

CAMILA DO NASCIMENTO ARAUJO

AVALIAÇÃO DA PRESENÇA DE MICRORGANISMOS DA CLASSE  
*MOLLICUTES*, *MYCOPLASMA HYORHINIS* E *HELICOBACTER PYLORI* EM  
BIÓPSIAS DE PACIENTES COM E SEM CÂNCER GÁSTRICO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Microbiologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Microbiologia

Orientador: Prof. Dr. Jorge Timenetsky

Coorientador: Prof. Dr. Lucas Miranda Marques

Coorientador: Profa. Dra. Claudia Leal Macedo

Versão Original

São Paulo  
2017

## RESUMO

ARAUJO, C. N. **Avaliação da presença de microrganismos da classe *Mollicutes*, *Mycoplasma hyorhinitis* e *Helicobacter pylori* em biopsias de pacientes com e sem câncer gástrico.** 2017. 119 f. Dissertação (Mestrado em Microbiologia) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

O câncer gástrico é a segunda causa de morte por câncer no mundo e está associado com infecção por microrganismos. As bactérias da classe *Mollicutes* já foram descritas por promover o avanço tumoral. Em vista disso, este trabalho avaliou a presença de *Mollicutes*, *Mycoplasma hyorhinitis* e *Helicobacter pylori* e suas correlações com câncer gástrico. Foram obtidas 120 amostras de biopsias gástricas embebidas em parafina em Vitória da Conquista - BA, armazenadas no período de 2006-2016. Dessas amostras, 80 eram de pacientes com câncer gástrico, as quais tiveram seu perfil histopatológico avaliados. Para a extração de DNA foi utilizado um *kit* comercial com desparafinização prévia. A PCR convencional foi aplicada para detecção de *Mollicutes*, *H. pylori* e *M. hyorhinitis*, que também foi detectado por qPCR e imuno-histoquímica. Os dados obtidos foram avaliados pelos testes estatísticos de Pearson ( $X^2$ ) e de Mann-Whitney, com um nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ). *Mollicutes* foi detectado no grupo caso (12,3%) e no grupo controle (2,5%), apresentando correlação com o perfil de arranjos papilares ( $p$  0,003), o que pode ser associado ao fato de *Mollicutes* estimularem a transformação celular. *H. pylori* foi detectado no grupo caso (8,2%) e no grupo controle (22,5%), apresentando correlação para invasão linfática ( $p$  0,033), graduação histopatológica - G2 ( $p$  0,008) e tumor tipo intestinal ( $p$  0,028). *M. hyorhinitis* pela reação de qPCR foi detectado no grupo caso (11,0%) e no grupo controle (5,0%), e pela reação de imuno-histoquímica foi detectado somente no grupo caso (10,0%), mas não apresentou correlação com os fatores histopatológicos. Não houve coinfeção de *Mollicutes*, *M. hyorhinitis* e *H. pylori* no grupo caso, mas o grupo controle apresentou maior prevalência de *H. pylori*, com associação estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ). Infecções crônicas estão muito associadas com tumor do tipo intestinal, que se apresenta predominante no estudo. Estes resultados podem direcionar para um aprimoramento de controle e conhecimento de micoplasmas e sua relevância em fenótipos malignos.

**Palavras chaves:** *Mollicutes*. *Mycoplasma hyorhinitis*. *Helicobacter pylori*. Câncer gástrico.

## ABSTRACT

ARAUJO, C. N. **Evaluation of the presence of microorganisms of the class *Mollicutes*, *Mycoplasma hyorhinis* and *Helicobacter pylori* in biopsies of patients with and without gastric cancer.** 2017. 119 p. Masters thesis (Microbiology) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

Gastric cancer is the second leading cause of death by cancer in the world and is associated with infection by microorganisms. Bacteria of the *Mollicutes* class have been described for promoting tumor advancement. In view of this, this work evaluated the presence of *Mollicutes*, *Mycoplasma hyorhinis* and *Helicobacter pylori* and its correlations with gastric cancer. We obtained 120 samples of gastric biopsies embedded in paraffin in Vitória da Conquista - BA, stored in the period 2006-2016. Of these samples, 80 were of patients with gastric cancer, which had their histopathological profile evaluated. A commercial kit with prior dewaxing was used for DNA extraction. Conventional PCR was applied for the detection of *Mollicutes*, *H. pylori* and *M. hyorhinis*, which was also detected by qPCR and immunohistochemistry. The data were evaluated by the Pearson ( $X^2$ ) and Mann-Whitney statistical tests, with a significance level of 5% ( $p < 0.05$ ). *Mollicutes* was detected in the case group (12.3%) and in the control group (2.5%), presented a correlation with the profile of papillary arrays ( $p 0.003$ ), which may be associated with the fact that *Mollicutes* stimulate cell transformation. *H. pylori* was detected in the case group (8.2%) and in the control group (22.5%), presenting a correlation for lymphatic invasion ( $p .033$ ), histopathological grading - G2 ( $p 0.008$ ) and tumor of intestinal type ( $p 0.028$ ). *M. hyorhinis* was detected by the qPCR reaction in the case group (11.0%) and in the control group (5.0%), and it was detected by the immunohistochemistry reaction just in the case group (10.0%), but showed no correlation with histopathological factors. There was no coinfection of *Mollicutes*, *M. hyorhinis* and *H. pylori* in the case group, but the control group had a higher prevalence of *H. pylori*, with a statistically significant association ( $p < 0.001$ ). Chronic infections are closely associated with intestinal-type tumor, which is predominant in the study. These results may lead to improved control and knowledge of mycoplasmas and their relevance to malignant phenotypes.

**Keywords:** *Mollicutes*. *Mycoplasma hyorhinis*. *Helicobacter pylori*. Gastric cancer.

## INTRODUÇÃO

As neoplasias (câncer *in situ* e câncer invasivo) consistem no crescimento desordenado de células, perda do controle da divisão celular e com tendência a invasão de tecidos e órgãos adjacentes, recebendo a denominação de tumores (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA - INCA, 2017). A expansão das células tumorais ocorre de uma célula alterada que replica-se por clonagem. Em seguida ocorre a emergência de subpopulações mais agressivas neste novo tecido. O desenvolvimento deste conjunto é quase autônomo e permitindo sua resistência ao sistema imune do hospedeiro, a quimioterapias e a radioterapias (BRANDI et al., 2015; CUNHA; OLIVEIRA; LIMA, 2010; GONG et al., 2008; LIU; ROBINS, 2006; VOGELSTEIN; KINZLER, 2004). Os tumores podem se desenvolver, praticamente, em todos os tecidos comprometendo o seu sítio de inserção, principalmente pelo fato de a massa tumoral competir com células normais pelos nutrientes (CUNHA; OLIVEIRA; LIMA, 2010; LIU; ROBINS, 2006). Sua dispersão para tecidos distantes pode ocorrer através de vasos sanguíneos e linfáticos, levando ao estágio de metástase (GOMES et al., 2015).

Um grande número de óbitos é causado por neoplasias, que provocam mais mortes do que as doenças cardíacas coronárias ou acidentes vasculares cerebrais, sendo este índice de mortalidade maior em países de baixa e média renda (FERLAY et al., 2014). O câncer de estômago no mundo é o quinto mais comumente diagnosticado e a terceira principal causa de morte por câncer tanto em homens como em mulheres (FERLAY et al., 2015). A doença pode comprometer diferentes regiões do estômago e apresentar diferentes formas macroscópicas e padrões histológicos (CAMBRUZZI et al, 2014). Desta maneira é um câncer heterogêneo, com possibilidade de disseminação simultânea por diferentes vias (linfática, hematogênica, por extensão direta e por implante peritoneal) e com tratamento difícil, sendo seu prognóstico extremamente ruim (MARUYAMA; KODERA; NAKAO, 2006). Compromete principalmente indivíduos

acima de 50 anos de idade, com maior taxa de incidência em homens, nos países ocidentais, variando entre localizações geográficas, grupos raciais e socioeconômicos (CREW; NEUGUT, 2006). No Brasil, esses tumores aparecem em 4º lugar na incidência entre homens e em 6º entre as mulheres. Mundialmente, os dados mostram declínio da incidência em diferentes países, incluindo o Brasil (INCA, 2017).

Os tumores do estômago se apresentam, predominantemente, na forma de três tipos histológicos: adenocarcinoma (responsável por 95% dos tumores), linfoma (diagnosticado em cerca de 3% dos casos) e leiomiossarcoma (iniciado em tecidos que dão origem aos músculos e aos ossos), estes adenocarcinomas gástricos podem ser proximal (região da cárdia) e distal (região não cárdia) (CREW; NEUGUT, 2006; MARUYAMA; KODERA; NAKAO, 2006). Seu desenvolvimento está associado principalmente a genética do indivíduo, fatores ambientais e infecção por certos patógenos que levam a respostas imunológicas inflamatórias persistentes, que podem servir como indutores para as principais doenças gastroduodenais (ISOMOTO; MOSS; HIRAYAMA, 2010). *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) é um patógeno que foi descrito como indutor da úlcera péptica, pois além da inflamação, altera a produção de ácido gástrico (WROBLEWSKI; PEEK; WILSON, 2010).

Muitos microrganismos oportunistas associam-se a doenças ou as causam utilizando-se de diversos mecanismos indutores da imunossupressão do hospedeiro, como alguns *Mollicutes* (micoplasmas) (CORDOVA; CUNHA, 2002; FERNALD, 1983; RODRIGUEZ et al., 2015). Estas bactérias foram detectadas em tecidos de pacientes com gastrite crônica, onde a inflamação evoluiu com o acúmulo de neutrófilos (KWON et al., 2004). Os *Mollicutes* pertencem a um grupo heterogêneo de microrganismos, são os menores organismos de vida livre, distribuídos amplamente na natureza (homem, animais, insetos e plantas). Participam da microbiota natural dos respectivos hospedeiros, embora alguns sejam patógenos primários e oportunistas (BASEMAN; TULLY, 1997; GONG et al., 2008; OBARA; HARASAWA, 2010). Pertencem a classe *Mollicutes* (*mollis* = macio; *cútis* = pele) e a ordem *Mycoplasmatales*, que contém mais de 117

espécies de *Mycoplasma* e oito espécies de *Ureaplasma* (BROWN et al., 2015). Todas estas espécies são caracterizadas pelo genoma e pelo metabolismo reduzido, resultado da evolução regressiva a partir de um ancestral comum com *Firmicutes* (BASEMAN; TULLY, 1997).

*Mycoplasma hyorhinitis* é responsável por diversas doenças suínas (MORITA et al., 1995), mas no estudo de Sasaki et al (1995), detectou-se a presença de *M. hyorhinitis* em biopsias de câncer gástrico em 11 (48%) pacientes, o que despertou atenção pela inespecificidade de hospedeiro deste micoplasma. Um componente de *M. hyorhinitis* que foi descrito por induzir ao avanço da carcinogênese é a lipoproteína p37, que está localizada no exterior de sua membrana celular e faz parte de um sistema de transporte muito semelhante com os sistemas de transporte periplásmicos de bactérias Gram-negativas (DUDLER et al., 1988; GONG et al., 2008). Essa proteína foi descrita como a responsável por promover a motilidade celular do tumor e sua invasão (SCHIMDHAUSER et al., 1990), favorecendo a produção de células tumorais metastáticas (KETCHAM et al., 2005). Assim, a infecção por *M. hyorhinitis* e sua proteína p37, podem contribuir no processo de migração de células tumorais (YANG et al., 2010), a capacidade de invasibilidade do tumor e induzir a metastáse (GONG et al., 2008) através da ativação da via EGFR-PI3K-AKT (DUAN; QU e SHOU; 2014).

Diante do exposto, existe forte associação do desenvolvimento do câncer gástrico com infecções por microrganismos patológicos. *M. hyorhinitis* demonstra ter potencial papel carreador no avanço desta neoplasia. Apesar das pesquisas direcionarem uma hipótese da possível estrutura de *M. hyorhinitis* que leva ao avanço invasivo das células tumorais gástricas, ainda não existe nenhum levantamento no Brasil sobre a prevalência deste microrganismo na população. Assim, o presente estudo se propõe a avaliar a presença e correlação das bactérias da classe *Mollicutes*, e especificamente as espécies de *M. hyorhinitis* e *Helicobacter pylori* em pacientes com ou sem câncer gástrico em indivíduos de Vitória da Conquista – BA, Brasil.

## CONCLUSÕES

- Detectou-se DNA de *Mollicutes*, *Mycoplasma hyorhinae* e *Helicobacter pylori* em fragmentos de tecido gástrico de material parafinado.
- A extração de DNA com o passo prévio de desparafinação com óleo mineral e a utilização de *kits* comerciais foram mais rápidos, menos tóxicos e menos laboriosos.
- Detectou-se DNA de *Mollicutes* mais frequentemente em fragmentos de tecido gástrico de pacientes com câncer gástrico.
- A detecção de *Mollicutes* foi estatisticamente significativa nos fragmentos com arranjos papilares.
- A detecção de *Mollicutes* apresentou baixa prevalência nos indivíduos estudados.
- Pela análise histopatológica, a detecção de *Helicobacter pylori* não apresentou correlação significativa com o diagnóstico de gastrite no grupo controle.
- *Helicobacter pylori* teve forte associação com aspectos clínico-patológicos associados a inflamação.
- O DNA *Mycoplasma hyorhinae* não foi detectado pelo método PCR convencional, entretanto, a metodologia de qPCR e de imunohistoquímica foram eficientes para detecção de *Mycoplasma hyorhinae*.
- *Mycoplasma hyorhinae* não apresentou associação estatística significativa para as características demográficas e clínico-patológicas.
- *Mycoplasma hyorhinae*, *Mollicutes* e *Helicobacter pylori*, tiveram maior disposição ao tumor G2 e tumor tipo intestinal.
- O achado de *Mycoplasma hyorhinae* em populações com câncer de estômago no Brasil indica um achado inédito, abrindo espaço para discutir o papel dos micoplasma no perfil do câncer gástrico.

## REFERÊNCIAS\*

AJANI, J. A.; LEE, J.; SANO, T.; JANJIGIAN, Y. Y.; FAN, D.; SONG, S. Gastric adenocarcinoma. **Nature Reviews. Disease Primers**, 2017.

ALLAVENA, P.; GARLANDA, C.; BORRELLO, M. G.; SICA, A.; MANTOVANI, A. Pathways connecting inflammation and cancer. **Current Opinion in Genetics and Development**, v. 18, n. 1, p. 3-10, 2008.

ALMEIDA, R. C. **Adenocarcinoma do estômago: análise de aspectos morfológicos e do perfil imuno-histoquímico de mucinas dos tipos histológicos propostos na classificação da Sociedade Brasileira de Patologia, 2005.** 2009. 154 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

ANANIAN, V.; TOZZO, P.; PONZANO, E.; NITTI, D.; RODRIGUEZ, D.; CAENAZZO, L. Tumoural specimens for forensic purposes: comparison of genetic alterations in frozen and formalin-fixed paraffin-embedded tissues. **International Journal of Legal Medicine**, v. 125, n. 3, p. 327-332, 2011.

APOSTOLOU, P.; TSANTSARIDOU, A.; PAPASOTIRIOU, I.; TOLOUDI, M.; CHATZIIIOANNOU, M.; GIAMOZIS, G. Bacterial and fungal microflora in surgically removed lung cancer samples. **Journal Cardiothoracic Surgery**, v. 6, n. 137, 2011.

ASSUNÇÃO, P.; DE LA FE, C.; KOKOTOVIC, B.; GONZÁLEZ, O.; POVEDA, J. B. The occurrence of mycoplasmas in the lungs of swine in Gran Canaria (Spain). **Veterinary Research Communications**, v. 29, n. 6, p. 453-462, Ago. 2005.

BARBOSA, I. R.; DE SOUZA, D. L.; BERNAL, M. M.; COSTA, I, C. C. Cancer mortality in Brazil: Temporal Trends and Predictions for the Year 2030. **Medicine (Baltimore)**, v. 94, n. 16, 2015.

BASEMAN, J. B.; REDDY, S. P.; DALLO, S. F. Interplay between mycoplasma surface proteins, airway cells, and the protean manifestations of mycoplasma-mediated human infections. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 154, p. s137-s144, 1996.

BASEMAN, J. B.; TULLY, J. G. Mycoplasmas: Sophisticated, Reemerging, and Burdened by Their Notoriety. **Emerging Infectious Diseases**, v. 3, n. 1, p. 21-32, Jan- Mar, 1997.

---

\* De acordo com:

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 6023: informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002.



BEGNAMI, M. D.; FUKUDA, E.; FREGNANI, J. H.; NONOGAKI, S.; MONTAGNINI, A. L.; DA COSTA, W. L. JR.; SOARES, F. A. Prognostic implications of altered human epidermal growth factor receptors (HERs) in gastric carcinomas: HER2 and HER3 are predictors of poor outcome. **Journal of Clinical Oncology: Official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 29, n. 22, p. 3030-3036, 2011.

BORGES-OSÓRIO, M. R.; ROBINSON, W. Genética e Câncer. In: **Genética Humana**. 3. ed. Art Med, 2013, cap. 12. p. 385-386.

BRANDI, G.; FARIOLI, A.; ASTOLFI, A.; BIASCO, G.; TAVOLARI, S. Genetic heterogeneity in cholangiocarcinoma: a major challenge for targeted therapies. **Oncotarget**, Italia, v. 6, n. 17, p. 14744 – 14753, Jun. 2015.

BRIA, E.; PILOTTO, S.; SIMBOLO, M.; FASSAN, M.; MANZONI, G.; CARBOGNIN, L.; SPERDUTIN, I.; BRUNELI, M.; CATALDO, I.; TOMEZZOLI, A.; MAFFICINI, A.; TURRI, G.; KARACHALIOU, N.; ROSELL, R.; TORTORA, G.; SCARPA, A. Comprehensive molecular portrait using next generation sequencing of resected intestinal-type gastric cancer patients dichotomized according to prognosis. **Scientific Reports**, n. 6, p. 1-8, 2016.

BROWN, D. R.; MAY, M.; BRADBURY, J. M.; BALISH, M. F.; et al. Genus Mycoplasma. In: WILEY, J.; SONS. Inc. in association with Bergey's Manual Trust. **Bergey's Manual of Systematics of Archea and Bacteria**, Online, 2015.

BUBICI, C.; PAPA, S.; PHAM, C. G.; ZAZZERONI, F.; FRANZOSO, G. The NF-kappaB-mediated control of ROS and JNK signaling. **Histology and Histopathology**, v. 21, n. 1, p. 69-80, 2006.

CAMBRUZZI, E.; AZEREDO, A. M.; KRONHART, A.; FOLITZ, K. M.; ZETTLER, C. G.; PÊGAS, K. L. A Presença de Metástases em Linfonodos Regionais está Associada ao Tamanho tumoral e Profundidade de Invasão no Adenocarcinoma Gástrico Esporádico. **ABCD Arq Bras Cir Dig**, v. 27, n. 1, p. 18-21, 2014.

CAMPOS, E. A.; SIMÕES, J. A.; RABELO-SANTOS, S., H.; SARIAN, L. O.; PITTA, D. R.; LEVI, J. E.; DERCHAIN, S. Recovery of DNA for the detection and genotyping of human papillomavirus from clinical cervical specimens stored for up to 2 years in a universal collection medium with denaturing reagent, **Journal of Virology Methods**, n. 2, v. 147, p. 333-337, 2008.

CAO, S.; SHEN, D.; WANG, Y.; LI, L.; ZHOU, L.; WANG, Y. Potential malignant transformation in the gastric mucosa of immunodeficient mice with persistent Mycoplasma penetrans infection. **Plos One**, v. 12, n. 7, 2017.

CAO, W.; HASHIBE, M.; RAO, J. Y.; MORGENSTERN, H.; ZHANG, Z. F. Comparison of methods for DNA extraction from paraffin-embedded tissues and buccal cells. **Cancer Detection and Prevention**, n. 27, v. 5, p. 397-404, 2003.

CHANG, A. H.; PARSONNET, J. Role of bacteria in oncogenesis. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 23, n. 4, p. 837-857, 2010.

CHERNOV, A. V.; REYES, L.; XU, Z.; GONZALEZ, B.; GOLOVKO, G.; PETERSON, S.; PERUCHO, M.; FOFANOV, Y.; STRONGIN, A. Y. Mycoplasma CG- and GATC-specific DNA methyltransferases selectively and efficiently methylate the host genome and alter the epigenetic landscape in human cells. **Epigenetics**, v. 10, n. 4, p. 303-318, 2015.

CHMIELA, M.; KARWOWSKA, Z.; GONCIARZ, W.; ALLUSHI, B.; STACZEK, P. Host pathogen interactions in Helicobacter pylori related gastric cancer. **World Journal of Gastroenterology**, v. 23, n. 9, p. 1521-1540, 2017.

CORDOVA, C. M. M.; CUNHA, R. A. Detecção de *Mycoplasma genitalium*, *M. fermentans* e *M. penetrans* em pacientes com sintomas de uretrite e em indivíduos infectados pelo HIV-1 no Brasil. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 38, n. 2, p. 111-118, 2002.

CORREA, P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. **Cancer Research**, v. 52, n. 24, p. 6735-6740, 1992.

COURA, R.; PROLLA, J. C.; MEURER, L.; ASHTON-PROLLA, P. An alternative protocol for DNA extraction from formalin fixed and paraffin wax embedded tissue. **Journal of Clinical Pathology**, v. 58, n. 8, p. 894-895, 2005.

CREW, K. D.; NEUGUT, A. L. Epidemiology of gastric cancer. Epidemiology of gastric cancer. **World Journal Gastroenterology: WJG**, v. 12, n. 3, p. 354-362, Jan. 2006.

CUNHA, M. A. A.; OLIVEIRA, M. S.; LIMA, D. N. P. AS BASES GENÉTICAS DE FORMAÇÃO DO CÂNCER: REVISÃO DE LITERATURA. **Safety, Health and Environment World Congress**, p. 443-447, 2010.

DAI, X.; XIANG, L.; LI, T.; BAI, Z. Cancer Hallmarks, Biomarkers and Breast Cancer Molecular Subtypes. **Journal of Cancer**, v. 7, n. 10, p. 1281-1294, 2016.

De RODA HUSMAN, A. M.; SNJIDERS, P. J.; STEL, H. V.; VAN DEN BRULE, A. J.; MEIJER, C. J.; WALBOOMERS, J. M. Processing of long-stored archival cervical smears for human papillomavirus detection by the polymerase chain reaction. **British Journal of Cancer**, n. 72, v. 2, p. 412-417, 1995.

DINTER, Z.; DANIELSSON, D.; BAKOS, K. Differentiation of porcine *Mycoplasma* strains. **Journal of General Microbiology**, v. 41, n. 1, p. 77-84, 1965.

DISTELHORST, S. L. JURKOVIC, D. A.; SHI, J.; JENSEN, G. J.; BALISH, M. F. The variable Internal Structure of the *Mycoplasma penetrans* Attachment

Organelle Revealed by Biochemical and Microscopic Analyses: Implications for Attachment Organelle Mechanism and Evolution. **Journal of Bacteriology**, v. 199, n. 12, 2017.

DUAN, H.; CHEN, L.; QU, L.; YANG, H.; SONG, S. W.; HAN, Y.; YE, M.; CHEN, W.; HE, X.; SHOU, C. *Mycoplasma hyorhinis* infection promotes NF- $\kappa$ B-dependent migration of gastric cancer cells. **Cancer Research**, v. 74, n. 20, p. 5782-5794, 2014.

DUAN, H.; QU, L.; SHOU, C. Activation of EGFR-PI3K-AKT signaling is required for *Mycoplasma hyorhinis*-promoted gastric cancer cell migration. **Cancer Cell International**, v. 14, n. 1, 2014.

DUAN, H.; QU, L.; SHOU, C. *Mycoplasma hyorhinis* induces epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer cell MGC803 via TLR4-NF- $\kappa$ B signaling. **Cancer Letters**, v. 354, n. 2, p. 447-454, 2014.

DUDLER, R.; SCHIMDHAUSER, C.; PARISH, R. W.; WETTENHALL, R. E.; STCHMIDT, T. A mycoplasma high-affinity transport system and the in vitro invasiveness of mouse sarcoma cells. **The EMBO Journal**, v. 7, n. 12, p. 3963-3970, 1988.

ETERPÍ, M.; MCDONNELL, G.; THOMAS, V. Decontamination efficacy against *Mycoplasma*. **Letters in Applied Microbiology**, v. 52, n. 2, p. 150-155, 2011.

FAKHRAEI, F.; HAGHSHENAS, M. R.; HOSSEINIM V.; RAFIEI, A.; NAGHSHVAR, F.; ALIZADEH-NAVAEI, R. Detection of human papillomavirus DNA in gastric carcinoma specimens in a high-risk region of Iran. **Biomedical Reports**, v. 5, n. 3, p. 371-375, 2016.

FAREED, G. C.; MENDIAZ, E.; SEN, A.; WEISENBURGER, T. H.; TOTANES, T. Novel antigenic markers of human tumor regression. **Journal of Biological Response Modifiers**, v. 7, n. 1, p. 11-13, 1988.

FENG, S. H.; TSAI, S.; RODRIGUEZ, J.; LO, S. C. *Mycoplasmal* Infections Prevent Apoptosis and Induce Malignant Transformation of Interleukin-3-Dependent 32D Hematopoietic Cells. **Molecular and Cellular Biology**, v. 19, n. 12, Dez. 1999.

FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; DIKHIT, R.; ESER, S.; MATHERS, C.; REBELOS, M.; PARKINS, D. M.; FORMAN, D.; BRAY, F. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **International Journal of Cancer**, v. 136, n. 5, p. E359-E386, 2015.

FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; DIKSHIT, R.; ESER, S.; MATHERS, C.; REBELO, M.; PARKIN, D. M.; FORMAN, D.; BRAY, F. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **International Journal Cancer**, n. 136, p. 359-386, 2014.

FERNALD, G. W. Mycoplasma Interactions with Lymphocytes and Phagocytes: Comments on Present Status. **Yale Journal of Biology Medicine**, v. 56, n. 5-6, p. 649-651, 1983.

FERNSTEN, P. D.; PEKNY, K. W.; HARPER, J. R.; WALKER, L. E. Antigenic mimicry of a human cellular polypeptide by *Mycoplasma hyorhinis*. **Infection and Immunity**, v. 55, n MORITA. 7, p. 1680-1685, 1987.

FRIIS, N. F. Mycoplasmas cultivated from the respiratory tract of Danish pigs. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 12, n. 1, p. 69-79, 1971.

FRIIS, N. F.; FEENSTRA, A. A. *Mycoplasma hyorhinis* in the etiology of serositis among piglets. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 35, n. 1, p. 93-98, 1994.

GAO, X.; ZHANG, Y.; BRENNER, H. Associations of *Helicobacter pylori* infection and chronic atrophic gastritis with accelerated epigenetic ageing in older adults. **British Journal of Cancer**, 2017.

GARRET, W. S. Cancer and the microbiota. **Science**, v. 348, n. 3, p. 80-86, 2015.

GILBERT, M. T.; HASELKORN, T.; BUNCE, M.; SANCHEZ, J. J.; LUCAS, S. B.; JEWELL, L. D.; VAN MARCK, E.; WOROBEY, M. The isolation of nucleic acids from fixed, paraffin-embedded tissues-which methods are useful when? **Plos One**, n.2, v. 6, e537, 2007.

GILLIO-TOS, A.; DE MARCO, L.; FIANO, V.; GARCIA-BRAGADO, F.; DIKSHIT, R.; BOFFETTA, P.; MERLETTI, F. Efficient DNA from 25-year-old paraffin-embedded tissues: study of 365 samples. **Pathology**, v. 39, n. 3, p. 345-348, 2007.

GOMES NETO, J. C.; BOWER, L.; ERICKSON, B. Z.; WANG, C.; RAYMOND, M. STRAIT, E. L. Quantitative real-time polymerase chain reaction for detecting *Mycoplasma hyosynoviae* and *Mycoplasma hyorhinis* in pen-based oral, tonsillar, and nasal fluids. **Journal of Veterinary Science**, v. 16, n. 2, p. 195-201, Jan. 2015.

GONG, M.; MENG, L. JIANG, B.; ZHANG, J.; YANG, H. WU, J.; SHOU, C. p37 from *Mycoplasma hyorhinis* promotes cancer cell invasiveness and metastasis through activation of MMP-2 and followed by phosphorylation of EGFR. **Molecular Cancer Therapeutics**, v. 7, n. 3, p. 530-537, Mar. 2008.

GRAVALOS, C.; JIMENO, A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. **Annals of Oncology**: oficial journal of the European Society for Medial Oncology / ESMO, v19, n. 9, p. 1523-1529, 2008.

GREER, C. E.; WHEELER, C. M.; MANOS, M. M. Sample Preparation and PCR Amplification from Paraffin-embedded Tissues. **Cold Spring Harbor Laboratory Press**, n.3, v.6, p.113-122, 1994.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. **Cell**, v. 144, n. 5, p. 646-674, 2011.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. The Hallmarks of Cancer. **Cell**, v. 100, n. 1, p. 57-70, 2000.

HARQUINDEY, S.; ORIVE, G.; PEDRAZ, J. L.; PARADISO, A.; RESHKIN, S. J. The role of pH dynamics and the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> antiporter in the etiopathogenesis and treatment of cancer. Two faces of the same coin--one single nature. **Biochimica at Biophysica Acta**, Espanha, n. 1, v. 1756, p. 1 – 24, Set. 2005.

HE, Y.; RAJANTIE, I.; PAJUSOLA, K.; JELTSCH, M.; HOLOPAINEN, T.; YLA-HERTTUALA, S.; HARDING, T.; JOOSS, K.; TAKAHASHI, T.; ALITALO, K. Vascular endothelial cell growth factor receptor 3-mediated activation of lymphatic endothelium is crucial for tumor cell entry and spread via lymphatic vessels. **Cancer Research**. v. 11, n. 65, p. 4739 – 4746, Jun. 2005.

HENRICH, B.; SCHMITT, M.; BERGMANN, N.; ZANGER, K.; KUBITZ, R.; HAUSSINGER, D.; PFEFFER, K. *Mycoplasma salivairum* detected in a microbial community with *Candida glabrata* in the biofilme of an occluded biliary stent. **Journal of Mecial Microbiology**, v. 59, p. 239-241, 2010.

HOFMANN, M.; STOSS, O.; SHI, D.; BÜTTNER, R.; VAN DE VIJVER, M.; KIM, W.; OCHIAI, A.; RÜSCHOFF, J.; HENKEL, T. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. **Histopathology**, v. 52, n. 7, p. 797-805, 2008.

HSU, P. I.; LAI, K. H.; TSENG, H. H.; LIU, Y. C.; YEN, M. Y.; LIN, C. K.; LO, G. H.; HUANG, R. L. et al. Correlation of serum immunoglobulin G Helicobacter pylori antibody titers with histologic and endoscopic findings in patients with dyspepsia. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 25, n. 4, p. 587-591, 1997.

HUANG, S.; LI, J. Y.; WU, J.; MENG, L.; SHOU, C. C. Mycoplasma infections and different human carcinomas. **World Journal of Gastroenterology: WJG**, v. 7, n. 2, p. 266-269, Abr. 2001.

HUDLER, P. Genetic aspects of gastric câncer instability. **Scientific World Journal**, 2012.

HYNES, N. E.; LANE, H. A. ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. **Nature Reviews: Cancer**, v. 5, n. 5, p. 341-354, 2005.

IISANA, H.; NANBO, A.; NISHIKAWA, J.; JINUSHI, M.; YOSHIYAMA, H. Epstein-Barr Virus (EBV)-associated Gastric Carcinoma. **Viruses**, v. 4, n. 2, p.

3420-3439, 2012.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), 2014. Brasil. Disponível em: <<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/ba/vitoria-da-conquista/pesquisa/17/15752>>. Acesso em: 30 set. 17.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Estimativa 2016 – Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde: INCA, 2015. 126 p.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **ABC do Câncer: Abordagens Básicas para o Controle do Câncer**. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde: INCA, 2017. 108 p.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. INCA. Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/estomago/definicao++>>. Acesso em: 06 set. 2017.

Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **TNM: Classificação de Tumores Malignos**. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde: INCA/União Internacional Contra o Câncer: UICC, 2004. 254p.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. IARC. France. Disponível em: <<https://www.iarc.fr/en/research-groups/sec5/index.php>>. Acesso em: 06 set. 2017.

ISOMOTO, H.; MOSS, J.; HIRAYAMA, T. Pathogenesis of Helicobacter pylori Infection. **The Tohoku Journal of Experimental Medicine**, v. 1, n. 3, p. 3-14, Jan. 2010.

ISRAEL, D. A.; PEEK, R. M. Pathogenesis of Helicobacter pylori-induced gastric inflammation. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 15, n. 9, p. 1271-1290, 2001.

JEMAL, A.; CENTER, M. M.; DESANTIS, C.; WARD, E. M. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v. 19, n. 8, p. 1893-1907, 2010.

KAGEMANN, G.; HENRICH, B.; KUHN, M.; KLEINERT, H.; SCNORR, O. Impact of Mycoplasma hyorhinis infection on L-arginine metabolism: differential regulation of the human and murine iNOS gene. **Biological Chemistry**, v. 386, n. 10, p. 1055-1063, Out. 2005.

KAKINOKI, R.; KUSHIMA, R.; MATSUBARA, A.; SAITO, Y.; OKABE, H.; FUHIYAMA, Y.; HATTORI, T. Re- evaluation of histogenesis of gastric carcinomas: a comparative histopathological study between Helicobacter pylori-negative and H. pylori-positive cases. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 54,

n. 3, p. 614-620, 2009.

KARLSEN, F.; RABBITTS, P. H.; SUNDRESAN, V.; HAGMAR, B. PCR- RFLP studies on chromosome 3p in formaldehyde-fixed, paraffin-embedded cervical cancer tissues. **International Journal of Cancer**, v. 58, n. 6, p. 787-792, 1994.

KAWASAKI, T.; KAWAI, T. Toll-Like Receptor Signaling Pathways. **Frontiers in Immunology**, n. 5, 2014.

KENNEDY, S. K.; GILL, M.; FARRINGTON, D. O. Common swine Mycoplasmas. **Iowa State University Veterinarian**, v. 39, n. 3, p. 87-90, 1977.

KETCHAM, C. M.; ANAI, S.; REUTZEL, R.; SHENG, S.; SCHUSTER, S. M.; BRENES, R. B.; AGBANDJE-MCKENNA, M.; MCKENNA, R.; ROSSER, C. J.; BOEHLEIN, S. K. p37 Induces tumor invasiveness. **Molecular Cancer Therapeutics**, v. 4, n.7, p. 1031-1038, Jul. 2005.

KIDDER, M.; CHAN, P. J. SERAJ, I. M.; PATTON, W. C.; KING, A. Assessment of archived paraffin-embedded cervical condyloma tissues for mycoplasma-conserved DNA using sensitive PCR-ELISA. **Gynecologic Oncology**, n. 2, v. 71, p. 254-257, 1998.

KIM, K. M.; KWON, M. S.; HONG, S. J.; MIN, K. O.; SEO, E. J.; LEE, K. Y.; CHOI, S. W.; RHYU, M.G. Genetic classification of intestinal-type and diffuse-type gastric cancers based on chromosomal loss and microsatellite instability. **Virchows Archiv: a International Journal of Pathology**, v. 443, n. 4, p. 491-500, 2003.

KNOW, H. J.; KANG, J. O.; CHO, S. H.; KANG, H. B.; KANG, K. A.; KIM, J. K.; KANG, Y. S.; SONG, B. C.; KANG, H. W.; SHIM, M. J.; KIM, H.S; KIM, Y. B.; HAHM, K. B.; KIM, B. J.; KOOK, M. C. CHUNG, M. H.; HYUN, J. W. Presence of human mycoplasma DNA in gastric tissue samples from Korean chronic gastritis patients. **Cancer Science**, n. 95, v. 4, p. 311-315, 2004.

KOBISCH, M.; FRIIS, N. F. Swine mycoplasmoses. **Revue Scientifique et Technique (International Office of Epizootics)**, v. 15, n. 4, p. 1569-1605, 1996.

KOMURO, A. YASHIRO, M.; IWATA, C.; MORISHITA, Y.; JOHANSSON, E.; MATSUMOTO, Y; WATANABE, A.; ABURATANI, H.; MIYOSHI, H.; KIYONO, K.; SHIRAI, Y. T.; SUZUKI, H. I.; HIRAKAWA, K.; KANO, M. R.; MIYAZONO, K. Difuse-type gastric carcinoma: progression, angiogenesis, and transforming growth factor beta signaling. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 101, n. 8, p. 592-604, 2009.

KORNSPAN, J. D.; TARSHIS, M.; ROTTEM, S. Invasion of Melanoma Cells by *Mycoplasma hyorhinis*: enhancement by protease treatment. **Infection and Immunity**, v. 78, n. 2, p. 611-617, 2010.

KUDO, Y.; MOROHASHI, S.; TAKASUGI, K.; TSUTSUMI, S.; OGASAWARA, H.; HANABATA, N. YOSHIMURA, T.; SATO, F.; FUKUDA, S.; KIJIMA, H. Histopathological phenotypes of early gastric cancer and its background mucosa. **Biomedical Research (Tokyo, Japan)**, v. 32, n. 2, p. 127-134, 2011.

KUO, S. H.; CHEN, L. T.; LIN, C. W.; YEH, K. H.; SHUN, C. T.; TZENG, Y. S.; LIOU, J. M.; WU, M. S.; HSU, P. N.; CHENG, A. L. Expressions of the CagA protein and CagA-signaling molecules predict *Helicobacter pylori* dependence of early-stage gastric DLBCL. **Blood**, v. 129, n. 2, p. 188-189, 2017.

KUPER, H.; ADAMI, H. O.; TRICHOPOULOS, D. Infections as a major preventable cause of human cancer. **Journal of Internal Medicine**, v. 248, n. 3, p. 171-183, 2000.

KWON, H. J.; KANG, J. O.; CHO, S. H.; KANG, H. B.; KANG, K. A.; KIM, J. K.; KANG, Y. S.; SONG, B. C.; KANG, H. W.; SHIM, M. J.; KIM, H. S.; KIM, Y. B.; HAHM, K. B.; KIM, B. J.; KOOK, M. C.; CHUNG, M. H.; HYUN, J. W. Presence of human mycoplasma DNA in gastric tissue samples from Korean chronic gastritis patients. **Cancer Sci**, v. 95, n. 4, p. 311-315, Abr. 2004.

LAUREN, P. The two Histological Main Types of Gastric Carcinoma: Diffuse and So-called Intestinal-type Carcinoma. An Attempt at a Histo-clinical Classification. **Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica**, n. 64, p. 31-49, 1965.

LEE, J. Y.; GONG, E. J.; CHUNG, E. J.; PARK, H. W.; BAE, S. E.; KIM, E. H.; DO, Y. S. et al. The Characteristics and Prognosis of Diffuse-Type Early Gastric Cancer Diagnosed during Health Check-Ups. **Gut and Liver**, 2017.

LIN, J.; KENNEDY, S. H.; SVAROVSKY, T.; ROGERS, J.; KEMNITZ, J. W.; XU, A.; ZONDERVAN, K. T. High-quality genomic DNA extraction from formalin-fixed and paraffin-embedded samples desparaffinized using mineral oil. **Analytical Biochemistry**, n. 395, v. 2, p. 265-267, 2009.

LIU, G.; ROBINS, H. I. A História Natural e a Biologia do Câncer. In: POLLOCK, R. E.; DOROSHOW, J. H.; KHAYAT, D.; NAKAO, A.; O'SULLIVAN, B. **Manual de Oncologia Clínica da UICC**. 8. ed. São Paulo: Fundação Oncocentro de São Paulo, 2006. cap. 1, p. 1 - 14.

LIU, W.; FANG, L.; LI, S.; LI, Q.; ZHOU, Z.; FENG, Z.; LUO, R.; SHAO, G.; WANG, L.; CHEN, H.; XIAO, S. Complete Genome of *Mycoplasma hyorhinis* strain HUB-1. **Journal of Bacteriology**, v. 192, n. 21, p. 5844-5845, 2010.

LIU, W.; SHOU, C. *Mycoplasma hyorhinis* and *Mycoplasma fermentans* induce cell apoptosis and changes in gene expression profiles of 32D cells. **Biological Research**, v. 44, n. 4, p. 383-391, 2011.

LOGUNOV, D. Y.; SCHEBLYAKOV, D. V.; ZUBKOVA, O. V.; SHMAROV, M. M.; RAKOVSKA, I. V.; GUROVA, K. V.; TARAROVA, N. D.; BURDELYA, L. G.;



NARODITSKY, B. S.; GINZBURG, A. L.; GUDKOV, A. V. Mycoplasma infection suppresses p53, activates NF-κB and cooperates with oncogenic Ras in rodent fibroblast transformation. **Oncogene**, v. 27, n. 33, p. 4521-4531, 2008.

LUI, X.; XU, Y.; LONG, Z.; ZHU, H.; WANG, Y. Prognostic Significance of Tumor Size in T3 Gastric Cancer. **Annals of Surgical Oncology**, v. 16, n. 7, p. 1875-1882, Jul. 2009.

MAEDA, M.; MORO, H.; USHIJIMA, T. Mechanisms for the induction of gastric cancer by *Helicobacter pylori*: aberrant DNA methylation pathway. **Gastric Cancer: official journal of the International Gastric Cancer Association and Japanese Gastric Cancer Association**, v. 20, p. 8-15, 2016.

MARUYAMA, K.; KODERA, Y.; NAKAO, A. Câncer de Estômago. In: POLLOCK, R. E.; DOROSHOW, J. H.; KHAYAT, D.; NAKAO, A.; O'SULLIVAN, B. **Manual de Oncologia Clínica da UICC**. 8. ed. São Paulo: Fundação Oncocentro de São Paulo, 2006. cap. 20, p. 447-462.

MATSUMOTO, S.; YAMASAKI, K.; TSUJI, K.; SHIRAHAMA, S. Human T lymphotropic virus type 1 infection and gastric cancer development in Japan. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 198, n. 1, p. 10-15, 2008.

MAY, M.; BALISH, M. F.; BLANCHARD, A. The order Mycoplasmales. In: EUGÈNE ROSENBERG, E.F.; DELONG, S.; LORY, E. STACKEBRANDT, F.; THOMPSON, D. **The Prokaryotes - Firmicutes and Tenericutes**. Berlin: Editions Springer, 2014, cap. 39, p. 515-550.

MCAULIFFE, L.; ELLIS, R. J.; MILES, K.; AYLING, R. D.; NICHOLAS, R. A. Biofilme formation by mycoplasma species and its role in environmental persistence and survival. **Microbiology**, v. 152, p. 913-922, 2006.

McGARRITY, G. J.; KOTANI, H. Cell culture Mycoplasma. In: RAZIN, S.; BARRILE, M. F. (Ed.). **The mycoplasmas**. New York: Academic Press, 1985. v.4, p. 353-390.

McLEAN, M.H.; EL-OMAR, E. M. Genetics of Gastric Cancer. **Nature Reviews. Gastroenterology and hepatology**, v. 11, n. p. 664-674, 2014.

MESQUITA, R. A.; ANZAI, E. K.; OLIVEIRA, R. N.; NUNES, F. D.; Avaliação de três métodos de extração de DNA de material parafinado para amplificação de DNA genômico pela técnica da PCR. **Pesquisa Odontológica Brasileira**, n. 4, v. 15, p. 314-319, 2001.

MICHELANGELI, M. J. C. **Epidemiology of *Mycoplasma hyorhinis* in U. S swine production systems**. 2014. 165 f. Dissertação – Faculdade da Universidade de Minnesota, Minnesota, 2014.

MNICH, E.; KOWALEWICZ-KULBAT, M.; SICINSKA, P.; HINC, K.;

OBUCHOWSKI, M.; GAJEWSKI, A.; MORAN, A. P.; CHMIELA, M. Impact of *Helicobacter pylori* on the healing process of the gastric barrier. **World Journal of Gastroenterology**, v. 22, n. 33, p. 7536-7558, 2016.

MORITA, T.; FUKUDA, H.; AWAKURA, T.; SHIMADA, A.; UMEMURA, T.; KAZAMA, S.; YAGIHASHI, T. Demonstration of *Mycoplasma hyorhinis* as a possible primary pathogen for porcine otitis media. **Veterinary Pathology**, v. 32, n. 2, p. 107- 111, Mar. 1995.

NAMIKI, K.; GOODISON, S.; PORVASNIK, S.; ALLAN, R. W.; ICZKOWSKI, K. A.; URBANEK, C.; REYES, L.; SAKAMOTO, N.; ROSSER, C. J. Persistent Exposure to *Mycoplasma* Induces Malignant Transformation of Human Prostate Cells. **Plos One**, v. 4, n. 9, 2009.

NASCIMENTO, E. M.; SPINELLI, M. O.; RODRIGUES, C. J.; BOZZINI, N. Protocolo da extração de DNA de material parafinado para análise de microssatélites em leiomioma. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, n. 3, v. 39, p. 253-255, 2003.

NIKFARJAM, L.; FARZANEH, P. Prevention and Detection of *Mycoplasma* contamination in Cell Culture. **Cell Journal**, v. 13, n. 4, p. 203-212, 2012.

NIKIFOROV, Y. E; HOWLES, N. Protocols: Polymerase Chain Reaction. In: LLOYD, R. V. **Morphology Methods: Cell and Molecular Biology Techniques**. 1. ed. New York: Springer Science+Business Medicina, LLC, 2001. cap. 11, p. 181-208.

NIWA, T.; TSUKAMOTO, T.; TOYODA, T.; MORI, A.; TANAKA, H.; MAEKITA, T.; ICHINOSE, M.; TATEMASTU, M.; USHIJIMA, T. Inflammatory processes triggered by *Helicobacter pylori* infection cause aberrant DNA methylation in gastric epithelial cells. **Cancer Research**, v. 70, n. 4, p. 1430-1440, 2010.

NOCARD, R. The microbe of pleuropneumonia. 1896. **Reviews of Infectious Diseases**, v. 12, n. 2, p. 354-358, 1990.

NORMANNO, N.; BIANCO, C.; STRIZZI, L.; MANCINO, M.; MAIELLO, M. R.; DE LUCA, A.; CAPONIGRO, F.; SALOMON, D. S. The ErbB receptors and their ligands in cancer: an overview. **Current Drug Targets**, v. 6, n. 3, p. 243-257, 2005.

NUSSRAT, F. L.; ALI, H. H.; HUSSEIN, H. G.; AL-UKASHI, R. J. Immunohistochemical Expression of ki-67 and p53 in Colorectal Adenomas: A Clinicopathological Study. **Oman Medical Journal**, v. 26, n. 4, p. 229-234, 2011.

OBARA, H.; HARASAWA, R. Nitric Oxide Causes Anoikis through Attenuation of E- Cadherin and Activation of Caspase-3 in Human Gastric Carcinoma AZ-521 Cells Infected with *Mycoplasma hyorhinis*. **Journal Vet. Med. Sci**, v. 72, n. 7, p. 869-874, 2010.

OKELLO, J. B. Comparison of methods in the recovery of nucleic acids from archival formalin-fixed paraffin-embedded autopsy tissues. **Analytical Biochemistry**, v. 400, n. 1, p. 110-117, 2010.

OKUMURA, T.; ERICKSEN, R.; E.; TAKAISHI, S.; WANG, S. S. W.; DUBEYKOVSKIV, Z.; SHIBATA, W.; BETZ, K. S.; et al. K-ras Mutation Targeted to Gastric Tissue Progenitor Cells Results in Chronic Inflammation, an Altered Microenvironment, and Progression to Intraepithelial Neoplasia. **Cancer Research**, v. 70, n. 21, 2010.

OLAYIOYE, M. A.; NEVE, R. M.; LANE, H. A.; HYNES, N. E. The ErbB signaling network: receptor heterodimerization in development and cancer. **The EMBO Journal**, v. 19, n. 3, p. 3159-3167, 2000.

PADDENBERG, R.; WEBER, A.; WULF, S.; MANNHERZ, H. G. Mycoplasma nucleases able to induce internucleosomal DNA degradation in cultured cells possess many characteristics of eukaryotic apoptotic nucleases. **Cell Death and Differentiation**, v. 5, n. 6, p. 517-528, Jun. 1998.

PARKIN, D. M.; STJERNESWARD, J.; MUIR, C. S. Estimates of the worldwide frequency major cancers. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 62, n. 2, p. 163-182, 1984.

PIROUZ, T.; ZOUNUBI, L.; KEIVANI, H.; RAKHSHANI, N. HORMAZDI, M. Detection of Helicobacter pylori in paraffin-embedded specimens from patients with chronic liver diseases, using the amplification method. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 54, n. 7, p. 1456-1459, 2009.

RABELO-GONÇALVES, E.; ROESLER, B.; GUARDIA, A. C.; MILAN, A.; HARA, N.; ESCANHOELA, C.; ALMEIDA, J.; BOIN, I.; ZEITUNE, J. M. Evaluation of five DNA extraction methods for detection of *H. pylori* in formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) liver tissue patinets with hepatocellular carcinoma. **Pathology – Research and Praticce**, n. 210, v. 3, p. 142-146, 2014.

RAZIN, S. The Genus *Mycoplasma* and Related Genera (Class Mollicutes). **The Prokaryotes. Bacteria: Firmicutes, Cyanobacteria**. 30. ed., vol. 4. Springer, 2006.

RAZIN, S.; HAYFLICK, L. Highlights of mycoplasma research--an historical perspective. **Biologicals: Journal of the International Association of Biological Standartization**, v. 38, n. 2, p. 183-190, 2010.

RAZIN, S.; YOGEV, D.; NAOT, Y. Molecular biology and pathogenicity of mycoplasmas. **Microbiology and Molecular Biology Reviews: MMBR**, v. 62, n. 4, p. 1094-1156, Dez., 1998.

RODRIGUEZ, V.; HOLMULLER, P.; PUECH, C.; WESONGA, H.; THIAUCOURT, F.; MANSO-SILVÁN, L. Whole Blood Transcriptome Analysis of Mycoplasma

mycoides Subsp. mycoides-Infected Cattle Confirms Immunosuppression but Does Not Reflect Local Inflammation. **PLoS One**, v. 10, n. 10, 2015.

ROSEMBERG, G.; MEIEN, S.; KUTSCHE, K. Oncogenic HRAS mutations cause prolonged PI3K signaling in response to epidermal growth factor in fibroblasts of patients with Costello syndrome. **Human Mutation**, v. 30, n. 3, p. 352-362, 2009.

ROTTEM, S.; INTERACTION of mycoplasmas with host cells. **Physiological reviews**, v. 83, n. 2, p. 417-432, 2003.

RUGGE, M.; MATTEO, F.; GRAHAM, D. Y. Epidemiology of Gastric Cancer. In: STRONG, V. E. **Gastric Cancer: Principles and Practice**. Ed. 1. Suíça: Springer, 2015. p. 23-34.

SAIKI, R.K.; SCHARF, S.; FALOONA, F.; MULLIS, K. B.; HORN, G.T.; ERLICH, H. A.; ARNHEIM, N. Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. **Science**, n. 230, v. 4732, p. 1350-1354, 1985.

SANTOS, A. S.; BURCHIANTI, L. C.; NETTO, N. A.; MAZON, V. A. P.; MALHEIROS, C. A. Adenocarcinoma gástrico. **Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**, n. 60, p. 156-159, 2015.

SASAKI, A. T.; JANETOPOULOS, C.; LEE, S.; CHAREST, P. G.; TAKEDA, K.; SUNDHEIMER, L. W.; MEILI, R.; DEVREOTES, P. N.; FIRTEI, R. A. G protein-independent Ras/PI3K/F-actin circuit regulates basic cell motility. **Journal of Cell Biology**, v. 178, n. 2, p. 185-191, 2007.

SASAKI, H.; IGAKI, H.; ISHIZUKA, T.; KOGOMA, Y.; SUGIMURA, T.; TERADA, M. Presence of Streptococcus DNA sequence in surgical specimens of gastric cancer. **Japanese Journal Cancer Research: Gann**, v. 86, n. 9, p. 791-794, Set. 1995.

SCARTOZZI, M.; GALIZIA, E.; FREDDARI, F.; BERARDI, R.; CELLERINO, R.; CASCINU, S. Molecular biology of sporadic gastric cancer: prognostic indicators and novel therapeutic approaches. **Cancer Treatment Reviews**, v. 30, n. 5, p. 451-459, 2004.

SCHMIDHAUSER, C.; DUDLER, R.; SCHMIDT, T.; PARISH, R. W. A mycoplasmal protein influences tumour cell invasiveness and contact inhibition in vitro. **Journal of Cell Science**, v. 95, pt. 3, p. 499-506, 1990.

SCHMIDL, S. R.; OTTO, A.; LLUCH-SENAR, M.; PIÑOL, J.; BUSSE, J.; BECHER, D.; STÜLKE, J. A trigger enzyme in Mycoplasma pneumoniae: impact of the glycerophosphodiesterase GlpQ on virulence and gene expression. **PLoS Pathogens**, v. 7, n. 9, 2011.

SCORSATO, A. P.; TELLES, J. E. Q. Fatores que interferem na qualidade do DNA extraído de amostras biológicas armazenadas em blocos de parafina. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 47, n. 5, p. 541-548, 2011.

SEPP, R.; SZABO I.; UDA, H.; SAKAMOTO, H. Rapid techniques for DNA extraction from routinely processed archival tissue for use in PCR. **Journal Clinical Pathology**, n. 47, v. 4, p. 318-323, 1994.

SHARMA, M. MISHRA, B.; VANDANA; SAIKIA, U. N.; BAHAL, A.; RATHO, R. K.; TALWAR, K.K. Ribonucleic acid extraction from archival formalina fixed paraffin embedded myocardial tissues for gene expression and pathogen detection. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, v. 26, n. 4, p. 279-285, 2012.

SHI, S. R.; COTE, R. J.; WU, L.; LIU, C.; DATAR, R.; SHI, Y.; LIU, D.; LIM, H.; TAYLOR, C. R. DNA Extraction from Archival Formalin-fixed, Paraffin-embedded Tissue Sections Based on the Antigen Retrieval Principle: Heating Under the Influence of pH. **Journal of Histochemistry & Cytochemistry**, v. 50, n. 8, p. 1005-1011, 2002.

SHI, S. R.; DATAR, R.; LIU, C.; WU, L.; ZHANG, Z.; COTE, R. J.; TAYLOR, C. R. DNA extraction from archival formalin-fixed, paraffin-embedded tissues: heat-induced retrieval in alkaline solution. **Histochemistry and Cell Biology**, v. 122, n. 3, p. 211-218, 2004.

SICHKAR, S. V. [Monosaccharide composition of some Mollicutes]. **Mikrobiologichnyi zhurnal**, v. 66, n. 6, p. 18-23, 2004.

SIMMONS, W. L.; DYBVIG, K. Mycoplasma biofilms ex vivo and in vivo. **FEMS Microbiology Letters**, v. 295, n. 1, p. 77-81, 2009.

SIMONATO, L. E.; GARCIA, J. F.; NUNES, C. M.; MIRAHARA, G. I. Avaliação de dois métodos de extração de DNA de material parafinado para amplificação em PCR. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 43, n. 2, p. 121-127, 2007.

SWITZER, W. P. Studies on infectious atrophic rhinitis of swine. I. Isolation of a filterable agent from the nasal cavity of swine with infectious atrophic rhinitis. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 123, n. 916, p. 45-47, 1953.

TAKEDA, K.; TAKEUCHI, O.; AKIRA, S. Recognition of lipopeptides by Toll-like receptors. **Journal of Endotoxin Research**, v. 8, n. 6, p. 459-463, 2002.

TAKEHANA, T.; KUNITOMO, K.; KONO, K.; KITAHARA, F.; IIZUKA, H.; MATSUMOTO, Y.; FUJINO, M. A.; OOI, A. Status of c-erbB-2 in gastric adenocarcinoma: a comparative study of immunohistochemistry, fluorescence in

situ hybridization and enzyme-linked immuno-sorbent assay. **International Journal Cancer**, v. 98, n. 6, p. 833-837, 2002.

TANNER, M.; HOLLMÉN, M.; JUNTILA, T. T.; KAPANEN, A. I.; TOMMOLA, S.; SOINI, Y.; HELIN, H.; SALO, J.; JOENSUU, H.; SIHVO, E.; ELENIOUS, K.; ISOLA, J. Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with Topoisomerase IIalpha gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab. **Annals of Oncology: official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO**, v. 16, n. 2, p. 273-278, 2005.

TATEISHI, M.; TODA, T.; MINAMISONO, Y.; NAGASAKI, S. Clinicopathological significance of c-erbB-2 protein expression in human gastric carcinoma. **Journal of Surgical Oncology**, n. 49, v. 4; p. 209-212, Abr. 1992.

TATEMACHI, M.; SASAZUKI, S.; INOUE, M.; TSUGANE, S. Different etiological role of *Helicobacter pylori* (Hp) infection in carcinogenesis between differentiated and undifferentiated gastric cancers: a nested case-control study using IgG titer against Hp surface antigen. **Acta Oncologica (Stockholm, Sweden)**, v. 43, v. 3, p. 360-363, 2008.

TESTERMAN, T. L.; MORRIS, J. Beyond the stomach: An updated view of *Helicobacter pylori* pathogenesis, diagnosis, and treatment. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 36, p. 12781-12808, 2014.

TIAN, W.; ZHAO, C.; HU, Q.; SUN, J.; PENG, X. Roles of Toll-like receptors 2 and 6 in the inflammatory response to *Mycoplasma gallisepticum* infection in DF-1 cells and in chicken embryos. **Developmental and Comparative Immunology**, 2016.

TIMENETSKY, J.; SANTOS, L. M.; BUZINHANI, M.; METTIFOGO, E. Detection of multiple mycoplasma infection in cell cultures by PCR. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 39, n. 7, p. 907-914, 2006.

TOCQUEVILLE, V.; FERRÉ, S.; NGUYEN, N. H.; KEMPF, I.; MAROIS-CREHAN, C. Multilocus sequence typing of *Mycoplasma hyorhinis* strains identified by a real-time TaqMan PCR assay. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 52, n. 5, p. 1664-1671, 2014.

TRÉDAN, o.; GALMARINI, C. M.; PATEL, K.; TAPNNOCK, I. F. Drug resistance and the solid tumor microenvironment. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 99, n. 19, p. 1441-1454, 2007.

TSAI, S.; WEAR, D. J.; SHIH, J. W. K.; LO, S. C. Mycoplasmas and oncogenesis: Persistent infection and multistage malignant transformation. **Proc. Natl. Acad. Sci**, v. 92, p. 10197-10201, Out. 1995.

TSUDA, M.; ASAKA, M.; KATO, M.; MATSUCHIMA, R.; FUJIMORI, K.; AKINO, K.; KIKUCHI, S.; LIN, Y.; SAKAMOTO, N. Effect on *Helicobacter pylori*

eradication therapy against gastric cancer in Japan. **Helicobacter**, v. 22, p. 5, 2017.

TULLY, J.G. **Culture medium formulation for primary isolation and maintenance of mollicutes**. In: TULLY, J.G.; RAZIN, S. (Eds). *Molecular and diagnostic procedures in mycoplasmaology*. San Diego: Academic Press Inc., 1995. p.33-40.

TURASHVILI, G. YANG, W.; MCKINNEY, S.; KALLOGER, S.; GALE, N.; NG, Y.; CHOW, K.; BELL, L.; LORETTE, J.; CARRIER, M.; LUK, M.; APARICIO, S.; APARICIO, S.; HUNTSMAN, D.; YIP, S. Nucleic acid quantity and quality from paraffin blocks: defining optimal fixation, processing and DNA/RNA extraction techniques. **Experimental and Molecular Pathology**, v. 92, n. 1, p. 33-43, 2012.

UENOYAMA, A.; KUSUMOTO, A.; MIYATA, M. Identification of a 349-Kilodalton Protein (Gli349) Responsible for Cytadherence and Glass Binding during Gliding of Mycoplasma mobile. **Journal of Bacteriology**, v. 186, n. 5, p. 1537-1545, 2004.

URBANEK, C.; GOODISON, S.; CHANG, M.; PORVASNIK, S.; SAKAMOTO, N.; LI, C. Z.; BOEHLEIN, S. K.; ROSSER, C. J. Detection of antibodies directed at M. hyorhinis p37 in the serum of men with newly diagnosed prostate cancer. **BMC Cancer**, 11:233, 2011.

VAN KUPPEVELD, F. J.; VAN DER LOGT, J. T.; ANGULO, A. F.; ZOEST, M. J.; QUINT, W. G.; NIESTERS, H. G.; GALAMA, J. M.; MELCHERS, W. J. Genus- and species-specific identification of mycoplasmas by 16S rRNA amplification. **Applied Environmental Microbiology**, v, 58, n. 8, p. 2606-2015, 1992.

VOGELSTEIN, B.; KINZLER, K. W. Cancer genes and the pathways they control. **Nature Medicine**, n. 8, v. 10, p. 789 – 799, Ago. 2004.

VULIMIRI, S. V.; DiGIOV ANNI, J. Carcinogênese. In: POLLOCK, R. E.; DOROSHOW, J. H.; KHAYAT, D.; NAKAO, A.; O'SULLIVAN, B. **Manual de Oncologia Clínica da UICC**. 8. ed. São Paulo: Fundação Oncocentro de São Paulo, 2006. cap. 2, p. 20 – 30.

WANG, Y.; WANG, Q.; LI, Y.; CHEN, Y.; SHAO, J.; NICK, N.; LI, C.; XIN, J. Mmm-derived lipid-associated membrane proteins activate IL-1 $\beta$  production through the NF- $\kappa$ B pathway via TLR2, MyD88, and IRAK4. **Scientific Reports**, n. 7, 2017.

WARD, J. F.; EGGNER, S. E. Active surveillance monitoring: the role of novel biomarkers and imaging. **Asian Journal of Andrology**, v. 17, n. 6, p. 882-884, 2015.

WARD, L. S. Entendendo o Processo Molecular da Tumorigênese. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 46, n. 4, p. 351-

360, 2002.

WEI, X. L.; QIU, M. Z.; JIN, Y.; HUANG, Y. X.; WANG, R. Y.; CHEN, W. W.; WANG, D. S.; WANG, F.; LUO, H. Y.; ZHANG, D. S.; WANG, F. H.; LI, Y. H.; XU, R. H. Hepatitis B virus infection is associated with gastric cancer in China: an endemic area of both diseases. **British Journal of Cancer**, v. 112, n. 7, p. 1283-1290, 2015.

WEINBERG, R. A. p53 and Apoptosis: Master Guardian and Executioner. In: **The Biology of Cancer**. 2. ed. New York: Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC, 2014, cap. 9.

WEISS, M. M.; KUIPERS, E. J.; POSTMA, C.; SNIJDERS, A. M.; PINKEL, D.; MEUWISSEN, S. G.; ALBERTSON, D.; MEIJER, G. A.; Genomic alterations in primary gastric adenocarcinomas correlate with clinicopathological characteristics and survival. **Cell Oncology: the official journal of the international society for the cellular oncology**, v. 26, n.5-6, p. 307-317, 2004.

WOESE, C. R.; MANILOFF, J.; ZABLEN, L. B. Phylogenetic analysis of the mycoplasmas. **Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America**, v. 77, n. 1, 1980.

WOJCIECHWSKI, M.; CZAPINSKA, H.; BOCHTLER, M. CpG underrepresentation and the bacterial CpG-specific DNA methyltransferase M.Mpel. **PNAS (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)**, v. 110, n. 1, p. 105-110, 2013.

WROBLEWSKI, L. E.; PEEK, R. M. Jr. "Targeted disruption of the epithelial-barrier by *Helicobacter pylori*". **Cell Communication and Signaling: CCS**, v. 9, n. 1, 2011.

WROBLEWSKI, L. E.; PEEK, R. M. JR.; COBURN, L. A. The Role of the Microbiome in Gastrointestinal Cancer. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 45, n. 3, p. 543-556, 2016.

WROBLEWSKI, L. E.; PEEK, R. M. JR.; WILSON, K. T. *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: Factors That Modulate Disease Risk. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 23, n. 4, p. 713-739, Out. 2010.

WU, L.; PATTEN, N.; YAMASHIRO, C. T.; CHUI, B. Extraction and amplification of DNA from formalin-fixed, paraffin-embedded tissues. **Applied Immunohistochemistry and Molecular Morphology**, n. 3, v. 10 p. 269-272, 2002.

XIE, X.; YANG, M.; DING, Y.; CHEN, J. Microbial infection, inflammation and epithelial ovarian cancer. **Oncology Letters**, v. 14, n. 2, p. 1911-1919, 2017.



YAMAGUTI, M. **Isolamento de micoplasmas suínos com problemas respiratórios e tipificação dos isolados pela PFGE e sequenciamento do gene 16S rRNA.** 2009. 148 f. Tese (Doutorado em Microbiologia) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

YANG, H.; QU, L.; MA, H.; CHEN, L.; LIU, C.; MENG, L.; WU, J.; SHOU, C. *Mycoplasma hyorhinis* infection in gastric carcinoma and its effects on the malignant phenotypes of gastric cancer cells. **BMC Gastroenterology**, v. 132, n. 10, 2010.

YASWEN, P.; MACKENZIE, K. L.; KEITH, W. N.; HENTOSH, P. et al. Therapeutic targeting of replicative immortality. **Seminars in Cancer Biology**, v. 35, p. S104-S128, 2015.

YOGEV, D.; WATSON-McKOWN, R.; ROSENGARTEN, R. IM, J.; WISE, K. S. Increased structural and combinatorial diversity in an extend family of genes encoding Vlp surface proteins of *Mycoplasma hyorhinis*. **Journal of Bacteriology**, v. 177, n. 19, p. 5636-5643, 1995.

YOW, M. A.; TABRIZI, S. N.; SEVERI, G.; BOLTON, D. M.; PEDERSEN, J.; LONGANO, A.; GARLAND, S. M.; SOUTHEY, M. C.; GILES, G. G. Detection of infectious organisms in archival prostate cancer tissues. **BMC Cancer**, v. 14, n. 579, 2014.

YU, Q. W.; WANG, H.; HUO, J. T.; AN, X. F.; GAO, P.; JIANG, Z. Z.; ZHANG, L. Y.; YAN, M. Suppression of *Baeckea frutescens* L. and its components on MyD88-dependent NF- $\kappa$ B pathway in MALP-2-stimulated RAW264.7 cells. **Journal of Ethnopharmacology**, n. 207, p. 92-99, 2017.

ZHANG, B.; SHIH, J. W.; WEAR, D.J.; TSAI, S.; LO, S. C. High-level expression of H-ras and c-myc oncogenes in mycoplasma-mediated malignant cell transformation. **Proceedings of the society for Experimental Biology and Medicine**, Nova Iorque, v. 214, n. 4, p. 359-366, Abr. 1997.

ZHANG, J.; WANG, SHOU, C.; XU, G.; CHEN, X.; XIE, Y.; LI, J.; SO, S.; JIAFU, J. [Detection of *Mycoplasma hyorhinis* in gastric cancer using bio-chip technology]. **Zhonghua Yi Xue Za Zhi**, v. 82, n. 14, p. 961-965, 2002.

ZHANG, S.; TSAI, S.; CHING LO, S. Alteration of gene expression profiles during mycoplasma-induced malignant cell transformation. **BMC Cancer**, v. 6, n. 116, 2006.

ZHANG, S.; WEAR, D. J.; LO, S.C. Mycoplasmal infections alter gene expression in cultured human prostatic and cervical epithelial cells. **FEMS Immunology and Medical Microbiology**, n. 27, p. 43-50, 2000.