

# Uloga virusa u nastanku malignih tumora kod ljudi

## The role of viruses in human carcinogenesis

Darinka Periša<sup>1\*</sup>, Ines Brajac<sup>1</sup>, Ivica Poljak<sup>2</sup>

**Sažetak.** Procjenjuje se da virusne infekcije pridonose nastanku 15 – 20 % svih malignih tumora ljudi. Kao obligatorni intracelularni paraziti, virusi kodiraju proteine koji reprogramiraju signalne puteve odgovorne za kontrolu proliferacije, diferencijacije, smrti stanice, genomskog integriteta, kao i prepoznavanja od strane imunološkog sustava. Virusni sustavi podržavaju koncept da je za razvoj tumora potrebna akumulacija međusobno povezanih događaja. Virus koji su do sada prihvaćeni kao etiološki čimbenici ljudskih malignoma uključuju hepatitis B virus, Epstein-Barr virus, humani papiloma virus, virus leukemije ljudskih T-stanica, hepatitis C virus, te još nekoliko ljudskih onkogenih virusa. Obično protekne niz godina od infekcije do razvoja tumora i većina inficiranih osoba ne razvije rak, iako imunološki kompromitirane osobe pokazuju veći rizik za nastanak tumora povezanih s virusima. Malo je vjerojatno da je virus sam dovoljan da transformira normalnu stanicu u tumorsku. Vjerojatnija je mogućnost da kombinirano djelovanje virusnih proteina i mutacije staničnih gena zajedno vode tumorogenezi.

**Ključne riječi:** onkogeni virusi, tumorogeneza

**Abstract.** It is estimated that viral infections contribute to 15-20 % of all human cancers. As obligatory intracellular parasites, viruses encode proteins which reprogramme host cellular signalling pathways which in turn control proliferation, differentiation, cell death, genomic integrity, and recognition by the immune system. Viral systems support the concept that cancer development occurs by accumulation of multiple cooperating events. Viruses are now accepted as etiologic factors of human cancer, and include hepatitis B virus, Epstein-Barr virus, human papillomaviruses, human T-cell leukemia virus and hepatitis C virus, plus several candidate human cancer viruses. Many years may pass between initial infection and tumor appearance. Most infected individuals do not develop cancer, although immunocompromised individuals are at elevated risk of viral-associated cancers. It is unlikely that a tumor virus is sufficient to convert a normal cell to a tumor cell. Rather, a combination of the action of viral proteins and cellular gene mutation cooperate to drive tumorigenesis.

**Key words:** human tumor viruses, tumorigenesis

<sup>1</sup>Klinika za dermatovenerologiju, KBC Rijeka, Rijeka

<sup>2</sup>Klinika za infektologiju, KBC Rijeka, Rijeka

Primljeno: 21. 1. 2011.

Prihvaćeno: 7. 4. 2011.

Adresa za dopisivanje:

**\*Darinka Periša, dr. med.**

Klinika za dermatovenerologiju, KBC Rijeka

Krešimirova 42, 51 000 Rijeka

*e-mail:* darinka.perisa@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

## UVOD

Brojni infektivni uzročnici, poput virusa, bakterija i parazita, povezani su s nastankom tumora kod ljudi. Onkogeni virusi (OV) smatraju se bitnim patogenetskim čimbenikom u čak 20 % slučajeva nastanka malignoma<sup>1-4</sup>. Dovode do transformacije inficiranih stanica, nekontroliranog rasta i posljedne pojave tumora.

Virus je najčešće odgovoran za inicijalni korak u razvoju tumora, dok virusni genom može biti

Procjenjuje se da virusne infekcije pridonose nastanku 15 – 20 % svih malignih tumora ljudi. Kao obligatorni intracelularni paraziti, virusi kodiraju proteine koji reprogramiraju signalne puteve odgovorne za kontrolu proliferacije, diferencijacije, smrti stanice, genomske integriteta, kao i prepoznavanja od strane imunološkog sustava.

oslabljen ili izgubljen tijekom progresije tumora<sup>2</sup>. Ključna je značajka OV-a sposobnost da inficiraju, ali ne ubiju stanicu domaćina, uspostavljajući na taj način dugotrajnu infekciju s razvojem brojnih načina izbjegavanja imunološkog odgovora domaćina. Takva je dugotrajna interakcija između virusa i domaćina ključno obilježje onkogeneze<sup>2</sup>. Osim virusa, pri nastanku tumora važnu ulogu ima i imunogena konstitucija domaćina, kao i utjecaj vanjskih čimbenika.

Epidemiološka i molekularna istraživanja sugeriraju postojanje više događaja tijekom tumorogeneze, ali genska mutacija smatra se glavnim čimbenikom patogeneze. Značajno je da transformirane stanice steknu sposobnost da se dijele i preživljavaju u uvjetima koji bi inače doveli do prestanka rasta ili smrti stanice<sup>1-3</sup>.

Do sada su brojni virusi povezani s malignim tumorima kod ljudi. Virus leukemije/limfoma ljudskih stanica tip 1 i 2 (HTLV 1 i HTLV 2) mogu uzrokovati leukemiju limfocita T odraslih osoba i tropsku spastičku parezu, odnosno leukemiju vlasastih stanica<sup>3-15</sup>. Ljudski papiloma virusi (HPV) mogu uzrokovati rak grlića maternice, anogenitalne karcinome, karcinome glave i vrata, a istražuje se i povezanost HPV-a s nastankom karcinoma pluća i dojke<sup>1-3,5,7,9</sup>. Ljudski herpesvirus 8 (HHV-8) povezuje se s Kaposijevim sarkomom<sup>1,2</sup>. Epstein-Barrov virus uzročno

se povezuje s Burkittovim limfomom, nazofaringealnim karcinomom, posttransplantacijskim limfomima i Hodgkinovom bolešću<sup>3,10</sup>. Virus hepatitisa B i C (HBV, HCV) povezani su s nastankom hepatocelularnog karcinoma<sup>1-3</sup>.

## VIRUSI LEUKEMIJE/LIMFOMA LJUDSKIH T-STANICA TIPA 1 I 2 (HTLV-1 I HTLV-2)

HTLV-1 i HTLV-2 mogu uzrokovati leukemiju ljudskih T-limfocita odraslih i tropsku spastičku parezu, odnosno leukemiju vlasastih stanica<sup>1,2</sup>. Latentni period između početne infekcije i nastanka neoplazme kod ovih virusa traje od nekoliko godina do nekoliko desetljeća. Procjenjuje se da je oko 20 milijuna ljudi u svijetu zaraženo s HTLV-1, a samo 2 – 6 % inficiranih razvije leukemiju. Virusni Tax protein glavni je transformacijski protein HTLV-1 virusa. Tax protein modulira ekspresiju virusnih gena uz pomoć virusne LTR (engl. *long terminal repeats*) sekvencije, izaziva poremećaj regulacije brojnih staničnih transkripcijskih signalnih puteva, uključujući NFkB<sup>1-3</sup>. Tax ulazi u interakciju sa staničnim transkripcijskim koaktivacijskim molekulama, a rjeđe se direktno veže na promotorske ili pojačivačke sekvencije. Sposoban je funkcionalno inaktivirati tumor supresorski gen p53, a između ostalog inducira o interleukinu-2 ovisni rast mišjih T-limfocita. Tax je otkriven u samo 40 % leukemijskih stanica, što sugerira da je možda potreban samo za početak transformacije, ali ne i za održavanje transformiranog fenotipa. Tax protein je glavni cilj citotoksičnih T-limfocita domaćina, stoga potiskivanje Tax ekspresije omogućava inficiranim stanicama da izbjegnu imunološki nadzor i na taj način preferira odabir transformiranih stanica tijekom progresije limfoma. Tax također može uzrokovati gensku nestabilnost, prvenstveno aneuploidiju koja je redovit nalaz u stanicama adultnog T-staničnog limfoma<sup>1-3,11-17</sup>.

## HEPATITIS C VIRUS (HCV)

Perzistentna infekcija HCV-om povezuje se s hepatitisom, steatozom jetre, cirozom i hepatocelularnim karcinomom. Prevalencija među davateljima krvi je 0,2 – 2 %, dok je među intravenskim korisnicima droga čak 80 %. Tijekom replikacije HCV genoma dolazi do aktivacije staničnih proteina uključenih u obranu protiv virusa, uključujući

interferon, interferon regulacijske faktore, kao i aktivatora transkripcije gena koji stimuliraju interferon i NFkB. Postoje brojni kofaktori koji uz HCV infekciju pridonose nastanku hepatocelularnog karcinoma, uključujući koinfekciju virusom hepatitisa B i prekomjerno konzumiranje alkohola. Proteini HCV-a mogu aktivirati stanične onkoproteine i inaktivirati tumor supresorske gene poput p53, CREB2/LZIP i pRB. Pored toga, HCV može izazvati gensku nestabilnost, što sugerira da određeni virusni proteini imaju i mutacijsku sposobnost<sup>2,3,18-22</sup>.

### HUMANI PAPILOMA VIRUS (HPV)

Kožni genotipovi HPV-a 5 i 8 mogu se smatrati visokorizičnim u osoba koje boluju od bradavičaste epidermodisplazije (lat. *epidermodysplasia verruciformis*), jer se u oko 30 % ovih bolesnika na suncu izloženim dijelovima kože razvije planocelularni karcinom<sup>1,3,23</sup>.

Sluznički genotipovi HPV-a pokazuju sklonost poglavito prema neorožnjenom mnogoslojnom pločastom epitelu. Niskorizični sluznički humani papiloma virusi (HPV 6 i 11), uzrokuju spolne bradavice, dok visokorizični virusi, (HPV 16 i 18), uzrokuju intraepitelne displazije koje progrediraju u planocelularne karcinome<sup>5-8</sup>.

Područja E6 i E7 genoma HPV-a značajna su u onkogenezi, a radi se o jedinim virusnim proteinima koji su dosljedno izraženi u HPV pozitivnim karcinomima<sup>3</sup>. Protein E6 visokorizičnog HPV-a stvara kompleks s p53 proteinom i tako posreduje njegovoj razgradnji. Smanjena ekspresija p53 čini stanicu neosjetljivom na oštećenja DNK i omogućava takvim stanicama da izbjegnu apoptozu. Protein E7 čini komplekse s pRB i inaktivira ga, čime je stanica sklonija ulasku i zaostajanju u S-fazi, što stimulira replikaciju DNK, a time i povećanu proliferaciju stanica. Ekspresijom visokorizičnih E6 i E7 onkoproteina pogođen je glavni protutumorski put, čime su stvoreni uvjeti za nastanak i održavanje transformiranog fenotipa stanica. Novi stanični fenotipovi sklone su akumulaciji mutacija, otporni su na protuproliferacijske signale i sigurnosne stanične mehanizme koji u normalnim uvjetima čuvaju staničnu diobu. Takvi keratinociti u histološkom preparatu pokazuju visok stupanj displazije (tzv. premaligne stanice)<sup>1,3,4</sup>. Do razvoja tumora ne dolazi brzo nakon transformacije stanica, nego kroz duži vremenski period i

uz pomoć drugih kofaktora, poput pušenja, uzimanja kontracepcijskih lijekova, pridruženih infekcije i kroničnih inflamatornih lezija<sup>12-14</sup>.

### HEPATITIS B VIRUS (HBV)

Procjenjuje se da preko 400 milijuna ljudi u svijetu možemo nazvati kroničnim nosiocima HBV-a, a velika je većina infekcija asimptomatska. HBV ima kružnu, djelomično dvolančanu DNA, koja kodira proteine ovojnice, jezgre i X protein. Kronična upala zajedno s povećanom proliferacijom hepa-

Virusi leukemije/limfoma ljudskih stanica tip 1 i 2 mogu uzrokovati leukemiju limfocita T odraslih osoba i trop-sku spastičku parezu, odnosno leukemiju vlasastih stanica. Ljudski papiloma virusi (HPV) mogu uzrokovati rak grlića maternice, anogenitalne karcinome, karcinome glave i vrata, a istražuje se i povezanost HPV-a s nastankom karcinoma pluća i dojke. Epstein-Barrov virus uzročno se povezuje s Burkittovim limfomom, nazofaringealnim karcinomom, posttransplantacijskim limfomima i Hodgkinovom bolešću.

tocita može rezultirati rearanžmanom integriranih virusnih i susjednih staničnih sekvencija. Štoviše, integracija može rezultirati delecijom kromosoma i transpozicijom virusnih sekvencija s jednog kromosoma na drugi, čije je posljedica genska nestabilnost, kao i aktivacija proto-onkogena. Integracija nije preduvjet za malignu progresiju, jer u oko 20 % bolesnika s HBV poveznim HCC nije dokazana integracija virusnog genoma.

Sekvence koje kodiraju x protein i proteine ovojnice izražene su u većini stanica HCC-a. Hepatitis Bx protein (HBx protein) je multifunkcionalni regulatorni protein koji ima važnu ulogu u životnom ciklusu virusa. Njegova ekspresija održana je tijekom svih stadija karcinogeneze, uključujući i stanice u kojima je integriran HBV genom. *In vitro* i *in vivo* studije ukazuju da HBx protein ima važnu ulogu u kontroli stanične proliferacije i preživljavanja. HBx protein djeluje kao stanični promotor, modulira razne stanične odgovore na stres, degradaciju proteina, signalne puteve i u konačnici utječe na proliferaciju i preživljavanje. Otkriven je još jedan protein, HBSP (engl. *HB spliced protein*)

koji u kulturi stanica potiče apoptozu bez blokade staničnog ciklusa.

HBV povezana karcinogeneza je multifaktorijalni proces. Intergracija HBV genoma u kromosom domaćina kao rana faza klonalne tumorske ekspanzije dovodi do insercijske mutageneze, kronične upale jetre, akumulacije mutacija i nastanka tumorskih stanica. HBV kodira HBx protein, PreS2 aktivatore i HBSP koji mogu imati onkogeni sposobnost<sup>1,2,3,19</sup>.

Odnedavno je u svijetu, pa tako i u Hrvatskoj, u uporabi novo cjepivo protiv najčešćih genotipa HPV-a, što bi trebalo učiniti značajan pomak u primarnoj prevenciji cervikalnog karcinoma, od kojeg u svijetu godišnje oboljeva više od 300.000 žena. Pokazalo se, naime, da su glavni virusni onkoproteini E6 i E7 potencijalno izvrstan cilj u liječenju raka grlića maternice.

Istraživanje virusnih sekvencija prisutnih u stanicama hepatocelularnog karcinoma osigurat će rasvjetljavanje dodatnih onkogenih mehanizama HBV-a.

#### EPSTEIN-BARR VIRUS (EBV)

Više od 95 % svjetske populacije inficirano je EB virusom, a većina infekcija nastaje u djetinjstvu i prolazi asimptomatski. Osim s infektivnom mononukleozom, EBV se povezuje s nastankom Burkittova limfoma (BL), nazofaringealnog karcinoma i B staničnog limfoma u osoba s imunodeficijencijom<sup>1-3,19</sup>. Virus je mitogen za B-limfocite i može uzrokovati besmrtnost limfocita B u kulturi stanica. EBV kodira nekoliko virusnih proteina koji imaju transformacijski potencijal, uključujući latentne membranske proteine LMP1 i LMP2 (engl. *latent membrane protein*), nuklearne antigene EBNA 1-6 (engl. *Epstein Barr nuclear antigen*). EBV je poliklonalni aktivator B-limfocita i izaziva njihovu imortalizaciju. Kod Burkittovog limfoma dolazi do prekomjerne ekspresije EBNA1, u stanicama non-Burkittovog limfoma EBNA2, EBNA5, LMP1 i LMP2, a u stanicama nazofaringealnog karcinoma EBNA1, LMP1 i LMP2. EBNA1 je odgovoran za latentnu infekciju i značajan je za perzistenciju EBV

genoma u episomalnoj formi. EBNA2 je transaktivator virusnih i staničnih promotora i zajedno s EBNA5 proteinom aktivira G1 ciklin, što je ključni događaj u imortalizaciji B limfocita. EBNA5 inaktivira p53 i RB protein. LMP1 i LMP2 su transaktivatori staničnih gena, transaktivacijom Bcl-2 gena inhibiraju apoptozu. LMP1 može transformirati razne tipove stanica, neophodan je za sposobnost EBV da imortalizira B-limfocite. Također, regulira ekspresiju brojnih antiapoptotičkih i adhezijskih gena<sup>2,3,16</sup>.

#### POTENCIJALNA ULOGA OSTALIH VIRUSA U NASTANKU HUMANIH TUMORA

Humani herpesvirus 8, poznat i kao Kaposi sarcoma herpesvirus (KSHV), povezuje se s humanim neoplazmama, posebice s Kaposijevim sarkomom. Način na koji KSHV inducira onkogenezu uključuje proliferaciju, preživljavanje i transformaciju posredovanu virusnim proteinima. Latentno ekspimirani KSHV proteini promoviraju proliferaciju i preživljavanje stanica, čime mogu pridonijeti staničnoj transformaciji<sup>3,15</sup>.

Neki poliomavirusi, poput SV40, BKV i JCV, mogu transformirati stanicu *in vitro* i inducirati tumore u glodavaca. Brojne studije impliciraju ulogu SV40 u nizu tumora kod ljudi, uključujući mezoteliom, osteosarkom, non-Hodgkin limfom i tumore mozga kod djece. Jedan od ranih gena poliomavirusa spaja se na proteine tumor-supresorskih gena p53 i RB, posljedica čega je nekontrolirani rast stanice<sup>2,3</sup>.

Objavljeno je istraživanje o pojavljivanju DNA adenovirusa u tumorima mozga kod djece. Transformacijski i onkogeni potencijal adenovirusa tradicionalno se pripisuje E1A i E1B onkoproteinima, koji spajanjem s p53 i pRB stimuliraju rast stanica i tako pridonose onkogenoj aktivnosti virusa.

Također, novija istraživanja sugeriraju da se humani endogeni retrovirus (HERV) povezuje s nastankom seminoma, raka dojke, karcinoma ovarija, melanoma, raka prostate i mijeloproliferativnih bolesti<sup>3,20</sup>.

#### ZAKLJUČAK

Koncept infektivnih uzročnika kao čimbenika tumorigeneze čvrsto je uspostavljen dokazima da

neke tumore u životinja i ljudi mogu uzrokovati virusi. Istovremeno je proučavanje virusima pridruženih tumora pružilo brojne uvide u ključne mehanizme karcinogeneze.

Infektivna etiologija nekih vrsta raka pruža jedinstvenu mogućnost za preventivno cijepljenje. Cjepivo protiv HBV-a proizvedeno je još 1980. godine i danas je u širokoj upotrebi, a relativno je jeftino. Činjenica je da cjepivo protiv HBV-a ne samo da štiti od akutnog i kroničnog hepatitisa, već i od razvoja hepatocelularnog carcinoma, a ujedno je i prvo humano cjepivo protiv raka.

Odnedavno je u svijetu, pa tako i u Hrvatskoj, u uporabi novo cjepivo protiv najčešćih genotipa HPV-a, što bi trebalo učiniti značajan pomak u primarnoj prevenciji cervikalnog carcinoma, od kojeg u svijetu godišnje obolijeva više od 300.000 žena<sup>11,24,25</sup>. Pokazalo se, naime, da su glavni virusni onkoproteini E6 i E7 potencijalno izvrstan cilj u liječenju raka grlića maternice. Naime, kada tumorske stanice manipulacijom izgube ekspresiju onkogene E6 i E7, stanice raka naglo prekidaju rast i aktivira se apoptoza vezana s reaktivacijom p53 i pRB.

Virusi se također mogu upotrijebiti u liječenju malignih tumora, kako bi se pojačao učinak konvencionalne kemoterapije ili imunoterapije. Koriste se tzv. onkolitički virusi, koji imaju sposobnost ubijanja tumorskih stanica, a da pri tom ne ubiju normalne stanice. Najnapredniji onkolitički virus, baziran na HSV, je OncoVEX GM-CSF, koji je u trećoj fazi kliničkog istraživanja u liječenju melнома i tumora glave i vrata. Određeni terapijski uspjeh pokazala je i primjena mutiranog onkolitičkog adenovirusa ONYX-015 u kombinaciji sa sistemnom kemoterapijom kod bolesnika s tumorima glave i vrata. U tijeku su istraživanja brojnih drugih onkolitičkih virusa<sup>26,27</sup>.

U budućnosti očekujemo nove spoznaje o onkogenim virusima, uključujući pritom već poznate viruse koji imaju ulogu u nastanku i liječenju malignih tumora, kao i otkrivanje novih uz pomoć suvremenih molekularnih tehnologija.

Primjena i veća dostupnost već postojećih profilaktičkih cjepiva, pronalazak novih cjepiva i protuvirusnih lijekova trebao bi kontrolirati i eliminirati kronične infekcije uzrokovane virusima i tako smanjiti broj oboljelih od tumora uzrokovanih virusima.

## LITERATURA

1. Zur Hausen H. The search for infectious causes of human cancers: Where and why. *Virology* 2009;392:1-10.
2. McLaughlin-Drubin ME, Munger K. Viruses associated with human cancer. *Biochimica et Biophysica Acta* 2008;1782:127-50.
3. Butel JS. Viral carcinogenesis: revelation of molecular mechanisms and etiology of human disease. *Carcinogenesis* 2000;21:405-26.
4. Moore PS, Chang Y. Why do viruses cause cancer? Highlights of the first century human tumor virology. *Nat Rev Cancer* 2010;10:676-89.
5. Schütt Madsen B, van den Brule AJC, Jansen HL, Wohlfahrt J, Frich M. Risk Factors for Squamous Cell carcinoma of the Penis-Population-Based Case-Control Study in Denmark. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2008;17:2683-91.
6. Backles DM, Kurman RJ, Smith JS. Systemic review of human papillomavirus Prevalence in invasive penile cancer. *Cancer causes Control* 2009;20:449-57.
7. Pascual A, Pariente M, Godinez JM, Sanchez-Prieto R, Segura M, Poblet E. High prevalence of human papillomavirus 16 in penile carcinoma. *Histol Histopathol* 2007;22:177-83.
8. Stelow EB, Jo VY, Stoler MH, Mills SE. Human papillomavirus-associated squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg Pathol* 2010;34:15-24.
9. Sciller JT, Day PM, Kines RC. Current understanding of the mechanism of HPV Infection. *Gynecol Oncol* 2010;118:2-7.
10. Scrinivasan M, Taioli E, Ragin CC. Human papillomavirus type 16 and 18 in primary Lung cancers – a meta analysis. *Carcinogenesis* 2009;30:1722-8.
11. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Munoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta analysis. *Br J Cancer* 2003;88:63-73.
12. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2005;14:467-75.
13. Jo VY, Mills SE, Stoler MH, Stelow EB. Papillary Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1720-4.
14. Heng B, Glenn WK, Ye Y, Delprado W, Lutze-Mann L, Whitaker NJ et al. Human papilloma virus is associated with breast cancer. *British Journal of Cancer* 2009;101:1345-50.
15. Wang J, Hasui K, Jai X, Matsuyama T, Eizuru Y. Possible Role for External Environmental Stimuli in Nasopharyngeal NK/T-Cell Lymphomas in the Northeast of China with EBV Infection-Related Autophagic Cell Death: A Pathoepidemiological Analysis. *J Clin Exp Haematopathol* 2009;2:97-108.
16. Gualco G, Chioato L, Weiss LM, Harrington WJ, Bacchi CE. Analysis of human T-cell lymphotropic virus in CD25-positive-anaplastic large cell Lymphomas in Children. *Am J Clin Pathol* 2009;132:28-33.
17. Boxus M, Willems L. Mechanisms of HTLV-I persistence and transformation. *British Journal of Cancer* 2009;101:1497-501.

18. Ahmadpoor P. Human Herpesvirus-8 and Kaposi Sarcoma After Kidney Transplantation. *IJKD* 2009;3: 121-6.
19. Yu L, Aldave AJ, Glasgow BJ. Epstein-Barr Virus-Associated Smooth Muscle Tumor of the Iris in a Patient With Transplant. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1238-41.
20. Heatcote EJ. Prevention of Hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127: 294-302.
21. Liang TJ, Heller T. Pathogenesis of hepatitis C-associated hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127: 62-71.
22. Pang R, Tse E, Poon RT. Molecular pathways in hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 2006;240:157-69.
23. Harwood CA, Suretheran T, Sasieni P. Increased risk of skin cancer associated with the presence of epidermodysplasia verruciformis human papillomavirus types in normal skin. *Br J Dermatol* 2004;150:947-57.
24. Berkhout RJ, Bouwes Bavinck JN, ter Schegget J. Persistence of human papillomavirus DNA in benign and (pre)malignant skin lesions from renal transplant recipients. *J Clin Microbiol* 2000;38:2087-96.
25. Frazer IH, Lowy DR, Schiller JT. Prevention of cancer through immunization: prospects and challenges for the 21<sup>st</sup> century. *Eur J Immunol* 2007;37:148-55.
26. Alemany R. Cancer selective adenoviruses. *Mol Aspects Med* 2007;28:42-58.
27. Khuri FR, Nemunaitis J, Ganly I. A controlled trial of intratumoral ONYX-015, a selectively-replicated adenovirus, in combination with cisplatin and 5-fluorouracil in patients with recurrent head and neck cancer. *Nat Med* 2000;6:879-85.