

# *A CONTRIBUIÇÃO DE AGENTES INFECIOSOS NO DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER*

## THE CONTRIBUTION OF INFECTIOUS AGENTS WITHIN THE DEVELOPMENT OF CANCER

**Tamara Cristina Matzembacher Panizza**

Farmacêutica-UFPR, Especialização em Imunologia- IBPEX

**João Luiz Coelho Ribas**

Doutor em Farmacologia-UFPR, Professor – Uninter; Universidade Positivo

### RESUMO

Os genes que participam da formação de tumores são, principalmente, os que nas células normais estão envolvidos com o controle do ciclo celular, reparação do DNA danificado e apoptose. O estudo dos mecanismos de ação de muitos vírus oncogênicos tem permitido elucidar numerosos mecanismos de controle do crescimento celular e muitas alterações moleculares que produzem o crescimento tumoral. Os agentes infecciosos que tanto podem causar ou contribuir para cânceres incluem: o vírus Epstein - Barr e vírus tipo herpes humano 8 , vírus do papiloma humano (HPV), vírus da hepatite B e C, o retrovírus linfotrófico T humano tipo 1 (HTLV - 1), e vírus da imunodeficiência humana (HIV) tipos 1 e 2. Com o advento do seqüenciamento, pode-se esperar que as seqüências virais e / ou transcrições serão detectados em ainda mais tipos de câncer, mas apenas a descoberta de seqüências virais em um tumor não implica uma relação causal. Enquanto infecções com os vírus tumorais está associada a uma maioria ou, pelo menos, uma percentagem significativa dos respectivos tipos de câncer, alguns desses cânceres também pode surgir sem infecção viral.

**PALAVRAS CHAVE:** Tumor. Agentes infecciosos. Câncer.

### ABSTRACT

The genes that contribute to form tumors are, mainly, the ones, within the normal cells, that are related to the control of the cell cycle, defective DNA repair and apoptosis. The study of many oncogenic viruses' actions has discovered several mechanisms of cell growth control and many molecular alterations that produce tumor growth. The infectious agents that can cause or contribute for cancer include: Epstein – Barr virus and human herpes virus 8, human papilloma virus (HPV), hepatitis B and C virus, the human T-Lymphotropic retrovirus type 1 (HTLV - 1), and the human immunodeficiency virus (HIV) types 1 and 2. With the discovery of sequencing, it is expected that the viral sequences and/or transcriptions are going to be detected in even more types of cancer, but just the discovery of viral sequences in a tumor does not imply a casual relationship. While infections with tumor viruses are associated to some or, at least a significant percentage of the respective type of cancer, some of such cancers can also appear without a viral infection.

**KEY WORDS:** Tumor. Infectious agents. Cancer.

## INTRODUÇÃO

Como não se acreditava que os tumores humanos fossem contagiosos, os primeiros estudos na carcinogênese viral foram recebidas com ceticismo. As neoplasias infecciosas de galinhas não foram consideradas modelos válidos para doenças humanas análogas, até que, em 1907, foi relatado que tumores benignos poderiam ser, de fato, transmissível entre humanos. O debate sobre a associação de agentes infecciosos com tumores humanos permaneceu em um “estado latente” até 1964, quando o vírus Epstein-Barr (EBV) foi descoberto no interior das células malignas do linfoma de Burkitt (BL) (HOWLEY; LIVINGSTON, 2009; SARID; GAO, 2011; JAVIER; BUTEL, 2008; MITRUS et al, 2012; MACK; MUNGER, 2012).

Se um vírus infectar uma célula e alterar suas propriedades, se diz que esta célula foi transformada (COFFIN et al, 1997; MITRUS et al, 2012; MACK; MUNGER, 2012). Basta uma cópia do oncogene no genoma para causar essa transformação (COFFIN et al, 1997; LOPES et al, 2002; MITRUS et al, 2012). Os genes que participam da formação de tumores são, principalmente, os que nas células normais estão envolvidos com o controle do ciclo celular, reparação do DNA danificado e apoptose. São os genes supressores de tumores os anti-oncogenes e os oncogenes. Os primeiros são recessivos, isto é, o efeito cancerígeno só aparece quando eles estão ausentes ou são defeituosos nos dois cromossomos do genoma (HOWLEY; LIVINGSTON, 2009; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2000; MITRUS et al, 2012). Os oncogenes são a região do genoma viral (DNA OU RNA) que pode causar um tumor (COFFIN et al, 1997; MITRUS et al, 2012). Codificam proteínas que promovem a perda do controle sobre o ciclo mitótico e levam as células a se tornarem cancerosas, esses genes resultam de mutações somáticas, e são dominantes (COFFIN et al, 1997; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2000). Este gene estranho pode ser transportado para uma célula e provocar mudanças de propriedades, como perda de apoptose e proliferação descontrolada. As neoplasias, basicamente, são doenças do DNA (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2000; MITRUS et al, 2012; MACK; MUNGER, 2012).

Os vírus oncogênicos são responsáveis por uma porcentagem considerável de tipos de câncer, entre eles alguns tipos de linfomas e o Sarcoma de Kaposi. O

estudo dos mecanismos de ação de muitos vírus oncogênicos tem permitido elucidar numerosos mecanismos de controle do crescimento celular e muitas alterações moleculares que produzem o crescimento tumoral (MARTIN; GUTKIND, 2009; HOWLEY; LIVINGSTON, 2009).

Os proto-oncogenes são genes relacionados com o crescimento, diferenciação e proliferação celular normais. Codificam fatores de crescimento, receptores de membrana e proteínas de ligação do DNA. Os oncogenes são proto-oncogenes ativados. Sua ativação é desencadeada através de alterações genéticas como translocações, deleções, amplificações, mutações puntiformes e inserção de DNA viral (COFFIN et al, 1997; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2000; MITRUS et al, 2012).

Os genes supressores de tumor são aqueles que expressam produtos que regulam negativamente o ciclo celular. Quando mutados deixam de exercer seus papéis através de processos específicos para cada gene (HOWLEY; LIVINGSTON, 2009; MITRUS et al, 2012).

Para células transformadas se desenvolverem em câncer, normalmente os processos são lentos e geralmente insuficiente. Portanto, a infecção viral pode não ser a única causa de câncer, e outros factores ambientais e sociais podem estar envolvidos (COFFIN et al, 1997; AHMADI GHEZELDASHT et al, 2013). Constituem fatores relacionados à etiopatogenia dos linfomas malignos a predisposição genética, a exposição à radiação e os quimioterápicos, a imunodesregulação congênita ou adquirida. Do ponto de vista etiológico, temos autoimunidade e outras imunodesregulações congênitas ou adquiridas, infecções, radiação, medicamentos, pesticidas, hábitos de vida e poluentes (MOREIRA, 2012).

Os agentes infecciosos que tanto podem causar ou contribuir para cânceres humanos específicos incluem: o vírus Epstein - Barr e vírus tipo herpes humano 8 , vírus do papiloma humano (HPV), vírus da hepatite B e C, o retrovírus linfotrópico T humano tipo 1 (HTLV - 1) , e vírus da imunodeficiência humana (HIV) tipos 1 e 2. Além dos vírus , outros agentes patogênicos também foram identificados, como, a bactéria *Helicobacter pylori*, um dos principais contribuintes para o câncer gástrico, e infecções parasitárias, aqui em particular **Schistosoma haematobium** , uma das principais causas de câncer de bexiga no Egito, e parasitas que se desenvolvem no

fígado (MARTIN; GUTKIND, 2009; HAUSEN, 2009; JAVIER; BUTEL, 2008; FRAZER et al, 2007; HAUSEN, 2001).

Os vírus como agentes envolvidos na patogênese neoplásica têm relação espécie-específica e, dentro da espécie humana, variação nos diversos grupos de acordo com faixa etária, distribuição geográfica e fatores individuais, como o estado imune. O papel dos vírus nas neoplasias humanas é apoiado por evidências derivadas da observação das alterações fenotípicas em células infectadas experimentalmente ou por transfecção de genes virais em diferentes modelos de estudos *in vitro* e *in vivo* (COFFIN et al, 1997; BOCCARDO; VILLA, 2004; MITRUS et al, 2012). Deste modo buscamos neste estudo maiores conhecimentos, sobre os vírus que atuam na formação de células cancerosas e seus mecanismos de ação.

## **METODOLOGIA DA PESQUISA**

A elaboração da pesquisa teve como ferramenta embasadora artigos científicos publicados e disponíveis nos bancos de dados Scielo, Pubmed e Medline.

## **Neoplasias e infecções**

As neoplasias são as resultadas de uma interrupção dos controles normais da proliferação celular (MITRUS et al, 2012). Instabilidade genética é uma das características mais importantes encontradas. Aneuploidia foi proposta como a engrenagem principal no motor da instabilidade genética. A este respeito, a perturbação do aparelho do fuso mitótico pode ser responsável pelo estabelecimento de desequilíbrios cromossômicos, que permitem que outras mutações em genes críticos possa acontecer (OLIVEIRA, 2007; MITRUS et al, 2012).

A maioria das células cancerosas humanas têm os seus telômeros alongadas pela expressão “de novo” de telomerase , um complexo enzimático, formado por três componentes principais, são eles, um molde de RNA de repetições teloméricas (TTAGGG) em vertebrados , a proteína de telomerase associados (hTep - 1) , e uma subunidade catalítica que mostra a atividade transcricional inversa - a telomerase

humana transcriptase reversa (hTERT). Expressão do gene chamado de componente RNA da telomerase (TERC) é limitante da taxa de atividade da telomerase, que é normalmente restrito para as stem cells e as células germinais em tecidos não neoplásicos. Além da reativação da telomerase, os telômeros podem ser submetidos a uma via de alongamento de telômeros alternativa (ALT), um mecanismo baseado em recombinação destes alongamentos. Embora a ativação ALT pode não compartilhar a mesma frequência de expressão de novo de telomerase durante o desenvolvimento do câncer, ALT ganhou atenção considerável devido ao seu papel previsto na resistência do câncer para a nova geração de drogas que alvejam a atividade da telomerase (DUNHAM, 2000).

DNA Vírus tumorais causam instabilidade genética diferente de aneuploidia. Por exemplo, proteína do Papilomavírus humano E6 regula negativamente a enzima O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT), que participa no reparo do DNA e evita mutação em diversos genes críticos, incluindo TP53, conhecido como gene supressor de tumor. Com o tempo, a proteína latente de membrana 1 do vírus Epstein-Barr (LMP1 EBV) inibe a reparação do DNA em células deficientes em p53 e p53-competente, e H1299 p53 deficiente em células epiteliais que expressam LMP-1 são mais sensíveis à radiação UV e bleomicina, dois agentes que danificam o DNA (HOWLEY; LIVINGSTON, 2009; OLIVEIRA, 2007).

Para entender como um vírus pode transformar uma célula é necessário conhecer os processos que regulam a divisão celular e os mecanismos moleculares de ativação do vírus. No ciclo celular se observam várias fases diferenciadas pelo estado do material genético. A estrita regulação da expressão gênica que se produz é essencial para regular a entrada da célula em cada uma das fases (COFFIN et al, 1997; MITRUS et al, 2012; MACK; MUNGER, 2012; HAUSEN, 2001).

As ciclinas são proteínas importantes no controle do ciclo celular. As ciclinas ligam-se a proteínas CDK, também conhecidas como quinases dependentes de ciclina, ativando-as. As proteínas CDKs quando ativadas tem a capacidade de fosforilar moléculas -chave no desenvolvimento do ciclo celular. Em grande parte a progressão do ciclo celular depende dos níveis de concentração destas e a expressão de alguns tipos de ciclina determinam a fase em que a célula se encontra

dentro deste ciclo. Em caso de haver algum problema, os mesmos elementos que regulam o ciclo celular podem induzir a apoptose da célula (MITRUS et al, 2012).

Alguns vírus podem integrar o genoma nas proximidades de protooncogenes, alterando a sua atividade. Os DNA - vírus pequenos, dependentes da maquinaria celular do hospedeiro, estimulam as células quiescentes e/ou diferenciadas a programar os mecanismos de replicação (HOWLEY; LIVINGSTON, 2009; BOCCARDO; VILLA, 2004).

### **Mecanismos de indução**

Existem duas classes de vírus tumorais: os vírus tumorais de DNA e os vírus tumorais de RNA. Vemos que estas duas classes têm diferentes maneiras de reproduzir-se, mas tem um aspecto em comum nos seus ciclos vitais: a habilidade de integrar seu próprio genoma na célula hospedeira. Porém, esta integração não é essencial para a formação tumoral. Existem vários mecanismos em que um vírus pode induzir a formação de um câncer, como:

1. Inativação de genes supressores de tumores. Pode ser por inserção do material genético na seqüência codificadora de um gene supressor de tumores, como pela síntese de proteínas virais que eliminem os produtos destes genes.
2. Perda de regulação do promotor de proto-oncogenes. A inserção de material genético do vírus no protooncogene pode fazer sua expressão ser controlada por um promotor viral mais poderoso e autônomo que não obedece a regulação da célula hospedeira. Neste caso, o vírus transformaria o protooncogene em um oncogene.
3. Determinadas proteínas virais podem interferir no controle do ciclo celular (COFFIN et al, 1997; MITRUS et al, 2012; MACK; MUNGER, 2012; HAUSEN, 2001).

### **Tumores de DNA vírus**

Os DNA vírus tumorais podem existir em duas formas:

1. Em células permissivas, todas as partes do genoma viral são expressas. Isto leva a replicação viral, lise celular e morte celular subsequente.

2. Em células não permissivas, para a replicação o DNA viral é integrado nos cromossomos celulares em sítios aleatórios. Apenas uma parte do genoma viral é expresso (COFFIN et al, 1997).

## **Familia: Papovaviridae – Papovavirus**

### **Papilomavirus**

As lesões verrucoides geralmente são benignas, mas podem converter-se em carcinomas malignos. Os vírus de papiloma podem se associar aos carcinomas humanos penianos, uterinos e cervicais. Os carcinomas de células escamosas de laringe, esôfago e pulmão são muito similares histologicamente aos carcinomas cervicais e também podem associar-se aos papilomavirus. Existem 52 tipos descritos de papilomavirus, porém nem todos estão associados com neoplasias. As neoplasias vulvares, penianas e cervicais se associam com as cepas 16 e 18 do vírus papiloma, mas as cepas genitais mais comuns do vírus do papiloma humano (HPV) são as cepas 6 e 11 (BOSCH; SANJOSE, 2003; FRAZER et al, 2007).

HPV e outros papilomavírus possuem um mecanismo excepcional de infecção que evoluiu para limitar a infecção as células basais do epitélio estratificado, o único tecido em que se replicam. Genes virais codificam as proteínas responsáveis pela replicação, transformação celular, controle de transcrição virais. Codificando duas oncoproteínas E6 e E7, HPV estabelece câncer através da ubiquitina-proteassoma mediando degradação das duas principais proteínas supressoras de tumor, p53 e pRb (proteína do retinoblastoma) (MARTIN; GUTKIND, 2009; SAHA et al, 2010; HAUSEN, 2001).

Proteínas E6 de genótipos de HPV de alto risco (por exemplo, o HPV-16 e HPV-18) causam degradação proteossomal de p53, mas as proteínas E6 de genótipos de baixo risco (por exemplo, o HPV-6 e HPV-11) não conseguem fazê-lo de forma eficiente. Proteínas E6 de HPV de alto risco formam um complexo com a proteína E6-AP, um membro da família de ubiquitina ligases E3 que apenas se liga a p53 quando está associado com HPV E6. O complexo E6/E6-AP p53 conduz à degradação mediada por ubiquitina, diminuindo assim os níveis de p53 funcionais na

célula infectada (MARTIN; GUTKIND, 2009; HOWLEY; LIVINGSTON, 2009; OLIVEIRA, 2007).

## **Família: Herpesviridae**

### **Herpesvirus**

EBV(vírus de Epstein-Barr) e HHV-8 (também conhecida como o sarcoma de Kaposi herpesvírus) são ambos herpesvírus que possuem grandes genomas DNA de cadeia dupla. Tal como acontece com todos os vírus de herpes, eles codificam enzimas envolvidas na replicação e reparação do DNA e a biosíntese dos nucleótidos. Elas também têm a capacidade de estabelecer latência em linfócitos B e reativar para o ciclo lítico (LIAO, 2006; SILVA; OLIVEIRA, 2011).

É o agente etiológico do sarcoma de Kaposi (KS), um tumor que afeta com mais frequência em pacientes com diagnóstico de AIDS(imunodeprimidos) que não recebem qualquer tratamento. SKHV também é uma causa provável de duas doenças linfoproliferativas: doença multicêntrica de Castleman e linfoma primário (AHMADI GHEZELDASHT, 2013).

O vírus de Epstein-Barr (EBV), ou Herpesvírus Humano-4 (HHV-4), e o HHV-8 pertencem à família *Herpesviridae*, que é subclassificada em alfa, beta e gama, de acordo com seus hospedeiros, alterações citológicas que provocam e estrutura molecular. Essa classificação foi proposta por um comitê internacional de taxonomia viral, utilizando-se critérios moleculares e de propriedades biológicas (MOREIRA, 2012).

Os herpesvírus alfa são de interesse para o estudo das doenças humanas. Incluem-se os herpes simples 1 e 2 (HHV-1 e HHV-2) e o vírus da varicela-zóster (HHV-3). Membros deste grupo geralmente têm ciclo reprodutivo curto, disseminação rápida em culturas de células, eficiência na destruição de células em curto período de tempo e são capazes de estabelecer latência em gânglios sensoriais (LEVINE; ABLASHI, 1999).

O herpesvírus beta distingue-se morfológicamente dos demais por possuir tegumento pronunciado. Incluem-se o HHV-5 (citomegalovírus), o HHV-6, e o HHV-7.

Os tipos HHV-6 e 7 infectam linfócitos T (principalmente CD4+), bem como monócitos e macrófagos. Acredita-se que estejam disseminados na população (>85% de indivíduos infectados), causando mais comumente exantema súbito. O tipo 7 foi também associado a doenças febris da infância (LEVINE; ABLASHI, 1999).

EBV e o HHV8 pertencentes à família de  $\gamma$ -herpesvírus são reconhecidos em associação a linfomas de células B e desordens linfoproliferativas atípicas, como em infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). O HHV6 ( $\beta$ -herpesvirus) não tem sido implicado a linfomas malignos, mas a doenças linfoproliferativas (SILVA; OLIVEIRA, 2011).

O genoma do vírus do herpes se integra na célula hospedeira em sítios específicos e podem causar ruptura dos cromossomos ou outros danos. Os herpesvirus têm genomas grandes de mais de 10 genes. Quando estes vírus infectam células que não são permissivas para a produção viral somente um subgrupo (cerca de 9) dos genes virais são expressos. Estes genes codificam antígenos nucleares e proteínas de membrana (SILVA; OLIVEIRA, 2011).

#### **Vírus Epstein-Barr (Herpesvirus humano tipo 4)**

Este vírus é conhecido como a causa da mononucleose infecciosa (febre glandular). Também está associada com determinadas formas de cancro, como o linfoma de Hodgkin, linfoma de Burkitt, carcinoma nasofaríngeo e linfomas do sistema nervoso central associadas com HIV (MARTIN; GUTKIND, 2009; AHMADI GHEZELDASH, 2013; FRAZER et al, 2007; LORENZETTI et al, 2012).

Embora EBV tenha sido identificado nestes tumores, permanece controverso se está relacionada com a causa. No entanto, vários estudos demonstraram que a presença dele confere um pior prognóstico. Células B infectadas de forma latente, no entanto, não produzem partículas virais e o genoma do EBV replica em coordenação com a divisão do genoma celular, produzindo cópias exatas do genoma viral em células filhas. Vários estudos demonstraram a presença do genoma de EBV em tumores associados a este, sugerindo fortemente que estes tumores se desenvolveram a partir de uma única célula progenitora, que já estava infectada

com EBV, dando mais suporte ao conceito de que EBV pode estar relacionado com a causa de muitos destes tumores (MARTIN; GUTKIND, 2009; GOSH et al, 2012; MACK; MUNGER, 2012; MOORE; CHANG, 2010).

A transmissão do EBV geralmente ocorre através das secreções de mucosa oral de um indivíduo infectado. As células B se tornam infectadas através da interação da proteína de superfície de gp350 de EBV com o CD21 receptor de linfócitos, porém, essas infecções são geralmente improdutivas. A replicação ativa ou "lítica" de EBV induz a lise de células infectadas em simultâneo com a produção de partículas virais, enquanto que a replicação latente de EBV não (GOSH et al, 2012; FRAZER et al, 2007; SILVA; OLIVEIRA, 2011; MOORE; CHANG, 2010).

Uma das características biológicas de comunicação de células EBV é o estabelecimento de latência (MARTIN e GUTKIND, 2009; SAHA et al, 2010). Quatro das proteínas latentes de EBV codificadas, LMP1, EBNA2 (antígeno nuclear de epstein-barr 2), EBNA3A e EBNA3C têm demonstrado ser essenciais para a imortalização de células B in vitro. Funções EBNA-LP (leader protein) como um co-estimulador de EBNA-2 transativação mediada por vários genes celulares e virais demonstrou ser essencial para a imortalização de células B. EBNA1 é essencial para a manutenção e a segregação do genoma de EBV. LMP2A foi mostrado para bloquear a sinalização do receptor de células B normais. EBNA3A e 3C também são fundamentais para B imortalização celular enquanto EBNA3B aumenta a sobrevivência das células (SAHA et al, 2010).

Infecção primária por EBV gera fortes respostas imunes humorais e celulares. Anticorpos IgM contra proteína de superfície EBV (gp350) são facilmente detectáveis no soro durante a infecção primária, que é seguida por um nível estável de anticorpos IgG ao nos meses seguintes (GOSH et al, 2012).

EBV tem sido reconhecida por sua capacidade de produzir linhagens de células B-linfoblasticas (BLCL) com aumento da expectativa de vida in vitro. O vírus usa a proteína transmembrana CD21 para infectar linfócitos-B, os quais permitem ciclos virais tanto líticos e latentes (OLIVEIRA, 2007).

Um subconjunto de BLCL que tornou-se imortalizado por EBV in vitro é chamado de pós-imortal BLCL. BLCL EBV-infectados gerados a partir de pacientes com

envelhecimento acelerado devido a síndrome de Werner (WS) apresentam deficiência de telômeros e não tornam-se imortalizados. Por outro lado, a expressão do gene WRN, que codifica o DNA helicase Wrn (que é não-funcional em WS), é frequentemente encontrado em pós imortal BLCL infectadas por EBV. Portanto, helicase DNA Wrn ativo, que parece funcionar junto com telomerase para alongamento dos telômeros, parece ser necessária para a imortalização de EBV infectados BLCL (OLIVEIRA, 2007).

Propôs-se que o EBV desempenha um papel na patogênese do BL(Burkitt lymphoma) clássico porque provoca intensa proliferação de células B infectadas, que passa despercebida devido a disfunção vigilante. Disfunção imunológica tem sido atribuída a infecção por Plasmodium em casos de linfomas de Burkitt resultantes das áreas endêmicas de Malária na África Equatorial. Este cenário é favorável ao acúmulo de anormalidades genéticas, incluindo a t (8; 14) translocações, que são freqüentemente encontrados em linfomas de Burkitt (MARTIN; GUTKIND, 2009; OLIVEIRA, 2007).

A transformação de células B é um processo altamente eficiente que exige uma grande porção do genoma do EBV, o qual torna-se circular para a replicação e latência. O Vírus irá entrar diretamente no gene latente com a supressão do ciclo lítico. A Produção de uma série de produtos de genes latente são necessários para imortalização (LIAO, 2006; SILVA; OLIVEIRA, 2011).

No núcleo da célula hospedeira, o DNA viral é circularizado formando um episomo. As células B são impedidas de entrar em apoptose e levadas a entrar no ciclo celular. A maior parte das células B infectadas são destruídas pelos linfócitos T citotóxicos, mas uma subpopulação permanece imortalizada, contendo a forma latente do vírus. Estas células estariam protegidas da ação dos linfócitos T citotóxicos, provavelmente, por terem baixa expressão antigênica e por encontrarem-se em estado latente (MOREIRA, 2012; SILVA; OLIVEIRA, 2011).

Esse fato poderia justificar a maior frequência de linfomas B associados ao EBV em imunossuprimidos ou imunocomprometidos transplantados, também em pacientes com certos defeitos genéticos (como a agamaglobulinemia ligada ao cromossomo X, XLA). Estes processos linfoproliferativos incluem o linfoma de

Burkitt, o de grandes células B com diferenciação plasmocitóide-imunoblástica, linfoproliferações policlonais, linfoma de Hodgkin, linfoma angioimunoblástico ou linfoma de células T/NK extranodal nasal, além de outros raros tipos de linfomas (MOREIRA, 2012).

### **Vírus herpético humano tipo 8 (VHH-8, Herpesvirus del Sarcoma de Kaposi)**

Este vírus ataca linfócitos e células epiteliais/endoteliais. É o agente etiológico do sarcoma de Kaposi (KS), um tumor que afeta com mais frequência em pacientes com diagnóstico de AIDS(imunodeprimidos) que não recebem qualquer tratamento. SKHV também é uma causa provável de duas doenças linfoproliferativas: doença multicêntrica de Castleman e linfoma primário além de várias desordens linfoproliferativas atípicas (AHMADI GHEZELDASHT, 2013; SILVA; OLIVEIRA, 2011).

O genoma viral é expresso nestes tumores e codifica transformando proteínas e fatores anti-apoptóticos. O vírus também é capaz de aumentar a proliferação de células endoteliais microvasculares (LIAO, 2006; MOORE; CHANG, 2010).

Há mais de 90 quadros abertos de leitura (ORF) identificados no genoma do SKHV, mas apenas um pequeno número desses genomas são expressos durante a latência, incluindo LANA (antígeno nuclear associado à latência), vCyclin, vFLIP/K13, K12/Kaposin e um miARN. Uma das principais proteínas latentes, LANA, é um antígeno nuclear multifuncional e homólogo para a proteína EBNA1 de EBV. LANA tem mostrado desempenhar um papel central na desregulação de diversas funções celulares incluindo a manutenção do epissoma viral, a degradação de p53 e pRb supressor de tumor, a transativação promotora da telomerase transcriptase reversa e a promoção de instabilidade cromossômica em células B SKHV infectados. LANA também inibe a expressão de RTA, um outro ativador da transcrição viral necessária para a regulação do estado latente para o ciclo lítico e, assim, a manutenção de latência (MARTIN; GUTKIND, 2009; SAHA et al, 2010; SILVA; OLIVEIRA, 2011; MOORE; CHANG, 2010).

KSHV(sarcoma de kaposi herpes virus), transforma células endoteliais primárias humanas in vitro, e apenas a cultura de células infectadas expressam telomerase, como acessado pelo protocolo de amplificação telomérica-repetição (TRAP). LANA liga-se a Sp1 para formar um complexo com um aumento da atividade de transcrição in vivo. O complexo LANA-1/Sp1 transativa o promotor TERT, contribuindo, assim, para a consequente imortalização das células devido ao aumento da expressão da telomerase em células infectadas KSHV(OLIVEIRA, 2007).

Antigênicos líticos e latentes de SKHV mostraram bloquear os pontos de verificação do ciclo celular, controle reguladores da apoptose e os mecanismos reguladores da resposta imune. Assim, a inibição dessas redes reguladoras parece ser um meio de defesa que permite para o vírus escapar de respostas imunes inatas. No entanto, pela sobreposição natural do sistema imune inato e vias supressoras de tumor, a inibição destas redes reguladoras pode levar a célula a desregular a proliferação o que pode contribuir para a tumorigênese induzida por vírus (SAHA et al, 2010; SILVA; OLIVEIRA, 2011).

A proteína p53 é alvo de proteínas LANA1 e LANA2 SKHV. O primeiro é constitutivamente expressa em células fusiformes de KS, assim como em células endoteliais e monócitos infectados de forma latente. Esta última tem um perfil de expressão mais rigorosas, e foi descrito como específica de proteínas virais latentes de células B. A proteína LANA-1 reprime a atividade de transcrição de p53, e inibe a morte celular dependente de p53 em diferentes tipos de células KSHV infectadas. No entanto, este efeito não é causado por alterações nas propriedades de ligação de ADN de p53, nem por degradação de proteínas. Por outro lado, a supressão da atividade de p53 por LANA-2 confere a sobrevivência aumentada de células B, e este mecanismo tem papel na linfomagenese induzida por SKHV (OLIVEIRA, 2007).

A relação etiológica do vírus HHV-8 às desordens linfoproliferativas não são exclusivas de pacientes HIV positivos, mas nestes a imunossupressão potencializa o risco de se desenvolver o Sarcoma de Kaposi (MOREIRA, 2012; SILVA; OLIVEIRA, 2011).

### **Vírus tumorais de ARN (retrovírus)**

Os retrovírus se diferenciam dos DNA vírus tumorais pelo seu genoma ser de ARN, mas são similares quando o genoma é integrado ao de uma célula hospedeira (MARTIN; GUTKIND, 2009).

### **Mecanismos de replicação do genoma viral**

Se a RNA - polimerase II hospedeira é utilizada para copiar o ADN em ARN de novo, existem vários problemas ao ter ADN nas formas pró víricas com um genoma de ARN nas partículas víricas maduras. Entre estes problemas se incluem que a ARN polimerase II não copia as seqüências acima e abaixo do controle, somente copia a informação necessária para sintetizar uma proteína. E ainda que a ARN polimerase não faz correção de erros (HOWLEY; LIVINGSTON, 2009).

Nos retrovírus, os oncogenes foram descobertos primeiramente como um gene extra no Rous sarcoma vírus (RSV). Este gene foi chamado src (sarcoma). O src não é necessário para a replicação viral. É um gene extra, aparte dos necessários (gag/pol/env) para a contínua reprodução do vírus. O RSV tem um genoma completo de gag/pol/env. Supressões/mutações no src suprimem a transformação e promoção do tumor, mas o vírus, todavia é capaz de outras funções (JAVIER; BUTEL, 2008). Extremamente contrário ao RSV, muito retrovírus tem perdido parte de seu genoma para acomodar um oncogene. Isto tem duas conseqüências:

- 1) a proteína codificada pelo oncogene é frequentemente parte de uma proteína que se fundiu com outros aminoácidos virais,
- 2) O vírus deve ultrapassar o problema de que não pode replicar-se em sua totalidade. Para replicar a partir da célula hospedeira exige os produtos de outro vírus, um vírus auxiliar (MARTIN; GUTKIND, 2009).

## **Grupos de Retrovírus**

### **1) Oncovirinae**

#### ***Vírus Linfotrópico T Humano tipo I (HTLV-1)***

O vírus HTLV-1 tem uma transformação lenta, é um RNA retrovírus de cadeia simples e está associada com leucemia de células T do adulto. Possui um genoma diplóide semelhante a outros retrovírus: dois longos terminais com repetições dos genes gag, pol e env. HTLV-1 tem uma distribuição mundial, com uma perda de 12 a 25 milhões de pessoas infectadas. No entanto, a doença só é observada em menos de 5 por cento das pessoas infectadas (LIAO, 2006; MATSUOKA; JEANG, 2011).

As principais vias de transmissão do vírus são o aleitamento materno , a exposição de sangue e relações sexuais desprotegidas. A taxa de transmissão do vírus da mãe infectada para o filho é de aproximadamente 20% e depende da carga previral de HTLV-1 , período de amamentação e da combinação de classes de antígeno leucocitário humano materno-fetal ( HLA). A exposição a sangue infectado é o modo mais eficiente de transmissão de HTLV - 1; risco de infecção , após transfusão de um doador de HTLV - 1 - seropositivos é de 15 % para 60 %. Entre os produtos do sangue, uma transfusão de glóbulos vermelhos embalados , o maior risco , enquanto o plasma do sangue e armazenamento refrigerado de sangue têm um menor risco de transmissão, provavelmente por causa da morte de linfócitos infectados pelo HTLV-1. Transferência devido a relação sexual é mais freqüente do masculino para o sexo feminino do que do sexo feminino para masculino (QAYYUM; CHOI, 2014; SAITO; BANGHAM, 2012).

Como um retrovírus , o HTLV - 1 integra o seu próviro no genoma celular do hospedeiro. O provírus é cercado por duas longas sequencias de terminais de repetição (LTR), comum a todos os retrovírus. Além disso, existem vários genes acessórios ou reguladores codificados na região chamada pX, localizado na extremidade 3' do provírus , entre o gene env e LTR 3'. Entre estes, proteína Tax foi demonstrada para constituir um componente fundamental envolvido na leucemogênese e inflamação, devido à sua capacidade para sequestrar várias vias de sinalização celular (MIYAZATO; MATSUOKA, 2014; MATSUOKA; JEANG, 2011).

Entre todas as proteínas reguladoras codificados por HTLV-1, as proteínas Tax e HBZ (basic leucine zipper) parecem ter funções importantes na persistência viral e patogênese, através da estimulação do crescimento de células infectadas na presença de uma forte vigilância imunológica. Tax tem demonstrado ser a principal determinante oncogénica de HTLV-1. Ele aumenta a sobrevivência celular através da modulação positiva das cascatas de sinalização NFkB e AKT e regula negativamente a proteínas supressoras de tumor, p53 e pRb (SAITO; BANGHAM, 2012).

Por outro lado, a expressão de Tax estimula o ataque por parte dos linfócitos T citotóxicos (CTL) às células infectadas. Para evitar isto, as células ATL frequentemente perdem a expressão de Tax por diferentes mecanismos que silenciam a expressão desta proteína. Outro produto viral do HTLV-1 provém da expressão do gene HBZ que se expressa em todas as células ATL analisadas. Sua supressão por meio de ARN interferente (ARNi) inibem a proliferação das células ATL. Trocas genéticas implicam a hipermetilação dos promotores dos genes p53, p16, a família Rb, p27 e faz e a modificação de histonas, resultando no silenciamento da expressão destes genes supressores de tumores (SAITO; BANGHAM, 2012).

Proteína Tax é um transativadora de RNA viral e também tem um papel importante na imortalização através de vários mecanismos. HTLV é considerado um processo de duas fases. A fase inicial é mediada pela Tax, caracterizada pela produção de 500-5000 clones de células T num hospedeiro infectado. Uma vez que a imunidade se desenvolve, os linfócitos T citotóxicos mediados por células T CD8 + podem eliminar as células hospedeiras que expressam Tax, contendo assim a infecção (QAYYUM; CHOI, 2014; SAITO; BANGHAM, 2012; MATSUOKA; JEANG, 2011).

A fase de manutenção segue, com baixa imunogenicidade e a expansão clonal das células infectadas essencialmente devido a HBZ. Isto é consistente com a observação de que a expressão Tax está esgotado e HBZ é persistentemente detectáveis em ATL (SAITO; BANGHAM, 2012; MATSUOKA; JEANG, 2011).

HTLV-1 pode infectar diversos tipos de células, incluindo células T, células B, fibroblastos, células dendríticas e macrófagos. No entanto, as células T reguladoras que expressam CD25 e de fator de transcrição box forkhead P3 (FOXP3) são consideradas as célula que transformam a ATL. As células T reguladoras controlam e

suprimem a função de linfócitos T citotóxicos: portanto, as células T reguladoras infectadas pelo HTLV tem uma vantagem de sobrevivência em relação a outras células infectadas pelo HTLV que deveriam ser erradicadas por linfócitos T citotóxicos. Como resultado, existe um aumento destas células ao longo de um período de tempo, como pode ser visto na ATL (QAYYUM; CHOI, 2014; MATSUOKA; JEANG, 2011).

Linfoma cutâneo de células T e leucemia de células pilosas são quase que exclusivamente atribuídas a HTLV-1. Manifestações clínicas incluem hipercalcemia, linfadenopatia, lesões de pele causadas por infiltração de células leucêmicas, envolvimento de baço, fígado e imunossupressão. Portadores são assintomáticos. Pacientes pré-leucêmicos e com ATL normalmente são diagnosticados com leucocitose e linfócitos de morfologia anormal. Aproximadamente 30% dos pacientes pré-ATL progridem a ATL crônica e isto pode acontecer em meses. ATL aguda é caracterizada por malignidade agressiva clonal dos linfócitos T CD4 +. Geralmente, há um período de latência de 20-30 anos após a infecção primária com HTLV-1 (MACNAB; ONIONS, 1996).

Apesar da freqüente taxa de erro de replicação retroviral e dos altos níveis de pró-vírus em linfócitos infectados, o HTLV-I tem relativamente baixa variabilidade de seqüência intra e inter-individual. Este paradoxo aparente foi postulada como sendo o resultado da expansão clonal dos linfócitos infectados pelo HTLV-I. Depois de um breve período de replicação mediada pela transcriptase reversa, logo após a infecção inicial, a multiplicação de provírus ocorre principalmente através da expansão clonal de linfócitos infectados em vez de produção de novas partículas virais. HTLV-I, foi classificada em vários subtipos virais com base nas diferenças de seqüência de DNA pró-viral do gene env e de terminal repetição longa (LTR) (PROIETTI et al, 2005).

Os retrovírus geralmente replicam por ligação a um receptor celular e causam a transcrição de ARN genômico em ADN proviral e a integração do DNA proviral no ADN cromossômico. A latência pode ser estabelecida neste ponto, ou transcrição pode ocorrer para produzir novos genomas e mRNA. HTLV-1 tem um padrão específico de replicação envolvendo transativação por TAX, seguido de um

interruptor para as proteínas estruturais virais, com o nível de proteína REX crescente, por meios semelhantes aos da replicação do HIV (MACNAB; ONIONS, 1996).

### **Vírus da Imunodeficiência Humana – HIV**

HIV é um lentivirus, da família dos retrovírus que apresentam um genoma de RNA contido dentro de um capsídeo e um envelope lipídico. Os lentivirus infectam variadas espécies com diferentes virulências.

A epidemia da AIDS (síndrome da imunodeficiência adquirida) foi primeiramente reconhecida em 1983 quando Luc Montagnier e seus colegas mostraram terem descoberto outro retrovírus, o HIV (STROPARO, 2005). Este vírus infecta e replica em células T helper e macrófagos utilizando o linfócito CD4 e uma quimiocina co-receptora para a entrada. A deficiência imunológica ocorre como um resultado da perda de células T CD4+, resultando no desenvolvimento de infecções oportunistas e neoplasias (STROPARO, 2005; SLEASMAN; GOODNOW, 2003).

Uma interação muito estudada é como os pacientes infectados pelo HIV têm desenvolvido um maior risco para cânceres, mais especificamente o Sarcoma de Kaposi, carcinomas cervicais e linfomas não Hodgkin. Notavelmente, cânceres associados ao HIV estão geralmente associados aos oncovírus, como KSHV, HPV e EBV (SILVA; OLIVEIRA, 2011). Uma revisão publicada em 2006 pela Vajdic e colegas demonstra um grande número de cânceres ocorrendo com maior frequência sob imunossupressão após transplante de rim. Sarcoma de Kaposi, encontrada principalmente em pacientes infectados pelo HIV, destaca-se e encontra-se cerca de 200 vezes mais freqüentemente nestes pacientes em comparação com controles não infectados (HAUSEN, 2009).

Em geral, dois cenários de cooperação entre o HIV e outros vírus durante desenvolvimento do câncer podem ser descritos. Em primeiro lugar, supõe-se que imunossupressão pode favorecer a sobrevivência de células alteradas devido ao comprometimento da vigilância imunológica. Em organismos saudáveis, as células infectadas por vírus oncogênicos são marcadas pelo sistema imunológico porque

eles expressam antígenos virais. Portanto, o aparecimento de clones malignos é evitado. Em segundo lugar, os pacientes imunodeprimidos estão mais propensos a infecções múltiplas, isso por que as proteínas de diferentes vírus podem atuar simultaneamente nas células infectadas ou participar de uma complexa rede de sinalização entre células infectadas e não-infectadas (OLIVEIRA, 2007).

A transmissão se dá por contato sexual, transmissão vertical de mãe para criança, exposição a produtos contaminados com sangue e também usuários de drogas podem contaminar-se com HIV assim como pessoas que manipulam inadequadamente produtos contendo sangue. (SLEASMAN; GOODNOW, 2003).

Tanto o HIV- 1 como o HIV-2 possuem múltiplas variantes genéticas, com diferentes graus de virulência, em pacientes infectados procedentes de diferentes regiões geográficas. Classificam-se assim os casos de HIV-1 em dois grupos, M (major) e O (outlier), com variabilidade genética de até 30% no segmento env. No grupo M identificam-se nove subtipos (A, B, C, D, E, F, G, H e I) e no grupo O apenas um. Em relação ao HIV-2 descrevem-se cinco subtipos: A, B, C, D, e E. O HIV -2 é ainda menos comum e menos patogênico que o HIV-1 (SLEASMAN; GOODNOW, 2003).

O HIV atua diretamente no sistema imunológico, ficando por vezes latente. Os pacientes infectados acabam por apresentar resistência à quase todas as drogas utilizadas. O vírus entra nas células por meio de um complexo de duas glicoproteínas virais, gp120 e gp41, que se situam no envelope viral. A porção da glicoproteína gp120 é uma fita complexa, com alta afinidade para células CD4+. A gp41 parece ser o componente que medeia à fusão do envelope viral com a membrana plasmática da célula e permite que o genoma do vírus e as proteínas virais associadas entrem para o citoplasma. A fusão e a entrada do vírus dependem da presença de um co-receptor na membrana da célula do anfitrião, CCR5 ou CXCR4. A interação da gp120 com o marcador CD4 promove a ligação do HIV com o co-receptor. Esse evento ativa gp41 que intervém na fusão do envelope viral com a membrana celular (JANEWAY; TRAVERS, 1997).

Após a fusão, o RNA viral é transcrito em DNA. A ribonuclease H, associada à transcriptase reversa, degrada o RNA. A extensa variabilidade genética no genoma

viral, resulta erros introduzidos pela transcriptase reversa. O DNA viral é integrado com o genoma das células anfitriãs e pode persistir nestas células sem produção de virions (SLEASMAN; GOODNOW, 2003).

Conceitualmente, a utilização de agentes para bloquear entrada viral é uma atraente modalidade no tratamento da infecção pelo HIV-1. Infelizmente, os agentes projetados para bloquear ligação da gp120 com o CD4 tiveram sucesso limitado. Os antagonistas dos receptores de quimiocinas virais com o co-receptor CCR5 estão prometendo resultados *in vitro* indicando bloqueio efetivo da entrada viral (SLEASMAN; GOODNOW, 2003)

## CONCLUSÃO

Estudar a relação entre vírus e câncer levou ao desenvolvimento de novas estratégias para a prevenção da infecção viral, esta que pode levar à carcinogênese (LIAO, 2006). As últimas quatro décadas testemunharam o avanço rápido do campo de tumores virais, desde a descoberta dos vírus oncogênicos humanos para demonstração de causalidade e avaliação de mecanismos. Como consequência, novas abordagens preventivas e terapêuticas foram desenvolvidas para alguns vírus oncogênicos associados ao câncer (SARID; GAO, 2011).

A agência internacional de pesquisas com câncer estima que um em cada cinco casos de câncer no mundo são causados por infecção, principalmente viroses. Esses cânceres são determinados problemas de saúde pública para os países em desenvolvimento, assim como para as populações carentes e imunodeprimidos em países desenvolvidos. Mais importante ainda, estes cânceres têm metas facilmente identificáveis para diagnóstico, prevenção e tratamento (MOORE; CHANG, 2010). A ênfase é colocada sobre neoplasias hematopoiéticas, câncer de mama e colo-retal, mas também de células basais carcinomas da pele e câncer de pulmão em não-fumantes (MARTIN; GUTKIND, 2009; HOWLEY; LIVINGSTON, 2009; FRAZER et al, 2007).

Com o advento do seqüenciamento, pode-se esperar que as seqüências virais e / ou transcrições serão detectados em ainda mais tipos de câncer, mas apenas a descoberta de seqüências virais em um tumor não implica uma relação causal. É

interessante notar que, enquanto infecções com os vírus tumorais está associada a uma maioria ou, pelo menos, uma percentagem significativa dos respectivos tipos de câncer, alguns desses cânceres também pode surgir sem infecção viral (MACK; MUNGER, 2012).

O custo reduzido e maior precisão de tecnologias de sequenciamento criaram a oportunidade para a maioria dos grupos de pesquisa para procurar vírus de câncer. Apenas um trecho da única sequência de ácido nucleico é necessário para descobrir um novo vírus de tumor humano e para começar caracterizando-o, de modo que o número de candidatos que causam câncer é quase certo a crescer no próxima década. A identificação de um novo vírus, no entanto, é apenas o começo para determinar se ele causa câncer humano. Estamos entrando em uma fase mais madura de pesquisa com a percepção de que uma proporção considerável dos casos de câncer são de fato causado por vírus. Para esses tipos de câncer, a infecção é apenas um componente em sua causa final. Mas a falha em reconhecer a importância dos cancrs virais levou a oportunidades negligenciadas no controle do câncer (MOORE; CHANG, 2010).

Além de aumentar a nossa compreensão do mecanismo de desenvolvimento do câncer subjacente, as consequências práticas desses estudos estão atualmente emergentes: eles só são visíveis para a terapia dos respectivos tumores em um grau limitado, ainda mais para diagnóstico e identificação de pessoas em risco, mais notavelmente no entanto para a prevenção do câncer. O valor preventivo de vacinação pós-natal precoce da hepatite B já se tornou reconhecível em regiões com alta prevalência de persistência do vírus da hepatite B. Os ensaios clínicos com vacinas contra os papilomavírus de alto risco estão revelando uma imunogenicidade notável das preparações vacinais utilizadas. Erradicação da infecção por *Helicobacter pylori* por tratamento com antibióticos pode vir a prevenir o câncer gástrico. Assim, a busca de infecções como fatores causadores de câncer atualmente está valendo a pena, e será ainda mais visível nos próximos anos (HAUSEN, 2001).

## REFERENCIAS

AHMADI GHEZELDASHT, S.; SHIRDEL, A.; ASSAREHZADEGAN, M.A.; HASSANNIA, T.; RAHIMI, H.; MIRI, R.; REZAEI, S.A. **Human T Lymphotropic Virus Type I (HTLV-I) Oncogenesis: Molecular Aspects of Virus and Host Interactions in Pathogenesis of Adult T cell Leukemia/Lymphoma (ATL)**. Iran J Basic Med Sci. 2013; 16(3): 179-195.

BOCCARDO, E.; VILLA, L.L. **Vírus e câncer**. In: Ferreira CG, Rocha JC, editores. Oncologia molecular. São Paulo: Atheneu; 2004. P.123-132.

BOSCH, F.X.; SANJOSE, S. **Human papillomavirus and cervical cancer – burden and assessment of causality**, J. Natl. Cancer Inst. Monogr. 2003 ;(31):3-13.

COFFIN, J.M.; HUGHES, S.H.; VARMUS, H. **Retroviruses**. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1997, Plainview, NY.

DUNHAM, M. A.; NEUMANN, A.A.; FASCHING, C.L.; REDDEL, R.R. **Telomere maintenance by recombination in human cells**. Nat. Genet. 2000 (26) 447–450.

FRAZER, I.H; LOWY, D. R.; SCHILLER, J.T. **Prevention of cancer through immunization: Prospects and challenges for the 21<sup>st</sup> century**. Eur. J. Immunol.2007, 37: S148–S155.

GHOSH, S.K.; PERRINE, S. P.; FALLER, D. V. **Advances in Virus-Directed Therapeutics against Epstein-Barr Virus-Associated Malignancies**. Adv Virol. 2012 (2012).

HAUSEN, H. Z. **The search for infectious causes of human cancers: where and why**. Virology. 2009; 392:1–10

HAUSEN, H. Z. **Oncogenic DNA viruses**. Oncogene. 2001; 20:7820–7823

HOWLEY, P.M.; LIVINGSTON, D.M. **Small DNA tumor viruses: Large contributors to biomedical sciences**. Virology. 2009; 384: 256–259.

JANEWAY, C.A; TRAVERS, P. **Immuno Biology – The immune system in health and disease**. CB 3.ed. 1997; p. 1:2 - 7:27.

JAVIER R.T.; BUTEL, J.S. **The history of tumor virology**. Cancer Res. 2008; 68:7693–7706

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Biologia celular e molecular**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 7ª ed. 2000. 339p.

LEVINE, P.H.; ABLASHI, D.V. **An etiologic Perspective of the new herpesviruses: HHV-7 and HHV-8**. Infect Med. 1999; 16:24-34.

LIAO, J.B. **Viruses and human cancer**. Yale J Biol Med. 2006; 79(3-4): 115-22.

LOPES, A.A.; OLIVEIRA, A. M.; PRADO, C. B. C. **Principais genes que participam da formação de tumores.** Revista de Biologia e Ciências da Terra. 2002,2(2)

LORENZETTI, M.A.; GANTUZ, M.; ALTCHER, J.; MATTEO, E.; CHABAY, P.A.; PRECIADO, M.V. **Distinctive Epstein-Barr Virus Variants Associated with Benign and Malignant Pediatric Pathologies: LMP1 Sequence Characterization and Linkage with Other Viral Gene Polymorphisms.** J Clin Microbiol. 2012; 50(3): 609–618.

MACK, H.I.D; MUNGER, K. **Modulation of Autophagy-Like Processes by Tumor Viruses.** Cells. Sep 2012; 1(3): 204–247.

MACNAB, J.C.M.; ONIONS, D. **Tumor Viruses.** In: Baron S, editor. Medical Microbiology. 4th edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Chapter 47

MARTIN, D.; GUTKIND, J.S. **Human tumor-associated viruses and new insights into the molecular mechanisms of cancer.** Oncogene (2009) 27: S31–S42.

MATSUOKA, M.; JEANG, K.T. **Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) and leukemic transformation: viral infectivity, Tax, HBZ and therapy.** Oncogene. 2011;30:1379–1389

MITRUS, I.; BRYNDZA, E.; SOCHANIK, A.; SZALA, S. **Evolving models of tumor origin and progression.** Tumour Biol. Aug. 2012; 33(4): 911–917.

MIYAZATO P.; MATSUOKA, M. **Human T-cell leukemia virus type 1 and Foxp3 expression: viral strategy in vivo.** Journal: *International Immunology*. 2014. 26(8): 419-425.

MOORE, P.S.; CHANG, Y. **Why do viruses cause cancer? Highlights of the first century of human tumour virology.** Nat. Rev. Cancer. 2010; 10:878–889.

MOREIRA, A.H. **Detecção de vírus oncogênicos (EBV, HHV8 e SV40) em linfomas humanos e correlação com dados clinicopatológicos.** 2012. 190p. Tese (Doutorado). Fundação Antônio Prudente, São Paulo, 2012.

OLIVEIRA, D.E. **DNA viruses in human cancer: An integrated overview on fundamental mechanisms of viral carcinogenesis.** Cancer Letters. 2007. 247 (2): 182–196.

PARKIN, D.M. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. Int. J. Cancer. 2006; 118:3030–3044.

POUSA CASTRO, X.; BASCONES-MARTINEZ, A. **Herpesvirus.** Avances en Odontostomatologia. 2011; 27 (1): 11-24.

PROIETTI, F. A.; CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F.; CATALAN-SOARES, B. C.; MURPHY, E. L. **Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases.** 2005. Oncogene 24:6058–6068

QAYYUM, S.; CHOI, J. K. **Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma**. Archives of Pathology & Laboratory Medicine. 2014.138:2, 282-286

RODRIGUEZ-ABREU, D.; BORDONI, A.; ZUCCA, E. **Epidemiology of hematological malignancies**. Annals of Oncology.2007, 18 (1): i3-i8

SAHA, A.; KAUL, R.; MURAKAMI, M.; ROBERTSON, E.S. **Modulation signaling pathways for therapeutic intervention**. Cancer Biology & Therapy.2010, 10:10, 961-978.

SAITO, M.; BANGHAM, C.R. **Immunopathogenesis of human T-cell leukemia virus type-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: recent perspectives**. Leuk Res Treatment. 2012.

SARID, R.; GAO, S-J. **Viruses and Human Cancer: From Detection to Causality**. Cancer Lett. 2011; 305(2): 218-227.

SILVA, S.R.; OLIVEIRA, D. **HIV, EBV and KSHV: viral cooperation in the pathogenesis of human malignancies**. Cancer Lett. 2011; 305:175-85.

SLEASMAN, J.W.; GOODNOW, M.M. **HIV-1 Infection**. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2003. 111: 582 – 592.

STROPARO. E.; **PACIENTES HIV/AIDS+ TRATADOS COM O MEDICAMENTO HOMEOPÁTICO CANOVA – ESTUDO PROSPECTIVO OBSERVACIONAL EM PARÂMETROS LABORATORIAIS, CLÍNICOS E DE QUALIDADE DE VIDA**. 2005. Tese (Mestrado em Biologia Celular e Molecular) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2005.

VAHLNE, A. **A historical reflection on the discovery of human retroviruses**. Retrovirology. 2009; 6:40.