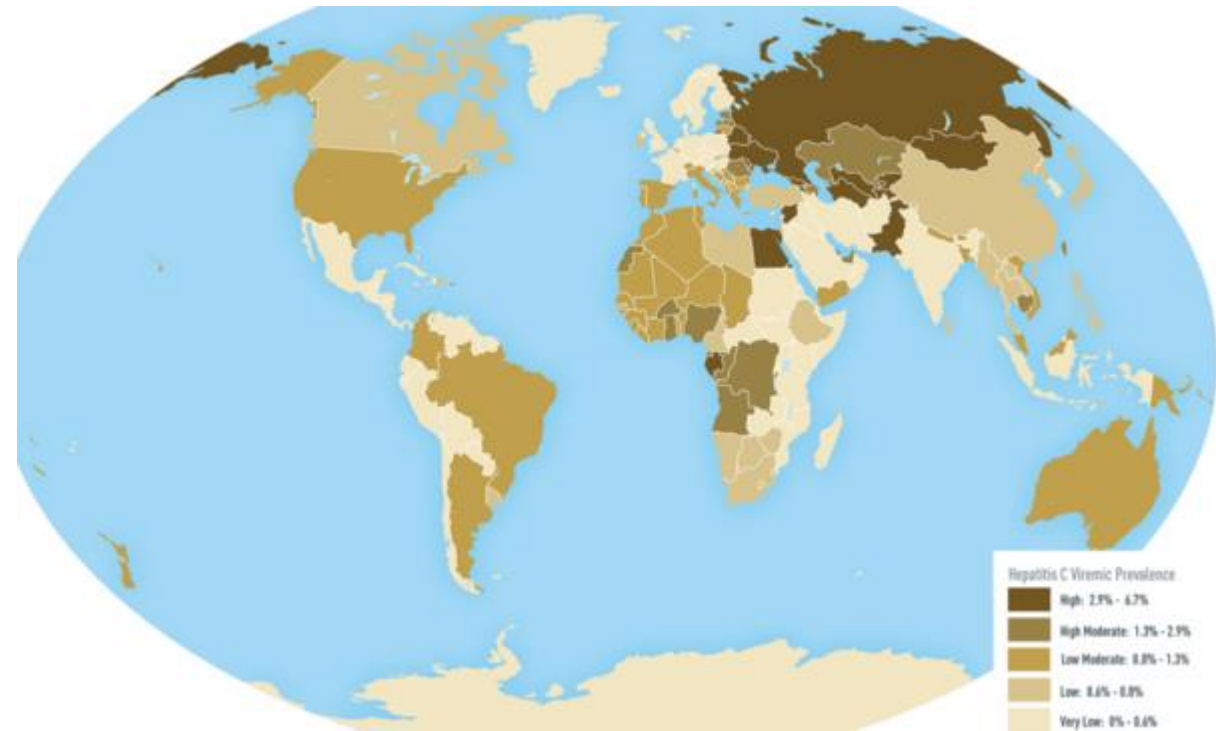


ОНКОГЕНИ ВИРУСИ

Наставна јединица 08

Онкогени вируси

- Вирусне инфекције играју улогу у развоју најмање 10% свих ново-дијагностикованих тумора у свету.
- Већина случајева тумора чији је настанак повезан са претходним вирусним инфекцијама (> 85%) јавља се у земљама у развоју, где лоши санитарни услови, високе стопе ко-канцерогених фактора, недостатак вакцина и одсуство скрининга доприносе повећању стопе ових тумора.
- Чак и у развијеним земљама, где су ефикасне противмере широко доступне, тумори на чији развој утиче претходна вирусна инфекција чине најмање 4% нових случајева.



Превленца инфекције HCV-ом

Онкогени вирусикоји инфицирају људе потичу из шест различитих фамилија вируса али са низом сличних физичких карактеристика

Онкогени вируси						
Вирус	Фамилија	Геном	Вирион	Стопа инфекције	Место перзистенције	Тумори
HPV 16 и 18	Papillomaviridae	циркуларна дволанчана ДНК	без омотача	>70%	ано-гениталана и орална слузница	Карцином цервикса, ануса, вулве, пениса, вагине, базе језика, мокраћне бешике
HBV	Hepadnaviridae	непотпуно дволанчана ДНК	са омотачем	2-8%	хепатоцити	Хепатоцелуларни карцинома
HCV	Flaviviridae	+РНК	са омотачем	<3%	хепатоцити	Хепатоцелуларни карцинома, лимфом маргиналне зоне слезине
Epstein-Barr virus (HHV-4)	Herpetoviridae	линеарна дволанчана ДНК	са омотачем	90%	В лимфоцити, фарингеална слузница	Буркитов лимфом, друго нон-Хоџкин лимфоми, назофарингеални карцинома
Kaposi sarcoma herpesvirus (HHV-8)	Herpetoviridae	линеарна дволанчана ДНК	са омотачем	2-60%	Орална слузница, ендотел, В лимфоцити	Капоши сарком, мултицентрична Кастлманова болест
Merkel cell polyomavirus	Polyomaviridae	циркуларна дволанчана ДНК	без омотача	75%	Кожа	Карцином Меркелових ћелија
HTLV	Retroviridae	+РНК	са омотачем	0.01-6%	Т и В лимфоцити	Леукемија и лимфом Т лимфоцита

Онкогени вируси

- Сви познати онкогени вируси који инфицирају људе способни су да успоставе трајне, дуготрајне инфекције али изазивају тумор само код мањег броја трајно заражених особа.
- Спори развој тумора (обично током много година након почетне инфекције) сугерише да је сама вирусна инфекција ретко довољна да изазове малигнитет и да тумор чији је развој повезан са вирусном инфекцијом настаје тек након што су додатни онкогени стимулуси имали времена да се акумулирају.
- Први налази који су указали да HPV, EBV, KSHV и MCV могу да буду удружени са развојем тумора заснивају се на откривању вириона, вирусне ДНК или вирусне РНК у туморима.

Онкогени вируси

- Заједничка карактеристика свих познатих тумора чији је настанак повезан са вирусном инфекцијом је да су чешћи у популацији имунодефицијентних особа, што је последица неадекватне контроле вирусне инфекције.
- Откриће да вирус може да буде један од узрока појаве тумора може да сугерише
 - могуће путеве клиничке интервенције (развој вакцина или антивирусних средстава која спречавају, умањују или искорењују вирусну инфекцију и на тај начин спречавају развој тумора);
 - развој метода за рано откривање или дијагнозу тумора на основу испитивања вирусних нуклеинских киселина или продуката вирусних гена; или
 - развој лекова или имунотерапијских интервенција за лечење тумора циљањем продуката вирусних гена.

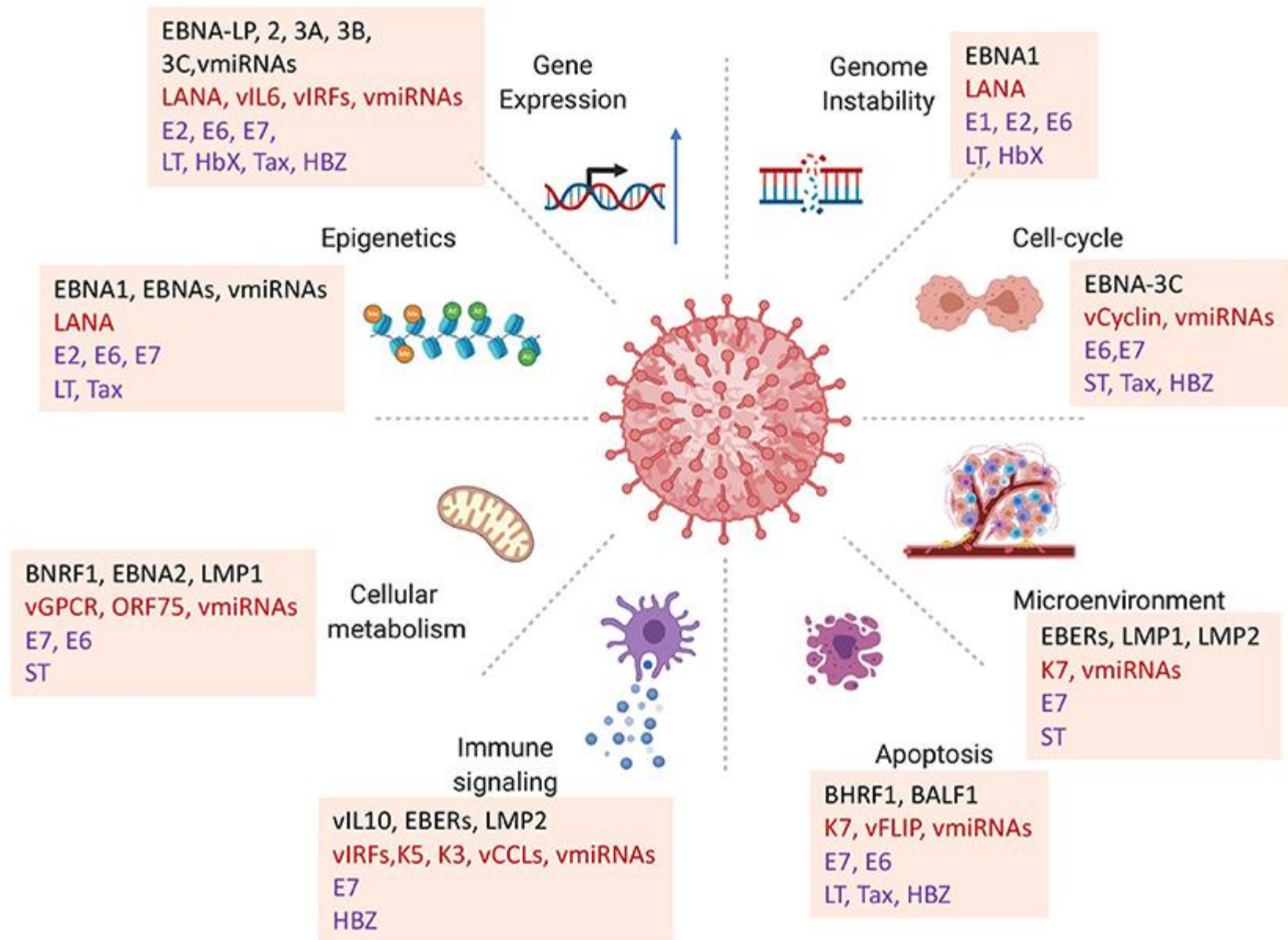
Онкогени вируси

- Вируси могу да утичу на развој тумора на један (или оба) од два позната механизма:
 - Директни (подразумевају експресију вирусног онкогена у ћелији или директни генотоксични ефекат вирусних протеина)
 - Индиректни (ћелије које претрпе малигну трансформацију никада нису заражене вирусом, него вирусна инфекција индукцијом инфламацијског одговора подстиче убрзано оштећење ткива и последичну регенерацију)

Директни механизми трансформације ћелија вирусима

- Заједничка карактеристика ДНК вируса чија репликација зависи од ДНК полимеразе ћелија домаћина (нпр. папилома- и полиома- вируси) је експресија вирусних гена чији продукти подстичу напредовање ћелије кроз ћелијски циклус.
- Типичан механизам директних онкогених ефеката вируса је инактивација тумор супресорских протеина, p53 и pRb па је ћелија подстакнута на деобу и почиње да продукује ензиме неопходне за репликацију вирусне ДНК. Проучавање онкогених вируса имало је кључну улогу у откривању постојања и функције кључних тумор супресорских протеина, као и кључних ћелијских протоонкогена, као што су Src и Myc.
- Механизам „погоди и трчи“: продукти вирусних гена могу да подстакну раст и преживљавање ћелија које су иначе у току раних фаза развоја тумора суочене са оштећењима гена која делују проапоптотски, па преканцерске ћелије могу да акумулирају довољно додатних генских мутација да је на крају могућ раст и преживљавање ћелија независно од експресије вирусног онкогена. Тако је могућ стохастички губитак вирусних нуклеинских киселина из новонасталог тумора, што можда омогућава бржи раст тих ћелија јер губитком „страних“ вирусних антигена губи се и стимулација имунског одговора домаћина који иначе има улогу у уклањању туморски измењених ћелија.
- Овај механизам „погоди и трчи“ забележен је код карцинома гастроинтестиналног тракта говеда изазваног говећим папилома вирусом и предложен је и за развој хуманих карцинома повезаних са вирусима хепатитиса В и С, *Epstein-Barr* вирусом и хуманим папилома вирусима, али није експериментално потврђен.

Бројне могућности онкогеног деловања вируса



Утврђивање онкогеног потенцијала вируса

- Доказивање да вирус може трансформисати ћелије у култури и/или изазвати тумор у животињским моделима пружа посредне доказе о онкогеном потенцијалу вируса (сви познати хумани онкогени вируси, осим KSHV, испуњавају овај критеријум)

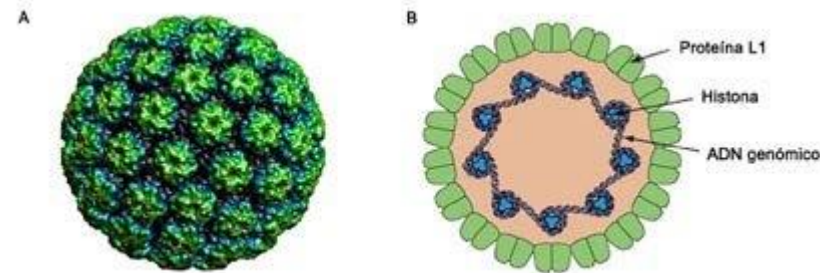
-међутим, важно је препознати да вируси теоретски могу да буду неонкогени за свог природног домаћина (нпр. човек) и да узрокују тумор само у организму домаћина које не инфицира у природним условима (нпр. животиње) што је случај хуманих аденовируса

- Налаз да је вирусна ДНК клонално интегрисана у примарни тумор и њене метастатске лезије може да укаже да вирус можда само користи ћелију тумора као погодно окружење за репликацију (а да нема каузалну улогу). Међутим, у већини случајева, показано је да су вируси нађени у туморима изгубили способност да изађу из латенције и функционално нису у стању да се репликују. Последица овога је да су вакцине или антивирусни лекови која циљају протеине вириона (нпр. вакцине против високо ризичних HPV-а или HBV-а) или продукте вирусних гена који се екпримирају касно у животном циклусу вируса (нпр. тимидин-киназа херпесвируса која је мета лекова као што је ганцикловир) ретко ефикасни у лечењу постојећих тумора на чији развој утичу вируси.

Утврђивање онкогеног потенцијала вируса

- Показивање да вакцина или антивирусни лек који циља вирус, спречава или лечи тумор, је најснажнији облик доказа да дати вирус узрокује тумор код људи.
- Ова врста доказа у потпуности је потврдила узрочну улогу HBV у развоју тумора јетре код људи.
- Подаци клиничких испитивања такође показују да антихерпесвирусни терапеутици могу да спрече развој лимфопрولیферативних болести повезаних са инфекцијом KSHV или EBV-ом и да вакцинација против HPV може да спречи развој преканцерозних лезија грлића материце.

Papillomaviridae

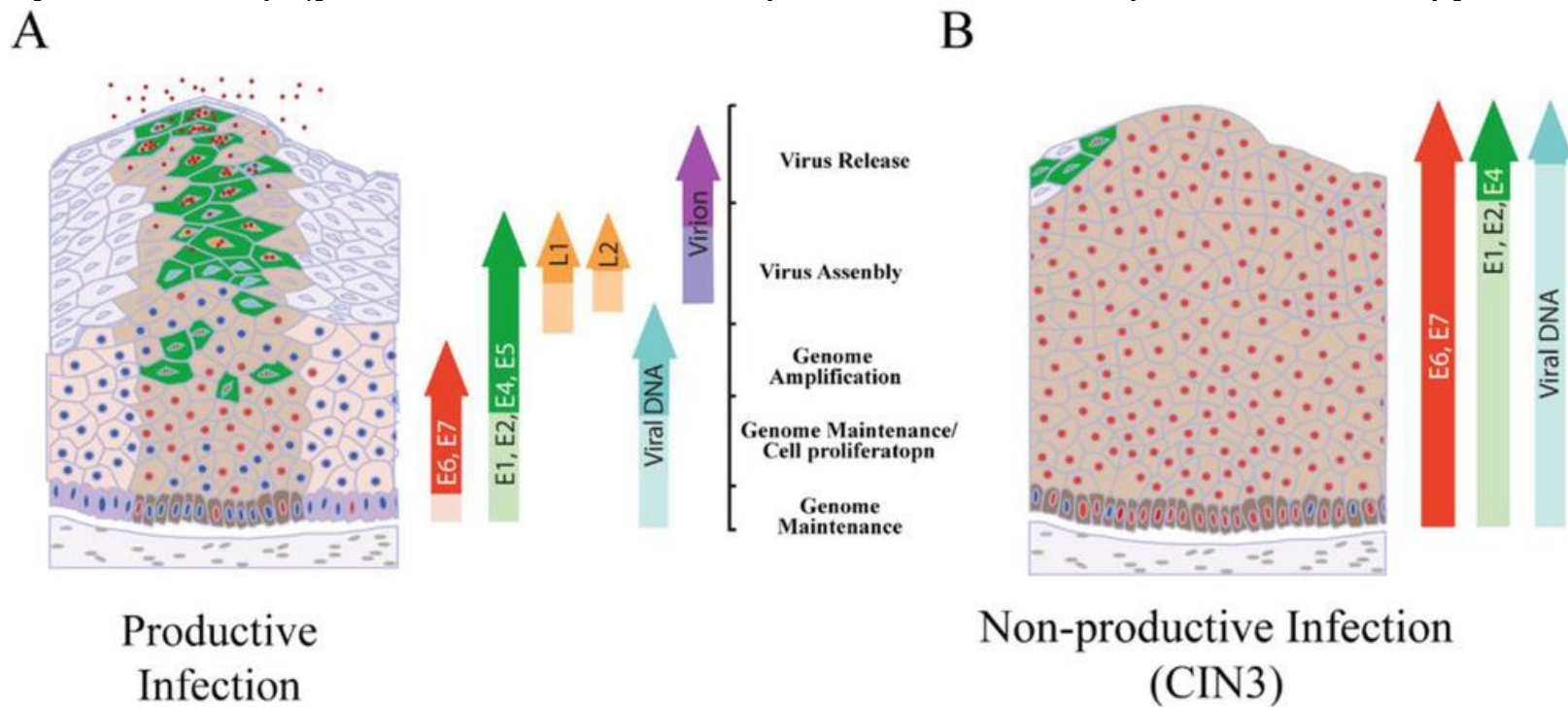


- Почетком 1930-их, Ричард Шоп је показао пренос вируса папилома код зечева.
- Користећи овај систем, Пејтон Раус је показао да овако изазване лезије на репу зеца могу да прогредирају до малигног тумора коже.
- Рак грлића материце могао бити повезан са сексуалним понашањем први пут је предложио средином 19. века Доминико Ригони-Стерн.
- Харалда Хаузен је хибридизацијом открио присуство два раније непозната типа папилома вируса, HPV16 и HPV18, у различитим ћелијским линијама карцинома грлића материце, укључујући познату ћелијску линију HeLa. Хаусен је 2008. добио Нобелову награду за рад који је успоставио везу између HPV-а и рака човека.

Тропизам папиломавируса

- Иако папиломавируси могу да инфицирају велики број различитих ћелија *in vivo* и *in vitro* касна фаза животног циклуса вируса, током које се вирусна ДНК репликује и експримирају се гени који кодирају структурне протеине L1 и L2 строго зависи од фактора из ћелија домаћина који се налазе само у диферентованим кератиноцима коже или слузокоже.
- Већина карцинома који су повезани са HPV инфекцијом јавља се првенствено у зонама прелаза између плочасто-слојевитог и једнослојног цилиндричног епитела ендоцервикса, унутрашње површине ануса и крипти тонзила, мешовити фенотип ћелија у сквамозокolumnарним прелазним зонама може проузроковати поремећај регулације нормалног животног циклуса HPV-а који зависи од диференцијације кератиноцита.

HPV инфекције могу или не морају бити повезане са стварањем видљивих брадавица или других лезија.

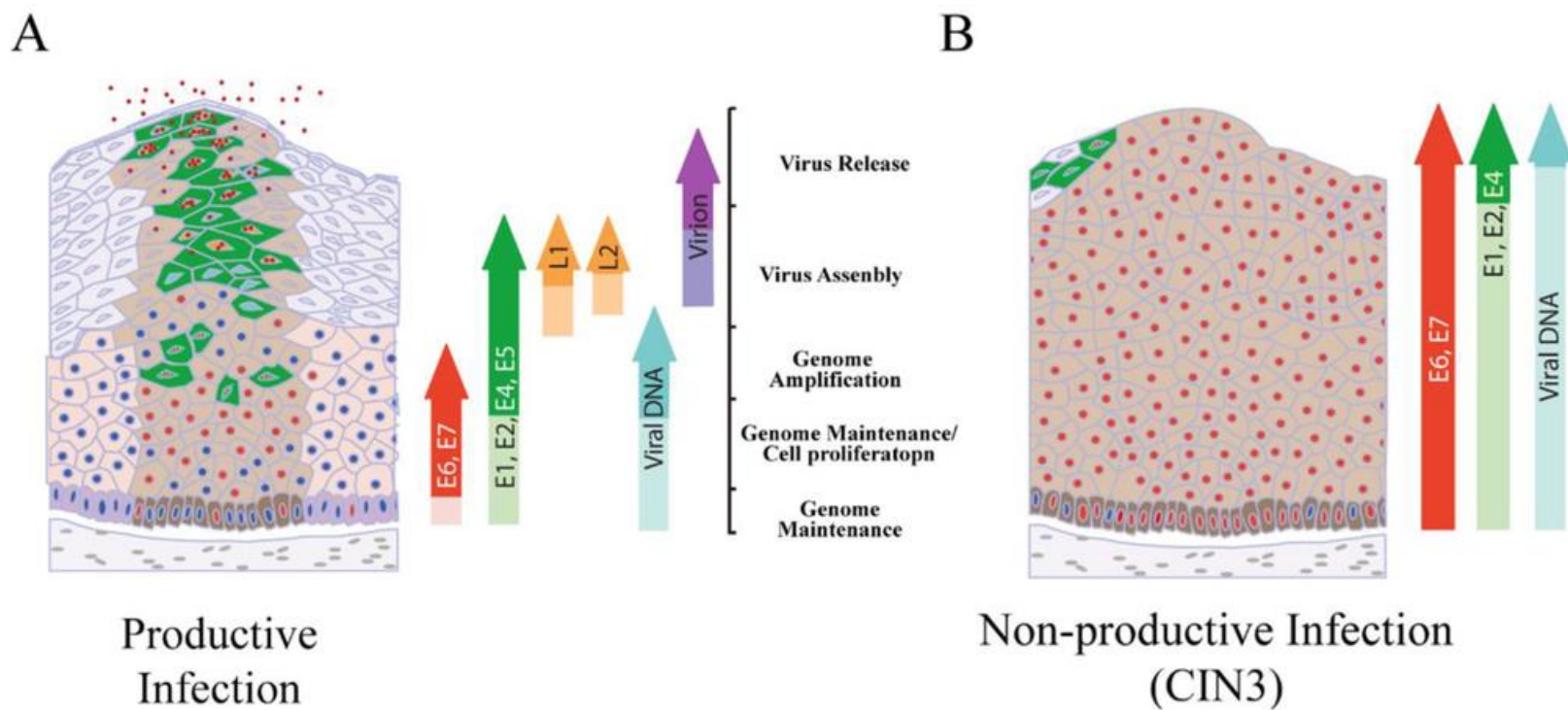


Тропизам папиломавируса

Високо ризични типови HPV-а, са јасно утврђеним узрочним везама са развојем тумора код људи показују тропизам првенствено за аногениталну и оралну слузницу, обично се преносе сексуалним контактом, ретко узрокују видљиве брадавице и обично у великој већини случајева успостављају само пролазне инфекције.

Процењује се да је ризик појединца током живота од сексуалне изложености високо ризичном типу HPV-а > 70%.

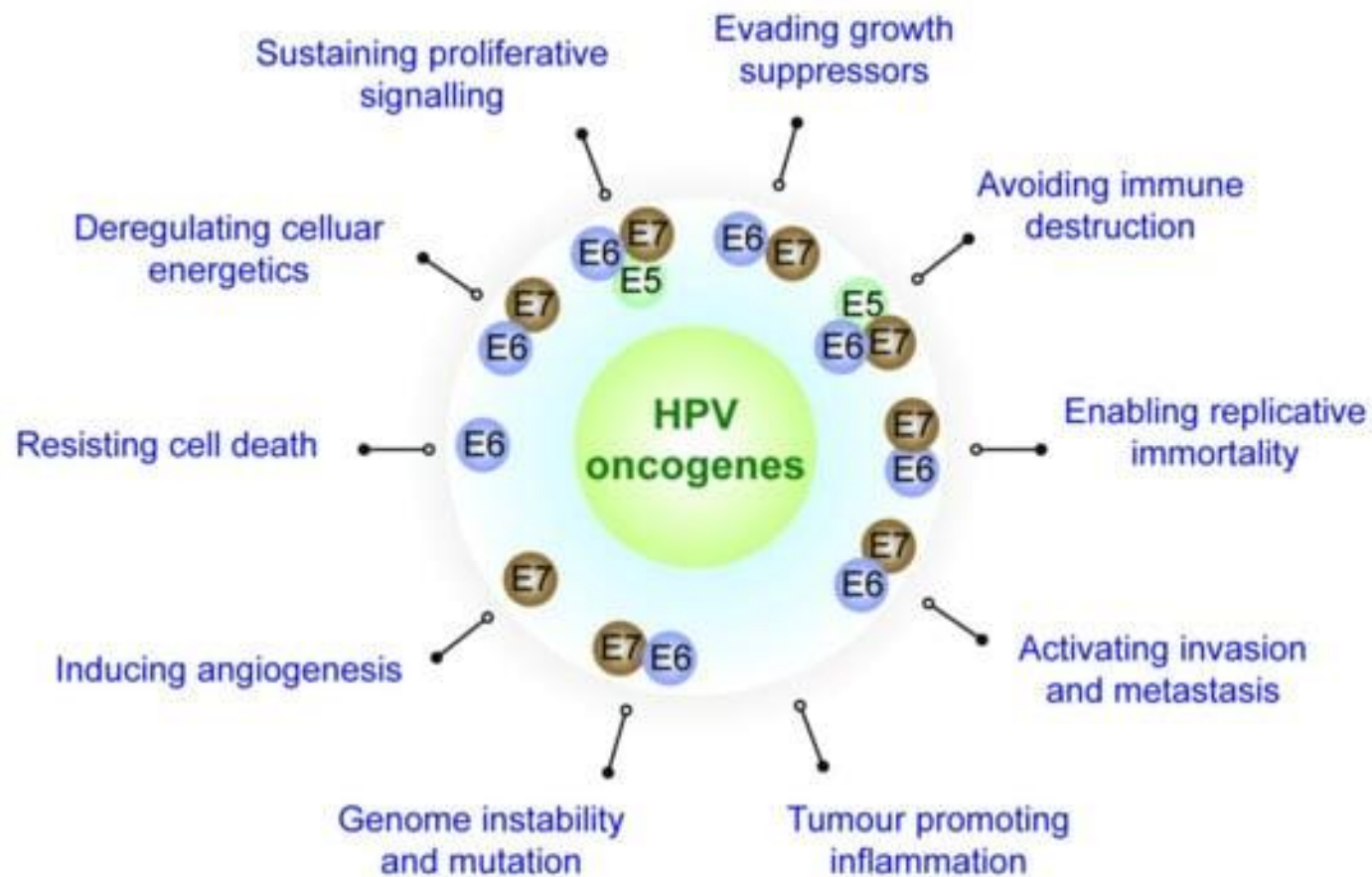
Појединци који не успеју да елиминишу инфекцију високоризичним HPV-ом и остану заражени, имају много већи ризик од развоја карцинома. Скрининг заснован на детекцији присуства високо ризичних типова HPV-а PCR методом служи као додатак или замена за традиционални Папаниколау тест.



Функције продуката вирусних гена

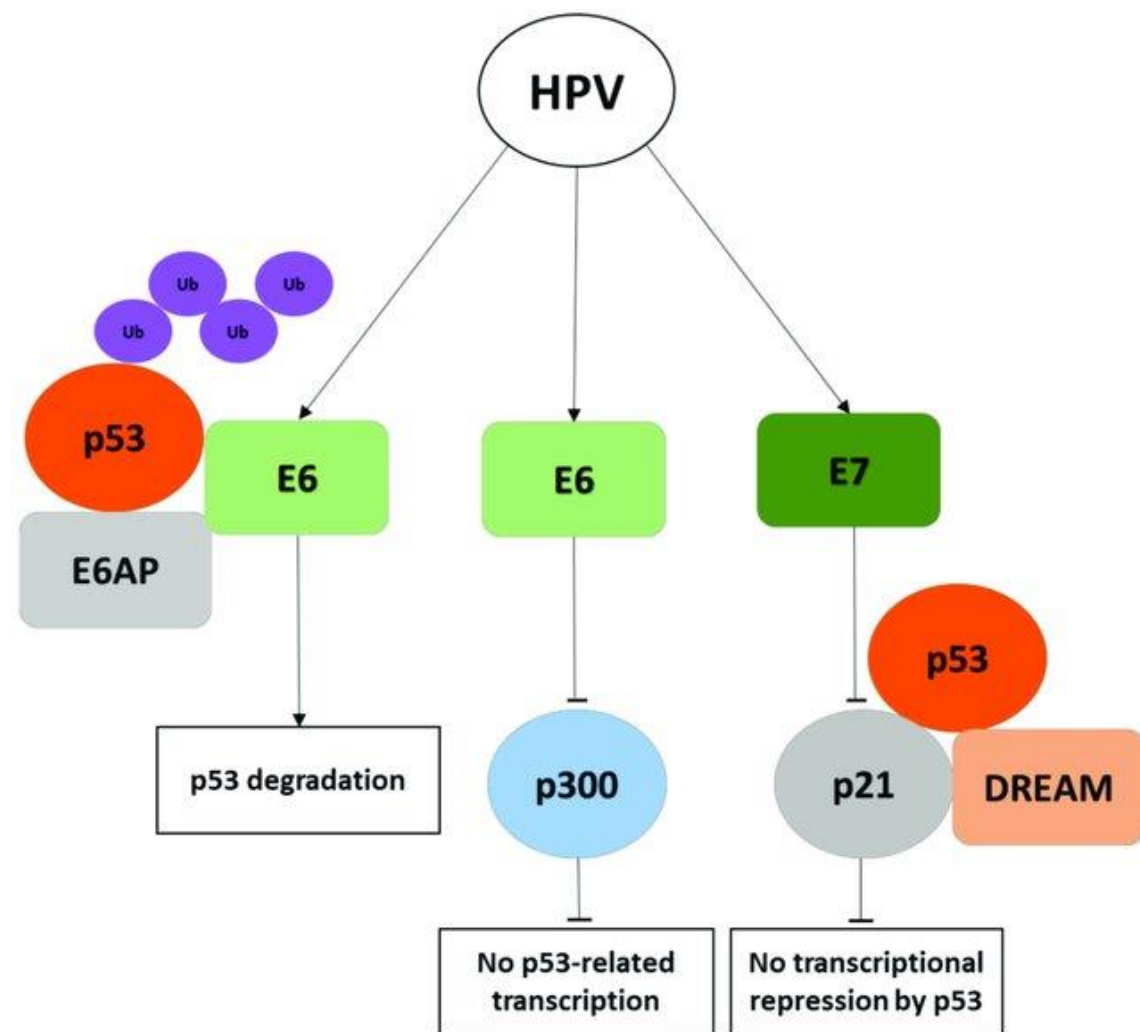
Најопсежније проучавани рани протеини су онкогени E6 и E7 онкогених варијанти HPV 16 и HPV 18.

- E6 протеин HPV–а високог ризика за развој тумора:
 - покреће елиминацију p53 регрутовањем убикувитин лигазе ћелије домаћина, E6AP
 - активира ћелијску теломеразу.

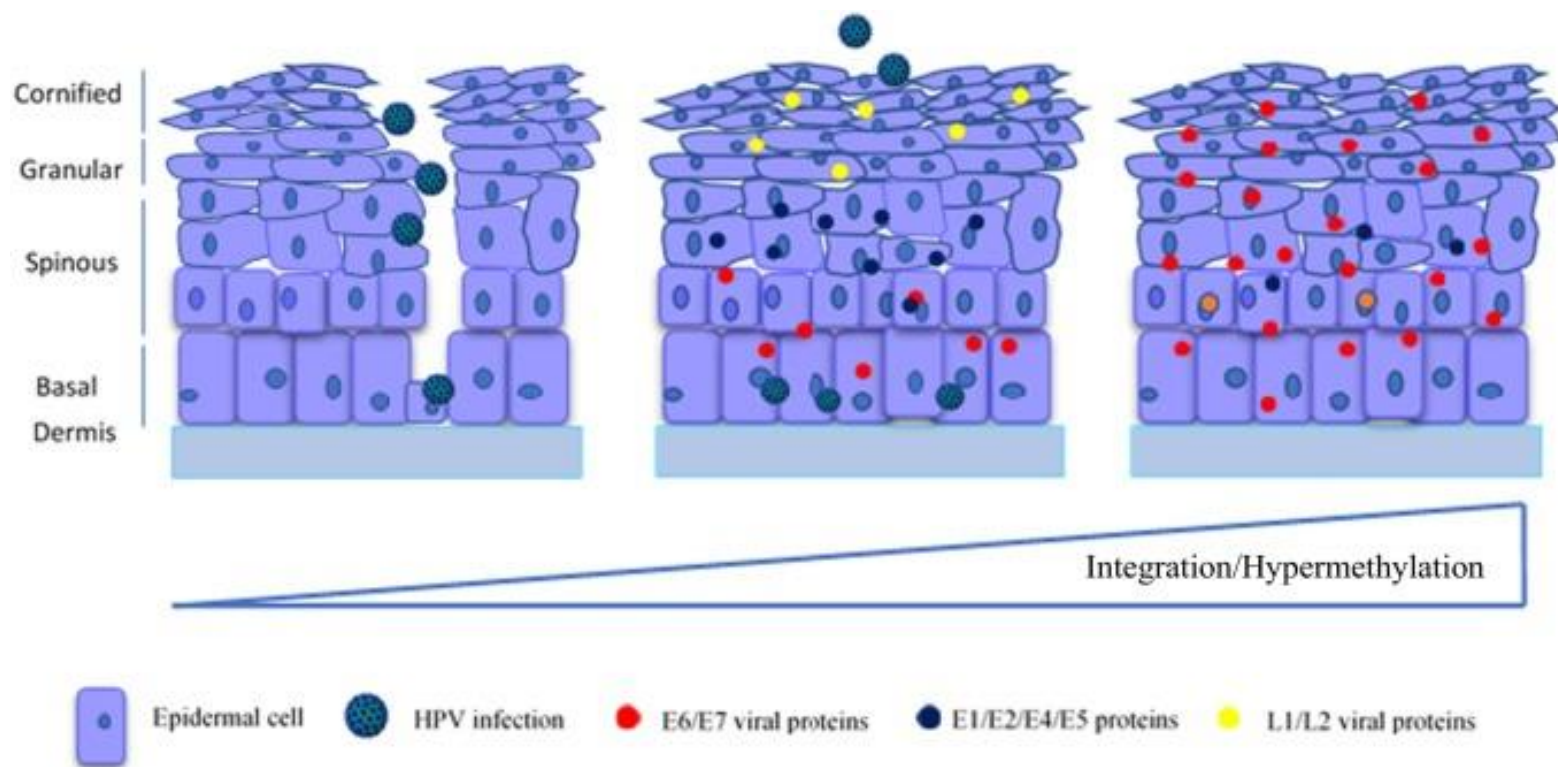


Функције продуката вирусних гена

- Већина протеина E7, укључујући и оне код многих типова HPV ниског ризика:
 - садрже очувани LXCXE мотив који посредује у интеракцији са pRB што ремети формирање комплекса између фактора транскрипције pRB и E2F, чиме блокира способност pRB да заустави ћелијски циклус.
 - E7 протеини високо ризичних HPV-а такође могу допринети погрешном раздвајању хромозома и анеуплоидији, што може допринети малигној трансформацији и прогресији.
- Неки типови папилома вируса изражавају онкопротеин E5, који делује као агонист за рецепторе фактора раста, као што је фактор раста тромбоцита β (PDGF- β) и епидермални фактор раста (EGF), експресија E5 је неуобичајена у туморима грлића материце и остаје неизвесно да ли протеин игра кључну улогу у развоју тумора код човека.



HPV канцерогенеза



Вакцине за хумани папиломавирус

- Доступне су две превентивне вакцине против HPV-а који имају онкогени потенцијал
- Садрже рекомбинантне L1 протеине капсида из HPV 16 и 18 варијанти који се *in vitro* састављају у честице сличне вирусу, високо су имуногене и изазивају снажан хуморални имунски одговор који се манифестује великом продукцијом специфичних антитела који су способни да неутралишу инфективност сродних HPV типова.
- Попут матичних ћелија кератиноцита, ћелије рака грлића материце и прекурсорских лезија ретко или никад не изражавају L1, па се чини да постојеће вакцине засноване на L1 не могу да служе као терапијска средства за лечење рака грлића материце.
- Друга категорија вакцина настоји да изазове имунски одговор Т лимфоцита на онкопротеине E6 и E7. Будући да је експресија E6 и E7 пресудна за развој и преживљавање тумора, такве вакцине могу да се користе и терапијски за искорењивање преканцерозних лезија и лечење рака грлића материце.

Карцином орофаринкса

- Показано је да дувански дим и алкохол могу да буду повезани са развојем тумора главе и врата, а крајем деведесетих година двадесетог века је уочен изненађујући број нових случајева тумора крајника код непушача.
- Утврђено је да многи тумори крајника непушача имају дивљи тип алела p53, што је указало да тумор можда зависи од вирусног онкогена који сузбија функцију p53 (као што је показано код рака грлића материце).
- Показано је да скоро половина свих карцинома тонзила садржи ДНК HPV-а, најчешће HPV16.

Занимљиво је да HPV позитивни карциноми орофаринкса обично имају мању смртност у поређењу са HPV негативним туморима чији је настанак повезан са употребом дувана што има важне импликације на лечење HPV позитивног карцинома главе и врата.

Немеланомски рак коже

- Епидермодисплазија веруциформис је ретка имунодефицијенција коју карактерише појава бројних лезија сличних брадавицама које захватају велике површине коже.
- Лезије обично садрже папилома вирусе као што су HPV5 или HPV8.
- Пацијенти са епидермодисплазијом веруциформис често развијају сквамозелуларни карцином на подручјима коже која је изложена сунцу (што сугерише да је излагање ултраљубичастом светлу кофактор).
- Такође је добро утврђено да су друге имунодефицијентне особе, као што су примаоци трансплантата и особе заражене HIV-ом, у повећаном ризику од развоја сквамозелуларног карцинома.
- Студије секвенцирања су показале да ови тумори имају мало или нимало вирусних секвенци, што указује да нема трајних директних онкогених ефеката било које познате вирусне врсте али сугерише да папилома вируси могу да буду повезани са развојем тумора механизмом „погоди и трчи“.

Полиомавируси

- Почетком 1950-их, Лудвик Грос је показао да инфективни агенс може да изазове рак пљувачне жлезде код лабораторијских мишева.
- Каснији радови Берниса Едија и Саре Стјуарт су показали да је мишји полиома (грчки за „много тумора“) вирус изазива доста различитих врста тумора код експериментално заражених мишева.
- Ови вируси су инцијално због сличности са папиломавирусима били сврстани у једну заједничку породицу, Паповавириде, али су студије секвенцирања на крају откриле да полиомавируси имају јединствену организацију генома (са раним и касним генима који су распоређени на супротним нитима генома) и у суштини немају сличност нуклеотидне секвенце са вирусима папилома, две групе вируса подељене су у одвојене породице.

SV40

- Почетком 1960-их су Бернис Еди, Морис Хилеман и Бенџамин Свит пријавили откриће симијан вакуолишућег вируса 40 (SV40), који је пронађен као контаминација вакцина за полиовирус.
- SV40 је потекао из ћелија бубрега резус мајмуна које су се користиле за репликацију полиовируса у култури.
- Студије његових главних и мањих туморских антигена SV40 одиграле су важну улогу у разумевању различитих аспеката канцерогенезе.
- Али ниједна студија није успела да открије уверљиве доказе да је изложеност SV40 узрочно повезана са раком код људи.

BKV и JCV

- BKV и JCV узрокују болест бубрега и смртоносну болест мозга, прогресивну мултифокалну леукоенцефалопатију код имуносупресираних особа.
- Попут SV40, BKV и JC могу изазвати различите облике рака код експериментално изложених животиња.
- Интегрисане секвенце BKV су документоване у два тумора из панела од 412 инвазивних карцинома бешике, пронађен у неколико десетина случајева карцинома уринарног тракта који су се развили код примаоца трансплантата, неколико недавних епидемиолошких студија показало је да пацијенти после трансплантације бубрега са клинички документованим неуспехом у контроли репликације BKV имају знатно повећан ризик од развоја инвазивног карцинома бешике, што заједно снажно сугерише да BKV игра директно канцерогену улогу у малом проценту карцинома бешике.
- Постоји могућност да BKV игра „погоди и трчи“ улогу у одређеном проценту карцинома уринарног епитела.

Merkel cell polyomavirus

- Године 2008. Јуан Чанг и Патрик Мур су пријавили откриће пете познате људске врсте полиомавируса, коју су назвали MCV на основу присуства у карциному Меркелових ћелија (MCC).
- MCC је редак, али смртоносни облик карцинома који се обично представља као брзорастућа љубичаста лезија на површинама коже изложене сунцу.
- Ризик од MCC-а је драматично већи код пацијената са АИДС-ом и код особа после трансплантација органа, што су почетни показатељи да би MCC могао бити тумор изазван вирусом. Међународна агенција за истраживање канцера је 2012. године класификовала MCV као онкогени вирус класе 2А (вероватно канцероген за људе).
- Велика већина здравих одраслих има антитела у серуму специфична за главни капсидни протеин MCV-а, али оболели од MCC имају изузетно велике титре ових антитела.

Merkel cell polyomavirus

- LT протеини полиомавируса садржи LXCXE мотив који учествује у инактивацији функције pRb. LT протеин не деактивира функцију p53, али активира реакције на оштећену ДНК и индукује заустављање ћелијског циклуса у култури ћелија.
- Оболели од МСС који имају више копија ДНК MCV-а у туморима, већу експресију туморских антигена у туморима који су инфилтрисани CD8 + Т ћелијама имају боље прогнозе.
- Ово је у складу са идејом да имуност посредована ћелијама може да помогне у елиминацији МСС тумора који експримирају MCV антигене.



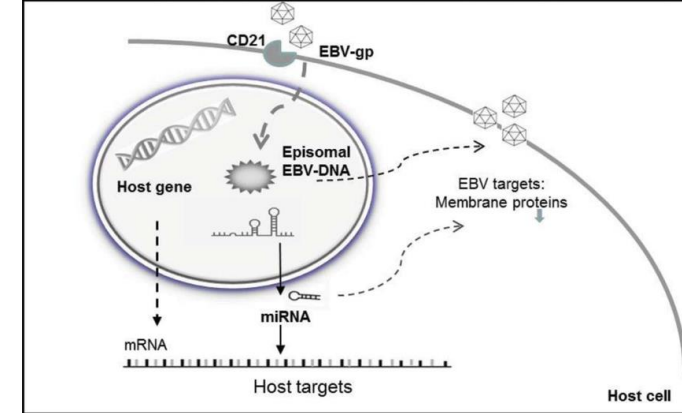
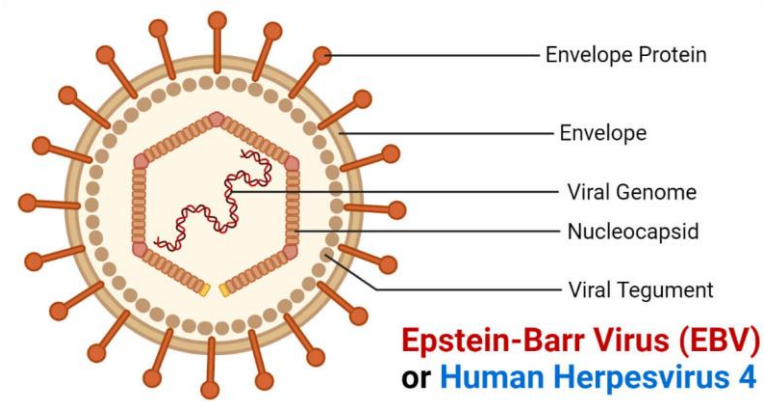
Merkel cell carcinoma

Epstein-Barr virus откриће повезаности са развојем тумора

- Денис Буркит је 1958. године описао необичан тумор порекла В лимфоцита који се најчешће јавља у виличним костима деце у екваторијалној Африци.
- Први опис овог тумора датира из 1896. године, када је Алберт Кук, лекар мисионар у Уганди, пријавио дете са великом масом вилице.
- Епштајн и Бар су у електронским микрофотографијама туморских ћелија гајених у култури показали вирусне честице са морфологијом која је запањујуће слична вирусима херпес симплекса. Убрзо се показало да *Epstein-Barr virus* (EBV, касније означен као хумани херпесвирус 4) може да *in vitro* имортализује примарне хумане В лимфоците, стварајући стално пролиферишуће лимфобластоидне ћелијске.
- Иако је преко 90% одраслих у свету асимптоматски заражено EBV-ом а спорадични облици Буркитовог лимфома су позитивни на EBV у мање од 50% случајева, постоји консензус да је EBV онкогени вирус.
- Светска здравствена организација је крајем деведесетих прогласила EBV канцерогеном прве класе.

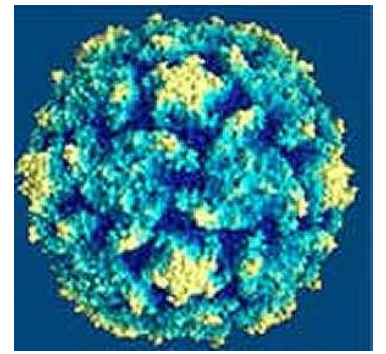


Инфекција EBV-ом



- Код већине појединаца, EBV инфекција се јавља асимптоматски у раном детињству.
- Гликопротеин омотача вируса gp350 се веже великим афинитетом за рецептор за комплемент, CD21, који експримирају В лимфоцити. Ова интеракција је праћена уласком вируса у В лимфоците и успостављањем дуготрајне непродуктивне инфекције.
- Појединци који избегну инфекцију овим вирусом током детињства, и први пут дођу у контакт са вирусом током адолесценције или одраслог доба, често развијају инфективну мононуклеозу, и велико вирусно оптерећење и у повећаном су ризику од развоја EBV-позитивног Хоџкиновог лимфома.
- Након примарне инфекције, EBV опстаје у домаћину успостављањем латенције у малом броју В лимфоцита у мировању и периодично се реактивира, углавном у орофарингеалном епителу.
- Примарну и хроничну EBV инфекцију контролише урођени и стечени имунски одговор домаћина. EBV, попут осталих херпесвируса, експримира низ протеина који ометају имунски одговор домаћина посредован Т лимфоцитима што би, заједно са његовом способношћу успостављања латенције, могло објаснити зашто вирус не може да се искорени након примарне инфекције.

Epstein-Barr virus



- EBV је поликлонски активатор В лимфоцита и изазива њихову имортализацију.
- Код Буркитовог лимфома се јавља прекомерна експресија EBNA 1, у ћелијама Нон-Буркитовог лимфома EBNA-2, EBNA-5, LMP-1 и LMP-2, а у ћелијама назофарингеалног карцинома EBNA-1, LMP-1 и LMP-2.
- EBNA-1 латентна инфекција и перзистенција EBV генома у епизомалној форми.
- EBNA-2 је трансактиватор вирусних и ћелијских промотора и заједно са EBNA-5 протеином активира G1 циклус што је есенцијални догађај у В ћелијској имортализацији.
- EBNA-5 инактивише p53 и Rb протеин.
- LMP-1 и LMP-2 су трансактиватори ћелијских гена, трансактивацијом bcl-2 гена инхибирају програмирану ћелијску смрт.

Лимфоми и EBV

- Готово сви случајеви ендемског Буркитовог лимфома су EBV-позитивни.
- Супротно томе, EBV је присутан у само око 20% спорадичних случајева Буркитовог лимфома који се јављају код имунокомпетентних особа ван региона у којима је маларија ендемска.
- Познато је да особе заражене HIV-ом имају 60 до 200 пута већи ризик од развоја Буркитовог и других нон-Хоџкин лимфома, а око половине лимфома код особа са HIV-ом садржи EBV.
- Обележје свих врста Буркитовог лимфома је дерегулација ћелијског протоонкогена Мус. Класична мутација укључује хромозомску транслокацију гена Мус у локус тешког ланца антитета.

t(8;14)(q24;q32)

- Буркитови лимфоми којима недостаје ДНК EBV-а имају тенденцију да имају више додатних мутација. Ово је у складу са туморогеном улогом EBV-а и указује на могућност сценарија „погоди и покрени“ у којем је изворно EBV-позитивна ћелија акумулирала толико мутација да је изгубила вирусне гене.

Лимфоми и EBV

- Поред Буркитовог лимфома, EBV је повезан, у различитој мери, са хистолошки разноликим спектром других лимфома
 - посттрансплантацијска лимфопролиферативна болест која се развија у окружењу имуносупресије Т-ћелија након трансплантације
 - леукемију NK ћелија
 - NK/Т ћелијски (ангиоцентрични) лимфом назалног типа.
- HIV инфекција повећава ризик од развоја агресивних лимфома В-ћелија и Хоџкинових лимфома. Обојели од AIDS-а такође развијају примарни лимфом централног нервног система и ретки плазмабластни лимфом који готово увек садрже гене EBV-а.

Карциноми и EBV

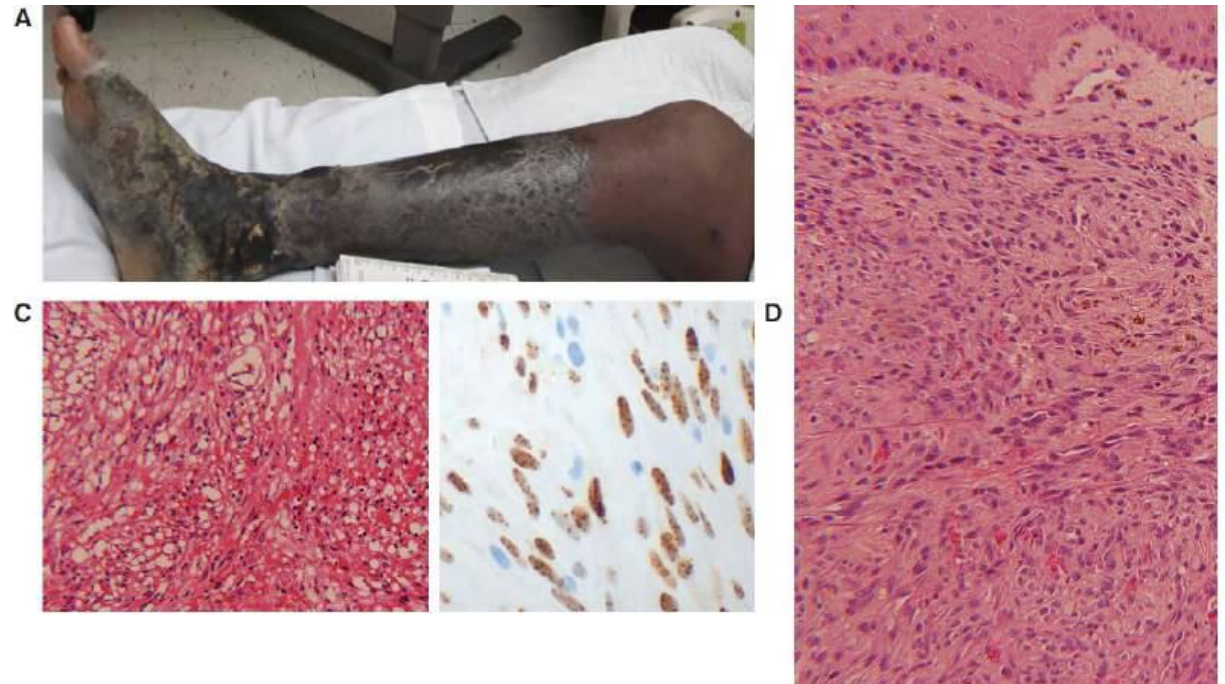
- У јужној Кини назофарингеални карцином (НФК) погађа 25 на 100.000 људи, што чини 18% свих карцинома у Кини.
- EBV је присутан у готово свим случајевима НФК-а, како у ендемским, тако и у недемским регионима.
- Појединци са растућим или релативно високим титром антитела класе А на EBNA1 и капсидне антигене изложени су повећаном ризику од развоја НФК, што може да представља метод раног откривања особа у општој популацији које имају повећан ризик од развоја тумора.
- EBV је такође присутан у малом проценту (5% до 15%) желудачаних аденокарцинома и преко 90% лимфоепителних карцинома желуца. Преваленција карцинома желуца који је повезан са EBV инфекцијом слична је у свим регионима света.

КАПОШИ САРКОМА ХЕРПЕСВИРУС (КСХВ)

- Крајем 19. века, мађарски дерматолог Мориц Капоши описао је релативно ретку врсту индолентног пигментираног саркома коже који погађа старије мушкарце.
- Касније је утврђено да је Капоши сарком (КС) распрострањенији у медитеранском региону и у источним деловима подсахарске Африке.
- Пандемија HIV/АИДС-а 1980-их драматично је повећала учесталост високо агресивних облика КС, посебно међу хомосексуалцима који су били много млађи од типичних пацијената са КС што је сугерисало да је развој КС повезан са постојањем полно преносивог кофактора који није HIV.
- Мур и колеге су 1994. године открили присуство раније непознатог херпесвируса у ткиву КС. Убрзо је показано да је Капоши саркома вирус касније означен као хумани херпесвирус-8, узрочни фактор за све типове КС, укључујући класични КС код старијих мушкараца, КС повезан са АИДС-ом (епидемија), повезан са трансплантацијом КС и ендемски КС у субсахарској Африци.
- Код особа заражених HIV-ом ризик од развоја КС обрнуто је пропорционалан броју CD4+ ћелија, а контрола HIV инфекције антиретровирусним лечењем смањила је учесталост КС у Сједињеним Државама.

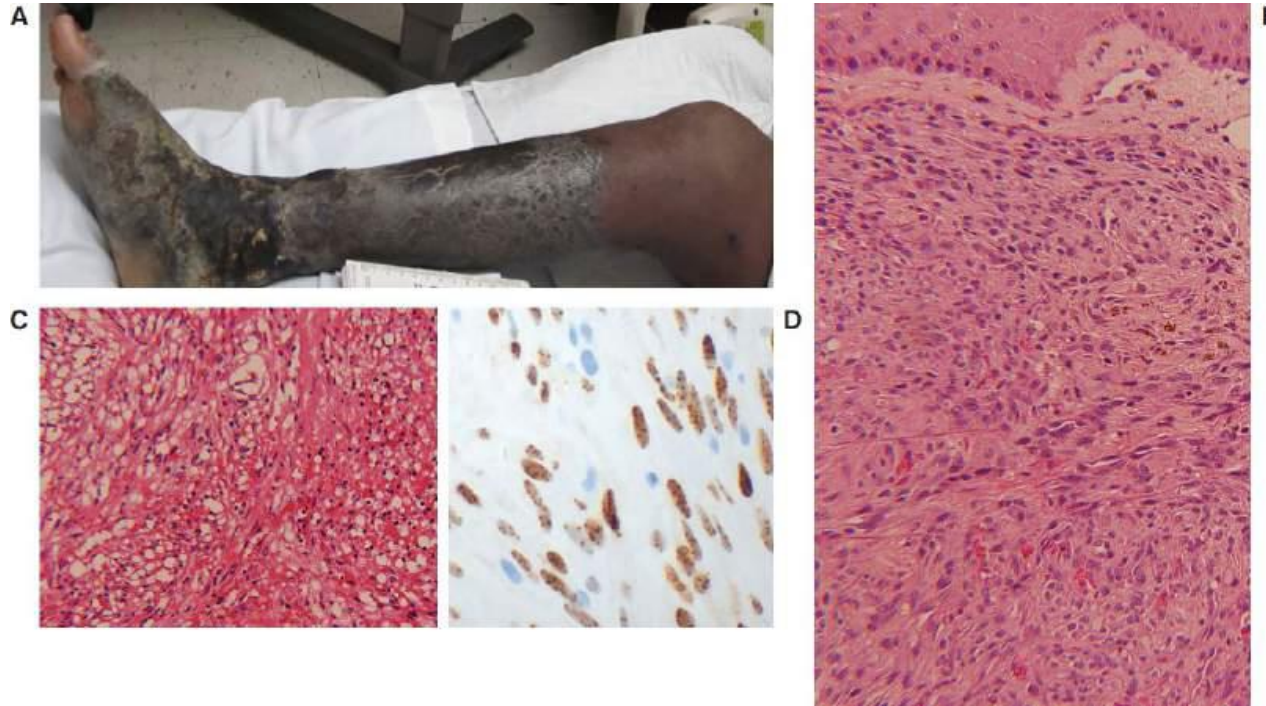
КАПОШИ САРКОМ

- КС је мултицентрични тумор, који се углавном јавља са вишеструким лезијама које не одражавају метастатску болест.
- Ћелије КС које су заражене Капоши саркома вирусом често имају вретенасту морфологију и ендотелог су порекла, иако маркери ендотелних ћелија нису доследно присутни.
- Ендотелне ћелије заражене Капоши саркома вирусом пролазе кроз процес ендотелно-мезенхимске трансформације, током које губе маркере ендотелних ћелија и почињу да експримирају маркере мезенхимских ћелија што објашњава сложени фенотип вретенастих ћелија у лезијама КС.



КАПОШИ САРКОМ

- КС тумори такође садрже инфилтришуће лимфоците, плазмоците, моноците, ендотелне ћелије и фибробласте који нису заражени КСХВ, а верује се да ови додатни типови ћелија пружају кључне сигнале за опстанак и раст туморских ћелија.
- За разлику од EBV инфекције у којој је туморогенеза вођена експресијом гена повезаних са латенцијом, чини се да развој КС често зависи од експресије гена литичке фазе. Ово може објаснити зашто ганцикловир, који делује на тимидин киназу може да спречи стварање нових КС лезија код HIV позитивних особа.



Лимфопрлиферативни поремећаји удружени са КСХВ

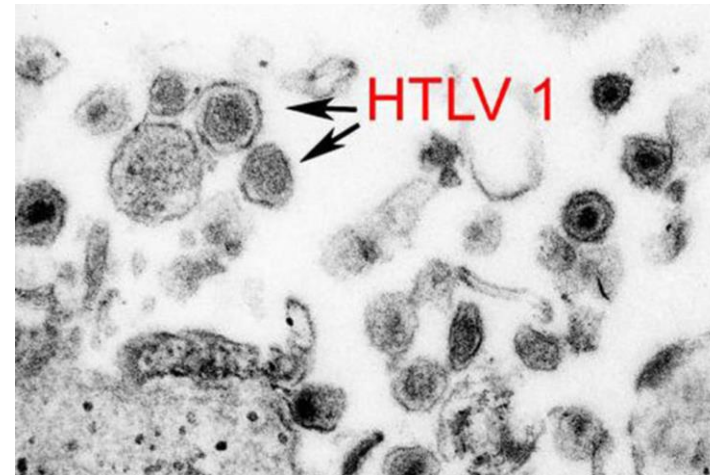
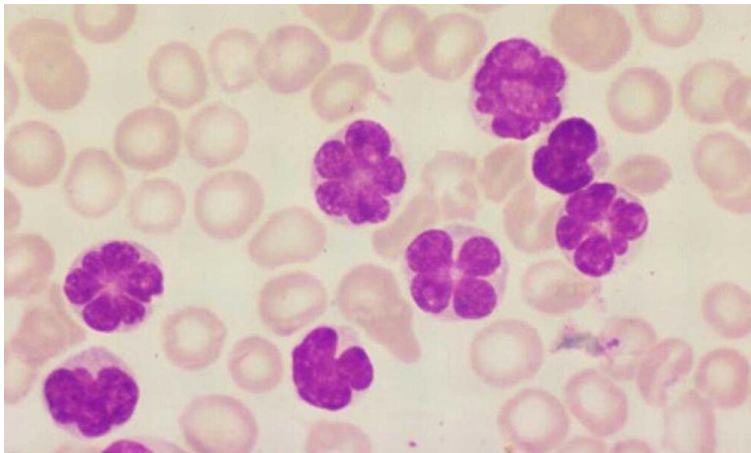
- КСХВ узрокује два облика пролиферативних поремећаја В-ћелија: мултицентричну Кастлманову болест (МКД) и примарни ефузивни лимфом (ПЕЛ).
- МКД се чешће јавља код оболелих од АИДС-а а тумори су готово увек позитивни на КСХВ. МКД може да се ређе јави код HIV негативних особа, а у овој групи је само у 40% до 50% случајева у туморском ткиву присутан КСХВ. МКД је тешка системска болест, коју карактеришу повремене налете симптома запаљења, укључујући температуру, знојење током ноћи и губитак тежине који се може приписати акутном ослобађању цитокина, посебно IL-6, који може да кодира и сам КСХВ.
- ПЕЛ обухвата око 4% свих нон-Хоџкин лимфома повезаних са HIV-ом. Туморске ћелије углавном клонске, једнообразно су заражене КСХВ и у 80% случајева су истовремено и EBV-ом. ПЕЛ ћелије имају преуређене гене за имуноглобулине али не експримирају маркере зрелих В ћелија. Подсећају на „В1“ лимфоците. Иако порекла ћелија ПЕЛ није било сигурна, недавни резултати сугеришу да мезотелне ћелије заражене КСХВ-ом процесом трансдиференцијације постају туморске ћелије ПЕЛ-а.

РЕТРОВИРУСИ ЖИВОТИЊА И ЉУДИ

- Ретровируси су позитивни једноланчани РНК вируси који током репликације користе ДНК интермедијар који настаје транскрипцијом вирусног РНК генома.
- Постоји приближно 100.000 ендогених ретровирусних елемената у људском геному, што чини скоро 8% генских информација, али потенцијалне улоге ових елемената у развоју болести нису јасне.
- Ретровируси који изазивају туморе код животиња или птица означени су као трансформишући вируси и могу се класификовати као ретровируси са акутном или хроничном трансформацијом.
 - Акутни трансформишући ретровируси стекли су мутирани ћелијски ген, назван онкоген, и изазвају тумор код животиња у року од неколико недеља. Многи протоонкогени са доминантним деловањем код људи (нпр. *ras*, *myc*, и *erbB*) су први пут идентификовани као ретро вирусни трансформишући онкогени.
 - Хронични трансформишући ретровируси се готово случајно интегришу у геном и могу пореметити регулацију оближњих гена и изазвати пролиферацију ћелија или могу да супримирају апоптозу. Хронични трансформишући ретровируси изазивају малигнитет тек након много недеља до месеци од инфекције. Поред механизма акутне или хроничне трансформације, ретровируси могу трансформисати ћелије и директним ефектима посредованим структурним или неструктурним вирусним протеинима.

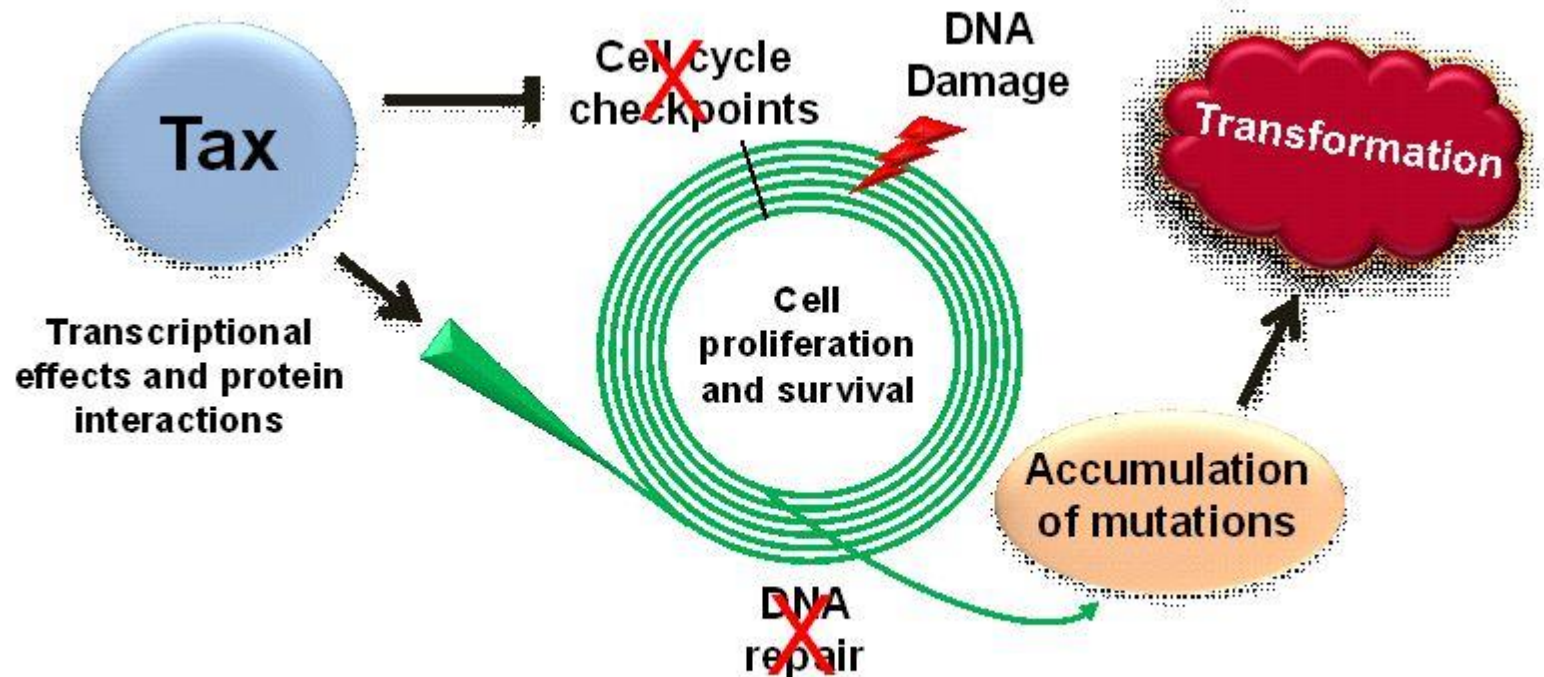
HTLV1

- HTLV1 једини је ретровирус за који је познато да је онкоген за људе и повезан је са развојем акутне Т ћелијске леукемије.
- Гени HTLV1 чији су продукти одговорни за трансформацију кодирају неструктурне вирусне протеине који активирају сигналне путеве у ћелијама домаћина, а сам процес трансформације ћелија траје годинама.



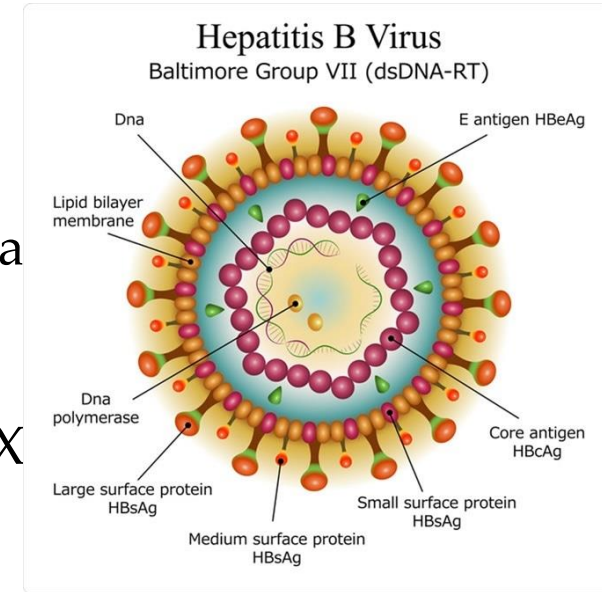
HTLV1

- Вирусни активатор транскрипције Tax је протеин који може да веже различите молекуле у ћелији, везивањем NFκB подстиче пролиферацију ћелија и отпорност на апоптозу, активира киназе зависне од цикллина и инхибира протеине контролне тачке ћелијског циклуса. HTLV1 углавном изазива трансформацију CD4+ Т лимфоцита и повезан је са развојем акутне Т ћелијске леукемије.



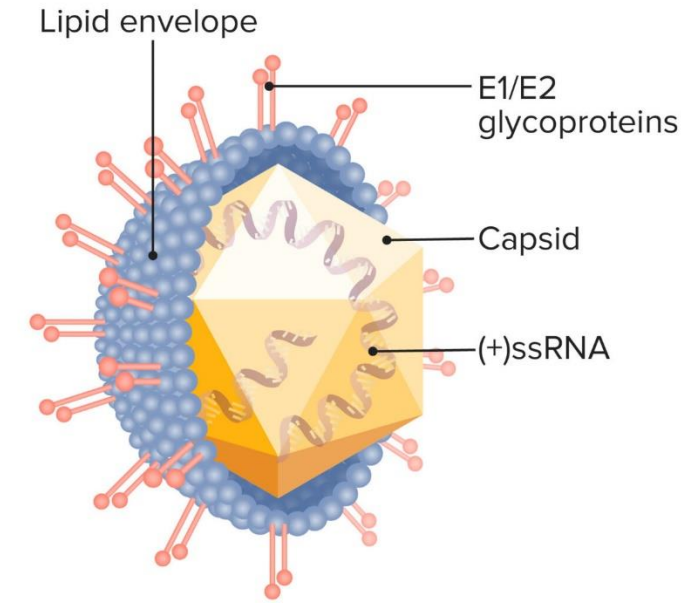
Hepatitis B virus (HBV)

- HBV је ДНК вирус са омотачем који припада породици *Hepadnaviridae*.
- Вирусни геном је кружна, делимично дволанчана ДНК који се у једру заражених ћелија налази у виду епизома, мада се хромозомска интеграција вирусних генских секвенци може десити током циклуса регенерације и пролиферације хепатоцита.
- Три главна антигена HBV-са су HBcAg, HBeAg и HBsAg. Вирусни протеин X (HBx) модулише трансдукцију сигнала у ћелији домаћина.
- Након инфекције, вирусни геном се транскрибује користећи РНК полимеразу II домаћина и продукују се вирусни пептиди. Нуклеокапсиди се формирају у цитосолу, уграђујући молекул прегеномске РНК у вирусно језгро, где се јавља обрнута транскрипција да би се добио дволанчани ДНК вирусни геном.
- HBV није цитоцидан вирус. Оштећење јетре настаје услед имунског одговора домаћина, пре свега одговора Т лимфоцита и проинфламацијских цитокина.
- Око 5% инфекција код одраслих и до 90% инфекција код новорођенчади резултира трајном инфекцијом, која може бити праћена симптомима и повишеним нивоом аминотрансферазе у серуму. Имунодефицијентне особе имају већу вероватноћу трајне инфекције. Око 20% трајно заражених особа развије цирозу.



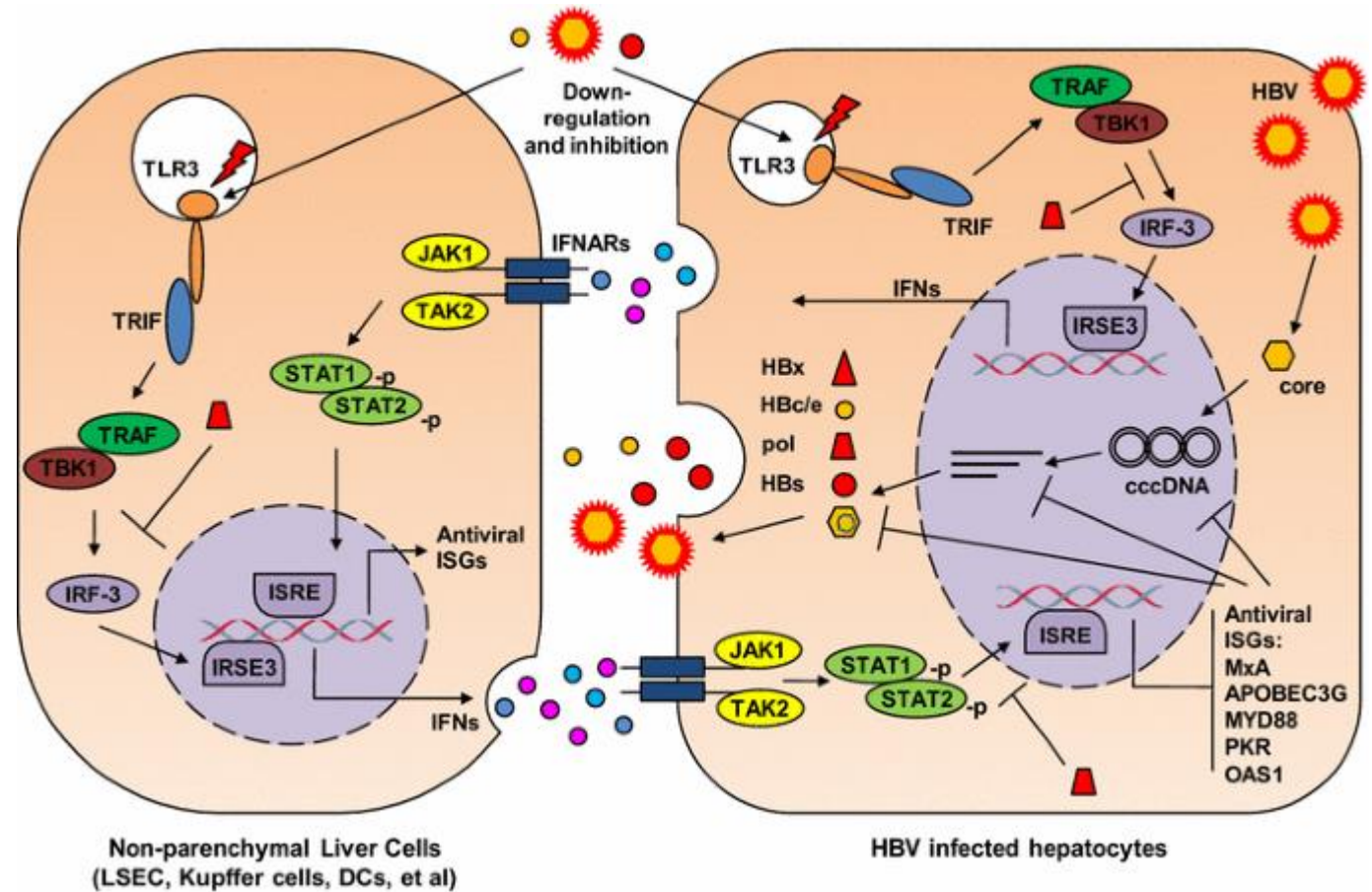
Hepatitis C virus (HCV)

- HCV је РНК вирус са омотачем који припада породици *Flaviviridae*.
- HCV се репликује у цитоплазми и не интегрише се у геном ћелије домаћина.
- Поред структурних протеина (протеини С) који улазе у састав једра, HCV кодира и неструктурне протеине NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B и p7 који учествују у репликацији и склапању вируса.
- Увођењем нове терапије постигнута је комплетна елиминација вируса у великом проценту оболелих, код таквих особа је смањен ризик од развоја тумора, али је десетогодишње праћење открило да ипак 2,5% таквих особа и даље има ризик од развоја хепатоцелуларног карцинома (ХЦЦ).



Патогенеза трансформације ћелија вирусима хепатитиса

- HBV и HCV, протеинима, HBx и NS3-4A, супримирају урођени имунски одговор инхибирањем сигнализације TLR рецептора.
- HCV инхибира JAK/STAT сигналну каскаду, а NS5A и E2 инхибирају IFN сигнализацију.
- HBV такође може инхибирати JAK-STAT сигнализацију али непознатим механизмом.



Патогенеза трансформације ћелија вирусима хепатитиса

HBV и HCV индукују развој хепатоцелуларног карцинома директним и индиректним механизмима.

- HBx блокира активацију NF-κB пута, док протеин С и NS5A HCV-а блокира апоптозу активацијом АКТ, односно NF-κB.
- Протеини С и NS5A такође могу да индукују епително-мезенхимску транзицију, која је важна за фиброзу јетре.
- HBx и протеин С HCV-а изазивају оксидативни стрес који индукује апоптозу. HBs и HBx и NS3-4A мењају сигнализацију калцијума и повећавају реактивне врсте кисеоника, што покреће стрес ендоплазматског ретикулума и производњу проинфламацијских цитокина који индукују синтезу колагена и фиброзу.
- Оба вируса покрећу аутофагију да би обновили интегритет ендоплазматског ретикулума, што промовише опстанак ћелија и перзистентност вируса.

Патогенеза трансформације ћелија вирусима хепатитиса

HBV и HCV такође ремете функцију тумор супресорских протеина.

- NS5B HCV-а регрутује убиквитин лигазе којом модификује pRb и индукује његову разградњу
- Протеини HBx и С протеин HCV-а инхибирају инхибиторе ћелијског циклуса p16 и p21, што инактивира фосфорилацију pRb.
- Протеини HBx и протеини С, NS3 и NS5A HCV-а дерегулишу активност тумор супресора p53 тумора угрожавајући тиме поправку ДНК која је посредована p53 молекулом.
- И HBV и HCV промовишу карактеристике матичних ћелија карцинома. HBx промовише експресију Nanog, Oct4, Мус. Ове маркере такође индукују хипоксија изазвана инфекција HBV-ом и HCV-ом.