

Біологічні науки

УДК 578.7

Синиця Марія Станіславівна

студентка факультету біології (високі технології)

Інституту високих технологій

Київського національного університету імені Тараса Шевченка

Synytsia Mariia

Student of the Faculty of Biology (high technologies)

Institute of High Technologies of

Taras Shevchenko National University

**ПРОБЛЕМИ ОНКОВІРУСІВ. ПОХОДЖЕННЯ, РОЗВИТОК
ХВОРОБИ І СПОСОБИ ЛІКУВАННЯ
PROBLEMS OF ONCOVIRUSES. ORIGIN, DEVELOPMENT OF THE
DISEASE AND METHODS OF TREATMENT**

Анотація. Дана стаття передбачена для ознайомлення з історією відкриття і розвитком 8 найпоширеніших онковірусів людини, критерії для їх визначення і стратегії для пошуку нових. В ній будуть підняті проблеми ускладнень і прогресування пухлинних захворювань, і можливості лікування і забезпечення вакцинації проти них.

Ключові слова: віруси, неклітинні форми життя, вакцина, пухлини, мутагени, реплікація, імунна відповідь, канцерогени.

Summary. This article is intended to familiarize with the history of the discovery and development of the 8 most common human oncoviruses, criteria for their identification and strategies for finding new ones. It will raise the problems of complications and progression of tumor diseases, and the possibilities of treatment and provision of vaccination against them.

Key words: *viruses, non-cellular life forms, vaccine, tumors, mutagens, replication, immune response, carcinogens.*

Онковіруси — це віруси, що здатні ініціювати рак. Прийнято виділяти, 8 основних людських онковірусів: вірус Епштейна-Барра (EBV), Т-лімфотропний вірус людини (HTLV1), вірус гепатиту В (HBV), вірус папіломи людини (HPV), вірус гепатиту С (HCV), саркома Капоші, вірус герпесу людини-8 (HHV-8) і клітинний поліомавірус Меркеля (MCV). Вони спільно викликають 12-15% ракових захворювань у людей у всьому світі. Виявлення онковірусів призвело до профілактичних і терапевтичних підходів, які значною мірою змінили епідеміологію ракових захворювань.

Найголовніший вірус, який дав великий поштовх у вивченні онковірусів, це вірус папіломи Шопа (SPV), він був виділений з папілом кроликів у 1933 році. Вірус SPV було названо на честь свого засновника Річарда Шоупа. SPV належить до того ж вірусного сімейства, що й ВІЛ, онковірус людини, ідентифікований пізніше. Цей вірус інфікує певні лепорида, викликаючи ороговілі карциноми, схожі на роги, зазвичай на голові тварини або поблизу неї. Карциноми можуть метастазувати або ставати достатньо великими, щоб перешкоджати здатності господаря їсти, викликаючи голодування. Вірус спочатку був виявлений у кроликів-бавовників на Середньому Заході США, але він інфікує і інші види кроликів (чорнохвостих кроликів, зайців-русаків та європейських кроликів). У домашніх кроликів інфекція зустрічається рідко і, ймовірно, пов'язана з зараженням вірусом через укуси комах. Пухлина агресивно вражає паренхіму органу господаря, навколишні м'язи та сполучну тканину. Пухлина не інкапсулюється, викликає запалення в навколишніх тканинах із змінною десмопластичною реакцією. Пухлина швидко росте, прогресуючи від об'єму інокулята до твердого пухлинного вузлика розміром $\sim 1,5 \text{ см} \times 1,5 \text{ см}$.

Онковірусні інфекції є поширеними, але ці інфекції рідко призводять до раку. Для розвитку раку необхідна одна або більше додаткових причин, таких як хронічне запалення, мутагени навколишнього середовища або імуносупресія. Онковіруси класифікуються як прямі або непрямі канцерогени. Прямі канцерогенні віруси мають вірусні онкогени, які безпосередньо сприяють неопластичній клітинній трансформації, тоді як непрямі канцерогени викликають хронічне запалення, яке може призвести до онкогенної трансформації. Онкогенні ДНК-віруси включають EBV, вірус гепатиту В (HBV), вірус папіломи людини (HPV), вірус герпесу людини-8 (HHV-8) і клітинний поліомавірус Меркеля (MCV). Онкогенні РНК-віруси включають вірус гепатиту С (HCV) і Т-клітинний лімфотропний вірус-1 людини (HTLV-1). Зазвичай вірусні раки не виникають гостро після інфікування, а розвиваються через 15–40 років. Хоча є і винятки. Так, EBV-асоційоване лімфопроліферативне захворювання, може виникнути незабаром після інфікування. У ракових пухлинах вірусна реплікація або зменшена, або відсутня, оскільки активна реплікація лізує клітину-господаря та запобігає пухлиноутворенню. Вірус існує внутрішньоклітинно як оголена нуклеїнова кислота у формі плазмід, епісоми або клітинно-інтегрованого геному. ДНК-геноми вірусу можуть інтегруватися безпосередньо в геном господаря, тоді як геноми РНК-вірусу повинні пройти зворотну транскрипцію в ДНК, перш ніж інтеграція може відбутися. Онкогенні віруси зазвичай активують циклінзалежні кінази та інактивують шляхи контрольних точок. Пухлинні віруси інактивують шляхи pRb і p53, щоб прискорити поділ клітин і блокувати апоптоз. Наприклад, два гени (E6 і E7) необхідні для реплікації вірусів папіломи людини (ВПЛ), які асоціюються з карциномами шийки матки людини. Білки E6 і E7 зв'язують і сприяють деградації p53 і pRb відповідно. Продукти генів E1A та E1B аденовірусів інактивують pRb та p53 відповідно. У випадку вірусів папіломи p53 і pRb інактивуються одним поліпептидом, антигеном SV40 T.

EBV був першим ідентифікованим онковірусом людини. Через три десятиліття після відкриття SPV, вірусоподібні частинки безпосередньо спостерігали під електронним мікроскопом у культивованих пухлинних клітинах лімфом Беркїтта. Подальші дослідження встановили онкогенну роль EBV у ракових захворюваннях людини на основі серії спостережень. Наприклад, геном і антигени EBV були виявлені в широкому діапазоні типів раку, включаючи гематологічні та епітеліальні злоякісні пухлини. EBV є збудником інфекційного мононуклеозу, самообмежувального лімфопроліферативного захворювання. Більшість інфікування EBV відбувається в дитинстві через слину. Вважається, що понад 90% населення світу були інфіковані EBV у дорослому віці. Після первинної інфекції EBV зберігається в латентному стані, найчастіше в В-клітинах пам'яті в стані спокою, а іноді в епітеліальних клітинах, Т-клітинах або природних клітинах-кілерах. Таким чином, незважаючи на всі докази, залишається суперечливим питання про те, чи є EBV справжнім збудником чи супутним до деяких із видів раку, включаючи лімфому Беркїтта, звідки EBV був вперше виділений.

Вірус герпесу людини-8 (HHV-8), також відомий як герпесвірус, асоційований із саркомою Капоші, є одним представником сімейства *herpesviridae*, найвідомішим за зв'язок із саркомою Капоші. Передача вірусу відбувається через слину, кров і статевий контакт. Передача від матері до плоду зустрічається рідко. Поширеність HHV-8 у всьому світі оцінюється в межах від 5% до 20%. Незважаючи на його поширеність, у небагатьох інфікованих пацієнтів розвиваються захворювання, асоційовані з HHV-8. Групи населення, які мають найбільший ризик розвитку захворювань, пов'язаних з HHV-8, – це особи з ослабленим імунним статусом. HHV-8 — це дволанцюговий ДНК-вірус із розміром геному приблизно 165 кб. Як і всі віруси герпесу, життєвий цикл HHV-8 складається з двох фаз: латентної та літичної реплікації. Після первинного зараження HHV-8 існує в латентному

стані як епісома і використовує клітинний механізм господаря для реплікації. Подібно до інших вірусів герпесу, основним резервуаром латентності HHV-8 є В-лімфоцит. У латентному стані HHV-8 може модулювати клітинні сигнальні шляхи господаря, які беруть участь у різних клітинних процесах. Прихована інфекція первинних клітин HHV-8 створює сприятливе мікросередовище для ініціації та прогресування пухлини. Однак, на відміну від латентно EBV-інфікованих клітин, латентно HHV-8-інфіковані клітини не стають безсмертними. Більшість веретеноподібних клітинних ліній, виділених із уражень СК і вирощених у культурі, зрештою втрачають епісомальний геном HHV-8 після 5–10 поділів за відсутності повторного зараження, що вказує на те, що для персистенції вірусу потрібна літична реплікація.

Вірус гепатиту В вперше був виявлений у 1965 році шляхом пошуку його антигенів у сироватці крові хворих на гепатит. Пізніше були виділені вірусні частинки HBV і геномна ДНК. Найвагомішим і найважливішим доказом того, що HBV є онковірусом, є значне зниження захворюваності на гепатоцелюлярну карциному після загальної вакцинації проти HBV. HBV може викликати гострий, і хронічний вірусні гепатити, і тривалі ускладнення, починаючи від фіброзу і закінчуючи раком. Ймовірність прогресування від гострої інфекції до захворювання залежить від віку на момент зараження. Більшість дорослих з імунodefіцитом успішно позбавляються від гострої інфекції, і менше ніж у 5% дорослих, захворювання прогресує до хронічного гепатиту. Прогресування до хронічної інфекції є більш вірогідним у інфікованих під час перинатального періоду та дитинства, при цьому приблизно 90% та 20% захворювань, відповідно, зберігаються в хронічній фазі. Приблизно 2 мільярди людей у всьому світі інфіковані HBV, і більше 350 мільйонів з них є хронічними носіями. Передача вірусу в основному відбувається через шкіряний або слизовий контакт з інфікованими рідинами, такими як слина, слиз, сперма,

вагінальні виділення та кров. Шляхи передачі включають шкірний акт, парентеральний контакт і перинатальний. Інфекція гепатиту В, отримана через переливання крові, була серйозною проблемою в минулому, але її захворюваність значно знизилася після того, як у 1971 і 1987 роках були впроваджені стратегії скринінгу донорів крові на поверхневий антиген гепатиту В (HBsAg) і серцевинні антитіла до гепатиту В. Після запровадження універсальної програми вакцинації проти гепатиту В захворюваність на ГЦК значно знизилася. Це є одним із найбільш переконливих і позитивних доказів причинного зв'язку HBV із ГЦК.

Наступний вірус, Т-клітинний лімфотропний вірус людини-1 (HTLV-1). Він належить до родини ретровірусів дельта-РНК. HTLV-1 був знайдений Робертом Галло в 1979 році. Пізніше він став співвідкривачем вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ). За оцінками, у світі існує 5–20 мільйонів носіїв HTLV-1. HTLV-1 може передаватися через грудне молоко, статевий акт та інфіковані продукти крові. HTLV-1 є складним ретровірусом, який містить регуляторні гени (*tax* і *rex*) і додаткові гени (*p12*, *p13*, *p30* і *HBZ*), на додаток до структурних генів (*gag*, *pol* і *env*). Білок-попередник Gag транслюється з несплайсованої геномної РНК. Цей білок розщеплюється на *p19* (матрикс), *p24* (капсид) і *p15* (нуклеокапсид) вірусною протеазою. Продукти протеази-полімерази генеруються двома зсувами рамки, які виробляють протеазу, зворотну транскриптазу та інтегразу. HTLV-1 може інфікувати різні типи клітин (Т-клітини, В-клітини, дендритні клітини, фібробласти тощо) у культурі тканин. Однак він може трансформувати лише Т-клітини як *in vitro* , так і *in vivo*. HTLV-1 індукує клональну проліферацію Т-лімфоцитів, головним чином CD4-позитивних Т-клітин і меншою мірою CD8-позитивних Т-клітин. Через тривалий латентний період HTLV-1, Т-клітинний лейкоз (ATLL), традиційно стає результатом інфекції, яка була отримана під час грудного вигодовування на ранньому етапі життя. ATLL є клональною проліферацією регуляторних

клітин CD4 і існує як чотири різні підтипи: гостра, лімфома, запалення та тліюча. Класифікація базується на ураженні органи, лейкомічні прояви, рівні лактатдегідрогенази (ЛДГ) і рівні кальцію. Гострий тип є найбільш розширеним. Гострий підтип і лімфома вважаються агресивними і мають великий позитивний тягар, пошкодження лімфатичних вузлів і крові, а також гіперкальціємію. Клінічні ознаки АТЛЛ включають генералізовану лімфаденопатію, спленомегалію, гепатомегалію, ураження шкіри, гіперкальціємію, літичні ураження кісток, ураження центральної нервової системи та шлунково-кишкового тракту. Іншим захворюванням є HTLV-1-асоційована мієлопатія або тропічний спастичний парепарез (HAM/TSP). Це хронічне запальне захворювання центральної нервової системи, що характеризується прогресуючою спастичною слабкістю нижніх кінцівок, болями в попереку, дисфункцією кишечника і сечового міхура.

Вірус папіломи людини (HPV) — дволанцюговий ДНК-вірус родини папіломавірусів. Вперше був виділений у вигляді мікрокристалічної форми в 1949 році, а пізніше охарактеризований як дволанцюговий вірус кільцевої ДНК. ВПЛ ідентифікували як вірус бородавок людини, який може спричиняти різноманітні прояви бородавок, як на шкірі, так і на статевих органах. Перша вакцина проти ВПЛ стала доступною в 2006 році. Існує понад 200 різних типів ВПЛ, які можна класифікувати за п'ятьма родами: α , β , γ , ν і μ . ВПЛ є найбільш поширеним захворюванням, що передається статевим шляхом, і вражає епітеліальні клітини. Тканинний тропізм ВПЛ відрізняється залежно від роду: α -папіломавіруси інфікують слизову оболонку, а β - та γ -папіломавіруси інфікують шкіру. ВПЛ впливає на клітинний цикл за допомогою двох вірусних онкобілків E6 і E7. Білок E6 зв'язує p53 і сприяє його деградації, тоді як білок E7 зв'язує та інактивує pRb. Ці вірусні онкопротейни визначають початок клітинного циклу та інгібування апоптозу, опосередкованого p53. Геном складається з ранньокодованої області (гени E1-E3, E4-E7), пізньокодованої області (гени

L1 і L2) і некодуючої контрольної області. Гени L1, L2, E1 і E2 є добре консервативними для вірусів папіломи. Злоякісні прояви ВПЛ включають карциному шийки матки, статевого члена, вульви, піхви, анального каналу та ротоглотки. Доброякісні шкірні прояви ВПЛ включають звичайні бородавки, підошовні бородавки, плоскі бородавки, аногенітальні бородавки та епідермодисплазію бородавки. Доброякісні прояви ВПЛ на слизовій оболонці включають ротові бородавки, кондиломи, вогнищеву епітеліальну гіперплазію, назальні та кон'юнктивальні папіломи, папіломи гортані та ураження шийки матки. ДНК α -HPV виявляється більш ніж у 99% раку шийки матки, 85% анального раку та 50% статевого члена, вульви та вагінального раку. Було розроблено кілька профілактичних вакцин проти ВПЛ для жінок і чоловіків з надією запобігти раку, викликаному ВПЛ. Ці вакцини довели свою ефективність у зниженні поширеності персистуючої інфекції ВПЛ.

Вірус гепатиту С (HCV) — це одноланцюговий РНК-вірус із оболонкою з розміром генома 9,6 кб. Існування ВГС було вперше передбачено через спостереження типу гепатиту, який був трансмісивним, але відрізнявся від типів А і В. Пошук вірусних послідовностей у бібліотеці кДНК цього типу гепатиту призвів до відкриття РНК-вірусу. Оскільки гепатит В був вже відомим онковірусом, гепатит С відразу ж було пов'язано з ним. Вірус гепатиту С належить до роду *Hepacivirus* і родини *Flaviviridae*. Як і гепатит В, він вражає печінку і може спричинити гостру та хронічну інфекцію. ВГС передається тими ж шляхами, що й HBV, причому парентеральний контакт є найпоширенішим шляхом. Вірусний геном кодує структурні (Core, E1, E2) і неструктурні (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A і NS5B) білки. На відміну від HBV, інтеграція вірусного геному в геном клітини-господаря дуже обмежена при ВГС-інфекції. Більша частина життєвого циклу ВГС проходить у цитоплазмі, де механізм реплікації вірусу тісно взаємодіє з мембраною ЕПР, зовнішньою мембраною мітохондрій і

ліпідними краплями. Виявлено сім генотипів ВГС, які є клінічно важливими через різну чутливість до терапії інтерфероном. Докази свідчать про те, що білки NS3, NS4B і NS5A сприяють пухлиногенезу *in vivo* через пряму взаємодію з факторами клітини-господаря, які беруть участь в апоптозі, реплікації і відновленні ДНК, прогресуванні клітинного циклу та ангіогенезі. Білок NS3 разом зі своїм кофактором NS4A функціонує як геліказа та протеаза для розщеплення поліпептидів у вірусні білки. NS4B є ключовим каркасним білком у формуванні комплексу реплікації вірусу. Білок NS5A складається з трьох доменів. Домени NS5A I і II беруть участь у реплікації РНК, тоді як домен III допомагає у збиранні вірусу.

Вірус контагіозного молюска (MCV) — ще один онковірус, який спостерігається в пухлинах, пов'язаних із ВІЛ/СНІДом, і його також виявили Патрік Мур і група Юань Чанга. Це різновид ДНК-вірусу віспи, який викликає інфекцію шкіри людини контагіозним молюском. Вірус контагіозного молюска є єдиним видом у роду *Molluscipoxvirus*. MCV є членом підродини *Chordopoxvirinae* родини *Poxviridae*. Іншими широко відомими вірусами, які знаходяться в підродині *Chordopoxvirinae*, є вірус натуральної віспи і вірус віспи мавп. Вірус має дві різні інфекційні частинки, які називаються зрілим віріоном (MV) і віріоном з оболонкою (EV), які відрізняються тим, що EV містить другу зовнішню клітинну мембрану. Інші структури віріону EV і MV включають нуклеокапсид, стінку серцевини та два бічні тіла. Перед тим, як віріон вивільниться в цитозоль, латеральні тільця зв'язуються з ядром віріона через взаємодію зв'язків. Однак під час виходу віріону в цитоплазму, стінка ядра віріону розширюється і змушує бічні тіла дисоціювати. Бічні тільця функціонують для транспортування одного або кількох життєво важливих білків віріону, необхідних для реплікації або експресії геному. Як нещодавно встановлений онковірус людини, механізм пухлиноутворення, викликаного MCV все ще досліджується.

Підсумовуючи, давно відомо, що віруси можуть спровокувати пухлиногенез у людей, але на сьогоднішній день точні молекулярні механізми, відповідальні за це, все ще неясні. Список онковірусів людини короткий, лише сім добре вивчених вірусів про які йшлося у цій статті. Рак, спричинений вірусами, унікальний порівняно з іншими інфекційними захворюваннями. Розвиток раку зазвичай має тривалий латентний період. Виявлення пухлин відбувається через роки чи десятиліття після первісного зараження, і лише у дуже невеликої частини інфікованих людей з часом розвиваються пухлини. Постулати Генле-Коха, вперше описані Якобом Генле, а потім уточнені Робертом Кохом наприкінці 19 століття, є традиційним стандартом встановлення причинно-наслідкового зв'язку між вірусом і захворюванням. Він складається з чотирьох критеріїв. Віруси зазвичай мають дуже вузький діапазони господарів, інфікуючи лише певні типи клітин одного або кількох дуже тісно пов'язаних видів господарів. Пухлиноутворення, викликане онковірусами, - це тривалий процес з надзвичайно низькою ефективністю. Це робить майже неможливим повну перевірку онкогенної здатності онковірусів в експериментах на тваринах, хоча деякі моделі тварин були створені для вивчення певних етапів онковірус-індукованих пухлиногенів. Теоретично для встановлення причинно-наслідкового зв'язку необхідна підвищена захворюваність на рак серед вірусопозитивних популяцій. Однак асоціації самої по собі, недостатньо для визначення причинно-наслідкового зв'язку.

Повне викорінення захворювань, викликаних вірусами, залишається поза межами сучасних методів лікування, незважаючи на значні успіхи в розробці ефективних вакцин. Найважчим завданням є переконати населення в тому, що вакцинація необхідна та корисна. Коли частина населення відмовляється від вакцинації, пошук відповідного противірусного лікування для пацієнтів із важкими спалахами захворювання є ще більш критичним.

Таким чином, попит на противірусне лікування, яке могло б вибірково елімінувати вірусні білки та їх активність, є терміновим.

Література

1. Cao J., Li D. Searching for human oncoviruses: Histories, challenges, and opportunities. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2018. Vol. 119, no. 6. P. 4897–4906. doi: <https://doi.org/10.1002/jcb.26717>
2. Mui U., Haley C., Tying S. Viral Oncology: Molecular Biology and Pathogenesis. *Journal of Clinical Medicine*. 2017. Vol. 6, no. 12. P. 111. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm6120111>
3. White S. D., Bourdeau P. J., Meredith A. Dermatologic problems of rabbits. *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine*. 2002. Vol. 11, no. 3. P. 141–150. doi: <https://doi.org/10.1053/saep.2002.123982>
4. Staff I. A. f. R. o. C. Biological Agents. World Health Organization, 2012. 485 p. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304341/>.
5. Human T-lymphotropic virus type 1. WHO | World Health Organization. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-t-lymphotropic-virus-type-1>
6. Clinical update on cancer: molecular oncology of head and neck cancer / Y. Suh et al. *Cell Death & Disease*. 2014. Vol. 5, no. 1. P. e1018-e1018. doi: <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.548>