

O papel de alguns micro-organismos na carcinogênese**The role of some microorganisms in carcinogenesis**

DOI:10.34117/bjdv6n9-258

Recebimento dos originais:08/08/2020

Aceitação para publicação:11/09/2020

Édila Vilela Ribeiro

Graduação em Farmácia

Instituição: Universidade Federal da Paraíba

Endereço: Cidade Universitária N/ S-Castelo Branco– Campus I - João Pessoa - PB – BrasilCaixa postal 5009-CEP: 58051-900

E-mail: edilavilela@hotmail.com

Marcelo Moreno

Doutorado em Ciências (Microbiologia)

Instituição: Universidade Federal da Paraíba

Endereço: Cidade Universitária N/ S-Castelo Branco– Campus I - João Pessoa - PB – BrasilCaixa postal 5009-CEP: 58051-900

E-mail: profmarcelomoreno@yahoo.com.br

Micheline de Azevedo Lima

Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos

Instituição: Universidade Federal da Paraíba

Endereço: Cidade Universitária N/ S-Castelo Branco– Campus I - João Pessoa - PB – BrasilCaixa postal 5009-CEP: 58051-900

E-mail: micheline.lima@academico.ufpb.br

Celidarque da Silva Dias

Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos

Instituição: Universidade Federal da Paraíba

Endereço: Cidade Universitária N/ S – Castelo Branco-Campus I - João Pessoa - PB – Brasil-Caixa postal 5009-CEP: 58051-900

E-mail: celidarquedias@luf.ufpb.br

Kalinka Zuleika da Silva Dias

Especialista em Programa de Saúde da Família-PSF (com doutorado em andamento)

Instituição: Universidade Federal da Paraíba

Endereço: Cidade Universitária N/ S – Castelo Branco-Campus I - João Pessoa - PB – Brasil- Caixa postal 5009-CEP: 58051-900

E-mail:kalinkadias@gmail.com

Maísa Freire Cartaxo Pires de Sá

Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos

Instituição: Universidade Federal da Paraíba

Endereço: Cidade Universitária N/ S – Campus I - João Pessoa - PB – Brasil-Caixa postal
5009-CEP: 58051-900

E-mail: maisa.cartaxo@academico.ufpb.br

Davi Antas e Silva

Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos

Instituição: Universidade Federal da Paraíba

Endereço: Cidade Universitária N/ S – Castelo Branco-Campus I - João Pessoa - PB –
Brasil-Caixa postal 5009-CEP: 58051-900

E-mail: daviantas@hotmail.com

RESUMO

A associação de alguns microrganismos envolvidos diretamente com o processo de carcinogênese vem aumentando a cada dia. A inflamação crônica causada por esses micróbios, além de fatores relacionados ao hospedeiro e ao ambiente, são fatores importantes para a iniciação do câncer. Muitos patógenos têm sido classificados como cancerígenos para os seres humanos, tais como: *Helicobacter pylori*, Vírus da hepatite B, vírus da hepatite C e o papilomavírus humano. O estudo teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre o papel destes micro-organismos na carcinogênese, assim como estudar os mecanismos utilizados por esses patógenos no processo de geração do câncer. Foi possível observar que alguns fatores de virulências presentes nesses microrganismos são de fundamental importância no desenvolvimento da doença, tais como a cag A e Vac A da *Helicobacter pylori*.

Palavras-chave: Carcinogênese, Micro-organismos, Câncer

ABSTRACT

The association of some microorganisms directly involved with the process of carcinogenesis is increasing every day. Chronic inflammation caused by these microbes, as well as host factors and the environment are important as cancer initiation factors. Many pathogens have been classified as carcinogenic to humans, such as: *Helicobacter pylori*, hepatitis B virus, hepatitis C virus and human papillomavirus. The study aimed to conduct a literature review on the role of microbes in carcinogenesis, and to study the mechanisms used by these pathogens in the cancer process. It was observed that some virulence factors present in these microorganisms are of fundamental importance in the development of the disease, such as Cag A and Vac A of *H. pylori*.

Keywords: Carcinogenesis, Microorganisms, Cancer.

1 INTRODUÇÃO

A carcinogênese é o processo de formação do câncer, doença que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. O câncer é um conjunto formado por mais de 100 doenças, que se caracteriza

pelo progressivo acúmulo de mutações genéticas em uma célula e que tem um fator importante em comum, o crescimento desordenado dessas células. Os fatores de risco para o câncer podem ser hereditários ou encontrados no meio ambiente (INCA, 2013).

Atualmente, há evidências de que alguns tipos de vírus, bactérias e fungos associados a infecções crônicas estão presentes no processo de desenvolvimento do câncer (APOSTOLOU, 2011). Segundo o Manual de Infecção e Câncer, desenvolvido pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA), no mundo, estima-se que 18% dos casos de câncer se devam a agentes infecciosos. Desse modo, pesquisas têm revelado o papel fundamental de alguns microrganismos como agentes cancerígenos (INCA, 2013).

Cada órgão possui o seu próprio microbioma, que vive em uma relação de simbiose com o hospedeiro. Essa relação pode ser benéfica ou trazer riscos. O que permite essa simbiose entre microbiota e hospedeiro é o fato desses compartimentos serem separados anatomicamente por barreiras. Quando essa homeostase é perturbada, pode levar ao desenvolvimento de inflamações e doenças, incluindo o câncer (SCHWABE, 2013; GRICE, 2011). Ao sofrer uma infecção, o organismo vai desenvolver uma resposta inflamatória para tentar se livrar do patógeno. Essa defesa do hospedeiro vai preceder o desenvolvimento do tumor. Alguns patógenos conseguem burlar a imunidade do hospedeiro, estabelecendo assim uma inflamação crônica. No entanto nem todas as inflamações crônicas vão aumentar o risco de câncer (GRIVENNIKOV, 2010).

Diante desses fatos é de suma importância um estudo que defina o papel dos agentes microbianos na carcinogênese e que sirva de base para estudos que visem o combate e prevenção de tais fatores. Esse é o foco do presente estudo apresentado por este trabalho.

2 MÉTODOS

Para realização deste estudo, foi desenvolvida uma investigação em teses, livros e artigos científicos internacionais e nacionais. As bases de dados utilizadas foram: Scielo, Medline/PubMed, Bireme, Google Acadêmico, Lilacs e Portal Periódico Capes. As pesquisas foram realizadas utilizando os seguintes descritores: carcinogenesis + bacteria, carcinogenesis + virus, carcinogenesis + microorganisms, gastric cancer + Helicobacter pylori, hepatocarcinogenesis + HBV, hepatocarcinogenesis + HCV, carcinogenesis + HPV e suas devidas traduções: carcinogênese + bactéria, carcinogênese + vírus, carcinogênese + microrganismos, câncer gástrico + Helicobacter pylori, hepatocarcinogênese + HBV hepatocarcinogênese + HCV e carcinogênese + HPV.

3 RESULTADOS

Esta revisão apresenta um estudo feito sobre quatro microrganismos: *H. pylori*, Papilomavírus Humano, Vírus da Hepatite B e o Vírus da Hepatite C

3.1 HELICOBACTER PYLORI (*H. PYLORI*) E O CÂNCER GÁSTRICO

O câncer gástrico (CG) é um dos cânceres mais comuns no mundo tendo se tornado a segunda principal causa de morte relacionada ao câncer, e o quarto tipo mais comum da doença (WANG, 2014; THIEL, 2012).

O adenocarcinoma é o tipo de câncer gástrico mais comum, responsável por cerca de 95% dos tumores. De acordo com a localização ele pode ocorrer na região da cárdia ou não-cárdia (CASTAÑO-RODRÍGUEZ, 2014). A OMS diferencia histologicamente dois tipos de câncer gástrico não-cárdia: o intestinal e o difuso, seguindo a classificação de Lauren. O tipo intestinal é o mais comum e de melhor prognóstico e é influenciado por fatores ambientais como a infecção por *H. pylori*, obesidade e dieta e é, na maioria dos casos, diagnosticado entre 50 a 70 anos de idade (NAGINI, 2012). Os adenocarcinomas do tipo intestinal passam por várias etapas antes de se tornar um câncer. Primeiramente vai ocorrer a inflamação da mucosa gástrica. Essa inflamação vai se tornar crônica e com uma progressão lenta, chegando até às fases pré-malignas da gastrite atrófica, da metaplasia intestinal e displasia (LANSDORP-VOGELAAR, 2013). O câncer gástrico do tipo difuso afeta mais os jovens do que velhos, não tem associação com a formação de lesões pré-cancerosas, atinge todo o estômago, está presente nos dois sexos de forma igual e tem pior prognóstico do que o intestinal (CASTAÑO-RODRÍGUEZ, 2014).

A infecção por *H. pylori* é o principal fator de risco para o desenvolvimento do câncer gástrico, no entanto, somente uma pequena quantidade de indivíduos infectados com a bactéria irá desenvolver a doença, mostrando que outros fatores estão relacionados com a fisiopatologia dessa doença, como os fatores de virulência bacteriana e fatores relacionados ao hospedeiro, como herança genética e fatores do ambiente como a dieta e fumo (POLK, 2010).

Durante o processo evolutivo a bactéria foi se adaptando a sobreviver no ambiente ácido do estômago, levando a uma mudança na microbiota gástrica. Pessoas que são infectadas por *H. pylori* possuem uma diversidade da microbiota gástrica menor do que aqueles que não foram infectados pelo microrganismo (CHO, 2012; ANDERSSON, 2008). Para que possa sobreviver no pH estomacal a bactéria utiliza as suas ureases, enzimas que vão hidrolisar a ureia em amônia, o que vai ajudar no aumento do pH gástrico. Além disso, a forma e os flagelos da bactéria lhe conferem

motilidade, o que vai facilitar a penetração na camada de muco gástrico, a fim de encontrar um lugar favorável a sua permanência naquele ambiente (WALKER, 2014; BANSIL, 2013).

O predomínio da infecção por *H. pylori* é maior nos países em desenvolvimento e vai depender de vários fatores: idade, nível de educação, localização geográfica e fatores socioeconômicos. A maioria dos infectados permanecem assintomáticos durante a vida. Fatores ambientais, do hospedeiro e da bactéria são importantes para o aparecimento das manifestações clínicas da infecção (WANG et al., 2014). Normalmente, a colonização do estômago pela bactéria começa na primeira infância e a transmissão ocorre, geralmente, por via oral-fecal ou via oral-oral. Se não tratada, a infecção persiste durante a vida do hospedeiro, mas o câncer gástrico só irá se desenvolver anos após a infecção (HARRIS, 2013). Após a ingestão da *H. pylori*, a bactéria passa por um período de proliferação e causa uma inflamação gástrica, também ocorre uma abundante eliminação do microrganismo nas fezes facilitando a transmissão. Logo depois, a resposta inflamatória diminui e o pH estomacal retorna aos valores normais, o que faz com que muitas pessoas se tornem assintomáticas (MOYAT, 2014).

As principais etapas da cascata pré-cancerosa que ocorrem no estômago são as seguintes: a primeira etapa é a gastrite não-atrótica, que tem como a causa mais frequente a infecção por *H. pylori*. Fatores genéticos e fatores relacionados ao hospedeiro e ao ambiente vão modular o resultado dessa lesão (CORREA, 2012; WROBLEWSKI, 2010). Essa gastrite pode evoluir para a cura, permanecer não-atrótica ou progredir em termos de gravidade, causando lesões nas glândulas gástricas. Um processo inflamatório prolongado dará origem à chamada gastrite atrótica multifocal, onde é possível observar a perda de tecido glandular normal. O passo seguinte da cascata é a metaplasia intestinal, que é considerada um estágio avançado de atrofia das glândulas e é, em geral, apontada como um fator que predispõe ao câncer (CORREA, 2010).

A metaplasia é seguida por uma displasia, também chamada de neoplasia não invasiva. Nessa fase é possível observar mudanças na morfologia celular, núcleos aumentados e aglomerados, além de mitoses frequentes. Todas essas etapas pré-cancerosas vão então chegar ao carcinoma invasivo (SCHLEMPER, 2000; CORREA, 2012).

A patogenicidade de *H. pylori* é atribuída aos seus vários fatores de virulência, sendo os mais estudados: a Cytotoxin associated gene A (Cag A) e a Vacuolating cytotoxin A (Vac A). Além de induzir a vacuolização das células epiteliais gástricas, a proteína Vac A, induz a apoptose dessas células, através da criação de poros nas mesmas. Enquanto Cag A inibe a apoptose, ativa os fatores de crescimento, aumenta a proliferação e promove a invasão e a angiogênese (NAGINI, 2012). Os outros fatores de virulência de *H. pylori* são: adesinas e as proteínas da membrana externa.

A proteína Vac A está presente em todas as cepas de *H. pylori*, porém, existem variações no DNA que dão a essas cepas uma toxicidade diferente. Vac A tem uma variedade de efeitos sobre as células hospedeiras, que incluem a formação de poros nas células alvo, vacuolização da célula e promovem a apoptose de células do epitélio gástrico (SALAMA, 2013; PALFRAMAN, 2012). Além de também se ligar as células T CD4+, o que leva ao bloqueio da proliferação das células T CD4+, por não permitir a desfosforilação do fator de transcrição de células T ativadas (NFAT), que fica incapacitado de ativar a interleucina-2 (IL-2) e o seu receptor (BRAWNER, 2014).

A proteína Cag A é codificada dentro da Cag ilha de patogenicidade (cag PAI), pelo gene cag A. cag-PAI é um segmento do genoma que codifica para um sistema de secreção bacteriana tipo IV, que vão ajudar na inserção da proteína Cag A na célula do hospedeiro. Todas as cepas de *H. pylori* vão induzir a gastrite, porém, as cepas cag A positivas, que são as que possuem a cag-PAI, são mais facilmente associados a gastrite grave, a gastrite atrófica e ao câncer gástrico do que as cepas cag A negativas (NOTO, 2012). As proteínas Cag A vão ser injetadas no citosol das células epiteliais gástricas e sofrer fosforilação e ligar-se as tirosina fosfatase que vai induzir a liberação de IL-8 e ativação do complexo fator nuclear Kappa B(NF- κ B), gerando aberrações morfológicas, como alongamento e dispersão das células (SAMPALIO, 2008). A fosforização de cag A vai desregular vias de sinalização intracelular e iniciar o processo de malignização dos linfócitos B (WANG, 2013).

A infecção por *H. pylori* ativa no hospedeiro tanto a resposta celular quanto a humoral, levando a uma infiltração de neutrófilos, eosinófilos, linfócitos e danos as células do epitélio gástrico. Essa inflamação também vai estimular a produção de citocinas pró-inflamatórias como as interleucinas (IL)-6, IL-10 e IL-8 e o fator de necrose tumoral α (KIM, 2011).

3.2 O PAPILOMA VÍRUS HUMANO (HPV) E O CÂNCER DE COLO DO ÚTERO

O papilomavírus Humano (HPV) é um grupo de vírus, que possuem DNA fita dupla, não possuem envelope, realizam seu ciclo de vida em qualquer mucosa ou epitélio estratificado e são responsáveis pela infecção viral mais comum no trato reprodutivo. É transmitido, principalmente, pelo contato sexual e é uma das causas mais importantes no desenvolvimento do câncer do colo do útero em mulheres (KIM, 2012; FERNANDEZ, 2010).

Das infecções por HPV, cerca de 90% são eliminadas em até 3 anos, de forma espontânea, os outros 10% se tornam infecções persistentes e apenas 1% torna-se câncer cervical (JIMÉNEZ-WENCES, 2014). Além do câncer cervical, o vírus está relacionado com outros tipos de câncer,

como o de vagina, anal, vulva, de pênis, mas causa o seu maior dano no câncer no colo de útero (GRULICH, 2010).

Mais de 13 genótipos são conhecidos como oncogênicos, mas os genótipos HPV 16 e HPV 18 são os mais cancerígenos, sendo responsáveis, em média, por 70% de todos os cânceres cervicais. O HPV 16 é o mais prevalente, seguido por HPV 18 (TORNESELLO, 2013).

Nem todas as infecções por HPV levam ao aparecimento do tumor maligno. Outros fatores que estão envolvidos no desenvolvimento do câncer cervical são o uso de contraceptivos orais por longo prazo, a persistência da infecção viral, tabagismo, múltiplos parceiros sexuais e imunossupressão (FARID, 2011)

No início do ciclo de vida do HPV, as células virais entram na célula hospedeira através da camada basal, permanecendo nesse local. Quando as células basais infectadas começam a se dividir algumas migram para a camada superficial perdendo a capacidade de divisão, enquanto as outras células permanecem na camada basal mantendo a infecção (SAAVEDRA, 2012).

O genoma viral é dividido em três regiões: a região de controle longa (LCR), que regula a replicação do DNA, a região precoce (E1, E2, E4, E5, E6 e E7), envolvida na replicação do vírus e na sua oncogênese e a região tardia (L1 e L2), que vai produzir as cápsulas virais (YANG, 2013).

Durante o processo da carcinogênese, o genoma viral se integra com o do hospedeiro, fazendo com que o vírus consiga ter um ciclo de vida completo e permaneça na célula hospedeira. Durante essa integração, as regiões que vão codificar E1 e E2 vão ser perdidas, o gene E2 deixa de ser expresso, inibindo a expressão dos genes E6 e E7, que conseqüentemente terão sua expressão aumentada (SAAVEDRA, 2012; FERNANDEZ, 2010).

As oncoproteínas de HPV, E5, E6 e E7, são os principais fatores virais responsáveis pela iniciação e progressão do câncer (KHOURY, 2013). E5 desempenha um importante papel na fase inicial da infecção e é capaz de regular negativamente a expressão de receptores envolvidos na diferenciação epitelial, além de cooperar com E6 e E7 afetando a proliferação, a diferenciação e a apoptose celular (FRENCH, 2013; BELLEUDI, 2011; VENUTI, 2011).

E6 e E7 são proteínas pequenas que são encontradas no núcleo e tem potencial oncogênico comprovado. E6 promove a degradação do supressor de tumor p53, além de estar envolvido na expressão e ativação das telomerasas, enquanto E7 vai se ligar e inativar membros da família da proteína de retinoblastoma (pRb). Tanto E6 quanto E7 vão induzir o aparecimento de alterações cromossômicas e a instabilidade do genoma (BOCCARDO, 2010).

Com o bloqueio das vias p53 e pRb, a proliferação celular sem controle irá ocorrer, contornando os pontos de verificação do ciclo celular em G1 e G2. Como consequência a célula hospedeira acumula DNA danificado e que não pode ser reparado (FARIDI, 2011).

3.2.1 HBV e HVC

A hepatocarcinogênese (HCC) leva ao câncer derivado das principais células do fígado, os hepatócitos, e surge a partir de um processo que envolve muitas etapas, com alteração genética conduzindo a malignização do hepatócito e que estão associadas, principalmente, a infecção persistente pelos vírus da Hepatite B e C (LU, 2013). Os sintomas atribuídos a esse câncer são geralmente ausentes. Quando sintomático, geralmente um HCC é avançado e está relacionado ao comprometimento da função hepática com dor abdominal, saciedade precoce, perda de peso e mal-estar (TINKLE, 2012). Esse câncer é agressivo, com um elevado índice de mortes após o início dos sintomas (GOMES, 2013).

As infecções pelos vírus da hepatite B e do vírus da Hepatite C são um problema de saúde mundial. A infecção por HVB é mais comum do que por HVC. O carcinoma hepatocelular é a forma mais comum do câncer de fígado e os fatores de risco mais comuns incluem, doenças hepáticas associadas ao consumo de álcool, exposição a aflotoxinas, hepatite autoimune, possivelmente a obesidade e diabetes e sendo o fator mais importante associado a esse tipo de câncer a cirrose hepática que é, na maioria dos casos, causada pelos vírus da Hepatite B e C (EL-SERAG, 2012). O vírus da hepatite C é um vírus de RNA, da família Flaviviridae. Seu genoma não integra como o nosso, porém, as suas proteínas interagem com as proteínas do hospedeiro contribuindo para a malignização das células.

A maioria dos infectados com o vírus da hepatite C não consegue eliminá-lo do organismo, fazendo com que o vírus permaneça por muito tempo causando a infecção, o que em longo prazo leva a um risco do aparecimento da fibrose hepática, cirrose hepática ou até um carcinoma hepatocelular (MCGIVERN, 2011). A infecção por HCV raramente é descoberta na fase aguda, pois a maioria dos infectados não tem sintomas ou os sintomas são muito leves, a infecção torna-se crônica e assintomática na maioria das vezes (LEE, 2014).

Como o HVC não integra o seu genoma com o nosso, acredita-se que sua atividade carcinogênica se dê através dos efeitos causados pela inflamação crônica, pelo estresse oxidativo e por consequência da lesão hepatocelular (KIM, 2012; FUNG, 2009). Seu genoma vai codificar um precursor de poliproteína que vai dar origem a cerca de 10 proteínas virais, as proteínas estruturais (core, E1, E2 e p7) e as não estruturais (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, e NS5B) (HUANG, 2013).

As proteínas do núcleo de HVC podem estar envolvidas na apoptose, na formação das espécies reativas de oxigênio, na transdução de sinal, entre outros processos. Essas proteínas se ligam aos supressores de tumor p53, p73 e pRb (JEONG, 2012). As proteínas não estruturais também contribuem para a carcinogênese. A proteínas NS3 podem promover a sua ação cancerígena através da interação com p21 e p53. NS5A está envolvida na replicação do genoma viral e pode também interagir com os componentes da sinalização celular e cinases de proteínas de regulação, levando à eliminação da resposta imune do hospedeiro e a inibição da apoptose (JEONG, 2012; FUNG, 2009).

HBV é um vírus de DNA fita simples, pertencente a família Hepadnaviridae, responsável por causar a hepatite B, uma infecção potencialmente fatal que ataca o fígado e pode ser transmitido através do contato com sangue ou outros fluidos corporais de uma pessoa infectada.

O processo de formação do HCC é complexo, como acontece na formação de outros tumores malignos. Na HCC ocorre a perda da capacidade de diferenciação e metástase em locais que normalmente encontram-se outras células (SIMON, 2012).

Na inflamação crônica por HBV, a lesão hepática é induzida pela resposta imune do hospedeiro, incluindo as células T específicas infiltração de neutrófilos, células natural killer e linfócitos não antígenos-específicos. Além dessa resposta, há também a liberação de citocinas inflamatórias e quimiocinas, que vão favorecer a proliferação dos hepatócitos. O estresse oxidativo provocado pela inflamação eleva o nível de espécies reativas de oxigênio (ERO), que aumentam a instabilidade do genoma, facilitando o acúmulo de anormalidades e mutações genéticas (FALLOT, 2012).

Vários mecanismos são responsáveis pela formação da hepatocarcinogênese envolvendo a infecção crônica por HBV, são eles: a integração do DNA viral com o do hospedeiro levando a instabilidade cromossômica e a expressão de proteínas virais, que vão modular a proliferação celular. Um exemplo dessas proteínas é a proteína X do HBV (HBx) que ativa a transcrição de uma variedade de genes virais; outro mecanismo envolve as mutações genéticas por inserção, resultando na integração ao genoma hospedeiro em locais específicos (GOMES, 2013). Nos pacientes com cirrose HBx está presente em 95% dos casos, enquanto nos casos de hepatocarcinoma relacionado com HBV ela é expressa em cerca de 70% dos paciente (FUNG, 2009).

4 CONCLUSÃO

O câncer é um dos problemas de saúde mais estudados na atualidade e é de fundamental importância o entendimento de como essa doença é causada, para que novos tratamentos e até a cura

possam ser alcançados. Alguns microrganismos são considerados como agentes carcinogênicos por terem uma função direta no desenvolvimento do câncer. A bactéria *H. pylori*, o papilomavírus humano e os vírus das hepatites B e C são exemplos de patógenos relacionados à carcinogênese. Alguns dos seus fatores de virulência já foram estudados e mostram ter uma relação direta na formação do câncer.

Apesar de tudo que se sabe na atualidade sobre o papel dos micróbios na carcinogênese, muitos estudos ainda precisam ser realizados para que se possa entender melhor os mecanismos e o real papel dos microrganismos na origem do câncer.

REFERÊNCIAS

- ANDERSSON, A. F.; LINDBERG, M.; JAKOBSSON, H.; BACKHED, F.; NYRÉN, P.; ENGSTRAND, L. Comparative analysis of human gut microbiota by barcoded pyrosequencing. *Plos one*, v. 3, n. 7, 2008.
- APOSTOLOU, P.; TSANTSARIDOU, A.; PAPASOTIRIOU, I.; TOLOUDI, M.; CHATZIOANNOU, M.; PANAGIOTIS, G. G. Bacterial and fungal microflora in surgically removed lung cancer samples. *J Cardiothorac Surg*. 6: 137, 2011.
- BANSIL, R; CELLI, J. P.; HARDCASTLE, J. M.; TURNE, B. S. The Influence of Mucus Microstructure and Rheology in *Helicobacter pylori* Infection. *Front Immunol.*, 4, 310, 2013.
- BELLEUDI, F.; LEONE, L.; PURPURA, V.; CANNELLA, F.; SCROFANI, C.; TORRISI, M. R. HPV16 E5 affects the KGFR/FGFR2b-mediated epithelial growth through alteration of the receptor expression, signaling and endocytic traffic. *Oncogene*, v 30 , p. 4963-4976, 2011.
- BOCCARDO, E.; LEPIQUE, A. P.; VILLA, L.L. The role of inflammation in HPV carcinogenesis. *Carcinogenesis*, v.31, n.11, p.1905–1912, 2010.
- BRAWNER, K.M.; MORROW, C.D.; SMITH, P.D. Gastric Microbiome and Gastric Cancer. *The Cancer Journal*, v. 20, n.3, p. 211–216, 2014.
- CASTAÑO-RODRÍGUEZ, N.; KAAKOUSH, N. O.; MITCHELL, H. M. Pattern-Recognition Receptors and Gastric Cancer. *Frente Immunol.*, 5, 336, 2014.
- CHO, I.; BLASER, M. J. The human microbiome: At the interface of health and disease. *Nat Rev Genet.*, v. 13, n. 4, p. 260-270, 2012.
- CORREA, P.; PIAZUELO, M. B. The gastric precancerous cascade. *Journal of Digestive Diseases*, v. 13, n. 1, p. 2–9, 2012.
- CORREA, P; PIAZUELO, M. B; WILSON, K. T. Pathology of Gastric Intestinal Metaplasia: Clinical Implications. *Am J Gastroenterol*, v. 105, n. 3, p. 493-498, 2010.
- EL-SERAG, H. B. Epidemiology of Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*, v. 142, n. 6, p. 1264–1273, 2012.
- FALLOT, G.; NEUVEUT, C.; BUENDIA, M. A. Diverse roles of hepatitis B virus in liver cancer. *Current Opinion in Virology*, v. 2, n.4, p. 467-473, 2012.
- FARIDI, R.; ZAHRA, A.; KHAN, K.; IDREES, M. Oncogenic potential of Human Papillomavirus (HPV) and its relation with cervical cancer. *Viol J.*, v. 8, p. 269, 2011.
- FUNG, J.; LAI, C. L.; YUEN, M. F. Hepatitis B and C virus-related carcinogenesis. *Clin Microbiol Infect.*, v. 15, n. 11, p. 964-70, 2009.

FRENCH, D.; BELLEUDI, F.; MAURO, M. V.; MAZZETTA, F.; RAFFA, S.; FABIANO, V.; FREGA, A.; TORRISI, M. R. Expression of HPV16 E5 down-modulates the TGFbeta signaling pathway. *Cancer Mol.* V. 12, 38. 2013.

FERNANDEZ, A. F.; ESTELLER, M. Viral epigenomes in human tumorigenesis. *Oncogene*, v. 29, n. 10, p. 1405-20. 2010.

FUNG, J.; LAI, C. L.; YUEN, M. F. Hepatitis B and C virus-related carcinogenesis. *Clin Microbiol Infect.*, v. 15, n. 11, p. 964-70, 2009.

GRICE, E. A.; SEGRE, J. A. The skin microbiome, *Nat Rev Microbiol.*, n. 9, v. 4, p. 244-253, 2011.
GOMES, M. A.; PRIOLLI, D. G.; TRALHÃO, J. G.; BOTELHO, M. F. Carcinoma hepatocelular: epidemiologia, biologia, diagnóstico e terapias. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 9, p. 514-524, 2013.

GRIVENNIKOV, S. I.; GRETEN, F. R.; KARIN, M. Immunity, inflammation and cancer, *Cell*, v. 140, n. 6, p. 883-899, 2010.

GRULICH, A. E.; JIN, F.; CONWAY, E. L.; STEIN, A. N.; HOCKING, J. Cancers attributable to human papillomavirus infection, *Sex Health*, v. 7, n. 3, p. 244-52, 2010.

HARRIS, P. R.; SMYTHIES L. E.; SMITH P. D.; PEREZ-PEREZ G. I. Role of childhood infection in the sequelae of *H. pylori* disease. *Gut Microbes*, v. 4, n. 6, p. 426-38, 2013.

HUANG, J. T.; TSENG, C. P.; LIAO, M. H.; LU, S. C.; YEH, W. Z.; SAKAMOTO, N.; CHEN, C. M.; CHENG, J. C. Hepatitis C Virus replication is modulated by the interaction of nonstructural protein NS5B and fatty acid synthase. *J Virol*, v. 87, n. 9, p. 4994-5004, 2013.

INCA, disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/>>. Acesso em: 23 de março de 2014.
JEONG, S. W.; JANG, J. W.; CHUNG, R. T. Hepatitis C virus and hepatocarcinogenesis. *Clin Mol Hepatol.*, v. 18, n. 4, p. 347-356, 2012.

JIMÉNEZ-WENCES, H.; PERALTA-ZARAGOZA, O.; FERNÁNDEZ-TILAPA, G. Human papilloma virus, DNA methylation and microRNA expression in cervical cancer (Review). *Oncol Rep.*, v. 31, n. 6, p. 2467-2476, 2014.

KHOURY, J. D.; TANNIR, N. M.; WILLIAMS, M. D.; CHEN, Y.; YAO, H.; ZHANG, J.; THOMPSON, E. J.; MERIC-BERNSTAM, F.; MEDEIROS, L. J.; WEINSTEIN, J. N.; SU, X. Landscape of DNA Virus Associations across Human Malignant Cancers: Analysis of 3,775 Cases Using RNA-Seq. *Journal of virology*, 2013.

KIM, D. Y.; HAN, K. H. Epidemiology and Surveillance of Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*, v. 1, n. 1, p. 2-14, 2012.

KIM, S. S.; RUIZ, V. E.; CARROLL, J. D.; MOSS, S. F. *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of gastric cancer and gastric lymphoma. *Cancer Lett.*, v. 305, n. 2, p. 228-238, 2011.

LANDSDORP-VOGELAAR, I.; SHARP, L. Cost-effectiveness of screening and treating *Helicobacter pylori* for gastric cancer prevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.*, v. 27, n. 6, p. 933-47, 2013.

- LEE, M. H.; YANG, H. I.; YUAN, Y.; L'ITALIEN, G.; CHEN, C. J.: Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.*, v. 20, n. 28, p. 9270-9280, 2014.
- LU, T.; SETO, W. K.; ZHU, R. X.; LAI, C. L.; YUEN, M. F. Prevention of hepatocellular carcinoma in chronic viral hepatitis B and C infection. *World J Gastroenterol.*, v. 19, n. 47, p. 8887–8894, 2013.
- MCGIVERN, D. R.; LEMON, S. M.; Virus-specific Mechanisms of Carcinogenesis in Hepatitis C Virus Associated Liver Cancer. *Oncogene*, v. 30, n. 17, p. 1969-1983, 2011.
- MOYAT, M.; VELIN, D. Immune responses to *Helicobacter pylori* infection. *Mundo J Gastroenterol.*, v. 20, n. 19, p. 5583-5593, 2014.
- NAGINI, S. Carcinoma of stomach: a review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention. *World J Gastrointest Oncol.*, v. 4, n. 7, p. 156-159, 2012.
- NOTO, J. M.; PEEK JR., R. M. The *Helicobacter pylori* cag Pathogenicity Island. *Methods Mol Biol.*, 921, p. 41–50, 2012.
- PALFRAMAN, S. L.; GABRIEL, T. K. K. Vacuolating cytotoxin A (VacA), a key toxin for *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Front Cell Infect Microbiol*, v. 2, n. 92, 2012.
- POLK, D.; PEEK, R. M. JR. *Helicobacter pylori*: Gastric cancer and beyond. *Nat Rev Cancer*, v. 10, n. 6, p. 403-414, 2010.
- SAAVEDRA, K. P.; BREBI, P. M.; ROA J. C. Epigenetic alterations in preneoplastic and neoplastic lesions of the cervix. *Clinical Epigenetica*, v. 4, n. 1, p. 13, 2012.
- SALAMA, N. R.; HARTUNG, M. L.; MÜLLER, A. Life in the human stomach: persistence strategies of the bacterial pathogen *Helicobacter pylori*. *Nat Rev Microbiol.*, v. 11, n. 6, p. 385-399, 2013.
- SAMPAIO, A.; SANTOS, P. Factores genéticos do *Helicobacter pylori* e do hospedeiro na carcinogénese gástrica. *Rev. Port. Ciências Biomédicas*, v. 3, n. 3, p. 72, 2008.
- SCHLEMPER, R. et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut.*, v. 47, n. 2, p. 251-255, 2000.
- SCHWABE, R. F.; JOBIN, C. The microbiome and cancer. *Nat Rev Cancer*, 2013.
- SIMON, K.; SERAFIŃSKA, S.; PAZGAN-SIMON, M. et. al. Surveillance Programmes for early detection of hepatocellular carcinoma. *Contemp Oncol(Ponz)*, v. 16, n. 4, p. 295-299, 2012.
- THEL, A.; RISTMAKI, A. Gastric cancer: Basic aspects aspects. *Helicobacter*, v. 17, issue supplement s1, p. 26-29, 2012.
- TORNESELLO M. L.; BUONAGURO L.; GIORGI-ROSSI, P.; BUONAGURO F. M. Viral and cellular biomarkers in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia and cancer. *Biomed Res Int.*, 519.619. doi: 10,1155, 2013.

TINKLE, C. L.; HAAS-KOGAN, D. Hepatocellular carcinoma: natural history, current management, and emerging tools. *Biologics*, v. 6, p. 207-219, 2012.

VENUTI, A.; PAOLINI, F.; NASIR, L.; CORTEGGIO, A.; ROPERTO, S.; CAMPO, M. S.; BORZACCHIELLO, G. Papillomavirus E5: the smallest oncoprotein with many functions. *Câncer Mol.*, v. 10, p. 140, 2011.

WALKER, M. M.; TALLEY, N. J. Bacteria and pathogenesis of disease in the upper gastrointestinal tract – beyond the era of *Helicobacter pylori*. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, v. 39, n. 8, p. 767-779, 2014.

WANG, L. L.; YU, X. J.; ZHAN, S. H.; JIA, S. J.; TIAN, Z. B.; DONG, Q. J. Participation of microbiota in the development of gastric cancer. *World J Gastroenterol.*, v. 20, n. 17, p. 4948-4952, 2014.

WANG H. P.; ZHU, Y. L.; SHAO W. Role of *Helicobacter pylori* virulence factor cytotoxin-associated gene A in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *World J Gastroenterol.*, v. 19, n. 45, p. 8219-26, 2013.

WROBLEWSKI, L. E.; PEEK, R. M. JR.; WILSON, K. T. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: Factors that modulate disease risk. *Clin Microbiol Rev.*, v. 23, n. 4, p. 713-739, 2010.

YANG, H. J. Aberrant DNA methylation in cervical Carcinogenesis. *Chin J Cancer*, v. 32, n. 1, p. 42-48, 2013.