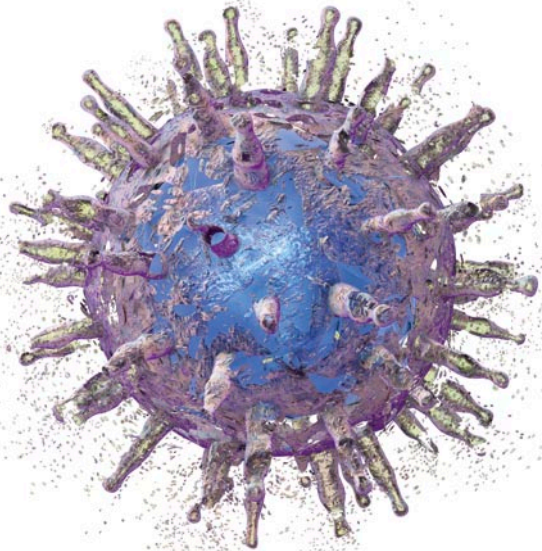


Взаимосвязь онкологических заболеваний и вирусных инфекций

С развитием онкологических заболеваний связывают целый ряд вирусов. Среди них вирус папилломы человека, вирусы гепатита В и С, вирус Эпштейна — Барр, а также вирус, ассоциированный с саркомой Капоши, и многие другие. По предварительным оценкам, онкогенные вирусы вызывают развитие около 20% всех злокачественных опухолей



КАК УМИРАЮТ КЛЕТКИ?

Запрограммированная гибель клеток (апоптоз) — это естественный процесс, без которого невозможно нормальное существование нашего организма. В запуске и регуляции программы апоптоза задействовано множество белков. Например, белок p53 принимает сигналы о поломках в геноме клетки и стимулирует процессы его восстановления. На время «ремонта» этот белок блокирует клеточное деление, а в случае неблагоприятного исхода — запускает процесс апоптоза. Встроенные в мембрану митохондрий белки семейства Bcl2 тоже регулируют этот процесс, контролируя ход внутриклеточного метаболизма. Кроме того, на поверхности клетки находятся белковые рецепторы, которые принимают сигналы извне для запуска программы клеточной гибели. И, наконец, срок жизни большинства клеток ограничен. После определенного количества делений клетка обязательно должна погибнуть. Когда естественный ход событий нарушается и процесс апоптоза выходит из-под контроля, клетка становится опасной для организма. Она начинает беспорядочно делиться, нарушая общий баланс системы. Так развивается злокачественная опухоль.



ВМЕШАТЕЛЬСТВО ВИРУСА

Вирусы не могут размножаться самостоятельно и используют для этих целей клетки хозяина. При этом у каждого вируса свои стратегии для выживания. Стратегии онковирусов направлены на то, чтобы обеспечить клетке-хозяину бессмертие и непрерывающееся деление. Такие вирусы могут отключать апоптоз, воздействуя на ключевые точки регуляции деления клетки. Для этого в процессе эволюции многие вирусы приобрели целый арсенал средств стимуляции деления клетки и блокировки запуска ее программируемой гибели. Злокачественная трансформация клетки под воздействием вирусов резко повышает риск возникновения опухолей. При этом одни вирусы более склонны к формированию раковых клеток, чем другие, но пока не ясно, чем это обусловлено.

ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

Больше всего случаев заболевания раком вирусной природы связано с несколькими подтипами вируса папилломы человека (ВПЧ). По результатам исследования установлено, что у 60% мужчин и женщин есть антитела против ВПЧ. Это означает, что в какой-то период своей жизни они были заражены данным вирусом. Но только у 0,04% инфицированных женщин развивается рак шейки матки. Такая «безвредность» вируса является слабым утешением для 270 000 женщин, которые ежегодно умирают от этого заболевания. По статистике подавляющее большинство случаев рака шейки матки связано с наличием ВПЧ. ВПЧ может управлять процессами клеточного цикла, производя лишь несколько белков, которые вмешиваются в важнейшие стадии цикла деления и ускоряют его, препятствуя апоптозу поврежденных клеток. Геном ВПЧ кодирует два белка — Е6 и Е7, которые являются главными «виновниками» злокачественной трансформации. Белок Е6 может связываться с белком p53 и вызывать его быстрое разрушение, в результате чего в клетке хозяина резко увеличивается вероятность появления поломок. В это же время белок Е7 вынуждает поврежденную клетку интенсивно делиться, минуя «обязательный клеточный техосмотр». При этом есть и

обнадеживающие сведения — с момента заражения до развития опухоли может пройти 15–20 лет, в течение которых заболевание можно легко выявить и устранить. Для двух основных штаммов вируса, вызывающих 70% случаев рака шейки матки, разработана вакцина.

ГЕПАТИТ В

Способностью инактивировать p53 обладает также белок, кодируемый геном ORFX вируса гепатита В. Механизм в этом случае другой, а эффект — тот же. Кроме того, данный вирус встраивает свой генетический материал в ДНК клетки, что может приводить как к подавлению, так и к активации близлежащих клеточных генов. Подобные вирусы являются потенциально онкогенными. Хроническое воспаление, возникающее под действием вируса, крайне опасно, поскольку для уменьшения выраженности воспаления выделяются вещества, стимулирующие деление клеток. Вследствие этого вероятность появления клеток с опасными мутациями повышается, их деление ускоряется и развитие опухоли прогрессирует. Около 80% случаев первичного рака печени вызвано гепатитом В. В группе риска находятся люди с хронической формой гепатита — их в мире насчитывается приблизительно 400 млн. В год около 1 млн людей умирают от заболеваний, вызванных гепатитом В. Наиболее эффективное средство борьбы с этим вирусом — вакцинация.

ВИРУС ЭПШТЕЙНА — БАПП

Этим вирусом из группы герпесвирусов инфицированы практически 100% жителей Земли. Но большинство из них даже не подозревают, что являются носителями вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ). Его онкогенность определяется белком LMP1, который имитирует действие активированного клеточного рецептора, передающего внешний сигнал к блокировке апоптоза. Кроме того, белок вируса Bcl2 имитирует действие противоапоптотических факторов и вместе они помогают зараженной клетке избежать апоптоза. Несмотря на широкую распространенность, заболевание развивается только у небольшого процента людей, зараженных ВЭБ. Причем проявления болезни зависят от географического региона и расовой принадлежности, что связано с генетическими особенностями. У жителей Центральной Африки развиваются лимфома Беркитта и лимфома Ходжкина. У этих же людей и у лиц, проживающих в некоторых регионах Азии, ВЭБ вызывает рак носоглотки. Описаны случаи связи ВЭБ с синдромом Алисы в Стране Чудес, проявляющийся нарушением визуального восприятия, при котором окружающие объекты кажутся пропорционально уменьшенными (микроспия). ВЭБ вызывает инфекционный мононуклеоз, кроме того, имеются данные о его роли в развитии синдрома хронической усталости и рассеянного склероза.

ВИРУС САРКОМЫ КАПОШИ

Еще один представитель семейства герпесвирусов — вирус герпеса 8-го типа (ВГ8), ассоциированный с саркомой Капоши. В результате заболевания на коже (реже на внутренних органах) развивается опухоль пурпурного, красного, фиолетового или бурого цвета. Распространенность этого вируса в целом невелика. Однако согласно данным статистики саркома Капоши занимает первое место среди злокачественных новообразований у пациентов с ВИЧ-инфекцией, — частота ее развития достигает 40–60%. В группу риска также входят пациенты, которым пересаживали органы и ткани. Кроме того, у вируса есть географические «предпочтения» — он чаще поражает пожилых мужчин средиземноморского происхождения и лиц из экваториальной Африки. 99–100% больных умирают в течение 3 мес. Онкогенность

Вирусы не могут размножаться самостоятельно и используют для этих целей клетки хозяина. При этом у каждого вируса свои стратегии для выживания. Стратегии онковирусов направлены на то, чтобы обеспечить клетке-хозяину бессмертие и непрекращающееся деление

ВГ8 связана с наличием у него двух белков. Первый имитирует противоапоптотический фактор семейства Bcl2, а второй блокирует рецептор клетки, воспринимающий сигнал к апоптозу.

ЦИТОМЕГАЛОВИРУС

Цитомегаловирус или вирус герпеса человека 5-го типа представляет опасность только для отдельных категорий людей с подавленной или несформированной иммунной системой. Вирус передается через выделения организма (слюну, мочу, сперму, кровь), имеет тенденцию заражать без симптомов и поэтому легко распространяется. Однако в окружающей среде под действием температуры и других факторов он быстро теряет свою вирулентность. Под воздействием 20% раствора этилового спирта вирус полностью инактивируется. Развитие вируса происходит в фибробластах человека: пораженные клетки приобретают гигантские размеры, накапливая скопления частиц возбудителя. Процесс репликации вируса происходит в лейкоцитах, завершается образованием дочерних вирусных частиц, которые, выходя из пораженной клетки, воздействуют на рецепторы ближайших клеток и атакуют их. Цитомегаловирус человека распространен по всему миру. В человеческой популяции находится преимущественно в латентной фазе. По некоторым оценкам, вирусом заражено 50–80% населения. В подавляющем большинстве случаев вирус остается в организме человека на всю жизнь, не вызывая никаких видимых проявлений.

ОНКОРНАВИРУСЫ

Среди РНК-содержащих вирусов выделяют группу онкорнавирусов (onkos — опухоль, RNA — РНК и virus — яд), вызывающие различные опухоли. В восприимчивой клетке онкорнавирусы с помощью обратной транскриптазы образуют ДНК-копии генома, которые после перехода в кольцевую форму внедряются в геном клетки-хозяина, одновременно привнося в нее и вирусные онкогены. Например, Т-лимфотропный вирус человека из рода дельтаретровирусов (Deltaretrovirus) вызывает злокачественные новообразования лимфоидной и кроветворной тканей — Т-клеточный лейкоз и Т-клеточную лимфому. Патогенный штамм вируса поражает в основном взрослых людей, при этом у 4–5% зараженных развиваются раковые опухоли.

ПОЛИОМАВИРУС

Полиомавирус из рода *Alphapolyomavirus* вызывает большинство случаев заболевания карциномой клеток Меркеля — агрессивной формой рака кожи. Большинство людей инфицируются в детстве и подростковый период. Вирус был впервые описан в 2008 г. с помощью метагеномного секвенирования нового поколения с использованием цифровых технологий. Высказываются предположения, что в скором времени будет обнаружено больше вирусов, ассоциированных с онкологическими заболеваниями. Возможно, знание о причинах болезни поможет разработать действенные методы борьбы с ними.

Татьяна Кривомаз, канд. биол. наук