

A RELAÇÃO ENTRE O VÍRUS EPSTEIN-BARR E O DESENVOLVIMENTO DO LINFOMA DE BURKITT

Sergio Augusto Mayer
sergio.mayer@aluno.fpp.edu.br

Danilo Pascoal Fonseca
Afonso Polati Marques
Sergio Cesar Cordeiro Neto
Laercio Dante Stein Piancini

Introdução: O linfoma de Burkitt (LB) é uma neoplasia linfoide não-Hodgkins de células B de alto grau com caráter altamente agressivo, classificado como endêmica, esporádica e associada à imunodeficiência. A endemia é recorrente na África equatorial e na Amazônia e representa 90% dos linfomas infantis surgindo geralmente entre os 4-7 anos. Desses quase, 100% das células tumorais são positivas para o vírus Epstein-Barr (EBV). Existem fatores que são considerados clássicos no diagnóstico de uma pessoa acometida pelo linfoma de Burkitt linfonodomegalia na região cervical, axilar e/ou inguinal, sudorese noturna, fadiga e caquexia. Assim compreende-se que existe uma grande relação entre a patologia viral do EBV e o diagnóstico clínico no linfoma de Burkitt, visto que a doença está ligada com a expressão dos oncogenes em linfócitos B. O vírus Epstein-Barr é um potente vírus oncogênico capaz de suprimir fatores apoptóticos e expressar receptores que camuflam a existência do vírus no meio intracelular, e também possíveis erros no material genético, para células de defesa como os linfócitos T CD8 e CD4. A evasão do sistema imune somada com a imortalização da célula B são fatores que propiciam mutações oncogênicas persistirem. Um dos exemplos dessas mutações é a translocação do proto-oncogene *C-MYC*, característica do linfoma de Burkitt. Esse trabalho tem como objetivo descrever as patogêneses do vírus Epstein-Barr capazes de desencadear fatores oncogênicos no linfoma de Burkitt.

Percorso teórico realizado: Foi realizada uma revisão de literatura com levantamento bibliográfico na base de dados Google acadêmico e Biblioteca Virtual de Saúde, com o descritor em Ciências da Saúde (DeCS) linfoma de Burkitt, Epstein-Barr vírus e oncogênese, utilizando o operador booleano AND. Foram selecionados artigos entre 2006 e 2016, após a leitura desses, foram selecionados 3 artigos que abordavam de forma íntegra o tema em questão. Os critérios de exclusão foram duplicidade e os que não estavam de acordo com o escopo da revisão. O Epstein-Barr vírus (EBV), também chamado de Herpesvírus humano 4 (HHV-4) tem como causa principal da infecção o contato direto com secreções orais. As primeiras células infectadas são células epiteliais da orofaringe e os linfócitos B nas criptas do epitélio das tonsilas. Essas células B infectadas são responsáveis pela disseminação da infecção no sistema linfático. O vírus injeta o DNA no citoplasma, que é integrado ao material genético da célula hospedeira. O EBV é capaz de imortalizar células B por meio de dois mecanismos: a evasão do sistema imune e a inibição da via de apoptose. A evasão do sistema imune se dá pela produção de proteínas virais como a BCRF1, que apresenta homologia com a sequência de aminoácidos da IL-10 (uma interleucina anti-inflamatória) e assim inibir a síntese de interferon-gama que diminuirá a resposta das células TCD4. Outra

proteína capaz de impedir a resposta imune é a EBNA1 que impossibilita a degradação por proteassoma e assim impede que o complexo principal de histocompatibilidade de classe 1 (MHC-1) apresente proteínas virais para células TCD8. Outra forma de imortalização celular é a inibição de apoptose por meio de duas principais proteínas, a LMP1 e a BHFR1. Assim como as outras proteínas antes citadas, a LMP1 também funciona como evasão do sistema imune, pois apresenta homologia a proteína CD40, que se liga e ativa as células TCD8. A sinalização intracelular da proteína CD40 induz a transcrição a partir de microRNAs de proteínas anti-apoptóticas como a BCL2A1 e sinais proliferativos a partir da via NF-kB (Nuclear Factor Kappa B) e EGFR (receptor do fator de crescimento). Mediado pelo estímulo de NF-kB, a LMP1 induz EGFR a nível proteico, o que subsequentemente leva a indução de sinais proliferativos e de sobrevivência ininterruptos para células infectadas com EBV. A outra proteína viral capaz de evadir da via de apoptose é a BHFR1, que é homóloga a proteína humana BCL-2, que se liga a proteínas pro-apoptóticas (Bax e Bak), assim como a membrana da mitocôndria e impede a liberação de citocromo C para o citoplasma, impedindo a cascata de apoptose. A imortalização de linfócitos B, tanto pela evasão do sistema imune e de apoptose quanto pelo estímulo de proliferação são vitais para a carcinogênese do linfoma de Burkitt. Devido a esse estado imortalizado, erros no material genético passam a ser permissíveis tanto para o maquinário celular como para o sistema imune. A alteração prevalente no linfoma de Burkitt é a translocação do oncogene *C-MYC*, que originalmente está no cromossomo 8, para o cromossomo 14 (codificante de cadeias pesadas) ou 2 e 22 (codificantes de cadeia leve) de imunoglobulinas. Essa translocação leva a regulação anormal do gene *C-MYC*, que induz a intensa proliferação celular. O resultado macroscópico da carcinogênese é o crescimento de linfonodos (devido à proliferação celular), o que pode causar dores nas regiões cervical, inguinal, abdominal e aumento no volume da mandíbula. O tratamento é realizado por quimioterapia e imunoterapia, associando ciclofosfamida, vincristina e doxorubicina. A terapia é intensiva e deve ser realizada prontamente, já que o linfoma tem caráter proliferativo rápido e também tem metástase direcionada ao sistema nervoso central. O índice de cura é de aproximadamente 80% para crianças e adultos com menos de 60 anos. **Conclusão:** Linfoma de Burkitt está intimamente associado com a patogênese do vírus Epstein-Barr, que imortaliza linfócitos B impedindo a via apoptótica, tal alteração possibilita que mutações oncogênicas se perpetuem e ocorra a intensa proliferação de células, caracterizando um câncer.

PALAVRAS-CHAVE: linfoma de Burkitt, Epstein-Barr, carcinogênese

REFERÊNCIAS

GRÖMMINGER, Sebastian; MAUTNER, Josef; BORNKAMM, Georg W. Burkitt lymphoma: the role of Epstein-Barr virus revisited. **British journal of haematology**, v. 156, n. 6, p. 719-729, 2012.

ROWE, Martin; FITZSIMMONS, Leah; BELL, Andrew I. Epstein-Barr virus and Burkitt lymphoma. **Chinese journal of cancer**, v. 33, n. 12, p. 609, 2014

KUMAR, V.; ABBAS, A.; FAUSTO, N. **Robbins e Cotran – Patologia – Bases Patológicas das Doenças**. 9ª Edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

KELLY, Gemma L. et al. Three restricted forms of Epstein–Barr virus latency counteracting apoptosis in c-myc-expressing Burkitt lymphoma cells. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 103, n. 40, p. 14935-14940, 2006.