

## ONKOGENI VIRUSI

### Definicija onkogenih virusa

Posledice virusne replikacije na nivou ćelije mogu da budu različite i zavise od virulencije virusa i specifičnih karakteristika ćelije. Najčešća posledica replikacije je smrt ćelije. Virusi koji uzrokuju smrt ćelije predstavljaju citocidne viruse. Druga grupa virusa uspostavlja dinamičku ravnotežu sa inficiranom ćelijom, nesmetano se umnožavaju u njoj, pri čemu ćelija normalno obavlja svoje funkcije. To su umereni, blagi, necitocidni virusi, koji su najvećim delom odgovorni za perzistentne infekcije. Treću grupu virusa čine onkogeni, tumorski virusi. Oni u uslovima in vitro transformišu inficirane ćelije. Transformacija ćelija je brza i efikasna (engl. »single-hit« kinetika), najčešće nastaje 12 do 48 sati posle infekcije. Neki virusi mogu da transformišu samo nepermissivne ćelije (ćelije koje inficiraju, ali u kojima ne mogu kompletno da se replikuju) dok drugi virusi transformišu nepermissivne ali i permissivne ćelije (ćelije u kojima se aktivno umnožavaju). Transformisane ćelije gube normalne fenotipske karakteristike i u određenim uslovima ukoliko se unesu u organizam istog domaćina (eksperimentalnu, posebno imunodeficijentnu životinju) indukuju razvoj tumora.

Danas su brojni virusi poznati kao etiološki faktori u razvoju tumora kod životinja, a nekoliko tipova virusa povezani su sa malignim tumorima ljudi. Procenjuje se da su virusi odgovorni za oko 20% humanih malignih tumora.

Dokazivanje uzročne povezanosti između virusa i tumora nije nimalo lako. Ako je virus etiološki faktor specifičnog tumora, onda bi ga trebalo otkriti bar u nekom stadijumu razvoja tumora. Kontinuirana ekspresija dela virusnog genoma je neophodna za održavanje transformacije ćelije, tako da će virusni geni biti obavezno prisutni u svakoj ćeliji kulture. Međutim, u višestepenoj onkogenezi, virus najčešće obezbeđuje samo jedan, najčešće prvi, inicijalni korak, pa virusni genom može biti izgubljen ili oslabljen aktivacijom ćelijskih gena tokom progresije tumora.

Prvu ozbiljnu vezu između malignih oboljenja i virusa postavio je Peyton Rous (1911). On je pokazao da se pileći sarkom prenosi na način koji je tipičan za prenošenje infektivnih agenasa, ekstracelularni ekstrakt sarkoma pileta dovodi do pojave sarkoma posle inokulacije drugom piletu. Zatim slede mnogobrojna istraživanja, koja su pokazala da i drugi virusi mogu da uzrokuju nastanak tumora pod normalnim ili eksperimentalnim uslovima.

### Klasifikacija onkogenih virusa

Tumorski virusi su klasifikovani u različite familije prema tipu nukleinske kiseline i biofizičkim karakteristikama viriona. Tumorski DNK virusi su klasifikovani u pet familija: *Papovaviridae*, *Adenoviridae*, *Herpesviridae*, *Poxviridae* i *Hepadnaviridae*. Svi tumorski RNK virusi svrstani su u porodicu *Retroviridae*, subfamiliju *Oncovirinae*. U poslednje vreme se opisuje onkogeni potencijal i nekih drugih RNK virusa, posebno Hepatitis C virusa.

RNK i DNK tumorski virusi se značajno razlikuju po mehanizmu transformacije ćelija kao i po interakcijama sa svojim domaćinima.

DNK tumorski virusi se umnožavaju u ćelijama svojih prirodnih domaćina, ali retko izazivaju tumore u njima. Isti ovi virusi obično nisu sposobni da se umnožavaju u ćelijama heterologih domaćina ali mogu pod određenim uslovima da ih transformišu. Na primer SV40 virus je endogeni majmunski virus i replikuje se u ćelijama svog prirodnog domaćina Rhesus majmuna, ali ih nikada ne transformišu. Ovaj isti virus lako transformiše ćelije glodara u kojima se ne može replikovati.

Za razliku od DNK virusa, tumorski RNK virusi izazivaju tumore kod svojih prirodnih domaćina, što znači da ovi virusi mogu da transformišu i permissivne i nepermissivne ćelije.

## **Karakteristike virusima transformisanih ćelija**

Transformacija ćelije je rezultat intereakcije između jedne virusne čestice tumorskog virusa i osetljive ciljne ćelije. One se po specifičnim karakteristikama bitno razlikuju od normalnih ne transformisanih ćelija.

Transformisane ćelije pod određenim uslovima, mogu da povrate normalan fenotip, što ukazuje da su transformisane ćelije esencijalno normalne ćelije koje su izgubile kontrolu nad procesima proliferacije i diferencijacije.

### ***Prisustvo virusnog genoma***

Transformacija je praćena ugradnjom celog ili samo dela virusnog genoma (obično se ugrađuje samo set ranih gena) u hromozom ćelije. Retko, virusna nukleinska kiselina ostaje u episomalnoj, neintegrisanoj formi. Ukoliko je u transformisanoj ćeliji prisutan ceo virusni genom, aktivacija transkripcije kompletnog genoma, praćena aktivnom replikacijom virusa se može ostvariti tretiranjem ćelija mutagenima ili, kokultivacijom ili fuzijom transformisanih ćelija sa permisivnim ćelijama.

### ***Morfološke promene***

Značajne promene u strukturi i morfologiji transformisanih ćelija su posledica promena u ćelijskom citoskletetu, kao i ekstraćelijskom matriksu. Promene u citoskletetu se odnose na rearanžman i redistribuciju mikrofilamenata, koje su u transformisanim ćelijama nasumice isprepletani i nisu transmembranski povezani sa ćelijskom membranom, što uslovljava promene u obliku ćelija.

Transformisane ćelije su slabo adhezivne i sadrže manje količine fibronektina u ekstracelularnom matriksu, verovatno zbog povećanog izlučivanja proteaza.

### ***Gubitak kontaktne inhibicije***

Transformisane ćelije nemaju sposobnost da regulišu svoj rast u uslovima kada kod normalnih ćelija dolazi do prekida mitoze. One gube svojstvo kontaktne inhibicije i ne prestaju da se dele kada dođu u kontakt sa susednim ćelijama. Postaju besmrtno, imortalizovane ćelije. U uslovima in vitro pokazuju sklonost ka višeslojnom rastu u kulturi ćelija.

### ***Smanjena potreba za faktorima rasta***

Rast transformisanih ćelija je relativno nezavistan od prisustva seruma i drugih faktora rasta u podlozi u kojoj se umnožavaju, jer one same imaju sposobnost produkcije faktora rasta. One su sposobne da se umnožavaju kada su suspendovane na polučvrstoj podlozi.

### ***Promene u sastavu plazma membrane***

U transformisanim ćelijama smanjena je količina glikolipida koji su bitni za inhibiciju kontaktnog rasta. Takođe je smanjen sadržaj fibronektina što uslovljava povećanu propustljivost membrana. Povećan sadržaj oligosaharida u citoplazmatskoj membrani je značajan za povećanu aglutinabilnost ćelija.

### ***Promene u karakteristikama transporta preko ćelijske membrane***

Promene u ćelijskoj membrani uslovljavaju promene u povećanom transportu hranljivih materija i jona kroz membranu kao i izraženu aglutinabilnost ćelija u prisustvu biljnih lektina. Oni kao mitogeni povećavaju pokretljivost i zgomilavanje receptora na površini transformisanih ćelija, što omogućava njihovu aglutinaciju.

Takođe za transformisane ćelije je karakteristična povećana sekrecija proteaza, što je od značaja za procese invazije i metastaziranje.

### ***Ekspresija tumorskih antigena***

Na površini transformisane ćelije najčešće se ekspimiraju virus specifični tumorski antigeni, Novi tumorski antigeni mogu da budu i produkti derepresiranih ćelijskih gena koji se ne ekspimiraju u normalnim, netransformisanim ćelijama.

### ***Hromozomske promene***

U transformisanim ćelijama česte su hromozomske promene, najčešće delecije, translokacije, parcijalne ili kompletne duplikacije koje su odgovorne za izmenjene genotipske i fenotipske karakteristike transformisanih ćelija.

## **MEHANIZMI TRANSFORMACIJE ĆELIJA ONKOGENIM VIRUSIMA**

Onkogeni virusi su sposobni da ograničenom količinom genetičkih informacija uzrokuju promene ponašanja ćelije i njenih fenotipskih karakteristika. Virusni dovode do transformacije ćelija na dva osnovna načina:

**A. Unošenjem u ćeliju novih virusnih gena ( virusni onkogeni) čiji su produkti odgovorni za transformaciju**

Ili

**B. Menjanjem ekspresije postojećih ćelijskih gena odgovornih za kontrolu rasta i diferencijacije ćelija ( protoonkogeni i antionkogeni).**

Onkogeni DNK i RNK virusi se bitno razlikuju po mehanizmima transformacije. Dok tumorski DNK virusi vrše inaktivaciju ćelijskih antionkogeni, RNK virusi pretežno aktiviraju protoonkogene.

Onkogeneza je stupnjeviti proces u toku koga se akumuliraju stabilne promene u ćeliji, koje se ubrzavaju izlaganjem brojnim faktorima rizika. To su faktori koji su povezani sa ishodom virusne infekcije, koji determinišu evoluciju neoplastične ćelije ili faktori koji utiču na imunski odgovor domaćina

## **DNK TUMORSKI VIRUSI**

DNK virusi imaju ograničen onkogeni potencijal za ljude. Mehanizam transformacije koji ostvaruju svi DNK virusi je isti i odnosi se na inaktivaciju proteina produkata tumor supresorskih gena.

Geni transformacije DNK virusa pripadaju setu ranih gena koji se među prvima ekspimiraju u inficiranoj ćeliji. Produkti ovih gena u permisivnim ćelijama obezbeđuju potrebne uslove za replikaciju virusne DNK i sintezu strukturnih proteina. U nepermisivnim ćelijama rani proteini uzrokuju transformaciju ćelija, preko interakcije sa produktima ćelijskih antionkogeni. U nepermisivnim ćelijama ne dolazi do replikacije virusne nukleinske kiseline

нити sinteze strukturnih proteina virusa. Zato je za transformaciju ćelija DNK virusima bitna integracija samo dela virusne DNK u kojima se nalaze geni transformacije, ali ne i kompletne virusne DNK

## ***PAPOVAVIRIDAE***

Papovavirusi su DNK virusi. Njihov genom predstavlja dvolančana cirkularna DNK. Poseduju ikozaedarni kapsid izgrađen od 72 morfološke jedinice, kapsomere. Podeljeni su u dve grupe: *Polyomavirus* i *Papillomavirus*. Razlikuju se po načinu organizacije gena i izazivanja transformacije ćelija. Genom poliomavirusa veličine je 5000 bp. U transformisanoj ćeliji nalazi se integrisan ceo genom, ali se eksprimira samo set ranih gena. Ne izazivaju tumore kod svojih prirodnih domaćina. Genom papilomavirusa veličine oko 8000 bp, sadrži sedam ranih (E1-7) i dva kasna (L1 i L2) gena na istom lancu dvolančane DNK. Rani geni se prvi prepisuju i odgovorni su za transformaciju. Za razliku od poliomavirusa, papilomavirusi izazivaju tumore kod svojih prirodnih domaćina.

### **Rod Poliomavirus**

#### ***Onkogeni potencijal***

Najznačajniji Poliomavirusi su JC, BK i SV40 virus. Iako su BK i JC strukturno homologni sa SV40 virusom, transformišu ćelije kulture i uzrokuju tumore kod različitih životinja, još uvek nije pokazano da izazivaju tumore kod ljudi. SV40 virus uzrokuje leukemije i sarkome kod novorođenih hrčaka.

#### ***Uslovi koji pomažu transformaciju***

Poliomavirusi uzrokuju tip citocidne infekcije permisivnih ćelija a u određenim okolnostima dovode do transformacije ćelija. Ti uslovi su infekcija nepermisivnih ćelija, ili inaktivacija virusnog genoma u permisivnim ćelijama ( na primer fotodinamska indukcija tačkastih mutacija), kao i izlaganje ćelija hemijskim karcinogenima.

#### ***Mehanizam transformacije***

U ćeliju se ugrađuje od 1 do 3 a nekada i do 50 virusnih genoma, sa ekspersijom ranih gena čiji su produkti tumorski antigeni (veliki, srednji i mali tumorski antigeni)

Veliki T antigen indukuje antitumorski odgovor ali ima i značajnu ulogu u transformaciji, vezujući se i inaktivirajući antionkoproteine p53 i Rb.

Srednji T antigen je aktivni gen transformacije, jer on sam može da dovede do transformacije ćelije. Kod SV40 virusa, koji nema srednji T antigen ovu funkciju preuzima veliki T antigen.

Srednji T antigen se nalazi u citoplazmi ćelije asocira se sa pp60, produktom ćelijskog protoonkogenog c-r. (normalno ovaj protein ima funkciju protein kinaze koja fosforiliše tirozinske rezidue fosfoproteina). Posle asocijacije sa srednjim T proteinom protein kinazna aktivnost se povećava, što uključuje ćeliju u nekontrolisanu proliferaciju.

Mali t antigen ima akcesornu funkciju u transformaciji. Njegova ekspresija je obično povezana sa gubitkom kontaktne inhibicije, verovatno kao sekundarna pojava posle promena u citoskeletu.

## ***HUMANI PAPILLOMAVIRUSI***

Izaziva spontane benigne i maligne tumore.

### ***Onkogeni potencijal***

Humani papillomavirusi (HPV) uzrokuju različite benigne tumore kod ljudi, a neki tipovi (16,18,31,33,35,39) su povezani sa malignim tumorima genitalnih organa žena i muškaraca. Skoro 100% prekanceroznih i kanceroznih lezija grlića materice sadrže HPV genom. Tako se cervikalni karcinom definiše kao seksualno prenosiva bolest. Takođe, HPV je odgovoran za maligne tumore orofaringealne regije i larinksa.

HPV se ponaša kao kokancerogen. Njegov genom je prisutan u benignim lezijama i postaje onkogen tek posle dugog perioda latencije. Za vreme latencije ekspresija genoma je kontrolisana. Pušenje, neke druge infekcije (na primer genitalni herpes) a pre svega hronične inflamatorne lezije dovode do gubitka kontrole nad proliferacijom i diferencijacijom i nastanka malignog tumora.

### ***Mehanizam transformacije***

U transformisanim ćelijama samo 10% virusnog genoma se prepisuje. To su regioni E6 i E7. Produkti ovih gena stvaraju komplekse sa ćelijskim proteinima p53 i Rb i verovatno na taj način uslovljavaju transformaciju ćelija.

## **ADENOVIRIDAE**

Porodica Adenovirusa obuhvata veliku grupu ikozaedarnih virusa sa dvolančanom DNK. Inficiraju sisare i ptice. Do sada je otkriveno preko 40 humanih tipova adenovirusa koji izazivaju infekcije oka, respiratornog, digestivnog i urogenitalnog trakta. Neki tipovi su onkogeni i mogu da izazovu tumore u eksperimentalnim uslovima. U prirodnim domaćinima ne izazivaju tumore.

Virioni adenovirusa su goli nukleokapsidi veličine 70 – 90 nm u prečniku. Ikozaedarni kapsid je izgrađen od 252 kapsomere. Genom čini dvolančana DNK sa četiri rana (E1 – E4) i pet kasnih gena (L1 – L5). U intaktnim virionima genom ima cirkularnu konformaciju, zbog kovalentno vezanog terminalnog proteina (TP) za 5 krajeve oba lanca.

### ***Onkogeni potencijal***

Adenovirusi nisu povezani sa malignim tumorima ljudi. Gotovo svi tipovi adenovirusa mogu da immortalizuju ćelije kulture tkiva, a nekoliko tipova (12,18, 31), koji inficiraju i čoveka mogu da uzrokuju tumore kod glodara.

### ***Mehanizam transformacije***

Samo deo virusnog genoma se ugrađuje u hromozom transformisane ćelije. Čak i ako je prisutan ceo genom on je ugrađen u fragmentima. Transformacija zavisi od ekspresije ranog gena E1, koji se sastoji od dve transkripcione jedinice E1A i E1B. Za kompletnu transformaciju ćelija i kancerogenezu izazvanu adenovirusima neophodne su obe transkripcione jedinice.

E1A kodira dva transaktivatora koji započinju transkripciju i virusnih i ćelijskih gena. E1A protein modifikuje aktivnosti Rb proteina i ciklin vezujućeg proteina ćelije (p107).

E1B protein inaktiviše p53.

Stepen tumorogenosti adenovirusom transformisanih ćelija je u direktnoj vezi sa ekspresijom antigena MHC-I klase. Adenovirusi smanjuju ekspresiju MHC I klase na ćelijama, ili zbog inhibitorynog efekta E1A proteina na transkripciju MHC-I gena ili zbog vezivanja gp19 virusnog proteina za MHC-I peptid.

## **HERPESVIRIDAE**

Porodica Herpesvirusa obuhvata blizu 100 različitih tipova virusa od kojih su samo osam značajni za humane infekcije.

Herpesvirusi su sferične partikule veličine od 150 – 200 nm u prečniku. Izgrađeni su od ikozaedarnog kapsida i spoljašnjeg omotača, između kojih se nalazi posebna struktura, fibrilarne građe, tegument.

Ikozaedarni kapsid je izgrađen od 162 prizmatične kapsomere. U njemu je smešteno jezgro u obliku kalema oko koga je namotana dvolanačna linearna DNK. Nukleinska kiselina na krajevima ima terminalno umnožene segmente, što omogućava prelazak linearne u cirkularnu konformaciju u toku virusne replikacije. Virusni omotač nastaje od unutrašnje jedarne membrane prilikom izlaska virusa iz jedra i na njemu se nalaze virus specifični glikoproteinski izdanci dugi oko 8 nm.

Svi herpesvirusi su sposobni da ostvare latenciju u svojim prirodnim domaćinima. U ćelijama koje nose latentni virus, virusni genom zauzima cirkularnu formu i samo mali broj virusnih gena se eksprimira. Latencija se ostvaruje u različitim tipovima ćelija. Herpes simplex virus (HSV) ostvaruje latenciju u senzornim neuronima, dok Epstein-Barr-ov virus (EBV) u B limfocitima.

### ***Onkogeni potencijal***

Na osnovu epidemioloških studija pokazana je veza između nekih herpesvirusa sa malignim tumorima kod ljudi. Najveći onkogeni potencijal ima Epstein-Barr-ov virus (EBV).

EBV izaziva nasofaringalni karcinom, Burkittov i Ne Burkittov limfom. Humani Herpes virus 8 je odgovoran za pojavu Kaposievog sarkoma.

I ostali virusi, herpes simplex virus, cytomegalovirus, HHV-6 i HHV-7 imaju onkogeni potencijal.

### ***Mehanizam transformacije***

EBV je poliklonski aktivator B limfocita i izaziva njihovu imortalizaciju. Samo mali deo virusnog genoma je neophodan za transformaciju. To je najraniji set virusnih gena čiji su produkti prisutni i u latentnom tipu infekcije, nuklearni antigeni (EBNA 1-6) i latentni membranski proteini (LMP1 i 2). Kod Burkitt-ov limfoma dolazi do prekomerne ekspresije EBNA 1, u ćelijama Non-Burkitt-ovog limfoma EBNA-2, EBNA-5, LMP-1 i LMP-2, a u ćelijama nasofaringealnog karcinoma EBNA-1, LMP-1 i LMP-2.

Neke od funkcija ovih ranih proteina su poznate. Tako se zna da je

EBNA-1 odgovoran je za latentnu infekciju i značajan je za perzistenciju EBV genoma u epizomalnoj formi.

EBNA-2 je transaktivator virusnih i ćelijskih promotora i zajedno sa EBNA-5 proteinom aktivira G1 ciklin što je esencijalni događaj u B ćelijskoj imortalizaciji.

EBNA 3,4 i 6 – njihova funkcija još nije definisana

EBNA-5 inaktiviše p53 i Rb protein.

LMP-1 i LMP-2 su transaktivatori ćelijskih gena, transaktivacijom bcl-2 gena inhibiraju programiranu ćelijsku smrt.

Karakterističan hromozomski marker recipročne translokacije t(8;14) prisutan je skoro kod 80% bolesnika sa Burkitt-ovim limfomom. Postoje još dve translokacije koje se javljaju kod ovog oboljenja a to su t(8;22) i t(2;8). U osnovi svih translokacija nalazi se pozicioni efekat kojim se c-myc protoonkogen sa svoje normalne pozicije na dugom kraku hromozoma 8 prebacuje u hiperaktivni region, što rezultira u prekomernoj ekspresiji abnormalnog c-myc produkta (c-myc protein je fosfoprotein, ima pozitivan efekat na ćelijsku proliferaciju i

kontrolu apoptoze). Ključno za patogenezu Burkittovog limfoma je interakcija c-myc gena i lokusa za teške lance imunoglobulina, tako da ekspresija c-myc potpada pod uticaj regulacionog mehanizma gena za imunoglobuline, koji imaju izuzetno visok nivo transkripcije u B limfocitima.

## **RNK TUMORSKI VIRUSI**

### **Retroviridae**

Virioni retrovirusa (80-120nm u prečniku) sadrže lipidni omotač sa glikoproteinskim izdancima dugim 8 nm, koji okružuje ikozaedarni kapsid sa spiralnim ribonukleoproteinom. Genom retrovirusa (7-10kb) čine dve identične kopije pozitivne jednolančane RNK, koje su nekovalentno vezane blizu 5 kraja (dimer). U genomu se nalaze tri strukturalna gena, gag, pol i env gen. Gag je odgovoran za sintezu polipeptida kapsida, pol za reverznu transkriptazu i druge enzime, dok env kodira sintezu polipeptida koji se glikoziluju i kao glikoproteinski izdanci nalaze na površini virusne čestice. U jezgri, pored virusne RNK nalaze se i enzimi reverzna transkriptaza, ribonukleaza H i integraza.

Replikacija virusne RNK odvija se preko DNK posrednika. Posle specifične adsorpcije virus ulazi u ćeliju fuzijom virusnog omotača i citoplazmatske membrane. Aktivacijom reverzne transkriptaze, već u delimično otvorenom kapsidu dolazi do replikacije virusne RNK. Na genomskoj RNK, reverzna transkriptaza katalizuje sintezu komplementarnog negativnog DNK lanca, pri čemu nastaje hibrid RNK-DNK. Drugi enzim Ribonukleaza H razgrađuje RNK lanac, tako oslobođena DNK služi kao matrica za sintezu komplementarnog pozitivnog DNK lanca. Novonastala dvolančana DNK ima terminalne umnožene krajeve LTR pomoću kojih se u jedru formira prstenasta DNK. U prisustvu enzima integraze cirkularna DNK se ugrađuje u hromozom ćelije. Ovo je stadijum provirusa. Integracije provirusne DNK u genom ćelije je ireverzibilni događaj i prenosi se na potomstvo. Provirusna DNK služi kao osnova za dalju replikaciju virusa i nastanak novih virusnih partikula. Kompletiranje viriona odvija se na nivou citoplazmatske membrane od koje virus stiže omotač, i zatim procesom pupljanja napušta ćeliju.

### **Mehanizam transformacije**

Retrovirusi transformišu ćeliju na tri osnovna načina

- Transdukcijom
- Cis aktivacijom
- Trans aktivacijom

### **Klasifikacija onkogenih retrovirusa**

S obzirom na način transformacije retrovirusi su podeljeni u tri grupe onkovirusa A, B i C. Grupa A retrovirusa (transdukujući retrovirusi) predstavlja akutno transformišuće viruse s obzirom da dovode do transformacije i pojave tumora kod životinja posle kratkog vremenskog perioda. Grupa B (cis aktivišući virusi) i grupa C (trans aktivišući virusi) ima nizak onkogeni potencijal, transformaciju ćelija i pojavu tumora izazivaju posle dužeg latentnog perioda.

### **Transdukujući retrovirusi**

Transdukujući retrovirusi su obično defektni virusi (izuzetak je virus Rous-ovog sarkoma). S obzirom da su defektni u pogledu replikacije i produkcije novih viriona, njihova replikacija zavisi od prisustva u ćeliji srodnih retrovirusa. U genomu aktivno transformišućih virusa nalazi se geni transformacije, virusni onkogeni (V-onc) koji je ugrađen najčešće na račun nekog od strukturnih gena. Virusni onkogen u evolutivnom smislu vodi poreklo od ćelijskog protoonkogeno, od koga se razlikuje. Izmenjen je u odnosu na ćelijski onkogen tačkastom mutacijom delecijom ili supstitucijom, fuzijom sa drugim virusnim genima, ili nedostatkom introna. Do danas je otkriveno preko 20 virusnih onkogeno i svako od njih ima svog parnjaka u ćelijskim onkogenima. Ekspresija virusnog onkogeno nalazi se pod kontrolom snažnih promotora i pojačivača smeštenih u LTR krajevima provirusne DNK što uslovljava pojačanu produkciju nešto izmenjenog onkoproteina koji je odgovoran za transformaciju i održavanje ćelije u transformisanom stanju.

### **Cis aktivišući retrovirusi**

Ovi onkogeni virusi ne poseduju virusne onkogene, već samo sopstvene strukturne gene i mogu nezavisno da se umnožavaju u inficiranoj ćeliji. Imaju nizak onkogeni potencijal i izazivaju tumore posle jednog dužeg latentnog perioda od nekoliko nedelja do nekoliko meseci. Nisu sposobni da transformišu ćelije kulture u uslovima in vitro.

Onkogeni potencijal ovih virusa rezultat je povećane ekspresije protoonkogeno (c-onc), zbog unošenja u ćeliju jakih transkripcionih promotora i pojačivačkih sekvenci smeštenih u LTR krajevima provirusne DNK. Insercije retrovirusnog promotora u neposrednu blizinu protoonkogeno dovodi do njegove prekomerne aktivacije (cis aktivacija protoonkogeno) – inserciona mutageneza.

### **Trans-aktivišući retrovirusi**

Neki od nestrukturnih proteina transaktivišućih retrovirusa mogu da menjaju transkripcionu i translatornu sposobnost drugih virusnih gena, kao i aktivnost ćelijskih gena koji su odgovorni za regulaciju rasta ćelije. Jedan od najbolje proučenih trans-aktivišućih retrovirusa je i Humani T limfotropni virus 1, (HTLV-1), značajan u etiologiji adultne T ćelijske leukemije. Virus uzrokuje T ćelijsku proliferaciju sa ekspanzijom i imortalizacijom populacije T ćelija. Genom HTLV-1 sadrži regulatorni tax gen, između env gena i 3 LTR kraja. Tax genski produkt (p40) modifikuje nukleoproteine uključene u transkripcionu kontrolu (NFkB) i povećava njihovu aktivnost. S obzirom da je vezujuće mesto za NFkB locirano uzvodno od gena za IL-2 receptor, dolazi do prekomerne ekspresije IL 2 receptora na T limfocitima. S druge strane, NFkB i drugi tax modifikovani nukleoproteini interreaguju sa promotorom i drugim pojačivačkim sekvencama ćelijskih gena uključujući i IL-2 gen, što može da objasni nastanak adultne T ćelijske leukemije.

## **LITERATURA**

SJ Flint, LW Enquist, RM Krug, VR. Racaniello and AM Skalka. Virology: Molecular Biology, Pathogenesis and Control. Viral transformation and Oncogenesis 552 – 594, ASM Press, Washington, 2000.