

## Vírus: uma possível associação em câncer de mama

### Virus: a possible association in breast cancer

*Mateus Nobrega Aoki<sup>1</sup>; Carolina Campos Lima<sup>1</sup>; Marla Karine Amarante<sup>1</sup>;  
Ana Cristina Herrera<sup>1</sup>; Paula C. Leonello<sup>1</sup>; Maria Angelica Ehara Watanabe<sup>2</sup>*

1- Alunos de Pós-Graduação em Patologia Experimental, Departamento de Ciências Patológicas, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, Paraná.

2- Pós-Graduação em Patologia Experimental, Centro de Ciências Biológicas, Departamento de Ciências Patológicas - Universidade Estadual de Londrina, Londrina, PR, Brasil.

#### Resumo

O câncer de mama é a neoplasia que mais acomete mulheres em todo mundo, porém sua etiologia ainda não está totalmente esclarecida. Variáveis como predisposição genética, idade e ambiente são comprovadamente fatores de risco, porém não são absolutos e únicos. Alguns vírus, devido a sua complexidade na estrutura e mecanismo de ação, são considerados agentes etiológicos de algumas neoplasias, como câncer de colo de útero, linfoma e leucemias, destacando-se os já consagrados Epstein-Barr e HPV. Tem sido relatado novos vírus como indutores de carcinogênese, como por exemplo, o vírus do tumor mamário de ratos (MMTV-mouse mammary tumor virus). Recentes estudos têm sido realizados buscando relacionar processo de carcinogênese de mama a vírus, e resultados interessantes tem sido observados. Este trabalho teve como objetivo, realizar uma breve revisão, relatando estudos que envolvem o possível papel de infecções virais no desenvolvimento e progressão do câncer de mama.

**Palavras chaves:** Câncer de mama, HPV, EBV, MMTV

#### Abstract

The breast cancer is the neoplasia that mostly occurs in women in whole world, although its etiology is not totally clear. Variables like genetic predisposition, age and environment are demonstrably risks factors, but not absolute and unique. Some virus, because its structure complexity and action mechanism, are considered etiological agents of some neoplasias, like uterin cervical cancer, linfoma and leukemia, highlighting those devoted Epstein Barr and the HPV. New viruses have been reported as inductors of carcinogenesis, such as mouse mammary tumor virus (MMTV). Recents studies has been done to look for breast cancer and virus relation and interesting results have been observed. The goal of this work was shows a short review of some of those studies, showing the possible role of viral infection in the breast cancer development and progression.

**Keywords:** Breast cancer, HPV, EBV, MMTV

## INTRODUÇÃO

Os vírus são microrganismos de estrutura simples, porém de características, propriedades extremamente complexas e intrigantes. Apresentam estruturas em diferentes formas, seu material genético pode consistir de DNA, RNA e, em alguns casos podem coexistir. Necessitam infectar células de seu hospedeiro para se replicarem e se disseminarem, pois por si só não possuem as propriedades celulares. Estes microrganismos podem causar um amplo espectro de patologias, tanto em animais como em vegetais. Nos humanos alguns vírus podem causar quadros brandos, subclínicos e autolimitantes como os Rhinovirus, Rotavirus; outros são extremamente patogênicos e letais, como os vírus da hepatite B e C, HIV e Ebola <sup>(1)</sup>.

Os vírus são relacionados também com uma série de processos de carcinogênese <sup>(2)</sup> entre eles câncer de colo de útero <sup>(3,4)</sup>, leucemias <sup>(5,6)</sup>, linfoma <sup>(7,8)</sup> entre outros. Os primeiros estudos desta relação datam o início do século XX, onde o pesquisador Peyton Rous constatou que tumores de galinhas, até então caracterizados como neoplasias clássicas, tinham como origem, viroses que acometiam estes animais. Em estudos posteriores foi possível induzir cancer epidermal anaplásico em coelhos pelo Shope Papiloma Vírus. Este tumor pode ser mantido em cultura durante muitos anos, sem alteração em seu potencial de malignidade <sup>(9,10)</sup>.

Genomas provirais são controlados pelos genes reguladores das células e normalmente são silenciosos devido à mutações, deleções ou transposições. Segundo Blaise <sup>(11)</sup>, seqüências endógenas de retrovírus representam 8% do genoma humano. Sugere-se que esses provírus possam ser ativados por diversos fatores como radiações, exposição a substâncias químicas mutagênicas ou carcinogênicas, hormônios.

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais freqüente no mundo e o mais comum entre as mulheres. A cada ano, cerca de 22% dos casos novos de câncer em mulheres são de mama <sup>(12)</sup>. A incidência tem aumentado tanto nos países desenvolvidos como nos países em desenvolvimento como resultado da crescente exposição a fatores de risco e do aumento da expectativa de vida. Estima-se que, em 2020, o número de casos novos anuais seja da ordem de 15 milhões <sup>(13)</sup>.

No Brasil o número de casos novos de câncer de mama esperados para o ano de 2008, é de 49.400, com um risco estimado de 51 casos a cada 100 mil mulheres. Para o Estado do Paraná, as estimativas para o ano de 2008 são de 3010 novos casos, sendo 700 apenas na cidade de Curitiba <sup>(12)</sup>.

Nos últimos anos tem sido relatado o envolvimento de alguns vírus na etiopatologia do câncer de mama.

Alguns vírus são comprovadamente indutores clássicos do processo de carcinogênese, como o Papiloma virus humano (HPV) e o Epstein Barr vírus (EBV). O HPV é um vírus DNA dupla-fita circular, com aproximadamente 8000 pares de bases contidos num capsídeo icosaédrico de aproximadamente 55nm de diâmetro <sup>(14,15)</sup> e infecta as células da pele ou mucosa <sup>(16)</sup> e já é comprovadamente agente etiológico do cancer de colo de útero em praticamente 99% dos casos. Pode-se observar a presença de coilócitos, os quais são células atípicas com uma cavitação ou auréola perinuclear no citoplasma <sup>(17)</sup> e constituem um sinal patognomônico de infecção por HPV.

O vírus Epstein Barr (EBV) é um membro da família Herpes. Seu genoma encontra-se dentro de um nucleocapsídeo, que, por sua vez, é envolto pelo envelope viral e consiste de uma molécula de DNA linear, de 172 kB. Estudos posteriores comprovaram que, na realidade, as células B da orofaringe, e não as células epiteliais, representam o sítio primário da infecção <sup>(18)</sup>. 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<sup>(19)</sup>.

Recentemente tem sido relatado novos vírus como indutores de carcinogênese. O vírus do tumor mamário de ratos (MMTV- mouse mammary tumor virus), o qual é conhecido como provocar câncer mamário em camundongos e ratos<sup>(20,21)</sup>. Pode ser transmitido em modelos experimentais através do aleitamento materno (transmissão exógena) e por linhagem germinativa (transmissão endógena)<sup>(22)</sup>. Estes relatos mencionados, embora não conclusivos, podem indicar evidências de que o HPV, MMTV e EBV possam estar envolvidos com a etiologia do câncer de mama. Neste contexto, baseado em relatos de pesquisadores, a proposta do presente estudo foi realizar uma mini-revisão sobre o possível envolvimento do HPV, EBV e MMTV na patogênese do câncer de mama.

### **Epstein-Barr Vírus (EBV) e Câncer de mama**

Em 1964, Epstein, Barr e Achong encontraram partículas virais em linhagens de células derivadas tumor de paciente, denominado como linfoma africano, mais tarde linfoma de Burkitt<sup>(23)</sup>. Um papel causal direto do vírus foi subsequentemente desmentido, pela sua infreqüência no Linfoma de Burkitt ocorrendo fora da África; no entanto, foi demonstrado que o Vírus de Epstein-Barr (EBV) era trófico para as células B e era o agente etiológico da mononucleose infecciosa<sup>(24)</sup>. Os vírus linfotrópicos EBV possuem papel patogênico predominantemente em neoplasias linfóides de células B. Tal como outros vírus de herpes, o EBV envolve dois tipos de interação com as células hospedeiras: uma infecção produtiva citolítica caracterizada por um alto número de cópias do genoma EBV em um duplex linear e a liberação de partículas virais<sup>(23)</sup>; e uma infecção não produtiva latente caracterizada por um baixo número de genoma viral circular epissemial<sup>(24)</sup>. O primeiro está envolvido na mononucleose infecciosa e o último na linfoproliferação em hospedeiros imunocomprometidos. O vírus de Epstein Barr é um  $\gamma$ -herpesvírus de DNA de 172 kd; o genoma inteiro foi seqüenciado. Seis antígenos nucleares determinados pelo EBV (EBNA), dois tipos de antígenos iniciais (EA) e uma proteína latente de membrana (LMP) são expressos em linfócitos B proliferando *in vitro* em resposta à infecção EBV. Em linfócitos B humanos, EBNA-2 induz a expressão de CD23, um antígeno de ativação das células B, e LMP causa uma expressão aumentada de moléculas de adesão do linfócito B; ambos são expressos nas doenças linfoproliferativas de células B após transplante<sup>(25)</sup>.

O Epstein-Barr virus (EBV), é um herpesvirus humano que provoca a mononucleose. O EBV foi o primeiro virus humano a estar diretamente envolvido com carcinogênese. Este vírus infecta grande parte da população mundial porém somente algumas destas desenvolvem tumores<sup>(26)</sup>. Este vírus está associado com o desenvolvimento de diversas doenças malignas, como linfoma de Burkitt, doença de Hodgkin (40%–50%), linfoma de células B e leiomiomasarcoma em pacientes imunocomprometidos e carcinoma nasofaríngeal (NPC) carcinoma gástrico, linfoma de célula T, e linfopitelioma associado com carcinoma de glândula salivar, pulmão, e timo<sup>(22)</sup>.

A detecção de EBV em cancer de mama também tem sido descrito na literatura (26,27). Este cancer é muito frequente, e o envolvimento do EBV sempre em pequena proporção no câncer de mama, pode ter implicações importantes (28). A função do vírus Epstein-Barr (EBV) na patogênese do cancer de mama tem sido de grande interesse há muito tempo. Células de cancer epitelial podem ser infectadas por EBV através de contato direto com células linfoblásticas infectadas por EBV, e recentemente foi demonstrado que as infecções por EBV em células de câncer de mama conferem a elas aumento da resistência a drogas quimioterápicas (29).

O EBV utiliza suas proteínas virais e suas ações mimetizam muitos fatores de crescimento, fatores transcricionais, e fatores antiapoptóticos apropriando-se do controle das vias celulares que regulam diversas funções celulares. Recentes avanços na terapia antiviral, como aplicação de anticorpo monoclonal, e geração de CTLs específicos para EBV estão a começar a mostrar promessa no tratamento de distúrbios relacionados com EBV (26).

Murray e colaboradores (30) detectaram DNA EBV em 19 tumores de 92 (21%), porém a carga viral foi muito baixa. Deste modo chegaram as seguintes conclusões: (a) EBV pode ser regularmente detectado em todos os cancers de mama mas o número de cópias virais é muito baixa; (b) nestes casos, conclui-se que células tumorais não tem o virus e (c) a reatividade com o anticorpo monoclonal 2B4-1 (antígeno nuclear 1 do EBV) é detectável na ausencia do genoma do EBV e esta fortemente associada com receptor de estrógeno (ER) negativo para cancer de mama e com prognóstico desfavorável para esta doença. Estudos adicionais deveriam ser realizados para a identificação desta proteína e para a elucidação de sua função no cancer de mama.

Trabelsi et al (28) sugeriu uma possível implicação do EBV em dois tipos de cancer de mama: carcinoma medular e carcinoma invasivo ductal com estroma, embora outros estudos ainda sejam necessários para comprovação. Outros laboratórios tem reportado a detecção por EBV em subtipos de tumores de mama (31-34). Resultados negativos também tem sido encontrado (35-37). Na maioria dos estudos uma baixa carga viral foi detectada em biópsia de cancer de mama, e células infectadas não foram claramente identificadas. Através da microdissecação e isolamento de células tumorais, tem sido encontrado que sempre em amostras positivas de EBV, muitas células tumorais não contem o genoma do EBV e que estes carcinomas de mama são altamente heterogeneos em termos de genoma. Conclusões levantam a possibilidade de que embora EBV não seja susceptível de ter um papel etiológico na genese do câncer de mama, o vírus pode contribuir para a progressão tumoral. Entretanto, se um número pequeno de células de cancer de mama são infectadas por EBV, o impacto desta infecção na eficiencia de tratamento anticancer pode ser importante.

Perkins et al. (38) propôs que níveis detectáveis de DNA de EBV encontrado no tumor e a ausencia de quantidades baixas de DNA viral em sangue periférico suportam que existe uma relação entre Epstein-Barr virus e câncer de mama.

Ribeiro (39) demonstrou a presença e a expressão do EBV restrito a celulas de tumor epitelial em subtipos de cancer de mama em pacientes argentinos. No entanto, o significado patofisiológico e as implicações clínicas da presença do EBV em cancer de mama são ainda pouco claros, mas a noção de uma passagen silenciosa está excluída para este “virus carcinogenigo”.

### **Câncer de mama e papilomavírus humano (HPV)**

Tem sido verificado que a carcinogênese da mama pode em alguns casos ser iniciada ou promovida por um agente viral <sup>(40)</sup>, como por exemplo o papilomavírus humano (HPV)

Em 1992, Di Lonardo *et al.* <sup>(41)</sup>, foram os primeiros a reportar a relação entre HPV e câncer de mama, demonstrando a presença do HPV tipo 16 em 29,4% dos tumores de mama e dos linfonodos metastáticos usando técnicas de reação em cadeia da polimerase (PCR).

Os papilomavírus constituem um grupo de vírus muito heterogêneo. Um total de mais de 130 tipos de HPV foram identificados baseados na técnica de PCR, mas os genomas completos de somente 78 tipos de HPV foram isolados e caracterizados <sup>(42)</sup>. Os representativos principais dos tipos de HPV são 16, 18, 31, 33, 39, 45, 52, 58 e 69, eles podem ser considerados como tipos de alto risco <sup>(43)</sup>. Os tipos de DNA de HPV detectados em carcinoma de mama foram limitados aos tipos de HPV 16 e 18 <sup>(44)</sup>.

A presença de HPV em tumores de mama malignos tem sido controversa. Muitos estudos reportaram resultados positivos <sup>(41,45,46)</sup>, enquanto outros reportaram resultados negativos <sup>(47,48)</sup>.

Cremoux *et al.*, <sup>(47)</sup> estudaram a prevalência de HPVs oncogênicos de alto risco em carcinoma de mama de pacientes francesas, analisando 50 amostras de DNA extraídos dos tecidos de carcinoma de mama invasivo. E nenhuma seqüência de DNA de HPV foi detectada nas suas séries de 50 amostras.

Em 2005, De Villiers *et al.* <sup>(48)</sup>, mostraram a presença de DNA de HPV na biópsia de carcinomas mamários, tão bem quanto seqüências virais nos tecidos correspondentes.

Widschwendter *et al.*, <sup>(40)</sup> sugeriram que o DNA do HPV pode ser transportado do lugar original de infecção para o tecido da mama pelo sangue, e pode possivelmente estar envolvido na carcinogênese da neoplasia mamária em alguns pacientes.

De Villiers *et al.*, <sup>(48)</sup> sugeriram que o papilomavírus humano pode infectar o epitélio do mamilo e da aréola, e a infecção por HPV pode ser identificada por características histológicas reconhecidas em infecções por HPV em outros lugares. Exame das amostras celulares do mamilo e da aréola inclusive exame histológico e métodos para identificação da presença do HPV pode ajudar nos diagnósticos precoces e talvez na terapia.

### **Câncer de mama e vírus do tumor mamário de camundongos (MMTV)**

Muitos fatores de risco são identificados na etiologia do câncer de mama, como, idade, dieta, alterações hormonais, além de predisposição genética, porém principalmente os casos esporádicos permanecem incertos. Estudos sugerem que agentes virais podem estar relacionados com a doença. De acordo com Etkind e col., <sup>(49)</sup>, dados moleculares e epidemiológicos indicam um possível papel do MMTV (mouse mammary tumor vírus), agente etiológico relacionado neoplasia da glândula mamária em camundongos em laboratório em uma porcentagem de casos de câncer de mama em humanos. O MMTV é retrovírus tipo B, descoberto em 1936, e pode causar câncer de mama em camundongos por um processo chamado mutagênese por inserção. Durante a replicação do MMTV, sua seqüência de DNA pode ser inserida próxima ou dentro de oncogenes, responsáveis pelo controle do crescimento e divisão celular. Geralmente, ocorre perda de função deste oncogene e estas mutações serão responsáveis pela formação de tumor

(50,51). Em camundongos a transmissão pode ocorrer através do leite materno, ou os filhotes podem herdar o vírus diretamente da mãe. Em humanos, a via de transmissão ainda é controversa.

O envolvimento do MMTV na gênese de câncer de mama em humanos tem sido baseado na expressão da glicoproteína envelope tipo B(gp52) e a ocorrência de partículas virais em tecidos de biópsias de câncer de mama, no leite e em culturas de células de câncer de mama, além da presença de anticorpos anti-gp52 em pacientes com câncer de mama. Porém, apesar das evidências, a comprovação permanece incerta<sup>(52)</sup>.

O genoma humano apresenta seqüências endógenas chamadas HERVs (human endogenous retroviruses), que são componentes naturais, similares aos retrovírus exógenos, incluindo o MMTV. Estas seqüências podem ser encontradas em vários tecidos, como por exemplo, a glândula mamária, o que dificulta uma investigação sistemática<sup>(52,53)</sup>.

Recentemente, estudos têm demonstrado um vírus semelhante ao MMTV em câncer de mama em humanos, o HMVL, que apresenta 95% de sua seqüência semelhante ao MMTV exógeno<sup>(52)</sup>.

A grande questão é se células humanas são hospedeiras compatíveis para o MMTV. Indik e col.<sup>(53)</sup> demonstraram que o MMTV e um vírus marcado geneticamente MMTV-EGPF são capazes de infectar células humanas cultivadas, além de evidenciar aumento dos níveis de DNA proviral (existe somente em tecidos tumorais) e RNA viral dentro e no sobrenadante de células infectadas, respectivamente, sugerindo a capacidade de replicação viral em células humanas<sup>(53)</sup>.

De acordo com Levine e col.<sup>(54)</sup>, existem diferenças demográficas na prevalência de câncer de mama associado ao MMTV. Foi observado maior porcentagem de detecção de MMTV em pacientes com câncer de mama na Tunísia (74%) comparado com a prevalência nos Estados Unidos (36%), Itália (38%), Austrália (42%), Argentina (31%) e Vietnã (0,8%)<sup>(54)</sup>.

### **Considerações finais**

O câncer de mama é uma doença complexa, heterogênea, cuja evolução depende da interação tumor-hospedeiro e ocorre quando as células mamárias começam a crescer descontroladamente, podendo assim invadir tecidos próximos ou promover metástases, sendo esta o resultado de diversas etapas seqüenciais, representando um processo não randômico órgão seletivo altamente organizado.

O conhecimento sobre os diferentes tipos de tumores tem sido muito explorado por pesquisadores desta área, mas o grande desafio da oncologia tem sido o entendimento dos mecanismos moleculares que envolvem o câncer.

O papilomavírus humano, virus Epstein-Barr e o vírus do tumor mamário de camundongos (MMTV) tem sido sugerido como candidatos como vírus causadores de câncer de mama. Recentemente, a identificação da sequência do MMTV tem suportado a teoria da origem viral no câncer de mama.

É conhecido que em câncer associado a vírus, as células tumorais podem exibir antígenos virais e como resultado representariam um alvo antigênico em potencial, com a promessa de desenvolvimento de tratamentos preventivos para o câncer de mama.

### **Agradecimentos**

À CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), ao CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) e PROPPG-UEL (Pró-reitoria de Pós Graduação da Universidade Estadual de Londrina).

### **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Trabulsi, L. R. ; Altherthum, F. . Microbiologia. 4ª. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2004. v. 1. 718 p.
2. Bogomolny E, Argov S, Mordechai S, Huleihel M. Monitoring of viral cancer progression using FTIR microscopy: A comparative study of intact cells and tissues. *Biochim Biophys Acta*. 2008 Jun 24.
3. Bhatla N, Dar L, Rajkumar Patro A, Kumar P, Pati SK, Kriplani A, Gulati A, Broor S, Iyer VK, Mathur S, Shah KV, Gravitt PE. Human papillomavirus-type distribution in women with and without cervical neoplasia in north India. *Int J Gynecol Pathol*. 2008 Jul;27(3):426-30.
4. Huang CM. Human papillomavirus and vaccination. *Mayo Clin Proc*. 2008 Jun;83(6):701-6
5. Ohsugi T, Koito A. Current topics in prevention of human T-cell leukemia virus type i infection: NF-kappa B inhibitors and APOBEC3. *Int Rev Immunol*. 2008;27(4):225-53.
6. Agbalika F, Larghero J, Esperou H, Marais D, Robin M, Foïs E, de Latour RP, Gluckman E, Rocha V, Benbunan M, Socié G, Marolleau JP. Epstein-Barr virus early-antigen antibodies before allogeneic haematopoietic stem cell transplantation as a marker of risk of post-transplant lymphoproliferative disorders. *Br J Haematol*. 2007 Jan;136(2):305-8.
7. Lucas CT, Gillis KJ, Ness JM, Hammers YA, Crawford DF, Kelly DR, Theos A. Adult T-cell leukemia/lymphoma in an adolescent presenting with skin lesions. *Pediatr Dermatol*. 2008 May-Jun;25(3):373-7.
8. Trimèche M, Bonnet C, Korbi S, Boniver J, de Leval L. Association between Epstein-Barr virus and Hodgkin's lymphoma in Belgium: a pathological and virological study. *Leuk Lymphoma*. 2007 Jul;48(7):1323-31.
9. Rous P, Kidd JG, Smith WE. Experiments on the cause of the rabbit carcinomas derived from virus-induced papillomas. II. Loss by the Vx2 carcinoma of the power to immunize hosts against the papilloma virus. *J Exp Med*. 1952 Aug;96(2):159-74.
10. Rogers S, Kidd JG, Rous P. Relationships of the Shope papilloma virus to the cancers it determines in domestic rabbits. *Acta Unio Int Contra Cancrum*. 1960;16:129-30

11. Blaise S, De Parseval N, Benit L, Heidmann T. Genomewide screening for fusogenic human endogenous retrovirus envelopes identifies syncytin 2, a gene conserved on primate evolution Proc Natl Acad Sci U S A. v.28;n.100(22):p.13013-8, 2003
12. Ministério da saúde: Cancer incidence and mortality in Brazil. Instituto Nacional do Câncer (INCA), Ministério da Saúde, Brasília, 2002.
13. INCA/MS: Instituto Nacional de Câncer do Ministério da Saúde. Disponível em: < <http://www.inca.gov.br/estimativa/2008/versaofinal.pdf> > Acesso em Maio de 2008.
14. Munger K., Baldwin A., Edwards K.M., Hayakawa H., Nguyen C.L., Owens M., Grace M., Huh K. Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. J Virol. 2004; 78:11451-11460
15. Sinal S.H. & Woods C.R. Human Papillomavirus infections of the genital and respiratory tracts in young children. Semin Pediatr Infect Dis. 2005; 16:306-316.
16. de Villiers E.M., Wagner D., Schneider A., Wesch H., Munz F., Miklaw H., zur Hausen H. Human papillomavirus DNA in women without and with cytological abnormalities: results of a 5-year follow-up study. Gynecologic Oncology. 1992; 44:33-39.
17. Richart, R.M. (1990) A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. Obstet. Gynecol.1990; 75: 131-133.
18. Niedobitek G; Agathangelou A; Herbst H; Whitehead L; Wright DH & Young LS. Epstein-Barr virus (EBV) infection in infectious mononucleosis: virus latency, replication and phenotype of EBV-infected cells. J Pathol 182: 151-159, 1997.
19. Sixbey JW; Vesterinen EH; Nedrud JG; Raab-Traub N; Walton LA & Pagano JS. Replication of Epstein-Barr virus in human epithelial cells infected in vitro. Nature 306: 480-483, 1983.
20. Indik S, Günzburg WH, Kulich P, Salmons B, Rouault F. Rapid spread of mouse mammary tumor virus in cultured human breast cells. Retrovirology. 2007 Oct 11;4:73.
21. Frank O, Verbeke C, Schwarz N, Mayer J, Fabarius A, Hehlmann R, Leib-Mösch C, Seifarth W. Variable transcriptional activity of endogenous retroviruses in human breast cancer. J Virol. 2008 Feb;82(4):1808-18. Epub 2007 Dec 12.
22. Lawson JS, Günzburg WH, Whitaker NJ. Viruses and human breast cancer. Future Microbiol. 2006 Jun;1:33-51.
23. Epstein MA, Achong BG, Barr YM. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet*. 1964;1:702-703.
24. Schooley RT. Epstein-Barr virus (infectious mononucleosis). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of*



*Infectious Diseases*. 4th ed. New York, NY: Churchill Livingstone Inc; 1364-1377, 1995.

25. Young LS, Rickinson AB. Epstein-Barr virus: 40 years on. Nat Rev Cancer. 4(10):757-768, 2004.

26. Thompson MP, Kurzrock R. Epstein-Barr virus and cancer. Clin Cancer Res. 2004 Feb 1;10(3):803-21.

27. Luqmani YA, Shousha S. Presence of Epstein-Barr virus in breast carcinoma. Int J Oncol 1995;6:899-903.

28. Trabelsi A, Rammeh S, Stita W, Mokni M, Mourou A, Korbi S. Detection of Epstein-Barr virus in breast cancers with lymphoid stroma. Ann Biol Clin 2008; 66: 59-62.

29. Lin JH, Tsai CH, Chu JS, Chen JY, Takada K, Shew JY. Dysregulation of HER2/HER3 signaling axis in Epstein-Barr virus-infected breast carcinoma cells. J Virol 2007; 81: 5705-13.

30. Murray PG, Lissauer D, Junying J, Davies G, Moore S, Bell A, Timms J, Rowlands D, McConkey C, Reynolds GM, Ghataura S, England D, Carroll R, Young LS. Antibody to Epstein-Barr Virus (EBV) Nuclear Antigen 1 Defines a Subset of Aggressive Breast Cancers in the Absence of the EBV Genome. Cancer Research 63, 2338-2343, 2003.

31. Bonnet M, Guinebretiere JM, Kremmer E, Grunewald V, Benhamou E, Contesso G, Joab I. Detection of Epstein-Barr virus in invasive breast cancers. J Natl Cancer Inst 1999; 91:1376-81.

32. Fina F, Romain S, Ouafik L, Palmari J, Ben Ayed F, Benharkat S et al. Frequency and genome load of Epstein-Barr virus in 509 breast cancers from different geographical areas. Br J Cancer 2001; 84: 783-90.

33. Labrecque LG, Barnes DM, Fentiman IS, Griffin BE. Epstein-Barr virus in epithelial cell tumors: a breast cancer study. Cancer Res 1995; 55: 39-45.

34. Luqmani YA, Shousha S. Presence of Epstein-Barr virus in breast carcinoma. Int J Oncol 1995; 6: 899-903.

35. Chu PG, Chang KL, Chen YY, Chen WG, Weiss LM. No significant association of Epstein-Barr virus infection with invasive breast carcinoma. Am J Pathol 2001; 159: 571-78.

36. Deshpande CG, Badve S, Kidwai N, Longnecker R. Lack of expression of the Epstein-Barr virus (EBV) gene products, EBERS, EBNA1, LMP1, and LMP2A, in breast cancer cells. Lab Invest 2002; 82:1193-99.

37. Herrmann K, Niedobitek G. Lack of evidence for an association of Epstein-Barr virus infection with breast carcinoma. Breast Cancer Res 2003; 5: R13-7.

38. Perkins RS, Sahm K, Marando C, Dickson-Witmer D, Pahnke GR, Mitchell M et al. Analysis of Epstein-Barr virus reservoirs in paired blood and breast cancer primary biopsy specimens by real time PCR. *Breast Cancer Res* 2006; 8: R70.
39. Ribeiro-Silva A. Epstein-barr virus in breast carcinoma in Argentina. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129:1088.
40. Widschwendter, A; Brunhuber, T; Wiedemair, A; Mueller-Holzner, E; Marth, C. Detection of human papillomavirus DNA in breast cancer of patients with cervical cancer history. *Journal of Clinical Virology* 31, 292–297, 2004.
41. Di Lonardo, A; Venuti, A; Marcante, ML. Human papillomavirus in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 21:95–100, 1992.
42. De Villiers, EM; Sandstrom, RE; Zur Hausen, H; Buck, CE. Presence of papillomavirus sequences in condylomatous lesions of the mamillae and in invasive carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res*, 7:R1-R11, 2005.
43. Zur Hausen, H. Papillomaviruses Causing Cancer: Evasion From Host-Cell Control in Early Events in Carcinogenesis. *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 92, No. 9, May 3, 2000.
44. Damin, APS; Karam, R; Zettler, CG; Caleffi, M; Alexandre, COP. Evidence for an association of human papillomavirus and breast Carcinomas. *Breast Cancer Res Treat*, 84: 131–137, 2004.
45. Hennig, EM; Suo, Z; Thoresen, S; Holm, R; Kvinnsland, S; Nesland, JM. Human papillomavirus 16 in breast cancer of women treated for high grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN III). *Breast Cancer Res Treat*, 53: 121–135, 1999.
46. Li, T; Lu, ZM; Guo, M; Wu, QJ; Chen, KN; Xing, HP; Mei, Q; Ke, Y. p53 codon 72 polymorphism (C/G) and the risk of human papillomavirus- associated carcinomas in China. *Cancer*, 95:2571-2576, 2002.
47. Cremoux, P; Thioux, M; Lebigot, I; Sigal-Zafrani, B; Salmon, R; Sastre-Garau, X. No evidence of Human papillomavirus DNA sequences in invasive breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat*, 109:55–58, 2008.
48. De Villiers, EM. Papillomavirus and HPV Typing. *Clinics in Dermatology*, 15:199-206, 1997.
49. Etkind PR, Stewart AF, Wiernik PH. Mouse mammary tumor virus (MMTV)-like DNA sequences in the breast tumors of father, mother, and daughter. *Infect Agent Cancer*. 2008 Feb 28;3:2.
50. Cardiff R D, Blair P B, Nakayama. In vitro cultivation of mouse mammary tumor virus: detection of MTV production by radioisotope labeling and identification by immune precipitation. *Proc Nat Acad Sci USA*, 1968 March;59(3):895-902.

51. Etkind PR, Du J, Khan A, Pillitteri J, Wiernik P H. Mouse Mammary Tumor Virus-like *ENV* Gene Sequences in Human Breast Tumors and in a Lymphoma of a Breast Cancer Patient. *Clinical Cancer Research* Vol. 6, 1273-1278, April 2000
52. Frank O, Verbeke C, Schwarz N, Mayer J, Fabarius A, Hehlmann R, Mosch-Leib C, Seifarth W. Variable Transcriptional Activity of Endogenous Retroviruses in Human Breast Cancer. *Journal of Virology*, Feb. 2008, p.1808-1818.
53. Indik S, Gunzburg W H, Kulich P, Salmons B, Rouault F. Rapid spread of mouse mammary tumor virus in cultured human breast cells. *Retrovirology*. 2007;4:73.
54. Levine P H, Pogo B G, Klouj A, Coronel S, Woodson K, Melana S M, Murali N, Holland J F. Increasing evidence for a human breast carcinoma virus with geographic differences. *Cancer*. 2004 Aug 15;101(4):721-6.