

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JÚLIO DE MESQUITA FILHO

FERNANDA BARTHELSON CARVALHO DE MOURA

***A INTERFERÊNCIA DE AGENTES INFECCIOSOS NO DIAGNÓSTICO E  
PROGNÓSTICO DAS NEOPLASIAS: UMA REVISÃO DE LITERATURA***

Botucatu

2022

FERNANDA BARTHELSON CARVALHO DE MOURA

***A INTERFERÊNCIA DE AGENTES INFECCIOSOS NO DIAGNÓSTICO E  
PROGNÓSTICO DAS NEOPLASIAS: UMA REVISÃO DE LITERATURA***

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado à  
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade  
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, SP, para obtenção  
do grau de médico veterinário

Área de Concentração: Clínica Médica de Pequenos Animais

Preceptor: *Prof. Ass. Dra. Noeme Sousa Rocha*

Coordenador de Estágios: *Profa. Dra. Juliany Gomes Quitzan*

Botucatu

2022

## DEDICATÓRIA

Dedico o presente trabalho a meus familiares e orientador: Natália Barthelson Carvalho de Moura, Mônica Barthelson Carvalho de Moura, Cezarino Carvalho de Moura Neto e Noeme Sousa Rocha.

## RESUMO NA LÍNGUA VERNÁCULA

Em regra, neoplasia é proliferação celular descontrolada são consideradas mundialmente a causa principal de morte entre animais e humanos. A ocorrência de neoplasias em pacientes acometidos por doenças infecciosas abrange 15% das lesões não hereditárias. Infecções crônicas são consideradas a maior causa para o seu desenvolvimento, existindo inúmeros mecanismos envolvidos na oncogênese que são mediados por essas. A compreensão do papel dos patógenos sobre a oncogênese é relevante visto que torna o desenvolvimento algo possível de prevenir e controlar a transmissibilidade de patógenos e conseqüentemente a incidência de certas neoplasias, sendo, portanto, assunto de extrema utilidade à saúde pública.

## ABSTRACT

Neoplastic diseases are considered worldwide the leading cause of death among animals and humans. The occurrence of neoplasms in patients affected by infectious diseases comprises 15% of non-hereditary neoplasms. Chronic infections are considered the major cause for the development of neoplasms, and there are numerous mechanisms involved in oncogenesis that are mediated by these. The understanding of the role of pathogens in oncogenesis is relevant since it makes the development of cancer something possible to prevent and control the transmissibility of pathogens and consequently the incidence of certain cancers, and is therefore an extremely useful subject for public health.

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Moura, Fernanda Barthelson Carvalho de.

A interferência de agentes infecciosos no diagnóstico e prognóstico das neoplasias : uma revisão de literatura /  
Fernanda Barthelson Carvalho de Moura. - Botucatu, 2022

Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Medicina Veterinária) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

Orientador: Noeme Sousa Rocha

Capes: 50500007

1. Medicina veterinária. 2. Microbiologia. 3. Carcinogênese. 4. Saúde única.

Palavras-chave: Medicina Veterinária; Microbiologia; Oncogênese; Saúde única.

## SUMÁRIO

Sumário	
1. INTRODUÇÃO .....	VIII
2. REVISÃO DE LITERATURA .....	X
2.1 Doenças virais e neoplasias.....	X
2.1.1 <i>Retroviroses</i> .....	X
2.1.2 <i>Herpesviroses</i> .....	XI
2.1.3 <i>Papilomaviruses</i> .....	XI
2.2 Doenças bacterianas e neoplasias .....	XII
2.2.1 <i>Helicobacteriose</i> .....	XII
2.2.2 <i>Bartonelose</i> .....	XII
2.3 Doenças parasitárias e neoplasias .....	XIII
2.3.1 <i>Encefalitozoonose</i> .....	XIII
2.3.2 <i>Spirocercoses</i> .....	XIII
3. CONCLUSÃO.....	XIV
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	XV

## 1. INTRODUÇÃO

Doenças neoplásicas são consideradas mundialmente a causa principal de morte entre animais e humanos, por vezes pelos fatos de os protocolos terapêuticos existentes não serem eficientes para a resolução dessas enfermidades. Assim diferentes estratégias e abordagens são requisitadas. Certas neoplasias acometem comumente animais e humanos, o que pode estar relacionado com a semelhança de ambiente frequentado e a exposição a carcinógenos em comum pelas espécies. Além disso, pode-se observar uma analogia quanto a tumor gênese, morfologia tumoral, prognóstico e diagnóstico nas neoplasias humanas e caninas. Assim estudos translacionais são de suma valia para o desenvolvimento da medicina como um todo (LAPP *et al.*, 2014).

A ocorrência de neoplasias em pacientes acometidos por doenças infecciosas abrange 15% das neoplasias não hereditárias. Acredita-se que o desenvolvimento das neoformações se dá seguido a um estímulo patogênico, estabelecimento de um processo inflamatório crônico, formação de fibrose, mudança do microambiente celular, presença de estratégia de escape ao estresse crônico e mudança do estado normal à cancerígeno celular.

Cada uma das etapas mencionadas acima pode ser influenciada e modulada no início da carcinogênese para prevenir ou minimizar a progressão de diversas neoplasias (BRÜCHER; JAMALL, 2014). Existem evidências também que alguns agentes infecciosos adquiridos por indivíduos jovens predisõem o desenvolvimento de neoplasias por meio de fatores epigenéticos, imunológicos e genéticos (VEDHAM *et al.*, 2015; FLORA; BONANNI, 2011; PAGANO, 2004). Por exemplo, observou-se que infecções locais ou sistêmicas em indivíduos resultando no desenvolvimento de sarcomas inoperáveis foram observadas no final do século 1800, as quais se desenvolvem conseqüentemente a ativação de uma resposta imunológica inata (FENG; MARTIN, 2015; MALETZKI *et al.*, 2012).



Infecções crônicas são consideradas a maior causa para o desenvolvimento de neoplasias, existindo inúmeros mecanismos envolvidos na oncogênese que são mediados por essas. Alguns patógenos induzem a codificação de genes que levam a produção de fatores neoplásicos, podendo levar à senescência das células infectadas para permitir a sua proliferação. Além disso, a coinfeção com diferentes microrganismos pode acelerar a carcinogênese por meio da aceleração de danos ao tecido e ao DNA (YASUNGA; MATSUOKA, 2018).

Todos os indivíduos estão constantemente sendo expostos a agentes infecciosos assim como ao surgimento e proliferação de células neoplásicas. Existem estudos mostrando, que além desse comportamento descrito acima, alguns agentes infecciosos são capazes de conferir proteção ao desenvolvimento de neoplasias por meio da produção de fatores de imunidade mediada como anticorpos e outros peptídeos antimicrobianos ou mesmo via ativação de mecanismos de imunidade inata. A regressão tumoral foi por vezes associada com a senescência das células neoplásicas associado a quadros infecciosos por meio da produção de peptídeos antimicrobianos (JACQUELINE *et al.*, 2020).

Como por exemplo a capacidade de paramyxovirose, como a Doença de Newcastle, com ação oncolítica e excelente seletividade contra células neoplásicas durante infecção persistente do vírus da respectiva enfermidade nas células neoplásicas da bexiga (CHAN *et al.*, 2021).

A compreensão do papel dos patógenos sobre a oncogênese é relevante visto que torna o desenvolvimento da neoplasia algo possível de prevenir e controlar a transmissibilidade de patógenos e conseqüentemente a incidência de certas neoplasias, sendo, portanto, um assunto de extrema utilidade à saúde pública. O número de casos de pacientes com neoplasia poderia ser reduzido por meio de abordagens médicas como vacinação e educação sanitária, por exemplo (YASUNGA; MATSUOKA, 2018

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Doenças virais e neoplasias

#### 2.1.1 Retrovíroses

As retrovíroses são frequentemente associadas com o desenvolvimento de neoformações em diferentes organismos, dentre estes as aves, podendo por vezes estar associado ao desenvolvimento de neoplasias como osteossarcoma. Um relato na literatura desse tipo neoplásico foi descrito em um Mutum-de-Penacho (*Crax fasciolata*) acometido por vírus da leucose aviária (OLIVEIRA *et al.*, 2021). Pesquisas mostram que esse vírus atua sobre a diferenciação e crescimento de osteoblastos sugerindo que a proliferação de células neoplásicas resulte de uma lesão óssea primária (BARBOSA *et al.*, 2010).

O vírus da leucemia felina relacionado ao desenvolvimento de neoplasias linfoides causando imunodeficiência, citopenia e desenvolvimento neoplásico progressivo, como linfomas, em felinos domésticos e selvagens infectados. (SANTAGOSTINO *et al.*, 2015). As consequências da leucemia felina é consequência da resposta imune humoral do hospedeiro mediada por anticorpos, sendo sua dosagem ferramenta diagnóstica útil para melhorar o diagnóstico deste tipo de afecção (PARR *et al.*, 2021).

Muito semelhante com a leucemia viral felina, outro retrovírus denominado vírus da leucemia bovina é importante no aparecimento de neoplasias em ruminantes causando a leucose bovina, neoplasia mais comum em gado de corte (SATO *et al.*, 2020). A superexpressão de certos receptores e genes aumentam a suscetibilidade celular à infecção pelo vírus assim como permite o desenvolvimento do ciclo de vida viral visto que aumenta a capacidade de fusão entre este e célula hospedeira, internalização do envelope viral, e transporte a superfície celular e escape do sistema imune hospedeiro da partícula viral (MATSUURA *et al.*, 2019). Outras retrovíroses foram relatadas apresentando envolvimento no aparecimento neoplasias podendo-se citar o surgimento de adenocarcinomas pulmonares em ovinos associado a infecção pelo retrovírus jaagsiekte ovino o qual inicialmente promove adenomatose pulmonar, que crônica- e progressivamente leva ao

desenvolvimento neoplásico pulmonar em ovelhas e está frequentemente associado a perdas econômicas na ovinocultura. (SHI *et al.*, 2021; TOMA *et al.*, 2020).

### 2.1.2 *Herpesvíroses*

As herpesvíroses são outro grupo de doenças virais frequentemente associados com oncogênese. Como exemplo dessas, pode-se citar a Doença de Marek como uma enfermidade que acomete espécies de aves e que se sabe ter influência sobre o desenvolvimento de neoplasias. A presença de proteínas virais oncogênicas foi estudado nesse vírus mostrando sua ação cancerígena sobre a formação de homodímeros e heterodímeros de sinalização intracelular responsável por modular o ciclo celular hospedeiro. Esse alfa herpesvírus é o único com capacidade moduladora de quimiocinas mimetizando proteínas hospedeiras podendo recrutar, infectar e transformar células T CD4+ (BOODHOO *et al.*, 2016). A infecção pelo vírus prende as células sanguíneas mononucleares de animais infectados na fase S da replicação celular e que possui proteína tegumentar indutora de quebras do DNA celular, ação que provoca instabilidade genômica celular, garante a manutenção do ciclo viral da Doença de Marek, e contribui para o estabelecimento de linfomagênese e conseqüentemente o desenvolvimento neoplásico (BENCHERIT *et al.*, 2017).

### 2.1.3. *Papilomavíroses*

As papilomavíroses são enfermidades causadas por papilomavírus de elevada espécie-especificidade que pode acometer diversas espécies como equinos, felinos, caninos e bovinos. Esta doença viral é conhecida por frequentemente cursar concomitantemente com o desenvolvimento de processos neoplásicos (CHANG *et al.*, 2020). Proteínas com ação oncogênicas são produzidas pelo vírus influenciando o ciclo celular resultando no desenvolvimento da neoplasia como carcinoma de células escamosas.

Neste caso existe uma perda progressiva da intensidade dos sinais nucleares das células epiteliais da epiderme superficial influenciando o desenvolvimento e crescimento da neoformação (MUNDAY *et al.*, 2017). Este tipo de mecanismo relatado nas papilomavíroses felinas com resultado oncogênico é semelhantemente observado em papilomavíroses humanas levando a formação de neoplasias

cervicais (HOGGARD *et al.*, 2018). A detecção e associação de papilomavírus canino levando às lesões cutâneas levando à proliferação neoplásica associada às células basais da epiderme, benignas e malignas, como carcinoma de células escamosas em cães também é algo descrito na literatura (YU *et al.*, 2019).

Neoplasias uroteliais acometendo a vesícula urinária em búfalos e bovinos é outro exemplo de afecção relacionada a infecção por um papilomavírus bovino. Este agente viral é conhecido por produzir proteínas oncogênicas envolvidas na carcinogênese levando ao desenvolvimento de células uroteliais neoplásicas e possibilitar a ativação de fatores de crescimento derivado das plaquetas (MAIOLINO *et al.*, 2013; ROPERTO *et al.*, 2013).

O nome dado ao desenvolvimento dessas neoplasias urinárias causadas por papilomavírus em bovinos é hematúria bovina enzoótica, que apresenta impacto severo sobre a produção na bovinocultura (COTA *et al.*, 2015). Não obstante, estudos mostram uma relação entre processos inflamatórios crônicos, como visto em infecção causada por este tipo de patógeno, e a ação protetiva exercida por fatores de neogênese linfóide desenvolvidos em permeio a esse cenário (MAIOLINO *et al.*, 2013; ROPERTO *et al.*, 2013).

## 2.2 Doenças bacterianas e neoplasias

### 2.2.1 *Helicobacteriose*

As bactérias presentes ao gênero *Helicobacter* spp estão frequentemente sendo pesquisadas e relacionadas ao desenvolvimento de neoplasias gástricas. Demonstrou-se em estudos que *Helicobacter felis* tem capacidade de induzir diferentes mecanismos moduladores de linfomagenese na mucosa gástrica produzindo inflamação e displasia durante sua colonização no organismo infectado. Sendo esse tipo de ação relacionada com o aparecimento subsequente de neoplasias (BURKITT *et al.*, 2013).

### 2.2.2 *Bartonelose*

Além disso pesquisas mostram que as bactérias do gênero *Bartonella* spp. também podem estar associadas a processos vaso proliferativos de caráter

neoplásicos e não-neoplásicos em animais e humanos. Sabe-se que esse tipo de agente pode estar presente e influenciar o desenvolvimento de hemangiossarcoma, tipo neoplásico invasivo e com alto poder metastático compondo dois-terços das neoplasias cardíacas e esplênicas em cães. Suspeita-se que os mecanismos de ação carcinogênico deste microrganismo esteja associado a sua capacidade de promover angiogênese via ativação de fator de crescimento endotelial vascular e manutenção de processo inflamatório crônico.

Outras bactérias como *Babesia* spp e *Mycoplasma* spp podem ter algum grau de influência no aparecimento de neoplasias, no entanto estudo demonstrou que a frequência desses microrganismos em cães com hemangiossarcoma foi menor se comparado com *Bartonella* spp (LASHNITS *et al.*, 2020).

### 2.3 Doenças parasitárias e neoplasias

#### 2.4 2.3.1. *Encefalitozoonose*

Inúmeros parasitas possuem podem estar envolvidos de alguma forma na oncogênese de tumores. A infecção provocada pelo *Encephalitozoon cuniculi* desencadeia um quadro inflamatório oncogênico precursor de diversas afecções dentre as quais é possível citar precipitação de proteína na câmara anterior, uveíte, doença corneal e condrossarcoma intraocular (MIKIEWICZ *et al.*, 2020; KELLER *et al.*, 2019).

#### 2.3.2. *Spirocercoses*

As spirocercoses são doenças distribuídas principalmente em regiões tropicais e subtropicais do globo, estas são causadas pelo *Spirocerca lupi* – parasita de canídeos domésticos e selvagens. O microrganismo em questão é conhecido por apresentar potencial oncolítico levando a formação de nódulos esofágicos que frequentemente evoluem para sarcomas.

Isso ocorre devido as relações complexas estabelecidas entre o parasita e seu hospedeiro resultando na produção de proteínas de excreção de importância para manutenção de ciclo de vida do parasita e responsáveis pelo desenvolvimento neoplásico, expressas de maneira específica e particular à cada etapa de vida do parasita.

Essas proteínas por vezes são encontradas no citoplasma celular, mas em alguns casos se localizam nas fibras colágenas e complexos de macromoléculas, atuando sobre os metabolismos lipídico, energético (manose) e iônico (fósforo), deglicosilação proteica, oxidação de ácidos graxos e interagindo com matrizes extracelulares ações as quais podem influenciar a oncogênese (ROJAS; BANETH, 2019). Suspeita-se também da provável influência carcinogênica do *Spirocerca lupi* sobre fatores de crescimento endotelial vascular (MUKORERA *et al.*, 2013).

### 3. CONCLUSÃO

A coexistência entre neoplasias e doenças infecciosas é tópico frequentemente abordado na literatura científica. Estudos evidenciam a influência dos microrganismos para o desenvolvimento e retardamento neoplásicos, buscando-se compreender a forma de interação entre microrganismos e oncogênese.

A existência de ambos os processos em um dado paciente mostra-se um fator desafiador tanto para o estabelecimento de condutas terapêuticas apropriadas como de delimitar um prognóstico para o paciente.

Além de estudos, inúmeros casos em medicina humana e em medicina veterinária já foram descritos mencionando a interferência dos agentes infecciosos no diagnóstico e prognóstico das neoplasias. Dentre estes, pode-se citar o desenvolvimento de neoplasias concomitantemente com outras doenças infecciosas envolvendo microrganismos de elevada e baixa especificidade.

A compreensão do papel dos patógenos sobre a oncogênese é relevante visto que torna o desenvolvimento da neoplasia algo possível de prevenir e controlar a transmissibilidade de patógenos e conseqüentemente a incidência de certas neoplasias, sendo, portanto, um assunto de extrema utilidade à saúde pública.

## 4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS\*

BARBOSA, T. *et al.* Forensic investigation of a 1986 outbreak of osteopetrosis in commercial brown layers reveals a novel avian leukosis virus-related genome. **Avian Diseases**, Kennett Square, v. 54, p. 981-989, 2010.

BENCHERIT, D. *et al.* Induction of DNA damages upon Marek's disease virus infection: implication in viral replication and pathogenesis. **Journal of Virology**, Washington, v. 91, p. e01658-17, 2017.

BOODHOO, N. *et al.* Marek's disease in chickens: a review with focus on immunology. **Veterinary Research**, London, v. 47, p. 119, 2016.

BRÜCHER, B. L.; JAMALL, I. S. Epistemology of the origin of cancer: a new paradigm. **BMC Cancer**, London, v. 14, p. 331, 2014.

BURKITT, M. *et al.* Signaling mediated by the NF- $\kappa$ B sub-units NF- $\kappa$ B1, NF- $\kappa$ B2 and c-Rel differentially regulate *Helicobacter felis*-induced gastric carcinogenesis in C57BL/6 mice. **Oncogene**, Basingstoke, v. 32, p. 5563-5573, 2013.

CHAN, L. C. *et al.* Persistent Newcastle disease virus infection in bladder cancer cells is associated with putative pro-survival and anti- viral transcriptomic changes. **BMC Cancer**, London, v. 21, p. 625, 2021.

CHANG, C. Y. *et al.* The detection and association of canine papillomavirus with benign and malignant skin lesions in dogs. **Viruses**, Basel, v. 12, p. 170, 2020.

COTA, J. B. *et al.* Detection and quantification of bovine papillomavirus type 2 in urinary bladders and lymph nodes in cases of bovine enzootic hematuria from the endemic region of azores. **Veterinary Microbiology**, Amsterdam, v. 178, p.138-143, 2015.

FLORA, S.; BONANNI, P. The prevention of infection-associated cancers. **Carcinogenesis**, Oxford, v. 32, p. 787-795, 2011.

FENG, Y.; MARTIN, P. Imaging innate immune responses at tumour initiation: new insights from fish and flies. **Nature Reviews Cancer**, London, v. 9, p. 556-562, 2015.

HOGGARD, N.; MUNDAY, J. S.; LUFF, J. Localization of *Felis catus* papillomavirus type 2 E6 and E7 RNA in feline cutaneous squamous cell carcinoma. **Veterinary Pathology**, Thousand Oaks, v. 55, p. 409-416, 2018.

LAPP, S. *et al.* Viral oncolysis - can insights from measles be transferred to canine distemper virus? **Viruses**, Basel, v. 6, p. 2340-2375, 2014.

LASHNITS, E. *et al.* Molecular prevalence of *Bartonella*, *Babesia*, and hemotropic *Mycoplasma* species in dogs with hemangiosarcoma from across the United States. **PLoS One**, San Francisco, v. 15, p. e0227234, 2020.

JACQUELINE, C. *et al.* The role of innate immunity in the protection conferred by a bacterial infection against cancer: study of an invertebrate model. **Scientific Reports**, London, v. 10, p.10106, 2020.

KELLER, K. A. *et al.* Post-traumatic ocular lymphoma in three rabbits (*Oryctolagus Cuniculus*). **Journal of Exotic Pet Medicine**, Amsterdam, v. 28, p. 154-161, 2019.

MAIOLINO, P. *et al.* Bovine papillomavirus type 2 infection and microscopic patterns of urothelial tumors of the urinary bladder in water buffaloes. **Biomed**

**Research International**, London, v. 2013, p. 937918, 2013.

MALETZKI, C. *et al.* Reevaluating the concept of treating experimental tumors with a mixed bacterial vaccine: Coley's toxin. **Clinical and Developmental Immunology**, London, v. 2012, p. 230625, 2012.

MATSUURA, R. *et al.* Three YXXL sequences of a bovine leukemia virus transmembrane protein are independently required for fusion activity by controlling expression on the cell membrane. **Viruses**, Basel, v. 11, p. 1140, 2019.

MIKIEWICZ, M. *et al.* Intraocular chondrosarcoma in a rabbit. **Journal of Comparative Pathology**, Liverpool, v. 179, p. 41-44, 2020.

MUNDAY, J. S. *et al.* Bilateral pre-auricular papillary squamous cell carcinomas associated with papillomavirus infection in a domestic cat. **Veterinary Dermatology**, Oxford, v. 28, p. 232-258, 2017.

MUKORERA, V. *et al.* Vascular endothelial growth factor concentrations in dogs with spirocercosis. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Lawrence, v. 27, p. 1642-1645, 2013.

OLIVEIRA, J. B. S. *et al.* Polyostotic osteosarcoma associated with avian leukosis virus infection in a captive bare-faced curassow (*Crax fasciolata*). **BMC Veterinary Research**, London, v. 17, p. 84, 2021.

PAGANO, J. S. *et al.* Infectious agents and cancer: criteria for a causal relation. **Seminars in Cancer Biology**, London, v. 14, p. 453-471, 2004.

PARR, Y. A. *et al.* Measuring the humoral immune response in cats exposed to feline leukaemia virus. **Viruses**, Basel, v. 13, p. 428, 2021.

ROJAS, A.; BANETH, G. Secretome of the carcinogenic helminth *Spirocerca lupi* reveals specific parasite proteins associated with its different life stages. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 275, p. 108935, 2019.

ROPERTO, S. *et al.* Bovine papillomavirus type 2 infects the urinary bladder of water buffalo (*Bubalus bubalis*) and plays a crucial role in bubaline urothelial carcinogenesis. **Journal of General Virology**, London, v. 94, p. 403-408, 2013.

SANTAGOSTINO, S. F. *et al.* Feline upper respiratory tract lymphoma: site, cyto-histology, phenotype, FeLV expression, and prognosis. **Veterinary Pathology**, Washington, v. 52, p. 250-259, 2015.

SATO, H. *et al.* Overexpression of bovine leukemia virus receptor SLC7A1/CAT1 enhances cellular susceptibility to BLV infection on luminescence syncytium induction assay (LuSIA). **Virology Journal**, London, v. 17, p. 57, 2020.

SHI, W. *et al.* A survey of jaagsiekte sheep retrovirus (JSRV) infection in sheep in the three northeastern provinces of China. **Archives of Virology**, New York, v. 166, p. 831-840, 2021.

TOMA, C. *et al.* Exogenous jaagsiekte sheep retrovirus type 2 (exJSRV2) related to ovine pulmonary adenocarcinoma (OPA) in Romania: prevalence, anatomical forms, pathological description, immunophenotyping and virus identification. **BMC Veterinary Research**, London, v. 16, p. 296, 2020.

VEDHAM, V.; VERMA, M.; MAHABIR, S. Early-life exposures to infectious agents and later cancer development. **Cancer Medicine**, Malden, v. 12, p. 1908-



XVII

1922, 2015.

YASUNGA, J. I.; MATSUOKA, M. Oncogenic spiral by infectious pathogens: cooperation of multiple factors in cancer development. **Cancer Science**, Oxford, v. 109, p. 24-32, 2018.

YU, M. *et al.* Pigmented viral plaque and basal cell tumor associated with canine papillomavirus infection in Pug dogs. **The Journal of Veterinary Medical Science**, Tokyo, v. 81, p. 1643-1648, 2019.