

**Комарцова Элеонора Вадимовна**, студент  
Белгородский Государственный Национальный  
исследовательский университет, г. Белгород

**Заворитная Ольга Всеволодовна**, студент  
Белгородский Государственный Национальный  
исследовательский университет, г. Белгород

**Магоян Эльвира Мхитаровна**, студент  
Белгородский Государственный Национальный  
исследовательский университет, г. Белгород

**Стрелкова Алина Марковна**, старший преподаватель, Белгородский  
Государственный Национальный исследовательский университет, Белгород

**Бочарова Ксения Александровна**,  
Кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой микробиологии  
и вирусологии с курсом клинической иммунологии, Белгородский  
Государственный Национальный исследовательский университет, Белгород

## ПАТОГЕНЕЗ КАНЦЕРОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ ВИРУСА ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА 8 ТИПА, ВИРУСА ГЕПАТИТА В И ВИРУСА ГЕПАТИТА С

**Аннотация:** инфицирование ВГЧ-8, ВГВ и ВГС является фактором риска развития онкологии. в результате взаимодействия вирусов с клетками хозяина. Канцерогенез запускается кодируемыми вирусами белками, которые стимулируют иммортализацию и трансформацию клеток. Помимо этого, к развитию опухоли приводит воспаление, вызываемое этими вирусами.

**Ключевые слова:** канцерогенез, микроРНК, активные формы кислорода, воспаление, вирусы гепатита, ВГЧ-8.

Эпидемиологические исследования различных видов рака указывают на участие в их развитии трансмиссивных биологических агентов, главным образом онковирусов, которые способны встраивать свой генетический материал в ДНК клетки-хозяина, что приводит к нарушениям нормальных клеточных процессов, неконтролируемому делению клеток и, в конечном итоге, образованию опухолей. Ежегодно во всем мире диагностируется более 14 миллионов случаев рака, причем более 15% из них связаны с канцерогенными инфекциями [1]. Процесс онкогенеза обусловлен сложным взаимодействием между вирусными факторами и организмом хозяина. Так вирусы, ассоциированные с раком человека, обеспечивают их выживание и пролиферацию за счет активации нескольких клеточных процессов, включая воспаление, миграцию и инвазию, устойчивость к апоптозу и супрессоры роста. Кроме того, большинство онковирусов человека уклоняются от иммунного обнаружения и могут активировать сигнальные каскады, связанные с усиленной пролиферацией и ангиогенезом. Однако важно отметить, что в вирусном онкогенезе вирусы необходимы, но недостаточны для возникновения рака, поэтому заболеваемость раком значительно ниже, чем распространенность вирусов-возбудителей [2]. Переход базовой вирусной инфекции в канцерогенез является длительным из-за участия таких факторов, как осложнения



иммунитета, клеточные мутации и воздействие других раковых агентов. Вирусы, участвующие в развитии рака человека – это вирус гепатита В (ВГВ), вирус гепатита С (ВГС), вирус герпеса человека (ВГЧ). Статистические данные показателей смертности от вирусных гепатитов неутешительны и доказывают необходимость изучения патогенеза канцерогенного действия ВГВ и ВГС, на основе чего проводить диагностику и своевременное лечение пациентов.



**Рисунок 1.** Динамика показателя смертности от вирусных гепатитов (в том числе – стандартизованного) в Российской Федерации в 2015–2020 гг., на 100 000 населения. Вертикальными линиями показаны границы 95% доверительных интервалов.

В данной статье рассматриваются некоторые биологические факторы, способствующие вирусному онкогенезу.

Онкогенные вирусы на вирус-опосредованную клеточную иммортализацию оказывают прямое или косвенное воздействие. Прямые механизмы включают дерегулируемую экспрессию клеточных онкогенов или генов-супрессоров опухолей, на которую влияет интеграция вирусного генома в геном хозяина (например, вирус гепатита В) или экспрессия вирусных онкогенов (например, герпесвирусов), которые инактивируют основные регуляторы стабильности генома и клеточного цикла, что приводит к повреждению ДНК и трансформации клетки-хозяина. К косвенным механизмам трансформации относятся повреждение тканей, вызванное иммунными клетками и хроническим воспалением, или установление иммуносупрессии вследствие вирусной инфекции, что приводит к ингибированию механизмов противоопухолевого надзора.

Онкогенные вирусы представлены во всех группах вирусов, наиболее актуальными являются ДНК-вирусы, а именно вирус гепатита В, вирус герпеса человека 8 типа (ВГЧ-8). Группа РНК-вирусов представлена вирусом гепатита С (ВГС).

МикроРНК представляют собой короткие некодирующие РНК длиной 22 нуклеотида, которые посттранскрипционно регулируют экспрессию генов и играют важную роль в развитии, росте клеток, процессах дифференцировки, выживании или регуляции апоптоза у различных эукариотических организмов [3]. Большинство онкогенных вирусов экспрессируют микроРНК для регуляции экспрессии собственных генов или влияния на экспрессию генов хозяина и, таким образом, способствуют канцерогенным процессам.



### **Вирус герпеса человека 8 типа**

Еще одним онковирусом является вирус герпеса человека 8 типа (HHV-8) из семейства *Herpesviridae*. Его называют саркомно-ассоциированным вирусом герпеса Капоши (KSHV), поскольку он является возбудителем саркомы Капоши (СК) – пролиферативного заболевания сосудистых и лимфатических эндотелиальных клеток. Инфекция ВГЧ-8 в основном проявляется у пациентов с ослабленным иммунитетом [10]. Помимо СК, HHV-8 вызывает первичную выпотную лимфому или мультицентрическую болезнь Кастанмана, причем обе они поражают В-клетки [11]. HHV-8 влияет на пролиферацию и клеточный цикл инфицированных клеток благодаря гомологии последовательности с генами хозяина. В латентной фазе вирусной инфекции экспрессируются вирусный циклин D, регулирующий клеточный цикл, а также вирусный белок FLICE, который является ингибитором апоптоза, факторы ответа вирусного интерферона, модулирующие иммунную систему и влияющие на пролиферацию.

KSHV кодирует 12 вирусных пре-микроРНК, которые эволюционируют в 25 зрелых микроРНК, сгруппированных вместе. Важно отметить, что латентность вируса имеет решающее значение для развития опухоли [12]. МикроРНК KSHV участвуют в регуляции жизненного цикла вируса, воздействуя как непосредственно на ключевые вирусные гены, так и опосредованно, через клеточные гены, регулирующие репликацию вируса и, таким образом, способствующие онкогенезу. Вирусные микроРНК являются модуляторами латентно-литического переключателя, поскольку они репрессируют R-транскриптор, регулятор литической индукции [13]. Латентная фаза вирусной инфекции поддерживается также метилированием промотора RTA, которое обеспечивается ДНК-метилтрансферазой 1 (DNMT1). Активность этой метилтрансферазы регулируется KSHV микроРНК, которая инактивирует ее супрессор, влияя на клеточный цикл и контроль клеточной дифференцировки [13].

МикроРНК KSHV играют также роль в распространении и ангиогенезе СК. Некоторые микроРНК отрицательно регулируют экспрессию тромбоспондина 1 (THBS1), который является антагонистом ангиогенеза, и его подавление приводит к аномальному ангиогенезу и пролиферации KSHV-инфицированных клеток. Другая микроРНК, способствующая диссеминации и ангиогенезу, активность которой стимулирует путь STAT-3, приводит к миграции клеток и инвазии клеток СК. МикроРНК KSHV способствуют развитию СК и других KSHV-ассоциированных злокачественных новообразований за счет остановки клеточного цикла, выживания клеток и клеточной трансформации. KSHV способствует этим процессам, подавляя аэробный гликолиз и окислительное фосфорилирование при питательном стрессе. Одна из микроРНК, которая представляет собой антиапоптотическую микроРНК, которая подавляет экспрессию белка p21, ингибитора циклин-зависимых киназ и ключевого индуктора остановки клеточного цикла, и, таким образом, способствует выживанию вирусно-трансформированных клеток.

KSHV влияет на экспрессию и функцию клеточных микроРНК. Было выявлено, что белок KSHV K15 через вирусный домен SH2 способствует метастазированию опухоли и ангиогенезу KSHV-ассоциированным путем регуляции клеточных микроРНК. Кодированный KSHV белок подавляет экспрессию цитокинового C-X-C хемокинового рецептора типа 4 (CXCR4) через апрегуляцию клеточных микроРНК. CXCR4 играет ключевую роль в удержании незрелых эндотелиальных клеток в костном мозге, а его подавление способствует преждевременному высвобождению этих клеток в кровообращение и развитию СК. Потенциальные биологические последствия известных дифференциально экспрессируемых микроРНК включают содействие выживанию клеток и латентной инфекции, ингибирование иммунного ответа хозяина или индуцирование критической клеточной сигнализации.

Также в канцерогенезе играют роль антигены KSHV. Латентно-ассоциированный ядерный антиген (LANA), кодируемый KSHV, представляет собой латентный белок, регулярно



экспрессируемый при всех KSHV-ассоциированных заболеваниях. LANA важен для регуляции экспрессии вирусных и клеточных генов, а также имеет решающее значение для поддержания вирусного генома. LANA взаимодействует с несколькими генами-супрессорами опухолей, такими как p53 и pRb, что позволяет предположить, что LANA может играть роль в продвижении онкогенеза [14].

KSHV кодирует vIRF (вирусные интерферон-регуляторные факторы KSHV), которые имеют значительное сходство последовательностей с семейством белков IRF человека. ИФН стимулируют противовирусное состояние в клетке-мишени, модифицируя пути передачи сигнала, такие как увеличение транскрипции главного комплекса гистосовместимости (МНС) I, регуляция клеточного цикла через индуцированную транскрипцию p21 и, возможно, через p53-независимый апоптоз. Кодируемые KSHV IRF имеют функциональную гомологию с IRF-2 человека, который, как известно, ингибирует передачу сигнала IFN-L. Функция IRF не ограничивается врожденным иммунным ответом, поскольку они также играют важную роль в модуляции клеточного роста, дифференцировки и апоптоза. Таким образом, дерегуляция этих функций может привести к онкогенезу. Действительно, KSHV-vIRF были идентифицированы как эффективные ингибиторы передачи сигналов интерферона и модуляторы клеточных онкогенных путей. Важно отметить, что vIRF1 значительно снижает уровни фосфорилирования p53 на остатке серина 15, что приводит к увеличению убиквитинирования p53 на MDM2, что приводит к деградации p53. Кроме того, vIRF1 напрямую взаимодействует с ДНК-связывающим доменом (DBD) p53 и подавляет ацетилирование p53, что приводит к ингибированию активности p53 и p53-опосредованного апоптоза.

### **Вирус гепатита В**

Вирус гепатита В (HBV/ ВГВ) относится к семейству *Herpesviridae*. Помимо ГЦК, ВГВ-инфекция ассоциирована с В-клеточной неходжкинской лимфомой (В-НХЛ) и карциномой носоглотки, но точный вирус-ассоциированный патогенез до сих пор неясен.

HBV-ассоциированные опухоли развиваются спустя несколько десятилетий после инфицирования. Из этого следует, что важным фактором для развития опухолей, ассоциированных с ВГВ, является продолжительность интегративной инфекции и экспрессии вирусных белков [8].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), вирусы гепатита В и С вызывают около 80% всех первичных злокачественных опухолей печени. Кроме того, известно, что в странах, где хроническое инфицирование ВГВ носит частый характер, до 25% первичных раков печени связывают с вирусом гепатита В [5].

Геном ВГВ кодирует четыре ORF, которые состоят из генов поверхностных белков (preS1, preS2 и S), генов основных белков, полимераз и генов белка HBx. На онкогенез влияют прямые механизмы вируса, такие как активность вирусного онкопротеина HBx или поверхностных белков в транскрипционной регуляции, регуляция репарации ДНК или экспрессии микроРНК и/или интеграция вирусной ДНК в геном хозяина в непосредственной близости от хрупких участков. Кроме того, ВГВ способствует развитию опухолей по косвенным механизмам (например, хроническое воспаление).

Высокоспецифичной к гепатоцитам является miR-122, которая поддерживает дифференцированный фенотип клеток, и его подавление наблюдалось в клеточных линиях ГЦК, а также в клинических образцах. MiR-122 отрицательно регулирует экспрессию опухолевого промотора, N-мус-регулируемого гена 3 (NDRG3), или фактора связывания гипофизарного опухолеобразующего гена 1 (PTTG1), апрегуляция которого, из-за потери экспрессии miR-122, приводит к росту клеток и инвазии в опухоль ГЦК [15]. Рост опухолевых клеток также регулируется циклином G1, экспрессия которого увеличивается в зависимости от подавления miR-122. Канцерогенные механизмы HBV реализуются при непосредственном



участии высококонсервативного белка HBx. Было выявлено, что снижение уровня miR-122 в клетках ГЦК обусловлено белок-белковой активностью вирусного белка HBx с рецептором-гамма, активируемым пероксисомными пролифераторами, который в норме усиливает транскрипцию miR-122 путем связывания с его промотором. Помимо miR-122, белок HBx дополнительно влияет на экспрессию клеточного miR-29a, который повышен в HBx-трансфицированных клетках гепатомы и апрегуляция которого положительно коррелирует с метастатическим потенциалом. MiR-29 нацелена на МНС-цепочечный белок I класса A (MICA) или MICB, снижение экспрессии которого приводит к ограниченной активности естественных клеток-киллеров (NK) и способствует развитию хронической инфекции. Кроме того, HBx снижает уровень miR-101, усиливая онкогенез за счет эпигенетического подавления генов-супрессоров опухолей (TSG). Эта микроРНК нацелена на ДНК-метилтрансферазу 3A (DNMT3A), которая катализирует метилирование промоторных областей TSG и, таким образом, ингибирует их экспрессию.

О связи ВГВ с возникновением ГЦК свидетельствует и то, что у подавляющего большинства больных ГЦК (в отличие от пациентов без рака) выявляются интеграции ДНК HBV в геном гепатоцитов. Причем относительная распространенность вирусных интеграций в тканях опухоли намного выше, чем в окружающих тканях печени [7].

### **Вирус гепатита С**

Вирус гепатита С (ВГС) относится к семейству Flaviviridae и является единственным представителем группы РНК-вирусов, который связан с развитием опухолей. ВГС поражает гепатоциты и вызывает острую инфекцию, которая в 75–80% случаев прогрессирует в хроническое заболевание, повышая риск развития цирроза печени и/или гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Онкогенезу, ассоциированному с ВГС, способствуют как прямые механизмы, которые включают активность вирусных белков, таких как основные и неструктурные белки, которые способствуют канцерогенезу через взаимодействие с клеточными факторами, приводящими к активации опухолевых путей и трансформации клеток, так и косвенные механизмы, которые включают стимулирование воспаления и окислительного стресса [4].

Вирус гепатита С в 25% случаев является причиной развития гепатоцеллюлярной карциномы. Более того, риск развития неходжкинских лимфом у инфицированных ВГС в 5 раз выше, чем у неинфицированных [5].

Одной из функций, приписываемых нескольким продуктам гена ВГС, является индукция производства активных форм кислорода (АФК). Окислительный стресс, индуцируемый либо непосредственно вирусом, либо косвенно через активацию воспалительной реакции, был предложен в качестве основного механизма действия повреждения печени при гепатите С [9].

Сообщалось, что как ядро HCV, так и белки NS5A индуцируют продукцию АФК, включая супероксид и перекись, путем активации внутриклеточного высвобождения кальция.

Помимо непосредственно индуцированной генерации АФК этими белками ВГС, хроническое воспаление с продукцией провоспалительных цитокинов может привести к дополнительному влиянию АФК. Эти многочисленные источники продукции АФК создают проканцерогенную среду, что провоцирует повреждение хромосом.

Нет никаких доказательств того, что ВГС кодирует свои собственные микроРНК. Однако жизненный цикл ВГС может регулироваться микроРНК хозяина, которые нацелены на мРНК хозяина. Были обнаружены гепатоспецифичные кластеры, которые облегчают репликацию РНК ВГС за счет регуляции сигнального пути, и влияют на продукцию частиц ВГС, ингибируя гены, связанные с сигнальными путями липидного обмена.



Существует множество исследований, в которых сообщается о нерегулируемой экспрессии в опухолях клеточных микроРНК, характерных для ВГС. При помощи сигнального пути Wnt, эта микроРНК активирует пролиферацию гепатоцитов, и ингибирует апоптоз. Кроме того, росту, пролиферации и канцерогенезу гепатоцитов способствует подавление регуляции потенциальных драйверов ВГС [6].

При сравнении микроРНК в ВГВ- и ВГС-ассоциированных ГЦК было выяснено, что при ГЦК, ассоциированной с ВГС, дифференциально дерегулируемые микроРНК связаны с регуляцией иммунного ответа, презентацией антигена, клеточным циклом или липидным метаболизмом, в то время как при ГЦК, ассоциированной с ВГВ, они скорее вовлечены в пути, регулирующие гибель клеток, повреждение ДНК или передачу сигнала [7].

### **Заключение**

Высокая распространенность ВГЧ-8, ВГВ и ВГС во всем мире, ограниченные терапевтические возможности, доступные в настоящее время для лечения хронических инфекций, глобальный количественный рост онкобольных, высокий уровень смертности этих пациентов и тесная корреляция между данными инфекциями и развитием рака вызвали значительный интерес к пониманию биологии рассматриваемых нами вирусов и выяснению молекулярных механизмов, лежащих в основе развития вирус-ассоциированной онкологии. В канцерогенезе вирусов герпеса человека (ВГЧ-8), гепатита В и С механизмы действия вирусных микроРНК играют важную роль. Также имеет значение воспаление, приводящее к образованию АФК. Необходимы дополнительные исследования для более точного понимания канцерогенного действия микроРНК и АФК, поскольку они могут быть важны для ранней диагностики вирус-ассоциированных опухолей и их неинвазивного лечения.

### *Список литературы:*

1. Martyn Plummet 1, Catherine de Martel 2, Jerome Vignat 2, Jacques Ferlay 2, Freddie Bray 2, Silvia Franceschi // Global burden of cancers attributable to infections: a synthetic analysis / Lancet Glob Health 4 (9), 2016 г.
2. Бувар В., Баан Р., Стрейф К., Гроссе Ю., Секретан Б., Эль Гиссасси Ф., Бенбрахим-Таллаа Л., Гуха Н., Фримен К., Галичет Л. // Обзор канцерогенов для человека – Часть Б: Биологические агенты. / Ланцет Онкологии, 2015.
3. Комина А.В., Лаврентьев С.Н.3, Рукша Т.Г. // МикроРНК и малые интерферирующие РНК как инструменты направленной регуляции клеточных процессов для терапии онкологических заболеваний / Бюллетень сибирской медицины 19 (1), 2020.
4. Vescovo T., Refolo G., Vitagliano G., Fimia G.M., Piacentini M. // Molecular mechanisms of hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma. / Clin. Microbiol. Infect., 2016.
5. Алиева Е. И., Антонова А. О., М. Д. Верховская // Вирусный канцерогенез. Обзор литературы по проблеме / Вестник Челябинского государственного университета. Образование и здравоохранение. №4 (16), 2021.
6. Shifeng Huang, Yan Xie, Ping Yang, Pu Chen // HCV core protein-induced down-regulation of microRNA-152 promoted aberrant proliferation by regulating Wnt1 in HepG2 cells / PLoS One 9 (1), 2014.
7. Areeg M Dabbish, Hana M Abdelzاهر, Moustafa Abohawya, Samir Shamma, Yosra H Mahmoud // Prognostic MicroRNA Panel for HCV-Associated HCC: Integrating Computational Biology and Clinical Validation / Cancers 14 (13), 2022.
8. Бацких С.Н. // Перенесенный гепатит В: разрешившаяся проблема или мнимое благополучие?: обзор / Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2021.



9. Мамедов М. К., Михайлов М. И. // Оценка онкологических аспектов в изучении вирусного гепатита С / М.: Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение, 2019.
10. Кричевская Г. И. // Заболевания и синдромы, ассоциированные с вирусом герпеса человека 8 типа (ВГЧ-8) / Российский офтальмологический журнал, том 9, №4, 2016.
11. Меликян А. Л., Егорова Е. К. // Болезнь Кастанеллана / Онкогематология том 11, 2016.
12. Чубенко В. А. // Вирус-ассоциированные опухоли с точки зрения клинициста: от эпидемиологии до лечения / Практическая онкология, том 19, №4, 2018.
13. Киселёва Н. П., Киселёв Ф. Л. // Эпигенетическая регуляция генов в вирус-ассоциированных опухолях человека / Успехи молекулярной онкологии, 2014.
14. Казанцева К.В., Молочков А.В., Молочков В.А., Сухова Т.Е., Прокофьев А.А., Каприн А.Д., Галкин В.Н., Иванов С.А., Каплан М.А., Романко Ю.С., Попучиев В.В. Саркома Капоши: патогенез, клиника, диагностика и современные принципы лечения. Российский журнал кожных и венерических болезней 18 (1), 2015.
15. Сергеев М. Н., Шевалдин А. Г., Рахманова А. Г., Слепцова С. С., Ляшенко Е.А., Шаройко В. В. // Молекулярные маркеры гепатоцеллюлярной карциномы. Перспективы ранней диагностики / ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии, том 6, №3, 2014.

