Tumorski virusi

Jakelić, Petra

Undergraduate thesis / Završni rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split / Sveučilište u Splitu**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:226:822602

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of University Department of Marine Studies

SVEUČILIŠTE U SPLITU
SVEUČILIŠNI ODJEL ZA STUDIJE MORA
PREDDIPLOMSKI STUDIJ MORSKO RIBARSTVO

Petra Jakelić

TUMORSKI VIRUSI

Završni rad

Split, svibanj 2019.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

SVEUČILIŠNI ODJEL ZA STUDIJE MORA

PREDDIPLOMSKI STUDIJ MORSKO RIBARSTVO

TUMORSKI VIRUSI

Završni rad

Predmet: Virologija

Mentor:

Doc. dr. sc. Marin Ordulj

Student:

Petra Jakelić

Split, svibanj 2019.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Sveučilište u Splitu
Sveučilišni odjel za studije mora
Preddiplomski studij Morsko ribarstvo

Završni rad

TUMORSKI VIRUSI

Petra Jakelić

Sažetak

U ovom radu prikazan je pregled značajnijih vrsta tumorskih virusa koji su podijeljeni s obzirom na osnovnu morfologiju, kemijski sastav i način replikacije. Onkogen je stanični ili virusni gen koji može inducirati transformaciju stanica, a onkogeni virusi su oni koji mogu inducirati tvorbu tumora. Članovi šest različitih obitelji virusa sposobni su izravno uzrokovati zloćudni tumor u životinjama ili ljudima. Virusi, koji pripadaju pet od tih obitelji, imaju DNK genom i nazivaju se DNK tumorskim virusima. Članovi šeste obitelji tumorskih virusa, retrovirusi, imaju RNK genom u virusnim česticama. DNK tumorski virusi su Hepatitis B virus, SV40 i poliomavirus, Papilomavirusi, Adenovirusi i Herpesvirusi, a u RNK tumorske viruse ubrajaju se Retrovirusi. Put od virusne infekcije do onkogeneze je spor i samo mali broj zaraženih osoba napreduje do zloćudnih tumora, budući da primarna infekcija virusom općenito nije dovoljna za zloćudni tumor.

(24 stranice, 11 slika, 1 tablica, 19 literaturna navoda, jezik izvornika: hrvatski)

Ključne riječi: virusna infekcija, onkogeneza, onkogen, DNK tumorski virusi, RNK tumorski virusi

Mentor: Doc. dr. sc. Marin Ordulj

Ocjenjivači: 1. Doc. dr. sc. Zvjezdana Popović Perković
2. Doc. dr. sc. Marin Ordulj
3. Izv. prof. dr. sc. Vida Šimat

BASIC DOCUMENTATION CARD

University of Split
Department of Marine Studies
Undergraduate study Sea fishery

BSc Thesis

TUMOUR VIRUSES

Petra Jakelić

Abstract

A review of the types of tumour viruses is presented in this thesis. Viruses are divided based on basic morphology, chemical composition and replication. Oncogene is a cell or viral gene that can induce cell transformation, and oncogenic viruses are viruses that can induce tumour formation. Members of six different family of viruses are capable of directly causing cancer in animals or humans. Viruses that are part of five of these families have DNA genomes and are called DNA tumour viruses. Members of the sixth family of tumour viruses, retroviruses, have RNA genomes in viral particles. DNA tumour viruses are Hepatitis B virus, SV40 and poliomavirus, Papillomaviruses, Adenoviruses and Herpesviruses, and RNA tumour viruses are Retroviruses. The path from viral infection to tumorigenesis is slow and only a small number of people are progressing to cancer, since primary infection with the virus is generally insufficient for cancer.

(24 pages, 11 figures, 1 table, 19 references, original in: Croatian)

Keywords: viral infection, tumorigenesis, oncogene, DNA tumour viruses, RNA tumour viruses

Supervisor: Marin Ordulj, PhD / Assistant Professor

Reviewers: 1. Zvjezdana Popović Perković, PhD / Assistant Professor
2. Marin Ordulj, PhD / Assistant Professor
3. Vida Šimat, PhD / Associate Professor

1. UVOD....1
1.1. Karakteristike virusa....2
1.2. Umnožavanje virusa....3
1.2.1. Rana faza umnožavanja....4
1.2.2. Kasna faza umnožavanja....4
1.2.2.1. Umnožavanje i transkripcija u DNK virusa....5
1.2.2.2. Umnožavanje i transkripcija RNK virusa....5
1.2.2.3. Citopatički efekt....6
1.3. Temelji klasifikacije i nomenklature virusa....7
2. TUMORSKI VIRUSI....10
2.1. DNK tumorski virusi....11
2.1.1. Virusi hepatitisa B....11
2.1.2. SV 40 i poliomavirusi....13
2.1.3. Papilomavirusi - HPV....14
2.1.4. Adenovirusi....15
2.1.5. Herpesvirusi....16
2.2. RNK tumorski virusi....17
2.2.1. Virus leukemije/limfoma ljudskih stanica tipa 1 i 2 (HTLV-1, HTLV-2)....18
2.3. Tumorski virusi kod riba....20
2.3.1. Walleye dermal sarkoma virus i walleye epidermal hiperplazija virusi....20
3. ZAKLJUČAK....22
4. LITERATURA....23

1. UVOD

Virusi se nalaze svugdje oko nas te svakodnevno nailazimo na milijarde virusnih čestica. Iznimno su proučavani jer mogu uzrokovati različite bolesti. Virusi ulaze u naša pluća zrakom kojeg udišemo, u naš probavni sustav hranom koju jedemo, prenose se na naše oči, usta i druge točke ulaska s površina koje dodirujemo. S takvom stalnom izloženošću virusima, od velike je važnosti jačina naših imunološkog sustava, a kada je on ugrožen, čak i obično bezopasna infekcija može biti smrtonosna. Neke od najrazornijih ljudskih bolesti poput velikih boginja, žute groznice, dječje paralize, gripe, ospica i AIDS-a bile su ili su još uvijek uzrokovane virusima (Flint i sur., 2015). Iako virusi općenito imaju ograničen raspon domaćina, mogu se širiti s vrste na vrstu. Sve se češće javljaju takve zoonotične infekcije ljudi kao što su hemoragijska groznica ebole, teški akutni respiratorni sindrom (SARS) i virus gripe H5N1 u ptičjim vrstama. Virusne infekcije mogu uzrokovati transformacije tkiva različitih organa što što u konačnici može rezultirati nastankom tumora. Virusi uzrokuju približno 20% tumora kod ljudi (Flint i sur., 2015).

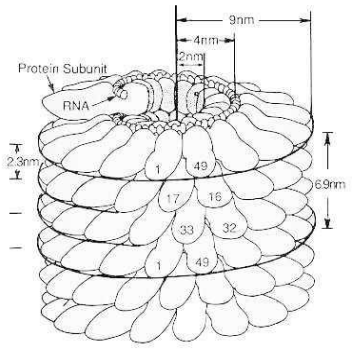
Prvi podatak o patogenom uzročniku bolesti, manjem od do tada poznatih bakterija, pojavio se 1892. godine kada je ruski znanstvenik Dimitri Ivanovsky proučavao mozaičnu bolest duhana. Ivanovsky je uočio kako filteri ne uspijevaju izdvojiti te patogene uzročnike što nije slučaj kod bakterija (Flint i sur., 2015). Šest godina poslije isto su potvrdili Martinus Beijerinck te Friedrich Loeffler i Paul Frosch. Proučavajući slinavku i šap, Friedrich Loeffler i Paul Frosch su utvrdili kako su u pitanju drugačiji i značajno manji uzročnici bolesti od bakterija koji se mogu umnožiti samo u organizmima domaćina. Zbog toga što ti uzročnici mogu proći kroz filtere koji zadržavaju bakterije nazvali su ih "ultrafiltrirajućim virusima". Kasnije je naziv pojednostavljen na "virus" (Flint i sur., 2015). Pojam "virus" potječe od latinske riječi virus što znači "otrov".

Važna otkrića iz ovog ranog razdoblja na području virologije su i istraživanja Ellermana i Banga iz 1908. i Rousa iz 1911. godine zbog pronalaska virusa koji uzrokuju leukemiju i tumor kod pilića što je kasnije postala osnova za razvoj saznanja o tumoru kod ljudi. Osim toga važno je i otkriće Frederick Tworta iz 1911. da bakterije mogu biti domaćini virusima (Flint i sur., 2015).

1.1. Karakteristike virusa

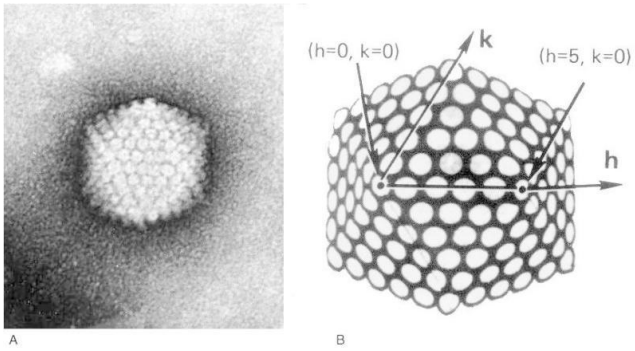
Cjelovita i infektivna virusna čestica se naziva virion, a može sadržavati DNK ili RNK molekulu. Virusi se od živih stanica razlikuju u tri osnovna svojstva: jednostavnija građa, sadržaj jednog tipa nukleinske kiseline (DNK ili RNK) te nemogućnost replikacije van stanice domaćina (Presečki i sur., 2002). Za viruse je ispravno kazati da su entitet u dva oblika postojanja, izvanstanični ima vlastite enzime, ali se ne može umnožavati, i unutarstanični kad imaju sposobnost pokretanja i upravljanja staničnim metabolizmom za sintezu vlastitih dijelova i genoma.

Sve virusne čestice sastoje se od dva osnovna dijela, genetskog materijala i kapside koja ima ulogu njegove zaštite, koje zajedno nazivamo nukleokapsida. Neki virusi imaju i lipidnu ovojnicu, a oni složenijeg oblika i druge dijelove. S obzirom na oblik kapside razlikujemo 3 osnovna oblika virusnih čestica, viruse helične i ikozaedarske simetrije te složene oblike virusa od kojih su 3 specifičnog oblika. Helične kapside imaju oblik duljeg ili kraćeg šupljeg štapića (Slika 1.).



Slika 1. Prikaz helične kapside virusa mozaične bolesti duhana (izvor: Baron, 1996).

Kapside ikozaedra su sastavljene od kuglastih ili prizmatičnih morfoloških jedinica (tzv. kapsomera) koji su sastavljeni od 5 ili 6 protomera (pentoni i heksoni). Pentamere su položene pri vrhovima, a hemksamere tvore bridove i plohe istostraničnih trokuta ikozaedra. Na Slici 2. prikazan je adenovirus čija kapsida ima tipičnu izometričnu ljusku sastavljenu od 20 ploha istostraničnog trokuta.



Slika 2. Prikaz kontrastiranja adenovirusa primjenom elektronske mikroskopije (izvor: Baron, 1996).

1.2. Umnožavanje virusa

Virusi su obligatni paraziti budući da ovise o biokemijskim reakcijama domaćina i tim se reakcijama koriste za vlastito umnožavanje, dok su izvan žive stani inertne molekule. Za razliku od bakterija koje se umnožavaju binarnom diobom, umnožavanje virusa se provodi genski programiranom tvorbom virusnih dijelova i sastavljanjem nastalih dijelova u novu infektivnu česticu, a razlikuje se ovisno o vrsti virusa. Ciklus replikacije u osnovi prati slijedeći niz:

1. Pričvršćivanje virusa na stanicu
2. Prodiranje u stanicu
3. Transkripcija gena virusa u mRNK
4. Prevođenje mRNK virusa u proteine virusa
5. Umnožavanje genoma
6. Sastavljanje viriona
7. Izlazak iz stanice (Carter i Saunders, 2007).

Infekcija domaćina prethodi umnožavanju virusa, a virus će se dalje koristiti energijom, proteinima i enzimima inficirane stanice, kao i staničnim mehanizmima potrebnim za sintezu virusne nukleinske kiseline i proteina. Ako stanica ne posjeduje odgovarajuće mehanizme ili spojeve potrebne za umnožavanje virusa, tada virusni genom mora sadržavati nasljedne upute koje će nadoknaditi taj stanični nedostatak i tako omogućiti umnožavanje (Presečki i sur., 2002). Zaražene stanice često proizvode neinfektivne čestice s nepotpunim genomima, a te neispravne ometajuće čestice mogu igrati ulogu u patogenezi.

1.2.1. Rana faza umnožavanja

Rana faza umnožavanja odnosi se na: prepoznavanje ciljne stanice, adsorpciju na stanicu (pričvršćivanje virusa na površinu stanice s odgovarajućim receptorima); penetraciju u stanicu (prodiranje virusa kroz staničnu membranu u stanicu) te na razgradnju kapside i aktivaciju nukleinske kiseline (Presečki i sur., 2002).

Ključni prvi korak u ciklusu replikacije virusa je vezanje virusne čestice na stanicu domaćina. Adsorpcija virusa na stanicu zbiva se specifičnim vezanjem virusnih proteina, smještenih na površini čestice s proteinskim ili glikoproteinskim receptorima na površini primljive stanice. Ovaj proces može biti jednostavan, pri čemu vezanje može uključivati interakcije između jedne komponente virusa s jednom komponentom stanice i, alternativno, interakcije povezane s vezanjem mogu biti složene i uključivati sekvencijalne interakcije između višestrukih komponenti i virusa i stanice (MacLachlan i Dubovi, 2016). Primjeri složenog tipa vezanja stanica su ciklusi replikacije adenovirusa i retrovirusa.

Prodiranje u stanicu traje nekoliko minuta do nekoliko sati, mehanizmi su različiti te ovise o vrsti i građi viriona i vrsti stanice domaćina. Kod većine virusa bez vanjske ovojnice nukleinska se kiselina izravno ubacuje kroz staničnu stijenku u citoplazmu napadnute stanice (tzv. translokacija genoma). U nekih virusa dolazi do izravnog spajanja (fuzija) na staničnu citoplazmatsku opnu, a virusi složenije građe prodiru u stanicu postupkom endocitoze. Nakon adsorpcije virusa na stanične receptore, stanična ovojnica tvori udubljenja u kojima su adsorbirani virusi, potom ovojnica tvori vrećicu (endocitna vrećica) pa se ingestacijom vrećice virusi prenose u citoplazmu. Tek se u citoplazmi iz kapside oslobađa unutarnji sadržaj virusa, tj. genom.

1.2.2. Kasna faza umnožavanja

U kasnijoj fazi umnožavanja odvija se sinteza makromolekula i umnožavanje virusnog genoma. U ovoj fazi (umnožavanje i transkripcija) se razlikuju DNK i RNK virus.

1.2.2.1.Umnožavanje i transkripcija u DNK virusa

Umnožavanje DNK većinom se zbiva u jezgri stanice domaćina. U većine virusa rane mRNK prepisuju se iz virusne DNK pomoću staničnih polimeraza i drugih enzima (Presečki i sur., 2002). Ovisnost virusa o staničnim enzimima i staničnim mehanizmima umnožavanja obrnuto je proporcionalna njihovoj veličini, što su manji virusi to je ovisnost veća. Genom tih virusa kodira DNK polimeraze i proteine kojima se nazire i pojačava faza prepisivanja (transkripcija) kao i umnožavanje genoma. Veći DNK virusi posjeduju vlastite enzime i proteine kojima potiču rast stanice. Umnožavanje virusne DNK temelji se na istim biokemijskim pravilima kao i umnožavanje stanične DNK, započinje na jedinstvenoj DNK sekvenci genoma, to mjesto prepoznaju stanični ili virusni čimbenici i DNK ovisna DNK polimeraza, a sinteza virusne DNK započinje uz pomoć „početnica“ (Presečki i sur., 2002).

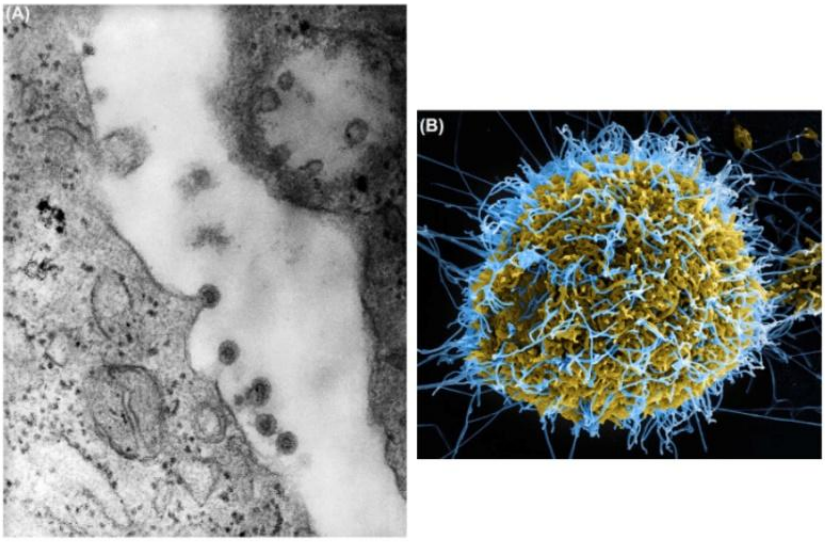
1.2.2.2.Umnožavanje i transkripcija RNK virusa

Strategija umnažanja RNK virusa se znatno razlikuje od strategije umnožavanja DNK virusa. RNK virus se uglavnom umnožava u citoplazmi stanice domaćina te je potrebna virusna polimeraza. S obzirom na način transkripcije razlikujemo 4 vrste RNK virusa:

1. virusi s jednolančanim RNK genomom (+jl RNK) i kod kojih virusna polimeraza jednolančanu pretvara u dvolančanu RNK;
2. virusi s negativnim jednolančanim RNK genomom (-jl RNK) koji koriste virusne enzime za tvorbu vlastitih mRNK;
3. virusi s dvolančanim RNK genomom (npr. reovirusi) koji vlastitim transkriptazama kopiraju negativan lanac virusnog genoma za tvorbu novih mRNK, a ima 10 do 13 različitih dvolančanih RNK i svaka se kodira u jednu mRNK;
4. retrovirusi – imaju jednolančanu RNK koja se replicira pomoću DNK međuprodukta. Za umnožavanje virusa potreban je enzim reverzna transkriptaza koja pozitivan RNK genom može kopirati u negativan DNK lanac. Kopiranje se odvija u dvije faze: najprije reverzna transkriptaza kopira pozitivan RNK lanac u hibridni lanac RNK-DNK, a zatim ribonukleaza H razgrađuje pozitivan RNK lanac te ostaje samo DNK lanac. Potom se DNK ugrađuje u genom stanice domaćina virusnom integrazom (Presečki i sur., 2002).

Nakon umnožavanja genoma slijedi tvorba i sastavljanje virusne kapside. U početku se tvori prazna kapsida (prokapsida), a zatim slijedi umetanje nukleinske kiseline. Mjesta sastavljanja kapside unutar stanice ovise o vrsti virusa (jezgra, uz jezgrenu opnu, citoplazma, uz citoplazmatsku membranu). Posljednji korak u ciklusu replikacije virusa je oslobađanje viriona u izvanstaničnu okolinu, gdje se ciklus infekcije novih stanica nastavlja. Oslobađanje se može odvijati na nekoliko različitih načina što ponovno ovisi o građi virusa. Virusi bez ovojnice uglavnom izlaze iz stanice lizijom, dok virusi s lipidnom ovojnicom izlaze pupanjem (Slika 3.) (Presečki i sur., 2002).

Virusi koji dobivaju svoju ovojnicu iz stanice domaćina ugrađuju u nju svoje proteine (Louten, 2017). Membrana stanice domaćina obavija kapsidu virusa nakon čega se nezrela virusna čestica odvaja od stanice domaćina. Ovaj proces je poznat kao virusno pupanje.



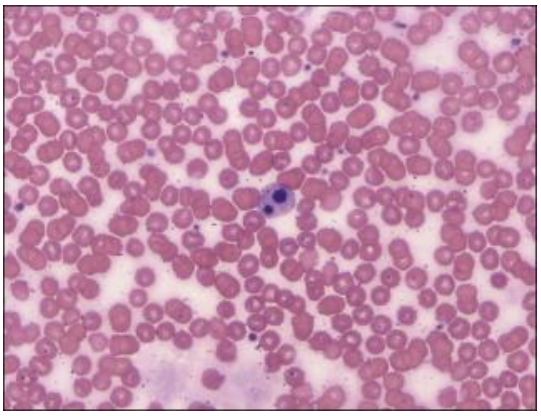
Slika 3. A) Pupanje viriona na primjeru virusa rubeole; B) pupanje spiralnih viriona Ebolavirusa (izvor: Louten, 2017).

1.2.2.3. Citopatički efekt

Znakovi virusne infekcije stanica otkrivaju se pojavom degenerativnih promjena na stanicama tkiva domaćina koje nazivamo citopatičkim učinkom virusne infekcije (CPU). Izravan su dokaz infekcije virusom nekog tkiva. Izgled CPU-a karakterističan je za pojedine vrste virusa i koristi se za njihovu identifikaciju. Citopatički učinak virusa može biti liza stanica, tvorba inkluzija, zaokruživanje i odvajanje stanica od površine i fuzija stanica (sincicij). Histološke promjene koje se mogu uočiti su inkulzije (virusne uklopine u jezgri ili

citoplazmi) i nagomilavanje kromatina na jezgrenu opnu. Promjene nastale unutar stanica se otkrivaju histološkim ili citološkim postupcima u pripravcima stanica zaraženog materijala. Inkluzije (inkulzijska tjelešca ili virusne uklopine) su nakupine virusnih dijelova ili cjelovitih virusnih čestica u jezgri ili citoplazmi napadnute stanice. Inkluzijska tjelešca ne sadržavaju uvijek samo virusne čestice, već mogu biti prisutni i dijelovi razorenog mitotičkog aparata, dijelovi staničnih ribosoma ili nakupine kromatina.

Umnožavanjem virusa u stanici se postupno smanjuje veličina njezine jezgre i zgušnjava kromatin. Nastale morfološke promjene se nazivaju nukleinska piknoza. Piknoza ima takav učinak da jezgra postaje gusta i zbijena i počinje se fragmentirati. Takve stanice imaju očuvanu citoplazmatsku membranu s jednim ili više fragmenata jezgre koji su promjenjivih veličina što je prikazano na Slici 4. (Valenciano i sur., 2014).



Slika 4. Nukleinska piknoza (izvor: Valenciano i sur., 2014).

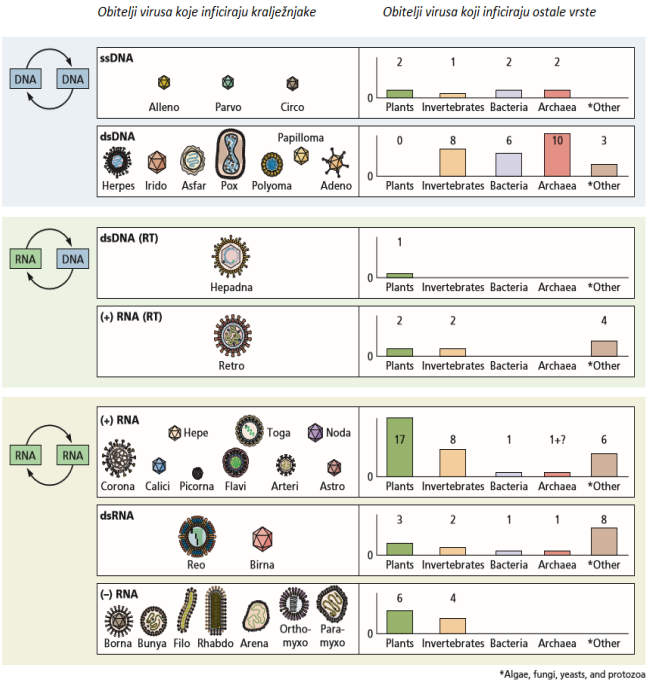
Stanice inficirane određenim virusima (pr. herpesvirusi) poprimaju sklonost međusobnog povezivanja zbog interakcije virusnih proteinskih izdanaka zaostalih na staničnoj membrani nakon ulaska virusa u nju sa specifičnim virusnim receptorima na površini susjednih neinficiranih stanica. Ishod te interakcije je spajanje stanica i novonastala velika stanica ili sincicij se prepoznaje po prisustvu više jezgri (Presečki i sur., 2002).

1.3. Temelji klasifikacije i nomenklature virusa

Trenutno su uvriježena dva načina klasifikacije virusa. Prvi način je klasični koji se temelji na opisu virusnog genoma, strukture virusne kapside, prisustvu ovojnice i dimenziji virusne čestice. Morfologija virusa pruža osnovu za grupiranje virusa u obitelji. Obitelj virusa može se sastojati od članova koji se repliciraju samo u kralježnjacima, beskralježnjacima,

biljkama ili samo u bakterijama. Određene obitelji sadrže viruse koji se repliciraju u više od jednog domaćina. Budući da virusni genom nosi cijeli nacrt za širenje virusa, molekularni virolozi ga već dugo smatraju najvažnijom karakteristikom u svrhe klasifikacije. Stoga, iako su pojedine obitelji virusa poznate po svojim klasičnim oznakama, one se češće nalaze u skupinama prema tipovima njihovih genoma, kako je prikazano na Slici 5. Postoji sedam vrsta genoma za sve obitelji virusa, a svih sedam je zastupljeno u virusima koji inficiraju kralježnjake.

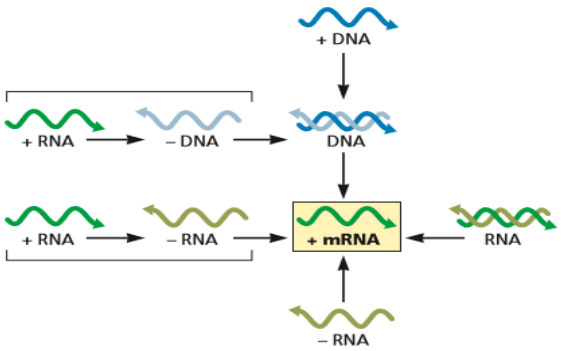
Međunarodni odbor za taksonomiju je 1981. godine predložio klasifikaciju prema kojoj se virusi svrstaju na temelju osobina u kategorije redova, obitelji, podobitelji, rodove i vrste, a nazivi obitelji završavaju nastavkom *viridae,* podobitelji *viriane,* a rodovi nastavkom *virus* (Presečki i sur., 2002).



Slika 5. Obitelji virusa prema karakteristikama virusnih genoma (Flint i sur., 2015)

Za razliku od klasifikacije bakterija ili eukariotskih mikroorganizama, klasifikacija virusa je podložnija izmjenama te se još uvijek aktivno nadopunjava, što je posljedica razvoja novih metoda koje pružaju bolji uvid u građu, kemijski sastav i biološka svojstva virusa (Presečki i sur., 2002). Prema službenoj stranici ICTV-a (*engl.* International Committee on Taxonomy of Viruses) u 2018. godini navedeno je 14 redova, 143 obitelji, 64 podobitelji, 846 roda i 4.958 vrsta virusa.

Drugi sustav se temelji na replikaciji virusnog genoma i osmislio ga je virolog David Baltimore 1971. godine. Baltimore sustav klasifikacije (Slika 6.) temelji se na putu formiranja mRNK virusa koji imaju RNK ili DNK genom (Flint i sur., 2015).



Slika 6. Klasifikacijska shema po Baltimoreu (Flint i sur., 2015)

mRNK je definirana kao pozitivan (+) lanac. Lanac DNK ekvivalentnog slijeda mRNK je također označen kao (+) lanac. Dodaci (+) RNK i DNK lanaca označeni su kao negativni (-) lanci. Ukupno razlikujemo 7 virusnih genoma s obzirom na nukleinsku kiselinu:

I) Virusi sa jednolančanom DNK – ss DNK
II) Virusi sa dvolančanom DNK – ds DNK
III) Virusi sa jednolančanom RNK sa negativnom jednolančanom strukturom – (-) ss RNK
IV) Virusi sa jednolančanom RNK sa pozitivnom jednolančanom strukturom – (+) ss RNK
V) Virusi sa dvolančanom RNK – ds RNK
VI) Virusi sa RNK koji vrše reverznu transkripciju preko posredničke DNK – ss RNK – RT
VII) Virusi sa DNK koji vrše reverznu transkripciju preko posredničke RNK – ds DNK – RT

2. TUMORSKI VIRUSI

Onkogeneza stanice je izrazito složen proces koji prethodi nastanku tumora, no za nastanak tumora, stanica određenog tkiva mora biti transformirana i rasti neograničeno (Cooper, 2000). Kao obavezni unutarstanični paraziti, virusi kodiraju proteine koji reprogramiraju signalne puteve odgovorne za kontrolu proliferacije, diferencijacije, smrti stanice, genomskog integriteta, kao i prepoznavanja od strane imunološkog sustava. To je velikim dijelom kontrolirano staničnim onkogenima (Periša i sur., 2016). Onkogen je stanični ili virusni gen koji može inducirati transformaciju stanica, a onkogeni virusi su oni virusi koji mogu inducirati tvorbu tumora (npr. transformacijom stanica domaćina). Tumor ne nastaje nakon infekcije virusom, već je potrebna je akumulacija međusobno povezanih događaja, te obično protekne niz godina od virusne infekcije do razvoja tumora. Malo je vjerojatno da je sam virus dovoljan za transformaciju normalne stanice u tumorsku. Vjerojatnija je mogućnost da kombinirano djelovanje virusnih proteina i mutacije staničnih gena zajedno vode ka onkogenezi. Članovi šest različitih obitelji životinjskih virusa, nazvanih tumorski virusi, sposobni su izravno uzrokovati zloćudni tumor u pokusnim životinjama ili ljudima (Tablica 1).

Tablica 1. Obitelji tumorskih virusa (Cooper, 2000).

Obitelji virusa	***Ljudski tumori***	***Veličina genoma (kb)***
DNK tumorski virusi		
Hepatitis B virus	**Zloćudni tumor jetre**	**3**
SV40 i poliomavirus	**/**	**5**
Papilomavirusi	**Zloćudni tumor grlića maternice**	**8**
Adenovirusi	**/**	**35**
Herpesvirusi	**Burkittov limfom, tumor nazofarinksa, Kaposijev sarkom**	**100–200**
RNK tumorski virusi		
Retrovirusi	**Akutna limfatična leukemija**	**9**

Dva su značajna mehanizma transformacije stanice onkogenim virusima. Jedni potiču gene odgovorne za rast, a drugi uklanjaju mehanizme kočenja rasta. Neki DNK virusi i retrovirusi uzrokuju perzistentne infekcije tijekom kojih može doći do nekontroliranog rasta stanica, a posljedica su transformacija ili besmrtnost stanice (Presečki i sur., 2002).

Transformiranu stanicu karakterizira neprekidno dijeljenje, gubitak znakova starenja, izmijenjena morfologija i metabolizam, gubitak kontaktne inhibicije te rast u tekućem mediju.

Retrovirusi imaju nekoliko učinkovitih mehanizama za prevođenje stanice u ovo stanje. Neki kodiraju onkogene proteine koji su istovjetni proteinima nadzora rasta, dok drugi onkogeni virusi sadržavaju jedan ili više učinkovitih promotora. Promotori učinkovito stimuliraju transkripciju onkogena, a posljedica čega je transformacija stanica i posljedično tvorba tumora. Za razliku od citocidnih virusa, koji uzrokuju smrt stanice, i virusa koji uzrokuju trajne infekcije, tumorski virusi transformiraju inficirane stanice. Dakle, za transformaciju su nužni preduvjeti izostanak citopatičkog efekta, virusna replikacija mora biti reducirana ili eliminirana (transformirane stanice ne proizvode nove virusne čestice), stanice se moraju nastaviti dijeliti, odnosno živjeti vječno (Presečki i sur., 2002).

Blisko proučavanje virusa i nastanka tumora kod ljudi dovelo je do razvoja novih strategija za prevenciju virusne infekcije koja prethodi transformaciji stanica i eventualno onkogenezi. Najveći nedostatak tradicionalne terapije zloćudnih tumora (kemoterapija i zračenje) je razlikovanje stanica tumora od normalnih stanica što je značajan nedostatak jer dovodi do toksičnosti za pacijente koji se liječe. Ciljane terapije usmjerene protiv virusnih proteina ili generiranje imunoloških odgovora kako bi se spriječila infekcija, odnosno ubile zaražene stanice ili stanice tumora, pokazuju učinkovitije i podnošljivije strategije liječenja

2.1. DNK tumorski virusi

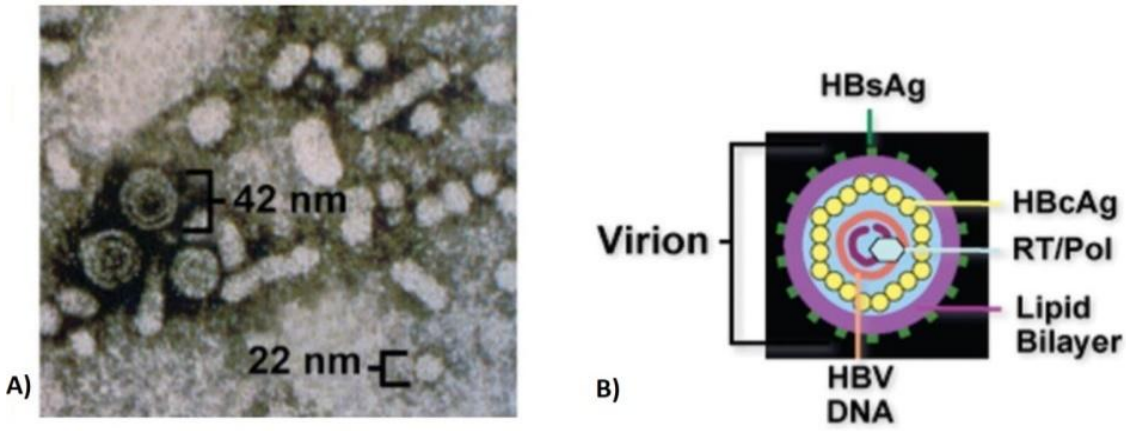
Šest je različitih obitelji tumorskih virusa, odnosno virusa koji su sposobni izravno uzrokovati zloćudne tumore u ljudi ili pokusnim životinjama, a pet od tih obitelji imaju DNK genome i nazivaju se DNK tumorskim virusima; to su virusi koji spadaju u skupine virusa hepatitisa B, SV 40 i poliomavirusi, papilomavirusi, adenovirusi i herpesvirusi.

2.1.1. Virusi hepatitisa B

Infekcije hepatitisa B su značajan globalni zdravstveni problem s procijenjenih 2 milijarde ljudi zaraženih i 1,2 milijuna smrtnih slučajeva godišnje (Liao, 2006). Specifično inficira stanice jetre kod ljudi i kod nekih vrsta životinja kao što su čovjekoliki majmun, svizac, patka i vjeverica.

Virus hepatitisa B ima najmanji genom (približno 3 kb) od svih životinjskih DNK virusa. Virusna čestica ima vanjsku ljusku i lipidnu ovojnicu debljine 7 nm koja ovija unutrašnju jezgru veličine 27nm (Slika 7.). Na ovojnici nalazi se površinski antigen HbsAg (hepatitis B surface antigen), zahvaljujući kojem se virus hepatitisa B spaja na hepatocite s pomoć vlastitih proteina i tako se umnožava. Virus se započinje umnažati tijekom prva 3 dana od početka zaraze. Tijekom prodiranja virusa u stanicu, virusna DNK se pretvara u kompletnu dvolančanu DNK i prenosi u staničnu jezgru, a umnožava se u staničnoj citoplazmi (Presečki i sur., 2002).

Znakovi bolesti javljaju se nakon 45 i više dana. U serumima osoba zaraženim virusom hepatitisa B, prisutna su 3 morfološki zasebna oblika: kuglaste čestice, duguljaste čestice i čestica virusa hepatitisa B koja je izvorno nazvanom Daneovom česticom (Presečki i sur., 2002).



Slika 7. Elektronska mikrofotografija HBV čestica u krvi (**A**); shematski prikaz Daneove čestice (**B**) (izvor: Liang, 2009).

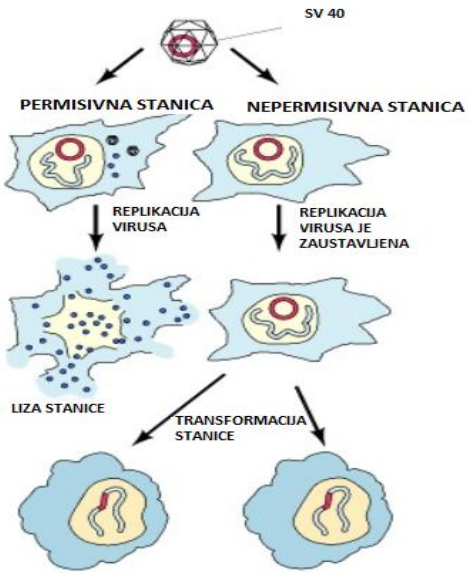
Širenje Hepatitis B virusa je najučinkovitije putem krvi zaražene osobe, premda se virus može pronać i širiti putem sline, sjemene tekućine, majčinog mlijeka, sekreta rodnice i u amnionskoj tekućini.

Infekcija virusom hepatitisa B obično rezultira akutnim oštećenjem jetre, a u 5 do 10% slučajeva razvija se kronična infekcija jetre (Cooper, 2000). Takva kronična infekcija povezana je s više od stostruko povećanim rizikom od nastanka tumora jetre. Infekcija virusom hepatitisa B je osobito česta u dijelovima Azije i Afrike, gdje je povezana s do milijun slučajeva tumora jetre godišnje, što je približno 10% svjetske incidencije zloćudnih tumora (Cooper, 2002). Kronični hepatitis, odnosno infekcije koje traju više od tri mjeseca, može dovesti do ciroze i zatajenja jetre, ali i do razvoja hepatocelularnog tumora (Liao 2006.).

Uvođenje cjepiva protiv virusa hepatitisa B ranih 1980-ih označilo je veliku prekretnicu s onim što bi se moglo smatrati prvim cjepivom za prevenciju zloćudnih tumora, iako je primarni cilj ovog cjepiva bio spriječiti hepatitis. Od tada je više od 110 zemalja usvojilo univerzalnu politiku imunizacije svih novorođenčadi, a osim toga, zemlje koje su uspješno provele ovaj program značajno su smanjile brzinu prijenosa i infekciju u svojim populacijama (Liao, 2006). Medicinska terapija za pacijente inficirane hepatitisom B usredotočila se na uporabu interferona čime se smanjuje replikacija virusa, što smanjuje učestalost komplikacija jetre kod pacijenata koji uspješno reagiraju na liječenje. Tretman interferonom alfa djelotvoran je u 20 do 30 posto slučajeva, a terapija je također ograničena troškovima i nuspojavama (Liao, 2006). Od ostalih antivirusnih sredstava, lamivudine, adefovir, entecavir i telbivudin su učinkoviti u liječenju bolesti hepatitisa B. Uspjeh ovih terapija dosegnuo je točku u kojoj se bolesnici s uznapredovanom cirozom mogu liječiti i bez razvoja hepatitisa B u transplantiranoj jetri (Liao, 2006). Oralna primjena također se istražuje kao način da se ukloni potreba za obučenim osobljem za davanje injekcija.

2.1.2. SV 40 i poliomavirusi

Simian virus 40 (SV40) i poliomavirus modeli su za razumijevanje transformacije stanica na molekularnoj osnovi (Liao, 2006). SV40 i poliomavirus ne induciraju tumore niti transformiraju stanice prirodnih vrsta domaćina - majmuna i miševa. U njihovim stanicama infekcija rezultira replikacijom virusa koji iz stanice izlaze lizijom (Slika 8.).



Slika 8. Utjecaj SV40 virusa na stanicu domaćina (izvor: Liao, 2006).

Takve stanice se nazivaju primljivim (permisivnim) stanicama, i s obzirom da se po završetku infekcijskog ciklusa virusa liziraju, ne mogu se transformirati. Transformacija stanica nastaje infekcijom nepermisivnih (neprimljivih) stanica, u kojima je u određenoj fazi zaustavljena replikacija virusa. Tada je mogućnost integracije virusnog genoma u stanični velika, što može dovesti do slučajne ekspresije specifičnih virusnih gena i eventualne transformacije inficirane stanice. (Liao, 2006).

Poliomavirusi su veličinom i genomom nešto manji od papilomavirusa. Ljudski poliomavirusi (virusi BK i JC) su još uvijek nedovoljno istraženi s obzirom da ih je teško uzgojiti u staničnoj kulturi te obično ne uzrokuju bolesti.

2.1.3. Papilomavirusi - HPV

Ljudski papiloma virusi (HPV) pripadaju obitelji Papovavaridae. Papilomavirusi su mali DNK virusi (genomi od približno 8 kb) koji induciraju i benigne i maligne tumore kod ljudi i raznih životinjskih vrsta. Identificirano je približno 60 različitih tipova humanih papiloma virusa koji inficiraju epitelne stanice nekoliko tkiva. Neki od tih virusa uzrokuju samo benigne tumore kao što su bradavice, dok su drugi uzročnici zloćudnih tumora, osobito cervikalnog i drugih anogenitalnih tumora (Cooper, 2006).

Genom HPV-a je zatvorena kružna, dvolančana DNK i dijeli se na tri područja: područje L (eng. *late*) u kojem su zapisi za strukturne proteine, područje E (engl. *early*) sa zapisima tvorbe proteina odgovornih za razmnožavanje virusa i transformacije stanice (onkogeni učinak), područje R (engl. *regulatory*) za regulacijske proteine koji upravljaju procesima umnožavanja virusa (Presečki i sur., 2002).

Početak infekcije HPV-om uvijek se zbiva na stanicama bazalnog sloja pločastog epitela gdje je prisutna latentna infekcija, uočljiva svjetlosnim mikroskopom. Diobom i sazrijevanjem bazalnih stanica u spinozne stanice, nastaju povoljniji uvjeti za umnožavanje virusa pa slijedi prepisivanje mRNK i tvorba proteina L1 i L2. Međutim, infekcija može dovesti i do postepene tvorbe različitih tumora pločastog epitela što se odvija u tri stupnja: inficiranje, karcinogeni elementi (npr. cigaretni dim, zračenje, kemijski čimbenici itd.), ugradnja virusne DNK u DNK stanice domaćina. U dobroćudnim tumorima virusna DNK je prisutna u obliku episoma (izvankromosomska DNK), a u zloćudnim je uvijek ugrađena u genom stanice domaćina po čemu se razlikuju visokorizični i niskorizični genotipovi HPV-a. Za onkogenezu i infekciju HPV-om je značajno to što među brojnim zaraženim osobama, kod

manjeg broja dolazi do nastanka tumora. Dugo vremensko razdoblje od početka pa do nastanka tumora sugerira na postojanje sinergističkog djelovanja HPV-a i drugih karcinogenih čimbenika (Presečki i sur., 2002).

Godine 2006., profilaktičko cjepivo protiv HPV 16 i 18 odobreno je u SAD-u za uporabu na temelju kliničkih ispitivanja koja su pokazala gotovo stopostotnu zaštitu od ponovne infekcije kroz stvaranje visokih razina neutralizirajućih antitijela. Budući da su ti tipovi HPV-a uzročnik približno 70 posto zloćudnog tumora grlića maternice, razvoj takvog učinkovitog cjepiva važno je za prevenciju tumora vrata maternice (Liao, 2006).

2.1.4. Adenovirusi

Adenovirus pripada obitelji DNK virusa *Adenoviridae* prosječne veličine genoma od oko 35 kb (Cooper, 2000). Nasuprot papiloma virusima, adenovirusi nisu povezani s prirodnim tumorima u ljudi i drugih životinja. Međutim, oni su široko proučavani i važni modeli u eksperimentalnoj biologiji tumora.

Do danas je otkriveno približno 100 serotipova adenovirusa, a najmanje 50 uzrokuje infekcije kod ljudi, dok ostali inficiraju različite sisavce. Adenovirusi su dvolančani DNK virusi bez lipidne ovojnice, kapsida je oblika ikozaedra. Virion adenovirusa sastoji se od ikozaederske proteinske kapside promjera 70 do 100 nm koja okružuje linearni, dvolančani genom DNK.

Geni se prepisuju s oba DNK lanca u oba smjera, ali u različito vrijeme. Nastali rani proteini pospješuju rast stanice i umnožavanje DNK, nakon čega slijedi tvorba kasnih proteina (strukturni proteini). Virus ulazi u stanicu endocitozom nakon adsoropcije. Transformacija adenovirusima rezultat je ekspresije dvaju ranih gena, E1A i E1B, koji su potrebni za replikaciju virusa u primljivim stanicama (Cooper, 2000). Proteini E1A i E1B spajanjem za proteine tumorosupresorskih gena stimuliraju rast primljivih stanica što ubrzava umnožavanje virusnog genoma, a rezultat je smrt stanice. U neprimljivim stanicama oni potiču rast stanice i pridonose onkogenoj aktivnosti virusa. Nekoliko vrsta adenovirusa, osobito iz porodice B,C,D i E, otkriveni su u otpadnim vodama, rijekama, jezerima, vodi u bazenu i u vodi za piće.

Adenovirusi najčešće uzrokuju infekcije među djecom, a reaktivacija virusa javlja se u imunokompromitiranih osoba. Ljudski adenovirusi mogu se umnožavati u različitim vrstama ljudskih stanica ne uzrokujući citopatičke promjene, dok kod određenih životinjskih vrsta mogu uzrokovati tumorske tvorbe. Kao i SV40 i poliomavirusi, adenovirusi liziraju stanice

prirodne vrste domaćina, ali mogu inducirati transformaciju u nekomplementarnim domaćinima.

Potencijal stvaranja tumora prepisuje se sposobnosti određenih adenovirusa (npr. Ad12) u isključivanju ekspresije gena glavnog kompleksa histokompatibilnosti što omogućava transformiranim stanicama prevladavanje obrane domaćina i prerastanje u tumorske tvorbe (Baron, 1996). Dokaz tome je činjenica da većina stanica inficiranih adenovirusima nosi jednu ili više kopija virusnog genoma integriranog u kromosome. Inkorporirani geni predstavljaju skup staničnih gena koji su na mnogo načina uključeni u kontroli rasta. Na primjer, određeni proteini virusa se mogu čvrsto vezati za stanični p53 odgovoran za kontrolu DNK stanice, ili RB protein koji kontrolira diobu stanice i tako doprinijeti transformaciji stanica (Baron, 1996). Budući da mnogi humani tumori ne sadrže tragove adenovirusnih gena ili proizvoda adenovirusnih gena, smatra se da je mogućnost uzrokovanja ljudskih tumora adenovirusima niska (Baron, 1996). Budući da čak i eksperimentalno inducirani tumori mogu izgubiti virusni genom i zadržati onkogeničnost, mehanizam transformacije ljudskih stanica adenovirusima se još uvijek proučava.

2.1.5. Herpesvirusi

Herpesvirusi su među najsloženijim životinjskim virusima, s genomima od 100 do 200 kb (Cooper, 2000). Nekoliko herpesvirusa inducira tumore životinjskih vrsta poput žaba, pilića i majmuna, a humani herpesvirus 8 i Epstein-Barr virus (EBV) povezani nastankom zloćudnih tumora kod ljudi. HHV-8 je godine 1994. izoliran iz pacijenata s Kaposijevim sarkomom, inače relativno rijetkom malignom bolesti prije početka epidemije AIDS-a (Liao, 2006). Način na koji HHV-8 inducira onkogenezu uključuje proliferaciju, preživljavanje i transformaciju posredovanu virusnim proteinima. Latentno eksprimirani HHV-8 proteini promoviraju proliferaciju i preživljavanje stanica, čime mogu pridonijeti staničnoj transformaciji (Periša i sur., 2016).

EBV je učestali virus koji je poznat kao primarni uzročnik infektivne mononukleoze. Otkrili su ga Epstein, Achong i Barr tijekom istraživanja limfoblastne kulture stanica dobivene iz tkiva bolesnika koji je bolovao od Burkittova limfoma (Presečki, 2002). Procjenjuje se da je do 95 % svih odraslih osoba seropozitivno EBV-om, a većina infekcija je subklinička. EBV je također povezan s brojnim malignitetima kao što su Burkittov limfom, limfomi B i T stanica, Hodgkinova bolest, post-transplantacijska limfoproliferativna bolest,

leiomioskarkomi i nazofaringealni tumori (Liao, 2006). Akitvno se ispituju cjepiva koja mogu priječiti primarnu EBV infekciju i koja bi imala najveći utjecaj u dijelovima svijeta koje imaju posebno visoku učestalost specifičnih malignih bolesti. Burkittov limfom je najčešći malignitet kod djece u središnjem dijelu Afrike gdje se EBV i malarija smatraju kofaktorima u njegovoj onkogenezi. Do 95 % djece zaraženo je u dobi od 3 godine, dok se u razvijenim državama poput Sjedinjenih Američkih Država, infekcija obično odgađa do adolescencije. Tumor nazofarinksa je relativno rijedak, ali ima iznimno visoku učestalost u južnoj Kini, za više od 20 puta veću nego u većini populacija (Liao, 2006).

2.2. RNK tumorski virusi

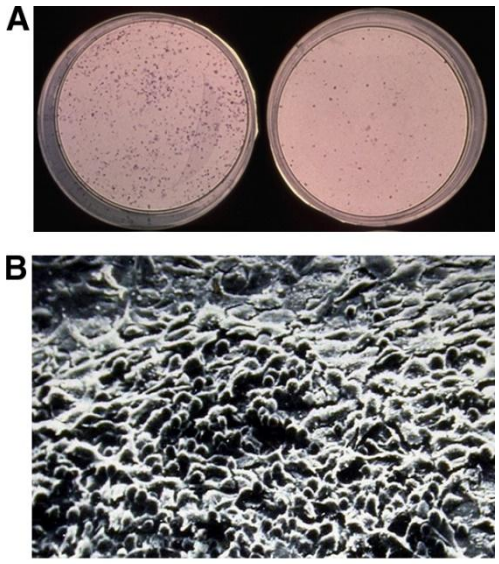
U obitelji *Retroviridae* velik je broj virusa koji uzrokuje leukemije, limfome i sarkome u različitih životinja. Peyton Rous je 1911. godine otkrio virusnu etiologiju zloćudnog tumora mišića u peradi (virus Rousovog sarkoma) i time je započelo razdoblje istraživanja patogenze virusne infekcije koja se očituje tvorbom tumora (Presečki, 2002).

Peyton Rous upamćen je zbog otkrića da se tumor u domaćoj peradi može prenositi na drugu perad preko prethodno filtriranih stanica tumora. Uzročnik se kasnije nazvao Rous sarkoma virus. Značajnost ovog otkrića je u tome što dokazuje kako se tumor može prenijeti zaraženim tkivom. Istraživanjem RS virusa započinju istraživanja onkogenih retrovirusa s ciljem proučavanja molekularnih mehanizama razvoja tumora. Godine 1961. otkriveno je da RS virus sadrži RNK, a od 1970. kada je otkriven enzim reverzna transkriptaza, za te viruse se koristi termin retrovirus (Weiss i Vogt, 2011).

Retrovirusi su jedinstvene građe i osobitog načina umnožavanja. Imaju jednolančanu RNK, a razlikuju se od drugih RNK virusa po načinu tvorbe glasničke RNK (mRNK) i po umnožavanju genoma tijekom kojeg se koriste novonastalom poluvirusnom DNK. Retrovirusi imaju reverznu transkriptazu koja prepisuje (+) RNK genom u (-) DNK kopiju. Pretvorbu nadzire virus, a prijeko je potrebna početnica (ili primer) koja služi u tvorbi aminokiselina.

Pretvorba se odvija u dvije faze. U prvoj fazi reverzna transkriptaza prepisuje (+) lanac RNK pri čemu nastaje hibridni spoj RNK-DNK. A zatim u drugoj fazi, enzim ribonukleaza H (komponenta reverzne transkriptaze) razrađuje (+) lanac RNK pa ostaje samo (-) lanac DNK. Nakon toga se tvori provirusna dvolančana DNK (Presečki, 2002). Novonastala provirusna DNK ima nasljedne zapise za tvorbu novih kopija mRNK ugrađuje u kromosom stanice domaćina virusnom integrazom. Različiti retrovirusi značajno se razlikuju po svom

onkogenom potencijalu. Većina retrovirusa sadrži samo tri gena (gag, pol i env) koji su potrebni za replikaciju virusa, ali ne igraju nikakvu ulogu u transformaciji stanica (Slika 9.). Većinom uzrokuju tumore slučajnom insercijom genoma pokraj staničnog onkogena pa se njegovom ekspresijom stanica domaćina razvija u tumorsku stanicu (Cooper, 2000). Za sada su retrovirusi svrstani u tri podobitelji: Oncovirinae (onkovirusi: HTLV-1, HTLV-2), Lentivirinae (virusi ljudske imunodeficijencije: HIV-1, HIV-2) Spumavirinae (pjenoviti virusi) (Presečki, 2002). HTLV-1 uzrokuje leukemiju T stanica, dok HTLV-2 (HIV) uzrokuje oštećenje imunološkog sustava. Za razliku od HTLV-I, HTL-2 ne uzrokuje tumor izravnim pretvaranjem normalne stanice u tumorsku stanicu. Međutim, pacijenti oboljeli od AIDS-a pate od visoke incidencije nekih malignih bolesti, osobito limfoma i Kaposijevog sarkoma. Ovi zloćudni tumori, koji su također uobičajeni među drugim imunosupresiranim pojedincima, očigledno se razvijaju kao sekundarna posljedica imunosupresije kod pacijenata s AIDS-om (Cooper, 2000).



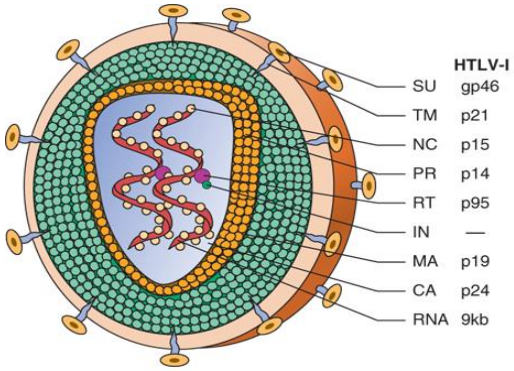
Slika 9. Transformacija stanice uzrokovana RS virusom (izvor: Weiss i Vogt, 2011).

2.2.1. Virus leukemije/limfoma ljudskih stanica tipa 1 i 2 (HTLV-1, HTLV-2)

Prvi retrovirus uzročno povezan s leukemijom u ljudi izdvojen je 1978. godine iz kontinuirane kulture limfoblasta T iz limfnog čvora bolesnika s kožnim limfomom T limfocita (Sezaryjev sindrom).

Promjer HTLV-1 i HTLV-2 je 100-110 nm. Kuglastog je oblika i simetrije ikozaedra (Slika 10.). Genom obavijen je proteinskom kapsidom, nukleokapsida je obavijena

dvoslojnom lipidnom ovojnicom na kojoj se nalaze izdanci. Sadrži gene *gag* (sadrži upute za tvorbu strukturnih proteina središnjeg dijela viriona), *env* (glikoproteini ovojnice potrebne za započinjanje infekcije), *pol* (enzimi za umnožavanje virusa i obratnu transkriptazu) i *gen-tex* (transaktivatorski proteini).



Slika 10. Građa HTLV-1 (izvor: Jameson i sur., 2017).

Biološke osobine i građa genoma HTLV-1 i HTLV-2 različite su od ostalih tumorskih virusa. Uzrokuju transformaciju, ali ne posjeduju onkogene sekvence, nego je njihovo razmnožavanje pod nadzorom proteina nastalih po uputama regulacijskog gena tax-rex (Presečki, 2002). Pretpostavlja se da tax gen igra važnu ulogu u onkogenezi kroz aktivaciju virusne transkripcije, preuzimanje staničnog rasta i mehanizama za staničnu diobu, ali cjelokupni mehanizmi koji dovode do leukemije odraslih T stanica nisu dobro razjašnjeni (Liao, 2006). Sumnja se da infekcija HTLV-1 možda nije dovoljna za transformaciju, a nedavni dokazi upućuju na to da smanjena raznolikost, učestalost i funkcija specifičnih CD8 T-stanica HTLV-1 u domaćinu može imati važnu ulogu u razvoju odraslih T-staničnih leukemija (Liao, 2006).

Procjenjuje se da je HTLV-1 virusom zaraženo 12 do 25 milijuna ljudi. Prenosi se transfuzijama krvi, seksualnim kontaktom i tijekom poroda. HTLV-1 pokazuje poseban tropizam za CD4 stanice, koji se klonalno razmnožava u odrasloj T-staničnoj leukemiji, iako nije poznato kako se to provodi (Liao, 2006). Infekcija HTLV-1 ima vrlo dugačko latentno razdoblje od 20 do 30 godina, ali nakon početka tumora, progresija je brza. Standardna kemoterapija često može dovesti do inicijalne reakcije s djelomičnom ili potpunom remisijom, međutim, recidiv je čest, s očekivanim prosjekom preživljavanja od osam mjeseci.

2.3. Tumorski virusi kod riba

Ribe se u marikulturi uzgajaju u visokoj gustoći nasada u različitim vodenim tijelima gdje postaju osjetljivije na bolesti. Broj novo izoliranih DNK i RNK virusa koji uzrokuju visoku smrtnost među komercijalno važnim vrstama riba stalno raste tijekom posljednjih nekoliko desetljeća. Retrovirusi su otkriveni kod većine vrsta kralježnjaka i etiološki su agensi različitih tumorskih bolesti.

Virusne infekcije s dermatološkim manifestacijama česte su u mnogim tropskim zemljama svijeta. Nekoliko čimbenika kao što su povećanje globalne populacije, povećana potražnja za morskim plodovima i ograničenja u proizvodnji ribarstva neizbježno vode ekspanziji akvakulture. Međutim, akvakultura s visokom gustoćom naseljenosti povezana je s rizicima pojave i širenja virusima uzrokovanih bolesti. Te zarazne bolesti je vrlo teško kontrolirati liječenjem antibioticima ili terapijskim sredstvima. Prevencija i kontrola virusnih bolesti ovisi o različitim čimbenicima kao što su osjetljivost domaćina, okolina, svojstva organizma koji uzrokuju bolesti, način prenošenja bolesti, patogenost virusa.

Općenito, RNK virusi izazivaju značajno teže bolesti kod uzgojnih vrsta riba i stoga je postalo važno proučavati način replikacije i širenje tih virusa. Nekoliko DNK virusa također je izolirano kod različitih riba, uključujući: virus kanalskog soma, herpesvirus, adenovirus, poliomavirus, herpesvirus lososa, koi herpesvirus, poxvirus, iridovirus (Sivasankar, 2017).

Trinaest proliferativnih bolesti kod riba povezano je s jednim ili više RNK retrovirusa: dermalni sarkom štuke, benigna epidermalna hiperplazija štuke, leiomiosarkom ribljeg mjehura atlantskog lososa, benigna epidermalna hiperplazija grgeča, plazmacitoidna leukemija kraljevskog lososa itd. (Carter i Saunders, 2007). Velika većina tumora u riba koje su povezane s retrovirusima lako su vidljive kada se riba pregleda.

2.3.1. Walleye dermal sarkoma virus i walleye epidermal hiperplazija virusi

Retrovirusi su izolirani iz tri tumorske bolesti riba, od kojih dvije utječu na kožu riba. Iz štuke (engl. *walleye*) s kožnim sarkomom i epidermalnom hiperplazijom izolirana su tri retrovirusa koja pripadaju novom rodu, Epsilonretrovirus (Rovnak i Quackenbush, 2010). Epsilonretrovirusi uključuju tri retrovirusa ribe, virus dermalnog sarkoma (WDSV) i viruse epidermalne hiperplazije tipa 1 i tipa 2, skraćeno WEHV-1, WEHV-2 (Rovnak i Quackenbush, 2010).

Walker je prvi izvjestio 1969. godine o dermalnom sarkomu i dermalnoj hiperplaziji kod ribe sakupljenoj iz jezera Oneida u državi New York, a zatim je zabilježeno da se pojavljuju i drugdje u Sjevernoj Americi (Rovnak i Quackenbush, 2010). Najveća incidencija bolesti javlja se tijekom kasne jeseni do proljetnog perioda mriještenja. Kožna oštećenja koja se javljaju kod WEH su široke, ravne, prozirne nakupine na epidermisu veličine od 2-3 mm do promjera 50 mm. Nakupine koje se javljaju kod WDS (Slika 11.) su nasumce raspodijeljene na ribama, višestruke se nakupine često spajaju na površini ljusaka, a veličine su od 0,2-1,0 cm u promjeru.



Slika 11. Prikaz tumora WDS (izvor: Rovnak i Quackenbush, 2010).

Nakon infekcije s WDSV postoji razdoblje ograničene ekspresije virusa, povezane s progresijom tumora, nakon čega slijedi prekidanje proizvodnje virusa i regresija tumora (Rovnak i Quackenbush, 2010). Potpuno razvijeni sarkom s visokim razinama virusa postaje izvor za prijenos virusa budući da se masa tumora odvaja u okolnu vodu tijekom perioda maksimalnog kontakta riba s ribom. Epidemiološka istraživanja ukazuju da se proces odvija jednom u životu domaćina što ukazuje da su ribe otporne na razvoj tumora u narednim godinama (Rovnak i Quackenbush, 2010). Poznato je da virusi sami ne uzrokuju tumore. Međutim, WDS je jedini do sada opisani slučaj gdje virus namjerno uzrokuje tumore da bi se širio među populacijom.

3. ZAKLJUČAK

Opisani virusi prikazuju različite biološke putove malignosti i izazove liječenja nastalih bolesti.

Virusi ovise o metabolizmu domaćina i izvan žive stanice su inertni. Umnožavaju se genski programiranom tvorbom dijelova i sastavljanjem nastalih dijelova u infektivnu česticu.

Virusi ne uzrokuju tumor, već potencijalno transformaciju stanica što može dovesti do razvoja tumora. Virusi uzrokuju približno 20% tumora kod ljudi, a mnogi mehanizmi u procesu onkogenze nisu do kraja ispitani. Za razvoj tumora potrebno je kombinirano djelovanje virusnih proteina i mutacije staničnih gena.

Članovi šest različitih obitelji životinjskih virusa, nazvanih tumorski virusi, sposobni su izravno uzrokovati tumore ljudima ili pokusnim životinjama. Virusi, koji pripadaju pet od tih obitelji, imaju DNK genom i nazivaju se DNK tumorskim virusima, a članovi šeste obitelji tumorskih virusa, retrovirusi, imaju RNK genom u virusnim česticama i repliciraju se putem sinteze DNK virusa u zaraženim stanicama.

Istraživanje virusa i ljudskih tumora dovelo je do razvoja novih strategija za prevenciju infekcije koja može dovesti do onkogeneze. Tradicionalna terapija zloćudnih tumora može dovesti do toksičnosti za pacijente, stoga se testiraju alternativni pristupi liječenju. Prisutnost virusnih genskih produkata u tumoru i prekanceroznim stanicama može se iskoristiti u novim terapijama koje razlikuju te stanice od normalnih stanica. Novije strategije djeluju na inhibiciju virusnih proteina ili na generiranje imunoloških odgovora kako bi se spriječila nova infekcija, odnosno ubile zaražene stanice ili stanice tumora.

DNK i RNK virusi pronađeni su u većine kralježaka pa tako i među ribama. Infekcije izazvane retrovirusima izazivaju značajne malformacije, a među značajnijim su tri kompleksna retrovirusa pronađena kod riba: virus dermalnog sarkoma i virusi tipa 1 i 2 epidermalne hiperplazije. Zanimljivo je da su to jedini virusi koji uzrokuju tumore kako bi se širili.

4. LITERATURA

Baron S. 1996. Medical Microbiology. 4th edition. Galveston: University of Texas Medical Branch, 683-713.

Carter J, Saunders V. 2007. Virology: principles and applications. Chichester: John Wiley and sons, 46-105.

Coffee LL, Casey JW, Bowser PR. 2013. Pathology of Tumors in Fish Associated With Retroviruses: A Review. Veterinary Pathology, 50(3), 390-403.

Cooper GM. 2000. The Cell: A Molecular Approach. 2nd edition. Sunderland: Sinauer Associates, 94-132.

Flint J, Racaniello VR, Rall GF, Skalka AM. 2015. Principles of Virology 4th Edition. Washington DC: ASM Press, 25-80.

Jameson JL, Dennis LK, Fauci AS, Hauser S, Longo D, Loscalzo J. 2017. Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: McGraw-Hill Education Cenveo Publisher, 856-871.

Liang TJ. 2009. Hepatitis B: The Virus and Disease. Hepatology, 49(5), 13-21.

Liao JB, Yale J. 2006. Viruses and human cancer. Biology and Medicine, 79(3-4), 115–122.

Louten J. 2017. Essential Human Virology. GA: Academic Press Elsevier Inc, 64-86.

MacLachlan NJ, Dubovi J. 2016. Fenner's Veterinary Virology. CA: Academic Press Elsevier Inc, 225-231.

Periša D, Brajac I, Poljak I. 2011. Uloga virusa u nastanku malignih tumora kod ljudi. Medicina fluminensis, 47(3), 275-280.

Presečki V, Mlinarič-Galinović G, Punda-Polić V, Lukić A. 2002. Virologija. Zagreb: Medicinska naklada, 53-109.

Peter J, Walker SG, Siddell JL, Arcady RM. 2019. Virus Taxonomy. Dostupno sa https://talk.ictvonline.org/taxonomy/, pristupljeno: travanj 2019.

Rovnak J, Quackenbush SL. 2010. Walleye Dermal Sarcoma Virus: Molecular Biology and Oncogenesis, 2(9), Viruses, 1984–1999.

Sivasankar P. 2017. A review on DNK viral diseases of fish. International Journal of Fisheries and Aquatic Studies, 5(4), 443-450.

Suchman E, Blair C. 2007. Cytopathic effects of viruses protocols. Colorado State University: American Society for Microbiology. Dostupno sa: http://www.asmscience.org/content/education/protocol/protocol.2875?crawler=true pristupljeno: travanj, 2019.

Valenciano AC, Cowell RL, Tyler RD. 2014. Atlas of Canine and Feline Peripheral Blood Smears. Oklahoma: Elsevier Inc.

Weiss RA, Vogt PK. 2011. 100 years of Rous sarcoma virus. The Journal of Experimental Medicine, 208(12), 2351-2355.

White KA, Enjuanes L, Berkhout B. 2011. RNK virus replication, transcription and recombination, RNK Biology, 8(2), 182–183.