

Virová karcinogeneze

Zhruba 15 % všech nádorových onemocnění je virového původu. Mezi viry asociované s nádory u lidí patří:

- **DNA viry:** ze 4 odlišných rodin: *herpesviry*, *hepadnaviry*, *papovaviry*, *adenoviry*
- **RNA viry:** *retroviry*

Jako nitrobuněční parazité mohou viry během svého replikačního cyklu interagovat buď přímo s genomem buňky, nebo s určitými regulačními proteiny buňky. Tato interakce může způsobit maligní transformaci infikované buňky.

Mechanismus působení

1. Virová genetická informace se **integruje** do buněčného genomu a naruší tak sekvenci některého buněčného (proto)onkogenu.
2. Dochází k **interakci** produktů virových genů s produkty buněčných tumor-supresorových genů, které jsou touto interakcí inaktivovány, čímž se otevírá cesta transformačnímu procesu (př. inaktivace p53 a p105-Rb proteinu u infekcí vyvolaných některými variantami *lidského papillomaviru*). Virové proteiny mohou interagovat i se základními regulačními proteiny buněčného cyklu (cykliny a CD-kinázami); případně mohou přímo ovlivňovat transkripci a tím i expresi určitých buněčných genů (obojí ve smyslu maligní transformace). Kromě podpory buněčné proliferace se rovněž setkáváme s antiapoptotickým účinkem.
3. Dalším mechanismem, kterým některé viry napomáhají transformačnímu procesu, je **zvýšení telomerázové aktivity** v buňce. Telomery jsou nukleoproteinové terminální části eukaryotních chromozomů, které hrají důležitou roli ve stabilitě příslušných chromozomů, a to především během buněčného cyklu. V průběhu každého dělení buňky se telomery zkracují (dle určitých teorií existuje přímý vztah mezi délkou telomer a stářím buňky). Telomeráza umožňuje telomery prodlužovat a tím prodlužovat i další schopnost buňky dělit se. Telomerázová aktivita je fyziologicky v buňkách přítomna během prenatálního vývoje a v ojedinelých skupinách buněk (např. buňky hemopoetické řady) i během života jedince. V normálních somatických buňkách je telomerázová aktivita takřka nedetekovatelná. V posledních letech byl objeven vztah mezi zvýšenou aktivitou telomerázy a infekcí *lidským papillomavirem* (HPV 16), *herpesvirem* HHV8 nebo *EB virem*.

Viry způsobující malignity

RNA viry - retroviry - nádory u živočichů i lidí

Při infekci onkogenními retroviry vniká do eukaryotní buňky virová RNA, která je překopírována na DNA (provirus) virovou reverzní transkriptázou (RNA dependentní DNA-polymerázou). Provirus se včlení do buněčného genomu a začne se chovat jako buněčný gen. Místo integrace je nespecifické. Buněčná RNA-polymeráza II může virový genom transkribovat na molekuly RNA identické s původním virovým genomem. Onkogenní viry se nechovají jako infekční agens, nedojde ke kompletní replikaci a uvolnění virových partikulí, a může dojít k transformaci buňky na buňku nádorovou.

Pomalou transformující retroviry

V genomu **nemají onkogen** a jejich genom obsahuje pouze 3 geny:

1. kóduje **kapsidové proteiny**
2. nese informaci pro **reverzní transkriptázu**
3. nese informaci pro syntézu specifických **glykoproteinů**, které tvoří složky virového obalu

- transformace buněk těmito viry nastává po dlouhém období latence
- maligní transformace je nejčastěji vyvolána zvýšením aktivity některého z buněčných protoonkogenů způsobené vlivem enhancující oblasti genomu retroviru
- nejčastěji vyvolávají leukemie u koček, myši, kuřat

Rychle transformující retroviry

Kromě tří základních genů mají ještě gen klasifikovaný jako virový onkogen v-onc, který kóduje protein odpovědný za onkogenezi.

- po jejich aplikaci vznikají nádory během 2–3 týdnů
- **virus Rousova sarkomu kuřat**

Virový onkogen integrovaný do buněčného genomu představuje nadbytečnou sekvenci buněčného (proto)onkogenu. Tato nadbytečná kopie by již sama od sebe mohla mít transformační aktivitu, která je ovšem umocněna silným virovým promotorovým místem a případně i mutovanou sekvencí.

Transregulující retroviry

HIV (human immunodeficiency virus)

- asociován s výskytem Kaposiho sarkomu a B-lymfomu
- jeví se, že *HIV* nemá přímý onkogenní potenciál a za transformaci jsou odpovědné jiné viry (KSHV, EBV respektive HPV), přičemž *HIV* pouze "usnadňuje práci" navozením imunodeficitu

HTLV I - adultní leukémie T-buněk

- inaktivace p16 proteinu, aktivace D2 cyklinu, zvýšení exprese některých buněčných genů podporujících proliferaci a snížení stability buněčného genomu
- neobsahuje onkogen, nýbrž podobně jako u DNA virů je onkogenní aktivita viru způsobena účinkem **virového proteinu**

DNA viry

- vedou k **inaktivaci onkosupresorových genů**
 - onkogenní účinek díky působení virových proteinů na regulátory buněčného cyklu (interagují s některými produkty antionkogenů a brání jejich opresivnímu účinku)
 - cílovým genem pro mutagenезu je tumor-supresorový gen TP53, kde bodové mutace v kritických oblastech podmiňují maligní transformaci
1. **Papillomaviry**: karcinom děložního čípku, papilomatózy hrtanu a dlaždicobuněčného karcinomu ústní sliznice
 2. **Adenoviry**: nádory u hlodavců
 3. **Lidské herpetické viry** (některé):
 - a) **Virus Epsteina-Barrové** (EBV, HHV-4): asociovaný s infekční mononukleózou, Burkittovým lymfomem, nazofaryngeálním karcinomem, Hodgkinovým lymfomem, T-buněčnými lymfomy
 - b) **Lidský herpesvirus 8** (HHV-8): Kaposiho sarkom
 4. **Virus hepatitidy B**: karcinom jater

EBV

EBV infikuje B-lymfocyty, nereplikuje se v nich, ale většinou způsobuje tzv. **latentní infekci**, během níž se neprodukuje nové viriony, avšak část virových genů je aktivní. U zdravých jedinců dochází vlivem *EBV* specifických cytotoxických T-lymfocytů během několika měsíců k poklesu počtu *EBV* infikovaných B-lymfocytů. Uvnitř hostitelské buňky existuje *EBV* ve formě extrachromosomálního episomu. Během této latentní periody dochází v infikované buňce k expresi latentních genů, které mají zajistit *EBV* udržení se v hostitelských buňkách. Tato exprese stimuluje buňky k proliferaci a chrání je před apoptózou (aktivací cyklinu D2, aktivací antiapoptotického bcl-2 proteinu a aktivací IL-6 a 10). Při poruše dalších mechanismů kontrolujících tkáňovou homeostázu však může dojít k maligní transformaci takto infikovaných buněk. Lze tedy latentní infekci *EBV* chápat jako prekancerózu. Podobně jako u infekcí *HPV* nestačí samotná infekce k dokončení maligní transformace infikované buňky.

Burkittův lymfom

Burkittův lymfom je nádor vycházející z B-lymfocytů, vyskytující se nejčastěji ve střední Africe a na Nové Guinei, kde tvoří nejčastější dětské nádorové onemocnění.

- translokace mezi osmým a čtrnáctým chromozomem **t(8;14)**
- buněčný protoonkogen **c-myc** z 8. chromozomu přemístěn na chromozom č. 14, kde se dostává pod vliv aktivního promotoru genu pro těžký imunoglobulinový řetězec (75 % případů)

Papillomavirus

Existuje přes 120 typů *HPV*, avšak většina z nich způsobuje jen benigní léze typu hyperplázií (veruky), kondylomat a papilomů, zejména v oblasti genitálu, horních dýchacích cest, vývodů mléčné žlázy a zažívacího traktu. Z toho jich je asi 30-40 přenášeno sexuálním stykem. Některé subtypy *HPV* (např. HPV8, HPV16, HPV18, HPV33, HPV36 atd.) však jsou velmi účinnými karcinogeny způsobujícími vývoj spinocelulárních karcinomů kůže, vaginy, konečníku a především děložního čípku.

- **transformační aktivita** pravděpodobně spojena s integrací virového genomu do genomu buňky (zatímco v benigních hyperpláziích nacházíme virovou genetickou informaci v episomech mimo buněčný genom, v případě karcinomů je virový genom integrován do buněčného genomu)
- v **karcinogenezi** vyvolané těmito viry se uplatňují dva virové proteiny E6 a E7 (schopny vyvázat a neutralizovat funkční produkty tumor-supresorických genů p53 a pRb)
- **přenos** tělesným kontaktem nakažených částí těla (pohlavní styk)
- infekce papillomavirem je pouze počátkem celého transformačního procesu a musí se vyskytnout další faktory nezbytné pro dokončení transformačního procesu (př: kouření, souběžné bakteriální infekce, špatná výživa nebo hormonální změny)
- očkování proti nejnebezpečnějším subtypům