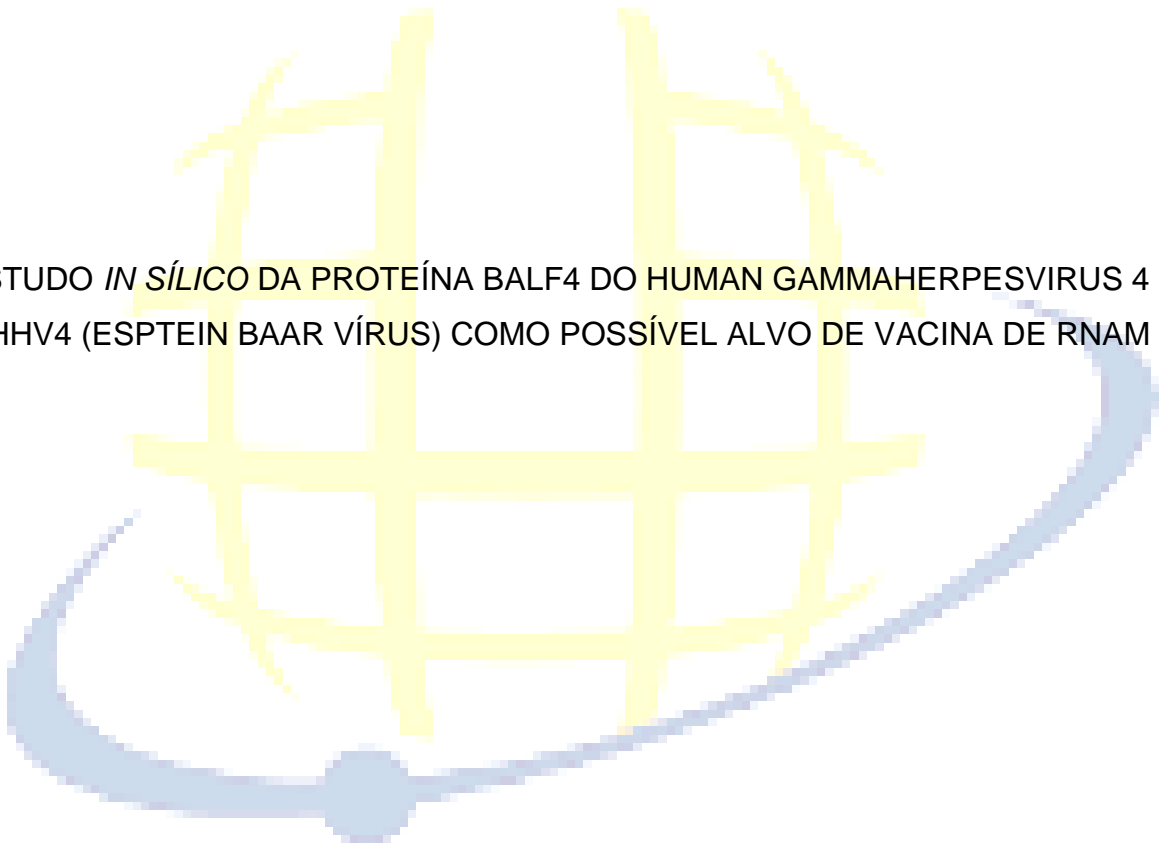


CENTRO UNIVERSITÁRIO INTERNACIONAL UNINTER

ANNA LAURA COLUCIUC SPRADA  
CARLOS HENRIQUE SCARAMELLA MILLARCH  
KLEVERSON ALBERTO BODIN

ESTUDO *IN SÍLICO* DA PROTEÍNA BALF4 DO HUMAN GAMMAHERPESVIRUS 4  
– HHV4 (ESPEIN BAAR VÍRUS) COMO POSSÍVEL ALVO DE VACINA DE RNAM



CURITIBA

2023

ANNA LAURA COLUCIUC SPRADA  
CARLOS HENRIQUE SCARAMELLA MILLARCH  
KLEVERSON ALBERTO BODIN

ESTUDO IN SÍLICO DA PROTEÍNA BALF4 DO HUMAN GAMMAHERPESVIRUS 4  
– HHV4 (ESPEIN BAAR VÍRUS) COMO POSSÍVEL ALVO DE VACINA DE RNAM

Artigo de revisão apresentado como requisito parcial à conclusão da disciplina de TCC Defesa do Curso de Bacharelado em Biomedicina, Setor da Saúde, do Centro Universitário Internacional UNINTER.

Orientador/Professor: Prof°. Dr°. Benísio ferreira da Silva Filho.

CURITIBA  
2023

# ESTUDO IN SÍLICO DA PROTEÍNA BALF4 DO HUMAN GAMMAHERPESVIRUS 4 – HHV4 (ESPEIN BAAR VÍRUS) COMO POSSÍVEL ALVO DE VACINA DE RNAM

ANNA LAURA COLUCIUC SPRADA  
CARLOS HENRIQUE SCARAMELLA MILLARCH  
KLEVERSON ALBERTO BODIN

## RESUMO

O vírus Epstein-Barr é um patógeno que provoca a doença mononucleose infecciosa, conhecida popularmente como “doença do beijo”. O mecanismo de transmissão é pela saliva, mucosa infectada, secreções genitais, sendo alvo principal os linfócitos B. Este vírus, comum no mundo inteiro e pouco divulgado, infecta jovens e adultos. Estudos apontam que 95% da população adulta já foi infectada, porém a grande maioria se demonstra assintomático em escala mundial. Em sua fase de latência, o Epstein-Barr está associado ao linfoma de Burkitt, Doença de Hodgkin, carcinoma nasofaríngeo, linfomas de células T e de células NK (Natural Killers), entre outros. O Epstein-Barr, não possui vacina ou tratamentos. Este estudo consiste no alinhamento genético das proteínas do envelope viral do Epstein-Barr, resultando na escolha da proteína que possui menor instabilidade, para se tornar alvo no desenvolvimento de uma vacina com obtenção de nanoanticorpos de camelídeos VHH. Com os resultados, será possível identificar mutações em sequências genéticas, detectando trechos com maior conservação das proteínas que são identificadas pelos anticorpos, com o intuito de melhoria e atualizações no desenvolvimento de vacina. O alinhamento foi realizado com o auxílio do software Gene Runner e do banco de dados do NCBI, realizando alinhamento genético para comparação das sequências do vírus, especificadamente, das proteínas do envelope viral do HHV-4. Com base nas informações obtidas, foi possível mensurar que a proteína BALF4 (gB) possui um maior trecho, com 286 aminoácidos que não sofrem mutação, com trecho conservado, possibilitando o isolamento e inoculação em camelídeos, obtendo

nanoanticorpos VHH, para o desenvolvimento de uma possível e eficaz vacina contra o HHV-4.

Palavras-chave: proteína; Epstein-Barr; vacina; alinhamento; nanoanticorpos.

## **ABSTRACT**

The Epstein-Barr virus is a pathogen that causes the disease infectious mononucleosis, popularly known as "kissing disease". The mechanism of transmission is through saliva, infected mucosa, genital secretions, the main target being B lymphocytes. This virus, common worldwide and not very well known, infects young people and adults. Studies indicate that 95% of the adult population has already been infected, but the vast majority are asymptomatic worldwide. In its latent phase, Epstein-Barr is associated with Burkitt's lymphoma, Hodgkin's disease, nasopharyngeal carcinoma, T-cell and NK-cell lymphomas (Natural Killers), among others. Epstein-Barr has no vaccine or treatments. This study consists of the genetic alignment of the Epstein-Barr viral envelope proteins, resulting in the choice of the protein that has less instability, to become a target in the development of a vaccine with the obtaining of nanoantibodies from VHH camelids. With the results, it will be possible to identify mutations in genetic sequences, detecting stretches with greater conservation of proteins that are identified by antibodies, with the aim of improving and updating vaccine development. The alignment was performed with the help of the Gene Runner software and the NCBI database, performing genetic alignment to compare the virus sequences, specifically, the HHV-4 viral envelope proteins. Based on the information obtained, it was possible to measure that the BALF4 (gB) protein has a longer stretch, with 286 amino acids that do not undergo mutation, with a conserved stretch, enabling the isolation and inoculation in camelids, obtaining VHH nanoantibodies, for the development of a possible and effective vaccine against HHV-4.

Keywords: protein; Epstein-Barr; vaccine; alignment; nanoantibodies.

## 1 INTRODUÇÃO

O vírus Epstein-Barr foi descoberto e documentado em 1964 por Yvone Barr, graduada pela Universidade de Londres e pelo patologista e especialista em microscopia eletrônica, Michael Anthony Epstein, professor emérito da Universidade de Bristol (FERREIRA, 2019, p. 17), ocasionando uma homenagem ao nome do vírus. O vírus de interesse, pertence ao herpesvírus humano (HHV), sendo ele, pertencente a um dos oito vírus da espécie HHV, o HHV-4 Vírus Epstein-Barr, que possui uma partícula viral com tamanho aproximado de 150nm de diâmetro, com o material genético constituído por DNA linear fita dupla, sendo o EBV1 com 184 mil pares de base, 85 genes e o EBV2 com aproximadamente 172,8 mil pares de bases e 82 genes (CARLOS, 2017, p. 24). O material genético está envolto por um nucleocapsídeo com 162 capsômeros, variando de 150 a 180 nanômetro de diâmetro, que protege o DNA do vírus. (OLIVEIRA, FREITAS, ARCURI, 2012, p. 2). Compondo a estrutura, temos o tegumento, composto por proteínas tegumentares e por fim, em superfície, há um envelope viral, formado por uma bicamada lipídica, contendo glicoproteínas do envelope, essenciais para a entrada, fusão e interações com as células do hospedeiro (CARLOS, 2017, p. 16) O vírus Epstein-Barr se trata de um patógeno, desencadeador uma doença viral, que provoca patologia em seres humanos, mais especificadamente, a doença mononucleose infecciosa (MI), conhecida popularmente como “doença do beijo”. O seu principal mecanismo de transmissão é pelo contato com uma mucosa infectada, secreções genitais ou fluído oral. Este vírus é bastante comum no mundo inteiro, infectando jovens e adultos na faixa etária de 15 a 25 anos. Estudos apontam que 95% da população adulta já foi infectada, porém a grande maioria se demonstra assintomático (CUNHA, CARNEIRO, IZABEL, PIMENTA, 2021, p. 2). Após a exposição ao vírus, o alvo principal são os linfócitos B, que a partir do contágio, inicia a expressão de proteínas nucleares para que seja alterado o funcionamento natural do linfócito, e em defesa, o organismo inicia a sua resposta imunológica, produzindo anticorpos contra o capsídeo do vírus e as proteínas por ele gerada (BIGGI, 2019, p. 5). Ainda não há um tratamento direcionado diretamente ao vírus, o tratamento disponível no momento envolve repouso durante a fase aguda da doença, ingestão líquidos, evitar atividades físicas, a administração de analgésicos e antitérmicos vendidos sem prescrição médica para aliviar apenas os sintomas ocasionados. (OLIVEIRA, FREITAS, ARCURI, 2012, p. 6)

O diagnóstico laboratorial diferenciado é muito importante, pois, a sintomatologia pode ser confundida com outras doenças (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009, p. 384). A sorologia de pessoas infectadas apresenta anticorpos heterófilos e linfocitose atípica (SANT'ANA, 2007, p.4), outros métodos para diagnosticar a doença é o Método Elisa e o PCR (reação em cadeia da polimerase). O interesse no conhecimento e acompanhamento para profissionais da saúde, principalmente para a classe médica, é de importante observação, pois o EBV se caracteriza como um vírus oncogênico, tendo ele um alto potencial de desenvolvimento de cânceres (SILVA, ZUCOLOTO, 2003, p. 2). Sua infecção se apresenta de forma mundial, mas apesar da grande prevalência e impacto na saúde, o EBV, atualmente não possui vacinas ou tratamentos (KAYE, 2021, p.1), por este motivo temos o objeto de realizar um estudo e alinhamento genético das proteínas que compõe o envelope viral do Epstein-Barr, com base nos resultados, teremos apontamentos para eleger qual proteína sofre menos mutações genéticas e torna mais propensa a ser alvo no desenvolvimento de vacina para imunização.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

O vírus de interesse, pertence ao herpesvírus humano (HHV), que possui origem da palavra grega herpein, que significa rastejar, associado as lesões que remetiam o rastejar na pele do hospedeiro infectado (DICIONÁRIO ETIMOLÓGICO, 2023). O vírus HHV pertence a ordem Herpesvirales, classificados em três famílias Alloherpesviridae, Malacoherpesviridae e Herpesviridae, subdividida em três subfamília Alphaherpesvirinae ( $\alpha$ ), Betaherpesvirinae ( $\beta$ ) e Gammaherpesvirinae ( $\Gamma$ ), gênero Lymphocryptovirus (FERREIRA, 2019, p. 17). No desenvolvimento do trabalho, demos ênfase ao HHV-4 Vírus Epstein-Barr, pertencente a ordem Herpesvirales, família Herpesviridae, subfamília Gammaherpesvirinae, gênero Lymphocryptovirus (BIGGI, 2019, p. 5), que possui uma partícula viral com tamanho aproximado de 150nm de diâmetro, com o material genético constituído por DNA linear fita dupla, sendo o EBV1 com 184 mil pares de base, 85 genes e o EBV2 com aproximadamente 172,8 mil pares de bases e 82 genes (CARLOS, 2017, p. 24). O material genético está envolto por um nucleocapsídeo com 162 capsômeros, variando de 150 a 180 nanômetro de diâmetro, possui formato icosaédrico uniforme, robusto e simétrico, que protege o DNA do vírus (FERREIRA, 2019, p. 17), além destes, o vírus possui tegumento aparentemente fibroso, assimétrico e composto por

proteínas tegumentares, por fim, apresenta na superfície um envelope viral, formado por uma bicamada lipídica, contendo glicoproteínas do envelope (gp350, gp42, gH, gL, gB, gM e gN, gp220, UL43, gp 48 e gp150), (FERREIRA, 2019, p. 19), elas são essenciais para a entrada, fusão e interações com as células do hospedeiro. Seguindo a característica da sua família, o EBV se mantém latente dentro das células, durante um longo período (FERREIRA, 2019, p. 17). Se trata de uma virose transmitida pelo contato com uma mucosa infectada, secreções genitais ou fluido oral. Após a exposição, o alvo principal são os linfócitos B, que a partir do contágio, inicia a expressão de proteínas nucleares para que seja alterado o funcionamento natural do linfócito, e em defesa, o organismo inicia a sua resposta imunológica, produzindo anticorpos contra o capsídeo do vírus e as proteínas por ele gerada (SANT'ANA, 2007M p. 2). Com uma carga viral alta, o vírus pode colonizar as células B e induzir uma resposta das células T que causam a doença Mononucleose Infecciosa (BIGGI, 2019, p. 13), para alguns EBV-soropositivos a infecção é clinicamente assintomática, mas quando relacionada a doença MI, há um período de incubação e os sintomas aparecem em formação da tríade: febre, 34 tonselíte, linfadenopatia. Outros achados clínicos são a esplenomegalia, hepatomegalia, edema faríngeo (MOREIRA, MACHADO, XAVIER, MONTEIRO, CUNHA, GARRIDO, 2011, p.1), entre outros. Para se ter o diagnóstico, é utilizado métodos clínicos e laboratoriais, como testes sorológicos, para busca de anticorpos IgM anti capsídeo viral (VCA) (OLIVEIRA, FREITAS, ARCURI, 2012, p.3), para diagnóstico da infecção ativa e os níveis de IgG, realizado hemograma para identificação de linfocitose e lesão hepatocelular, como a Aspartato aminotransferase (AST) e Alanina aminotransferase (ALT). O EBV está na listagem de vírus oncogênicos, estando associado a alguns tipos de cânceres, como o de pescoço, cabeça e o de sistema linfático, como Linfoma de Burkitt, Linfoma de Hodgkin, carcinomas gástricos e nasofaríngeo (OLIVEIRA, FREITAS, ARCURI, 2012, p. 4). Deficiências na detecção precoce e conduta médica para os pacientes oncológicos (incluindo acesso a métodos mais efetivos de diagnóstico e tratamento) nos países em desenvolvimento tornam o impacto dos cânceres até mais significativo nesses países em relação aos países desenvolvidos. Apesar da grande prevalência e impacto na saúde, o EBV, atualmente não possui vacinas ou tratamentos (KAYE, 2021, p.1). Segundo pesquisadores (WEI, BU, NGUYEN, 2022), há estudos em andamento, que indicam que quatro glicoproteínas específicas do envelope viral

(gp350, gH, gL e gp42), dividem a entrada nos principais locais de replicação do vírus, células B e células epiteliais. O estudo projeta uma vacina de nanopartículas utilizando essas proteínas e demonstra o desencadeamento de anticorpos neutralizantes que protegem contra infecções in vivo.

Foi projetado uma vacina de nanopartículas exibindo essas proteínas e mostramos que ela provoca potentes anticorpos neutralizantes que protegem contra infecções in vivo. Projetamos proteínas gH/gL e gH/gL/gp42 de cadeia única que foram fundidas à ferritina bacteriana para formar uma nanopartícula de automontagem. A análise estrutural revelou que gH/gL e gH/gL/gp42 de cadeia simples adotaram uma conformação semelhante às proteínas do tipo selvagem, e os picos de proteína foram observados por microscopia eletrônica. (WEI, BU, NGUYEN, 2022).

Os testes induziram anticorpos neutralizantes em camundongos, furões e primatas não humanos que inibiram a entrada do EBV nas células B e nas células epiteliais (WEI, BU, NGUYEN, 2022). Quando misturado com uma vacina de nanopartículas gp350 (gp350D123), nenhuma competição imune foi observada. Segundo Wei, Bu, Nguyen, a confirmação da eficácia in vivo, camundongos humanizados foram desafiados com EBV após transferência passiva de IgG de camundongos vacinados com controle, gH/gL/gp42+gp350D 123, ou gH/gL+gp350D 123 nanopartículas. Esta vacina bivalente de nanopartículas de EBV representa um candidato promissor para prevenir a infecção pelo vírus e malignidades relacionadas ao EBV em humanos (WEI, BU, NGUYEN, 2022).

### **3 METODOLOGIA**

O trabalho foi desenvolvido com o auxílio do software GeneRunner e a plataforma de banco de dados NCBI, com isso foi realizado um alinhamento genético para comparação das sequências do vírus, mais especificadamente, das proteínas do envelope viral do Epstein-Barr vírus. Com as informações dos resultados obtidos, foi possível mensurar qual proteína sofre menos mutação, e qual é a proteína candidata para o desenvolvimento de uma vacina.

#### 4 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

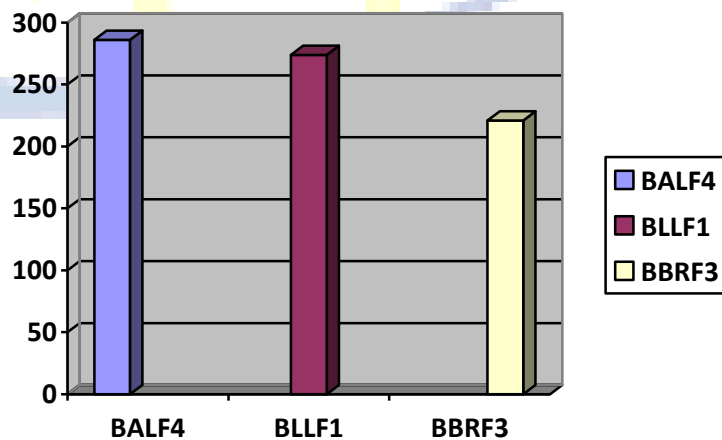
Realizamos o alinhamento genético das proteínas do envelope viral do HHV-4, em busca de trechos que possuem uma maior sequência de aminoácidos conservados. Foi utilizado o banco de dados NCBI e software GeneRunner, para busca das informações e sequenciamentos. Como é possível observar no QUADRO 1 e GRÁFICO 1, as pesquisas e comparações nos apresentaram como resultado três proteínas com maior potencial para alvo de estudos para desenvolvimento de vacinas.

QUADRO 1 – DEMONSTRATIVO DE TRECHOS DE AMINOÁCIDOS CONSERVADOS DAS PROTEÍNAS DO ENVELOPE VIRAL DO EPSTEIN-BARR.

Proteína	Maior trecho	Segundo maior trecho
<b>BALF4 (gB)</b>	<b>286</b>	127
BXLF2 (gH)	134	67
BKRF2 (gL)	83	-
<b>BBRF3 (gM)</b>	<b>221</b>	86
BLRF1 (gN)	24	22
<b>BLLF1 (gp350/220)</b>	<b>274</b>	188
BZLF2 (gp42)	0	-
BMRF2 (UL43)	89	82
BDLF2 (gp48)	148	74
BDLF3 (gp150)	91	38

FONTE: Os autores. 2023.

GRAFICO 1 – RANKING DAS TRÊS PROTEÍNAS COM MAIOR TRECHO CONSERVADO.



FONTE: Os autores. 2023.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O objetivo do estudo é apresentar e apontar qual a melhor glicoproteína do envelope viral do Epstein-Barr para ser alvo de estudo, para a elaboração de uma vacina. Como resultado das pesquisas e sequenciamentos, obtivemos a proteína BALF4 (gB) como a escolhida, por haver um trecho com um maior número de sequências de aminoácidos, sendo ela a mais estável, ocasionando uma menor chance de mudanças na sequência do DNA do vírus de interesse.

A proteína BALF4 (gB) - YP\_401713.1 (Sequência de referência do NCBI), possui 857 aminoácidos:

```

1 mtrrrvlsvv vllaalacr1 gaqtpeqpap pattvqptat rqqtsfpfrv celsshgdlf
61 rfssdiqcps fgtrenhteg llmvfkdnii pysfkvrstt kivtniliyn gwyadsvtnr
121 heekfsvdsy etdqmdtiyq cynavkmtkd gltrvyvdrd gvnitvnlkp tgglangvrr
181 yasqtelyda pgwliwtyrt rttvnclitd mmaksnsfpd ffvtttgqtv emspfydgkn
241 ketfherads fhvrtnykiv dydnrgtnpq gerrafldkg tytlswklen rtaycplqhw
301 qtfdstiate tgksihfvtd egtssfvnt tvgielpdaf kcieeqvnt mhekyeavqd
361 rytkgqeait yfitsgglll awlpltpysl atvknltelt tptssppssp sppapsaarg
421 stpaavlrrr rrdagnattp vpptapgksl gtltnpatvq iqfaydslrr qinrmlgdla
481 rawcleqkrq nmvlreltki nptvmssiy gkavaakrlg dvisvsqcvp vnqatvtlrk
541 smrvpgsetm cysrplvsfs findtktyeg qlgtdneifl tkmtevcqa tsqyyfqsgn
601 eihvyndyhh fktiieldgia tlqtfislnt slienidfas lelysrdeqr asnvfdlegi
661 freynfqaqn iaglrkdldn avsngrnqfv dglgelmdsl gsvqgsitnl vstvgglfss
721 lvsgfisffk npfggmlilv lvagvvilvi sltrrtrqms qqpvmlypg idelaqqhas
781 gegpginpis ktelqaimla lheqnqeqkr aaqraagpsv asralqaard rfpglrrrry
841 hdpetaaall geaetef

```

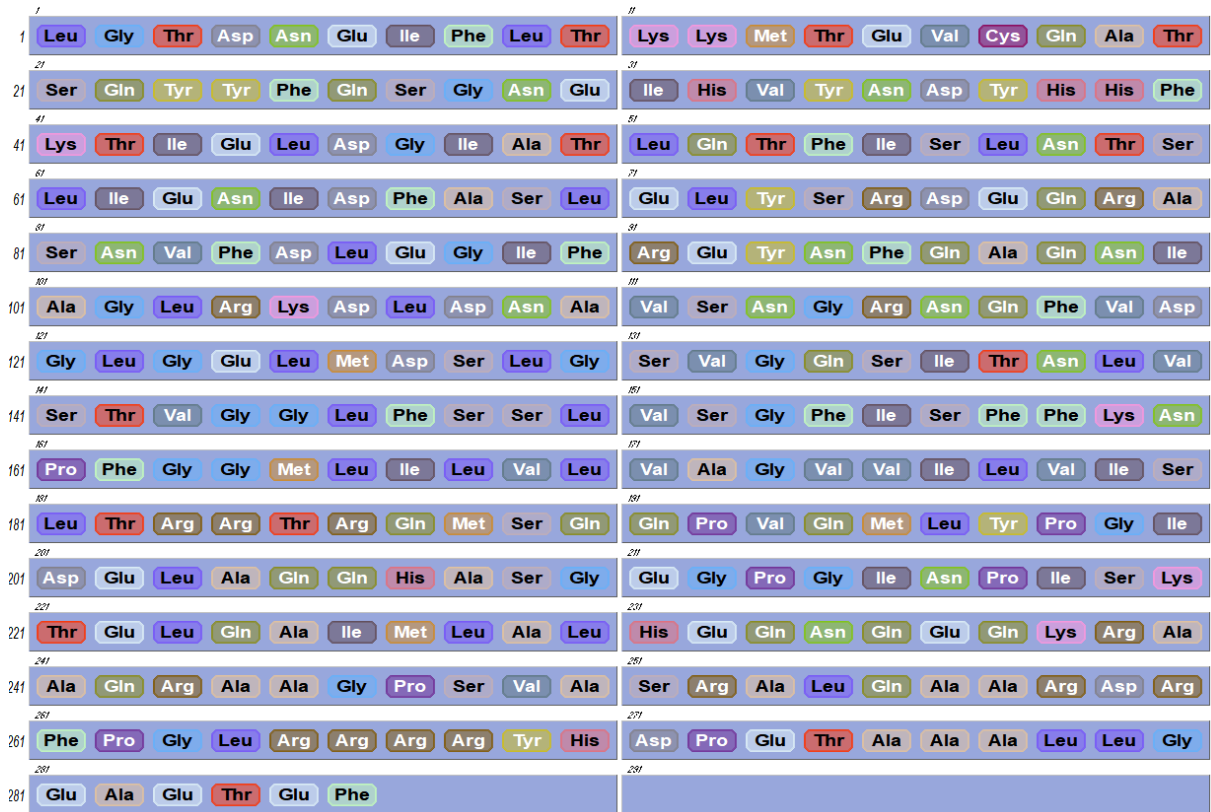
Na imagem 1, podemos observar a proteína em sua modelagem tridimensional e na imagem 2, o trecho conservado do seu alinhamento genético:

IMAGEM 1: IMAGEM TRIDIMENCIONAL DA GLICOPROTEÍNA BALF4.



FONTE: Acervo do NCBI.

IMAGEM 2: TRECHO DO SEQUENCIAMENTO GENÉTICO DA GLICOPROTEÍNA BALF4.



FONTE: Os autores. Utilizado o software de alinhamento no GeneRunner.

A BALF4 nos apresentou um maior trecho conservado, com sequência de aminoácido do número 572 até 857aa, IMAGEM 2. Está proteína apresenta um trecho de 286 de aminoácidos conservados.

O desenvolvimento de uma vacina de RNAm, utiliza a tecnologia de DNA recombinante, ou seja, a sequência de DNA que codifica a glicoproteína BALF4 do envelope viral é retirada e este trecho servirá de molde para síntese de RNAm *in vitro*. Este RNAm é o princípio ativo da vacina. As pessoas vacinadas irão produzir a proteína BALF4 como antígeno e irão induzir a resposta imune do organismo, o que ocorrerá em resposta de memória específica em caso de uma real infecção pelo vírus Epstein-Barr.

## REFERÊNCIAS

- Bolis, V. Karadedos, C. Chiotis, I. Chaliasos, N, Tsabouri, S. **Manifestações atípicas do vírus de Epstein-Barr em crianças: um desafio diagnóstico.** Mar-Apr 2016 • <https://www.scielo.br/j/jped/a/WpfFcFDMP6Ns4RDhwkQ9Lgt/?lang=pt>.
- Biggi, A. **Ações das proteínas LMP1 e RPMS1 do vírus de Epstein-Barr (EBV) na regulação de genes codificadores de proteína de *checkpoint* imunológico em células humanas cultivadas *in vitro*.** Botucatu, SP. 2019
- Carlos, A. **MicroRNA no vírus Epstein-Barr: identificação, predição de alvos e rede de proteínas.** 2017. (<https://repositorio.ufpb.br/jspui/bitstream/tede/9820/2/Arquivototal.pdf>).
- Coan, B. **Efeitos da Oncoproteína LMP1 do Vírus de Epstein-Barr no Potencial de Invasão e na Expressão de microRNAs Endógenos em Células Humanos *in vitro*.** Botucatu, SP. 2016.
- Cunha, Y. R. de O., Carneiro, L. K. B. C., Izabel, T. D. S. S., & Pimenta, R. C. (2022). **VÍRUS DO EPSTEIN-BARR: INFECÇÃO, MANIFESTAÇÕES E ONCOGÊNESE.** Revista Da Faculdade De Odontologia Da UFBA, 51(3), 70–81.
- De Jesus, O. Smith, PR. Spender, LC, Karstegl, C. Niller, HH, Huang, D. Farrell, PJ. **Updated Epstein-Barr vírus (EBV) DNA sequence and analysis of a promoter for the BART (CST, BARF0) RNAs os EBV.** J Gen Virol. 2003 Jun; doi: 10.1099/vir.0.19054-0. PMID: 12771413.
- De Lima, M. Rabenhorst, S. **Papel dos genes latentes do vírus Epstein-Barr na oncogênese.** Revista de Ciências Médicas e Biológicas. Ceará.
- Dias, E. Rocha, M. Carvalho, M. Amorin, L. **Detecção do vírus Epstein-Barr em tonsilites recorrentes.** Set. 2007.
- DICIONÁRIO ETIMOLÓGICO. **Etimologia e Origem das Palavras.** Acesso em 16 de Mar. 2023. <https://www.dicionarioetimologico.com.br/herpes>.
- Ferreira, A. **Mononucleose infecciosa e síndromes mononucleósicas: etiologia, fisiopatologia, diagnóstico e terapêutica.** Universidade de Lisboa. 2019.
- Fugl A, Andersen CL. **Epstein-Barr virus and its association with disease - a review of relevance to general practice.** BMC Fam Pract. 2019 May 14;20(1):62. doi: 10.1186/s12875-019-0954-3. PMID: 31088382; PMCID: PMC6518816.
- Kanda. T. **EBV – Encoded Latente Genes.** Springer Link. Junho, 2019.
- Moreira, E. Machado, A. Machado, L. Xavier, C. Monteiro, C. Cunha, J. Garrido, C. **Infecção pelo vírus Epstein Barr e hepatite.** Nascer e Crescer, revista do hospital de crianças Meria Pia. 2011.

NCBI. **National Center for Biotechnology Information**. Acesso: Janeiro a Março de 2023. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>>

NEWS.MED.BR, 2022. **Vacina pode proteger contra o Epstein-Barr, o vírus por trás da esclerose múltipla e outras condições**. Disponível em: <<https://www.news.med.br/p/medical-journal/1416690/vacina-pode-protoger-contra-o-epstein-barr-o-virus-por-tras-da-esclerose-multipla-e-outras-condicoes.htm>>. Acesso em: 2 mar. 2023.

Oliveira, J. Freitas, R. Arcuri, L. **O vírus Epstein-Barr e a mononucleose infecciosa**. Artigo Científico. São Paulo. 2012.

Plata L, Oviedo J, Orozco B. Revisión sistemática: **estrategias virales para la inducción de cáncer “virus de Epstein-Barr: latencia y mecanismos asociados a la oncogénesis viral**. Revista de la Universidad Industrial de Santander. Set 2018.

Sample J, Young L, Martin B, Chatman T, Kieff E, Rickinson A, Kieff E. **Epstein-Barr virus types 1 and 2 differ in their EBNA-3A, EBNA-3B, and EBNA-3C genes**. J Virol. 1990 Sep;64(9):4084-92. doi: 10.1128/JVI.64.9.4084-4092.1990. PMID: 2166806; PMCID: PMC247870.

Sant’ana Jr, P. **Mononucleose Infecciosa: Conceito, Diagnóstico e Tratamento**. Anais da Academia de Ciências e Tecnologia de São José do Rio Preto. 2007.

Santos, M. Morais, M. Fonseca, D. Faria, A. Silva, I. Carvalho, A. Leão, J. **Herpesvírus humano: tipos, manifestações orais e tratamento**. Rev.Odonto. 2012.

Silva Filho, B. **Biotecnologia e Bioinformática**. Curso de Biomedicina, Uninter. Aulas 01 a 06. Curitiba-PR. 2021.

Silva, A. Zucoloto, S. **O papel do vírus Epstein-Barr na tumorigênese humana**. Ribeirão Preto. 2003.

Stephens P, Oliveira M, Riberio F, Carneiro L. **Virologia**, Capítulo 2. (<https://www.epsjv.fiocruz.br/sites/default/files/cap2.pdf>).

Wei-Hung Chen, JungHyun Kim, Wei Bu, Nathan L. Placa, Yaroslav Tsybovsky, Yanmei Wang, Ana Hostal, Sarah F. Andrews, Rebecca A. Gillespie, Misook Choe, Tyler Stephens, Eun Sung Yang, Amarendra Pegu, Caroline E. Peterson, Brian E. Fisher, John R. Mascola, Stefania Pittaluga, Adrian B. McDermott, Masaru Kanekiyo, Sr. Gordon Joyce, Jeffrey I. Cohen, **O vírus Epstein-Barr gH/gL tem múltiplos locais de vulnerabilidade para neutralização do vírus e inibição da fusão**, Immunity, 55, 11, (2135-2148.e6), (2022).

Womack J, Jimenez M. **Common questions about infectious mononucleosis**. Am Fam Physician. 2015 Mar 15;91(6):372-6. PMID: 25822555.