

Viruses in tumor pathogenesis

Zandona, Gea

Undergraduate thesis / Završni rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:980400>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-13**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Biološki odsjek

Viruses in tumor pathogenesis

Virusi u patogenezi tumora

Seminarski rad

Gea Zandona
Preddiplomski studij biologije
(Undergraduate Study of Biology)
Mentor: izv. prof. dr. sc. Petra Korać

Zagreb, 2021.

Sadržaj

| | | |
|-------|--|----|
| 1 | Uvod..... | 1 |
| 2 | Virusi u patogenezi tumora..... | 1 |
| 2.1 | Direktan utjecaj virusa na tumorigenezu | 2 |
| 2.2 | Indirektan utjecaj virusa na tumorigenezu | 3 |
| 3 | Virusi u ljudskoj tumorigenezi..... | 4 |
| 3.1 | Herpesvirusi | 4 |
| 3.1.1 | Epstein-Barrov virus | 5 |
| 3.1.2 | Herpesvirus povezan s Kaposijevim sarkomom | 7 |
| 3.2 | Virus hepatitisa B | 7 |
| 3.3 | Virus hepatitisa C | 8 |
| 3.4 | Ljudski papiloma-virus..... | 9 |
| 3.5 | Ljudski T stanični limfotropni virus..... | 10 |
| 3.6 | Poliomavirus Merkelovih stanica | 12 |
| 3.7 | Virus humane imunodeficijencije..... | 14 |
| 4 | Zaključak | 16 |
| 5 | Literatura | 16 |

1 Uvod

Tumori nastaju transformacijom normalnih stanica uslijed nakupljanja promjena u genomu. Promjene (mutacije) mogu nastati spontano ili ih mogu potaknuti virusne zaraze, vanjski faktori poput izlaganja stanica kancerogenim tvarima, zračenjima, pušenju i slično. Akumuliranje mutacija omogućava prekomjernu proliferaciju stanica koja naposljetku dovodi do stvaranja fiziološki nefunkcionalnog tkiva – tumorskog tkiva.

Smatra se da su virusne infekcije povezane s 15% svih tumorskih bolesti na svjetskoj razini (Morales-Sánchez and Fuentes-Pananá, 2014), a virusi koji se povezuju s razvojem tumora nazivaju se onkogenim virusima. Neki od onkogenih virusa ljudi su: virusi hepatitisa B (HBV) i C (HCV), papilomavirusi, Epstein-Barrov virus (EBV), herpesvirus povezan s Kaposijevim sarkomom (KSHV, od eng. *Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus*) i ljudski T-stanični limfotropni virus (HTLV, od eng. *human T-lymphotropic virus*) te virus humane imunodeficijencije (HIV, od eng. *human immunodeficiency virus*) (Cooper, Hausmann, G.L.(eds.)(2004)) te nedavno otkriven poliomavirus Merkelovih stanica (MCPV, od eng. *merkel cell polyomavirus*).

2 Virusi u patogenezi tumora

Smatra se da transformacija normalnih stanica zaraženih virusom u tumorske nije evolucijski mehanizam virusa koji mu omogućava opstanak budući da tumor može izazvati smrt organizma, a time i virusa već da se transformacija stanice događa zbog niza faktora. Većina onkogenih virusa uzrokuje kronične upale na način da stimulira zaražene stanice na lučenje produkata koji privlače i aktiviraju neutrofile i leukocite te ostale stanice imunskog sustava koje onda s ciljem uništavanja patogena između ostaloga stvaraju i reaktivne kisikove radikale (Slika 2). Na taj je način domaćin konstantno zaražen, a virus zaštićen unutar stanica od imunskog sustava domaćina budući da zarazi i stanice imunskog sustava koje su pristigle. To stanje virus postiže stvaranjem proteina koji utječu na procese apoptoze i proliferacije, a ukoliko se uz to dogode i specifične mutacije virusnog ili domaćinskog genoma stvaraju se onkogeni koji potiču transformaciju stanice (Morales-Sánchez and Fuentes-Pananá, 2014). Smatra se da virusni genomi sadrže vlastite onkogene da bi spriječili prirodni odgovor stanice na infekciju jer prilikom

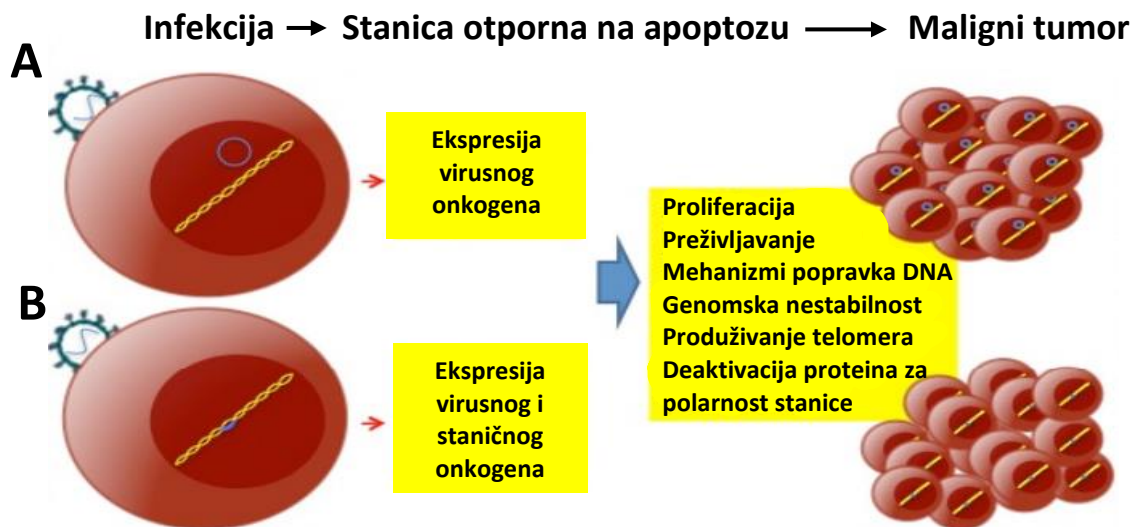
infekcije stanice zaustavljaju stanični ciklus i započinju apoptozu. Virusi zato nose gene za proteine koji mogu narušiti regulaciju staničnog ciklusa odnosno izazvati proliferaciju i otpornost na apoptozu. Ukoliko se takvi geni prekomjerno eksprimiraju jer su i mutirani dolazi do nekontrolirane proliferacije stanica što vodi nastanku tumora (Chang et al., 2017). Virusi koji utječu na tumorigenezu mogu djelovati direktno ili indirektno što uglavnom ovisi o životnom ciklusu virusa i načinu na koji zaražava domaćina.

2.1 Direktan utjecaj virusa na tumorigenezu

Direktan utjecaj na tumorigenezu virusi ostvaruju poticanjem ekspresije svojih ili staničnih onkogenata pa se takvi virusi mogu pronaći u stanicama tumorskog tkiva. Virusi čiji životni ciklus uključuje ugradnju vlastitog genoma u genom domaćina prilikom ugradnje mogu izazvati promjene u regulaciji određenih gena domaćina ili utišavanje određenih regulacijskih gena što uzrokuje stvaranje staničnih onkogenata (npr. retrovirusi) (Slika 1a). S druge strane virusi čiji životni ciklus ne uključuje ugradnju vlastitog genoma u genom stanice već se njihov genom nalazi u obliku episoma (zasebne kružne molekule DNA) u stanici potiču tumorigenezu onkogenima eksprimiranim iz virusnog genoma. Jedan od takvih virusa je i Epstein-Barrov virus (Slika 1b) (Morales-Sánchez and Fuentes-Pananá, 2014).

2.2 Indirektan utjecaj virusa na tumorigenezu

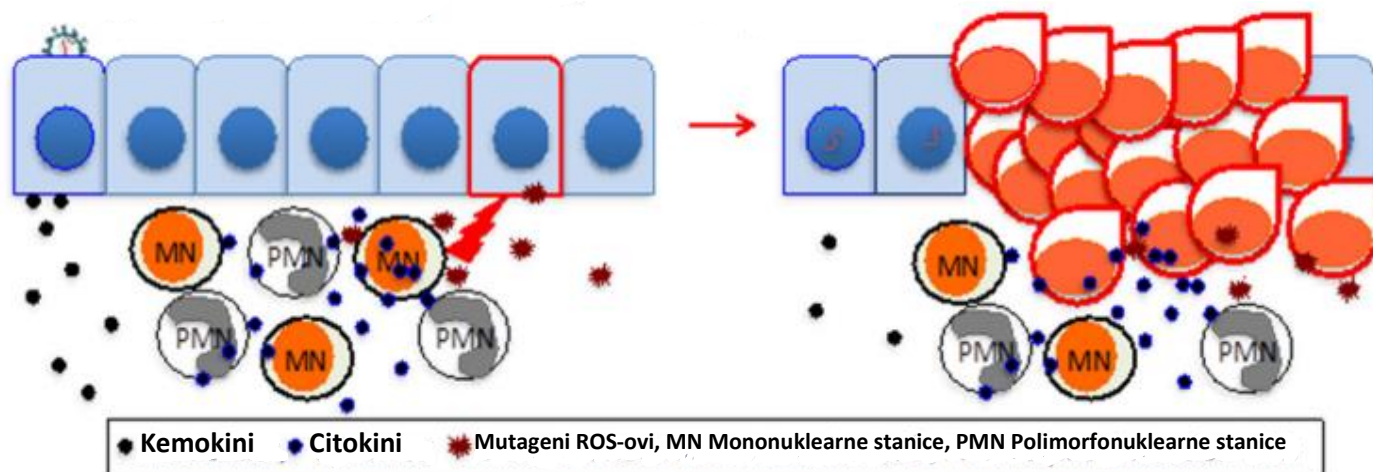
Virusi koji indirektno utječu na tumorigenezu najčešće se ne mogu pronaći u stanicama



Slika 1: Mehanizmi direktnog utjecaja virusa na tumorigenezu. A) Nakon što zarazi stanicu virus trajno ostaje u njoj u obliku episoma (npr. herpesvirusi) ili se B) ugradi u genom stanice te postaje provirus (npr. retrovirusi i HBV). Prilagođeno i preuzeto iz: (Morales-Sánchez and Fuentes-Pananá, 2014)

izoliranim iz tumorskog tkiva već oni utječu na nastanak tumora na dva načina: 1) izazivaju kronične upale (Slika 2) i oksidacijski stres koji onda oštećuju okolna tkiva (npr. HBV i HCV) ili 2) stvaraju imunosupresijske tvari koje smanjuju ili potpuno zaustavljaju dijelove imunskog odgovora. HIV djeluje na taj način te je povezan s povišenom vjerojatnosti oboljenja od limfoma (tumora koji nastaje iz limfocita) uz čiji se nastanak veže infekcija EVB-om ili KSV-om (Morales-Sánchez and Fuentes-Pananá, 2014).

Upalni mikrookoliš izazvan infekcijom → Kronično oštećivanje tkiva → Maligni tumor



Slika 2: Mehanizam indirektnog utjecaja virusa na tumorigenezu izazvan kroničnom upalom. Zaražene stanice luče kemokine koji stvaraju mikrookoliš kronične upale što rezultira oštećenjem okolnih tkiva. Maligni tumor se razvija konstantnim ponavljanjem ovih događaja dulje vrijeme. Prilagođeno i preuzeto iz: (Morales-Sánchez and Fuentes-Pananá, 2014)

3 Virusi u ljudskoj tumorigenezi

3.1 Herpesvirusi

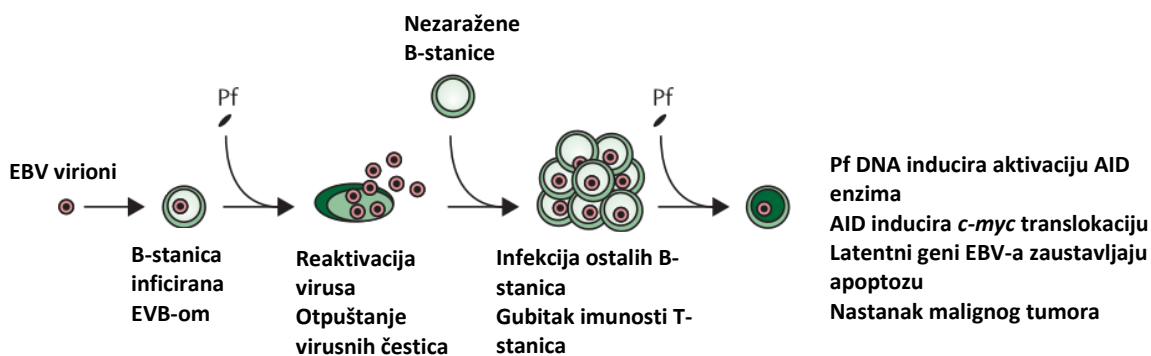
Herpesvirusi su virusi koji imaju dvolančanu linearnu molekulu DNA. Njihov se životni ciklus može podijeliti na dvije faze: latentnu i litičku pri čemu su češće u latentnoj fazi. U latentnoj se fazi virusni genom nalazi u jezgri domaćinske stanice u obliku episoma, a većina se njegovih gena utišava pa se virus nalazi u domaćinu bez vidljivih simptoma. Tek u posebnim uvjetima (npr. uslijed imunosupresije izazvane zarazom virusom HIV-a) dolazi do reaktivacije virusnih gena i virus ulazi u litički ciklus koji uključuje replikaciju virusnog genoma, sintezu virusnih proteina, sastavljanje virusnih čestica te lizu stanice domaćina. U tom su slučaju simptomi zaraze jasno vidljivi (Morales-Sánchez and Fuentes-Pananá, 2014). Od onkogenih virusa u porodicu *Herpesviridae* spadaju Epstein-Barrov virus (EBV) i herpesvirus povezan s Kaposijevim sarkomom. Neokogeni članovi porodice su virusi herpes simpleks I i II, virus varicela-zoster, citomegalovirus i ljudski herpesvirusi 6 i 7 (Thompson and Kurzrock, 2004).

3.1.1 Epstein-Barrov virus

EBV je prvi otkriveni virus koji je povezan s tumorigenezom. Prenosi se slinom, a njime je zaraženo više od 90% svjetskog stanovništva. Većina zaraženih nositelji su bez simptoma, a malen postotak zaraženih razvije tumor uz koji vežemo infekciju virusom (Thompson and Kurzrock, 2004). EBV primarno inficira epitel orofarinksa, a zatim B-limfocite. U zaraženih osoba kod kojih je virus u B-limfocitima mogu se detektirati blaži oblici infektivne mononukleoze. Virus doživotno ostaje u tijelu te se prilikom pada imuniteta reaktivira. Mehanizam EBV-a je kao i svih herpesvirusa: genom virusa nalazi se u B-limfocitima u latentnom stanju, nedostupan imunosnom sustavu. Na taj je način virusu omogućeno umnožavanje za vrijeme diobe stanice. Nakon nekog vremena jako velik broj B-limfocita nosi latentni oblik virusa. Uslijed nekog drugog upalnog procesa u tijelu ili djelovanjem samog virusa B-limfociti proliferiraju te se virus tako može reaktivirati. Ekspresijom vlastitih proteina virus može utjecati na signalne putove i proliferaciju stanica. Osim navedenog genetičke abrevijacije i mutacije doprinose procesu tumorigeneze (Slika 3) (Thompson and Kurzrock, 2004). EBV je povezan s nastankom velikog broja tumora:

Burkittov limfom oblik je limfoma koji karakterizira translokacija kromosoma 8 i 14, 2 ili 22, pri kojoj se onkogen *c-myc* premješta uz gene za teški ili laki lanac imunoglobulina što poremeti njegovu ekspresiju. Postoje tri vrste Burkittovog limfoma: endemski, sporadični i vezani uz imunodefijencije. Endemski Burkittov limfom jako se često pojavljuje u ekvatorskom dijelu Afrike i Papua Nove Gvineje (preko 90% slučajeva Burkittovog limfoma u tim područjima povezan je s EBV-om), a pretpostavlja se da je to zbog učestalih infekcija malarije. *Plasmodium falciparum* (uzročnik malarije) inače u tijelu čovjeka zaražava eritrocite i takvi eritrociti na svojoj membrani nose protein čija interdomena 1 α može reaktivirati EBV u ranije zaraženim B-limfocitima. Također, DNA *Plasmodium falciparum* i hemozoin (anorganski kristal nastao probavljanjem hema unutar stanica *P. falciparum*) djeluju kao ligand za receptore koji se inače nalaze na površini B-limfocita. Vežanjem liganda na receptor aktivira se aktivacijom inducirana citidin deaminaza (AID, od eng. *activation-induced cytidine deaminase*) unutar ljudskih B-stanica. Pretjerana ekspresija i aktivnost AID inducira translokacije imunoglobulin-*myc* specifične za Burkittov limfom (Slika 3). Sporadični Burkittov limfom nalazimo u zapadnim

zemljama gdje je relativno rijedak (30% slučajeva Burkittovog limfoma je povezano s EBV-om u ovom području što je znatno manje nego u područjima Afrike i Papua Nove Gvineje) (Thompson and Kurzrock, 2004). Općenito Burkittov limfom vrsta je vrlo agresivnog limfoma koja se najčešće manifestira kao tumorsko tkivo u području abdomena ili čeljusti, rjeđe zahvaća područje glave i vrata, pogotovo područja orofarinksa, krajnika ili sinusa. Poznati su i slučajevi kada je lokaliziran u koštanoj srži pa onda govorimo o Burkittovoj leukemiji. Vrlo rijetko Burkittov limfom može zahvatiti medijastinum, centralni živčani sustav, dojke, kožu, testise ili štitnu žlijezdu (Molyneux et al., 2012).



Slika 3: Mehanizam djelovanja EBV-a kod Burkittovog limfoma. Zaraza vrstom *Plasmodium falciparum* (Pf) uzrokuje reaktivaciju virusa koji zaražava B-stanice. Gubi se imunost T-stanica. Pf DNA i B-stanice zaražene EBV-om aktiviraju enzim AID koji potiče translokaciju *c-myc*, a time i nastanak Burkittovog limfoma. Prilagođeno i preuzeto iz: (Molyneux et al., 2012)

Hodgkinov limfom još je jedna vrsta limfoma povezana s EBV-om. Vrlo je rijedak maligni tumor. Zahvaća tkiva limfnih čvorova, jetre, slezene i koštane srži, a može se manifestirati i kao asimptomatska kvržica u području donjeg dijela vrata ili u nadklavikulskoj regiji. Rutinskom radiografijom često se mogu otkriti i medijastinalne kvržice. Ostali simptomi su umor, groznica, gubitak težine i noćno znojenje (Yung and Linch, 2003).

Osim Hodgkinovog limfoma, EVB je povezan i s ne-Hodgkinovim limfomima (kao što su NK/T-stanični limfomi i angioimunoblastična limfadenopatija) i karcinomom nazofarinksa, dok se

njegova povezanost s karcinomom dojke, želuca i leiomiosarkomom još istražuje. (Thompson and Kurzrock, 2004).

3.1.2 Herpesvirus povezan s Kaposijevim sarkomom

Herpesvirus povezan sa Kaposijevim sarkomom još se naziva i ljudski herpesvirus 8 a povezuje se s nastankom svih tipova Kaposijevog sarkoma (KS) uključujući klasični KS, AIDS KS, endemski KS i postoperativni KS. Povezuje se i drugim bolestima poput primarnog efuzijskog limfoma, multicentrične Catlemanove bolesti i ostalih (Dukers and Rezza, 2003).

Kaposijev sarkom je vrsta angioproliferativne (proliferacija krvnih žila) bolesti koja se može manifestirati u nekoliko klinički i epidemiološki različitih oblika, koji imaju jednake histološke karakteristike i sve ih se povezuje s ljudskim herpesvirusom 8. Mehanizam tumorigeneze u ovom je slučaju zapravo imunosna deregulacija tj. aktivacija T-stanica koje onda luče citokine koji induciraju aktivaciju stanica endotela, širenje bijelih i crvenih krvnih stanica u vanvaskularno područje, formaciju vretenastih stanica i angiogenezu. Unutar vretenastih stanica ljudski herpesvirus 8 započinje latentnu infekciju i eksprimira produkte koji izazivaju deregulaciju imunosnog sustava. Imunosni sustav tada pokreće odgovor koji nije efikasan u uklanjanju virusa već izaziva poliklonski odgovor (proliferira veći broj stanica). Ovakav rani oblik Kaposijevog sarkoma može stagnirati, ali ukoliko se naruši pravilna ekspresija onkogena i onkosupresora tumorigeneza napreduje i vodi do nastanka sarkoma. U slučaju AIDS KS-a ovu deregulaciju ekspresije onkogena i onkosupresora potiče protein kojeg kodira genom virusa HIV-a (HIV- 1 Tat) (Ensoli et al., 2001).

3.2 Virus hepatitisa B

Virus hepatitisa B je DNA-virus koji specifično inficira hepatocite ljudi i nekoliko životinjskih vrsta uključujući patke, djetliće i vjeverice. Virus hepatitisa B (HBV) u većini slučajeva uzrokuje akutna oštećenja jetre koja se u 5-10% slučajeva mogu razviti u kronična, a kronična oštećenja jetre povećavaju rizik nastanka karcinoma jetre za više od 100 puta (Cooper, Hausmann, G.L.(eds.)(2004)). Budući da je HBV DNA-virus koji se ugrađuje u genom stanice domaćina pretpostavlja se da može izazvati insercijsku mutagenezu iako to nije u potpunosti dokazano, već je opisano samo nekoliko insercija. Također, proliferacija jetrenih stanica do koje dolazi zbog kronične infekcije pogoduje nastanku karcinoma jetre (Seeger and Mason, 2000). Smatra se da

je hepatokarcinogeneza povezana s HBV-om kroz dva moguća mehanizma: sam HBV ima onkogen u virusnom genomu ili HBV ekspresijom svojih proteina blokira aktivnost gena za tumorske supresore.

Gen X je virusni gen kojeg HBV aktivno eksprimira, međutim, nije poznata njegova točna uloga u životnom ciklusu virusa. Uočeno je da kada je genski produkt gena X u staničnoj liniji prekomjerno eksprimiran dolazi do transformacije tih stanica. Slični rezultati nisu dobiveni *in vivo* već je uočeno da se *in vivo* gen X manje eksprimira, ali da su stanice koje ga ekspimiraju osjetljive na karcinogene kemikalije što potiče tumorigenezu. Stoga se smatra da gen X nije onkogen, već da njegov utjecaj na razvoj tumora ovisi o kombinaciji okolnih faktora.

Primijećeno je i da su mutacije u genu za tumorski supresor p53 prisutne u otprilike 50 % slučajeva hepatokarcinoma povezanih s HBV-om kod pacijenata na područjima južne Afrike i Qidonga u Kini. Na tim je uzorcima uočena tranzicija G u T koja se događa kada stanice dođu u kontakt s aflatoxinom B1. Pretpostavlja se da se u ovim područjima trovanje tim mutagenom moglo desiti konzumacijom kontaminirane hrane. U prilog tome ide činjenica da je u drugim dijelovima svijeta (gdje je vjerojatnost kontaminacije hrane aflatoxinom B1 puno manja) pojavnost mutacije p53 gena između 12 i 30% u bolesnika zaraženih HBV-om. Ovim je istraživanjima pokazano da mutacija u genu za p53 nije ovisna o etiologiji bolesti već je jedan od dodatnih faktora. Stoga rana etiologija hepatokarcinogeneze ostaje i dalje nejasna pogotovo zato što se karcinom jetre otkrije već u podmaklim stadijima te je njegov mehanizam nastanka nepoznat (Seeger and Mason, 2000).

3.3 Virus hepatitisa C

Virus hepatitisa C (HCV) je RNA-virus koji se ne ugrađuje u genom domaćina. Virus hepatitisa C najčešće izazva kroničnu upalu jetre koja rezultira cirozom, a ciroza ponekad rezultira tumorigenezom. Zaraza virusom hepatitisa C povećava mogućnost oboljenja od tumora jetre za 17 puta (Lin et al., 2015). Budući da se genom virusa ne ugrađuje u genom domaćinske stanice nekoliko je mehanizama predloženo kao pojašnjenje tumorigeneze povezane s HCV-om. Neki od njih su onkogeni efekt proteina HCV-a, steatoza (masna jetra) i rezistencija na inzulin te kronična upala i fibroza, oksidacijski stres i nestabilnost kromosoma. Pretpostavlja se da steatozu jetre izaziva HCV-ov strukturni protein (*core-protein*) koji se nakuplja s apolipoproteinima na površini

masnih kapljica što ukazuje na povezanost njegove ekspresije s metabolizmom masti stanica. Doprinos steatozi jetre ima i rezistencija na inzulin, a HCV-ov strukturni protein uz to još i smanjuje aktivnost proteina za prijenos mikrosomskih triglicerida što ometa rad jetre i izlučivanje lipoproteina vrlo male gustoće (VLDL) koji se onda nakupljaju u jetri. HCV-ov *core*-protein utječe i na rast stanice te mijenja aktivnost mitohondrija čime direktno potiče nastanak ROS-ova i peroksidaciju lipida. Takav oksidacijski stres dovodi do oštećenja mitohondrijske DNA, ali i do oštećenja kromosoma što potiče hepatokarcinogenezu (Lin et al., 2015). HCV osim hepatocita zaražava i druge vrste stanica kao što su monociti, limfociti i različite sekrecijske stanice. U hematopoetskim matičnim stanicama HCV eksprimira profibrogene medijatore TGF- β 1 i prokolagen α 1 što uzrokuje aktivaciju hematopoetskih matičnih stanica, nakupljanje izvanstaničnog matriksa i progresivnu fibrozu.

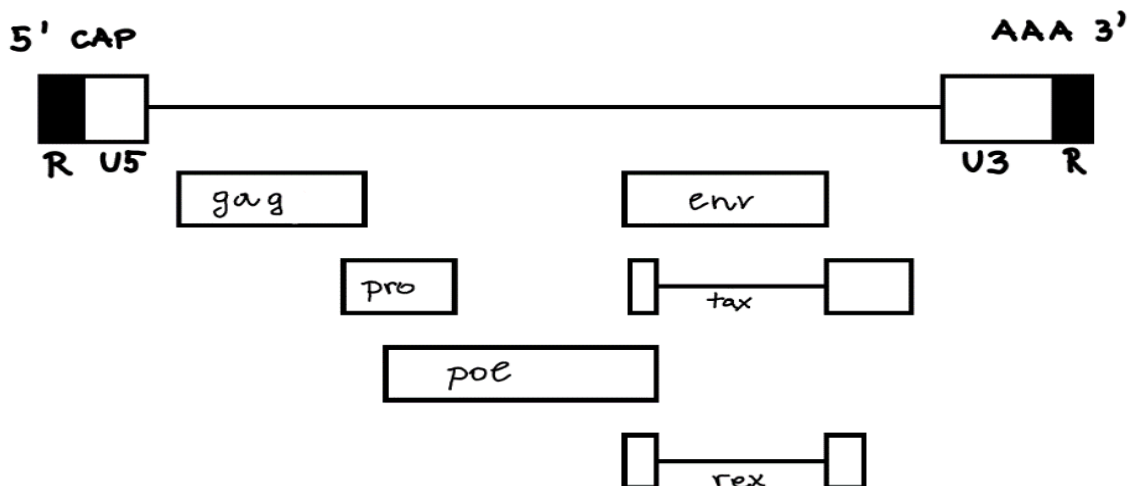
3.4 Ljudski papiloma-virus

Ljudski papiloma-virus pripada u porodicu *Papillomaviridae* koju čine virusi bez proteinskog omotača s dvolančanom uzvojnicom DNA kao genetskom uputom. Poznato je čak 15 genotipova virusa HPV koji zaražavaju čovjeka i povezani su s nastankom karcinoma, a zaraza svakim od 15 genotipova izaziva drugačije posljedice, a time i drugačiji rizik za razvoj tumora (Schiffman et al., 2007). Genotipovi 16 i 18 su najčešće pronađeni genotipovi u tumorima. Genotip 16 povezan je s invazivnim karcinomom vrata maternice, a 18 s karcinomom pločastih stanica vrata maternice. HPV se prenosi kontaktom kože (najčešće za vrijeme spolnog odnosa). Infekciju kontrolira imunski sustav, a samo u malom broju slučajeva imunski sustav izgubi kontrolu nad infekcijom što onda povećava vjerojatnost da se razviju lezije epitela (Morales-Sánchez and Fuentes-Pananá, 2014). Imunosni sustav najčešće ne uspije ukloniti virus u pojedinaca s promjenom u genima za sustav HLA (od eng. *Human Leucocyte Antigen*) (Morales-Sánchez and Fuentes-Pananá, 2014). karcinom vrata maternice drugi je po učestalosti tumor u žena u svijetu dok je karcinomom pločastih stanica vrata maternice vrlo rijedak. Razvoj karcinoma vrata maternice uključuje niz histoloških promjena koje su podijeljene u kliničke stadije, a stadiji se međusobno razlikuju prema ekspresiji virusnih onkogeni i nakupljanju mutacija u genomu domaćinske stanice. Prema tome razlikujemo četiri stadija: infekcija metaplastičnog epitela u transformacijskoj zoni cerviksa, napredovanje infekcije, transformacija trajno inficiranog epitela

u prekancerozni stadij karcinoma vrata maternice te invazija i širenje kroz bazalnu membranu epitela u okolna tkiva (Schiffman et al., 2007). Genom HPV-a kodira osam proteina pri čemu proteini E6 i E7 djeluju onkogeno. E6 i E7 proteini imaju mnoga ciljana mjesta u stanici, a posebno važna ciljana mjesta za onkogenezu su proteini p53 i gen tumorski supresor retinoblastom (pRB). E6 inhibira p53 i time blokira apoptozu, a E7 inhibira pRB što onemogućuje zaustavljanje staničnog ciklusa (Schiffman et al., 2007). Tijekom faze infekcije virusni genom nije integriran u genom domaćina, a geni za proteine E6 i E7 su utišani i to ekspresijom virusnog gena *E2* koji ih negativno regulira. Integracijom virusnog genoma u genom stanice najčešće se gubi gen *E2* što rezultira deregulacijom ekspresije gena *E6* i *E7* bilo genetičkim ili epigenetičkim promjenama te prekomjernom ekspresijom gena *E6* i *E7*. Ovaj događaj integracije i promjene ekspresije gena uzrokuje velike lezije epitela i daljnji razvoj karcinogeneze (Morales-Sánchez and Fuentes-Pananá, 2014).

3.5 Ljudski T stanični limfotropni virus

Ljudski T-stanični limfotropni virus (HTLV) član je porodice *Retroviridae* te pripada u onkoviruse. Virus ima proteinski omotač, a genetsku uputu nosi dvolančana molekula RNA. HTLV tip I je prvi ljudski retrovirus koji je povezan s malignim tumorima odnosno nizom limfoproliferativnih bolesti koje sve skupa zovemo T-stanična leukemija/limfom (ATL, od eng. *adult T-cell leukaemia/lymphoma*). HTLV-I je povezan i s nizom nemalighnih bolesti kao što su kronični neurodegenerativni poremećaji, mijelopatija povezana s HTLVom-I (tropska spastična parapareza), infektivni drematitis u djece i uveitis (upala šarenice). Potpuni spektar svih oboljenja s kojima je ovaj virus povezan još nije poznat (Manns et al., 1999). HTLV se prenosi s majke na dijete (za vrijeme dojenja), transfuzijom krvi i seksualnim odnosom. Receptori na stanici pomoću kojih se virus veže na stanicu te ulazi u nju nepoznati su, međutim nakon ulaska virus reverznom transkriptazom sintetizira molekulu DNA koja se onda integrira u genom stanice kao provirus. Jedan od osnovnih mehanizama transformacije stanica HTLV-om je insercijska mutageneza budući da se ugradnja provirusa događa nasumično, a ponekad se i izgubi dio virusnog genoma pa je to također jedan od mogućih razloga zbog kojih provirus ostane „nevidljiv“ za imunostani sustav domaćina. Genom virusa HTLV-I sadrži tri strukturalna gena *gag*, *pol*, *env*, dva regulacijska gena (*tax* i *rex*) i dugačke terminalne ponavljajuće sljedove (LTR) (Slika



Slika 4: Struktura genoma virusa HTLV-1. Kodirajuće regije uključuju gene *gag*, *pro* (proteaza), *pol* (reverzna traskriptaza) i *env* (protein omotača). Regulacijski geni *tax* i *rex* kodirani su regijama koje se nakon prekrajanja spoje. Ti su geni omeđeni dvama usmjerenim ponavljanjima (R) i sekvencijama U5 i U3. U= unique. Prilagođeno i preuzeto iz: (Manns et al., 1999)

4). *Tax* i *rex* aktiviraju replikaciju virusnog genoma i reguliraju ekspresiju virusnih proteina (Morales-Sánchez and Fuentes-Pananá, 2014). Za razliku od ostalih tumora gdje je upalni proces izazvan imunskim sustavom, kod zaraze HTLV-om infekcija je direktno izazvana proteinom Tax. Protein Tax smatra se virusnim onkogenom budući da može aktivirati LTR-ove i time kontrolirati transkripciju provirusa. Osnovni mehanizam transformacije stanica u koji je uključen gen *tax* povezan je s reprogramiranjem staničnog ciklusa i inhibicijom popravka molekule DNA, a osim toga produkt gena *tax* je transkripcijski aktivator/represor koji može modificirati ekspresiju brojnih staničnih gena. Protein Tax može i direktno reagirati s nizom staničnih proteina pa na taj način stimulira ekspresiju citokina i njihovih receptora što oponaša stanje kronične upale u organizmu koja je ključni događaj za napredovanje tumorigeneze. Budući da oponaša stanje kronične upale u organizmu, molekule čiju ekspresiju regulira protein Tax potiču proliferaciju T-stanica pri čemu se povećava broj i masa stanica inficiranih HTLV-om. T-stanična leukemija/limfom je ne-Hodgkinov limfom s leukemijskom fazom koju karakteriziraju aktivirane i abnormalne CD4⁺/CD25⁺ T-stanice u krvi (leukemija) ili limfnom sustavu (limfom). Najčešće lezije su generalizirani papularni osip, čirevi, velike kvržice i plakovi, a pojavljuju se na udovima, trupu ili licu. Česte su još i limfadenopatije (abnormalnosti u veličini, konzistenciji i broju limfnih čvorova), hepatosplenomegalije (istovremeno povećanje jetre i slezene) i

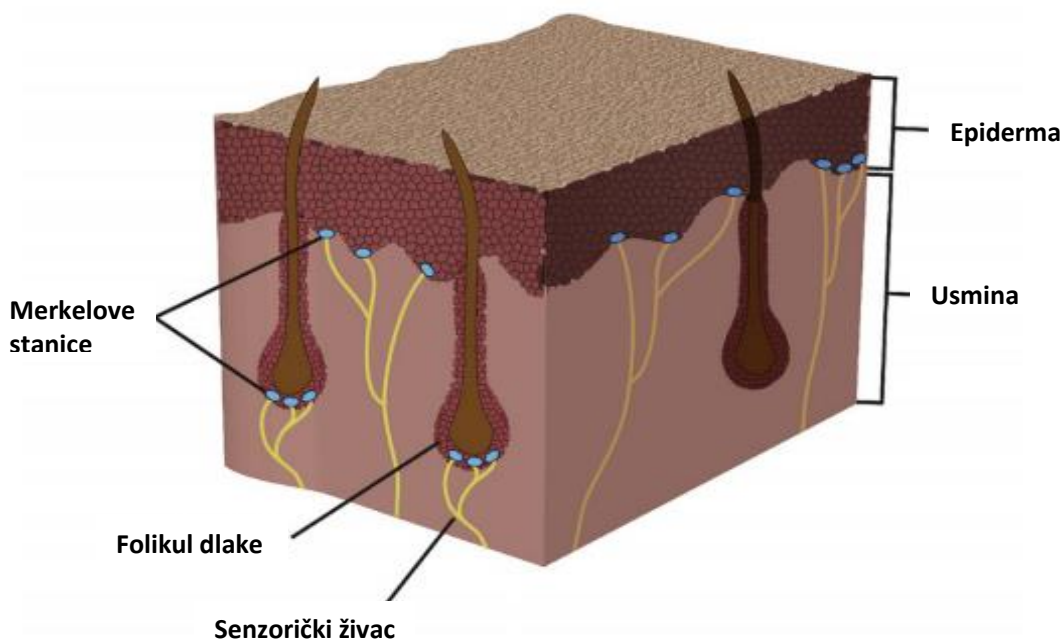
hiperkalcemija (povećanje koncentracije kalcija u krvi). Manns et al. (1999) navode kako je dokumentirana i imunosupresija koja je onda često puta uzrok bakterijskim i ostalim oportunističkim infekcijama, a neke od najčešćih su pneumonija izazvana bakterijom *Pneumocystis carinii*, ozbiljne gljivične infekcije i strongiloidoza (infekcija vrstom *Strongyloides stercoralis*).

3.6 Poliomavirus Merkelovih stanica

Poliomavirusi su virusi bez proteinskog omotača s kružnom dvolančanom molekulom DNA kao genetskom uputom. Poliomavirus Merkelovih stanica (MCPV) otkriven je u stanicama agresivnog karcinoma kože, karcinoma Merkelovih stanica (MCC). Morales-Sánchez i Fuentes-Pananá (2014) navode da je MCPV povezan s nastankom MCC-a budući da je genom MCPV-a pronađen u 80% slučajeva te bolesti i to u tumorskim stanicama, dok ga u ostalim, zdravim stanicama nije bilo. Pretpostavlja se da se onkogeno transformacija uzrokovana MCPV-om događa zbog gubitka nadzora imunskog sustava budući da se MCC uglavnom pojavljuje u imunosupresiranih osoba. Upravo iz tog razloga učestalost MCC-a se znatno povećala pojavom pandemije AIDS-a. Tijekom karcinogeneze karcinoma Merkelovih stanica genom MCPV-a ugrađuje se u genom domaćinske stanice što rezultira očuvanjem proliferacije stanica izazvane virusom, otpornošću stanica na apoptozu, ali i onemogućavanjem virusne replikacije. Pretpostavlja se da se virusna replikacija blokira zbog gubitka nekih dijelova virusnog T-antigena prilikom integracije u genom stanice (Morales-Sánchez and Fuentes-Pananá, 2014). Genom virusa MCPV sadrži dvosmjerne rane i kasne kodirajuće regije odvojene nekodirajućom regulacijskom regijom u kojoj se nalaze izvorišta replikacije (Spurgeon and Lambert, 2013). Rani geni odnosno lokus za T-antigen eksprimira se odmah nakon zaražavanja, a uključen je u replikaciju virusnog genoma. Nakon replikacije aktiviraju se geni kasne regije koji kodiraju strukturne dijelove virusnih čestica. Smatra se da T-antigeni imaju ključnu ulogu u karcinogenezi budući da je uočeno da je T-antigen gotovo uvijek eksprimiran u stanicama MCC-a, a njegovom inaktivacijom stanične linije MCC-a umiru. T-antigeni nastaju različitim posttranskripcijskim prekrivanjem pa razlikujemo veliki T-antigen i mali T-antigen. Veliki T-antigen stvara strukturni motiv koji inaktivira pRb. Mali T-antigen ima očuvanu aktivirajuću domenu AKT/mTOR

koja je odgovorna za gubitak kontaktne inhibicije i pojačanje neovisnog rasta (Morales-Sánchez and Fuentes-Pananá, 2014) koji dovode do nastanka tumorskog tkiva.

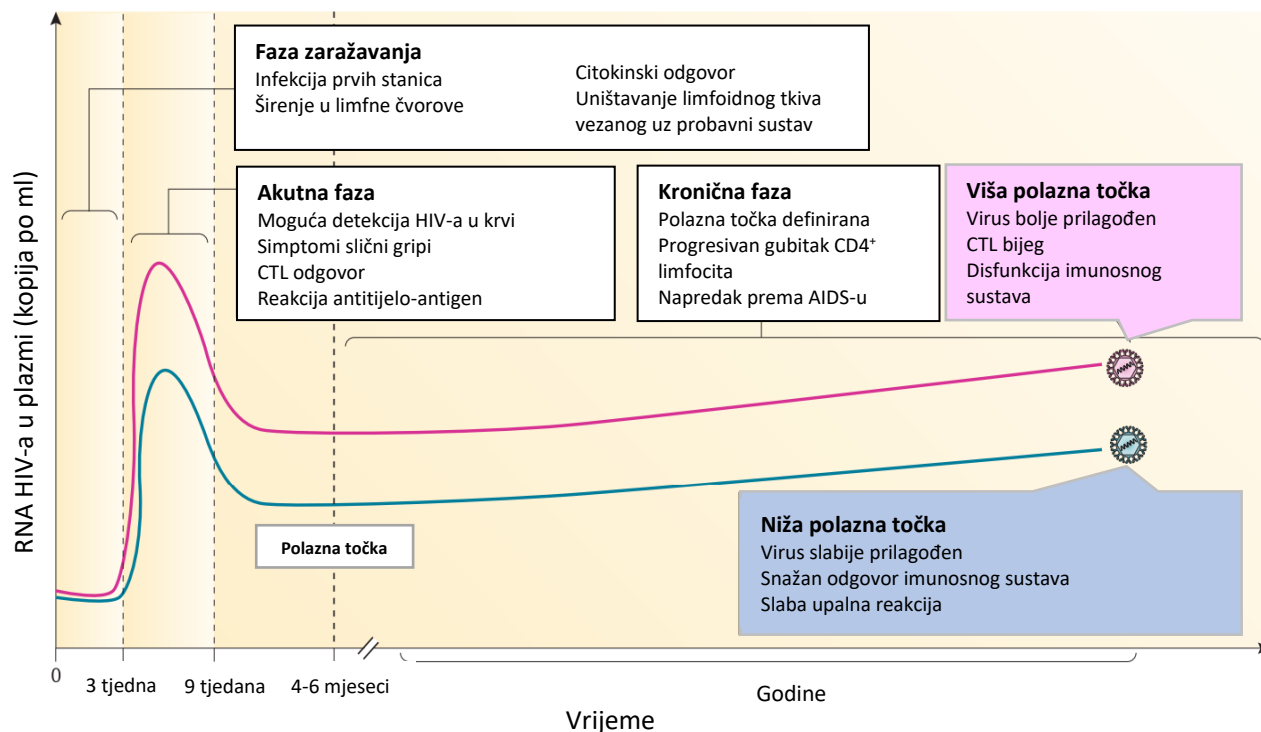
Karcinom Merkelovih stanica je maligni tumor neuroendokrinih stanica pa se smatra da zapravo nastaje transformacijom iz Merkelovih stanica. Iako je vrlo rijedak MCC je jedan od najagresivnijih tumora kože s postotkom smrtnosti većim od 30% (Spurgeon and Lambert, 2013). Merkelove stanice su stanice koje se nalaze u folikulima dlačica, nekim sluznicama, a najbrojnije su na područjima kože koji su bitni za osjet dodira. Nalaze se u bazalnoj membrani epiderme uz sam dermis (Slika 5). Merkelove stanice vezane su na krajeve senzoričkih živčanih stanica i prema tome služe kao mehanoreceptori koji provode mehaničke podražaje od kože do centralnog živčanog sustava (Spurgeon and Lambert, 2013).



Slika 5: Merkelove stanice u bazalnoj membrani epiderme povezane s krajevima senzoričkih živaca. Prilagođeno i preuzeto iz: (Spurgeon and Lambert, 2013)

3.7 Virus humane imunodeficijencije

Virus humane imunodeficijencije (HIV) spada u porodicu *Retroviridae*, a njegovu genetsku uputu predstavljaju dvije kopije jednolančane molekule RNA. HIV uzrokuje sindrom ljudske imunodeficijencije (AIDS, od eng. *acquired immunodeficiency syndrome*) jer specifično zaražava stanice imunskog sustava i uništava ih te u podmaklim fazama uzrokuje gotovo potpunu disfunkcionalnost imunskog sustava. Stoga HIV sam po sebi nije karcinogen, međutim, u 40% slučajeva oboljeli od AIDS-a razviju tumore povezane s bolešću. Stoga HIV nazivamo indirektnim karcinogenim agensom, a mehanizam kojim djeluje imunosupersija (Morales-Sánchez and Fuentes-Pananá, 2014). Primarni receptori za ulaz HIV-a u stanicu su CD4 receptori, a stanice koje ih imaju na svojoj površini (CD4⁺ stanice) su limfociti, monociti, makrofagi i dendritičke stanice kože. Iako zaražava sve ove stanice najosjetljiviji na infekciju HIV-om su T-limfociti (Deeks et al., 2015). Sekundarni receptori pomoću kojih HIV može ući u stanicu su CCR5 i CXCR4 kemokinski receptori. Budući da postoje HIV-1 i HIV-2 varijante virusa svaka varijanta preferira neki od receptora. Nakon ulaska u stanicu virusna RNA se reverzno transkribira u virusnu DNA koja se zatim ugrađuje u genom domaćinske stanice. Primarnu (akutnu) infekciju HIV-om karakterizira nagli porast HIV-viremije (broj kopija RNA HIV-a po mililitru krvi) i nizak broj CD4⁺ limfocita. Nakon primarne infekcije koncentracija HIV-a u plazmi se smanjuje i stabilizira zbog djelovanja CD8⁺ citotoksičnih T-limfocita specifičnih za HIV (CTL odgovor). Što je stupanj viremije nakon stabilizacije (polazna točka) viši to su brzina uništavanja CD4⁺ limfocita i napretka ka AIDS-u veći. Neko vrijeme CD8⁺ limociti uspješno drže zarazu po kontrolom, ali kroničnim izlaganjem antigenima CD8⁺ limfociti postaju nefunkcionalni. Osim toga zbog čestih grešaka pri reverznoj transkripciji virus vrlo brzo mutira. Mutacije u virusnom genomu utječu na promjenu količine glikozilacije i duljine petlji na proteinskom omotaču virusa čime se zamaskiraju ključni epitopi koje CD8⁺ stanice prepoznaju (CTL bijeg). Nakon toga slijedi kronična faza u kojoj količina HIV-a u krvi sporo raste, a količina CD4⁺ limocita pada što dovodi do disfunkcije imunskog sustava (Slika 6) (Deeks et al., 2015). Veći dio replikacije HIV-a, a vjerojatno i smrti CD4⁺ limocita događa se u limoidnom tkivu povezanom s probavnim sustavom koje prirodno sadrži velik broj T-limfocita.



Slika 6: Tijek zaraze HIV-om i razvoj AIDS-a. Tijekom faze zaražavanja virus inficira prve stanice u sluznici te se širi limfnim sustavom u limfne čvorove. Tijekom akutne faze količina HIV-a u krvi eksponencijalno raste što izaziva odgovor imunskog sustava koji količinu HIV-a u krvi smanjuje do polazne točke. Kronična faza uključuje spori rast količine HIV-a u krvi te istovremeno uništavanje CD4⁺ limfocita što vodi do imunodeficijencije i nastanka AIDS-a. Ovisno o polaznoj virulenciji brzina i vjerojatnost nastanka AIDS-a mogu biti veći (roza linija) ili manji (plava linija). Prilagođeno i preuzeto iz:(Deeks et al., 2015)

Nakon primarne infekcije većina T-limfocita tamo je uništena i sluznica crijeva postaje propusna za sustavnu translokaciju bakterijskih produkata iz crijeva u okolna tkiva. Prisustvo bakterijskih produkata aktivira imunski sustav te uzrokuje velika i dugotrajna povećanja količine aktiviranih i proliferativnih CD4⁺ i CD8⁺ limfocita. Nakon što odrade svoju ulogu ti limfociti osuđeni su na propast i pri normalnom funkcioniranju imunskog sustava, a u ovom slučaju i posredstvom HIV-a. Ova generalizirana imunska reakcija doprinosi progresivnom gubitku CD4⁺ i CD8⁺ limfocita (Deeks et al., 2015). Osobe sa smanjenim brojem CD8⁺ limfocita podložnije su infektivnim tumorima (tumori izazvani infekcijom) kao što su tumori vezani uz EBV, KSHV vezani sarkom i limfom, HPV vezani tumor vrata, glave ili cerviksa te MCC (Morales-Sánchez and Fuentes-Panán, 2014). García-Samaniego et al., 2001 navode da se u bolesnika koinficiranih s HCV-om i HIV-om tumor jetre razvija u ranijoj dobi i nakon kraćeg perioda kronične zaraze HCV-om u odnosu na pacijente koju su zaraženi samo HCV-om. Dva faktora određuju rizik pojave AIDS-a i

tumora vezanih uz AIDS: broj CD4+ limfocita i izloženost bolesnika oportunističkim patogenima (<http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/infektologija/virus-humane-imunodeficijencije#pagetop>, pristupljeno 09.09.2021.).

4 Zaključak

Vjerojatnost nastanka malignih tumora ovisi o interakciji pojedine jedinice s nizom vanjskih faktora, patogenim organizmima. Također ovisi o karakteristikama jedinice kao što su učinkovitost imunskog sustava i otpornost genetske upute jedinice na oštećenja. Od presudne važnosti u obrani od nastanka tumora je naš imunski sustav koji svojim životnim stilom i navikama možemo osnažiti, ali i oslabiti. Također, svaki se od tumora osim zdravim načinom života može prevenirati i redovitim liječničkim kontrolama kako bi se tumore ili patogene koji su povezani s nastankom istih moglo na vrijeme otkriti.

5 Literatura

1. Chang, Y., Moore, P.S., Weiss, R.A., 2017. Human oncogenic viruses: Nature and discovery. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 372.
2. Deeks, S.G., Overbaugh, J., Phillips, A., Buchbinder, S., 2015. HIV infection. *Nature Reviews Disease Primers* 1.
3. Dukers, N., Rezza, G., 2003. Human herpesvirus 8 epidemiology: what we do and do not know. *AIDS* 17, 1717–1730.
4. Ensoli, B., Sgadari, C., Barillari, G., Sirianni, M.C., Stürzl, M., Monini, P., 2001. Biology of Kaposi's sarcoma. *European Journal of Cancer* 37, 1251–1269.
5. García-Samaniego, J., Rodríguez, M., Berenguer, J., Rodríguez-Rosado, R., Carbó, J., Asensi, V., Soriano, V., 2001. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *The American Journal of Gastroenterology* 96, 179–183.
6. Lin, M. v., King, L.Y., Chung, R.T., 2015. Hepatitis C virus-associated cancer. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* 10, 345–370.
7. Manns, A., Hisada, M., la Grenade, L., 1999. Human T-lymphotropic virus type I infection. *The Lancet* 353, 1951–1958.
8. Molyneux, E.M., Rochford, R., Griffi, B., Newton, R., Jackson, G., Menon, G., Harrison, C.J., Israels, T., Bailey, S., 2012. Seminar Burkitt's lymphoma. *Lancet* 379, 1234–1278.
9. Morales-Sánchez, A., Fuentes-Pananá, E.M., 2014. Human viruses and cancer. *Viruses*.
10. G. M. Cooper, R. E. Hausman. (2004.): STANICA MOLEKULARNI PRISTUP. Medicinska naklada, Zagreb.
11. Schiffman, M., Castle, P.E., Jeronimo, J., Rodriguez, A.C., Wacholder, S., 2007. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*.
12. Seeger, C., Mason, W.S., 2000. Hepatitis B Virus Biology, *MICROBIOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY REVIEWS*.

13. Spurgeon, M.E., Lambert, P.F., 2013. Merkel cell polyomavirus: A newly discovered human virus with oncogenic potential. *Virology*.
14. Thompson, M.P., Kurzrock, R., 2004. Epstein-Barr Virus and Cancer.
15. Yung, L., Linch, D., 2003. Hodgkin's lymphoma. In: *Lancet*. Elsevier B.V., pp. 943–951.
16. <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/infektologija/virus-humane-imunodeficijencije#pagetop>, pristupljeno 09.09.2021

Sažetak

Maligne tumore definira odsutnost dodirne inhibicije, mogućnost metastaziranja u druga tkiva, nekontrolirana dioba i proliferacija stanica. Danas je poznato najmanje 7 virusa čija je infekcija povezana s nastankom tumora: virus hepatitisa B (HBV) i C (HCV), papiloma-virusi, Epstein-Barrov virus (EBV), herpesvirus povezan s Kaposijevim sarkomom (KSHV) i ljudski T stanični limfotropni virus (HTLV), virus humane imunodeficijencije (HIV) te poliomavirus Merkelovih stanica (MCPV). Na transformaciju stanica virusi mogu utjecati: 1) direktnom karcinogenezom i 2) indirektnom karcinogenezom. Direktna karcinogeneza uključuje ekspresiju virusnih onkogeni kao i deregulaciju staničnih onkogeni i tumor-supresorskih gena. U slučaju direktne karcinogeneze genom virusa može se pronaći u stanicama izoliranim iz tumorskog tkiva. Indirektna karcinogeneza najčešće je uzrokovana uspostavljanjem stanja kronične upale pri čemu se okolna tkiva konstantno oštećuju nastajanjem mutiranih stanica i borbom imunskog sustava protiv istih. Imunosupresija još je jedan mehanizam indirektno tumorigeneze pri kojem imunski sustav gubi sposobnost prepoznavanja promijenjenih stanica vlastitog organizma i djelovanja protiv istih. Primjer za direktnu karcinogenezu su herpesvirusi (EBV i KSHV), a za indirektnu najbolji je primjer HIV. Svaki od virusa svojom infekcijom utječe na nastanak pripadajućeg malignog tumora ili više njih. Onkogeni se virusi međusobno razlikuju prema tipovima stanica koje inficiraju, životnim ciklusima i vrsti molekule koja im služi kao genetska uputa, a sve to određuje mehanizam kojim će uzrokovati transformaciju stanica u tumorske.

Summary

Malignant tumor is generally defined by the absence of touch inhibition, the possibility of metastasis to other tissues, uncontrolled division and cell proliferation. At least 7 viruses today are known to be associated with tumor formation: hepatitis B virus (HBV) and C virus (HCV), papillomavirus, Epstein-Barr virus (EBV), Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV), human T-cell lymphotropic virus (HTLV), human immunodeficiency virus (HIV) and Merkel cell polyomavirus (MCPV). Cell transformation can be affected by viruses: 1) by direct carcinogenesis and 2) by indirect carcinogenesis. Direct carcinogenesis involves the expression of viral oncogenes as well as the deregulation of cellular oncogenes and tumor suppressor genes. In direct carcinogenesis, the genome of the virus can be found in cells isolated from tumor tissue. Indirect carcinogenesis is most often caused by the establishment of chronic inflammation in which the surrounding tissues are constantly damaged by the formation of mutated cells and the fight of the immune system against them. Immunosuppression is another mechanism of indirect tumorigenesis in which the immune system loses the ability to recognize altered cells of its own organism and act against them. An example of direct carcinogenesis are hepressviruses (EBV and KSHV), and for indirect the best example is HIV. Each of the viruses with its infection affects the formation of the associated malignant tumor or more of them. Oncogenic viruses differ from each other in the types of cells they infect, life cycles, the type of molecules that serve as their genetic guide, and all this determines the mechanism by which they will cause the transformation of cells into tumors.

Ključne riječi

- Patogeneza tumora
- Virusi hepatitisa B
- Virus hepatitisa C
- Papilomavirusi
- Epstein-Barrov virus
- Herpesvirus povezan s Kaposijevim sarkomom
- Ljudski T-stanični limfotropni virus
- Virus humane imunodeficijencije
- Poliomavirus Merkelovih stanica

Key words

- Tumor pathogenesis
- Hepatitis B viruses
- Hepatitis C virus
- Papillomaviruses
- Epstein-Barr virus
- Herpesvirus associated with Kaposi's sarcoma
- Human T-cell lymphotropic virus
- Human immunodeficiency virus
- Poliomavirus of Merkel cells