

Received: 2014.08.24
Accepted: 2015.10.28
Published: 2016.02.14

Wirusy onkogenne w etiopatogenezie nowotworów skóry u chorych po przeszczepieniach narządów

Carcinogenic viruses in etiopathogenesis of skin cancers in patients after organ transplantation

Maria Luiza Piesiaków¹, Beata Imko-Walczuk^{2,4}, Karolina Osiecka³, Marta Kiełbowicz⁴, Alicja Dębska-Ślizień⁵

¹Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, Gdańsk

²Copernicus – sp.z.o.o. Podmiot Leczniczy – Przychodnia Dermatologiczno-Wenerologiczna, Gdańsk

³Copernicus – sp.z.o.o. Podmiot Leczniczy – Oddział Dermatologiczny, Gdańsk

⁴Wyższa Szkoła Zdrowia, Urody i Edukacji w Poznaniu

⁵Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, Gdańsk

Streszczenie

Najnowsze doniesienia literaturowe wskazują na wieloczynnikową etiologię nowotworów skóry wśród chorych po przeszczepieniu narządów. Jednym ze składowych etiopatogenezy nowotworów skóry są wirusy onkogenne. Wirusy o największym znaczeniu w onkogenezie skórnej to *Human papillomavirus* – HPV, *Human herpesvirus 8* – HHV8 i *Merkel cell polyomavirus* – MCV. Doniesienia o związku między wirusami HPV a rakami skóry u pacjentów po przeszczepieniach narządów potwierdza kliniczny związek występowania brodawek wirusowych i ognisk nowotworowych w podobnych umiejscowieniach, a także częstsze występowanie cech charakterystycznych dla infekcji HPV w obrębie zmian o typie raka płaskonabłonkowego (squamous cell carcinoma – SCC). Ponadto u biorców przeszczepów częściej niż u osób zdrowych obserwuje się współwystępowanie brodawek wirusowych i SCC. Nie udało się jednak potwierdzić żadnej swoistej korelacji między podtypami wirusa HPV a zwiększoną częstością nowotworów skóry. Tym niemniej w populacji pacjentów po transplantacji, infekcje różnymi typami HPV wykrywa się w ogniskach nowotworowych zarówno w SCC (63%), jak i raka podstawnokomórkowego (basal cell carcinoma – BCC) (55%). DNA wirusa HPV było także wykrywane w zdrowej skórze biorców organów (92-94%).

HHV8 to również wirus onkogeny wpływający na rozwój chłoniaków nieziarnicznych. Zakażenie tym wirusem jest czynnikiem sprawczym występowania mięsaka Kaposiego, jednego z częstszych nowotworów u chorych poddawanych przewlekłej immunosupresji w określonych strefach geograficznych.

MCV należący do grupy *Polyomaviridae* ma szczególne znaczenie w etiopatogenezie raka z komórek Merkeła (Merkel cell carcinoma – MCC) – rzadkiego nowotworu wywodzącego się z komórek neuroendokrynych warstwy podstawnej naskórka.

Przez ponad 30 lat podejrzewano korelację między wirusami a rakami skóry u biorców narządów. Poznanie w pełni wpływu wirusów na nowotwory skóry, pozwoli poszerzyć w przyszłości zakres profilaktyki przeciwnowotworowej.

Słowa kluczowe: przeszczepy narządowe • nowotwory skóry • wirusy onkogenne

Summary

The latest literature report specifies multifactorial etiology of skin cancer in population of patients after organs transplants. Carcinogenic viruses are one of etiopathogenesis components. Viruses of a vital meaning for skin oncogenesis are called *Human papillomavirus* – HPV, *Human herpesvirus 8* – HHV8 i *Merkel cell polyomavirus* – MCV.

Report on connections existing between viruses HPV and skin cancers in the population of patients after organs transplants confirms clinical connection between viruses papillas and cancers centres occurring in similar locations and more frequent appearance of attributes characteristic for HPV infection within the limits of changes in the type of Squamous cell carcinoma (SCC). What's more, coexisting of viruses papillas and SCC is more often noticed in the population of organ recipients than in the population of healthy people. It is not confirmed yet that any specific correlation between subtypes of HPV and greater frequency of morbidity in skin cancers really exist. However, in the population of organ recipients infections of different types of HPV are found within the limits of cancers centres in the case of SCC (63%) as well as in basal cell carcinoma-BCC (55%). DNA of HPV was also fund in healthy parts of organ recipients skin (92-94%).

HHV8 is also an oncogenic virus that influences the development of lymphoma. Infection of that virus may cause ocuuring of Kaposi's sarkoma, which is one of the most frequent types of cancer appearing in population of patients treating by long – term immunosuppression in particular geographical zones.

MCV, which belongs to the group called *Polyomaviriade*, owes a particular meaning in etiopathogenesis of Merkel cell carcinoma – MCC. It is a rare cancer derived from neuroendocrine cells of the basic layers of epidermie.

For over 30 years it was supposed that correlation between viruses and skin cancers in population of organ recipient exist. Knowledge of the total viruses influence on skin cancers allows to widen the spectrum of anti – cancers prevention in the future.

Key words: organ transplantation • skin cancers • carcinogenic viruses

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1194807>

Word count: 3376

Tables: 1

Figures: 1

References: 42

Adres autorki: dr n.med. Beata Imko-Walczyk, Copernicus-Podmiot Lecznicy Sp. z o.o.-Przychodnia Dermatologiczno-Wenerologiczna, ul. Powstańców Warszawskich 1/2, 80-152 Gdańsk, e-mail: bimko@wp.pl

Wykaz skrótów: **BCC** – rak podstawnokomórkowy (basal cell carcinoma), **EBV** – wirus Epsteina-Barr (Epstein-Barr virus), **ER** – region wczesny (early region), **EV** – nabłonkowa dysplazja brodawkowata (epidermodysplasia verruciformis), **HHV** – wirus opryszczki (human herpesvirus), **HPV** – wirus brodawczaka ludzkiego (human papillomavirus), **LR** – region późny (late region), **MCC** – rak z komórek Merkla (Merkel cell carcinoma), **MCPyV/MC** – poliowirusy (Merkel cell polyomavirus), **MuPyV** – mysz poliowirus (marine polyoma virus), **PEL** – pierwotny chłoniak wysiękowy (primary effusion lymphoma), **PTLD** – potransplantacyjny zespół limfoproliferacyjny (post-transplantation lymphoproliferative disease), **PV** – wirus brodawczaka ludzkiego (papillomavirus), **SCC** – rak płaskonabłonkowy (squamous cell carcinoma), **SV** – małpi wirus (simian virus).

WSTĘP

Obecnie nowotwory stały się drugą co do częstości przyczyną zgonów chorych po przeszczepieniu narządów. Wśród wszystkich nowotworów powstających *de novo* po transplantacji, najczęstszymi są nowotwory skóry, z czego aż 95% stanowią raki skóry, przede wszystkim rak płaskonabłonkowy – SCC (squamous cell carcinoma) i rak podstawnokomórkowy – BCC (basal cell carcinoma) [37].

Ze względu na znacznie większą zachorowalność, agresywny, szybki postęp choroby i niepomyślne rokowanie, populacja ta wymaga szczególnego podejścia onkologicznego. W związku z tym należy zwrócić szczególną uwagę na czynniki predysponujące do rozwoju nowotworów u chorych po przeszczepieniu narządów, z uwzględnieniem nowotworów skóry.

W etiopatogenezie nowotworów skóry u chorych poddawanych przewlekłej immunosupresji stwierdza się znamienne wzrost występowania niektórych nowotworów w związku z zakażeniem różnymi wirusami. Przykładem takim jest wpływ wirusa brodawczaka ludzkiego 5 i 8 HPV (human papillomavirus 5 i 8) na rozwój raka skóry, głównie SCC, wirusa Epsteina-Barr – EBV (Epstein-Barr virus) w etiopatogenezie potransplantacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego – PTLD (post-transplantation lymphoproliferative disease) czy wirusa opryszczki – HHV8 (human herpesvirus) na rozwój mięsaka Kaposiego (tabela 1).

MOLEKULARNE MECHANIZMY ONKOGENEZY WYWOŁANEJ PRZEZ WIRUSY

Wirusy onkogenne to wirusy biorące udział w etiopatogenezie niektórych nowotworów. Ich działanie onkogenne polega na zaburzeniu cyklu komórkowego oraz podziałów komórek przez hamowanie procesu apoptozy. Mechanizm ten możliwy jest dzięki wbudowaniu własnych genów wirusa w genom gospodarza lub na znacznym zwiększeniu liczby obecnych już u gospodarza onkogenów. Prawidłowy cykl życiowy wirusa zależy od jego właściwości onkogennych, mitogennych oraz możliwości hamowania apoptozy. Powyższe właściwości przypuszczalnie warunkują prawidłowy cykl życiowy wirusa. Proces nowotworzenia może jednak nie występować u osób z infekcją wirusową nawet przez wiele lat. Dopiero rozwój infekcji wirusowej

w niewłaściwym miejscu i/lub jego intensywne namnażanie powoduje przekształcenie prawidłowej komórki gospodarza w nowotworową. Wirusy onkogenne przyczyniają się do rozwoju nowotworów na różnych etapach procesu karcynogenezy oraz w różniących się od siebie mechanizmach.

Oprócz klasycznego mechanizmu bezpośredniej onkogenezy wirusy onkogenne mogą powodować transformację nowotworową przez wbudowywanie w sąsiedztwie protoonkogenów wirusowych, czynników wspomagających i regulujących transkrypcję (tzw. enhancerów), zwanych także sekwencjami wzmacniającymi. W tych przypadkach możliwe jest wykrycie DNA wirusów z miejsc przyległych do odpowiednich protoonkogenów w komórkach nowotworowych.

W procesie onkogenezy zależnej od wirusów można wyróżnić trzy mechanizmy karcynogenezy. Pierwszym poznany jest tworzenie kompleksu dwóch białek, prowadzące do inaktywacji lub przekształcenia funkcjonowania elementów komórki.

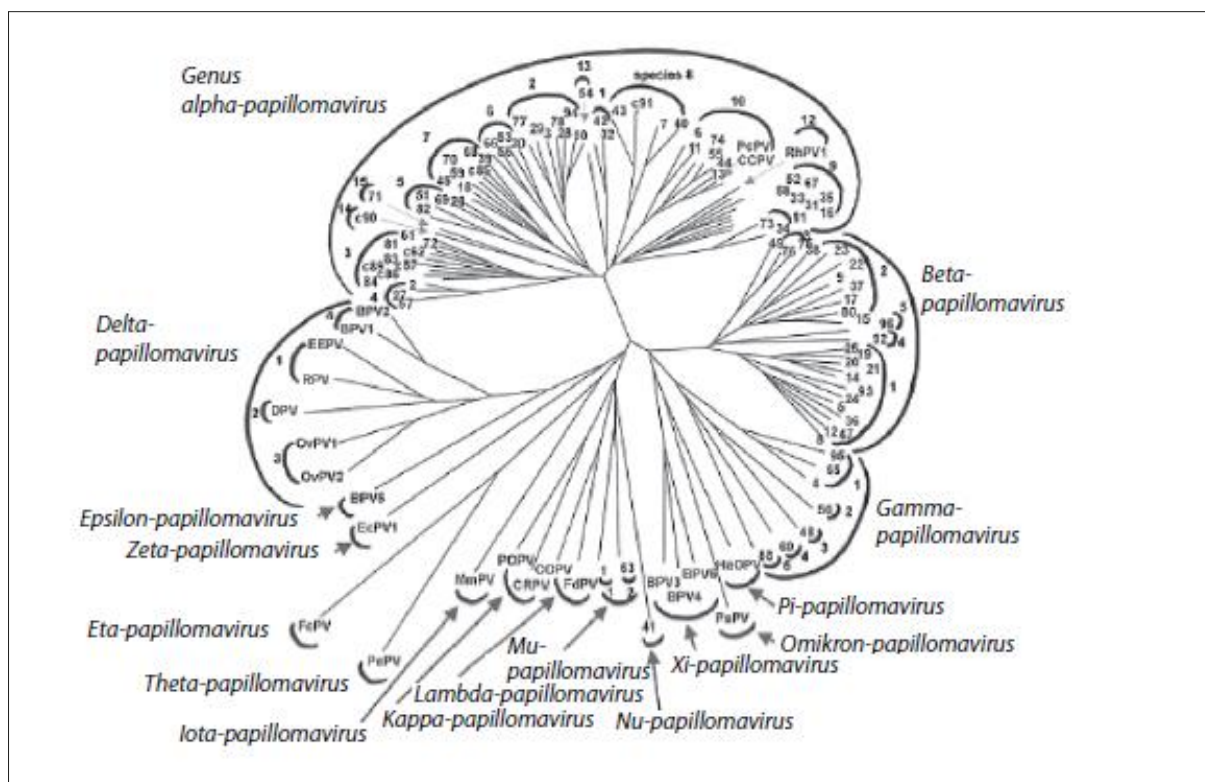
W drugim przypadku onkoproteiny wirusowe zastępują prawidłowe białka komórek, wykazując aktywność onkogeną przez likwidację naturalnego działania prawidłowych białek.

Do onkogenezy może dojść także w wyniku wpływu wirusów na transaktywację transkrypcji komórkowej. Zarówno w wyniku mechanizmu bezpośredniego, jak też przez interakcje z komórkowymi czynnikami transkrypcji bądź koaktywatorami. Onkoproteiny wirusowe jednego typu wirusa mogą więc pod wpływem kilku różnych mechanizmów wpływać na dysregulację cyklu komórkowego, zahamowanie apoptozy, zmiany w komórkowej transkrypcji i zwiększenie proliferacji komórkowej.

Wirusy onkogenne są zdolne do trwałego utrzymywania swojego genomu w obrębie komórek gospodarza i zapobiegania jego eliminacji przez układ odpornościowy gospodarza. Wydaje się, że jest to cecha niezbędna, warunkująca rozwój nowotworu. W wyniku pierwotnej infekcji, po ustąpieniu ostrych objawów, wirus pozornie znika z organizmu, przechodząc w postać utajoną. Jest

Tabela 1. Typy wirusów i odpowiadające im choroby

Typ wirusa	Schorzenie	
	5 i 8	rak skóry
<i>Human papillomavirus</i>	6 i 11	kłykciny kończyste
	16 i 18	rak szyjki macicy, sromu, pochwy, odbytu i prącia
<i>Human herpesvirus 8</i>		mięsak Kaposiego choroba Castelmiana PEL (pierwotny chłoniak wysiękowy)
<i>Merkel cell polyomavirus</i>		rak z komórek Merkla



Ryc. 1. Drzewo filogenetyczne zawierające sekwencje 118 typów wirusów brodawczaka ludzkiego (wg [2] zmodyfikowano)

to szczególnie charakterystyczne w przypadku wirusów z grupy *Herpes* [1]. Wirus opryszczki może przetrwać nawet wiele lat, ulegając aktywacji pod wpływem okresowo działających czynników.

HUMAN PAPILLOMAVIRUS

Wirus brodawczaka ludzkiego – HPV zakaża komórki nabłonkowe skóry oraz błon śluzowych i jest bardzo rozpowszechniony, a częstość występowania określa się na 10-15% w całej populacji. Najczęściej dotyczą osób w drugiej dekadzie życia. Do infekcji wirusem dochodzi przez bezpośredni kontakt ze skórą bądź przez przedmioty, którymi najczęściej są przybory do pielęgnacji. Zakażenie wirusem przenosi się między ludźmi, ale możliwe jest także zjawisko autoinokulacji, czyli przeniesienia zakażenia u tej samej osoby z jednego miejsca na inne (np. ze skóry palców rąk na skórę okolicy ust). Przebieg infekcji HPV zależy od rodzaju wirusa, liczby cząstek zakażających, intensywności kontaktu z wirusem oraz stanu klinicznego osoby zakażonej. Szczególną grupą osób ulegającą częstym infekcjom o ciężkim przebiegu są chorzy z upośledzoną odpornością, np. zakażeni HIV, chorzy na AIDS oraz po przeszczepach narządowych [3].

Cząstki HPV mają kształt kulisty o średnicy 50-55 nm. Genom wirusa stanowi pierścień dwuniciowego DNA, zawierającego 7200-8000 par zasad. W budowie genomu wyodrębnia się trzy następujące regiony: region mały, niekodujący, który składa się z 400-1000 par zasad, biorą-

cy udział w regulacji transkrypcji i replikacji DNA; region wczesny – ER (early region), zawierający kilka genów (E1-E7), który koduje białka regulacyjne w procesie transkrypcji i replikacji DNA, a także transformacji komórki; region późny – LR (late region), którego funkcją jest kodowanie białek strukturalnych wirusa L1 i L2 [42].

Wirusy HPV po wnikięciu do naskórka umiejscawiają się w keratynocytach warstwy podstawnej. Początkowo, gdy dochodzi do replikacji DNA wirusa – procesu, w którym istotną rolę odgrywają białka wirusowe E1 i E2, keratynocyt zachowuje zdolność do różnicowania. Stopniowo zwiększa się dominacja genów wirusa, co zwiększa ilość wirusowych białek strukturalnych i powoduje powstanie nowych cząstek wirusa. Po zrogowaceniu i złuszczeniu keratynocytu, nowo powstałe cząstki wirusa wydostają się na powierzchnię, stanowiąc potencjalne źródło rozwoju zakażenia [3].

Dotychczas zidentyfikowano oraz przebadano ponad 100 podtypów wirusa brodawczaka ludzkiego [2,12]. Ponad połowa genotypów HPV powoduje zakażenia narządów płciowych. Do najłagodniejszych zmian klinicznych wywołanych infekcją HPV należą brodawki. Niektóre wirusy HPV biorą znaczący udział w rozwoju określonych nowotworów. Potwierdzono ściśle powiązanie między infekcją HPV a występowaniem raka szyjki macicy, wykazując obecność DNA wirusa w 99% przypadków tego nowotworu. Niektóre typy HPV (np. 5, 8) wywołują infekcje osób zdrowych bez znaczących klinicznie objawów [11]. W po-

pulacji osób z upośledzoną odpornością, np. u chorych po przeszczepieniach narządowych, mogą jednak wywołać zmiany o dużym nasileniu. Ponadto w przypadku ekspozycji na inne czynniki onkogenne, np. promieniowanie ultrafioletowe, te same rodzaje wirusów mogą się przyczyniać do rozwoju raka płaskonabłonkowego skóry.

Papillomavirus dzieli się na różne rodzaje (ryc.1). Zakażenie α *papillomavirus*- α PV dotyczy głównie infekcji błon śluzowych i jest związane z dużym ryzykiem rozwoju nowotworu. Wśród tej grupy wyróżnia się typy HPV16 i HPV18, odpowiedzialne głównie za występowanie raka szyjki macicy. Inne typy wirusów α HPV to typy o małym ryzyku karcynogenezy, do których należą HPV6 i HPV11, odpowiedzialne m.in. za powstawanie kłykcin kończystych. Pozostałe typy HPV należą przede wszystkim do rodzaju β i γ .

β *papillomavirus*- β PV dotyczy wyłącznie skóry i najprawdopodobniej odgrywa istotną rolę w rozwoju raka płaskonabłonkowego [2,41].

Alpha papillomavirus

Udział α PV w rozwoju raka szyjki macicy dowiedziono już w 1976 r. [30]. W wyniku pierwotnej infekcji wirus przenika do błony podstawnej nabłonka, gdzie wnika do komórek [13]. Uważa się, że do przetrwania wirusa istotne jest zajęcie komórek macierzystych [34]. Udowodniono, że utrzymywanie się wirusa i ingerencja jego genomu w DNA gospodarza warunkuje rozwój nowotworu oraz jest istotnym mechanizmem nowotworzenia. Swoisty związek HPV16 i HPV18 z rakiem szyjki macicy ściśle koreluje z obecnością produktów genów E6 i E7, określanymi jako onkogeny. Białko E7 ulega interakcji z białkami regulatorowymi cyklu komórkowego, czynnikami transkrypcyjnymi oraz enzymami remodelingu chromatyny [17].

Białko E6 oddziałuje z białkami proapoptotycznymi, czynnikami transkrypcyjnymi, koaktywatorami, białkami strukturalnymi komórek, a także z białkami biorącymi udział w replikacji oraz naprawie DNA [31]. Zarówno produkty genów E6, jak i E7 odrywają istotną rolę w inaktywacji białek supresorowych, takich jak p53 oraz pRb. Białko p53 jako czynnik transkrypcyjny o właściwościach supresora nowotworowego bierze również udział w procesach mechanizmów naprawczych DNA bądź indukcji apoptozy w odpowiedzi na uszkodzenie DNA. Podobne działanie przeciwnowotworowe wykazuje białko retinoblastoma, które reguluje cykl komórkowy, zapobiegając przejściu komórki z uszkodzonym DNA z fazy G1 do fazy S, co zapobiega replikacji uszkodzonych genów. Oba białka, E6 i E7, wykazują powinowactwo odpowiednio do p53 oraz pRb [15].

Beta papillomavirus

Dotychczas wyodrębniono 25 typów wirusów należących do rodzaju β PV (β papillomavirus). Przypuszczalnie jednak występuje ich znacznie większa liczba. Ze względu na udowodniony związek między nabłonkową dysplazją brodaw-

kową – EV (epidermodysplasia verruciformis), rzadkim schorzeniem genetycznym a HPV, β PV początkowo określono mianem wirusów brodawczaka ściśle powiązanych z EV (EV – associated HPV). Według najnowszej nomenklatury grupę wspomnianych wirusów określa się typem β PV [2]. Zakażenie β PV może występować w każdym miejscu na skórze, w tym w mieszkach włosowych. Częstki wirusa stwierdza się w wymazie z czoła [6], kończyn górnych i dolnych, ale także we włosach brwi i owłosieniu rąk czy nóg, zarówno w populacji ogólnej, jak też po przeszczepieniach narządowych. Rezerwuarem wirusa są komórki macierzyste w obrębie mieszka włosowego. W związku z tym częstym miejscem izolacji DNA wirusa jest mieszek włosowy.

Infekcje β PV są bardzo częste wśród ludzi [10]; u osób zdrowych zakażenie może przebiegać bez objawów klinicznych, natomiast chorzy po przeszczepach narządowych bardzo często ujawniają objawy infekcji rozwojem licznych hiperkeratocyticznych brodawek, które są znacznie większych rozmiarów i trudniej poddają się leczeniu [32].

Istnieje coraz więcej dowodów potwierdzających znaczącą rolę β PV w etiopatogenezie raków skóry, głównie SCC. Szczególną uwagę należy zwrócić na powiązanie wirusów HPV i SCC u pacjentów chorujących na EV [28]. Choroba dotyka osób ze szczególną predyspozycją genetyczną i ma związek z mutacją w obrębie jednego z dwóch sąsiadujących genów na chromosomie 17: EVER1 lub EVER2 [27]. Cechą wyróżniającą schorzenie EV jest zjawisko tzw. defektu immunogenetycznego, który przejawia się anergią, czyli immunotoleracją w stosunku do własnych wirusów. U pacjentów dotkniętych tą chorobą tworzą się początkowo wykwyty plamiste lub płaskowyniosłe, często pokryte łuskami, które utrzymują się przez całe życie. Większość zmian ma jednak charakter liszajopodobnych grudek, przypominających brodawki płaskie, które często ulegają transformacji nowotworowej, zwłaszcza w miejscach ekspozowanych na promieniowanie słoneczne [20,26]. U pacjentów z EV w biopsji SCC stwierdza się głównie typy β wirusa – PV5 i 8 [27], charakteryzujące się szczególną skłonnością do transformacji nowotworowej.

Dotychczas stwierdzono obecność DNA wirusów HPV w rakach skóry zarówno u osób zdrowych, jak i u chorych poddanych immunosupresji. Przeprowadzono wiele badań z udziałem osób po przeszczepach narządowych, które potwierdzają związek między występowaniem niektórych zmian skórnych a infekcją HPV [10,32].

W wyniku przewlekłej immunosupresji po przeszczepieniu biorcy przeszczepów obciążeni są wysokim ryzykiem rozwoju raków skóry. Wykazano, że ryzyko rozwoju raka skóry wzrasta od 10% w pierwszych 10 latach po przeszczepieniu do 70% w kolejnych 20 latach po przeszczepieniu [33]. Przeprowadzono w tej grupie chorych wiele badań analizujących występowanie DNA wirusów HPV w skórze zdrowej, w łagodnych zmianach z hiperkeratozą, w rógowaceniu słonecznym, w BCC oraz SCC. Obecność DNA wirusa stwierdzono w ponad 60% przypadków wszystkich ra-

ków SCC w grupie chorych po przeszczepieniach narządów [9,39]. Ponadto wykazano wiele cząstek wirusa HPV w skórze zdrowej u osób w tej populacji. DNA wirusa z przewagą DNA β wirusów wyizolowano od 92% chorych po przeszczepieniu z mieszków włosowych nieobjętych procesem nowotworowym. Dotychczas przeprowadzono znacznie mniej badań dotyczących obecności HPV w zmianach skórnych u osób zdrowych. Opierając się jednak na opublikowanych danych, nie stwierdza się tak częstego ich występowania jak u osób po przeszczepieniach narządowych [10].

Wirusy β PV odgrywają istotną rolę w karcynogenezie, która jednak nie jest tak oczywista jak w przypadku α PV, powiązanych z wysokim ryzykiem rozwoju nowotworów błon śluzowych. Dotychczas nie udało się zidentyfikować typów wirusów β PV o wysokim ryzyku karcynogenezy, które podobnie jak HPV16 i 18 odpowiadałyby za wysoki odsetek przemiany nowotworowej. Jednak w badaniach dotyczących SCC udało się wyróżnić typy HPV 5, 8 i 38 uznawane za typy o wysokim stopniu karcynogenezy. Rozbieżność w określeniu wyniku z zawartości wirusa w nowotworze. W przypadku SCC, cząstki DNA β PV zidentyfikowano 1 na 100 komórek, w przeciwieństwie do raka szyjki macicy, gdzie DNA wirusów α PV są obecne w genomie każdej komórki nowotworowej [23].

Rola β PV w etiopatogenezie raków skóry nie została jeszcze całkowicie wyjaśniona. Jak wiadomo, najważniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju raka skóry jest ekspozycja na promienie UV, natomiast HPV rozważany jest jako kofaktor. Na podstawie przeprowadzonych badań, proponuje się synergistyczne działanie wirusów HPV i promieni UV w rozwoju raków skóry [7,22].

HUMAN HERPESVIRUS

Dotychczas odkryto 8 typów wirusa opryszczki – HHV (human herpesvirus). Wszystkie mogą się przyczyniać do powstawania objawów skórnych. Uwzględniając strukturę genomu oraz właściwości biologiczne wirusów opryszczki, wyodrębniono 3 rodziny: α , β i γ . HHV są wirusami o dużych rozmiarach, zawierających dwuniciowe DNA. Po wnikięciu wirusa opryszczki do organizmu człowieka pozostają w nim na całe życie, bez względu na rozwój odpowiedzi immunologicznej zarówno typu komórkowego, jak i humoralnego. Wirusy opryszczki po długim utajeniu mogą ulegać ponownej reaktywacji. W zależności od rodzaju wirusa, HHV wywołują różne objawy kliniczne. U osób z upośledzoną odpornością mogą stać się przyczyną poważnych zaburzeń zdrowotnych, w tym wpływać na powstawanie nowotworów. W grupie wirusów HHV szczególnie warto podkreślić są wirusy γ : HHV8 oraz będący z nim w bliskim pokrewieństwie wirus Epstein-Barr – EBV (Epstein-Barr virus) [29].

HUMAN HERPESVIRUS 8

Wirus opryszczki 8, to wirus onkogenny biorący udział w etiopatogenezie mięsaka Kaposiego, choroby Castelmanna, będącej odczynowym rozrostem limfocytów B i plazmacytów w węzłach chłonnych oraz rzadkiej odmiany

chłoniaka B-komórkowego, czyli pierwotnego chłoniaka wysiękowego – PEL (primary effusion lymphoma), ujawniającego się naciekami nowotworowymi w jamie otrzewnej i osierdziu [35]. Ze względu na istotny udział HHV8 w patogenezie mięsaka Kaposiego wirus określa się mianem Kaposi sarcoma associated herpesvirus – KSHV [29]. DNA KSHV stwierdza się we wszystkich odmianach tego schorzenia [39]. HHV8 określony jest karcynogenem pierwszego stopnia wg International Agency for Research Against Cancer-IARC. Wykazano *in vitro*, że wiele linii komórkowych limfoblastów, komórek śródbłonna, fibroblastów, keratynocytów oraz komórek guzów wykazuje obecność HHV8 [21]. *In vivo*, naturalnym rezerwuarem HHV8 są komórki CD19B. Infekcji mogą podlegać również komórki śródbłonna, komórki krążące krwi lub guza. W wyniku proliferacji wirusa dochodzi do zajęcia nowych komórek śródbłonna, czego następstwem może być ich transformacja nowotworowa do komórek wrzecionowatych, będących istotnym charakterystycznym elementem w mięsaku Kaposiego [19]. Wirus HHV8, podobnie jak inne wirusy z grupy *herpes*, występuje w dwóch fazach: latentnej oraz litycznej. Początkowo wirus pozostaje w fazie latentnej. W wyniku działania czynników aktywujących, takich jak stany zapalne, infekcje, zakażenie HIV, wirus przechodzi do fazy litycznej, podczas której dochodzi do proliferacji wirusa. Genom HHV8 składa się z licznych genów mających wpływ na procesy powstawania nowotworu przez oddziaływanie na wiele szlaków sygnałowych komórki. Geny zawarte w genomie przez wpływ na białka regulujące cykl komórkowy i czynniki transkrypcyjne, przekształcają komórki prawidłowe w nowotworowe. W zakażonych komórkach w fazie latentnej dochodzi do ekspresji wielu genów HHV8, które najprawdopodobniej odgrywają istotną rolę w transformacji nowotworowej [40].

Na podstawie badań u osób seropozytywnych, wykazujących obecność przeciwciał przeciwko HHV8, udowodniono, że obecność wirusa nie wystarcza do rozwoju nowotworu. Do reakcji nowotworzenia niezbędne jest współistnienie takich czynników, jak zakażenie HIV, czynniki środowiskowe, stany zapalne, immunosupresja. U chorych poddanych immunosupresji po przeszczepieniach narządowych rozwija się rozsiana postać mięsaka Kaposiego. Zmiany mają charakter wysiewny, uogólniony i nie ograniczają się tylko do kończyn dolnych. Pojawiają się po kilku miesiącach lub nawet latach od włączenia leków immunosupresyjnych i wykazują tendencję do ustępowania, a nawet całkowitego zaniku w miarę zmniejszania dawek [4].

WIRUS EPSTEINA-BARR

Należy do rodzaju wirusów *herpes* i występuje także pod nazwą *human herpesvirus 4* – HHV 4. Przynależy do grupy wirusów najczęściej występujących wśród ludzi; istnieją dwa typy wirusa: typ A i typ B. Materiałem genetycznym wirusa jest podwójna nić DNA o strukturze liniowej (ds. DNA). Cykl życiowy EBV obejmuje fazę latentną oraz fazę lityczną. Reaktywacja wirusa następuje w wyniku działania

różnych czynników. Zakażenie dotyczy głównie limfocytów B i komórek nabłonkowych jamy nosowo-gardłowej. Jako czynnik etiologiczny EBV powoduje rozwój kilku chorób, przede wszystkim mononukleozy zakaźnej. Pewne źródła podają, że prawie 95% osób dorosłych przeszło infekcję EBV [8]. Zakażenie tym wirusem jest przyczyną rozwoju chłoniaka Burkitta, a także ciężkiej postaci chłoniaka z limfocytów B [24]. U pacjentów podlegających terapii immunosupresyjnej po przeszczepieniu narządów prawie o połowę wzrasta ryzyko wystąpienia schorzeń związanych z proliferacją limfocytów B. Wiele badań potwierdziło, że EBV wpływa znamienne na występowanie jednego z najczęstszych powikłań u pacjentów po przeszczepieniach narządowych, tzw. potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej – PTLD (post-transplantation lymphoproliferative disease). Choroba obejmuje grupę schorzeń polegających na niekontrolowanej proliferacji komórek układu chłonnego o różnym stopniu nasilenia. Należą do niej łagodny zespół mononukleozopodobny, monoklonalna lub poliklonalna hiperplazja limfocytów, agresywne chłoniaki o wysokim stopniu złośliwości [16]. Najczęściej choroba pojawia się w pierwszych 6 miesiącach po przeszczepieniu. Początek może być zainicjowany pierwotną infekcją EBV bądź rozwijać się w wyniku reaktywacji wcześniej istniejącej już infekcji. W drugim przypadku objawami sugerującymi reaktywację wirusa u chorego po transplantacji są: gorączka, zapalenie płuc, leukopenia, zapalenie wątroby. W badaniu rozmazu krwi pojawiają się atypowe limfocyty. Patogeneza wystąpienia PTLD wynika z transformacji blastycznej komórek objętych infekcją EBV ze współwystępującym zaburzeniem funkcji limfocytów T, będącym następstwem przyjmowania leków immunosupresyjnych. Częstość występowania PTLD zależy od rodzaju przeprowadzonego przeszczepu, stosowanego leczenia immunosupresyjnego, a także wystąpienia reakcji przeszczep przeciwko biorcy. Według najnowszych badań największe ryzyko wystąpienia potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej stwierdza się u chorych po transplantacji jelit i dotyczy nawet 20% pacjentów. Powikłanie dotyczy w przypadku przeszczepienia wątroby 5-15%, płuca – 5-10%, serca – 5% i nerki – 2% chorych. W przypadku przeszczepienia szpiku kostnego PTLD dotyczy 1% pacjentów. Śmiertelność spowodowana PTLD wynosi 40-80% i zwiększa się do 90% w przeszczepach szpiku [8].

Wirus Epsteina-Barr jest także przyczyną wystąpienia innych schorzeń rozrostowych.

Potwierdzono związek infekcji EBV z rozwojem chłoniaków Burkitta i Hodgkina, raka nosogardzieli i żołądka. Ponadto wykazano, że zakażenie EBV przyczynia się do rozwoju leukoplakii włoścanej oraz mięsaków gładkokomórkowych u pacjentów zakażonych HIV oraz chorych na AIDS, a także wśród osób z innymi zaburzeniami odporności.

MERKEL CELL POLYOMAVIRUS

Poliomawirus w etiopatogenezie raka z komórek Merkla – MCPyV/MCV (Merkel cell polyomavirus) to wirusy zawierające w cząsteczce dwuniciowe DNA, wśród których

wyróżnia się trzy grupy wirusów. Pierwszą grupę stanowią wirusy powiązane z małpim wirusem-SV 40 (simian virus), do drugiej grupy zalicza się wirusy przypominające mysz poliomawirus – MuPyV (marine polyoma virus), a trzecią grupę stanowią poliomawirusy ptasie. Niektóre poliomawirusy wywołują nowotwory u zwierząt, kilka z nich może spowodować infekcje u ludzi. Ludzkie poliomawirusy są szeroko rozpowszechnione. Szacuje się, że kontakt z wirusem BK i JC miało 70-90% populacji [18]. Odkryty w 2008 r. przez Fenga i wsp. *Merkel cell polyomavirus* również należy do grupy ludzkich wirusów. Obecny w wydzielinie oskrzeli, często odpowiada za infekcje dróg oddechowych [38]. W badaniu populacyjnym wykazano, że 15% ludności może być zainfekowana MCV [14]. Tło infekcyjne, zwłaszcza u pacjentów z niedoborami immunologicznymi, ma szczególne znaczenie w etiopatogenezie raka z komórek Merkla MCC (Merkel cell carcinoma) – rzadkiego nowotworu wywodzącego się z komórek neuroendokrynnych warstwy podstawnej naskórka. Jest kilka doniesień wskazujących na rolę MCV w etiopatogenezie MCC. W badaniu przeprowadzonym przez Fenga i wsp. u 8 spośród 10 pacjentów dotkniętych MCC wykazano obecność MCV [25]. W innych badaniach w ośrodku niemieckim w 30 z 39 zbadanych nowotworów wykryto wirus, natomiast w ośrodku francuskim obecność wirusa potwierdzono w 8 z 9 przypadków nowotworu [36]. Wynika z tego, że średnio w 80% przypadków MCC można wykryć MCV. Występowanie MCC również u osób niezainfekowanych MCV wskazuje na jego wieloczynnikową etiologię; do głównych kokarcynogenów zalicza się promieniowanie UV.

Poliomawirusy kodują onkoproteiny, tzw. duże antygeny T wirusa-LT (large T). Proces nowotworzenia uzależniony od MCV zależy w dużym stopniu od mutacji genetycznej skracającej strukturę LT. W tkankach zakażonych MCV poza nowotworem stwierdza się zachowanie struktury LT, co powoduje replikację wirusa z ewentualnym rozpoznaniem i eliminacją zakażonych komórek przez układ immunologiczny. W komórkach nowotworu mutacja LT uniemożliwia wirusowi możliwość replikacji, jednak struktura domeny tego białka łącząca się z białkiem retinoblastoma (Rb) gospodarza jest zachowana i warunkuje zakłócenie regulacji procesu proliferacji zakażonych komórek. U różnych pacjentów wirus wnika w inne miejsca genomu. Istotne jest jednak to, że wirus utrzymuje zawsze tę samą pozycję zarówno we wszystkich komórkach nowotworowych, jak i w przerzutach. Integracja wirusa z genomem gospodarza zapoczątkowuje transformację nowotworową komórek. Spora część mutacji w genie kodującym antygen T wygląda jak uszkodzenia powstałe w wyniku działania promieni UV, co może wyjaśniać konieczność jednoczesnego zadziałania dwóch czynników (promieniowania UV i MCV) niezbędnych do rozwoju MCC. Przypuszczenia te pozostają jednak w dalszym ciągu hipotetyczne.

Merkel cell carcinoma jest nowotworem, który znacznie częściej występuje u chorych poddawanych przewlekłej immunosupresji. Stwierdzono, że obniżenie odporności, zwłaszcza komórkowej, jest czynnikiem jego rozwoju. Au-

torzy doniesień przedstawiając częstość występowania MCC u chorych po przeszczepach narządowych nie są jednak zgodni. Istnieje rozbieżność w danych dotyczących wzrostu częstości zachorowania na ten nowotwór. Udowodniono natomiast, na podstawie analizy poznanych do tej pory przypadków MCC u chorych po przeszczepieniach narządowych, że nowotwór charakteryzuje się znacznie gorszym przebiegiem i rokowaniem w porównaniu z populacją osób zdrowych.

PODSUMOWANIE

Obecność materiału genetycznego różnych wirusów można wykryć w wielu nowotworach. Stwierdzenie występowania genomu wirusowego w tkankach lub komórkach nowotworowych nie jest jednak bezpośrednim dowodem na ich rolę w onkogenezie.

PIŚMIENICTWO

- [1] Ahmed A.M., Madkan V., Tyring S.K.: Human papillomaviruses and genital disease. *Dermatol. Clin.*, 2006; 24: 157-165
- [2] Akgul B., Cooke J.C., Storey A.: HPV-associated skin disease. *J. Pathol.*, 2006; 208: 165-175
- [3] Bernard H.U., Calleja-Macias I.E., Dunn S.T.: Genome variation of human papillomavirus types: phylogenetic and medical implications. *Int. J. Cancer*, 2006; 118: 1071-1076
- [4] Bienias J., Krzemien S., Mazurek U.: Charakterystyka wirusa Epstein-Barr – aspekty epidemiologiczne, biomolekularne i transplantologiczne. *Postepy Mikrobiol.*, 2007; 46: 153-165
- [5] Blackbourn D.J., Lennette E., Klencke B., Moses A., Chandran B., Weinstein M., Glogau R.G., Witte M.H., Way D.L., Kutzkey T., Herndier B., Levy J.A.: The restricted cellular host range of human herpesvirus 8. *AIDS*, 2000; 14: 1123-1133
- [6] Boxman I.L., Berkhout R.J., Mulder L.H., Wolkers M.C., Bavinck J.N.B., Vermeer B.J., ter Schegget J.: Detection of human papillomavirus DNA in plucked hairs from renal transplant recipients and healthy volunteers. *J. Invest. Dermatol.*, 1997; 108: 712-715
- [7] Chang Y., Cesarman E., Pessin M.S., Lee F., Culpepper J., Knowles D.M., Moore P.S.: Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated sarcoma. *Science*, 1994; 266: 1865-1869
- [8] Crawford D.H.: Biology and disease associations of Epstein-Barr virus. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, 2001; 356: 461-473
- [9] De Jong-Tieben L.M., Berkhout R.J., Smits H.L., Bouwes Bavinck J.N., Vermeer B.J., van der Woude F.J., ter Schegget J.: High frequency of detection of epidermodysplasia verruciformis-associated human papillomavirus DNA in biopsies from malignant and premalignant skin lesions from renal transplant recipients. *J. Invest. Dermatol.*, 1995; 105: 367-371
- [10] de Jong-Tieben L.M., Berkhout R.J., ter Schegget J., Vermeer B.J., de Fijter J.W., Bruijn J.A., Westendorp R.G., Bouwes Bavinck J.N.: The prevalence of human papillomavirus DNA in benign keratotic skin lesions of renal transplant recipients with and without a history of skin cancer is equally high: a clinical study to assess risk factors for keratotic skin lesions and skin cancer. *Transplantation*, 2000; 69: 44-49
- [11] De Villiers E.M.: Papillomavirus and HPV typing. *Clin. Dermatol.*, 1997; 15: 199-206
- [12] De Villiers E.M., Fauquet C., Broker T.R., Bernard H.U., zur Hausen H.: Classification of papillomaviruses. *Virology*, 2004; 324: 17-27
- [13] Doorbar J.: The papillomavirus life cycle. *J. Clin. Virol.*, 2005; 32: 7-15
- [14] Feng H., Shuda M., Chang Y., Moore P.S.: Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science*, 2008; 319: 1096-1100
- [15] Forslund O., Antonsson A., Nordin P., Stenquist B., Hansson B.G.: A broad range of human papillomavirus types detected with a general PCR method suitable for analysis of cutaneous tumors and normal skin. *J. Gen. Virol.*, 1999; 80: 2437-2443
- [16] Gardner S.D., Field A.M., Coleman D.V., Hulme B.: New human papovavirus (B.K) isolated from urine after renal transplantation. *Lancet*, 1971; 1: 1253-1257
- [17] Garner-Hamrick P.A., Fostel J.M., Chien W.M., Banerjee N.S., Chow L.T., Broker T.R., Fisher C.: Global effects of human papillomavirus type 18 E6/E7 in an organotypic keratinocyte culture system. *J. Virol.*, 2004; 78: 9041-9050
- [18] Goh S., Lindau C., Tiveljung-Lindell A., Allander T.: Merkel cell polyomavirus in respiratory tract secretions. *Emerg. Infect. Dis.*, 2009; 15: 489-491
- [19] Grundhoff A., Ganem D.: Inefficient establishment of KSHV latency suggests an additional role for continued lytic replication in Kaposi sarcoma pathogenesis. *J. Clin. Invest.*, 2004; 113: 124-136
- [20] Hartevelt M.M., Bavinck J.N., Kootte A.M., Vermeer B.J., Vandembroucke J.P.: Incidence of skin cancer after renal transplantation in the Netherlands. *Transplantation*, 1990; 49: 506-509
- [21] Hong Y.K., Foreman K., Shin J.W., Hirakawa S., Curry C.L., Sage D.R., Libermann T., Dezube B.J., Fingerth J.D., Detmar M.: Lymphatic reprogramming of blood vascular endothelium by Kaposi sarcoma-associated herpesvirus. *Nat. Genet.*, 2004; 36: 683-685
- [22] Jackson S., Harwood C., Thomas M., Banks L., Storey A.: Role of Bak in UV-induced apoptosis in skin cancer and abrogation by HPV E6 proteins. *Genes Dev.*, 2000; 14: 3065-3073
- [23] Karagas M.R., Nelson H.H., Sehr P., Waterboer T., Stukel T.A., Andrew A., Green A.C., Bavinck J.N., Perry A., Spencer S., Rees J.R., Mott L.A., Pawlita M.: Human papillomavirus infection and incidence of squamous cell and basal cell carcinomas of the skin. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2006; 98: 389-395

- [24] Karst J., Konopka L.: Poprzeszczepowa choroba limfoproliferycyjna. *Onkol. Pol.*, 2005; 8: 209-216
- [25] Kassem A., Schopflin A., Diaz C., Weyers W., Stickeler E., Werner M., Zur Hausen A.: Frequent detection of Merkel cell polyomavirus in human Merkel cell carcinomas and identification of a unique deletion in the VP1 gene. *Cancer Res.*, 2008; 68: 5009-5013
- [26] Majewski S., Jablonska S.: Do epidermodysplasia verruciformis human papillomaviruses contribute to malignant and benign epidermal proliferations? *Arch. Dermatol.*, 2002; 138: 649-654
- [27] Majewski S., Jablonska S.: Epidrmodysplasia verruciformis as a model of human papillomavirus-induced genetic cancer of the skin. *Arch. Dermatol.*, 1995; 131: 1312-1318
- [28] Majewski S., Jablonska S., Orth G.: Epidermodysplasia verruciformis. Immunological and nonimmunological surveillance mechanisms: role in tumor progression. *Clin. Dermatol.*, 1997;15: 321-334
- [29] Matsushima A.Y., Strauchen J.A., Lee G., Scigliano E., Hale E.E., Weisse M.T., Burstein D., Kamel O., Moore P.S., Chang Y.: Posttransplantation plasmacytic proliferations related to Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1999; 23: 1393-1400
- [30] Munoz N., Castellsague X., de Gonzalez A.B.: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*, 2006; 24: 1-10
- [31] Nevins J.R.: E2F: a link between the Rb tumor suppressor protein and viral oncoproteins. *Science*, 1992; 258: 424-429
- [32] Orth G., Jablonska S., Favre M., Croissant O., Jarzabek-Chorzelska M.J., Rzeska G.: Characterization of two types of human papillomaviruses in lesions of epidermodysplasia verruciformis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1978; 75: 1537-1541
- [33] Rudlinger R., Smith I.W., Bunney M.H., Hunter J.A.: Human papillomavirus infections in a group of renal transplant recipients. *Br. J. Dermatol.*, 1986; 115: 681-692
- [34] Schlecht N.F., Kulaga S., Robitaille J., Ferreira S., Santos M., Miyamura R.A., Duarte-Franco E., Rohan T.E., Ferenczy A., Villa L.L., Franco E.L.: Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA*, 2001; 286: 3106-3114
- [35] Schulz T.F.: The pleiotropic effects of Kaposi's sarcoma herpesvirus. *J. Pathol.*, 2006; 208: 187-198
- [36] Shuda M., Feng H., Kwun H.J., Rosen S.T., Gjoerup O., Moore P.S., Chang Y.: T antigen mutations are a human tumor -specific signature for Merkel cell polyomavirus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008; 105: 16272-16277
- [37] Ulrich C., Kanitakis J., Stockfleth E., Euvrard S.: Skin cancer in organ transplant recipients - where do we stand today? *Am. J. Transplant.*, 2008; 8: 2192-2198
- [38] Viscidi R.P., Shah K.V.: Cancer. A skin cancer virus? *Science*, 2008; 319: 1049-1050
- [39] Weissenborn S.J., Nindl I., Purdie K., Harwood C., Proby C., Breuer J., Majewski S., Pfister H., Wieland U.: Human papillomavirus DNA loads in actinic keratoses exceed those in non-melanoma skin cancers. *J. Invest. Dermatol.*, 2005; 125: 93-97
- [40] Zmonarski S.C., Boratynska M., Puziewicz-Zmonarska A., Kazmierczak K., Klinger M.: Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients. *Ann. Transplant.*, 2005; 10: 59-65
- [41] Zur Hausen H.: Condylomata acuminata and human genital cancer. *Cancer Res.*, 1976; 36: 794
- [42] Zur Hausen H.: Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2000; 92: 690-698

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.