

POLYOMAVÍRUS E SUAS SIMILARIDADES COM PAPILOMAVÍRUS

POLYOMAVIRUS AND ITS SIMILARITIES WITH PAPILOMAVIRUS

¹COSTA, I. M; ²NOGUEIRA, J. A; ³MARTINS, T. O; ⁴RAMOS, R.C; ⁵STURION, T.T.

¹²³⁴Discentes do Curso de Medicina Veterinária das Faculdades Integradas de Ourinhos

⁵Doscente do Curso de Medicina Veterinária das Faculdades Integradas de Ourinhos

RESUMO

A família poliomavirus é uma família viral recente tendo seu primeiro caso relatado em 1971, onde a origem do nome se dá pelas primeiras pessoas que contraíram o determinado vírus. Até 1995 o vírus fazia parte da subfamília *Papoviridae*, possuindo atualmente sua própria família *Polyomaviridae*. Seu genoma é dividido em três regiões as quais codificam as proteínas e controlam a replicação. O método de infecção depende principalmente das células infectadas e seu diagnóstico se dá especialmente por PCR. É uma enfermidade que ocorre a transmissão vertical sendo passada dos pais para os filhos, onde a mesma tem uma fase de latência podendo ser reativada, onde aproximadamente 80% da população adulta do mundo são soropositivas. O presente trabalho tem como objetivo revisar a literatura descrita sobre *Polyomavirus*, a fim de atualizar informações sobre o mesmo além de comparar com o *Papillomavirus* onde anteriormente pertenciam a mesma família.

Palavras chave: JCV. *Papillomavirus*. BKV. Infecção Viral. DNA Vírus.

ABSTRACT

The polyomavirus virus is a somewhat recent having its first case in 1971, where the origin of the name is given by the first people who contracted. In 1995 was part of *Papoviridae* subfamily, now having his own family *Polyomaviridae*. Your genome is divided in three regions which encode proteins and control replication. The method of infection depends mainly on infected cells and their diagnosis is especially true for PCR. This is a disease that usually occurs passed from parents to children, where it has a stage latency can be reactivated, where approximately 80% of the world's adult population are HIV positive.

Keywords: JCV. *Papillomavirus*. BKV. Viral Infection. DNA Virus.

INTRODUÇÃO

Os poliomavirus são constituídos por diversas espécies podendo infectar tanto humanos como animais, estes pertencem à família *Polyomaviridae*, que anteriormente era classificada como uma subfamília da *Papoviridae* do gênero *Polyomavirus*. Este vírus, uma vez após infectar seu hospedeiro, permanecerá em estado latente, entretanto em algumas situações de imunossupressão, possui a capacidade de provocar a sintomatologia e/ou a doença no indivíduo hospedeiro (FERREIRA, 2009)

O *Mouse polyomavirus* (PyV) e o *Simian vírus 40* (SV40) foram os primeiros vírus a serem detectados desta família, classificados juntamente com outros poliomavirus, um vírus capaz de causar tumores em hamsters, por este motivo foram denominados de pequenos vírus de DNA tumorais. Os poliomavirus e o protótipo SV-

40 são classificados separados atualmente na família *Polyomaviridae* (FLORES, 2007).

O *JC Polyomavirus* e *BK Polyomavirus* foram descritos em 1971, como poliomavírus que infectam somente humanos, seus nomes são oriundos das iniciais dos primeiros pacientes dos quais foram isolados os vírus pela primeira vez, entretanto é possível encontrar descritos na literatura outras formas do vírus como WU, KI e MC (GARDNER, *et al.*, 1971; PADGET, *et al.*, 1971).

O método de infecção do poliomavírus varia conforme a célula infectada, porém são duas as formas básicas de infecção celular, a partir de células permissivas do qual permitem a replicação do DNA viral, obtendo como resultado uma infecção lítica com replicação viral, e por células não permissivas, que ao contrário das permissivas não permitem a replicação viral resultando em sua entrada na célula o efeito de cessar a infecção ou a transformação do DNA celular. (WHITE & KHALILI, 2004)

Em estudos realizados por Ferreira, 2009 alguns métodos são possíveis para identificação do vírus *Polyomavirus*, como os métodos de detecção qualitativa PCR para os vírus BK, KI, WU e MC e quantitativa como o QPCR para os poliomavírus JC e BK.

O presente estudo tem como objetivo revisar a literatura descrita sobre o *Polyomavirus*, com intuito de atualizar informações sobre sua família, gênero, espécies e hospedeiros.

METODOLOGIA

Na presente revisão, para o desenvolvimento da introdução sobre o poliomavirus foi necessário o uso de 20 pesquisas de base, onde somente 7 delas foram utilizadas para uso deste estudo, sendo 5 livros e 2 artigos científicos.

Para a realização das diferenças e semelhanças entre o *Polyomavirus* com o *Papilomavirus* foi necessários à utilização de diversos meios de pesquisas já que o mesmo não possui uma quantidade significativa descrita em literatura.

Foram utilizadas aproximadamente 30 bases de pesquisas para a realização do trabalho, onde para o tema *Polyomavirus* foram a media usados 14 meios de pesquisas, sendo 2 jornais na integra, 4 livros, 4 artigos, 2 monografias e 2 revistas. Já para o Papiloma foram utilizados 15 meios de buscas já que para o mesmo há uma rica quantidade de conteúdos sobre determinado assunto, sendo 9 artigos, 1 jornal na integra, 3 artigos e 2 revistas.

A síntese do presente trabalho nos tópicos de características morfológicas e replicação viral foi baseada em 5 publicações científicas e 2 livros de virologia, dentre eles 3 Artigos e 1 livro foram citados no texto sobre características morfológicas e replicação viral do poliomavírus.

Para a patogênia do poliomavírus JC e BK, foram encontrados aproximadamente 35 bases de pesquisas onde, apenas 19 foram utilizadas, sendo 11 jornais, 4 revistas, 2 monografias, 2 livro.

DESENVOLVIMENTO

Características morfológicas e replicação viral

Os poliomavirus apresentam diâmetro pequeno entre 40x45 nanômetros, possuem capsídeo, estrutura externa a qual tem formato icosaédrico, com 72 capsômeros pentaméricos que confere proteção ao seu material genético, não possui involucro e exibem receptores que identificará seu correceptor nas células parasitadas. Em seu DNA é contido dupla fita circular ligada a histonas H2A, H2B, H3, H4 que representa em seu genoma 5.130 pares de base (pb) (NALI, 2013). Dentro da classificação dos enterovírus são caracterizados como termolábeis, sendo destruídos pela exposição a 42°C e estáveis por anos, em temperaturas entre -20°C e - 70°C. São inativados pela luz ultravioleta ou por dessecação em superfícies (SANTOS, 2015).

Possui formato icosaédricos-esféricos com 72 capsômeros pentaméricos as partículas dos vírus se apresentam com o diâmetro de 40-45 nm, seu genoma tem o tamanho de cerca de 5kb com um DNA circular, de cadeia dupla enrolado envolto de histonas derivadas de seus hospedeiros. (Yates, 2014)

O Poliomavirus apresenta genoma subdividido em 3 três partes: precoce, tardia e uma região reguladora não codificante. A região precoce codifica proteínas não estruturais, chamadas antígeno T ou antígeno de tumor, que se classificam em: antígeno T grande (688 aminoácidos) e o antígeno T pequeno (172 aminoácidos). (SANTOS, 2015). A região tardia codifica as proteínas estruturais dos capsídeo e a agnoproteína que contém 71 aminoácidos, se localiza no citoplasma e região perinuclear das células afetadas. A agnoproteína tem uma disposição intracelular participando da lise celular infectando a célula hospedeira. O capsídeo possui VP1 (354 aminoácidos) , VP2 (344 aminoácidos), VP3 (225 aminoácidos) proteínas estruturais que serão transcritas logo após o início da replicação genômica. A proteína

VP1 está na região externa do capsídeo e age na interação com o receptor da célula na instalação viral com capacidade hemaglutinante. Em contrapartida os anticorpos anti VP1 previnem essa aglutinação amenizando a infecção. As proteínas VP2 e VP3 auxiliam na estrutura interna do capsídeo (VELDMAN, 1984)

A região reguladora não codificante controla a transcrição e replicação do DNA viral e tem linhagem de transcrição nas regiões codificantes precoces e tardias, acredita-se que é responsável também pelos genes codificadores das Large tumor antigen e small tumor antigen, células responsáveis pelos processos tumorais. Porém se faz necessário um estudo específico para determinado assunto (FERREIRA, 2009).

Há duas formas de infecção as de células permissíveis e o não permissíveis. As permissíveis tem a replicação do genoma viral que é englobado por endocitose, o ácido nucleico é liberado no citosol da célula que migra para o núcleo onde se replicará incorporando o RNAm viral na célula do hospedeiro, necessitando de pH baixo, iniciando o processo de replicação. Os Não permissíveis são células que através de ligações entre seu componente celular viral com o correceptor do hospedeiro, libera vírus na célula parasitada por lise celular, gera mudanças desenvolvendo neoplasias nas células afetadas (PIRES, 2009)

Diferenças e semelhanças entre Polyomavirus e Papillomavirus

Em meados de 1995 os gêneros *Papillomavirus* e *Polyomavirus* eram pertencentes da mesma família, *Papoviridae* (LETO, 2011); (CARTUCHO, 2009), porém anos depois foi criada a família *Papillomaviridae* onde se incluiu o gênero *Papillomavírus* (Camara et al., 2003) e a família *Polyomaviridae* que compreende ao gênero *Polyomavírus* (ICTV, 2006).

Os Poliomavirus medem entre 40 a 45 nm de diâmetro e possuem capsídeo icosaédricos com 72 capsômeros pentaméricos (MELO, 2011), enquanto os Papillomavirus apresentam em sua maioria 50 a 55 nm de diâmetro tendo também em sua composição capsídeo icosaédricos de 2 nm de espessura (SANTOS, 2012). Os capsômeros estão localizados em cada um dos 12 vértices sendo eles circundados por cinco capsômeros adjacentes (pentavalentes) e os outros 60 capsômeros são hexavalentes. (Baker et al., 1991). Tratam se de vírus não envelopados. (DOORBAR &STERLING, 2001); (PANERO, 2013).

Os genomas virais de ambos são constituídos por uma molécula de DNA de fita dupla, circular enquanto no *Polyomavirus* estão associadas a quatro histonas

nucleossomais (H2A, H2B, H3 e H4). (AHSHAN & SHAH, 2002). Os *Papillomavirus* em sua formação conta com cerca de 8000 pares de bases ligados por ligações covalentes. (BOY et al., 1998)

O *Papillomavirus* apresentam um genoma que corresponde à oito genes e a uma região não codificadora conhecida como long control region (LCR) que possuem elementos os quais regulam a origem da replicação e da expressão de genes reguladores da transcrição (BOY et al., 1998). Podem ocorrer variações de tamanho e na sequência dos genes LCR porem irão apresentar a mesma organização genômica (BERNARD et al., 1994). Já o *Polyomavirus* se divide em três regiões, a qual uma corresponde a região precoce (early region), uma tardia (late region) e uma região reguladora não codificantes, onde a transcrição das regiões tardias e precoce inicia se em uma região regulatória comum (ORI) (IMPERIALE, 2001).

A região precoce do *Polyomavirus* codifica proteínas não estruturais, denominadas antígenos T classificados em antígeno T grande (large) de 688 aminoácidos e o antígeno T pequeno (small) com 172 aminoácidos e a região tardia codificam duas classes de proteínas sendo elas as estruturais e a agnoproteína (CUBITT & STONER, 2002). As proteínas estruturais dos capsídeos são a VP1 composta de 354 aminoácidos envolvida na interação do vírus com o receptor na célula responsável pela capacidade hemaglutinante, VP2 de 344 aminoácidos e a VP3 de 225, transcritas após o início da replicação genômica. A agnoproteína tem em sua composição 71 aminoácidos os quais difere de todas as demais proteínas codificadas pelas regiões tardia e precoce devido sua localização no citoplasma e na região perinuclear das células infectadas, onde a distribuição intracelular da agnoproteína faz a união do capsídeo viral, a lise celular e da liberação do vírus da célula hospedeira (SHISHIDO-HARA & NAGASHIMA, 2001).

A região precoce do papiloma vírus é a E (early region) a qual codifica várias proteínas sendo elas E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7 responsáveis por regular a transcrição e a replicação controlando o ciclo celular conferindo assim a capacidade do vírus em transformar e imortalizar as células hospedeiras. Na região L sendo essa a tardia – late region, estão localizados os genes L1 e L2 sendo esses componentes da estrutura interna do capsídeo do papiloma, onde são responsáveis pela imunogenicidade do vírus e carreadores de determinantes antigênicos de gênero específicos onde seus genes são conservados em todos os *Papillomavirus*. (DOORBAR; STERLING, 2001; BERNARD et al., 1994)

Tanto a infecção por poliomavírus quanto por papilomavírus inicia-se com a adsorção das partículas na superfície da célula pela ligação da proteína do capsídeo viral com receptores específicos presentes nas células-alvo onde o vírus adentra a célula por meio da endocitose mediada por receptores, ocorrendo assim a expressão dos genes virais (MCMILLAN et al., 1999; GILBERT; BENJAMIN, 2000).

Há duas maneiras em que ocorre a infecção por *Polyomavirus*, dependendo do tipo de célula infectada por esse vírus, dessa maneira existem as células permissivas que permitem a replicação do DNA viral resultando em uma infecção lítica com replicação viral e as células não permissivas que bloqueiam a replicação fazendo com que sua entrada resulte no interrompimento da infecção ou oncogênese (WHITE; KALILI, 2004). Enquanto o papiloma tem preferência em se instalar em epitélios escamosos e seu ciclo inicia-se quando ocorre a penetração nas células da camada profunda que são células menos diferenciadas do epitélio escamoso onde não possuem atividade mitótica (MCMILLAN et al., 1999).

O mecanismo de transmissão do *Polyomavirus* é pouco conhecido. Em humanos a infecção ocorre geralmente na infância por via respiratória ou gastrointestinal sendo em sua maioria assintomática, porém podem estar associadas a doenças do sistema respiratório ou urinário (PADGETT; WALKER, 1976). Entretanto o genoma do vírus pode ser detectado em rins saudáveis assim doadores de órgãos podem ser um veículo de disseminação do vírus. A transmissão também pode ocorrer pelas principais vias de exposição de fluidos corporais, podendo também ocorrer pela transmissão vertical via transplacentária. A transmissão eventualmente é passada de pais para filhos (PIETROPAOLO et al., 1998). Contudo a transmissão do papilomavírus ocorre de forma direta e indireta como exemplo: a via sexual através do contato epitelial direto e raramente por via vertical durante o parto e alguns casos podem ocorrer transmissão por contato urogenital (MCMILLAN et al., 1999).

Aproximadamente 80% da população adulta do mundo são soropositivas ao poliovírus. A doença é bem distribuída pelo mundo onde pode-se analisar que os genótipos se distribuem de forma heterogênicas em regiões específicas (KWAK et al., 2002).

No caso do papiloma é também uma doença que acomete uma grande parte da população mundial inclusive tem a predisposição a pessoas menores de 25 anos onde ocorre muito a troca de parceiros sexuais, podendo a doença ocorrer principalmente nos 3 primeiros anos de vida sexual (BOSCH et al., 2002).

Após o contato do vírus do papiloma com o hospedeiro, ocorre a infecção das células basais pela penetração por meio de microtraumatismos das mucosas. A infecção em sua maioria é transitória e autolimitada, porém os mecanismos imunológicos quando não são suficientes para cessar com a infecção as partículas virais se proliferam infectando outras células da pertinente das mucosas. Já nas infecções persistentes o DNA do vírus integra-se ao genoma das células do hospedeiro levando a displasias de grau variável, caso não sejam detectadas e tratadas podem levar a um carcinoma invasivo (DOORBAR; STERLING, 2001) sendo que o período de incubação ocorre de 2 a 3 semanas após a infecção antes que ocorra o aparecimento das lesões (ORIEL, 1971).

A infecção primária do polioma ocorre durante a infância e pode permanecer indefinidamente no sistema renal e nervoso, podendo também infectar as células do endotélio vascular, porém ainda não se sabe o mecanismo de controle de latência e reativação. Todavia sabe-se que a reativação não ocorre apenas pela imunossupressão, mas por diversos fatores (ELSNER; DORRIES, 1992).

A manifestação do polioma ocorre aumento da viremia em casos de recém-transplantados e pode ocorrer a rejeição (Gardner et al., 1984). Ocorre desmielinização, aparecimento de oligodendrócitos com os núcleos aumentados. Observa-se distúrbios neurológicos e em pacientes em grau avançado pode levar a morte após seis meses do diagnóstico (BROOKS; WALKER, 1984) portando o papiloma é assintomático não ocorre nenhuma alteração no corpo, apenas o aparecimento de prurido, ardor no ato sexual ou corrimentos anormais. A infecção ocorre de três maneiras distintas, forma latente é caracterizada pela presença do vírus não apresentando sinais para diagnóstico. A subclínica é assintomática ou apresenta sinais inespecíficos e por fim a forma clínica ocorre o aparecimento de verrugas e outras características da doença (CARTUCHO, 2009).

O HPV fora do organismo tem uma pequena resistência e por este motivo, a transmissão por fômites é viável por um curto período de tempo, contudo, mulheres e crianças sem atividade sexual poderão desenvolver a infecção (SANTOS 2012).

O diagnóstico do paciente com suspeita de HPV é dado por exames físicos, uso de ácido acético auxilia na visualização das lesões, Papanicolau e por fim utiliza-se a técnica de PCR e a captura híbrida para detectar ácidos nucleicos para identificação do tipo específico do vírus (CARTUCHO, 2009).

Já nos diagnósticos do Poliovírus utiliza-se a técnica de PCR e exames histológicos (ALMEIDA et al., 2006).

O tratamento do papiloma tem o objetivo de reduzir ou eliminar as lesões causadas pela infecção. A forma de tratamento depende de variados fatores como idade, extensão, localização e tipo da lesão (SANTOS, 2012).

Entretanto a prevenção do papiloma consiste na vacinação no início da atividade sexual numa forma de proteger contra os principais tipos de papiloma, porém ele não protege contra todos os tipos (ALMEIDA, 2011).

Estudos apontam que o tratamento empregado em animais podem se apresentar com uma melhora do quadro clínico de forma espontânea, porém tratamentos testados se mostraram eficazes como as vacinas autógenas ou o uso de vacinas não autógenas, sendo a autógena a mais indicada, por possuir melhores resultados. A técnica se baseia em estímulo imunológico inespecífico que irá resultar em um processo de cicatrização nos locais das lesões (SILVA, W.P et al, 2016).

Patologias causadas por POLIOMAVIRUS JCV E BKV

O JCV foi descoberto em 1971 por Padgett e colaboradores e após mutações silenciosas na região codificante da VP1 ajudou a identificar outros oito tipos diferentes desse vírus, sendo classificado de 1 a 8, podendo estar associados a regiões específicas (STONER et al., 2000), o poliovírus BKV foi descoberto em 1971, na urina de um transplantado renal, que se encontrava imunossuprimido (GARDNER et al., 1971), com base em estudos, foram identificados quatro tipos diferentes de BKV, tipo I, II, III e IV (JIN et al., 1993), sendo o tipo I o mais prevalente, podendo ser subdivididos em Ia, Ib-1, Ib-2 e Ic, não tendo nenhuma região específica (TAKASAKA et al., 2004).

O poliovírus JCV e BKV têm como hospedeiro somente os humanos e não há nenhuma evidência de reservatório animal (PADGETT; WALKER, 1976), sendo encontrado em populações do mundo inteiro, em pacientes com doenças imunológicas, transplantados e até indivíduos saudáveis (COMERLATO, 2012).

A primeira infecção ocorre geralmente na infância por meio da via respiratória ou gastrointestinal, podendo estar associada a doenças do trato respiratório e urinário, sendo na maioria das vezes assintomática (GOUDSMIT et al., 1982).

A prevalência do JCV no mundo é superior a 70% (PADGETT et al., 1973), sendo encontrado no rim e na maioria das vezes de forma latente e assintomática,

com baixa patogenicidade (ARTHUR et al., 1989), é reativado sempre que existe alteração do sistema imunológico (KITAMURA et al., 1994) e pode afetar também outros tecidos anatómicos, que por meio do linfócito B passa a barreira hematoencefálica e atinge o sistema nervoso central, podendo desenvolver Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (SABATH et al., 2002). A excreção viral do JCV ocorre pela urina, e aumenta gradativamente de acordo com a idade (KITAMURA et al., 1994).

A prevalência do BKV no mundo é superior a 75% (KNOWLES et al., 2001), sendo os sintomas subclínicos ou semelhantes a gripe, após a infecção o vírus se encontra em estado latente e assintomático (RANDHAWA et al., 2005), mas sempre que ocorre alterações no sistema imunológico pode haver reativação do BKV, podendo então desenvolver a Nefropatia Associada ao Poliomavírus (PVAN) ou Cistite Hemorrágica (CH), vindo junto com virúria (DRACHENBERG et al., 2006), em casos de recém-transplantados, a reativação pode levar a uma perda de função e/ou rejeição do transplante renal (BERRI, et al., 2001).

Após a infecção, os vírus podem persistir no cérebro, rins, sangue periférico, linfócitos B e em células do trato urinário (RANDHAWA et al., 2001) e segundo os autores (SCHNEIDER; DORRIES, 1993), o BK e o JC podem ser encontrados em células sanguíneas de indivíduos imunossuprimidos. E tem sua duração e a replicação variando de acordo com o grau de imunossupressão (RODRIGUES, 2006).

A transmissão destes vírus pode ser por via urino-oral, respiratória e atualmente são discutidas as vias placentárias, percutânea, ou seja, por transfusão sanguínea e de órgãos, via venérea e, inclusive por contato pela pele (COMERLATO, 2012).

A porcentagem de excreção do BKV e do JCV na urina é muito variável, em pessoas com doença oncológica e transplantados de células progenitoras hematopoiéticas e com HIV, a porcentagem do BKV na urina é de 20-90% e do JCV é entre 16-67%, em grávidas, a excreção do JCV é de 7% e do BKV é de 15-47%, em transplantados renais para os dois vírus é de 14-65% (ARTHUR et al., 1986).

Além do poliomavírus JC e do BK, foi descoberto em 2007, o poliomavírus KI em um estudo de exsudados nasofaríngeos desenvolvido por Allander, onde cerca de 1% indivíduos estudados possuíam a doença, e a sintomatologia era igualmente a de outros vírus respiratórios, a sua transmissão ainda é desconhecida, porém, há maior chance de ser por via respiratória. Gaynor e colaboradores em 2007 identificaram o poliomavírus WU, também encontrado no exsudado nasofaríngeo de uma criança de

3 anos de idade com doença respiratória e etiologia desconhecida, a transmissão ainda é desconhecida porém, estudos mostram que seja por via respiratória (GAYNOR, et al., 2007)

Em 2008, foi descoberto o poliomavírus MC, podendo o mesmo estar associado ao desenvolvimento do Carcinoma das Células de Merkel (MMC) (FENG, et al., 2008), a transmissão também é desconhecida, porém o vírus já foi identificado em secreções respiratórias (BIALASIEWICZ et al., 2009).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que o políomavirus possui 72 capsômeros, tendo dentro da sua família, 5 espécies que infectam humanos, sendo JCV e BKV os mais comuns. O vírus é encontrado em latência no organismo e só manifestará seus sintomas quando ocorrer alteração imunológica no indivíduo, a contaminação pode ocorrer em células permissíveis e não permissíveis, podendo ser transmitido principalmente por via respiratória e urogenital e o seu diagnóstico é feito por meio da biologia molecular.

REFERÊNCIAS

- AHSAN, N., SHAH, K.V. Polyomaviruses: an overview. **Graft**, New Jersey, v.5, p.9-18, 2002.
- ALMEIDA, M.L. Infecção por Poliomavírus: tratamento com Cidofovir e Imunoglobulina Inespecífica, um esquema promissor. **Port Nefrol Hipert**, Porto, p. 51-60
- ARTHUR, R.R, DAGOSTIN, S, SHAH, K.V. Detection of BK Virus and JC Virus in Urine and Brain Tissue by Polymerase Chain Reaction. **J Clin Microbiol**, Baltimore, v. 27, p1174-1179, 1989.
- BAKER, T.S.; NEWCOMB, W.W.; OLSON, N.H.; COWSRT, L.M.; OLSON, C. BROWN, J.C. Structures of bovine and Human papillomavirus. Analysis by cryoelectron microscopy and three-dimensional image reconstruction. **Biophysical Journal**. Indiana, v.60, p.1445-56, 1991.
- BARRI YM, AHMAD I, KETEL BL, KETEL BL, BARONE GW, WALKER PD, BONSIB SM, ABUL-EZZ SR. Polyoma viral infection in renal transplantation: the role of immunosuppressive therapy. **Clinical Transplantation**. Little Rock, v.15, p.240-246, 2001.
- BERNARD, H.U.; CHAN, S.Y.; MANOS, M.M.; ONG, C.K.; VILLA, L.L.; DELVIS, H.; PEYTON, C.L.; BAUER, H.M.; WHEELER, C.M. Identification and assessment of known and novel human papillomaviruses by polymerase chain reaction amplification, restriction fragment length polymorphisms, nucleotide sequence and phylogenetic algorithms. **J. Infect. Dis**. Singapura, v.170, p.1077-85, 1994.

BIALASIEWICZ S, LAMBERT SB, WHILEY DM, NISSEN MD, SLOOTS TP. Merkel Cell Polyomavirus DNA in Respiratory Specimens from Children and Adults. **Emerg Infect Di.** Brisbane, v.3, p492-494, 2009.

BOOY, .F; RODEN, R.B.S; GREENSTONE, H.L.; SCHILLER, J.T.; TRUS, B.L. Two antibodies that neutralize papillomavirus by different mechanisms show distinct biding patterns at 13 Ao resolution. **J. Mol. Biol.** Bethesda, v.281, p.95-106, 1998.

.BOSCH, F.X.; LORINCZ, A.; MUÑOZ, N.; MEYJER, C.J.L.M.; SHAH, K.V. The causal relation between human a pillomavirus and cervical cancer. **J. Clin Pathol.** Barcelona v.55, p.244-65, 2002.

BROOKS, B.R., WALKER, D.L. Progressive multifocal leukoencephalopathy. **Neurological Clinic.** Miami, v.2, p.299-313, 1984.

CAMARA,G.N.N.D.L; CRUZ,M.R; VERAS,V.S; MARTINS,C.R.F. **Os papilomavírus humanos – HPV: histórico,morfologia e ciclo biológico.** Brasilia ,2003.

CARTUCHO,C.F.M. **Papilomavirus Humano Avaliação do Conhecimento Universitário.** 2009. 70f. Monografia (Para obtenção de grau de licenciatura em análises clínicas e saúde pública) – Faculdade de Ciências da Saúde - Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2009.

COMERLATO, J. **Deteccção e caracterização molecular de poliomavírus JC e BK em urinas de pacientes transplantados renais e de indivíduos saudáveis & em águas superficiais de Porto Alegre,** Brasil. 2012. 88 f. Dissertação (Pós-Graduação em Microbiologia Agrícola e do Ambiente) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012.

CUBITT, C.L. **Molecular Genetics Of The BK Virus.** In: Ahsan N. Polyomaviruses and Human Diseases. Advances in Experimental Medicine and Biology, v.577, New York, 2006.

DOORBAR, J.; STERLING, J.C. The biology of human papillomaviruses , Human papillomaviruses – **clinical and scientific advances.** Londres, p. 10-23, 2001.

DRACHENBERG CB, PAPADIMITRIOU JC, RAMOS E. Histologic *versus* Molecular Diagnosis of BK Polyomavirus-Associated Nephropathy: A Shifting Paradigm. **Clinical J American Soc Nephrol.** Salt Lake City v.1, p.374-379, 2006.

ELSNER, C., DORRIES, K. Evidence of human polyomavirus BK and JC infection in normal brain tissue. **Virology.**Texas v.191, p.72-80, 1992.

FENG H, SHUDA M, CHANG Y, MOORE PS. CLONAL INTEGRATION OF A POLYOMAVIRUS IN HUMAN MERKEL CELL CARCINOMA. **SCIENCE**. SINGAPURA, v.319, p.1096-1100, 2008.

FERREIRA, S.S.R. **Desenvolvimento de Metodologias de Diagnóstico e Caracterização Molecular de Poliomavírus**. 2009. 52 f. Dissertação (Mestrado em Biologia Molecular Humana) – Faculdade de Ciências e Departamento de Biologia Vegetal Universidade de Lisboa, Lisboa, 2009.

FLORES, F.E. **Virologia Veterinária**. 2. Ed. Santa Maria: UFMS, 2007.

GARDNER, S.D; FIELD, A.M; COLEMAN, D.V; HULME, B. New Human Papovavirus (B.K) Isolated from Urine After Renal Transplantation. **Lancet**, New England, v.1 p,1253-1257, 1971.

GAYNOR, A.M; NISSEN ,M.D; WHILEY, D.M; MACKAY, I.M, LAMBERT, S.B; WU G, BRENNAN, D.C; STORCH, G.A; SLOOTS, T.P; WANG D. Identification of a Novel Polyomavirus from Patients with Acute Respiratory Tract Infections. **PLoS Pathogens**; EUA ,v 3 ,p.595-604 , 2007.

GOUDSMIT, J., WERTHEIM- VAN DILLEN, P., VAN STREIN, A., VAN DER NOORDAA, J. The role of BK virus in acute respiratory tract disease and the presence of BKV DNA in tonsils. **Journal of Medical Virology**, Osaka City v:10 p. 91-99, 1982.

ICTV, **International Committee on Taxonomy of Viruses**. ICTVdB - The Universal Virus Database, 2006. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTVdb/ICTVdB/index.htm>>. Acesso em 24/08/2016

IMPERIALE, M.J."The Human Polyomaviruses: an overview". In Khalili, K. and STONER, G.L. (ed.), **Human polyomaviruses**: Molecular and Clinical Perspective.Wiley- Liss , New York, p. 53-7, 2001.

JIN, L; GIBSON, P.E; BOOTH, J,C; CLEWLEY ,P. Genomic Typing of BK Virus in Clinical Specimens by Direct Sequencing of Polymerase Chain Reaction Products. **J Med Virol** , Osaka City,v.41,p.11-17, 1993.

Kitamura, T; Kunitake, T; Guo, J; Tominaga, T; Kawabe, K; Yogo ,Y; Transmission of the Human Polyomavirus JC Virus Occurs both within Family and Outside the Family. **J Clin Microbiol** , Iowa City ,v. 10, p. 2359-2363, 1994.

KWAK, E.J.; VILCHEZ, A.R;RANDHAWA, P; SHAPIRO, R; BUTEL, J.S.;KUSNE, S. Pathogenesis and management of polyomavirus infection in transplant recipients. **Clinical Infectious Diseases**.Nova York, v.35, p.1081-1087, 2002.

LETO ,M.D.G.P; JÚNIOR ,G.F.D.S; PORRO ,A.M.; TOMIMORI ,J. Infecção pelo papilomavírus humano: etiopatogenia, biologia molecular e manifestações clínicas: **An. Bras. Dermatol**. vol.86 no.2 Rio de Janeiro ,2011.

MCMILLAN, N.A.; PAYNE, E.; FRAZER, I.H. E; EVANDER, M. Expression of the alpha 6 integrin confers papillomavirus capsid binding upon receptor-negative B-cells. *J Virology*, Texas ,v. 261, p. 271-279, 1999.

MELO, F.A.F. **Caracterização molecular das infecções pelos poliomavírus humanos JC e BK em pacientes renais crônicos candidatos a transplante renal no Estado do Acre.** 2011. 93 f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Pará, Instituto de Ciências Biológicas, Belém, 2011. Programa de Pós-Graduação em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários.

NALI, L. H. S. **Investigação da Reativação dos Poliomavírus Humanos JC e BK em Pacientes com Esclerose Múltipla (EM) sob Tratamento com Natalizumab e Pacientes com EM sob outros tratamentos.** São Paulo, 2013.

ORIEL, J.D. Natural history of genital warts. *Brit J Vener Dis.* USA ,v.47,p. 1-13, 1971.

PADGETT, B.L, WALKER, D.L, ZURHEIN, G.M, ECKROADE, R.J, DESSEL, B.H. **CULTIVATION Of Papova-Like Virus From Human Brain With Progressive Multifocal Leukoencephalopathy.** London, 1971.

PANERO, A.B **Caracterización de la Infección Neurológica por Poliomavirus BK** Universidad Complutense de Madrid Facultad de Medicina Departamento de Inmunología, Madrid, 2013.

DOLEI, A; PIETROPAOLO, V; DI TARANTO, C., DEGENER, A.M., JIN, L., SINIBALDI, L., BAIOCCHINI, A., MELIS, M., ORSI, N. Transplacental transmission of human polyomavirus BK. *Journal of Medical Virology*, Great Britain, 2000.

PIRES, E. P. **Prevalência da infecção pelos Polyomavirus JC e BK em Pacientes com Doença Renal Crônica e Transplantados,** Dissertação (Pós-Graduação em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitarios) – Instituto de Ciências de Biologia da Universidade Federal do Pará, Belém, Pará. 2009.

RANDHAWA P, VATS A, SHAPIRO R. Monitoring for Polyomavirus BK and JC In Urine: Comparison of Quantitative Polymerase Chain Reaction With Urine Cytology. *Transplantation J Clin Microbiol.* vol. 42 no. 3, Washington, 2004.

RODRIGUES, C.A. **Detecção e caracterização molecular de poliomavírus em transplantados.** Dissertação (Mestre em Microbiologia Molecular) - Universidade de Aveiro Departamento de Biologia , Portugal, 2006.

SABBATH BF, MAJOR EO. Traffic of JC Virus from Sites of Initial Infection to the Brain: The Path to Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 186, Mississippi, 2002.

Santos ,J.C.D; **Caracterização Molecular Dos Tipos De Papilomavírus Humanos-Hpv, No Município De Porto Velho-Ro No Período De 2008-2009.** Dissertação (Pós-Graduação) em Biologia Experimental/Doutorado-PGBIOEXP da Universidade Federal de Rondônia/ UNIR, Porto Velho-RO , 2012.

SANTOS, N.S.O; ROMANOS, M.T.S, WIGG, M. **Virologia Humana**, 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

SHISHIDO-HARA, Y., K. NAGASHIMA. Synthesis and assembly of polyomavirus virions, **Journal Of Cellular Physiology** **204:1–7**. New York, N.Y. 2001.

SILVA, W.P.R; ANDRADE, H.G; FILHO, J.M.C; TELES, A.V; FILHO, A.D.F.N; SILVA, D.C. **Comparação entre dois protocolos terapeuticos empregados no tratamento da papilmatose cutânea bovina (resultados parciais)**. I Encontro Científico da Escola de Veterinária e Zootecnia da UFG, Goiânia, 2016

STONER G.L, JOBES D.V, COBO M.F, AGOSTINI H.T, CHIMA S.C, RYSCHKEWITCH C.F. JC Virus as a marker of human migration to the Americas. **Microbes and Infection**, 15. Ed. Elsevier, Amsterdã 2000.

STRAUSS, H.J; STRAUSS, G.E.T **Viruses and Human Disease**. 2. ed. Elsevier, Amsterdã, 2008.

TAKASAKA T, GOYA N, TOKUMOTO T, TANABE K, TOMA H, OGAWA Y, HOKAMA S, MOMOSE A, FUNYU T, FUJIOKA T, OMORI S, AKIYAMA H, CHEN Q, ZHENG H, OHTA N, KITAMURA T, YOGO Y. Subtypes Of BK Virus Prevalente In Japan And Variation In Their Transcriptional Control Region. **J Gen Virol, Londres**, 2004.

VELDMAN, G. M; LUPTON, S; KAMEN, R. **Polyomavirus Enhancer Contains Multiple Redundant Sequence Elements That Activate Both DNA Replication and Gene Expression**. Massachusetts, Genetics Institute, 1984.

WHITE, M.K; KHALILI, K. Polyomaviruses and human câncer: molecular mechanism underlying patterns of tumorigenesis, vol.324, 1. ed. Elsevier, Amsterdã, 2004.

YATES, V. M. **Microbiology of Waterborne Diseases**. 2. ed. Elsevier, Amsterdã, 2014.