

ОНКОГЕННЫЕ ВИРУСЫ

Онкогенные вирусы

- Обладают основным общим свойством — способностью трансформировать нормальные клетки в опухолевые.
- При проникновении вируса в клетку он не разрушает ее, а изменяет (трансформирует) в сторону беспрепятственного размножения, делая клетку злокачественной для организма.
- Онкогенными свойствами обладают различные представители как ДНК-, так и РНК-содержащих вирусов.

История

- В начале 20 столетия были выделены фильтрующиеся агенты из опухолевых клеток животных, которые индуцировали образование опухолей
- В 1908 г. – В Эллерман смог перенести куриный лейкоз с помощью бесклеточного фильтрата
- В 1911 г. – П. Раус перенес куриную саркому от больных здоровым (вирус саркомы Рауса)

История

- В 1933 г. - Р. Шоуп установил вирусную природу папилломы кролика
- В 1936 г. – Д. Биттнер установил, что рак молочной железы вызывается фильтрующимся агентом, который передается потомству через молоко
- В конце 40 – начале 50 гг. было окончательно доказано, что все ранее открытые фильтрующиеся агенты являются **вирусами**

Вирусогенетическая теория злокачественных опухолей (Зильбер Л.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**

Роль РНК-содержащих вирусов в канцерогенезе, 1960-1970 гг.

- В состав РНК-содержащих вирусов входит фермент, осуществляющий обратную транскрипцию, который обеспечивает синтез ДНК на матрице вирусной РНК внутри клетки-хозяина.

**Вирусогенетическая теория
происхождения опухолей
стала универсальной**

Классификация онковирусов

- **A** – обнаружены в культуре клеток, непатогенные для человека и животных, предполагают, что данные вирусы являются предшественниками для других групп вирусов
- **B** - представлены в основном вирусами рака молочных желез у мышей и женщин (вирус Биттнера), являются возбудителями лейкоза у морских свинок
- **C** – являются возбудителями лейкозов и сарком у различных животных, к этой группе относится 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 лимфопрролиферативных вирусов-возбудителей лейкозов у человека (HTLV – I, II).
- Передаются через кровь, при половом контакте, от матери к плоду.
- Распространяются, инфицируя особи внутри чувствительного к ним вида животных.

Группы вирусов: 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
- Им принадлежит роль в процессах спонтанного канцерогенеза, они могут активироваться под влиянием различных факторов и в процессе старения организма

ДНК-содержащие

онкогенные вирусы : 5 семейств

● Паповавирусы
(Papovaviridae):

Papillomaviridae
Polyomaviridae

● Герпесвирусы (Herpesviridae)

● Аденовирусы (Adenoviridae)

● Поксвирусы (Poxviridae)

● Гепаднавирусы (Hepadnaviridae)

Папилломавирусы

- **Вирус папилломы человека** (кожные бородавки, папилломы кожи, слизистых оболочек), доказана роль ВПЧ в этиологии рака шейки матки у женщин, при этом ведущую роль в патогенезе заболевания играет этап интеграции вирусной ДНК в геном клетки хозяина.



Полиовирусы

- **Вирусы полиомы** у взрослых особей многих видов млекопитающих находятся в латентном состоянии, но при заражении новорожденных лабораторных животных вызывают саркомы и эпителиальные опухоли

Полиовирусы

- **Вирус SV-40** (вакуолизирующий вирус обезьян) впервые обнаружен в культуре клеток почек макаки резус, которые использовались при производстве живой вакцины против полиомиелита. Для людей безвреден, и это доказано случайным введением вакцины миллионам детей. Вирус выделялся с фекалиями детей в течение нескольких недель после вакцинации. Вызывает саркому у новорожденных хомячков.
- **Вирус ВК** выделен из мочи пациентов после пересадки почек.
- **Вирус JC** выделен из мозга пациентов с прогрессивной мультифокальной лейкоэнцефалопатией.

Герпесвирусы

- Онкоген обнаружен у всех вирусов герпеса человека (ВПГ1,2, ЦМВ – трансформируют клетки человека в условиях *in vitro*)
- ВЭБ в условиях тропиков и распространения малярии вызывает злокачественную саркому Беркитта у молодых африканцев, лимфомы ЦНС у больных с ИДС, назофарингеальную карциному
- ВПГ 8 вызывает саркому Капоши, первичную лимфому серозных полостей
- ВПГ 2 и ВЭБ участвует в коканцерогенезе рака шейки матки у женщин, а ЦМВ - рака простаты у мужчин

Аденовирусы

- Не обладают онкогенными свойствами для человека и трансформируют клетки человека *in vitro*,
- но при инфицировании новорожденных хомячков индуцируют образование злокачественных опухолей (серотипы 12, 18, 31 обладают высоким канцерогенным риском, вызывая развитие опухолей через 2-4 мес.)

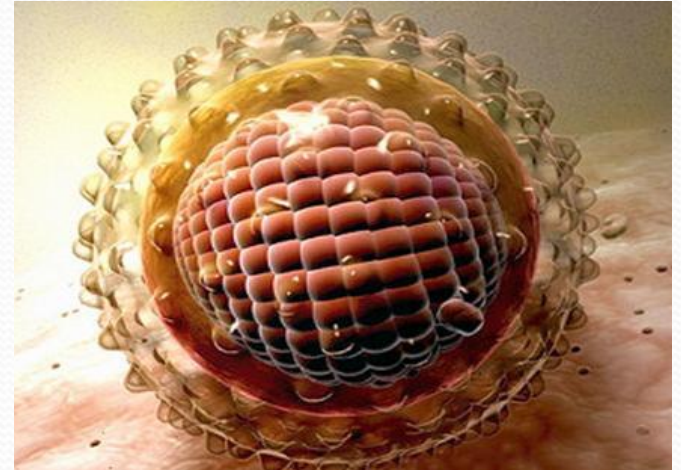
Поксвирусы

- Вызывают фиброму у кроликов.
- Обезьяний опухолевый вирус Яба индуцирует доброкачественные опухоли не только у обезьян, но и у человека.
- Вирус контагиозного моллюска вызывает у человека пролиферативные кожные новообразования.



Гепадनावирусы

- Установлена связь между вирусом гепатита В и первичным раком печени.



РНК-содержащие онкогенные вирусы

- Семейство Ретровирусы (Retroviridae)
- Подсемейство Онковирусы (Oncovirinae)
- Важнейший представитель - Т-лимфотропный вирус человека типа 1
- Также к данному семейству относятся подсемейства: Лентивирусы (ВИЧ) и Спумавирусы (или пенящиеся вирусы)

РНК-содержащие онкогенные вирусы

- Т-лимфотропный вирус человека типа 1 вызывает злокачественные новообразования лимфоидной и кроветворной ткани, такие как Т-клеточный лейкоз и Т-клеточную лимфому
- Вирус гепатита С ассоциируется с раком печени. Например, в Японии, в 75% случаев у больных раком печени обнаруживают гепатит С.

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
- * Протоонкоген – это ген, который вследствие мутации или повышения экспрессии может стать онкогеном. Многие протоонкогены кодируют белки, которые регулируют клеточный рост и дифференцировку.

Онкогены

- 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

Противоопухолевый иммунитет

- противоопухолевые антитела
- натуральные киллеры
- активированные макрофаги
- уровень интерферонов, регулирующий активность макрофагов
- в результате экспрессии ненужных генов нарушается регуляция процессов пролиферации и апоптоза, в результате чего клетки теряют способность к запрограммированной гибели

Лабораторная диагностика

- Идентификация вируса с использованием вирусологического метода и ПЦР
- Определение концентрации опухолевых маркеров: АФП, ХГ, НСЕ, тиреоглобулин, СА-15-3, СА-125, СА-19-9, СА-242, ПСА общий и свободный, антиген плоскоклеточной карциномы и др., определение их уровня можно использовать не только для мониторинга, но и для скрининга
- Иммунологическое обследование пациента с определением функциональной активности иммунокомпетентных клеток и уровня интерлейкинов, интерферонов