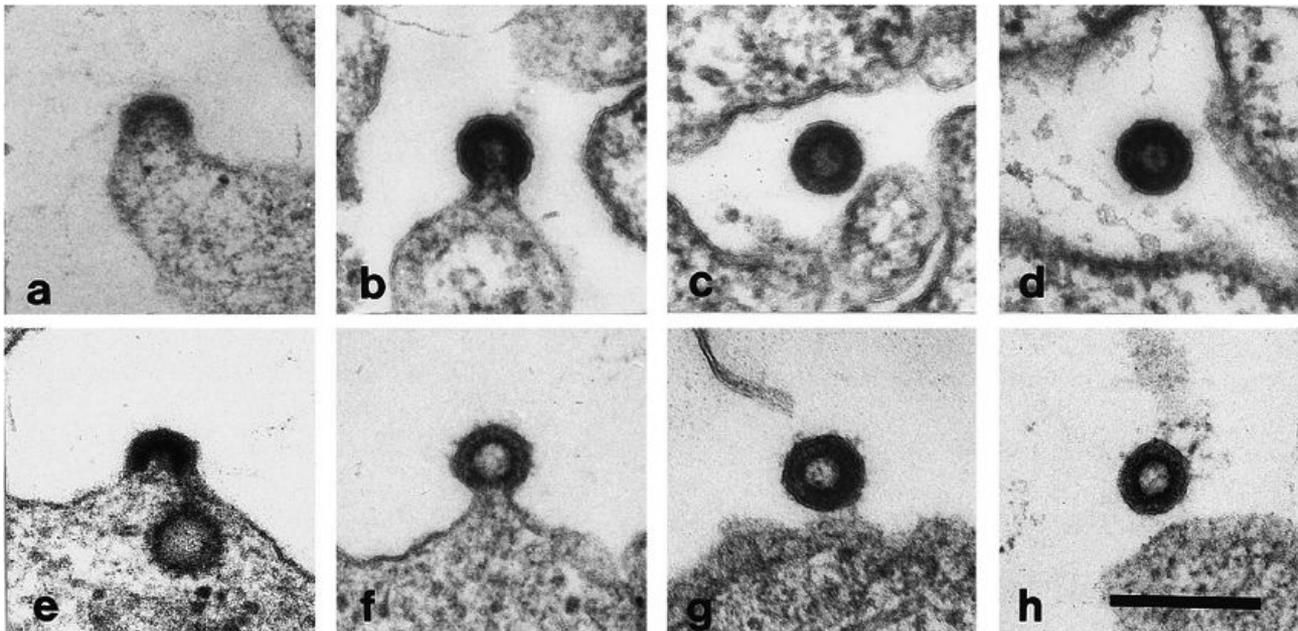


РОЛЬ ВИРУСОВ В ОНКОГЕНЕЗЕ

И.В. Жильцов

Профессор кафедры инфекционных болезней УО
«ВГМУ»



Предположения о вирусной природе рака были сделаны ещё в конце XIX — начале XX века. Первое экспериментальное подтверждение вирусного канцерогенеза получил американский патолог Френсис Пэйтон Раус. В 1910 г. он вызвал **веретеночлеточную саркому у кур** путём пересадки здоровым особям не злокачественных клеток, а фильтрата из них, пропущенного через бактериальные фильтры (свечи Шамберлена). В 1911 г. Раус опубликовал результаты своих работ. Однако только через 55 лет его взгляды были признаны мировой наукой, и в 1966 г. он получил Нобелевскую премию. Веретеночлеточная саркома кур была названа его именем (**саркома Рауса**). Активно поддерживали вирусную теорию канцерогенеза коллега Рауса американский вирусолог Ричард Эдвин Шоуп (описавший **вирусную папиллому кроликов**, названную впоследствии его именем — **папиллома Шоупа**) и советский вирусолог Лев Александрович

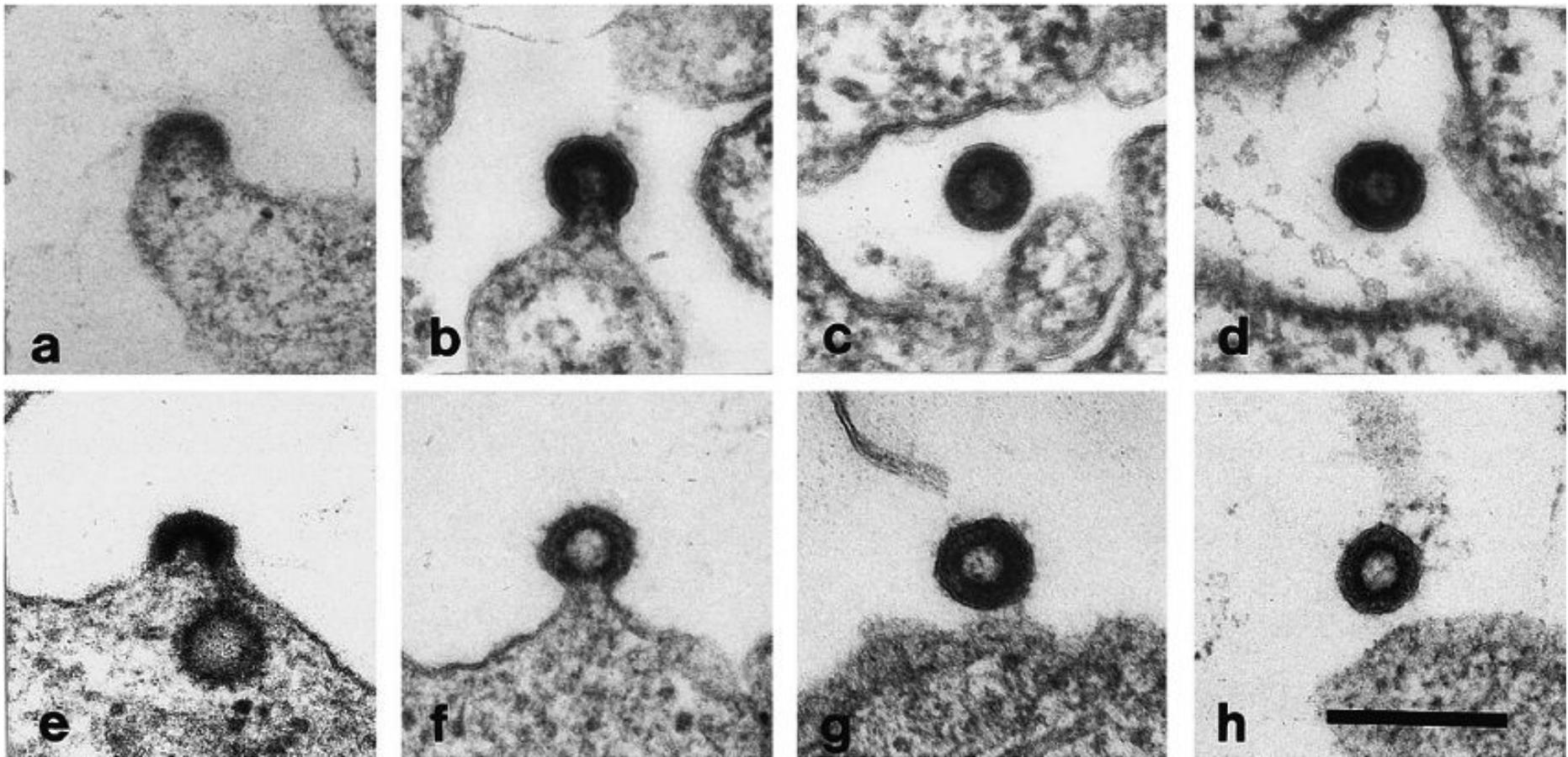
Убедительных доказательств роли вирусов в развитии опухолей у человека не было получено до 1960-х годов. Первые данные были получены при обнаружении в клетках **лимфомы Беркитта** (самой часто встречающейся детской опухоли в центральной Африке) вируса Эпштейна-Барр. На основании данных, полученных за последние сорок лет, предполагается, что **около 20% всех случаев онкозаболеваний в мире связано с тем или иным инфекционным агентом**; в частности, **около 12% всех опухолей человека вызываются онковирусами** (из них более 80% регистрируется в развивающихся странах). Вирусный онкогенез является сложным и многоэтапным процессом, и *только у небольшой доли лиц, инфицированных онковирусами, в конечном итоге развиваются опухоли*

На данный момент достоверная связь между вирусной инфекцией и развитием злокачественных новообразований у людей доказана для семи видов вирусов:

- вируса гепатита В (HBV),**
- вируса гепатита С (HCV),**
- вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ),**
- Т-лимфотропного вируса человека (HTLV-1),**
- некоторых типов вируса папилломы человека (ВПЧ),**
- герпесвируса-8 (герпесвирус, ассоциированный с саркомой Капоши, HHV-8, KSHV),**
- ВИЧ-1/2, являющийся кофактором онкогенеза для ВЭБ и герпесвируса-8.**

Эндогенные ретровирусы человека (HERV)

Фрагменты реликтовых ретровирусов (эндогенные ретровирусы, ЭРВ/**HERV**) в большом количестве присутствуют в геноме человека, составляя 5-8% от общей длины нуклеотидных последовательностей. Из **133** известных на сегодняшний день **hsERV** только **шесть** расположены в непосредственной близости от известных генов (на расстоянии до 5000 пар оснований перед сайтом начала транскрипции). При определённых условиях **HERV** могут активироваться, продуцируя полноценные вирусные частицы; генетическая последовательность **HERV-K** практически идентична геному HTDV – вируса человеческой тератокарциномы (редкой эмбриональной



Budding of recombinant HERV-K virus-like particles in insect cells (a–d) compared with HTDV in human teratocarcinoma cells (e–h). (a, c, and d) Cells infected with virus Bac-HERV-K/XB and (b) Bac-HERV-K/HB. **There are no morphological differences between recombinant HERV-K particles and HTDV.**

| Наименование семейства HERV | Клеточная и тканевая локализация (экспрессии) |
|-----------------------------|---|
| HERV-E (HERV4.1, HML) | Моноциты и плацента |
| HERV-H (RTLH-H) | Плацента, тератокарцинома, рак легких, семинома, лимфоидные клетки, рак мочевого пузыря |
| HERV-Kb (HTDV) | Клетки тератокарциномы, миелобласты (миелоидная лейкемия), семинома, лимфоидные клетки |
| HERV-K(C4) | Клетки рака простаты |
| HERV-R (ERV3); SY1-4d | Плацента, моноцитарная клеточная линия U-937, ткани плода |
| ERV9 (XA34-38) | Клеточная линии глиомы, плацента, тератокарцинома |
| RR HERV-I | Тератокарцинома яичников, клетки рака молочной железы 747D и MCF-7 |

Some proviruses are displaying open reading frames (ORF) with coding capacity for viral particles. **HERV-K sequences most likely code for the previously described human teratocarcinoma-derived virus (HTDV).**

Т-лимфотропный вирус человека (англ. Human T-lymphotropic virus, HTLV-1)

Вид Т-лимфотропного вируса приматов из рода дельтаретровирусов (Deltaretrovirus), вызывающий у людей злокачественные новообразования лимфоидной и кроветворной тканей – Т-клеточный лейкоз и Т-клеточную лимфому. **HTLV-1 передается от матери к ребенку (особенно через молоко), при половых контактах (чаще от мужчины к женщине), а также при переливании инфицированной крови и использовании инфицированных игл.** В отличие от ВИЧ, который может передаваться с бесклеточным материалом, для заражения HTLV-1 необходимо попадание в организм реципиента клеток, инфицированных вирусом. HTLV-1 широко распространен в юго-западной части Японии и на острове Окинава, где заражено более 1 млн человек.

Антитела к вирусу присутствуют в сыворотке у 35% жителей Окинавы, у 10% жителей японского острова Кюсю и менее чем у 1% проживающих в неэндемических районах Японии. Несмотря на высокий риск заражения, здесь выявляют только 500 случаев Т-клеточного лейкоза-лимфомы взрослых ежегодно. Очаги инфекции обнаружены на Тайване, в странах Карибского бассейна, включая северо-восточную часть Южной Америки, в Центральной Африке, Италии, Израиле, юго-восточной части США.

HTLV-1 не содержит онкогенов, а его трансформирующие свойства связывают с белком Tax. Этот белок с молекулярной массой 40000, кодируемый областью pX вирусного генома, вызывает активацию ряда генов (включая гены, стимулирующие пролиферацию клетки), взаимодействуя с фактором транскрипции семейства ATF/CREB и фактором транскрипции Rel. Помимо этого, HTLV-1 вызывает неопухолевые заболевания – тропический спастический паралич и прогрессирующую спастическую

Вирусы папилломы человека (ВПЧ, human papilloma virus)

К настоящему моменту роль ВПЧ в развитии рака шейки матки не вызывает сомнений. В тканях $\geq 95\%$ злокачественных опухолей шейки матки содержатся так называемые ВПЧ «высокого онкогенного риска» (ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 типов).

Среди них максимальной онкогенной активностью обладают ВПЧ 16 и 18 типов. ВПЧ достаточно часто (в $\approx 30\%$ случаев) выявляется у здоровых женщин без признаков дисплазии эпителия шейки матки и рака шейки матки. Примерно у 80% женщин иммунная система организма избавляется от вируса в пределах 1,5-2 лет после инфицирования. Таким образом, носительство этих вирусов свидетельствует не о злокачественном процессе как таковом, а о

многочисленно повышенном риске его возникновения

Рак шейки матки – на четвертом месте по заболеваемости и смертности от рака среди женщин.

ВПЧ-инфекцию переносят практически все сексуально активные люди; \approx у десяти процентов инфицированных отмечается длительная персистенция ВПЧ, что ведет к развитию характерных изменений эпителия, усугубляющихся с течением времени. ВПЧ инфицирует клетки самого глубокого слоя эпителия, где в дальнейшем постоянно присутствует в небольшом числе копий, размножение же его происходит в поверхностных слоях. В норме поверхностные клетки неспособны к дальнейшему росту и делению. **Вирус может встраиваться в их геном и подавлять функцию генов p53 и pRb, тормозящих размножение клеток;** таким образом, последние приобретают способность к неконтрольному делению, избегая проверки копирования генетического материала и накапливая мутации, ведущие в итоге к злокачественной трансформации. Малигнизация развивается спустя длительноесо (до сорока, в среднем – около двадцати лет)

Вирусы гепатита В и С (Hepatitis B virus и Hepatitis C virus, HBV/HCV)

Из общего числа зарегистрированных случаев первичного рака печени **более половины связано с инфицированием гепатитом В, четверть – с инфицированием гепатитом С, и в 22% случаев – с иными причинами.** Смертность от рака печени занимает 3-е место (после смертности от рака легкого и желудка). Каждая пятая диагностируемая в мире опухоль – первичный рак печени.

Оба вируса способны вызывать хроническую инфекцию, сопровождающуюся развитием вяло- и длительно текущего воспаления печени. Разрушение гепатоцитов запускает процессы регенерации и рубцевания, в конечном итоге приводящие к развитию цирроза и рака.

В его патогенезе играет роль как прямое действие вирусов на пораженные ткани, так и реакция со стороны иммунитета. Вирусы поддерживают в клетках состояние **активации сигнальных систем, связанных с циклинами и циклин-зависимыми киназами** – белками, контролирующими различные фазы цикла клеточного деления и обеспечивающими контроль точности репликации ДНК; это позволяет размножаться и вирусу. Также зараженные клетки приобретают способность сопротивляться апоптозу и факторам, подавляющим их репликативную активность. Свободнорадикальные формы кислорода, образующиеся в очаге хронического воспаления, приводят к **накоплению повреждений генома**, прежде всего – хромосомных aberrаций, что также способствует

Вирус герпеса человека 8 типа (HHV-8)

HHV-8 подразделяют на три варианта: А, В и С.

Вариант А связывают с **классической саркомой Капоши**, а В и С — с лимфопролиферативными заболеваниями (**выпотной лимфомамой полостей тела, болезнью Кастельмана**). Вирус широко распространен в популяции: более 25% взрослого населения и 90% ВИЧ-инфицированных имеют антитела к литическим белкам HHV-8. HHV-8, как и ВЭБ или HSV, инфицирует в первую очередь лимфоциты и ассоциирован с клеточной трансформацией и иммортализацией. Свое негативное действие HHV-8 может проявить только в случае стойкого снижения иммунитета (у ВИЧ-инфицированных в стадии СПИДа, либо на фоне длительной лучевой, стероидо- или химиотерапии). У 45% людей, имеющих коинфекцию HHV-8 и ВИЧ, в течение 10 лет развилась саркома

Выделяют следующие пути передачи инфекции: 1. половой (при анальных половых контактах, вирус обнаруживают в сперме, прямой кишке, мочеиспускательном канале, секрете предстательной железы), 2. неполовой (вирус обнаруживают в слюне), 3. при пересадке органов и тканей, 4. вертикальный (от матери к ребенку, риск такой передачи крайне низок).

HNВ-8 кодирует белки, контролирующие рост и пролиферацию клеток, и обладает генетическим сродством по отношению к представителям подсемейства радиновирусов, обладающих трансформирующими свойствами.

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ-1/2)

ВИЧ может создавать необходимые условия (иммунодефицит) для возникновения злокачественных новообразований, поражая в первую очередь клеточное звено иммунитета (Th1), ответственного, в числе прочего, за противоопухолевую защиту организма. Примерно 50% новообразований, развивающихся у ВИЧ-инфицированных в стадии СПИД, ассоциировано с вирусом Эпштейна-Барр или герпесвирусом человека 8-го типа. Чаще всего у таких больных диагностируют саркому Капоши либо одну из разновидностей неходжкинских лимфом. Частота развития прочих опухолей у ВИЧ-инфицированных также увеличивается в десятки и сотни раз, хотя **сам ВИЧ онкогенным потенциалом не обладает.**

Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ)

Известен широкий спектр патологических состояний, представленный опухолями лимфоидного и эпителиального происхождения, в возникновении которых ВЭБ принимает непосредственное участие. Доказано, что этот вирус причастен к возникновению не только **лимфомы Беркитта**, но и ряда других злокачественных и доброкачественных новообразований, таких, как **назофарингеальная карцинома, лимфома Ходжкина** и многие другие. ВЭБ широко циркулирует среди населения, о чем свидетельствует высокий процент людей, имеющих в крови антитела к ВЭБ – у 50% детей и 85% взрослых. Острая инфекция, как правило, протекает бессимптомно.

У большинства иммунокомпетентных носителей ВЭБ вирус не индуцирует опухолевый процесс. Новообразования развиваются при комплексном взаимодействии ВЭБ, иммуногенетических факторов, факторов внешней среды (паразитарных инфекций – чаще малярии, недоедания, потребления канцерогенов) и иммунодефицита (ВИЧ-инфекция, трансплантация).

Лимфома Беркитта, из которой впервые был выделен ВЭБ, встречается практически только в центральной Африке. Считается, что для ее развития необходимо коинфицирование возбудителем тропической малярии (*Pl. falciparum*), вызывающее активацию иммунной системы, в том числе клеток, переносящих вирус внутри организма, что способствует активации онкогена *c-myc*, играющего ключевую роль в

1. Лимфома Беркитта (ЛБ) – крайне быстро растущая, низкодифференцированная В-клеточная неходжкинская лимфома, проявляется, главным образом, внеузловым поражением. Три клинических варианта: эндемическая, спорадическая и связанная с иммунодефицитом. *Эндемический тип* поражает нижнюю челюсть и кости лица, чаще всего встречается среди детей экваториальной Африки и Азии. Инфицирование *Pl. falciparum* может привести к реактивации латентно инфицированных В-лимфоцитов памяти. ВЭБ выявляется практически во всех случаях эндемической лимфомы. При *спорадическом типе*, встречающемся повсеместно и проявляющемся, как правило, поражением органов брюшной полости у детей и молодых взрослых, ВЭБ выявляется только в 15-20% случаев. При *лимфоме Беркитта, связанной с иммунодефицитом*, ВЭБ выявляется в 30-40% случаев.

Во всех клинических вариантах ЛБ, независимо от того, выявляется ВЭБ или нет, **присутствует транслокация онкогена *c-MYC* на 8-ю хромосому**. Основная роль ВЭБ при эндемической ЛБ сводится к защите от апоптоза В-лимфоцитов, уже содержащих транслокацию *c-MYC*, усугублению нарушения функций теломер и нестабильности генома.

2. Диффузная В-крупноклеточная лимфома (В-ДКЛ).

У иммунокомпетентных пациентов ВЭБ-позитивная В-ДКЛ выявляется только в 10% случаев.

3. Ходжкинская лимфома (ХЛ).

Регистрируется у молодых людей (от подросткового до раннего зрелого возраста) и лиц старше 70 лет. Пораженность ХЛ выше среди ВИЧ-инфицированных и пациентов, перенесших трансплантацию. Вирус обнаруживается в 75% случаев смешанно-клеточной формы и более чем в 95% случаев лимфоцитообеднённой формы ХЛ.

4. НК/Т-клеточные лимфомы.

Некоторые варианты НК- и Т-клеточных лимфом также связаны с ВЭБ-инфекцией: периферические Т-клеточные лимфомы, ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома, экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома назального типа, Т-клеточная лимфома энтеропатического типа, гепатоспленическая и негепатоспленическая Т-клеточная лимфома, ВЭБ-ассоциированная кожная Т-клеточная лимфома и агрессивный НК-клеточный лейкоз/лимфома.

5. Посттрансплантационное лимфопролиферативное поражение (ПТЛП) –

гетерогенная группа лимфопролиферативных поражений (от доброкачественной поликлональной лимфоидной или плазмацитарной гиперплазии до агрессивной В-клеточной/Т-клеточной лимфомы или миеломы), возникающих вследствие иммуносупрессии у реципиентов паренхиматозных органов или стволовых клеток, сопровождается ВЭБ-инфекцией в 60-70% случаев. Обычно источником ПТЛП являются В-лимфоциты, в 10-15% – Т/НК-лимфоциты.

6. Первичная лимфома центральной нервной системы – агрессивная В-клеточная лимфома, поражающая головной мозг, мягкие мозговые оболочки и спинной мозг (но не твердую мозговую оболочку), а также глаза без системного поражения.

7. Первичная выпотная лимфома – В-крупноклеточная лимфома, наиболее часто возникающая у ВИЧ-инфицированных, реже – ВИЧ-негативных пожилых пациентов. Проявляется поражением плевральной, перикардальной и брюшной полостей без опухолевидного образования. Опухоль обладает тесной связью с HHV-8, который присутствует практически в каждом случае и является EBFR-положительной примерно

8. Плазмобластная лимфома (ПБЛ) – гетерогенная группа редких агрессивных В-клеточных лимфом, поражающих полость рта и нижнюю челюсть, развивающихся на фоне выраженной иммуносупрессии (например, у ВИЧ-инфицированных с CD4+ менее 50 клеток). ВЭБ обладает вариабельной связью с ПБЛ, но выявляется почти у всех ВИЧ-инфицированных пациентов.

9. Лимфоматоидный гранулематоз – ВЭБ-ассоциированный ангиоцентрический, ангиодеструктивный, экстранодальный лимфопролиферативный процесс, поражающий преимущественно легкие (90%), реже – ЦНС, кожу, почки и печень. Встречается крайне редко, но

10. Назофарингеальная карцинома. Эндемичны по назофарингеальной карциноме страны Юго-Восточной Азии, несколько ниже заболеваемость в Северной Африке. ВЭБ обнаруживают в преинвазивных поражениях носоглотки. Симптомы часто неспецифичны, болезнь нередко клинически манифестирует метастатическим поражением шейных лимфатических узлов.

11. Лимфоэпителиальноподобная карцинома других органов. Поражает желудок, пищевод, миндалины, слюнные железы, тимус и лёгкие. С ВЭБ связывают **два варианта рака желудка:** лимфоэпителиальноподобный (также называемый рак желудка с лимфоидной стромой или модулярный рак) и «обычный» рак желудка

12. ВЭБ-ассоциированные гладкомышечные опухоли (ВЭБ-ГМО) включают доброкачественные лейомиомы, гладкомышечные опухоли с неустановленным потенциалом озлокачествления и злокачественные лейомиосаркомы. Как правило, ВЭБ-ГМО диагностируются у иммунокомпрометированных пациентов (ВИЧ-инфицированных, после трансплантации), особенно у детей.

13. Миоперицитомы – редко встречающаяся доброкачественная мезенхимальная опухоль из перичитарных клеток с миоидной дифференцировкой, возникающая из подкожных и мягких тканей.

**Спасибо за
внимание!**

