PUBVET, Publicações em Medicina Veterinária e Zootecnia.

DOI: <https://doi.org/10.31533/pubvet.v01n07a73.1-19>

Filogenia do papilomavírus e sua correlação com papilomavírus humano (*Human papillomavirus* – HPV) e animal - revisão de literatura

Rachel Siqueira de Queiroz Simões Marins¹

¹ Médica Veterinária, Mestre em Produção Animal, Doutoranda em Doenças Infecto-contagiosas, Laboratório de Sanidade Animal, Setor de Virologia e Viroses, Hospital Veterinário, Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro.

Resumo

O papilomavírus está classificado atualmente na família *Papillomaviridae* com 17 gêneros incluindo diferentes espécies com os tipos virais descritos. A nomenclatura oficial e sua classificação estão restritas ao Comitê Internacional de Taxionomia Viral – ICTV. Este artigo retrata uma revisão de literatura atualizada na área do papilomavírus humano (*Human papillomavirus* - HPV) e animal relacionando o estudo da evolução filogenética viral, potencial oncogênico e similaridade genética interespecies.

Palavras chave: Papilomavírus, potencial oncogênico, tipos virais

Introdução

Segundo o Comitê Internacional de Taxonomia Viral (*International Commite on Taxonomy of Viruses* - ICTV), a árvore filogenética das papilomavíroses humana e animal compreendem cinco supergrupos classificados em A, B, C, D e E.

No supergrupo A enquadram-se principalmente os papilomavírus humano (*Human papillomavirus* – HPV), o papilomavírus do chimpanzé (*Pigmy chimpanzee papillomavirus* – PCPV) e o papilomavírus do macaco Rhesus (*Rhesus papillomavirus* – RhPV). Nesse grupo encontramos os HPVs que infectam a pele e é subdividido em I e II. O subgrupo I causa as verrugas cutâneas (HPV1, HPV4, HPV41, HPV48, HPV60, HPV63 e HPV65) e o subgrupo II compreende os HPVs que são relacionados à epidermodisplasia verruciforme onde há duas divisões: o IIa, raramente associado às lesões malignas (HPV14, HPV19, HPV20, HPV21 e HPV25) e o IIb, mais relacionados a neoplasias malignas (HPV5, HPV8, HPV12 e HPV47) (GAMONAL, 2001).

O supergrupo B envolve somente as cepas virais de HPVs que induzem alterações da doença Epidermodisplasia Verruciforme (EV). Essa doença hereditária se caracteriza por infecções cutâneas disseminadas causadas pelo HPV. A susceptibilidade ao vírus é herdada por um gene autossômico recessivo, embora existam relatos de padrões autossômico dominante ou ligada ao cromossoma X. Os indivíduos apresentam uma imunodeficiência celular com diminuição da função e do número de linfócitos T *helper* (GAMONAL, 2001).

O supergrupo C envolve as fibropapilomavíroses de animais ungulados composta de papilomavírus de bovinos (*Bovine papillomavirus* – BPV), papilomavírus de ovinos (*Ovine papillomavirus* – OPV), papilomavírus de elefantes (*Elephant papillomavirus* – EPV) e papilomavírus de cervos (*Deer papillomavirus* – DPV).

No supergrupo D enquadram-se somente as cepas virais bovinas BPV-3, BPV-4 e BPV-6.

No supergrupo E encontram-se o papilomavírus oral canino (*Canine oral papillomavirus* - COPV), papilomavírus felino (*Feline papillomavirus* - FdPV), papilomavírus de coelhos da cauda de algodão (*Cottontail rabbit papillomavirus* - CRPV) e as cepas virais humanas HPV-1, HPV-41 e HPV-63.

Os papilomas também têm sido descritos em outras espécies tais como: papilomavírus de alces europeus (*European elk papillomavirus* - EEPV), papilomavírus do passeriforme Chaffinch (*Chaffinch papillomavirus* - ChPV), papilomavírus de eqüinos (*Equine papillomavirus* - EqPV), papilomavírus de camundongos (*Multimammate mouse papillomavirus* - MmPV), papilomavírus oral de coelhos (*Rabbit oral papillomavirus* - ROPV), papilomavírus de renas (*Reindeer papillomavirus*), papilomavírus do macaco Colobus (*Colobus monkey papillomavirus* - CgPV) e papilomavírus de roedores (*Mastomys natalensis papillomavirus* - MnPV).

Estudos recentes têm demonstrado evidências moleculares da associação do papilomavírus com lesões cutâneas microscópicas indicativas de papilomatose e a presença de numerosas partículas virais intranucleares encontradas em “peixe-boi” (*Trichechus manatus latirostris*) de vida livre e de cativeiro (WOODRUF et al., 2003). Há ainda estudos em animais australianos como coalas e cangurus, em animais marinhos como os golfinhos, canídeos selvagens como as raposas e em quirópteros como os morcegos frutíferos.

Há ainda novos estudos envolvendo outras espécies animais com lesões sintomáticas de papilomatose, como, por exemplo, papagaio (*Amazona aestiva*), tartaruga de couro (*Caretta caretta*), tartaruga verde (*Chelonia mydas*), iguana verde (*Iguana iguana*), Boto-de-burmeister (*Phocoena spinipinnis*) entre outras.

Histórico

O papilomavírus humano foi o primeiro vírus tumorgênico a ser transmitido experimentalmente de um hospedeiro para outro. Isto ocorreu em 1894, quando Licht se auto-inoculou com material da verruga do seu próprio irmão e verificou o aparecimento de uma verruga no local da inoculação. Mais tarde, em 1907, Ciuffo foi o primeiro a demonstrar a etiologia das verrugas cutâneas, inoculando em sua própria mão extrato de verrugas (SANTOS et al., 2000).

A infecciosidade de filtrados de suspensões de verrugas de bovinos foi demonstrada pela primeira vez por CRECH (1929) citado por MAYR e GUERREIRO, 1988. Naquela época, o tropismo para o epitélio cutâneo já era notado e devido às suas características físico-químicas, acreditou-se que o agente causal fosse um vírus. A partir daí, o vírus foi identificado na maioria dos países, inclusive no Brasil (MAYR e GUERREIRO, 1988).

Alguns autores acreditam que a comprovação da etiologia da primeira infecção viral, *Canine oral papillomavirus* (COPV) ocorreu em 1930, um ano após a demonstração da infecção das verrugas (APPEL, 1987).

Outros relatos sugerem que a primeira descrição da natureza infecciosa das verrugas foi feita por Shope em 1933, demonstrada através de infecção experimental de coelhos domésticos com extratos celulares retirados de papilomas que acometiam os coelhos selvagens (GAMONAL , 2001).

Em 1934, os pesquisadores Rous & Bear relataram a transformação maligna desses papilomas quando transplantados para órgão internos e verificaram que essa mudança estava relacionada não somente à presença do vírus do papiloma de Shope, também chamado de *Cottontail rabbit papillomavirus* – CRPV, mas a fatores individuais do hospedeiro. Um ano mais tarde, os mesmos pesquisadores observaram que no local da inoculação do vírus, houve o surgimento de carcinoma *in situ* evidenciando o potencial oncogênico do CRPV (GAMONAL , 2001).

A comprovação da atividade carcinogênica do CRPV e a demonstração de que o CRPV era um vírus DNA, ocorreu em 1961, quando os pesquisadores Ito & Evans utilizaram DNA purificado do CRPV ou DNA extraído de papilomas e carcinomas induzidos por CRPV e obtiveram a formação de carcinomas em coelhos domésticos (GAMONAL , 2001).

Por volta de 1960, o primeiro genoma do papilomavírus foi clonado com sucesso em bactérias, o que propiciou avanços na área da biologia molecular deste grupo de vírus (HOWLEY, P.M.& LOWY, D.R. ,2001).

Em 1961, foi obtida a identificação sorológica do vírus e, em 1963, foi possível à observação da estrutura viral ao microscópico eletrônico (WITTMANN, 1999).

No final do século XIX, já haviam sido descritas neoformações papilomatosas em algumas espécies animais, mas suspeitava-se de diversos agentes externos como causa das lesões (WITTMANN, 1999).

Em 1936, foram descritos os primeiros relatos de fibropapiloma eqüino (SCHULMAN et al., 2001). Já em 1951, foi registrado o aparecimento espontâneo e experimental de papilomas no tecido cutâneo e região naso-labial de eqüinos (WITTMANN, 1999).

A primeira descrição de papilomas cutâneos na região mamária da espécie caprina foi feita em 1954 (MOULTON, 1990). E no ano de 1961, foi descrita pela primeira vez a apresentação de papilomas infecciosos no saco prepucial de suínos (WITTMANN, 1999).

O fibropapiloma, por sua vez, foi descrito na pele de bovinos por BARTHOLD et al. em 1974 citado por HAYWARD et al. (1993) e nas tetas por MEISCHKE em 1979 citado por HAYWARD et al. (1993).

Papilomas escamosos filiformes foram primeiramente descritos em ovelhas em 1965 por HEAD citado por HAYWARD et al. (1993) e associado com a infecção pelo papilomavírus por GIBBS et al. (1975) citado por HAYWARD et al. (1993). TRENFIELD et al. (1990) descreveram a associação entre o

papilomavírus e tumores epiteliais expostos à luz solar, que desencadearam sinais pré-malignos na orelha de uma ovelha.

Na espécie felina, somente em 1990, foi relatado o primeiro caso de fibropapiloma cutâneo felino (HANNA e DUNN, 2003).

Contudo, somente na década de 80, atentou-se para o isolamento dos HPVs anogenitais classificados de baixo risco , HPV 6 e HPV 11 e os de alto risco, HPV 16 e HPV 18, o que resultou na expansão de estudos epidemiológicos e experimentais (GAMONAL , 2001).

Taxionomia

O vírus da papilomatose está classificado na atual família *Papillomaviridae*, antiga *Papovaviridae*, que antes só continha o gênero *Papillomavirus* e atualmente contém vários gêneros: *Alphapapillomavirus*, *Betapapillomavirus*, *Gammapapillomavirus*, *Deltapapillomavirus*, *Epsilonpapillomavirus*, *Zetapapillomavirus*, *Etapapillomavirus*, *Thetapapillomavirus*, *Iotapapillomavirus*, *Kappapapillomavirus*, *Lambdapapillomavirus*, *Mupapillomavirus*, *Nupapillomavirus*, *Xipapillomavirus*, *Omikronpapillomavirus* e *Pipapillomavirus*.

Estes diferentes gêneros englobam diferentes espécies virais (algumas já oficialmente nomeadas e classificadas, e outras ainda sujeitas à oficial nomenclatura e classificação pelo ICTV), as quais podem acometer diferentes espécies de animais domésticos (incluindo a espécie humana) e animais silvestres.

De acordo com as propriedades físico-química do vírus, as partículas virais infectantes medem entre 44-55 nm de diâmetro; possuem nucleocapsídeo de simetria icosaédrica com 72 capsômeros (60 hexâmeros e 12 pentâmeros) arranjados em T e ausência de envelope viral (MURPHY et al., 1999; SANTOS et al., 2000).

Evolução da Origem Filogenética do Papilomavírus

A diversidade e a conexão entre as papilomavíroses (PVs) são entendidas nos moldes e escalas de evolução do papilomavírus (CHAN et al., 1997).

Evidências sugerem que os papilomavírus são hospedeiros espécie - específicos ou induzem lesões verrucosas somente em hospedeiros muito próximos filogeneticamente entre si (SUNDBERG et al., 2000).

A comparação de diferentes papilomavírus tem mostrado que os oito genes conhecidos (E1 a E8) são homólogos embora existam seqüências distintas. Estudos funcionais destas homologias tem sido a base para a nomenclatura, taxionomia e filogenia dos papilomavírus (CHAN et al., 1997).

A epidemiologia molecular das variantes de diversos tipos de HPV sugerem que estes tipos de HPVs já existiam a 100.000 anos atrás (CHAN et al., 1997).

Baseado na escala de evolução dos papilomavírus é importante saber se a diversificação da escala evolutiva dos papilomavírus ocorre como conseqüência de um hospedeiro específico e se há ou não a transmissão interespecíes, como um papel na geração da diversidade dos tipos de papilomavírus (CHAN et al., 1997).

Acredita-se que muitas espécies de animais domésticos, de mamíferos selvagens e aves podem ser infectadas por uma ou mais papilomavíroses específicas (SUNDBERG et al., 2000).

Diversas questões sobre o modo de evolução dos papilomavírus não estão completamente elucidados. Saber se algumas propriedades, a nível molecular de cada tipo de papilomavírus para seus hospedeiros e tecidos específicos, bem como analisar múltiplos tipos de papilomavírus que se desenvolvem em tecidos em comum e produzem patologias similares envolvendo o mesmo hospedeiro, são questões ainda obscuras no campo do entendimento da biologia viral (CHAN et al., 1997).

Numerosas correlações entre árvores filogenéticas de diferentes tipos de PVs, e seus respectivos hospedeiros e a diversidade dos tipos de PV com uma única espécie de hospedeiro, constituem duas teorias de evolução da origem filogenética dos papilomavírus (CHAN et al., 1997).

Estudo citogenético do Papilomavírus

A ocorrência de aberrações cromossômicas estruturais em cultura de linfócitos do sangue periférico de bovinos infectados pelo papilomavírus, após o consumo ou não de substâncias carcinogênicas da samambaia do campo (*Pteridium aquilinum*) e independentemente do desenvolvimento da hematúria enzoótica bovina tem sido descrita (STOCCO DOS SANTOS et al., 1998).

Foram observadas anomalias citogenéticas e aberrações numéricas e cromossômicas, como por exemplo, endoreduplicação, cromátides abertas, ruptura de cromátides, cromossomos dicêntricos e anéis cêntricos em queratinócitos humanos e células de rato contendo o oncogene E7 do HPV16.

Fragilidade cromossômica foi detectada em linfócitos de mulheres com lesões no colo do útero, após terem sido submetidas ao tratamento para HPV (STOCCO DOS SANTOS, et al., 1998).

Esses achados e registros anteriores da presença do DNA do BPV nos linfócitos dos bovinos e DNA de HPV nos linfócitos de mulheres com câncer cervical sustentam a possibilidade das papilomaviroses serem a causa da fragilidade cromossômica (STOCCO DOS SANTOS et al., 1998).

Replicação viral e biossíntese de macromoléculas

O genoma viral é constituído por um DNA de fita dupla circular variando de 5 a 8 Kbp de tamanho dividido em região inicial (E - *early*), que codifica as proteínas envolvidas na replicação do DNA viral e transformação celular (E1 a E8); região tardia (L - *late*), que codifica as proteínas do capsídeo (L1 e L2); e

região reguladora (LCR - *long control region*), onde se encontram a origem da replicação e os elementos para a transcrição e a replicação viral (SANTOS et al., 2000; TERAÍ et al., 2002).

O papilomavírus tipo 1 (*Bovine papillomavirus* - 1) inicialmente serviu como protótipo desses estudos, pois foi capaz de induzir transformação morfológica na cultura de células de tecidos e, a partir daí, esse ensaio foi útil para estudar as funções virais envolvidas no processo de indução de proliferação celular (HOWLEY, P.M.& LOWY, D.R. ,2001).

Tem sido provada uma dificuldade na propagação *in vitro* para isolamento do vírus (HOWLEY, P.M.& LOWY, D.R. ,2001). Entretanto, segundo EISA et al. (2000), o isolamento viral pode ser feito a partir da extração de verrugas de animais infectados, em cultura de células de tecido fetal bovino e em ovos de galinha embrionados.

Pouco é conhecido a respeito das etapas de replicação desse vírus, tais como: penetração, transporte para o núcleo, desnudamento e transcrição viral (SANTOS et al., 2000). O primeiro passo na infecção viral é a ligação do vírion com a célula. Os receptores dos papilomavírus não têm sido claramente identificados. Evidências bioquímicas sugerem a integrina $\alpha 6$ e $\beta 1$ ou $\beta 4$ como possíveis receptores (HOWLEY, P.M.& LOWY, D.R. ,2001), como também a clatrina e o heparam sulfato.

Em seguida, a proteína E1 forma um complexo de replicação com proteínas celulares, progredindo a replicação do DNA bidirecionalmente da origem da replicação na região LCR do genoma (SANTOS et al., 2000).

O DNA é então encapsulado por um processo de associação com proteínas de histonas celulares. Uma ligação transitória com a proteína E2 guia o DNA para dentro de um agregado de proteínas L1 e L2 virais que, eventualmente, formam o capsídeo. A liberação das partículas parece ser passiva, não citolítica, ocorrendo na camada cornificada do epitélio queratinizado (SANTOS et al., 2000).

Os virions do papilomavírus são compostos de duas proteínas tardias, L1 e L2. A proteína L1 constitui 90 a 95% do conteúdo protéico do virion e a

proteína L2 representa 5 a 10%. A proteína L1 é capaz da montagem viral, independente das partículas vírus-like (VLPs), quando expressa em células de eucariócitos infectados com vetores baculovírus ou com vaccinia vírus. A co-expressão do L1 e L2 resulta em VLPs contendo ambas proteínas estruturais desencadeando na montagem viral (SUZICH et al., 1995).

O capsídeo do papilomavírus contém uma maior proteína pesando aproximadamente 57 KDa, envolta pelo gen de leitura aberta L1 (*Open Reading Frame* - ORF) e contém uma menor proteína de 72 KDa envolvida pelo ORF L2 (DILLNER et al., 1991).

O ORF L1 é o mais fortemente conservado dos ORF's do papilomavírus, com aproximadamente 40% de resíduos de aminoácidos sendo idênticos quando relacionados aos papilomavírus filogeneticamente distantes. A análise das seqüências dos nucleotídios do gene L1 tem sido utilizada para a identificação das papilomavíroses humana e animal (TANABE et al., 2000). O ORF L2 é fortemente conservado somente em um pequeno fragmento do aminoterminal (DILLNER et al., 1991).

Vale ressaltar que todas as papilomavíroses compartilham epitopos de grupos específicos (DILLNER et al., 1991).

A infecção viral inicia-se com a ligação do virion na célula, sendo que os receptores do papilomavírus ainda não são inteiramente comprovados (SANTOS et al., 2000). O DNA é então capsulado e guiado, por uma ligação transitória com a proteína E2, para dentro de um agregado de proteínas L1 e L2 virais que formam o capsídeo (SANTOS, 2000).

Na camada cornificada do epitélio queratinizado ocorre liberação das partículas virais, sendo um processo passivo e não citolítico (SANTOS, 2000).

Papel Oncogênico do Papilomavírus

Ao longo do processo da carcinogênese, frequentemente o complexo E2-ORF é interrompido ou eliminado pela integração do genoma viral na célula hospedeira. O gene E2 é responsável pelo controle da expressão dos genes E6 e E7. A perda desse controle ou a inativação da expressão do gene E2 parece ser o ponto chave na alteração da forma do genoma viral. Com isso, a ausência da proteína E2 resulta no aumento da expressão das oncoproteínas E6 e E7 (GAMONAL, 2001).

As oncoproteínas E6 e E7 interagem com as proteínas regulatórias do ciclo celular induzindo a transformação neoplásica da célula (SANTOS et al., 2000; GAMONAL, 2001). As expressões dos genes E6 e E7 são necessárias para a imortalização do queratinócito e para a manutenção do fenótipo celular do câncer (GAMONAL, 2001).

A replicação de muitos vírus requer genes celulares para serem ativos em diferentes estágios do ciclo celular. O produto gene, retinoblastoma, p105 Rb, é um membro chave de genes celulares que regula o ciclo celular e a expressão do gene normal, ações tais como a supressão do desenvolvimento do tumor (CAMPO, 1997). Assim como o papel fisiológico da proteína p53 é regular os genes celulares envolvidos na progressão do ciclo e proliferação celular.

O produto dos genes supressores tumorais, são as proteínas p53 e pRB que estão envolvidas no controle do ciclo celular. A p53 interage com E6 e a proteína do retinoblastoma (pRB), por sua vez, interage com E7 (SANTOS et al., 2000). As interações de E6 e E7 com p53 e Rb, respectivamente, levam a uma instabilidade genômica que pode representar um passo essencial para o desenvolvimento de malignidade (SANTOS et al., 2000).

Alguns achados sugerem que as oncoproteínas virais, especificamente os complexos formados pelos produtos do gene supressor tumoral celular como o E6 e o p53, bem como o E7 com o do gene pRB, estariam envolvidos no potencial oncogênico do papilomavírus. A inativação ou mutação no gene p53 resulta na perda do controle do ciclo celular e induz o aumento da proliferação

tumoral. E as mutações do pRB ou a inativação do pRB causam o descontrole na proliferação celular e esse desarranjo é muitas vezes um fator crucial no desenvolvimento dos tumores malignos (GAMONAL, 2001).

Acredita-se que a inativação das proteínas nucleares pRB e p53 desempenhe uma função essencial na carcinogênese do papilomavírus (GAMONAL, 2001).

Transmissão geral dos Papilomavírus

A transmissão interespécies parece ocorrer raramente em casos de viroses de DNA que tem sido proposto ser estritamente relacionado pelas interações moleculares entre vírus e proteínas reguladoras do hospedeiro. Tal restrição não é exclusiva de todas as papilomavirose, porque alguns papilomavírus de animais ungulados podem amplificar gens heterólogos nos seus hospedeiros em extremas condições naturais e experimentais. Mas, não existe nenhum registro de nenhum tipo de HPV ter sido detectado em animais ou de um tipo de papilomavírus animal ter sido detectado em humanos (CHAN et al., 1997).

Apesar da transmissibilidade interespécies não ter sido sistematicamente estudada em condições experimentais, não se deve subestimar a falta de registros de casos, dada à frequência do contato dos humanos com animais domésticos e silvestres (CHAN et al., 1997).

Correlação geral dos Papilomavírus

Devido aos avanços no sequenciamento dos sorotipos, foi possível estabelecer a classificação dos HPVs de acordo com a comparação do DNA das *Open Reading Frames* (ORFs) do E6, do E7 e do L1 e uma diferença nestas ORFs em mais de 10%, resultaria na definição de novos tipos. Atualmente, diferenças apenas na ORF do L1 que excedem 10% dos protótipos estabelecidos resultaria numa nova definição de novos tipos de HPVs. Vale

ressaltar que os subtipos ou variantes de um tipo de HPV, normalmente diferem de 2 a 5% (GAMONAL, 2001).

Com isso, mais de 100 tipos de papilomavírus têm sido descritos nos humanos, enquanto somente 20 tipos têm sido confirmados nos animais. Em algumas espécies de hospedeiros, múltiplos tipos de papilomavírus têm sido encontrados e dados disponíveis sugerem alguma correlação entre cada tipo de papilomavírus, patologia e tecido alvo preferido (tecido epitelial, epitélio estratificado da mucosa e células mesenquimais da derme) (CHAN et al., 1997).

Tem sido pesquisado que os peptídeos L1 e L2 do HPV-16, quando usados para mapear locais antigênicos e imunogênicos, induzem uma reação cruzada entre os HPV, BPV (*Bovine papillomavirus*), CPV (*Caprine papillomavirus*) e APV (*Avian papillomavirus*) (DILLNER et al., 1991).

Correlação do COPV com HPV

A seqüência do nucleotídeo mostrou cerca de 64% de similaridade para a região L1 do papilomavírus humano (*Human papillomavirus*-HPV) e 57% de similaridade com o COPV, indicando que o papilomavírus cutâneo canino, obtido a partir de lesões dos nervos epidermais pigmentados, é geneticamente mais próximo do HPV do que COPV (TANABE et al., 2000).

Através de amostras de tumores caninos amplificadas pela análise de PCR, foi possível identificar um tipo de papilomavírus canino que apresentou 79% de similaridade com o HPV-69, uma cepa viral humana considerada de alto risco de malignidade para o câncer de colo do útero nas mulheres (SOUZA et al., 2003).

Achados histológicos, citológicos e ultra-estruturais da infecção cutânea causada no Boxer evidencia similaridade aos resultados encontrados no HPV-4, HPV-60 e HPV-65 (NET et al., 1997).

Correlação do papilomavírus felino com o papilomavírus humano

Microscopicamente, é possível observar em amostras de papilomavírus felino uma grande inclusão citoplasmática encontrada em células de HPV-1, vírus causador de verruga plantar nos humanos (SUNDBERG et al., 2000).

O papilomavírus induz lesões imunossupressoras nos gatos domésticos similares às encontradas nos indivíduos com traço autossômico recessivo de epidermodisplasia verruciforme (EV) (SUNDBERG et al., 2000). A epidermodisplasia verruciforme (EV) é uma doença rara e hereditária que caracteriza-se pelo aparecimento de lesões verrucosas planas e disseminadas e as áreas expostas à radiação ultra-violeta (RUV) geralmente evoluem para lesões de caráter pré-maligno denominadas de carcinomas. Pesquisadores do HPV têm associado à doença em humanos com placas cutâneas na pele de gatos domésticos comumente diagnosticados como doença de Bowen ou doença de Bown's like (SUNDBERG et al., 2000). A doença de Bowen ou até recentemente papilose ou papilomatose de Bowenoid tem sido diagnosticado nos casos de carcinoma das células escamosas *in situ* multicêntrico predominantemente na região anogenital dos humanos (SUNDBERG et al., 2000).

A doença de Bowen é um tipo diferenciado de carcinoma das células escamosas *in situ* (CEC) que caracteriza-se por desarranjo da epiderme, perda da estratificação das células escamosas, atipias com mitoses e queratinização celular ímpar. Geralmente, se apresenta como placa de superfície vulvética, de coloração branca, rósea ou avermelhada.

Correlação do papilomavírus felino com outras espécies domésticas

Pela análise da seqüência de nucleotídeos do gene L1 foi possível demonstrar que o genoma do FdPV está estritamente relacionado com COPV apresentando 86% de similaridade (MASANORI et al., 2002).

São encontradas grandes inclusões citoplasmáticas observadas no papilomavírus canino tipo 2 (CfPV-2), causador de verrugas cutâneas invertidas, assim como no papilomavírus do gato doméstico (FdPV-1 – causadosr de lesões cutâneas e FdPV-2 – responsável pelas lesões de mucosa) (SUNDBERG et al., 2000).

Nessas inclusões citoplasmáticas do cão (*Canis domesticus*), do gato doméstico (*Felis domesticus*) e do leão Asiático (*Panthera leo*) observa-se aberrações ultraestruturais intermediárias no filamento da montagem viral induzidas pelo papilomavírus (SUNDBERG et al., 2000).

Em relatos recentes sobre o fibropapiloma cutâneo felino, pode-se constatar que o gene E1 isolado do PV apresentou 75% de homologia com o BPV-1 (SCHULMAN et al., 2003), comprovando forte evidência na associação do fibropapiloma cutâneo felino com o papilomavírus bovino (HANNA e DUNN, 2003).

Histologicamente, os fibropapilomas cutâneos felinos são similares àqueles observados nos fibropapilomas bovino. Por outro lado, o fibropapiloma felino e sarcóide eqüino são praticamente considerados idênticos, caracterizados pela proliferação de fibroblastos com hiperplasia epitelial (SCHULMAN et al., 2001).

A etiologia do papilomavírus bovino como causa do sarcóide eqüino foi primeiramente registrado em 1951. Desde então, numerosos estudos têm provado a evidência de que o BPV está relacionado com o desenvolvimento do sarcóide eqüino, principalmente o BPV-1 e BPV-2 (SCHULMAN et al., 2001).

BOLEY (1940) citado por STURION et al. (1997) afirma que o vírus da papilomatose bovina é altamente específico. Entretanto COOK e OLSON (1951) e SEGRET et al. (1955) citado por STURION et al. (1997),

reproduziram a doença em eqüinos e verificaram que cavalos com verrugas causadas pelo BPV possuem anticorpos neutralizantes em seu soro, enquanto que bovinos com papilomatose não possuem. Verificaram também que uma amostra do BPV com baixa virulência para bovinos apresentou baixo poder infectante para eqüinos (STURION et al., 1997).

O sarcóide eqüino é o tumor de pele mais comum nos cavalos, sendo o papilomavírus seu agente causal mais provável, pois lesões similares a esta neoplasia foram produzidas experimentalmente com inoculações de BPV em cavalos (STURION et al., 1997; MURPHY et al., 1999).

FOZ FILHO et al. (2002) evidencia que o próprio papilomavírus eqüino é o causador do sarcóide nesta espécie. Entretanto, seqüências de DNA homólogas às do BPV-1 e BPV-2 foram encontradas em tumores sarcóides através de métodos diagnósticos (BLOOD e RADOSTITS, 1991; MURPHY et al., 1999), sendo que BLOCH et al. (1994) confirmam a presença de apenas um tipo viral (BPV-1 ou BPV-2) em diferentes lesões de um mesmo animal.

Correlação do papilomavírus ovino com o papilomavírus bovino

É discutível a possibilidade do OPV ser um subtipo do BPV-2, baseado no experimento desenvolvido por TRENFIELD et al. em 1990, quando trataram uma lesão cutânea de orelha em um ovino com endonucleases de restrição, utilizando o mesmo padrão das 12 enzimas existentes para o DNA do BPV. Foram utilizadas oito enzimas idênticas das 12 para o BPV-2, e duas iguais das 12 enzimas para o BPV-1 e com isso, concluíram que o OPV apresentou relação mais estreita com o BPV-2 do que com o BPV-1.

Correlação do BPV com HPV

A alta incidência de verrugas cutâneas em açougueiros trouxe a suspeita de transmissão da papilomatose de bovinos para humanos. Embora, o vírus isolado destes trabalhadores não tenha demonstrado relação com nenhum BPV já identificado (MURPHY et al., 1999).

Entretanto, estudos realizados na Grã-Bretanha registram que funcionários de abatedouros se contaminaram com BPV ao manipularem carne contaminada.

Conclusão

Atualmente, as pesquisas estão focalizadas nos mecanismos da carcinogênese induzida pelo vírus do papiloma, pesquisando de que forma os genes virais influenciam o crescimento celular, como suas oncoproteínas interagem com os componentes da célula hospedeira, e em que nível se encontra a perda das funções específicas da célula hospedeira e falha no sistema imune.

Referências Bibliográficas

MURPHY, F.A., GIBBS, P.J., HORZINEK, M.C., STUDDERT, M.J (1999) *Veterinary Virology*, 3.ed., Academic Press, 629p.

SCHULMAN, F.Y., KRAFFT, A.E., JANCZEWSKI, T (2001) Feline cutaneous fibropapillomas: clinicopathologic findings and association with papillomavirus infection. *Veterinary Pathology*, 38:291-296.

DILLNER, L., HEINO, P., MORENO-LOPEZ, J., DILLNER, J (1991) Antigenic and immunogenic epitopes shared by human papillomavirus type 16 and bovine, canine, and avian papillomaviruses (1991) *Journal of Virology*, 65 (12) 6862-6871.

Marins, R.S.Q.S. Filogenia do papilomavírus e sua correlação com papilomavírus humano (human papillomavirus – hpv) e animal - revisão de literatura. PUBVET, Londrina, V. 1, N. 7, Art# 73, Nov3, 2008.

CHAN, S-Y., BERNARD, H-U., RATTERREE, M., BIRKEBAK, T.A., FARAS, A.J., OSTROW, R (1997) Genomic diversity and evolution of papillomaviruses in Rhesus Monkeys. *Journal of Virology*, 71(7):4938-4943.

SUNDBERG, J.P., VAN RANST, M., MONTALI, R., HOMER, B.L., MILLER, W.H., ROWLAND, P.H., SCOTT, D.W., ENGLAND, J.J., DUNSTAN, R.W., MIKAELIAN, I., JENSON, A.B. (2000) Feline papillomas and papillomaviruses. *Veterinary Pathology*, 37:1-10.

SANTOS, N.S.O (2002) Diagnóstico Laboratorial das viroses. In: *Introdução à virologia humana*. Santos, N.S.O., Romanos, M.T.V., Wigg, M.D (eds.) Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p: 25-46.

WITTMANN, W (1999) Infecções por papovavírus. In: Beer, J (ed.) *Doenças Infecciosas em Animais Domésticos*. São Paulo: Roca, p. 256-261.

TERAI, M., DeSALLE, R., BURK, R.D (2002) Lack of canonical E6 and E7 Open reading Frames in bird Papillomaviruses: *Fringilla coelebs* Papillomavirus and *Psittacus erithacus timneh* Papillomavirus. *Journal of Virology*, 76(19): 10020-10023.

WOODRUFF, R.A, BONDE, R.K., ROMERO, C.H. (2005) Preliminary molecular characterization of Manatee papillomavirus from skin lesions of the Florida Manatee (*Trichechus manatus latirostris*) *Journal of Wildlife Disease*, 41(2):437-441.

HOWLEY, P.M., LOWY, D.R. (2001) Papillomaviruses and Their Replication. In: KNIPE, D.M., HOWLEY, P.M. (eds.) *Fields Virology*. 4.ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins Publishers, p. 2197-2229.

INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUSES – ICTV (2006) *ICTV approved Virus Orders, Families and Genera*; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTVdb/Ictv/index.htm> em 03/09/06

STURION, D.J., PARDO, E.P., TANAKA, N.M (1997) Tratamento da papilomatose bovina com implante axilar. *Unimar Ciências*, 6 (2):51-58.

FOZ FILHO, R.P.P., LUCAS, R., MAIORCA, P.C., YOSHINO, M.L (2002) Retirada cirúrgica de fibropapiloma eqüino por meio de criocirurgia. *Revista Brasileira de Ciências Veterinárias*, 9(1):282-283.

BLOOD, D.C., RADOSTITS, O.M. (1991) Clínica Veterinária. In: *Doenças virais caracterizadas por lesões cutâneas*, 7.ed., Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, p. 790 - 805.

NET, J.L., ORTH, G., SUNDBERG, J.P., CASSONNET, P., POISSON, L., MASSON, M.T., GEORGE, C., LONGEART, L. (1997) Multiple pigmented cutaneous papules associated with a novel canine papillomavirus in a immunosuppressed dog. *Veterinary Pathology*, 34: 8-14.

TANABE, C., KANO, R., NAGATA, M., NAKAMURA, Y., WATANABE, S., HASEGAWA, A. (2000) Molecular characteristics of cutaneous papillomavirus from the canine pigmented epidermal nevus. *Journal Veterinary Medicine Science*, 62 (11): 1189-1192.

SUZICH, J.A., GHIM, S., PALEMR-HILL, F.J., WHITE, W.I., TAMURA, J.K., BELL, J.A., NEWSOME, J.A., JENSON, A.B., SCHLEGEL, R. (1995) Systematic immunization with

Marins, R.S.Q.S. Filogenia do papilomavírus e sua correlação com papilomavírus humano (human papillomavirus – hpv) e animal - revisão de literatura. PUBVET, Londrina, V. 1, N. 7, Art# 73, Nov3, 2008.

papillomavirus L1 protein completely prevents the development of viral mucosal papillomas. *Immunology*, 92: 11553-11557.

STOCCO DOS SANTOS, R.C., LINDSEY, C.J., FERRAZ, O.P., PINTO, J.R., MIRANDOLA, R.S., BENESI, F.J., BIRGEL, E.H., PEREIRA, C. A. B., BEÇAK, W. (1998) Bovine papillomavirus transmission and chromosomal aberrations: an experimental model. *Journal of General Virology*, 79: 2127-2135.

EISA, M.I., KANDEEL, A., EL-SAWALHY, A.A., ABOUEL-FETOUH, M.S. (2000) Some studies on bovine papillomavirus infection in cattle with trials of its treatment. *Veterinary Medicine Journal Giza*, 48 (1): 47-55

HAYWARD, M.L.R., BAIRD, P.J., MEISCHKE, H.R.C (1993) Filiform viral squamous papillomas on sheep. *Veterinary Record*, 132(4):86-88.