

ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA
PÓS – GRADUAÇÃO *LATU SENSU* EM HEMATOLOGIA LABORATORIAL E
IMUNOHEMALOGIA DO BANCO DE SANGUE E BANCO DE SANGUE

ERIKA MOTA HERENIO

Vírus Epstein- Barr e o desenvolvimento de Linfoma de Burkitt

BRASÍLIA

2019

Vírus Epstein- Barr e o desenvolvimento de Linfoma de Burkitt

Epstein-Barr virus and the development of Burkitt's lymphoma

Érika Mota Herenio*

*Bióloga formada pela Universidade Paulista de Brasília, pós-graduada em Análises Clínicas pela Universidade Paulista e pós-graduanda do curso de Hematologia e Banco de Sangue pela Academia de Ciência e Tecnologia em São José do Rio Preto-SP.

Email: erikaherenio@gmail.com

Resumo

Em 1964, um novo herpesvírus, o vírus Epstein-Barr (EBV), foi descoberto em células tumorais cultivadas derivadas de uma biópsia do linfoma de Burkitt (LB) tirada de um paciente africano. O (EBV) estabelece uma infecção persistente em mais de 90% da população mundial adulta. O EBV está associado a várias desordens proliferativas benignas e malignas de origem linfóide, tais como mononucleose infecciosa, linfoma de Burkitt, doença de Hodgkin e doença linfoproliferativa pós transplante, nas quais o seu papel oncogênico tem sido largamente estudado. Estudos subsequentes demonstraram que o EBV era um potente agente transformador de crescimento para as células B primárias, e que todos os casos de LB transportavam translocações cromossômicas características, resultando na ativação constitutiva do c- MYC oncogene. A compreensão da persistência do EBV no organismo e dos mecanismos pelos quais, na sua interação com a célula, ele contribui para o surgimento de uma neoplasia pode permitir novas abordagens para a prevenção e o tratamento dos tumores a ele associados. O presente artigo tem como objetivo realizar uma compilação dos achados encontrados na literatura, concernentes à associação do EBV ao Linfoma de Burkitt.

Palavras-chave: Epstein Barr; Linfoma de Burkitt; Linfomas

Abstract

In 1964, a new herpesvirus, the Epstein-Barr virus (EBV), was discovered in cultured tumor cells derived from a Burkitt lymphoma (LB) biopsy taken from an African patient. O (EBV) establishes a persistent infection in more than 90% of the adult world population. EBV is associated with several benign and malignant lymphoid proliferative disorders such as infectious mononucleosis, Burkitt's lymphoma, Hodgkin's disease and post-transplant lymphoproliferative disease, in which its oncogenic role has been extensively studied. Subsequent studies have shown that EBV was a potent growth-promoting agent for primary B cells, and that all cases of LB carried characteristic chromosomal translocations, resulting in the constitutive activation of c-MYC oncogene. The understanding of the persistence of EBV in the organism and the mechanisms by which, in its interaction with the cell, it contributes to the emergence of a neoplasia may allow new approaches for the prevention and treatment of tumors associated therewith. The objective of this study is to compile the findings of the literature concerning the association of EBV with Burkitt's Lymphoma.

Keywords: Epstein Barr; Burkitt's lymphoma; Lymphomas.

1. Introdução

O vírus Epstein-Barr (EBV) designado como herpes vírus 4 (HHV-4), foi descoberto, em 1964, por meio de um estudo de microscopia eletrônica, de cultura de células obtidas de linfoma de Burkitt. Em 1968, demonstrou-se que o EBV era o agente etiológico da mononucleose infecciosa. E estar relacionado com algumas doenças malignas como Linfoma de Hodgkin, Linfoma de Burkitt e o carcinoma nasofaríngeo.^{1,2}

O genoma viral do EBV localiza-se dentro de um nucleocapsídeo, que, por sua vez, é envolto pelo envelope viral. O genoma do EBV consiste em uma molécula de DNA linear, de 172 quilobases, que codifica, em torno de 100 proteínas virais.¹

No decorrer da replicação viral, essas proteínas são importantes para a regulação da expressão dos genes virais, para a replicação do DNA viral, para gerar o arranjo de componentes estruturais do vírion e para moldar a resposta imune do hospedeiro.¹

Mais de 90% da população mundial está infectada pelo o EBV(8). A taxa de endemicidade para o vírus Epstein-Barr pode variar de acordo com a região geográfica, sendo bastante elevada no Norte da África (Argélia e Tunísia) e muito baixa no Norte da Europa (Dinamarca e Holanda). O Brasil tem endemicidade intermediária entre aquelas duas regiões. As complicações agudas são raras mas potencialmente letais. A infecção primária quando surge durante a infância é quase sempre assintomática. O espectro clínico é muito diversificado, podendo causar mononucleose infecciosa, infecções das vias aéreas superiores (ou outros sinais e sintomas inespecíficos) ou, raramente, doenças linfoproliferativas, autoimunes e neoplásicas.^{1,3}

É transmitido pela saliva o EBV, infectando inicialmente as células epiteliais da orofaringe, nasofaringe e glândulas salivares, onde usualmente ocorre replicação. Seguidamente, os vírus atingem tecidos linfoides adjacentes e infectam linfócitos B por meio da ligação entre a glicoproteína viral gp350/220 e o receptor CD21 (CR2) do componente CD3 do sistema complemento. Seguida dessa associação, o vírus penetra nos linfócitos B por fusão do envoltório com a

membrana celular e o capsídeo é então liberado no citoplasma. O genoma antes linear é carregado para o núcleo tornando-se circular, continuando em estado latente, sob a forma de DNA episomal extracromossômico.⁴

2. REFERÊNCIAL TEÓRICO

2.1- VÍRUS EPSTEIN-BARR E INFECÇÃO LANTENTE

Estudos iniciais apontavam que o vírus se replicava nas células epiteliais da orofaringe, para, seguidamente, infectarem as células B. Estudos posteriores verificaram que, na realidade, que seriam as células B da orofaringe, e não as células epiteliais, que representam o sítio primário da infecção. A infecção de células epiteliais pelo EBV in vitro resulta em replicação ativa e lise da célula infectada. Por outro lado, infecção in vitro do EBV, em células B, resulta em infecção latente com imortalização das células infectadas.

Para que o vírus entre na célula B, o envelope glicoprotéico gp350 junta-se ao receptor viral (molécula CD21) na superfície da célula B. Depois, moléculas da classe II do complexo maior de histocompatibilidade (MHC) servem como cofator para a infecção das células B. Pacientes com agamaglobulinemia unida ao X não tem células B maduras, não sendo infectados pelo vírus nem in vitro nem in vivo.

Considera-se que os pontos de persistência do EBV, sejam as células B, latentes de memória. Em adultos normais, de 01 a 50 células B por milhão estão infectadas pelo EBV e, em cada indivíduo, o número de células infectadas latentes permanece estável por anos.

Em torno de 100 genes virais são expressos no decorrer da replicação, mas apenas 10 são expressos in vitro nas células B, infectadas, latentes: seis proteínas nucleares (EBNAs), duas proteínas de membrana (LMPs) e dois tipos de RNA não translado (EBERs). A redução no número de proteínas virais restringe o reconhecimento das células infectadas pelas células T, citotóxicas.

A proteína do antígeno nuclear 1 do EBV (EBNA1) unir-se ao DNA viral, atuando com que o genoma viral mantenha-se na célula infectada como um episomo circular. Sendo assim desempenha, um papel central na manutenção da infecção latente pelo EBV. O EBNA 1 é fundamental para a replicação do genoma viral e é um fator regulador chave, na transcrição dos genes latentes, de infecção. É separada a proteína transcrita do EBNA1 em um domínio N-terminal em um domínio C-terminal, por uma seqüência repetitiva de glicina, glicina e alanina. Essa seqüência inibe a apresentação do antígeno ao complexo maior de histocompatibilidade, inibindo a resposta imune do hospedeiro ao EBV, aumentando a meia-vida do EBNA1. A expressão do EBNA-1, em carcinomas, correlaciona-se com um pior prognóstico.

O antígeno nuclear 2 do EBV (EBNA2) eleva a expressão das proteínas de membrana latente 1 e 2 (LMP1 e LMP2), assim como das proteínas celulares que ajudam para o crescimento das células B. Existem 3 subunidades do EBNA3: EBNA3a, EBNA3b e EBNA3c. O antígeno nuclear 3 do EBV (EBNA3) também regula a expressão de genes celulares, elevando a habilidade do EBNA2 em regular o LMP1.

O LMP2 adverte a reativação do EBV latente nas células infectadas, por meio do bloqueio da fosforilação da quinase de tirosina. A expressão do LMP2, em camundongos transgênicos, faz com que células B não transformadas continuem mesmo na ausência da sinalização normal para receptores de células B.

Por meio da análise gênica é presumível diferenciar os tipos A e B do EBV, já que as seqüências dos genes EBNA-2, EBNA-3a, EBNA-3b e EBNA-3c são diferentes entre si. O tipo A do EBV é bem mais capaz em imortalizar as células B dos linfomas do que o tipo B, mas julga-se que o tipo B só é capaz de mudar células B, em indivíduos imunodeficientes. Em países ocidentais e no Brasil, o tipo A é o predominante, enquanto, na África Equatorial, o tipo B é o mais frequentemente detectado ¹

A identificação dos marcadores de infecção latente diversifica de doença para doença, acompanhando 4 tipos de expressão, mostrado na tabela I. Já a

porcentagem de casos positivos para o EBV, em cada uma das doenças ligadas a esse vírus, varia enormemente conforme tabela II.¹

Latência	EBNA1	EBNA2	EBNA3	LMP1	LMP2	EBER	Doença
Tipo 1	+	-	-	-	-	+/-	Linfoma de Burkitt. Carcinoma mamário.
Tipo 2	+	-	-	+	+	+	Carcinoma de nasofaringe. Doença de Hodgkin . Linfoma T.
Tipo 3	+	+	+	+	+	+	Doenças linfoproliferativas .Mononucleose infecciosa.
Tipo 4	-	-	-	+	+	+	Portador saudável

Legenda: EBNA, antígeno nuclear do vírus Epstein-Barr; LMP, proteína latente de membrana; EBER RNA, codificado do vírus Epstein-Barr. + expressa o gene, - não expressa o gene, +/- pode ou não expressar o gene.

Tabela I: Tipos de expressão do gene latente, do vírus Epstein-Barr.¹

Doença	Porcentagem
Patologias benignas	
Mononucleose infecciosa	>99%
Leucoplaquia pilosa, oral	>95%
Pseudotumor inflamatório	40%
Linfomas não Hodgkin e neoplasias associadas a imunodeficiências	
Linfoma não Hodgkin (todos os subtipos)	5%
Linfoma não Hodgkin, relacionado a AIDS	40%
Linfoma cerebral (relacionado a AIDS)	95%
Linfoma cerebral (pacientes imunocompetentes)	5%
Desordem linfoproliferativa pós-transplante	95%
Linfoma de Burkitt (África)	>95%
Linfoma de Burkitt (América do Norte)	20%
Linfoma de Burkitt (relacionado a AIDS)	30%
Linfoma (imunodeficiência primária)	Maioria
Granulomatose linfomatóide	Maioria
Linfoma T periférico	40%
Linfoma T/NK nasal	>95%
Tumor de músculo liso, relacionado a AIDS	>95%
Doença de Hodgkin	
Doença de Hodgkin (todos os subtipos)	40%
Doença de Hodgkin (celularidade mista)	70%
Doença de Hodgkin (esclerose nodular)	20%
Doença de Hodgkin (predominância linfocitária)	<5%
Doença de Hodgkin (depleção linfocitária)	50%
Doença de Hodgkin (relacionada a AIDS)	>95%
Carcinomas	
Carcinoma de nasofaringe (Ásia)	>95%
Carcinoma de nasofaringe (América do Norte)	75%
<i>Linfoepitelioma-like</i>	Maioria
Adenocarcinoma gástrico	7%
Carcinoma mamário	0 a 51%'

Tabela II: Porcentagem de casos positivos para o Epstein-Barr em patologias associadas a esse vírus.¹

2.2. Vírus Epstein-Barr associado a neoplasias

Em 1970, foi detectado em tecidos de pacientes com carcinoma nasofaríngeo o DNA do vírus Epstein-Barr. Na década de 80, o EBV foi relacionado ao linfoma não Hodgkin e à leucemia de células pilosas, em pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Desde então, o EBV tem sido reconhecido em diferentes tumores, incluindo as síndromes

linfoproliferativas de células B, o linfoma de células T e a doença de Hodgkin. Em 1997, o EBV foi classificado pela International Agency for Research on Cancer, como um Carcinógeno de grau I. Carcinógenos de grau I são todos os agentes que, comprovadamente, promovem neoplasias em humanos.¹

O carcinoma linfoepitelioma-like pulmonar está altamente relacionado à infecção pelo EBV, em pacientes asiáticos; contudo, a mesma relação não foi comprovada em ocidentais, sugerindo que possam haver diferenças étnicas na susceptibilidade ao desenvolvimento de neoplasias pelo EBV. Um estudo, evidenciou diferenças importantes na incidência de linfoma não Hodgkin, associado ao EBV, relacionado a várias etnias residindo em um mesmo local na Malásia. Além disso, a expressão do EBV, em carcinomas gástricos, é similar em japoneses que moram no Japão e em japoneses que moram no Brasil. Esses dados sugerem que a susceptibilidade genética ao EBV seja mais significativo do que as diferenças geográficas.¹

2.3 LINFOMAS

Os linfomas formam um grupo heterogêneo de doenças neoplásicas que se originam de células do sistema imunológico, a maior parte tem origem nas células B e uma minoria, em células T. Os linfomas são a terceira causa mais frequente de malignidade na infância, correspondendo a aproximadamente 10% das neoplasias diagnosticadas nas crianças. Convencionalmente são divididos em linfomas de Hodgkin (LH) e linfomas não-Hodgkin (LNH), que equivale respectivamente a 20% e 80% dos casos.^{5,6}

O linfoma não Hodgkin (LNH) é um tipo de câncer que tem origem nas células do sistema linfático e que se espalha de maneira não ordenada. Existem mais de 20 tipos diferentes de linfoma não-Hodgkin. Os subtipos histológicos de LNH mais comuns na infância são os linfomas linfoblástico B e T, de Burkitt, anaplásico de grandes células e de grandes células B.^{6,7}

O sistema linfático faz parte do sistema imunológico, que ajuda o corpo a combater doenças. Como o tecido linfático é encontrado em todo o corpo, o linfoma pode começar em qualquer lugar. Pode ocorrer em crianças, adolescentes e adultos. De modo geral, o LNH torna-se mais comum à medida

que as pessoas envelhecem. Entre os linfomas, é o tipo mais incidente na infância. Os homens são mais predispostos do que as mulheres.⁷

Linfoma ou Doença de Hodgkin é um tipo de câncer que se origina no sistema linfático, conjunto composto por órgãos (linfonodos ou gânglios) e tecidos que produzem as células responsáveis pela imunidade e vasos que conduzem essas células através do corpo.

O linfoma de Hodgkin tem a característica de se espalhar de forma ordenada, de um grupo de linfonodos para outro grupo, por meio dos vasos linfáticos. A doença surge quando um linfócito, mais frequentemente um do tipo B, se transforma em uma célula maligna, capaz de multiplicar-se descontroladamente e disseminar-se. A célula maligna começa a produzir, nos linfonodos, cópias idênticas. Com o passar do tempo, essas células malignas podem se disseminar para tecidos próximos, e, se não tratadas, podem atingir outras partes do corpo. A doença origina-se com maior frequência na região do pescoço e na região do tórax denominada mediastino.

A doença pode ocorrer em qualquer faixa etária, porém é mais comum entre adolescentes e adultos jovens (15 a 29 anos), adultos (30 a 39 anos) e idosos (75 anos ou mais). Os homens têm maior propensão a desenvolver o linfoma de Hodgkin do que as mulheres.⁷

Quadro 1

Doenças linfoproliferativas - classificação da Organização Mundial da Saúde	
80-90%	10-20%
Neoplasias de células B	Neoplasias de células T
Indolentes	
Leucemia linfóide crônica (LLC) Linfoma linfocítico de pequenas células Linfoma folicular (grau I e II) Linfoma da zona marginal/MALT Linfoma da zona marginal esplênico Leucemia de células pilosas Plasmocitoma/mieloma	Linfoma de grandes linfócitos granulares Linfoma de células T do adulto, tipo smoldering Micose fungóide
Moderadamente agressivas	
Leucemia pró-linfocítica Linfoma de células do manto Linfoma folicular (grau III)	Leucemia linfóide crônica/ pró-linfocítica Linfoma de células T do adulto, tipo crônico Linfoma anglocêntrico Linfoma angioimunoblástico
Agressivas	
Linfoma difuso de grandes células B	Linfoma de grandes linfócitos granulares, tipo NK Linfoma de células T-periférico Linfoma intestinal de células T Linfoma de células T do adulto, tipo agudo Linfoma anaplásico de grandes células
Altamente agressivas	
Precursor B-linfoblástico Linfoma de Burkitt Linfoma de alto grau de células B, Burkitt like	Precursor T-linfoblástico

Classificação recente da Organização Mundial de Saúde para as doenças linfoproliferativas.

2.3.1 Aspectos Epidemiológicos

Os LNH representam 4% de todas as neoplasias humanas, e a sua incidência vem aumentando em todo o mundo já os LH representam a 1% de todas as neoplasias humanas e apresentam uma incidência estável. Possíveis causas do aumento da incidência são: maior número de diagnósticos precoces de linfomas indolentes, aumento da população de imunodeprimidos (secundariamente a transplantes de órgãos e à infecção pelo HIV) e envelhecimento da população. A incidência dos LNH é pouco maior no sexo masculino do que no feminino, sendo a idade mediana para apresentação em torno de 50 anos. Em geral, a incidência em caucasianos é maior do que em negros ou asiáticos. Os últimos dados sobre linfomas no Brasil foram publicados pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA) em 2018, revelando estimativa de novos casos para LNH de 10.180, sendo 5.370 homens e 4.810 mulheres e para

LH 2530, sendo 1.480 homens e 1050 mulheres. Já o número de mortes segundo dados 2015 seriam para LNH de 4394 e para LH de 562.^{2,7}

2.3.2 Aspectos etiológicos

Muito se têm estudado a respeito dos fatores etiológicos e/ou fatores de risco para o desenvolvimento dos LNH. Porém, na maioria dos casos, a doença é de causa desconhecida. Existe maior incidência de LNH em indivíduos que manipulam solventes orgânicos, como pintores, mecânicos, trabalhadores rurais e das indústrias química, de petróleo, de borracha e de plásticos. Há também maior incidência em indivíduos que manipulam substâncias químicas como organofosforados, benzeno, tetracloreto de carbono, preservantes de madeira e tintura de cabelo ou que se submeteram à quimioterapia (QT) e radioterapia (RT) no passado. Alguns agentes infecciosos desempenham papel importante na patogênese de determinados tipos de LNH e encontram-se descritos no Quadro 2.⁵

Agentes infecciosos	Tipo de LNH relacionado
Vírus Epstein-Barr (EBV)	Linfoma de Burkitt endêmico na África Linfoma de Burkitt esporádico Linfomas associados à Aids Linfoma T nasal Linfomas de Hodgkin
HTLV-I	Leucemia/linfoma de células T do adulto
Herpes vírus humano tipo 8 (HHV8)	Linfoma de cavidade ou <i>primary effusion lymphoma</i>
Vírus da hepatite C (HCV)	Linfoma linfoplasmocitóide associado à crioglobulinemia mista tipo II Linfoma de zona marginal esplênico
<i>Helicobacter pylori</i>	Linfoma MALT (<i>mucosa associated lymphoid tissue</i>) do estômago
<i>Chlamydia psittaci</i>	Linfomas MALT de anexos oculares

Quadro 2: Agentes infecciosos associados aos tipos de Linfoma.

2.3.3 Classificação evolutiva

Os LNH podem ser divididos em dois grandes grupos: indolentes e agressivos. Os chamados linfomas de baixo-grau ou indolentes são aqueles que apresentam evolução lenta com linfadenomegalia não-dolorosa de crescimento progressivo, esplenomegalia e freqüente comprometimento da medula óssea, decorrendo em citopenias no sangue periférico. Os pacientes acometidos por LNH costumam ter sobrevida de vários anos mesmo sem tratamento. Os subtipos de linfoma indolente mais comumente encontrados são: os linfomas foliculares (LF) graus I e II; o linfoma folicular grau III, que deve ser tratado como o linfoma difuso de grandes células B; o linfoma linfocítico de pequenas células e o linfoma de zona marginal (nodal, extranodal ou esplênico).

Os linfomas agressivos são aqueles que apresentam linfadenomegalia ou tumoração extranodal com evolução rapidamente progressiva, sendo capaz de levar ao óbito em semanas ou meses se não forem rapidamente tratados. Os subtipos de linfoma agressivo mais comumente encontrados são: o linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), o linfoma de células do manto, o linfoma de células T periféricas e o linfoma anaplásico de grandes células, tipo T/null.⁵

2.4 Linfoma de Burkitt

O linfoma de Burkitt (LB) é caracterizado como um linfoma não-Hodgkin (LNH) altamente agressivo e de evolução rápida, sendo o mais comum dentre os linfomas não-Hodgkin na infância. A primeira descrição foi feita em 1887 por Sir Albert Cozinhe e apenas descrito e definido pelo Dr. Denis Burkitt . Apresenta-se frequentemente em localização extranodal ou, raramente, como leucemia aguda constituído por células de imunofenótipo B, monomórficas, de médio tamanho, com citoplasma basofílico, exibindo numerosas figuras de mitose e apresentando translocação constante envolvendo o proto-oncogene c-myc ⁸

Este linfoma ocorre em especial em crianças, com pico de incidência entre 3 e 8 anos, onde o sexo masculino é afetado cerca de duas vezes mais que o feminino. A lesão envolve, especialmente, maxila, mandíbula e abdome. Quando

na cavidade oral, os sinais mais freqüentes desta neoplasia são tumefação da região e mobilidade dentária. Os sintomas são geralmente mínimos, consistindo de dor, sensibilidade e parestesia.⁹

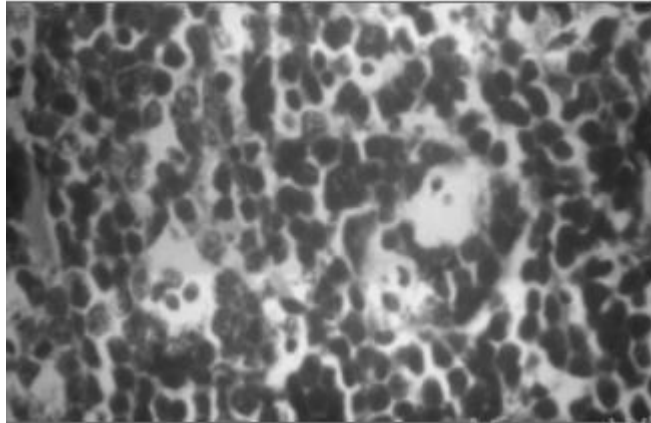
Há três variantes de LB reconhecidas: a endêmica, a esporádica e a associada à imunodeficiência. Cada uma dessas formas apresenta manifestações clínicas diferentes e graus variáveis de ligação com o EBV.⁸

Tem origem numa célula derivada do centro germinativo (CG) que perde a regulação da proliferação por causa da ativação do proto-oncogene *c-myc2* e expressão da proteína C-MYC. A perda da regulação dessa proteína resulta na ativação e repressão de pelo menos nove genes regulados por ela, entre os quais ciclina D1, p27, o gene da enzima lactatodesidrogenase A, p19ARF, p53, Bax, Fas e Fas ligante entre outros. A classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) para as neoplasias linfóides identifica duas variantes morfológicas do LB: o LB clássico e o LB atípico ou Burkitt-like, uma variante cujo infiltrado tumoral apresenta diferenciação plasmocitóide, ou características intermediárias entre o linfoma difuso de grandes células e o LB. Esses tumores têm alta taxa de proliferação e expressam marcadores típicos de células do CG, como BCL-6 e CD10.¹⁰

Em relação a morfologia o LB caracteriza-se pela proliferação de células monomórficas entre si, de tamanho intermediário, com núcleos redondos apresentando vários pequenos nucléolos basofílicos e citoplasma variando de anfófilico e basofílico, as vezes vacuolizado. É frequente o encontro de figuras de mitose e, caracteristicamente, observa-se o padrão em “céu-estrelado” devido à presença de numerosos histiócitos fagocitando restos celulares apoptóticos.¹¹

Quanto maior o número de células B ativadas e entrando na reação do CG, maior a possibilidade de uma célula subsequentemente acumular mutações oncogênicas. Curiosamente, o motivo C1DR1 α do parasita da malária tem demonstrado impulsionar a proliferação de células B e proteger as células B da apoptose. Além disso, o HIV tem mostrado induzir a produção de citocinas, como a interleucina (IL) -6 e a IL - 10, que levam a proliferação de células B. A fusão de ativação mediada pela malária e aumento da sobrevivência de células B, além da proliferação de células B CG, conduzida pelo EBV, pode, portanto, ajudar o *MYC*

Células B translocação-Ig positivo para sobreviver, dando origem a uma célula progenitora LB.¹²



Linfoma de Burkitt - Aspecto histológico - Observar linfócitos pleomórficos e presença de macrófagos com citoplasma claro, contendo restos celulares fagocitados.⁹

2.4.1 Translocações do MYC na patogênese do Linfoma de Burkitt

Uma característica definidora de LB é a translocação recíproca entre o gene *MYC* e um dos três genes de imunoglobulina: o gene da cadeia pesada de imunoglobulina (*IgH*, *IGH*) e os genes kappa (*IGK*) ou lambda de cadeia leve (*IGL*). Em 80% dos casos a translocação t (8; 14) ocorre com o gene *IGH*. Os restantes 20% dos casos são divididos entre as translocações com o *IGK* e o *IGL* (t (2; 8) et (8; 22), respectivamente). Embora a translocação de *MYC* também possa ocorrer em outros cânceres, como linfoma difuso de grandes células B e mieloma múltiplo, não se acredita que seja o principal evento transformador nessas doenças. A inserção transgênica de *MYC* no sítio *Ig H* resultou em neoplasias de células B e plasmócitos em camundongos.

O gene *MYC* compreende três exons. O exon 1 é não-codificante, mas existem dois promotores e sequências reguladoras. Os exons 2 e 3 contêm a sequência de codificação de proteína que começa no nucleotídeo 16 do exon 2. A maioria da expressão de *MYC* ocorre do promotor P2 (80–90% do RNAm total de *MYC*), mas o *MYC* tem uma complexa regulação transcricional e pós-transcricional que age para limitar estritamente os níveis de *MYC* na célula. Tem uma meia-vida curta e é degradada pela proteólise mediada pela ubiquitina,

impulsionada primeiramente pela fosforilação da serina - 62 seguida pela treonina - 58, sendo ambas as modificações ativadas pelas vias Ras / MAP quinase / Akt.

Os pontos de quebra no gene *MYC* translocado ocorrem em diferentes posições nas diferentes formas de LB. Em pontos de quebra sBL estão geralmente dentro do exon 1 ou intron 1, enquanto que o breakpoint no eBL é freqüentemente a uma grande distância do local de início da transcrição. Essas diferenças provavelmente refletem mecanismos distintos de patogênese e o estado de diferenciação de células-alvo no desenvolvimento de sBL e eBL. No entanto, em ambos os casos, a região codificadora do gene *MYC* é transferida intacta. O ponto de quebra no gene da imunoglobulina para o qual o *MYC* é transferido também difere nestas duas formas de LB.

A expressão de *MYC* está normalmente sob forte regulação durante o ciclo celular, mas uma vez que a translocação ocorre, a expressão é constitutiva e desregulada, muitas vezes atingindo níveis mais altos do que em células B ativadas ou infectadas por EBV. Os intensificadores de imunoglobulinas no locus adotivo parecem ser o principal fator desregulador na expressão de *MYC*, mas os locais dos pontos de quebra dentro do *MYC* também foram correlacionados com os níveis de expressão do produto gênico, e os elementos promotores do *MYC* podem continuar a modular a expressão do novo gene. Transcrição de *MYC* translocado ocorre preferencialmente a partir do promotor P1, um deslocamento conduzido pelos intensificadores de imunoglobulina. O alelo *MYC* normal é tipicamente silencioso em LB, portanto, a expressão de *MYC* nessas células é derivada exclusivamente do alelo desregulado.

Acredita-se que a translocação de *MYC* e dos loci de imunoglobulina seja auxiliada pela presença de sequências de troca de recombinação em *MYC*. A translocação genética não é o único meio de desregulamentação do *MYC*. Mutações que aumentam a expressão, atividade e estabilidade do *MYC* também foram relatadas. Essas mutações podem ocorrer após a translocação do *MYC* para a região Ig, onde acontece a hipermutação somática nas células B do centro germinativo. Muitas mutações

foram encontradas nas regiões reguladoras do exon / intron 1, que bloqueiam a regulação negativa da expressão de *MYC*, mutações no *MYC* região de codificação também foram relatados. Por exemplo, uma mutação comum na treonina 58 previne a degradação proteolítica do *MYC*, aumentando assim o tempo de renovação da proteína nas células LB.¹²

Pathogenesis of Burkitt lymphoma ¹²

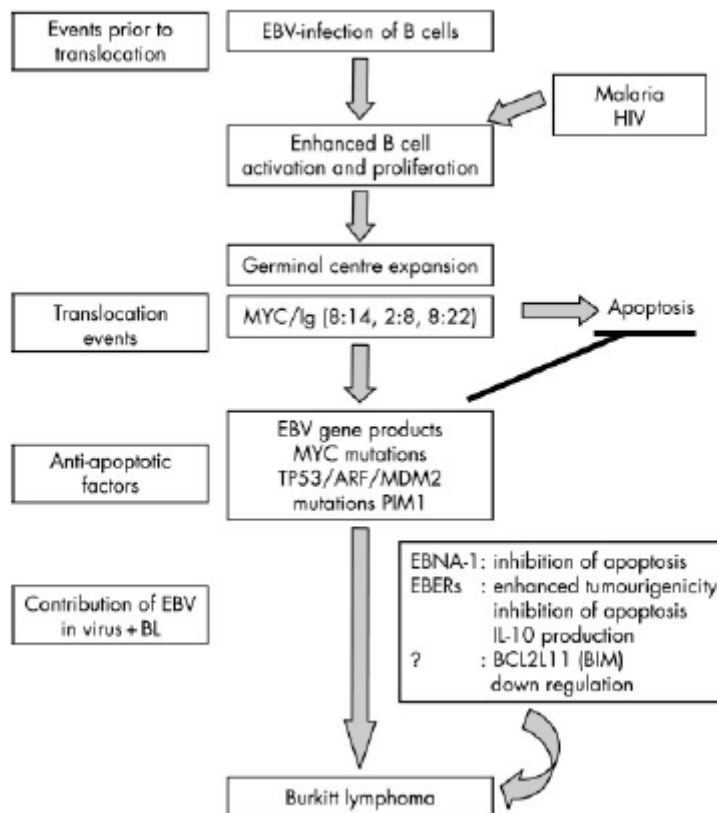


Diagrama 1

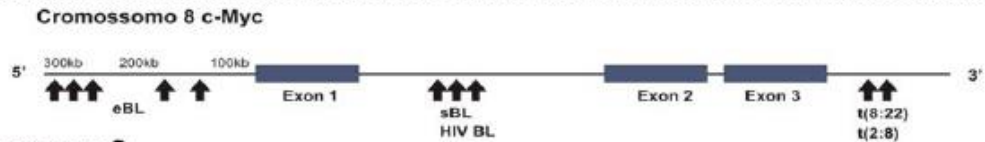


Diagrama 2

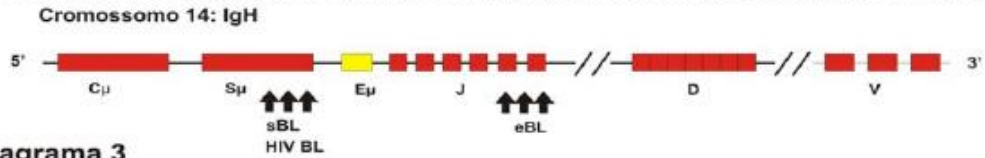


Diagrama 3

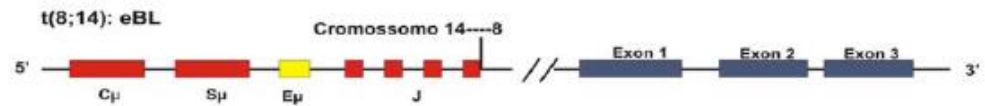


Diagrama 4



Diagrama 5

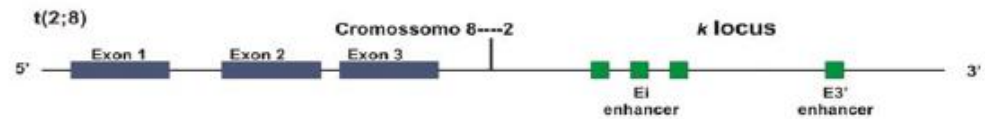


Diagrama 6

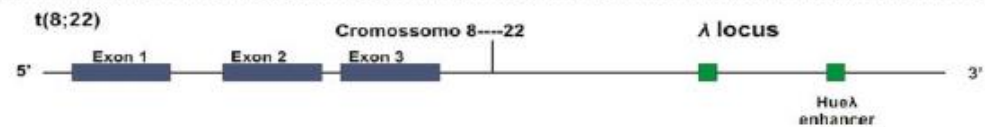


Figura 3. Posições de quebras cromossômicas nas translocações t(8;14), t(2;8) e t(8;22). Os locais de quebra na t(8;14) no LB endêmico, esporádico e associado ao HIV são apresentados. Diagrama 1: gene C-MYC no cromossomo 8q24. Diagrama 2: gene IGH no cromossomo 14q32. Diagrama 3 e 4 : rearranjos na t(8;14) no LB endêmico e LB esporádico e associado ao HIV, respectivamente. Diagrama 5 e 6: t(2;8) e t(8;22), respectivamente.¹¹

2.5 Linfoma de Burkitt e Vírus Epstein Barr

O linfoma de Burkitt citogeneticamente se evidencia o rearranjo do oncogene C-myc, caracterizado pela presença de translocação típica: t (8; 14) (q24; q32) ou suas raras variantes: t (8; 22) (q24; q11) ou t(2; 8) (q12; q24). Vários estudos sugerem fortemente a participação do EBV na patogênese dessa neoplasia. Seqüências do DNA deste vírus podem ser evidenciadas nas células-B e elevados títulos de anticorpos contra o EBV são encontrados nos pacientes

portadores desta patologia. O EBV inibe a morte celular programada e contribui para o desenvolvimento e manutenção do linfoma de Burkitt ⁹

2.5.1 Papel do EVB na sobrevivência das células LB

A presença de EBV em células centro germinativo (CG) que sofrem uma translocação de *MYC* também é provável que ajude a sobrevivência da célula. O EBV é um herpesvírus que estabelece uma infecção latente aparentemente inofensiva em células B em mais de 95% da população humana, mas também está envolvido em vários tipos de câncer. A identificação de genomas clonais de EBV em todas as células de tumores indicam que a célula tumoral progenitora estava infectada com EBV e apoia a noção de que o vírus desempenha um papel numa fase precoce da tumorigênese. Além disso, os anticorpos contra o antígeno do capsídeo viral do EBV são aumentados meses ou anos antes do desenvolvimento da doença e podem correlacionar-se com a carga da doença.

O EBV pode ter três padrões de expressão gênica latente: latência I (programa de latência), II (programa padrão) e III (programa de crescimento). A latência III é caracterizada pela expressão de todos os genes latentes (EBNAs, LMPs e EBERS) e ocorre na infecção primária de células B, onde o EBV claramente impulsiona a proliferação celular. Em contraste, a infecção persistente in vivo é caracterizada pela expressão de EBNA-1 e LMP-2 mais os RNAs EBER.

O restrito perfil de expressão do gene latente EBV e a expressão diminuída do MHC classe I, transportador associado a moléculas de processamento de antígeno (TAP) e a subunidade proteossoma LMP7 nas células tumorais ajudam as células tumorais a evadirem a vigilância imunológica, mas produtos do gene EBV também parecem ajudar diretamente a sobrevivência celular nas células LB. Assim, a perda espontânea do genoma do EBV durante a passagem in vitro das linhas LB positivas para EBV aumenta sua sensibilidade à apoptose. Três por cento das replicações de EBV são perdidos por célula por geração se não proporcionarem uma vantagem de sobrevivência, ainda que a expressão de EBNA-1 e EBERs seja mantida em células LB.

De fato, papéis para EBNA-1 e EBERs na prevenção de apoptose e sobrevivência de células LB foram relatados. Estudos iniciais em camundongos transgênicos expressando EBNA-1 em células B sugeriram predisposição ao desenvolvimento de tumores de células B, e experimentos realizados com EBNA-1 dominante negativo, expressos por vetores retrovirais, demonstraram que a inibição do EBNA-1 reduziu a sobrevivência do EBV-positivo mas não células tumorais EBV-negativas de maneira dose-dependente. As células nas quais o EBNA-1 foi inibido apresentaram um aumento de quatro vezes no nível de apoptose antes da perda do genoma do EBV ou alterações no nível dos EBERs.

Enquanto o EBNA-1 e os EBERs são geralmente considerados como os únicos genes EBV expressos no eBL, estudos recentes descobriram que uma pequena proporção de tumores de EBL tem uma nova forma de latência na qual o EBNA-3A, 3B, 3C e LP latente os genes são expressos na ausência de EBNA-2 e LMP-1 ou 2. Esses tumores contêm mutantes de deleção do EBV sem o gene EBNA2 e isso levou à ideia de que o EBNA2 é incompatível com a expressão de *MYC* desregulada nas células LB, sugerindo uma pressão seletiva para a perda da expressão do EBNA-2 (latência I ou deleção do EBNA2). Investigação adicional demonstrou que os tumores de eBL podem ser constituídos por células tumorais que expressam padrões variáveis de expressão do gene de EBV, cada uma das quais confere um nível diferente de resistência à apoptose. Além do vírus suprimido EBNA-2-, EBNA-2 + LMP-1⁻ clones e os EBNA-1, apenas os clones previamente descritos foram identificados. Este achado suporta estudos imuno-histoquímicos precoces em que os genes latentes LMP-1 e EBNA-2 foram identificados em uma proporção de células tumorais eBL. Assim, EBNA-1, 3A, 3B, 3C e LP EBNA-2 positivas, as células LMP negativas LMP foram as mais resistentes à apoptose, enquanto as células BL EBNA-2+, LMP1-negativas apresentaram resistência reduzida, mas “intermediária”. As células I de latência I apresentaram a menor resistência à apoptose, mas proporcionaram algum nível de proteção em comparação com as células BL EBV-negativas.¹²

3.Considerações finais.

Existem muitos papéis que o vírus Epstein-Barr pode desempenhar na formação e manutenção do linfoma de Burkitt. Ainda são necessários novos estudos para a melhor compreensão de que maneira o vírus Epstein-Barr desencadeia o linfoma de Burkitt. Uma vez que ainda não conseguimos explicar o porquê de o EBV conseguir levar ao linfoma em alguns casos e em outros não, pois quase toda a população mundial tem sorologia positiva para o vírus, no entanto, apenas pequena parcela acaba desenvolvendo a doença. A compreensão da persistência do EBV no organismo e de seu papel oncogênico pode permitir novas abordagens para a prevenção e o tratamento dos tumores a ele associados.

4.REFERÊNCIAS

- 1- Ribeiro-Silva, A., & Zucoloto, S. (2003). O PAPEL DO VÍRUS EPSTEIN-BARR NA TUMORIGÊNESE HUMANA. *Medicina (Ribeirao Preto. Online)*, 36(1), 16-23.
- 2- Ribeiro FP , Gagliani LH. Caracterização molecular da relação do vírus *epstein-barr* com o linfoma de Hodgkin. *Revista UNILUS Ensino e Pesquisa*, v. 12, n. 26, jan./mar. 2015.
- 3- Moreira E , Machado A , Machado L , Xavier C, Monteiro C , Cunha J , Garrido C. Infecção pelo vírus Epstein Barr e hepatite. *Revista do hospital de crianças maria pia ano 2011, vol XX, n.º 2.*
- 4- Pereira de Lima MA, Rabenhorst SHB. Associação do vírus Epstein-Barr (EBV) com tumores sólidos. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2006; 52(1): 87-96.
- 5- Linfomas: diagnóstico e tratamento. *Boletim de atualização da Sociedade Brasileira de Infectologia – Ano III – nº 10 – Abr/Mai/Jun 2009*
- 6- Bouzas LF, Calazanas M. Tumores sólidos e hematológicos na infância e na adolescência – Parte I. *Adolesc Saude*. 2007;4(1):40-44
- 7- Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: INCA, 2017

- 8- Dias HC, Pereira EDR, Merlim RR, Zanardi PN. Relato de Caso Clínico LINFOMA DE BURKITT: RELATO DE CASO. Revista Científica do HCE - Versão Online, vol.1 Rio de Janeiro 2018 Epub 13-maio-2018
- 9- Freitas RA, Simone Souza Lobão Veras Barros VSSL, Lêda Bezerra Quinderé LB. Linfoma de Burkitt oral: relato de caso. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia 74 (3) Maio/Junho 2008.
- 10- Magluta EPS et al. Resistência ao tratamento no linfoma de Burkitt: Associação com mutações específicas no gene TP53? Rev. bras. hematol. hemoter. 2008;30(1):41-46
- 11- Queiroga EM. Linfoma de Burkitt: características clinicopatológicas, imunoistoquímicas e associação com o vírus de Epstein-Barr (EBV) em populações adulta e pediátrica em diferentes regiões geográficas no Brasil. Tese doutorado da Universidade de São Paulo, 2008.
- 12- Rowe M, et al. Vírus de Epstein-Barr e linfoma de Burkitt. Rowe M, et al. Chinese Journal of Cancer, 2014 dez.
- 13- Macedo AV, Rocha MOC. Epstein-Barr virus infection and oncogenesis Rev Med Minas Gerais 2003; 13(4):262-72