

Российский
Онкологический
Научный Центр
им. Н.Н.Блохина РАМН

ИНФЕКЦИИ И РАК

Ф.Л.Киселёв

Все инфекции, связанные с развитием опухолевого процесса, можно разделить на две основные группы: инфекции, обладающие прямым канцерогенным эффектом (это главным образом вирусы), и инфекции, обладающие непрямым канцерогенным эффектом

За последние годы вопрос о связи инфекций с возникновением опухолей приобрел особый интерес, поскольку создана эффективная вакцина против инфекционного агента (вируса папиллом человека), препятствующая развитию рака шейки матки.

Объём исследований в этой области онкологии весьма и весьма обширен, выполнено огромное количество работ и цитирование хотя бы только обзоров достаточно сложно. Поэтому автор счел возможным отослать читателей только к нескольким обзорам в отечественной и зарубежной литературе, которые в достаточной мере отражают современное состояние проблемы. Список этой литературы прилагается и практически в каждой из них обсуждаются те или иные аспекты настоящей проблемы [1-13].

Все инфекции, связанные с развитием опухолевого процесса, можно разделить на две основные группы [11]: инфекции, обладающие прямым канцерогенным эффектом (это главным образом вирусы), и инфекции, обладающие непрямым канцерогенным эффектом. *Прямой канцерогенный эффект* означает:

- постоянное присутствие генома (ДНК или РНК) инфекционного агента или его части в каждой опухолевой клетке;
- трансфекция этой нуклеиновой кислоты в культуру клеток или чувствительным лабораторным животным должно приводить к иммортализации клеток в культуре или к образованию опухолей, соответственно;
- удаление нуклеиновой кислоты инфекционного агента из трансфицированных клеток или ингибирование трансформирующих функций должно приводить к реверсии иммортализованного или трансформированного фенотипа клеток, несущих соответствующий геном или его часть;
- эпидемиологические исследования типа случай/контроль должны подтверждать, что инфекционный агент является основным фактором риска для данного типа опухолей.

В соответствии с этими требованиями три группы вирусных инфекций могут быть классифицированы как прямые канцерогены:

- вирусы, экспрессирующие специфические онкогены, необходимые для формирования трансформированного фенотипа (к примеру, вирусы человека – вирусы папиллом высокого риска, вирус Эпштейна-Барр, вирус Т-клеточного лейкоза человека);
- вирусы, которые приобрели клеточные онкогены (как правило, РНК-содержащие вирусы животных и птиц);
- вирусы, интегрирующие в специфический хромосомальный локус (вирус молочных желез мышей).

Непрямой канцерогенный эффект. В настоящее время известно достаточное количество примеров, когда инфекционный агент может участвовать в развитии определенных условий, способствующих развитию опухолевого процесса. Наиболее известны среди них иммуносупрессия (один из примеров – иммуносупрессия вирусом иммунодефицита в клетках, несущих геном вирусов группы герпеса). Другой пример – предотвращение апоптоза в результате инфекции “кожными” вирусами папиллом, когда развитие карцином кожи связано с физическими или химическими факторами.

Достаточно хорошо известно о роли бактериальной инфекции (*Helicobacter pylori*) и сопутствующим воспалением при раке желудка, и некоторых паразитарных инфекциях (шистосомы и эпистархоз) при раке печени.

В дальнейшем изложении нами будут рассмотрены только вирусные агенты и возможность использования их в качестве терапевтических мишеней для лечения рака.

К числу агентов, обладающих прямым канцерогенным эффектом, относятся прежде всего вирусы, на их долю приходится ~ 20% от общего числа опухолей по частоте встречаемости [13]. Характерная особенность раков, ассоциированных с вирусными инфекциями, состоит в том, что они обладают длительным латентным периодом – от 10 до 40 лет, что позволяет предполагать, что вирус является необходимым, но не единственным фактором, контролирующим развитие опухолевого процесса.

Известно несколько как ДНК, так и РНК-содержащих вирусов, этиологически связанных с опухолями человека. Среди РНК-содержащих вирусов это вирус Т-клеточного лейкоза человека (HTLV 1) и вирус гепатита С (HCV). Среди ДНК-содержащих вирусов – это вирус гепатита В (HBV), вирус папиллом человека (HPV), вирус Эпштейна-Барр (EBV), вирус герпеса типа 8 (HHV 8) (или вирус саркомы Капоши) и недавно открытый вирус саркомы Меркеля, принадлежащий к группе вирусов полиомы.

У мужчин в структуре смертности от опухолей, ассоциированных с вирусной инфекцией, рак печени составляет 6,2% (вирусы гепатита В и С), рак носоглотки -1,0% (вирус Эпштейна-Барр), рак полового члена - 0,8% (вирус папиллом), лимфомы Беркитта (вирус Эпштейна-Барр) и Т-клеточного лейкоза взрослых (вирус с тем же названием) - по 0,1%.

Для женщин 15,5% приходится на рак шейки матки (вирусы папиллом человека), 2,6% на рак печени, 0,8% на рак влагалища (вирусы папиллом), 0,5% на рак носоглотки и по 0,1% на лимфому Беркитта и Т-клеточный лейкоз взрослых.

Среди ДНК-содержащих вирусов наиболее известен вирус Эпштейна-Барр (EBV) [1]. Этот вирус принадлежит к группе герпес-вирусов и имеет ДНК очень крупного размера (172 тыс. пар оснований), содержащую более 80 генов. Он персистирует у 80-95% взрослого населения России. Мишенями для этого вируса являются В-лимфоциты, Т/НК-клетки и некоторые типы эпителиоцитов.

Инфицирование обычно происходит в детском возрасте и протекает бессимптомно. Позднее у определенного количества индивидуумов развивается инфекционный мононуклеоз. Вирус сохраняется в организме человека пожизненно.

Имеется спектр лимфом, ассоциация EBV с которыми, представляется наиболее вероятной (частота выявления более 95%) – это лимфома Беркитта (африканская), лимфогрануломатоз, ассоциированный с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД), лимфома мозга, ассоциированная со СПИД, назальная Т/НК-клеточная лимфома. Существует еще несколько типов лим-

фом, где частота выявления EBV колеблется в пределах от 30 до 70% случаев (смешанно-клеточный лимфогрануломатоз, северо-американская лимфома Беркитта, лимфома Беркитта, ассоциированная со СПИДом, неходжкинская СПИД-ассоциированная лимфома). Среди раков в 95% случаев EBV обнаружен в раке носоглотки в Азии, в несколько меньшем числе случаев при раке носоглотки в США, и в 6-10% случаев при раке желудка в Японии и США. В составе ДНК этого вируса идентифицировано несколько генов, которые обладают способностью к взаимодействию с генами, контролирующими процессы клеточной пролиферации.

Другим представителем герпес-вирусов, обладающих онкогенным потенциалом является вирус саркомы Капоши (KSHV) или герпес вирус типа 8 (HHV 8) [2]. Саркома Капоши – это многофокусный неопластический процесс, возникающий из эндотелия кровеносных и лимфатических сосудов, главным образом дермы. Опухоль включает также размножающиеся периваскулярные фибробласты.

Инфицированность населения HHV 8 сильно варьирует в разных географических областях Земного Шара – главным образом это заболевание распространено в регионах Африки и Средиземноморья. В странах Западной Европы и США это заболевание встречается редко и ассоциировано с отдельными группами (гомосексуалисты, больные СПИДом и другими формами иммунодефицитов). Вирус заражает эпителиоциты простаты, эндотелиоциты сосудов и кроветворные клетки. Передача инфекции в основном происходит половым путем.

Сравнительно недавно был выделен новый вирус, принадлежащий к вирусам группы полиомы (вирус Меркеля), для которого была показана моноклональная интеграция в ~80% кожных сарком Меркеля [12]. Этот вирус по некоторым критериям (наличие Т-антигена) сходен с другими полиома вирусами животных, но этот вирус пока находится в стадии экспериментального изучения.

Особую роль играют вирусы в развитии рака печени [5]. Это интересно прежде всего тем, что развитие гепатоцеллюлярных карцином связано с двумя вирусами – ДНК-содержащим вирусом гепатита В (HBV) и РНК-содержащим вирусом гепатита С (HCV). При этом на долю раков печени, связанных с HBV, приходится 53%, связанных с HCV – 25%, а на долю раков печени, не связанных с вирусной инфекцией, – около 22%.

ДНК HBV выявляется в опухолях в интегрированном состоянии и эта ДНК содержит уникальный ген “Х”, обладающий способностью связываться с несколькими генами, связанными с контролем пролиферации клетки, в том числе с p53. Для рака печени характерен очень длительный период от начальной инфекции до развития опухолевого процесса (около 40-50 лет). Хотя вакцинация против вируса гепатита В проводится во всем мире в течение многих лет, какие-либо достоверные статистические данные о превентивных свойствах этой вакцины в отношении гепатоцеллюлярного рака отсутствуют. Возможно, это связано прежде всего с длительностью латентного периода.

Достаточно сложная и непонятная ситуация представляется для рака печени при наличии хронической инфекции HCV [10]. Для прогрессии опухолевого процесса в данном случае необходимо сочетание вирус-специфических, ген-специфических компонентов клеточного генома, факторов внешней среды и иммунологических факторов. Вопрос этот остается открытым.

Среди РНК-содержащих вирусов с онкогеном вирусного происхождения, ассоциированных со злокачественным ростом у человека, имеется только один представитель - вирус-Т-клеточного лейкоза взрослых (HTLV-1) [3]. Инфицированность этим вирусом в большинстве регионов мира составляет 0,2-2% населения. В некоторых эндемичных районах Японии, Ближнего Востока, Южной и Центральной Америки вирусом заражено 2-15% индивидуумов. Этот вирус персистирует в кроветворных клетках (в основном в Т-лимфоцитах).

Лейкоз, как правило, возникает через 20-30 лет после заражения у ~4% носителей вируса. Он развивается в инфицированных зрелых CD4⁺ Т-клетках-хелперах. Длительный латентный период и низкая частота возникновения заболевания свидетельствуют о необходимости накопления в инфицированных клетках дополнительных мутаций, совокупность которых и вызывает неопластическую трансформацию.

Вирусная РНК в опухолевых клетках транскрибируется в ДНК, которая затем интегрирует в клеточный геном. В составе вирусного генома, кроме генов, ответственных за формирование внутреннего ядра, обратной транскриптазы и белков вирусной оболочки, имеется специфическая область на конце вирусного генома (Tax), которая обладает способностью к синтезу нескольких белков, контролирующих не только репликацию вирусного генома, но и многих клеточных генов, участвующих в пролиферации клеток, в том числе цитокинов и факторов транскрипции. Кроме того, на концах интегрированного вирусного генома имеются последовательности, так называемых, длинных концевых повторов (LTR), которые могут активировать соседствующие клеточные гены.

К числу наиболее изученных в настоящее время опухолей человека, ассоциированных с вирусами, относится рак шейки матки [6, 7, 11]. Это заболевание вызывается вирусами группы папиллом (HPV) и передается половым путем. Инфекция вирусом проявляется уже через несколько месяцев после начала половой жизни и зависит от многих факторов. Инфекция носит транзитный характер, повидимому, за счет включения иммунологических факторов и вторичных инфекций.

Эта форма рака по частоте встречаемости среди женщин занимает второе место, уступая лишь раку молочных желез. HPV является причиной генитальных кондилом, рака шейки матки, рака вульвы и влагалища, анального рака у мужчин и женщин.

Все вирусы папиллом, поражающие эпителиальные клетки, представлены двумя основными группами – вирусы «высокого» риска, ответственные за развитие злокачественных опухолей (HPV типов 16, 18, 31, 33, 45 и

им родственные) и группу «низкого риска», связанных с доброкачественными поражениями шейки матки (HPV типов 6, 11, 40, 42 и родственные). Условно инфекции, связанные с вирусами папиллом, можно разделить на три группы – латентную (которая выявляется с помощью полимеразной цепной реакции и технологии Hybrid Capture), субклиническую (выявляется морфологически и кольпоскопически) и клиническую, которая проявляется в виде появления опухоли.

Заболевание имеет четко выраженную стадийность, которая верифицируется прежде всего морфологически – это интраэпителиальные неоплазии (CIN) стадий I, II и III, рак in situ и карциномы. Материалы каждой стадии доступны для забора и анализа, что делает раки шейки матки одной из наиболее привлекательных моделей для изучения отдельных этапов многоступенчатого процесса канцерогенеза.

Имеются четкие данные о том, что пик инфекции приходится на женщин в возрасте 25-29 лет, а пик развития опухолей – на 35–39 лет.

При инфекции HPV изначально возможны два варианта развития инфекции – транзитный, который может продолжаться около 1 года и в результате вирус (или клетки, несущие вирус) элиминируются из шейки матки, или персистентный, который может продолжаться до 2 лет без каких-либо видимых поражений шейки матки. Такая персистенция вируса через 2-5 лет может привести либо к CIN I, через 4-5 лет прогрессирующая в CIN II/III. При этом формирование CIN II/III может происходить, минуя стадию CIN I. Все три стадии взаимно обратимы. Стадия CIN II/III через 9-15 лет может прогрессировать в инвазивный рак, и этот процесс является необратимым.

На ранних этапах вирусной инфекции (CIN I) вирусная ДНК персистирует в клетках в эпизомальном состоянии, и для этой стадии характерно образование специфических клеток, получивших название коилоцитов. На стадии CIN II и CIN III, а также в карциномах, вирусная ДНК присутствует в клетках в интегрированном с клеточным геномом состоянии. Однако, это правило является относительным, поскольку эпизомальные ДНК вируса могут быть обнаружены и в опухолях, а интегрированные ДНК HPV и в CIN. Не исключено также присутствие обеих форм ДНК HPV на разных этапах опухолевой прогрессии.

Геном вируса содержит несколько генов, два из которых (L1 и L2) кодируют синтез белков вирусной оболочки, а остальные гены (E1 – E7) кодируют так называемые ранние белки, которые необходимы для регуляции транскрипции вирусной ДНК и проявления онкогенного потенциала [9]. Среди ранних генов имеются 2 гена (E6 и E7), которые являются трансформирующими генами, и проявляют свой онкогенный потенциал путем инактивации генов-супрессоров опухолевого роста – p53 и ретинобластомы (RB 105).

После того, как многочисленными методами было показано, что HPV действительно является этиологичес-

ким фактором для возникновения опухолей шейки матки, на повестку дня встал вопрос о создании вакцины против этого вируса, а возможно и как превентивного средства против рака шейки матки.

Экспериментальный подход заключался в следующем. Поскольку было известно, что оболочка вирусной частицы состоит в основном из белка L1, то был клонирован фрагмент ДНК вируса, ответственного за синтез этого белка. Этот фрагмент ДНК вносился в различные типы бесклеточных систем синтеза белка. Оказалось, что только система из клеток насекомых обладала способностью осуществлять синтез белка L1. Мало того, синтезируемый белок подвергался самосборке, формируя вирусоподобные частицы (VLP-virus like particles), которые морфологически напоминали зрелые вирионы.

Именно очищенный препарат VLP-частиц был использован для вакцинации. Поскольку было известно, что заражение вирусами происходит у большинства женщин уже вскоре после начала половой жизни, представлялось очевидным, что целесообразно проведение вакцинации девочек. Эффективность вакцинации была возможна через сравнительно короткие периоды времени, поскольку развитие опухолевого процесса в шейке матки протекает через несколько обязательных стадий и наличие интраэпителиальных неоплазий различных стадий предшествует развитию опухолевого процесса и может, таким образом, быть использовано для оценки эффективности вакцинации. Следовательно, появление CIN или их отсутствие может быть использовано в качестве критерия эффективности. В настоящее время имеются результаты 5-10 летних наблюдений. Из этих данных од-

нозначно следует, что у вакцинированных девочек, которые затем жили нормальной половой жизнью, фактически отсутствовали какие-либо нарушения в виде CIN I, II или III стадий.

В настоящее время существуют две основных вакцины – одна против HPV типов 6, 11, 16 и 18 типов (Гардасил), а вторая дивалентная – против HPV только высокоонкогенных типов 16 и 18 (Церварикс) [8]. Эффективность для обеих вакцин достигает 100% (т.е. отсутствовали проявления CIN у многих тысяч вакцинированных). Кроме того, оказалось, что Гардасил препятствовал развитию заболеваний, связанных с неонкогенными типами HPV.

Эффективность вакцинации для девочек можно считать абсолютно доказанной и возникает естественной вопрос о вакцинации женщин. В настоящее время накопилось достаточно количество данных о том, что вакцинацию можно проводить и для женщин в возрасте до 26-30 лет. Очевидно, что эффективность в этом случае будет существенно ниже. Кроме того, представляется очевидным необходимость проведения предварительного контроля на присутствие вируса в мазках шейки матки и определения степени инфицированности (virus load). Следующий вопрос, который стоит на повестке дня – каков может быть результат, если после вакцинации Гардасилом, произошла инфекция другими типами HPV. Пока однозначных ответов на это вопрос нет, хотя имеются данные, что определенный перекрест имеется и возможно, что и Гардасил и Церварикс могут быть эффективны и для других типов онкогенных HPV.

Литература

1. Гурцевич В.Э. ДНК-содержащие вирусы: герпесвирусы // Сб. Канцерогенез, ред. Д.Г.Заридзе. – Медицина. – 2004 – С.303.
2. Гурцевич В.Э. Вирус герпеса человека 8 типа (HHV 8) // Сб. Канцерогенез, ред. Д.Г.Заридзе. – Медицина – 2004 – С. 314.
3. Гурцевич В.Э. Ретровирусы: вирус Т-клеточного лейкоза человека // Сб. Канцерогенез, ред. Д.Г.Заридзе. – Медицина. – 2004. – С.325.
4. Киселев Ф.Л. Вирусы папиллом и их роль в канцерогенезе шейки матки // Сб. Канцерогенез, ред. Д.Г.Заридзе. – Медицина. – 2004. – С.287.
5. Киселев Ф.Л. Роль вируса гепатита В в развитии рака печени // Сб. Канцерогенез, ред. Д.Г.Заридзе. – Медицина – 2004. – С. 297.
6. Киселев Ф.Л. Папилломавирусы человека как этиологический фактор развития женских половых органов: рак шейки матки // Сб. Клиническая онкогинекология, ред В.В.Козаченко. – Медицина. – 2005 – С.30.
7. Киселев Ф.Л. Роль вируса папилломы человека в патогенезе рака шейки матки // Сб. Лекции по онкогинекологии, ред М.И.Давыдов, В.В.Кузнецов. – МЕДпресс- информ. – 2009. – С.20.
8. Роговская С.И., Подлюкова Н.М. Квадривалентная вакцина анти-ВПЧ: защита от рака и генитальных кондилом // Акушерство и гинекология. – 2011. – №2. – С.36.
9. цур Хаузен Х. Папилломавирусы: к вакцинации и далее // Биохимия. – 2008. – Т.53. – С.619.
10. McGivern D., Lemon S. Virus – specific mechanisms of carcinogenesis in hepatitis C-virus associated liver cancer // Oncogene. – 2011. – Vol.30 – P.1969.
11. zur Hausen H. Infections causing human cancers, Wiley-VCH, Weinheim – New-York Publ. – 2006.
12. zur Hausen H. A specific signature of Merkel cell polyomavirus persistence in human cancer cells // Proc. Nat.Acad Sci USA. – 2008. – Vol.105. – P.16063.
13. zur Hausen H. The search for infectious causes of human cancers: where and why // Virology. – 2009. – Vol. 392. – P.1.