

# Czynniki zakaźne w procesie nowotworzenia

Marek Fol<sup>1</sup>, Estera Jachowicz<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Katedra Immunologii i Biologii Infekcyjnej, Uniwersytet Łódzki

Fol M, Jachowicz E. Czynniki zakaźne w procesie nowotworzenia. Med Og Nauk Zdr. 2016; 22(1): 7–14. doi: 10.5604/20834543.1198717

## Streszczenie

**Wprowadzenie i cel pracy.** Etiologia wielu chorób nowotworowych pozostaje obszarem nadal niezbyt dobrze poznanych. Szacuje się, że około 20% nowotworów można powiązać z obecnością czynnika zakaźnego, w szczególności wirusów, chociaż nie tylko. Celem niniejszej publikacji jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat czynników zakaźnych jako inicjatorów procesu nowotworzenia.

**Skrócony opis stanu wiedzy.** Dotychczas udowodniono wpływ m.in. HPV, HBV, HCV, EBV, *Helicobacter pylori* i *Opisthorchis viverrini* na złośliwą transformację komórek. Udokumentowano właściwości onkogenne poszczególnych białek wirusowych. Istotną rolę w kancerogenezie związanej z obecnością HPV mają białka E6 i E7, które rozregulowują cykl komórkowy. Infekcja HBV indukuje powstawanie onkogenego wirusowego białka X, które ma właściwości transaktywacyjne. Na indukowanie złośliwej transformacji komórek mają prawdopodobnie wpływ: białko rdzeniowe i białko p70 wirusa HCV. Za onkogenne zostały uznane też proteiny wirusa EBV – EBNA-2 i LMP-1. Istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia nowotworów u osób chorych na AIDS, gdyż wirus HIV upośledza odpowiedź immunologiczną, atakując limfocyty T o fenotypie CD4<sup>+</sup>. Oprócz infekcji wirusowych z kancerogenezą łączy się zakażenia bakteryjne i zarażenia pasożytami. Udowodniono, że długotrwała infekcja *Helicobacter pylori* i *Chlamydia spp.* może prowadzić do procesu nowotworowego. Obecność przywry *Opisthorchis viverrini* i wytwarzanych przez nią metabolitów łączone są z rakiem przewodów żółciowych.

**Podsumowanie.** Wirusy, ale również niektóre drobnoustroje bakteryjne, a nawet pasożyty uważane są za czynnik ryzyka w rozwoju określonych nowotworów. Szczególnie niebezpieczeństwo w tym kontekście stwarza przewlekła postać zakażenia czynnikiem infekcyjnym.

## Słowa kluczowe

czynniki zakaźne, kancerogeneza, wirusy, bakterie, pasożyty, nowotwór

## WPROWADZENIE I CEL PRACY

Mimo ogromnych postępów, jakie w ostatnich latach poczyniła nauka i medycyna, nowotwory, będąc drugą przyczyną zgonów zaraz po chorobach układu krążenia, niezaprzeczalnie nadal stanowią jedno z najważniejszych wyzwań zdrowia publicznego. Komórki nowotworowe odznaczają się zmniejszoną kontrolą wzrostu, inwazyjnością wobec tkanek, w których występują, oraz zdolnością rozprzestrzeniania się. Przyczyn złośliwej transformacji komórek upatruje się w oddziaływaniu na organizm czynników chemicznych, fizycznych i biologicznych, a także w uwarunkowaniach genetycznych.

Do powstawania nowotworów mogą przyczyniać się czynniki zakaźne. Szacuje się, iż tak właśnie się dzieje w przypadku około 15–20% nowotworów. Czynniki zakaźne mogą sprzyjać rozwojowi nowotworu, oddziałując na wzrost komórek, destabilizując system odpornościowy gospodarza czy też prowadząc do zmian w komórkach będących efektem długotrwałego zakażenia [1]. Proces nowotworzenia może być następstwem zarówno infekcji wywołanej przez określone wirusy (najczęściej), jak i przez bakterie, a nawet pasożyty. W niniejszej pracy przedstawiono zarówno charakterystykę tych czynników zakaźnych, które w odbiorze społecznym zazwyczaj rozpoznawane są jako przyczyny chorób zakaźnych, natomiast ich status czynnika onkogenego jest zdecydowanie mniej utrwalony, jak i zaprezentowano złożoność problemu kancerogenezy związanej z obecnością czynników zakaźnych.

## OPIS STANU WIEDZY

Wśród czynników zakaźnych obecnie za kancerogenne uznaje się przede wszystkim wirusy, m.in.: EBV (*Epstein-Barr virus*, wirus Epsteina-Barr), HBV (*Hepatitis B virus*, wirus zapalenia wątroby typu B), HCV (*Hepatitis C virus*, wirus zapalenia wątroby typu C), niektóre typy HPV (*Human papilloma viruses*, wirusy brodawczaka ludzkiego), a ponadto bakterie: *Helicobacter pylori*, *Chlamydia spp.*, a nawet pasożyty *Opisthorchis viverrini*, *Schistosoma haematobium* [2]. Przyjmuje się, iż wirus może zostać uznany za czynnik etiologiczny nowotworu po spełnieniu następujących kryteriów: wykazanie związku epidemiologicznego między występowaniem wirusa i nowotworu, zidentyfikowanie materiału wirusowego w komórce nowotworowej, zaobserwowanie zdolności wirusa wyizolowanego z komórki nowotworu do transformacji komórek *in vitro* [3]. Temat kancerogenezy będącej efektem zakażeń bakteryjnych jest nadal niepewny i wzbudza wątpliwości. Jedynie w infekcjach długotrwałych udaje się ustalić czynniki, które mogą przyczyniać się do nowotworzenia. Trudne jest skojarzenie zmian wywołanych przez ostre, krótkotrwałe zakażenia z nowotworami, zwłaszcza gdy od przebytej infekcji do pojawienia się nowotworu mija dużo czasu [2]. Związek pomiędzy obecnością pasożytów w organizmie a onkogenezą jest nadal tematem słabo poznanych. Wiadomo, że sama obecność niektórych pasożytów w narządach gospodarza prowadzi do mechanicznych uszkodzeń tkanek, a wytwarzane przez nie metabolity mogą przyczyniać się do złośliwej transformacji komórek.

## HPV

Wirus ten jest jednym z najczęściej przenoszonych drogą płciową wirusów na świecie [4]. Co roku dochodzi do 6,2

Adres do korespondencji: Marek Fol, Katedra Immunologii i Biologii Infekcyjnej, Uniwersytet Łódzki, ul. Banacha 12/16, 90-237 Łódź  
E-mail: marekfol@poczta.onet.pl

Nadesłano: 12 października 2015; zaakceptowano do druku: 29 lutego 2016

milionów nowych zakażeń z jego udziałem. Badania przeprowadzone w Europie, Ameryce, Azji i Afryce na około 15 tysiącach mężczyzn powyżej 18 roku życia wykazują, że obecność HPV w organizmie aktywnych seksualnie mężczyzn zależy od ich wieku, regionu zamieszkania i waha się od 1% do 84% dla wirusów o niskim potencjale onkogennym i od 2% do 93% dla wirusów wysokiego ryzyka [5]. Ocenia się, iż niezależnie od płci u osób aktywnych seksualnie prawdopodobieństwo zakażenia się wirusem HPV w ciągu całego życia wynosi przynajmniej 50% [6]. U mężczyzn, w odróżnieniu od kobiet, obserwuje się szeroki zakres wieku, w którym wykrywa się zakażenie. Sugeruje to infekcje przewlekłe lub reinfekcje [5]. U kobiet najczęściej zachorowań przypada na wiek 15–25 lat [4]. Dodatkowo zaobserwowano, że odsetek osób zakażonych wirusem HPV jest wyższy u osób HIV-pozytywnych niż HIV-negatywnych [5, 7]. HPV wykazuje tropizm do komórek nabłonka wielowarstwowego płaskiego i błon śluzowych [4, 8]. Białko L1 wirusa łączy się z  $\alpha 6\beta 4$  integrynami, dzięki czemu wirus może wnikać do komórki [9]. Obecnie poznano ponad 100 typów wirusa HPV, które ze względu na ich potencjalną onkogenność dzieli się na trzy rodzaje [10, 11, 12]:

- a) wysokiego ryzyka – 16, 18
- b) potencjalnie wysokiego ryzyka – 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 59, 68
- c) niskiego ryzyka – 6, 11, 42, 43, 44.

Do zakażenia najczęściej niedającego żadnych typowych objawów dochodzi poprzez kontakt skóra-skóra lub skóra-błona śluzowa [13]. Wirusy niskiego ryzyka, zwłaszcza HPV 6 i 11, mogą prowadzić do rozwoju brodawek narządów płciowych, tzw. kłykcin kończystych [5]. Sama obecność wirusa w organizmie nie jest wystarczająca do powstania nowotworu – wyjątkiem jest rak szyjki macicy, będący jednym z najczęściej wykrywanych nowotworów u kobiet [4, 14]. Ponadto infekcja wirusem HPV wiązana jest z rozwojem raka płuca, głowy i szyi, krtani, jamy ustnej, gardła, sromu, odbytu i penisa [1, 8, 13, 15, 16]. Należy pamiętać, iż od momentu zainfekowania wirusem HPV do powstania nowotworu o charakterze inwazyjnym upływa średnio 20–30 lat [8].

Głównymi czynnikami onkogennymi są białka wczesne wirusa: E5, E6, E7. Białko E5 indukując aktywność enzymu COX-2, wpływa na proces apoptozy komórek [9]. Największą rolę w transformacji nowotworowej mają jednak onkoproteiny E6 i E7. Białko E6 wiąże się z białkiem p53 komórki gospodarza, będącym jednym z głównych czynników regulatorowych cyklu komórkowego [8]. Powstawanie kompleksu E6-p53 eliminuje zależną od p53 regulację procesów związanych z podziałem komórki, w następstwie prowadzi do niestabilności chromosomowej i zwiększonej liczby mutacji, mogących wpływać na złośliwą transformację zakażonych komórek i ich niekontrolowaną proliferację [8, 13]. Onkoproteina E6 może również tworzyć kompleksy z innymi białkami, w tym biorącymi udział w procesach naprawy DNA, transdukcji sygnału w komórce czy w mechanizmach kontroli cyklu komórkowego, np.: MGMT (*O*<sup>6</sup>-methylguanine-DNA methyltransferase, metylotransferaza *O*<sup>6</sup>-metyloguaniny), TNFR-1 (*tumor necrosis factor receptor 1*, receptor błonowy z rodziny czynnika martwicy nowotworów), FADD (*Fas-associated death domain-containing protein*, związane z Fas białko adaptorowe z domeną śmierci), MCM7 (*minichromosome maintenance protein 7*) [17]. Białko E7 wiąże się z białkami regulującymi cykl komórkowy: supresorową proteiną Rb (*retinoblastoma protein*)

oraz białkami pokrewnymi – p107 i p130 [8, 14]. Białko pRb wiąże czynniki transkrypcyjne z rodziny E2F, utrzymując komórkę w fazie G1 cyklu komórkowego. Podczas powstania kompleksu E7 z pRb uwalniany jest E2F, który aktywuje transkrypcję i wzmocniony podział komórkowy. Komórka przechodzi w fazę S cyklu komórkowego i następuje jej immortalizacja [8, 14].

Proteiny E6 i E7 odgrywają rolę w zahamowaniu odpowiedzi odpornościowej, poprzez zakłócanie ekspresji receptorów Toll-like (TLR). Receptory TLR rozpoznają struktury patogenów i aktywują powstawanie interferonów  $\alpha$  i  $\beta$ . Aktywność interferonów redukuje namnażanie wirusów. Onkogenne białka E6 i E7 indukują translokacje w obrębie genów kodujących IRF-2 i IRF-3 (*interferon regulatory factor*, czynnik regulacyjny genu kodującego interferon), osłabiając wytwarzanie IFN  $\alpha$  i  $\beta$ . Wpływając na ich zmniejszone wydzielanie, wirus unika odpowiedzi immunologicznej [17].

W przypadku raka szyjki macicy niemal 100% komórek raka jest zakażonych HPV [4, 9, 16], głównie typem 16 i 18 [11, 14]. Replikacji wirusa towarzyszy neoplazja śródbłonkowa szyjki macicy (CIN, *cervical intraepithelial neoplasia*). Zachodzące pod wpływem wirusa zmiany komórek są rozpoznawane w badaniach histopatologicznych i pod względem klinicznym dzielone na małe dysplazje CIN-1, średnie CIN-2 i duże CIN-3 (stadia przedrakowe) oraz stadia rakowe sklasyfikowane od I do IV, w zależności od rozprzestrzenienia nowotworu [9]. HPV przyczynia się do powstawania wielu innych nowotworów. Obecność DNA wirusa wykrywa się u 40% osób chorych na raka penisa. Podobny odsetek dotyczy raka warg sromowych i pochwy [16]. W zależności od regionu zamieszkania i typu raka genom wirusa wykrywa się u 0% do 78% osób chorych na nowotwory płuca [15]. Ponadto wirus ten odpowiada za 3% przypadków nowotworów jamy ustnej i 12% nowotworów części ustnej gardła [16]. Wpływ HPV na rozwój nowotworów głowy i szyi jest trudny do ustalenia, bowiem wyniki badań pochodzą zazwyczaj z obserwacji prowadzonych na małych liczebnych grupach. Najistotniejszą rolę w kancerogenezie tego typu nowotworów odgrywają środowiskowe czynniki ryzyka, m.in. nadużywanie wysokoprocentowego alkoholu i palenie tytoniu, będące przyczyną ok. 75% przypadków nowotworów tego regionu, jednakże u ok. 25% chorych na te nowotwory potwierdza się obecność DNA wirusa HPV, zwłaszcza typu 16 i 18. Co ciekawe, dotyczy to zwłaszcza osób nienadużywających alkoholu i niepalących. Największy odsetek guzów (35,6%) o etiologii związanej z infekcją HPV dotyczy migdałka podniebiennego i nasady języka. Zmiany chorobowe w obrębie głowy i szyi związane z infekcją wirusem najczęściej dotyczą osób młodszych (zwłaszcza mężczyzn) i odznaczających się większą liczbą partnerów seksualnych w porównaniu z chorymi, u których nie wykryto materiału wirusowego. Część badaczy skłania się ku stanowisku, iż infekcja wirusem HPV determinuje alternatywny model kancerogenezy, przy czym raki regionu głowy i szyi będące pochodną zakażenia HPV wydają się lepiej poddawać leczeniu niż te niezwiązane z obecnością wirusa [8, 18].

Na rynku dostępne są dwie szczepionki przeciwko HPV: dwuwalentna Cervarix, zawierająca wysoko oczyszczone wirusopodobne cząstki (VLP, *virus-like particles*) HPV typu 16 i 18 oraz czterowalentna, znana w Polsce pod nazwą Silgard, która zawiera VLP wirusa HPV typu: 16, 18, 6 i 11. W pierwszej szczepionce wykorzystuje się antygeny wirusowe otrzymywane z hodowli prowadzonych na komórkach

pochodzących z motyla *Trichoplusia ni* (błyszczka ni), druga zawiera antygeny wirusa izolowane z rekombinowanego szczepu *Sacharomyces cerevisiae*. Szczepienia zalecane są dziewczynkom w wieku 11–14 lat, czyli przed inicjacją seksualną [4, 6]. Jednak ze względu na częste występowanie wirusa u mężczyzn uzasadnione jest szczepienie również młodych chłopców [5]. Wieloletnie obserwacje prowadzone na grupie kobiet zaszczepionych czterowalentną szczepionką wykazały ok. 100% zmniejszenie występowania takich zmian chorobowych, jak kłykciny oraz dysplazja CIN2 i CIN3. Ponadto szczepionka odznacza się wysoką skutecznością krzyżową (38%) w zapobieganiu następstwom infekcji wywołanym przez typy wirusa inne niż te zawarte w preparacie szczepionkowym (HPV typu: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59). Natomiast u kobiet szczepionych dwuwalentną szczepionką liczba zmian CIN-2 i CIN-3 zmniejszyła się średnio o 70% i 87%. Co niezwykle istotne dotychczas nie odnotowano istotnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem tych szczepionek [4].

### HBV i HCV

Zakażenia hepatotropowymi wirusami HBV i HCV są głównym czynnikiem powodującym rozwój pierwotnego raka wątroby. Sugeruje się, że prawdopodobieństwo zachorowania na raka u osób zakażonych HBV w porównaniu z osobami niezarażonymi jest jak 100 do 1 [19, 20]. W Polsce liczbę zakażonych HBV szacuje się na ok. 1,5 mln, a zakażonych HCV na ok. 800 tys., przy czym dane te mogą być zaniżone, bowiem infekcja przez długi okres przebiega bezobjawowo (lata) i najczęściej jest wykrywana przypadkowo lub gdy dochodzi do pojawienia się poważnych powikłań [21, 22]. Do zakażenia dochodzi poprzez krew (w trakcie zabiegów kosmetycznych, zwłaszcza typu manicure, pedicure, pearcing, tatuaż; zabiegów medycznych z użyciem niesterylnego sprzętu; używania wspólnych igieł do przyjmowania narkotyków) i płyny wydzielnicze (wydzielina pochwy, sperma) w trakcie kontaktów seksualnych (częściej HBV niż HCV), a także od zakażonej matki do dziecka w trakcie porodu lub karmienia piersią [23]. W Polsce 60–90% przypadków zakażeń HCV to zakażenia okołoszpitalne [24].

HBV to typowy patogen ludzki, atakuje jedynie człowieka i niektóre naczelnice. Charakteryzuje się unikalną strukturą. Genom stanowi tylko częściowo dwuniciowy, kolisty DNA, zbudowany jedynie z 3128–3221 par zasad, co sprawia, że wśród wirusów zwierzęcych jest on najmniejszy. Otacza go antygen rdzeniowy wirusa – HBcAg (*hepatitis B core antigen*) [25]. Wirusa cechuje duża zmienność genetyczna, będąca pochodną błędów polimerazy wirusowej oraz braku właściwości naprawczych odwrotnej transkryptazy. Sugeruje się, że dziennie dochodzi do ok.  $10^{10}$  mutacji. Mutant o największym potencjale replikacyjnym dominuje w organizmie zakażonej osoby. Wyróżniono 8 genotypów wirusa (A–H) oraz liczne subgenotypy: A1–3, B1–4, C1–4, D1–4 i F1–2, dominujące w określonych obszarach geograficznych. W Europie najczęściej spotykany jest genotyp A, natomiast dla Polski najbardziej charakterystyczne są genotypy A i D. W zależności od genotypu wirusa dobierane jest odpowiednie leczenie [25]. W otocze wirusa zidentyfikowano trzy białka: L (*large*), M (*medium*) oraz S (*small*), spośród których to ostatnie stanowi główny składnik otoczki i nazywane jest białkiem powierzchniowym – HBsAg (*hepatitis B surface antigen*). Wpływa ono na proces formowania wirionu i uwalniania nowopowstałych cząstek wirusa z hepatocytów. Białko L

konieczne jest do adhezji wirusa z powierzchnią hepatocytu. Nadmierna ekspresja tego białka prowadzi do uszkodzenia komórek wątroby i wzmacnia ich proliferację. Białko M pełni rolę strukturalną, przy czym jego nadekspresji towarzyszy powstanie stresu oksydacyjnego prowadzącego do uszkodzenia komórki. Wszystkie trzy białka rozpoznawane są przez układ odpornościowy gospodarza, który odpowiada produkcją swoistych względem nich przeciwciał. [25].

Wirus zapalenia wątroby typu B może integrować swoje DNA z DNA gospodarza, co prowadzi do niestabilności genowej i może powodować m.in. ekspresję genów onkogennych. W komórce gospodarza zainfekowanej HBV, również przy braku integracji genomu, wytwarzane jest wirusowe białko X (zwane też HbX) [19]. W obrębie genu X dochodzi często do mutacji, najczęściej jest to skrócenie w regionie podstawowego promotora rdzeniowego (BCP). Mutacja nukleotydów kodujących lizynę w pozycji 130 białka X może inicjować proces nowotworzenia i sprzyjać przerzutom [25]. Białko X posiada funkcję transaktywatora – aktywuje czynniki transkrypcyjne – NF- $\kappa$ B (*nuclear factor kappa B*) i AP-1 (*activating protein 1*). Białko X posiada właściwości kinazy serynowo-treoninowej, dzięki czemu następuje fosforylacja fragmentu I- $\kappa$ B oraz odłączenie z nieaktywnego kompleksu NF- $\kappa$ B. Ponadto białko to podobne jest w budowie do inhibitorów proteazy serynowej. Hamuje aktywność proteaz TL1 i TL2. Dodatkowo może ono łączyć się z białkiem p53 gospodarza, biorącym udział w procesie apoptozy komórki, powodując jego inaktywację, co prowadzi do niekontrolowanej proliferacji, uszkodzeń DNA i transformacji nowotworowej. Początkowo ilość wirusowego białka X względem p53 jest niewielka, jednakże podczas przewlekłego zakażenia jego ilość wzrasta. Białko X wyzwała ekspresję insulinopodobnego czynnika wzrostu II (IGF-II, *insulin-like growth factor II*), który prawidłowo obecny jest tylko w wątrobie płodowej. Ze względu na to, iż może on inicjować proliferację hepatocytów, jego wykrycie mogłoby stanowić marker wczesnego etapu rozwoju pierwotnego raka wątroby. Co więcej, białko X zwiększa ekspresję receptora dla IGF-I, niezbędnego dla utrzymania zmienionego fenotypu komórek [19].

Zakażenie HBV może przejść w postać utajoną. W formie utajonej HBsAg jest niewykrywalny dostępnymi testami, mimo że wirus jest obecny w wątrobie. Utajone zakażenie jest możliwe, gdy genom wirusa przetrwa w jądrze komórki jako cccDNA (*covalently closed circular DNA*). W takiej postaci może pozostać nawet przez całe życie zakażonego. Ważne jest, że cccDNA może być matrycą do replikacji wirusa. Takie zakażenie jest niebezpieczne, ponieważ stwarza możliwość rozprzestrzeniania wirusa podczas transfuzji czy przeszczepów. Uważa się, że pozbycie się cccDNA wirusa jest równoznaczne z wyleczeniem z zakażenia [26, 27, 28].

HCV jest wirusem, którego genom stanowi cząsteczka RNA zbudowana z ok. 9600 nukleotydów. Wyróżniono 6 genotypów wirusa (1–6) oraz 83 podtypy. Najczęściej występującymi genotypami są: 1, 2 i 3, przy czym w Europie i Ameryce Północnej dominuje genotyp 1. Pośród białek wirusa wyróżnia się strukturalne i niestrukturalne. Pierwsze z nich tworzą kapsyd (białko rdzeniowe C i otoczkowe E1 i E2), podczas gdy drugie odpowiedzialne są za namnażanie wirusa (proteiny NS1, NS2, NS3, NS4, NS5) [24]. Z powodu braku odwrotnej transkryptazy wirus ten nie integruje swojego genomu z genomem gospodarza [19]. Białka wirusowe wpływają na transdukcję różnych sygnałów, apoptozę i regulację wzrostu komórek [24]. Podobnie jak HBV



również HCV namnaża się w hepatocytach, ale obecny jest też w limfocytach, komórkach ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i prezentujących antygen. Być może fakt ten wiąże się z obecnością na tych komórkach molekuly CD81. Część cząsteczka ta może stanowić receptor dla wirusa [24].

Zakażenie HCV może mieć charakter ostry lub przewlekły (trwające dłużej niż 6 miesięcy). Często nie towarzyszą mu żadne objawy (do pojawienia się marskości), a żółtaczka dotyczy tylko 30% osób zainfekowanych wirusem. U ok. 15–20% osób, u których pojawiła się ostra postać zakażenia, dochodzi do eliminacji wirusa z organizmu. Przeciwciała przeciwko HCV wykrywa się po 50–60 dniach od zakażenia. Niestety, najprawdopodobniej nie chronią one przed ponowną infekcją, jak to ma miejsce w przypadku przeciwciał anti-Hbs [24]. Zakażenie wirusem HCV łącznie jest przede wszystkim z rozwojem pierwotnego raka wątroby, a także z marskością i niewydolnością tego narządu, i jest następstwem długotrwałego stanu zapalnego i zmian martwiczych w wątrobie. Ponadto wyodrębniono cztery grupy powikłań pozawątrobowych, mogących być efektem zakażenia: 1. krioglobulinemia (obecność przeciwciał przeciwko HCV wykrywa się u 94% osób chorych na krioglobulinemię); 2. chłoniaki niezłośliwe; 3. cukrzyca, rak tarczycy, włóknienie płuc; 4. choroby współistniejące o podłożu autoimmunologicznym (łuszczyca, porażenie nerwów, neuropatie) [29].

Jako czynnik kancerogenny wymieniane jest białko rdzeniowe wirusa. Doprowadza ono do rozwoju nowotworu u myszy transgenicznym już po 16–19 miesiącach od zakażenia. Białko akumuluje się w jądrach i mitochondriach komórek. Z transformacją nowotworową łącznie jest również białko wirusowe p70, które wykazuje właściwości helikazy, a jego aktywność kojarzona jest z mutacjami i niestabilnością genową DNA komórek gospodarza [19]. Długotrwała obecność wirusa w organizmie może promować rozwój chorób limfoproliferacyjnych. Zakażenie HCV powoduje wzrost ryzyka rozwoju chłoniaków niezłośliwych. Dokładny mechanizm etiopatogenezy nie jest znany, ale uważa się, iż może on mieć związek z przewlekłą stymulacją antygenową swojego dla HCV receptora limfocytów B, przy jednoczesnej anergii limfocytów Tc CD8<sup>+</sup>. Co ciekawe, w przeciwieństwie do komórek nowotworów wątroby genomu wirusa nie udało się wyizolować ze zmienionych nowotworowo komórek układu chłonnego [30]. Często nowotwór znajduje się poza węzłami chłonnymi, zazwyczaj w śledzionie. Rokowania dla osób cierpiących na chłoniaki wynikające z infekcji HCV są gorsze niż dla osób, u których przyczyną zmian nie jest obecność wirusa [29].

Nie istnieje szczepionka chroniąca przed zakażeniem HCV, natomiast od końca lat 80. XX wieku stosuje się w Polsce wysoce skuteczną, monowalentną szczepionkę anti-HBV, zawierającą białko otoczki (HbsAg). Od 1996 roku szczepienie jest obowiązkowe u noworodków i niemowląt i zalecane każdej osobie nieszczepionej bez względu na wiek. Pełna protekcja wymaga podania trzech dawek preparatu, przy czym druga dawka stosowana jest po miesiącu od dnia podania pierwszej, a trzecia – po 6 miesiącach [31].

## EBV

Wirus ten, znany również pod nazwą HHV-4 (*human herpes virus 4*), został odkryty przez Michaela Epsteina i Yvonne Barr w 1964 roku w komórkach chłoniaka Burkitta [32, 33]. Wirus pobudza proliferację limfocytów B i ma zdolność do ich immortalizacji. Wyodrębniono jego dwa typy: EBV1

(typ A), który w krajach Europy Zachodniej odpowiada za 90% zakażeń EBV, i EBV2 (typ B), różniących się przede wszystkim sekwencją genu kodującego antygen jądrowy EBNA-2 (*Epstein-Barr nuclear antigen-2*). Typ A wykazuje skuteczniejszą immortalizację limfocytów B [33]. Wirus powoduje przede wszystkim mononukleozę zakaźną, często niewłaściwie diagnozowaną, a także przypisuje mu się odpowiedzialność za rozwój chorób limfoproliferacyjnych. Ponadto podejrzewa się, iż może mieć związek z rozwojem toczenia układowego, reumatoidalnego zapalenia stawów, zespołu Sjögrena [32].

Infekcje EBV są bardzo powszechne (u ok. 90% populacji światowej stwierdza się obecność przeciwciał anti-EBV). W krajach rozwijających się blisko 100% osób jest nosicielem wirusa przed 6 rokiem życia [32]. Droga kropelkowa jest podstawowym sposobem przenoszenia się wirusa [3]. Ze względu na obecność wirusa w ślinie może być on przekazywany w trakcie pocałunków, w następstwie stosowania wspólnych szklanek czy sztućców. Rzadko sposobem zarażenia jest przetoczenie krwi czy przeszczep tkanek. Receptor dla wirusa stanowi cząsteczka CD21, z którą łączy się glikoproteina otoczkowa gp350 [32], przypominająca budową białko C3d dopełniacza, dla którego receptorem jest również CD21. Dodatkowo z cząsteczką HLA klasy II komórki gospodarza łączy się glikoproteina wirusowa gp42. Toczą się spory dotyczące modelu wnikania wirusa, czy najpierw infekowane są komórki części nosowej gardła, a następnie limfocyty B, czy też dochodzi do bezpośredniej infekcji limfocytów B. Istnieje hipoteza, według której w infekowaniu limfocytów główną rolę odgrywają komórki M nabolonka. Bez niszczenia materiału przeniesionego transportują one cząstki wirusa do tkanek limfatycznych na drodze transcytozy [33]. Pierwotne zakażenie w ponad połowie przypadków przebiega bezobjawowo. Po 20 godz. od wniknięcia wirusa jego genom przybiera postać kolistą (episom), po 24–72 godz. pod wpływem białek wirusowych komórka ulega pobudzeniu do proliferacji, a po 3–4 dniach wchodzi w fazę S cyklu komórkowego [3]. Układ odpornościowy nie jest w stanie wyeliminować wirusa z organizmu. Patogen ten ma zdolność ustalania latencji w limfocytach B, materiał genetyczny wirusa ulega replikacji i w postaci episomu przekazywany jest komórkom potomnym podczas ich podziałów [3]. Spadek odporności gospodarza może prowadzić do reaktywacji zakażenia i przejścia wirusa w cykl lityczny. Faza lityczna jest tą, w której wirus intensywnie się namnaża, jego genom przybiera formę linearną mogącą łączyć się z materiałem genetycznym komórki gospodarza [33]. Do złośliwej transformacji komórki dochodzi poprzez deregulację cyklu komórkowego, zahamowanie apoptozy, niekontrolowaną indukcję czynników wzrostu – komórka wchodzi w fazę S cyklu komórkowego [32].

Zidentyfikowanych zostało kilka białek wirusowych, których działanie przyczynia się do kancerogenezy, wśród nich białko EBNA-1 odpowiedzialne m.in. za tłumienie genu TP53, kodującego białko p53 [32]. EBNA-1 odgrywa główną rolę w replikacji, aktywując transkrypcję. Jest białkiem nieimmunogennym, a co za tym idzie, nierozpoznawalnym przez limfocyty T. W jego strukturze obecne są powtórzone sekwencje aminokwasowe gly-gly-ala, które chronią EBNA-1 przed zniszczeniem w proteasomach, w szlaku zależnym od ubikwityny [33]. Proteiny wirusowe EBNA-2, EBNA-3, LMP-1 i LMP-2 są niezbędne do immortalizacji limfocytów i dalszego ich namnażania oraz zatrzymania w fazie

limfoblastoidalnej. EBNA-2 ma właściwości aktywatora transkrypcji genów *c-myc*, dzięki czemu hamowany jest cykl komórkowy limfocyty. Dodatkowo białko to pobudza ekspresję receptorów CD23 i CD21 [33]. Podobne właściwości do EBNA-2 ma białko EBNA-LP (EBNA-5), które pobudza transkrypcję *c-myc* i indukuje transformację limfocytów B. Co więcej, EBNA-5 wchodzi w interakcje z EBNA-2, a następnie powoduje wejście limfocytów B w fazę G1 cyklu komórkowego, poprzez wiązanie p53 i pRb. Innym białkiem związanym z onkogenezą jest LMP-1 (*latent membrane protein-1*). Charakteryzuje się ono powinowactwem do domeny TRAF (*tumor necrosis factor receptor-associated factor*), obecnej w wewnątrzkomórkowym fragmencie receptora p75 czynnika martwicy nowotworów (TNF), doprowadzając do aktywacji szeregu antyapoptycznych czynników transkrypcyjnych: NF- $\kappa$ B, AP-1, STAT-1 (*signal transducer and activator of transcription 1*). W konsekwencji dochodzi do zaburzenia metabolizmu komórkowego, zwłaszcza w obszarze regulacji apoptozy i cyklu komórkowego [33]. Aktywność białka LMP-1 powoduje zwiększenie wytwarzania cytokin, wzmózoną ekspresję cząsteczek adhezyjnych i genów antyapoptycznych [33]. Ponadto pewne białka tego wirusa wykazują wysoki stopień homologii do białek gospodarza, np.: BCRF-1 do interleukiny 10, BDLF-2 do cykliny B1, BHRF-1 do inhibitora apoptozy Bcl-2 [32].

Zakażenie HBV łączone jest z rozwojem różnych chorób nowotworowych; wymienia się w tym kontekście m.in. raka części nosowej gardła, chłoniaka Burkitta, ziarnicę złośliwą, chłoniaki niezłośliwe, pozawęzłowego chłoniaka wywodzącego się z komórek NK/T i brodawczaka odwróconego [32].

EBV był jednym z pierwszych wirusów podejrzewanych o sprzyjanie rozwojowi nowotworu. Hipoteza, iż EBV może być czynnikiem etiologicznym chłoniaka, znanego obecnie jako chłoniak Burkitta, została sformułowana przez Denisa Burkitta już w 1958 roku [3]. Chłoniak Burkitta to zwykle guz żuchwy, rzadziej oczodołu, gonady, gruczołu sutkowego, wątroby, jelita lub nerki. Chłoniak ten może mieć charakter endemiczny lub sporadyczny. Postać endemiczna występuje głównie w Afryce równikowej, wśród dzieci, u których jest to najczęściej diagnozowany nowotwór. W przeciwieństwie do postaci sporadycznej, odznaczającej się obecnością wirusa w ok. 20–30% przypadków, postać endemiczna chłoniaka charakteryzuje się obecnością wirusa aż w 96% przypadków. Obszar występowania jego endemicznej postaci pokrywa się z obszarem endemicznym malarii, stąd właśnie na malarię wskazuje się jako prawdopodobny kofaktor rozwoju chłoniaka Burkitta. Wykazano, iż określone antygeny zarodźca malarii wywierają wpływ na poliklonalną aktywację limfocytów B. Co więcej, anemia sierpowata, która chroni przed malarią, chroni też przed rozwojem chłoniaka [33].

Jedną z najczęstszych chorób nowotworowych będącą następstwem zakażenia EBV jest rak płaskonabłonkowy nosowej części gardła (*nasopharyngeal carcinoma*, NPC). Najwięcej zachorowań (80%) odnotowywanych jest w południowo-wschodniej Azji, a także w północnej Afryce i na Alasce. Chociaż etiopatogeneza tego nowotworu nie jest dokładnie znana, właśnie zakażenie EBV wskazywane jest na jeden z głównych czynników ryzyka, bowiem obecność tego wirusa stwierdza się w 100% przypadków NPC. Ponadto na rozwój nowotworu mogą mieć wpływ predyspozycje genetyczne (wyodrębniono fenotypy osób, u których ryzyko zachorowania na NPC jest wyższe: HLA A2-B46, HLA

A2-B16, HLA A2-B17, HLA A2-B38), a także występowanie w środowisku kancerogenów, w tym przypadku nitrozamin, obecnych w solonych daniach rybnych, stanowiących ważny element diety ludności terenów o najwyższym odsetku zachorowalności. W Polsce zachorowalność na raka płaskonabłonkowego nosowej części gardła jest niewielka – ok. 0,12% wykrywanych nowotworów [32, 33].

EBV jest uznawany za jeden z czynników etiologicznych chłoniaka Hodgkina. Nowotwór ten stanowi 20% wszystkich rozpoznawanych chłoniaków. Najczęściej występuje u osób młodych (15–35 lat) i po 50 roku życia. Komórki nowotworowe, zwane komórkami Reeda-Sternberga (R-S) i komórkami Hodgkina (H), wspólnie HRS, stanowią tylko 1–2% masy całego guza i wywodzą się z limfocytów B germinalnych (z centrów rozmnażania). Komórki HRS są otoczone komórkami reaktywnymi (limfocyty, granulocyty, komórki plazmatyczne, histiocyty, fibroblasty) i zrębem łącznotkankowym, co stanowi większość masy guza. W Europie Zachodniej materiał wirusowy wykrywany jest w ok. 50% przypadków tego nowotworu, podczas gdy w Afryce południowej niemal w 100% przypadków [33].

Obecność DNA wirusa EBV wykrywa się w 90% przypadków raka limfatyczno-nabłonkowego żołądka i w 5–25% gruczolaków żołądka. W pierwszym przypadku najprawdopodobniej dochodzi do dostania się wirusa z nosogardła. Dla gruczolaka żołądka wysunięto hipotezę, iż wirus łączy się z IgA, a ten kompleks jest wyłapywany przez komórki żołądka. Charakterystyczne dla gruczolaka jest brak wirusowego białka LMP-1 w zakażonej komórce. Natomiast pojawia się wirusowa proteina BARF-1, wykazująca homologię z cząsteczką ICAM-1 (cząsteczka adhezji międzykomórkowej) gospodarza [33].

Duże kontrowersje dotyczą roli EBV w kancerogenezie raka sutka i szyjki macicy. Obserwuje się obecność genu wirusa w komórkach raka sutka i macicy. Zakażenie EBV współtowarzyszy ok. 14% zakażeń HPV. Im bardziej zaawansowane zmiany dysplastyczne macicy, tym częstość zakażenia EBV wzrasta. Ryzyko wystąpienia raka macicy jest 4,5-krotnie wyższe u osób zainfekowanych EBV [34].

### **Helicobacter pylori**

Ta Gram-ujemna bakteria kolonizuje wyjątkowo niesprzyjający przeżywaniu drobnoustrojów fragment przewodu pokarmowego gospodarza, jakim jest żołądek. Została uznana za czynnik kancerogeny. Za pośrednictwem wytwarzanych przez bakterię fosfolipaz oraz mucynazy, kodowanej przez gen odpowiadający temu u *Vibrio cholerae*, dochodzi do uszkodzenia bariery śluzowej żołądka [35]. Drobnoustroj ma zdolność wytwarzania ureazy, co umożliwia mu przetrwanie w niskim pH żołądka. Poza tym długotrwałe infekcje *H. pylori* prowadzą do podwyższenia pH w żołądku, co ułatwia kolonizację tego narządu przez inne drobnoustroje [36]. Szacuje się, że ponad połowa światowej populacji ludzi jest zakażona *H. pylori*. W Polsce zakażenie wykrywa się u 84% dorosłych i 32% dzieci. Do infekcji dochodzi zazwyczaj w dzieciństwie, głównie drogą ustno-pokarmową, oralno-oralną lub fekalno-oralną [36, 37]. Jednak jakiegokolwiek objawy związane z zakażeniem bakterią występują rzadko (u 10–20% zakażonych). Wyodrębniono trzy rodzaje zmian fenotypowych związanych z obecnością *H. pylori* w organizmie: łagodne zapalenie błony śluzowej żołądka (najczęstsze), wrzody dwunastnicy (u ok. 15% zakażonych) i rak żołądka (u ok. 1% zakażonych). Zmiany anatomiczno-czynnościowe



wskazujące na możliwość rozwoju raka żołądka obejmują stan zapalny trzonu żołądka z zanikiem błony śluzowej oraz zmniejszone wydzielanie kwasu solnego, podczas gdy zmiany związane z fenotypem wrzodów obejmują stan zapalny części przedodźwiernikowej żołądka oraz zwiększone wydzielanie kwasu solnego i gastryny. Wzajemne wykluczanie się tych fenotypów sprawia, iż rak żołądka nie rozwija się u osób z wrzodami dwunastnicy, których przyczyną powstania jest zarażenie *H. pylori* [37]. Zaobserwowano, iż efektem wdrożenia odpowiedniej kuracji przeciwbakteryjnej może być zmniejszenie lub nawet cofnięcie się zmian przednowotworowych w żołądku [37]. Należy jednak pamiętać, że o rozwoju nowotworu żołądka decyduje nie sama tylko chroniczna infekcja *H. pylori*, ale również indywidualna zdolność chorego do odpowiedzi immunologicznej na zakażenie, uwarunkowana osobniczymi czynnikami genetycznymi gospodarza, a ponadto czynniki chemiczne i środowiskowe. Do nowotworów związanych z zakażeniem *H. pylori* zalicza się chłoniak żołądka typu MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*, tkanka limfatyczna związana z błonami śluzowymi) i rak żołądka typu jelitowego. W zależności od jednostki chorobowej wyróżnia się inne etapy powstawania złośliwej transformacji komórek. Chłoniak żołądka typu MALT wywodzi się z bezwrzodowej dyspepsji, która przechodzi w atrofię błony żołądka, natomiast rak żołądka typu jelitowego ma swój początek w zapaleniu błony śluzowej żołądka, po czym następuje metaplazja, dysplazja i ostatecznie nowotwór [36].

Kancerogeneza *H. pylori* łączona jest z aktywnością cytotoksyny wakuolizującej (VacA), która indukuje apoptozę komórek, ale przede wszystkim z aktywnością białka CagA (*Cytotoxin-associated gene A*). Zaobserwowano, iż infekcjom wywołanym przez szczepy cag(+), wytwarzającym to białko, towarzyszy wzrost poziomu cytokin prozapalnych (IL-8, IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ ) oraz powstawanie radykalnych zmian morfologicznych w komórkach nabłonkowych żołądka [36]. Ponadto w zakażonych komórkach dochodzi do indukowania cykliny D1 – jednego z regulatorów cyklu komórkowego [36]. Hamowaniu podlega ekspresja białka p53, a ponadto białko CagA hamuje szlak JAK/STAT, powodując, że komórka wchodzi w fazę S cyklu komórkowego. [38]. Białko CagA prowadzi do dysfunkcji mechanizmów apoptycznych, rozregulowania cyklu komórkowego i w efekcie braku kontroli nad proliferacją komórek. Białko CagA wpływa również na regulację odpowiedzi organizmu na stres oksydacyjny. Następuje wzmożona produkcja ROS (*Reactive Oxygen Species*) i RNS (*Reactive Nitrogen Species*), co prowadzi do uszkodzeń w nici DNA komórek gospodarza i przyspiesza ich śmierć. Dodatkowo ROS i RNS zmniejszają wydzielanie RUNX3 – białka, które chroni komórki przed stresem oksydacyjnym [38]. Stwierdzana w chłoniaku typu MALT obecność limfocytów B w tkankach żołądka, miejscu gdzie tkanka limfatyczna normalnie nie występuje, wiąże się z napływem tych komórek do miejsc objętych przetrwałą kolonizacją *H. pylori*, a białko CagA przypisuje się wiodący udział w procesach doprowadzających do transformacji nowotworowej limfocytów B. Źródłem zaburzonej regulacji proliferacji limfocytów upatruje się w znacząco nasilonej fosforylacji kinaz Erk1/2 i MAP, zachodzącej pod wpływem białka CagA tworzącego uprzednio kompleks z białkiem SHP2 gospodarza (*protein-tyrosine phosphatase-2*), co w konsekwencji poprzez aktywację antyapoptycznych białek Bcl2 i Bcl-X<sub>1</sub> blokuje apoptozę limfocytów B i stwarza warunki dla rozwoju chłoniaka [38].

### **Chlamydia spp.**

*Chlamydia spp.* to Gram-ujemne, tlenowe, wewnątrzkomórkowe mikroorganizmy, odznaczające się oryginalnym cyklem rozwojowym oraz brakiem zdolności wytwarzania własnego ATP (stąd określenie „pasożyt energetyczny”) [39]. Chociaż zakażenia *Chlamydia spp.* zazwyczaj są bezobjawowe, to niekiedy mogą prowadzić do poważnych objawów chorobowych, np. *Chlamydia pneumoniae* powoduje głównie zapalenie płuc, a *Chlamydia trachomatis* wywołuje mogącą prowadzić do ślepoty jaglicę, ponadto bywa przyczyną zapalenia spojówek, cewki moczowej, macicy, odbyticy czy niepłodności. U mężczyzny zakażenie może powodować indukowaną odpowiedź autoimmunologiczną przeciwko plemnikom [39, 40].

*C. pneumoniae* wymieniane jest jako prawdopodobny czynnik etiologiczny raka płuc. Wprawdzie kancerogeneza tego nowotworu nie jest jeszcze do końca poznana, a jako podstawowy czynnik ryzyka uważa się palenie papierosów, obecność we wdychanym powietrzu azbestów czy predyspozycje genetyczne, to efekt kancerogeny może również wywoływać właśnie długotrwałe zakażenie *C. pneumoniae* [40]. Z kolei *C. trachomatis* uważany jest za kofaktor rozwoju raka szyjki macicy. Dużą rolę w kancerogenezie nowotworu płuc i szyjki macicy mogą odgrywać indukowane obecnością drobnoustroju cytokiny, ponadto wolne rodniki i bakteryjne białka szoku cieplnego (HSP) [41]. Bakteryjne HSP wykazują homologię do białek szoku cieplnego gospodarza, przez co przeciwciała wytwarzane w odpowiedzi na bakteryjne HSP działają też na odpowiadające im ludzkie białka. W ten sposób odpowiedź odpornościowa ulega osłabieniu. Bakterie produkują trzy rodzaje białek szoku cieplnego HSP60: HSP60-1, HSP60-2, HSP60-3. Działanie HSP60-1 łączone jest z rakiem szyjki macicy. Podczas chronicznej infekcji bakteryjnej dochodzi do niszczenia oksydacyjnego DNA komórki gospodarza, co prowadzi do neoplazji i deregulacji apoptozy [42]. Dodatkowo uważa się, że zakażenie *Chlamydia spp.* sprzyja długotrwałym zakażeniom HPV [1].

### **Opisthorchis viverrini**

Chroniczne zarażenie *O. viverrini* związane jest z rozwojem raka przewodów żółciowych, który odznacza się jedną z najwyższych śmiertelności wśród nowotworów [43]. W krajach Dalekiego Wschodu, gdzie przywra ta występuje pospolicie, zarażenia są bardzo liczne [44]. Człowiek (żywiciel ostateczny) zaraża się poprzez spożycie surowego mięsa ryb zawierającego metacerkarie. W dwunastnicy pasożyty wydostają się z cyst, aby w kanale dróg żółciowych dojrzeć i rozmnożyć się. Wydalane wraz z kałem jaja trafiają do wody i są spożywane przez ślimaka (*Bithynia siamensis*). W jego organizmie pasożyt przechodzi kolejne stadia rozwojowe prowadzące do powstania cercarii, formy, która po opuszczeniu żywiciela pośredniego może swobodnie pływać, a połknięta przez ryby z rodziny karpiowatych ulega przekształceniu w metacerkarię – formę infekcyjną dla człowieka. Choć przywra wykrywana jest u 97% ryb występujących na obszarach endemicznych dla tego pasożyta, to jej obecność u ślimaków wynosi zaledwie ok. 1%. Możliwe zatem, że wykształciły one skuteczny sposób eliminacji pasożyta ze swojego organizmu. Obecnie trwają poszukiwania czynnika limitującego zarażenie u tych mięczaków. Objawy zarażenia u człowieka są niespecyficzne i obejmują zapalenie dróg żółciowych, żółtaczkę, kamicy pęcherzyka żółciowego [43].

Kancerogeneza raka przewodów żółciowych jest bardzo złożona. Sam pasożyt żerując na komórkach nabłonkowych, uszkadza je mechanicznie. Prowadzi to do zapalenia dróg żółciowych i rozwinięcia się odpowiedzi odpornościowej. Uwalniane przez pasożyta metabolity (*excretory/secretory molecules*, ES) są toksyczne i wchodzi w interakcje z komórkami nabłonka dróg żółciowych, powodując złośliwą transformację komórek. Ponadto niektóre białka *O. viverrini* – antyapoptyczne i czynniki wzrostu wykazują homologię do białek ludzkich. Pod wpływem pasożytniczego czynnika wzrostu *Ov-GRN-1 (Granulin)* komórki gospodarza niekontrolowanie proliferują, dochodzi do uszkodzeń w DNA i niestabilności chromosomalnej. Pojawia się dysplazja i metaplasja dróg żółciowych. Nadekspresja ludzkiego pro-GRN jest charakterystyczna dla procesu nowotworzenia. Białko to stymuluje angiogenezę, tłumi apoptozę. *Ov-GRN-1* stymuluje wydzielanie IL-6, interleukiny, która nasila z kolei aktywność białka *Ov-GRN-1*, i ta zależność łączona jest bezpośrednio z kancerogenezą. Zmniejszanie aktywności *Ov-GRN-1*, które jako jedyne wśród dotychczas poznanych czynników wzrostowych izolowanych od robaków pasożytniczych ma zdolność wywoływania proliferacji komórek ssaczych, spowalnia proces nowotworzenia [45]. Zaobserwowano też, że pod wpływem zarażenia w komórkach następuje endogenna produkcja tlenu azotu, co może dodatkowo wpływać na złośliwą transformację komórek [46]. Jako czynniki ryzyka wystąpienia raka przewodów żółciowych wymienia się ponadto obecność nitrozamin w diecie [45] i predyspozycje genetyczne [47].

## PODSUMOWANIE

Kancerogeneza jest złożonym, długotrwałym procesem, na który wpływają różnorodne czynniki, w tym predyspozycje genetyczne. W sytuacji, kiedy udział czynnika zakaźnego jest brany pod uwagę jako inicjator procesu nowotworzenia, ryzyko rozwoju tego procesu można zmniejszyć poprzez przeciwdziałanie zakażeniom i/lub wczesną, efektywną terapię. W tym kontekście szczególnego znaczenia nabiera zarówno wdrażanie kampanii społecznych zachęcających do szczepień i opracowywanie nowych preparatów szczepionkowych (np. wprowadzenie do kalendarza szczepień obowiązkowych szczepionki przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B czy wdrożone do powszechnego stosowania od 2006 roku szczepionki zapobiegające zakażeniom wywołanym przez wybrane typy HPV) oraz poszukiwanie kolejnych aktywnych cząsteczek służących powstaniu nowych leków, jak i nowych koncepcji terapeutycznych (np. różne schematy leczenia eradykacyjnego zakażenia *H. pylori* [48]). Choć infekcja niektórymi patogenami niekiedy radykalnie zwiększa ryzyko zachorowalności na nowotwór, często nie jest wystarczająca do pojawienia się złośliwej transformacji komórek.

## PIŚMIENNICTWO

1. Infection that can lead to cancer. American Cancer Society. <http://www.cancer.org/acs/groups/ids/documents/webcontent/002782-pdf.pdf> (dostęp: 2015.10.08).
2. Kovalchuk O, Walz P, Kovalchuk I. Does bacterial infection cause genome instability and cancer in the host cell? *Mutat Res*. 2014; 761: 1–14.
3. Żuk-Wasek A. Charakterystyka białek wirusa Epsteina-Baara – ich udział w zakażeniu latentnym i powiązanie z procesami nowotworzenia. *Post Mikrobiol*. 2012; 51(3): 191–201.
4. Bąk B, Wrześniewska M. Skuteczność szczepień przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego HPV w profilaktyce pierwotnej raka szyjki macicy. *Probl Pielęg*. 2012; 20(3): 353–360.
5. Round Up. Human papillomavirus (HPV). *Reprod Health Matters* 2011; 19(38): 232–234
6. Hirnle L. Zakażenia wirusami HPV – problem medyczny i społeczny. 2009; *Ginekol Prakt*. 17(4): 8–12
7. Schwartz LM, Castle PE, Follansbee S, Borgonovo S, Fetterman B, Tokugawa D, Lorey TS, Sahasrabudde VV, Luhn P, Gage JC, Darragh TM, Wentzensen N. Risk factors for anal HPV infection and anal precancer in HIV-infected men who have sex with men. *J Infect Dis*. 2013; 208(11): 1768–1775.
8. Morshed K. Udział wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) w etiopatogenezie nowotworów głowy i szyi. *Otarynolaryngologia*. 2004; 3(3): 91–96.
9. Ramakrishnan S, Patricia S, Mathan G. Overview of high-risk HPV and 16 and 18 infected cervical cancer: Pathogenesis to prevention. *Biomed Pharmacother*. 2015; 70: 103–110.
10. Maver PJ, Poljak M, Seme K, Kocjan BJ. Detection and typing of low-risk human papillomavirus genotypes HPV 6, HPV 11, HPV 42, HPV 43 and HPV 44 by polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism. *J Virol Methods*. 2010; 169(1): 215–218.
11. Szkaradkiewicz A. Drobnoustroje i onkogeneza. *Współcz Onkol*. 2003; 7(2): 96–101.
12. Morshed K, Polz-Gruszka D, Szymański M, Polz-Daciewicz M. Human Papillomavirus (HPV) – structure, epidemiology and pathogenesis. *Otolaryngol Pol*. 2014; 68(5): 213–219.
13. Oh J, Weiderpass E. Infection and cancer: Global distribution and burden of diseases. *Ann Glob Health*. 2014; 80(5): 384–392.
14. Chen S, Liao C, Lai Y, Fan Y, Lu G, Wang H, Zhang X, Lin MC, Leng S, Kung HF. De-oncogenic HPV E6/E7 vaccine gets enhanced antigenicity and promotes tumoricidal synergy with cisplatin. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2014; 46(1): 6–14.
15. Zhai K, Ding J, Shi HZ. HPV and lung cancer risk: a meta-analysis. *J Clin Virol*. 2015; 63: 84–90.
16. De Flora S, Bonanni P. The prevention of infection-associated cancers. *Carcinogenesis*. 2011; 32(6): 787–795.
17. Boccardo E, Lepique AP, Villa LL. The role of inflammation in HPV carcinogenesis. *Carcinogenesis*. 2010; 31(11): 1905–1912.
18. Golusiński P, Lamperska K, Braakhuis BJM, Snijders PJF, Pazdrowski J, Pieńkowski P, Łuczewski Ł, Golusiński W. Występowanie i rola aktywnej infekcji wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) w rakach płaskonabłonkowych głowy i szyi. *Pol Prz Otolaryngol*. 2012; 1(3): 244–251.
19. Adamek A. Rola zakażeń wirusami HBV i HCV w rozwoju pierwotnego raka wątroby. *Współcz Onkol*. 2000; 4(2): 61–64.
20. Gutkowski K, Hartleb M, Kajor M. Rak wątrobowokomórkowy – dylematy diagnostyczne. *Przegl Gastroenterol*. 2010; 5(2): 61–67.
21. Waszkiewicz L, Poltyn-Zaradna K, Zatońska K, Holka B, Einhorn J. Knowledge about the prevalence of blood-transmitted diseases among lower secondary school students. *Zdr Publ*. 2010; 120(2): 150–152.
22. Pszenny A, Hreńczuk M, Czerwiński J, Danielewicz R, Małkowski P. Epidemiologia zakażeń wirusami zapalenia wątroby typu B i C wśród zmarłych dawców narządów w Polsce. *Probl Hig Epidemiol*. 2012; 93(3): 579–585.
23. National Health Service, Hepatitis Scotland. <http://www.hepatitis-scotland.org.uk/index.php/what-s-the-difference-between-hepatitis-b-and-c/> (dostęp: 2015.09.09).
24. Cybuła M, Szemraj J. Rola hepcydyny oraz polimorfizmów w regionie regulatorowym genu IL-28B w zakażeniach HCV. *Postepy Hig Med Dosw*. 2013; 67: 1273–1282.
25. Rybicka M, Stalke P, Charmuszko U, Bielawski KP. Wpływ polimorfizmu wirusa zapalenia wątroby typu B na przebieg choroby u osób przewlekle zakażonych. *Postepy Hig Med Dosw*. 2011; 65: 244–254.
26. Dybowska D, Halota W. Utajone zakażenie wirusem HBV. *Zakażenia*. 2013; 13(4): 47–50.
27. Dybowska D, Koziół D, Halota W. Prognozowanie skuteczności terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu B. *Przegl Epidemiol*. 2012; 66(1): 45–48.
28. Petersen J, Lutgehetmann M, Volz T, Dandri M. What is the role of cccDNA in chronic HBV infection? Impact on HBV therapy. *Hepatology Rev*. 2007; 4: 9–13.
29. Kalinka-Wrzocha E. Leczenie chorych z chłoniakami i współistniejącymi zakażeniami HCV, HBV lub HIV. *Hematologia*. 2010; 1(4): 296–305.
30. Dobrzańska J, Sawczuk-Chabin J, Warzocha K. Rola wirusów w etiopatogenezie chłoniaków niezajrzynkowych. *Onkol Prakt Klin*. 2006; 2(2): 64–72.

31. Juszczak J, Flisiak R, Halota W, Pawłowska M, Simon K, Szenborn L, Ślusarczyk J. Szczepienia przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i B. *Zakażenia*. 2011; 12(6): 154–157.
32. Bień S. Rola infekcji wirusem Epsteina i Barr w schorzeniach głowy i szyi. *Pol Przegl Otorinolaryngol*. 2013; 2(3): 127–136.
33. Bocian J, Januszkiewicz-Lewandowska D. Zakażenia EBV- cykl życiowy, metody diagnostyki, chorobotwórczość. *Postepy Hig Med Dosw*. 2011; 65: 286–298.
34. Szostek S, Zawilińska B, Klimek M, Kopec J, Kosz-Vnenchak M. Czy obecność herpeswirusów w wydzielinie szyki macicy może być czynnikiem rokowniczym patologii szyki macicy kobiet zakażonych HPV? *Przegl Epidemiol*. 2009; 63(1): 97–101.
35. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Rev*. 1997; 10(4): 720–741.
36. Zegarski W, Krause A, Zgierska B. Rola *Helicobacter pylori* w raku żołądka. *Cancer Surg*. 2009; 2(1): 5–8.
37. Bartnik W. Kliniczne aspekty zakażenia *Helicobacter pylori*. *Pol Arch Med Wewn*. 2008; 118(7–8):1–5.
38. Wang HP, Zhu YL, Shao W. Role of *Helicobacter pylori* virulence factor cytotoxin- associated gene A in gastric mucosa- associated lymphoid tissue lymphoma. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(45): 8219–8226.
39. Gornowicz J. 2008. *Chlamydia trachomatis*-charakterystyka patogenu i diagnostyka zakażeń. *Post Dermatol Alergol*. XXV, 3: 125–128.
40. Zhan P, Suo LJ, Qian Q, Shen XK, Qiu LX, Yu LK, Song Y. *Chlamydia pneumoniae* infection and lung cancer risk: A meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2011; 47(5): 742–747.
41. Simonetti AC, Melo JH, de Souza PR, Bruneka D, de Lima Filho JL. Immunological host profile for HPV and *Chlamydia trachomatis*, a cervical cancer cofactor. *Microbes Infect*. 2009; 11(4): 435–442.
42. Paavonen J, Karunakaran KP, Noguchi Y, Anttila T, Bloigu A, Dillner J, Hallmans G, Hakulinen T, Jellum E, Koskela P, Lehtinen M, Thoresen S, Lam H, Shen C, Brunham RC. Serum antibody response to the heat shock protein 60 of *Chlamydia trachomatis* in women with developing cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 189(5): 1287–1292.
43. Prasopdee S, Tesana S, Cantacessi C, Laha T, Mulvenna J, Grams R, Loukas A, Sotillo J. Proteomic profile of *Bithynia siamensis* goniomphalos snails upon infection with the carcinogenic liver fluke *Opisthorchis viverrini*. *J Proteomics*. 2015; 113: 281–291.
44. Thi Phung L, Loukas A, Brindley PJ, Sripa B, Laha T. Retrotransposon OV-RTE-1 from carcinogenic liver *Opisthorchis viverrini*: potential target for DNA-based diagnosis. *Infect Genet Evol*. 2014; 21: 443–451.
45. Sripa B, Brindley PJ, Mulvenna J, Laha T, Smout MJ, Mairiang E, Bethony JM, Loukas A. The tumorigenic liver fluke *Opisthorchis viverrini* – multiple pathways to cancer. *Trends Parasitol*. 2012; 28(10): 395–407.
46. Vale N, Gouveia MJ, Botelho M, Sripa B, Suttiprapa S, Rinaldi G, Gomes P, Brindley PJ, Correia da Costa JM. Carcinogenic liver fluke *Opisthorchis viverrini* oxysterols detected by LC-MS/MS survey of soluble fraction parasite extract. *Parasitol Int*. 2013; 62(6): 535–542.
47. Miwa M, Honjo S, You G, Tanaka M, Uchida K, Srivatanakul P, Kuhnprema T, Loilome W, Techasen A, Wongkham C, Limpaboon T, Yongvanit P, Wongkham S. Genetic and environmental determinants of risk for cholangiocarcinoma in Thailand. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014; 5(4): 570–578.
48. Bartnik W, Celińska-Cedro D, Dzieniszewski J, Łaszewicz W, Mach T, Przytułski K, Skrzydło-Radomańska B. Leczenie zakażenia *Helicobacter pylori*. <http://www.mp.pl/gastrologia/wytyczne/show.html?id=104639> (dostęp: 2015.10.04)

## Infectious agents in carcinogenesis

### Abstract

Etiology of many cancers remains an area still insufficiently well known. It is estimated that approximately 20% of cancers can be linked to the presence of infectious agents, in particular viruses, although not only. The purpose of this publication is to present current knowledge on infectious agents as initiators of the oncogenesis.

Hitherto, the effect of several infectious agents, among others, HPV, HBV, HCV, EBV, *Helicobacter pylori*, and *Opisthorchis viverrini*, on malicious transformation of cells has been proved. The oncogenic properties of the particular viral proteins have been documented. It has been shown that the E6 and E7 proteins of HPV are associated with the deregulation of the cell cycle, playing an important role in the carcinogenesis. HBV infection induces the formation of oncogenic viral protein X, which has transactivation properties. The HCV core protein and p70 protein are considered to be a factor that can induce a malicious cell transformation. The EBNA-2 and LMP-1 proteins of EBV are also identified as the oncogenic factors. The risk of developing cancer increases in people infected with HIV because the virus impairs the immune response by attacking and destroying the CD4<sup>+</sup> T-cells. Bacterial and parasitic infections also influence carcinogenesis. It has been shown that long-lasting infection of *Helicobacter pylori* or *Chlamydia spp.*, can lead to a cancerous process. Furthermore, the infections caused by *Opisthorchis viverrini* can also initiate oncogenesis, as the metabolites produced by the flukes are thought to be responsible for the development of bile ducts cancer.

Viruses, but also some bacterial microorganisms and even parasites, are considered as risk factors in the development of cancer. In particular, chronic infections pose a major threat in this context.

### Key words

infectious agents, carcinogenesis, viruses, bacteria, parasites, cancer