

**ОНКОГЕННЫЕ ВИРУСЫ  
ОСОБЕННОСТИ  
ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО  
ИММУНИТЕТА**

# НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЕ ФОРМЫ РАКА

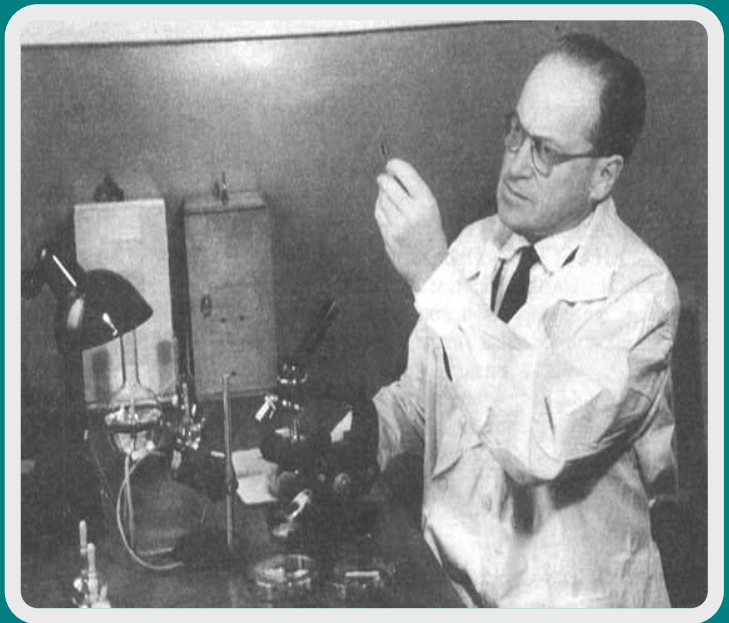
- Легкого - 1,3 млн.
- Желудка - 1,0 млн.
- Верхнего пищеварительного
- тракта (пищевода) - 0,9 млн.
- Печени - 0,7 млн.
- кишечника - 0,6 млн.
- молочной железы - 0,4 млн.
- простаты - 0,3 млн.
- шейки матки - 0,3 млн.
- поджелудочной железы - 0,2 млн.
- мочевого пузыря - 0,2 млн.

# Онкогенными (от греч. *onkos* – объемная масса)

называют вирусы, которые вызывают появление опухоли у своих природных хозяев или экспериментальных животных, либо индуцируют трансформацию нормальных клеток в культуре в опухолевые клетки

# **Опухоль, новообразование, бластома (от греч. blasto – росток)**

- – патологический процесс, характеризующийся безудержным бесконтрольным размножением (ростом) клеток
- при этом нарушения роста и дифференцировки клеток обусловлены изменениями их генетического аппарата



Лев Александрович Зильбер — автор  
научного открытия «Новые свойства  
патогенности опухолеродных вирусов»

В 1967 году за открытие патогенности вируса  
куриной саркомы Рауса для других классов  
животных Л. А. Зильберу посмертно  
присуждена Государственная премия СССР

# Вирусогенетическая теория злокачественных опухолей

(ЗильберЛ.А. конец 50 гг.)

- ДНК-содержащие онкогенные вирусы способны встраиваться в геном клетки в виде провируса
- в геноме одной клетки может находиться несколько интегрированных копий провирусной ДНК

**Данный механизм оказался правомочным только для ДНК-содержащих онкогенных вирусов**

Для определения роли **РНК-содержащих** вирусов в канцерогенезе в 1960 г было найдено объяснение, которое заключалось в следующем:

- в состав этих вирусов входит фермент, осуществляющий обратную транскрипцию, и поэтому интеграция генома РНК-содержащих вирусов возможна в геном опухолевой клетки

вирусогенетическая теория  
происхождения опухолей стала  
универсальной

Все вирусы делятся на **РНК-** и **ДНК-**  
содержащие

## Онкогенные ДНК-содержащие вирусы человека, вызывающие развитие опухолей

Таксономическая категория	Вид вируса	Тип поражений
<b>Семейство</b> <b>Herpesviridae</b> <i>Подсемейство</i> <b>Alphaherpesvirinae</b>	вирус простого герпеса 1 и 2 типов	рак шейки матки
<i>Подсемейство</i> <b>Betaherpesvirinae</b>	цитомегаловирус	онкогенная трансформация человеческих клеток <i>in vitro</i>
<i>Подсемейство</i> <b>Gammaherpesvirinae</b>	вирус Эпштейна-Барр	лимфома Беркетта, В-клеточная лимфома, назофарингеальная карцинома
	вирус герпеса 6 типа вирус герпеса 8 типа	В-клеточная лимфома саркома Капоши
<b>Семейство</b> <b>Herpadnaviridae</b>	вирус гепатита В	гепатоцеллюлярная карцинома
<b>Семейство</b> <b>Papovaviridae</b>	папиллома-вирусы	бородавки, остроконечные кондиломы, карцинома шейки матки, карцинома гортани



# Онкогенные вирусы человека, вызывающие развитие опухолей

## РНК-содержащие вирусы

Таксономическая категория	Вид вируса	Тип поражений
<i>Семейство</i> <b>Flaviviridae</b>	Вирус гепатита С	гепатоцеллюлярная карцинома
<i>Семейство</i> <b>Retroviridae</b>	лимфотропные вирусы человека HTLV-1, HTLV-2	Т-клеточный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз

# Классификация онковирусов:

## А, В, С, D и бычьего лейкоза

- **А** – обнаружены в культуре клеток, непатогенны для человека и животных, предполагают, что данные вирусы являются предшественниками для других групп вирусов
- **В** - представлены в основном вирусами рака молочных желез у мышей и женщин (вирус Биттнера), являются возбудителями лейкоза у морских свинок
- **С** – являются возбудителями лейкозов и сарком у различных животных, к этой группе относятся и вирус саркомы Рауса
- **D** – вирусы этой группы были впервые выделены из перевиваемых раковых клеток человека, затем из клеток обезьян

# Группы вирусов

- **Экзогенные** – вирусы групп В, С, D, и группа лимфопротролиферативных вирусов-возбудителей лейкозов у человека (HTLV – I, II)
- Очень близки ВИЧ, передаются через кровь, при половом контакте, от матери к плоду
- Распространяются, инфицируя особи внутри чувствительного к ним вида животных

# • Эндогенные –

- открыты в 70 гг., существуют в виде ДНК-провирусов в геноме всех клеток данного вида, передаются вертикально, от родителей потомству

ДНК-провирусы ничем не отличаются от обычных клеточных генов и выполняют различные полезные для клетки функции

При определенных условиях происходит активация ДНК-провирусов, при этом образуются полноценные РНК-частицы, обладающие онкогенным потенциалом для клеток другого биологического вида

принадлежит роль в процессах спонтанного канцерогенеза, они могут активироваться под влиянием различных факторов и в процессе старения организма

- В настоящее время известно более 20 онкогенов, которые на основании различия их нуклеотидных последовательностей и кодируемых ими белков разделены на 5 групп (самая большая группа представлена онкогенами, контролирующими синтез трансформирующего белка с тирозинпротеинкиназной активностью)  
Данный фермент фосфорилирует тирозин в мембранных белках и в ферментах клетки, что может привести к ее трансформации

- Установлено, что вирусные онкогены существуют наряду с клеточными онкогенами, очень похожими на бактериальные **транспозоны** (легко перемещающиеся по хромосоме генетические элементы)

# Гипотезы канцерогенеза

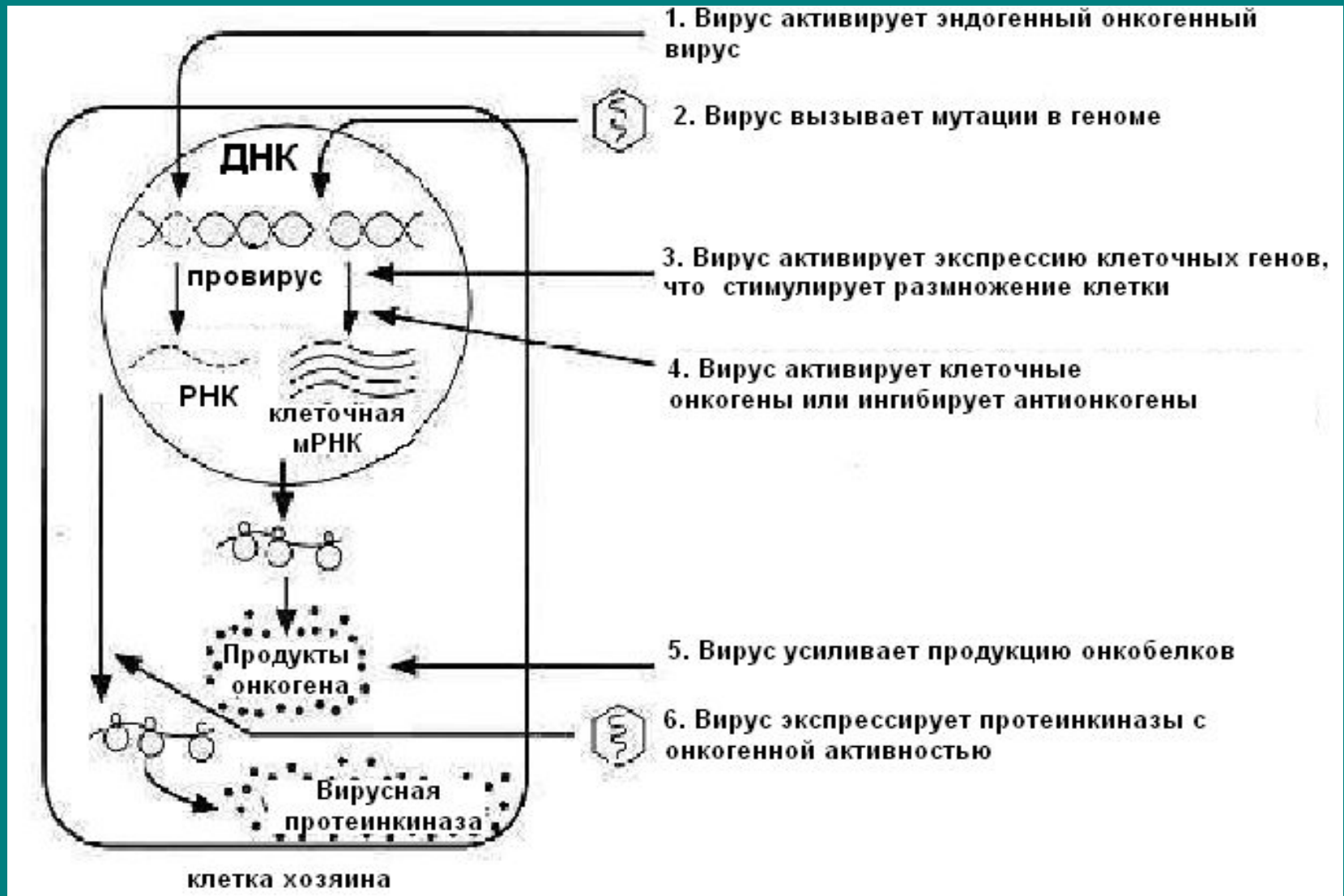
- протоонкогены попадают под контроль сильного промотора, что приводит к избыточной экспрессии онкогенов
- протоонкогены включаются в вирусный геном, а у вирусов сильный промотор, что в свою очередь, также приводит к избыточной экспрессии онкогенов
- мутации, происходящие вблизи промоторов, приводят к нарушению работы регуляторных генов и к избыточной экспрессии онкогенов

Для злокачественных новообразований, в частности опухолей, характерны два основных признака:

- бесконтрольная (то есть не регулируемая внешними сигналами) пролиферация клеток
- их способность проникать в окружающие ткани и отдаленные органы (то есть инвазивный рост и метастазирование)



# Возможные механизмы индукции онкогенеза вирусами





# ЭТАПЫ "ВИРУСНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА"

## ИНИЦИАЦИЯ КАНЦЕРОГЕНЕЗА:

- \* ВНЕДРЕНИЕ ОНКОВИРУСА В КЛЕТКУ
- \* ИНТЕГРАЦИЯ ОНКОГЕНА С ГЕНОМОМ КЛЕТКИ:
  - иммортальность клетки
  - опухолевый генотип

## ПРОМОЦИЯ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

ЭКСПРЕССИЯ ОНКОГЕНА

ТРАНСФОРМАЦИЯ НОРМАЛЬНОЙ КЛЕТКИ В ОПУХОЛЕВУЮ  
(генетически и фенотипически)

ДЕЛЕНИЕ ОПУХОЛЕВОЙ КЛЕТКИ

ФОРМИРОВАНИЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ

# Апопто́з

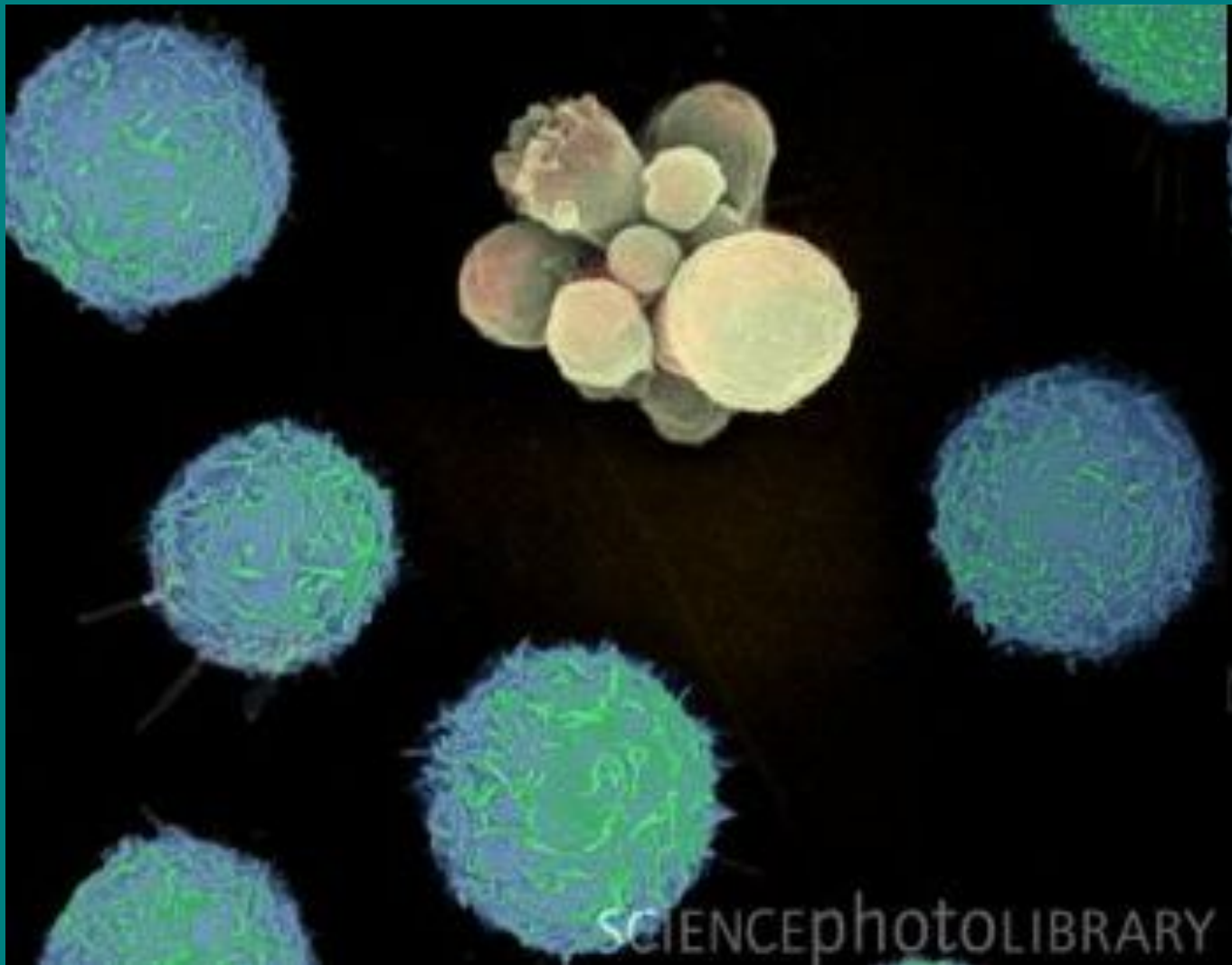
(греч. *απόπτωσης* — опадание листьев)

- — программируемая клеточная смерть, регулируемый процесс самоликвидации на клеточном уровне, в результате которого клетка фрагментируется на отдельные апоптотические тельца, ограниченные плазматической мембраной

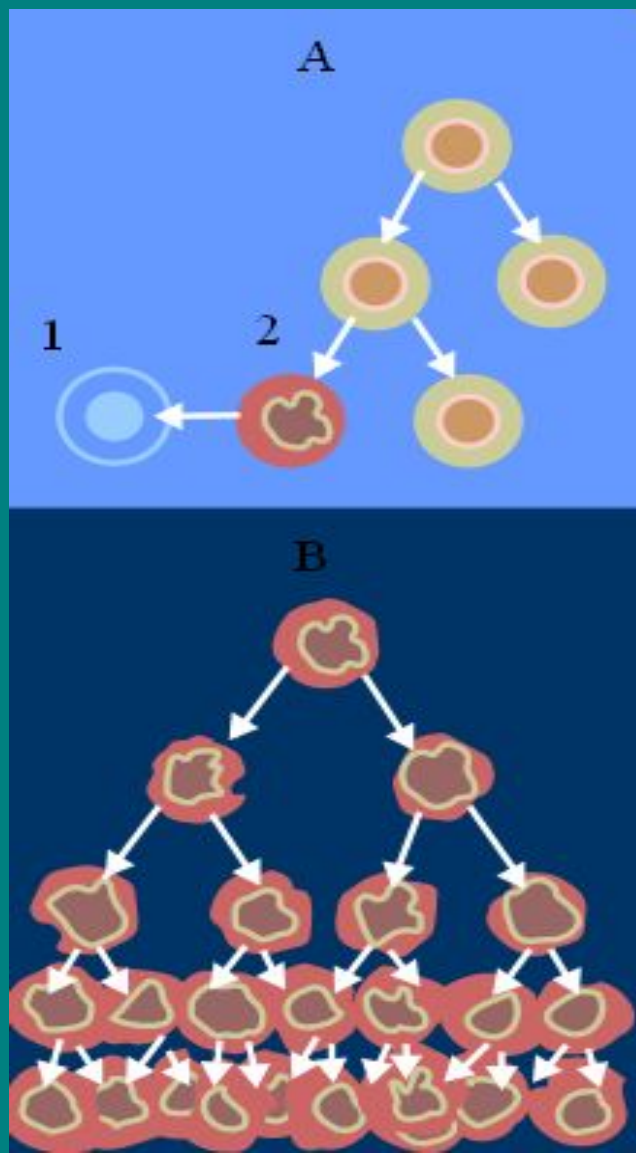
- Фрагменты погибшей клетки обычно очень быстро фагоцитируются макрофагами минуя развитие воспалительной реакции (продолжается 1—3 часа)
- Одной из основных функций апоптоза является уничтожение дефектных (повреждённых, мутантных, инфицированных) клеток для поддержания клеточного гомеостаза

# АПОПТОЗ человеческого лейкоцита.

(Микрофотография, сделанная с помощью сканирующего электронного микроскопа)



**Обычные клетки, если они повреждены, подвергаются апоптозу (А). Раковые клетки же апоптозу не подвергаются и продолжают делиться**



# Лабораторная диагностика

- идентификация вируса с использованием вирусологического метода и ПЦР
- иммунологическое обследование пациента с определением функциональной активности иммунокомпетентных клеток и уровня интерлейкинов и интерферонов
- определение концентрации опухолевых маркеров
- определение их уровня можно использовать не только для мониторинга, но и для скрининга

# Онкомаркеры:

- специфические вещества, которые обнаруживаются в крови и/или моче больных раком



# Задачи, решаемые при использовании онкомаркеров:

- 1. Ранняя дифференциальная диагностика опухолей
- 2. Обнаружение метастазов за 6 месяцев до их клинической манифестации (например возрастание маркера СА-15-3 при как бы вылеченном раке молочной железы говорит о будущем рецидиве/метастазе через 6-10 месяцев)
- 3. Оценка эффективности терапии

# Какие вещества могут служить маркерами опухолевого роста?

- 1. Ассоциированные с опухолью антигены
- 2. Гормоны
- 3. Продукты обмена
- 4. Белки, ферменты и белковые же продукты распада опухоли

# Наиболее часто определяемые онкомаркеры:

- СА 125 — маркер рака яичников
- АФП — альфа-фетопротейн — маркер гепатоцеллюлярного рака печени
- РЭА — раковоэмбриональный антиген — онкомаркер рака прямой кишки
- ПСА — простатоспецифический антиген — онкомаркер рака простаты

# Особенности противоопухолевого иммунитета

- Клеточное звено:

- 1. Мононуклеарные фагоциты
- 2. Натуральные киллеры
- 3. Цитотоксические Т-лимфоциты

- Гуморальное звено:

- 1. Специфические антитела к антигенам опухолей  
Преимущественно классов IgM и IgG
- 2. Антитела не разрушают опухоль, а адсорбируясь на её поверхности усиливают действие эффекторов и усиливают цитолиз опухолей

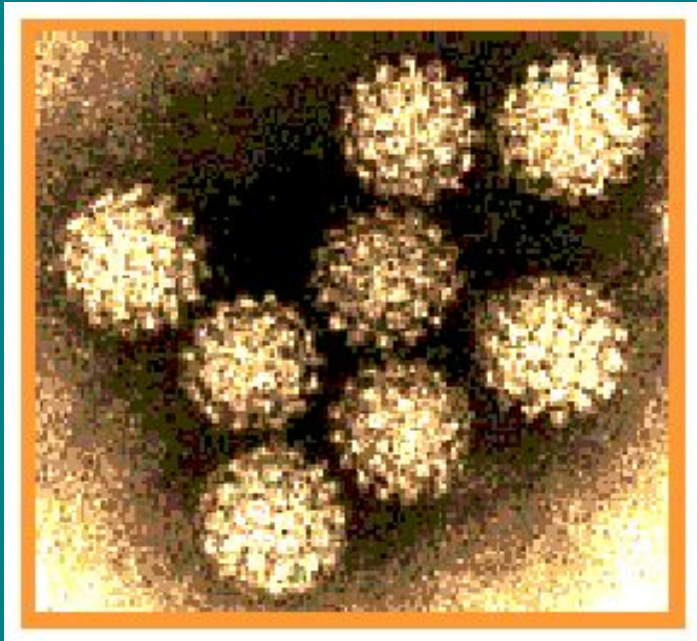
Вирус гепатита В.

Карцинома печени.





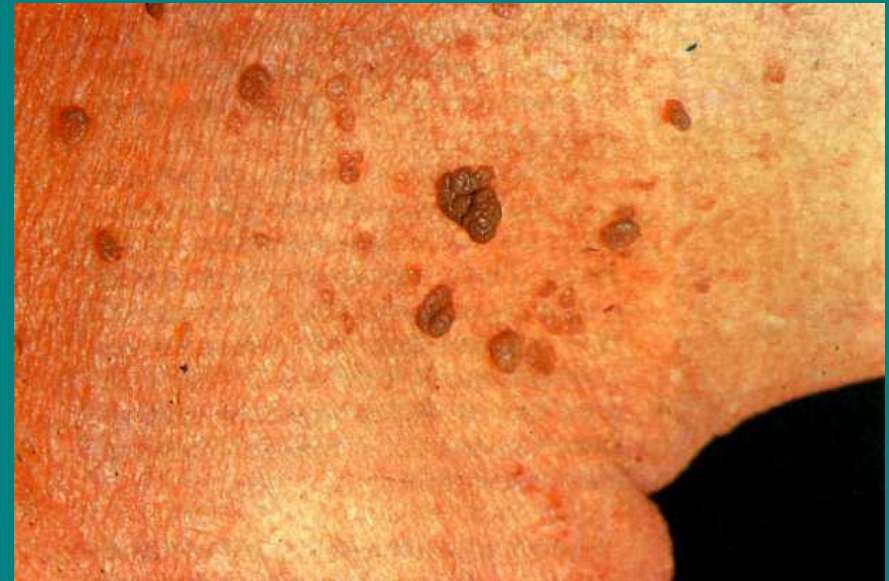
Папилломавирусы



Инфекционные бородавки



Кондиломы



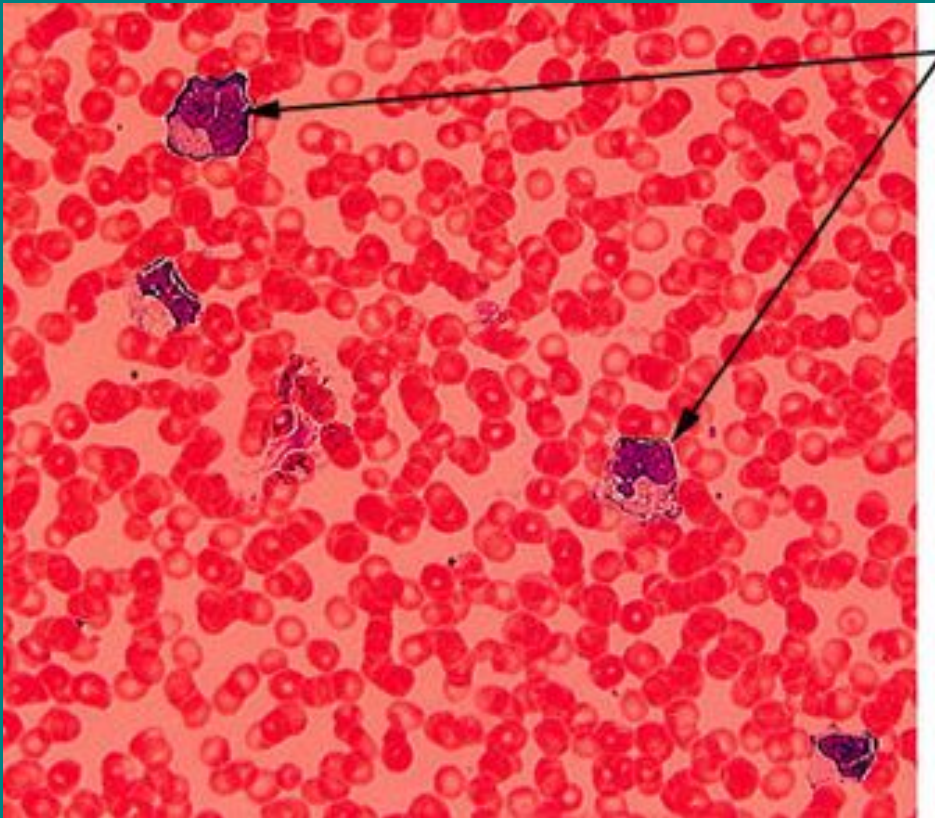
Папилломы

# Рак молочной железы





# Лимфома Беркитта



атипичные  
лимфоциты с  
деформированным  
ядром и темным  
ободком в  
цитоплазме



# Типы опухолей, которые ассоциированы с вирусом Эпштейна-Барр

- Лимфома Беркитта В-клеточная лимфома



- Назофарингеальная карцинома
- Лимфома Ходжкинса



# Саркома Капоши

(вирусы герпеса 8 типа)





# Саркома Капоши



# Лечение герпесвирусных инфекций

- **ВПГ-1 и ВПГ-2:**

- Ацикловир
- Фамцикловир
- Валацикловир
- Аденозин арабинозид
- Йододеоксиуридин
- Трифлуридин

- **Цитомегаловирус:**

- Ганцикловир
- Фоскарнет

- **Вирус**

- Varicella-zoster:**

- Ацикловир
- Фамцикловир
- Валацикловир
- Varizella-zoster иммуноглобулин
- Zoster иммунная плазма
- живая вакцина