

ОНКОГЕНИ ВИРУСИ И ЊИХОВА УЛОГА У НАСТАНКУ ТУМОРА

Маја ЂУПИЋ¹, Ивана ЛАЗАРЕВИЋ¹, Нада КУЉИЋ-КАПУЛИЦА²

¹Институт за микробиологију и имунологију, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд;

²Војномедицинска академија, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Онкогени вируси су туморски ДНК и РНК вируси који имају способност да малигно трансформишу ћелију. Оно што је заједничко за обе групе вируса јесте да свој генетски материјал уграђују у геном ћелије у потпуности или један његов део (ДНК вируси), или се као провирусни ДНК интегришу у ћелијски хромозом (РНК вируси). Инфицирана ћелија се фенотипски мења, настају промене у понашању ћелије, односно промене на нивоу раста и размножавања. ДНК онкогени вируси имортализују само непермисивне ћелије у којима може да се изврши експресија раних вирусних гена, чији производи удружени са производима антионкогена могу да изазову трансформацију ћелије. Туморски РНК вируси изазивају малигну трансформацију и пермисивних и непермисивних ћелија преваходно механизмом активације протоонкогена. У односу на начин којим изазивају онкогенезу, разликују се три групе РНК онковируса. Туморски ДНК вируси припадају различитим фамилијама ДНК вируса, док РНК вируси припадају само фамилији ретровируса. Малигна трансформација ћелија која је изазвана вирусима представља само етапу у сложеном процесу настанка тумора.

Кључне речи: хумани онковируси; молекулски механизми онкогенезе; РНК онковируси; ДНК онковируси

УВОД

Настанак тумора је сложен и дуготрајан процес који почиње малигним променама у ћелији, а могу га изазвати различите ноксе. Важну улогу у овом мултифакторском процесу настанка малигних обољења играју вируси који имају својство да малигно трансформишу ћелију, због чега носе назив туморски или онкогени вируси. Да би били задовољени биолошки критеријуми успостављања узрочне везе између вируса који поседује онкогени потенцијал и тумора чији настанак је вирус изазвао, неопходно је потврдити вирус у ћелији, како пре њене малигне трансформације, тако и после настанка тумора [1, 2].

Постоји већи број туморских вируса који су, према типу нуклеинске киселине и биофизичким особинама вириона, сврстани у неколико фамилија. ДНК вируси су разноврснији, јер припадају различитим фамилијама ДНК вируса, мада туморе код људи изазивају само неке фамилије вируса. Сви РНК туморски вируси су сврстани у породицу *Retroviridae* (потпородица *Oncovirinae*) [3]. Оно што је заједничко за обе групе вируса јесте да свој генетски материјал уграђују у геном ћелије, у потпуности или један његов део (ДНК вируси), или се као провирусна ДНК интегришу у ћелијски хромозом (РНК вируси). Инфицирана ћелија се фенотипски мења, настају промене у понашању ћелије, односно промене на нивоу раста и размножавања. Туморски вируси ово постижу суштински на два начина: уношењем „трансформишућих гена” у ћелију и побуђујући или мењајући експресију постојећих ћелијских гена, који врше контролу над растом и диференцијацијом ћелија [3, 4].

КОНТРОЛНИ МЕХАНИЗМИ РАСТА И РАЗМНОЖАВАЊА ЋЕЛИЈА

Еукариотске ћелије имају две групе ћелијских гена који контролишу понашање ћелије. То су прото-

онкогени (*c-onc*) и антионкогени или туморски супресорски гени. Туморски вируси на различите начине могу да мењају њихову експресију, односно да их активирају или деактивирају, чиме се нарушава нормална функција ћелијских гена над контролом раста и размножавања ћелије [5].

Протоонкогени имају кључну улогу у ћелијској пролиферацији. Њихова експресија је у нормалној ћелији прецизно регулисана. Велики број механизма може да наруши овако прецизно регулисан контролни механизам, као, на пример, тзв. поинт (*point*) мутације, амплификације, хромозомске транслокације или инсерције вирусног генома у геном ћелије. Активацијом протоонкогена, коју претежно изазивају РНК туморски вируси, настаје квантитативно или квалитативно измењен производ, чиме је контрола раста ћелије нарушена, што доводи до трансформације ћелије [4].

Антионкогени или туморски супресорски гени, као друга група ћелијских контролних гена, имају улогу у процесу заустављања раста и диференцијације ћелија. Уколико дође до деактивације антионкогена инфекцијом ћелије неким ДНК туморским вирусом, контрола раста и размножавања ћелије се губи, ћелија постаје имортализована и почиње њена бесконачна деоба. Постоји велики број антионкогена, али су само два која су одговорна за настанак малигних тумора код људи добро проучена. То су ретинобластом (*Rb*) и *p53* антионкоген.

Rb антионкоген кодира протеински производ *p105*, који је један од главних инхибитора деобе ћелије. У току инфекције ћелије ДНК туморским вирусима производи њихових трансформишућих гена могу да интерагују са *p105*, чиме врше његову функционалну деактивацију [4, 5]. Други антионкоген – *p53*, преко својих протеинских производа (*p53* и *p21*), спречава ћелију да уђе у *S* фазу деобног циклуса, односно омогућава ћелији предах у *G1* фази. Интеракција са производима трансформишућих гена ДНК вируса доводи до промене конфигурације *p53*,

а тиме и губитка контроле над пролиферацијом и диференцијацијом ћелије [1, 5].

Механизми малигне трансформације ћелије изазване ДНК и РНК туморским вирусима се разликују. ДНК онкогени вируси претежно врше деактивацију антионкогена, док туморски РНК вируси активирају протоонкогене.

МЕХАНИЗМИ МАЛИГНЕ ТРАНСФОРМАЦИЈЕ ЋЕЛИЈЕ ДНК ТУМОРСКИМ ВИРУСИМА

ДНК онкогени вируси имортализују само непермисивне ћелије у којима може да се изврши експресија раних вирусних гена (рани сет гена који садржи трансформишуће гене), чији производи удружени са производима туморских супресорских гена (антионкогена) могу да услове трансформацију ћелија. Према томе, за трансформацију непермисивних ћелија овим вирусима неопходна је интеграција оног дела вирусног генома у коме су позиционирани трансформишући гени, али не и потпуне вирусне ДНК [6, 7]. Туморски ДНК вируси припадају различитим фамилијама ДНК вируса (изузев *Parvo* и *Poxvirusa*). Неки од њих се доводе у везу са настанком тумора код људи, док већина ових вируса изазива туморе код животиња.

ТУМОРСКИ ДНК ВИРУСИ КОЈИ ИЗАЗИВАЈУ НАСТАНАК МАЛИГНИХ ОБОЉЕЊА КОД ЉУДИ

Хумани папилома вируси

Данас је познато више од 100 типова хуманих папилома вируса (*human papilloma virus* – *HPV*), који на различитим местима изазивају, превасходно, бенигне туморе код људи, мада се неки *HPV* типови доводе у везу са малигним обољењем гениталног тракта код човека [8]. Према месту настанка, тумори изазвани *HPV* могу се јавити на кожи или слузницама, где су и најчешћи. Разликују се бенигни *HPV* тумори на кожи руку и стопала у виду плантарних или верукозних брадавица, обично изазвани *HPV* типовима 1-4, 5-8, 17, 20 и 36, док другу групу чине папиломи усне шупљине и ларинкса, за чији настанак су одговорни *HPV* типови 6-11.

Познато је да инфекција различитим типовима *HPV* не носи увек ризик за настанак малигне трансформације ћелије. Тако су аногенитални типови *HPV*, на основу своје специфичне удружености са појединим типовима лезија, сврстани у три групе „онкогеног ризика”, и то: малог (*HPV* типови 6, 11, 42, 43 и 44), умереног (*HPV* типови 31, 33, 35, 51 и 52) и великог (*HPV* типови 16, 18, 45 и 56), који у високом проценту корелирају са карциномом грлића материце [9-11].

HPV имортализује кератиноците. Молекулски механизми трансформације ћелије нису у потпуности познати, али се онкогенеза повезује с улогом два рана вирусна гена – *E6* и *E7*, чији су протеински производи одговорни за малигну промену ћелије. Про-

извод *E6* се везује за ћелијски *p53* протеин, док се производ *E7* везује за производ *Rb* гена, чиме долази до функционалног губитка оба антионкогена током контроле заустављања раста и диференцијације ћелија [12].

Херпес симплекс вирус тип 2 и цитомегаловирус

Данашња сазнања о херпес симплекс вирусу тип 2 (*herpes simplex virus type 2* – *HSV2*) и цитомегаловирусу (*cytomegalovirus* – *CMV*) упућују на њихову значајну кофакторску улогу у настанку карцинома грлића материце (*HSV2* и *CMV*), односно настанку Капошијевог саркома (*CMV*). Молекулска основа малигне трансформације ћелије под утицајем ових вируса није у потпуности разјашњена. Влада мишљење да су догађаји у току ране фазе репликације вируса и синтеза производа „непосредних раних” (енгл. *immediate early*) вирусних гена одговорни за промену експресије протоонкогена у смислу њихове активације, која се каскадно одвија, и то активацијом *c-fos*, *c-jun* и *c-myc*, због чега долази до стимулације у расту и пролиферацији ћелија [18].

Присуство *HSV2* и *CMV* у гениталном тракту жена са потврђеном *HPV* инфекцијом повећава инциденцију настанка малигног обољења на грлићу материце. Од посебног су значаја, како у медицинском, тако и у епидемиолошком погледу, асимптоматске *HSV2* и *CMV* инфекције, у току којих повремено долази до активне репликације вируса, праћене његовим излучивањем гениталним секретима, јер могу да буду узрок тежих запаљењских стања на грлићу материце, чак до настанка малигнух промена његовог епитела. Данашња сазнања о поменутих вирусима их ипак сврставају у кофакторе који су значајни за настанак карцинома грлића материце [19, 20].

Херпес вируси

Ејштајн-Баров вирус

Епштајн-Баров (*Epstein-Barr*) вирус (*EBV*) се доводи у везу са настанком *B* и *T* ћелијских лимфома и карцинома назофаринкса. Постоје три различита *B* лимфома удружена са *EBV*: Буркитов (*Burkitt*) лимфом (*BL*), спорадични *BL* и *BL* повезан с имуносупресивним стањима. Хочкинов (*Hodgkin*) лимфом и *T* ћелијски лимфом се сматрају четвртим типом лимфома повезаним са *EBV* [13].

Буркитов лимфом (*BL*) је тумор лимфоидног ткива доње вилице, који се најчешће јавља код деце Централне Африке и Нове Гвинеје, који у високом проценту (95%) корелира са *EBV*. Спорадични Буркитов лимфом има мању стопу инциденције од претходног и настаје у абдомену, а код само 10-20% ових тумора доказује се присуство *EBV* генома. Буркитов лимфом удружен с имуносупресијом повезан је најчешће са трансплантацијом органа или сидом, а ДНК *EBV* се доказује код 90-100% ових тумора. *EBV* као *B* ћелијски митоген стимулише раст ових ћели-

ја, изазива њихову трансформацију и имортализује их [14, 15].

Постоје различита гледишта о механизму малигне трансформације В ћелија овим вирусом. Један од најзначајнијих је, свакако, транслокација ћелијског *c-myc* онкогена са 8. хромозома на 14. хромозом, што доводи до појачане транскрипције која је под контролом имуноглобулинских гена за тешке ланце. Могућа је и транслокација ћелијског протоонкогена са 2. хромозома на 22. хромозом. Други механизам везан је за промене на нивоу *p53* антионкогена. Туморски измењене *EBV* позитивне ћелије експримирају на својој површини различите протеине – антигене вируса, као што су *EBV* нуклеарни антиген (*EBNA1*) и латентни мембрански антиген 1 и 2 (*LPM 1* и 2). Сматра се да *LPM1* у В ћелијама изазива експресију *Bcl-2* и *A20* протеина с антиапоптозном активношћу, који онемогућавају нормално програмирану смрт ћелија [15-17].

Хумани херпес вирус 8

Хумани херпес вирус 8 (*HHV8*), или херпес вирус Капошијевог саркома (*KSHV*), повезан је са настанком Капошијевог саркома, посебно код имунокомпромисованих болесника. Мада се механизам ове карциногенезе не познаје довољно, постоји висок ризик (>50%) да се код клинички здравих *HIV*-позитивних особа које су *HHV8* серопозитивне развије Капошијев сарком [21].

Вирус хепатитиса В

Вирус хепатитиса В (*HBV*) и вирус хепатитиса С (*HCV*) се доводе у везу са туморима јетре. Мада је познато да ови вируси немају онкогене, њихова улога у настанку примарног хепатоћелијског карцинома је највероватније у изазивању стимулације раста ћелија јетре, која настаје као одговор на оштећење перзистентно инфицираних хепатоцита. Постоји и могућност да *HBV* уградњом генома у ћелијски хромозом

директно активира протоонкогене који губе контролу над „понашањем” ћелије, када долази до неконтролисаног раста ћелија и њихове малигне алтерације [22].

МЕХАНИЗМИ МАЛИГНЕ ТРАНСФОРМАЦИЈЕ ЋЕЛИЈЕ ТУМОРСКИМ РНК ВИРУСИМА

Туморски РНК вируси, који припадају породици *Retroviridae*, изазивају малигну трансформацију и пермисивних и непермисивних ћелија превасходно механизмом активације протоонкогена. У односу на начин којим изазивају онкогенезу, разликују се три групе РНК туморских вируса.

РНК онкогени вируси који уносе трансформишуће тзв. *V* онкогене у хромозом ћелије домаћина су трансдукујући вируси. Експресија *V* онкогена, која је под контролом јаким вирусних сигнала смештених у региону *LTR* (*long terminal repeat* – дуге понављајуће секвенце), условљава повећану производњу измењеног онкопротеина, одговорног за настанак и одржавање трансформације. Трансдукујући ретровируси представљају снажне канцерогене, који брзо трансформишу ћелије *in vitro* и изазивају туморе код животиња после кратког периода латенције [23].

Cis-активишући РНК вируси имају мали онкогени потенцијал и обично изазивају туморе после дугог латентног периода. Малигну трансформацију изазивају уношењем јаким транскрипционих промотора и појачивачких секвенци смештених у *LTR* регионима провирусне ДНК непосредно уз протоонкогене, чиме је појачана њихова експресија. Такође, инсерција провирусне ДНК доводи до инсерционе мутације онкогена. Као последица настаје измењен генски производ – онкопротеин, који је одговоран за имортализацију ћелије. Ови вируси нису способни да трансформишу ћелије у култури ћелија [4, 5, 24].

Трећу групу туморских ретровируса чине трансактивишући РНК вируси, којима припада хумани Т лимфотропни вирус 1 (*HTLV1*). Они поседују трансактивишући регулациони ген, тзв. *tax* ген, који кодира синтезу једног неструктурног протеина. Овај

ТАБЕЛА 1. Вируси који се доводе у везу с малигним обољењима код људи.

TABLE 1. Viruses involved in human malignancies.

Породице вируса Virus family	Врста вируса Type of virus	Тумор Tumour	Вируси кофактори у онкогенези Viral cofactors in oncogenesis
Папилома вируси Papilloma viruses	Хумани папилома вирус (<i>HPV</i>) типови 16, 18, 31 Human papilloma virus (<i>HPV</i>) types 16, 18, 31	Карцином грлића материце Cervical neoplasia	Цитомегаловирус (<i>CMV</i>) и херпес симплекс вирус 2 (<i>HSV2</i>) Cytomegalovirus (<i>CMV</i>) and herpes simplex virus 2 (<i>HSV2</i>)
Херпес вируси Herpes viruses	Епштајн-Баров вирус (<i>EBV</i>) Epstein-Barr virus (<i>EBV</i>)	В и Т ћелијски лимфоми, Хочкинов лимфом, карцином назофаринкса B and T cell lymphomas, Hodgkin's lymphoma, nasopharyngeal carcinoma	
	Хумани херпес вирус 8 (<i>HHV8</i>) Human herpes virus 8 (<i>HHV8</i>)	Капошијев сарком Kaposi's sarcoma	Цитомегаловирус (<i>CMV</i>) Cytomegalovirus (<i>CMV</i>)
Хепаднавируси Hepadna viruses	Вирус хепатитиса В (<i>HBV</i>) Hepatitis B virus (<i>HBV</i>)	Примарни хепатоћелијски карцином Primary hepatocellular carcinoma	
Флавивируси Flaviviruses	Вирус хепатитиса С (<i>HCV</i>) Hepatitis C virus (<i>HCV</i>)	Примарни хепатоћелијски карцином Primary hepatocellular carcinoma	
Ретровируси Retroviruses	Хумани Т лимфотропни вирус 1 (<i>HTLV1</i>) Human T lymphotropic virus type 1 (<i>HTLV1</i>)	Т лимфоцитна леукемија код одраслих особа Adult T cell leukaemia	

производ мења транскрипциону и транслациону способност других вирусних гена, а највероватније и протоонкогена. *HTLV1* је једини хумани ретровирус који код одраслих особа изазива *T* лимфоцитну леукемију [24].

ЗАКЉУЧАК

Данас је познат велики број туморских вируса, али само неки имају значајну улогу у настанку малигну обольења код људи (Табела 1). Јединствен механизам којим они изазивају трансформацију ћелије не постоји. Осим тога, малигна трансформација ћелије која је изазвана вирусима представља само етапу у сложеном процесу настанка тумора.

ЛИТЕРАТУРА

1. Minson A, Neil J, McCrae M. Viruses and cancer. In: Minson A, Neil J, McCrae M, editors. Soc for Gen Microbiol Symp 51. Cambridge: Cambridge University Press; 1994.
2. Kuljić-Kapulica N. Viruses and human tumors-Plenar lecture. VIII Congress of Yugoslav Microbiologists. Abstracts 65-8, Vrnjačka Banja, Yugoslavia; 2000 [in Serbian].
3. Dimmock NJ, Easton AJ, Leppard KN. Carcinogenesis and tumor viruses. In: Introduction to Modern Virology. 5th ed. Oxford, UK: Blackwell Science Ltd; 2001. p.274-93.
4. Marković Lj, Jovanović T, Stepanović S. Interaction between virus and cell. In: General virology. Beograd: Zelnid; 1995. p.61-81 [in Serbian].
5. Murrey PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Mechanisms of viral pathogenesis. In: Medical Microbiology. 4th ed. St Louis: Mosby Inc; 2002. p.429-41.
6. Chen JD, Lin JY, Levine AJ. Regulation of transcription, functions of the p53 tumour suppressor by the mdm-2 oncogene. Mol Med 1995; 1:141-52.
7. Nevis JR. Cell transformation by viruses. In: Knipe DM, Howley PM, editors. Fields Virology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001. p.245-83.
8. Burd EM. Human papilloma virus and cervical cancer. Clin Microbiol Rev 2003; 16(1):1-17.
9. Munoz N, Bosh FX, de Sanjose S, et al. Epidemiological classification of human papilloma viruses types associated with cervical cancer. N Eng J Med 2003; 348(6):518-27.
10. Zerbini M, Venturoli S, Cricca M, et al. Distribution and viral load of type specific HPVs in different cervical lesions as detected by PCR-ELISA. J Clin Pathol 2001; 54:377-80.
11. Cupic M. Microbiological status and the cervix uteri epithelium condition during HIV infection [dissertation]. Belgrade: School of Medicine, University of Belgrade; 2000 [in Serbian].
12. Thomas M, Pim D, Banks L. The role of the E6-p53 interaction in the molecular pathogenesis of HPV. Oncogene 1999; 18:7690-700.
13. Macnab JC, Onions D. Tumor viruses. In: Baron S, editor. Medical Microbiology. 4th ed. 2000. Dostupno na: URL: <http://www.gsbs.utmb.edu/microbook/>
14. Kuljic-Kapulica N, Tukic Lj, Stamatovic D, Berger S. Detection of Epstein-Barr virus DNA in non-Hodgkin's lymphoma by in situ hybridization. Arch Onc 1999; 7(4):159-62.
15. Masucci MG. Epstein-Barr virus oncogenesis and the ubiquitin-proteasome system. Oncogene 2004; 23(11):2107-15.
16. Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al. Cancer Medicine. 6th ed. 2003. BC Decker Inc. Dostupno na: URL: <http://www.bcdecker.com/>
17. Kuljic-Kapulica N. Detection of Epstein-Barr virus DNA in malignant lymphomas. Vojnosanit Pregl 1997; 54(5):465-8 [in Serbian].
18. Doniger J, Muralidhar S, Rosenthal LJ. Human cytomegalovirus and human herpes virus 6 genes that transform and transactivate. Clin Microbiol Rev 1999; 12(3):367-82.
19. Cupic M, Knezević A, Jevtovic DJ, et al. Cervical infections of women in different stages of HIV infection. XLIII Annual Meeting – Section of Gynecology and Obstetrics of Serbian Medical Association. Abstracts 612-620. Belgrade; 1999 [in Serbian].
20. Cupic M, Lako B, Knezevic A, Dotlic R, Bujko M. Genital herpes infection and pregnancy – Local signs of experimental Herpes simplex virus (HSV) type 1 and 2 infection after application of placental hormones. Acta Infectol Yugoslav 1998; 3:93-9.
21. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, et al. Identification of herpes virus-like DNA sequence in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. Science 1994; 266(5192):1865-9.
22. Waris G, Siddioui A. Regulatory mechanisms of viral hepatitis B and C. J Biosci 2003; 28(3):311-21.
23. Hewelett MJ, Wagner EK, editors. Retroviruses: Converting RNA to DNA. In: Basic Virology. Malden, MA: Blackwell Science Inc; 1999. p.383-405.
24. Cupic M, Kuljic-Kapulica N. Oncogenic viruses – the role in oncogenesis and tumor formation. Abstracts 68-9. Days of Microbiology Serbia and Montenegro, Herceg Novi; 2004.

ONCOGENIC VIRUSES AND THEIR ROLE IN TUMOUR FORMATION

Maja ĆUPIĆ¹, Ivana LAZAREVIĆ¹, Nada KULJIĆ-KAPULICA²

¹Institute for Microbiology and Immunology, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade;

²Military Medical Academy, Belgrade

ABSTRACT

Oncogenic viruses trigger persistent infections, which can stimulate uncontrolled cell growth by inducing cell transformation. Different oncogenic viruses use different mechanisms for infecting cells. Most oncogenic DNA viruses integrate transforming sets of genes into the host chromosome and encode proteins that bind and inactivate cell growth regulatory proteins, such as p53 and retinoblastoma gene product. Tumorous RNA viruses use different oncogenic mechanisms. Some of them encode oncogenic proteins that are almost identical to the cellular proteins involved in the control of cellular growth. The overproduction or altered function of these oncogenic materials stimulates cell growth. These RNA viruses can cause tumours rapidly. The second group of oncoviruses integrates their promoter sequences and viral enhancers near to the cel-

lular growth-stimulating gene, initiating the transformation of the cell. The third group of RNA tumour viruses encodes a protein tax that transactivates the expression of cellular genes. Virus-induced malignant transformation of the cell represents the first step in the complex process of oncogenesis.

Key words: human oncoviruses; molecular oncogenic mechanisms; DNA oncogenic viruses; RNA oncogenic viruses

Maja ĆUPIĆ
Institut za mikrobiologiju i imunologiju
Medicinski fakultet
Dr Subotića 1, 11000 Beograd
Tel/fax: 011 656 950
E-mail: tajm@eunet.yu

* Рукопис је достављен Уредништву 23. 9. 2004. године.