

Könyvtárként az NLM hozzáférést biztosít a tudományos irodalomhoz. Az NLM-adatbázisba való felvétel nem jelenti a tartalomnak az NLM vagy a National Institutes of Health általi jóváhagyását vagy egyetértését.

További információ: [PMC Jogi nyilatkozat](#) | [PMC szerzői jogi megjegyzés](#)



[Clin Microbiol Rev.](#) 2004 július; 17. (3): 495–508.

PMCID: PMC452549

doi: [10.1128/CMR.17.3.495-508.2004](https://doi.org/10.1128/CMR.17.3.495-508.2004)

PMID: [15258090](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15258090/)

Feltörekvő emberi patogén majomvírus 40 és szerepe a rákban

[Regis A. Vilchez](#)^{1,2} és [Janet S. Butel](#)^{2,*}

ABSZTRAKT

A poliomavírus majomvírus 40 (SV40) egy ismert onkogén DNS-vírus, amely elsődleges agy- és csontrákot, rosszindulatú mesotheliomát és limfómákat idéz elő laboratóriumi állatokban. A meggyőző bizonyítékok azt mutatják, hogy az SV40 fertőzéseket okoz manapság az emberekben, és új kórokozót jelent. Az 1793 rákos beteg molekuláris, kóros és klinikai adatainak metaanalízise azt jelzi, hogy az SV40 kockázata jelentős mértékben megnő az emberi elsődleges agydaganatokkal, primer csontrákokkal, rosszindulatú mesotheliomával és non-Hodgkin limfómával kapcsolatban. A kísérleti adatok határozottan arra utalnak, hogy az SV40 funkcionálisan fontos lehet egyes humán rosszindulatú daganatok kialakulásában. Ezért az SV40 által laboratóriumi állatokban kiváltott daganatok fő típusai megegyeznek azokkal az emberi rosszindulatú daganatokkal, amelyekről SV40 markereket találtak. Az Institute of Medicine a közelmúltban arra a következtetésre jutott, hogy „a biológiai bizonyítékok mérsékelten erősek arra vonatkozóan, hogy az SV40-expozíció természetes körülmények között rákot okozhat az emberben”. Ez az áttekintés azokat a felhalmozódó adatokat elemzi, amelyek arra utalnak, hogy az SV40 olyan kórokozó, amelynek lehetséges etiológiai szerepe lehet az emberi rosszindulatú daganatokban. A jövőbeni kutatási irányokat mérlegelik.

BEVEZETÉS

A 40-es poliomavírus majomvírus (SV40) egy erős DNS-tumorvírus, és egyre több bizonyíték utal arra, hogy felbukkanó humán kórokozó ([1](#), [10](#), [12](#), [13](#), [39](#), [49](#), [50](#), [66](#), [111](#), [123](#)). A Nemzeti Akadémiák Orvostudományi Intézete a közelmúltban arra a következtetésre jutott, hogy „a biológiai bizonyítékok erősek arra vonatkozóan, hogy az SV40 egy átalakuló vírus”, és hogy „a biológiai bizonyítékok mérsékelten erősek arra vonatkozóan, hogy az SV40 expozíció természetes körülmények között rákot okozhat az emberben” ([111](#)). Ezenkívül két másik független tudományos testület is hasonló következtetésekre jutott ([53](#), [131](#)). Egy közelmúltbeli elemzés azt javasolta, hogy az SV40-et fel kell venni a 2A. csoportba tartozó rákkeltő anya-

gok (azaz olyan szerek, amelyek esetében a bizonyítékok jelzésértékűek, de nem véglegesek az emberi karcinogenezis szempontjából) a Nemzetközi Rákkutató Ügynökségnek ([39](#)). Ezért, mivel az SV40-t erős onkogén ágensként ismerik el, fontos értékelni a növekvő számú adatot, amely a vírust egyes humán rosszindulatú daganatokban okozza. Ez az áttekintés megvizsgálja az SV40 patogenezisének biológiai, patológiai és klinikai bizonyítékait, és megvitatja azokat a jövőbeli irányokat, amelyek szükségesek a vírus etiológiai szerepének meghatározásához e pusztító betegségek némelyikében.

A polio vakcinák SV40 fertőzésének története

Az SV40 poliomavírus felfedezése, valamint kórokozóként való behurcolása az emberi populációba a gyermekbénulás elleni vakcina korai formáinak kifejlesztéséhez és világméretű elterjedéséhez kötődött ([13](#) , [95](#) , [111](#) , [123](#)). A gyermekbénulás elleni vakcinák inaktivált (Salk) és korai élő, legyengített (Sabin) formái véletlenül SV40-nel szennyeződtek ([95](#) , [97](#) , [111](#)). Ezenkívül az egyesült államokbeli katonai személyzetnek 1961 és 1965 között kiosztott különböző adenovírus-vakcinák is tartalmaztak SV40-et ([64](#)). A vírusfertőzés azért következett be, mert ezeket a korai vakcinákat rhesusmajmokból származó primer vesesejtek tenyésztésében állították elő, amelyek gyakran természetesen fertőzöttek SV40-vel ([13](#) , [95](#) , [111](#)). A fertőző SV40 túlélte az oltóanyag-inaktivációs kezeléseket, és óvatos becslések szerint az Egyesült Államokban akár 30 millió ember (gyermekek és felnőttek) is ki volt téve élő SV40-nek 1955 és 1963 között, amikor potenciálisan fertőzött gyermekbénulás elleni vakcinákat adtak be ([95](#) , [111](#)). Világszerte emberek milliói voltak potenciálisan kitéve az SV40-nek is, mivel a fertőzött polio vakcinákat sok országban terjesztették és alkalmazták ([85](#) , [123](#)). Ezek az adatok arra a következtetésre vezették az Institute of Medicine-t, hogy „a biológiai bizonyítékok mérsékelten erősek arra vonatkozóan, hogy a gyermekbénulás elleni oltásból származó SV40-expozíció összefüggésben áll az SV40-fertőzéssel emberekben” ([111](#)).

Röviddel a felfedezése után az SV40-ről kiderült, hogy egy erős onkogén DNS-vírus ([13](#)). Állatmodellekben az SV40 által kiváltott neopláziák közé tartozott az elsődleges agyrák, rosszindulatú mesotheliomák, csontdaganatok és szisztémás limfómák ([13](#)). Ezt követően számos in vitro vizsgálat megállapította, hogy az SV40 onkogén kapacitása a kritikus sejtciklus-szabályozási útvonalak megzavarását tükrözi ([9](#) , [96](#) , [116](#)). Az elmúlt évtized során számos független laboratóriumban publikált tanulmány, különböző molekuláris biológiai technikákat alkalmazva kimutatta az SV40 nagy tumorantigént (T-ag) vagy DNS-t elsődleges emberi agy- és csontszövetekben, valamint rosszindulatú mesotheliomában ([1](#) , [13](#) , [39](#) , [50](#) , [123](#)). Újabb tanulmányok kimutatták, hogy az SV40 T-ag szekvenciák szignifikánsan összefüggenek a non-Hodgkin limfómával (NHL) ([102](#) , [124](#) , [125](#)). Ezért az SV40 által laboratóriumi állatokban kiváltott daganatok fő típusai megegyeznek azokkal az emberi rosszindulatú daganatokkal, amelyekről SV40 markereket találtak. A molekuláris bizonyítékok közelmúltbeli metaanalízise ([122](#)) meggyőzően megállapította az SV40 jelentős túlzott kockázatát a kiválasztott humán rákos megbetegedések esetén.

Figyelemre méltó, hogy az SV40-et olyan gyermekek és fiatal felnőttek rosszindulatú daganataiban mutatták ki, akik nem voltak kitéve fertőzött polio vakcinának, valamint idősebb felnőtteknél ([5](#) , [18](#) , [71](#) , [73](#) , [76](#) , [117](#) , [124](#) , [125](#) , [124](#) , [13329](#) , [13329](#)). A vírusmarkerek kimutatása fiatalokban, molekuláris technikák alkalmazásával, a fertőző SV40 tumorokból ([62](#)) és nem neoplasztikus mintákból ([66](#) , [67](#)) történő izolálásával párosulva arra utal, hogy az SV40 ma is fertőzéseket okoz az emberi populációban. Ezzel szemben egyes retrospektív epidemiológiai tanulmányok nem igazolták a megnövekedett rákkockázatot azokban a populációkban, amelyek

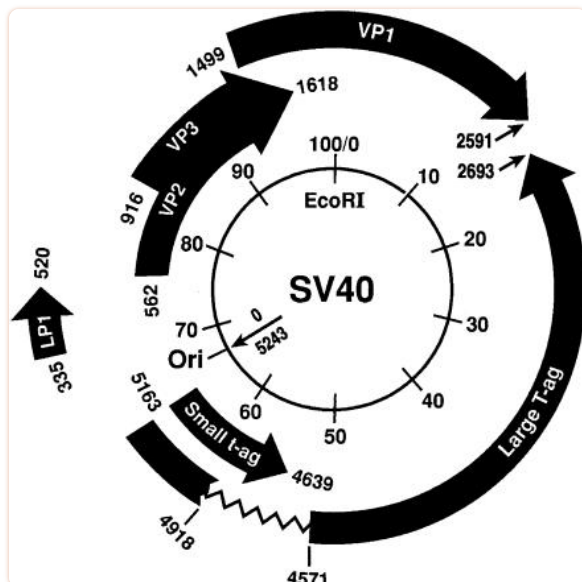
nagy valószínűséggel kaptak potenciálisan fertőzött polio vakcinát ([20](#) , [82](#) , [95](#) , [112](#) , [114](#)). A rendelkezésre álló epidemiológiai adatok azonban nem meggyőzőek és korlátozottak ([95](#) , [111](#) , [123](#)), és az Orvostudományi Intézet megállapította, hogy az SV40-fertőzött vakcináknak potenciálisan kitett emberek rákos megbetegedési arányára vonatkozó epidemiológiai adatok nem elegendőek az ok-okozati összefüggés értékeléséhez. ([111](#)). Ez a következtetés azon adatok hiányán alapul, hogy ténylegesen mely egyének kaptak fertőzött vakcinát, a fertőző SV40 ismeretlen dózisa, amely különösen sok oltóanyagban volt jelen, nem ismert, hogy a kitett személyek közül kik fertőződtek meg sikeresen SV40-zel, és nem tudni, hogy a vakcina „nem exponált” csoportjai más forrásból is ki lehetnek téve az SV40-nek, és a vírusexpozíció után évekig nehéz nagy populációt figyelni a rák kialakulására. Ezek a fontos korlátozó tényezők arra késztették az Institute of Medicine-t, hogy „nem javasolt további epidemiológiai vizsgálatokat olyan emberekkel kapcsolatban, akik potenciálisan ki vannak téve a fertőzött polio-vakcinának”.

A FERTŐZÉSEK VIROLÓGIÁJA ÉS PATOGENEZISE

A vírus tulajdonságai

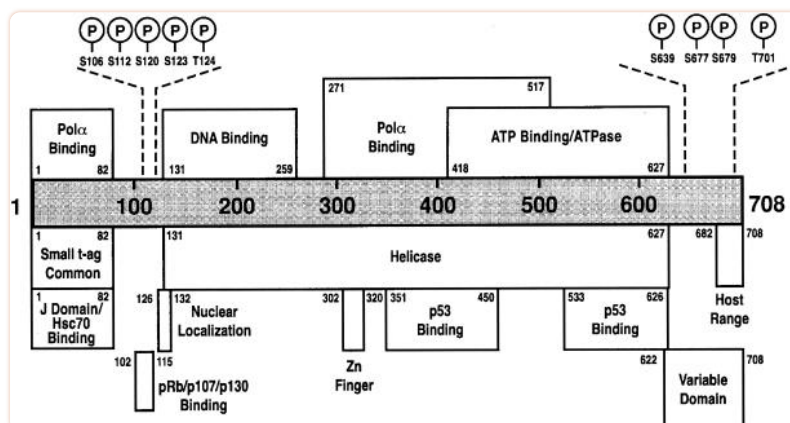
Az SV40 a *Polyomaviridae* családba tartozik, amely magában foglalja a JC vírust (JCV) és a BK vírust (BKV). A poliomavírusok kicsi, burok nélküli, ikozaéderes DNS-vírusok. Genomjaik körülbelül 5 kb hosszúságú, kétszálú, cirkuláris, szupertekervényes DNS egyetlen másolatából állnak. A BKV és a JCV 72%-os DNS-szekvencia-homológiát mutat, és mindegyik körülbelül 70%-os homológiát mutat az SV40-nel. Bár ezek a vírusok rokonok, könnyen megkülönböztethetők DNS-és fehérjeszinten. A genetikai különbségek, különösen a vírusgenomok nem kódoló, szabályozó régióiban, jelentős különbségeket határozhatnak meg a gazdaszervezet tartományában. Továbbá a három vírus szerológiaiilag megkülönböztethető neutralizációs és hemagglutinációs vizsgálatokkal ([52](#) , [56](#) , [98](#)).

Az SV40 genom korai és késői régiókra oszlik, a korai régió a nagy és kis T-ag-okat, a késői régió pedig a VP1, VP2 és VP3 kapszidfehérjéket kódolja (3.)[1](#)). Az SV40 776-os törzs nagy T-agja 708 aminosavat tartalmaz, és nagyon multifunkcionális fehérje.[2](#)). A nagy T-ag egy esszenciális replikációs fehérje, amely szükséges a vírus DNS-szintézisének megindításához, és arra is serkenti a gazdasejteket, hogy belépjenek az S-fázisba, és DNS-szintézisen menjenek keresztül. A sejtciklus szabályozását felforgató képessége miatt a T-ag az SV40 fő transzformáló fehérje. A T-ag komplexeket képez számos sejtfehérjével; A gazdasejtekre kifejtett T-ag-hatások alapvető fontosságú eleme a sejt tumorszuppresszor fehérjékhez való kötődés ([9](#) , [13](#) , [96](#) , [116](#)). Ezek a tulajdonságok segítenek megmagyarázni az SV40 tumorvírusként való potenciálját. Fontos azonban rámutatni, hogy az SV40 onkogén kapacitása a vírusreplikációs stratégia véletlen mellékhatása; a lítikusan fertőzött sejtekben lévő vírusfehérjék (nagy és kis T-ag-ok) olyan állapotba serkentik a gazdasejteket, amelyek képesek támogatni a vírus replikációját.



ÁBRA. 1.

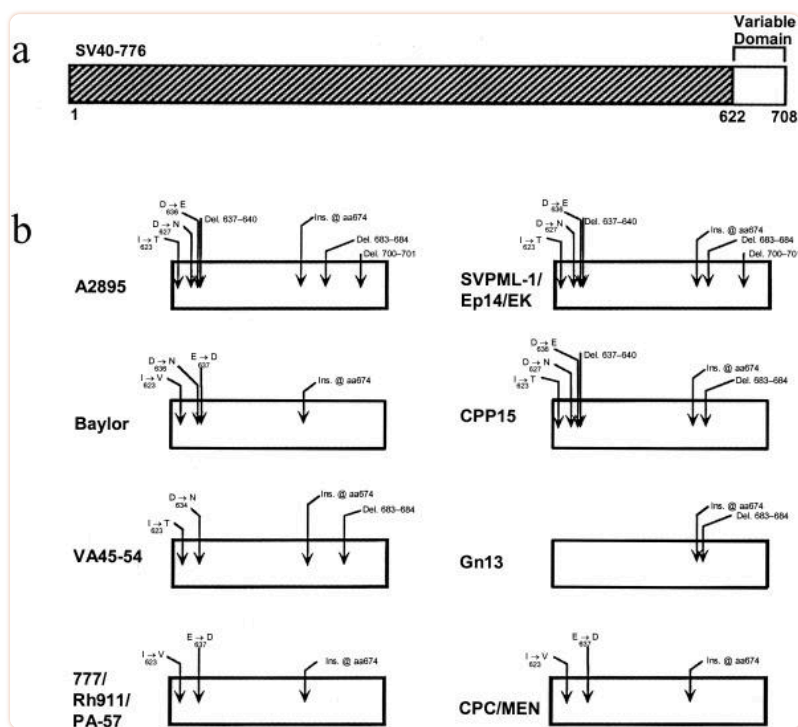
Az SV40 genetikai térképe. A körkörös SV40 DNS-genom látható, az egyedi EcoRI hely a 100/0 térképegségen látható. Az SV40-776 referenciatörzsen alapuló nukleotidszámok a vírus DNS replikációjának origójában (Ori) kezdődnek és végződnek (0/5243 térképegség). A vírusfehérjéket kódoló nyitott leolvasási keretek vannak feltüntetve. A korai T-ag fehérjék a jobb oldalon, a késői strukturális (VP) fehérjék a bal oldalon láthatók. Minden nyitott leolvasási keret elejét és végét nukleotid számok jelzik. [A 13.](#) hivatkozásból ; engedéllyel használják.



ÁBRA. 2.

Az SV40 nagy T-ag funkcionális doménjei. Az ismert T-ag funkciókat a T-ag fehérjét jelölő árnyékolt sáv feletti és alatti négyzetekben azonosítjuk. A megadott számok az SV40-776 referenciatörzsen alapuló aminosavak. A szélső C-terminális variábilis domén aminosav-különbségeket tartalmaz a vírustörzsek között, és a törzs azonosítására használják. [109.](#) hivatkozásból ; engedéllyel használják.

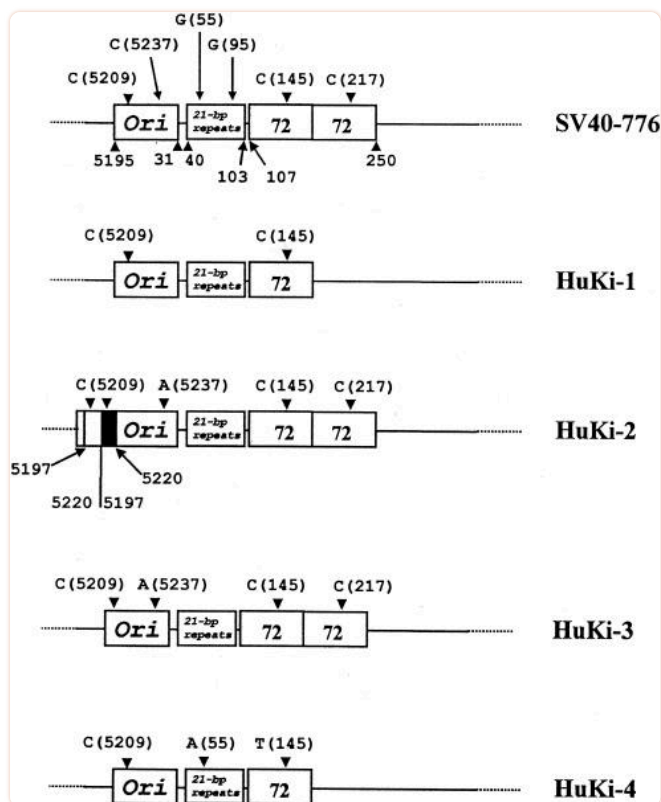
Az SV40-nek csak egy szerotípusa ismert, de léteznek genetikai törzsek, amelyeket a szabályozó régióban (60) és a T-ag extrém C-terminálisán lévő variabilis doménben lévő nukleotid különbségek alapján lehet megkülönböztetni, ami az utolsó 86 aminosav. a molekula savai (622-708. maradékok) (47 , 58 , 62 , 63 , 81 , 109 , 110). A T-ag C-terminális régiójában a nukleotid különbségek, beleértve a polinukleotid inszerciákat és deléciókat, valamint az egyetlen nukleotid változásait, megváltoztatnának néhány kódolt aminosavat. Ezek a nukleotid- és fehérjeszintű különbségek meggyőzően bebizonyították, hogy az emberi rosszindulatú daganatokban és más klinikai mintákban az SV40-szekvenciák nem véletlen laboratóriumi szennyeződések következményei. (3, 4. és 5.). A jövőbeni vizsgálatoknak azonban meg kell határozniuk, hogy az SV40 törzsek különböznek-e patogén és/vagy onkogén kapacitásban. Az onkogén kapacitásban eltérő DNS-vírusterzsek klasszikus példája a humán papillomavírus csoport; a több mint 75 leírt típus közül, amelyek közül mintegy 30 okoz nemi szervek fertőzését, csak néhány típus kapcsolódik a méhnyakrák kialakulásához (68 , 135). A magas kockázatú törzsek ilyen azonosítása megelőző beavatkozások kifejlesztéséhez vezetett, mint például a 16-os típusú humán papillomavírus elleni vakcina (54).



ÁBRA. 3.

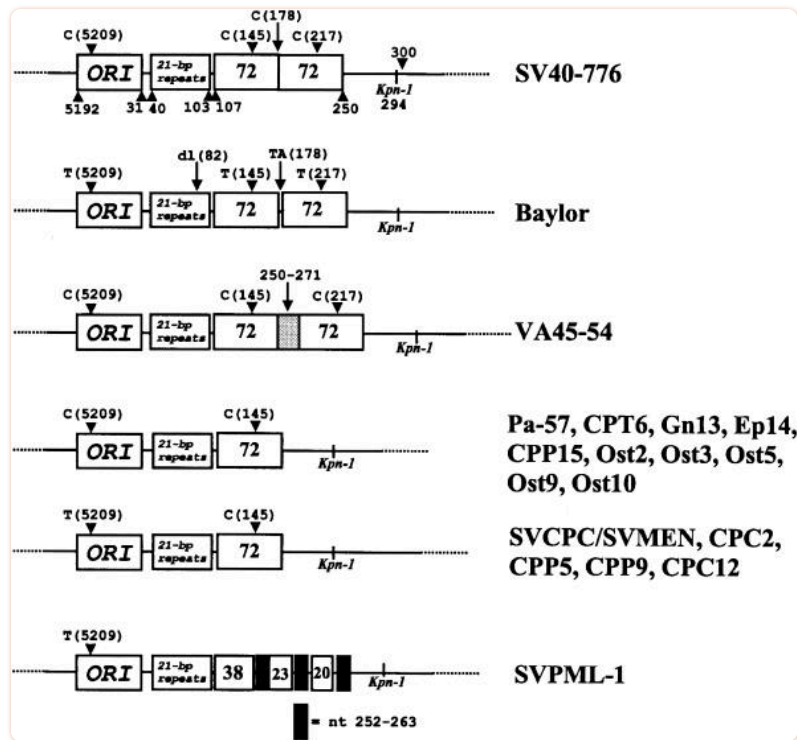
SV40 nagy T-ag változó domének. (a) A nagy T-ag vázlata, amely mutatja a változó tartomány helyét. (b) Aminosav változások a reprezentatív SV40 izolátumok T-ag C-terminális variabilis doménjeiben és a humán primer agydaganat-asszociált szekvenciákban az SV40-776-hoz képest. A téglalap alakú négyzetek a T-ag C-terminális régióját jelzik az (aa) 622-708. aminosavtól. A majomvesesektől származó vírusizolátumok a bal oszlopban láthatók. Az emberi agyi izolátumok és az elsődleges agyrákhoz kapcsolódó szekvenciák a jobb oldali oszlopban találhatóak. A számozás az SV40-776 rendszer szerint történik. Del., törlés; Ins., beillesztés. A nyílak jelzik az aminosavcsere helyét és típusait. (121. hivatkozásból ; engedéllyel használják.

Az SV40 laboratóriumi használatra adaptált majomtörzsei jellemzően két 72 bp-os enhanszer elemet tartalmaznak (3.)[4](#)és)[5](#)); ezeket „nem archetipikus” vagy összetett szabályozási struktúráknak jelöljük ([60](#)). Ezzel szemben az SV40 humán nem rosszindulatú daganatból izolálódik (2.)[4](#) és rosszindulatú (ábra.)[5](#) példányok általában (de nem mindig) nem tartalmaznak duplikációkat az erősítőben („archetipikus” szerkezet).



[ÁBRA. 4.](#)

Az SV40 szabályozó régiók DNS-szekvencia profilja humán vesetranszplantált betegekben. *Ori*, a DNS-replikációs régió virális origója, amely az 5195-31. nukleotidokat öleli fel; 21 bp ismétlődések, GC-ben gazdag régió a 40. és 103. nukleotid között; 72, 72 bp hosszúságú szekvencia az enhanszer régióon belül, amely megkettőződik néhány majomtörzsben (pl. SV40-776 referenciatörzs). A nukleotidszámok az SV40-776-on alapulnak. Az átültetett emberi vesékhez kapcsolódó vírusszekvenciák láthatók (a klónok a jobb oldalon találhatóak). A jelzett aminosavak polimorfizmusait a dobozok felett jelezzük. [A 11.](#) hivatkozásból; engedéllyel használják. Az SV40 szabályozási régió részletes leírását lásd [a 60.](#) hivatkozásban.



ÁBRA. 5.

Az SV40 szabályozási régiója. A majmokból és emberekből származó SV40 izolátumok szabályozó régióinak és a humán tumorról kapcsolatos DNS-ek DNS-szekvencia profiljait mutatjuk be. A diagramok a 2. ábra jelmagyarázatában leírtak szerint vannak címkézve.)⁴ Laboratóriumi adaptált törzsek (SV40-776, Baylor és VA45-54), humán izolátumok (SVCPC/SVMEN és SVPML-1), valamint emberi agyhoz kapcsolódó vírusszekvenciák (CPT, CPP, CPC és Ep) láthatók. csont (Ost) daganatok. A tumorhoz kapcsolódó szekvenciák általában egy egyszerű (archetipikus) szabályozó régiót tartalmaznak, az enhanszer régióban duplikáció nélkül. ¹¹⁰ hi-
vatkozásból ; engedéllyel használják.

Bár az SV40 T-ag variábilis doménjének funkciója nem ismert, a kísérleti adatok azt sugallják, hogy fontos lehet a vírus-gazda kölcsönhatás bizonyos vonatkozásaiban. A nagy T-ag variábilis doménjába beágyazva egy funkcionális domén található, amely magában foglalja a 682-708. aminosavakat, amelyet gazdatartomány/adenovírus-segítő funkció (hr/hf) doménként határo-
zunk meg.)². A T-ag C-terminális fragmentuma ismeretlen mechanizmussal enyhítheti az ade-
novírus replikációs blokkját majomsejtekben ([23](#) , [41](#) , [51](#) , [90](#) , [106](#)). A hr funkciót azért azo-
nosították, mert a T-ag C-terminális deléciós mutánsai eltérő növekedési tulajdonságokat mutat-
tak majom sejt vonalakban; a deléciós mutánsok nagyon gyengén növekedtek CV-1 sejtekben, de
jól növekedtek BSC és Vero sejtekben ([24](#) , [87](#) , [118](#) , [119](#)). A vírus DNS-t közel vad típusú
szintre replikáltuk mindhárom sejt típusban ([87](#) , [108](#)). A hr/hf mutánsok által termelt virio-
nok nem épülnek össze megfelelően, látszólag azért, mert nem tudnak VP1-et hozzáadni a 75S
összeállítás közbenső termékeihez ([105](#)).

Egy másik SV40 korai fehérje, a kis T-ag funkcionális szerepe megfoghatatlanabb. Ez a fehérje
nem nélkülözhetetlen a vírus replikációjához szövettenyésztésben, és nincs rá egységes követel-
mény az SV40 transzformációban vagy tumorindukcióban. A vizsgálatok azonban azt mutatják,
hogy az SV40 kis T-ag fokozza a nagy T-ag által közvetített transzformációt ([96](#)), és szükséges a
humán sejtek teljes transzformációjához in vitro ([42](#)). Gátolja a celluláris protein foszfatáz 2A-

t azáltal, hogy komplexet képez az enzim katalitikus alegységével és szabályozó alegységével. A kis T-ag szerepet játszik a telomeráz indukciójában SV40-fertőzött humán mesotheliósejtekben ([36](#)). A legújabb adatok azt is jelzik, hogy a nagy T-agoknak kis T-ag-ra van szükségük az SV40-fertőzött és -transzformált humán mesotheliósejtekben, valamint az SV40-pozitív humán mesotheliómákban a Notch1 expresszió felszabályozására ([7](#)).

A vírusreplikációs ciklus és a gazdasejtekre gyakorolt hatások

Az SV40 replikációs ciklusának értékelése alapvető fontosságú az SV40 onkogén képességének és lehetséges etiológiai szerepének megértéséhez egyes emberi rosszindulatú daganatokban. A fő hisztokompatibilitási osztályú molekulák az SV40 specifikus sejtfelszíni receptorai ([4](#) , [8](#)). A vírusciklusnak ez a kezdeti lépése segít megmagyarázni a vírus széles körű tropizmusát és azt a képességét, hogy megfertőzze és transzformációt indukáljon sokféle sejtben és szövetben. Ezenkívül fontos különbséget tesz az SV40 és a másik két poliomavírus között, amelyek képesek megfertőzni az embert, a JCV és a BKV között. A JCV N-kapcsolt glikoproteint, a BKV pedig glikolipidet használ egyedi gazdasejt-receptorként ([3](#)). Úgy gondolják, hogy ezek a jelentős különbségek befolyásolják a három vírus által okozott fertőzések természetét a szövetekben és az egyéneken.

Egy sejt fertőzése után az SV40 nagy és kis T-agokat termel a vírus replikációs ciklusának korai szakaszában. Ezek az antigének megkötik és blokkolják a fontos tumorszuppresszor fehérjéket, amelyek közé tartozik a p53, a pRb, a p107 és a p130/Rb2 ([1](#) , [13](#) , [59](#) , [96](#)) (3. ábra).^[2] Ezeknek az intracelluláris fehérjéknek a funkciói a sejtciklus szabályozásában állnak. Úgy gondolják, hogy a p53 tumorszuppresszor érzékeli a DNS-károsodást, és vagy szünetelteti a sejtet a késői G1-ben ^{DN}S -javítás céljából, vagy az apoptotikus útvonalon keresztül öngyilkosságra irányítja a sejtet ([96](#) , [116](#)). Az SV40 T-ag-kötődése megköti a p53-at, megszüntetve funkcióját, lehetővé téve a genetikailag károsodott sejtek túlélését és az S-fázisba való belépést, ami a T-ag-t expresszáló sejtek felhalmozódásához vezet genomialis mutációkkal, amelyek elősegíthetik a tumorigén növekedést. A pRb rendszeren megköti az E2F transzkripciósfaktort a sejtciklus korai ^{G1} szakaszában; A T-ag a pRb/E2F komplexek nem tervezett disszociációját okozza, az E2F felszabadulásával aktiválja a növekedést stimuláló gének expresszióját ([96](#) , [116](#)). Ezért az SV40 fertőzések embereken megzavarhatják a sejtciklus szabályozásával kapcsolatos számos útvonalat, és rosszindulatú daganatok kialakulásához vezethetnek.

A vizsgálatok azt mutatják, hogy az SV40 produktívan képes replikálódni emberi sejtekben, beleértve a magzati szöveteket ([101](#)), az újszülött vesesejteket ([101](#)) és a különböző humán tumorsejtvonalakat ([83](#)), bár gyengén növekszik humán fibroblasztokban ([84](#)). Ezen túlmenően, in vitro vizsgálatok kimutatták, hogy az emberi sejtek támogatják az SV40 replikációját, igazolva, hogy az emberi fehérjéknek megvan az a belső képessége, hogy együttműködjenek az SV40 T-aggal, hogy replikálják az SV40 DNS-t ([65](#) , [80](#) , [127](#)). Egyes emberi sejt típusok látható sejt lízisen mennek keresztül az SV40-re válaszul, míg mások nem mutatnak citopátiás változásokat és alacsony szintű vírust termelnek ([84](#)). E korai tanulmányok általános következtetései az, hogy az SV40 képes replikálódni emberi sejtekben, és hogy a különböző emberi sejt típusok eltérő érzékenységet mutatnak az SV40 fertőzésre. A különbségek alapja nem ismert, de a T-ag funkciókat fontosnak tartják ([27](#) , [69](#)).

A legújabb tanulmányok kimutatták, hogy az elsődleges humán mesotheliomák nagyon eltérően reagálnak az SV40-re, mint a fibroblasztok; a mezoteliális sejtek nagyon érzékenyek az SV40 fertőzésre és transzformációra. A legtöbb mesotheliomá sejt fertőzött volt; kevesen haltak meg; magas p53/T-ag komplexek voltak jelen; A Notch1, a hepatocita növekedési faktor receptor (Met) és az inzulinszerű növekedési faktor 1 felszabályozott; és a *RASSF1A* tumorszuppresszor gént gátolták ([6](#) , [15](#) , [39](#) , [93](#)). Az SV40-pozitív humán mesotheliomák hasonló változásokat mutatnak. Az SV40-fertőzött mesotheliális sejtek transzformációjának sebessége legalább 1000-szer magasabb volt, mint a humán fibroblasztoké ([6](#)). Ezek az eredmények hangsúlyozzák, hogy a különböző emberi sejtípusok drámaian eltérő vírus-sejt kölcsönhatásokat mutathatnak a fertőzés során.

Természetes fertőzések terjedése

Az SV40 elismert természetes gazdái az ázsiai makákómajmok fajai, különösen a rhesus makákó (*Macacca mulatta*). Az SV40 a JCV és BKV poliomavírusokhoz hasonlóan tartós fertőzéseket hoz létre, gyakran az arra érzékeny gazdák veséjében ([13](#) , [59](#)). Beszámoltak az elsődleges polyomavírus fertőzés enyhe légúti betegséggel, enyhe lázzal és átmeneti hólyaghuruttal való összefüggéséről ([32](#)), de e három vírus fertőzésének útja még nem tisztázott.

Az SV40 fertőzések látenssé válhatnak, és a jelenlévő vírus szintje nagyon alacsony lehet. A viremia és a viruria egyaránt előfordul fertőzött állatokban, és a vizeletben kiürült vírus a átvitel valószínű módja ([2](#) , [97](#)). Az SV40 fertőzések egészséges majmokban tünetmentesnek tűnnek ([100](#)), de az SV40 széles körben elterjedt fertőzéseket okoz a majom immunhiány vírus fertőzése miatt immunhiányos majmok körében ([47](#) , [58](#) , [81](#)); SV40 szekvenciákat és fertőző vírust mutattak ki agyban, vesében, lépben és perifériás vér mononukleáris sejtjeiben (PBMC). Ezek az eredmények azt mutatják, hogy az SV40 opportunistá kórokozó lehet immunszuppresszált gazdaszervezetekben, és hogy a vírus hematogén úton terjedhet a gazdaszervezeten belül.

Tumorvírus jellemzői

Az SV40 fertőzések onkogén kapacitása laboratóriumi állatmodelleken jól megalapozott ([9](#) , [13](#) , [19](#) , [111](#) , [123](#)). Az SV40-vel fertőzött hörcsögökben a tumorfejlődés látens periódusa 3 hónaptól több mint egy évig terjed. A daganatok kialakulásának gyakorisága általában 90% feletti az újszülötteként fertőzött állatokban, de az idősebb állatokban ez csökkent. Ezek az adatok arra utalnak, hogy a fertőzés kori életkor, a fertőzés útja és a fertőzés időtartama olyan tényezők lehetnek, amelyek befolyásolják az SV40 által okozott rosszindulatú daganatok kialakulását.

Az állatmodellekben az SV40 által kiváltott neopláziák közé tartoznak az elsődleges agyrákok, rosszindulatú mesotheliomák, csontdaganatok és szisztémás limfómák ([13](#) , [39](#) , [123](#)). A limfómák gyakori rosszindulatú daganatok az SV40 fertőzés során. Az SV40-nel intravénásan beoltott hörcsögöknél az állatok 72%-ánál alakultak ki szisztémás limfómák, míg a kontrollcsoportban egy sem ([21](#) , [29](#) , [30](#)). A limfómák B-sejtes eredetűek voltak ([22](#)). Az intravénás beoltást követően az állatok körülbelül egyharmadánál egynél több szövettani típusú daganat alakult ki, és az osteosarcoma a limfómák után a leggyakoribb. Az intracardialis oltást követően a limfómák mellett rosszindulatú mesotheliomák és osteosarcomák is kialakultak ([19](#)). A vírus etiológiai szerepét ezekben a rákos megbetegedésekben alátámasztották, mivel az SV40 T-ag minden rosszindulatú sejtben expresszáldott, a daganatos állatokban antitest alakult ki az SV40 T-ag ellen, és az SV40 specifikus antitesttel történő semlegesítése a vírus beoltása előtt megakadályozta a daganatok kialakulását.

lyozta a rák kialakulását ([29](#) , [30](#)). E modellek ismerete arra készítetett bennünket, mint más kutatókat, hogy megvizsgáljuk a poliomavírus SV40 fertőzések szerepét egyes humán rosszindulatú daganatokban.

EMBERI FERTŐZÉSEK SV40 ÁLTAL: A BIZONYÍTÉKOK ÁTTEKINTÉSE

Bár az SV40 fertőzések előfordulási gyakorisága emberekben nem ismert, az elmúlt három év-tizedben végzett vizsgálatok azt mutatják, hogy az SV40 fertőzések napjainkban is előfordulnak gyermek- és felnőttpopulációban. [Ezek](#) között voltak olyan személyek, akik potenciálisan SV40-fertőzött vakcinát kaptak, valamint olyan 1963 után születettek, akiket nem lehetett kitéve ezekkel a vakcinákkal ([5](#) , [11-14](#) , [17](#) , [18](#) , [25](#) , [26](#) , [28](#) , [40](#) , [46](#) , [44](#)) , [55](#) , [62](#) , [63](#) , [66](#) , [67](#) , [71](#) - [74](#) , [76](#) , [78](#) , [86](#) , [88](#) , [89](#) , [92](#) , [94](#) , [95](#) , [102](#) , [104](#) , [111](#) , [104](#) , [111](#) , [12](#) , [12](#) [15](#) [129](#) , [130](#) , [132](#) , [133](#)). Ezenkívül az újszülöttek 19%-a és a 3-6 hónapos csecsemők 15%-a a szájon át fertőzött gyermekbénulás elleni oltás beadása idején fertőző SV40-et ürített a székletével az oltást követő 5 hétig ([75](#)). Fontos rámutatni, hogy az említett vakcinákhoz kapcsolódó SV40 fertőzések előfordulási gyakorisága nem ismert.

Az SV40 szeroprevalencia aránya az Egyesült Államok és más országok általános populációiban 2 és 20% között mozgott ([13](#) , [78](#) , [95](#)). Azonban az egyes tanulmányokban alkalmazott módszerek különbségei és a vizsgálatok alacsony érzékenysége megnehezíti az SV40 fertőzések tényleges prevalenciájának megállapítását. Shah et al. ([99](#)) azt találták, hogy a felnőtt veseátültetésen átesett betegek 18%-a rendelkezik specifikus neutralizáló antitesttel az SV40 ellen. Egy másik, felnőtt betegek körében végzett vizsgálat kimutatta az SV40 semlegesítő antitestek jelenlétét a humán immundeficiencia vírussal fertőzött betegek 16%-ánál és a humán immundeficiencia vírussal nem fertőzött egyének 11%-ánál ([49](#)). A kórházi kezelés alatt álló gyermekek körében a specifikus SV40 széroneutralizáló antitestek általános prevalenciája 6% volt ([12](#)); az SV40 szeropozitivitás a gyermekek körében az életkor előrehaladtával nőtt ($P = 0,01$), és szignifikánsan összefüggött a vesetranszplantációval ($P < 0,001$) (táblázat) [1](#)). A közelmúltban egy, az SV40 fertőzések prevalenciájáról készült tanulmány Magyarországon 9%-os, a Cseh Köztársaságban pedig 4%-os arányt mutatott ki ([14](#)). A nőknél magasabb volt az SV40 antitestek aránya, mint a férfiaknál, egyes korcsoportokban elérte a 16%-ot Magyarországon és a 8%-ot Csehországban. Az SV40-fertőzést mindkét országban hasonló arányban találták a potenciálisan fertőzött gyermekbénulás elleni oltásnak nem kitett személyek és az SV40-mentes vakcinák korszakában beoltott személyek körében. Minor et al. ([78](#)) a közelmúltban több mint 2000, az Egyesült Királyságból származó szérumot elemeztek, és az SV40 szeroprevalencia arányát valamivel 5% alatt találták. A legtöbb semlegesítő titer alacsony volt, és nem volt nyilvánvaló kapcsolat az antitest-pozitivitás és a gyermekbénulás elleni vakcina használata között. Ezek az adatok azt sugallják, hogy az SV40 terjedése manapság az emberi populációban, valószínűleg viszonylag alacsony gyakorisággal. A szeroprevalencia rátákkal kapcsolatos következtetéseket azonban óvatosan kell kezelni, mivel nagyon keveset tudunk az SV40 fertőzésekre adott emberi immunválaszról.

ASZTAL 1.

Kórházba került gyermekek SV40 szeropozitivitása Houstonban, Tex. ^a

Népességre jellemző	sz. SV40 szeropozitív ^b /sz. betegek (% szeropozitív)
Életkor (év)	
<1-4	1/95 (1,1)
5-9	5/88 (5,7)
10-15	14/154 (9,1)
Szex	
Férfi	12/181 (6,6)
Női	8/156 (5,1)
Faj vagy etnikai hovatartozás	
fehér	11/150 (7,3)
spanyol	5/85 (5,9)
Afro-amerikai	3/75 (4,0)
ázsiai-amerikai	0/5
Egyéb	1/22 (4,5)
Általános szeropozitivitás	20/337 (5,9) ^c

^a [12.](#) hivatkozásból, engedéllyel használva.

^b A szeropozitivitást SV40-specifikus plakkredukciós neutralizációs vizsgálattal határoztuk meg szövettenyésztet sejtekben.

^c Az SV40 szeropozitivitása szignifikáns összefüggést mutatott a vesetranszplantációval (15-ből 6 [40,0%]) más diagnózisokhoz képest (238-ből 8 [3,4%]) ($P < 0,001$).

Noha az SV40 emberek közötti átviteli módja nem ismert, feltételezzük, hogy különböző utak lehetnek érintettek. A laboratóriumi állatokkal végzett vizsgálatok azt mutatják, hogy az anya-csecsemő közötti átvitel az SV40 terjedésének egyik lehetséges útja ([91](#)). Ez egy útvonalat jelenthet az SV40 fertőzések kialakulásához emberekben (ismeretlen gyakorisággal), mivel vannak jelentések az SV40 T-ag kimutatásáról és expressziójáról, valamint a vírus DNS jelenlétéről csecsemők és kisgyermekes elsődleges agydaganataiban ([5](#), [71](#), [72](#), [117](#), [129](#), [133](#)). Ezenkívül a bizonyítékok azt mutatják, hogy bizonyos populációkban figyelembe kell venni az SV40 zoonózis átvitelét. Valójában az SV40-fertőzött majmokkal és/vagy ezekből az állatokból származó szövetekkel érintkező laboratóriumi dolgozóknál az SV40 elleni antitestek prevalenciája 41-55%-os tartományban volt, ami arra utal, hogy a dolgozók ezen csoportja körében megnövekedett a vírusfertőzés kockázata ([43](#), [134](#)).

Vesebetegségben szenvedő felnőtt betegek és vesetranszplantált betegeken végzett molekuláris vizsgálatok azt találták, hogy az SV40 citopátiás hatások az ilyen betegek húgyúti sejtjeivel vagy PBMC-vel együtt tenyésztett CV-1 sejtekben fejlődtek ki ([66](#), [67](#)). Az SV40 szekvenciákat PCR-rel detektáltuk a fokális szegmentális glomerulosclerosisban szenvedő betegek 56%-ának vesebiopsziáiban. Az SV40 DNS-t a vese tubuláris epiteliális sejtmagjaiban lokalizálták fokális szeg-

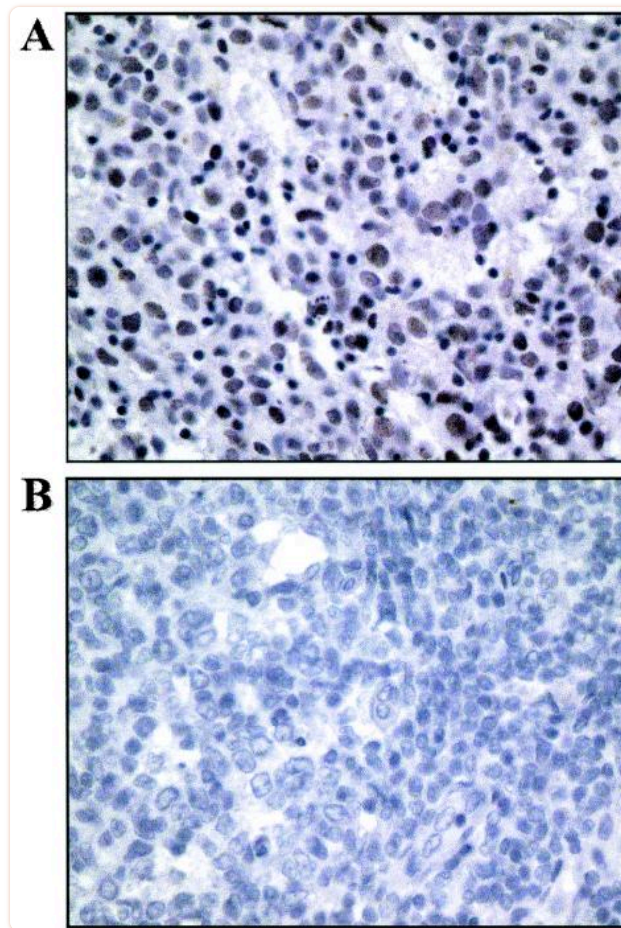
mentális glomerulosclerosisban szenvedő betegek vesebiopsziáiban, in situ hibridizációval meghatározva. Ezenkívül a vizsgálatok kimutatták, hogy a vírusszabályozó régióból származó SV40 DNS-szekvenciákat detektáltak és azonosítottak az immunhiányos gyermekkori vese-transzplantált recipiensek allograftjaiban (2.)⁴ és egy fiatal felnőtt tüdőtranszplantált beteg natív veséjében, poliomavírus nephropathiában (11 , 12 , 77). Különböző vizsgálatok kimutatták az SV40 DNS-szekvenciákat különböző betegpopulációkból származó PBMC-kben (26 , 31 , 66 , 72 , 73 , 132). Ezek az eredmények demonstrálják az SV40 nefrotrop és limfotrop tulajdonságait, és azt jelzik, hogy a vese az emberben a vírus tárolójaként szolgálhat. Úgy tűnik, hogy a szerzett és/vagy iatrogén immunszuppresszióban szenvedő betegek az SV40 kockázatának kitett populációt jelentik. A vírus gyakorisága, természetes története és morbiditása azonban ebben a növekvő betegpopulációban nem tisztázott.

Az SV40-re érzékeny és specifikus reagenseket használó nagy prospektív vizsgálatokra van szükség a vírusfertőzések prevalenciájának meghatározásához az általános populációban, valamint azon egyedcsoportok meghatározásához, akiknél fokozott a kockázata ennek a feltörekvő kórokozónak. Hasonlóan fontos, hogy olyan prospektív longitudinális vizsgálatokra van szükség, amelyek foglalkoznak e fertőzések morbiditásával és az ezekhez kapcsolódó mortalitással. A szerológiai tesztek használata önmagában nem feltétlenül a legmegbízhatóbb módja e vizsgálatok elvégzésének. Az SV40 antitestek humán kimutatására szolgáló enzimes immunoassay módszer felismeri az SV40, BKV és JCV közötti keresztreaktivitást, ami megnehezíti a vizsgálati eredmények értelmezését (126). Hasonló korlátokat találtak a herpes B vírus (Cercopithecine herpesvirus 1) humán fertőzés azonosítására szolgáló szerológiai módszerekben, amelyről ismert, hogy természetesen megfertőzi a rhesus makákókat (*M. mulatta*) is (45). Mivel a B vírussal való fertőzés emberben végzetes agyvelőgyulladás vagy súlyos neurológiai károsodást okoz, a gyors és meggyőző diagnózis kritikus fontosságú a vírusos kórokozó által okozott következmények megfékezése érdekében. Az emberekben a B-vírusfertőzés kimutatására irányuló szerológiai vizsgálatokat (beleértve az enzim-immunoassay-t is) az alacsony érzékenység és specificitás korlátozza (45). Jelenleg az embert megfertőző három poliomavírus (JCV, BKV és SV40) sejtenyésztése ritkán segít a fertőzés diagnózisának felállításában a lassú vírusnövekedés és a speciális sejtvonalak iránti igény miatt (52 , 56). A szerológiai vizsgálatok hasznosak lehetnek a retrospektív epidemiológiai elemzéshez, de minimális hasznuk a diagnózis vagy a terápiás döntések meghozatalában, mivel a legtöbb nyilvánvaló poliomavírus-fertőzésről úgy gondolják, hogy a látens fertőzések újraaktiválódása eredménye (52 , 56). Ezért a modern molekuláris biológiai vizsgálatok alkalmazása kiváló és előnyben részesített alternatívát jelent az SV40 fertőzések humán populációban történő elemzésére (123). Ezenkívül ezek az érzékeny és specifikus technikák képesek betekintést nyújtani az emberi rosszindulatú daganatok lehetséges fertőző etiológiájába (37 , 79 , 123).

AZ SV40 SZEREPE AZ EMBERI RÁKBAN

Kísérleti megközelítések

Az elmúlt évtizedben számos tanulmány kimutatta az SV40 nagy T-ag DNS vagy más vírusmarkerek jelenlétét primer emberi agy- és csontirakokban, rosszindulatú mesotheliomákban és NHL-ben.)⁶). Szekvenciaelemzések (ábra.)^{3és5}) és a T-ag fehérje kimutatása (3.)⁷) kizárta a tumorminták laboratóriumi szennyeződését. Fontos, hogy a fertőző SV40-et egy 4 éves gyermek elsődleges agydaganatából izolálták (62). A molekuláris biológiai adatok értékelésekor fontos szempont az SV40 humán tumormintákban történő kimutatására használt módszerek



ÁBRA. 7.

(A) Az SV40 T-ag immunhisztokémiai kimutatása diffúz nagy B-sejtes NHL-ben. (B) Negatív kontrollminta (reaktív nyirokcsomó). A mintákat PAb416 monoklonális antitesttel festettük. Vegye figyelembe a limfómasejtek többségének erős nukleáris festődését. Nagyítás, $\times 400$.

Az elmúlt három évtized során több mint 60 eredeti tanulmány számolt be az SV40 kimutatásáról elsődleges agy- és csontirákban, rosszindulatú mesotheliómában és NHL-ben, míg néhány tanulmány az SV40 hiányát írta le ezekben a rosszindulatú daganatokban (16, [33](#), [34](#), [44](#)), [48](#), [70](#), [113](#)). A vizsgált minták kis száma, a vizsgált rosszindulatú daganatok szövettani típusai és az esetenként alkalmazott laboratóriumi módszerek azonban korlátozzák a negatívnak bizonyult vizsgálatok eredményeinek jelentőségét. Valóban, több lépést is figyelembe kell venni, amikor humán minták molekuláris vizsgálatait végezzük ([1](#), [50](#), [61](#), [107](#)). Először is, a nukleinsavak extrakciós lépése határozza meg, hogy a szövetek megfelelő és megfelelő DNS-t vagy RNS-t adnak-e az elemzéshez. Sajnos a formalinnal fixált és paraffinba ágyazott mintáknál gyakori probléma a nukleinsavak és fehérjék lebomlása, és a kinyert DNS minősége rossz lehet. Ha csak kis mennyiségű paraffinba ágyazott szövet áll rendelkezésre, a nukleinsavak hozama nem megfelelő az elemzéshez. A minta PCR-analízisre való alkalmasságának megállapításához humán sejtes génre irányított primereket kell használni. A PCR-alapú vizsgálatok érzékenysége miatt fontos, hogy szigorúan védekezzünk a minták és a kontrollok laboratóriumi szennyeződése ellen a feldolgozás vagy a vizsgálat során. A szövetfeldolgozást és a PCR vizsgálati eljárást különböző létesítményekben kell elvégezni, amelyekből a pozitív kontrollok (azaz a plazmidok) kizártak. A párhuzamosan kivont és elemzett negatív szöveti kontrollokat minden kísérletbe be

kell vonni a reagens szennyeződés ellenőrzése érdekében. A primerek kiválasztása és a PCR körülményei nagymértékben befolyásolják a vizsgálat érzékenységét és megbízhatóságát. Egy másik tényező, hogy a tumorminták általában normál és rosszindulatú sejtek keverékét tartalmazzák, változó arányban. E fontos paraméterek közül egy vagy több eltérése legalább részben megmagyarázhatja az egyes pozitív vizsgálatok pozitivitási tartományait és egyes negatív vizsgálatok eredményeit.

A kontrollált tanulmányok összefoglalása és metaanalízise

aszta) [2](#) idővonalat biztosít az SV40 poliomavírussal és az emberi rosszindulatú daganatokkal kapcsolatos mérföldkőnek számító felfedezésekhez. Bár számos tanulmány kimutatta az SV40-et humán elsődleges agy- és csontrákban, rosszindulatú mesotheliomában és NHL-ben, a kis mintaméret és egyes vizsgálatokban a kontrollcsoport hiánya megnehezítette a következtetések levonását arra vonatkozóan, hogy az SV40 milyen mértékben hozható összefüggésbe azok az emberi rákok. Emiatt elvégeztük a kontrollált vizsgálatok metaanalízisét ([122](#)), amely megközelítés kiegyensúlyozottabb és kevésbé elfogultabb becslést tud adni a bizonyítékokról, mint az egyéni vizsgálatok ([57](#)). A metaanalízisbe való felvételhez a jelentéseknek a következő kritériumoknak kellett megfelelniük: a vizsgálatokat elsődleges rosszindulatú daganatos betegek körében végezték, az SV40 vizsgálatát elsődleges rákmintákon, nem pedig tenyésztett sejteken végezték, az elemzésben egy kontrollcsoport is részt vett, és a ugyanazt a laboratóriumi technikát alkalmaztuk mind az eseti, mind a kontrollmintákhoz. Ezeket a kritériumokat azért állapították meg, mert a megfelelő kontrollok használata döntő fontosságú a szövet megfelelő elemzésében a vírus DNS-e szempontjából, különös tekintettel a PCR-technikák érzékenységére ([38](#)). Harmincöt független vizsgálat felelt meg ezeknek a felvételi kritériumoknak. Összességében 1793 elsődleges rosszindulatú daganatos beteg adatait értékelték ki annak megállapítására, hogy az SV40 szignifikánsan összefügg-e az elsődleges agyrákkal, rosszindulatú mesotheliomával, csontrákkal és NHL-vel.

2. TÁBLÁZAT

Az SV40-hez és az emberi rosszindulatú daganatokhoz kapcsolódó felfedezések idővonala

Yr	Felfedezés
1970-1980-as évek	Pre-PCR: SV40 és agyrák
1992	SV40 DNS (PCR) és nagy T-ag expressziója agyrákokban
1994	SV40 DNS és nagy T-ag expressziója rosszindulatú mesotheliomákban
1995	Fertőző SV40, amelyet egy 4 éves gyermek agyrákjából izoláltak
1996	SV40 DNS csontrákban
2002	SV40 DNS limfómákban
2002	Az Institute of Medicine arra a következtetésre jutott, hogy „az SV40 expozíció természetes körülmények között rákot okozhat az emberben”

Tizenhárom tanulmány teljesítette az elsődleges agydaganatok vizsgálatának kritériumait (táblázat).³). Az elemzésben használt tanulmányok kombinált esélyhányadosa (OR) 3,9 volt (95%-os konfidencia intervallum [CI], 2,6-5,8). Ez a hatás összesen 1143 beteg mintáján alapult, amelyek közül 661 elsődleges agyrák minta és 482 kontrollminta. Az észlelt módosító a vizsgált minta típusa volt (paraffinba ágyazott kontra fagyasztott). A korrigált OR 3,8 volt (95% CI, 2,6-5,7). A rosszindulatú mesothelioma esetében 15 vizsgálat teljesítette a kritériumokat; az analízis kombinált OR értéke 16,8 (95% CI, 10,3-27,5), és 528 rosszindulatú mesotheliomában szenvedő betegen és 468 kontrollon alapult (táblázat).⁴). Az észlelt módosító tényezők a kontrollszövet típusa és az SV40 kimutatásának módja volt. A korrigált OR 15,1 volt (95% CI, 9,2-25,0). A csontdaganatos betegen és az SV40 elemzésének kombinált OR értéke 24,5 (95% CI, 6,8-87,9), és 303 csontdaganatos betegen és 121 kontrollon alapult négy jelentésből (122). Az OR az NHL esetében 5,4 volt (95% CI, 3,1-9,3), és 301 esetet és 578 kontrollt jelentett három vizsgálatban (táblázat).⁵). Mivel csak három tanulmány felelt meg a felvételi kritériumoknak, a módosító változók további vizsgálata nem volt lehetséges az NHL esetében.

3. TÁBLÁZAT

SV40 elsődleges agydaganatokban ^a

Reference	Yr	OR	No. with SV40/total no. in		OR and 95% CI ^b
			Mesothelioma group	Control group	
17	1994	24.421	29/48	3/51	
25	1995	36.429	8/11	0/7	
86	1996	20.455	4/9	0/12	
88	1998	12.091	7/18	5/100	
40	1998	3.232.998	26/26	0/30	
103	1999	38.333	57/118	0/20	
94	1999	8.727	8/12	11/59	
92	1999	152.565	14/25	0/60	
28	1999	7.800	13/28	1/10	
115	2000	2.036	9/23	6/25	
89	2000	22.612	50/83	0/7	
34	2000	0.525	0/29	0/15	
48	2001	1.000	0/25	0/25	
120	2001	76.304	32/66	0/40	
36	2002	33.000	5/7	0/7	
Combined (15 studies)		16.848	262/528	26/468	

^a Azon vizsgálatok elemzése, amelyek az SV40 poliomavírus jelenlétét vizsgálták elsődleges agydaganatokban a kontroll mintákkal összehasonlítva. [Módosítva a 122.](#) hivatkozásból ; engedéllyel használják.

^b Az SV40 és az eset vagy a kontroll státusz közötti összefüggéseket OR-ként (fekete pontok) és 95%-os CI-ként (oszlopok) jelentik, amelyek logaritmus skálán jelennek meg. A kombinált VAGY fekete négyzetként jelenik meg. Az OR-k és a CI-k 100-nál csonkoltak. Az 1-nél nagyobb OR azt jelzi, hogy az SV40 gyakrabban fordult elő agytumormintákban, mint a kontrollmintákban.

4. TÁBLÁZAT

SV40 rosszindulatú mesotheliomákban ^a

Reference	Yr	OR	No. with SV40/total no. in:		OR and 95% CI ^b
			Mesothelioma group	Control group	
17	1994	24.421	29/48	3/51	
25	1995	36.429	8/11	0/7	
86	1996	20.455	4/9	0/12	
88	1998	12.091	7/18	5/100	
40	1998	3.232.998	26/26	0/30	
103	1999	38.333	57/118	0/20	
94	1999	8.727	8/12	11/59	
92	1999	152.565	14/25	0/60	
28	1999	7.800	13/28	1/10	
115	2000	2.036	9/23	6/25	
89	2000	22.612	50/83	0/7	
34	2000	0.525	0/29	0/15	
48	2001	1.000	0/25	0/25	
120	2001	76.304	32/66	0/40	
36	2002	33.000	5/7	0/7	
Combined (15 studies)		16.848	262/528	26/468	

^a Azon vizsgálatok elemzése, amelyek az SV40 poliomavírus jelenlétét vizsgálták rosszindulatú mesotheliomákban a kontroll mintákkal összehasonlítva. [Módosítva a 122.](#) hivatkozásból ; engedéllyel használják.

^b Lásd a táblázatot [3.](#) b lábjegyzet . Az egyes VAGY-ok nyitott körökként jelennek meg.

5. TÁBLÁZAT

SV40 az NHL-ben ^a

Reference	Yr	OR	No. with SV40/total no. in:		OR and 95% CI ^b
			NHL group	Control group	
26	2001	2.1	15/79	19/187	
102	2002	13.3	29/68	8/151	
125	2002	342.8	64/154	0/240	
Combined (3 studies)		5.4	108/301	27/578	

^a Azon vizsgálatok elemzése, amelyek az SV40 poliomavírus jelenlétét vizsgálták NHL-ekben a kontroll mintákkal összehasonlítva. [Módosítva a 122.](#) hivatkozásból ; engedéllyel használják.

^b Lásd a táblázatot [3.](#) b lábjegyzet . Az egyes VAGY-ok nyitott négyzetekként jelennek meg.

A közzétett jelentések ezen elemzése azt találta, hogy az SV40 szignifikáns megnövekedett kockázata az elsődleges agydaganatokhoz, rosszindulatú mesotheliomákhoz, csonttrákokhoz és NHL-hez kapcsolódik a kontrollmintákhoz képest. Ezért az SV40-hez kapcsolódó humán rosszindulatú daganatok fő típusai ugyanazok, mint az SV40 által az állatmodellekben kiváltottak. Bár az SV40-et tartalmazó humán rákos megbetegedések aránya vizsgálatonként változott, a vírusprevalencia mindig nagyobb volt az elsődleges daganatok között, mint a kontrollszövetekben. Fontos, hogy az adatok elemzése azt mutatta, hogy az SV40 etiológiai szempontból jelentős lehet az emberi rákos megbetegedések egy specifikus alcsoportjának kialakulásában. Számos tanulmány kimutatta az SV40 mRNS és/vagy T-ag expresszióját rákos sejtekben, az SV40 szekvenciák integrálódását egyes rákos megbetegedések esetén, valamint egyes daganatmintákban a p53-mal és pRb-vel komplexet képező SV40 T-ag fehérjét ([1](#) , [10](#) , [13](#) , [39](#) , [50](#) , [76](#) , [122](#)). Ezek az eredmények összeegyeztethetők azzal a jelenlegi ismeretekkel, hogy az SV40 T-ag hogyan közvetíti az onkogenezist. Sőt, a humán rosszindulatú mesothelioma minták mikrodisszekciója, amelyet PCR követett, csak rákos sejtekben mutatta ki az SV40 T-ag DNS-t, a szomszédos nem

rosszindulatú sejtekben nem ([1](#) , [39](#) , [104](#)). [Ezek a különböző kísérleti vizsgálatok eredményei alátámasztják az Institute of Medicine \(\[111\]\(#\) \) következtetését](#), miszerint „a biológiai bizonyítékok mérsékelten erősek arra vonatkozóan, hogy az SV40-expozíció természetes körülmények között rákos megbetegedéshez vezethet.”

JÖVŐBENI IRÁNYOK ÉS KÖVETKEZTETÉSEK

Egyre több bizonyíték utal arra, hogy az SV40 humán kórokozó, és a jelenlegi molekuláris biológia, patológia és klinikai adatok együttesen azt mutatják, hogy az SV40 szignifikánsan összefügg egyes emberi rosszindulatú daganatokkal, és funkcionálisan fontos lehet ezek kialakulásában. Most prospektív vizsgálatokra van szükség az SV40 fertőzések előfordulásának meghatározásához a különböző emberi populációkban, és annak felmérésére, hogy a vírus hogyan terjed emberről emberre. Valójában az Orvostudományi Intézet felismerte, hogy ez a hiányosság az SV40 emberekben való patogenezisének megértésében fontos, és javasolta az SV40 humán „célzott biológiai kutatását”, beleértve „az SV40 emberben való átvihetőségének további vizsgálatát” ([111](#)). Tekintettel arra, hogy a molekuláris biológiai megközelítések érzékeny és specifikus megközelítéseket kínálnak a lehetséges fertőző etiológiájú fertőző betegségek és rosszindulatú daganatok elemzésére, ezeket a modern módszereket alkalmazó vizsgálatokat kell alkalmazni az SV40 fertőzések eloszlásának és a mai emberek morbiditásának felmérésére.

Bár az in vitro vizsgálatok megállapították, hogy az SV40 megzavarja a kritikus sejtciklus-szabályozási útvonalakat, továbbra sem ismert, hogy ezek a perturbációk elegendőek-e ahhoz, hogy a vírus rosszindulatú daganatok kialakulását idézze elő emberben. Ezért olyan állatmodellekre van szükség, amelyek reprodukálják az SV40 fertőzés és betegség fő jellemzőit az emberekben. Az ilyen modellek pontos bizonyítékot szolgáltathatnak egy adott útvonal ok-okozati szerepére az SV40 patogenezisében a célszövetekben, lehetővé teszik az onkogenezis molekuláris mechanizmusainak további jellemzését, és preklinikai rendszert biztosíthatnak e jelentős és egyre gyakoribb betegségek terápiás beavatkozásainak tesztelésére.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezt a munkát részben a National Cancer Institute R21 CA96951 számú pályázata támogatta. Regis A. Vilchez a GlaxoSmithKline 2001-es Junior Faculty Development Award díja, valamint a Leukémia és Limfóma Társaság 2002-es Translational Research Award díja.

IRODALOM

1. **Arrington, AS és JS Butel.** 2001. SV40 és humán daganatok, p. 461-489. K. Khalili és GL Stoner (szerk.), Human polyomaviruses: molekuláris és klinikai perspektívák . Wiley-Liss, Inc., New York, NY
2. **Ashkenazi, A. és JL Melnick.** 1962. Majmok indukált látens fertőzése vakuolizálódó SV-40 papova vírussal: vírus a vesében és a vizeletben. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **111** , 367-372. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. **Atwood, WJ** 2001. Cellular receptors for the polyomaviruses, p. 179-196. K. Khalili és GL Stoner (szerk.), Human polyomaviruses: molekuláris és klinikai perspektívák . Wiley-Liss, Inc., New York, NY
4. **Atwood, WJ és LC Norkin.** 1989. I. osztályú fő hisztokompatibilitási fehérjék, mint sejtfelszíni receptorok a majomvírushoz 40. J. Virol. **63** , 4474-4477. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

5. **Bergsagel, DJ, MJ Finegold, JS Butel, WJ Kupsky és RL Garcea.** 1992. A 40-es majomvírus DNS-szekvenciáihoz hasonló szekvenciák gyermekkori ependimomákban és choroid plexus tumorokban. *N. Engl. J. Med.* **326** , 988-993. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. **Bocchetta, M., I. Di Resta, A. Powers, R. Fresco, A. Tosolini, JR Testa, HI Pass, P. Rizzo és M. Carbone.** 2000. Az emberi mezoteliális sejtek szokatlanul érzékenyek a majomvírus 40 által közvetített transzformációjára és az azbeszt kokarcinogénitására. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **97** : 10214-10219. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. **Bocchetta, M., L. Miele, HI Pass és M. Carbone.** 2003. Notch-1 indukció, az SV40 új aktivitása, amely az SV40-nel transzformált humán mezoteliális sejtek növekedéséhez szükséges. *Oncogene* **22** , 81-89. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. **Breau, WC, WJ Atwood és LC Norkin.** 1992. Az I. osztályú fő hisztokompatibilitási fehérjék a majomvírus 40 receptor lényeges összetevői. *J. Virol.* **66** , 2037-2045. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. **Butel, JS** 2000. Víruskarcinogenezis: az emberi betegségek molekuláris mechanizmusainak és etiológiájának feltárása. *Carcinogenesis* **21** , 405-426. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. **Butel, JS** 2001. Egyre több bizonyíték az SV40 emberi rákban való részvételére. *Dis. Markers* **17** , 167-172. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. **Butel, JS, AS Arrington, C. Wong, JA Lednický és MJ Finegold.** 1999. Molekuláris bizonyítékok a majomvírus 40 fertőzésekre gyermekeknél. *J. Infect. Dis.* **180** , 884-887. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. **Butel, JS, S. Jafar, C. Wong, AS Arrington, AR Opekun, MJ Finegold és E. Adam.** 1999. Kórházi gyermekek SV40 fertőzéseinek bizonyítéka. *Zümmögés. Pathol.* **30** , 1496-1502. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. **Butel, JS és JA Lednický.** 1999. A majomvírus 40 sejt- és molekuláris biológiája: következményei az emberi fertőzésekre és betegségekre. *J. Natl. Cancer Inst.* **91** , 119-134. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. **Butel, JS, C. Wong, RA Vilchez, G. Szücs, I. Dömök, B. Kriz, D. Slonim és E. Adam.** 2003. Az SV40 poliomavírus elleni antitestek kimutatása két közép-európai országban. *Centr. Eur. J. Közegészségügy* **11** : 3-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
15. **Cacciotti, P., R. Libener, P. Betta, F. Martini, C. Porta, A. Procopio, L. Strizzi, L. Penengo, M. Tognon, L. Mutti és G. Gaudino.** 2001. Az SV40 replikációja humán mesothelialis sejtekben HGF/Met receptor aktivációt indukál: a humán rosszindulatú mesothelioma virális eredetű karcinogenezisének modellje. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **98** : 12032-12037. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. **Capello, D., D. Rossi, G. Gaudino, A. Carbone és G. Gaidano.** 2003. Simian virus 40 fertőzés limfoproliferatív rendellenességekben. *Lancet* **361** , 88-89. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. **Carbone, M., HI Pass, P. Rizzo, M. Marinetti, M. Di Muzio, DJ Mew, AS Levine és A. Procopio.** 1994. Simian virus 40-szerű DNS-szekvenciák humán pleurális mesotheliomában. *Oncogene* **9** , 1781-1790. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. **Carbone, M., P. Rizzo, A. Procopio, M. Giuliano, HI Pass, MC Gebhardt, C. Mangham, M. Hansen, DF Malkin, G. Bushart, F. Pompetti, P. Picci, AS Levine , JD Bergsagel és RL Garcea.** 1996. SV40-szerű szekvenciák humán csontdaganatokban. *Oncogene* **13** , 527-535. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
19. **Carbone, M., R. Stach, I. Di Resta, HI Pass és P. Rizzo.** 1998. Simian virus 40 onkogenezis hörcsögökben. *Dev. Biol. Állvány.* **94** , 273-279. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
20. **Carroll-Pankhurst, C., EA Engels, HD Strickler, JJ Goedert, J. Wagner és EA Mortimer, Jr.** 2001. Harmincöt éves mortalitás az SV40-vel fertőzött gyermekbénulás elleni vakcina kézhezvételét követően az újszülöttkori időszakban. *Br. J. Cancer* **85** , 1295-1297. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

21. **Cicala, C., F. Pompetti, P. Nguyen, K. Dixon, AS Levine és M. Carbone.** 1992. Az SV40 kis t-deléció mutánsai előnyösen mononukleáris fagocitákat és B-limfocitákat transzformálnak *in vivo*. *Virology* **190**, 475-479. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
22. **Coe, JE és I. Green.** 1975. A majomvírus által kiváltott hörcsög limfoid tumorok B-sejtes eredete. *J. Natl. Cancer Inst.* **54**, 269-270. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
23. **Cole, CN, LV Crawford és P. Berg.** 1979. A majomvírus 40 mutánsai, amelyek deléciói vannak a korai régió 3' végén, hiányosak az adenovírus segítő funkciójában. *J. Virol.* **30**, 683-691. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
24. **Cole, CN és TP Stacy.** 1987. A nagy T-antigén COOH-terminálisát nélkülöző majomvírus 40-es gazdakörbe tartozó mutánsok biológiai tulajdonságai. *Virology* **161**, 170-180. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
25. **Cristaudo, A., A. Vivaldi, G. Sensales, G. Guglielmi, E. Ciancia, R. Elisei és F. Ottenga.** 1995. Molekuláris biológiai vizsgálatok mesothelioma tumormintákon: előzetes adatok a H-ras-ról, a p21-ről és az SV40-ről. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* **14**, 29-34. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
26. **David, H., S. Mendoza, T. Konishi és CW Miller.** 2001. A 40-es majomvírus jelen van a humán limfómákban és a normál vérben. *Cancer Lett.* **162**, 57-64. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
27. **Deminie, CA és LC Norkin.** 1990. A majomvírus 40 DNS-replikációja korrelál a T-antigén egy adott alosztályának expressziójával humán glia sejtvonalban. *J. Virol.* **64**, 3760-3769 (1999). [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
28. **Dhaene, K., A. Verhulst és E. Van Marck.** 1999. SV40 nagy T-antigén és humán pleurális mesothelioma: szűrés polimeráz láncreakcióval és tiramin-amplifikált immunhisztokémiával. *Virchows Arch. Int. J. Pathol.* **435**, 1-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
29. **Diamandopoulos, GT** 1972. Leukémia, limfóma és oszteosarkóma, amelyet a szíriai aranyhörcsögben majomvírus indukált. *Science* **176**: 173-175. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
30. **Diamandopoulos, GT** 1973. Limfocitikus leukémia, limfosarkóma, retikulumsejtes sarkóma és oszteogén sarkóma indukciója szíriai aranyhörcsögben onkogén DNS majomvírussal. *J. Natl. Cancer Inst.* **50**, 1347-1365 (1999). [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
31. **Dolcetti, R., F. Martini, M. Quaia, A. Gloghini, B. Vignocchi, R. Cariati, M. Martinelli, A. Carbone, M. Boiocchi és M. Tognon.** 2003. Simian virus 40 szekvenciák humán limfoblasztoid B-sejtvonalakban. *J. Virol.* **77**, 1595-1597 (1997). [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
32. **Dorries, K.** 1997. Új szempontok a poliomavírus által kiváltott betegség patogenezisében. *Adv. Virus Res.* **48**, 205-261. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
33. **Dorries, K., G. Loeber és J. Meixensberger.** 1987. A JC, SV40 és BK poliomavírusok asszociációja emberi agydaganatokkal. *Virology* **160**, 268-270. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
34. **Emri, S., T. Kocagoz, A. Olut, Y. Güngen, L. Mutti és YI Baris.** 2000. A majomvírus 40 nem kofaktor a környezet által kiváltott rosszindulatú pleurális mesothelioma patogenezisében Törökországban. *Anticancer Res.* **20**, 891-894. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
35. **Engels, EA, C. Sarkar, RW Daniel, PE Gravitt, K. Verma, M. Quezado és KV Shah.** 2002. A majomvírus 40 hiánya Észak-Indiából származó emberi agydaganatokban. *Int. J. Cancer* **101**, 348-352. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
36. **Foddis, R., A. De Rienzo, D. Broccoli, M. Bocchetta, E. Stekala, P. Rizzo, A. Tosolini, JV Grobelny, SC Jhanwar, HI Pass, JR Testa és M. Carbone.** 2002. Az SV40 fertőzés telomeráz aktivitást indukál humán mesothel sejtekben. *Oncogene* **21**, 1434-1442. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

37. **Fredericks, DN és DA Relman.** 1996. Mikrobás kórokozók szekvencia alapú azonosítása: Koch posztulátumainak újragondolása. *Clin. Microbiol. Rev.* **9** : 18-33. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
38. **Fredricks, DN és DA Relman.** 1999. A polimeráz láncreakció alkalmazása fertőző betegségek diagnosztizálására. *Clin. Megfertőzni. Dis.* **29** , 475-486. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
39. **Gazdar, AF, JS Butel és M. Carbone.** 2002. Az SV40 és az emberi daganatok: mítosz, összefüggés vagy ok-okozati összefüggés? *Nat. Rev. Cancer* **2** , 957-964. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
40. **Griffiths, DJ, AG Nicholson és RA Weiss.** 1998. SV40 szekvenciák kimutatása humán mesotheliómában. *Dev. Biol. Állvány.* **94** , 127-136. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
41. **Grodzicker, T., C. Anderson, PA Sharp és J. Sambrook.** 1974. Az adenovírus 2-majomvírus 40 hibridjeinek feltételes letális mutánsai. ¹.Ad² + ND1 gazda tartomány mutánsai. *J. Virol.* **13** , 1237-1244. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
42. **Hahn, VB, SK Dessain, MW Brooks, JE King, B. Elenbaas, DM Sabatini, JA DeCaprio és RA Weinberg.** 2002. A majomvírus 40 korai régióelemének számbavétele, amelyek az emberi sejt transzformációjához szükségesek. *Mol. Sejt. Biol.* **22** , 2111-2123. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
43. **Horváth, LB** 1972. SV40 neutralizáló antitestek ember és kísérleti állatok szérumában. *Acta Virol.* **16** , 141-146. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
44. **Hübner, R. és E. Van Marck.** 2002. A majomvírus 40 és a humán rosszindulatú pleura mesothelioma közötti szoros kapcsolat újraértékelése (Belgium). *Cancer Causes Control* **13** : 121-129. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
45. **Huff, JL és PA Barry.** 2003. B-vírus (Cercopithecine herpesvirus 1) fertőzés embereken és makákókban: zoonózisos betegség lehetősége. *Emerg. Megfertőzni. Dis.* **9** , 246-250. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
46. **Ibelgaufts, H. és KW Jones.** 1982. Papovavírussal kapcsolatos RNS-szekvenciák humán neurogén daganatokban. *Acta Neuropathol.* **56** , 118-122. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
47. **Iljinszkij, PO, MD Daniel, CJ Horváth és RC Desrosiers.** 1992. A majomvírus 40 genetikai elemzése makákómajmok agyából és veséjéből. *J. Virol.* **66** , 6353-6360. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
48. **Nemzetközi SV40 Munkacsoport.** 2001. Az SV40 DNS kimutatására szolgáló vizsgálatok többközpontú értékelése, és maszkolt mesothelioma minták eredményei. *Rák Epidemiol. Biomarkerek Előző* **10** , 523-532. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
49. **Jafar, S., M. Rodriguez-Barradas, DY Graham és JS Butel.** 1998. Szerológiai bizonyítékok az SV40 fertőzésekre HIV-fertőzött és HIV-negatív felnőtteknél. *J. Med. Virol.* **54** , 276-284. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
50. **Jasani, B., A. Cristaudo, SA Emri, AF Gazdar, A. Gibbs, B. Krynska, C. Miller, L. Mutti, C. Radu, M. Tognon és A. Procopio.** 2001. Az SV40 asszociációja emberi daganatokkal. *Semin. Cancer Biol.* **11** , 49-61. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
51. **Kelly, TJ, Jr. és AM Lewis, Jr.** 1973. Nem hibás adenovírus-majomvírus 40 hibridek alkalmazása a majomvírus 40 genomjának feltérképezésére. *J. Virol.* **12** , 643-652. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
52. **Khalili, K. és GL Stoner (szerk.).** 2001. Humán poliomavírusok: molekuláris és klinikai perspektívák. Wiley-Liss, New York, NY
53. **Klein, G., A. Powers és C. Croce.** 2002. Az SV40 asszociációja humán daganatokkal. *Oncogene* **21** , 1141-1149. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

54. **Koutsky, LA, KA Ault, CM Wheeler, DR Brown, E. Barr, FB Alvarez, LM Chiacchierini és KU Jansen.** 2002. Egy 16-os típusú humán papillomavírus vakcina ellenőrzött kísérlete. *N. Engl. J. Med.* **347** , 1645-1651. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
55. **Krieg, P, E. Amtmann, D. Jonas, H. Fischer, K. Zang és G. Sauer.** 1981. Episomal majomvírus 40 genom emberi agydaganatokban. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **78** , 6446-6450. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
56. **Kwak, EJ, RA Vilchez, P. Randhawa, R. Shapiro, JS Butel és S. Kusne.** 2002. A poliomavírus fertőzés patogenezeise és kezelése transzplantált betegekben. *Clin. Megfertőzni. Dis.* **35** , 1081-1087 (1999)]. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
57. **L'Abbe, KA, AS Detsky és K. O'Rourke.** 1987. Meta-analízis a klinikai kutatásban. *Ann. Gyakornok. Med.* **107** , 224-233. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
58. **Lednicky, JA, AS Arrington, AR Stewart, XM Dai, C. Wong, S. Jafar, M. Murphey-Corb és JS Butel.** 1998. Az immunhiányos majmokból származó majomvírus 40 természetes izolátumai kiterjedt genetikai heterogenitást mutatnak: új következmények a poliomavírus-betegségben. *J. Virol.* **72** , 3980-3990. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
59. **Lednicky, JA és JS Butel.** 1999. Polyomaviruses and human tumors: a jelenlegi fogalmak és értelmezések rövid áttekintése. *Elülső. Biosci.* **4** , 153-164. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
60. **Lednicky, JA és JS Butel.** 2001. Simian virus 40 szabályozó régió szerkezeti sokfélesége és a vírus archetipusos szabályozó régióinak kapcsolata emberi agydaganatokkal. *Semin. Cancer Biol.* **11** , 39-47. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
61. **Lednicky, JA és RL Garcea.** 2001. SV40 DNS-szekvenciák kimutatása emberi szövetben. *Módszerek Mol. Biol.* **165** , 257-267. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
62. **Lednicky, JA, RL Garcea, DJ Bergsagel és JS Butel.** 1995. A természetes majomvírus 40 törzsek jelen vannak a humán choroid plexus és ependimoma daganatokban. *Virology* **212** , 710-717. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
63. **Lednicky, JA, AR Stewart, JJ Jenkins III, MJ Finegold és JS Butel.** 1997. Az SV40 DNS humán osteosarcomákban a T-antigén gének szekvenciájában eltéréseket mutat. *Int. J. Cancer* **72** , 791-800. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
64. **Lewis, AM, Jr.** 1973. Tapasztalatok SV40 és adenovírus-SV40 hibridekkel, p. 96-113. A. Hellman, MN Oxman és R. Pollack (szerk.), *Biohazards in biological research* . Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY
65. **Li, JJ és TJ Kelly.** 1984. Simian virus 40 DNS replikáció in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **81** , 6973-6977. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
66. **Li, RM, MH Branton, S. Tanawattanachoen, RA Falk, JC Jennette és JB Kopp.** 2002. Az SV40 fertőzés molekuláris azonosítása humán alanyokban és lehetséges összefüggés a vesebetegséggel. *J. Am. Soc. Nephrol.* **13** , 2320-2330. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
67. **Li, RM, RB Mannon, D. Kleiner, M. Tsokos, M. Bynum, AD Kirk és JB Kopp.** 2002. BK vírus és SV40 együttes fertőzés polyomavirus nephropathiában. *Transplantation* **74** : 1497-1504. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
68. **Lowy, DR és PM Howley.** 2001. Papillomavírusok, p. 2231-2264. *In* DM Knipe, PM Howley, DE Griffin, RA Lamb, MA Martin, B. Roizman és SE Straus (szerk.), *Fields virology* . Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa.
69. **Lynch, KJ, S. Haggerty és RJ Frisque.** 1994. Kiméra JC vírus-majomvírus 40 genom DNS replikációja. *Virology* **204** , 819-822. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
70. **MacKenzie, J., KS Wilson, J. Perry, A. Gallagher és RF Jarrett.** 2003. A majomvírus 40 DNS és a limfóma közötti kapcsolat az Egyesült Királyságban. *J. Natl. Cancer Inst.* **95** , 1001-1003 (1999)]. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

71. **Malkin, D., S. Chilton-MacNeill, LA Meister, E. Sexsmith, L. Diller és RL Garcea.** 2001. Az SV40 szövetspecifikus expressziója a Li-Fraumeni-szindrómával összefüggő daganatokban. *Oncogene* **20** , 4441-4449. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
72. **Martini, F., L. Iaccheri, L. Lazzarin, P. Carinci, A. Corallini, M. Gerosa, P. Iuzzolino, G. Barbanti-Brodano és M. Tognon.** 1996. SV40 korai régió és nagy T-antigén emberi agydaganatokban, perifériás vesejtekben és egészséges egyének spermiumfolyadékjaiban. *Cancer Res.* **56** , 4820-4825. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
73. **Martini, F., L. Lazzarin, L. Iaccheri, B. Vignocchi, G. Finocchiaro, I. Magnani, M. Serra, K. Scotlandi, G. Barbanti-Brodano és M. Tognon.** 2002. Különböző majomvírus 40 genomiális régiók és szekvenciák, amelyek homológok az SV40 nagy T antigénnel humán agy- és csontdaganatok, valamint véradóktól származó leukociták DNS-ében. *Cancer* **94** , 1037-1048. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
74. **Meinke, W., DA Goldstein és RA Smith.** 1979. Simian virus 40-hez kapcsolódó DNS-szekvenciák emberi agydaganatban. *Neurology* **29** , 1590-1594. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
75. **Melnick, JL és S. Stinebaugh.** 1962. A vakuolizálódó SV-40 vírus (papova víruscsoport) kiválasztódása szájon át adott poliovakcina szennyezőanyagaként történő bevétel után. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **109** , 965-968 (1999)]. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
76. **Mendoza, SM, T. Konishi és CW Miller.** 1998. SV40 integrációja humán osteosarcoma DNS-be. *Oncogene* **17** , 2457-2462. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
77. **Milstone, A., RA Vilchez, X. Geiger, AB Fogo, JS Butel és S. Dummer.** 2004. Polyomavirus majomvírus 40 fertőzés nephropathiával társulva tüdőtranszplantált recipiensben. Átültetés. **77** , 1019-1024 (1999)]. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
78. **Minor, P., P. Pipkin, Z. Jarzebek és W. Knowles.** 2003. Az SV40 elleni semlegesítő antitestek vizsgálata humán szérumban. *J. Med. Virol.* **70** , 490-495. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
79. **Moore, PS és Y. Chang.** 1998. Kaposi sarcoma (KS), KS-asszociált herpeszvírus és az oksági kritériumok a molekuláris biológia korában. *Am. J. Epidemiol.* **147** , 217-221. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
80. **Murakami, Y., CR Wobbe, L. Weissbach, FB Dean és J. Hurwitz.** 1986. A DNS-polimeráz alfa és a DNS-primáz szerepe a majomvírus 40 DNS-replikációjában in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **83** , 2869-2873. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
81. **Newman, JS, GB Baskin és RJ Frisque.** 1998. Az SV40 azonosítása egészséges és SIV-vel fertőzött rhesus majmok agyában, veséjében és vizeletében. *J. Neurovirol.* **4** , 394-406. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
82. **Olin, P. és J. Giesecke.** 1998. Potenciális expozíció az SV40-nek a Svédországban 1957-ben használt gyermekbénulás elleni vakcinákban: nincs hatással a rák előfordulási arányára 1960 és 1993 között. *Dev. Biol. Állvány.* **94** , 227-233. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
83. **O'Neill, FJ és D. Carroll.** 1981. Papovavírus defektusok amplifikációja sorozatos alacsony többszörösségű fertőzések során. *Virology* **112** , 800-803. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
84. **O'Neill, FJ, XL Xu és TH Miller.** 1990. Az SV40 és az RF vírus késői régiójában a gazdaszervezet tartomány meghatározója, amely befolyásolja az emberi sejtek növekedését. *Intervirológia* **31** , 175-187. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
85. **Pánamerikai Egészségügyi Szervezet.** 1960. Az élő poliovírus elleni vakcinákról szóló második nemzetközi konferencia anyaga. számú tudományos közlemény 50. Pánamerikai Egészségügyi Szervezet, Washington, DC

86. **Pepper, C., B. Jasani, H. Navabi, D. Wynford-Thomas és AR Gibbs.** 1996. Simian virus 40 nagy T antigén (SV40LTag) primer specifikus DNS-amplifikáció humán pleurális mesothelioma szövetben. *Thorax* **51** : 1074-1076. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
87. **Pipas, JM** 1985. A majomvírus 40 nagy tumorantigénjének karboxil-terminálisához közeli mutációk megváltoztatják a vírus gazdakörét. *J. Virol.* **54** , 569-575. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
88. **Procopio, A., R. Marinacci, MR Marinetti, L. Strizzi, D. Paludi, T. Iezzi, G. Tassi, A. Casalini és A. Modesti.** 1998. Az SV40 expressziója humán neoplasztikus és nem daganatos szövetekben: a humán rosszindulatú mesothelioma diagnózisának, prognózisának és terápiájának perspektívái. *Dev. Biol. Állvány.* **94** , 361-367. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
89. **Procopio, A., L. Strizzi, G. Vianale, P. Betta, R. Puntoni, V. Fontana, G. Tassi, F. Gareri és L. Mutti.** 2000. A majomvírus-40 szekvenciák negatív prognosztikai kofaktornak számítanak rosszindulatú pleurális mesotheliomában szenvedő betegeknél. *Genes Chrom. Cancer* **29** , 173-179. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
90. **Rabson, AS, GT O'Conner, IK Berezsky és FJ Paul.** 1964. Az adenovírus növekedésének fokozása afrikai zöld majomvese sejtenyészetekben SV40 által. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **116** , 187-190. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
91. **Rachlin, J., R. Wollmann és G. Dohrmann.** 1988. A majomvírus 40 vemhes hörcsögökbe történő beoltása daganatokat indukálhat az utódokban. *Labor. Investig.* **58** , 26-30. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
92. **Ramael, M., J. Nagels, H. Heylen, S. De Schepper, J. Paulussen, M. De Maeyer és C. Van Haesendonck.** 1999. Az SV40-hez hasonló vírus DNS és vírusantigének kimutatása rosszindulatú pleurális mesotheliomában. *Eur. Respir. J.* **14** , 1381-1386. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
93. **Rizzo, P., M. Bocchetta, A. Powers, R. Foddis, E. Stekala, HI Pass és M. Carbone.** 2001. SV40 és a mesothelioma patogenezise. *Semin. Cancer Biol.* **11** , 63-71. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
94. **Rizzo, P., M. Carbone, SG Fisher, C. Matker, LJ Swinnen, A. Powers, I. Di Resta, S. Alkan, HI Pass és RI Fisher.** 1999. A Simian virus 40 jelen van a legtöbb amerikai mesotheliomában, de ritkán van jelen non-Hodgkin limfómában. *Mell* **116** : 470S-473S. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
95. **Rollison, DEM és KV Shah.** 2001. A fertőzött polio vakcinák okozta SV40 fertőzés epidemiológiája: a vírus kapcsolata a humán rákkal, p. 561-584. *K. Khalili és GL Stoner (szerk.), Human polyomaviruses: molekuláris és klinikai perspektívák . Wiley-Liss, Inc., New York, NY*
96. **Sáenz-Robles, MT, CS Sullivan és JM Pipas.** 2001. Transforming functions of majomvírus 40. *Oncogene* **20** : 7899-7907. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
97. **Shah, K. és N. Nathanson.** 1976. Emberi expozíció az SV40-nek: áttekintés és megjegyzés. *Am. J. Epidemiol.* **103** , 1-12. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
98. **Shah, KV** 1996. Polyomaviruses, p. 2027-2043. *In* BN Fields, DM Knipe, PM Howley, RM Chanock, JL Melnick, TP Monath, B. Roizman és SE Straus (szerk.), *Fields virology . Lippincott-Raven, Philadelphia, Pa.*
99. **Shah, KV, RW Daniel, RF Zeigel és GP Murphy.** 1974. BK és SV40 vírus reaktiváció keresése vesetranszplantált recipienseknél. *Transplantation* **17** : 131-134. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
100. **Sheffield, WD, JD Strandberg, L. Braun, K. Shah és SS Kalter.** 1980. Simian virus 40-hez társuló halálos intersticiális tüdőgyulladás és vese tubuláris nekrozisa rhesus majomban. *J. Infect. Dis.* **142** , 618-622. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
101. **Shein, HM és JF Enders.** 1962. A majom vakuolizáló vírus 40 szaporodása és citopatogenitása humán szövettenyészetekben. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **109** , 495-500. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

102. **Shivapurkar, N., K. Harada, J. Reddy, RH Scheuermann, Y. Xu, RW McKenna, S. Milchgrub, SH Kroft, Z. Feng és AF Gazdar.** 2002. A majomvírus 40 DNS-szekvenciáinak jelenléte humán limfómákban. *Lancet* **359** , 851-852. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
103. **Shivapurkar, N., T. Wiethage, II. Wistuba, S. Milchgrub, KM Muller és AF Gazdar.** 2000. A majomvírus 40 szekvenciák jelenléte rosszindulatú pleurális, peritoneális és noninvazív mesotheliomákban. *Int. J. Cancer* **85** , 743-745. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
104. **Shivapurkar, N., T. Wiethage, II Wistuba, E. Salomon, S. Milchgrub, KM Muller, A. Churg, H. Pass és AF Gazdar.** 1999. A majomvírus 40 szekvenciák jelenléte rosszindulatú mesotheliomákban és mesotheliális sejtproliferációban. *J. Cell. Biochem.* **76** , 181-188. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
105. **Spence, SL és JM Pipas.** 1994. Az SV40 nagy T-antigén a virion-összeállítás két különböző lépésében működik. *Virology* **204** : 200-209. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
106. **Spence, SL, LC Tack, JH Wright, S. Carswell és JM Pipas.** 1990. A poliómavírus középső T-antigénjét vagy az SV40 agnogén termékét expresszáló CV1-sejtek fertőzése majomvírus 40-es gazdacsoport mutánsaival. *In Vitro Cell Dev. Biol.* **26** , 604-611. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
107. **Srinivasan, M., D. Sedmak és S. Jewell.** 2002. A fixálószerek és a szövetfeldolgozás hatása a nukleinsavak tartalmára és integritására. *Am. J. Pathol.* **161** , 1961-1971. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
108. **Stacy, T., M. Chamberlain és CN Cole.** 1989. A majomvírus 40 gazdakör/segítő funkció mutációi többszörös hibákat okoznak a vírus késői génexpressziójában. *J. Virol.* **63** , 5208-5215. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
109. **Stewart, AR, JA Lednický, US Benzick, MJ Tevethia és JS Butel.** 1996. Egy variábilis régió azonosítása az SV40 nagy T-antigén karboxiterminálisán. *Virology* **221** , 355-361. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
110. **Stewart, AR, JA Lednický és JS Butel.** 1998. Humán tumorra összefüggő SV40 DNS-ek és majmokban és emberekből származó SV40 vírusizolatok szekvenálása. *J. Neurovirol.* **4** , 182-193. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
111. **Stratton, K., DA Almario és MC McCormick.** 2003. Immunizációs biztonsági áttekintés: A polio vakcina és a rák SV40 fertőzése. *The National Academies Press, Washington, DC* [[PubMed](#)]
112. **Strickler, HD, JJ Goedert, SS Devesa, J. Lahey, JF Fraumeni, Jr. és PS Rosenberg.** 2003. A pleurális mesothelioma előfordulási arányának trendjei az Egyesült Államokban a korai poliiovírus vakcinák majomvírus 40-es fertőzését követően. *J. Natl. Cancer Inst.* **95** , 38-45. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
113. **Strickler, HD, JJ Goedert, M. Fleming, WD Travis, AE Williams, CS Rabkin, RW Daniel és KV Shah.** 1996. Simian virus 40 és pleurális mesothelioma embereknél. *Rák Epidemiol. Biomarkerek Előz* **5** , 473-475. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
114. **Strickler, HD, PS Rosenberg, SS Devesa, J. Hertel, JF Fraumeni, Jr. és JJ Goedert.** 1998. A poliiovírus vakcinák 40-es majomvírus-sal való szennyeződése (1955-1963) és az azt követő rák aránya. *JAMA* **279** : 292-295. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
115. **Strizzi, L., G. Vianale, M. Giuliano, R. Sacco, F. Tassi, P. Chiodera, P. Casalini és A. Procopio.** 2000. SV40, JC és BK expressziója rosszindulatú és nem rosszindulatú pleurális betegségben szenvedő betegek szövetében, vizeletében és vérmintáiban. *Anticancer Res.* **20** , 885-889. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
116. **Sullivan, CS és JM Pipas.** 2002. A majomvírus 40 T-antigénjei: molekuláris chaperonok a vírusreplikációhoz és daganatképződéshez. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **66** : 179-202. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

117. **Suzuki, SO, M. Mizoguchi és T. Iwaki.** 1997. SV40 T antigén genom kimutatása humán gliómákban. *Agydaganat pathol.* **14** , 125-129. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
118. **Tornow, J. és CN Cole.** 1983. A majomvírus 40 nem életképes mutánsai az A gén 3'-végéhez közeli deléciókkal meghatározzák a nagy T-antigén funkcióját, amely a vírus DNS-replikációjának kezdete után szükséges. *J. Virol.* **47** , 487-494. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
119. **Tornow, J., M. Polvino-Bodnar, G. Santangelo és CN Cole.** 1985. A majomvírus 40 nagy T antigén két elkülöníthető funkcionális doménje: a majomvírus 40 nagy T antigén karboxil-terminális régiója szükséges a hatékony kapszidfehérje szintézishez. *J. Virol.* **53** , 415-424. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
120. **Toyooka, S., HI Pass, N. Shivapurkar, Y. Fukuyama, R. Maruyama, KO Toyooka, M. Gilcrease, A. Farinas, JD Minna és AF Gazdar.** 2001. Rendellenes metiláció és majomvírus 40 Tag szekvenciák malignus mesotheliomában. *Cancer Res.* **61** , 5727-5730. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
121. **Vilchez, RA és JS Butel.** 2003. SV40 emberi agyrákban és non-Hodgkin limfómában. *Oncogene* **22** , 5164-5172. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
122. **Vilchez, RA, CA Kozinetz, AS Arrington, CR Madden és JS Butel.** 2003. Simian virus 40 humán rákban. *Am. J. Med.* **114** , 675-684. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
123. **Vilchez, RA, CA Kozinetz és JS Butel.** 2003. A hagyományos epidemiológia és az SV40 és az emberi rákos megbetegedések közötti kapcsolat. *Lancet Oncol.* **4** , 188-191. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
124. **Vilchez, RA, JA Lednický, SJ Halvorson, ZS White, CA Kozinetz és JS Butel.** 2002. A poliomavírus majomvírus 40 tumorantigén DNS kimutatása AIDS-szel kapcsolatos szisztémás non-Hodgkin limfómában. *J. Acquir. Immunhiány. Syndr.* **29** , 109-116. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
125. **Vilchez, RA, CR Madden, CA Kozinetz, SJ Halvorson, ZS White, JL Jorgensen, CJ Finch és JS Butel.** 2002. A majomvírus 40 és a non-Hodgkin limfóma közötti kapcsolat. *Lancet* **359** , 817-823. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
126. **Viscidi, RP, DEM Rollison, E. Viscidi, B. Clayman, E. Rubalcaba, R. Daniel, EO órnagy és KV Shah.** 2003. A majomvírus 40, a BK vírus és a JC vírus elleni antitestek közötti szerológiai keresztreaktivitások vírusszerű részecske alapú enzim-immunoassay segítségével értékelve. *Clin. Diagn. Labor. Immunol.* **10** , 278-285. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
127. **Waga, S., G. Bauer és B. Stillman.** 1994. A teljes SV40 DNS replikáció helyreállítása tisztított replikációs faktorokkal. *J. Biol. Chem.* **269** , 10923-10934. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
128. **Weggen, S., TA Bayer, A. Koch, H. Salewski, KH Scheidtmann, T. Pietsch és OD Wiestler.** 1997. SV40 nagy T-indukált primitív neuroektodermális daganatokból származó idegsejtvonalak jellemzése. *Brain Pathol.* **7** , 731-739. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
129. **Weggen, S., TA Bayer, A. Von Deimling, G. Reifenberger, D. Von Schweinitz, OD Wiestler és T. Pietsch.** 2000. SV40, JC és BK poliomavírus szekvenciák alacsony gyakorisága humán medulloblasztómákban, meningiomákban és endimomákban. *Brain Pathol.* **10** , 85-92. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
130. **Weiss, AF, R. Portmann, H. Fischer, J. Simon és KD Zang.** 1975. Simian virus 40-hez kapcsolódó antigének három humán meningiomában meghatározott kromoszómavesztéssel. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **72** , 609-613. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
131. **Wong, M., JS Pagano, JT Schiller, SS Tevethia, N. Raab-Traub és J. Gruber.** 2002. A humán papillomavírus, a majomvírus 40 és az Epstein-Barr vírus új összefüggései az emberi rákkal. *J. Natl. Cancer Inst.* **94** , 1832-1836. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

132. **Yamamoto, H., T. Nakayama, H. Murakami, T. Hosaka, T. Nakamata, T. Tsuboyama, M. Oka, T. Nakamura és J. Toguchida.** 2000. Az SV40-szerű szekvenciák kimutatásának magas gyakorisága japán osteosarcomás betegek daganatos és perifériás vérséjtjeiben. *Br. J. Cancer* **82** , 1677-1681. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
133. **Zhen, HN, X. Zhang, XY Bu, ZW Zhang, WJ Huang, P. Zhang, JW Liang és XL Wang.** 1999. A majomvírus 40 nagy tumorantigén (Tag) expressziója és Tag-p53 és Tag-pRb komplexek kialakulása humán agydaganatokban. *Cancer* **86** , 2124-2132. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
134. **Zimmermann, W., S. Scherneck és E. Geissler.** 1983. Papovavírus IgG antitestek kvantitatív meghatározása rákbetaegekből, laboratóriumi dolgozókból és kontrollszemélyek több csoportjából származó szérumokban enzim-linked immunosorbent assay (ELISA) segítségével. *Zentralbl. Bakteriol. Mikrobiol. Hyg.* **254** , 187-196. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
135. **zur Hausen, H.** 2002. Papillomavírusok és rák: az alapvizsgálatoktól a klinikai alkalmazásig. *Nat. Rev. Cancer* **2** , 342-350. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

As a library, NLM provides access to scientific literature. Inclusion in an NLM database does not imply endorsement of, or agreement with, the contents by NLM or the National Institutes of Health.

Learn more: [PMC Disclaimer](#) | [PMC Copyright Notice](#)



[Clin Microbiol Rev.](#) 2004 Jul; 17(3): 495–508.

PMCID: PMC452549

doi: [10.1128/CMR.17.3.495-508.2004](https://doi.org/10.1128/CMR.17.3.495-508.2004)

PMID: [15258090](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15258090/)

Emergent Human Pathogen Simian Virus 40 and Its Role in Cancer

[Regis A. Vilchez](#)^{1,2} and [Janet S. Bute](#)^{2,*}

ABSTRACT

The polyomavirus simian virus 40 (SV40) is a known oncogenic DNA virus which induces primary brain and bone cancers, malignant mesothelioma, and lymphomas in laboratory animals. Persuasive evidence now indicates that SV40 is causing infections in humans today and represents an emerging pathogen. A meta-analysis of molecular, pathological, and clinical data from 1,793 cancer patients indicates that there is a significant excess risk of SV40 associated with human primary brain cancers, primary bone cancers, malignant mesothelioma, and non-Hodgkin's lymphoma. Experimental data strongly suggest that SV40 may be functionally important in the development of some of those human malignancies. Therefore, the major types of tumors induced by SV40 in laboratory animals are the same as those human malignancies found to contain SV40 markers. The Institute of Medicine recently concluded that “the biological evidence is of moderate strength that SV40 exposure could lead to cancer in humans under natural conditions.” This review analyzes the accumulating data that indicate that SV40 is a pathogen which has a possible etiologic role in human malignancies. Future research directions are considered.

INTRODUCTION

The polyomavirus simian virus 40 (SV40) is a potent DNA tumor virus, and mounting evidence suggests that it is an emergent human pathogen ([1](#), [10](#), [12](#), [13](#), [39](#), [49](#), [50](#), [66](#), [111](#), [123](#)). Recently, the Institute of Medicine of the National Academies concluded that “the biological evidence is strong that SV40 is a transforming virus” and that “the biological evidence is of moderate strength that SV40 exposure could lead to cancer in humans under natural conditions” ([111](#)). In addition, two other independent scientific panels have made similar conclusions ([53](#), [131](#)). A recent analysis suggested that SV40 should be included in the list of group 2A carcinogens (i.e., agents for which evidence is indicative but not definitive for carcinogenesis in humans) by the International Agency for Research on Cancer ([39](#)). Therefore, as SV40 is recog-

nized as a potent oncogenic agent, it is important to evaluate the increasing data that implicate the virus in some human malignancies. This review examines the biological, pathological and clinical evidence of SV40 pathogenesis and discusses future directions needed to define an etiologic role for the virus in some of these devastating diseases.

History of SV40 Contamination of Polio Vaccines

The discovery of the polyomavirus SV40, as well as its introduction as a pathogen into the human population, was tied to the development and worldwide distribution of early forms of the polio vaccine ([13](#), [95](#), [111](#), [123](#)). Inactivated (Salk) and early live attenuated (Sabin) forms of polio vaccines were inadvertently contaminated with SV40 ([95](#), [97](#), [111](#)). In addition, different adenovirus vaccines distributed to some U.S. military personnel from 1961 to 1965 also contained SV40 ([64](#)). The viral contamination occurred because these early vaccines were prepared in primary cultures of kidney cells derived from rhesus monkeys, which are often naturally infected with SV40 ([13](#), [95](#), [111](#)). Infectious SV40 survived the vaccine inactivation treatments, and conservative estimates indicate that up to 30 million people (children and adults) in the United States may have been exposed to live SV40 from 1955 through 1963 when administered potentially contaminated polio vaccines ([95](#), [111](#)). Millions of people worldwide were also potentially exposed to SV40 because contaminated polio vaccines were distributed and used in many countries ([85](#), [123](#)). These data led the Institute of Medicine to conclude that “the biological evidence is of moderate strength that SV40 exposure from the polio vaccine is related to SV40 infection in humans” ([111](#)).

Shortly after its discovery, SV40 was shown to be a potent oncogenic DNA virus ([13](#)). In animal models, the neoplasias induced by SV40 included primary brain cancers, malignant mesotheliomas, bone tumors, and systemic lymphomas ([13](#)). Subsequently, many in vitro studies established that the oncogenic capacity of SV40 reflects the disruption of critical cell cycle control pathways ([9](#), [96](#), [116](#)). During the last decade, numerous published studies from independent laboratories, using different molecular biology techniques, have demonstrated SV40 large tumor antigen (T-ag) or DNA in primary human brain and bone cancers and malignant mesothelioma ([1](#), [13](#), [39](#), [50](#), [123](#)). More recently, studies have demonstrated that SV40 T-ag sequences are significantly associated with non-Hodgkin's lymphoma (NHL) ([102](#), [124](#), [125](#)). Therefore, the major types of tumors induced by SV40 in laboratory animals are the same as those human malignancies found to contain SV40 markers. A recent meta-analysis ([122](#)) of the molecular evidence conclusively established a significant excess risk of SV40 with those selected human cancers.

It is noteworthy that SV40 has been detected in malignancies from children and young adults not exposed to contaminated polio vaccines, as well as in older adults ([5](#), [18](#), [71](#), [73](#), [76](#), [117](#), [124](#), [125](#), [129](#), [132](#), [133](#)). The detection of viral markers in young persons, by using molecular techniques, coupled with the isolation of infectious SV40 from tumors ([62](#)) and from nonneoplastic specimens ([66](#), [67](#)), suggests that SV40 continues to cause infections in the human population today. In contrast, some retrospective epidemiological studies have failed to demonstrate an increased cancer risk in populations which had a high likelihood of having received potentially contaminated polio vaccine ([20](#), [82](#), [95](#), [112](#), [114](#)). However, the epidemiological data available are recognized to be inconclusive and limited ([95](#), [111](#), [123](#)), and the Institute of Medicine found that the epidemiological data for cancer rates in people potentially exposed to SV40-contaminated vaccines are inadequate to evaluate a causal relationship ([111](#)). This con-

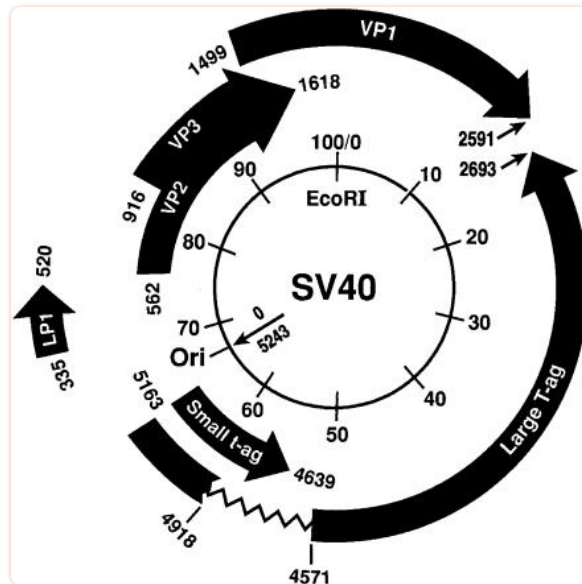
clusion is based on the lack of data on which individuals actually received contaminated vaccines, the unknown dosage of infectious SV40 present in particular lots of vaccine, the failure to know who among the exposed were successfully infected with SV40, the inability to know if the vaccine “unexposed” cohorts may have been exposed to SV40 from other sources, and the difficulty of monitoring a large population for cancer development for years after virus exposure. These important limiting factors led the Institute of Medicine to “not recommend additional epidemiological studies of people potentially exposed to contaminated polio vaccine.”

VIROLOGY AND PATHOGENESIS OF INFECTIONS

Properties of the Virus

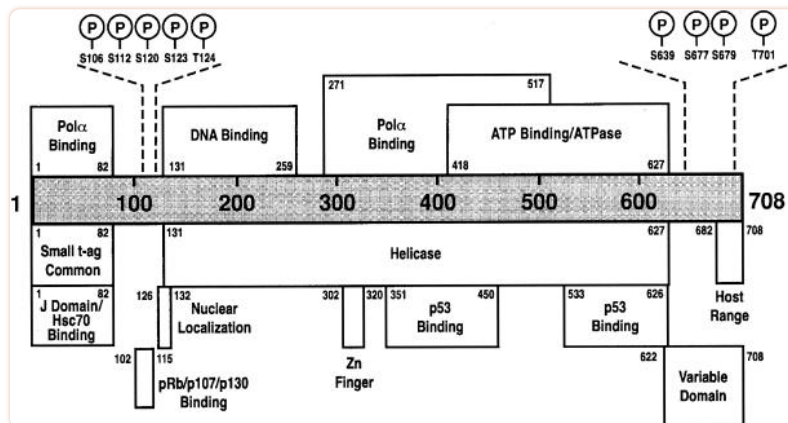
SV40 is in the family *Polyomaviridae*, which includes JC virus (JCV) and BK virus (BKV). Polyomaviruses are small, nonenveloped, icosahedral DNA viruses. Their genomes consist of a single copy of double-stranded, circular, supercoiled DNA about 5 kb in length. BKV and JCV share 72% DNA sequence homology, and each shares approximately 70% homology with SV40. Although these viruses are related, they can be distinguished easily at the DNA and protein levels. Genetic differences, particularly in the noncoding, regulatory regions of the viral genomes, may determine important differences in host range. Furthermore, the three viruses can be differentiated serologically by neutralization and hemagglutination assays ([52](#), [56](#), [98](#)).

The SV40 genome is divided into early and late regions, with the early region coding for the large and small T-ag and the late region encoding the capsid proteins VP1, VP2, and VP3 (Fig. [1](#)). Large T-ag of SV40 strain 776 contains 708 amino acids and is a very multifunctional protein (Fig. [2](#)). The large T-ag is an essential replication protein that is required for initiation of viral DNA synthesis and that also stimulates host cells to enter S phase and undergo DNA synthesis. Because of this ability to subvert cell cycle control, T-ag represents the major transforming protein of SV40. T-ag forms complexes with several cellular proteins; fundamental to T-ag effects on host cells is binding to cellular tumor suppressor proteins ([9](#), [13](#), [96](#), [116](#)). These properties help explain SV40's potential as a tumor virus. However, it is important to point out that the oncogenic capacity of SV40 is an accidental side effect of the viral replication strategy; viral proteins (large and small T-ag) in lytically infected cells stimulate host cells into a state capable of supporting viral replication.



[FIG. 1.](#)

Genetic map of SV40. The circular SV40 DNA genome is represented, with the unique EcoRI site shown at map unit 100/0. Nucleotide numbers based on reference strain SV40-776 begin and end at the origin (Ori) of viral DNA replication (map unit 0/5243). The open reading frames that encode viral proteins are indicated. The early T-ag proteins are shown on the right, and the late structural (VP) proteins are shown on the left. The beginning and end of each open reading frame are indicated by nucleotide numbers. From reference [13](#); used with permission.



[FIG. 2.](#)

Functional domains of SV40 large T-ag. Known T-ag functions are identified in boxes above and below the shaded bar, which represents the T-ag protein. The numbers given are amino acid residues based on reference strain SV40-776. The variable domain at the extreme C terminus contains amino acid differences among viral strains and is used for strain identification. From reference [109](#); used with permission.

There is only one known serotype of SV40, but genetic strains exist and can be distinguished by nucleotide differences in the regulatory region (60) and in the variable domain at the extreme C terminus of T-ag, which is defined as the last 86 amino acids of the molecule (residues 622 to 708) (47, 58, 62, 63, 81, 109, 110). Nucleotide differences in the T-ag C-terminal region, including polynucleotide insertions and deletions as well as single nucleotide changes, would change some encoded amino acids. These distinctions at the nucleotide and protein levels have conclusively established that SV40 sequences in human malignancies and other clinical samples are not the result of accidental laboratory contamination (Fig. 3, 4, and 5). However, future studies need to determine whether SV40 strains differ in pathogenic and/or oncogenic capacity. The classic example of DNA virus strains differing in oncogenic capacity is the human papillomavirus group; of the more than 75 types described, of which about 30 cause genital infections, only a few types are associated with the development of cervical carcinoma (68, 135). This identification of high-risk strains has led to the development of preventive interventions, such as the vaccine against human papillomavirus type 16 (54).

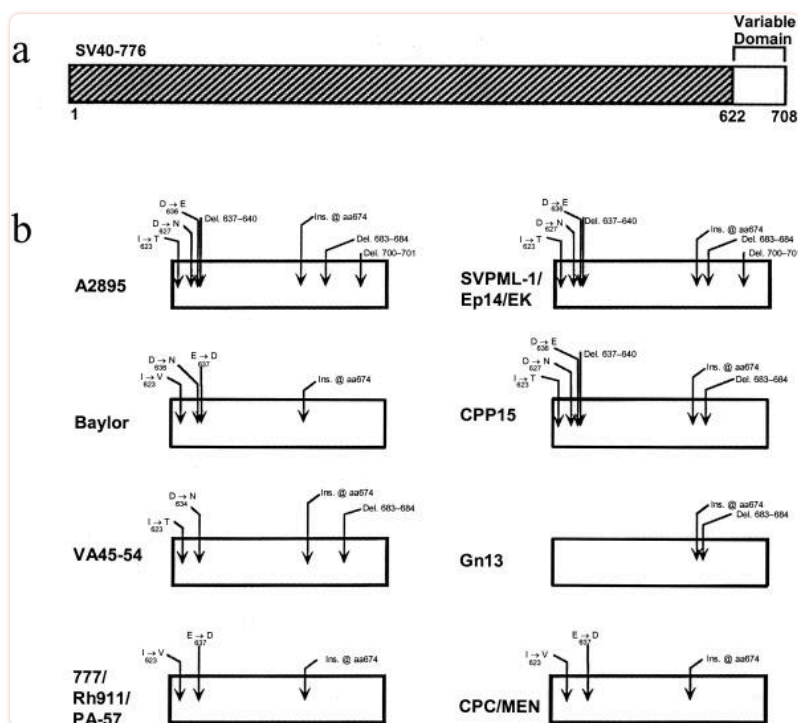


FIG. 3.

SV40 large T-ag variable domains. (a) Schematic of large T-ag, showing the location of the variable domain. (b) Amino acid changes in the T-ag C-terminal variable domains of representative SV40 isolates and human primary brain tumor-associated sequences, compared to that of SV40-776. The rectangular boxes represent the T-ag C-terminal region from amino acid (aa) 622 to 708. Virus isolates from monkey kidney cells are shown in the left column. Human brain isolates and primary brain cancer-associated sequences are in the right column. The numbering is according to the system for SV40-776. Del., deletion; Ins., insertion. Arrows indicate the positions and types of amino acid changes. From reference 121; used with permission.

Laboratory-adapted monkey strains of SV40 typically contain two 72-bp enhancer elements (Fig. 4 and 5); these are designated “nonarchetypal” or complex regulatory structures (60). In contrast, SV40 isolates from human nonmalignant (Fig. 4) and malignant (Fig. 5) specimens

usually (but not always) contain no duplications in the enhancer (“archetypal” structure).

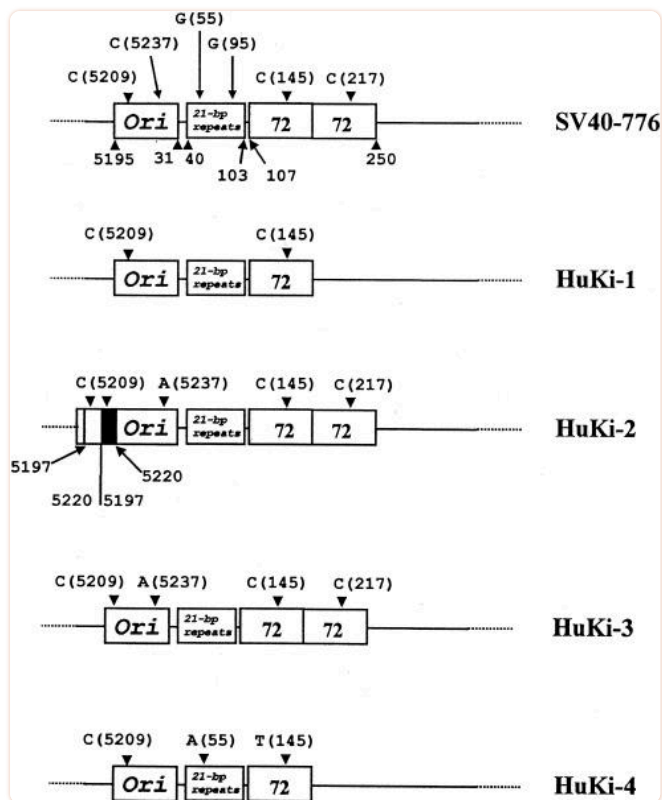


FIG. 4.

DNA sequence profiles of SV40 regulatory regions detected in human kidney transplant recipients. *Ori*, viral origin of DNA replication region, which spans nucleotides 5195 to 31; 21-bp repeats, GC-rich region between nucleotides 40 and 103; 72, 72-bp sequence within the enhancer region that is duplicated in some monkey strains (e.g., reference strain SV40-776). Nucleotide numbers are based on SV40-776. Shown are viral sequences associated with transplanted human kidneys (clone designations are on the right). Polymorphisms at the indicated residues are indicated above the boxes. From reference [11](#); used with permission. For a detailed description of the SV40 regulatory region, see reference [60](#).

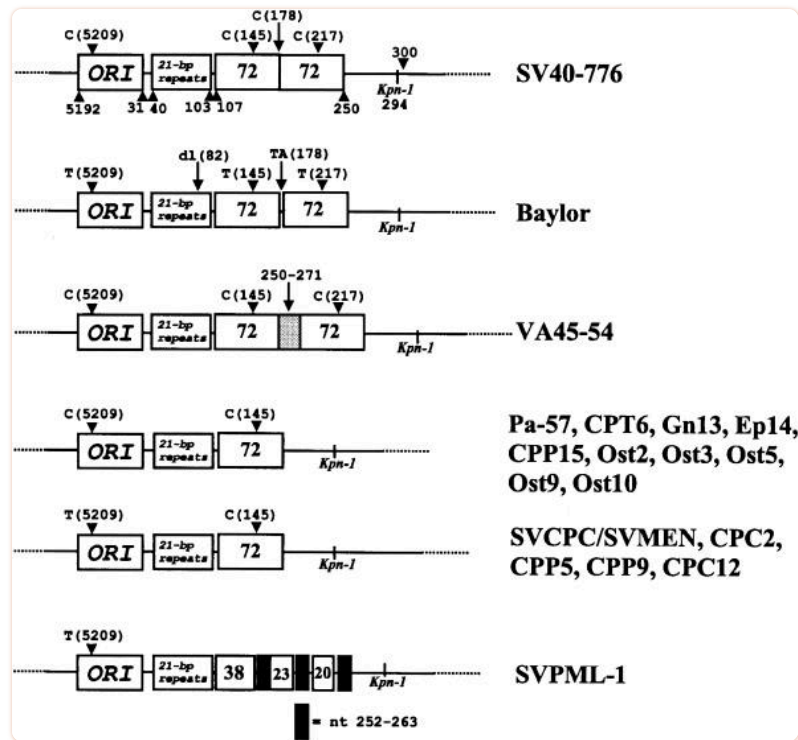


FIG. 5.

Regulatory region of SV40. DNA sequence profiles of regulatory regions of SV40 isolates from monkeys and humans and of human tumor-associated DNAs are shown. The diagrams are labeled as described in the legend to Fig. 4. Shown are laboratory-adapted strains (SV40-776, Baylor, and VA45-54), human isolates (SVCPC/SVMEN and SVPML-1), and viral sequences found associated with human brain (CPT, CPP, CPC, and Ep) and bone (Ost) tumors. Tumor-associated sequences usually contain a simple (archetypal) regulatory region without duplications in the enhancer region. From reference [110](#); used with permission.

Although the function of the SV40 T-ag variable domain is not known, experimental data have suggested that it may be important in some aspect of the virus-host interaction. Embedded within the variable domain of large T-ag is a functional domain, which encompasses amino acids 682 to 708, defined as the host range/adenovirus helper function (hr/hf) domain (Fig. 2). A C-terminal fragment of T-ag can relieve the adenovirus replication block in monkey cells ([23, 41, 51, 90, 106](#)) by an unknown mechanism. The hr function was identified because T-ag C-terminal deletion mutants exhibited different growth properties in monkey cell lines; the deletion mutants grew very poorly in CV-1 cells but grew well in BSC and Vero cells ([24, 87, 118, 119](#)). Viral DNA was replicated to near-wild-type levels in all three cell types ([87, 108](#)). Virions produced by the hr/hf mutants do not assemble properly, seemingly due to an inability to add VP1 to the 75S assembly intermediates ([105](#)).

The functional roles for another SV40 early protein, small T-ag, are more elusive. This protein is not essential for virus replication in tissue culture, and there is not a uniform requirement for it in SV40 transformation or tumor induction. However, studies indicate that SV40 small T-ag enhances large T-ag-mediated transformation ([96](#)) and is required for complete transformation of human cells in vitro ([42](#)). It inhibits cellular protein phosphatase 2A by complexing with the catalytic subunit and regulatory subunit of the enzyme. Small T-ag plays a role in the induc-

tion of telomerase in SV40-infected human mesothelial cells (36). Also, recent data indicate that small T-ag is required by large T-ag to upregulate Notch1 expression in SV40-infected and -transformed human mesothelial cells, as well as in SV40-positive human mesotheliomas (7).

Viral Replication Cycle and Effects on Host Cells

An appreciation of the replication cycle of SV40 is fundamental to understanding the oncogenic capacity of SV40 and its potential etiologic role in some human malignancies. The major histocompatibility class I molecules are the specific cell surface receptors for SV40 (4, 8). This initial step in the viral cycle helps explain the broad tropism of the virus and its ability to infect and induce transformation in many types of cells and tissues. In addition, it provides an important distinction between SV40 and the other two polyomaviruses that are able to infect humans, JCV and BKV. JCV uses an N-linked glycoprotein and BKV uses a glycolipid as unique host cell receptors (3). These marked differences are believed to affect the nature of infections by these three viruses in tissues and individuals.

After infection of a cell, SV40 produces large and small T-ag early in the viral replication cycle. These antigens bind and block important tumor suppressor proteins, which include p53, pRb, p107, and p130/Rb2 (1, 13, 59, 96) (Fig. 2). The functions of these intracellular proteins are centered in the control of the cell cycle. The tumor suppressor p53 is believed to sense DNA damage and either pauses the cell in late G₁ for DNA repair or directs the cell to commit suicide through the apoptotic pathway (96, 116). SV40 T-ag binding sequesters p53, abolishing its function and allowing cells with genetic damage to survive and enter S phase, leading to an accumulation of T-ag-expressing cells with genomic mutations that may promote tumorigenic growth. pRb normally binds transcription factor E2F in early G₁ of the cell cycle; T-ag causes unscheduled dissociation of pRb/E2F complexes, releasing E2F to activate expression of growth-stimulatory genes (96, 116). Therefore, SV40 infections in humans may interfere with several pathways related to cell cycle control and lead to development of malignancies.

Studies indicate that SV40 can replicate productively in human cells, including fetal tissues (101), newborn kidney cells (101), and different human tumor cell lines (83), although it grows poorly in human fibroblasts (84). Moreover, in vitro assays have shown that human cells can support replication of SV40, establishing that human proteins have the intrinsic ability to cooperate with SV40 T-ag to replicate SV40 DNA (65, 80, 127). Some human cell types undergo visible cell lysis in response to SV40, whereas others fail to exhibit cytopathic changes and produce low levels of virus (84). General conclusions from these early studies are that SV40 can replicate in human cells and that various human cell types display differences in susceptibility to infection by SV40. The basis for the differences is unknown, but T-ag functions are believed to be important (27, 69).

Recent studies have shown that primary human mesothelial cells respond to SV40 very differently from fibroblasts; the mesothelial cells are highly susceptible to SV40 infection and transformation. Most mesothelial cells were infected; few were killed; high levels of p53/T-ag complexes were present; Notch1, the hepatocyte growth factor receptor (Met), and insulin-like growth factor 1 were upregulated; and the tumor suppressor gene *RASSF1A* was inhibited (6, 15, 39, 93). SV40-positive human mesotheliomas show similar changes. The rate of transforma-

tion of SV40-infected mesothelial cells was at least 1,000 times higher than that of human fibroblasts (6). These findings emphasize that different human cell types may display dramatically different virus-cell interactions during infection.

Transmission in Natural Infections

The recognized natural hosts for SV40 are species of Asian macaque monkeys, especially the rhesus macaque (*Macacca mulatta*). SV40, like the polyomaviruses JCV and BKV, establishes persistent infections, often in the kidneys of susceptible hosts (13, 59). An association of primary polyomavirus infection with mild respiratory tract disease, mild pyrexia, and transient cystitis has been reported (32), but the route of infection of these three viruses has not been firmly defined.

SV40 infections may become latent, and the level of virus present may be very low. Both viremia and viruria occur in infected animals, and virus shed in the urine is the probable means of transmission (2, 97). SV40 infections in healthy monkeys appear to be asymptomatic (100), but SV40 causes widespread infections among monkeys that are immunocompromised due to simian immunodeficiency virus infection (47, 58, 81); SV40 sequences and infectious virus were detected in brain, kidney, spleen, and peripheral blood mononuclear cells (PBMCs). These results demonstrate that SV40 can be an opportunistic pathogen in immunosuppressed hosts and that the virus may spread within the host by hematogenous routes.

Characteristics as a Tumor Virus

The oncogenic capacity of SV40 infections has been well established in laboratory animal models (9, 13, 19, 111, 123). The latent period of tumor development in hamsters infected with SV40 ranges from 3 months to more than a year. The frequency of tumor development is usually over 90% in animals infected as newborns but is reduced in older animals. These data suggest that the age at the time of infection, the route of infection, and the duration of infection may be factors influencing the development of malignancies by SV40.

The neoplasias induced by SV40 in animal models include primary brain cancers, malignant mesotheliomas, bone tumors, and systemic lymphomas (13, 39, 123). Lymphomas are a common malignancy during SV40 infection. In hamsters inoculated intravenously with SV40, systemic lymphomas developed among 72% of the animals, compared to none in the control group (21, 29, 30). The lymphomas were of B-cell origin (22). Following intravenous inoculation, about one-third of the animals developed more than one histologic type of neoplasm, with osteosarcomas being most common after lymphomas. Following intracardiac inoculation, malignant mesotheliomas and osteosarcomas developed in addition to lymphomas (19). An etiologic role of the virus in those cancers was supported because SV40 T-ag was expressed in all malignant cells, animals with tumors developed antibody against SV40 T-ag, and neutralization of SV40 with specific antibody before virus inoculation prevented cancer development (29, 30). Knowledge of these models prompted us, as well as other investigators, to consider the role of polyomavirus SV40 infections in some human malignancies.

HUMAN INFECTIONS BY SV40: OVERVIEW OF THE EVIDENCE

Although the prevalence of SV40 infections in humans is not known, studies conducted over the last three decades indicate that SV40 infections are occurring in child and adult populations today. These included individuals who received potentially SV40-contaminated vaccines, as well as in persons born after 1963 who could not have been exposed to those vaccines (5, 11-14, 17, 18, 25, 26, 28, 40, 46, 49, 55, 62, 63, 66, 67, 71-74, 76, 78, 86, 88, 89, 92, 94, 95, 102, 104, 111, 115, 117, 120, 124, 125, 129, 130, 132, 133). In addition, 19% of newborn children and 15% of infants 3 to 6 months old at the time of receiving the oral contaminated polio vaccine were shown to excrete infectious SV40 in their stools for up to 5 weeks after vaccination (75). It is important to point out that the incidence of SV40 infections linked to those vaccines is not known.

SV40 seroprevalence rates in the general populations of the United States and other countries have ranged from 2 to 20% (13, 78, 95). However, differences in the methodology and low sensitivity of the assays used in some studies make it difficult to ascertain the actual prevalence of SV40 infections. A report by Shah et al. (99) found that 18% of adult kidney transplant patients had specific neutralizing antibody to SV40. Another study among adult patients showed the presence of SV40 neutralizing antibodies in 16% of human immunodeficiency virus-infected patients and 11% of individuals not infected with human immunodeficiency virus (49). Among hospitalized children, the overall prevalence of specific SV40 serum neutralizing antibodies was 6% (12); the SV40 seropositivity among children increased with age ($P = 0.01$) and was significantly associated with kidney transplantation ($P < 0.001$) (Table 1). Recently, a study of the prevalence of SV40 infections showed rates of 9% in Hungary and 4% in the Czech Republic (14). Females had a higher rate of SV40 antibodies than males, reaching 16% in Hungary and 8% in the Czech Republic in certain age groups. SV40 infections were found in similar proportions in both countries among persons not exposed to potentially contaminated polio vaccines and in subjects vaccinated in the era of SV40-free vaccines. Minor et al. (78) recently analyzed over 2,000 sera from the United Kingdom and found an SV40 seroprevalence rate of just under 5%. Most of the neutralizing titers were low, and there was no apparent relationship between antibody positivity and polio vaccine usage. These data suggest that SV40 is being transmitted in the human population today, probably at a relatively low prevalence rate. However, conclusions about seroprevalence rates should be viewed with caution, as very little is known about the human immune response to SV40 infections.

TABLE 1.

SV40 seropositivity of hospitalized children in Houston, Tex.^a

Population characteristic	No. SV40 seropositive ^b /no. of patients (% seropositive)
Age (yr)	
<1-4	1/95 (1.1)
5-9	5/88 (5.7)
10-15	14/154 (9.1)
Sex	
Male	12/181 (6.6)
Female	8/156 (5.1)
Race or ethnicity	
White	11/150 (7.3)
Hispanic	5/85 (5.9)
African-American	3/75 (4.0)
Asian-American	0/5
Other	1/22 (4.5)
Overall seropositivity	20/337 (5.9) ^c

^aFrom reference [12](#), used with permission.^bSeropositivity was determined by using an SV40-specific plaque reduction neutralization assay in tissue culture cells.^cThere was a significant association of SV40 seropositivity with kidney transplantation (6 of 15 [40.0%]) compared to other diagnoses (8 of 238 [3.4%]) ($P < 0.001$).

Although the mode of transmission of SV40 among humans is unknown, we speculate that different routes may be involved. Studies with laboratory animals indicate that maternal-infant transmission is one possible route of SV40 spread ([91](#)). This may represent a pathway for SV40 infections in humans (of unknown frequency), as there are reports of the detection and expression of SV40 T-ag and the presence of viral DNA in cases of primary brain cancers in infants and young children ([5](#), [71](#), [72](#), [117](#), [129](#), [133](#)). Also, evidence indicates that zoonotic transmission of SV40 should be a consideration in certain populations. Indeed, laboratory workers in contact with SV40-infected monkeys and/or tissues from those animals had a prevalence of antibodies to SV40 in the range of 41 to 55%, suggesting an increased risk for viral infection among this group of workers ([43](#), [134](#)).

Molecular studies of adult patients with renal disease and recipients of kidney transplants found that SV40 cytopathic effects developed in CV-1 cells cocultured with urinary cells or PBMCs from those patients ([66](#), [67](#)). SV40 sequences were detected by PCR in kidney biopsies from 56% of patients with focal segmental glomerulosclerosis. SV40 DNA was localized to renal tubular epithelial cell nuclei in renal biopsies of patients with focal segmental glomerulosclerosis as determined by in situ hybridization. In addition, studies showed that SV40 DNA

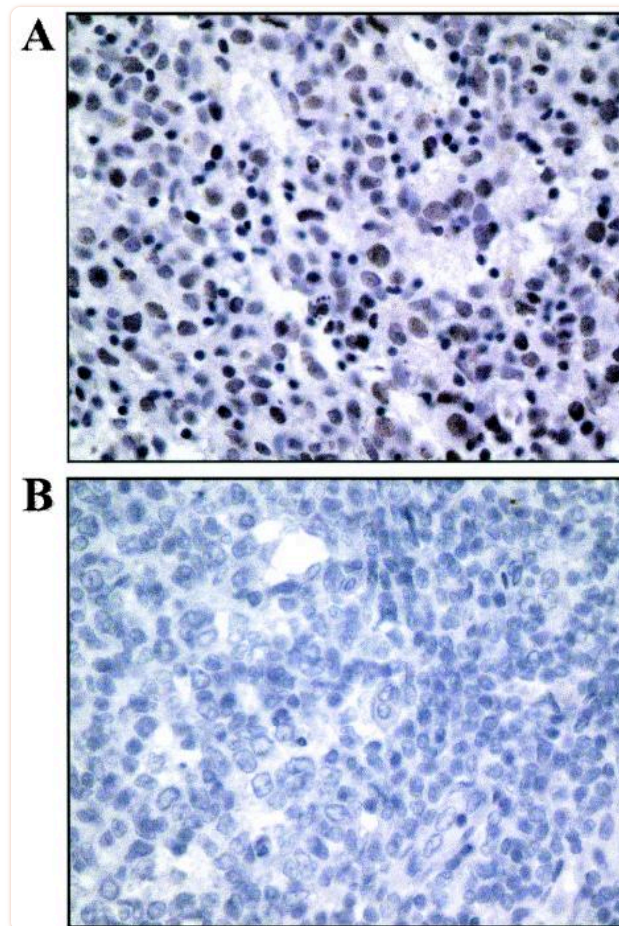
sequences from the viral regulatory region were detected and identified in the allografts of immunocompromised pediatric renal transplant recipients (Fig. 4) and in the native kidney of a young adult lung transplant patient with polyomavirus nephropathy (11, 12, 77). Different studies have detected SV40 DNA sequences in PBMCs from various patient populations (26, 31, 66, 72, 73, 132). These results demonstrate the nephrotropic and lymphotropic properties of SV40 and indicate that the kidney can serve as a reservoir for the virus in humans. It appears that patients with acquired and/or iatrogenic immunosuppression are a population at risk for SV40. However, the frequency, natural history, and morbidity of the virus in this increasing patient population are unclear.

Large prospective studies using sensitive and specific reagents for SV40 are needed to determine the prevalence of viral infections in the general population and to define groups of individuals at elevated risk for this emerging pathogen. Similarly important is the need for prospective longitudinal studies that address the morbidity and related mortality of these infections. The use of serologic tests alone may not be the most reliable way to conduct these studies. An enzyme immunoassay method for detection of SV40 antibodies in humans recognizes cross-reactivity between SV40, BKV, and JCV, complicating interpretation of assay results (126). Similar limitations have been found in serologic methods for identification of human infection with herpes B virus (Cercopithecine herpesvirus 1), which is known also to naturally infect rhesus macaques (*M. mulatta*) (45). Because infection with B virus in humans results in fatal encephalomyelitis or severe neurologic impairment, rapid and conclusive diagnosis is critical in order to control sequelae by this viral pathogen. Serologic assays (including enzyme immunoassay) for B-virus infection in humans are limited by low sensitivity and specificity (45). Currently, cell culture for the three polyomaviruses known to infect humans (JCV, BKV, and SV40) is rarely helpful in establishing diagnosis of infection because of slow viral growth and the requirement for specialized cell lines (52, 56). Serologic assays may be useful for retrospective epidemiological analysis, but they are of minimal use for diagnosis or therapeutic decisions because most overt polyomavirus infections are believed to result from reactivation of latent infections (52, 56). Therefore, the use of modern molecular biology assays is an excellent and preferred alternative for the analysis of SV40 infections in the human population (123). In addition, these sensitive and specific techniques are able to provide insights into the possible infectious etiology of human malignancies (37, 79, 123).

ROLE OF SV40 IN HUMAN CANCER

Experimental Approaches

During the last decade, many studies have shown the presence of SV40 large T-ag DNA or other viral markers in primary human brain and bone cancers, malignant mesotheliomas, and NHL (Fig. 6). Sequence analyses (Fig. 3 and 5) and detection of T-ag protein (Fig. 7) ruled out laboratory contamination of tumor samples. Importantly, infectious SV40 was isolated from a primary brain cancer of a 4-year-old child (62). An important consideration when evaluating the molecular biology data is the sensitivity of methods used to detect SV40 in human tumor samples. Early studies (before 1992) identified SV40-positive neoplasms by using indirect immunofluorescence for viral proteins or DNA hybridization techniques (55, 74, 130), whereas studies after 1992 generally used PCR-based assays.



[FIG. 7.](#)

(A) Immunohistochemical detection of SV40 T-ag in a diffuse large B-cell NHL. (B) Negative control specimen (a reactive lymph node). Specimens were stained by using a monoclonal antibody, PAb416. Note the strong nuclear staining of the majority of lymphoma cells. Magnification, ×400.

During the last three decades more than 60 original studies have reported the detection of SV40 in primary brain and bone cancers, malignant mesothelioma, and NHL, whereas a few studies have described an absence of SV40 in those malignancies ([16](#), [33](#), [34](#), [44](#), [48](#), [70](#), [113](#)). However, the small numbers of samples tested, the histologic types of malignancies examined, and the laboratory methodologies employed in some cases limit the significance of the results in those studies reported to be negative. Indeed, several steps need to be considered when performing molecular studies of human specimens ([1](#), [50](#), [61](#), [107](#)). First, the extraction step of nucleic acids determines whether tissues yield adequate and suitable DNA or RNA for analysis. Unfortunately, with formalin-fixed and paraffin-embedded specimens, degradation of nucleic acids and proteins is a common problem, and the quality of recovered DNA may be poor. If only small amounts of paraffin-embedded tissues are available, the yield of nucleic acids may be inadequate for analysis. Primers directed to a human cellular gene should be used to establish the suitability of a sample for PCR analysis. Because of the sensitivity of PCR-based assays, it is important to rigorously guard against laboratory contamination of samples and controls during processing or testing. Tissue processing and PCR assay setup should be performed in different facilities, from which positive controls (i.e., plasmids) are excluded. Negative tissue controls, extracted and analyzed in parallel, should be included in each experiment to monitor

for reagent contamination. The selection of primers and PCR conditions greatly influences the sensitivity and reliability of the assay. Another factor is that tumor specimens usually contain mixtures of normal and malignant cells, in varying proportions. Variations in one or more of these important parameters may explain, at least in part, the ranges in positivity observed among some positive studies and the results obtained in some negative studies.

Summary and Meta-Analysis of Controlled Studies

Table 2 provides a timeline for landmark discoveries associating the polyomavirus SV40 and human malignancies. Although numerous studies have detected SV40 in human primary brain and bone cancers, malignant mesothelioma, and NHL, the small sample sizes and the lack of a control group in some studies made it difficult to make conclusions about the extent to which SV40 may be associated with those human cancers. For this reason, we conducted a meta-analysis of controlled studies (122), an approach which can provide a more balanced and less biased estimate of the evidence than individual studies (57). For inclusion in the meta-analysis, reports had to meet the following criteria: studies were conducted among patients with primary malignancies, the investigation of SV40 was performed on primary cancer specimens and not on cultured cells, the analysis included a control group, and the same laboratory technique was used for both case and control samples. These criteria were established because the use of appropriate controls is crucial in the proper analysis of tissue for viral DNA, especially considering the sensitivity of PCR techniques (38). Thirty-five independent studies met these inclusion criteria. In total, data from 1,793 patients with primary malignancies were evaluated to determine whether SV40 is significantly associated with primary brain cancer, malignant mesothelioma, bone cancer, and NHL.

TABLE 2.

Timeline for discoveries associating SV40 and human malignancies

Yr	Discovery
1970s-1980s	Pre-PCR: SV40 and brain cancers
1992	SV40 DNA (PCR) and expression of large T-ag in brain cancers
1994	SV40 DNA and expression of large T-ag in malignant mesotheliomas
1995	Infectious SV40 isolated from a brain cancer of a 4-year-old child
1996	SV40 DNA in bone cancers
2002	SV40 DNA in lymphomas
2002	Institute of Medicine concluded that "SV40 exposure could lead to cancer in humans under natural conditions"

Thirteen studies fulfilled the criteria for the investigation of primary brain cancers (Table 3). The combined odds ratio (OR) of the studies used in the analysis was 3.9 (95% confidence interval [CI], 2.6 to 5.8). This effect was based on specimens from a total of 1,143 patients, of which 661 were primary brain cancer samples and 482 were control specimens. A modifier detected was the type of sample analyzed (paraffin embedded versus frozen). The adjusted OR

was 3.8 (95% CI, 2.6 to 5.7). For malignant mesothelioma, 15 studies fulfilled the criteria; the combined OR of analysis was 16.8 (95% CI, 10.3 to 27.5) and was based on 528 patients with malignant mesothelioma and 468 controls (Table 4). Modifiers detected were the type of control tissue and the method of detection of SV40. The adjusted OR was 15.1 (95% CI, 9.2 to 25.0). The combined OR of the analysis of bone cancers and SV40 was 24.5 (95% CI, 6.8 to 87.9) and was based on 303 patients with bone tumors and 121 controls from four reports (122). The OR for NHL was 5.4 (95% CI, 3.1 to 9.3) and represented 301 cases and 578 controls included in three studies (Table 5). Because there were only three studies that fulfilled the inclusion criteria, further examination of modifying variables was not possible for NHL.

TABLE 3.

SV40 in primary brain tumors^a

Reference	Yr	OR	No. with SV40/total no. in:		OR and 95% CI ^b
			Mesothelioma group	Control group	
17	1994	24.421	29/48	3/51	
25	1995	36.429	8/11	0/7	
86	1996	20.455	4/9	0/12	
88	1998	12.091	7/18	5/100	
40	1998	3,232.998	26/26	0/30	
103	1999	38.333	57/118	0/20	
94	1999	8.727	8/12	11/59	
92	1999	152.565	14/25	0/60	
28	1999	7.800	13/28	1/10	
115	2000	2.036	9/23	6/25	
89	2000	22.612	50/83	0/7	
34	2000	0.525	0/29	0/15	
48	2001	1.000	0/25	0/25	
120	2001	76.304	32/66	0/40	
36	2002	33.000	5/7	0/7	
Combined (15 studies)		16.848	262/528	26/468	

^aAnalysis of studies which examined the presence of the polyomavirus SV40 in primary brain tumors compared with control samples. Modified from reference 122; used with permission.

^bThe associations between SV40 and case or control status are reported as ORs for each study (black dots) and 95% CIs (bars), which are displayed on a logarithmic scale. The combined OR is shown as a black square. ORs and CIs are truncated at 100. An OR of >1 indicates that SV40 was more common in brain tumor samples than in control samples.

TABLE 4.

SV40 in malignant mesotheliomas^a

Reference	Yr	OR	No. with SV40/total no. in:		OR and 95% CI ^b
			Mesothelioma group	Control group	
17	1994	24.421	29/48	3/51	
25	1995	36.429	8/11	0/7	
86	1996	20.455	4/9	0/12	
88	1998	12.091	7/18	5/100	
40	1998	3,232.998	26/26	0/30	
103	1999	38.333	57/118	0/20	
94	1999	8.727	8/12	11/59	
92	1999	152.565	14/25	0/60	
28	1999	7.800	13/28	1/10	
115	2000	2.036	9/23	6/25	
89	2000	22.612	50/83	0/7	
34	2000	0.525	0/29	0/15	
48	2001	1.000	0/25	0/25	
120	2001	76.304	32/66	0/40	
36	2002	33.000	5/7	0/7	
Combined (15 studies)		16.848	262/528	26/468	

^aAnalysis of studies which examined the presence of the polyomavirus SV40 in malignant mesotheliomas compared with control samples. Modified from reference 122; used with permission.

^bSee Table 3, footnote b. Individual ORs are shown as open circles.

TABLE 5.

SV40 in NHLs^a

Reference	Yr	OR	No. with SV40/total no. in:		OR and 95% CI ^b
			NHL group	Control group	
26	2001	2.1	15/79	19/187	
102	2002	13.3	29/68	8/151	
125	2002	342.8	64/154	0/240	
Combined (3 studies)		5.4	108/301	27/578	

^aAnalysis of studies which examined the presence of the polyomavirus SV40 in NHLs compared with control samples. Modified from reference [122](#); used with permission.

^bSee Table [3](#), footnote *b*. Individual ORs are shown as open squares.

This analysis of published reports found a significant excess risk of SV40 associated with human primary brain cancers, malignant mesotheliomas, bone cancers, and NHL compared to control samples. Therefore, the major types of human malignancies associated with SV40 are the same as those induced by SV40 in animal models. Although the proportion of human cancers containing SV40 varied from study to study, viral prevalence was always greater among primary tumors than among control tissues. Importantly, analysis of data indicated that SV40 may be etiologically meaningful in the development of a specific subset of human cancers. Multiple studies have shown the expression of SV40 mRNA and/or T-ag in cancer cells, the integration of SV40 sequences in some cancers, and SV40 T-ag protein complexed with p53 and pRb in some tumor specimens ([1](#), [10](#), [13](#), [39](#), [50](#), [76](#), [122](#)). These findings are compatible with current understanding of how SV40 T-ag mediates oncogenesis. Moreover, microdissection of human malignant mesothelioma samples followed by PCR detected SV40 T-ag DNA only in cancer cells and not in adjacent nonmalignant cells ([1](#), [39](#), [104](#)). These results from different experimental studies support the conclusion of the Institute of Medicine ([111](#)) that “the biological evidence is of moderate strength that SV40 exposure could lead to cancer in humans under natural conditions.”

FUTURE DIRECTIONS AND CONCLUSIONS

Mounting evidence indicates that SV40 is a human pathogen, and current molecular biology, pathology, and clinical data, taken together, show that SV40 is significantly associated with and may be functionally important in the development of some human malignancies. Now, prospective studies are needed to determine the prevalence of SV40 infections in different human populations and to assess how the virus is transmitted from person to person. Indeed, the Institute of Medicine recognized that this gap in our understanding of the pathogenesis of SV40 in humans is important and recommended “targeted biological research” of SV40 in humans, including “further study of the transmissibility of SV40 in humans” ([111](#)). Considering that molecular biology approaches provide sensitive and specific approaches to analyze infectious diseases and malignancies with a possible infectious etiology, studies using these modern methods should be used to assess the distribution of SV40 infections and morbidity in humans today.

Although in vitro studies have established that SV40 disrupts critical cell cycle control pathways, it remains unknown whether these perturbations are sufficient for the virus to induce the development of malignancies in humans. Therefore, animal models that reproduce key features of SV40 infection and disease in humans are needed. Such models could provide precise evidence of the causal role of a particular pathway in SV40 pathogenesis in target tissues, allow further characterization of the molecular mechanisms of oncogenesis, and provide a preclinical system to test therapeutic interventions for these significant and increasingly common diseases.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported in part by grant R21 CA96951 from the National Cancer Institute. Regis A. Vilchez is the recipient of the 2001 Junior Faculty Development Award from GlaxoSmithKline and the 2002 Translational Research Award from the Leukemia and Lymphoma Society.

REFERENCES

1. **Arrington, A. S., and J. S. Butel.** 2001. SV40 and human tumors, p. 461-489. *In* K. Khalili and G. L. Stoner (ed.), Human polyomaviruses: molecular and clinical perspectives. Wiley-Liss, Inc., New York, N.Y.
2. **Ashkenazi, A., and J. L. Melnick.** 1962. Induced latent infection of monkeys with vacuolating SV-40 papova virus: virus in kidneys and urine. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **111**:367-372. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. **Atwood, W. J.** 2001. Cellular receptors for the polyomaviruses, p. 179-196. *In* K. Khalili and G. L. Stoner (ed.), Human polyomaviruses: molecular and clinical perspectives. Wiley-Liss, Inc., New York, N.Y.
4. **Atwood, W. J., and L. C. Norkin.** 1989. Class I major histocompatibility proteins as cell surface receptors for simian virus 40. *J. Virol.* **63**:4474-4477. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. **Bergsagel, D. J., M. J. Finegold, J. S. Butel, W. J. Kupsky, and R. L. Garcea.** 1992. DNA sequences similar to those of simian virus 40 in ependymomas and choroid plexus tumors of childhood. *N. Engl. J. Med.* **326**:988-993. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. **Bocchetta, M., I. Di Resta, A. Powers, R. Fresco, A. Tosolini, J. R. Testa, H. I. Pass, P. Rizzo, and M. Carbone.** 2000. Human mesothelial cells are unusually susceptible to simian virus 40-mediated transformation and asbestos cocarcinogenicity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **97**:10214-10219. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. **Bocchetta, M., L. Miele, H. I. Pass, and M. Carbone.** 2003. Notch-1 induction, a novel activity of SV40 required for growth of SV40-transformed human mesothelial cells. *Oncogene* **22**:81-89. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. **Breau, W. C., W. J. Atwood, and L. C. Norkin.** 1992. Class I major histocompatibility proteins are an essential component of the simian virus 40 receptor. *J. Virol.* **66**:2037-2045. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. **Butel, J. S.** 2000. Viral carcinogenesis: revelation of molecular mechanisms and etiology of human disease. *Carcinogenesis* **21**:405-426. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. **Butel, J. S.** 2001. Increasing evidence for involvement of SV40 in human cancer. *Dis. Markers* **17**:167-172. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. **Butel, J. S., A. S. Arrington, C. Wong, J. A. Lednicky, and M. J. Finegold.** 1999. Molecular evidence of simian virus 40 infections in children. *J. Infect. Dis.* **180**:884-887. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

12. **Butel, J. S., S. Jafar, C. Wong, A. S. Arrington, A. R. Opekun, M. J. Finegold, and E. Adam.** 1999. Evidence of SV40 infections in hospitalized children. *Hum. Pathol.* **30**:1496-1502. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. **Butel, J. S., and J. A. Lednicky.** 1999. Cell and molecular biology of simian virus 40: implications for human infections and disease. *J. Natl. Cancer Inst.* **91**:119-134. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. **Butel, J. S., C. Wong, R. A. Vilchez, G. Szücs, I. Dömök, B. Kriz, D. Slonim, and E. Adam.** 2003. Detection of antibodies to polyomavirus SV40 in two central European countries. *Centr. Eur. J. Public Health* **11**:3-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
15. **Cacciotti, P., R. Libener, P. Betta, F. Martini, C. Porta, A. Procopio, L. Strizzi, L. Penengo, M. Tognon, L. Mutti, and G. Gaudino.** 2001. SV40 replication in human mesothelial cells induces HGF/Met receptor activation: a model for viral-related carcinogenesis of human malignant mesothelioma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **98**:12032-12037. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. **Capello, D., D. Rossi, G. Gaudino, A. Carbone, and G. Gaidano.** 2003. Simian virus 40 infection in lymphoproliferative disorders. *Lancet* **361**:88-89. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. **Carbone, M., H. I. Pass, P. Rizzo, M. Marinetti, M. Di Muzio, D. J. Mew, A. S. Levine, and A. Procopio.** 1994. Simian virus 40-like DNA sequences in human pleural mesothelioma. *Oncogene* **9**:1781-1790. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. **Carbone, M., P. Rizzo, A. Procopio, M. Giuliano, H. I. Pass, M. C. Gebhardt, C. Mangham, M. Hansen, D. F. Malkin, G. Bushart, F. Pompetti, P. Picci, A. S. Levine, J. D. Bergsagel, and R. L. Garcea.** 1996. SV40-like sequences in human bone tumors. *Oncogene* **13**:527-535. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
19. **Carbone, M., R. Stach, I. Di Resta, H. I. Pass, and P. Rizzo.** 1998. Simian virus 40 oncogenesis in hamsters. *Dev. Biol. Stand.* **94**:273-279. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
20. **Carroll-Pankhurst, C., E. A. Engels, H. D. Strickler, J. J. Goedert, J. Wagner, and E. A. Mortimer, Jr.** 2001. Thirty-five year mortality following receipt of SV40-contaminated polio vaccine during the neonatal period. *Br. J. Cancer* **85**:1295-1297. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
21. **Cicala, C., F. Pompetti, P. Nguyen, K. Dixon, A. S. Levine, and M. Carbone.** 1992. SV40 small t deletion mutants preferentially transform mononuclear phagocytes and B lymphocytes *in vivo*. *Virology* **190**:475-479. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
22. **Coe, J. E., and I. Green.** 1975. B-cell origin of hamster lymphoid tumors induced by simian virus 40. *J. Natl. Cancer Inst.* **54**:269-270. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
23. **Cole, C. N., L. V. Crawford, and P. Berg.** 1979. Simian virus 40 mutants with deletions at the 3' end of the early region are defective in adenovirus helper function. *J. Virol.* **30**:683-691. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
24. **Cole, C. N., and T. P. Stacy.** 1987. Biological properties of simian virus 40 host range mutants lacking the COOH-terminus of large T antigen. *Virology* **161**:170-180. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
25. **Cristaudo, A., A. Vivaldi, G. Sensales, G. Guglielmi, E. Ciancia, R. Elisei, and F. Ottenga.** 1995. Molecular biology studies on mesothelioma tumor samples: preliminary data on H-ras, p21, and SV40. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* **14**:29-34. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
26. **David, H., S. Mendoza, T. Konishi, and C. W. Miller.** 2001. Simian virus 40 is present in human lymphomas and normal blood. *Cancer Lett.* **162**:57-64. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
27. **Deminie, C. A., and L. C. Norkin.** 1990. Simian virus 40 DNA replication correlates with expression of a particular subclass of T antigen in a human glial cell line. *J. Virol.* **64**:3760-3769. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

28. **Dhaene, K., A. Verhulst, and E. Van Marck.** 1999. SV40 large T-antigen and human pleural mesothelioma: screening by polymerase chain reaction and tyramine-amplified immunohistochemistry. *Virchows Arch. Int. J. Pathol.* **435**:1-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
29. **Diamandopoulos, G. T.** 1972. Leukemia, lymphoma, and osteosarcoma induced in the Syrian golden hamster by simian virus 40. *Science* **176**:173-175. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
30. **Diamandopoulos, G. T.** 1973. Induction of lymphocytic leukemia, lymphosarcoma, reticulum cell sarcoma, and osteogenic sarcoma in the Syrian golden hamster by oncogenic DNA simian virus 40. *J. Natl. Cancer Inst.* **50**:1347-1365. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
31. **Dolcetti, R., F. Martini, M. Quaia, A. Gloghini, B. Vignocchi, R. Cariati, M. Martinelli, A. Carbone, M. Boiocchi, and M. Tognon.** 2003. Simian virus 40 sequences in human lymphoblastoid B-cell lines. *J. Virol.* **77**:1595-1597. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
32. **Dorries, K.** 1997. New aspects in the pathogenesis of polyomavirus-induced disease. *Adv. Virus Res.* **48**:205-261. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
33. **Dorries, K., G. Loeber, and J. Meixensberger.** 1987. Association of polyomaviruses JC, SV40, and BK with human brain tumors. *Virology* **160**:268-270. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
34. **Emri, S., T. Kocagoz, A. Olut, Y. Güngen, L. Mutti, and Y. I. Baris.** 2000. Simian virus 40 is not a cofactor in the pathogenesis of environmentally induced malignant pleural mesothelioma in Turkey. *Anticancer Res.* **20**:891-894. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
35. **Engels, E. A., C. Sarkar, R. W. Daniel, P. E. Gravitt, K. Verma, M. Quezado, and K. V. Shah.** 2002. Absence of simian virus 40 in human brain tumors from northern India. *Int. J. Cancer* **101**:348-352. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
36. **Foddiss, R., A. De Rienzo, D. Broccoli, M. Bocchetta, E. Stekala, P. Rizzo, A. Tosolini, J. V. Grobelny, S. C. Jhanwar, H. I. Pass, J. R. Testa, and M. Carbone.** 2002. SV40 infection induces telomerase activity in human mesothelial cells. *Oncogene* **21**:1434-1442. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
37. **Fredericks, D. N., and D. A. Relman.** 1996. Sequence-based identification of microbial pathogens: a reconsideration of Koch's postulates. *Clin. Microbiol. Rev.* **9**:18-33. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
38. **Fredricks, D. N., and D. A. Relman.** 1999. Application of polymerase chain reaction to the diagnosis of infectious diseases. *Clin. Infect. Dis.* **29**:475-486. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
39. **Gazdar, A. F., J. S. Butel, and M. Carbone.** 2002. SV40 and human tumours: myth, association or causality? *Nat. Rev. Cancer* **2**:957-964. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
40. **Griffiths, D. J., A. G. Nicholson, and R. A. Weiss.** 1998. Detection of SV40 sequences in human mesothelioma. *Dev. Biol. Stand.* **94**:127-136. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
41. **Grodzicker, T., C. Anderson, P. A. Sharp, and J. Sambrook.** 1974. Conditional lethal mutants of adenovirus 2-simian virus 40 hybrids. I. Host range mutants of Ad2⁺ND1. *J. Virol.* **13**:1237-1244. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
42. **Hahn, W. C., S. K. Dessain, M. W. Brooks, J. E. King, B. Elenbaas, D. M. Sabatini, J. A. DeCaprio, and R. A. Weinberg.** 2002. Enumeration of the simian virus 40 early region elements necessary for human cell transformation. *Mol. Cell. Biol.* **22**:2111-2123. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
43. **Horvath, L. B.** 1972. SV40 neutralizing antibodies in the sera of man and experimental animals. *Acta Virol.* **16**:141-146. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
44. **Hübner, R., and E. Van Marck.** 2002. Reappraisal of the strong association between simian virus 40 and human malignant mesothelioma of the pleura (Belgium). *Cancer Causes Control* **13**:121-129. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

45. **Huff, J. L., and P. A. Barry.** 2003. B-virus (Cercopithecine herpesvirus 1) infection in humans and macaques: potential for zoonotic disease. *Emerg. Infect. Dis.* **9**:246-250. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
46. **Ibelgaufits, H., and K. W. Jones.** 1982. Papovavirus-related RNA sequences in human neurogenic tumours. *Acta Neuropathol.* **56**:118-122. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
47. **Ilyinskii, P. O., M. D. Daniel, C. J. Horvath, and R. C. Desrosiers.** 1992. Genetic analysis of simian virus 40 from brains and kidneys of macaque monkeys. *J. Virol.* **66**:6353-6360. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
48. **International SV40 Working Group.** 2001. A multicenter evaluation of assays for detection of SV40 DNA and results in masked mesothelioma specimens. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **10**:523-532. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
49. **Jafar, S., M. Rodriguez-Barradas, D. Y. Graham, and J. S. Butel.** 1998. Serological evidence of SV40 infections in HIV-infected and HIV-negative adults. *J. Med. Virol.* **54**:276-284. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
50. **Jasani, B., A. Cristaudo, S. A. Emri, A. F. Gazdar, A. Gibbs, B. Krynska, C. Miller, L. Mutti, C. Radu, M. Tognon, and A. Procopio.** 2001. Association of SV40 with human tumours. *Semin. Cancer Biol.* **11**:49-61. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
51. **Kelly, T. J., Jr., and A. M. Lewis, Jr.** 1973. Use of nondefective adenovirus-simian virus 40 hybrids for mapping the simian virus 40 genome. *J. Virol.* **12**:643-652. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
52. **Khalili, K., and G. L. Stoner (ed.).** 2001. Human polyomaviruses: molecular and clinical perspectives. Wiley-Liss, New York, N.Y.
53. **Klein, G., A. Powers, and C. Croce.** 2002. Association of SV40 with human tumors. *Oncogene* **21**:1141-1149. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
54. **Koutsky, L. A., K. A. Ault, C. M. Wheeler, D. R. Brown, E. Barr, F. B. Alvarez, L. M. Chiacchierini, and K. U. Jansen.** 2002. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N. Engl. J. Med.* **347**:1645-1651. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
55. **Krieg, P., E. Amtmann, D. Jonas, H. Fischer, K. Zang, and G. Sauer.** 1981. Episomal simian virus 40 genomes in human brain tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **78**:6446-6450. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
56. **Kwak, E. J., R. A. Vilchez, P. Randhawa, R. Shapiro, J. S. Butel, and S. Kusne.** 2002. Pathogenesis and management of polyomavirus infection in transplant recipients. *Clin. Infect. Dis.* **35**:1081-1087. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
57. **L'Abbe, K. A., A. S. Detsky, and K. O'Rourke.** 1987. Meta-analysis in clinical research. *Ann. Intern. Med.* **107**:224-233. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
58. **Lednicky, J. A., A. S. Arrington, A. R. Stewart, X. M. Dai, C. Wong, S. Jafar, M. Murphey-Corb, and J. S. Butel.** 1998. Natural isolates of simian virus 40 from immunocompromised monkeys display extensive genetic heterogeneity: new implications for polyomavirus disease. *J. Virol.* **72**:3980-3990. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
59. **Lednicky, J. A., and J. S. Butel.** 1999. Polyomaviruses and human tumors: a brief review of current concepts and interpretations. *Front. Biosci.* **4**:153-164. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
60. **Lednicky, J. A., and J. S. Butel.** 2001. Simian virus 40 regulatory region structural diversity and the association of viral archetypal regulatory regions with human brain tumors. *Semin. Cancer Biol.* **11**:39-47. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
61. **Lednicky, J. A., and R. L. Garcea.** 2001. Detection of SV40 DNA sequences in human tissue. *Methods Mol. Biol.* **165**:257-267. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

62. **Lednický, J. A., R. L. Garcea, D. J. Bergsagel, and J. S. Butel.** 1995. Natural simian virus 40 strains are present in human choroid plexus and ependymoma tumors. *Virology* **212**:710-717. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
63. **Lednický, J. A., A. R. Stewart, J. J. Jenkins III, M. J. Finegold, and J. S. Butel.** 1997. SV40 DNA in human osteosarcomas shows sequence variation among T-antigen genes. *Int. J. Cancer* **72**:791-800. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
64. **Lewis, A. M., Jr.** 1973. Experience with SV40 and adenovirus-SV40 hybrids, p. 96-113. *In* A. Hellman, M. N. Oxman, and R. Pollack (ed.), *Biohazards in biological research*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.
65. **Li, J. J., and T. J. Kelly.** 1984. Simian virus 40 DNA replication in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **81**:6973-6977. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
66. **Li, R. M., M. H. Branton, S. Tanawattana-Charoen, R. A. Falk, J. C. Jennette, and J. B. Kopp.** 2002. Molecular identification of SV40 infection in human subjects and possible association with kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* **13**:2320-2330. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
67. **Li, R. M., R. B. Mannon, D. Kleiner, M. Tsokos, M. Bynum, A. D. Kirk, and J. B. Kopp.** 2002. BK virus and SV40 co-infection in polyomavirus nephropathy. *Transplantation* **74**:1497-1504. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
68. **Lowy, D. R., and P. M. Howley.** 2001. Papillomaviruses, p. 2231-2264. *In* D. M. Knipe, P. M. Howley, D. E. Griffin, R. A. Lamb, M. A. Martin, B. Roizman, and S. E. Straus (ed.), *Fields virology*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa.
69. **Lynch, K. J., S. Haggerty, and R. J. Frisque.** 1994. DNA replication of chimeric JC virus-simian virus 40 genomes. *Virology* **204**:819-822. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
70. **MacKenzie, J., K. S. Wilson, J. Perry, A. Gallagher, and R. F. Jarrett.** 2003. Association between simian virus 40 DNA and lymphoma in the United Kingdom. *J. Natl. Cancer Inst.* **95**:1001-1003. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
71. **Malkin, D., S. Chilton-MacNeill, L. A. Meister, E. Sexsmith, L. Diller, and R. L. Garcea.** 2001. Tissue-specific expression of SV40 in tumors associated with the Li-Fraumeni syndrome. *Oncogene* **20**:4441-4449. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
72. **Martini, F., L. Iaccheri, L. Lazzarin, P. Carinci, A. Corallini, M. Gerosa, P. Iuzzolino, G. Barbanti-Brodano, and M. Tognon.** 1996. SV40 early region and large T antigen in human brain tumors, peripheral blood cells, and sperm fluids from healthy individuals. *Cancer Res.* **56**:4820-4825. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
73. **Martini, F., L. Lazzarin, L. Iaccheri, B. Vignocchi, G. Finocchiaro, I. Magnani, M. Serra, K. Scotlandi, G. Barbanti-Brodano, and M. Tognon.** 2002. Different simian virus 40 genomic regions and sequences homologous with SV40 large T antigen in DNA of human brain and bone tumors and of leukocytes from blood donors. *Cancer* **94**:1037-1048. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
74. **Meinke, W., D. A. Goldstein, and R. A. Smith.** 1979. Simian virus 40-related DNA sequences in a human brain tumor. *Neurology* **29**:1590-1594. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
75. **Melnick, J. L., and S. Stinebaugh.** 1962. Excretion of vacuolating SV-40 virus (papova virus group) after ingestion as a contaminant of oral poliovaccine. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **109**:965-968. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
76. **Mendoza, S. M., T. Konishi, and C. W. Miller.** 1998. Integration of SV40 in human osteosarcoma DNA. *Oncogene* **17**:2457-2462. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
77. **Milstone, A., R. A. Vilchez, X. Geiger, A. B. Fogo, J. S. Butel, and S. Dummer.** 2004. Polyomavirus simian virus 40 infection associated with nephropathy in a lung-transplant recipient. *Transplantation*. **77**:1019-1024. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
78. **Minor, P., P. Pipkin, Z. Jarzebek, and W. Knowles.** 2003. Studies of neutralising antibodies to SV40 in human sera. *J. Med. Virol.* **70**:490-495. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

79. **Moore, P. S., and Y. Chang.** 1998. Kaposi's sarcoma (KS), KS-associated herpesvirus, and the criteria for causality in the age of molecular biology. *Am. J. Epidemiol.* **147**:217-221. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
80. **Murakami, Y., C. R. Wobbe, L. Weissbach, F. B. Dean, and J. Hurwitz.** 1986. Role of DNA polymerase alpha and DNA primase in simian virus 40 DNA replication in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **83**:2869-2873. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
81. **Newman, J. S., G. B. Baskin, and R. J. Frisque.** 1998. Identification of SV40 in brain, kidney and urine of healthy and SIV-infected rhesus monkeys. *J. Neurovirol.* **4**:394-406. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
82. **Olin, P., and J. Giesecke.** 1998. Potential exposure to SV40 in polio vaccines used in Sweden during 1957: no impact on cancer incidence rates 1960 to 1993. *Dev. Biol. Stand.* **94**:227-233. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
83. **O'Neill, F. J., and D. Carroll.** 1981. Amplification of papovavirus defectives during serial low multiplicity infections. *Virology* **112**:800-803. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
84. **O'Neill, F. J., X. L. Xu, and T. H. Miller.** 1990. Host range determinant in the late region of SV40 and RF virus affecting growth in human cells. *Intervirology* **31**:175-187. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
85. **Pan American Health Organization.** 1960. Proceedings of the Second International Conference on Live Poliovirus Vaccines. Scientific Publication no. 50. Pan American Health Organization, Washington, D.C.
86. **Pepper, C., B. Jasani, H. Navabi, D. Wynford-Thomas, and A. R. Gibbs.** 1996. Simian virus 40 large T antigen (SV40LTag) primer specific DNA amplification in human pleural mesothelioma tissue. *Thorax* **51**:1074-1076. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
87. **Pipas, J. M.** 1985. Mutations near the carboxyl terminus of the simian virus 40 large tumor antigen alter viral host range. *J. Virol.* **54**:569-575. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
88. **Procopio, A., R. Marinacci, M. R. Marinetti, L. Strizzi, D. Paludi, T. Iezzi, G. Tassi, A. Casalini, and A. Modesti.** 1998. SV40 expression in human neoplastic and non-neoplastic tissues: perspectives on diagnosis, prognosis and therapy of human malignant mesothelioma. *Dev. Biol. Stand.* **94**:361-367. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
89. **Procopio, A., L. Strizzi, G. Vianale, P. Betta, R. Puntoni, V. Fontana, G. Tassi, F. Gareri, and L. Mutti.** 2000. Simian virus-40 sequences are a negative prognostic cofactor in patients with malignant pleural mesothelioma. *Genes Chrom. Cancer* **29**:173-179. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
90. **Rabson, A. S., G. T. O'Conner, I. K. Berezesky, and F. J. Paul.** 1964. Enhancement of adenovirus growth in African green monkey kidney cell cultures by SV40. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **116**:187-190. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
91. **Rachlin, J., R. Wollmann, and G. Dohrmann.** 1988. Inoculation of simian virus 40 into pregnant hamsters can induce tumors in offspring. *Lab. Investig.* **58**:26-30. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
92. **Ramael, M., J. Nagels, H. Heylen, S. De Schepper, J. Paulussen, M. De Maeyer, and C. Van Haesendonck.** 1999. Detection of SV40 like viral DNA and viral antigens in malignant pleural mesothelioma. *Eur. Respir. J.* **14**:1381-1386. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
93. **Rizzo, P., M. Bocchetta, A. Powers, R. Foddìs, E. Stekala, H. I. Pass, and M. Carbone.** 2001. SV40 and the pathogenesis of mesothelioma. *Semin. Cancer Biol.* **11**:63-71. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
94. **Rizzo, P., M. Carbone, S. G. Fisher, C. Matker, L. J. Swinnen, A. Powers, I. Di Resta, S. Alkan, H. I. Pass, and R. I. Fisher.** 1999. Simian virus 40 is present in most United States human mesotheliomas, but it is rarely present in non-Hodgkin's lymphoma. *Chest* **116**:470S-473S. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
95. **Rollison, D. E. M., and K. V. Shah.** 2001. The epidemiology of SV40 infection due to contaminated polio vaccines: relation of the virus to human cancer, p. 561-584. *In* K. Khalili and G. L. Stoner (ed.), *Human polyomaviruses: molecular and clinical perspectives*. Wiley-Liss, Inc., New York, N.Y.

96. **Sáenz-Robles, M. T., C. S. Sullivan, and J. M. Pipas.** 2001. Transforming functions of simian virus 40. *Oncogene* **20**:7899-7907. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
97. **Shah, K., and N. Nathanson.** 1976. Human exposure to SV40: review and comment. *Am. J. Epidemiol.* **103**:1-12. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
98. **Shah, K. V.** 1996. Polyomaviruses, p. 2027-2043. *In* B. N. Fields, D. M. Knipe, P. M. Howley, R. M. Chanock, J. L. Melnick, T. P. Monath, B. Roizman, and S. E. Straus (ed.), *Fields virology*. Lippincott-Raven, Philadelphia, Pa.
99. **Shah, K. V., R. W. Daniel, R. F. Zeigel, and G. P. Murphy.** 1974. Search for BK and SV40 virus reactivation in renal transplant recipients. *Transplantation* **17**:131-134. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
100. **Sheffield, W. D., J. D. Strandberg, L. Braun, K. Shah, and S. S. Kalter.** 1980. Simian virus 40-associated fatal interstitial pneumonia and renal tubular necrosis in a rhesus monkey. *J. Infect. Dis.* **142**:618-622. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
101. **Shein, H. M., and J. F. Enders.** 1962. Multiplication and cytopathogenicity of simian vacuolating virus 40 in cultures of human tissues. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **109**:495-500. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
102. **Shivapurkar, N., K. Harada, J. Reddy, R. H. Scheuermann, Y. Xu, R. W. McKenna, S. Milchgrub, S. H. Kroft, Z. Feng, and A. F. Gazdar.** 2002. Presence of simian virus 40 DNA sequences in human lymphomas. *Lancet* **359**:851-852. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
103. **Shivapurkar, N., T. Wiethge, I. I. Wistuba, S. Milchgrub, K. M. Muller, and A. F. Gazdar.** 2000. Presence of simian virus 40 sequences in malignant pleural, peritoneal and noninvasive mesotheliomas. *Int. J. Cancer* **85**:743-745. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
104. **Shivapurkar, N., T. Wiethge, I. I. Wistuba, E. Salomon, S. Milchgrub, K. M. Muller, A. Churg, H. Pass, and A. F. Gazdar.** 1999. Presence of simian virus 40 sequences in malignant mesotheliomas and mesothelial cell proliferations. *J. Cell. Biochem.* **76**:181-188. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
105. **Spence, S. L., and J. M. Pipas.** 1994. SV40 large T antigen functions at two distinct steps in virion assembly. *Virology* **204**:200-209. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
106. **Spence, S. L., L. C. Tack, J. H. Wright, S. Carswell, and J. M. Pipas.** 1990. Infection of CV1 cells expressing the polyoma virus middle T antigen or the SV40 agnogene product with simian virus 40 host-range mutants. *In Vitro Cell Dev. Biol.* **26**:604-611. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
107. **Srinivasan, M., D. Sedmak, and S. Jewell.** 2002. Effect of fixatives and tissue processing on the content and integrity of nucleic acids. *Am. J. Pathol.* **161**:1961-1971. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
108. **Stacy, T., M. Chamberlain, and C. N. Cole.** 1989. Simian virus 40 host range/helper function mutations cause multiple defects in viral late gene expression. *J. Virol.* **63**:5208-5215. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
109. **Stewart, A. R., J. A. Lednicky, U. S. Benzick, M. J. Tevethia, and J. S. Butel.** 1996. Identification of a variable region at the carboxy terminus of SV40 large T-antigen. *Virology* **221**:355-361. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
110. **Stewart, A. R., J. A. Lednicky, and J. S. Butel.** 1998. Sequence analyses of human tumor-associated SV40 DNAs and SV40 viral isolates from monkeys and humans. *J. Neurovirol.* **4**:182-193. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
111. **Stratton, K., D. A. Almario, and M. C. McCormick.** 2003. Immunization safety review: SV40 contamination of polio vaccine and cancer. The National Academies Press, Washington, D.C. [[PubMed](#)]
112. **Strickler, H. D., J. J. Goedert, S. S. Devesa, J. Lahey, J. F. Fraumeni, Jr., and P. S. Rosenberg.** 2003. Trends in U. S. pleural mesothelioma incidence rates following simian virus 40 contamination of early poliovirus vaccines. *J. Natl. Cancer Inst.* **95**:38-45. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

113. **Strickler, H. D., J. J. Goedert, M. Fleming, W. D. Travis, A. E. Williams, C. S. Rabkin, R. W. Daniel, and K. V. Shah.** 1996. Simian virus 40 and pleural mesothelioma in humans. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **5**:473-475. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
114. **Strickler, H. D., P. S. Rosenberg, S. S. Devesa, J. Hertel, J. F. Fraumeni, Jr., and J. J. Goedert.** 1998. Contamination of poliovirus vaccines with simian virus 40 (1955-1963) and subsequent cancer rates. *JAMA* **279**:292-295. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
115. **Strizzi, L., G. Vianale, M. Giuliano, R. Sacco, F. Tassi, P. Chiodera, P. Casalini, and A. Procopio.** 2000. SV40, JC and BK expression in tissue, urine and blood samples from patients with malignant and nonmalignant pleural disease. *Anticancer Res.* **20**:885-889. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
116. **Sullivan, C. S., and J. M. Pipas.** 2002. T antigens of simian virus 40: molecular chaperones for viral replication and tumorigenesis. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **66**:179-202. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
117. **Suzuki, S. O., M. Mizoguchi, and T. Iwaki.** 1997. Detection of SV40 T antigen genome in human gliomas. *Brain Tumor Pathol.* **14**:125-129. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
118. **Tornow, J., and C. N. Cole.** 1983. Nonviable mutants of simian virus 40 with deletions near the 3' end of gene A define a function for large T antigen required after onset of viral DNA replication. *J. Virol.* **47**:487-494. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
119. **Tornow, J., M. Polvino-Bodnar, G. Santangelo, and C. N. Cole.** 1985. Two separable functional domains of simian virus 40 large T antigen: carboxyl-terminal region of simian virus 40 large T antigen is required for efficient capsid protein synthesis. *J. Virol.* **53**:415-424. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
120. **Toyooka, S., H. I. Pass, N. Shivapurkar, Y. Fukuyama, R. Maruyama, K. O. Toyooka, M. Gilcrease, A. Farinas, J. D. Minna, and A. F. Gazdar.** 2001. Aberrant methylation and simian virus 40 Tag sequences in malignant mesothelioma. *Cancer Res.* **61**:5727-5730. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
121. **Vilchez, R. A., and J. S. Butel.** 2003. SV40 in human brain cancers and non-Hodgkin's lymphoma. *Oncogene* **22**:5164-5172. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
122. **Vilchez, R. A., C. A. Kozinetz, A. S. Arrington, C. R. Madden, and J. S. Butel.** 2003. Simian virus 40 in human cancers. *Am. J. Med.* **114**:675-684. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
123. **Vilchez, R. A., C. A. Kozinetz, and J. S. Butel.** 2003. Conventional epidemiology and the link between SV40 and human cancers. *Lancet Oncol.* **4**:188-191. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
124. **Vilchez, R. A., J. A. Lednicky, S. J. Halvorson, Z. S. White, C. A. Kozinetz, and J. S. Butel.** 2002. Detection of polyomavirus simian virus 40 tumor antigen DNA in AIDS-related systemic non-Hodgkin lymphoma. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* **29**:109-116. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
125. **Vilchez, R. A., C. R. Madden, C. A. Kozinetz, S. J. Halvorson, Z. S. White, J. L. Jorgensen, C. J. Finch, and J. S. Butel.** 2002. Association between simian virus 40 and non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* **359**:817-823. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
126. **Viscidi, R. P., D. E. M. Rollison, E. Viscidi, B. Clayman, E. Rubalcaba, R. Daniel, E. O. Major, and K. V. Shah.** 2003. Serological cross-reactivities between antibodies to simian virus 40, BK virus, and JC virus assessed by virus-like-particle-based enzyme immunoassays. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* **10**:278-285. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
127. **Waga, S., G. Bauer, and B. Stillman.** 1994. Reconstitution of complete SV40 DNA replication with purified replication factors. *J. Biol. Chem.* **269**:10923-10934. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

128. **Weggen, S., T. A. Bayer, A. Koch, H. Salewski, K. H. Scheidtmann, T. Pietsch, and O. D. Wiestler.** 1997. Characterization of neural cell lines derived from SV40 large T-induced primitive neuroectodermal tumors. *Brain Pathol.* **7**:731-739. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
129. **Weggen, S., T. A. Bayer, A. Von Deimling, G. Reifenberger, D. Von Schweinitz, O. D. Wiestler, and T. Pietsch.** 2000. Low frequency of SV40, JC and BK polyomavirus sequences in human medulloblastomas, meningiomas and ependymomas. *Brain Pathol.* **10**:85-92. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
130. **Weiss, A. F., R. Portmann, H. Fischer, J. Simon, and K. D. Zang.** 1975. Simian virus 40-related antigens in three human meningiomas with defined chromosome loss. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **72**:609-613. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
131. **Wong, M., J. S. Pagano, J. T. Schiller, S. S. Tevethia, N. Raab-Traub, and J. Gruber.** 2002. New associations of human papillomavirus, simian virus 40, and Epstein-Barr virus with human cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* **94**:1832-1836. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
132. **Yamamoto, H., T. Nakayama, H. Murakami, T. Hosaka, T. Nakamata, T. Tsuboyama, M. Oka, T. Nakamura, and J. Toguchida.** 2000. High incidence of SV40-like sequences detection in tumour and peripheral blood cells of Japanese osteosarcoma patients. *Br. J. Cancer* **82**:1677-1681. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
133. **Zhen, H. N., X. Zhang, X. Y. Bu, Z. W. Zhang, W. J. Huang, P. Zhang, J. W. Liang, and X. L. Wang.** 1999. Expression of the simian virus 40 large tumor antigen (Tag) and formation of Tag-p53 and Tag-pRb complexes in human brain tumors. *Cancer* **86**:2124-2132. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
134. **Zimmermann, W., S. Scherneck, and E. Geissler.** 1983. Quantitative determination of papovavirus IgG antibodies in sera from cancer patients, labworkers and several groups of control persons by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). *Zentralbl. Bakteriол. Mikrobiol. Hyg.* **254**:187-196. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
135. **zur Hausen, H.** 2002. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat. Rev. Cancer* **2**:342-350. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]