Oral Health And Preventive Dentistry**, [s.l.], v. 17, n. 6, p. 505-514, 20 dez. 2019. Quintessenz Verlags-GmbH. <http://dx.doi.org/10.3290/j.ohpd.a43636>. Acesso em: 30 nov. 2024.

DI LONARDO, Anna; VENUTI, Aldo; MARCANTE, Maria Luisa. Human papillomavirus in breast cancer. **Breast Cancer Research And Treatment**, [s.l.], v. 21, n. 2, p. 95-100, jun. 1992. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/bf01836955>. Acesso em: 30 nov. 2024.

DING, Lina *et al.* Perturbed myoepithelial cell differentiation in BRCA mutation carriers and in ductal carcinoma in situ. **Nature Communications**, [s.l.], v. 10, n. 1, p. 4182, 13 set. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-019-12125-5>. Acesso em: 30 nov. 2024.

DISCACCIATI, Michelle G. *et al.* MMP-9/RECK Imbalance: a mechanism associated with high-grade cervical lesions and genital infection by human papillomavirus and chlamydia trachomatis. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, [s.l.], v. 24, n. 10, p. 1539-1547, 30 set. 2015. American Association for Cancer Research (AACR). <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.epi-15-0420>. Acesso em: 30 nov. 2024.

DOORBAR, John *et al.* Human papillomavirus molecular biology and disease association. **Reviews In Medical Virology**, [s.l.], v. 25, n. 1, p. 2-23, mar. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/rmv.1822>. Acesso em: 23 ago. 2024.

DU, Jingwei *et al.* Prognostic and Clinical Significance of COX-2 Overexpression in Laryngeal Cancer: a meta-analysis. **Frontiers In Oncology**, [s.l.], v. 12, p. 854946, 22 abr. 2022. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2022.854946>. Acesso em: 30 nov. 2024.

EBISCH, Renée M.F. *et al.* Long-Lasting Increased Risk of Human Papillomavirus-Related Carcinomas and Premalignancies After Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3: a population-based cohort study. **Journal Of Clinical Oncology**, [s.l.], v. 35, n. 22, p. 2542-2550, 1 ago. 2017. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2016.71.4543>. Acesso em: 30 nov. 2024.

EL-SHEIKH, Nabila *et al.* Assessment of Human Papillomavirus Infection and Risk Factors in Egyptian Women With Breast Cancer. **Breast Cancer: Basic and Clinical Research**, [s.l.], v. 15, p. 127, jan. 2021. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1178223421996279>. Acesso em: 30 nov. 2024.

ESQUIVEL-VELÁZQUEZ, Marcela *et al.* The Role of Cytokines in Breast Cancer Development and Progression. **Journal Of Interferon & Cytokine Research**, [s.l.], v. 35, n. 1, p. 1-16, jan. 2015. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/jir.2014.0026>. Acesso em: 30 nov. 2024.

FAN, Junpeng *et al.* Multi-omics characterization of silent and productive HPV integration in cervical cancer. **Cell Genomics**, [s.l.], v. 3, n. 1, p. 100211, jan. 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.xgen.2022.100211>. Acesso em: 30 nov. 2024.

FERLAY, Jacques *et al.* Cancer statistics for the year 2020: an overview. **International Journal Of Cancer**, [s.l.], v. 149, n. 4, p. 778-789, 22 abr. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.33588>. Acesso em: 30 nov. 2024.

FERNANDES, José Veríssimo *et al.* The Role of the Mediators of Inflammation in Cancer Development. **Pathology & Oncology Research**, [s.l.], v. 21, n. 3, p. 527-534, 5 mar. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12253-015-9913-z>. Acesso em: 30 nov. 2024.

FIDLER, Miranda M *et al.* Cancer incidence and mortality among young adults aged 20–39 years worldwide in 2012: a population-based study. **The Lancet Oncology**, [s.l.], v. 18, n. 12, p. 1579-1589, dez. 2017. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30677-0](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30677-0). Acesso em: 30 nov. 2024.

FILIPPOVA, Maria *et al.* The Large and Small Isoforms of Human Papillomavirus Type 16 E6 Bind to and Differentially Affect Procaspase 8 Stability and Activity. **Journal Of Virology**, [s.l.], v. 81, n. 8, p. 4116-4129, 15 abr. 2007. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/jvi.01924-06>. Acesso em: 30 nov. 2024.

FISCHER, Martin *et al.* Human papilloma virus E7 oncoprotein abrogates the p53-p21-DREAM pathway. **Scientific Reports**, [s.l.], v. 7, n. 1, p. 416, 1 jun. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-02831-9>. Acesso em: 30 nov. 2024.

FOOTE, F. W.; STEWART, F. W.. Lobular Carcinoma In Situ: a rare form of mammary cancer. **Ca: A Cancer Journal for Clinicians**, [s.l.], v. 32, n. 4, p. 234-237, 1 jul. 1941. Wiley. <http://dx.doi.org/10.3322/canjclin.32.4.234>. Acesso em: 30 nov. 2024.

FREJBORG, Ellen; SALO, Tuula; SALEM, Abdelhakim. Role of Cyclooxygenase-2 in Head and Neck Tumorigenesis. **International Journal Of Molecular Sciences**, [s.l.], v. 21, n. 23, p. 9246, 3 dez. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21239246>. Acesso em: 30 nov. 2024.

GALLO, Oreste *et al.* Prognostic significance of cyclooxygenase-2 pathway and angiogenesis in head and neck squamous cell carcinoma. **Human Pathology**, [s.l.], v. 33, n. 7, p. 708-714, jul. 2002. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/hupa.2002.125376>. Acesso em: 30 nov. 2024.

GARCÍA-QUIROZ, Janice *et al.* The Interaction of Human Papillomavirus Infection and Prostaglandin E2 Signaling in Carcinogenesis: a focus on cervical cancer therapeutics. **Cells**, [s.l.], v. 11, n. 16, p. 2528, 15 ago. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/cells11162528>. Acesso em: 13 set. 2024.

GAUDET, Marc; HAMM, Jeremy; AQUINO-PARSONS, Christina. Incidence of anogenital and head and neck malignancies in women with a previous diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. **Gynecologic Oncology**, [s.l.], v. 134, n. 3, p. 523-526, set. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.07.088>. Acesso em: 30 nov. 2024.

GEBREGZABHER, Endale *et al.* Detection of High- and Low-Risk HPV DNA in Archived Breast Carcinoma Tissues from Ethiopian Women. **International Journal Of Breast Cancer**, [s.l.], v. 2021, p. 1-6, 11 out. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1155/2021/2140151>. Acesso em: 30 nov. 2024.

GIALELI, Chrisostomi; THEOCHARIS, Achilleas D.; KARAMANOS, Nikos K.. Roles of matrix metalloproteinases in cancer progression and their pharmacological targeting. **The Febs Journal**, [s.l.], v. 278, n. 1, p. 16-27, 19 nov. 2010. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-4658.2010.07919.x>. Acesso em: 30 nov. 2024.

GORADEL, Nasser Hashemi *et al.* Cyclooxygenase-2 in cancer: a review. **Journal Of Cellular Physiology**, [s.l.], v. 234, n. 5, p. 5683-5699, 20 out. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jcp.27411>. Acesso em: 30 nov. 2024.

GORRINGE, Kylie L.; FOX, Stephen B.. Ductal Carcinoma In Situ Biology, Biomarkers, and Diagnosis. **Frontiers In Oncology**, [s.l.], v. 7, p. 248, 23 out. 2017. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2017.00248>. Acesso em: 30 nov. 2024.

GRINDA, T. *et al.* Evolution of overall survival and receipt of new therapies by subtype among 20 446 metastatic breast cancer patients in the 2008-2017 ESME cohort. **Esmo Open**, [s.l.], v. 6, n. 3, p. 100114, jun. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100114>. Acesso em: 30 nov. 2024.

GUPTA, Gagan K. *et al.* Perspectives on Triple-Negative Breast Cancer: current treatment strategies, unmet needs, and potential targets for future therapies. **Cancers**, [s.l.], v. 12, n. 9, p. 2392, 24 ago. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/cancers12092392>. Acesso em: 01 ago. 2024.

GUPTA, Shilpi *et al.* Selective participation of c-Jun with Fra-2/c-Fos promotes aggressive tumor phenotypes and poor prognosis in tongue cancer. **Scientific Reports**, [s.l.], v. 5, n. 1, p. 16811, 19 nov. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/srep16811>. Acesso em: 13 ago. 2024.

HABYARIMANA, Thierry *et al.* Detection of human papillomavirus DNA in tumors from Rwandese breast cancer patients. **Breast Cancer**, [s.l.], v. 25, n. 2, p. 127-133, 19 jan. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12282-018-0831-2>. Acesso em: 13 ago. 2024.

HADLER-OLSEN, Elin; WINBERG, Jan-Olof; UHLIN-HANSEN, Lars. Matrix metalloproteinases in cancer: their value as diagnostic and prognostic markers and therapeutic targets. **Tumor Biology**, [s.l.], v. 34, n. 4, p. 2041-2051, 17 maio 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s13277-013-0842-8>. Acesso em: 13 ago. 2024.

HALL, Jeff M. *et al.* Linkage of Early-Onset Familial Breast Cancer to Chromosome 17q21. **Science**, [s.l.], v. 250, n. 4988, p. 1684-1689, 21 dez. 1990. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/science.2270482>. Acesso em: 13 ago. 2024.

HANAFY, Sabah *et al.* High-risk human papillomavirus enhances the expression of COX-2 VEGF, EGFR, ProEx-C, and TERT proteins in human papillomavirus-related multiphenotypic sinonasal carcinoma through activation of PI3K/Akt, pRb, and TERT signalling pathways. **Polish Journal Of Pathology**, [s.l.], v. 73, n. 4, p. 283-298, 2022. Termedia Sp. z.o.o.. <http://dx.doi.org/10.5114/pjp.2022.125819>. Acesso em: 13 ago. 2024.

HANAHAN, Douglas. Hallmarks of Cancer: new dimensions. **Cancer Discovery**, [s.l.], v. 12, n. 1, p. 31-46, 1 jan. 2022. American Association for Cancer Research (AACR). <http://dx.doi.org/10.1158/2159-8290.cd-21-1059>. Acesso em: 13 ago. 2024.

HARBECK, Nadia *et al.* Breast cancer. **Nature Reviews Disease Primers**, [s.l.], v. 5, n. 1, p. 66, 23 set. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-019-0111-2>. Acesso em: 25 set. 2024.

HERBSTER, Suellen *et al.* Alterations in the expression and activity of extracellular matrix components in HPV-associated infections and diseases. **Clinics**, [s.l.], v. 73, p. 551, 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2018/e551s>. Acesso em: 13 set. 2024.

HENNIG, Elin M. *et al.* Human papillomavirus 16 in breast cancer of women treated for high grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN III). **Breast Cancer Research And Treatment**, [s.l.], v. 53, n. 2, p. 121-135, jan. 1999. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1023/a:1006162609420>. Acesso em: 25 set. 2024.

HERRERA-ROMANO, Lisbeth *et al.* Absence of human papillomavirus sequences in epithelial breast cancer in a Mexican female population. **Medical Oncology**, [s.l.], v. 29, n. 3, p. 1515-1517, 11 set. 2011. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12032-011-0059-x>. Acesso em: 25 set. 2024.

HIDALGO-ESTÉVEZ, Alicia M. *et al.* Cyclooxygenase 2-Regulated Genes an Alternative Avenue to the Development of New Therapeutic Drugs for Colorectal Cancer. **Frontiers In Pharmacology**, [s.l.], v. 11, p. 533, 29 abr. 2020. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2020.00533>. Acesso em: 25 set. 2024.

HOJILLA, C V; MOHAMMED, F F; KHOKHA, R. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors direct cell fate during cancer development. **British Journal Of**

Cancer, [s.l.], v. 89, n. 10, p. 1817-1821, nov. 2003. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6601327>. Acesso em: 25 set. 2024.

HOLBRO, Thomas *et al.* The ErbB2/ErbB3 heterodimer functions as an oncogenic unit: erbb2 requires erbb3 to drive breast tumor cell proliferation. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [s.l.], v. 100, n. 15, p. 8933-8938, 9 jul. 2003. Proceedings of the National Academy of Sciences. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1537685100>. Acesso em: 25 set. 2024.

HONDERMARCK, Hubert *et al.* Proteomics of Breast Cancer: the quest for markers and therapeutic targets. **Journal Of Proteome Research**, [s.l.], v. 7, n. 4, p. 1403-1411, 27 fev. 2008. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/pr700870c>. Acesso em: 25 set. 2024.

HOWE, Louise R. Inflammation and breast cancer. Cyclooxygenase/prostaglandin signaling and breast cancer. **Breast Cancer Research**, [s.l.], v. 9, n. 4, p. 210, 16 jul. 2007. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/bcr1678>. Acesso em: 25 set. 2024.

HUIBREGTSE, Jon M.; SCHEFFNER, Martin; HOWLEY, Peter M.. Cloning and Expression of the cDNA for E6-AP, a Protein that Mediates the Interaction of the Human Papillomavirus E6 Oncoprotein with p53. **Molecular And Cellular Biology**, [s.l.], v. 13, n. 2, p. 775-784, 1 fev. 1993. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1128/mcb.13.2.775-784.1993>. Acesso em: 25 set. 2024.

INCA. **INCA estima 704 mil casos de câncer por ano no Brasil até 2025**. Brasília: INCA, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/noticias/2022/inca-estima-704-mil-casos-de-cancer-por-ano-no-brasil-ate-2025>. Acesso em: 22 out. 2024.

INCORVAIA, Lorena *et al.* Hereditary Breast and Ovarian Cancer in Families from Southern Italy (Sicily)—Prevalence and Geographic Distribution of Pathogenic Variants in BRCA1/2 Genes. **Cancers**, [s.l.], v. 12, n. 5, p. 1158, 5 maio 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/cancers12051158>. Acesso em: 22 out. 2024.

ISLAM, Md. Saimul; CHAKRABORTY, Balarko; PANDA, Chinmay Kumar. Human papilloma virus (HPV) profiles in breast cancer: future management. **Annals Of Translational Medicine**, [s.l.], v. 8, n. 10, p. 650-650, maio 2020. AME Publishing Company. <http://dx.doi.org/10.21037/atm-19-2756>. Acesso em: 22 out. 2024.

JIA, Honglei *et al.* Prognostic value of MMP-2 for patients with ovarian epithelial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. **Archives Of Gynecology And Obstetrics**, [s.l.], v. 295, n. 3, p. 689-696, 19 dez. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-016-4257-9>. Acesso em: 24 out. 2024.

JIANG, Hanfang; LI, Huiping. Prognostic values of tumoral MMP2 and MMP9 overexpression in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. **Bmc Cancer**, [s.l.], v. 21, n. 1, p. 149, 10 fev. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-021-07860-2>. Acesso em: 24 out. 2024.

KAEWPRAG, Jittranan *et al.* HPV16 Oncoproteins Promote Cervical Cancer Invasiveness by Upregulating Specific Matrix Metalloproteinases. **Plos One**, [s.l.], v. 8, n. 8, p. 71611, 13 ago. 2013. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0071611>. Acesso em: 30 out. 2024.

KALLIALA, I. *et al.* Incidence and mortality from cervical cancer and other malignancies after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis of the literature. **Annals Of Oncology**, [s.l.], v. 31, n. 2, p. 213-227, fev. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2019.11.004>. Acesso em: 30 out. 2024.

KHODABANDEHLOU, Niloofar *et al.* Human papilloma virus and breast cancer: the role of inflammation and viral expressed proteins. **Bmc Cancer**, [s.l.], v. 19, n. 1, p. 61, 14 jan. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-019-5286-0>. Acesso em: 30 out. 2024.

KIM, S.-H. *et al.* Involvement of NF- B and AP-1 in COX-2 upregulation by human papillomavirus 16 E5 oncoprotein. **Carcinogenesis**, [s.l.], v. 30, n. 5, p. 753-757, 25 mar. 2009. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/carcin/bgp066>. Acesso em: 30 out. 2024.

KING, Mary-Claire. "The Race" to Clone BRCA1. **Science**, [s.l.], v. 343, n. 6178, p. 1462-1465, 28 mar. 2014. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/science.1251900>. Acesso em: 30 out. 2024.

KLEIN, T.; BISCHOFF, R.. Physiology and pathophysiology of matrix metalloproteases. **Amino Acids**, [s.l.], v. 41, n. 2, p. 271-290, 18 jul. 2010. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00726-010-0689-x>. Acesso em: 30 out. 2024.

KONO, Michihide *et al.* Cyclo-Oxygenase-2 Expression Is Associated With Vascular Endothelial Growth Factor C Expression and Lymph Node Metastasis in Oral Squamous Cell Carcinoma. **Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery**, [s.l.], v. 71, n. 10, p. 1694-1702, out. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2013.04.015>. Acesso em: 30 out. 2025.

KOULOURA, Andriana *et al.* HPV infection and breast cancer. Results of a microarray approach. **The Breast**, [s.l.], v. 40, p. 165-169, ago. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2018.05.010>. Acesso em: 30 out. 2024.

KUDELA, Erik *et al.* HPV-Associated Breast Cancer: myth or fact?. **Pathogens**, [s.l.], v. 11, n. 12, p. 1510, 9 dez. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/pathogens11121510>. Acesso em: 30 out. 2024.

KWON, Mi Jeong. Matrix metalloproteinases as therapeutic targets in breast cancer. **Frontiers In Oncology**, [s.l.], v. 12, p. 1108695, 19 jan. 2023. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2022.1108695>. Acesso em: 30 out. 2024.

LARA-PEZZI, Enrique *et al.* The hepatitis B virus X protein promotes tumor cell invasion by inducing membrane-type matrix metalloproteinase-1 and

cyclooxygenase-2 expression. **Journal Of Clinical Investigation**, [s.l.], v. 110, n. 12, p. 1831-1838, 15 dez. 2002. American Society for Clinical Investigation. <http://dx.doi.org/10.1172/jci200215887>. Acesso em: 03 nov. 2024.

LAWSON, James S. *et al.* Human Papilloma Virus Identification in Breast Cancer Patients with Previous Cervical Neoplasia. **Frontiers In Oncology**, [s.l.], v. 5, p. 298, 8 jan. 2016. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2015.00298>. Acesso em: 03 nov. 2024.

LEE, Sangjun *et al.* Differentially Expressed Genes Regulating the Progression of Ductal Carcinoma In Situ to Invasive Breast Cancer. **Cancer Research**, [s.l.], v. 72, n. 17, p. 4574-4586, 30 ago. 2012. American Association for Cancer Research (AACR). <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.can-12-0636>. Acesso em: 03 nov. 2024.

LI, Fang; CUI, Jinquan. Human telomerase reverse transcriptase regulates vascular endothelial growth factor expression via human papillomavirus oncogene E7 in HPV-18-positive cervical cancer cells. **Medical Oncology**, [s.l.], v. 32, n. 7, p. 2-10, 12 jun. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12032-015-0649-0>. Acesso em: 13 set. 2024.

LI, Yan *et al.* Selectively Suppressing Tumor Angiogenesis for Targeted Breast Cancer Therapy by Genetically Engineered Phage. **Advanced Materials**, [s.l.], v. 32, n. 29, p. 2001260, 3 jun. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/adma.202001260>. Acesso em: 03 nov. 2024.

LI, Yilun; MA, Li. Efficacy of chemotherapy for lymph node-positive luminal A subtype breast cancer patients: an updated meta-analysis. **World Journal Of Surgical Oncology**, [s.l.], v. 18, n. 1, p. 316, dez. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12957-020-02089-y>. Acesso em: 03 nov. 2024.

LIAO, Shujie *et al.* Human papillomavirus 16/18 E5 promotes cervical cancer cell proliferation, migration and invasion in vitro and accelerates tumor growth in vivo. **Oncology Reports**, [s.l.], v. 29, n. 1, p. 95-102, 26 out. 2012. Spandidos Publications. <http://dx.doi.org/10.3892/or.2012.2106>. Acesso em: 24 set. 2024.

LIU, Ying *et al.* CD147, MMP9 expression and clinical significance of basal-like breast cancer. **Medical Oncology**, [s.l.], v. 30, n. 1, p. 366, 6 jan. 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12032-012-0366-x>. Acesso em: 24 set. 2024.

LOGAN, Greg J. *et al.* Molecular drivers of lobular carcinoma in situ. **Breast Cancer Research**, [s.l.], v. 17, n. 1, p. 76, 4 jun. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s13058-015-0580-5>. Acesso em: 24 set. 2024.

LOIBL, Sibylle; GIANNI, Luca. HER2-positive breast cancer. **The Lancet**, [s.l.], v. 389, n. 10087, p. 2415-2429, jun. 2017. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)32417-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32417-5). Acesso em: 24 set. 2024.

LUVETA, Jocelyn *et al.* Invasive Lobular Breast Cancer as a Distinct Disease: implications for therapeutic strategy. **Oncology And Therapy**, [s.l.], v. 8, n. 1, p. 1-

11, 24 dez. 2019. Springer Science and Business Media LLC.
<http://dx.doi.org/10.1007/s40487-019-00105-0>. Acesso em: 24 set. 2024.

MAGAL, Sharon Shnitman *et al.* Downregulation of Bax mRNA expression and protein stability by the E6 protein of human papillomavirus 16. **Journal Of General Virology**, [s.l.], v. 86, n. 3, p. 611-621, 1 mar. 2005. Microbiology Society.
<http://dx.doi.org/10.1099/vir.0.80453-0>. Acesso em: 16 ago. 2024.

MANTOVANI, Fiamma; BANKS, Lawrence. The Human Papillomavirus E6 protein and its contribution to malignant progression. **Oncogene**, [s.l.], v. 20, n. 54, p. 7874-7887, 26 nov. 2001. Springer Science and Business Media LLC.
<http://dx.doi.org/10.1038/sj.onc.1204869>. Acesso em: 16 ago. 2024.

MAO, Mingwen; CHEN, Weina; YE, Dong. Research progress on the structure, function, and use of angiogenin in malignant tumours. **Heliyon**, [s.l.], v. 10, n. 9, p. 30654, maio 2024. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e30654>.
 Acesso em: 16 ago. 2024.

MARETI, Evangelia *et al.* Human papillomavirus in breast cancer of patients with cervical intraepithelial neoplasia or cervical cancer history. A systematic review and meta-analysis. **Journal Of B.u. On**, Cyprus, v. 26, n. 3, p. 707-713, maio 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34268924/>. Acesso em: 24 set. 2024.

MASTORAKI, Aikaterini *et al.* Human Papilloma Virus infection and breast cancer development: challenging theories and controversies with regard to their potential association. **Journal Of Buon**, Cyprus, v. 25, n. 3, p. 1295-1301, maio 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32862569/>. Acesso em: 24 set. 2024.

MCBRIDE, Alison A.. The Papillomavirus E2 proteins. **Virology**, [s.l.], v. 445, n. 1-2, p. 57-79, out. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.virol.2013.06.006>. Acesso em: 24 set. 2024.

MENDES, Rui Amaral; CARVALHO, João F.C.; WAAL, Isaac van Der. An overview on the expression of cyclooxygenase-2 in tumors of the head and neck. **Oral Oncology**, [s.l.], v. 45, n. 10, p. 124-128, out. 2009. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2009.03.016>. Acesso em: 23 ago. 2024.

MENDONÇA, Flávia *et al.* Human Papillomavirus Modulates Matrix Metalloproteinases During Carcinogenesis: clinical significance and role of viral oncoproteins. **In Vivo**, [s.l.], v. 36, n. 6, p. 2531-2541, 2022. Anticancer Research USA Inc.. <http://dx.doi.org/10.21873/invivo.12990>. Acesso em: 23 set. 2024.

MIKI, Yoshio *et al.* A Strong Candidate for the Breast and Ovarian Cancer Susceptibility Gene BRCA1. **Science**, [s.l.], v. 266, n. 5182, p. 66-71, 7 out. 1994. American Association for the Advancement of Science (AAAS).
<http://dx.doi.org/10.1126/science.7545954>. Acesso em: 13 ago. 2024.

MLYNARCZYK-BONIKOWSKA, Beata; RUDNICKA, Lidia. HPV Infections—Classification, Pathogenesis, and Potential New Therapies. **International Journal Of Molecular Sciences**, [s.l.], v. 25, n. 14, p. 7616, 11 jul. 2024. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms25147616>. Acesso em: 23 set. 2024.

MOFRAD, Morvarid Golrokh *et al.* Detection of human papillomavirus genotypes, herpes simplex, varicella zoster and cytomegalovirus in breast cancer patients. **Virology Journal**, [s.l.], v. 18, n. 1, p. 2-10, 22 jan. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12985-021-01498-z>. Acesso em: 24 set. 2024.

MOLINA, Mariano A. *et al.* HPV integration and cervical cancer: a failed evolutionary viral trait. **Trends In Molecular Medicine**, [s.l.], v. 30, n. 9, p. 890-902, set. 2024. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2024.05.009>. Acesso em: 23 set. 2024.

MOU, X *et al.* Low Prevalence of Human Papillomavirus (HPV) in Chinese Patients with Breast Cancer. **Journal Of International Medical Research**, [s.l.], v. 39, n. 5, p. 1636-1644, out. 2011. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/147323001103900506>. Acesso em: 17 ago.2024.

MOUSTAFA, Ahmed *et al.* The blood DNA virome in 8,000 humans. **Plos Pathogens**, [s.l.], v. 13, n. 3, p. 1006292, 22 mar. 2017. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1006292>. Acesso em: 17 ago. 2024.

MOYNAHAN, Mary Ellen; JASIN, Maria. Mitotic homologous recombination maintains genomic stability and suppresses tumorigenesis. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, [s.l.], v. 11, n. 3, p. 196-207, mar. 2010. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrm2851>. Acesso em: 22 set. 2024.

NAGASE, Hideaki; VISSE, Robert; MURPHY, Gillian. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. **Cardiovascular Research**, [s.l.], v. 69, n. 3, p. 562-573, 15 fev. 2006. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1016/j.cardiores.2005.12.002>. Acesso em: 22 set. 2024.

NASCIMENTO, Kamylla Conceição Gomes *et al.* HPV Detection in Breast Tumors and Associated Risk Factors in Northeastern Brazil. **Cells**, [s.l.], v. 13, n. 13, p. 1132, 29 jun. 2024. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/cells13131132>. Acesso em: 23 set. 2024.

NELSON, Amy R. *et al.* Matrix Metalloproteinases: biologic activity and clinical implications. **Journal Of Clinical Oncology**, [s.l.], v. 18, n. 5, p. 1135-1135, 1 mar. 2000. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2000.18.5.1135>. Acesso em: 22 set. 2024.

NELSON, Chase W.; MIRABELLO, Lisa. Human papillomavirus genomics: understanding carcinogenicity. **Tumour Virus Research**, [s.l.], v. 15, p. 200258, jun. 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tvr.2023.200258>. Acesso em: 22 nov. 2024.

NOSKE, Aurelia *et al.* Risk stratification in luminal-type breast cancer: comparison of ki-67 with endopredict test results. **The Breast**, [s.l.], v. 49, p. 101-107, fev. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2019.11.004>. Acesso em: 22 nov. 2024.

OKUNADE, Kehinde Sharafadeen. Human papillomavirus and cervical cancer. **Journal Of Obstetrics And Gynaecology**, [s.l.], v. 40, n. 5, p. 602-608, 10 set. 2019. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/01443615.2019.1634030>. Acesso em: 22 nov. 2024.

OZBUN, Michelle A.; CAMPOS, Samuel K. The long and winding road: human papillomavirus entry and subcellular trafficking. **Current Opinion In Virology**, [s.l.], v. 50, p. 76-86, out. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.coviro.2021.07.010>. Acesso em: 14 set. 2024.

PAL, Asmita; KUNDU, Rita. Human Papillomavirus E6 and E7: the cervical cancer hallmarks and targets for therapy. **Frontiers In Microbiology**, [s.l.], v. 10, p. 3116, 21 jan. 2020. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2019.03116>. Acesso em: 14 set. 2024.

PANG, Jia-Min B; GORRINGE, Kylie L; FOX, Stephen B. Ductal carcinoma in situ – update on risk assessment and management. **Histopathology**, [s.l.], v. 68, n. 1, p. 96-109, 4 dez. 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/his.12796>. Acesso em: 22 nov. 2024.

PETRUCELLI, Nancie et al. BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. In: ADAM, M. P. et al. (org.). **GeneReviews®**. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993.

POELHEKKEN, Keris *et al.* The natural history of ductal carcinoma in situ (DCIS) in simulation models: a systematic review. **The Breast**, [s.l.], v. 71, p. 74-81, out. 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2023.07.012>. Acesso em: 13 ago. 2024.

POLANSKY, Hanan; SCHWAB, Hava. How latent viruses cause breast cancer: an explanation based on the microcompetition model. **Bosnian Journal Of Basic Medical Sciences**, [s.l.], v. 19, n. 3, p. 221-226, 23 dez. 2018. Association of Basic Medical Sciences of FBiH. <http://dx.doi.org/10.17305/bjbms.2018.3950>. Acesso em: 22 set. 2024.

PORTER, Dale *et al.* Molecular markers in ductal carcinoma in situ of the breast. **Molecular Cancer Research: MCR**, Philadelphia, v. 1, n. 5, p. 362-375, mar. 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12651909/>. Acesso em: 22 nov. 2024.

READER, Jocelyn; HOLT, Dawn; FULTON, Amy. Prostaglandin E2 EP receptors as therapeutic targets in breast cancer. **Cancer And Metastasis Reviews**, [s.l.], v. 30, n. 3-4, p. 449-463, 15 out. 2011. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10555-011-9303-2>. Acesso em: 30 out. 2024.

REN, Fanghui *et al.* Overexpression of MMP Family Members Functions as Prognostic Biomarker for Breast Cancer Patients: a systematic review and meta-analysis. **Plos One**, [s.l.], v. 10, n. 8, p. 0135544, 13 ago. 2015. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0135544>. Acesso em: 22 set. 2024.

RODRÍGUEZ, M I; FINBOW, M.; ALONSO, A. Binding of human papillomavirus 16 E5 to the 16 kDa subunit c (proteolipid) of the vacuolar H⁺-ATPase can be dissociated from the E5-mediated epidermal growth factor receptor overactivation. **Oncogene**, [s.l.], v. 19, n. 33, p. 3727-3732, 28 jul. 2000. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.onc.1203718>. Acesso em: 23 out. 2024.

ROY, Roopali *et al.* Metalloproteinases and their roles in human cancer. **The Anatomical Record**, [s.l.], v. 303, n. 6, p. 1557-1572, 25 jun. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ar.24188>. Acesso em: 23 set. 2024.

SABATINI, Maria Elisa; CHIOCCA, Susanna. Human papillomavirus as a driver of head and neck cancers. **British Journal Of Cancer**, [s.l.], v. 122, n. 3, p. 306-314, 11 nov. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41416-019-0602-7>. Acesso em: 30 out. 2024.

SALMAN, Nadia Aziz *et al.* Association of High Risk Human Papillomavirus and Breast cancer: a uk based study. **Scientific Reports**, [s.l.], v. 7, n. 1, p. 43591, 27 fev. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/srep43591>. Acesso em: 23 set. 2024.

SANTACROCE, Luigi *et al.* Focus on HPV Infection and the Molecular Mechanisms of Oral Carcinogenesis. **Viruses**, [s.l.], v. 13, n. 4, p. 559, 26 mar. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/v13040559>. Acesso em: 14 set. 2024.

SARANGDHAR, Mayuresh Anant; ALLAM, Ramanjaneyulu. Angiogenin (ANG)—Ribonuclease Inhibitor (RNH1) System in Protein Synthesis and Disease. **International Journal Of Molecular Sciences**, [s.l.], v. 22, n. 3, p. 1287, 28 jan. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22031287>. Acesso em: 13 out. 2024.

SCHEFFNER, Martin *et al.* The HPV-16 E6 and E6-AP complex functions as a ubiquitin-protein ligase in the ubiquitination of p53. **Cell**, [s.l.], v. 75, n. 3, p. 495-505, nov. 1993. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90384-3](http://dx.doi.org/10.1016/0092-8674(93)90384-3). Acesso em: 23 set. 2024.

SCHRANK, Travis P. *et al.* NF- κ B over-activation portends improved outcomes in HPV-associated head and neck cancer. **Oncotarget**, [s.l.], v. 13, n. 1, p. 707-722, 24 maio 2022. Impact Journals, LLC. <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.28232>. Acesso em: 23 set. 2024.

SESSA, C. *et al.* Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: esmo clinical practice guideline. **Annals Of Oncology**, [s.l.], v. 34, n. 1, p. 33-47, jan. 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.004>. Acesso em: 22 set. 2024.

SHAH, Masaud *et al.* In silico mechanistic analysis of IRF3 inactivation and high-risk HPV E6 species-dependent drug response. **Scientific Reports**, [s.l.], v. 5, n. 1, p. 13446, 20 ago. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/srep13446>. Acesso em: 23 set. 2024.

SHEN, Meiying *et al.* A review of current progress in triple-negative breast cancer therapy. **Open Medicine**, [s.l.], v. 15, n. 1, p. 1143-1149, 1 jan. 2020. Walter de Gruyter GmbH. <http://dx.doi.org/10.1515/med-2020-0138>. Acesso em: 13 ago. 2024.

STETLER-STEVENSON, W G; KRUTZSCH, H C; ALIOTTA, L. Tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP-2). A new member of the metalloproteinase inhibitor family. **The Journal Of Biological Chemistry**, Baltimore, v. 264, n. 29, p. 17374-17378, out. 1989. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2793861/>. Acesso em: 22 nov. 2024.

STEVENS-SIMON, Catherine *et al.* The Prevalence of Genital Human Papillomavirus Infections in Abused and Nonabused Preadolescent Girls. **Pediatrics**, [s.l.], v. 106, n. 4, p. 645-649, 1 out. 2000. American Academy of Pediatrics (AAP). <http://dx.doi.org/10.1542/peds.106.4.645>. Acesso em: 13 set. 2024.

STONE, Simone Cardozo *et al.* HPV associated tumor cells control tumor microenvironment and leukocytosis in experimental models. **Immunity, Inflammation And Disease**, [s.l.], v. 2, n. 2, p. 63-75, 18 maio 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/iid3.21>. Acesso em: 12 set. 2024.

STRAIGHT, S. W. *et al.* The E5 oncoprotein of human papillomavirus type 16 transforms fibroblasts and effects the downregulation of the epidermal growth factor receptor in keratinocytes. **Journal Of Virology**, [s.l.], v. 67, n. 8, p. 4521-4532, ago. 1993. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/jvi.67.8.4521-4532.1993>. Acesso em: 22 nov. 2024.

SUBBARAMAIAH, Kotha; DANNENBERG, Andrew J.. Cyclooxygenase-2 Transcription Is Regulated by Human Papillomavirus 16 E6 and E7 Oncoproteins: evidence of a corepressor/coactivator exchange. **Cancer Research**, [s.l.], v. 67, n. 8, p. 3976-3985, 15 abr. 2007. American Association for Cancer Research (AACR). <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.can-06-4273>. Acesso em: 30 out. 2024.

SZYMONOWICZ, Klaudia Anna; CHEN, Junjie. Biological and clinical aspects of HPV-related cancers. **Cancer Biology And Medicine**, [s.l.], v. 17, n. 4, p. 864-878, 2020. China Anti-cancer Association. <http://dx.doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0370>. Acesso em: 23 set. 2024.

THOMAS, M; BANKS, L. Human papillomavirus (HPV) E6 interactions with Bak are conserved amongst E6 proteins from high and low risk HPV types. **Journal Of General Virology**, [s.l.], v. 80, n. 6, p. 1513-1517, 1 jun. 1999. Microbiology Society. <http://dx.doi.org/10.1099/0022-1317-80-6-1513>. Acesso em: 13 ago. 2024.

TUMBAN, Ebenezer. A Current Update on Human Papillomavirus-Associated Head and Neck Cancers. **Viruses**, [s.l.], v. 11, n. 10, p. 922, 9 out. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/v11100922>. Acesso em: 30 ago. 2024.

VALLEJO-RUIZ, Verónica *et al.* Molecular aspects of cervical cancer: a pathogenesis update. **Frontiers In Oncology**, [s.l.], v. 14, p. 1356581, 19 mar. 2024. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2024.1356581>. Acesso em: 13 set. 2024.

VAN BOCKSTAL, Mieke R. *et al.* A retrospective alternative for active surveillance trials for ductal carcinoma in situ of the breast. **International Journal Of Cancer**, [s.l.], v. 146, n. 5, p. 1189-1197, 8 maio 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.32362>. Acesso em: 23 set. 2024.

VAN DOORSLAER, Koenraad *et al.* ICTV Virus Taxonomy Profile: papillomaviridae. **Journal Of General Virology**, [s.l.], v. 99, n. 8, p. 989-990, 1 ago. 2018. Microbiology Society. <http://dx.doi.org/10.1099/jgv.0.001105>. Acesso em: 12 set. 2024.

VAN DOORSLAER, Koenraad; MCBRIDE, Alison A.. Molecular archeological evidence in support of the repeated loss of a papillomavirus gene. **Scientific Reports**, [s.l.], v. 6, n. 1, p. 33028, 8 set. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/srep33028>. Acesso em: 30 out. 2024.

VAN SEIJEN, Maartje *et al.* Ductal carcinoma in situ: to treat or not to treat, that is the question. **British Journal Of Cancer**, [s.l.], v. 121, n. 4, p. 285-292, 9 jul. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41416-019-0478-6>. Acesso em: 24 set. 2024.

VANDOOREN, Jennifer; STEEN, Philippe E.; OPDENAKKER, Ghislain. Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (MMP-9): the next decade. **Critical Reviews In Biochemistry And Molecular Biology**, [s.l.], v. 48, n. 3, p. 222-272, 2 abr. 2013. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/10409238.2013.770819>. Acesso em: 30 set. 2024.

VASHISHT, Srishti *et al.* Structure, Genome, Infection Cycle and Clinical Manifestations Associated with Human Papillomavirus. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, [s.l.], v. 20, n. 15, p. 1260-1280, 22 nov. 2019. Bentham Science

Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/1389201020666190802115722>. Acesso em: 13 ago. 2024.

VATS, Arushi *et al.* Human papillomavirus E6 and E7: what remains?. **Tumour Virus Research**, [s.l.], v. 11, p. 200213, jun. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tvr.2021.200213>. Acesso em: 22 set. 2024.

VENUTI, Aldo *et al.* Papillomavirus E5: the smallest oncoprotein with many functions. **Molecular Cancer**, [s.l.], v. 10, n. 1, p. 140, 11 nov. 2011. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/1476-4598-10-140>. Acesso em: 22 set. 2024.

VIEIRA, Thaynan Cunha *et al.* COX-2 expression in mammary invasive micropapillary carcinoma is associated with prognostic factors and acts as a potential therapeutic target in comparative oncology. **Frontiers In Veterinary Science**, [s.l.], v. 9, p. 983110, 12 set. 2022. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fvets.2022.983110>. Acesso em: 23 set. 2024.

VRANIC, Semir; BEĽLIJA, Semir; GATALICA, Zoran. Targeting HER2 expression in cancer: new drugs and new indications. **Bosnian Journal Of Basic Medical Sciences**, [s.l.], p. 1-4, 7 jun. 2020. Association of Basic Medical Sciences of FBiH. <http://dx.doi.org/10.17305/bjbms.2020.4908>. Acesso e: 30 set. 2024.

WANG, Fay *et al.* RNAscope: a novel in situ RNA analysis platform for formalin-fixed, paraffin-embedded tissues. **The Journal Of Molecular Diagnostics**, [s.l.], v. 14, n. 1, p. 22-29, jan. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmoldx.2011.08.002>. Acesso em: 22 nov.2024

WANG, Ya-Wen *et al.* HPV Status and Its Correlation with BCL2, p21, p53, Rb, and Survivin Expression in Breast Cancer in a Chinese Population. **Biomed Research International**, [s.l.], v. 2017, p. 1-7, 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1155/2017/6315392>. Acesso em: 30 set. 2024.

WANG, Yong-Xia *et al.* HPV16 E7 increases COX-2 expression and promotes the proliferation of breast cancer. **Oncology Letters**, [s.l.], v. 16, n. 1, p. 317-325, 3 maio 2018. Spandidos Publications. <http://dx.doi.org/10.3892/ol.2018.8624>. Acesso em: 23 set. 2024.

WASSON, Christopher W. *et al.* Human papillomavirus type 18 E5 oncogene supports cell cycle progression and impairs epithelial differentiation by modulating growth factor receptor signalling during the virus life cycle. **Oncotarget**, [s.l.], v. 8, n. 61, p. 103581-103600, 6 out. 2017. Impact Journals, LLC. <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.21658>. Acesso em: 23 set. 2024.

WAZIR, Umar *et al.* Pleomorphic lobular carcinoma in situ: current evidence and a systemic review. **Oncology Letters**, [s.l.], v. 12, n. 6, p. 4863-4868, 1 nov. 2016. Spandidos Publications. <http://dx.doi.org/10.3892/ol.2016.5331>. Acesso em: 24 set. 2024.

WEISMANN, P. *et al.* The detection of circulating tumor cells expressing E6/E7 HR-HPV oncogenes in peripheral blood in cervical cancer patients after radical hysterectomy. **Neoplasma**, [s.l.], v. 56, n. 3, p. 230-238, 2009. AEPRESS, s.r.o.. http://dx.doi.org/10.4149/neo_2009_03_230. Acesso em: 30 out. 2024.

WEN, Hannah Y.; BROGI, Edi. Lobular Carcinoma In Situ. **Surgical Pathology Clinics**, [s.l.], v. 11, n. 1, p. 123-145, mar. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.path.2017.09.009>. Acesso em: 13 ago. 2024.

WHO, W. H. O. Breast cancer. [s.l.], 2024. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>. Acesso em: 22 out. 2024.

WIDSCHWENDTER, Andreas *et al.* Detection of human papillomavirus DNA in breast cancer of patients with cervical cancer history. **Journal Of Clinical Virology**, [s.l.], v. 31, n. 4, p. 292-297, dez. 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2004.06.009>. Acesso em: 22 out. 2024.

WILSON, Natalie *et al.* Lobular Breast Cancer: a review. **Frontiers In Oncology**, [s.l.], v. 10, p. 591399, 15 jan. 2021. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2020.591399>. Acesso em: 23 out. 2024.

WOOSTER, Richard *et al.* Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. **Nature**, [s.l.], v. 378, n. 6559, p. 789-792, dez. 1995. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/378789a0>. Acesso em: 23 set. 2024.

WU, Meng *et al.* Unveiling the multifaceted realm of human papillomavirus: a comprehensive exploration of biology, interactions, and advances in cancer management. **Frontiers In Immunology**, [s.l.], v. 15, n. 8, p. 1430544, 8 ago. 2024. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2024.1430544>. Acesso em: 23 set. 2024.

XIE, Ruting *et al.* C-Myb and its Effector COX-2 as an Indicator Associated with Prognosis and Therapeutic Outcome in Colorectal Cancer. **Journal Of Cancer**, [s.l.], v. 10, n. 7, p. 1601-1610, fev. 2019. Ivyspring International Publisher. <http://dx.doi.org/10.7150/jca.27261>. Acesso em: 30 out. 2024.

XIE, X *et al.* Targeting HPV16 E6-p300 interaction reactivates p53 and inhibits the tumorigenicity of HPV-positive head and neck squamous cell carcinoma. **Oncogene**, [s.l.], v. 33, n. 8, p. 1037-1046, 11 mar. 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/onc.2013.25>. Acesso em: 20 set. 2024.

YADAV, Lalita *et al.* Matrix Metalloproteinases and Cancer - Roles in Threat and Therapy. **Asian Pacific Journal Of Cancer Prevention**, [s.l.], v. 15, n. 3, p. 1085-1091, 1 fev. 2014. Asian Pacific Organization for Cancer Prevention. <http://dx.doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.3.1085>. Acesso em: 30 set. 2024.

YAN-RONG, L.V. *et al.* Human Papilloma Viruses (HPVs) no Co-Existence in Breast Cancer and Cervical Cells in the Same Patient. **The Chinese Journal Of**

Physiology, [S.L.], v. 57, n. 2, p. 105-106, 30 abr. 2014.

<http://dx.doi.org/10.4077/CJP.2014.BAC207>. Acesso em: 23 set. 2024.

YAN, Min *et al.* HER2 expression status in diverse cancers: review of results from 37,992 patients. **Cancer And Metastasis Reviews**, [s.l.], v. 34, n. 1, p. 157-164, 25 fev. 2015. Springer Science and Business Media LLC.

<http://dx.doi.org/10.1007/s10555-015-9552-6>. Acesso em: 23 set. 2024.

YAO, Jun *et al.* Combined cDNA Array Comparative Genomic Hybridization and Serial Analysis of Gene Expression Analysis of Breast Tumor Progression. **Cancer Research**, [s.l.], v. 66, n. 8, p. 4065-4078, 15 abr. 2006. American Association for Cancer Research (AACR). <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.can-05-4083>. Acesso em: 23 set. 2024.

YAO, Zhihua *et al.* MMP-2 together with MMP-9 overexpression correlated with lymph node metastasis and poor prognosis in early gastric carcinoma. **Tumor Biology**, [s.l.], v. 39, n. 6, p. 101042831770041, jun. 2017. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1010428317700411>. Acesso em: 20 set. 2024.

YOSHIMURA, Akiyo; IMOTO, Issei; IWATA, Hiroji. Functions of Breast Cancer Predisposition Genes: implications for clinical management. **International Journal Of Molecular Sciences**, [s.l.], v. 23, n. 13, p. 7481, 5 jul. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23137481>. Acesso em: 30 out. 2024.

YU, Lulu; MAJERCIK, Vladimir; ZHENG, Zhi-Ming. HPV16 and HPV18 Genome Structure, Expression, and Post-Transcriptional Regulation. **International Journal Of Molecular Sciences**, [s.l.], v. 23, n. 9, p. 4943, 29 abr. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23094943>. Acesso em: 30 ago. 2024.

ZHANG, Benyue *et al.* HPV16 E5 protein disrupts the c-Cbl–EGFR interaction and EGFR ubiquitination in human foreskin keratinocytes. **Oncogene**, [s.l.], v. 24, n. 15, p. 2585-2588, 7 fev. 2005. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.onc.1208453>. Acesso em: 30 ago. 2024.

ZHANG, Jialing *et al.* Defective TRAF3 modulates alternative NF- κ B signaling and cytokine expression to promote cancer cell survival in HPV positive head and neck cancer (TUM10P.1049). **The Journal Of Immunology**, [s.l.], v. 194, n. 1, p. 211.30-211.30, 1 maio 2015. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.194.suppl.211.30>. Acesso em: 12 set. 2024.

ZHANG, Rong *et al.* E6/E7-P53-POU2F1-CTHRC1 axis promotes cervical cancer metastasis and activates Wnt/PCP pathway. **Scientific Reports**, [s.l.], v. 7, n. 1, p. 44744, 17 mar. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/srep44744>. Acesso em: 23 set. 2024.

ZHAO, Shu *et al.* High expression of CD147 and MMP-9 is correlated with poor prognosis of triple-negative breast cancer (TNBC) patients. **Medical Oncology**, [s.l.],

v. 30, n. 1, p. 0334, 22 dez. 2012. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12032-012-0335-4>. Acesso em: 13 set. 2024.

ZHENG, Wei *et al.* Angiopoietin 2 regulates the transformation and integrity of lymphatic endothelial cell junctions. **Genes & Development**, [s.l.], v. 28, n. 14, p. 1592-1603, 15 jul. 2014. Cold Spring Harbor Laboratory. <http://dx.doi.org/10.1101/gad.237677.114>. Acesso em: 30 set. 2024.

ZUBAIR, M.; WANG, S.; ALI, N.. Advanced Approaches to Breast Cancer Classification and Diagnosis. **Frontiers In Pharmacology**, [s.l.], v. 11, p. 632079, 26 fev. 2021. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2020.632079>. Acesso em: 30 ago. 2024.

ZUR HAUSEN, Harald. Papillomavirus infections — a major cause of human cancers. **Biochimica Et Biophysica Acta (Bba) - Reviews On Cancer**, [s.l.], v. 1288, n. 2, p. 55-78, out. 1996. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0304-419x\(96\)00020-0](http://dx.doi.org/10.1016/0304-419x(96)00020-0). Acesso em: 30 out. 2024.

ZUR HAUSEN, Harald. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nature Reviews Cancer*, [s.l.], v. 2, n. 5, p. 342-350, maio 2002. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrc798>. Acesso em: 30 ago. 2024.