

## РОЛЬ ВИРУСОВ В ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

О.Ю. Шилова, Л.Н. Уразова

*НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН*

Согласно современным данным, около 15 % опухолей человека ассоциированы с онкогенными вирусами, которые подразделяются на ДНК- и РНК-содержащие. Среди ДНК-содержащих выделяют вирусы прямого и непрямого действия. Первые содержат в своем геноме трансформирующие гены, к этой группе относятся вирусы папилломы человека, которые являются этиологическим фактором опухолей шейки матки и ассоциируют с опухолями гортани; вирус Эпштейна—Барр, ассоциированный с лимфомой Беркитта, раком носоглотки, лимфогранулематозом, недифференцированной карциномой желудка и агрессивной формой рака молочной железы; вирус герпеса типа 8, связанный с саркомой Калоши. К онкогенным вирусам непрямого действия, не содержащим в своем составе онкогена, а проявляющим онкогенный потенциал путем активации клеточных генов, следует отнести вирусы гепатита В и С, ассоциированные с гепатоцеллюлярной карциномой. Среди РНК-содержащих онкогенных вирусов следует отметить вирус Т-клеточной лейкемии (HTLV-I), ассоциированный с Т-клеточным лейкозом/лимфомой человека.

Вирус Эпштейна - Барр (EBV) способен *in vitro* превращать В-лимфоциты в иммортализованные клеточные линии, а также трансформировать нормальные, находящиеся в покое, В-клетки в иммунобласты. Тропизм EBV как к В-лимфоцитам, так и к эпителиальным клеткам проявляется благодаря экспрессии рецептора CD21. При латентной инфекции вирус существует в клетках в эписомальной форме, хотя в отдельных случаях может встраиваться в клеточный геном. Различают 3 типа латентности EBV *in vivo*, отличающиеся особенностями экспрессии вирусного генома. *I тип* характерен для EBV-положительных клеток лимфомы Беркитта, при этом отмечена экспрессия ядерного антигена EBNA-1, необходимого для репликации ДНК вируса и сохранения ее эписомальной формы. *II тип* латентности отмечен для большинства других новообразований, содержащих EBV, в этом случае в дополнение к EBNA-1 осуществляется синтез мембранных белков LMP-1 и -2. *III тип* латентности характерен для лимфобластоидных клеток и В-клеточных лимфом, развившихся в условиях иммуносупрессии. При этом экспрессируется 6 вирус-специфических ядерных и 3 мембранных белка.

Важная роль в вирусном онкогенезе отводится онкобелку LMP-1, который инициирует трансформацию клеток и индуцирует экспрессию антиапоптологических клеточных генов. Он способен подавлять ингибирование супрессии, индуцированное диким типом белка p53, и синергично связываться с Bcl-2 для усиления клеточной пролиферации.

Вопрос о взаимосвязи между инфицированностью EBV и риском малигнизации эпителия шейки матки изучается уже более 10 лет. Известно, что EBV обнаруживается в соскобах, полученных из шейки матки значительного количества (18-38 %) пациенток дерматовенерологических клиник. Роль вируса, в данном случае, может рассматриваться в аспекте коканцерогенеза. Не исключено, что инфицирование лимфоцитов EBV ведет к нарушениям локального противоопухолевого иммунного ответа, что на фоне инфицирования папилломавирусами облегчает процесс малигнизации цервикального эпителия.

Папилломавирусы — эпителиотропные ДНК-содержащие вирусы, которые по онкогенной потенции подразделяются на 3 группы: HPV16,18,45,56 относятся к группе высокого риска; HPV 31,33,35,51,52 - к группе умеренного; HPV 6, 11, 42, 43, 44 - к группе низкого риска. Опухоли шейки матки являются пока единственным новообразованием человека, при котором выявляемость в них HPV составляет не менее 90 %.

Генетический материал вируса представлен ДНК, содержащей 9 генов, кодирующих структурные (L1, L2) и функциональные белки вируса (E1-E7). Доказано, что в системах *in vitro* продукты генов E6 и E7 способны взаимодействовать с продуктами генов-супрессоров, вызывая нарушение их регуляторной функции, что может быть определяющим фактором для трансформации клеток. В процессе вирусного канцерогенеза следует выделить, видимо, несколько этапов: первичное инфицирование; персистенция вирусного генома в эписомальной форме, при этом возможна как вторичная инфекция, так и элиминация инфицированных клеток; поликлональная интеграция вирусной ДНК в клеточный геном; индукция мутаций в клеточной ДНК, вызывающая нестабильность клеточного генома; селекция клона клеток с мутантной ДНК, содержащих интегрированную ДНК вируса; активное размножение данного клона клеток и рост опухоли, при этом гены E6 и E7 инактиви-

руют регуляторы клеточного деления и клеточного цикла и индуцируют мутации в ДНК.

В перспективе вопрос о механизмах вирусного канцерогенеза сконцентрируется, вероятно, на изучении онкогенных потенциалов уже известных и вновь открываемых вирусов и их генов, ключевых белков систем передачи сигналов в инфицированных вирусом клетках, выявлении ко-факторов, необходимых для реализации онкогенных свойств вируса, идентификации трансформирующих вирусных белков, на

анализе взаимоотношений вируса с иммунной системой хозяина, поиске удобных и чувствительных моделей *in vivo* и *in vitro* и других моментов.

В то же время можно с уверенностью сказать, что серологические и молекулярно-биологические маркеры ряда известных онкогенных вирусов очень важны как для диагностики новообразований человека, так и для оценки эффективности проведенной терапии, а в дальнейшем, возможно, и для прогнозирования клинического течения заболевания.