



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

RICARDO JOSÉ MIRANDA ABRANTES ALMEIDA

***Papel dos microrganismos na etiopatogenia, prognóstico e
evolução de neoplasias hematológicas - revisão narrativa***

REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE HEMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DR. JOSÉ PEDRO NASCIMENTO CARDA

PROF.^ª DR.^ª ANA BELA SARMENTO ANTUNES CRUZ RIBEIRO

JUNHO/2023

Índice

Página de título	2
Abreviaturas	3
Resumo	4
Abstract	5
1. Introdução	6
2. Materiais e métodos	7
3. Discussão	8
3.1. Papel do vírus Epstein-Barr na hemato-oncologia	9
3.2. Papel do vírus KSHV na hemato-oncologia	19
3.3. Papel do vírus VIH-1 na hemato-oncologia	21
3.4. Papel do vírus HTLV-1 na hemato-oncologia	23
3.5. Papel de outros vírus na na hemato-oncologia	25
3.6. Papel do <i>Helicobacter pylori</i> e outras bactérias na hemato-oncologia	26
3.7. Papel da microbiota na hemato-oncologia	29
4. Conclusão	32
5. Referências	34
ANEXO I - <i>Hallmarks</i> de cancro e microorganismos, exemplos seleccionados	42

Índice de Figuras

Figura 1.....	8
---------------	---

Papel dos microrganismos na etiopatogenia, prognóstico e evolução de neoplasias hematológicas - revisão narrativa

Ricardo José Miranda Abrantes Almeida¹, Doutor José Pedro do Nascimento Carda^{2*}
Professora Doutora Ana Bela Sarmiento Antunes Cruz Ribeiro³

1. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra.
2. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Serviço de Hematologia, Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra, Portugal
3. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Serviço de Hematologia, Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra, Portugal

*Autor correspondente

Faculdade de Medicina, Polo III, Azinhaga Sta Comba, Celas
josecarda@chuc.min-saude.pt

Abreviaturas

AID-Activation-induced-cytidine-deaminase;
CagA-Cytotoxin-associated gene A
CDKI-Cyclin-dependent-kinase-inhibitor
EBNA-Epstein–Barr nuclear antigen
FLIP-cellular FLICE-inhibitory protein
HBV-Hepatitis B virus
HCV-Hepatitis C virus
HBZ-HTLV-1 bZIP factor
HTLV-1-Human T-lymphotropic virus type 1
Hp-Helicobacter pylori
HHV-Human Herpesvirus
KSHV-Kaposi Sarcoma - Associated Herpesvirus
LANA-Latency-associated nuclear antigen
LB-Linfoma Burkitt
LDGCB-Linfoma B difuso de Grandes Células
LEP-Linfoma Efusão Primário
LH-Linfoma Hodgkin
LLC-Leucemia Linfocítica Crônica
LMP-Latent membrane protein
p17-Matriz protein-17
PD-1-Programmed cell death protein-1;
PD-L1-Programmed cell death ligand-1;
PI3K-Phosphoinositide-3-kinase;
ROS-Reactive oxygen species
SIDA-Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
TNF-Tumour Necrose Factor
TFG- β -Transforming growth factor-beta
TAX-Transcriptional trans-activator protein
VEB-Vírus Epstein-Barr
VIH-Vírus da Imunodeficiência Humana
vFLIP-ViralFLIP

Resumo

No século passado surgia, com a descoberta de oncovírus em aves, por Peyton Rous, a hipótese de que os microrganismos não são só agentes etiológicos de patologia infecciosa, mas também de patologia neoplásica. O primeiro oncovírus humano, o vírus Epstein-Barr (VEB), foi descoberto em células de Linfoma Burkitt (LB) de crianças da região equatorial de África e, posteriormente, associado à infecção benigna e comum, a mononucleose infecciosa. Outros microrganismos foram mais tarde associados a doença hemato-oncológica, nomeadamente o vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1 (VIH-1), que confere um risco de doença linfoproliferativa superior à população não infetada, geralmente associada a subtipos histológicos mais raros, mais agressivos e de pior prognóstico. Com o surgimento da terapia antiretroviral, o padrão de incidência das doenças linfoproliferativas sofreu algumas alterações nesta população, que ainda é altamente afetada por doença hemato-oncológica. Além de vírus, bactérias, como o *Helicobacter pylori* (Hp), também participam no surgimento de neoplasias, nomeadamente Linfomas MALT da região que estabelecem inflamação crónica. Assim, os mecanismos oncogénicos utilizados pelos microrganismos incluem interferência em vias de sinalização, ciclo celular, e regulação genética e epigenética das células humanas. Estas complexas interações merecem ser estudadas por não raramente oferecerem alvos de intervenção clínica.

A presente revisão narrativa explora as influências dos vários microrganismos no surgimento e evolução das várias neoplasias hematológicas incluindo o papel da microbiota humana.

Consultaram-se, para o efeito, os artigos escritos em língua inglesa ou portuguesa da base de dados PubMed utilizando a equação de pesquisa “((oncogenic virus) OR (oncogenic bacteria) OR (oncobiome) OR (oncogenic microorganism)) AND ((Lymphomagenesis) OR (leukemogenesis))” e “(microbiome) AND (Hematological cancers)”. Para cada microrganismo oncogénico procedeu-se à caracterização dos principais mecanismos oncogénicos e das principais neoplasias hematológicas a que se associam.

Palavras Chave: VÍRUS ONCOGÉNICOS; BACTÉRIAS ONCOGÉNICAS; MICROBIOTA; MICROBIOMA; NEOPLASIAS HEMATOLOGICAS

Abstract

In the last century, the discovery of oncoviruses in birds by Peyton Rous, gave rise to the hypothesis that microorganisms are not only etiological agents of infectious diseases, but also of cancers. The first human oncovirus, Epstein-Barr virus (EBV), was discovered in Burkitt lymphoma (LB) cells of children in equatorial Africa and was later associated with a benign and common disease, infectious mononucleosis. Other microorganisms were later associated with hematological cancers, such as Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1), that confers higher risk of lymphoproliferative diseases, usually of rarer types with aggressive features and worse prognosis. After the introduction of antiretroviral therapy, the pattern of incidence of this lymphoproliferative diseases has shifted but is still heavily present in this population. In addition to viruses, bacteria, such as *Helicobacter pylori* (Hp), also participate in oncogenesis, namely MALT lymphomas of the sites where such bacteria establish chronic inflammation.

The oncogenic mechanisms used by microorganisms influence signaling pathways, cell cycle, and genetic and epigenetic regulation of human cells. These complex interactions should be studied as they often offer intervention targets. This narrative review explores the influences of various microorganisms on the oncogenesis and evolution of various hematological cancers, including also the role of the human microbiome. For this purpose, PubMed database was consulted for articles written in English or Portuguese, using the research query “((oncogenic virus) OR (oncogenous bacteria) OR [oncobiome] OR (oncogenic microorganism)) AND [Lymphomagenesis] OR [leukemogenesis]” and “(microbiome) AND (Hematological cancers)”. This review characterizes the main carcinogenic mechanisms and the main hematological neoplasms associated with each oncogenic microorganism.

Keywords: ONCOGENIC VIRUS; ONCOGENIC BACTERIA; MICROBIOTE; MICROBIOME; HAEMATOLOGIC CANCERS

1. Introdução

O desenvolvimento de neoplasias resulta de alterações genéticas e/ou epigenéticas que permitem a transformação celular replicativa descontrolada, tornando-se num novo e complexo tecido que modula o seu micro- e macro-ambiente de forma a sobreviver e proliferar. O que causa esta alteração do genoma celular permite não só a iniciação da tumorigénese, como a manutenção da viabilidade tumoral, aquisição de novas alterações e disseminação. Tal tem sido alvo de extensa investigação na oncobiologia e hematologia. Uma das primeiras descrições a relacionar fatores externos com o surgimento de cancro, surgiu, no final do século XVIII, com a relação ocupacional dos limpa-chaminés, expostos a benzopireno e outros agentes, e o carcinoma espinho-celular.^{2,3} Numa altura em que teorias preliminares sobre o que causa o cancro predominavam, esta ideia revolucionária talhou caminho para novas hipóteses. A relação causal entre ambiente e cancro está hoje bem estabelecida e inclui para além da exposição a substâncias químicas e físicas, produtos da dieta e agentes infecciosos.

A primeira evidência de que microrganismos participam na oncogénese foi resultado de investigação em aves por Rous, que em 1966 recebeu o Prémio Nobel da Medicina e Fisiologia, pela descoberta de vírus oncogénicos.⁴

Os agentes com maior evidência do seu potencial oncogénico são classificados como carcinogéneos grupo I, pela *International Agency for Research on Cancer* (IARC). Destes, os que têm maior relevância no âmbito da hemato-oncologia são o Vírus Epstein Barr (VEB), o Herpesvírus associado ao Sarcoma de Kaposi (sigla inglesa, KSHV), o Vírus da Imunodeficiência Humana tipo1 (VIH-1), HTLV-1 (*Human T-lymphotropic virus type1*) e o *Helicobacter pylori*.¹

O presente trabalho tem como objetivo sumarizar os principais mecanismos utilizados por estes microrganismos na promoção e evolução de doenças onco-hematológicas, relacionando-os com aspetos prognósticos e clínicos mais relevantes.

2. Materiais e métodos

Foi efetuada pesquisa a partir da base de dados *pubmed* utilizando o *search query* “((oncogenic virus) OR (oncogenic bacteria) OR (oncobiome) OR (oncogenic microorganism)) AND ((Lymphomagenesis) OR (leukemogenesis))” e “(microbiome) AND (Hematological cancers)”. Excluíram-se artigos em língua não inglesa e procedeu-se à leitura dos *abstracts* dos artigos publicados há menos de 5 anos. Para cada artigo cujo abstract se revelava adequado aos objetivos do trabalho, realizou-se a leitura completa e pesquisa, nas referências dos mesmos, artigos adicionais.

3. Discussão

Para sumarizar as principais características biopatológicas que caracterizam a carcinogênese, Douglas Hanahan e Robert Weinberg propuseram um conjunto de 6 propriedades-chave das neoplasias e oncogênese - os *Hallmarks* do cancro, que atualmente constituem um grupo de 14 características.⁵

Cada microrganismo oncogénico participa ativamente nestas características por múltiplos mecanismos que serão discutidos para cada agente. (exemplos selecionados em ANEXO I Tabela. 1)

As várias neoplasias hematológicas e as suas associações às infeções estão representadas na **Figura. 1**.

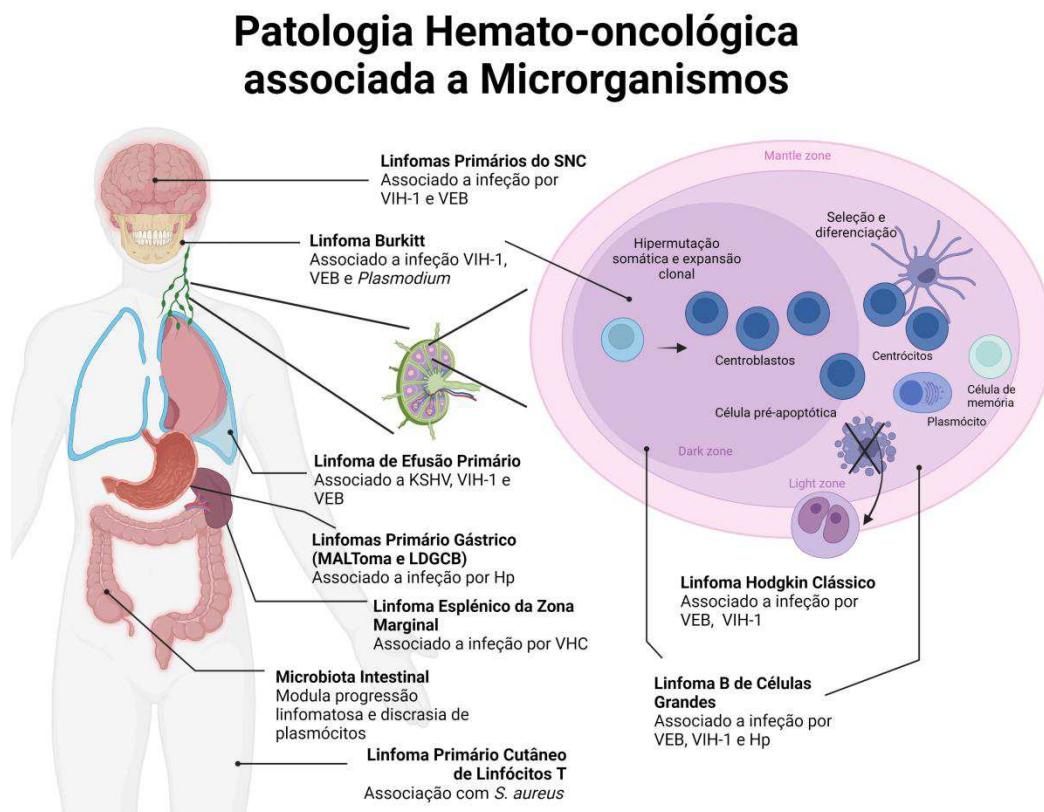


Figura. 1 Representação das principais neoplasias hematológicas associada a infeções e os microrganismos correspondentes.

3.1. Papel do vírus Epstein-Barr na hemato-oncologia

Na década de 60 do século XX, Epstein e colaboradores identificavam, pela primeira vez, vírus em células neoplásicas humanas e relacionaram-no com o linfoma Burkitt, linfoma pouco frequente nos países desenvolvidos, mas endémico na região equatorial de África.⁶

No decorrer desta descoberta, interessava o poder etiológico deste agente na linfomagénese, já se conhecendo, ainda que de forma incompleta, noutros seres vivos, nomeadamente aves, o contributo oncogénico de vírus.⁴

O seu poder de transformação foi estabelecido após a demonstração *in vitro* da imortalização de linfócitos B, após infeção pelo VEB, em células linfoblastóides.⁷

O VEB, ou HHV-4 (*Human Herpes Virus4*), é um vírus encapsulado com um genoma de DNA linear de cadeia dupla, altamente prevalente em todo o globo, estimando-se que mais de 90% da população mundial esteja infetada.⁸

O primeiro contacto com este vírus ocorre geralmente na infância e estabelece-se de forma assintomática ou oligossintomática. Quando o contacto com o vírus é feito em idades mais avançadas, como tem acontecido com a melhoria das condições socioeconómicas e de higiene, a infeção pelo VEB tende a ser sintomática constituindo quadro de mononucleose infecciosa(MI). Antecedente de MI parece condicionar risco de neoplasia hematológica, como LHc.⁹

A infeção pelo VEB associa-se a várias tipologias de doença, desde autoimunes e degenerativas (ex.Esclerose Múltipla) a neoplásicas, estimando-se que seja responsável por 1,5% de todas as neoplasias^{10,11} e 200.000 mortes por cancro no mundo^{11,12}.

O espectro de doenças neoplásicas associadas ao VEB pode dividir-se em neoplasias de origem epitelial (nasofaringe, gástrico etc.) e doenças linfoproliferativas. Neoplasias fora destes dois grupos, como o leiomiossarcoma¹³ em imunocomprometidos, ainda que relatadas, são raras.^{11,14}

Tendo em conta diferenças genótípicas de EBNA's (*EBV nuclear antigens*), principalmente do EBNA-2, mas também dos EBNA-3A,-3B e-3C, distinguem-se dois grandes tipos: VEB-1 (tipo A) e VEB-2 (tipo B). VEB-1 é globalmente mais prevalente e tem melhor capacidade de imortalizar linfócitos B *in vitro*.^{15,16} Existe grande variabilidade genética intra e inter-típica, que se relaciona e explica, em parte, a variabilidade geográfica de incidência das doenças associadas ao VEB. A relação genótipo-doença ou a distinção entre genótipos de baixo e alto

risco, como é feito para o HPV, está sob investigação¹⁵ e poderá constituir uma ferramenta útil na estratificação dos doentes.

Além da variabilidade genética do VEB, a variabilidade genética do infetado, por exemplo dos genótipos de *HLA*, também influencia a evolução das doenças causadas por este vírus^{8,16,17}.

Ainda que não se conheça a importância da totalidade do seu genoma, o VEB expressa mais de 80 proteínas¹⁸, a maioria das quais estruturais, e mais de 46 RNAs não codificantes¹¹, que interagem com o metabolismo e vias de sinalização da célula que infetam.

A expressão diferencial dos seus Genes e, portanto, o comportamento do vírus, permite distinguir 2 fases do ciclo de vida: fase lítica, replicativa, patogénica e infecciosa; e fase latente, não autonomamente replicativa, onde não se formam novos vírus. Ainda que designada “latência”, esta fase não é inerte e não se caracteriza por silêncio do vírus. Antes, vários genes vão sendo expressos e estabelecendo influência na célula infetada.¹⁰

As neoplasias hematológicas associadas ao VEB expressam nas suas células cancerígenas a fase latente deste ciclo, sendo por isso a mais extensamente estudada no âmbito da hemato-oncologia.¹¹ Dada a intensa síntese proteica que caracteriza a produção de novas partículas víricas, a fase lítica é altamente imunogénica e identificável por um sistema imunitário competente, daí não constituir perfil adequado de infeção em neoplasias, que pretendem evadir a vigilância imunitária. Terapias de conversão em fase lítica, utilizando, por exemplo, inibidores de histona deacetilase, têm sido estudadas como ferramenta para o tratamento de neoplasias VEB+.¹² Ao induzirem entrada em fase lítica, estas substâncias tornam as células neoplásicas suscetíveis à neutralização pelo sistema imunitário e possibilitam a utilização de antivirais, que apenas apresentam alguma eficácia quando há replicação vírica.¹²

O VEB infeta linfócitos B residentes no tecido linfóide que constitui o anel *Waldeyer* no momento de primo-infeção, sendo transmitido geralmente através da saliva.^{10,19} Neste tecido, entra nas células através da interação entre a glicoproteína de superfície vírica, gp350, e a proteína de superfície CD21 do linfócito B, com auxílio da interação entre a proteína de superfície vírica, gp42 e o complexo proteico MHC classe II na superfície do linfócito B, que atua como co-receptor.^{10,19} Os receptores que possibilitam a entrada do VEB nos linfócitos B são alvo de investigação para a produção de vacinas, que atualmente ainda não estão disponíveis.¹²

Após a entrada na célula, o genoma linear do vírus torna-se circular e migra para o núcleo onde constitui um episossoma ligado ao material genético da célula em que estabelece

latência.^{11,10} Nesta primeira fase de infecção, a expressão de genes do vírus estabelece um programa de latência tipo III, tradicionalmente designado “*growth program*”, em que são expressas todas as proteínas de latência.^{11,19} Este é o programa de latência estabelecido *in vitro*, na ausência de sistema imunitário. Contudo, *in vivo*, por ser tão imunogênico, as células evoluem por pressão imunológica para outra forma de latência, com restrição de expressão genética viral. Esta forma de latência observa-se em neoplasias associadas à imunossupressão importante.^{10,11,20}

In vivo, os linfócitos B infectados parecem passar por duas fases de expressão genética antes de iniciarem o programa de latência III: programa de pré-latência, onde são sintetizadas proteínas de fase lítica sem formação de partículas víricas (replicação lítica abortiva¹⁰), seguindo-se um programa de latência IIb caracterizado pela produção de EBNA1 mas não de LMPs.²⁰

A partir daqui, os linfócitos B infectados migram para os folículos onde entram na reação de centro germinativo, expressando o programa de latência IIa, caracterizado pela expressão de EBNA1 e LMPs que promovem a sobrevivência dos centroblastos e centrócitos infectados^{10,20} neste processo onde ocorre intensa atividade celular mutagénica e probabilidade de morte celular.

Do centro germinativo resultam linfócitos B de memória, locais últimos de latência do VEB, nestes constitui-se o programa de “verdadeira latência”, programa de latência 0, onde não são sintetizadas proteínas víricas. De forma transitória, quando o linfócito B se divide, ocorre expressão, por parte do genoma do vírus, da proteína EBNA1, que possibilita a replicação do genoma do vírus aquando a replicação do genoma da célula infectada, estabelecendo o programa de latência I.¹¹ Este programa de latência é observado nos LB associados ao VEB.^{10,20} As células que expressam os programas últimos de latência (latência 0 e latência I) podem evoluir para um ciclo lítico, com capacidade patogénica e infecciosa, capaz de infectar outros linfócitos B e células epiteliais.^{10,11}

Assim, a evolução de programas de latência III - IIa - 0/I tem como objetivo promover a sobrevivência ao longo da diferenciação do linfócito B *naive* infectado para linfócito B de memória, onde o vírus pode permanecer indefinidamente.^{10,11,20}

As proteínas expressas na fase de latência dividem-se em dois grupos: EBNA1 e LMPs^{11,21}

EBNA1 é a única proteína presente em todas as fases de latência e presente em todas as neoplasias associadas ao VEB.¹¹ A sua principal função é ancorar o episossoma viral ao

genoma da célula hospedeira permitindo a sua manutenção e replicação aquando replicação do genoma do linfócito.^{11,21,22} Apesar dos estudos sobre a capacidade linfomagénica de EBNA1 em murganhos transgénicos ter resultados divergentes, muitos mecanismos são atualmente conhecidos e aceites como potencialmente oncogénicos desta proteína nomeadamente através da regulação da expressão de genes da célula infetada, regulação da expressão de genes do epissoma, instabilidade genómica (promove expressão de *RAG-1* e *RAG-2*), stress oxidativo (promove expressão de *NOX2*) e evasão ao sistema imunitário.^{11,23}

A proteína EBNA2 é uma das primeiras proteínas de latência a ser expressa após a infeção pelo VEB e atua como transativador dos genes das proteínas de latência e de genes do linfócito B, incluindo o *c-MYC*.²⁷ EBNA-2 tem papel antiapoptótico ao antagonizar a interrupção de crescimento mediada por TFG- β e atua como homólogo do recetor Notch ativado (homologia funcional), influenciando desta forma a sobrevivência e proliferação celular.^{24,21} O EBNA-LP atua cooperando na transativação genética induzida por EBNA-2.^{11,21}

As proteínas EBNA-3A e -3C da família EBNA-3 têm papel oncogénico por vários mecanismos, nomeadamente pela inibição da apoptose via inibição de BIM (que por sua vez é inibidor de BCL-2) e ativação do ciclo celular via inibição da transcrição (por mecanismo epigenético) e tradução (por ativação da transcrição de miRNAs) de CDKIs como p27KIP1, p57KIP2, p16INK4a, p15INK4b e p18INK4c.³⁰

A LMP, expressas nos programas de latência III, IIa e *Wp-restricted*, é uma família de proteínas que se integra na membrana citoplasmática e membranas intracelulares, constituída por LMP1, LMP2A e LMP2B.^{11,21}

A LMP1 é necessária à imortalização *in vitro* dos linfócitos B infetados e uma oncoproteína bem estudada e que induz linfomagenese em murganhos transgénicos⁶. Funcionalmente homóloga ao CD40, atua como recetor de TNF constitucionalmente ativado, estimulando vias de sinalização associadas à sobrevivência e proliferação celular nomeadamente através da ativação do NF- κ B.^{11,21,25}

A LMP2A atua como BCR constitucionalmente e ativa a via PI3K/AKT, promovendo desta forma a sobrevivência e proliferação celulares. A LMP2A também inibe a reativação do VEB inibindo a sua transformação lítica.^{11, 21, 26}

Nem todas as proteínas descritas são expressas em todas as neoplasias associadas ao VEB, variando consoante o tipo de latência apresentado em cada neoplasia. Assim diferentes doenças linfoproliferativas associadas à infeção por VEB expressam diferentes programas de latência:¹¹

Programa de latência I: LB (também pode apresentar programa de latência *Wp-restricted*, em 15% dos casos);

Programa de latência II: LH e Linfomas de linfócitos T e células NK

Programa de latência III: Linfomas associados ao VEB no contexto de imunossupressão (por exemplo, doença linfoproliferativa pós transplante)

Linfoma Burkitt e VEB

O Linfoma Burkitt (LB) é um linfoma não hodgkin agressivo com origem em linfócitos B maduros. Descrito inicialmente por Dennis Burkitt em 1958 no Uganda como um sarcoma prevalente em idade pediátrica nessa região²⁸, foi mais tarde identificado como linfoma, e integrado, a partir de 1969, nos sistemas de classificação de neoplasias da WHO.

Este linfoma caracteriza-se por uma desregulação de c-MYC por translocação do seu gene para a região da cadeia pesada das imunoglobulinas (cromossoma 14)- translocação clássica do linfoma burkitt t(8;14)- ou, menos frequentemente, para a região das cadeias leves, kappa (cromossoma 2) t(2;8) ou lambda (cromossoma 22) t(8;22), das imunoglobulinas. Perante este novo controlo transcripcional, ocorre um aumento da expressão de c-MYC, promovendo proliferação celular.¹¹

O LB é tradicionalmente dividido em 3 grupos, utilizando uma distinção essencialmente epidemiológica e clínica, ainda que histologicamente semelhantes, em linfoma Burkitt endémico (LBe), linfoma Burkitt esporádico (LBS) e linfoma Burkitt associado a imunodeficiência (LBi).⁶

O LBe afeta predominantemente crianças na região equatorial ou subsariana de África, onde a malária é endémica, sendo uma neoplasia hematológica pediátrica comum nesta região. A apresentação clássica é de um tumor mandibular com crescimento extremamente rápido (variação significativa de volume observável no espaço de um dia) e/ou massas abdominais múltiplas. Mais de 95%⁶ dos LBe estão associados a infeção pelo VEB, sendo o subtipo de LB com associação mais forte. Praticamente todas as células neoplásicas do LBe associado à infeção pelo VEB estão infetadas, expressando um programa de latência I ou *wp-restricted*.^{32,33,11}

Se a presença do vírus se manifesta numa relação causal e, portanto, constituindo fator etiológico, foi tema de debate. Alguns autores defendiam que o VEB se apresentava como passageiro²⁹ e o facto de manter a sua replicação aquando a replicação do linfócito infetado, num programa de latência I, traduzia a programação do vírus e não implicava em si um mecanismo oncogénico. Contudo, evidências contrariavam esta posição: estudos revelaram que a perda do VEB nas linhas celulares de LB VEB+ não proliferavam, mas quando re-infetadas voltavam a proliferar.⁵⁵ Além disso, os títulos de anticorpos contra VEB são superiores nos doentes que desenvolvem LB em comparação aos que não desenvolvem LB.¹⁴

Fora do perfil geográfico do LBe, distinguem-se duas formas de LB: LB nos imunocompetentes - o LBs, e LB nos imunocomprometidos - o LBi.

O LBs tende a afetar adolescentes e jovens adultos apresentando-se como um tumor ganglionar, geralmente nos gânglios do abdómen, ou extra-ganglionar nas vísceras abdominais. Apenas cerca de 20-30% dos LBs relacionam-se com infeção por VEB e esta relação parece aumentar com a idade de surgimento do linfoma.³¹

O LBi tem uma distribuição epidemiológica variável consoante a causa de imunodepressão. Sendo a forma de imunossupressão mais frequente é causada pela infeção VIH/SIDA. A associação do LBi com infeção por VEB é de 30-50%.⁶

Esta forma de distinção, apesar de sistematizar as diferenças globais do LB, está a cair em desuso e a ser substituída por uma classificação baseada na ausência ou presença de VEB, uma vez que a associação com o VEB caracteriza melhor os diferentes LB. Com base no referido, o LB é dividido em dois grupos: LB VEB+ e LB VEB-.¹⁰⁸

Os principais mecanismos oncogénicos que o VEB dispõe para promover a linfomagenese no contexto de LB são o aumento de expressão da AID (activation-induced cytidine deaminase) e a inibição da apoptose.^{11,35}

A enzima AID participa na hipermutação somática e troca de classes das imunoglobulinas, que ocorre na reação do centro germinativo. Erros induzidos pela atividade desta enzima promovem as translocações associadas ao linfoma de Burkitt.³⁴ Documenta-se expressão aumentada da AID em linfócitos infetados pelo VEB³⁵, sendo o LB-VEB+ o subtipo com maior taxa de hipermutação somática, traduzindo atividade aumentada da enzima AID. A expressão de EBNA3C, presente no programa de latência *Wp-restricted*, associa-se ao

aumento da atividade da AID.³⁶ A infecção persistente por *Plasmodium* (género dos parasitas que causam malária), principalmente *Plasmodium falciparum* induz atividade da enzima AID.³⁷

Assim, a infecção pelo VEB pode tornar mais provável a ocorrência das translocações associadas ao LB, nomeadamente perante co-infecção com *Plasmodium*, comum na região equatorial de África. Em regiões do Norte de África, como no Egito⁴⁰, não endémicas para malária, também se observa um aumento dos casos de LB, colocando-se a hipótese de outro(s) co-fator(es) potenciarem oncogénese do VEB.^{39,17}

Após a translocação e conseqüente aumento da expressão de c-MYC, impõe-se uma barreira à linfomagénesis: se é verdade que o c-MYC promove a proliferação do linfócito B, também é verdade que promove a apoptose do linfócito. Para uma linfomagénesis eficaz, são necessários sinais anti-apoptóticos.

O VEB participa desta forma na patogénese do LB, ao também inibir a apoptose: EBNA1 promove a expressão de survivina^{11,41}, mediador inibitório da apoptose. O EBNA 3A e 3C, pertencentes ao programa de latência *Wp-restricted*, inibem a expressão do gene apoptótico *BIM*¹¹, um dos genes ativados pelo c-MYC, por modificação epigenética⁴². A BHRF1 (tradicionalmente integrada na fase lítica) pertencente também ao programa de latência *Wp-restricted*, partilha homologia com BCL-2⁴³, podendo participar na inibição da apoptose das células infetadas.

Linfoma B difuso de células grandes (LDGCB)

O LDGCB, linfoma de alto grau bastante frequente, insere-se num grupo heterogéneo de linfomas de grandes células B, que tem sofrido categorizações cada vez mais detalhadas ao longo das sucessivas revisões da classificação WHO para as doenças linfoproliferativas.¹⁰⁸

Em 2008 integrava-se pela primeira vez um subgrupo de DLBCL especificado para a positividade do VEB, contudo condicionada pela idade dos indivíduos, que deveriam ter mais de 50 anos de idade - chamado LDGCB do Idoso, contudo, a constatação de que positividade para VEB em LDGCB não é exclusiva daquele grupo etário e que uma quantidade significativa de casos LDGCB-VEB+ ocorrem em idades inferiores a 50 anos^{44,45} levou à substituição por um novo grupo: LDGCB-VEB+, sem outra especificação, em 2016^{46,47}, que se mantém na atual classificação.¹⁰⁸ A positividade para o VEB, que por definição ocorre em 100% dos casos, deve ser superior a 80% das células neoplásicas,

ainda que este limiar proposto pela WHO seja alvo de controvérsia.^{46,48,50} Mesmo para cut-off mais baixos de positividade para VEB, como 10% da massa tumoral infetada, a positividade para VEB intra-neoplásica é um fator de mau prognóstico, independentemente da idade.⁵¹

O LDGCB-VEB+ expressa tendencialmente um fenótipo de célula B ativada (ou seja, fenótipo não centro germinativo), sendo CD10- e BCL6-. O LDGCB-VEB+ distingue-se de LDGBC-VEB- na expressão de diferentes mediadores celulares, como o CD30⁴⁶, também chamado TNFRSF8. Esta proteína membrana quando ativada promove a proliferação celular e inibição da apoptose mediante estimulação da via do fator NFkB e via MAPK/ERK. A expressão de CD30 ocorre em cerca de 16% de LDGBC-VEB-, sendo superior nos LDGBC-VEB+ em que até 98% dos tumores expressam CD30, e condiciona por um lado pior prognóstico^{46,52,53} e por outro um potencial alvo terapêutico, utilizando brentuximab⁵⁴ (anticorpo monoclonal). Também parece haver aumento da expressão tumoral aumentada de PD-L1, NRP-1 e maior infiltração de TAM-M2 nos tumores VEB positivos, concorrendo também para prognóstico diferencial em relação aos LDGCB-VEB-, mas que podem servir de alvos terapêuticos.⁴⁶

Linfoma Hodgkin (LH)

O LH foi o primeiro linfoma descrito, no seguimento dos trabalhos de Thomas Hodgkin e Samuel Wilks, sendo responsável atualmente por cerca de 10% de todos os linfomas. O LH é um linfoma de células B dividido em 2 grupos: Linfoma Hodgkin Clássico (LHc), correspondente a 95% dos casos, e Linfoma Hodgkin nodular de predomínio linfocítico (LHpln), também designado por linfomas B de predomínio linfocítico nodular (LBPLN), correspondente aos restantes 5% dos casos.⁵⁶

O LHc caracteriza-se por uma disseminação contígua de gânglios linfáticos, apresentando-se com uma linfadenopatia indolor e duro-elástica, mais frequentemente cervical e mais raramente inguinal ou epitroclear, que evolui para cadeias ganglionares adjacentes. Tende a não apresentar doença extraganglionar numa fase inicial, caracterizando-se por uma progressão menos aleatória em comparação com o geral padrão de disseminação linfomatosa dos LNH.

O LHc é mais frequente no sexo masculino e apresenta uma distribuição etária bimodal com um primeiro pico nos jovens adultos (linfoma mais frequente neste grupo) e um segundo pico após os 50 anos.

O LBpln é um linfoma pouco frequente. Afeta predominantemente jovens do sexo masculino que se apresentam com linfadenopatias de crescimento lento, geralmente nas cadeias cervicais, axilares, inguinais ou mesentéricas, sem disseminação extraganglionar mesmo em casos mais avançados.

O LHc é subdividido em 4 grupos diferentes em histologia e comportamento: esclerose nodular (LHcEN), celularidade mista (LHcCM), rico em linfócitos (LHcRL) e com depleção linfocitária (LHcDL).

As células neoplásicas do LHc são as células de Hodgkin e Reed-Sternberg (células HRS), e representam apenas cerca de 1% das células da massa tumoral⁵⁷. Apesar de não expressarem BCR, as células HRS apresentam rearranjos nos genes da região variável das imunoglobulinas (IgV). Assim, a origem do linfócito B e a detecção de hipermutação somática destas regiões denota a origem no centro germinativo ou pós-centro germinativo destas células. Pensa-se que as células HRS têm origem em células pré-apoptóticas que contrariam o seu destino apoptótico e se tornam células neoplásicas.⁵⁷

A incidência de LH associado ao VEB varia consoante a região geográfica, sendo que nos países ditos ocidentais, corresponde a cerca de 30% dos casos^{57,58}. LHcCM é o tipo histológico mais frequentemente associado a infeção por VEB.^{6,58}

Nos LHc associados à infeção por VEB, as células HRS estão infetadas por VEB de forma monoclonal e expressam um programa de latência IIa, com síntese de EBNA1 e LMPs.²⁰ Neste contexto, estas oncoproteínas podem promover oncogénese ao inibirem a apoptose, por exemplo, pelo mecanismo da survivina promovido pela proteína EBNA1 e pela indução de mediadores anti-apoptóticos, como BCL-2, pela LMP-1^{58,59}.

Além deste mecanismo, LMP-1 também mimetiza o recetor membranar CD40, promovendo sobrevivência do linfócito infetado via NF- κ B, e a oncoproteína de membrana LMP-2a mimetiza sinalização viarecetor BCR.^{57,58}

O prognóstico do LHc, ainda que favorável, é influenciado negativamente pela presença de VEB na massa tumoral, sendo este pior prognóstico mais expressivo no idoso.⁶⁰

O LHpln não apresenta associação significativa com infeção pelo VEB, sendo relativamente rara a relação, ainda que possível.⁶¹

Outros Linfomas associados à infecção por VEB

Os Linfomas de células NK/T associados à infecção por VEB, são LNH altamente agressivos e raros. A maioria dos casos ocorre na Ásia e América do Sul. Apresentam-se geralmente como tumor extraganglionar necrotizante e invasivo, frequentemente nos sistemas digestivo ou respiratório superiores, com mau prognóstico. O mecanismo patogénico, a começar pela entrada do VEB nas células NK e em linfócitos T, ainda não está completamente esclarecido. Um dos mecanismos propostos é a aquisição de CD21 por estas células a partir de linfócitos B através de fagocitose, uma vez dotados deste recetor, é possível a infecção pelo vírus. A expressão de MHC classe II pelas células NK também poderá ter um papel importante na aquisição do vírus por estas célula, ao interagir com as glicoproteínas víricas gp42 e gp85. As células NK e os linfócitos T poderão ser infetadas no momento que interagem com os linfócitos B infetados.⁶³

3.2. Papel do vírus KSHV na hemato-oncologia

KSHV, ou HHV-8, é um herpesvirus pertencente à mesma subfamília do VEB, mas, ao contrário do VEB, o KSHV não é ubíquo nem altamente prevalente em todo o globo, observando-se importantes variações geográficas de seroprevalência. O KSHV tem elevada prevalência em África (seroprevalência superior a 40%) e América do Sul. Os países mediterrâneos têm uma seroprevalência intermédia (20-40%) e os países da Europa do norte têm uma baixa prevalência.⁶⁵

Como os demais membros da sua família, a infeção por KSHV é vitalícia, graças à capacidade de estabelecer latência em células epiteliais e linfócitos B, com momentos de reativação em fase lítica do seu ciclo, onde se formam novas partículas víricas que podem infectar novas células.^{1,65}

Nas neoplasias associadas ao KSHV, o vírus geralmente apresenta-se nas células tumorais na fase de latência, sem replicação autónoma, mas expressa elementos com conhecido potencial oncogénico, principalmente por homologia com proteínas humanas que vão participando em importantes vias de sinalização para a sobrevivência e proliferação celular:

A proteína LANA-1 tem como principal função a manutenção do epissoma viral ao ancorá-lo ao material genético da célula infetada e permitir a sua replicação aquando da replicação do genoma da célula infetada, à semelhança da função do EBNA-1 no VEB. As principais características oncogénicas desta proteína são a inibição da proteína p53, interferindo negativamente na apoptose da célula, ligação à pRb com consequente libertação de E2F que promove entrada na fase S do ciclo celular estimulando a proliferação celular, e inibição do GSK3 β podendo contribuir para o aumento da expressão de c-MYC.^{66,67,68}

LANA-2 ou vIRF-3 tem efeito anti-apoptótico dependente e independente da proteína p53 e contribui para a desregulação de expressão de c-MYC.^{66,69}

O vFLIP, homólogo do cFLIP, tem atividade anti-apoptótica e pro-inflamatória, principalmente devido à ativação de NF- κ B. Também interfere na autofagia, inibindo ATG3 e inibe a entrada do vírus na fase lítica.^{66,70,71}

O vCYC, homólogo da ciclina D, liga-se à CDK6 formando um complexo que fosforila a pRb, promovendo entrada na fase S do ciclo pela libertação do E2F, e degrada p27Kip1, um inibidor de CDKs.⁶⁶

A proteína viral vIL-6, homologa à IL-6, é considerada uma proteína da fase lítica uma vez que a sua expressão é superior nesta fase, contudo, nas células neoplásicas, é também sintetizada na fase de latência. A vIL-6 é secretada pelas células infectadas e consegue, de forma autócrina e parácrina, ativar as vias de sinalização JAK-STAT, MAPK-ERK e PI3K-AKT, promovendo a sobrevivência e proliferação celulares, através da ligação ao recetor gp130.^{66,1}

A principal neoplasia hematológica associada à infeção por KSHV é o Linfoma Efusão Primário (LEP), um LNH agressivo. Apresenta-se como uma acumulação de células neoplásicas grandes e heterógenas embebidas por fluido nas cavidades virtuais, formando derrames pleurais, pericárdicos e/ou peritoneais (ascites) linfomatosos que constituem em si a própria neoplasia. É uma neoplasia rara, constituindo cerca de 0.3% dos LNH⁷², e associa-se com frequência a idade avançada ou imunossupressão, nomeadamente por infeção VIH/SIDA.⁶⁶

3.3. Papel do vírus VIH-1 na hemato-oncologia

A associação entre infeção por VIH e neoplasias hematológicas foi sendo estabelecida nos primeiros anos da epidemia VIH/SIDA, na década de 80 do século passado, observando-se nestes doentes linfomas pouco frequentes (como o LB e LPSNC) e com comportamento mais agressivo. Em portadores de infeção por VIH, os LNH são as neoplasias hematológicas mais frequentes, e responsáveis por elevada morbimortalidade.⁷⁵

Apesar do risco global de doença linfoproliferativa aumentar com o avanço da doença causada pelo VIH⁸², dado o grau crescente de imunodesregulação e enfraquecimento global do estado de saúde dos indivíduos, diferentes entidades nosológicas relacionam-se de forma diferente com o grau de imunossupressão do indivíduo, uma vez que valores decrescentes de CD4+ não se traduzem num aumento crescente do risco de qualquer doença linfoproliferativa. Por exemplo, o LPSNC é tanto mais comum quanto menor o valor de CD4+ (sendo particularmente comum para valores de CD4+ inferiores a 100). O cLH é pouco frequente para valores de CD4 abaixo dos 200, e o LB parece não ser significativamente influenciado pelo valor de CD4+, surgindo mesmo em doentes com valores de CD4+ idênticos a pessoas não infetadas por VIH.^{75,76}

O advento da terapia anti-retrovirica contribuiu para a diminuição global da incidência de neoplasias hematológicas nos doentes infetados por VIH, mas essa diminuição não tornou a incidência sobreponível à da população geral, nem foi uniforme entre os diferentes linfomas. Em certos tipos histológico observou-se um aumento da incidência, como é exemplo o cLH.⁷⁵

O VIH-1 estabelece-se oncogénico de forma indireta, essencialmente por dois mecanismos que se influenciam mutuamente: desregulação imunitária e estimulação antigénica crónica.

A desregulação imunitária, extensa e multifatorial, compreende tanto a imunidade inata como a adaptativa e é o processo base das patologias incitadas por este vírus. A imunossupressão, a perda de memória imunitária para outros oncovírus, a senescência imunitária e a perda de capacidade de imunovigilância são alguns dos principais mecanismos de desregulação imunológica associados ao VIH-1. Estes mecanismos potenciam a oncogénese de outros microrganismos e a sobrevivência das células neoplásicas, que proliferam sem a pressão inibitória dum sistema imunitário competente. A estimulação antigénica crónica dos linfócitos B faz com que mais linfócitos B passem no centro germinativo, onde são sujeitos a intensa atividade mitótica e de remodelação genética, sendo local de grande probabilidade mutacional oncogénica.^{76,77}

Além dos mecanismos indiretos, o genoma do VIH-1 sintetiza proteínas com capacidade oncogénicas, nomeadamente através da proteína de matriz p17: A proteína de matriz p17 é uma proteína estrutural do vírus que forma uma camada protetora internamente ao envelope lipídico⁷⁸. As células infetadas libertam esta proteína que se acumula nos gânglios linfáticos, especialmente na *light zone* dos centros germinativos, mesmo em doentes sob tratamento antiretroviral. Esta proteína, interage com os recetores CXCRs, ativando a via PI3K/AKT, promovendo a linfomagenese e angiogenese.^{78,79,80} Esta proteína também parece favorecer processo oncogénico associada ao VEB, ao promover expressão de LMP-1.⁸¹

As principais neoplasias hematológicas associadas à infeção VIH/SIDA são LNH de linfócitos B e LHc. Descrevem-se alguns casos de Policitemia Vera (PV) em associação com a infeção, mas não está oficialmente estabelecida relação nem são conhecidos, atualmente, mecanismos explicativos.¹⁰²

O LHc em doentes infetados com VIH-1 tende a apresentar-se de forma atípica, cuja clássica descrição de disseminação contígua é menos frequente, a doença extraganglionar é mais precoce e sintomas B são mais frequentes.^{78,83} O tipo histológico mais frequente é o LHcCM e a associação entre LHc e VEB é superior nestes doentes. O tipo histológico LHcDL, de pior prognóstico, é mais frequente nestes doentes.⁸⁴

Ao contrário do LHc, o LDGCB é uma doença definidora de SIDA e tem diminuído de incidência com o tratamento anti-retroviral. Apresentam-se também em estádios mais avançados e com sintomas B mais frequentes.⁷⁵

Também no LB dos doentes infetados com VIH-1 os sintomas B tendem a ser mais frequentes. O LB associado a VIH-1 apresenta envolvimento ganglionar mais frequente do que o LBs.⁸⁵

Desde o avanço e utilização de antiretroviricos, o prognóstico do tratamento das diferentes doenças linfoproliferativas em doentes infetados com VIH-1 tem sido semelhante a indivíduos não infetados por VIH-1, contudo a abordagem destes doentes deve incluir especialistas em VIH/SIDA dada a possibilidade de interações farmacológicas entre antiretroviricos e quimioterapia. Além disso, estes doentes podem beneficiar de G-CSF e profilaxia de infeção por *P. jirovecii* e *M. avium*, dependente do grau de imunossupressão que apresentam.^{86,75}

3.4. Papel do vírus HTLV-1 na hemato-oncologia

O HTLV-1 é um retrovírus pertencente ao género Deltaretrovirus. Estima-se que cerca de 5 a 10 milhões de pessoas no mundo estejam infetadas por este vírus, que estabelece, à semelhança dos outros oncovírus, estado de latência duradouro nas células que infeta. Ainda que possa haver casos descritos em praticamente todo o mundo, a infeção é endémica no sudoeste do Japão, Caraíbas, África Subsariana e alguns países da América do Sul.⁸⁸

A transmissão é pouco eficaz por estar dependente da transmissão célula-célula em vez de vírus livre nos fluidos. Ocorre principalmente a partir da amamentação materna, contacto sexual, partilha de agulhas e transfusões sanguíneas.^{88,99} Em Portugal as dádivas de sangue são sujeitas à pesquisa de HTLV-1.

A célula alvo principal do HTLV-1 é o linfócito T CD4+, onde o DNA sintetizado a partir do RNA viral pela transcriptase reversa é integrado no genoma da célula. A partir daqui a transmissão pode ocorrer por proliferação clonal ou transmissão por contacto célula-célula. Assim, não se encontra vírus livre no plasma dos infetados por HTLV-1, sendo a carga proviral (PVL "*pro-viral load*", que traduz percentagem de células mononucleares no sangue periférico infetadas por HTLV-1) o melhor método para quantificar o volume ou *burden* de infeção no indivíduo, relacionando-se com a probabilidade de desenvolver doença associada ao HTLV-1.⁹⁹

Os mecanismos oncogénicos que o HTLV-1 utiliza estão dependentes da expressão de duas proteínas: TAX e HBZ.

A proteína TAX associa-se à inibição da apoptose diminuindo a expressão de BAX (que diminui a atividade de BCL-2) e estimulação da proliferação celular pela ativação da via PI3K e do NF-κB. Esta proteína interfere com os mecanismos de reparação de DNA, além da inativação de p53, o que promove instabilidade genética das células infetadas, para o qual contribui também a inibição de autofagia (e consequente manutenção da integridade cromossómica). Estes fatores concorrem para a oncogénese numa fase inicial. A proteína Tax é imunogénica, identificável pelo sistema imunitário como *non self*. Assim, aquando a transformação maligna, as células diminuem a expressão de TAX para não ser identificadas nem neutralizadas pelo sistema imunitário.^{89,99}

A proteína HBZ promove a proliferação celular e inibe a apoptose e autofagia. Tem também papel importante na evasão ao sistema imunitário, ao inibir a expressão de proteínas virais imunogénicas como a TAX, além de ser importante na diferenciação em Linfócito Treg.^{88,89}

A Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto (LLTA/ATLL) é uma doença linfoproliferativa rara cuja célula de origem são linfócitos T maduros infectados por HTLV-1. Após infecção por HTLV-1 o risco global de desenvolver esta neoplasia é de 3-5%, contudo este risco parece ser superior caso a transmissão tenha sido no período neonatal resultante da amamentação materna. Desde o momento de aquisição da infecção até ao surgimento de neoplasia ocorre um longo período de latência que pode durar décadas.⁹⁹

Tradicionalmente distinguem-se duas formas altamente agressivas - ATLL aguda e ATL Linfoma, e duas formas indolentes- ATLL crónica e ATLL *smoldering*.⁹⁹ As formas indolentes tendem a evoluir para formas agressivas.

A forma mais comum de apresentação é ATLL aguda, que se apresenta como uma leucemia aguda de linfócitos T altamente agressiva e com um prognóstico vital de meses. As células neoplásicas têm um núcleo pseudo-lobulado ("*flower cells*") e são CD2+, CD3+, CD5+, TCR- α/β + CCR4+, FOXP3+, e na maioria dos casos CD4+ e CD8-.

Além de quimioterapia, o tratamento pode passar pela utilização de um inibidor da transcriptase reversa, a Zidovudina, e interferão alfa recombinante (AZT-IFN α), com respostas animadoras⁸⁷.

3.5. Papel de outros vírus na na hemato-oncologia

O vírus da hepatite C (VHC) associa-se a um risco aumentado de LNH⁹⁰, nomeadamente Linfomas da Zona Marginal (LZM) especialmente do baço, LDGCB e Linfoma Folicular (LF). Os mecanismos ainda não estão completamente esclarecidos, mas pensa-se que VHC promova oncogénese por mecanismos indiretos, nomeadamente estimulação antigénica crónica (especialmente importante no surgimento dos LZM associados) e a criação de um microambiente inflamatório propenso à proliferação, primeiro oligoclonal e depois monoclonal de linfócitos B.⁹¹

O vírus da Hepatite B (VHB) também parece aumentar o risco de LNH⁹²

3.6. Papel do *Helicobacter pylori* e outras bactérias na hemato-oncologia

O *H. pylori* (Hp) é uma bactéria gram negativa com capacidade de colonizar o estômago resistindo à acidez inóspita deste órgão.⁹⁶ A partir desta colonização, o Hp promove o surgimento de patologia benigna e maligna gástrica e extra-gástrica.

É uma das infeções bacterianas mais frequente no ser humano, estimando-se que infete cerca de 50% da população mundial, com variações geográficas importantes relacionadas com condições socioeconómicas e de higiene.^{93,94} Em Portugal a prevalência global de infeção por Hp é de 84.2%.⁹⁵

A maioria dos infetados adquirem a bactéria na infância e, caso não sejam tratados, mantêm a infeção ao longo da vida.^{93,96} Uma minoria destes desenvolverá patologia, geralmente benigna, a doença ulcerosa péptica. Do ponto de vista hematológico, o Hp também se relaciona com patologias benignas, nomeadamente trombocitopenia imune, Síndrome antifosfolípídico e anemia (por sideropenia ou défice de vitamina B12)⁹⁷

Cerca de 5% das neoplasias do estômago são linfomas, sendo o local mais comum de linfoma extraganglionar primário⁹⁸. Os dois principais tipos histológicos de linfoma gástrico primário são o linfoma extraganglionar da zona marginal do tecido linfóide associado às mucosas (também designado linfoma MALT ou MALToma) e o LDGCB. Estes tipos histológicos surgem frequentemente num contínuo evolutivo, em vez de terem uma relação alternativa.

O Linfoma MALT do estômago é um LNH de baixo grau caracterizado pela primeira vez por Wright e Isaacson em 1983 e corresponde ao tipo histológico mais comum de linfoma primário do estômago⁹⁸. As células de origem são linfócitos B pós-CG residentes na zona marginal, que sofrem transformação maligna. Estas células, geralmente pequenas, semelhantes a centrócitos, com imunofenótipo CD20+, CD21+, CD35+, IgM+ (ou IgA+ ou IgG+), IgD-, Bcl6-, ciclinaD1-, e tipicamente CD5- (positividade rara e associada a pior prognóstico), invadem a mucosa formando lesões linfoepiteliais.

Cerca de 90% dos linfoma MALT ocorrem no contexto de infeção por Hp¹⁰⁰. O contributo desta bactéria na linfomagénese começa pelo recrutamento e organização de leucócitos na mucosa do estômago formando MALT, tecido linfóide presente fisiologicamente associado a determinadas mucosas (como jejuno e íleo) mas ausente no estômago. Neste tecido residem vários linfócitos B que, perante estimulação antigénica crónica, podem sofrer transformação

maligna. Os Linfócitos T reativos contra Hp estimulam a proliferação de linfócitos B malignos, via interação CD40L-CD40. Além disso, citocinas libertadas pelos linfócitos T, como IL-10, promovem o crescimento e diferenciação destes linfócitos B. Histiócitos do tecido, segregam APRIL (*proliferation-inducing ligand*) e BLyS/BAFF (*B cell-activating factor*) estimulando as células neoplásicas.¹⁰¹

Algumas estirpes de Hp sintetizam CagA, que introduzem nos linfócitos B e células epiteliais utilizando um sistema de secreção tipo IV. Uma vez dentro destas células, a CagA é fosforilada e fosforila a proteína SHP2 ativando-a, que, por sua vez, ativa a proteína ERK e aumenta a expressão de BCL-2. Desta forma, a proteína CagA parece promover a sobrevivência e proliferação celular. Além da sua influência nas vias de sinalização, a CagA é uma proteína bastante imunogénica, promovendo o recrutamento mediado por IL-8 de neutrófilos para o tecido infetado. A atividade destes neutrófilos leva a um aumento de espécies reativas de oxigénio (ROS) que favorecem o surgimento de alterações genéticas.¹⁰⁴ Apesar destas características potenciadoras de linfomagénese, uma meta-análise de 2022 que investigava a relação entre positividade para CagA e desenvolvimento de linfoma MALT, revelou que estirpes CagA positivas não aumentam o risco de linfoma MALT. Contudo, a mesma meta-análises encontrou associação entre positividade para CagA e risco aumentado de LDGCB gástrico.¹⁰³

A continuada estimulação antigénica dos linfócitos B malignos, um microambiente inflamatório e, possivelmente, alterações das vias de sinalização pela CagA, propiciam a acumulação de alterações genéticas nas células neoplásicas condicionando menor dependência de Hp na evolução neoplásica e expressão linfomatosa mais agressiva.

As alterações citogenéticas que estão associadas aos Linfomas MALT relacionam-se de forma variável com a infeção por Hp e a sua influencia na evolução da neoplasia, por exemplo, a presença da translocação t(11;18), uma das translocações mais frequentes dos linfomas MALT do trato gastrointestinal e que se associa a pior resposta terapêutica à erradicação de Hp. Os linfomas MALT com esta translocação, apesar de apresentarem com frequência disseminação linfática, raramente evoluem para LDGCB.⁹⁸ Esta translocação associa-se ao aumento de MALT1, com ativação de NF-κB independente da estimulação dos recetores BCR.¹⁰¹

Assim, a Hp concorre para o surgimento de neoplasia hematológica, principalmente do estômago, ao promover a formação e evolução de MALT, MALToma (linfoma de baixo grau)

e LDGCB (linfoma de alto grau). Evolução esta progressivamente menos dependentes da Hp e clinicamente mais grave.

Cerca de 10% dos Linfomas MALT gástricos não estão associados a infecção por Hp. Mesmo nestes casos deve proceder-se a antibioterapia semelhante à que se faz nos casos de infecção por Hp, com respostas de até 25%. Uma hipótese é a colonização gástrica por bactérias semelhantes à Hp, ainda por identificar. Reações inflamatórias crónicas do estômago, como a gastrite autoimune, podem ser responsáveis por parte dos linfomas MALT gástricos não-Hp, não se esperando remissão com antibioterapia.¹⁰⁵

Outras bactérias associam-se a patologia hemato-oncológica partilhando o mecanismo de inflamação crónica com estimulação persistente de linfócitos B: a *Chlamydia psittaci* associa-se a linfomas MALT dos anexos oculares.¹⁰⁶ A *Borrelia burgdorferi* associa-se a linfomas B primários da pele, geralmente no contexto de acrodermatite atrófica crónica.^{107,108}

3.7. Papel da microbiota na hemato-oncologia

No corpo humano habitam pelo menos tantos microrganismos como células humanas¹⁰⁹, comportando-se como duas partes de um todo. Ao conjunto destes microrganismos chamamos microbiota e ao extenso material genético que alberga chamamos microbioma. Quando a relação simbiótica é desestabilizada e a população de microrganismos se torna deletéria à saúde do hospedeiro estabelece-se uma disbiose, que se relaciona com o surgimento de patologia.¹¹⁰

O reportório de microbiota começa a ser construído logo desde o nascimento, tanto que a tipologia do parto poderá, a partir de alterações da microbiota, alterar a saúde do indivíduo, que se torna mais suscetível a certas doenças. Assim, o parto por cesariana parece associar-se ao aumento do risco de LLA na infância, uma explicação para esta associação são alterações da microbiota entre crianças que nascem por parto por cesariana e por parto eutócico.¹¹¹

As discrasias de plasmócitos têm sido extensamente investigadas no âmbito da relação microbiota - hemato-oncologia. Alterações da microbiota parecem associar-se a progressão de MGUS para MM.¹¹² O aumento de IL-17, citocina que promove a proliferação e sobrevivência de plasmócitos, associada à diferenciação e aumento do número de linfócitos Th17, pode estar relacionada com certas espécies de bactérias na microbiota intestinal, como é sugerido pela observação, em modelos experimentais com murganhos, da relação entre bactéria *Prevotella heparinolytica* e, a partir do aumento de Th17 e IL-17, a progressão da discrasia de plasmócitos.^{112,113}

A microbiota dos doentes com MM é tendencialmente mais rica em bactérias produtoras de L-Glutamina que a sintetizam reciclando os produtos azotados da circulação, produzidos em parte pelas células de mieloma. Esta “reciclagem” de produtos azotados parece também favorecer a evolução da doença.^{112,114}

Outro mecanismo em estudo é a produção de ácidos gordos de cadeia curta (ex. butirato), produzidos por algumas bactérias a partir do metabolismo de fibras, que se poderá associar à proteção contra o desenvolvimento e progressão das discrasias de plasmócitos principalmente via inibição de NF-κB. Em modelos experimentais com murganhos, o enriquecimento da microbiota com *Clostridium butyricum*, importante produtor de butirato, diminui a progressão de MM.¹¹²

Tem sido colocada a hipótese de papel protetor destes ácidos gordos também noutras neoplasias hematológicas. Em modelos experimentais com murganhos, o aumento de butirato associa-se à inibição do crescimento de células de linfoma.¹¹⁵ No ser humano, documenta-se uma diminuição de bactérias produtoras destes ácidos gordos em doentes com LLC.¹¹⁶

Além do papel na tumorigénese, também no tratamento a microbiota parece ter um papel interessante. Por exemplo, a eficácia de ciclofosfamida, um fármaco quimioterápico aprovado para utilização em várias neoplasias hematológicas, como LHc e LLC, é dependente da presença de certos gram positivos como *Enterococcus hirae* e *Barnesiella intestinhominis* na microbiota intestinal. A redução destas bactérias, por exemplo pela utilização de vancomicina, associa-se a uma menor resposta terapêutica à ciclofosfamida.¹¹⁷

A resposta ao alotransplante de células estaminais hematopoéticas também parece ser impactada pela produção de butirato pela microbiota. O butirato, ao inibir a desacetilase de histonas promove a ativação por acetilação do Foxp3 com consequente aumento de Tregs no tecido e diminuição do risco de graft-vs-host disease.¹¹⁸ A produção de polisacarídeo A por bacteriana da microbiota, como *Bacteroides fragilis*, também promove o desenvolvimento de Treg.¹¹⁹

A microbiota de pele tem sido estudada na sua relação com neoplasias cutâneas, incluindo linfomas cutâneos. A forma mais comum de linfoma primário da pele é designada por Micose Fungóide (MF), sendo um LNH de linfócitos T CD4+. A etiopatogenia deste linfoma ainda não está completamente esclarecida, colocando-se atualmente a hipótese da importância de estimulação antigénica para a transformação e proliferação dos linfócitos T. Modelos experimentais com murganhos sugerem que essa transformação e proliferação está na dependência da microbiota.¹²⁰

O agente mais estudado na relação com o linfoma cutâneo é o *Staphylococcus aureus*. Doentes com MF estão tendencialmente mais colonizados com *Staphylococcus aureus* do que a população geral, e esta colonização aumenta em formas mais avançadas da doença, como na síndrome de Sezary, em que além de extensas formações linfomatosas na pele, os linfócitos T malignos encontram-se em circulação.⁶⁴

Um dos mecanismos propostos é a partir da produção bacteriana de vários mediadores como a enterotoxina A, um super-antigénio com a capacidade de estimular os recetores dos linfócitos T sem necessidade de intermédio de células apresentadoras de antigénios, além de ativar o STAT3 que por sua vez promove a sobrevivência e proliferação dos linfócitos malignos e expressão de citocinas pró-inflamatórias como IL-17.⁶²

O tratamento com antibiótico parece ter papel nestes doentes associando-se a melhor prognóstico.⁷³

Por fim, a própria massa tumoral é dotada de microbiota - microbiota tumoral - cuja formação é favorecida pelo microambiente imunossupressor e vascularização desorganizada (que promovem a translocação de microrganismos em circulação para a massa tumoral). Esta microbiota parece participar na progressão tumoral promovendo alterações genéticas adicionais, desregulação imunitária, entre outros mecanismos, cujo estudo ainda está nos primeiros passos, mas poderá vir a ser alvo de intervenção terapêutica, uma vez esclarecido.⁷⁴

4. Conclusão

Os microrganismos que se relacionam com o surgimento de neoplasias infetam grande parte da população, embora só numa minoria desta é que se desenvolve doença oncológica, reforçando a premissa de que a oncogénese é um processo multifatorial. Cerca de 13% das neoplasias são causadas por agentes infecciosos³⁸, contando para esta estimativa apenas os agentes atualmente estabelecidos como oncogénicos pela IARC. Contudo é provável que mais agentes venham a ser relacionados com várias neoplasias, incluindo hematológicas. Os microrganismos participam na oncogénese a partir de mecanismos diretos como instabilidade genética e citogenética e interferência em vias de sinalização com impacto na sobrevivência e proliferação celular, bem como mecanismos indiretos como imunossupressão, inflamação crónica com criação de ROS e ativação crónica de linfócitos B que promove a proliferação clonal destas células e aumenta a probabilidade de erros no seu desenvolvimento.^{1,11,66,75,99,100}

Entender as influências de cada microrganismo nas diferentes entidades proporciona alvos de intervenção clínica em vários domínios:

No domínio de prevenção, está bem estabelecido o poder das medidas de higiene na contenção da propagação de doenças infecciosas. Por exemplo, nos países ditos em desenvolvimento, em que medidas de higiene como saneamento são menos acessíveis, a prevalência de infeções potencialmente oncogénicas, como infeção por Hp^{93,94}, é mais elevada. Também a vacinação contra microrganismos oncogénicos poderá ser uma forma de diminuir a prevalência de neoplasias, como é prova a vacinação contra HPV e HBV. Não está atualmente disponível vacina contra VEB, VIH-1, HTLV-1, nem Hp.

No domínio do diagnóstico, conhecer a relação entre agentes infecciosos e neoplasias hematológicas permite fazer diagnósticos de associação de forma precoce. Por exemplo, um doente que se apresente com LB deve ser pesquisado para infeção por VIH. Além de diagnósticos sincronos, os sobreviventes de LNH associados a infeções, parecem estar em risco de desenvolver outras neoplasias associadas às respetivas infeções, levantando a possibilidade de no futuro se estabelecerem estratégias de vigilância específicas aquando o seguimento destes doentes. A estratificação de risco poderá também vir a ser possível¹⁵, à semelhança do que atualmente já é feito para HPV.

No domínio do tratamento, conhecer os mecanismos utilizados pelos agentes infecciosos na oncogénese e progressão tumoral permite a descoberta de novos alvos terapêuticos. Apesar

de atualmente sujeita a intenso estudo, na prática clínica tem utilidade limitada (por exemplo, um LB VEB+ é sujeito a tratamento semelhante a LB VEB-).

Assim, os microrganismos participam ativamente na oncogênese de várias neoplasias hematológicas, influenciando o seu surgimento e evolução. Ainda que, atualmente, existam poucas aplicações práticas, no futuro, esta área de estudo, poderá fornecer importantes ferramentas de intervenção clínica.

5. Referências

1. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol100B. Lyon, France: IARC Press; 2012
2. Faguet GB. A brief history of cancer: Age-old milestones underlying our current knowledge database. *Int J Cancer*. 2015 May 1;136(9):2022-36.
3. Blackadar CB. Historical review of the causes of cancer. *WJCO*. 2016;7(1):54.
4. Talalay P, Ashman GW, Bryan WR. 1966 Nobel Laureates in Medicine or Physiology. *Science*. 1966 Oct 21;154(3747):362-5.
5. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discovery*. 2022 Jan 1;12(1):31-46.
6. Epstein M, Achong B, Barr Y. VIRUS PARTICLES IN CULTURED LYMPHOBLASTS FROM BURKITT'S LYMPHOMA. *The Lancet*. 1964 Mar;283(7335):702-3.
7. Küppers R. B cells under influence: transformation of B cells by Epstein-Barr virus. *Nat Rev Immunol*. 2003 Oct;3(10):801-12.
8. Wong Y, Meehan MT, Burrows SR, Doolan DL, Miles JJ. Estimating the global burden of Epstein-Barr virus-related cancers. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2022 Jan;148(1):31-46.
9. Cai K, Zhou B, Huang H, Tao R, Sun J, Yan C, et al. Risk of malignancy following exposure to Epstein-Barr Virus associated infectious mononucleosis: A nationwide population-based cohort study. *Front Oncol*. 2022 Dec 14;12
10. Münz C. Latency and lytic replication in Epstein-Barr virus-associated oncogenesis. *Nat Rev Microbiol*. 2019 Nov;17(11):691-700.
11. Farrell PJ. Epstein-Barr Virus and Cancer. *Annu Rev Pathol*. 2019 Jan 24;14:29-53.
12. Chakravorty S, Afzali B, Kazemian M. EBV-associated diseases: Current therapeutics and emerging technologies. *Front Immunol*. 2022 Oct 27;13
13. Magg T, Schober T, Walz C, Ley-Zaporozhan J, Facchetti F, Klein C, et al. Epstein-Barr Virus+ Smooth Muscle Tumors as Manifestation of Primary Immunodeficiency Disorders. *Front Immunol*. 2018 Feb 27;9
14. Patel PD, Alghareeb R, Hussain A, Maheshwari MV, Khalid N. The Association of Epstein-Barr Virus With Cancer. *Cureus*. 2022 Jun 25
15. Kanda T, Yajima M, Ikuta K. Epstein-Barr virus strain variation and cancer. *Cancer Sci*. 2019 Apr;110(4):1132-9.
16. Palser AL, Grayson NE, White RE, Corton C, Correia S, Ba abdullah MM, et al. Genome Diversity of Epstein-Barr Virus from Multiple Tumor Types and Normal Infection. *J Virol*. 2015 May 15;89(10):5222-37.

17. Bakkalci D, Jia Y, Winter JR, Lewis JE, Taylor GS, Stagg HR. Risk factors for Epstein Barr virus-associated cancers: a systematic review, critical appraisal, and mapping of the epidemiological evidence. *J Glob Health*. 2020 Jun;10(1):010405.
18. Rüeger S, Hammer C, Loetscher A, McLaren PJ, Lawless D, Naret O, et al. The influence of human genetic variation on Epstein–Barr virus sequence diversity. *Sci Rep*. 2021 Feb 25;11(1):
19. Hatton OL, Harris-Arnold A, Schaffert S, Krams SM, Martinez OM. The interplay between Epstein–Barr virus and B lymphocytes: implications for infection, immunity, and disease. *Immunol Res*. 2014 May;58(2-3):268-76.
20. Price AM, Luftig MA. To Be or Not IIb: A Multi-Step Process for Epstein-Barr Virus Latency Establishment and Consequences for B Cell Tumorigenesis. *PLoS Pathog*. 2015 Mar 19;11(3):e1004656.
21. Kang MS, Kieff E. Epstein-Barr virus latent genes. *Exp Mol Med*. 2015 Jan 23;47(1):e131.
22. Smith D, Sugden B. Potential Cellular Functions of Epstein-Barr Nuclear Antigen 1 (EBNA1) of Epstein-Barr Virus. *Viruses*. 2013 Jan 16;5(1):226-40.
23. Westhoff Smith D, Sugden B. Potential cellular functions of Epstein-Barr Nuclear Antigen 1 (EBNA1) of Epstein-Barr Virus. *Viruses*. 2013 Jan 16;5(1):226-40.
24. Velapasamy S, Dawson CW, Young LS, Paterson IC, Yap LF. The Dynamic Roles of TGF- β Signalling in EBV-Associated Cancers. *Cancers (Basel)*. 2018 Jul 27;10(8):247.
25. Mancao C, Altmann M, Jungnickel B, Hammerschmidt W. Rescue of "crippled" germinal center B cells from apoptosis by Epstein–Barr virus. *Blood*. 2005 Dec 15;106(13):4339-44
26. Miller CL, Burkhardt AL, Lee JH, Stealey B, Longnecker R, Bolen JB, et al. Integral membrane protein 2 of Epstein–barr virus regulates reactivation from latency through dominant negative effects on protein-tyrosine kinases. *Immunity*. 1995 Feb;2(2):155-66.
27. Spender LC, Lucchesi W, Bodelon G, Bilancio A, Karstegl CE, Asano T, et al. Cell target genes of Epstein–Barr virus transcription factor EBNA-2: induction of the p53 regulatory subunit of PI3-kinase and its role in survival of EREB2.5 cells. *Journal of General Virology*. 2006 Oct 1;87(10):2859-67.
28. Burkitt D. A sarcoma involving the jaws in African children. *British Journal of Surgery*. 1958;46(197):218-23
29. Thorley-Lawson DA, Gross A. Persistence of the Epstein-Barr virus and the origins of associated lymphomas. *N Engl J Med*. 2004 Mar 25;350(13):1328-37.
30. Styles C, Paschos K, White R, Farrell P. The Cooperative Functions of the EBNA3 Proteins Are Central to EBV Persistence and Latency. *Pathogens*. 2018 Mar 17;7(1):31.
31. Richter J, John K, Staiger AM, Rosenwald A, Kurz K, Michgehl U, et al. Epstein–Barr virus status of sporadic Burkitt lymphoma is associated with patient age and mutational features. *Br J Haematol*. 2022 Feb;196(3):681-9.

32. Kelly GL, Long HM, Stylianou J, Thomas WA, Leese A, Bell AI, et al. An Epstein-Barr Virus Anti-Apoptotic Protein Constitutively Expressed in Transformed Cells and Implicated in Burkitt Lymphomagenesis: The Wp/BHRF1 Link. *PLoS Pathog.* 2009 Mar 13;5(3):e1000341.
33. Kelly G, Bell A, Rickinson A. Epstein-Barr virus-associated Burkitt lymphomagenesis selects for downregulation of the nuclear antigen EBNA2. *Nat Med.* 2002 Oct;8(10):1098-104.
34. Robbiani DF, Bothmer A, Callen E, Reina-San-Martin B, Dorsett Y, Difilippantonio S, et al. AID Is Required for the Chromosomal Breaks in c-myc that Lead to c-myc/IgH Translocations. *Cell.* 2008 Dec;135(6):1028-38.
35. EPELDEGUI M, HUNG Y, MCQUAY A, AMBINDER R, MARTINEZMAZA O. Infection of human B cells with Epstein-Barr virus results in the expression of somatic hypermutation-inducing molecules and in the accrual of oncogene mutations. *Molecular Immunology.* 2007 Feb;44(5):934-42.
36. Kalchschmidt JS, Bashford-Rogers R, Paschos K, Gillman AC, Styles CT, Kellam P, et al. Epstein-Barr virus nuclear protein EBNA3C directly induces expression of AID and somatic mutations in B cells. *Journal of Experimental Medicine.* 2016 May 30;213(6):921-8.
37. Robbiani DF, Deroubaix S, Feldhahn N, Oliveira TY, Callen E, Wang Q, et al. Plasmodium Infection Promotes Genomic Instability and AID-Dependent B Cell Lymphoma. *Cell.* 2015 Aug;162(4):727-37.
38. de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *The Lancet Global Health.* 2020 Feb;8(2):e180-e190.
39. Hämmerl L, Colombet M, Rochford R, Ogwang DM, Parkin DM. The burden of Burkitt lymphoma in Africa. *Infect Agents Cancer.* 2019 Dec;14(1)
40. Naresh K, Advani S, Adde M, Aziz Z, Banavali S, Bhatia K, et al. Report of an International Network of Cancer Treatment and Research workshop on non-Hodgkin's lymphoma in developing countries. *Blood Cells, Molecules, and Diseases.* 2004 Nov;33(3):330-7.
41. Lu J, Murakami M, Verma SC, Cai Q, Haldar S, Kaul R, et al. Epstein-Barr Virus nuclear antigen 1 (EBNA1) confers resistance to apoptosis in EBV-positive B-lymphoma cells through up-regulation of survivin. *Virology.* 2011 Feb;410(1):64-75.
42. Paschos K, Smith P, Anderton E, Middeldorp JM, White RE, Allday MJ. Epstein-Barr Virus Latency in B Cells Leads to Epigenetic Repression and CpG Methylation of the Tumour Suppressor Gene Bim. *PLoS Pathog.* 2009 Jun 26;5(6):e1000492.
43. Henderson S, Huen D, Rowe M, Dawson C, Johnson G, Rickinson A. Epstein-Barr virus-coded BHRF1 protein, a viral homologue of Bcl-2, protects human B cells from programmed cell death.. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993 Sep 15;90(18):8479-83.

44. Marques-Piubelli ML, Salas YI, Pachas C, Becker-Hecker R, Vega F, Miranda RN. Epstein–Barr virus-associated B-cell lymphoproliferative disorders and lymphomas: a review. *Pathology*. 2020 Jan;52(1):40-52.
45. Nicolae A, Pittaluga S, Abdullah S, Steinberg SM, Pham TA, Davies-Hill T, et al. EBV-positive large B-cell lymphomas in young patients: a nodal lymphoma with evidence for a tolerogenic immune environment. *Blood*. 2015 Aug 13;126(7):863-72.
46. Malpica L, Marques-Piubelli ML, Beltran BE, Chavez JC, Miranda RN, Castillo JJ. EBV -positive diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified: 2022 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American J Hematol*. 2022 Jul;97(7):951-65.
47. Sukswai N, Lyapichev K, Khoury JD, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma variants: an update. *Pathology*. 2020 Jan;52(1):53-67.
48. Bourbon E, Maucort-Boulch D, Fontaine J, Mauduit C, Sesques P, Safar V, et al. Clinicopathological features and survival in EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma not otherwise specified. *Blood Advances*. 2021 Aug 24;5(16):3227-39.
49. Ok CY, Li L, Xu-Monette ZY, Visco C, Tzankov A, Manyam GC, et al. Prevalence and Clinical Implications of Epstein–Barr Virus Infection in De Novo Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Western Countries. *Clinical Cancer Research*. 2014 May 1;20(9):2338-49.
50. Gao X, Li J, Wang Y, Liu S, Yue B. Clinical characteristics and prognostic significance of EBER positivity in diffuse large B-cell lymphoma: A meta-analysis. *PLoS ONE*. 2018 Jun 19;13(6):e0199398.
51. Lu T, Liang J, Miao Y, Fan L, Wang L, Qu X, et al. Epstein-Barr virus positive diffuse large B-cell lymphoma predict poor outcome, regardless of the age. *Sci Rep*. 2015 Jul 23;5(1)
52. Ok CY, Li L, Xu-Monette ZY, Visco C, Tzankov A, Manyam GC, et al. Prevalence and Clinical Implications of Epstein–Barr Virus Infection in De Novo Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Western Countries. *Clinical Cancer Research*. 2014 May 1;20(9):2338-49.
53. Witte HM, Merz H, Biersack H, Bernard V, Riecke A, Gebauer J, et al. Impact of treatment variability and clinicopathological characteristics on survival in patients with Epstein-Barr-Virus positive diffuse large B cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2020 Apr;189(2):257-68.
54. Svoboda J, Bair SM, Landsburg DJ, Dwivedy Nasta S, Nagle SJ, Barta SK, et al. Brentuximab vedotin in combination with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone as frontline treatment for patients with CD30-positive B-cell lymphomas. *Haematologica*. 2021 Jun 1;106(6):1705-13.
55. Ruf IK, Rhyne PW, Yang H, Borza CM, Hutt-Fletcher LM, Cleveland JL, et al. Epstein-Barr Virus Regulates c-MYC, Apoptosis, and Tumorigenicity in Burkitt Lymphoma. *Molecular and Cellular Biology*. 1999 Mar 1;19(3):1651-60.

56. Yung L, Linch D. Hodgkin's lymphoma. *The Lancet*. 2003 Mar;361(9361):943-51.
57. Weniger MA, Küppers R. Molecular biology of Hodgkin lymphoma. *Leukemia*. 2021 Apr;35(4):968-81.
58. Kapatai G, Murray P. Contribution of the Epstein Barr virus to the molecular pathogenesis of Hodgkin lymphoma. *Journal of Clinical Pathology*. 2006 Dec 20;60(12):1342-9.
59. Henderson S, Rowe M, Gregory C, Croom-Carter D, Wang F, Longnecker R, et al. Induction of bcl-2 expression by epstein-barr virus latent membrane protein 1 protects infected B cells from programmed cell death. *Cell*. 1991 Jun;65(7):1107-15.
60. Hu J, Zhang X, Tao H, Jia Y. The prognostic value of Epstein–Barr virus infection in Hodgkin lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2022 Oct 27;12
61. Gerhard-Hartmann E, Jöhrens K, Schinagl L, Zamó A, Rosenwald A, Anagnostopoulos I, et al. Epstein–Barr virus infection patterns in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Histopathology*. 2022 Jun;80(7):1071-80.
62. Willerslev-Olsen A, Krejsgaard T, Lindahl LM, Litvinov IV, Fredholm S, Petersen DL, et al. Staphylococcal enterotoxin A (SEA) stimulates STAT3 activation and IL-17 expression in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood*. 2016 Mar 10;127(10):1287-96.
63. Montes-Mojarro IA, Fend F, Quintanilla-Martinez L. EBV and the Pathogenesis of NK/T Cell Lymphoma. *Cancers*. 2021 Mar 19;13(6):1414.
64. Talpur R, Bassett R, Duvic M. Prevalence and treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Br J Dermatol*. 2008 Jul;159(1):105-12.
65. Cesarman E, Damania B, Krown SE, Martin J, Bower M, Whitby D. Kaposi sarcoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Jan 31;5(1)
66. Cesarman E, Chadburn A, Rubinstein PG. KSHV/HHV8-mediated hematologic diseases. *Blood*. 2022 Feb 17;139(7):1013-25.
67. Radkov SA, Kellam P, Boshoff C. The latent nuclear antigen of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus targets the retinoblastoma–E2F pathway and with the oncogene Hras transforms primary rat cells. *Nat Med*. 2000 Oct;6(10):1121-7.
68. Liu J, Martin HJ, Liao G, Hayward SD. The Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus LANA Protein Stabilizes and Activates c-Myc. *J Virol*. 2007 Oct;81(19):10451-9.
69. Lubyova B, Pitha PM. Characterization of a novel human herpesvirus 8-encoded protein, vIRF-3, that shows homology to viral and cellular interferon regulatory factors. *J Virol*. 2000 Sep;74(17):8194-201
70. Thome M, Schneider P, Hofmann K, Fickenscher H, Meinel E, Neipel F, et al. Viral FLICE-inhibitory proteins (FLIPs) prevent apoptosis induced by death receptors. *Nature*. 1997 Apr 3;386(6624):517-21.

71. Lee J, Li Q, Lee J, Lee S, Jeong JH, Lee H, et al. FLIP-mediated autophagy regulation in cell death control. *Nat Cell Biol.* 2009 Nov;11(11):1355-62.
72. Berhan A, Bayleyegn B, Getaneh Z. HIV/AIDS Associated Lymphoma: Review. *Blood Lymphat Cancer.* 2022;12:31-45.
73. Lindahl LM, Willerslev-Olsen A, Gjerdrum LMR, Nielsen PR, Blümel E, Rittig AH, et al. Antibiotics inhibit tumor and disease activity in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood.* 2019 Sep 26;134(13):1072-83.
74. Chen Y, Wu F, Wu P, Xing H, Ma T. The Role of The Tumor Microbiome in Tumor Development and Its Treatment. *Front Immunol.* 2022 Jul 15;13
75. Carbone A, Vaccher E, Gloghini A. Hematologic cancers in individuals infected by HIV. *Blood.* 2022 Feb 17;139(7):995-1012.
76. Re A, Cattaneo C, Rossi G. HIV AND LYMPHOMA: FROM EPIDEMIOLOGY TO CLINICAL MANAGEMENT. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2019 Jan 1;11(1):< Missing page number>.
77. Carbone A. Emerging pathways in the development of AIDS-related lymphomas. *The Lancet Oncology.* 2003 Jan;4(1):22-9.
78. Dolcetti R, Giagulli C, He W, Selleri M, Caccuri F, Eyzaguirre LM, et al. Role of HIV-1 matrix protein p17 variants in lymphoma pathogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015 Nov 17;112(46):14331-6.
79. Caccuri F, Marsico S, Fiorentini S, Caruso A, Giagulli C. HIV-1 Matrix Protein p17 and its Receptors. *CDT.* 2015 Dec 17;17(1):23-32.
80. Popovic M, Tenner-Racz K, Pelsler C, Stellbrink H, van Lunzen J, Lewis G, et al. Persistence of HIV-1 structural proteins and glycoproteins in lymph nodes of patients under highly active antiretroviral therapy. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005 Oct 11;102(41):14807-12.
81. Martorelli D, Muraro E, Mastorci K, Dal Col J, Faè DA, Furlan C, et al. A natural HIV p17 protein variant up-regulates the LMP-1 EBV oncoprotein and promotes the growth of EBV-infected B-lymphocytes: Implications for EBV-driven lymphomagenesis in the HIV setting. *Int J Cancer.* 2015 Sep;137(6):1374-85.
82. Gloghini A, Dolcetti R, Carbone A. Lymphomas occurring specifically in HIV-infected patients: From pathogenesis to pathology. *Seminars in Cancer Biology.* 2013 Dec;23(6):457-67.
83. Carbone A, Gloghini A, Serraino D, Spina M. HIV-associated Hodgkin lymphoma. *Current Opinion in HIV and AIDS.* 2009 Jan;4(1):3-10.
84. Shiels MS, Koritzinsky EH, Clarke CA, Suneja G, Morton LM, Engels EA. Prevalence of HIV Infection among U.S. Hodgkin Lymphoma Cases. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention.* 2014 Feb 1;23(2):274-81.

85. Atallah-Yunes SA, Murphy DJ, Noy A. HIV-associated Burkitt lymphoma. *The Lancet Haematology*. 2020 Aug;7(8):e594-e600.
86. Bower M, Palfreeman A, Alfa-Wali M, Bunker C, Burns F, Churchill D, et al. British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies 2014. *HIV Med*. 2014 Mar;15:1-92.
87. Bazarbachi A, Plumelle Y, Carlos Ramos J, Tortevoe P, Otrrock Z, Taylor G, et al. Meta-Analysis on the Use of Zidovudine and Interferon-Alfa in Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma Showing Improved Survival in the Leukemic Subtypes. *JCO*. 2010 Sep 20;28(27):4177-83.
88. Miura M, Naito T, Saito M. Current Perspectives in Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Infection and Its Associated Diseases. *Front Med*. 2022 Apr 8;9
89. Ratner L. Pathogenesis and Treatment of Human T-Cell Leukemia Virus Infection. *IR*. 2005;32(1-3):217-24.
90. Pozzato G. Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphomas: Meta-analysis of epidemiology data and therapy options. *WJH*. 2016;8(2):107.
91. Couronné L, Bachy E, Roulland S, Nadel B, Davi F, Armand M, et al. From hepatitis C virus infection to B-cell lymphoma. *Annals of Oncology*. 2018 Jan;29(1):92-100.
92. Li M, Gan Y, Fan C, Yuan H, Zhang X, Shen Y, et al. Hepatitis B virus and risk of non-Hodgkin lymphoma: An updated meta-analysis of 58 studies. *J Viral Hepat*. 2018 Aug;25(8):894-903.
93. Peek RM. *Helicobacter pylori* infection and disease: from humans to animal models. *Disease Models & Mechanisms*. 2008 Jul 1;1(1):50-5.
94. Hooi JK, Lai WY, Ng WK, Suen MM, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017 Aug;153(2):420-9.
95. Bastos J, Peleteiro B, Barros R, Alves L, Severo M, de Fátima Pina M, et al. Sociodemographic Determinants of Prevalence and Incidence of *Helicobacter pylori* Infection in Portuguese Adults. *Helicobacter*. 2013 Dec;18(6):413-22.
96. Kusters JG, van Vliet AHM, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. *Clin Microbiol Rev*. 2006 Jul;19(3):449-90.
97. Campuzano-Maya G. Hematologic manifestations of *Helicobacter pylori* infection. *WJG*. 2014;20(36):12818.
98. Diamantidis MD, Papaioannou M, Hatjiharissi E. Primary gastric non-Hodgkin lymphomas: Recent advances regarding disease pathogenesis and treatment. *WJG*. 2021 Sep 21;27(35):5932-45.
99. Eusebio-Ponce E, Anguita E, Paulino-Ramirez R, Candel FJ. HTLV-1 infection: An emerging risk. Pathogenesis, epidemiology, diagnosis and associated diseases. *Rev Esp Quimioter*. 2019 Dec;32(6):485-96..

100. Nakamura S. Helicobacter pylori and gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: Recent progress in pathogenesis and management. *WJG*. 2013;19(45):8181.
101. Suarez F. Infection-associated lymphomas derived from marginal zone B cells: a model of antigen-driven lymphoproliferation. *Blood*. 2006 Apr 15;107(8):3034-44.
102. EDWARDS TB, NELSON RP, BALLESTER OF, SABA HI, LOCKEY RF. Polycythemia as a Complication of Human Immunodeficiency Virus Infection. *Southern Medical Journal*. 1993 Jun;86(6):686-8.
103. Keikha M, Sahebkar A, Yamaoka Y, Karbalaei M. Helicobacter pylori cagA status and gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Health Popul Nutr*. 2022 Jan 3;41(1):
104. Umehara S, Higashi H, Ohnishi N, Asaka M, Hatakeyama M. Effects of Helicobacter pylori CagA protein on the growth and survival of B lymphocytes, the origin of MALT lymphoma. *Oncogene*. 2003 Nov 13;22(51):8337-42.
105. Asano N. Helicobacter pylori-negative gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas: A review. *WJG*. 2015;21(26):8014.
106. Collina F, De Chiara A, De Renzo A, De Rosa G, Botti G, Franco R. Chlamydia psittaci in ocular adnexa MALT lymphoma: a possible role in lymphomagenesis and a different geographical distribution. *Infect Agent Cancer*. 2012 Apr 2;7:8.
107. Travaglino A, Varricchio S, Pace M, Russo D, Picardi M, Baldo A, et al. Borrelia burgdorferi in primary cutaneous lymphomas: a systematic review and meta-analysis. *J Deutsche Derma Gesell*. 2020 Dec;18(12):1379-84.
108. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBdO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul;36(7):1720-48.
109. Sender R, Fuchs S, Milo R. Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. *Cell*. 2016 Jan 28;164(3):337-40.
110. Manzo VE, Bhatt AS. The human microbiome in hematopoiesis and hematologic disorders. *Blood*. 2015 Jul 16;126(3):311-8.
111. Marcotte EL, Richardson MR, Roesler MA, Spector LG. Cesarean Delivery and Risk of Infant Leukemia: A Report from the Children's Oncology Group. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2018 Apr 1;27(4):473-8.
112. Zhang L, Xiang Y, Li Y, Zhang J. Gut microbiome in multiple myeloma: Mechanisms of progression and clinical applications. *Front Immunol*. 2022 Dec 8;13
113. Calcinotto A, Brevi A, Chesi M, Ferrarese R, Garcia Perez L, Gioni M, et al. Microbiota-driven interleukin-17-producing cells and eosinophils synergize to accelerate multiple myeloma progression. *Nat Commun*. 2018 Dec 3;9(1):4832.

114. Jian X, Zhu Y, Ouyang J, Wang Y, Lei Q, Xia J, et al. Alterations of gut microbiome accelerate multiple myeloma progression by increasing the relative abundances of nitrogen-recycling bacteria. *Microbiome*. 2020 May 28;8(1):74.
115. Wei W, Sun W, Yu S, Yang Y, Ai L. Butyrate production from high-fiber diet protects against lymphoma tumor. *Leukemia & Lymphoma*. 2016 Oct 2;57(10):2401-8.
116. Faitová T, Svanberg R, Da Cunha-Bang C, Ilett EE, Jørgensen M, Noguera-Julian M, et al. The gut microbiome in patients with chronic lymphocytic leukemia. *haematol*. 2022 May 12;107(9):2238-43.
117. Daillère R, Vétizou M, Waldschmitt N, Yamazaki T, Isnard C, Poirier-Colame V, et al. *Enterococcus hirae* and *Barnesiella intestinihominis* Facilitate Cyclophosphamide-Induced Therapeutic Immunomodulatory Effects. *Immunity*. 2016 Oct;45(4):931-43.
118. Hong T, Wang R, Wang X, Yang S, Wang W, Gao Q, et al. Interplay Between the Intestinal Microbiota and Acute Graft-Versus-Host Disease: Experimental Evidence and Clinical Significance. *Front Immunol*. 2021 Mar 16;12:
119. Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3⁺ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Jul 6;107(27):12204-9.
120. Fanok MH, Sun A, Fogli LK, Narendran V, Eckstein M, Kannan K, et al. Role of Dysregulated Cytokine Signaling and Bacterial Triggers in the Pathogenesis of Cutaneous T-Cell Lymphoma. *J Invest Dermatol*. 2018 May;138(5):1116-25.

Imagem. 1 - Produzida com apoio do programa bior ender

ANEXO I - Hallmarks de cancro e microrganismos, exemplos seleccionados

Hallmarks de cancro e microrganismo						
Resistência à morte celular	Reprogramação metabólica	Sinalização proliferativa sustentada	Evasão à supressão de crescimento	Reprogramação epigenética não mutacional	Evasão à destruição imunitária	Imortalidade replicativa
<p>VEB:</p> <ul style="list-style-type: none"> - EBNA-1: inibição p53, aumenta expressão survivina; - EBNA-3Ae-3C :inibe BIM; - LMP-1 (aumenta expressão de BCL-2) <p>KSHV:</p> <ul style="list-style-type: none"> - LANA-1 (inibição de p53) - vFLIP (homologia a cFLIP), - vBCL-2 (homologia a BCL2) <p>VIH-1:</p> <ul style="list-style-type: none"> - p17 (via PI3K/AKT) <p>HTLV-1:</p> <ul style="list-style-type: none"> - TAX (inibe expressão de BAX, inibição p53) - HBZ (aumenta expressão de survivina) <p>Hp:</p> <ul style="list-style-type: none"> - CagA (aumenta expressão de Bcl-2) 	<p>VEB</p> <ul style="list-style-type: none"> - EBNA-3Ae-3B (estabiliza HIF-1α e aumenta transportadores GLUT-1); 	<p>VEB</p> <ul style="list-style-type: none"> - EBNA-2 (Aumenta expressão c-MYC); - LMP-2A (via PI3K/AKT) - EBNA-1 <p>KSHV:</p> <ul style="list-style-type: none"> - LANA-1 (inibição do GSK3β e Ligação à pRB); - VCYC (por homologia a CiclinaD) - VIL-6 (Via PI3/AKT e JAK/STAT) <p>VIH-1:</p> <ul style="list-style-type: none"> - p17 (via PI3K/AKT) <p>HTLV-1:</p> <ul style="list-style-type: none"> - TAX (via PI3K/AKT e ativação de CDK) 	<p>VEB</p> <ul style="list-style-type: none"> - EBNA-3Ae-3B (inibição da expressão de CDKIs) <p>HTLV-1:</p> <ul style="list-style-type: none"> - HBZ (aumenta expressão de survivina) 	<p>VEB</p> <ul style="list-style-type: none"> - EBNA-3Ae-3B (inibição epigenética da expressão de p27KIP1, p57KIP2) 	<p>VEB</p> <ul style="list-style-type: none"> - EBNA-1 (resiste à degradação pelo sistema ubiquitina/proteosoma, dificultando a sua apresentação imunitária) - LMP-2B (inibe entrada em fase lítica, altamente imunogénica); <p>VIH-1</p> <ul style="list-style-type: none"> - Imunodesregulação <p>HTLV-1:</p> <ul style="list-style-type: none"> - HBZ (inibe expressão de TAX, diminuindo imunogenecidade das células infetada) 	<p>VEB</p> <ul style="list-style-type: none"> - LMP-1 (poderá induzir atividade telomerases)

Inflamação pró-tumoral	Capacidade de invasão e metastização	Microbioma polimórfico	Angiogénese	Senescência	Desbloqueio da plasticidade fenotípica	Instabilidade genómica
<p>KSHV:</p> <ul style="list-style-type: none"> - vFLIP (ativação NF-κB com efeito pró-inflamatório) - vIL-6 (por analogia a IL-6) <p>VIH-1:</p> <p>Estimulação antigénica crónica</p> <p>Hp</p> <p>- Estimulação antigénica crónica.</p> <p>- Promoção de microambiente pró-inflamatório</p>		<p>Produtos da microbiota gastrointestinal</p> <ul style="list-style-type: none"> - Butirato (inibição de NF-κB, aparente efeito protetor na evolução de linfomas e MM) - L-Glutamina (reciclagem produtos azotados, aparente promotor de MM) <p>Staphylococcus aureus</p> <p>- enterotoxina A (ativação de STAT3 promovendo proliferação de linfócitos T)</p>	<p>VIH-1:</p> <ul style="list-style-type: none"> - p17 (promove angiogénese via ativação de recetores CXCRs) 			<p>VEB:</p> <ul style="list-style-type: none"> - EBNA-1 (via expressão de RAG-1 e RAG-2) - LMP-1 (inibe DNA-PK, inibindo reparação DNA) <p>VIH-1:</p> <ul style="list-style-type: none"> - TAT (via aumento de expressão RAG-1) <p>HTLV-1:</p> <ul style="list-style-type: none"> - TAX (inição de DNA Damage Response)

Tabela 1. Hallmarks de cancro (Douglas Hanahan e Robert Weinberg) e exemplos selecionados dos principais mecanismos oncogénicos dos microrganismos. CagA (*Cytotoxin-associated gene A*), CXCRs (*CXC chemokine receptors*), EBNA (*EBV-nuclear antigen*), Hp (*Helicobacter pylori*), IL-6 (*Interleucina 6*), LMP (*Latent membrane protein*), MM (*Mieloma múltiplo*), NF-κB (*Nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B cells*), p17 (proteína de matriz 17), RAG (*Recombination activation gene*), VEB (*virus Epstein-Barr*), vFLIP (*viral FLIP*), VIH-1 (*Virus da Imunodeficiência Humana tipo 1*), vIL-6 (*viral IL-6*), HBZ (*HTLV-1 bZIP factor*), HTLV-1 (*human T-cell leukaemia/Lymphotropic virus type 1*) TAT (*Trans-activator of transcription*).