

ONKOJENİK VİRÜSLER

44.

BÖLÜM

Zehra SUCUOĞLU İŞLEYEN¹

GİRİŞ

Kronik enfeksiyonların birçok kanserin etyolojisinde rol oynadığı bilinmektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar kanserlerin %15-20'sinin etyolojisinde kronik viral, bakteriyel ve parazitik enfeksiyonların rol oynadığını göstermiştir. Kanser oluşumuna direk ve indirekt olarak sebep olan virüslere onkojenik virüs denmektedir. [1]

Viral onkogenezin moleküler mekanizması karmaşıktır, kronik inflamasyonun indüklenmesi, hücre siklusunun bozulması, DNA tamir mekanizmalarını bozması sonucu genom kararsızlığı bu mekanizmalardan bazılarıdır. Onkojenik DNA virüsleri, genomik DNA'larını hücresel kromozomlara yerleştirerek genetik anormalliklere neden olabilir. [2]

Onkojenik virüsler; Epstein Barr virüs (EBV), insan immünyetmezlik virüsü (HIV), insan herpes virüs 8 (HHV 8), hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV), insan papillomavirus (HPV), Merkel hücreli poliyomavirus (MCPyV) ve insan T hücre lenfotropik virüs tip 1 (HTLV-1)'dir. [3]

EBV

EBV, insan gama herpes virüs ailesinin bir üyesidir, çapı 150-180 nm kadar olup, çift sarmallı DNA içermektedir. EBV, dünya popülasyonunda çok yaygın olup, erişkinlerin %95'ine yakınına enfekte etmektedir, çoğu kişide asemptomatik seyretmekte birlikte enfeksiyon vücutta ömür boyu kalıcıdır. [4]

EBV orafaringeal sekresyonlarda asemptomatik olarak taşınmaktadır, primer bulaş yolu oral ve kan yolu ile olur. EBV virüsünün neden olduğu hastalıklardan en iyi bilineni enfeksiyöz mononükleozdur(EM). Erken yaşta EBV ile enfekte olanlarda bağışıklık yanıtın iyi olmamasından dolayı klinik tablo çok siliktir. Klinik EM ise, genellikle ergen ve genç erişkinlerde görülür. Enfeksiyöz mononükleoz tablosu geçiren kişilerde de Hodgkin lenfoma riski artmaktadır.[5]

EBV'nin B lenfositler ve epitel hücreleri olmak üzere iki hedef hücresi vardır. B lenfositlere yüzeyindeki CD21 molekülü aracılığı ile, nazofaringeal epitel hücrelerine ise yüzeyindeki glikoproteinler ile girmektedir. Başlıca sebep olduğu klinik tablo enfeksiyöz mononükleozis olmakla birlikte, neoplastik sendromların etyolojisindeki rolü gün geçtikçe belirginleşmektedir. EBV'nin neden olduğu lenfoproliferatif hastalıklar, B veya T/NK hücrelerinden köken alır. [6]

EBV enfekte kişilerin küçük bir kısmında hematopoetik, mezenşimal ve epitelyal tümörler gelişir. EBV viral proteinleri ve mikroRNA'lar (miRNAs) tümör oluşumuna sebep olmaktadır. EBV ilişkili maligniteleri üç ayrı kategoride sınıflayabiliriz;

- Hematolojik maligniteler (Burkitt Lenfoma, Hodgkin lenfoma, Diffuz büyük B-hücreli lenfoma, post-transplantasyon lenfoproliferatif bozukluklar, plazmablastik lenfoma)
- Epitelyal maligniteler (Nazofaringeal kanser, lenfoepitelyal benzeri karsinom, gastrik karsinom)

¹ Öğr. Gör. Uzm. Dr., Bezm-i Alem Vakıf Üniversitesi, zehrasucuoglu@gmail.com ORCID iD: 0000-0002-0045-8009

HPV primer olarak enfekte cilt veya mukoza- larla temas ile bulaşmaktadır. Genital HPV enfeksiyonlarında da cinsel aktivite sırasında olan cilt teması ile bulaş olur. Yapılan araştırmalarda cinsel olarak aktif kadınların %75'inde HPV varlığı gösterilmiştir. [25]Enfeksiyon genelde immün sistem tarafından kontrol altına alınır, çok az insanda HPV enfeksiyonu kalıcı olur ve epitelyal lezyonların oluşumuna sebep olur. Cinsel yolla bulaşta en önemli faktör, partner sayısı ve cinsel ilişki yaşının erken olmasıdır.

Servikal kanserlerin %99'dan fazlasında HPV DNA tespit edilmektedir ve bunların büyük çoğunluğunu HPV 16 ve 18 oluşturmaktadır. Servikal kanser gelişimi sırasında virüsün konakçı genomu ile birleşmesi sonucu E2 transkripsiyonun artması suçlanmaktadır. E2 transkripsiyonu artarak E6 ve E7 gen ürünlerinin artışına sebep olmaktadır. E6 ve E7 onkoproteinleri kanser gelişimi için önemlidir. E6 proteini p53'ü ve E7 proteini ile retinoblastoma tümör supresör proteinlerini bağlamaktadır. Böylece apoptozis ve hücre siklüsünün düzenlenmesi bozulmaktadır.[26]

HPV 16 ve 18'in serviks kanseri dışında; vulva, vajina, penis, anüs, oral kavite ve orofarinks kanserlerinde rol oynadığı gösterilmiştir. HPV 6 ve 11'in servikal kanser ile ilişkisi gösterilmemiştir, ancak larinksin skuamöz hücreli karsinomu ile ilişkilendirilmiştir. HPV'nin konjuktivanın skuamöz hücreli karsinomu ile ilişkili olacağı da düşünülmüştür. [27]

MERKEL HÜCRELİ POLİYOMAVİRUS

Merkel hücreli poliyomavirus(MCPyV); zarfsız, yaklaşık 5000 bp büyüklüğünde çift sarmallı bir DNA virüsüdür.

MCPyV 2008 yılında agresif bir cilt kanseri olan Merkel hücreli karsinom hastasında tanımlanmıştır. Sonrasında yapılan araştırmalarda MCPyV, MHK hastalarının yaklaşık %80'ninde tespit edilmiş olup, hastalığın oluşumunda anahtar rol oynadığı düşünülmüştür

MHK nadir görülen, kutanöz nöroendokrin hücrelerin malignitesidir. MHK, özellikle AIDS gibi immünsüprese bireylerde ve yaşlılarda görülmektedir. [28]

HTLV-1

HTLV; deltaretrovirus genusundan retrovirus ailesinde yer alan RNA revers transkriptaz aktivitesine sahip virüslerdir. HTLV-1 insanda etyolojik ajan olarak tespit edilen ilk retrovirüsdür. HTLV; seksüel yol, perinatal, transfüzyon ya da damar yolu ile ilaç kullanımı ile bulaşmaktadır. HIV ve HCV ile benzer bulaş yollarına sahip olan HTLV-1, genelde aynı hastalarda ortak olarak bulunabilmektedir. [29]

Bu virüs erişkin T hücre lösemi/lenfoması (ETL) ve bazı kronik inflamatuvar sendromlara neden olmaktadır. Bunlardan en önemlisi tropikal spastik parapezi olarak bilinen HTLV-1 ilişkili miyopatidir. Japonya gibi HTLV-1'in endemik olduğu ülkelerde ETL non-hodgkin lenfomanın en sık sebebidir.[30] Bu virüse karşı henüz bir aşı ve etkili bir tedavi bulunamamıştır.

HTLV-1 ilk olarak kutanöz T hücre malignitesi olan bir hastada izole edilmiş, birkaç yıl sonrada klinik ve anormal T hücre morfolojisindeki benzerlik sebebi ile A

ETL de tanımlanmıştır.

HTLV-1 ile enfekte kişilerde hayat boyu ETL olma olasılığı %2-5 arasında seyretmektedir. Dünya genelinde yaklaşık 10 milyon insan HTLV-1 ile enfektedir. [13]

ETL; HTLV-1 tarafından enfekte CD4 T hücrelerinden kaynaklı agresif bir T hücreli malignitedir. ETL'nin 4 alt tipi mevcuttur; smoldering, akut, kronik ve lenfoma. ETL'nin klinik özellikleri non-hodgkin lenfoma özellikleridir; halsizlik, ateş, lenfadenopati, hepatosplenomegali, sarılık, kilo kaybı, fırsatçı enfeksiyonlardır. [31]

KAYNAKLAR

1. Howley, P., *Principles of carcinogenesis: viral*. Cancer: Principles and Practice of Oncology, Ed, 1993. 4: p. 193.
2. Rous, P., *A sarcoma of the fowl transmissible by an agent separable from the tumor cells*. The Journal of experimental medicine, 1911. 13(4): p. 397.
3. Unkeless, J., et al., *An enzymatic function associated with transformation of fibroblasts by oncogenic viruses: I. Chick embryo fibroblast cultures transformed by avian RNA tumor viruses*. The Journal of experimental medicine, 1973. 137(1): p. 85-111.
4. Engels, E.A., et al., *Cancer-attributable mortality among people with treated human immunodeficiency virus infection in North America*. Clinical Infectious Diseases, 2017. 65(4): p. 636-643.

5. Raab-Traub, N., *Novel mechanisms of EBV-induced oncogenesis*. Current opinion in virology, 2012. **2**(4): p. 453-458.
6. Riley, K.J., et al., *EBV and human microRNAs co-target oncogenic and apoptotic viral and human genes during latency*. The EMBO journal, 2012. **31**(9): p. 2207-2221.
7. Ocheni, S., et al., *EBV-associated malignancies*. Open Infectious Diseases Journal, 2010. **4**(1): p. 101-112.
8. Long, J.L., et al., *Incidence and outcomes of malignancy in the HAART era in an urban cohort of HIV-infected individuals*. AIDS (London, England), 2008. **22**(4): p. 489.
9. Marcus, J.L., et al., *Immunodeficiency, AIDS-related pneumonia, and risk of lung cancer among HIV-infected individuals*. AIDS (London, England), 2017. **31**(7): p. 989.
10. He, J., et al., *Astrocyte apoptosis induced by HIV-1 transactivation of the c-kit protooncogene*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1997. **94**(8): p. 3954-3959.
11. Polesel, J., et al., *Non-Hodgkin lymphoma incidence in the Swiss HIV Cohort Study before and after highly active antiretroviral therapy*. Aids, 2008. **22**(2): p. 301-306.
12. Ford, E.S., et al., *Traditional risk factors and D-dimer predict incident cardiovascular disease events in chronic HIV infection*. AIDS (London, England), 2010. **24**(10): p. 1509.
13. Control, C.f.D. and Prevention, *Vital signs: HIV prevention through care and treatment--United States*. MMWR. Morbidity and mortality weekly report, 2011. **60**(47): p. 1618.
14. Russo, J.J., et al., *Nucleotide sequence of the Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (HHV8)*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1996. **93**(25): p. 14862-14867.
15. Camcioglu, Y., et al., *HHV-8-associated Kaposi sarcoma in a child with IFN γ R1 deficiency*. The Journal of pediatrics, 2004. **144**(4): p. 519-523.
16. Kedes, D.H., et al., *The Prevalence of Serum Antibody to Human Herpesvirus 8 (Kaposi Sarcoma-Associated Herpesvirus) Among HIV-Seropositive and High-Risk HIV-Seronegative Women*. Jama, 1997. **277**(6): p. 478-481.
17. Halapas, A., et al., *Molecular diagnosis of the viral component in cardiomyopathies: pathophysiological, clinical and therapeutic implications*. Expert opinion on therapeutic targets, 2008. **12**(7): p. 821-836.
18. Toh, H., H. Hayashida, and T. Miyata, *Sequence homology between retroviral reverse transcriptase and putative polymerases of hepatitis B virus and cauliflower mosaic virus*. Nature, 1983. **305**(5937): p. 827-829.
19. Xi, W., et al., *Roles of TIPE2 in hepatitis B virus-induced hepatic inflammation in humans and mice*. Molecular immunology, 2011. **48**(9-10): p. 1203-1208.
20. Murphy, C.M., et al., *Hepatitis B virus X protein promotes degradation of SMC5/6 to enhance HBV replication*. Cell reports, 2016. **16**(11): p. 2846-2854.
21. Yeo, W., et al., *Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anti-cancer therapy with or without rituximab*. Journal of Clinical Oncology, 2009. **27**(4): p. 605-611.
22. Colombo, M., et al., *Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Italian patients with hepatocellular carcinoma*. The Lancet, 1989. **334**(8670): p. 1006-1008.
23. Mazzella, G., et al., *Alpha interferon treatment may prevent hepatocellular carcinoma in HCV-related liver cirrhosis*. Journal of hepatology, 1996. **24**(2): p. 141-147.
24. Klusmann, J.P., et al., *Genetic signatures of HPV-related and unrelated oropharyngeal carcinoma and their prognostic implications*. Clinical Cancer Research, 2009. **15**(5): p. 1779-1786.
25. Bishop, J.A., et al., *Human papillomavirus-related carcinomas of the sinonasal tract*. The American journal of surgical pathology, 2013. **37**(2): p. 185.
26. Münger, K., et al., *Interactions of HPV E6 and E7 oncoproteins with tumour suppressor gene products*. Cancer surveys, 1992. **12**: p. 197-217.
27. Clifford, G., et al., *Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis*. British journal of cancer, 2003. **89**(1): p. 101-105.
28. Andres, C., et al., *Prevalence of MCPyV in Merkel cell carcinoma and non-MCC tumors*. Journal of cutaneous pathology, 2010. **37**(1): p. 28-34.
29. Matsuoka, M. and K.-T. Jeang, *Human T-cell leukaemia virus type 1 (HTLV-1) infectivity and cellular transformation*. Nature Reviews Cancer, 2007. **7**(4): p. 270-280.
30. Müller, A.M., et al., *Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology*. Annals of hematology, 2005. **84**(1): p. 1-12.
31. Watanabe, T., *HTLV-1-associated diseases*. International journal of hematology, 1997. **66**(3): p. 257.