

## Neu auftretender menschlicher Krankheitserreger Simian Virus 40 und seine Rolle bei Krebs Regis A.

Vilchez<sup>1,2</sup> und Janet S. Butel<sup>2</sup> \* *Abteilungen*

*für Medizin<sup>1</sup> und Molekulare Virologie und Mikrobiologie,<sup>2</sup> Baylor College of Medicine, Houston, Texas*

EINFÜHRUNG .....	495	Vorgeschichte der SV40-
Kontamination von Polio-Impfstoffen.....	495	VIROLOGIE UND PATHOGENESE VON
INFEKTIONEN .....	496	Eigenschaften des
Virus .....	496	Virusreplikationszyklus und Auswirkungen
auf Wirtszellen.. .....	497	Übertragung bei natürlichen
Infektionen .....	499	Eigenschaften als
Tumorstoff .....	500	MENSCHLICHE INFEKTIONEN DURCH SV40:
ÜBERBLICK ÜBER DIE BEWEISE .....	501	ROLLE VON SV40 BEI MENSCHLICHEM
KREBS .....	504	Experimentelle
Ansätze.....	504	Zusammenfassung und Metaanalyse
kontrollierter Studien.....	504	ZUKÜNFTIGE AUSRICHTUNGEN UND
SCHLUSSFOLGERUNGEN.....	505	
DANKSAGUNGEN .....	505	
REFERENZEN .....	505	

### EINFÜHRUNG

Das Polyomavirus Simian Virus 40 (SV40) ist ein potentes DNA-Tumorstoff, und es gibt zunehmend Hinweise darauf, dass es sich um einen neu auftretenden menschlichen Krankheitserreger handelt (1, 10, 12, 13, 39, 49, 50, 66, 111, 123). Kürzlich kam das Institute of Medicine der National Academies zu dem Schluss, dass „die biologischen Beweise überzeugend dafür sind, dass SV40 ein transformierendes Virus ist“ und dass „die biologischen Beweise mittelmäßig sind, dass die Exposition gegenüber SV40 unter natürlichen Bedingungen beim Menschen zu Krebs führen könnte“ (111).). Darüber hinaus kamen zwei weitere unabhängige wissenschaftliche Gremien zu ähnlichen Schlussfolgerungen (53, 131). Eine aktuelle Analyse ergab, dass SV40 von der Internationalen Agentur für Krebsforschung in die Liste der Karzinogene der Gruppe 2A aufgenommen werden sollte (d. h. Wirkstoffe, für die Hinweise auf eine Karzinogenese beim Menschen vorliegen, die jedoch nicht eindeutig sind) (39). Da SV40 als wirksamer onkogener Wirkstoff gilt, ist es daher wichtig, die zunehmenden Daten auszuwerten, die das Virus mit einigen bösartigen Erkrankungen des Menschen in Verbindung bringen. Dieser Aufsatz untersucht die biologischen, pathologischen und klinischen Beweise der SV40-Pathogenese und erörtert zukünftige Richtungen, die erforderlich sind, um eine ätiologische Rolle des Virus bei einigen dieser verheerenden Krankheiten zu definieren.

### Geschichte der SV40-Kontamination von Polio-Impfstoffen

Die Entdeckung des Polyomavirus SV40 sowie seine Einführung als Krankheitserreger in die menschliche Bevölkerung waren mit der Entwicklung und weltweiten Verbreitung früher Formen des Polio-Impfstoffs verbunden (13, 95, 111, 123). Inaktivierte (Salk) und frühe abgeschwächte Lebendimpfstoffe (Sabin) von Polioimpfstoffen wurden versehentlich mit SV40 kontaminiert (95, 97, 111). Darüber hinaus enthielten verschiedene Adenovirus-Impfstoffe, die zwischen 1961 und 1965 an einige US-Militärangehörige verteilt wurden, auch SV40 (64).

Die Viruskontamination erfolgte, weil diese frühen Impfstoffe in Primärkulturen von Nierenzellen hergestellt wurden, die von Rhesusaffen stammten, die häufig natürlicherweise mit SV40 infiziert sind (13, 95, 111). Infektiöses SV40 überlebte die Impfstoffinaktivierungsbehandlungen, und vorsichtige Schätzungen deuten darauf hin, dass in den Vereinigten Staaten von 1955 bis 1963 möglicherweise bis zu 30 Millionen Menschen (Kinder und Erwachsene) lebendem SV40 ausgesetzt waren, als ihnen potenziell kontaminierte Polioimpfstoffe verabreicht wurden (95, 111). Millionen von Menschen weltweit waren potenziell auch SV40 ausgesetzt, weil in vielen Ländern kontaminierte Polio-Impfstoffe verteilt und verwendet wurden (85, 123). Diese Daten führten das Institute of Medicine zu dem Schluss, dass „die biologischen Beweise von mäßiger Stärke dafür sind, dass die SV40-Exposition durch den Polio-Impfstoff mit einer SV40-Infektion beim Menschen zusammenhängt“ (111).

Kurz nach seiner Entdeckung erwies sich SV40 als wirksames onkogenes DNA-Virus (13). In Tiermodellen umfassten die durch SV40 induzierten Neoplasien primäre Hirntumoren, maligne Mesotheliome, Knochentumoren und systemische Lymphome (13). Anschließend wurde in vielen In-vitro-Studien festgestellt, dass die onkogene Kapazität von SV40 die Störung kritischer Kontrollwege des Zellzyklus widerspiegelt (9, 96, 116). Im letzten Jahrzehnt haben zahlreiche veröffentlichte Studien unabhängiger Laboratorien, die verschiedene molekularbiologische Techniken verwendeten, das SV40-Großtumorstoffantigen (T-ag) oder die DNA bei primären menschlichen Hirn- und Knochenkrebsarten sowie bösartigen Mesotheliomen nachgewiesen (1, 13, 39, 50, 123). In jüngerer Zeit haben Studien gezeigt, dass SV40-T-ag-Sequenzen signifikant mit dem Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) assoziiert sind (102, 124, 125). Daher sind die wichtigsten Tumorarten, die durch SV40 bei Labortieren hervorgerufen werden, dieselben wie die bösartigen Erkrankungen beim Menschen, bei denen festgestellt wurde, dass sie SV40-Marker enthalten. Eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse (122) der molekularen Beweise ergab schlüssig, dass bei diesen ausgewählten menschlichen Krebsarten ein signifikant erhöhtes SV40-Risiko besteht.

Bemerkenswert ist, dass SV40 bei bösartigen Erkrankungen von Kindern und jungen Erwachsenen, die keinen kontaminierten Polio-Impfstoffen ausgesetzt waren, sowie bei älteren Erwachsenen nachgewiesen wurde (5, 18, 71, 73, 76, 117, 124, 125, 129)., 132, 133). Der Nachweis viraler Marker in

\* Korrespondierender Autor. Postanschrift: Abteilung für Molekulare Virologie und Mikrobiologie, Baylor College of Medicine, Mail Stop BCM-385, One Baylor Plaza, Houston, TX 77030. Telefon: (713) 798-3003. Fax: (713) 798-5019. E-Mail: jbutel@bcm.tmc.edu.

Die Untersuchung junger Menschen durch den Einsatz molekularer Techniken in Verbindung mit der Isolierung von infektiösem SV40 aus Tumoren (62) und aus nicht-neoplastischen Proben (66, 67) legt nahe, dass SV40 auch heute noch Infektionen in der menschlichen Bevölkerung verursacht. Im Gegensatz dazu konnten einige retrospektive epidemiologische Studien kein erhöhtes Krebsrisiko in Bevölkerungsgruppen nachweisen, bei denen die Wahrscheinlichkeit hoch war, dass sie einen potenziell kontaminierten Polio-Impfstoff erhalten hatten (20, 82, 95, 112, 114). Die verfügbaren epidemiologischen Daten gelten jedoch als nicht schlüssig und begrenzt (95, 111, 123), und das Institute of Medicine stellte fest, dass die epidemiologischen Daten zu Krebsraten bei Personen, die möglicherweise SV40-kontaminierten Impfstoffen ausgesetzt sind, unzureichend sind einen Kausalzusammenhang bewerten (111). Diese Schlussfolgerung basiert auf dem Mangel an Daten darüber, welche Personen tatsächlich kontaminierte Impfstoffe erhalten haben, auf der unbekanntem Dosierung des infektiösen SV40 in bestimmten Impfstoffmengen, auf der Unfähigkeit, zu wissen, wer unter den exponierten Personen erfolgreich mit SV40 infiziert wurde, und auf der Unfähigkeit, dies zu wissen wenn die „nicht exponierten“ Kohorten des Impfstoffs möglicherweise SV40 aus anderen Quellen ausgesetzt waren, und die Schwierigkeit, eine große Bevölkerung jahrelang nach der Virusexposition auf Krebsentwicklung zu überwachen. Diese wichtigen einschränkenden Faktoren führten dazu, dass das Institute of Medicine „keine Ad-Empfehlung“ vornahm.

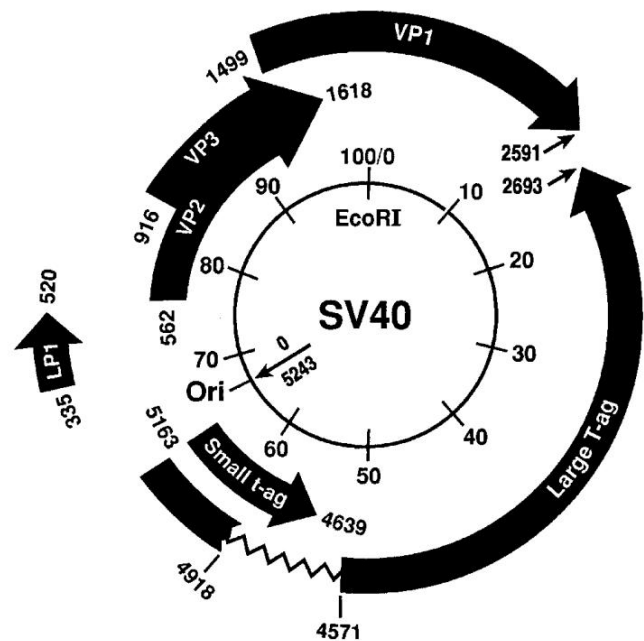
Zusätzliche epidemiologische Studien an Menschen, die möglicherweise einem kontaminierten Polio-Impfstoff ausgesetzt sind.“

## VIROLOGIE UND PATHOGENESE VON INFEKTIONEN

### Eigenschaften des Virus

SV40 gehört zur Familie der *Polyomaviridae*, zu der das JC-Virus (JCV) und das BK-Virus (BKV) gehören. Polyomaviren sind kleine, nicht umhüllte, ikosaedrische DNA-Viren. Ihr Genom besteht aus einer einzelnen Kopie doppelsträngiger, kreisförmiger, superspiralierter DNA mit einer Länge von etwa 5 kb. BKV und JCV haben eine DNA-Sequenzhomologie von 72 % und jeweils etwa 70 % Homologie mit SV40. Obwohl diese Viren verwandt sind, können sie auf DNA- und Proteinebene leicht unterschieden werden. Genetische Unterschiede, insbesondere in den nichtkodierenden, regulatorischen Regionen des Virusgenoms, können wichtige Unterschiede im Wirtsspektrum bestimmen. Darüber hinaus können die drei Viren serologisch durch Neutralisations- und Hämagglutinationstests unterschieden werden (52, 56, 98).

Das SV40-Genom ist in frühe und späte Regionen unterteilt, wobei die frühe Region für die großen und kleinen T-ag's kodiert und die späte Region die Kapsidproteine VP1, VP2 und VP3 kodiert (Abb. 1). Das große T-ag des SV40-Stammes 776 enthält 708 Aminosäuren und ist ein sehr multifunktionales Protein (Abb. 2). Das große T-ag ist ein essentielles Replikationsprotein, das für die Initiierung der viralen DNA-Synthese erforderlich ist und außerdem Wirtszellen dazu anregt, in die S-Phase einzutreten und eine DNA-Synthese durchzuführen. Aufgrund dieser Fähigkeit, die Zellzykluskontrolle zu untergraben, stellt T-ag das wichtigste transformierende Protein von SV40 dar. T-ag bildet Komplexe mit mehreren zellulären Proteinen; Grundlegend für die Wirkung von T-ag auf Wirtszellen ist die Bindung an zelluläre Tumorsuppressorproteine (9, 13, 96, 116). Diese Eigenschaften helfen, das Potenzial von SV40 als Tumovirus zu erklären. Es ist jedoch wichtig darauf hinzuweisen, dass die onkogene Kapazität von SV40 ein zufälliger Nebeneffekt der viralen Replikationsstrategie ist; Virusproteine (große und kleine T-Ags) in lytisch infizierten Zellen stimulieren Wirtszellen in einen Zustand, der die Virusreplikation unterstützen kann.



FEIGE. 1. Genetische Karte von SV40. Dargestellt ist das zirkuläre SV40-DNA-Genom, wobei die einzigartige EcoRI-Stelle in der Karteneinheit 100/0 dargestellt ist. Die auf dem Referenzstamm SV40-776 basierenden Nucleotidzahlen beginnen und enden am Ursprung (Ori) der viralen DNA-Replikation (Karteneinheit 0/5243). Die offenen Leserahmen, die virale Proteine kodieren, sind angegeben. Rechts sind die frühen T-ag-Proteine und links die späten Strukturproteine (VP) dargestellt. Der Anfang und das Ende jedes offenen Leserahmens werden durch Nucleotidnummern angezeigt. Aus Referenz 13; mit Genehmigung verwendet.

Es ist nur ein Serotyp von SV40 bekannt, es gibt jedoch genetische Stämme, die durch Nucleotidunterschiede in der regulatorischen Region (60) und in der variablen Domäne am äußersten C-Terminus von T-ag, der als die letzten 86 Aminogruppen definiert ist, unterschieden werden können Säuren des Moleküls (Reste 622 bis 708) (47, 58, 62, 63, 81, 109, 110). Nucleotidunterschiede in der C-terminalen Region von T-ag, einschließlich Polynucleotidinsertionen und -deletionen sowie einzelne Nucleotidänderungen, würden einige kodierte Aminosäuren verändern. Diese Unterscheidungen auf Nucleotid- und Proteinebene haben schlüssig nachgewiesen, dass SV40-Sequenzen in menschlichen Malignomen und anderen klinischen Proben nicht das Ergebnis einer versehentlichen Laborkontamination sind (Abb. 3, 4 und 5).

Zukünftige Studien müssen jedoch feststellen, ob sich SV40-Stämme in ihrer pathogenen und/oder onkogenen Kapazität unterscheiden. Das klassische Beispiel für DNA-Virusstämme mit unterschiedlicher onkogener Kapazität ist die Gruppe der humanen Papillomaviren; Von den mehr als 75 beschriebenen Typen, von denen etwa 30 Genitalinfektionen verursachen, sind nur wenige Typen mit der Entstehung eines Zervixkarzinoms verbunden (68, 135). Diese Identifizierung von Hochrisikostämmen hat zur Entwicklung präventiver Maßnahmen geführt, beispielsweise des Impfstoffs gegen das humane Papillomavirus Typ 16 (54).

Im Labor angepasste Affenstämme von SV40 enthalten typischerweise zwei 72-bp-Enhancer-Elemente (Abb. 4 und 5); diese werden als „nichtarchetypische“ oder komplexe Regulationsstrukturen bezeichnet (60). Im Gegensatz dazu enthalten SV40-Isolate aus menschlichen nichtmalignen (Abb. 4) und bösartigen (Abb. 5) Proben normalerweise (aber nicht immer) keine Duplikationen im Enhancer („archetypische“ Struktur).

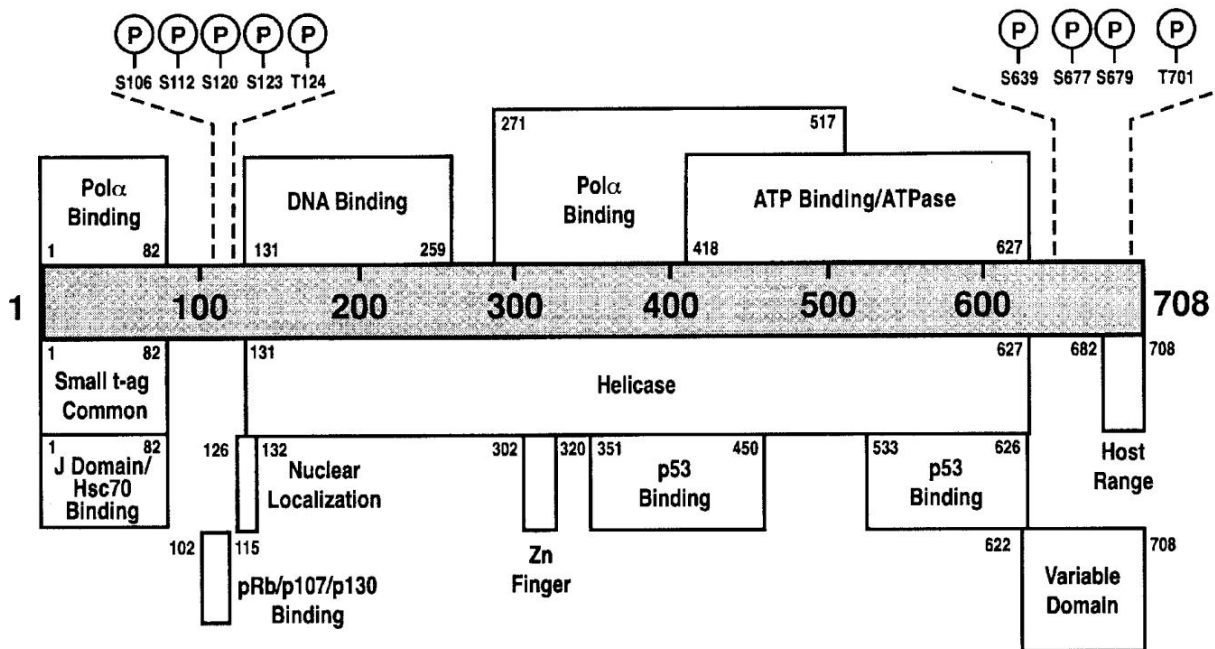


FIGURE 2. Funktionelle Domänen des großen SV40-T-ag. Bekannte T-ag-Funktionen werden in Kästchen über und unter dem schattierten Balken identifiziert, der das T-ag-Protein darstellt. Die angegebenen Zahlen sind Aminosäurereste basierend auf dem Referenzstamm SV40-776. Die variable Domäne am äußersten C-Terminus enthält Aminosäureunterschiede zwischen Virusstämmen und wird zur Stammidentifizierung verwendet. Aus Referenz 109; mit Genehmigung verwendet.

Obwohl die Funktion der variablen SV40-T-ag-Domäne nicht bekannt ist, deuten experimentelle Daten darauf hin, dass sie in einigen Aspekten der Virus-Wirt-Interaktion wichtig sein könnte. In die variable Domäne des großen T-ag ist eine funktionelle Domäne eingebettet, die die Aminosäuren 682 bis 708 umfasst und als Wirtsbereich/Adenovirus-Helferfunktionsdomäne (hr/hf) definiert ist (Abb. 2).

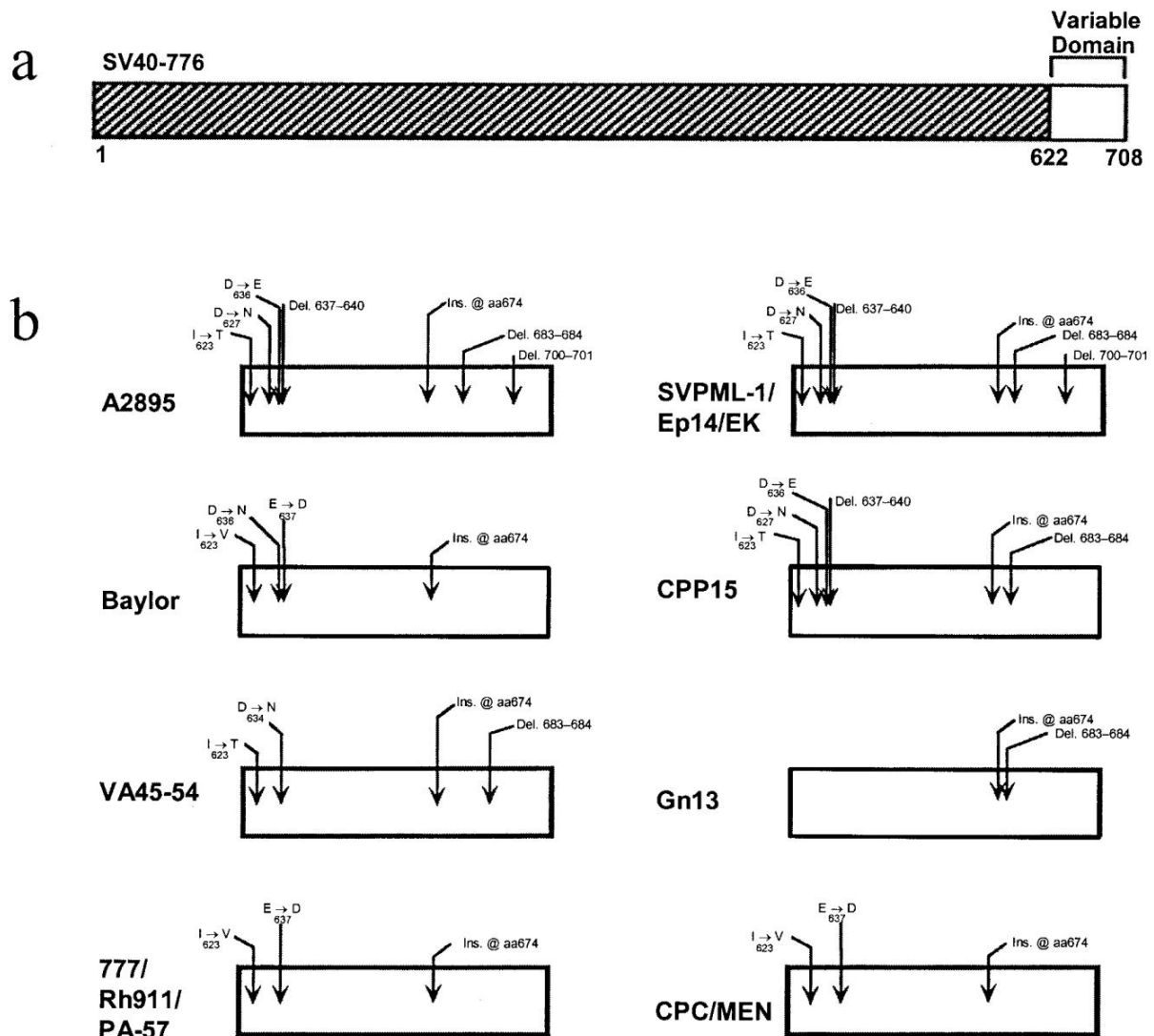
2). Ein C-terminales Fragment von T-ag kann die Adenovirus-Replikationsblockade in Affenzellen (23, 41, 51, 90, 106) durch einen unbekannt Mechanismus aufheben. Die hr-Funktion wurde identifiziert, weil Mutanten mit C-terminaler T-ag-Deletion unterschiedliche Wachstumseigenschaften in Affenzelllinien zeigten; Die Deletionsmutanten wuchsen in CV-1-Zellen sehr schlecht, wuchsen jedoch gut in BSC- und Vero-Zellen (24, 87, 118, 119). Virale DNA wurde in allen drei Zelltypen auf nahezu Wildtyp-Niveau repliziert (87, 108). Von den hr/hf-Mutanten produzierte Virionen bauen sich nicht richtig zusammen, was offenbar auf die Unfähigkeit zurückzuführen ist, VP1 zu den 75S-Assemblierungszwischenprodukten hinzuzufügen (105).

Die funktionellen Rollen eines anderen SV40-Frühproteins, des kleinen T-ag, sind noch unklarer. Dieses Protein ist für die Virusreplikation in Gewebekulturen nicht essentiell und es gibt keinen einheitlichen Bedarf dafür bei der SV40-Transformation oder Tumorinduktion. Studien deuten jedoch darauf hin, dass SV40 Small T-ag die durch große T-ag vermittelte Transformation verstärkt (96) und für die vollständige Transformation menschlicher Zellen *in vitro* erforderlich ist (42). Es hemmt die zelluläre Proteinphosphatase 2A durch Komplexbildung mit der katalytischen Untereinheit und der regulatorischen Untereinheit des Enzyms. Kleines T-ag spielt eine Rolle bei der Induktion von Telomerase in SV40-infizierten menschlichen Mesothelzellen (36). Aktuelle Daten deuten außerdem darauf hin, dass kleine T-ag von großen T-ag benötigt werden, um die Notch1-Expression in SV40-infizierten und -transformierten menschlichen Mesothelzellen sowie in SV40-positiven menschlichen Mesotheliomen hochzuregulieren (7).

### Virusreplikationszyklus und Auswirkungen auf Wirtszellen

Eine Kenntnis des Replikationszyklus von SV40 ist von grundlegender Bedeutung für das Verständnis der onkogenen Kapazität von SV40 und seiner möglichen ätiologischen Rolle bei einigen bösartigen Erkrankungen des Menschen. Die wichtigsten Moleküle der Histokompatibilitätsklasse I sind die spezifischen Zelloberflächenrezeptoren für SV40 (4, 8). Dieser erste Schritt im Viruszyklus erklärt den breiten Tropismus des Virus und seine Fähigkeit, viele Arten von Zellen und Geweben zu infizieren und eine Transformation einzuleiten. Darüber hinaus bietet es eine wichtige Unterscheidung zwischen SV40 und den beiden anderen Polyomaviren, die Menschen infizieren können, JCV und BKV. JCV nutzt ein N-verknüpftes Glykoprotein und BKV nutzt ein Glykolipid als einzigartige Wirtszellrezeptoren (3). Es wird angenommen, dass diese deutlichen Unterschiede die Art der Infektionen durch diese drei Viren in Geweben und Individuen bestimmen.

Nach der Infektion einer Zelle produziert SV40 zu Beginn des viralen Replikationszyklus große und kleine T-Ags. Diese Antigene binden und blockieren wichtige Tumorsuppressorproteine, darunter p53, pRb, p107 und p130/Rb2 (1, 13, 59, 96) (Abb. 2). Die Funktionen dieser intrazellulären Proteine konzentrieren sich auf die Steuerung des Zellzyklus. Es wird angenommen, dass der Tumorsuppressor p53 DNA-Schäden erkennt und entweder die Zelle im späten G1-Gen für die DNA-Reparatur anhält oder die Zelle anweist, über den apoptotischen Weg Selbstmord zu begehen (96, 116). Die SV40-T-ag-Bindung bindet p53, hebt seine Funktion auf und ermöglicht Zellen mit genetischen Schäden, zu überleben und in die S-Phase einzutreten, was zu einer Anhäufung von T-ag-exprimierenden Zellen mit genomischen Mutationen führt, die das tumorerzeugende Wachstum fördern können. pRb bindet normalerweise den Transkriptionsfaktor E2F im frühen G1 des Zellzyklus; T-ag verursacht eine außerplanmäßige Dissoziation von pRb/E2F-Komplexen und setzt E2F frei, um die Expression wachstumsstimulierender Gene zu aktivieren (96, 116). Daher können SV40-Infektionen beim Menschen störend sein



FEIG. 3. SV40 große T-ag-Variablendomänen. (a) Schematische Darstellung eines großen T-ag, das die Position der variablen Domäne zeigt. (b) Aminosäureveränderungen in den T-ag C-terminalen variablen Domänen repräsentativer SV40-Isolate und humaner primärer Hirntumor-assoziiierter Sequenzen im Vergleich dazu von SV40-776. Die rechteckigen Kästchen stellen die C-terminale Region des T-ag von Aminosäure (aa) 622 bis 708 dar. Virusisolate aus Affenzellen werden in der linken Spalte angezeigt. In der rechten Spalte befinden sich Isolate des menschlichen Gehirns und mit primärem Hirntumor assoziierte Sequenzen. Die Nummerierung ist nach dem System für SV40-776. Del., Löschung; Ins., Einfügung. Pfeile zeigen die Positionen und Arten von Aminosäureveränderungen an. Aus Referenz 121; mit Genehmigung verwendet.

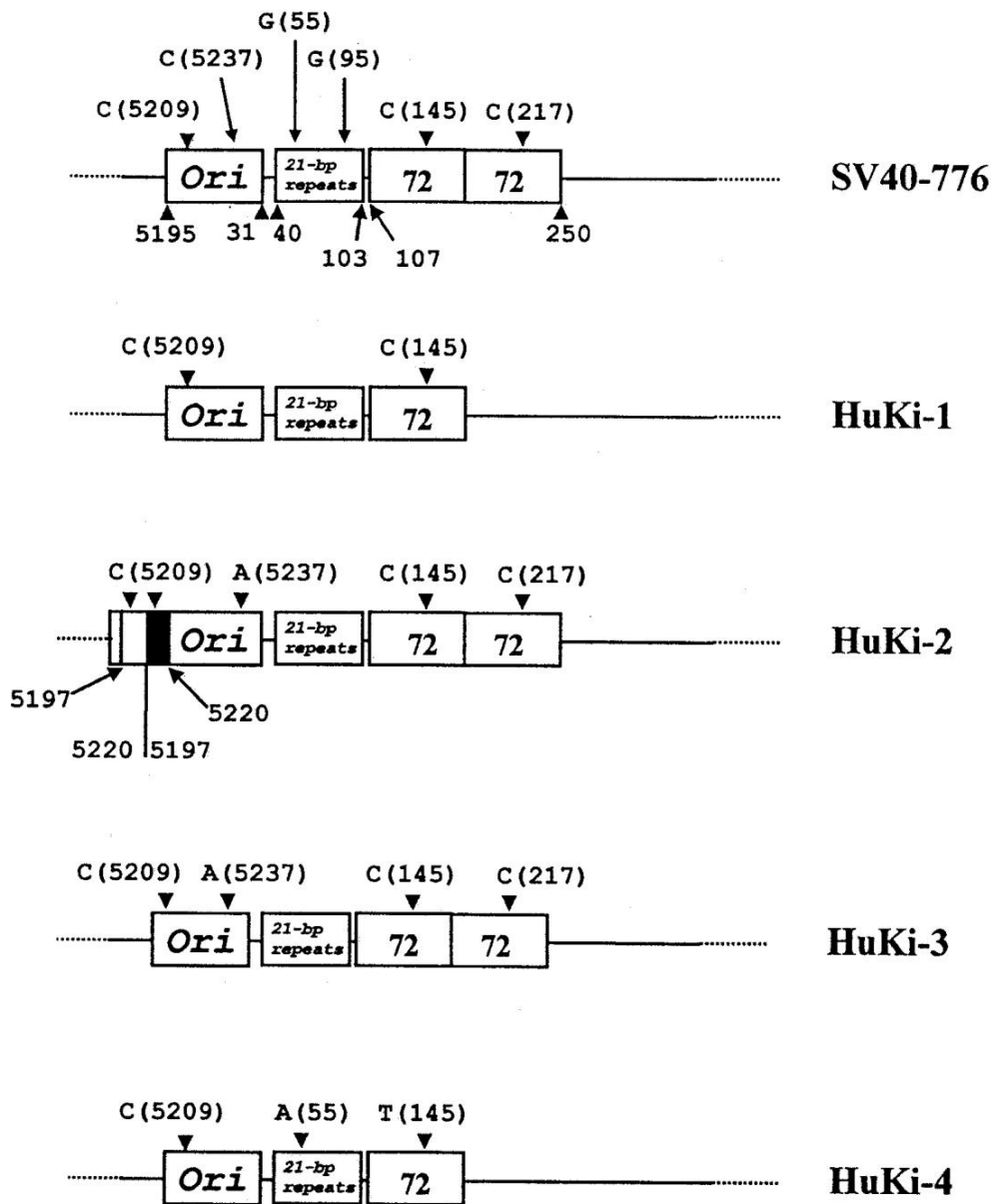
Mehrere Wege stehen im Zusammenhang mit der Zellzykluskontrolle und führen zur Entwicklung von bösartigen Erkrankungen.

Studien deuten darauf hin, dass sich SV40 in menschlichen Zellen, einschließlich fötalem Gewebe (101) und neugeborenen Nierenzellen, produktiv replizieren kann (101) und verschiedene menschliche Tumorzelllinien (83), obwohl es wächst in menschlichen Fibroblasten schlecht (84). Darüber hinaus in vitro Untersuchungen haben gezeigt, dass menschliche Zellen die Replikation unterstützen können SV40, was beweist, dass menschliche Proteine die intrinsische Fähigkeit besitzen, mit SV40 T-ag zusammenzuarbeiten, um SV40-DNA zu replizieren (65, 80, 127). Einige menschliche Zelltypen unterliegen einer sichtbaren Zellyse Reaktion auf SV40, während andere keine zytopathische Reaktion zeigen Veränderungen und produzieren geringe Virusmengen (84). Allgemeine Schlussfolgerungen aus diesen frühen Studien sind, dass sich SV40 in vermehren kann menschliche Zellen und dass verschiedene menschliche Zelltypen Unterschiede in der Anfälligkeit für eine Infektion durch SV40 aufweisen. Die Grundlage für die

Unterschiede sind nicht bekannt, es wird jedoch angenommen, dass dies bei den T-ag-Funktionen der Fall ist wichtig (27, 69).

Neuere Studien haben gezeigt, dass primäres menschliches Mesothel Zellen reagieren auf SV40 ganz anders als Fibroblasten; Die Mesothelzellen sind sehr anfällig für eine SV40-Infektion und Transformation. Die meisten Mesothelzellen waren infiziert; Nur wenige waren es getötet; es waren hohe Mengen an p53/T-ag-Komplexen vorhanden; Kerbe 1, der Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor (Met) und insulinähnlich Wachstumsfaktor 1 wurde hochreguliert; und der Tumorsuppressor Das Gen *RASSF1A* wurde gehemmt (6, 15, 39, 93). SV40-positiv Menschliche Mesotheliome zeigen ähnliche Veränderungen. Die Transformationsrate SV40-infizierter Mesothelzellen betrug mindestens 1.000 um ein Vielfaches höher als bei menschlichen Fibroblasten (6). Diese Erkenntnisse betonen, dass verschiedene menschliche Zelltypen während der Infektion dramatisch unterschiedliche Virus-Zell-Interaktionen zeigen können.





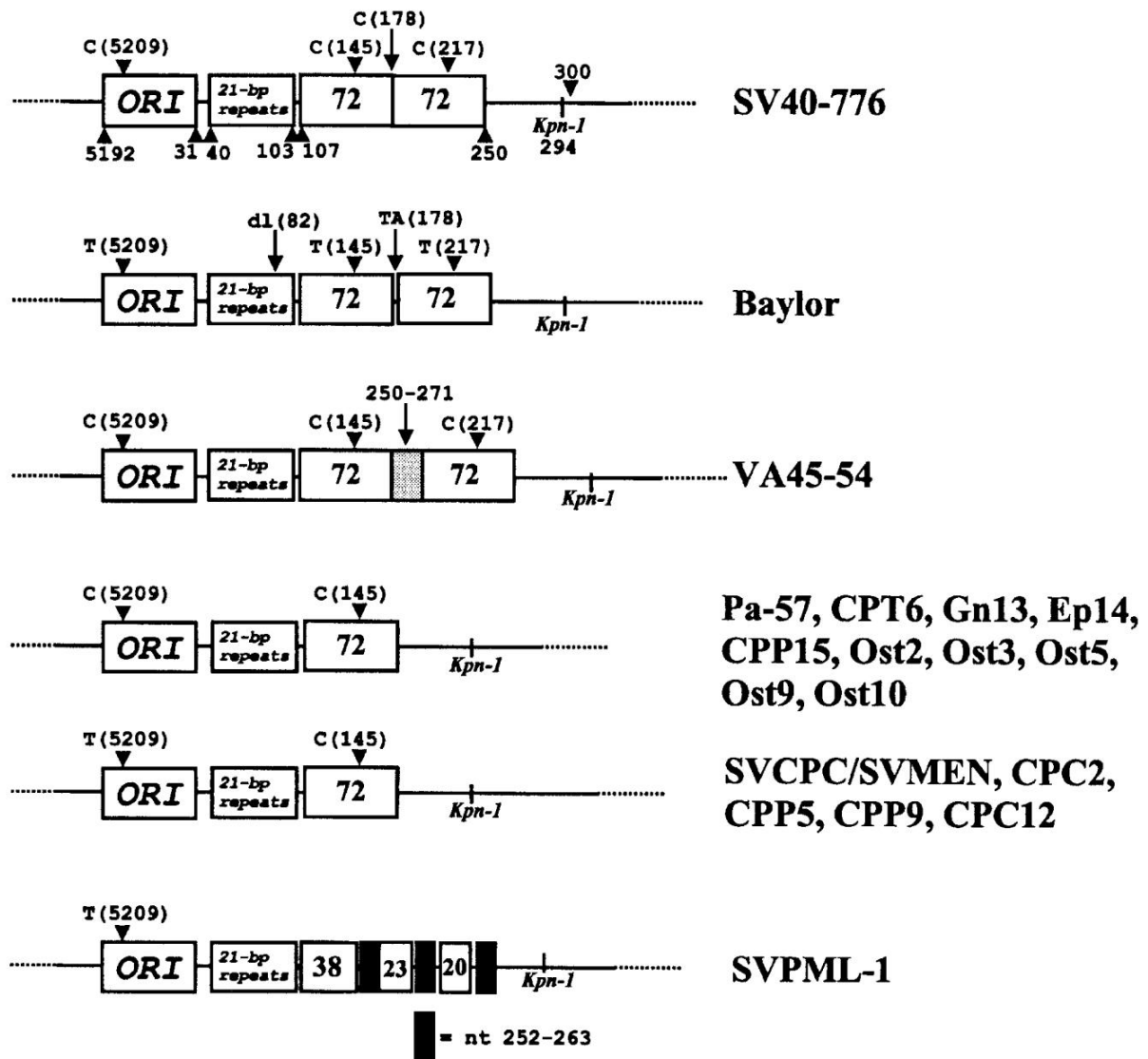
FEIGE. 4. DNA-Sequenzprofile von SV40-Regulationsregionen, die bei Empfängern menschlicher Nierentransplantate nachgewiesen wurden. Ori, viraler Ursprung der DNA-Replikation Region, die die Nukleotide 5195 bis 31 umfasst; 21-bp-Wiederholungen, GC-reiche Region zwischen den Nukleotiden 40 und 103; 72, 72-bp-Sequenz innerhalb des Enhancers Region, die in einigen Affenstämmen dupliziert wird (z. B. Referenzstamm SV40-776). Die Nukleotidzahlen basieren auf SV40-776. Gezeigt sind viral Sequenzen, die mit transplantierten menschlichen Nieren assoziiert sind (Klonbezeichnungen befinden sich rechts). Polymorphismen an den angegebenen Resten sind angegeben über den Kisten. Aus Referenz 11; mit Genehmigung verwendet. Eine detaillierte Beschreibung der SV40-Regulierungsregion finden Sie in Referenz 60.

#### Übertragung bei natürlichen Infektionen

Die anerkannten natürlichen Wirte für SV40 sind asiatische Arten Makakenaffen, insbesondere der Rhesusaffen (*Macacca Mulatte*). SV40 führt wie die Polyomaviren JCV und BKV zu persistierenden Infektionen, häufig in den Nieren anfälliger Personen Gastgeber (13, 59). Über einen Zusammenhang zwischen primärer Polyomavirus-Infektion und leichter Atemwegserkrankung, leichtem Fieber und vorübergehender Zystitis wurde berichtet (32), jedoch über den Infektionsweg Welches dieser drei Viren ist, ist nicht genau definiert.

SV40-Infektionen können latent werden und das Ausmaß des Virus erhöhen vorhanden kann sehr niedrig sein. Sowohl Virämie als auch Virurie kommen vor

infizierte Tiere und eine Virusausscheidung im Urin ist wahrscheinlich Übertragungsmittel (2, 97). SV40-Infektionen bei gesunden Affen scheinen asymptomatisch zu sein (100), aber SV40 verursacht weitverbreitete Infektionen bei Affen, die aufgrund einer Infektion mit dem Affen-Immundefizienz-Virus immungeschwächt sind (47, 58, 81); SV40-Sequenzen und infektiöse Viren wurden in nachgewiesen Gehirn, Niere, Milz und peripheres Blut mononukleäre Zellen (PBMCs). Diese Ergebnisse zeigen, dass SV40 sein kann ein opportunistischer Erreger in immunsupprimierten Wirten und dass sich das Virus hämatogen im Wirt ausbreiten kann Routen.



FEIGE. 5. Regulierungsbereich von SV40. DNA-Sequenzprofile regulatorischer Regionen von SV40-Isolaten von Affen und Menschen sowie von Menschen Tumorasoziierte DNAs werden angezeigt. Die Diagramme sind wie in der Legende zu Abb. 4 beschrieben beschriftet. Dargestellt sind im Labor angepasste Stämme (SV40-776, Baylor und VA45-54), menschliche Isolate (SVCPC/SVMEN und SVPML-1) und Virussequenzen, die im Zusammenhang mit menschlichem Gehirn gefunden wurden (CPT, CPP, CPC, und Ep) und Knochentumoren (Ost). Tumorasoziierte Sequenzen enthalten normalerweise eine einfache (archetypische) regulatorische Region ohne Duplikationen in der Enhancer-Region. Aus Referenz 110; mit Genehmigung verwendet.

### Eigenschaften als Tumovirus

Die onkogene Kapazität von SV40-Infektionen ist gut in Labortiermodellen etabliert (9, 13, 19, 111, 123). Die Latenzzeit der Tumorentwicklung bei infizierten Hamstern bei SV40 reicht von 3 Monaten bis mehr als einem Jahr. Der Die Häufigkeit der Tumorentwicklung liegt bei Tieren, die als Neugeborene infiziert wurden, normalerweise bei über 90 %, ist jedoch bei älteren Tieren verringert. Diese Daten legen nahe, dass das Alter zum Zeitpunkt der Infektion, die Der Infektionsweg und die Dauer der Infektion können Faktoren sein Beeinflussung der Entstehung maligner Erkrankungen durch SV40.

Zu den durch SV40 in Tiermodellen induzierten Neoplasien gehören: primärer Hirntumor, bösartige Mesotheliome, Knochentumoren, und systemische Lymphome (13, 39, 123). Lymphome sind eine häufige bösartige Erkrankung während einer SV40-Infektion. Bei Hamstern, die intravenös mit SV40 geimpft wurden, entwickelten sich systemische Lymphome

bei 72 % der Tiere, im Vergleich zu keinem in der Kontrollgruppe Gruppe (21, 29, 30). Die Lymphome waren B-Zell-Ursprung (22). Nach der intravenösen Impfung entwickelte etwa ein Drittel der Tiere mehr als eine histologische Art von Neoplasma, wobei Osteosarkome nach Lymphomen am häufigsten auftreten. Nach intrakardialer Impfung, malignen Mesotheliomen und Zusätzlich zu Lymphomen entwickelten sich Osteosarkome (19). Ein Die ätiologische Rolle des Virus bei diesen Krebsarten wurde dadurch gestützt, dass SV40 T-ag in allen bösartigen Zellen und Tieren exprimiert wurde Bei Tumoren entwickelten sich Antikörper gegen SV40 T-ag, und die Neutralisierung von SV40 mit spezifischen Antikörpern vor der Virusinokulation verhinderte die Krebsentstehung (29, 30). Wissen über Diese Modelle haben uns und andere Forscher dazu veranlasst Betrachten Sie in einigen Fällen die Rolle von Polyomavirus-SV40-Infektionen menschliche bösartige Erkrankungen.

TABELLE 1. SV40-Seropositivität von hospitalisierten Kindern in Houston, Texas

Bevölkerungsmerkmal	Nr. SV40 seropositiv / Nr. der Patienten (% seropositiv)
Alter (Jahr)	
1-4.....	1/95 (1.1)
5-9.....	5/88 (5.7)
10-15.....	14/154 (9.1)
Geschlecht männlich .....	12/181 (6.6)
Weiblich .....	8/156 (5.1)
Rasse oder ethnische Zugehörigkeit Weiß .....	11/150 (7.3)
Hispanisch.....	5/85 (5.9)
Afroamerikaner.....	3/75 (4.0)
Asiatisch amerikanisch.....	0/5
Sonstiges.....	1/22 (4.5)
Gesamtseropositivität .....	20/337 (5.9)c

<sup>a</sup> Aus Referenz 12, Verwendung mit Genehmigung.

<sup>b</sup> Die Seropositivität wurde mithilfe eines SV40-spezifischen Plaque-Reduktions-Neutralisationstests in Gewebekulturzellen

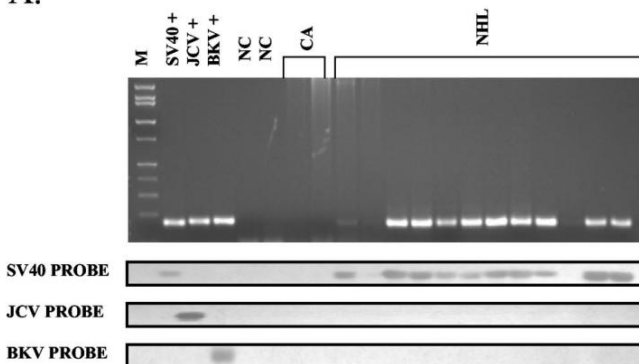
bestimmt. c Es gab einen signifikanten Zusammenhang zwischen SV40-Seropositivität und Nierentransplantation (6 von 15 [40,0 %]) im Vergleich zu anderen Diagnosen (8 von 238 [3,4 %]) (P 0,001).

**MENSCHLICHE INFEKTIONEN DURCH SV40: ÜBERBLICK DER BEWEISE**

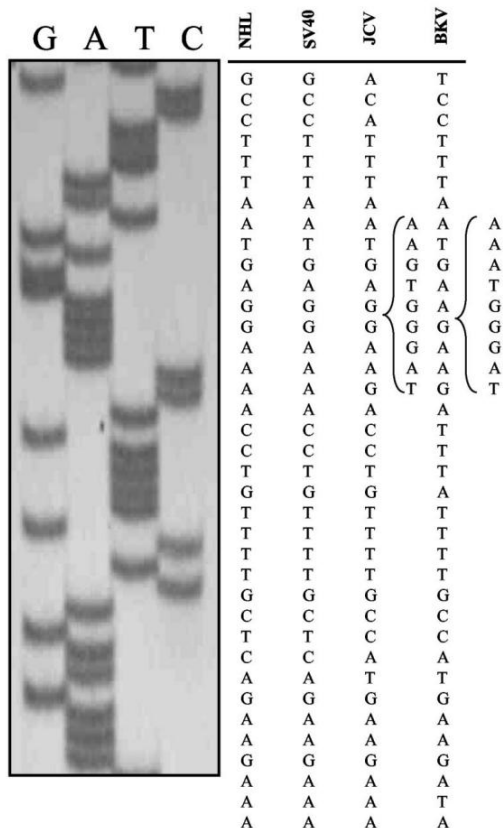
Obwohl die Prävalenz von SV40-Infektionen beim Menschen nicht bekannt ist, deuten Studien der letzten drei Jahrzehnte darauf hin, dass SV40-Infektionen heute bei Kindern und Erwachsenen auftreten. Dazu gehörten Personen, die potenziell SV40-kontaminierte Impfstoffe erhalten hatten, sowie Personen, die nach 1963 geboren wurden und diesen Impfstoffen möglicherweise nicht ausgesetzt waren (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). Darüber hinaus wurde gezeigt, dass 19 % der Neugeborenen und 15 % der Säuglinge, die zum Zeitpunkt der oralen Polioimpfung 3 bis 6 Monate alt waren, bis zu 5 Wochen nach der Impfung infektiöses SV40 im Stuhl ausschieden (75). Es ist wichtig darauf hinzuweisen, dass die Häufigkeit von SV40-Infektionen im Zusammenhang mit diesen Impfstoffen nicht bekannt ist.

Die SV40-Seroprävalenzraten in der Allgemeinbevölkerung der Vereinigten Staaten und anderer Länder lagen zwischen 2 und 20 % (13, 78, 95). Unterschiede in der Methodik und die geringe Empfindlichkeit der in einigen Studien verwendeten Tests erschweren jedoch die Ermittlung der tatsächlichen Prävalenz von SV40-Infektionen. Ein Bericht von Shah et al. (99) fanden heraus, dass 18 % der erwachsenen Nierentransplantationspatienten spezifische neutralisierende Antikörper gegen SV40 hatten. Eine andere Studie mit erwachsenen Patienten zeigte das Vorhandensein neutralisierender SV40-Antikörper bei 16 % der mit dem humanen Immundefizienzvirus infizierten Patienten und 11 % der Personen, die nicht mit dem humanen Immundefizienzvirus infiziert waren (49). Bei hospitalisierten Kindern betrug die Gesamtprävalenz spezifischer SV40-serumneutralisierender Antikörper 6 % (12); Die SV40-Seropositivität bei Kindern nahm mit dem Alter zu (P 0,01) und war signifikant mit einer Nierentransplantation verbunden (P 0,001) (Tabelle 1). Kürzlich zeigte eine Studie die Prävalenz von SV40-Infektionen

**A.**



**B.**



FEIGE. 6. Nachweis von SV40-T-ag-DNA in NHLs. (A) PCR-amplifizierte Polyomavirus-Sequenzen nach Agarose-Gelelektrophorese und Färbung mit Ethidiumbromid (oberes Feld) und nach Southern Blot mit Oligonukleotidsonden, die für einzelne Polyomaviren spezifisch sind (untere Felder). Spur M, Molekulargewichtsmarker. Zu den positiven Kontrollreaktionen gehörten Plasmide, die spezifisch für SV40 (SV40), JCV (JCV) und BKV (BKV) waren. Die Negativkontrolle (NC) war eine Reaktion ohne hinzugefügte DNA-Matrize. CA, Krebskontrollproben (Dickdarm- und Brustkrebs). Durch Hybridisierung der PCR-Produkte mit einer für SV40 spezifischen Oligonukleotidsonde wurden die Lymphom-assoziierten Virussequenzen als SV40-spezifisch identifiziert; JCV und BKV wurden nicht nachgewiesen. (B) Sequenzanalyse des PCR-Produkts vom N-Terminus des T-ag-Gens. Die Sequenz aus der Lymphomprobe (NHL) ist identisch mit der von SV40 und unterscheidbar von denen von JCV und BKV. Aus Referenz 125; mit Genehmigung verwendet.

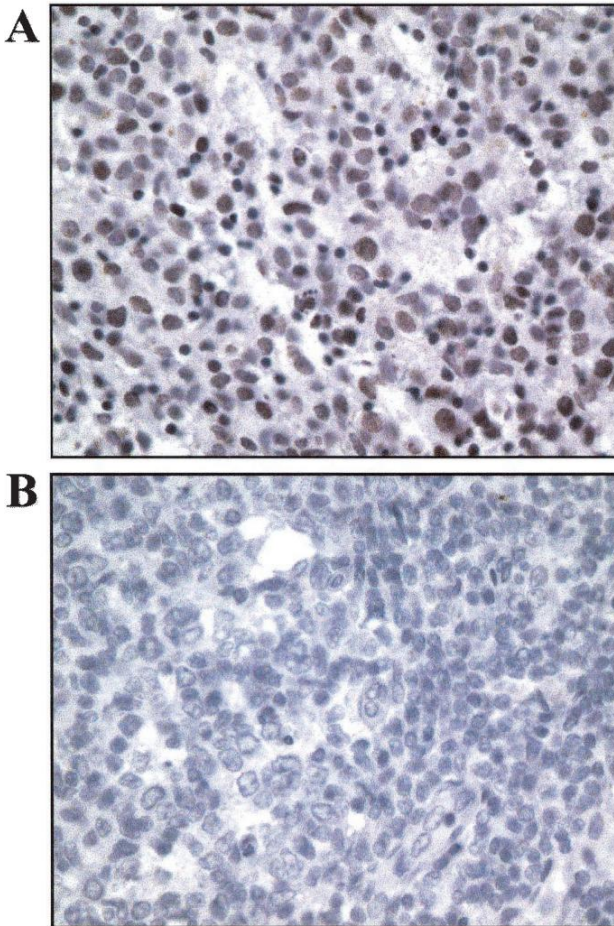


FIGURE 7. (A) Immunohistochemischer Nachweis von SV40 T-ag in einem diffusen großen B-Zell-NHL. (B) Negativkontrollprobe (ein reaktiver Lymphknoten). Die Proben wurden mit dem monoklonalen Antikörper PAb416 gefärbt. Beachten Sie die starke Kernfärbung der meisten Lymphomzellen. Vergrößerung: 400.

Quoten von 9 % in Ungarn und 4 % in der Tschechischen Republik (14). Frauen hatten eine höhere Rate an SV40-Antikörpern als Männer und erreichten in bestimmten Altersgruppen 16 % in Ungarn und 8 % in der Tschechischen Republik. SV40-Infektionen wurden in beiden Ländern in ähnlichen Anteilen bei Personen festgestellt, die keinen potenziell kontaminierten Polio-Impfstoffen ausgesetzt waren, und bei Personen, die in der Ära der SV40-freien Impfstoffe geimpft wurden. Minor et al. (78) analysierten kürzlich über 2.000 Seren aus dem Vereinigten Königreich und fanden eine SV40-Seroprävalenzrate von knapp 5 %. Die meisten neutralisierenden Titer waren niedrig und es gab keinen offensichtlichen Zusammenhang zwischen der Antikörperpositivität und dem Alter der Polio-Impfung. Diese Daten deuten darauf hin, dass SV40 heute in der menschlichen Bevölkerung wahrscheinlich mit einer relativ geringen Prävalenzrate übertragen wird. Allerdings sollten Schlussfolgerungen zu Seroprävalenzraten mit Vorsicht betrachtet werden, da nur sehr wenig über die menschliche Immunantwort auf SV40-Infektionen bekannt ist.

Obwohl der Übertragungsweg von SV40 zwischen Menschen unbekannt ist, spekulieren wir, dass verschiedene Wege beteiligt sein könnten. Studien mit Labortieren deuten darauf hin, dass die Mutter-Kind-Übertragung ein möglicher Übertragungsweg von SV40 ist (91). Das

TABELLE 2. Zeitreihe für Entdeckungen im Zusammenhang mit SV40 und bösartigen Erkrankungen beim Menschen

Der	Entdeckung
1970er–1980er Jahre	.....Prä-PCR: SV40 und Hirntumoren
1992	.....SV40-DNA (PCR) und Expression von großem T-ag bei Hirntumoren
1994	.....SV40-DNA und Expression von großem T-ag in malignen Mesotheliomen
1995	.....Infektiöses SV40, isoliert aus einem Hirntumor von ein 4-jähriges Kind
1996	.....SV40-DNA bei Knochenkrebs
2002	.....SV40-DNA in Lymphomen
2002	..... Das Institute of Medicine kam zu dem Schluss, dass „SV40-Exposition unter natürlichen Bedingungen beim Menschen zu Krebs führen könnte“

könnte einen Weg für SV40-Infektionen beim Menschen darstellen (mit unbekannter Häufigkeit), da es Berichte über den Nachweis und die Expression von SV40 T-ag und das Vorhandensein viraler DNA bei primären Hirntumoren bei Säuglingen und Kleinkindern gibt (5, 71), 72, 117, 129, 133). Außerdem gibt es Hinweise darauf, dass eine zoonotische Übertragung von SV40 mit Sicherheit in Betracht gezogen werden sollte Populationen. Tatsächlich wiesen Laborarbeiter, die mit SV40-infizierten Affen und/oder Geweben dieser Tiere in Kontakt kamen, eine Prävalenz von Antikörpern gegen SV40 im Bereich von 41 bis 55 % auf, was auf ein erhöhtes Risiko einer Virusinfektion bei dieser Gruppe von Arbeitern hindeutet (43, 134).

Molekulare Studien an erwachsenen Patienten mit Nierenerkrankungen und Empfängern von Nierentransplantaten ergaben, dass sich zytopathische Effekte von SV40 in CV-1-Zellen entwickelten, die mit Harnzellen oder PBMCs dieser Patienten kokultiviert wurden (66, 67). SV40-Sequenzen wurden durch PCR in Nierenbiopsien von 56 % der Patienten mit fokaler segmentaler Glomerulosklerose nachgewiesen. SV40-DNA wurde in renalen tubulären Epithelzellkernen in Nierenbiopsien von Patienten mit fokaler segmentaler Glomerulosklerose lokalisiert, wie durch In-situ-Hybridisierung bestimmt. Darüber hinaus zeigten Studien, dass SV40-DNA-Sequenzen aus der viralen regulatorischen Region in den Allotransplantaten von immungeschwächten pädiatrischen Nierentransplantatempfängern (Abb. 4) und in der nativen Niere eines jungen erwachsenen Lungentransplantationspatienten mit Polyomavirus nachgewiesen und identifiziert wurden Nephropathie (11, 12, 77). Verschiedene Studien haben SV40-DNA-Sequenzen in PBMCs verschiedener Patientenpopulationen nachgewiesen (26, 31, 66, 72, 73, 132). Diese Ergebnisse belegen die nephrotropen und lymphotropen Eigenschaften von SV40 und weisen darauf hin, dass die Niere beim Menschen als Reservoir für das Virus dienen kann. Es scheint, dass Patienten mit erworbener und/oder iatrogener Immunsuppression eine Risikogruppe für SV40 darstellen. Allerdings sind die Häufigkeit, der natürliche Verlauf und die Morbidität des Virus bei dieser wachsenden Patientenpopulation unbekannt.

Um die Prävalenz von Virusinfektionen in der Allgemeinbevölkerung zu bestimmen und Personengruppen mit erhöhtem Risiko für diesen neu auftretenden Krankheitserreger zu definieren, sind große prospektive Studien mit empfindlichen und spezifischen Reagenzien für SV40 erforderlich. Ebenso wichtig ist der Bedarf an prospektiven Längsschnittstudien, die Infektionen befassen. Die Verwendung serologischer Tests allein ist möglicherweise nicht die zuverlässigste Methode zur Durchführung dieser Studien. Eine Enzymimmunoassay-Methode zum Nachweis von SV40-Antikörpern beim Menschen erkennt Kreuzreaktivität zwischen SV40, BKV und



TABELLE 3. SV40 bei primären Hirntumoren

Referenz	Der	ODER	Anzahl mit SV40/Gesamtanzahl In:		ODER und 95 % CI <sup>b</sup>	
			Gruppe für Hirntumor	Kontrollgruppe		
130	1975	5.000	2/7	0/5		
74	1979	2.077	1/7	0/4		
55	1981	4.018	8/35	0/6		
46	1982	13.829	10/30	0/13		
33	1987	1.000	0/29	0/29		
	1992	401.087	20/31	0/112		
5	1996	1.901	32/83	33/133		
72	1997	5.385	7/33	21.01		
117	1999	32.867	43/65	0/8		
133	2000	3.415	5/267	0/81		
	2001	25.000	2/2	0/2		
	2002	1.714	10/25	14/50		
128 71 73 35	2002	1.194	1/47	0/18		
Kombiniert (13 Studien)		3.917	141/661	48/482		

<sup>a</sup> Analyse von Studien, die das Vorhandensein des Polyomavirus SV40 in primären Hirntumoren im Vergleich zu Kontrollproben untersuchten. Geändert von Referenz 122; mit Genehmigung verwendet.

<sup>b</sup> Die Assoziationen zwischen SV40 und Fall- oder Kontrollstatus werden als ORs für jede Studie (schwarze Punkte) und 95 %-KIs (Balken) angegeben, die logarithmisch angezeigt werden. Das kombinierte ODER wird als schwarzes Quadrat angezeigt. ORs und CIs werden auf 100 gekürzt. Ein OR von 1 weist darauf hin, dass SV40 in Hirntumorproben häufiger vorkam als in Kontrollproben.

JCV, was die Interpretation der Testergebnisse erschwert (126). Ähnlich bei serologischen Methoden zur Identifizierung einer menschlichen Infektion mit dem Herpes-B-Virus (Cercopithecine) wurden Einschränkungen festgestellt (Herpesvirus 1), von dem bekannt ist, dass es auch auf natürliche Weise Rhesus infiziert Makaken (*M. mulatta*) (45). Weil eine Infektion mit dem B-Virus vorliegt, beim Menschen kommt es zu einer tödlichen Enzephalomyelitis oder schweren neurologischen Symptomen. Beeinträchtigung ist eine schnelle und schlüssige Diagnose von entscheidender Bedeutung um die Folgen dieses viralen Erregers zu kontrollieren. Serologische Tests (einschließlich Enzymimmunoassay) für eine B-Virus-Infektion beim Menschen sind durch eine geringe Sensitivität und Spezifität begrenzt (45). Derzeit sind Zellkulturen für die drei Polyomaviren, von denen bekannt ist, dass sie Menschen infizieren (JCV, BKV und SV40), selten hilfreich.

Feststellung einer Infektion aufgrund des langsamen Viruswachstums und der Bedarf an spezialisierten Zelllinien (52, 56). Serologische Tests können für die retrospektive epidemiologische Untersuchung nützlich sein. Analyse, aber sie sind für die Diagnose oder therapeutische Entscheidungen nur von minimalem Nutzen, da die meisten offensichtlichen Polyomavirus-Infektionen auftreten. Es wird angenommen, dass sie auf die Reaktivierung latenter Infektionen zurückzuführen sind (52, 56). Daher ist der Einsatz moderner molekularbiologischer Tests sinnvoll eine ausgezeichnete und bevorzugte Alternative für die Analyse von SV40-Infektionen in der menschlichen Bevölkerung (123). Darüber hinaus diese sensible und spezifische Techniken können Erkenntnisse liefern in die mögliche infektiöse Ätiologie menschlicher bösartiger Erkrankungen (37, 79, 123).

TABELLE 4. SV40 bei malignen Mesotheliomen

Referenz	Der	ODER	Anzahl mit SV40/Gesamtanzahl In:		ODER und 95 % CI <sup>b</sup>
			Mesotheliom-Gruppe	Kontrollgruppe	
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	25.06	
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	
Kombiniert (15 Studien)		16.848	262/528	26/468	

<sup>a</sup> Analyse von Studien, die das Vorhandensein des Polyomavirus SV40 in malignen Mesotheliomen im Vergleich zu Kontrollproben untersuchten. Geändert aus der Referenz 122; mit Genehmigung verwendet.

<sup>b</sup> Siehe Tabelle 3, Fußnote b. Einzelne OPs werden als offene Kreise dargestellt.

TABELLE 5. SV40 in NHLsa

Referenz	Der	ODER	Anzahl mit SV40/Gesamtanzahl In:		OR und 95 %-KI <sup>B</sup>				
			NHL-Gruppe	Kontrollgruppe	0.01	0.1	1	10	100
26	2001	2.1	15/79	19/187					
102	2002	13.3	29/68	8/151					
125	2002	342,8	64/154	0/240					
Kombiniert (3 Studien)		5.4	108/301	27/578					

<sup>a</sup> Analyse von Studien, die das Vorhandensein des Polyomavirus SV40 in NHLs im Vergleich zu Kontrollproben untersuchten. Geändert von Referenz 122; benutzt mit Erlaubnis.

<sup>B</sup> Siehe Tabelle 3, Fußnote b. Einzelne ORs werden als offene Quadrate dargestellt.

## ROLLE VON SV40 BEI MENSCHLICHEM KREBS

### Experimentelle Ansätze

Im letzten Jahrzehnt haben viele Studien das Vorhandensein von SV40-großer T-ag-DNA oder anderen viralen Markern bei primären menschlichen Gehirn- und Knochenkrebskrankungen, bösartigen Mesotheliomen und NHL gezeigt (Abb. 6). Sequenzanalysen (Abb. 3 und 5) und

Der Nachweis des T-ag-Proteins (Abb. 7) schloss eine Laborkontamination der Tumorproben aus. Wichtig war, dass SV40 infektiös war

isoliert aus einem primären Hirntumor eines 4-jährigen Kindes (62).

Ein wichtiger Gesichtspunkt bei der Beurteilung des Molekulargewichts

Biologische Daten sind die Empfindlichkeit der zum Nachweis von SV40 verwendeten Methoden in menschlichen Tumorproben. Frühe Studien (vor 1992) identifiziert SV40-positive Neoplasien durch Verwendung indirekter Immunfluoreszenz für virale Proteine oder DNA-Hybridisierungstechniken (55, 74, 130), wohingegen Studien nach 1992 im Allgemeinen PCR-basiert verwendeten

Untersuchungen.

In den letzten drei Jahrzehnten mehr als 60 Originalstudien haben über den Nachweis von SV40 im primären Gehirn und Knochen berichtet Krebs, bösartiges Mesotheliom und NHL, während einige Studien haben ein Fehlen von SV40 bei diesen bösartigen Erkrankungen beschrieben (16, 33, 34, 44, 48, 70, 113). Allerdings sind die Zahlen gering der untersuchten Proben, die histologischen Arten der untersuchten bösartigen Erkrankungen und die in einigen Fällen verwendeten Labormethoden Fälle schränken die Aussagekraft der Ergebnisse in den als negativ gemeldeten Studien ein. Tatsächlich müssen bei der Durchführung molekularer Studien an menschlichen Proben mehrere Schritte berücksichtigt werden (1, 50, 61, 107). Zuerst der Extraktionsschritt der Nukleinsäuren bestimmt, ob Gewebe ausreichend und geeignete DNA liefern oder RNA zur Analyse. Leider mit formalinfixierten und in Paraffin eingebettete Proben, Abbau von Nukleinsäuren und Proteine sind ein häufiges Problem und die Qualität der gewonnenen DNA kann schlecht sein. Wenn nur geringe Mengen an in Paraffin eingebettetem Gewebe verfügbar sind, kann die Ausbeute an Nukleinsäuren sinken für eine Analyse nicht geeignet sein. Um die Eignung einer Probe für die PCR-Analyse festzustellen, sollten Primer verwendet werden, die auf ein menschliches Zellgen gerichtet sind. Aufgrund der Empfindlichkeit von PCR-basierten Assays ist es wichtig, sich strikt vor Laboruntersuchungen zu schützen Kontamination von Proben und Kontrollen während der Verarbeitung oder testen. Die Gewebeverarbeitung und der PCR-Assay-Aufbau sollten in verschiedenen Einrichtungen durchgeführt werden, aus denen positive Kontrollen (d. h. Plasmide) sind ausgeschlossen. Negative Gewebekontrollen, extrahiert und parallel analysiert werden, sollten in jedes Experiment einbezogen werden Überwachung auf Reagenzkontamination. Die Auswahl der Primer

Die PCR-Bedingungen haben großen Einfluss auf die Empfindlichkeit und Zuverlässigkeit des Tests. Ein weiterer Faktor sind Tumorproben enthalten normalerweise Mischungen aus normalen und bösartigen Zellen unterschiedliche Proportionen. Schwankungen bei einem oder mehreren dieser wichtigen Parameter können zumindest teilweise die Schwankungen in erklärten Positivität, die bei einigen positiven Studien und den Ergebnissen beobachtet wurde in einigen negativen Studien erhalten.

### Zusammenfassung und Metaanalyse kontrollierter Studien

Tabelle 2 bietet einen Zeitplan für wegweisende Entdeckungen im Zusammenhang mit dem Polyomavirus SV40 und bösartigen Erkrankungen des Menschen. Obwohl zahlreiche Studien SV40 bei primären Gehirn- und Knochenkrebskrankungen, bösartigen Mesotheliomen usw. beim Menschen nachgewiesen haben NHL, die kleinen Stichprobengrößen und das Fehlen einer Kontrollgruppe in Einige Studien machten es schwierig, Schlussfolgerungen darüber zu ziehen Ausmaß, in dem SV40 mit diesen Menschen in Verbindung gebracht werden kann Krebskrankungen. Aus diesem Grund haben wir eine Metaanalyse kontrollierter Studien (122) durchgeführt, ein Ansatz, der mehr liefern kann ausgewogene und weniger voreingenommene Einschätzung der Evidenz als einzelne Einzelstudien (57). Zur Aufnahme in die Metaanalyse Berichte musste folgende Kriterien erfüllen: Es wurden Studien durchgeführt Bei Patienten mit primären Malignomen ist die Untersuchung von SV40 wurde an primären Krebsproben durchgeführt und nicht an kultivierte Zellen, die Analyse umfasste eine Kontrollgruppe und die Für den Fall und die Kontrolle wurde die gleiche Labortechnik verwendet Proben. Diese Kriterien wurden aufgrund der Verwendung von festgelegt Geeignete Kontrollen sind für die ordnungsgemäße Analyse von Gewebe von entscheidender Bedeutung für virale DNA, insbesondere unter Berücksichtigung der Empfindlichkeit der PCR Techniken (38). 35 unabhängige Studien erfüllten diese Einschlusskriterien. Insgesamt Daten von 1.793 Patienten mit primärer Malignome wurden ausgewertet, um festzustellen, ob SV40 vorliegt signifikant mit primärem Hirntumor assoziiert, bösartig Mesotheliom, Knochenkrebs und NHL.

Dreizehn Studien erfüllten die Kriterien für die Untersuchung primäre Hirntumoren (Tabelle 3). Das kombinierte Quotenverhältnis (OR) der in der Analyse verwendeten Studien betrug 3,9 (95 %-Konfidenzintervall [KI], 2,6 bis 5,8). Dieser Effekt basierte auf Proben von insgesamt 1.143 Patienten, davon 661 Primärpatienten Hirntumorproben und 482 waren Kontrollproben. Ein erkannter Modifikator war die Art der analysierten Probe (in Paraffin eingebettet oder gefroren). Der angepasste OR betrug 3,8 (95 %-KI: 2,6) bis 5,7). Für das maligne Mesotheliom erfüllten 15 Studien die Anforderungen Kriterien; Der kombinierte OR der Analyse betrug 16,8 (95 %-KI: 10,3).

bis 27,5) und basierte auf 528 Patienten mit malignem Mesotheliom und 468 Kontrollpersonen (Tabelle 4). Erkannte Modifikatoren waren die Art des Kontrollgewebes und die Methode zum Nachweis von SV40. Der angepasste OR betrug 15,1 (95 %-KI: 9,2 bis 25,0). Der kombinierte OR der Analyse von Knochenkrebs und SV40 betrug 24,5 (95 %-KI: 6,8 bis 87,9) und basierte auf 303 Patienten mit Knochen Tumoren und 121 Kontrollpersonen aus vier Berichten (122). Der OR für NHL betrug 5,4 (95 %-KI 3,1 bis 9,3) und umfasste 301 Fälle und 578 Kontrollpersonen in drei Studien (Tabelle 5).

Da es nur drei Studien gab, die die Einschlusskriterien erfüllten, war eine weitere Untersuchung der modifizierenden Variablen für NHL nicht möglich.

Diese Analyse veröffentlichter Berichte ergab im Vergleich zu Kontrollproben ein deutlich erhöhtes SV40-Risiko im Zusammenhang mit primärem Hirntumor, bösartigen Mesotheliomen, Knochenkrebs und NHL beim Menschen. Daher sind die Haupttypen menschlicher bösartiger Erkrankungen, die mit SV40 assoziiert sind, dieselben wie die, die durch SV40 in Tiermodellen hervorgerufen werden. Obwohl der Anteil menschlicher Krebserkrankungen, die SV40 enthielten, von Studie zu Studie schwankte, war die Virusprävalenz bei Primärtumoren stets höher als bei Kontrollgeweben. Wichtig ist, dass die Analyse der Daten darauf hindeutet, dass SV40 bei der Entstehung einer bestimmten Untergruppe menschlicher Krebsarten ätiologisch von Bedeutung sein könnte. Mehrere Studien haben die Expression von SV40-mRNA und/oder T-ag in Krebszellen, die Integration von SV40-Sequenzen in einigen Krebsarten und mit p53 und pRb komplexiertes SV40-T-ag-Protein in einigen Tumorproben gezeigt (1, 10, 13, 39, 50, 76, 122). Diese Ergebnisse sind mit dem aktuellen Verständnis darüber vereinbar, wie SV40 T-ag die Onkogenese vermittelt. Darüber hinaus wurde durch die Mikrodissektion menschlicher maligner Mesotheliomproben mit anschließender PCR SV40-T-ag-DNA nur in Krebszellen und nicht in benachbarten nichtmalignen Zellen nachgewiesen (1, 39, 104). Diese Ergebnisse aus verschiedenen experimentellen Studien stützen die Schlussfolgerung des Institute of Medicine (111), dass „die biologischen Beweise von mäßiger Stärke dafür sind, dass SV40-Exposition unter natürlichen Bedingungen beim Menschen zu Krebs führen könnte.“

#### ZUKÜNFTIGE RICHTUNGEN UND SCHLUSSFOLGERUNGEN

Es gibt immer mehr Beweise dafür, dass es sich bei SV40 um ein menschliches Krankheitserreger handelt, und aktuelle molekularbiologische, pathologische und klinische Daten zusammengenommen zeigen, dass SV40 in erheblichem Maße mit der Entwicklung einiger bösartiger Erkrankungen des Menschen in Zusammenhang steht und bei der Entwicklung dieser Erkrankungen von funktioneller Bedeutung sein kann. Nun sind prospektive Studien erforderlich, um die Prävalenz von SV40-Infektionen in verschiedenen menschlichen Populationen zu bestimmen und zu beurteilen, wie das Virus von Mensch zu Mensch übertragen wird. Tatsächlich erkannte das Institute of Medicine an, dass diese Lücke in unserem Verständnis der Pathogenese von SV40 beim Menschen wichtig ist, und empfahl „gezielte biologische Forschung“ zu SV40 beim Menschen, einschließlich „weiterer Untersuchungen der Übertragbarkeit von SV40 beim Menschen“ (111). Angesichts der Tatsache, dass molekularbiologische Ansätze sensible und spezifische Ansätze zur Analyse von Infektionskrankheiten und bösartigen Erkrankungen mit möglicher infektiöser Ätiologie bieten, sollten Studien, die diese modernen Methoden verwenden, zur Beurteilung der Definition von SV40-Infektionen und Morbidität beim Menschen heute.

Obwohl In-vitro-Studien gezeigt haben, dass SV40 wichtige Kontrollwege des Zellzyklus stört, bleibt unklar, ob diese Störungen ausreichen, damit das Virus die Entwicklung von bösartigen Erkrankungen beim Menschen auslöst. Daher,

Es werden Tiermodelle benötigt, die Schlüsselmerkmale der SV40-Infektion und -Erkrankung beim Menschen reproduzieren. Solche Modelle könnten präzise Beweise für die kausale Rolle eines bestimmten Signalwegs bei der SV40-Pathogenese in Zielgeweben liefern, eine weitere Charakterisierung der molekularen Mechanismen der Onkogenese ermöglichen und ein präklinisches System zum Testen therapeutischer Interventionen für diese wichtigen und immer häufiger auftretenden Krankheiten bereitstellen.

#### DANKSAGUNGEN

Diese Arbeit wurde teilweise durch den Zuschuss R21 CA96951 des National Cancer Institute unterstützt. Regis A. Vilchez ist Träger des Junior Faculty Development Award 2001 von GlaxoSmithKline und des Translational Research Award 2002 der Leukemia and Lymphoma Society.

#### VERWEISE

1. Arrington, AS und JS Butel. 2001. SV40 und menschliche Tumoren, p. 461–489. In K. Khalili und GL Stoner (Hrsg.), Humane Polyomaviren: molekulare und klinische Perspektiven. Wiley-Liss, Inc., New York, NY
2. Ashkenazi, A. und JL Melnick. 1962. Induzierte latente Infektion von Affen mit vakuolisierendem SV-40-Papova-Virus: Virus in Nieren und Urin. *Proz. Soc. Exp. Biol. Med.* 111:367–372.
3. Atwood, WJ 2001. Zelluläre Rezeptoren für die Polyomaviren, p. 179–196. In K. Khalili und GL Stoner (Hrsg.), Humane Polyomaviren: molekulare und klinische Perspektiven. Wiley-Liss, Inc., New York, NY
4. Atwood, WJ und LC Norkin. 1989. Wichtige Histokompatibilitätsproteine der Klasse I als Zelloberflächenrezeptoren für den Affenvirus 40. *J. Virol.* 63:4474–4477.
5. Bergsagel, DJ, Finegold MJ, Bottle JS, Kupsky WJ und Garcea RL. 1992. DNA-Sequenzen ähnlich denen des Affenvirus 40 in Ependymomen und Tumoren des Plexus choroideus im Kindesalter. *N. engl. J. Med.* 326:988–993. [PubMed] 6. Bocchetta, M., I. Di Resta, A. Powers, R. Fresco, A. Tosolini, JR Testa, HI Pass, P. Rizzo und M. Carbone. 2000. Menschliche Mesothelzellen sind ungewöhnlich anfällig für eine durch Affenvirus 40 vermittelte Transformation und beste Kokarzinogenität. *Proz. Natl. Acad. Wissenschaft. USA* 97:10214–10219.
7. Bocchetta, M., L. Miele, HI Pass und M. Carbone. 2003. Notch-1-Induktion, eine neuartige Aktivität von SV40, die für das Wachstum von SV40-transformierten menschlichen Mesothelzellen erforderlich ist. *Oncogene* 22:81–89.
8. Breau, WC, WJ Atwood und LC Norkin. 1992. Wichtige Histokompatibilitätsproteine der Klasse I sind ein wesentlicher Bestandteil des Affenvirus-40-Rezeptors. *J. Virol.* 66:2037–2045.
9. Butel, JS 2000. Virale Karzinogenese: Entdeckung molekularer Mechanismen und Ätiologie menschlicher Krankheiten. *Karzinogenese* 21:405–426.
10. Butel, JS 2001. Zunehmende Hinweise auf eine Beteiligung von SV40 an Krebserkrankungen beim Menschen. *Dis. Markierungen* 17:167–172.
11. Butel, JS, AS Arrington, C. Wong, JA Lednický und MJ Finegold. 1999. Molekularer Nachweis von Affenvirus-40-Infektionen bei Kindern. *J. Infizieren. Dis.* 180:884–887.
12. Butter, JS, Jafar S, Wong C, Arrington AS, Opekun AR, MJ Finegold und E. Adam. 1999. Hinweise auf SV40-Infektionen bei hospitalisierten Kindern. *Summen. Pathol.* 30:1496–1502.
13. Butel, JS und JA Lednický. 1999. Zell- und Molekularbiologie des Affenvirus 40: Auswirkungen auf Infektionen und Krankheiten beim Menschen. *J. Natl. Krebsinst.* 91:119–134.
14. Butel, JS, C. Wong, RA Vilchez, G. Szu'cs, I. Do'mo'k, B. Kriz, D. Slonim und E. Adam. 2003. Nachweis von Antikörpern gegen das Polyomavirus SV40 in zwei mitteleuropäischen Ländern. *Centr. EUR. J. Public Health* 11:3–8.
15. Cacciotti, P., R. Libener, P. Betta, F. Martini, C. Porta, A. Procopio und L. J. Schmidt. Strizzi, L. Penengo, M. Tognon, L. Mutti und G. Gaudino. 2001. Die SV40-Replikation in menschlichen Mesothelzellen induziert die Aktivierung des HGF/Met-Rezeptors: ein Modell für die virusbedingte Karzinogenese des menschlichen malignen Mesothelioms. *Proz. Natl. Acad. Wissenschaft. USA* 98:12032–12037.
16. Capello, D., D. Rossi, G. Gaudino, A. Carbone und G. Gaidano. 2003. Simian-Virus-40-Infektion bei lymphoproliferativen Erkrankungen. *Lanzette* 361:88–89.
17. Carbone, M., HI Pass, P. Rizzo, M. Marinetti, M. Di Muzio, DJ Mew, AS Levine und A. Procopio. 1994. Simian-Virus-40-ähnliche DNA-Sequenzen im menschlichen Pleuramesotheliom. *Oncogene* 9:1781–1790.
18. Carbone, M., P. Rizzo, A. Procopio, M. Giuliano, HI Pass, MC Gebhardt, C. Mangham, M. Hansen, DF Malkin, G. Bushart, F. Pompetti, P. Ricci, AS Levine, DJ Bergsagel und M. Garcea. 1996. SV40-ähnliche Sequenzen in menschlichen Knochentumoren. *Oncogen* 13:527–535.
19. Carbone, M., R. Stach, I. Di Resta, HI Pass und P. Rizzo. 1998. Onkogenese des Simian-Virus 40 bei Hamstern. *Entwickler Biol. Stand.* 94:273–279.
20. Carroll-Pankhurst, C., EA Engels, HD Strickler, JJ Goedert, J. Wagner und EA Mortimer, Jr. 2001. 35-Jahres-Mortalität nach Erhalt eines SV40-kontaminierten Polio-Impfstoffs während der Neugeborenenperiode. *Br. J. Krebs* 85:1295–1297.

21. **Cicala, C., F. Pompetti, P. Nguyen, K. Dixon, A. S. Levine und M. Carbone.** 1992. SV40-Small-t-Deletionsmutanten transformieren *in vivo* bevorzugt mononukleäre Phagozyten und B-Lymphozyten. *Virologie* 190:475–479.
22. **Coe, JE und I. Green.** 1975. B-Zell-Ursprung von durch Affenvirus induzierten lymphoiden Tumoren des Hamsters 40. *J. Natl. Krebsinst.* 54:269–270.
23. **Cole, CN, LV Crawford und P. Berg.** 1979. Simian-Virus-40-Mutanten mit Deletionen am 3. Ende der frühen Region weisen einen Defekt in der Adenovirus-Helferfunktion auf. *J. Virol.* 30:683–691.
24. **Cole, CN und TP Stacy.** 1987. Biologische Eigenschaften von Affenvirus-40-Wirtsbereichsmutanten, denen der COOH-Terminus des großen T-Antigens fehlt. *Virologie* 161:170–180.
25. **Cristaudo, A., A. Vivaldi, G. Sensales, G. Guglielmi, E. Ciancia, R. Elisei und F. Ottenga.** 1995. Molekularbiologische Studien an Mesotheliom-Tumorproben: vorläufige Daten zu H-ras, p21 und SV40. *J. Umgebung. Pathol. Toxicol. Oncol.* 14:29–34.
26. **David, H., S. Mendoza, T. Konishi und CW Müller.** 2001. Das Simian-Virus 40 kommt in menschlichen Lymphomen und normalem Blut vor. *Krebs Lett.* 162:57–64.
27. **Deminie, CA und LC Norkin.** 1990. Die DNA-Replikation des Simian-Virus 40 korreliert mit der Expression einer bestimmten Unterklasse des T-Antigens in einer menschlichen Gliazelllinie. *J. Virol.* 64:3760–3769.
28. **Dhaene, K., A. Verhulst und E. Van Marck.** 1999. SV40 großes T-Antigen und menschliches Pleuramesotheliom: Screening mittels Polymerasekettenreaktion und Tyramin-verstärkter Immunhistochemie. *Virchows-Bogen. Int. J. Pathol.* 435:1–7.
29. **Diamandopoulos, GT** 1972. Leukämie, Lymphom und Osteosarkom, hervorgerufen beim Syrischen Goldhamster durch das Affenvirus 40. *Science* 176:173–175.
30. **Diamandopoulos, GT** 1973. Induktion von lymphatischer Leukämie, Lymphosarkom, Reticulumzellsarkom und osteogenem Sarkom beim Syrischen Goldhamster durch onkogenes DNA-Affenvirus 40. *J. Natl. Krebsinst.* 50:1347–1365.
31. **Dolcetti, R., F. Martini, M. Quaia, A. Gloghini, B. Vignocchi, R. Cariati, M. Martinelli, A. Carbone, M. Boiocchi und M. Tognon.** 2003. Simian-Virus-40-Sequenzen in humanen lymphoblastoiden B-Zelllinien. *J. Virol.* 77:1595–1597.
32. **Dorries, K.** 1997. Neue Aspekte in der Pathogenese von Polyomavirus-induzierten Krankheit. *Adv. Virus Res.* 48:205–261.
33. **Dorries, K., G. Loeber und E. Meixensberger.** 1987. Assoziation der Polyomaviren JC, SV40 und BK mit menschlichen Hirntumoren. *Virologie* 160:268–270.
34. **Emri, S., T. Kocagoz, A. Olut, Y. Güngen, L. Mutti und YI Baris.** 2000. Das Simian-Virus 40 ist kein Cofaktor bei der Pathogenese des umweltbedingten malignen Pleuramesothelioms in der Türkei. *Anti-Krebs-Res.* 20: 891–894.
35. **Engels, EA, C. Sarkar, RW Daniel, PE Gravitt, K. Verma, M. Que-zado und KV Shah.** 2002. Fehlen des Affenvirus 40 in menschlichen Hirntumoren aus Nordindien. *Int. J. Krebs* 101:348–352.
36. **Foddiss, R., A. De Rienzo, D. Broccoli, M. Bocchetta, E. Stekela, P. Rizzo, A. Tosolini, Grobelny JV, Jhanwar SC, Pass HI, Testa JR und M. Carbone.** 2002. Eine SV40-Infektion induziert Telomeraseaktivität in menschlichen Mesothelzellen. *Oncogene* 21:1434–1442.
37. **Fredericks, DN und DA Relman.** 1996. Sequenzbasierte Identifizierung mikrobieller Krankheitserreger: eine Neubetrachtung von Kochs Postulaten. *Klin. Mikrobiol. Offb.* 9:18–33.
38. **Fredericks, DN und DA Relman.** 1999. Anwendung der Polymerase-Kettenreaktion zur Diagnose von Infektionskrankheiten. *Klin. Infizieren. Dis.* 29:475–486.
39. **Gazdar, AF, JS Butel und M. Carbone.** 2002. SV40 und menschliche Tumoren: Mythos, Zusammenhang oder Kausalität? *Nat. Rev. Cancer* 2:957–964.
40. **Griffiths, DJ, AG Nicholson und RA Weiss.** 1998. Nachweis von SV40-Sequenzen im menschlichen Mesotheliom. *Entwickler Biol. Stand.* 94:127–136.
41. **Grodzicker, T., C. Anderson, PA Sharp und J. Sambrook.** 1974. Bedingt tödliche Mutanten von Adenovirus-2-Affenvirus-40-Hybriden. I. Wirtsbereichsmutanten von Ad2ND1. *J. Virol.* 13:1237–1244.
42. **Hahn, WC, SK Dessain, MW Brooks, JE King, B. Elenbaas, DM Sabatini, JA DeCaprio und RA Weinberg.** 2002. Aufzählung der 40 frühen Regionselemente des Affenvirus, die für die Transformation menschlicher Zellen erforderlich sind. *Mol. Zelle. Biol.* 22:2111–2123.
43. **Horvath, LB** 1972. Neutralisierende SV40-Antikörper in den Seren von Menschen und Versuchstieren. *Acta Virol.* 16:141–146.
44. **Hübner, R. und E. Van Marck.** 2002. Neubewertung des starken Zusammenhangs zwischen dem Affenvirus 40 und dem malignen Mesotheliom der Pleura beim Menschen (Belgien). *Krebs verursacht Kontrolle* 13:121–129.
45. **Huff, JL und PA Barry.** 2003. B-Virus-Infektion (Cercopithecine Herpesvirus 1) bei Menschen und Makaken: Potenzial für zoonotische Erkrankungen. *Emerg. Infizieren. Dis.* 9:246–250.
46. **Ibelgaufs, H. und KW Jones.** 1982. Papovavirus-bezogene RNA-Sequenzen in menschlichen neurogenen Tumoren. *Acta Neuropathol.* 56:118–122.
47. **Ilyinskii, PO, MD Daniel, CJ Horvath und RC Desrosiers.** 1992. Genetische Analyse des Affenvirus 40 aus Gehirnen und Nieren von Makakenaffen. *J. Virol.* 66:6353–6360.
48. **Internationale SV40-Arbeitsgruppe.** 2001. Eine multizentrische Bewertung von Tests zum Nachweis von SV40-DNA und führen zu maskierten Mesotheliomproben. *Krebs-Epidemiol. Biomarker Vorher.* 10:523–532.
49. **Jafar, S., M. Rodriguez-Barradas, DY Graham und JS Butel.** 1998. Serologischer Nachweis von SV40-Infektionen bei HIV-infizierten und HIV-negativen Erwachsenen. *J. Med. Virol.* 54:276–284.
50. **Jasani, B., A. Cristaudo, SA Emri, AF Gazdar, A. Gibbs, B. Krynska, C.S. Miller, L. Mutti, C. Radu, M. Tognon und A. Procopio.** 2001. Assoziation von SV40 mit menschlichen Tumoren. *Semin. Krebsbiol.* 11:49–61.
51. **Kelly, TJ, Jr. und AM Lewis, Jr.** 1973. Verwendung von nichtdefekten Adenovirus-Affenvirus-40-Hybriden zur Kartierung des Affenvirus-40-Genoms. *J. Virol.* 12:643–652.
52. **Khalili, K. und GL Stoner (Hrsg.).** 2001. Humane Polyomaviren: molekulare und klinische Perspektiven. Wiley-Liss, New York, NY
53. **Klein, G., A. Powers und C. Croce.** 2002. Assoziation von SV40 mit menschlichen Tumoren. *Oncogene* 21:1141–1149.
54. **Koutsky, LA, KA Ault, CM Wheeler, DR Brown, E. Barr, FB Alvarez, LM Chiacchierini und KU Jansen.** 2002. Ein kontrollierter Versuch eines Impfstoffs gegen das humane Papillomavirus Typ 16. *N. Engl. J. Med.* 347:1645–1651.
55. **Krieg, P., E. Amtmann, D. Jonas, H. Fischer, K. Zang, and G. Sauer.** 1981. Episomales Affenvirus-40-Genom in menschlichen Hirntumoren. *Proz. Natl. Acad. Wissenschaft. USA* 78:6446–6450.
56. **Kwak, EJ, Vilchez RA, Randhawa P, Shapiro R, Butel JS und S. Kusne.** 2002. Pathogenese und Management von Polyomavirus-Infektionen bei Transplantatempfängern. *Klin. Infizieren. Dis.* 35:1081–1087.
57. **L'Abbe, KA, AS Detsky und K. O'Rourke.** 1987. Metaanalyse in klinische Forschung. *Ann. Praktikum. Med.* 107:224–233.
58. **Lednický, JA, AS Arrington, AR Stewart, XM Dai, C. Wong, S. Jafar, M. Murphey-Corb und JS Butel.** 1998. Natürliche Isolate des Affenvirus 40 von immungeschwächten Affen weisen eine ausgeprägte genetische Heterogenität auf: neue Implikationen für die Polyomavirus-Erkrankung. *J. Virol.* 72:3980–3990.
59. **Lednický, JA und JS Butel.** 1999. Polyomaviren und menschliche Tumoren: ein kurzer Überblick über aktuelle Konzepte und Interpretationen. *Vorderseite. Biowissenschaften.* 4:153–164.
60. **Lednický, JA und JS Butel.** 2001. Strukturelle Diversität der regulatorischen Region des Simian-Virus 40 und die Assoziation viraler archetypischer regulatorischer Regionen mit menschlichen Hirntumoren. *Semin. Krebsbiol.* 11:39–47.
61. **Lednický, JA und RL Garcea.** 2001. Nachweis von SV40-DNA-Sequenzen im menschlichen Gewebe. *Methoden Mol. Biol.* 165:257–267.
- [PubMed] 62. **Lednický, JA, Garcea RL, Bergsagel DJ und Bottle JS.** 1995. Natürliche Affenvirus-40-Stämme sind in menschlichen Plexus choroideus und Ependy-Moma-Tumoren vorhanden. *Virologie* 212:710–717.
63. **Lednický, JA, AR Stewart, JJ Jenkins III, MJ Finegold und JS Butel.** 1997. SV40-DNA in menschlichen Osteosarkomen zeigt Sequenzvariationen zwischen T-Antigen-Genen. *Int. J. Krebs* 72:791–800.
64. **Lewis, AM, Jr.** 1973. Erfahrungen mit SV40 und Adenovirus-SV40-Hybriden, p. 96–113. *In* A. Hellman, MN Oxman und R. Pollack (Hrsg.), *Biohazards in Biological Research.* Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY
65. **Li, JJ und TJ Kelly.** 1984. Simian-Virus-40-DNA-Replikation *in vitro*. *Proz. Natl. Acad. Wissen USA* 81:6973–6977.
66. **Li, RM, MH Branton, S. Tanawattanacharoen, RA Falk, JC Jen-nette und JB Kopp.** 2002. Molekulare Identifizierung einer SV40-Infektion bei Menschen und möglicher Zusammenhang mit Nierenerkrankungen. *Marmelade. Soc. Nephrol.* 13:2320–2330.
67. **Li, RM, RB Mannon, D. Kleiner, M. Tsokos, M. Bynum, AD Kirk und JB Kopp.** 2002. BK-Virus- und SV40-Koinfektion bei Polyomavirus-Nephropathie. *Transplantation* 74:1497–1504.
68. **Lowy, DR und PM Howley.** 2001. Papillomaviren, p. 2231–2264. *In* DM Knipe, PM Howley, DE Griffin, RA Lamb, MA Martin, B. Roizman und SE Straus (Hrsg.), *Fields virology.* Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pennsylvania.
69. **Lynch, KJ, S. Haggerty und RJ Frisque.** 1994. DNA-Replikation von chimären JC-Virus-Affenvirus-40-Genomen. *Virologie* 204:819–822.
70. **MacKenzie, J., KS Wilson, J. Perry, A. Gallagher und RF Jarrett.** 2003. Zusammenhang zwischen Affenvirus-40-DNA und Lymphomen im Vereinigten Königreich. *J. Natl. Krebsinst.* 95:1001–1003.
71. **Malkin, D., S. Chilton-MacNeill, LA Meister, E. Sexsmith, L. Diller und RL Garcea.** 2001. Gewebespezifische Expression von SV40 in Tumoren im Zusammenhang mit dem Li-Fraumeni-Syndrom. *Oncogene* 20:4441–4449.
72. **Martini, F., L. Iaccheri, L. Lazzarin, P. Carinci, A. Corallini, M. Gerosa, P. Iuzzolino, G. Barbanti-Brodano und M. Tognon.** 1996. SV40 frühe Region und großes T-Antigen in menschlichen Hirntumoren, peripheren Blutzellen und Spermenflüssigkeiten gesunder Personen. *Krebs Res.* 56:4820–4825.
73. **Martini, F., L. Lazzarin, L. Iaccheri, B. Vignocchi, G. Finocchiaro, I. Magnani, M. Serra, K. Scotti, G. Barbanti-Brodano und M. Tognon.** 2002. Verschiedene genomische Regionen und Sequenzen des Affenvirus 40, die homolog zum SV40-großen T-Antigen sind, in der DNA von menschlichen Gehirn- und Knochenmark sowie von Leukozyten von Blutspendern. *Krebs* 94:1037–1048.
74. **Meinke, W., DA Goldstein und RA Smith.** 1979. Simian-Virus-40-bezogene DNA-Sequenzen in einem menschlichen Hirntumor. *Neurologie* 29:1590–1594.
75. **Melnick, JL und S. Stinebaugh.** 1962. Ausscheidung von vakuolisierendem SV-40



- Virus (Papova-Virus-Gruppe) nach Einnahme als Kontaminant des oralen Polio-Impfstoffs. *Proz. Soc. Exp. Biol. Med.* 109:965–968.
76. **Mendoza, SM, T. Konishi und CW Miller.** 1998. Integration von SV40 in menschliche Osteosarkom-DNA. *Oncogene* 17:2457–2462.
- [ PMC kostenloser Artikel ] [ PubMed ] 77. **Milstone, A., Vilchez, RA, Geiger, X, Fogo, AB, Butel, JS, Dummer.** 2004. Polyomavirus-Affenvirus-40-Infektion im Zusammenhang mit Nephropathie bei einem Lungentransplantatempfänger. *Transplantation.* 77:1019–1024.
78. **Minor, P., P. Pipkin, Z. Jarzebek und W. Knowles.** 2003. Studien zu neutralisierenden Antikörpern gegen SV40 in menschlichen Seren. *J. Med. Virol.* 70:490–495.
79. **Moore, PS und Y. Chang.** 1998. Kaposi-Sarkom (KS), KS-assoziiertes Herpesvirus und die Kriterien für die Kausalität im Zeitalter der Molekularbiologie. *Bin. J. Epidemiol.* 147:217–221.
80. **Murakami, Y., CR Wobbe, L. Weissbach, FB Dean und J. Hurwitz.** 1986. Rolle der DNA-Polymerase Alpha und DNA-Primase bei der DNA-Replikation des Affenvirus 40 in vitro. *Proz. Natl. Acad. Wissenschaft. USA* 83:2869–2873.
81. **Newman, JS, GB Baskin und RJ Frisque.** 1998. Identifizierung von SV40 in Gehirn, Niere und Urin gesunder und SIV-infizierter Rhesusaffen. *J. Neurovirol.* 4:394–406.
82. **Olin, P. und J. Giesecke.** 1998. Potenzielle Exposition gegenüber SV40 in Polio-Impfstoffen, die 1957 in Schweden verwendet wurden: Keine Auswirkung auf die Krebsinzidenzraten 1960 bis 1993. *Dev. Biol. Stand.* 94:227–233.
83. **O'Neill, FJ und D. Carroll.** 1981. Amplifikation von Papovavirus-Defekten während serieller Infektionen mit geringer Multiplizität. *Virologie* 112:800–803.
84. **O'Neill, FJ, XL Xu und TH Miller.** 1990. Wirtsbereichsdeterminante in der späten Region des SV40- und RF-Virus, die das Wachstum in menschlichen Zellen beeinflusst. *Intervirologie* 31:175–187.
85. **Panamerikanische Gesundheitsorganisation.** 1960. Tagungsband der zweiten internationalen Konferenz über Lebendimpfstoffe gegen Polioviren. Wissenschaftliche Publikation Nr. 50. Panamerikanische Gesundheitsorganisation, Washington, D.C.
86. **Pepper, C., B. Jasani, H. Navabi, D. Wynford-Thomas und AR Gibbs.** 1996. Primerspezifische DNA-Amplifikation des Simian-Virus 40-großen T-Antigens (SV40LTAg) in menschlichem Pleuramesotheliomgewebe. *Thorax* 51:1074–1076.
87. **Pipas, JM** 1985. Mutationen in der Nähe des Carboxylterminus des großen Tumorantigens des Affenvirus 40 verändern den viralen Wirtsbereich. *J. Virol.* 54:569–575.
88. **Procopio, A., R. Marinacci, MR Marinetti, L. Strizzi, D. Paludi, T. Iezzi, G. Tassi, A. Casalini und A. Modesti.** 1998. SV40-Expression in menschlichen neoplastischen und nicht-neoplastischen Geweben: Perspektiven auf Diagnose, Prognose und Therapie des menschlichen malignen Mesothelioms. *Entwickler Biol. Stand.* 94:361–367.
89. **Procopio, A., L. Strizzi, G. Vianale, P. Betta, R. Puntoni, V. Fontana, G. Tassi, F. Gareri und L. Mutti.** 2000. Simian-Virus-40-Sequenzen sind ein negativer prognostischer Cofaktor bei Patienten mit malignem Pleuramesotheliom. *Gene Chrom. Krebs* 29:173–179.
90. **Rabson, AS, GT O'Conner, IK Berezsky und FJ Paul.** 1964. Verstärkung des Adenovirus-Wachstums in Nierenzellkulturen von afrikanischen Grünen Meerkatzen durch SV40. *Proz. Soc. Exp. Biol. Med.* 116:187–190.
91. **Rachlin, J., R. Wollmann und G. Dohrmann.** 1988. Die Inokulation des Affenvirus 40 in trächtige Hamster kann bei Nachkommen Tumoren hervorrufen. *Labor. Invest.* 58:26–30.
92. **Ramael, M., J. Nagels, H. Heylen, S. De Schepper, J. Paulussen, M. De Maeyer und C. Van Haesendonck.** 1999. Nachweis von SV40-ähnlicher viraler DNA und viralen Antigenen beim malignen Pleuramesotheliom. *EUR. Atmung. J* 14: 1381–1386.
93. **Rizzo, P., M. Bocchetta, A. Powers, R. Foddis, E. Stekala, H. I. Pass und M. Carbone.** 2001. SV40 und die Pathogenese des Mesothelioms. *Semin. Krebs Biol.* 11:63–71.
94. **Rizzo, P., M. Carbone, SG Fisher, C. Matker, LJ Swinnen, A. Powers, I. Di Resta, S. Alkan, HI Pass und RI Fisher.** 1999. Das Simian-Virus 40 kommt in den meisten menschlichen Mesotheliomen in den USA vor, bei Non-Hodgkin-Lymphomen kommt es jedoch selten vor. *Brustumfang* 116:470S–473S.
95. **Rollison, DEM und KV Shah.** 2001. Die Epidemiologie der SV40-Infektion aufgrund kontaminierter Polio-Impfstoffe: Beziehung des Virus zu menschlichem Krebs, S. 561–584. *In* K. Khalili und GL Stoner (Hrsg.), *Humane Polyomaviren: molekulare und klinische Perspektiven.* Wiley-Liss, Inc., New York, NY
96. **Sa'enz-Robles, MT, CS Sullivan und JM Pipas.** 2001. Transformierende Funktionen des Affenvirus 40. *Oncogene* 20:7899–7907.
97. **Shah, K. und N. Nathanson.** 1976. Exposition des Menschen gegenüber SV40: Überprüfung und Kommentar. *Bin. J. Epidemiol.* 103:1–12.
98. **Shah, KV** 1996. Polyomaviren, p. 2027–2043. *In* BN Fields, DM Knipe, PM Howley, RM Chanock, JL Melnick, TP Monath, B. Roizman und SE Straus (Hrsg.), *Fields virology.* Lippincott-Raven, Philadelphia, Pennsylvania.
99. **Shah, KV, RW Daniel, RF Zeigel und GP Murphy.** 1974. Suche nach BK- und SV40-Virus-Reaktivierung bei Nierentransplantatempfängern. *Transplantation* 17:131–134.
100. **Sheffield, WD, JD Strandberg, L. Braun, K. Shah und SS Kalter.** 1980. Simian-Virus-40-assoziierte tödliche interstitielle Pneumonie und renale tubuläre Nekrose bei einem Rhesusaffen. *J. Infizieren. Dis.* 142:618–622.
101. **Shein, HM und JF Enders.** 1962. Vermehrung und Zytopathogenität des simian vakuolisierenden Virus 40 in Kulturen menschlicher Gewebe. *Proz. Soc. Exp. Biol. Mit.* 109:495–500.
102. **Shivapurkar, N, K Harada, J Reddy, RH Scheuermann, Y Xu, RW McKenna, Milchgrub S, Croft SH, Feng Z und Gazdar AF.** 2002. Vorhandensein von DNA-Sequenzen des Affenvirus 40 in menschlichen Lymphomen. *Lanzette* 359:851–852.
103. **Shivapurkar, N., T. Wiethage, II Wistuba, S. Milchgrub, KM Muller und AF Gazdar.** 2000. Vorhandensein von Simian-Virus-40-Sequenzen in malignen Pleura-, Peritoneal- und nichtinvasiven Mesotheliomen. *Int. J. Krebs* 85:743–745.
104. **Shivapurkar, N., T. Wiethage, II Wistuba, E. Salomon, S. Milchgrub, KM Muller, A. Churg, H. Pass und AF Gazdar.** 1999. Vorhandensein von Simian-Virus-40-Sequenzen in malignen Mesotheliomen und Mesothelzellproliferationen. *J. Zelle. Biochem.* 76:181–188.
105. **Spence, SL und JM Pipas.** 1994. Das große T-Antigen SV40 funktioniert in zwei unterschiedlichen Schritten beim Zusammenbau von Vironen. *Virologie* 204:200–209.
106. **Spence, SL, LC Tack, JH Wright, S. Carswell und JM Pipas.** 1990. Infektion von CV1-Zellen, die das mittlere T-Antigen des Polyomavirus oder das SV40-Agnogenprodukt exprimieren, mit Affenvirus-40-Wirtsbereichsmutanten. *In-vitro-Zellentwicklung. Biol.* 26:604–611.
107. **Srinivasan, M., D. Sedmak und S. Jewell.** 2002. Einfluss von Fixiermitteln und Gewebeverarbeitung auf den Gehalt und die Integrität von Nukleinsäuren. *Bin. J. Pathol.* 161:1961–1971.
108. **Stacy, T., M. Chamberlain und CN Cole.** 1989. Simian-Virus-40-Wirtsbereichs-/Helferfunktionsmutationen verursachen mehrere Defekte in der viralen späten Genexpression. *J. Virol.* 63:5208–5215.
109. **Stewart, AR, JA Lednický, US Benzick, MJ Tevethia und JS Butel.** 1996. Identifizierung einer variablen Region am Carboxyterminus des großen SV40-T-Antigens. *Virologie* 221:355–361.
110. **Stewart, AR, JA Lednický und JS Butel.** 1998. Sequenzanalysen menschlicher tumorassoziiierter SV40-DNAs und SV40-Virusisolate von Affen und Menschen. *J. Neurovirol.* 4:182–193.
111. **Stratton, K., DA Almaro und MC McCormick.** 2003. Überprüfung der Immunisierungssicherheit: SV40-Kontamination von Polio-Impfstoff und Krebs. *The National Academies Press,* Washington, DC
112. **Strickler, HD, JJ Goedert, SS Devesa, J. Lahey, JF Fraumeni, Jr. und PS Rosenberg.** 2003. Trends bei den Inzidenzraten von Pleuramesotheliomen in den USA nach einer Kontamination früher Poliovirus-Impfstoffe mit Affenvirus 40. *J. Natl. Krebsinst.* 95:38–45.
113. **Strickler, HD, JJ Goedert, M. Fleming, WD Travis, AE Williams, CS Rabkin, RW Daniel und KV Shah.** 1996. Simian-Virus 40 und Pleuramesotheliom beim Menschen. *Krebs-Epidemiol. Biomarker Vorher.* 5:473–475.
114. **Strickler, HD, PS Rosenberg, SS Devesa, J. Hertel, JF Fraumeni, Jr. und JJ Goedert.** 1998. Kontamination von Poliovirus-Impfstoffen mit Affenvirus 40 (1955–1963) und nachfolgende Krebsraten. *JAMA* 279:292–295.
115. **Strizzi, L., G. Vianale, M. Giuliano, R. Sacco, F. Tassi, P. Chiodera, P. Casalini und A. Procopio.** 2000. SV40-, JC- und BK-Expression in Gewebe-, Urin- und Blutproben von Patienten mit maligner und nichtmaligner Pleuraerkrankung. *Anti-Krebs-Res.* 20:885–889.
116. **Sullivan, CS und JM Pipas.** 2002. T-Antigene des Affenvirus 40: molekulare Chaperone für die Virusreplikation und Tumorentstehung. *Mikrobiol. Mol. Biol. Offb.* 66:179–202.
117. **Suzuki, SO, M. Mizoguchi und T. Iwaki.** 1997. Nachweis des SV40-T-Antigen-Genoms in menschlichen Gliomen. *Hirntumor-Pathol.* 14:125–129.
118. **Turnow, J. und CN Cole.** 1983. Nicht lebensfähige Mutanten des Affenvirus 40 mit Deletionen nahe dem 3-Ende von Gen A definieren eine Funktion für das große T-Antigen, das nach Beginn der viralen DNA-Replikation erforderlich ist. *J. Virol.* 47:487–494.
119. **Turnow, J., M. Polvino-Bodnar, G. Santangelo und CN Cole.** 1985. Zwei trennbare funktionelle Domänen des großen T-Antigens des Affenvirus 40: Die carboxyterminale Region des großen T-Antigens des Affenvirus 40 ist für eine effiziente Kapsidproteinsynthese erforderlich. *J. Virol.* 53:415–424.
120. **Toyooka, S., HI Pass, N. Shivapurkar, Y. Fukuyama, R. Maruyama, KO Toyooka, M. Gilcrease, A. Farinas, JD Minna und AF Gazdar.** 2001. Aberrante Methylierung und Simian-Virus-40-Tag-Sequenzen bei malignem Mesotheliom. *Krebs Res.* 61:5727–5730.
121. **Vilchez, RA und JS Butel.** 2003. SV40 bei menschlichen Hirntumoren und Non-Hodgkin-Lymphom. *Oncogene* 22:5164–5172.
122. **Vilchez, RA, CA Kozinetz, AS Arrington, CR Madden und JS Butel.** 2003. Simian-Virus 40 bei Krebserkrankungen beim Menschen. *Bin. J. Med.* 114:675–684.
123. **Vilchez, RA, CA Kozinetz und JS Butel.** 2003. Konventionelle Epidemiologie und der Zusammenhang zwischen SV40 und Krebserkrankungen beim Menschen. *Lancet Oncol.* 4:188–191.
124. **Vilchez, RA, JA Lednický, SJ Halvorson, ZS White, CA Kozinetz und JS Butel.** 2002. Nachweis der Tumorantigen-DNA des Polyomavirus Simian Virus 40 in AIDS-bedingten systemischen Non-Hodgkin-Lymphomen. *J. Erwerb. Immunschwäche. Syndr.* 29:109–116.
125. **Vilchez, RA, CR Madden, CA Kozinetz, SJ Halvorson, ZS White, JL Jorgensen, CJ Finch und JS Butel.** 2002. Zusammenhang zwischen Affenvirus 40 und Non-Hodgkin-Lymphom. *Lanzette* 359:817–823.
126. **Viscidi, R.P., D.E.M. Rollison, E. Viscidi, B. Clayman, E. Rubalcaba, R. Daniel, EO Major und KV Shah.** 2003. Serologische Kreuzreaktivitäten zwischen Antikörpern gegen Affenvirus 40, BK-Virus und JC-Virus, bewertet von

- Enzymimmunoassays auf der Basis virusähnlicher Partikel. *Klin. Diag. Labor. Immunol.* 10:278–285.
127. **Waga, S., G. Bauer und B. Stillman.** 1994. Rekonstitution der vollständigen SV40-DNA-Replikation mit gereinigten Replikationsfaktoren. *J. Biol. Chem.* **269**: 10923–10934.
128. **Weggen, S., T. A. Bayer, A. Koch, H. Salewski, K. H. Scheidtmann, T. Pietsch und OD Wiestler.** 1997. Charakterisierung neuronaler Zelllinien, die aus SV40-großen T-induzierten primitiven neuroektodermalen Tumoren stammen. *Gehirnpathol.* 7:731–739.
129. **Weggen, S., T. A. Bayer, A. Von Deimling, G. Reifenberger, D. Von Schwein-itz, 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.
130. **Weiss, A. F., R. Portmann, H. Fischer, J. Simon, and K. D. Zang.** 1975. Simian-Virus-40-verwandte Antigene in drei menschlichen Meningeomen mit definiertem Chromosomenverlust. *Proz. Natl. Acad. Wissenschaft. USA* 72:609–613.
131. **Wong, M., JS Pagano, JT Schiller, SS Tevethia, N. Raab-Traub und J. Gruber.** 2002. Neue Assoziationen von humanem Papillomavirus und Affenvirus 40 und Epstein-Barr-Virus mit menschlichem Krebs. *J. Natl. Krebsinst.* **94**: 1832–1836.
132. **Yamamoto, H., T. Nakayama, H. Murakami, T. Hosaka, T. Nakamata, T. Tsuboyama, M. Oka, T. Nakamura und J. Toguchida.** 2000. Hohe Inzidenz des Nachweises SV40-ähnlicher Sequenzen in Tumor- und peripheren Blutzellen japanischer Osteosarkompatienten. *Br. J. Krebs* 82:1677–1681.
133. **Zhen, HN, X. Zhang, XY Bu, ZW Zhang, WJ Huang, P. Zhang, JW Liang und XL Wang.** 1999. Expression des großen Tumorantigens (Tag) des Affenvirus 40 und Bildung von Tag-p53- und Tag-pRb-Komplexen in menschlichen Hirntumoren. *Krebs* 86:2124–2132.
134. **Zimmermann, W., S. Scherneck und E. Geissler.** 1983. Quantitative Bestimmung von Papovavirus-IgG-Antikörpern in Seren von Krebspatienten, Laboranten und mehreren Gruppen von Kontrollpersonen mittels Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA). *Zentralbl. Bakteriol. Mikrobiol. Hyg.* 254:187–196.
135. **zur Hausen, H.** 2002. Papillomaviren und Krebs: von der Grundlagenforschung bis klinische Anwendung. *Nat. Rev. Cancer* 2:342–350.