УДК 616-006:616-022

ALIBEK KENNETH, К.П. ОШАКБАЕВ
АО «Национальный научный центр онкологии и трансплантологии», г. Астана

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ВИРУСНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА: ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Kenneth A.

Ошакбаев К.П.

С тех пор, как впервые было сформулировано и озвучено понятие о вирусной природе опухолей, прошло много лет. Это произошло благодаря развитию новых диагностических данных о роли вирусов и их производных в возникновении и прогрессировании злокачественных новообразований. Цель данного обзора – анализ роли вирусных патогенов в развитии злокачественных заболеваний через изучение современных научных баз данных.

Ключевые слова: *вирусы, канцерогенез, папилломавирус человека, Симианский вирус, вирус Капоши, вирус Эпштейна–Барра, вирус простого герпеса, цитомегаловирус, вирус Т-клеточного лейкоза человека, вирус гепатита В, вирус гепатита С, ВИЧ.*

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ:
ВГЧ8 – вирус герпеса человека 8-го типа;
ВПГ – вирус простого герпеса;
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека;
ВЭБ – вирус Эпштейна–Барра;
ИЛ – интерлейкин;
ПВЧ – папилломавирус человека;
ЦТЛ – цитотоксические лимфоциты;
ЦМВ – цитомегаловирус;
ЯАЭБ – ядерный антиген Эпштейна-Барра;
ВГ В – вирус гепатита В;
ВГ С – вирус гепатита С;
ЭРЧ – эндогенные ретровирусы человека;
ВТЛЧ – вирус Т-клеточного лейкоза человека;
СВ40 – Симианский вирус.

1. Общие представления о вирусном канцерогенезе

Теория вирусного канцерогенеза возникла в начале прошлого столетия. Одним из первых ученых, предположивших, что вирусы могут вызывать злокачественное перерождение клеток, был A. Borrel (1903). Затем B. Ellerman и O. Bang (1908) удалось распознать «фактор» эритробластоза кур, и P. Rous (1911) распознал вирус из саркомы кур. Однако в целом вирусная теория возникновения злокачественных эпителием не встретила в то время понимания в среде врачей и ученых. Вирусиндуцированные опухоли рассматривались скорее как редчайшие исключения [1, 2, 3].

Несмотря на то, что вирусы не являются единственной причиной рака, они могут играть важную роль в этиологии злокачественных заболеваний как у человека, так и животных [1, 4].

В результате этих исследований была установлена тесная связь между некоторыми вирусными возбудителями и несколькими видами рака человека. Некоторые вирусы, такие как вирус Эпштейна-Барра (ВЭБ), вирус гепатита В (ВГ В), вирус гепатита С (ВГ С), вирус лимфотропного Т-клетки человека 1-го типа (ВЛТЧ1), вирус иммунодефицита человека 1-го типа (ВИЧ-1) и несколько типов папилломавирусов человека (включая типы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 и 66) были классифицированы в качестве карциногенов 1 группы Международного агентства по исследованию рака (International Agency for Research in Cancer – IARC). Инфицирование этими вирусами является тяжелым бременем для населения людей, так как на его долю приходится почти 15% всех злокачественных опухолей человека.

Профилактика и контроль инфекции указанными препаратами могут значительно снизить заболеваемость, некоторую распространенность рака и, следовательно, могут иметь большое влияние на здоровье населения.

Электронно-микроскопические и иммунологические методы исследования в биологии обеспечили новый виток в развитии вирусной теории канцерогенеза. В конце 1950-х годов L.A. Zilber впервые сформулировал вирусогенетическую теорию злокачественных опухолей. Самым важным открытием того времени было выявление эндогенных ретровирусов. Механизм же интеграции в геном клетки генетического материала РНК-содержащих вирусов был выявлен позже, с открытием РНК-зависимой ДНК-полимеразы [1, 2, 3]. В 1970-1980 годы появились новые данные о том, что онкогены ретровирусов имеют клеточное происхождение и возникают в результате захвата вирусом регуляторных клеточных генов, которые в составе вирусного генома превращаются в онкогены. Кроме того, оказалось, что геном эндогенных вирусов не содержит онкогены. Таким образом, злокачественная трансформация клеток может иметь как вирусное, так и невирусное происхождение [4, 5].

Основной механизм вирусного канцерогенеза сводится к тому, что вирион попадает в клетку и не оказывает цитолитического эффекта, при этом происходит интеграция провирусной ДНК в геном клетки. Вследствие такого взаимодействия начинается пролиферация клеток, которая со временем становится неограниченной. Клетки мутируют, и образуется один или несколько опухолевых клонов. Указанные процессы могут сопровождаться хроническим воспалением и/или иммуносупрессией, способствующими развитию злокачественной патологии [6].

Выяснилось, что вирусы влияют на апоптоз клеток и этим пролонгируют или сокращают их выживание [4, 5, 6]. Характерной особенностью опухолевых заболеваний, ассоциированных с вирусами, является длительный латентный период, от момента инфекции до проявления заболевания, составляющий от 10 до 40 лет.

2. Онкогенные вирусы как истинные канцерогены биологической природы

Онкогенными принято считать вирусы, которые могут вызвать злокачественную трансформацию клеток животных in vivo или in vitro [7]. Онкогенные вирусы обнаружены в пяти из шести семейств ДНК-содержащих вирусов, патогенных для человека: Papovaviridae, Adenoviridae, Herpesviridae, Poxviridae и Hepadnaviridae. К онкогенным РНК-содержащим вирусам относятся вирусы семейства Retroviridae подсемейства Orthoretrovirinae.

2.1. ДНК-содержащие онкогенные вирусы

2.1.1. Папилломавирусы

В семействе Papovaviridae к онкогенным относятся вирусы рода Polyomavirus (вирус СВ40, естественный хозяин – макака; вирус полиомы мыши; JC и ВК вирусы, отделённые из человеческого биологического материала) и вирусы рода Papillomavirus (вирусы папилломы человека). В настоящее время доказано, что вирус папилломы человека может быть причиной злокачественных новообразований у человека [8, 9, 10, 11]. Хотя большинство папилломавирусов человека (ПВЧ, HPV) вызывают доброкачественные процессы, некоторые типы ПВЧ (HPV) являются высокоонкогенными. ПВЧ (HPV) проявляют тропность к эпителию как к многослойному плоскому, так и к железистому. Чаще всего определяют инфицирование одновременно несколькими типами вирусов [12, 13, 14, 15, 16]. Канцерогенное действие ПВЧ (HPV) обуславливается генетическим и эпигенетическим механизмами. Вирион имеет в своём составе несколько структурных белков. Некоторые из них, большой Т-антиген и малый t-антиген, принимают непосредственное участие в трансформации клеток в культуре и онкогенезе in vivo. Изолированная ДНК вируса обладает инфекционными и трансформирующими свойствами. Обычно паповавирусы функционируют без интеграции собственной ДНК в геном зараженной клетки. При соотношении клеток и вирусов 1:105 генома вируса или онкогенов (Т или Т-гены) могут быть интегрированы с геномом клетки, и этот интегрированный продукт может способствовать неконтролируемой репликации ДНК клетки [12, 17].

По данным недавнего исследования, проведенного в трех странах (Япония, Пакистан и Колумбия), показано, что ПВЧ является одной из причин рака пищевода [18]. ПВЧ-16 было обнаружено у 39 чел. (55%) с раком гортани и 24 чел. (14%) с раком пищевода. Чтобы прояснить вовлечение папилломавируса человека в канцерогенез верхних отделов пищеварительного тракта, были проведены вирусологические и патологические анализы.

На основании наших результатов мы не можем отрицать возможность вовлечения ПВЧ-16 в канцерогенез пищевода.

После интеграции в геном клетки из ПВЧ в процессе канцерогенеза играют роль два кодированных вирусных гена Е6 и Е7 [2, 13, 19]. Эти гены регулярно транскрибируются в злокачественных клетках, торможение их транскрипции может привести к реверсии злокачественного фенотипа клеток [3, 19]. Вирусный белок Е6 приводит к нарушению апоптоза и контроля обычного митоза через p53 [3, 12, 19]. При сочетании вирусного Е7 с клеточным pRb образовывается вход клетки в S-фазу клеточного цикла. Способность Е7 связываться с pRb является характерной для высокоонкогенных вирусов [3]. Вирусный Т-антиген взаимодействует с p53 и pRb. Белки Е6 и Е7 могут также активировать клеточные теломеразы [3, 13, 20]. Теломераза, достраивая на концах молекул ДНК теломерные последовательности, может увеличивать число возможных делений клетки до неограниченного числа, что происходит в большинстве раковых клеток [12, 20]. Теломеразная активность была обнаружена в 85% злокачественных новообразований у человека, тогда как в доброкачественных опухолях и в нормальных активно пролиферирующих тканях частота обнаружения данного фермента не превышает 27% [12]. Теломераза способна достраивать теломерные последовательности на концах разорванных хромосом, стабилизируя их. Активация теломеразы в клетках, пораженных ПВЧ, сопровождается снижением экспрессии белков pRb и p53 и повышением экспрессии p16INK4a в пробирке и p21WAF1. Часто p21WAF1 неактивен, возможно, из-за связывания с Е7. Эти изменения приводят к нарушению контроля клеточного цикла в G2 фазе митоза и накоплению мутаций, распознающих нестабильность генома пораженной клетки [13, 21].

К подсемейству Polyomavirinae относятся три онкогенных для человека вируса: SV40 (Simian virus), JC и ВК.

Антитела к вирусу ВК определяются в человеческой популяции более чем в 60% случаев, заражение происходит в раннем детском возрасте. При иммуносупрессивных состояниях, таких как беременность, трансплантация органов (в данном случае отчасти из-за применения иммуносупрессантов), СПИД, происходит активация вируса и развивается вирус-ассоциированная нефропатия, которая в случае трансплантации почки приводит к отторжению трансплантата [22, 23, 24]. В некоторых сообщениях [25, 26, 27] описывается развитие ВК-вирусассоциированных опухолей центральной нервной системы. Хотя есть несколько докладов об отсутствии такой связи [24]. Так же есть противоречивые сведения о связи ВК вируса с опухолями мочевыделительной системы [28, 29]. Показано наличие вирусной ДНК в опухолевом субстрате при саркоме Капоши [30, 31], раке легкого, молочной железы, лимфом [32, 33, 34].

Вирус JC, как и ВК, широко распространен в чело-

веческой популяции: около 60% взрослых людей имеют антитела к этому вирусу. Как правило, инфицирование происходит в раннем возрасте и не имеет клинических проявлений; однако при развитии иммуносупрессивных состояний, таких как СПИД, JC может стать причиной развития нейродегенеративного поражения центральной нервной системы, например, прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, приводящей к летальному исходу [22]. Характерным для вируса JC является ранний промотор JCVE, который инициирует транскрипцию большого Т-антигена [22, 35]. Экспрессию характерных для вируса белков и нуклеиновых кислот выявляют в ряде случаев в опухолях глиального происхождения [36, 37], медуллобластомах [38, 39] и лимфомах, локализованных в центральной нервной системе [40]. Более того, хотя в норме в эпителии слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта ДНК вируса JC обнаруживается с высокой частотой [41], экспрессия его белков отмечается только при развитии злокачественных эпителиальных опухолей желудочно-кишечного тракта [42].

Естественным хозяином вируса СВ40 является не человек, а обезьяны-резус и циномольгус. Вирус СВ40 впервые был выделен из культур клеток их почек, которые использовались для изготовления живой вакцины против полиомиелита. Вакцина была введена примерно 100 млн. детей, прежде чем выяснилось, что она контаминирована вирусом. Вирус СВ40 выделялся с фекалиями привитых детей в течение несколько недель, и до недавнего времени считалось, что он не играет роли в канцерогенезе человека, хотя доказано его участие в образовании сарком у хомяков [2, 22].

Был выполнен ряд работ, в которых рассматривалась связь между наличием вирусной ДНК и злокачественными новообразованиями мозга, мезотелиомами и неходжкинскими лимфомами. Было установлено, что вирус СВ40 представлен в очень небольшом числе вышеназванных опухолей [43, 44, 45], хотя роль вируса СВ40 в развитии опухолей головного мозга показана у научных сотрудников, работавших с культурой вируса [46] и в развитии неходжкинских лимфом у детей, больных СПИДом [47]. Кроме того, было показано, что вирус СВ40 передается от человека к человеку независимо от вакцины против полиомиелита и может вызвать развитие неходжкинских лимфом [48].

Основным молекулярным механизмом полиомавирусного канцерогенеза является ингибирование опухолевых супрессоров (p53 и pRb) вирусными Т-антигенами и эпигенетические механизмы регуляции транскрипции (ацетилирование гистонов). Геном полиомавирусов не содержит кодирующих последовательностей для белков, поддерживающих репликацию вирусной ДНК. Т-антигены всех паповавирусов связываются с pRb, приводя к нарушению регуляции клеточного цикла [22, 49, 50, 51]. Сам Т-антиген, связываясь с СВР/р300 и с p53, инактивирует последний [22]. Т-антиген проявляет мутагенный эффект на клеточную ДНК и препятствует репарации ДНК [22, 52, 53, 54]. Менее известна канцерогенная активность малого t-антигена, хотя показана митогенная роль t-антигена вируса SV40 в трансформации клеток. Он приводит к неограниченной пролиферации клеток [22]. Другой вирусный белок – агнопротеин – связывается с p53, повышая при этом активность P21/WAF-1 [22].

Недавно были выявлены ещё 3 новых подвида полиомавирусов, два из них KI и WU вирусы присутствуют в назофарингеальных аспиратах в течение острых респираторных инфекций [55]. Частота этих вирусов является низкой по сравнению с другими респираторными вирусами, и болезни не показали высокую тяжесть клинических признаков. Патофизиология заболеваний и способ выращивания этих вирусов остаются неизвестными. Третий подвид Polyoma viruses был выделен из кожной биопсии больных с опухолью Меркеля с высокой степенью обнаружения по сравнению со здоровыми лицами. Способ его передачи и его роль в канцерогенезе нуждаются в более глубоких исследованиях. Однако, так как вирус может интегрировать в клеточную ДНК, это означает, что вирус может играть определенную роль в различных опухолях человека.

2.1.2. Герпесвирусы

Семейство Herpesviridae включает несколько онкогенных вирусов. К подсемейству Alphaherpesvirinae относятся два серотипа вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов; к подсемейству Betaherpesvirinae относится вирус с менее выраженными онкогенными свойствами – цитомегаловирус (ЦМВ, CMV), который трансформирует клетки человека in vitro, и подсемейство Gammaherpesvirinae, включающее два высокоонкогенных вируса – вирус Эпштейна-Барра (ВЭБ, EBV) и вирус саркомы Капоши.

Геномная ДНК всех вирусов герпеса содержит две характерные последовательности: US (уникальная короткая последовательность, unique short) и UL (уникальная длинная последовательность, unique long). На концах этих структурных участков имеются повторяющиеся нуклеотидные последовательности, которые позволяют вирусу перестраивать уникальные участки [2].

Вирус Эпштейна-Барра является признанным канцерогеном, он включен в группу 1 по классификации канцерогенных агентов Международного агентства по исследованию рака (International Agency for Research Cancer) [56]. Около 90% населения земного шара инфицированы ВЭБ (EBV) [56, 57, 58]. У детей инфицирование ВЭБ (EBV) клинически проявляется как доброкачественное лимфопролиферативное заболевание – инфекционный мононуклеоз [2]. ВЭБ (EBV) инфицирует эпителиальные клетки и В-лимфоциты, характеризуется способностью иммортализировать инфицированные клетки in vitro [59] и связан с развитием таких злокачественных заболеваний, как неходжкинские лимфомы, лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) и назофарингеальная карцинома. В ряде случаев ВЭБ (EBV) определяется в опухолевых клетках при раке шейки матки и раке желудка [27].

В результате этих исследований тесная связь между некоторыми вирусными возбудителями и несколькими опухолями человека была установлена. Некоторые вирусы, такие как вирус Эпштейн-Барра, вирус гепатита В, вирус гепатита С, вирус лимфотропного Т-клетки человека 1-го типа (ВЛТЧ1), 1 тип вируса иммунодефицита (HIV-I) и несколько типов вируса папилломы человека (в том числе типы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 и 66) имеют тесную связь с развитием рака у человека [60].

У больных с этими опухолями отмечают высокий титр антител к различным компонентам ВЭБ (EBV), значительно превышающий эти показатели в популяции.

Подавление иммунитета и активация ВЭБ (EBV) являются, по мнению ряда авторов, основной причиной развития лимфом и иммунобластных сарком у больных с трансплантированными почками, подвергавшихся действию иммунодепрессивных средств; в пользу этого свидетельствуют высокий титр антител к ВЭБ (EBV) и обнаружение ДНК ВЭБ (EBV) в геноме опухолевых клеток.

Карцинома молочной железы является основной причиной смерти среди женщин, и потенциал последствия вирусов в патогенезе остается достойной гипотезы. Наше исследование указывает на наличие ДНК ВЭБ (EBV) в значительном соотношении рака молочной железы в Тунисе. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения роли этого вируса в канцерогенезе молочной железы [Hachana M, Amara K, Ziadi S, E Romdhane, Gacem РБ, Trimeche M. Исследование вируса Эпштейна-Барра в раке груди в Тунисе. Pathol Res практ. 2011; 207 (11): 695-700] [61].

Геном ВЭБ (EBV) кодирует более 100 генов, лишь немногие из которых экспрессируются в латентный период или в опухолевых клетках. Один из них, ядерный антиген ВЭБ (Epstien-Barr nuclear antigen 1, EBNA1), является универсальным латентным белком, необходимым для репликации эписом ВЭБ (EBV). Другие EBNA необходимы для иммортализации клеток. Например, EBNA2 является транскрипционным фактором, активирующим не только гены пролиферации клетки, но и вирусные гены латентности и иммортализации. Существуют три формы латентной инфекции ВЭБ (EBV), которые определяются экспрессией вирусных белков: при 1-м типе экспрессируется только EBNA1 (характерна для лимфомы Беркитта); при латентности 2-го типа экспрессируется EBNA1 и три латентных мембранных протеина (LMP1, LMP2a и LMP2D), она характерна для назофарингеальной карциномы и болезни Ходжкина; латентность 3-го типа сопровождается экспрессией всех шести латентных антигенов и трех мембранных белков (характерна для ВЭБ (EBV) ассоциированных лимфопролиферативных заболеваний) [58].

В фазе продуктивной инфекции экспрессируются практически все гены ВЭБ, начиная с ранних генов BRLF1 (прежнее название – R) и BZLF1 (прежнее название – Z), которые кодируют транскрипционные трансактиваторные белки и запускают репликативный цикл, индуцируя экспрессию ранних вирусных и некоторых клеточных генов, необходимых для вирусной репликации. Белок BZLF1 блокирует опухолевый супрессор p53, а белок BRLF1 блокирует другой важный опухолевый супрессор – белок pRb [56, 62]. Таким образом, механизм канцерогенеза при репликации ВЭБ сходен с таковым при ПВЧ (HPV) инфекции, рассмотренный нами ранее.

Вирус саркомы Капоши, или вирус герпеса человека 8-го типа

Распространенность указанного вируса не так широка, как ВЭБ (EBV): им инфицировано лишь около 2% населения США и северной Европы. Вирус эндемичен для Африки, с развитием пандемии ВИЧ/СПИД, заболеваемость саркомой Капоши в странах Африки выросла в 10-20 раз. Различный уровень риска развития саркомы Капоши связан с генетической предрасположенностью, гормональным профилем и статусом инфицированности ВИЧ (HIV). Вирус саркомы Капоши, или вирус герпеса человека 8-го типа (ВГЧ8, HHV8), определяется при ряде злокачественных заболеваний, таких как саркома Капоши [63, 65], множественная миелома [64], неходжкинские В-клеточные лимфомы [65-67], первично экссудативная лимфома из В-клеток (или лимфома полостей тела), [63, 71], болезнь Кастельмана [65, 66, 67], которые, как правило, развиваются на фоне иммуносупрессии [67, 68]. Характерной особенностью ВГЧ8 (HHV8) является включение в вирусный геном ряда клеточных генов, отвечающих за экспрессию таких важных иммунорегуляторных белков и регуляторов клеточного цикла, как комплементсвязывающий протеин, ИЛ-6, BCL-2, циклин-D, G-белок сопряженный рецептор, интерферон-регуляторный фактор и Fas-лиганд ингибирующий протеин (Fas-ligand inhibitory protein, FLIP), а также белков, ответственных за синтез ДНК, включая дигидрофолатредуктазу, тимидинкиназу, тимидинсинтетазу, ДНК-полимеразу и ряд других [69]. Вирусный циклин связывается с pRb и блокирует его, интерферон-регуляторный фактор и Fas-лиганд ингибирующий протеин блокируют инициацию апоптоза и активируют NF-kB [69].

Недавно было показано, что вирусный G-белок сопряженный рецептор, ответственный за малигнизацию эндотелиальных клеток, экспрессируется в малигнизированных эндотелиальных клетках наряду с экспрессией латентных генов ВГЧ8 (HHV8) [70]. Комплексное действие этих ВГЧ8-ассоциированных белков благоприятствует развитию опухоли [3, 63, 71].

Цитомегаловирус (вирус герпеса человека 5-го типа) и вирусы простого герпеса 1-го и 2 го типов (ВПГ1-2)

Антитела к ЦМВ (CMV) и ВПГ (HSV) обнаруживают у 80% людей. Несмотря на то, что самостоятельный канцерогенный эффект не показан для этих вирусов [72, 73, 74], их ДНК определяется в опухолевых клетках при раке шейки матки [72, 73, 74, 75, 76], а геном ЦМВ (CMV) и его антигены часто определяются при раке простаты [77]. Данные о роли ЦМВ (CMV) и ВПГ (HSV), как канцерогенных кофакторов при инфицировании ПВЧ (HPV) противоречивы. Одни авторы сообщают, что ЦМВ (CMV) и ВПГ (HSV) выступают в роли «свидетелей», не принимая участия в процессе канцерогенеза [73], тогда как в ряде работ показано, что инфицирование одновременно ПВЧ (HPV) и ВПГ2 (HSV2) повышает риск развития инвазивного рака шейки матки [75]; также известно, что ЦМВ (CMV) часто сопутствует ВЭБ (EBV) [76, 78]. Вероятно, ЦМВ (CMV) имеет непосредственное отношение к развитию злокачественной опухоли не только из-за влияния на экспрессию клеточных факторов пролиферации, но и благодаря развитию иммуносупрессии. Так, при раке простаты ранние белки IEA1 и IEA2, кодируемые геномом ЦМВ (CMV), активируют экспрессию c-myc, что сопровождается усиленной пролиферацией клеток и прогрессией опухоли [77]. У иммунокомпетентных людей ЦМВ (CMV) инфекция протекает асимптоматично, однако постоянная антигенная нагрузка приводит к увеличению популя-

ции CD8+CD57+, CD4+CD28- и CD8+CD28- клеток, специфичных к ЦМВ (CMV) антигену pp65. Эти клетки, экпрессируя ЕК-ингибирующие рецепторы, блокируют функции цитотоксических лимфоцитов [79, 80, 81, 82]. Таким образом, хотя прямое участие вирусов ЦМВ (CMV) и ВПГ (HSV) в канцерогенезе не доказано, тем не менее, инфицирование ими приводит к созданию благоприятных условий для возникновения и прогрессии злокачественных новообразований.

2.1.3. Гепаднавирусы

К семейству Hepadnaviridae относится высокоонкогенный вирус гепатита В (HBV) [7]. Около 2 млрд. людей были инфицированы HBV, около 350 млн. из них остались вирусоносителями [3]. Хроническая инфекция HBV является основной причиной развития гепатоцеллюлярной карциномы (от 20% в США до 80% в Китае и Юго-Восточной Азии), патологии, занимающей 5-е место среди наиболее распространенных злокачественных заболеваний в мире [7, 63]. Для малигнизации необходимы кофакторы, которыми являются вирус гепатита С [83, 84, 85], ПВЧ (HPV) [86], афлатоксин В1 [87], алкоголизм, прием пероральных противозачаточных препаратов и анаболических стероидов [88, 89]. Наиболее важным кофактором является инфицирование вирусом гепатита С (HCV): при наличии обеих инфекций риск развития гепатоцеллюлярной карциномы возрастает в 11,5 раза, частота коинфекции составляет от 9 до 30% в зависимости от географического региона [3, 85]. В составе HBV обнаружено 4 антигена: HBs, HBc, HBe и HBx; у больных вирусным гепатитом синтезируются антитела к первым трем [2].

Интеграция вирусной HBV ДНК в геном хозяина происходит на ранних этапах клонального расширения опухоли, и это было показано для повышения хромосомной нестабильности хозяина, приводящей к большой противоположному возрастанию или увеличению вдвое делеции и хромосомных транслокаций. Было показано, что уровень хромосомных изменений значительно увеличивается в HBV опухолях [90].

Канцерогенез, обусловленный воздействием HBV, реализуется по трем параллельным направлениям: интеграции вирусной ДНК в геном клеток, влиянию продуктов экспрессии вирусных генов на регуляцию клеточного цикла и развитию иммунодефицитных состояний. Интеграция вирусного генома в клеточный не является необходимой для репликации HBV, однако позволяет вирусу персистировать. Встраивание вирусной ДНК приводит к инсерционному мутагенезу – делециям в ДНК клеток хозяина, транслокациям, инвертированным повторам интегрированного вируса и амплификации ДНК клетки-хозяина и, как следствие, к генетической нестабильности [3]. Указанные изменения могут также обусловливать и нарушение регуляции клеточного цикла. Для HBV не показана сайт-специфическая интеграция в геном клетки: есть сведения об интегрировании в область гена циклина А, бета-рецептора ретиноевой кислоты, мевалонат киназы [7]. Показано также, что интеграция вирусного генома в клеточный приводит к активации hTERT [91]. Геном HBV кодирует, по крайней мере, два семейства регуляторных генов: HBx и PreS2. Продукты этих генов приводят к активации пролиферации и накоплению мутаций из-за нарушения механизмов репарации ДНК [3, 7].

Рассматривая участие вируса гепатита В в канцерогенезе in vivo, как и в случае с высокоонкогенными герпес- и папилломавирусами, отмечают сложный многонаправленный механизм действия вируса, который заключается в нарушении регуляции клеточного цикла, повреждении ДНК, угнетении клеток иммунной системы и взаимодействии с другими вирусами, в данном случае с вирусом гепатита С [1, 2].

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) в основном вызвана хронической инфекцией в связи с вирусом гепатита В или С. Число случаев ГЦК растет в странах Азии и Африки, а также в странах Европы и Америки. Интерферон (ИФН) – терапия, используемая для хронических заболеваний печени типа В, ингибирует печеночный канцерогенез у пациентов с компенсированным циррозом печени. Тем не менее, существует достаточно доказательств, что терапия ИФН ингибирует печеночный канцерогенез у пациентов с хроническим гепатитом В. Есть несколько случаев ГЦК в связи с хроническим гепатитом В, и длительные периоды последующих результатов, подтверждающих тормозящее действие интерферона на печеночный канцерогенез, не было получено. Для улучшения прогноза хронических заболеваний печени типа В важно, что лечение гепатита следует руководящим принципам, в которых возраст пациента и степень фиброза печени принимаются во внимание. Что касается хронического гепатита С, после того, как устойчивая вирусологическая реакция (УВР) в терапии ИФН ингибирует печеночный канцерогенез и улучшает прогноз, лечение, которое направлено на SVR (sustained virological response), принимая во внимание факторы со стороны хозяина и со стороны вирусов, рекомендуется для пациентов с хроническими заболеваниями печени типа С. В районах с низким уровнем заболеваемости ГЦК (например, США), большое количество случаев и длительные периоды последующих результатов необходимы, перед тем возможно будет признать, что терапия ИФН ингибирует печеночный канцерогенез. После локальной лечебной терапии ГЦК, ИФН терапия подавляет рецидивы и улучшает показатели выживаемости [92].

2.1.4. Поксвирусы

Из ряда онкогенных вирусов семейства Poxviridae своеобразные пролиферативные доброкачественные новообразования кожи вызывает вирус контагиозного моллюска (MCV) [1, 2, 67]. Около 17% детей в возрасте 2-12 лет переносят эту инфекцию, заражаясь при прямом контакте или через одежду и белье больных детей. У взрослых вирус передается половым путем. Роль вируса в канцерогенезе in vivo не показана [93].

2.1.5. Аденовирусы

В семействе Adenoviridae выделяют онкогенные аденовирусы, не обладающие онкогенными свойствами по отношению к организму человека. Вирусы подрода А индуцируют злокачественные опухоли у большинства инфицированных чувствительных к ним животных (хомячки) в течение 2-4 мес, а вирусы подрода В – у некоторых инфицированных животных через 4-18 мес. [1]. У человека аденовирусы являются причиной развития острых респи-

раторных инфекций (аденовирусы подрода B и C), конъюнктивитов (аденовирусы подрода B и D) и гастроэнтеритов (аденовирусы подрода F) [94]. Несмотря на то, что продукты ранних генов E1a и E1Ь аденовирусов связываются с pRM и p53 соответственно, что приводит к трансформации клеток in vitro, участие аденовирусов в развитии злокачественных новообразований у человека не показано [94, 95].

Подводя итоги данного раздела, подчеркнем, что механизм канцерогенеза с участием ДНК-содержащих вирусов комплексный, вовлекает активацию транскрипционных сигнальных каскадов, блокаду генов – опухолевых супрессоров, повреждение генома клетки и механизмов его репарации, а также подавление системы иммунного надзора и развитие хронического воспаления.

2.2. РНК-содержащие онкогенные вирусы

Онкогенные ретровирусы подразделяются на экзогенные и эндогенные.

2.2.1. Экзогенные онковирусы

К экзогенным онкогенным ретровирусам относятся представители семейства Retroviridae. Сюда относятся вирус лейкоза-саркомы птиц, вирусы рака молочной железы мышей, аденокарциномы легких овец и вирус обезьян Мэзон-Пфайзера, вирусы мышиного лейкоза, ретровирус змей, вирус ретикулоэндотелиоза и ретровирусы типа D, вирус бычьего лейкоза и вирус Т-клеточного лейкоза взрослых, вирус саркомы кожи Walleye. Кроме того, важно отметить род лентивирусов, представителем которого является ВИЧ 1-го и 2-го типов – эти вирусы хоть и не являются онкогенными, однако иммунодефицитное состояние, обусловленное ими, благоприятствует развитию онкопатологии [96]. Существуют два вируса Т-клеточного лейкоза человека ВТЛЧ – 1-го и 2-го типов. ВТЛЧ-2, возможно, является причиной развития волосатоклеточного лейкоза [2].

Геном вируса Т-клеточного лейкоза человека ВТЛЧ-1 представлен одноцепочечной РНК длиной 9032 п. н. Существует мнение, что вирусные белки Tax и HBZ играют важную роль в патогенезе острого Т-клеточного лейкоза [97]. Лейкоз развивается не у всех вирусоносителей, а с частотой 1 на 1000 мужчин и 1 на 2000 женщин [3]. В настоящее время от 10 до 20 миллионов людей инфицировано HTLV-1. Вирус эндемичен для Японии, Карибских островов и стран Карибского бассейна, стран центральной Африки, Папуа-Новой Гвинеи и Соломоновых островов [97]. ВТЛЧ-1 поражает преимущественно C04+C025+Т-регуляторные клетки, приводя к повышению экспрессии рецепторов к ИЛ-2 и усилению продукции ИЛ-2 [98]; при этом провирусная ДНК встраивается в геном клетки [97, 99]. Очень важным для понимания иммунного механизма канцерогенного действия HTLV-1 представляется клеточный субстрат – Т-регуляторные клетки, которые продуцируют ИЛ-10, что обусловливает иммуносупрессию, благоприятствующую развитию злокачественного перерождения клеток [100]. Инфицированные клетки активно пролиферируют, и в течение длительного периода времени (до 40 лет) развивается клональная экспансия. При клинической манифестации лейкоза в ДНК всех лейкозных клеток обнаруживают встроенную провирусную ДНК [97, 99].

Из всех белков, кодируемых геномом HTLV-1, наиболее изучен Tax. Действие его многонаправленно; он регулирует работу как вирусных, так и клеточных генов. В частности, Tax повышает экспрессию вирусных генов [100, 101], стимулирует пролиферацию инфицированных клеток [102, 103], при этом чувствительность клеток к Fas-опосредованному апоптозу резко снижается 103]. Кроме того, известно, что Tax функционально инактивирует p53, $p16^{INK4A}$ и MAD1 [97], увеличивает экспрессию ФНО-а [8, 98]. Tax является мишенью для цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ) [97]. ЦТЛ, уничтожая Tax-положительные клетки, фактически производят клональную селекцию, что приводит к Tax-независимой пролиферации и избеганию опухолевыми клетками системы иммунного надзора.

Суммируя накопленные факты по механизму HTLV-1-индуцированного лейкозогенеза, мы вновь возвращаемся к теории комплексного канцерогенного воздействия на уровнях регуляции клеточного цикла, процессов апоптоза и избегания системы иммунного надзора.

2.2.2. Эндогенные онковирусы

В геноме человека около 8% последовательностей напоминают по своему строению и/или структуре известные экзогенные ретровирусы; эти последовательности называют эндогенными ретровирусами человека (HERV) [2, 5, 6]. В геноме человека определяют от 30 до 50 семейств эндогенных ретровирусов; одними из самых распространённых являются семейства HERV-K [5, 6]. При определенных условиях возможна активация эндогенных провирусов, в результате чего образуются полноценные РНК-содержащие вирусные частицы, обладающие онкогенными свойствами в отношении клеток другого биологического вида, хотя чаще всего эндогенные вирусы дефектны и не способны самостоятельно обеспечить полноценный репликационный цикл [1, 2, 5, 6]. Белки Env и BGag вируса HERV-K10 экспрессируются в плаценте и эмбриональных тканях, а также в опухолевых клетках при семиноме, тератокарциноме и раке яичек [105, 106]. Экспрессия HERV-K белка Gag отмечается в первичных опухолях яичек [107], гонадобластомах [108]. Транскрипт гена HERV-K пр9 обнаружен во многих злокачественных новообразованиях (за исключением рака молочной железы) [109]. Механизмы активации и канцерогенного действия эндогенных онковирусов мало изучены, однако недавно выявлено, что вирусные белки Np9 и Rec взаимодействуют с опухолевым супрессором PLZF, связывание PLZF приводит к гиперэкспрессии c-тус и, следовательно, к усиленной пролиферации клеток [109].

3. Канцерогенез, связанный с вирусными инфекциями

К вирусным инфекциям, с которыми ассоциирован канцерогенез, в первую очередь относятся ВИЧ (HIV) и вирус гепатита С, а также вирусы из группы энтеровирусов (семейство Picornaviridae).

3.1. Вирус гепатита С

Вирус гепатита С является причиной развития гепатоцеллюлярной карциномы примерно в 25% случаев [93]; риск развития неходжкинских лимфом приблизительно в 5 раз выше у людей, инфицированных вирусом гепатита С [110]. Есть основания полагать, что вирус может играть

роль в инициации рака щитовидной железы [111]. Хотя вирус признан онкогенным, однако он не интегрируется в геном клетки и не имеет в своем геноме известных последовательностей онкогенов [3]. Большинство исследователей полагают, что в основе механизма гепатоканцерогенеза, спровоцированного HCV, лежат хронические воспалительный и пролиферативный процессы, а также стимуляция гуморального и клеточного иммунитета [3, 63, 112, 113]. Существует множество иммунологически различающихся вариантов вируса, что благоприятствует избеганию контроля системы иммунного надзора и развитию хронического инфекционного воспаления [3]. Вследствие чего до 40% случаев инфицирования HCV не имеют клинического проявления на протяжении многих лет. Поражение лимфоцитов вирусом приводит к аутоиммунным и лимфопролиферативным расстройствам, а также могут иметь место злокачественная трансформация и развитие В-, реже Т-клеточной лимфомы [110].

Вирусные белки взаимодействуют с протоонкогенами на клеточном уровне. Так, при репликации HCV возрастает экспрессия N-Ras [114]. Коровий белок HCV ингибирует экспрессию DDX3 (DEAD box RNA helicase), что приводит к усиленной пролиферации клеток и устойчивость к апоптозу [115]. Белок NS3P также проявляет канцерогенные свойства. При его повышенной экспрессии отмечается резкое снижение экспрессии p21/WAF1 и гиперэкспрессия c-erbB2, что также приводит к усиленной клеточной пролиферации [116, 117].

Интересным представляется взаимодействие вирусов гепатита В и С. Как уже говорилось, риск развития гепатоцеллюлярной карциномы возрастает в 11,5 раза в случае ко-инфекции [3, 85]. Интересно, что при этом имеет место доминантное ингибирование репликации одного вируса другим. В редких случаях при HCV-суперинфекции может наступить угнетение репликации HBV, приводящее к сероконверсии HBe и HBs антигенов [85].

В заключение необходимо сказать, что механизмы канцерогенного действия HCV комплексные и включают в себя усиление пролиферативной активности инфицированных клеток, блокирование апоптоза и механизмы избегания иммунного надзора.

3.2. Вирус иммунодефицита человека

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ, HIV) относится к семейству Retroviridae. Геном его представлен однонитевой РНК и содержит 9 генов [2, 3]. Как и в случае с HCV, ВИЧ (HIV) свойственна высокая изменчивость генома, что помогает вирусу избегать системы иммунного надзора. ВИЧ не проявляет трансформирующую активность in vitro, и в его геноме не содержатся онкогены. Однако тяжелый иммунодефицит, обусловленный ВИЧ-инфекцией, создает благоприятные условия для проявления канцерогенного потенциала других вирусов – ПВЧ (HPV), ВЭБ (EBV), полиомавирусов, HBV, HCV и др. Поэтому ВИЧ все-таки признан канцерогеном официально [3]. Так, показано, что саркома Капоши встречается намного чаще у ВИЧ1/ВГЧ8 (HIV/HHV8) инфицированных людей [118, 119]. При этом ВИЧ (HIV) принимает как опосредованное – развитием иммунодефицита, так и непосредственное участие в процессе канцерогенеза. ВИЧ1-ассоциированный внеклеточный белок Tat стимулирует пролиферацию клеток, инфицированных ВГЧ8, а внутриклеточный Tat инициирует переход ВГЧ8 инфекции из латентного в литическое состояние. Кроме того, Tat индуцирует экспрессию генов ИЛ-6 и ИЛ-6Ra, которые стимулируют репликацию ВГЧ8 (HHV8), приводит к усиленной пролиферации клеток и предупреждает их апоптоз [120].

К числу наиболее распространенных злокачественных патологий, развивающихся на фоне ВИЧ/СПИД, относятся саркома Капоши (этиологический фактор – ВГЧ8 [HHV8]), неходжкинские лимфомы (этиологический фактор – ВЭБ [EBV], ВГЧ8 [HHV8]), рак шейки матки, ректальный и анальный рак (этиологический фактор – ПВЧ [HPV]), рак языка (этиологический фактор – ВЭБ [EBV], ПВЧ [HPV]), болезнь Ходжкина (этиологический фактор – ВЭБ [EBV]), гепатоцеллюлярная карцинома (этиологический фактор – HBV, HCV), злокачественные новообразования ЦНС (возможный этиологический фактор – вирусы JC, SV40, ВК), рак кожи (возможный этиологический фактор – ПВЧ [HPV]). Указанные злокачественные новообразования могут развиваться и без инфицирования ВИЧ (HIV), однако на фоне СПИД они протекают более агрессивно и встречаются чаще [3, 14, 99, 121].

4. Терапия злокачественных новообразований с применением вирусов и вирусных конструкций. Насколько она безопасна?

Вирусы являются хорошим объектом для создания векторов против раковых клеток. Благодаря многим своим качествам они могут эффективно реплицироваться в клетках-мишенях, осуществляя онколитическое действие, либо быть использованными для непосредственной суппрессии опухоли или активации иммунной системы [122, 123, 124, 125].

Применение лентивирусных векторов для доставки генов в гемопоэтические стволовые клетки представлялось необычайно эффективным для лечения генетически обусловленных заболеваний системы крови, а доставка опухоль-ассоциированных антигенов в дендритные клетки при помощи лентивирусных векторов признавалась эффективной для разработки противоопухолевых вакцин [126, 127]. Но оказалось, что внедрение такого вектора в гемопоэтические стволовые клетки в эксперименте, во-первых, может быть замедленно и привести к неэффективной трансфекции клеток и формированию мозаицизма и гетерогенной экспрессии гена [128]. А во-вторых, особенность встраивания генома ленти-вирусов в геном клетки сопряжено с риском вставочного (инсерционного) мутагенеза [129, 130, 131].

В 2003 году в «Science" появилось сообщение о развитии LMO2-ассоциированной клональной Т-клеточной экспансии у двух детей с синдромом Х-сцепленного комбинированного тяжелого иммунодефицита через год после успешного проведения генной терапии [132]. Возможной причиной лейкозогенеза была признана повышенная экспрессия онкогена LOM2, который блокировал развитие Т-клеток из CD34+ клеток и спровоцировал клональную экспансию последних [133, 134, 135, 136].

Были методы создания вакцины против тех форм рака, где этиологическая роль вирусов гепатита В и папиллом

является доказанной (рак печени и рак шейки матки) [137, 138]. Доказано, что эти вакцины являются эффективными в профилактике заболеваний (подтверждено на экспериментальных моделях) и в настоящее время начинают использоваться для вакцинации людей [139].

Вирусные векторы в иммунотерапии рака действительно могут быть очень полезны. Однако выбор вектора для создания безопасной и эффективной генетической конструкции очень сложен и требует продуманного подхода и тщательной проверки.

Профилактика и контроль инфекции при помощи этих препаратов могут значительно снизить заболеваемость некоторыми распространенными типами рака и, следовательно, имеют большое влияние на здоровье населения.

Вирус папилломы человека (ВПЧ) является чрезвычайно заразной инфекцией, отвечающей за целый ряд заболеваний у женщин, включая рак шейки матки, рак вульвы, аногенитальный рак и остроконечную кондилому. У мужчин это связано с раком полового члена, аногенитальным раком и раком ротоглотки. История развития вакцины против ВПЧ включает в себя значительный Австралийский вход и представляет собой огромный прогресс в нашем понимании ВПЧ вирусологии, а также дальнейшего выяснения общего содействия вирусов в канцерогенезе. Профилактические вакцины против ВПЧ были лицензированы для использования в Австралию в 2007 году для того, чтобы защитить от развития будущих случаев рака шейки матки и первые результаты обнадеживают. Описано преимущество вакцины в неограничении в поражениях шейки матки и перекрёстного иммунитета среди различных подтипов ВПЧ. Рассматривается разработка вакцины против ВПЧ и его окончательного включения в наш национальный график иммунизации [140].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Заридзе Д.Г. Канцерогенез: Руководство. – М.: Медицина, 2004. – 576 с.

2 Борисов Л.Б., Смирнова А.М. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология. – М.: Медицина, 1994. – 528 С.

3 Kuper H., Adami H.O., Trichopoulos D. Infections as a major preventable cause of human cancer // J Intern Med. – 2000. – Vol. 248 (3). – P. 171-83

4 Boccardo E., Villa L.L. Viral origins of human cancer // Curr Med Chem. – 2007. – Vol. 14(24). – P. 2526-2539

5 Flockerzi A., Burkhardt S., Schempp W., Meese E., Mayer J. Human endogenous retrovirus HERV-K14 families: status, variants, evolution, and mobilization of other cellular sequences // J Virol. – 2005. – Vol. 79 (5). – P. 2941-9

6 Hughes J.F., Coffin J.M. Human endogenous retrovirus K solo-LTR formation and insertional polymorphisms: implications for human and viral evolution // PNAS. – 2004. – Vol. 101 (6). – P. 1668-72

7 Lupberger J., Hildt E. Hepatitis B virus-induced oncogenesis // World J Gastroenterol. – 2007. – Vol. 13 (1). – P. 74-81

8 Gillet N., Florins A., Boxus M., Burteau C, Nigra A., Vandermeers F., Balon H., Bouzar A.B., Defoiche J., Burny A., Reichert M., Kettmann R., Willems L. Mechanisms of leukemogenesis induced by bovine leukemia virus: prospects for novel anti-retroviral therapies in human // Retrovirology. – 2007. – Vol. 4. – P. 18

9 Lipke M.M. An armamentarium of wart treatments // Clin Med Res. – 2006. – Vol. 4 (4). – P. 273-293

10 Zheng Z.M., Baker C.C. Papillomavirus genome structure, expression, and post-transcriptional regulation // Front Biosci. – 2006. – Vol. 1 (11). – P. 2286-2302

11 Clifford G.M., Rana R.K., Franceschi S. et al. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2005. – Vol. 14 (5). – P.1157-1164

12 Kedzia W., Goździcka-Józefiak A. Mechanism of the cancerogenesis in cervix paraepidermal epithelium cells with chronic infection of oncogenic types of human papiloma virus // Ginekol Pol. – 2007. – Vol. 78(9). – P. 701-708

13 Zhang H., Jin Y., Chen X., Jin C, Law S., Tsao S.W., Kwong Y.L. Papillomavirus type 16 E6/E7 and human telomerase reverse transcriptase in esophageal cell immortalization and early transformation // Cancer Let. – 2007. – Vol. 245. – P. 184-194

14 Palefsky J. Biology of HPV in HIV infection // Adv Dent Res. – 2006. – Vol. 19 (1). – P. 99-105

15 Finan R.R., Tamim H, Almawi W.Y. Identification of Chlamydia trachomatis DNA in human papillomavirus (HPV) positive women with normal and abnormal cytology // Arch Gynecol Obstet. – 2002. – Vol. 266 (3). – P. 168-71

16 Castle P.E., Escoffery C, Schachter J., Rattray C, Schiffman M., Moncada J., Sugai K.. Brown C, Cranston B., Hanchard B., Palefsky J.M., Burk R.D., Hutchinson Ml., Strickler H.D. Chlamydia trachomatis, herpes simplex virus 2, and human T-cell lymphotrophic virus type 1 are not associated with grade of cervical neoplasia in Jamaican colposcopy patients // Sex Transm Dis. – 2003. – Vol. 30 (7). – P. 575-80

17 Deligeoroglou E., Christopoulos P., Aravantinos L., Papadi18 as K. Human papilloma virus molecular profile and mechanisms of cancerogenesis: a review // Eur J Gynaecol Oncol. – 2009. – Vol. 30(2). – P. 128-132

18 Castillo A., Koriyama C., Higashi M., Anwar M. et al. Human20 papillomavirus in upper digestive tract tumors from three countries // World J Gastroenterol. – 2011. – Vol. 17(48). – P. 5295-5304

19 De la Cruz-Hernandez E., Perez-Cardenas E., Contreras-Paredes A., Cantu D., Mohar A., Lizano M., Duenas-Gonzalez A. The effects of DNA methylation and histone deacetylase inhibitors on human papillomavirus early gene expression in cervical cancer, an in vitro and clinical study // Virology Journal. – 2007. – N. 4. – P. 18

20 Farwell D.G., Shera K.A., Koop J.I., Bonnet G.A., Matthews C.P., Reuther G.W., Coltrera M.D., McDougall J.K.. Klingelhutz A.J. Genetic and epigenetic changes in human epithelial cells immortalized by telomerase // AJP. – 2000. – Vol. 156 (5). – P. 1537-1547

21 Zhang K., Li J.T., Li S.Y. et al. Integration of human papillomavirus 18 DNA in esophageal carcinoma 109 cells // World J Gastroenterol. – 2011. – Vol. 17(37). – P. 4242-4246

22 White M.K., Khalili K. Polyomaviruses and human cancer: molecular mechanisms underlying patterns of tumorigenesis // Virology. – 2004. – Vol. 324(1). – P. 1-16

23 Binggeli S., Egli A., Dickenmann M., Binet I., Steiger J., Hirsch H.H. BKV replication and cellular immune responses in renal transplant recipients // Am J Transplant. – 2006. – Vol. 6 (9). – P. 2218-9

24 Fioriti D., Videtta M., Mischitelli M., Degener A.M., Russo G., Giordano A., Pietropaolo V. The human polyomavirus BK: Potential role in cancer // J Cell Physiol. – 2005. – Vol. 204 (2). – P. 402-6

25 Jorgensen G.E., Johnsen J.I., Ponthan F., Kogner P., Flaegstad T., Traavik T. Human polyomavirus BK (BKV) and neuroblastoma: mechanisms of oncogenic action and possible strategy for novel treatment // Med Pediatr Oncol. – 2000. – Vol. 35 (6). – P. 593-6

26 Delbue S., Pagani E., Guerini F.R., Agliardi C. et al. Distribution, characterization and significance of polyomavirus genomic sequences in tumors of the brain and its covering // J Med Virol. – 2005. – Vol. 77 (3). – P. 447-54

27 Menegaux F., Olshan A.F., Neglia J.P., Pollock B.H., Bondy M.L. Day care, childhood infections, and risk of neuroblastoma //Am J Epidemiol. – 2004. – Vol. 159 (9). – P. 843-51

28 Weinreb D.B., Desman G.T., Amolat-Apiado MJ, Burstein DE. Godbold JH Jr, Johnson EM. Polyoma virus infection is a prominent risk factor for bladder carcinoma in immunocompetent individuals // Diagn Cytopathol. – 2006. – Vol. 34 (3). – P. 201-3

29 Rollison D.E., Sexton W.J., Rodriguez A.R., Kang L.C., Daniel R., Shah K.V. Lack of BK virus DNA sequences in most transitional-cell carcinomas of the bladder // Int J Cancer. – 2007. – Vol. 120 (6). – P. 1248-51

30 Monini P., Rotola A., de Lellis L, Corallini A., Secchiero P., Albini A., Benelli R., Parravicini C, Barbanti-Brodano G., Cassai E. Latent BK virus infection and Kaposi's sarcoma pathogenesis // Int J Cancer. – 1996. – Vol. 66 (6). – P. 717-22

31 Barbanti-Brodano G., Pagnani M., Viadana P., Beth-Giraldo E., Giraldo G., Corallini A. BK virus DNA in Kaposi's sarcoma // Antibiot Chemother. – 1987. – N. 38. – P. 113-20

32 Hogan T.F., Padgett B.L., Walker D.L., Borden E.C., Frias Z. Survey of human polyomavirus (JCV, BKV) infections in 139 patients with lung cancer, breast cancer, melanoma, or lymphoma // Prog Clin Biol Res. – 1983. – N. 105. – P. 311-24

33 Rollison D.E., Engels E.A., Halsey N.A., Shah K.V., Viscidi R.P., Helzlsouer K.J. Prediagnostic circulating antibodies to JC and BK human polyomaviruses and risk of non-Hodgkin lymphoma // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2006. – Vol. 15 (3). – P. 543-550

34 Rollison D.E. Epidemiologic studies of polyomaviruses and cancer: previous findings, methodologic challenges and future directions // Adv. Exp. Med. Biol. – 2006. – N. 577. – P. 342-356

35 Tyagarajan S.K., Frisque R.J. Stability and function of JC virus large T antigen and T' proteins are altered by mutation of their phosphorylated threonine 125 residues // J Virol. – 2006. – Vol. 80 (5). – P. 2083-91

36 Del Valle L, Gordon J., Ferrante P., Khalili K. JC virus in experimantal and clinical brain tumorogenesis // Khalili K., Stoner G.L. (Edr.) Human polyomaviruses: molecular and clinical perspective. – NY.: Wiley-Liss, 2001. – P. 409-430

37 Del Valle L., Gordon J., Assimakopolou M., Eham S. et al. Detection of JC virus DNA sequences and expression of the viral regulatory protein, T-antigen, in tumors of the central nervous system // Cancer Res. – 2001. – N. 61. – P. 4287-4293

38 Del Valle L., Gordon J., Eham S., Deldue S., Croul S. et al. Expression of human neurotropic polyomavirus JCV late gene product agnoprotein in human medulloblastoma // J Natl Cancer Inst. – 2002. – N. 94. – P. 267-73

39 Krynska B., Del Valle L., Croul S., Gordon J., Katsetos C.D. et al. Detection of human neurotropic JC virus DNA sequence and expression of the viral oncogenic protein in pediatric medulloblastomas // Proc Natl Acad Sci USA. – 1999. – N. 96. – P. 11519-24

40 Del Valle L., Enam S., Lara C., Miklossy J., Khalili K., Gordon J. Primary central nervous system lymphoma expressing the human neurotropic polyomavirus, JC virus, genome // J Virol. – 2004. – Vol. 78 (7). – P. 3462-9

41 Ricciardiello L., Laghi L., Ramamirtham P., Chang C.L., Chang D.K. Randolph A.E., Boland C.R. JC virus DNA sequences are frequently present in the human upper and lower gastrointestinal tract // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 119 (5). – P. 1228-35

42 Enam S., Del Valle L., Lara O., Gan D.D., Ortiz-Hidalgo C., Palazzo J.P., Khalili K. Association of human polyomavirus JCV with colon cancer: evidence for interaction of viral T-antigen and beta-catenin // Cancer Res. – 2002. – N. 2. – P. 7093-7101

43 Rollison D.E., Page W.F., Crawford H., Gridley G., Wacholder S., Martin J., Miller R., Engels E.A. Case-control study of cancer among US Army veterans exposed to simian virus 40-contaminated adenovirus vaccine // Am J Epidemiol. – 2004. – Vol. 160 (4). – P. 317-24

44 Rollison D.E., Utaipat U., Ryschkewitsch C., Hou J. et al. Investigation of human brain tumors for the presence of polyomavirus genome sequences by two independent laboratories // Int J Cancer. – 2005. – Vol. 113 (5). – P. 769-74

45 Engels E.A., Katki H.A.. Nielsen N.M., Winther J.F., Hjalgrim H., Gjerris F., Rosenberg P.S., Frisch M. Cancer incidence in Denmark following exposure to poliovirus vaccine contaminated with simian virus 40 // J Natl Cancer Inst. – 2003. – Vol. 95 (7). – P. 532-9

46 Arrington A.S., Moore M.S., Butel J.S. SV40-positive brain tumor in scientist with risk of laboratory exposure to the virus // Oncogene. – 2004. – Vol. 23 (12). – P. 2231-5

47 Engels E.A., Rodman L.H., Frisch M., Goedert J.J., Biggar R.J. Childhood exposure to simian virus 40-contaminated poliovirus vaccine and risk of AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma // Int J Cancer. – 2003. – Vol. 106 (2). – P. 283-7

48 Chen P.M., Yen OC, Yang M.H., Poh S.B. et al. High prevalence of SV40 infection in patients with nodal non-Hodgkin's lymphoma but not acute leukemia independent of contaminated polio vaccines in Taiwan // Cancer Invest. – 2006. – Vol. 24 (3). – P. 223-8

49 Vilchez R.A., Butel J.S. Emergent human pathogen simian virus 40 and its role in cancer // Clin. Microbiol. Rev. – 2004. – Vol. 17 (3). – P. 495-508

50 Felsani A., Mileo A.M., Paggi M.G. Retinoblastoma family proteins as key targets of the small DNA virus oncoproteins // Oncogene. – 2006. – Vol. 25 (38). – P. 5277-85.

51 Fioriti D., Videtta M., Mischitelli M., Degener A.M.,

Russo G., Giordano A., Pietropaolo V. The human polyomavirus BK: Potential role in cancer // J Cell Physiol. – 2005. – Vol. 204 (2). – P. 402-6.

52 Digweed M., Demuth I., Rothe S., Scholz R., Jordan A., Grotzinger C, Schindler D., Grompe M., Sperling K. SV40 large T-antigen disturbs the formation of nuclear DNA-repair foci containing MRE11 // Oncogene. – 2002. – N. 21. – P. 4873-8

53 Vails E., Blanco-Garcia N., Aquizu N., Piedra D., Estaras O, de la Cruz X., Martinez-Balbas M.A. Involvement of chromatin and histone deacetylation in SV40 T antigen transcription regulation // Nucleic Acids Res. – 2007. – Vol. 35 (6). – P. 1958-68

54 Vails E., de la Cruz X., Martinez-Balbas M.A. The SV40 T antigen modulates CBP histone acetyltransferase activity // Nucleic Acids Res. – 2003. – Vol. 31 (12). – P. 3114-22

55 Laude H., Lebon P. Polyomavirus newly discovered // Pathol Biol (Paris). – 2009. – Vol. 57(2). – P. 184-187

56 World Health Organization, The International Agency for Research on Cancer (IARC); http://www.iarc.fr/

57 Niedobitek G. The Epstein-Barr virus: group 1 carcinogen? // Virchows Arch. – 1999. – N. 435. – P. 79-86

58 Pagano J.S. Epstein-Barr virus: the first human tumor virus and its role in cancer // Proceedings of the Association of American Physicians. – 1999. – Vol. 111 (6). – P. 573-580

59 Van Haarlem S.W., Verpalen M.C., Van Gorp J.M. et al. An Epsien-Barr virus-associated pulmonary lymphoproliferative disoder as complication of immunosuppression // The Netherlands Journal of Medicine. – 2000. – N. 57. – P. 165-168

60 Boccardo E., Villa L.L. Viral origins of human cancer // Curr Med Chem. – 2007. – Vol. 14(24). – P. 2526-2539

61 Hachana M., Amara K., Ziadi S., Romdhane E., Gacem R.B., Trimeche M. Investigation of Epstein-Barr virus in breast carcinomas in Tunisia // Pathol Res Pract. – 2011. – Vol. 207(11). – P. 695-700

62 Mauser A., Saito S., Appella E., Anderson C.W., Seaman W.T., Kenney S. The Epstein-Barr virus immediate-early protein BZLF1 regulates p53 function through multiple mechanisms // J Virol. – 2002. – Vol. 76 (24). – P. 12503-12

63 Hersoug L.G., Arnau J. A built-in co-carcinogenic effect due to viruses involved in latent or persistent infections // Med. Hypotheses. – 2007. – Vol. 68 (5). – P. 1001-1008

64 Raje N., Gong J., Chauhan D., Teoh G. et al. Bone marrow and peripheral blood dendritic cells from patients with multiple myeloma are phenotypically and functionally normal despite the detection of Kaposi's sarcoma herpesvirus gene sequences // Blood. – 1999. – Vol. 93 (5). – P. 1487-95

65 Richetta A., Amoruso G.F., Ascoli V., Natale M.E., Carboni V., Carlomagno V., Pezza M., Cimillo M., Maiani E., Mattozzi C, Calvieri S. PEL, Kaposi's sarcoma HHV8+ and idiopathic T-lymphocitopenia CD4+. // Clin Ter. – 2007. – Vol. 158 (2). – P. 151-155

66 Deloose ST., Smit L.A., Pals FT., Kersten M.J., van Noesel C.J., Pals ST. High incidence of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection in HIV-related solid immunoblastic/plasmablastic diffuse large B-cell lymphoma // Leukemia. – 2005. – Vol. 19 (5). – P. 851-5

67 Carbone A., Gloghini A. HHV-8-associated lymphoma: state-of-the-art review // Acta Haematol. – 2007. – Vol. 117 (3). – P. 129-31

68 Newton R., Carpenter L., Casabonne D., Beral V., Babiker A., Derbyshire J., Weller I., Weiss R., Kwan A., Bourboulia D., Munoz F., Lagos D., Boshoff C. A prospective study of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus and Epstein-Barr virus in adults with human immunodeficiency virus-1 // Br. J. Cancer. – 2006. – Vol. 94 (10). – P. 1504-9

69 Jenner R.G., Boshoff C. The molecular pathology of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus // Biochim Biophys Acta. – 2002. – Vol. 1602 (1). – P. 1-22

70 Montaner S., Sodhi A., Molinolo A., Bugge T.H., Sawai E.T., He Y., Li Y., Ray P.E., Gutkind J.S. Endothelial infection with KSHV genes in vivo reveals that vGPCR initiates Kaposi's sarcomagenesis and can promote the tumorigenic potential of viral latent genes // Cancer Cell. – 2003. – Vol. 3 (1). – P. 23-36

71 Aoki Y., Yarchoan R., Wyvill K., Okamoto S., Little R.F., Tosato G. Detection of viral interleukin-6 in Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-linked disorders // Blood. – 2001. – Vol. 97 (7). – P. 2173-6

72 Yang Y.Y., Koh L.W., Tsai J.H., Tsai C.H., Wong E.F., Lin S.J., Yang C.C. Correlation of viral factors with cervical cancer in Taiwan // J Microbiol Immunol Infect. – 2004. – Vol. 37 (5). – P. 282-7

73 Chan P.K., Chan M.Y., Li W.W., Chan D.P., Cheung J.L., Cheng A.F. Association of human beta-herpesviruses with the development of cervical cancer: bystanders or cofactors // J Clin Pathol. – 2001. – Vol. 54 (1). – P. 48-53

74 Lehtinen M., Koskela P., Jellum E., Bloigu A. et al. Herpes simplex virus and risk of cervical cancer: a longitudinal, nested case-control study in the nordic countries // Am J Epidemiol. – 2002. – Vol. 156 (8). – P. 687-92

75 Smith J.S., Herrero R., Bosetti O, Munoz N. et al. International Agency for Research on Cancer (IARC) Multicentric Cervical Cancer Study Group. Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer // J Natl Cancer Inst. – 2002. – Vol. 94 (21). – P. 1604-1613

76 Puchhammer-Stockl E., Gorzer I. Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus subtypes-the search for clinical significance // J Clin. Virol. – 2006. – Vol. 36 (4). – P. 239-248

77 Blaheta R.A., Weich E., Marian D., Bereiter-Hahn J. et al. Human cytomegalovirus infection alters PC3 prostate carcinoma cell adhesion to endothelial cells and extracellular matrix // Neoplasia. – 2006. – Vol. 8(10). – P. 807-816

78 Bauer C.C., Jaksch P., Aberle S.W., Haber H., Lang G., Klepetko W., Hofmann H., Puchhammer-Stockl E. Relationship between cytomegalovirus DNA load in epithelial lining fluid and plasma of lung transplant recipients and analysis of coinfection with Epstein-Barr virus and human herpesvirus 6 in the lung compartment // J Clin Microbiol. – 2007. – Vol. 45 (2). – P. 324-8

79 Vasto S., Colonna-Romano G., Larbi A., Wikby A., Caruso C, Pawelec G. Role of persistent CMV infection in configuring T cell immunity in the elderly // Immun Ageing. – 2007. – N. 4. – P. 2

80 Pawelec G., Gouttefangeas C. T-cell disregulation caused by chrinic antigenic stress: the role of CMV in immunosenescence? // Aging Clin. Exp. Res. – 2006. – N. 18. – P. 171-3

81 Quyang Q., Wagner W.M., Voehringer D., Wikby A. et al. Age-associated accumulation of CMV-specific CD8+T cells

expressing the inhibitory killer cells lectin-like receptor Gl (KLRGI) // Exp. Gerontol. – 2003. – N. 38. – P. 911-20

82 Pawelec G., Koch S., Griesemann H. et al. Immunosenescence. suppression and tumour progression // Cancer Immunol Immunother. – 2006. – Vol. 55 (8). – P. 981-986

83 Xuan S.Y., Xin Y.N., Chen H., Shi G.J., Guan H.S., Li Y. Significance of hepatitis B virus surface antigen, hepatitis C virus expression in hepatocellular carcinoma and pericarcinomatous tissues // World J Gastroenterol. – 2007. – Vol. 13 (12). – P. 1870-4

84 Moss S.F., Blaser M.J. Mechanisms of disease: Inflammation and the origins of cancer // Nat. Clin. Pract. Oncol. – 2005. – Vol. 2 (2). – P. 90-7

85 Crockett S.D., Keeffe E.B. Natural history and treatment of hepatitis B and hepatitis C virus coinfection // Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials. – 2005. – N. 4. – P. 13

86 Siu S.S., Cheung T.H., Chan P.K., Lin C.K., Lo K.W. Patients with malignant or pre-malignant cervical lesion have increased risk of becoming hepatitis B carrier // Exp. Clin. Cancer Res. – 2007. – Vol. 26 (1). – P. 77-81

87 Kew M.O. Synergistic interaction between aflatoxin B1 and hepatitis B virus in hepatocarcinogenesis // Liver Int. – 2003. – N. 23. – P. 405-9

88 Chen C.J., Yu M.W., Liaw Y.F. Epidemiological characteristics and risk factors of hepatocellular carcinoma // J Gastroenterol Hepatol. – 1997. – N. 12. – P. 5294-308

89 Kew M.C. Epidemiology of hepatocellular carcinoma // Toxicology. – 2002. – N. 181. – P. 182:35-8

90 Tan Y.J. Hepatitis B virus infection and the risk of hepatocellular carcinoma // World J Gastroenterol. – 2011. – Vol. 17(44). – P. 4853-4857

91 Hytiroglou P., Theise N.D. Telomerase activation in human hepatocarcinogenesis // Am J Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101 (4). – P. 839-41

92 Shimomura S., Nishiguchi S. Anticarcinogenic impact of interferon therapy on the progression of hepatocellular carcinoma in patients with chronic viral infection // Hepatol Res. – 2012. – Vol. 42(1). – P. 22-32

93 Molluscum contagiosum. / http://en.wikipedia.org/wiki/Molluscum_contagiosum

94 Goncalves M.A., de Vries A.A. Adenovirus: from foe to friend // Rev. Med. Virol. – 2006. – Vol. 16 (3). – P. 167-186

95 Gillison M.L., Chen R., Goshu E., Rushlow D. et al. Human retinoblastoma is not caused by known pRb-inactivating human DNA tumor viruses // Int J Cancer. – 2007. – Vol. 120 (7). – P. 1482-1490

96 The Universal Virus Databases; http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTVdb/index.htm

97 Yasunaga J., Matsuoka M. Human T-cell leukemia virus type I induces adult T-cell leukemia: from clinical aspects to molecular mechanisms // Cancer Control. – 2007. – Vol. 14 (2). – P. 133-40

98 Twizere J.C., Kruys V., Lefebvre L., Vanderplasschen A., Collete D., Debacq C, Lai W.S., Jauniaux J.C., Bernstein L.R., Semmes O.J., Burny A., Blackshear P.J., Kettmann R., Willems L. Interaction of retroviral Tax oncoproteins with tristetraprolin and regulation of tumor necrosis factor-alpha expression // J Natl. Cancer Inst. – 2003. – Vol. 95 (24). – P. 1846-59

99 Herrera L.A., Benitez-Bribiesca L, Mohar A., Ostrosky-Wegman P. Role of infectious diseases in human carcinogenesis // Environ Mol Mutagen. – 2005. – Vol. 45 (2-3). – P. 284-303

100 Taylor A., Verhagen J., Blaser K., Akdis M., Akdis OA. Mechanisms of immune suppression by interleukin-10 and transforming growth factor-beta: the role of T regulatory cells // Immunology. – 2006. – Vol. 117 (4). – P. 433-42

101 Jeong S.J., Lu H., Cho W.K., Park H.U., Pise-Masison O, Brady J.N. Coactivator-associated arginine methyltransferase 1 enhances transcriptional activity of the human T-cell lymphotropic virus type 1 long terminal repeat through direct interaction with Tax // J Virol. – 2006. – Vol. 80 (20). – P. 10036-44

102 Peloponese J.M., Yeung M.L., Jeang K.T. Modulation of nuclear factor-kappaB by human T cell leukemia virus type 1 Tax protein: implications for oncogenesis and inflammation // Immunol Res. – 2006. – Vol. 34 (1). – P. 1-12

103 Zhang L., Liu M., Merling R., Giam C.Z. Versatile reporter systems show that transactivation by human T-cell leukemia virus type 1 Tax occurs independently of chromatin remodeling factor BRG1 // J Virol. – 2006. – Vol. 80 (15). – P. 7459-68

104 Okamoto K., Fujisawa J., Reth M., Yonehara S. Human T-cell leukemia virus type-l oncoprotein Tax inhibits Fas-mediated apoptosis by inducing cellular FLIP through activation of NF-kappaB // Genes Cells. – 2006. – Vol. 11 (2). – P. 177-191

105 Goedert J.J., Sauter M.E., Jacobson L.P., Vessella R.L., Hilgartner M.W., Leitman S.F., Fraser M.C., Mueller-Lantzsch N.G. High prevalence of antibodies against HERV-K10 in patients with testicular cancer but not with AIDS // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 1999. – Vol. 8 (4 Pt 1). – P. 293-6

106 Kleiman A., Senyuta N., Tryakin A., Sauter M., Karseladze A., Tjulandin S., Gurtsevitch V., Mueller-Lantzsch N. HERV-K(HML-2) GAG/ENV antibodies as indicator for therapy effect in patients with germ cell tumors // Int J Cancer. – 2004. – Vol. 110(3). – P. 459-61

107 Gotzinger N., Sauter M., Roemer K., Mueller-Lantzsch N. Regulation of human endogenous retrovirus-K Gag expression in teratocarcinoma cell lines and human tumours // J Gen. Virol. – 1996. – Vol. 77 (Pt 12). – P. 2983-90

108 Herbst H., Kuhler-Obbarius C., Lauke H., Sauter M., Mueller-Lantzsch N., Harms D., Loning T. Human endogenous retrovirus (HERV)-K transcripts in gonadoblastomas and gonadoblastoma-derived germ cell tumours // Virchows Arch. – 1999. – Vol. 434(1). – P. 11-5

109 Denne M., Sauter M., Armbruester V., Licht J.D., Roemer K., Mueller-Lantzsch N. Physical and functional interactions of human endogenous retrovirus proteins Np9 and rec with the promyelocytic leukemia zinc finger protein // J Virol. – 2007. – Vol. 81(11). – P. 5607-16

110 Никитин К.Д. Вирус гепатита С как возможный фактор развития неходжкинских лимфом // Российский биотерапевтический журнал.– 2006. – Т. 5 (2). – С. 43-48

111 Antonelli A., Ferri C, Fallahi P., Ferrari S.M., Ghinoi A., Rotondi M., Ferrannini E. Thyroid disorders in chronic hepatitis C virus infection // Thyroid. – 2006. – Vol. 16 (6). – P. 563-72

112 Moore M.A., Tsuda H. Chronically elevated proliferation as a risk factor for neoplasia // Eur. J Cancer Prev. – 1998. – Vol. 7 (5). – P. 353-85

113 Hoption Cann S.A., van Netten J.P., van Netten C. Acute infections as a means of cancer prevention: opposing effects

to chronic infections? // Cancer Detect Prev. – 2006. – Vol. 30 (1). – P. 83-93

114 Mannova P., Beretta L. Activation of the N-Ras-PI3K-Akt-mTOR pathway by hepatitis C virus: control of cell survival and viral replication // J Virol. – 2005. – Vol. 79 (14). – P. 8742-9

115 Chang PC, Chi C.W., Chau G.Y., Li F.Y., Tsai Y.H., Wu J.C, Wu Lee Y.H. DDX3, a DEAD box RNA helicase, is deregulated in hepatitis virus-associated hepatocellular carcinoma and is involved in cell growth control // Oncogene. – 2006. – Vol. 25 (14). – P. 1991-2003

116 Bahnassi A.A., Zekri A.R., El-Houssini S., Mokhtar N.M., Abdel-Aziz A.O., Sherif G.M., El-Mishad A.M., Khaled H.M. Hepatitis C virus-NS3P in relation to p53, p21waf, mdm2, p21-ras and c-erbB2 in hepatocarcinogenesis // J Gastroenterol Hepatol. – 2005. – Vol. 20 (11). – P. 1731-40

117 Smirnova I.S., Aksenov N.D., Vonsky M.S., Isaguliants M.G. Different transformation pathways of murine fibroblast NIH 3T3 cells by hepatitis C virus core and NS3 proteins // Cell Biol. Int. – 2006. – Vol. 30 (11). – P. 915-9

118 Boulanger E., Gerard L., Gabarre J., Molina J.M., Rapp C, Abino J.F., Cadranel J., Chevret S., Oksenhendler E. Prognostic factors and outcome of human herpesvirus 8-associated primary effusion lymphoma in patients with AIDS // J Clin Oncol. – 2005. – Vol. 23 (19). – P. 4372-80

119 Boulanger E., Briere J., Gaulard P., Droz D., Oksenhendler E. HHV8-related non-Hodgkin's lymphoma of the spermatic cord in a patient with HIV-associated multicentric Castleman disease // Am J Hematol. – 2003. – Vol. 72 (1). – P. 70-1

120 Zeng Y. Zhang X., Huang Z., Cheng L,, Yao S., Qin D., Chen X., Tang Q., Lv Z., Zhang L, Lu C Intracellular Tat of human immunodeficiency virus type 1 activates lytic cycle replication of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus: role of JAK/STAT signaling // J Virol. – 2007. – Vol. 81 (5). – P. 2401-17

121 Nicol A.F., Fernandes AT., Bonecini-Almeida Mda G. Immune response in cervical dysplasia induced by human papillomavirus: the influence of human immunodeficiency virus-1 co-infection – review // Mem. Inst. Oswaldo Cruz. – 2005. – Vol. 100 (1). – P. 1-12

122 Liu M., Acres B., Balloul J.M., Bizouarne N., Paul S., Slos P., Squiban P. Gene-based vaccines and immunotherapeutics // Proc. Natl. Acad. Sci USA. – 2004. – Vol. 101 Suppl 2. – P. 14567-71

123 Woo C.Y., Osada T., Clay T.M., Lyerly H.K., Morse M.A. Recent clinical progress in virus-based therapies for cancer // Expert Opin Biol Ther. – 2006, Nov. – Vol. 6 (11). – P. 1123-34

124 Harrop R., John J., Carroll M.W. Recombinant viral vectors: cancer vaccines // Adv. Drug. Deliv. Rev. – 2006. – Vol. 58 (8). – P. 931-47

125 Li C.Y., Huang Q., Kung H.F. Cytokine and immunogene therapy for solid tumors // Cell Mol Immunol. – 2005. – Vol. 2 (2). – P. 81-91

126 Woods N.B., Ooka A., Karlsson S. Development of gene therapy for hematopoietic stem cells using lentiviral vectors // Leukemia. – 2002. – Vol. 16 (4). – P. 563-9

127 Schnell S., Young J.W., Houghton A.N., Sadelain M. Retrovirally transduced mouse dendritic cells require CD4+ T cell help to elicit antitumor immunity: implications for the clinical use of dendritic cells // J Immunol. – 2000. – Vol. 164 (3). – P. 1243-50

128 Mikkola H., Woods N.B., Sjogren M., Helgadottir H., Hamaguchi I., Jacobsen S.E., Trono D., Karlsson S. Lentivirus gene transfer in murine hematopoietic progenitor cells is compromised by a delay in proviral integration and results in transduction mosaicism and heterogeneous gene expression in progeny cells // J Virol. – 2000. – Vol. 74 (24). – P. 11911-8

129 Woods N.B., Muessig A., Schmidt M., Flygare J., Olsson K., Salmon P., Trono D., von Kalle C, Karlsson S. Lentiviral vector transduction of NOD/SCID repopulating cells results in multiple vector integrations per transduced cell: risk of insertional mutagenesis // Blood. – 2003. – Vol. 101 (4). – P. 1284-9

130 Shou Y., Ma Z., Lu T., Sorrentino BP. Unique risk factors for insertional mutagenesis in a mouse model of XSCID gene therapy // Proc Natl. Acad. Sci USA. – 2006. – Vol. 103 (31). – P. 11730-5

131 Laufs S., Guenechea G., Gonzalez-Murillo A., Zsuzsanna Nagy K., Luz Lozano M., del Val C, Jonnakuty S., Hotz-Wagenblatt A., Jens Zeller W., Bueren J.A., Fruehauf S. Lentiviral vector integration sites in human NOD/SCID repop-ulating cells // J Gene Med. – 2006. – Vol. 8 (10). – P. 1197-207

132 Hacein-Bey-Abina S., Von Kalle C., Schmidt M., McCormack M.P. et al. LM02-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1 // Science. – 2003. – Vol. 302 (5644). – P. 415-419

133 Kohn D.B., Sadelain M., Glorioso J.C Occurrence of leukaemia following gene therapy of X-linked SCID // Nat. Rev. Cancer. – 2003. – Vol. 3 (7). – P. 477-88

134 Woods N.B., Bottero V., Schmidt M., von Kalle C, Verma I.M. Gene therapy: therapeutic gene causing lymphoma // Nature. – 2006, Apr. 27. – Vol. 440 (7088). – P. 1123

135 Thrasher A.J., Gaspar H.B., Baum O, Modlich U., Schambach A., Candotti F., Otsu M., Sorrentino B., Scobie L, Cameron E., Blyth K., Neil J., Abina S.H., Cavazzana-Calvo M., Fischer A. Gene therapy: X-SCID transgene leukaemogenicity // Nature. – 2006. – Vol. 443 (7109). – E5-6; discussion E6-7

136 Pike-Overzet K., de Ridder D., Weerkamp F., Baert M.R., Verstegen M.M., Brugman M.H., Howe S.J., Reinders M.J., Thrasher A.J., Wagemaker G., van Dongen J.J., Staal F.J. Gene therapy: is IL2RG oncogenic in T-cell development? // Nature. – 2006. – Vol. 443 (7109). – E5; discussion E6-7

137 Tefit J.N., Serra V. Outlining Novel Cellular Adjuvant Products for Therapeutic Vaccines Against Cancer // Expert Rev Vaccines. – 2011. – Vol. 10(8). – P. 1207-1220

138 Schneiders F.L., Scheper R.J., van Blomberg B.M. et al. Clinical experience with α-galactosylceramide (KRN7000) in patients with advanced cancer and chronic hepatitis B/C infection // Clin. Immunol. – 2010. – Vol. 140(2). – P. 130–141

139 Lehtinen M., Paavonen J., Wheeler C.M. et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial // The Lancet Oncology. – Vol.13, Iss.1. – P. 89-99

140 Anderson L.A. Prophylactic human papillomavirus vaccines: past, present and future // Pathology. – 2012. – Vol. 44(1). – P. 1-6

ТҰЖЫРЫМ

ALIBEK KENNETH, Қ.П. ОШАҚБАЕВ.

Онкология және трансплантология ұлттық ғылыми орталық, Астана қ.

ВИРУСТЫҚ КАНЦЕРОГЕНЕЗДІҢ МӘСЕЛЕСІНЕ ДЕГЕН ҚАЗІРГІ НАЗАР: КӨЗҚАРАС

Айтылмыш шолудың мақсаты: қазіргі ғылыми деректердің зерттеулері арқасында қатерлі ауруға шалдығуда вирустық патогендер рөлінің анализдеу арқылы болып табылады.

Вирустық канцерогенездің басты тетігі ол вирионның цитолитиялық нәтиже келтірмей торшаға еніп оның геномына провирустық ДНК шоғырланып әрекеттескен соң торшалардың пролиферациясы басталады да бара-бара тежеусіз бола бастайды.

10-40 жасқа дейін созылатын ұзақ жасырын мерзім вирустармен ассоцияланған ісік аурулардың ерекшелігі мен өзгешелігі болып табылады.

Вирустардың өздері қатерлі ісікке қарсы бағытталған жақсы нысана болып жаралған. Өздерінің сапалары арқасында олар жасуша-нысаналарда онколитикалық әрекет жасамай-ақ тиімді реплициялана алады біледі, немесе ісікті супрессиялауға әлде иммундік жүйені белсендіруге жетелейді.

Этиологиялық рөлі дәлелденген кейбір ісіктерге қарсы вакциналар дайындау әдістері бар.

Қорытындылай келе, инфекцияны иммунотерапия және вакцина препараттар арқылы алдын алу және бақылау ісіктердің аурушаңдықты бірталай төмендете алады. Ал бұл халықтың денсаулығын нығайтуға үлкен ықпал тигізеді.

Негізгі сөздер: *вирустар, канцерогенез, адамның папиллома вирусы, Симиан вирусы, Капоши вирусы, Эпштейн-Барра вирусы, жай герпестің вирусы, цитомегаловирус, адам лейкозының Т-жасуша вирустары, В гепатиттің вирусы, С гепатитінің вирусы, ВИЧ.*

SUMMARY

ALIBEK KENNETH, K.P. OSHAKBAYEV

National Research Center of Oncology and Transplantation, Astana c.

CONTEMPORARY APPROACH TO THE PROBLEM OF VIRAL CARCINOGENESIS: A POINT OF VIEW

The purpose of the review is to analyze of viral pathogens role in malignant disease development by modern scientific databases.

The main of viral carcinogenesis mechanism is entering a virion in a cell without cytolytic effect. Than proviral DNA integrates into a genome of the cell. Due to the interaction begins cell proliferation that becomes unlimited.

A characteristic feature of cancer diseases associated with viruses is a long latency period between 10 to 40 years from infection to disease manifestation.

Actually viruses are a good target for creating vectors against cancer cells. They can be replicated in the cells-target efficiently due to many qualities carrying oncolytic action, or to be used for direct tumor suppressor or immune system activation.

There are methods of creating vaccines against some forms of cancer where the etiological role of viruses has been proven.

Thus, the prevention and control of infection by using vaccines and immunotherapy could reduce significantly the incidence of common cancers that is a large impact on human health.

Key words: *viruses, carcinogenesis, human Papilloma virus, Simiansky viruses, sarcoma, Epstein-Barr virus, herpes simplex virus, cytomegalovirus, T-cell leukemia, hepatitis B virus, hepatitis C virus, HIV.*