

Онкогенные вирусы



- Kaposi's sarcoma (Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus)
- hepatocellular carcinoma (hepatitis B virus, hepatitis C virus)
- adult T cell leukaemia (human T-lymphotropic virus 1)
- Burkitt's lymphoma
- nasopharyngeal carcinoma (Epstein-Barr virus)
- anogenital carcinomas (human papillomavirus)



- B cell leukaemia/lymphoma
- sarcoma (retroviruses)

Онкогенные вирусы

1. РНК-содержащие (подсемейство Oncovirinae сем. Retroviridae) • α -Retrovirus (вирусы лейкоза/саркомы птиц) • β -Retrovirus (вирус рака молочной железы мышей и др.) • γ -Retrovirus (вирусы лейкоза/саркомы мышей, кошек, обезьян) • δ -Retrovirus (вирус Т-клеточного лейкоза людей, вирус бычьего лейкоза) Вирус гепатита С (семейство Flaviviridae)

2. ДНК-содержащие • сем. Polyomaviridae (SV40 и др.) • сем. Papillomaviridae (вирусы папиллом человека и др.) • сем. Adenoviridae (аденовирусы человека, обезьян, быка, птиц) • сем. Herpesviridae (вирусы Эпштейна-Барр, саркомы Капоши и др.) • сем. Hepadnaviridae (вирус гепатита В, гепатита утки и др.) 1

Онкогенные вирусы человека

- Вирус гепатита В (HBV) Рак печени
- Вирус папилломы (HPV) Рак шейки матки
- Вирус Эпштейна-Барр (EBV) Лимфома Беркитта, рак носо- глотки, лимфогранулематоз •
- Герпесвирус-8 (HHV-8) Саркома Капоши и др.
- РНК-содержащие Новообразования
- HTLV-1 Т-клеточный лейкоз взрослых
- Вирус гепатита С (HCV) Рак печени О

В настоящее время экспертами Международного Агентства по Изучению Рака (МАИР) следующие вирусы рассматриваются в качестве онкогенных для человека:

вирусы гепатита В и С (Hepatitis B virus и Hepatitis C virus, HBV/ HCV),
вызывающие рак печени;

определенные типы (**16 и 18**) **папаломавирусов человека (Human papillomavirus, HPV)** — являющихся этиологическим агентом рака шейки матки и некоторых опухолей ано-генитальной сферы;

вирус Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus, EBV), принимающий участие в возникновении целого ряда злокачественных новообразований;

недавно открытый **герпесвирус человека 8-го типа (Human herpesvirus type 8, HHV-8)**, играющий важную роль в возникновении саркомы Капоши, первичной выпотной лимфомы, болезни Кастельмана и некоторых других патологических состояний;

вирус Т-клеточного лейкоза человека (Human T-cell leukemia virus, HTLV-1), являющийся этиологическим агентом Т-клеточного лейкоза взрослых, а также тропического спастического парапареза и ряда других неонкологических заболеваний;

вирус иммунодефицита человека (Human immunodeficiency virus, HIV) — не обладающего трансформирующими генами, но создающего необходимые условия (иммунодефицит) для возникновения рака.

В частности, на пути к приобретению злокачественности клетка, как правило:

- 1) самодостаточна в плане сигналов пролиферации (что может быть достигнуто активацией некоторых онкогенов, например, H-Ras);
- 2) нечувствительна к сигналам, подавляющим ее рост (что происходит при инактивации гена опухолевого супрессора Rb);
- 3) способна ослабить или избежать апоптоза (что происходит в результате активации генов, кодирующих факторы роста);
- 4) формирование опухоли сопровождается усиленным ангиогенезом (что может быть обеспечено активацией гена VEGF, кодирующего ростовые факторы эндотелия сосудов);
- 5) генетически нестабильна;
- 6) не подвергается клеточной дифференцировке;
- 7) не подвергается старению;
- 8) характеризуется изменением морфологии и локомоции, что сопровождается приобретением свойств к инвазии и метастазированию.

Вирусная трансформация клеток • изменение биологических функций клетки , которое связано с тем, что вирусные гены участвуют в регуляции процессов в клетке, то есть придает инфицированной клетке определенные свойства, характеризующие неоплазию, те опухоль. Эти изменения часто (но не всегда) являются результатом интеграции вирусного генома в геном клетки-хозяина.

Онкогенные ДНК-содержащие

вирусы • Группа вирусов с различными структурой, организацией генома и стратегией репликации. • Индуцируют опухоли у природных хозяев – Вирусы папилломы – Вирус Эпштейна-Барр, – Герпесвирус ассоциированный с саркомой Капоши – Гепатит В • Индуцируют опухоли в экспериментальных системах: – Аденовирусы – Полиомавирусы, Обезьяний вирус -40 (SV40) Онкогены ДНК-содержащих вирусов - истинные вирусные онкогены.

ДНК-содержащие онкогенные вирусы

Тип вируса	Окогенность у животных	Онкогенность у человека
Аденовирусы	Да. Через ранние гены E1A и E1B	Нет
Герпесвирусы	Да. Механизм неизвестен	Да. Возможно через гены группы EBNA и LMP
Вирус гепатита В.	Да. Через трансактивирующий ген X	Через трансактивирующий ген X
Вирус группы полиомы	Да. Через гены, кодирующие T-антиген	Нет
Вирусы папиллом	Да. Механизм сходен с вирусом папилломы человека	Да. Через трансформирующие механизмы E6 и E7

PAPILLOMAVIRUS •

Вирус папилломы кроликов (Шоупа) • Вирус папилломы человека (HPV) • Вирус папилломы крупного рогатого скота

Всего более 50 видов

Все представители рода вызывают доброкачественные опухоли у естественных хозяев; иногда эти опухоли могут перерождаться в злокачественные

Рак шейки матки

Онкогены - белки E6 и E7

Вирус папиломы

- Известно более 100 типов HPV, но лишь небольшое их число связано с различными злокачественными поражениями. **К группе высокоонкогенных HPV для человека относят типы HPV 16 и HPV 18.** Показано, что HPV16 ответствен за 50% случаев рака шейки матки (РШМ), HPV18, 31, 33, и 45 — за 20% случаев и другие типы — за остальные случаи этого заболевания. Интересно отметить, что у 90% женщин HPV инфекция исчезает самостоятельно через год после инфицирования под воздействием иммунной системы организма и лишь у незначительного числа инфицированных возникает РШМ. При этом скрининг с помощью метода Papicolaou полезен для выявления РШМ лишь у ограниченного числа женщин. На рис. 2а и 2в схематически представлена генетическая структура вируса в виде эписомы, а также линейной формы, интегрированной в геном клетки соответственно. Как видно, геном вируса содержит 2 гена, *L1* и *L2*, кодирующих структурные белки, участвующие в формировании вирусных частиц, и 7 так называемых ранних генов, *E1-E7*, кодирующих белки латентной инфекции. Установлено, что трансформирующими генами являются в основном гены *E6* и *E7*, в меньшей степени *E5*. Механизм функционирования генов *E6* и *E7* сводится к взаимодействию продуктов этих генов с продуктами 2-х генов супрессоров p53 и Rb и последующей инактивации последних, что приводит к неконтролируемому росту инфицированных клеток. На рис. 2,б схематически представлена аномальная дифференцировка эпителия слизистой, инфицированного HPV. Сравниваются нормальный и инфицированный эпителии. Видно, что синтез вирусной ДНК наиболее выражен в зернистом слое, в то время как экспрессия поздних генов и созревание вирусных частиц наиболее активно происходит в роговом слое эпителия.

Трансформируют клетки путем интеграции ранних регуляторных генов (Т-антигены) в хромосомы клетки-хозяина и их экспрессии без продукции вирусных структурных белков. Т-антиген связывается с p53 и pR

Т-антиген является истинным вирусным онкогеном. В неинфицированной клетке не присутствуют гомологичные гены и белки; Т- антиген необходим для продуктивной инфекции

POLYOMAVIRUS

- Обезьяний вирус 40 Simian Vacuolating Agent (SV-40)
- вирус ВК (человек) • вирус JC (человек) •Вирус полиомы мышей

Всего около 12 видов

Adenoviridae •

У животных высокая онкогенность •

Трансформируют клетки путем интеграции ранних регуляторных генов E1A и E1B в хромосомы клетки-хозяина и экспрессия этих контрольных генов без продукции вирусных структурных белков. • Не обнаружено онкологических заболеваний человека, которые определенно связывались бы с аденовирусами. • Описаны случаи, когда патогенный вирус человека 12 индуцировал злокачественные опухоли у грызунов

E1A – pRb E1B – p53

Herpesviridae

- Вирус Эпштейна-Барр (EBV/HHV-8)- Лимфогрануломатоз, Лимфома Беркитта, Лимфома мозга, рак носоглотки.
- Герпесвирус человека, ассоциированный с саркомой Капоши (KSHV/HHV-8)
 - Онкогены - белки, кодируемые группами генов EBNA и LMP

Играет роль в образовании опухолей у людей, с большой вероятностью вызывает опухоли у животных.

Герпесвирус интегрируется в геном клетки по специфическим сайтам и приводит к нарушению целостности хромосом

Заболевания человека, ассоциированные с вирусом Эпштейна-Барр

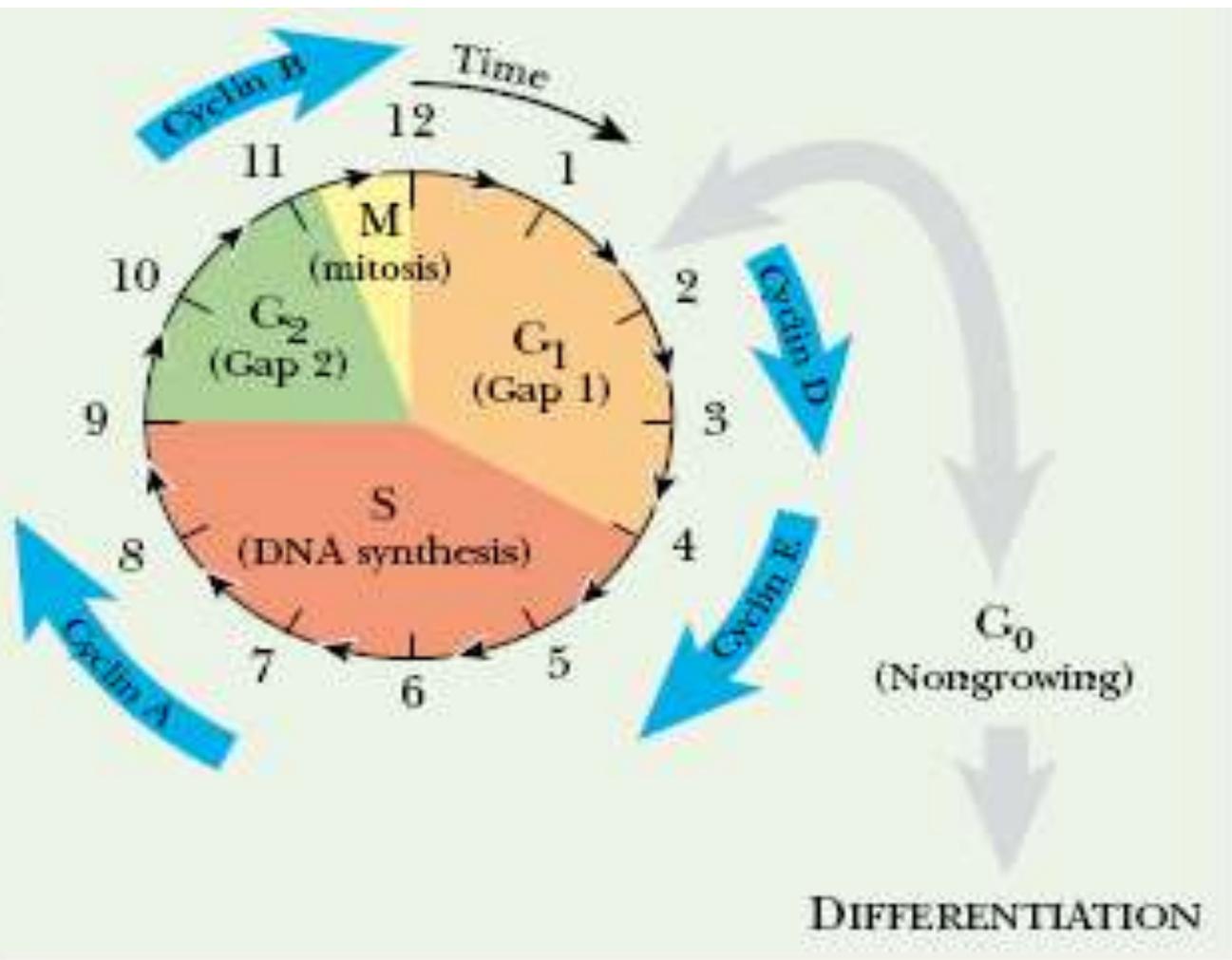
Заболевания	ВЭБ-ассоц. случаев, %
Доброкачественные реактивные пролиферации	
Инфекционный мононуклеоз	>99
Волосатоклеточная лейкоплакия полости рта	>99
Лимфома Ходжкина (ЛХ)	
ЛХ, смешанно-клеточный вариант	70
Неходжкинские лимфомы и другие опухоли, связанные с иммунодефицитом	
Неходжкинская лимфома, СПИД-ассоциированная	40
Лимфома мозга, СПИД-ассоциированная	95
Пост-трансплантационные лимфопролиферации	95
Лимфома Беркитта, Африканская	>95
Лимфома Беркитта, Северо-американская	20
Назальная Т/НК-клеточная лимфома	>95
Лимфоидный гранулематоз (В-клетки)	большинство
Рак	
Рак носоглотки, Азия	>95
Рак носоглотки, США	75
Лимфоэпителиома — подобный рак органов, развив-хся из передней кишки	большинство
Рак желудка, Япония, США	6%; 16%

Нерадnaviridae

Вирус гепатита В (HBV)

- РНК транскрибируется на ДНК не только для синтеза белков , но и для репликации самого генома
- Вирионы содержат обратную транскриптазу
- Гепатоцеллюлярная карцинома является одним из самых распространенных онкологических заболеваний
 - Продукт гена Х -белок HBx трансактивирует экспрессию генов, взаимодействуя с широким спектром вирусных и клеточных регуляторных элементов (p53).

Клеточный цикл



Eukaryotic Cell Cycle: Division versus Differentiation
The cell cycle normally consists of the four stages G₁, S, G₂, and M. However, if the conditions are right, rather than going from G₁ into the S phase, the cell may differentiate and enter G₀. If the cell does not differentiate, a signal is received from cyclin D and E, and the cell enters S phase and replicates its DNA. After about 5 hours another signal from cyclin A triggers the cell to enter G₂. After cyclin B becomes active, the cell enters mitosis and divides.

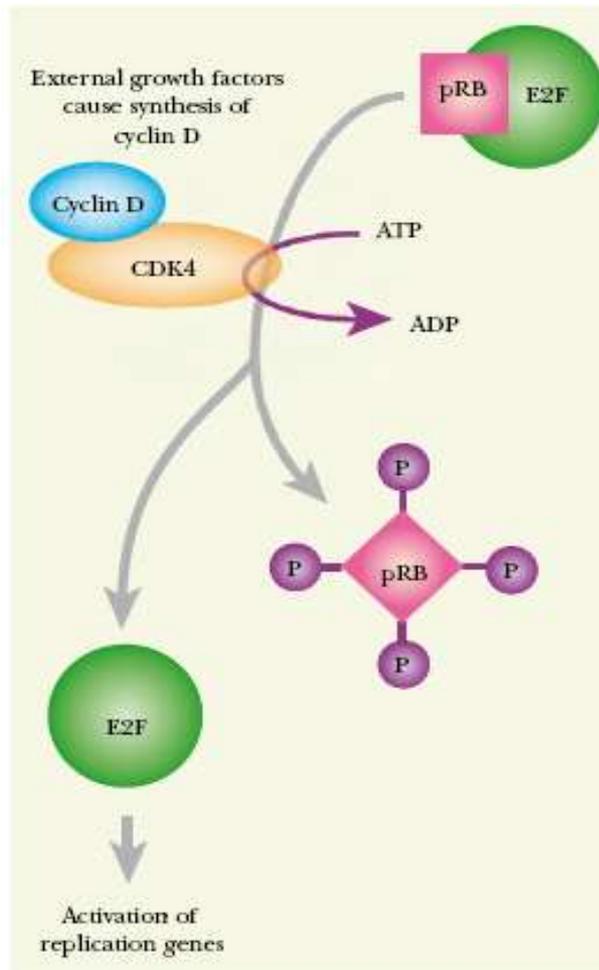


FIGURE 18.4 Control of G_1 to S Transition by pRB and E2F

At the end of G_1 , cyclin D must be activated to initiate transition into S phase. This requires binding of cyclin D to its partner, CDK4. Once they are together, ATP is hydrolyzed and a phosphate is transferred to the cyclin D/CDK4 complex. This phosphate is then transferred to pRB, which releases E2F to transcribe genes needed to initiate DNA replication.

Онкогены

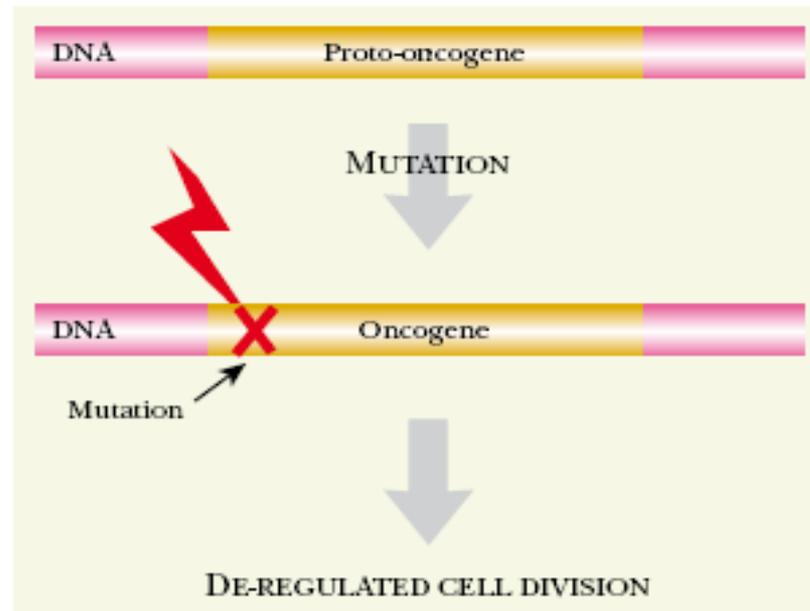


FIGURE 18.6 Oncogenes Are Mutant Alleles of Proto-Oncogenes

Within our DNA are genes called proto-oncogenes, which usually control cell division. When these proto-oncogenes mutate the cell no longer regulates cell division, and may ultimately grow into a tumor.

Вирусный онкоген

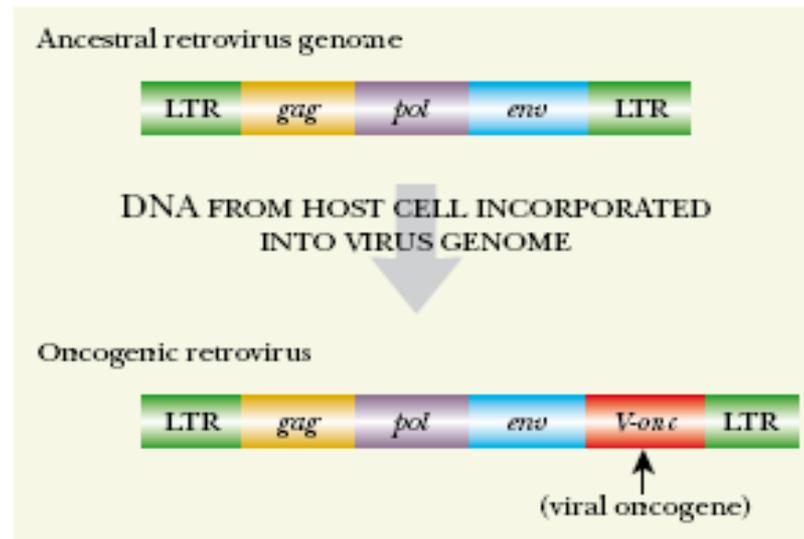
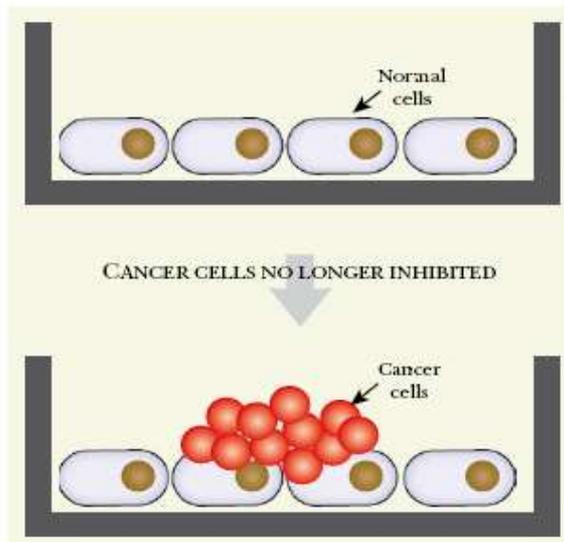


FIGURE 18.7 Acquisition of Viral Oncogene from Host Cell

Comparison of an ancestral viral genome with its modern equivalent shows that new genes have been added. In this example, the virus picked up the *v-onc* gene, which is a copy of a proto-oncogene in the host cell DNA. When the virus enters a new host, overexpression of the virus-borne oncogene deregulates cell division in the host, ultimately causing cancer.

Трансформация клеток



Contact Inhibition Disappears in Cancer Cells

In culture, normal cells grow until they touch other cells on all sides. They then stop dividing. If mutations are present that affect cell division genes, the cells keep dividing, forming small microtumors in the dish.

Роль белка Р53 в торможении деления клеток

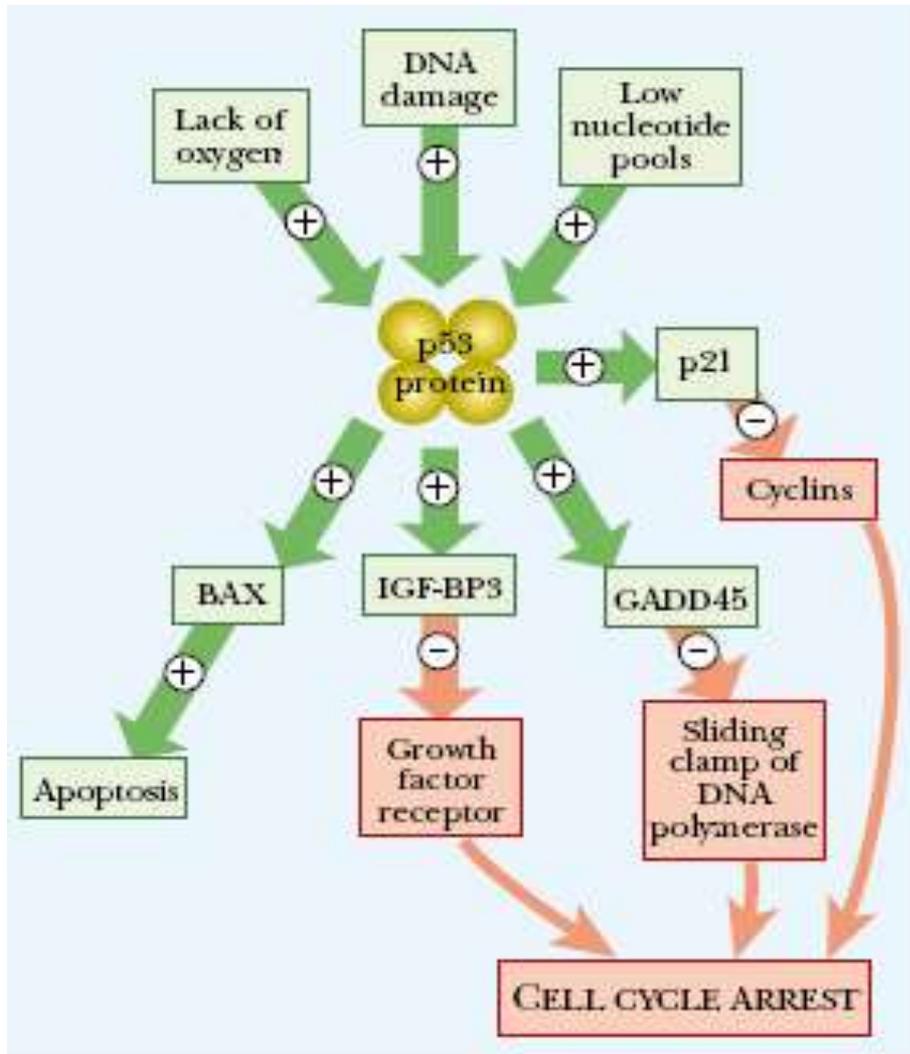


FIGURE 18.20

Central Role of p53

Three possible cues activate p53 protein: lack of oxygen, DNA damage, and low nucleotide pools. Activated p53 affects many different targets. If there is severe damage, p53 activates Bax protein and initiates programmed cell death. Otherwise, p53 activates cell cycle arrest by turning on p21, which in turn blocks the cyclins. Active p53 can also block synthesis by DNA polymerase through the action of GADD45. Active p53 also binds to growth factor receptors to block any further growth signals.

Формы рака ассоциированные с вирусами

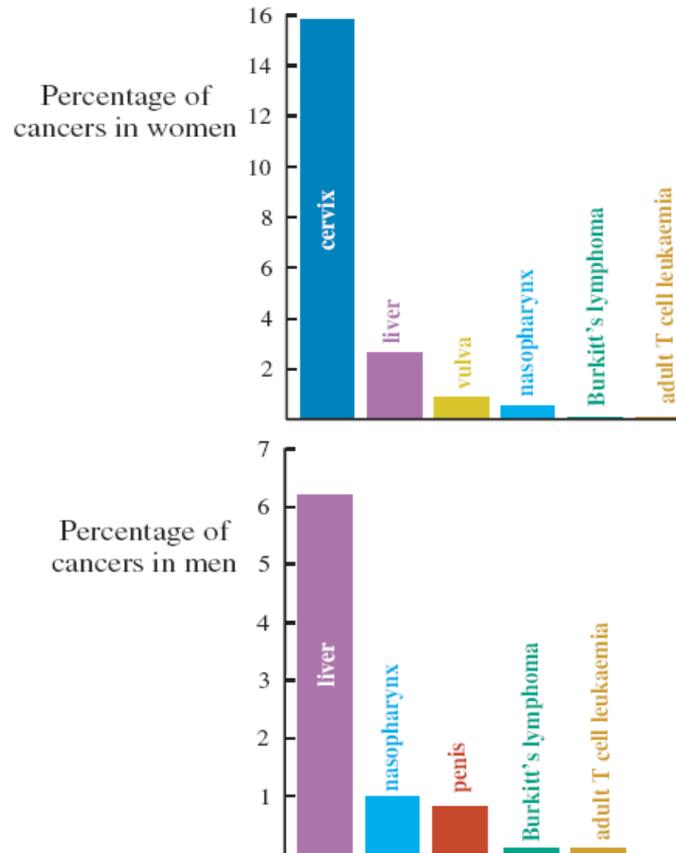
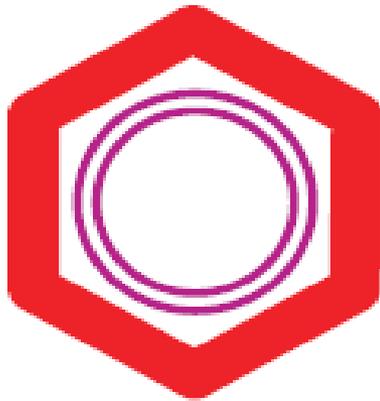


Figure 22.1 Virus-associated cancers in women and men. Modified from *Microbiology Today*, August 2005, with the permission of Professor D.H. Crawford (University of Edinburgh) and the Society for General Microbiology.

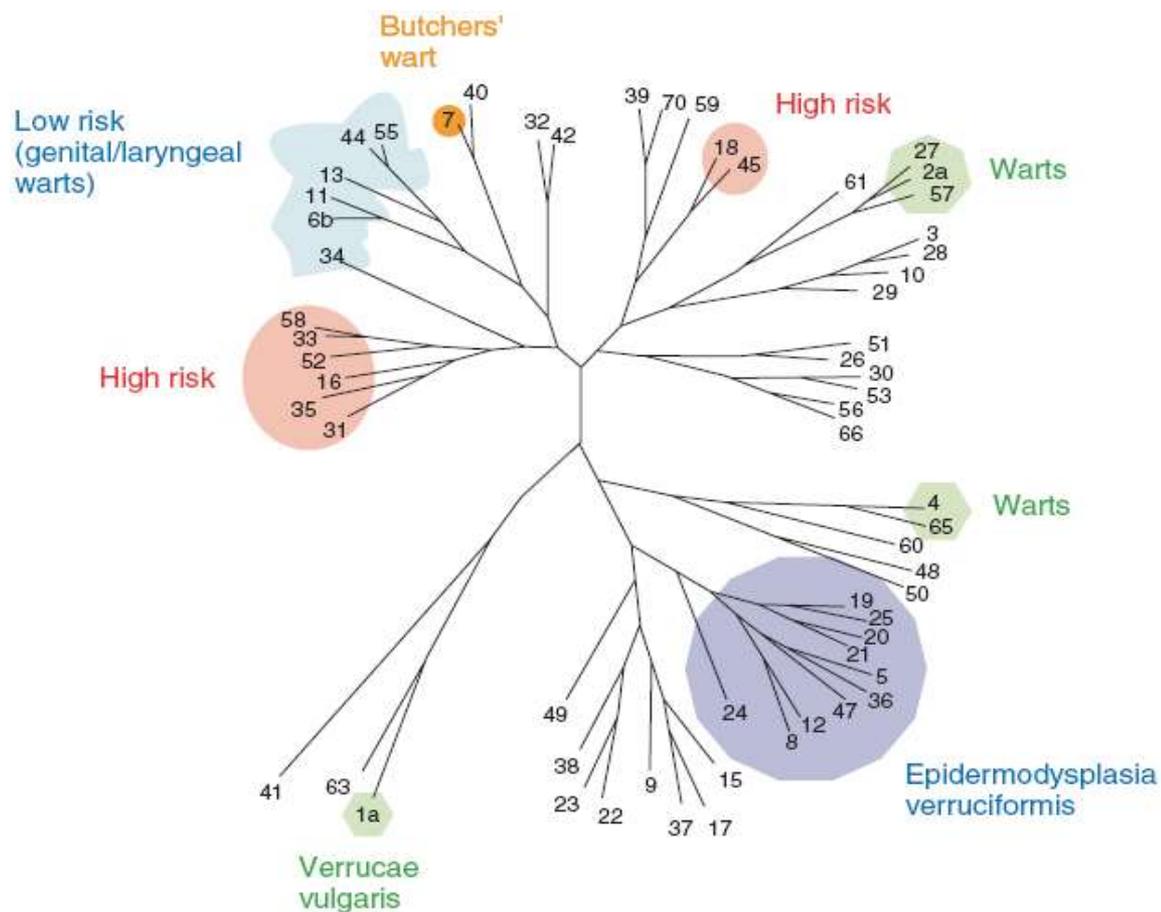
Вирусы папилломы и полиомы



- Genome: dsDNA (covalently closed circular)
- Capsid symmetry: icosahedral

Figure 22.2 *Virion characteristics of the families Papillomaviridae and Polyomaviridae.* The virions of both families consist of icosahedral capsids containing dsDNA; papillomavirus virions are larger (50–55 nm diameter) than those of polyomaviruses (40–45 nm diameter).

Филогенетическое дерево вирусов папилломы. Красным цветом-высокий риск канцерогенеза



Вирус Эпштейна-Барр (герпесвирусы)

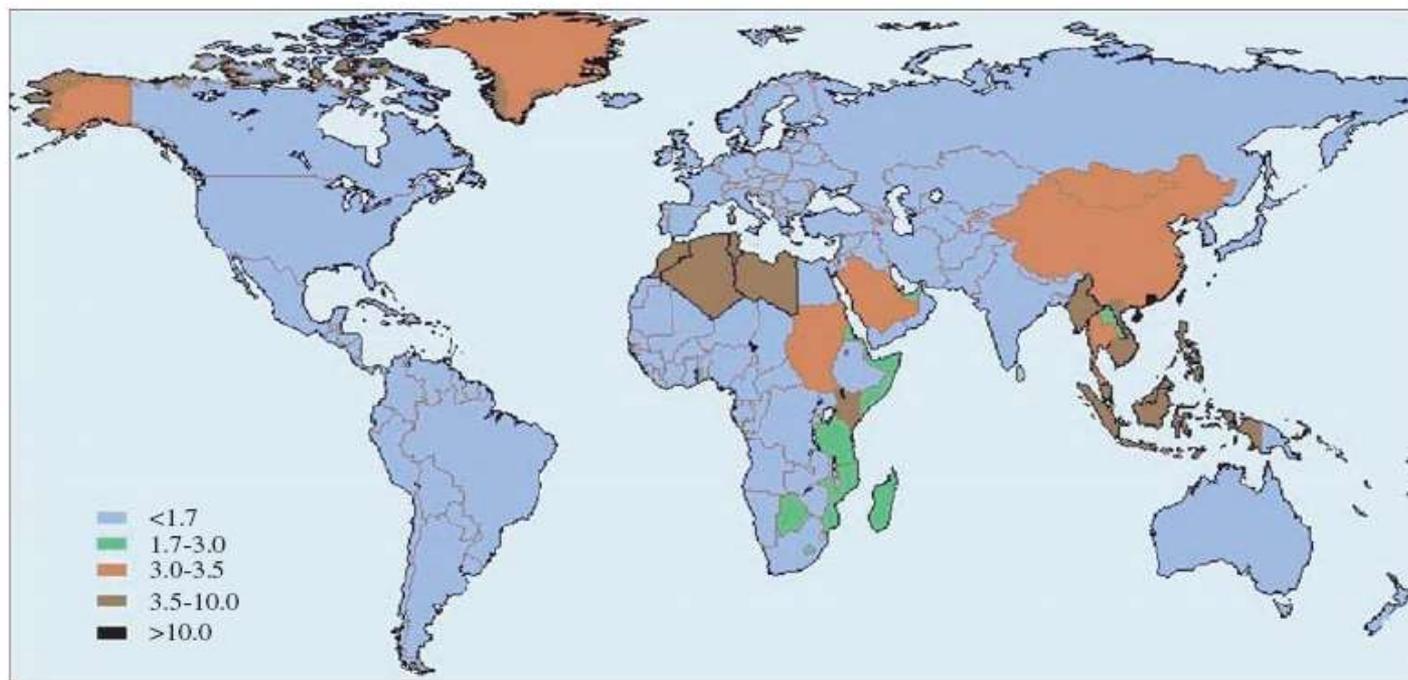


Figure 22.4 *Incidence rates of nasopharyngeal carcinoma in males.* The data (age standardized incidence rates per 100 000) were published by Busson *et al.* (2004) *Trends in Microbiology*, **12**, 356. The map was drawn by V. Gaborieau and M. Corbex (Genetic Epidemiology Unit, International Agency for Research on Cancer). Reproduced by permission of Elsevier Limited and the authors.

Механизм канцерогенеза. Вирус папиломы

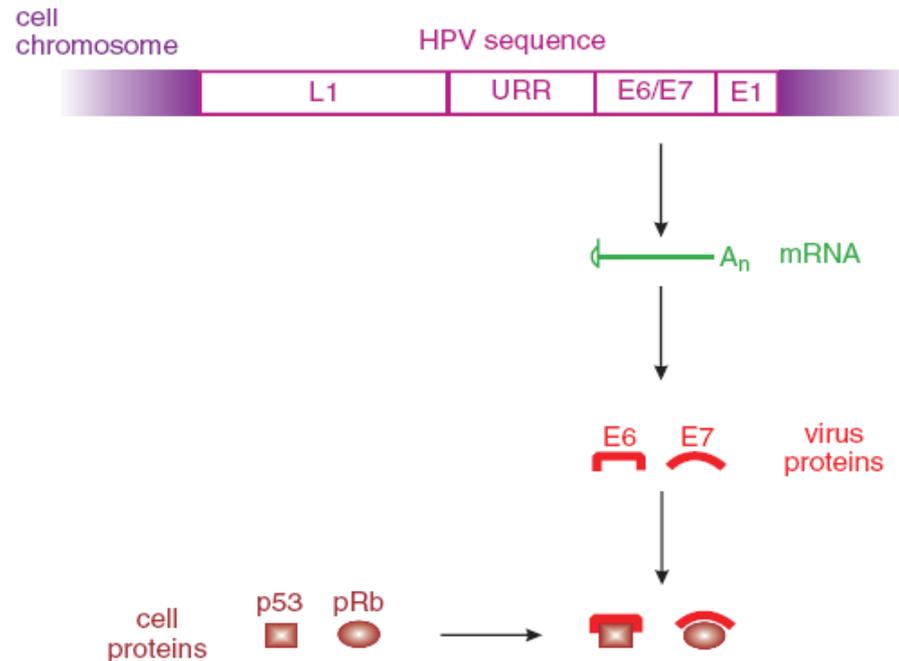


Figure 22.5 Expression of HPV genes from an integrated virus sequence. The HPV-18 sequence that is integrated into the HeLa cell genome is shown. The E6 and E7 proteins are synthesized and bind to the cell proteins p53 and pRb, respectively. E: early gene. L: late gene. URR: upstream regulatory region.

Геном ретровируса



Figure 16.8 Translation of *Gag-Pol* by ribosomal frameshifting. Approximately five per cent of ribosomes shift into a different reading frame before the *gag* stop codon and translate *pol* too.

Механизм канцерогенеза. Ретровирус

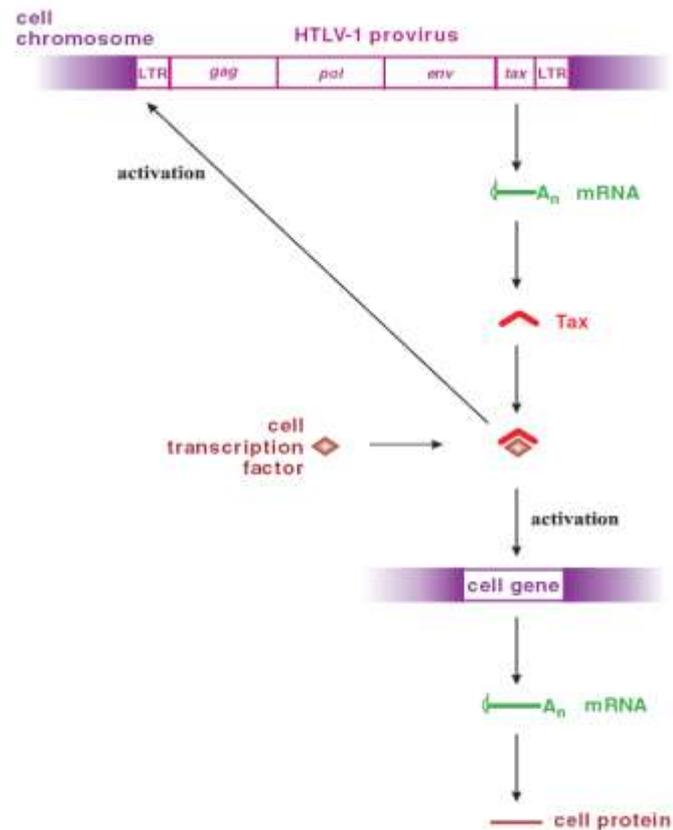


Figure 22.6 HTLV-1 oncogenesis. The tax gene of the provirus is expressed. The Tax protein, complexed with cell proteins, activates transcription of the provirus and may also activate cell genes.

Основные пути передачи онкогенных вирусов человека

Table 22.3 The main modes of transmission of oncogenic human viruses

Virus	Transmission mode				
	Mother to baby		Via saliva	Sexual	Via blood
	Before or during birth	Breast feeding			
HPV				✓	
EBV			✓		✓
KSHV			✓	✓	
HTLV-1		✓		✓	✓
HBV	✓			✓	✓
HCV	✓			✓	✓