

# Влияние полиморфизма геномов онкогенных вирусов на риск возникновения опухолей человека и их специфическая профилактика

В.Э. Гурцевич, Н.Б. Сеньюта, К.В. Смирнова

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Владимир Эдуардович Гурцевич [gurvlad532@yahoo.com](mailto:gurvlad532@yahoo.com)

Многочисленными исследованиями доказано, что примерно 20 % всех опухолей человека являются новообразованиями инфекционной природы. Данный обзор представляет собой попытку суммировать современные представления о роли известных онкогенных вирусов и их генетических вариантов в риске возникновения опухолей человека, а также показать существующие меры специфической профилактики вирус-индуцированных опухолей. Уделено также внимание вопросам взаимодействия между вирусными белками и клеточными белками, включая опухолевые супрессоры, и оценена значимость такого взаимодействия для конкретных опухолевых вирусов и ассоциированных с ними опухолей.

**Ключевые слова:** вирусы папиллом человека, вирус гепатита В, вирус гепатита С, вирус саркомы Капоши, вирус Т-клеточного лейкоза человека, эндогенные ретровирусы человека, полиомавирус клеток Меркеля, вирус Эпштейна–Барр, полиморфизм LMP1, сигнальные пути, онколитические вирусы, противовирусные вакцины

## Influence of genetic polymorphism of oncogenic viruses on the risk of human tumors and their specific prevention

V.E. Gurtsevich, N.B. Senyuta, K.V. Smirnova

Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center",  
Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Numerous studies have shown that approximately 20 % of all human tumors are neoplasms of an infectious nature. This review is an attempt to summarize the current understanding of the role of known human oncogenic viruses and their genetic variants on the risk of the human cancers development, as well as to show the existing measures of specific prevention of virus-induced tumors. It was paid also attention to the interaction between viral and cellular proteins, including tumor suppressors, and to the evaluation the significance of this interaction for specific oncogenic viruses and virus-associated tumors.

**Key words:** human papilloma virus, hepatitis B virus, hepatitis C virus, Kaposi's sarcoma virus, human T cell leukemia virus, human endogenous retroviruses, Merkel cell polyomavirus, Epstein–Barr virus, LMP1 polymorphism, signaling pathways onkolytic viruses, antiviral vaccines

### Вступление

Изучение злокачественных новообразований не представляется полноценным без учета роли опухолевых вирусов в их возникновении. В прошлом, несмотря на открытие целого спектра опухолей вирусного происхождения у животных, у человека вирусы, обладающие трансформирующим потенциалом и участвующие в возникновении опухолей, длительное время обнаружить не удавалось. Примерно полвека тому назад произошел быстрый прогресс в области онковирусологии. В настоящее время в качестве онкогенных вирусов человека признаны: вирус Эпштейна–Барр (Epstein–Barr virus, EBV), вирус гепатита В (Hepatitis B virus, HBV), вирус гепатита С (Hepatitis C virus, HCV), вирусы папиллом человека высокого риска (High-risk human papilloma viruses, HPV), вирус Т-клеточного лейкоза человека 1-го типа (Human T-cell lymphotropic virus type 1, HTLV-1) и герпес-вирус, ассоциирован-

ный с саркомой Капоши (Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, KSHV). Последние достижения в молекулярной технологии позволили открыть новый онкогенный вирус человека, полиомавирус клеток Меркеля (Merkel cell polyomavirus). Представляется также реальным, что в ближайшие несколько десятилетий будут открыты новые онкогенные вирусы и выяснены механизмы индуцируемого ими канцерогенеза. Широкомасштабные эпидемиологические исследования, проведенные в эндемичных по тем или иным новообразованиям регионах, послужили основой для создания новых профилактических и терапевтических подходов, используемых для осуществления контроля за некоторыми из этих вирусов и опухолей, с ними ассоциированных.

**Вирус Эпштейна–Барр.** Влияние модификации генома на риск возникновения опухолей и течение заболевания наиболее детально изучено для вируса

Эпштейна–Барр (EBV). В соответствии с данными международного комитета по таксономии вирусов, EBV относится к семейству *Herpesviridae*, подсемейству *Gammaherpesvirinae*, роду *Lymphocryptovirus*, виду *Human herpesvirus 4*. Сероэпидемиологические исследования выявили убиквитарный характер распространения EBV-инфекции в человеческой популяции. Представители *Gammaherpesvirinae* способны реплицироваться в лимфобластоидных клеточных линиях, а некоторые из них, в том числе и EBV, могут вызывать литическую инфекцию в эпителиальных клетках.

EBV обладает онкогенным потенциалом, что проявляется в его способности инфицировать и трансформировать В-лимфоциты и эпителиальные клетки хозяина. Инфицирование EBV в раннем детском возрасте протекает бессимптомно, более поздний контакт с вирусом в 50 % случаев приводит к инфекционному мононуклеозу – доброкачественному лимфопролиферативному заболеванию [1]. Вирус Эпштейна–Барр также ассоциирован с рядом злокачественных неоплазий человека разного гистогенеза. К новообразованиям лимфоидного происхождения, ассоциированным с EBV, относятся лимфома Беркитта [2], лимфома Ходжкина [3] и В-лимфопролиферативные посттрансплантационные лимфомы [4].

Особого внимания заслуживает также связь EBV с заболеваниями, в основе патогенеза которых лежит малигнизация эпителиальных клеток. К числу последних относятся не только рак носоглотки (РНГ) и определенные формы рака желудка (РЖ), но также рак миндалин, слюнных желез, тимуса и некоторых других опухолей эпителиального происхождения [5–7]. В то же время остается неясным точный механизм проникновения, распространения и установления вирусной латентной инфекции в нормальных и патологически измененных клетках. Широкое распространение вируса в сочетании с географически ограниченной заболеваемостью рядом EBV-ассоциированных неоплазий позволяет сделать вывод о необходимости присутствия дополнительных факторов в возникновении этих патологий.

Подобно другим представителям семейства *Herpesviridae*, EBV характеризуется наличием непродуктивного (латентного) и продуктивного (литического) типов инфекции. Анализ экспрессии вирусного генома в EBV-ассоциированных опухолях позволил выделить три основных типа латентной инфекции, каждый из которых играет критическую роль в клеточной трансформации [8]. При этом обязательным условием опухолевой трансформации клетки является экспрессия вирусных латентных генов, кодирующих следующие белки: мембранные (LMP1, LMP2) и ядерные (EBNA1, EBNA2, EBNA3A, EBNA3C, EBNA-LP) [9–11]. Гены, кодирующие EBNA2A и EBNA2B (соответственно, два типа изолятов EBV – А и В), различаются по своей первичной структуре; при этом тип А более эффективно трансформирует (иммортиализует) В-лимфоциты

периферической крови, чем тип В. К тому же тип А наиболее распространен в Европе и США, а тип В – в Африке.

На основании анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (RFLP) эндонуклеазами рестрикции *VamHI* и *XhoI* выделяют 3 главных варианта EBV. *VamHI* регион, прототип F, широко распространен во всех странах мира, а “f” вариант, характеризующийся наличием внешнего *VamHI* сайта, обнаруживается только у жителей южных провинций Китая, где выявлена его ассоциация с РНГ. На основе полиморфизма *VamHI* W1/P1 регионов выделяют 2 типа – I и “i”. Тип I характеризуется отсутствием *VamHI* сайта и доминирует среди здоровых людей и больных EBV-ассоциированными патологиями в Японии и Китае. Тип “i”, содержащий *VamHI* рестрикционный сайт, преобладает в западных странах. Наконец, отсутствие в 1-экзоне гена *LMP1* рестрикционного сайта *XhoI* определяет генотип *XhoI*<sup>-</sup>, который часто встречается в Азии, в то время как *XhoI*<sup>+</sup> вариант преобладает среди жителей западных стран.

Основным трансформирующим белком EBV является вирусный онкоген, латентный мембранный белок 1 (LMP1). Он способен трансформировать различные культуры клеток грызунов (NIH/3T3, BALB/3T3, Rat-1 и др.), человеческие кератиноциты [12], а также играет ключевую роль в иммортализации и пролиферации В-лимфоцитов *in vitro* [13]. Показано, что в процессе запуска пролиферации В-лимфоцитов решающую роль играют N-концевая цитоплазматическая область и часть трансмембранных доменов молекулы LMP1, а роль С-концевой области сводится к индукции длительной пролиферации и выходу инфицированных клеток в иммортализованную лимфобластоидную линию [14, 15].

Молекула LMP1 по своим биохимическим и структурным особенностям напоминает постоянно активированный лиганд-независимый рецептор. LMP1 способен взаимодействовать с адапторными молекулами TRAF, что позволяет сопоставлять этот белок с клеточными рецепторами TNFR-I и CD40 [15]. Такая особенность LMP1 обуславливает его участие в передаче внутриклеточных сигналов. Белок LMP1 индуцирует по крайней мере семь сигнальных путей, пять из которых активируются карбоксильным цитоплазматическим доменом молекулы. В составе LMP1 выделяют несколько функционально активных областей, наиболее значимые из них (STAR1/TES1 и STAR2/TES2) ответственны за непосредственное взаимодействие со специфическими клеточными факторами и активацию ряда сигнальных путей, таких как NF-κB, JNK, p38 MAPK, JAK/STAT и PI3K-Akt [16–23].

Наиболее значимым среди активируемых сигнальных каскадов является активация транскрипционного фактора (ТФ) NF-κB, который, в свою очередь, трансктивирует большое количество генов, играющих ключевую роль в иммунитете и воспалительных реакциях

организма, а также в регуляции клеточной пролиферации, апоптоза и миграции клеток [24–26]. Известно также, что *LMP1* участвует в ингибировании ключевых опухолевых супрессоров (p53 и RASSF1A), в результате чего обеспечивается резистентность к апоптозу [27]. Под влиянием *LMP1* p53, действуя как транскрипционный фактор, стимулирует транскрипционную активность сурвивина, что приводит к быстрому прохождению G1/S клеточного цикла, не влияя при этом на апоптоз [28]. Кроме того, активность *LMP1* играет роль в индукции эпителиально-мезенхимального перехода (EMT), усилении клеточной подвижности, связанной с инвазией и метастазированием. EMT сопровождается экспрессией маркеров клеток-предшественников рака и приобретением стволовыми клетками свойств клеток-предшественников [29–32].

Интерес к изучению генетической неоднородности латентного белка появился после обнаружения его варианта *LMP1*-Caо, который был выделен из опухолевой ткани больного нРНГ [33–36]. Этот вариант белка *LMP1* в основном обнаруживается в эндемичных для этого заболевания регионах: в Китае и странах Юго-Восточной Азии. Для варианта *LMP1*-Caо и схожих с ним вариантов (тайваньского 1510 и средиземноморского С15) характерно наличие большого числа мутационных изменений [37]. По сравнению с *LMP1* прототипного варианта вируса В95-8 такие высокомутантные формы *LMP1* характеризуются усиленной туморогенностью в тестах *in vivo* и более выраженным трансформирующим потенциалом в опытах *in vitro*. Дальнейшее выявление Caо-вариантов у здоровых лиц как в эндемичных, так и в неэндемичных регионах свидетельствует об отсутствии четкой корреляции EBV-ассоциированных заболеваний с персистенцией Caо-подобных вариантов *LMP1* в разных географических регионах. Обнаружение подобных высоко трансформирующих вариантов *LMP1* послужило важным стимулом к серии аналогичных исследований в различных регионах мира.

Изучение полиморфизма гена *LMP1* и его возможной связи с EBV-ассоциированными заболеваниями позволило получить важную информацию о существовании различных изоформ этого гена и классифицировать их по группам [38–40]. Такая классификация была предложена K. Sandvej et al. на основании анализа вариантов *LMP1* из 62 лимфобластоидных клеточных линий, полученных от 34 лиц европейского происхождения без каких-либо признаков EBV-ассоциированного заболевания. Все исследуемые ими образцы изолятов гена были разделены на 4 основные группы, обозначенные как А, В, С и D [38]. Группа А характеризовалась шестью единичными заменами в гене и единичной заменой в промоторе, т. е. образцы *LMP1* этой группы были идентичными прототипному варианту *LMP1*-В95-8. Группа В включала изоляты гена с 4 мутациями в промоторе, 19 единичными заменами в гене, делецией 15 пар нуклеотидов (пн)

и 6 повторами 33 пн, но без делеции 30 пн, которая была характерна для образцов группы С. Из 44 единичных замен, обнаруженных в этой группе, 35 оказались общими для высокотуморогенного *LMP1*-Caо и 36 — с клоном 1510. В группу D вошли изоляты, характеризующиеся потерей сайта рестрикции Xho I, а также наличием 35 единичных нуклеотидных замен в области промотора и 66 единичных замен в гене. Важно отметить, что даже варианты группы А, а также представители остальных групп содержат несколько Caо-специфических замен аминокислот: I85L (изолейцин на лейцин), F106Y (фенилаланин на тирозин), G212S (глицин на серин) и S366T (серин на треонин). Кроме того, большинство изолятов, относящихся к любым группам, содержали дополнительные случайные мутации.

На основании генетически однотипных образцов *LMP1*, амплифицированных от больных EBV-ассоциированной патологией и здоровых лиц из различных географических регионов, R. Edwards et al. предложили классификацию, составленную на основании исследования более 400 вариантов последовательностей гена [40]. В этой классификации в основу обозначения вариантов *LMP1*, таких как Alaskan, China 1 (Ch1), China 2 (Ch2), China 3 (Ch3), Mediterranean+ (Med+), Mediterranean– (Med–), New York City (NC), легла частота их географической встречаемости. Последующие исследования показали, что частота обнаружения этих вариантов для различных патологий, ассоциированных с EBV, также существенно варьирует.

В работе D. Walling et al. на основе сиквенного анализа определенных участков С-концевой области *LMP1* были выделены 22 сиквенных варианта/генотипа *LMP1*. Эти же авторы предположили, что, по-видимому, существует 3 основных молекулярных механизма, обеспечивающих генетическое разнообразие *LMP1*, а именно: возникновение точечных мутаций, ведущих к замене отдельных аминокислот; образование делеций и дупликаций; и гомологичная рекомбинация как следствие коинфекции лимфоидных или эпителиальных клеток двумя различными штаммами EBV. Причем, по мнению авторов, эволюция гена *LMP1* ускоряется в результате коинфицирования человека множественными штаммами EBV, содержащими соответствующие генетические варианты *LMP1* [39].

Можно предположить, что персистенция мутантных вариантов *LMP1* EBV среди населения одного и того же географического региона не противоречит возможности ассоциации различных его вариантов с неоплазиями. Доказательство такой возможности представляется, однако, крайне проблематичным. Учитывая, что латентный период при многих EBV-ассоциированных патологиях занимает десятки лет, требует участия в этом процессе многих кофакторов, сложно осуществить длительный мониторинг за большой группой лиц, инфицированных определенным изолятом EBV и соответствующим ему вариантом *LMP1*.

Что касается профилактики патологий, ассоциированных с EBV, то единственная возможность предупредить возникновение некоторых из них состоит, по-видимому, в вакцинации против этого вируса определенных групп риска. Речь идет о профилактике РНГ в эндемичных по этому заболеванию регионах, различного рода лимфом у EBV-негативных реципиентов трансплантатов органов от EBV-позитивных доноров и ИМ среди молодых лиц из ряда западноевропейских стран. К сожалению, в настоящее время, несмотря на многочисленные попытки, еще не создана вакцина, способная эффективно инактивировать EBV. Все исследования пока носят экспериментальный характер, и изобретенные вакцины-кандидаты испытываются на различных животных [41]. При создании вакцины применяют различные методы, включая генную инженерию, а в качестве основного иммуногена, как правило, используется основной поверхностный гликопротеин gp350/220, который экспрессируется на поверхности вирусных частиц и на поверхности клеток, продуцирующих EBV [41, 42].

**Вирус саркомы Капоши (KSHV).** Герпес-вирус, ассоциированный с саркомой Капоши (KSHV), или герпесвирус человека 8-го типа (HHV-8), классифицированный как *gadinovirus* в подсемействе  $\gamma$ -лимфотропных герпес-вирусов, является этиологическим агентом трех неоплазий человека, таких как саркома Капоши (KS), первичная выпотная лимфома (PEL) и плазмобластный вариант мультицентрической болезни Кастлемана (MCD). Онкогенный потенциал KSHV четко проявляется, особенно на фоне иммуносупрессивного состояния больных, которые подверглись органной трансплантации или которые коинфицированы вирусом иммунодефицита человека (HIV). KS характеризуется патологической неоваскуляризацией, особенно в очаге воспаления, повреждая на первом этапе кожу, а на следующем этапе внутренние органы и лимфатические узлы. Подобно другим герпес-вирусам, KSHV в инфицированных клетках может находиться в латентном состоянии или подвергаться литической репликации. Цикл жизни вируса начинается с его репликации в В-клетках периферической крови и ротоглотки, а также в эпителиальных клетках ротовой полости. В большинстве инфицированных клеток вирус находится в латентном состоянии, в течение которого его геном в виде двухспиральной ДНК сохраняется в ядрах клеток в виде циркулярно замкнутой эписомы. В этом состоянии экспрессируется только небольшая часть вирусных генов, приводя к высвобождению неинфекционных вирионов. В результате определенных стимулов в небольшой части клеток активируется литическая репликация, приводя к экспрессии более чем 80 транскриптов, высвобождению инфекционных вирионов и лизису клеток. Литическая репликация способствует распространению вируса от исходного резервуара (инфицированных В-клеток) к эндотелиальным клеткам — месту возникновения

опухоли. В опухолевой ткани KS инфицированные эндотелиальные клетки приобретают характерную веретенообразную морфологию, оставаясь в основном латентно инфицированными с редкими случаями литической репликации. В отличие от других онкогенных герпес-вирусов, таких как вирус Эпштейна—Барр, у которых латентная фаза играет ключевую роль в канцерогенезе, для возникновения KS необходимы и латентная, и литическая фазы инфекции с участием некоторых литических белков, обладающих предполагаемой туморогенной активностью [43, 44].

Особенность KSHV состоит в том, что его геном содержит несколько гомологов клеточных генов человека, таких как вирусный циклин D (*v-cyclin*), вирусный ингибиторный белок FLICE (*v-FLIP*), вирусный связывающий рецептор G-белок (*vGPCR*), *vIRF1*, *vBcl2*, и *vIL6*, которые непосредственно вносят свой вклад в канцерогенез, индуцированный этим вирусом. При установлении латентной инфекции в опухолевых клетках KS и PEL экспрессируется несколько генов, включая такие, как ассоциированный с латентностью ядерный антиген (LANA), *v-FLIP*, *v-cyclin*, *kapsin* и несколько микроРНК. LANA, кодируемая ORF73, участвует в репликации и поддерживает эписомальное состояние ДНК вируса в эписомальном состоянии. LANA также экспрессируется во всех новообразованиях, ассоциированных с KSHV, внося свой вклад в канцерогенез через взаимодействие с клеточными молекулами. Переключение с литической репликации на латентное состояние осуществляется путем экспрессии активатора репликации и транскрипции (RTA), кодируемого ORF50 [44].

Эпидемиологические данные по распространенности KSHV являются интригующими и пока не имеют своего объяснения. Известно, что вирус неодинаково распространен среди населения планеты: он часто встречается среди жителей Африки и Среднего Востока, но среди жителей других стран инфицированность им, как правило, невысока. Встречаясь редко среди жителей индустриально развитых стран, он с высокой частотой обнаруживается среди гомосексуалистов в этих странах [45].

Изоляты KSHV различного происхождения обладают чрезвычайно стабильным геномом, хотя незначительные вариации отмечены для некоторых структурных генов. В большей степени вариациям подвергнут ген на левом конце генома (ORF K1), который проявляет трансформирующие свойства в экспериментальных условиях *in vitro* и *in vivo*, что позволило некоторым исследователям считать его вирусным онкогеном. На основании комплексного анализа нескольких геномных областей вируса все известные вирусные изоляты были разделены на 4 основные группы: А, В, С и D [46]. Дальнейший сиквенсный и филогенетический анализ вирусных изолятов различного происхождения, возможно, поможет выявить их связь с клиническими и морфологическими особенностями вызываемых нео-

плазий, а также географическое происхождение вируса и пути его распространения на земном шаре. Изучение же биологических свойств захваченных вирусом эукариотических генов, приобретших уникальные свойства, вероятно, позволит использовать их для антивирусной терапии. Вакцина против KSHV еще не создана, хотя ее появление востребовано для регионов с высоким уровнем инфицированности и заболеваемости KSHV-ассоциированными патологиями. Поскольку вирус передается главным образом со слюной и половым путем, профилактика заболевания состоит в ограничении разного рода интимных контактов с этими больными. В перспективе расшифровка молекулярных механизмов, позволяющих возникать литической репликации, представляет огромный интерес, поскольку эти данные помогут лучше понимать патогенез, ассоциированный с KSHV, и откроют новые подходы для терапевтического воздействия на этот процесс.

**Папилломавирусы человека.** Среди онкогенных вирусов следует прежде всего назвать вирусы папиллом человека (HPVs), которые ассоциированы в основном с развитием рака аногенитальной области. Наиболее изученным из них является рак шейки матки [47]. Все вирусы папиллом условно делят на две основные группы: группу вирусов высокого риска (HPV-8, -16, -18 и -31), ответственных за развитие злокачественных новообразований, и группу низкого риска (HPV-6, -11), ассоциированных в основном с доброкачественными поражениями кожи. Анализ этих двух групп HPV не выявил принципиальных структурных различий в их генетической структуре. Представители обеих групп содержат циркулярно-замкнутую двухспиральную ДНК размером приблизительно 8 т. п. оснований, состоящую из 9 открытых рамок считывания для двух генов (*L1* и *L2*), кодирующих соответствующие структурные белки вириона, и 7 функциональных генов (*E1–E7*), необходимых для опухолевой конверсии. В состав всех HPV входит еще уникальная регуляторная область (URR), расположенная перед генами *E6* и *E7*, содержащая значительное количество сайтов, способных взаимодействовать с разнообразными факторами транскрипции [48].

Из всех белков, кодируемых функциональными генами, наибольшее значение для злокачественной трансформации имеют белки, кодируемые генами *E6* и *E7*. Эти белки обладают плейотропными функциями, такими как трансмембранная передача сигналов, регуляция клеточного цикла, активация теломеразы, трансформация установленных клеточных линий, иммортализация первичных клеточных линий, регуляция хромосомной стабильности и другие [48, 49]. При этом способность вирусных онкобелков *E6* и *E7* взаимодействовать с опухолевыми супрессорами p53 и pRB (соответственно) рассматривается в качестве основного механизма, с помощью которого эти вирусные белки индуцируют опухоли [49]. Некоторые различия

между белками *E6* и *E7* высокого и низкого риска все же обнаружены. В отличие от белков *E6* HPV высокого риска (HPV-16 и HPV-18) белки *E6* HPV низкого риска (HPV-6 и HPV-11) не способны вызывать ни иммортализацию, ни трансформацию. Известно также, что белки *E6* HPV низкого риска в отличие от белков *E6* высокого риска не способны взаимодействовать с клеточным белком p53, что ведет к его деградации через протеосомальный путь. Для *E7* HPV низкого риска также наблюдали меньшую эффективность трансформации: клетки не были способны к росту в полужидком агаре, но оказались туморогенными для бестимусных мышей. Кроме того, белки *E7* HPV низкого риска взаимодействуют с pRB со значительно более низкой аффинностью по сравнению с таковой, характерной для белков *E7* HPV высокого риска [50–52].

За доказательством этиологической роли HPV в возникновении рака шейки матки последовало создание антивирусных вакцин: тетравалентной вакцины Gardasil (фирма MERCK) против HPV 16 и 18, а также 6-го и 11-го типов и бивалентной вакцины Cervarix (фирма Glaxo SmithKline) против 16-го и 18-го типов. Обе вакцины высокоэффективны в плане защиты от циркулирующей HPV инфекции указанных типов, обладают защитным эффектом от других типов вируса и являются профилактикой против дисплазий шейки матки [53].

В настоящее время создаются, а некоторые проходят клинические испытания, так называемые лечебные вакцины, предназначенные для ликвидации остаточных проявлений болезни после лечения внутриэпителиальных поражений или инвазивного рака шейки матки [54, 55]. Принцип действия таких вакцин — стимуляция иммунной системы против ранних вирусных белков (опухолевых антигенов) *E6* и/или *E7*, препятствующих входу инфицированных клеток в апоптоз и фазу старения клеток. Уже испытаны вакцины, приготовленные на базе рекомбинантного вируса осповакцины, экспрессирующего белки *E6* и *E7* HPV16 и HPV18, а также на базе пептидов *E7*, слитных белков *E6* и *E7* и дендритных клеток. Предварительные испытания показали наличие корреляции между активацией Т-клеточного иммунитета к белкам *E6* и *E7* и исчезновением HPV-ассоциированных предраковых поражений [54, 55].

**Полиомавирус клеток Меркеля.** В течение последнего десятилетия благодаря современным достижениям в биотехнологии произошел существенный прогресс в открытии новых типов полиомавирусов человека (HPyVs). Среди этих вирусов наибольшее внимание привлекает открытый в 2008 г. полиомавирус клеток Меркеля (MCPyV или MCV), новый представитель семейства полиомавирусов [56]. Этот вирус широко распространен среди населения планеты, инфицированность им в разных странах колеблется от 40 % до 100 %. MCPyV обнаруживают в различных анатомических структурах организма, чаще всего в коже. Осо-

бый интерес к МСРyV объясняется его тесной ассоциацией с редкой формой опухоли, чаще всего встречающейся у пожилых людей и лиц с хроническим иммунодефицитом, – саркомой Меркеля (СМ), впервые описанной в 1972 г. [57]. СМ – это первичная саркома кожи, обладающая повышенным риском продолженного роста и метастазирования, высокой смертностью. Причем смертность от СМ выше, чем от кожной формы меланомы [58]. Ключевым диагностическим маркером для СМ является отсутствие цитokerатина 20 (СК 20). Основными методами лечения являются хирургическое удаление опухоли, дополненное адьювантными терапевтическими режимами лучевой- и химиотерапии, хотя эффективного протокола еще не создано [59].

Молекулярное изучение МСРyV затруднено из-за отсутствия адекватных моделей клеточных культур. Недавние исследования *in vitro* внесли, однако, некоторую ясность в понимание его вирусного цикла, клеточного тропизма и способов передачи. Обладая рядом общих свойств с другими полиомавирусами, МСРyV характеризуется многими уникальными биологическими особенностями, но главное – вирус в 85 % случаев ассоциирован с СМ. Доказательства причинной связи между МСРyV и этой редкой нейроэндокринной опухолью довольно убедительны [57, 58]. Большинство опухолей содержит клонально интегрированную ДНК, опухолевые клетки экспрессируют транскрипты и белок вирусного Т-антигена и проявляют склонность экспрессировать онкобелки большого и малого Т-антигенов. Большой Т-антиген вируса содержит мутации, специфические для СМ, которые отменяют его способность к репликации, но сохраняют онкогенные функции, а малый Т-антиген создает среду, благоприятную для «сар» – зависимой трансляции. Как и другие полиомавирусы, кодирующие большой и малый Т-антигены, МСРyV связывается с рядом белков хозяина, стимулируя собственную репликацию и инактивацию белков – опухолевых супрессоров p53 и pRb [60]. Механизм трансформации, вызываемый МСРyV, еще до конца не выяснен, но его углубленное изучение создает предпосылки для расширения наших знаний об особенностях взаимодействия между онковирусами и хозяином.

**Вирус гепатита В.** Исследованиями показано, что в развитии рака печени (РП) принимают участие ДНК-содержащий вирус гепатита В (HBV), относящийся к семейству гепаднавирусов, и РНК-содержащий вирус гепатита С (HCV), относящийся к семейству флавивирусов [61]. При этом на долю рака печени, связанного с инфекцией HBV, приходится 53 % случаев, а с инфекцией HCV – 25 % случаев [62].

ДНК HBV выявляется в опухолевых клетках, как правило, в интегрированном с клеточной ДНК состоянии [62]. В геноме HBV идентифицированы четыре гена: ген *P*, кодирующий вирусную ДНК-полимеразу, ген *preC/C*, кодирующий нуклеокапсидный

белок, который подвергается посттрансляционной модификации с образованием антигена «е» (HBeAg), ген *preS/S*, кодирующий несколько поверхностных белков оболочки вириона (HbsAgs), и ген *X*, кодирующий вирусный регуляторный белок HBx (HbxAg). Белковый продукт гена *X* детальнее всех изучен и характеризуется как транскрипционный трансактиватор клеточных и вирусных генов. В частности, показано, что HBx трансактивирует промоторы и энхансеры ряда генов HBV (и некоторых других вирусов, например HIV), а также клеточных генов, контролирующих клеточный цикл, пролиферацию клеток или апоптоз. К числу таких генов следует отнести гены *cjun*, *c-fos*, *c-myc*, *TP53*, *AP-1*, *NF-κB*, *SP1* и другие. На начальных этапах изучения HBx предполагалось, что этот белок играет решающую роль в процессе канцерогенеза, ассоциированного с HBV. Однако дальнейшие исследования показали, что эктопическая экспрессия HBx не сопровождается трансформацией ни первичных, ни иммортализованных клеток грызунов, а вызывает их апоптоз. В некоторых работах было показано, что HBx способен активировать протеинкиназу С (PKC), которая, в свою очередь, через сигнальные каскады запускает активацию транскрипционных факторов типа NF-κB и AP-1. Отмечено, однако, что уровень транскрипции HBx при этом остается довольно низким. Результаты других исследований свидетельствуют о том, что HBx не влияет на активность PKC и что PKC не играет существенной роли в транскрипционной активации, опосредованной HBx. Способность HBV воздействовать на различные промоторы осуществляется не только через активацию PKC, но и другими путями, например через активацию киназного каскада *c-Raf1*-MEK/MAP2. При этом HBx выполняет функцию внутриклеточного цитоплазматического активатора тирозинкиназ семейства Src. HBx, активирующий клеточные транскрипционные факторы, негативно воздействует на различные стадии репарации ДНК, увеличивая таким образом число критических мутаций. Для изучения онкогенного потенциала HBx были проведены многочисленные эксперименты *in vitro* и *in vivo* [63]. Оказалось, что его трансформирующий потенциал в клеточных культурах незначителен и выявляется только в том случае, если клетки были иммортализованы другими онкогенами. Кроме того, в экспериментах *in vivo* у большинства трансгенных мышей, несущих ген *X*, каких-либо серьезных патологий либо опухолей печени обнаружено не было, но все же HBx стимулировал (хотя и слабо) развитие опухолей у мышей определенных трансгенных линий (штамм CD-1), в тканях которых содержание этого белка было высоким. Несмотря на некоторую противоречивость результатов, полученные авторами данные позволяют предположить, что HBx является неспецифическим плейотропным транскрипционным трансактиватором, хотя и не обладает высокой трансформирующей активностью. В то же время при его повышенной экспрессии

и наличии определенного генетического фона он может стимулировать образование опухоли. Скорее всего, это происходит в процессе многостадийной трансформации при участии клеточных онкогенов, таких, например, как *Ha-ras*, который позволяет клеткам уходить от апоптоза, опосредованного HBx.

В 1980 г. на базе поверхностного антигена HBV была приготовлена вторая генерация рекомбинантной субъединичной вакцины Resombivax фирмы MERCK, которая используется и в настоящее время [64]. В 1984 г. по программе ВОЗ осуществлена вакцинация этой вакциной новорожденных на Тайване. При наблюдении через 5 лет было отмечено высокое протективное действие вакцины от заражения вирусом вакцинированных лиц и драматическое снижение числа инфицированных [65]. В настоящее время ряд фирм приготовили свои варианты вакцины против HBV, которые внедрены в практику или проходят испытания. В России по рекомендации ВОЗ проводится обязательная вакцинация против HBV новорожденных детей, подростков, лиц из групп риска. При этом все беременные, доноры крови и больные хирургических отделений проходят тестирование на поверхностный антиген HBV (HbsAg) и антитела к HCV.

**Вирус гепатита С.** HCV кодирует единственный полипротеин, состоящий из структурных (S) белков, располагающихся в 2/3 N-терминальной области, а также неструктурных (NS) белков, располагающихся в 1/3 N-терминальной и 2/3 C-терминальной областей полипротеина. Ведущей гипотезой возникновения рака печени, вызываемого HCV (также как и для HBV), является непрекращающаяся гибель инфицированных вирусом гепатоцитов, компенсаторная замена мертвых клеток хронически размножающимися гепатоцитами и, как результат, возникновение мутаций в геноме последних. При этом вполне вероятно, что в канцерогенезе, ассоциированном с HCV, по сравнению с HBV-ассоциированным канцерогенезом, могут принимать участие другие вирусологические и иные факторы.

Персистентная инфекция HCV, по-видимому, является решающим условием в развитии рака печени вне зависимости от действия продуктов вирусных генов и других причин. Для установления персистентной инфекции и ухода от иммунного ответа со стороны организма HCV использует различные механизмы. Один из них — образование квазивида вируса, который возникает как результат ошибки одного из этапов репликации и отбирается по способности квазивирусных частиц размножаться в присутствии мощного иммунного ответа. Но, безусловно, важную роль в нарушении клеточного метаболизма и/или извращении клеточных сигнальных путей (вносящих непосредственный вклад в трансформацию гепатоцитов и возникновение РП) играют некоторые белки HCV. Один из них — core-белок HCV. Он модифицирует внутриклеточные сигнальные пути, которые ингибируют вызываемую иммунным ответом гибель инфицированных

клеток. В частности, он ингибирует TNF- $\alpha$ -опосредованный апоптоз. Этот белок, взаимодействуя с цитоплазматическими доменами рецепторов фактора некроза опухоли 1 (TNFR1), лимфотоксина b и gC1q, блокирует FAS/TNF- $\alpha$ -сигнальный путь. Блокирование TNF- $\alpha$ -сигнального пути способствует выживанию инфицированных гепатоцитов, обеспечивая таким образом персистенцию HCV. Кроме того, core-белок вириона HCV активирует NF- $\kappa$ B, являющегося транскрипционным фактором, вовлеченным в регуляцию иммунного ответа. Неструктурный белок NS2 является вирусной цинк-зависимой протеиназой. Он участвует в изменении активности клеточных генов и в остановке сигнала апоптоза, что делает вероятным его участие в клеточной пролиферации и трансформации. Другим (неструктурным) белком HCV, участвующим в канцерогенезе, является белок NS5A. Его ферментная активность неизвестна, но он обеспечивает резистентность к интерферону и модулирует клеточные сигнальные пути. Блокировка этим белком действия интерферона не только способствует персистенции инфекции, но также нарушает нормальное функционирование сигнальных путей, что в конечном итоге может привести к трансформации инфицированных клеток и возникновению рака печени. Еще одним неструктурным белком, причастным к канцерогенезу, является белок NS5B (PHK-зависимая PHK полимераза, репликаза). Формирование вирусной репликазы на цитозольной поверхности ER может, вероятно, также играть существенную роль в молекулярных событиях, ведущих к раку печени. С 1990 г. стало возможным определение антител к вирусу гепатита С. Их обычно удается выявить не ранее чем через 3 мес после начала заболевания. Поскольку антитела к вирусу гепатита С не выполняют защитную функцию, их появление не отражает развития иммунитета. В то же время отсутствие антител к вирусу гепатита С не исключает заболевания. Вакцина против HCV пока еще не создана.

**Вирус Т-клеточного лейкоза человека.** Этот вирус относится к семейству ретровирусов, роду BLV-HTLV, членами которого являются вирусы Т-клеточного лейкоза человека первого и второго типов (HTLV-1 и HTLV-2), а также вирус бычьего лейкоза (BLV) и вирус Т-клеточного лейкоза обезьян (STLV) [66]. В 2005 г. среди населения Центральной Африки было идентифицировано несколько случаев третьего типа этого вируса (HTLV-3), являющегося гомологом (STLV-3) [67]. Оба вируса, HTLV-1 и HTLV-2, способны инфицировать Т-лимфоциты. В то время как инфицирование HTLV-1 может привести к возникновению Т-клеточного лейкоза, HTLV-2 не является этиологическим агентом каких-либо гематологических злокачественных новообразований [68]. Тем не менее кодируемые обоими вирусами белки-трансактиваторы, Tax-1 and Tax-2, обнаруживают высокий процент сходства. Показано, что Tax-1, являясь члночным белком, обладает неканоническим сигналом как для ядерной лока-

лизации, так и для ядерного экспорта. В отличие от Tax-1 наличие доменов для сигналов ядерной локализации и ядерного экспорта в последовательности Tax-2 обнаружено не было, с чем, по-видимому, и связаны функциональные различия этих двух трансактиваторов [68]. Поскольку основными путями распространения HTLV-1 от больных Т-клеточным лейкозом и инфицированных вирусом лиц являются половой, горизонтальный (с молоком матери) и гематогенный (при переливании инфицированных вирусом клеточных элементов), основными мерами профилактики являются: отмена кормления грудным молоком младенцев инфицированными матерями, предохраняемый секс, контроль донорской крови на HTLV-1 инфекцию. Вакцины против Tax находятся в процессе приготовления.

**Эндогенные ретровирусы человека.** Биологическая роль и патогенный потенциал эндогенных ретровирусов человека (HERVs) еще недостаточно изучены. В то же время уже накоплены данные, указывающие на участие HERVs в регуляции экспрессии клеточных генов, иммуносупрессии, развитии некоторых опухолей и аутоиммунных заболеваний, защите организма от экзогенных вирусов [69, 70]. Предположение о возможной этиологической роли некоторых представителей семейства HERV-K в возникновении опухолевых заболеваний основано на обнаружении вирусных антигенов в опухолевой ткани и антител к структурным белкам вируса в сыворотках крови больных [71]. Наиболее подробно этот вопрос изучен для герминогенных опухолей (яичка/яичника), но также для рака молочной железы и меланомы человека. Эти типы опухолей связывают с экспрессией эндогенных ретровирусов семейства HERV-K. В частности, показано, что больные герминогенными опухолями часто продуцируют антитела против белков HERV-K, таких как Gag, Env и Rec [71]. Регуляторный белок Rec является прототипом белков Rev (HIV) и Rex (HTLV-1). Функционально HERV-K Rec можно отнести к онкобелку, поскольку он индуцирует карциному яичек *in situ* у трансгенных мышей (поражение, предшествующее классической семиноме у человека) [72], усиливает активность с-туса, гиперактивирует андрогенный рецептор (AR), что приводит к усиленной пролиферации клеток, ингибированию апоптоза и далее к индукции или промоции опухоли [73, 74]. Еще один ген, *np9*, обнаружен в пределах рамки считывания гена *env* HERV-K. Этот ген кодирует белок 9-kDa, который локализуется преимущественно в ядрах клеток и экспрессируется в различных опухолевых тканях и трансформированных клеточных линиях, но не в нормальных нетрансформированных клетках, что позволяет также предположить его участие в канцерогенезе [75].

Вопрос о возможном участии ретровирусов в развитии рака, молочной железы (PMЖ) человека стал активно обсуждаться еще с конца 60-х — начала 70-х годов. Постулировалось, что у больных PMЖ присутствует агент вирусной природы, родственной вирусу

PMЖ мышей (MMTV). Во многих лабораториях мира, включая лабораторию И.Н. Крюковой, были получены данные, свидетельствующие об экспрессии в тканях и культурах клеток PMЖ антигенов, гомологичных структурным антигенам MMTV. Более того, в плазме больных PMЖ были выявлены антитела, специфически взаимодействующие со структурными белками мышинового вируса, а последовательности, выделенные из ДНК опухолевых клеток больных PMЖ (отсутствующие в нормальной ткани молочной железы), были родственны последовательностям структурных генов MMTV. Некоторыми исследователями в культурах PMЖ и в молоке женщин из групп высокого риска были обнаружены вирусные частицы, схожие по морфологии с вирионами типа «В», характерных для MMTV [76]. Следует, однако, признать, что прямыми экспериментами участие ретровируса в развитии PMЖ установлено не было. Тем не менее представленные выше и другие, хотя и косвенные, данные не позволяют считать эту тему закрытой и дальнейшие исследования, направленные на поиски этиологического агента PMЖ вирусного происхождения должны быть продолжены.

Результаты другой серии исследований показали, что HERV-K также реактивируется в опухолях большинства больных PMЖ [77]. Оказалось, что экспрессия белка *env* HERV-K в опухолевых клеточных линиях PMЖ была существенно выше, чем в неопухолевых линиях молочной железы [78]. Более того, показано, что уровень экспрессии белка *env* HERV-K у больных PMЖ может отражать размер опухоли и наличие метастазирования в лимфатические узлы, а также коррелирует с такими клиническими проявлениями, как стадия болезни и прогноз. У больных PMЖ с высоким уровнем экспрессии белка *env* HERV-K общая выживаемость была ниже, чем этот же показатель у больных PMЖ со сниженной или умеренной экспрессией этого белка [79, 80]. Моноклональные и одноцепочечные антитела против белка *env* HERV-K, как было недавно доказано [77], способны блокировать пролиферацию клеток PMЖ *in vitro* и вызывать апоптоз, а также ингибировать опухолевый рост у мышей с ксенографтами опухолей PMЖ. Таким образом, моноклональные антитела против белка *env* HERV-K могут представлять собой новый препарат для иммунотерапии PMЖ [77, 78].

В последние годы накапливаются данные, свидетельствующие о том, что с активацией эндогенных ретровирусных последовательностей может быть связан процесс трансформации предшественников меланцитов, а также возросшая способность меланомных клеток избегать иммунологического надзора. Обнаружена также реактивация провирусов эндогенного ретровируса HERV-K в клетках меланомы. Результаты этих исследований предполагают участие HERV-K по крайней мере в ключевых этапах развития меланомы. Более того, показано, что экспрессия белков HERV-K вызывает гуморальный иммунный ответ, который может быть использован в качестве дополнительного прогно-



стического фактора с помощью обнаруженных вирусных маркеров меланомы [81, 82].

Понимание биологии HERVs имеет не только теоретическое, но и практическое значение. Использование ретровирусных векторов в генной терапии должно проводиться с осторожностью, поскольку может быть сопряжено с опасностью возникновения нового инфекционного вируса в результате рекомбинации HERVs с таким вектором. Рекомбинация эндогенных ретровирусов человека с эндогенными ретровирусами животных также может произойти при использовании ксенотрансплантатов, что также грозит возможностью появления нового патогенного вируса. Поэтому любая манипуляция с введением биологического материала человеку должна проводиться с учетом присутствия во всех клетках его организма HERVs и находиться под тщательным вирусологическим контролем.

**Онколитические вирусы.** В последние годы внимание многих исследователей и клиницистов было привлечено к изучению возможностей онколитической вирусной терапии рака [83, 84]. Онколитические вирусы (ОВ) – это живые, относительно непатогенные для человека генетически модифицированные и репликационно компетентные вирусы, которые селективно размножаясь в опухолевых клетках, их разрушают, оставляя нормальные клетки неповрежденными. Использование ОВ в лечебных целях предполагает определенные преимущества перед обычно применяемой на практике химио- и/или лучевой терапией, поскольку этот тип терапии часто сопровождается ограниченным эффектом и нередкими осложнениями. Предварительные клинические испытания показали, что ОВ сами по себе вызывают регрессию опухоли. ОВ в виде онколитических вакцин могут также быть использованы в качестве векторов для доставки в опухолевые клетки специфических токсических субстанций, терапевтических препаратов или иммуномодулирующих генов, а также применяться в комбинации с традиционно используемыми методами лечения [84]. Последние биотехнологические достижения в генетической модификации ОВ позволили улучшить их опухолевую специфичность и онколитическую активность, превратив их в новое эффективное средство борьбы с разными типами рака, в том числе проявляющими метастатическую активность. В настоящее время идентифицированы многочисленные вирусы с природной антиопухолевой активностью, которые находятся на различных этапах клинических испытаний. Онколитические вирусы, служащие кандидатами для преклинических испытаний, являются мутантами следующих вирусов: миксомы (MYXV), герпеса простого (HSV), везикулярного стоматита (VSV), аденовирусов и осповакцины (VACV). Несмотря на очевидные терапевтические возможности ОВ, эффективность существующих штаммов еще далека от того, чтобы быть достаточной для активного лечения рака, и требует дальнейшего совершенствования. Понимание механизмов воздействия

онколитических вирусов на опухолевую клетку и иммунную систему обеспечит существенный прогресс в развитии безопасных и эффективных стратегий лечения рака.

### Заключение

Суммируя все вышеизложенное, важно отметить, что механизмы канцерогенеза, инициируемые онкогенными вирусами человека, принадлежащими к разным группам ДНК- и РНК-содержащих вирусов, во многом совпадают, свидетельствуя о ключевой роли вирусов в инициации новообразований человека. Эта роль определяется следующими основными фактами: постоянным обнаружением вирусного генома и экспрессируемых им белков в опухолевых клетках, установлением моноклональности вирусного генома, наличием в составе вирусного генома трансформирующих генов, обладающих плеотропным эффектом, проявляющимся в инактивации генов-супрессоров (*p53*, *Rb* и др.) и нарушении функций генов, контролирующих клеточную пролиферацию, и апоптоз. Следует особо отметить, что онкогенные вирусы человека способны лишь инициировать опухолевый процесс, но самостоятельно индуцировать опухоль они не в состоянии. Для реализации их онкогенных потенций требуется действие дополнительных факторов, часто специфических для развития той или иной патологии. Большое значение имеют и так называемые хозяйские факторы, такие как: ослабленный иммунный ответ хозяина на вирусную инфекцию, ослабленный локальный иммунный ответ на вирусную инфекцию, генетическая (HLA) / наследственная предрасположенность индивидуума к возникновению опухоли, вовлечение эпигенетических механизмов, в частности метилирование генов опухолевых супрессоров и других генов. Представляется также очевидным, что развитие ассоциированной с вирусом опухоли – многоэтапный процесс, начинающийся с факта первичного инфицирования клеток-мишеней, а при наличии необходимых условий переходящий в хроническое инфицирование, сопровождающееся появлением морфологически, а затем и злокачественно трансформированных клеток, отбором клетки или пула наиболее злокачественных клеток, формирующих уже саму опухоль. Дальнейшие исследования, по-видимому, будут сфокусированы на изучении онкогенного потенциала уже известных вирусов, в том числе на оценке влияния структурных особенностей их геномов на риск возникновения опухолей и клинические проявления болезни. Представляется перспективной идентификация и характеристика кодируемых вирусами белков, с целью изучения возможности их терапевтического применения или создания лечебных и профилактических вакцин. Многообещающими являются проведение анализа взаимоотношений вируса с иммунной системой хозяина и поиск удобных и чувствительных моделей *in vitro* и *in vivo* для изучения тонких механизмов вирус-ассоци-

ированного канцерогенеза. Особую главу в исследованиях составят поиски новых онкогенных вирусов и новых опухолей вирусного происхождения.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научных проектов № 13-04-00063а, № 12-04-31278 мол-а и № 12-04-00805-а.*

## ЛИТЕРАТУРА

- Henle G., Henle W., Diehl V. Relation of Burkitt's tumor-associated herpes-type virus to infectious mononucleosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1968;59(1):94–101.
- Burkitt D. Determining the climatic limitations of a children's cancer common in Africa. *Br Med J* 1962;1019–1023.
- Nonoyama M., Huang C.H., Pagano J.S. et al. DNA of Epstein-Barr virus detected in tissue of Burkitt's lymphoma and nasopharyngeal carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973;70(11):3265–3268.
- Howe J.G., Shu M.D. Epstein-Barr virus small RNA (EBER) genes: unique transcription units that combine RNA polymerase II and III promoter elements. *Cell* 1989;2(57):825–834.
- Brichacek B., Hirsh I., Sibl O., Vilikusova E., Vonka V. Presence of Epstein-Barr virus DNA in carcinomas of palatine tonsil. *J Natl Cancer Inst* 1984;72:809–815.
- Leyvraz S., Henle W., Chahinian A. et al. Association of Epstein-Barr virus with thymic carcinoma. *New Engl J Med* 1985;312:1296–1299.
- Tsai C., Chen C., Hsu H-C. Expression of Epstein-Barr virus in carcinomas of major salivary glands: a strong association with lymphoepithelioma-like carcinoma. *Hum Pathol* 1996;27:258–262.
- Brooks L.A., Lear A.L., Young L.S., Rickinson A.B. Transcripts from the Epstein-Barr virus BamHI A fragment are detectable in all three forms of virus latency. *J Virol* 1993;67(6):3182–3190.
- Cohen J.I., Wang F., Mannick J., Kieff E. Epstein-Barr virus nuclear protein 2 is a key determinant of lymphocyte transformation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86: 9558–9562.
- Robertson E., Kieff E. Reducing the complexity of the transforming Epstein-Barr virus genome to 64 kilobase pairs. *J Virol* 1995;69(2):983–993.
- Young L.S., Rickinson A.B. Epstein-Barr virus: 40 years on. *Nat Rev Cancer* 2004;4(10):757–768.
- Fahraeus R., Rymo L., Rhim J. S., Klein G. Morphological transformation of human keratinocytes expressing the LMP gene of Epstein-Barr virus. *Nature* 1990;345:447–449.
- Kaye K., Izumi K., Kieff E. Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 is essential for B-lymphocyte growth transformation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:9150–9154.
- Kaye K., Izumi K., Johannsen E. et al. An Epstein-Barr virus that expresses only the first 231 LMP1 amino acids efficiently initiates primary B-lymphocyte growth transformation. *J Virol* 1999;73:10525–10530.
- Kaye K., Izumi K., Mosialos G., Kieff E. The Epstein-Barr virus cytoplasmic carboxy terminus is essential for B-lymphocyte transformation; fibroblast co-cultivation complements a critical function within the terminal 155 residues. *J Virol* 1995;69:675–683.
- Mitchell T., Sugden B. Stimulation of NF- $\kappa$ B-mediated transcription by mutant derivatives of the latent membrane protein of Epstein-Barr virus. *J Virol* 1995;69(5): 2968–2976.
- Floettmann J.E., Rowe M. Epstein-Barr virus latent membrane protein-1 (LMP1) C-terminus activation region 2 (CTAR2) maps to the far C-terminus and requires oligomerisation for NF- $\kappa$ B activation. *Oncogene* 1997;15:1851–1858.
- Eliopoulos A.G., Young L.S. Activation of the cJun N-terminal kinase (JNK) pathway by the Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein 1 (LMP1). *Oncogene* 1998;16:1731–1742.
- Eliopoulos A.G., Gallagher N.J., Blake S.M.S. et al. Activation of the p38 mitogen-activated protein kinase pathway by Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein 1 coregulates interleukin-6 and interleukin-8 production. *J Biol Chem* 1999;274(23):16085–16096.
- Gires O., Kohlhuber F., Kilger E. et al. Latent membrane protein 1 of Epstein-Barr virus interacts with JAK3 and activates STAT proteins. *EMBO J* 1999;18(11): 3064–3073.
- Dawson C.W., Tramontanis G., Eliopoulos A.G., Young L.S. Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 (LMP1) activates the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway to promote cell survival and induce actin filament remodeling. *J Biol Chem* 2003;278(6):3694–3704.
- Mainou B.A., Everly D.N., Raab-Traub N. Unique signaling properties of CTAR1 in LMP1-mediated transformation. *J Virol* 2007;81(18):9680–9692.
- Shair K.H.Y., Bendt K.M., Edwards R.H. et al. EBV latent membrane protein 1 activates Akt, NF- $\kappa$ B, and Stat3 in B cell lymphomas. *PLoS Path* 2007;3(11):1669–1683.
- Karin M. How NF- $\kappa$ B is activated: the role of the I $\kappa$ B kinase (IKK) complex. *Oncogene* 1999;18:6867–6874.
- Karin M., Cao Y., Greten F.R., Li Z.-W. NF- $\kappa$ B in cancer: from innocent bystander to major culprit. *Natur Rev Cancer* 2002;2:301–310.
- Mosialos G. Cytokine signaling and Epstein-Barr virus-mediated cell transformation. *Cytokine & Growth Factor* 2001;12:259–270.
- Li L., Li W., Xiao L. et al. Viral oncoprotein LMP1 disrupts p53-induced cell cycle arrest and apoptosis through modulating K63-linked ubiquitination of p53. *Cell Cycle* 2012;11:2327–2336.
- Guo L., Tang M., Yang L. et al. Epstein-Barr virus oncoprotein LMP1 mediates survivin upregulation by p53 contributing to G1/S cell cycle progression in nasopharyngeal carcinoma. *Int J Mol Med* 2012;29:574–580.
- Horikawa T., Yoshizaki T., Kondo S. et al. Epstein-Barr Virus latent membrane protein 1 induces Snail and epithelial-mesenchymal transition in metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Br J Cancer* 2011;104(7):1160–1167.
- Sides M.D., Klingsberg R.C., Shan B. et al. The Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 and transforming growth factor- $\beta$ 1 synergistically induce epithelial-mesenchymal transition in lung epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011;44(6):852–862.
- Horikawa T., Yang J., Kondo S. et al. Twist and epithelial-mesenchymal transition are induced by the EBV oncoprotein latent membrane protein 1 and are associated with metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Res* 2007;67(5):1970–1978.
- Corvalan A., Akiba S., Valenzuela M.T. et al. Clinical and molecular features of cardiac gastric cancer associated to Epstein-Barr virus. *Rev Med Chil* 2005;133(7):753–760.
- Hahn P., Novikova E., Scherback L. et al. The LMP1 gene isolated from Russian nasopharyngeal carcinoma has no 30-bp deletion. *Int J Cancer* 2001;91:815–821.
- Tang W., Pavlish O.A., Spiegelman V.S., Parkhitko A.A. et al. Interaction of Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 with SCFHOS/ $\beta$ -TrCP E3 ubiquitin ligase regulates extent of NF- $\kappa$ B activation. *J Biol Chem* 2003;278(49):48942–48949.
- Edwards R.H., Sitki-Green D., Moore D.T., Raab-Traub N. Potential selection of LMP1 variants in nasopharyngeal carcinoma. *J Virol* 2004;78(2):868–881.
- Manet E., Rigolet A., Gruffat H., Giot J.F., Sergeant A. et al. Domains of the

- Epstein-Barr virus (EBV) transcription factor R required for dimerization, DNA binding and activation. *Nucl Ac Res* 1991;19(10):2661–2667.
37. Hu L.-F., Zabarovsky E.R., Chen F. et al. Isolation and sequencing of the Epstein-Barr virus BNLF-1 gene (LMP1) from a Chinese nasopharyngeal carcinoma. *J Gener Virol* 1991;72:2399–2400.
38. Sandvej K., Gratama J.W., Munch M. et al. Sequence analysis of the Epstein-Barr virus (EBV) latent membrane protein-1 gene and promoter region: identification of 4 variants among wild-type EBV isolates. *Blood* 1997;90:323–330.
39. Walling D., Shebib N., Weaver S. et al. The molecular epidemiology and evolution of Epstein-Barr virus: sequence variation and genetic recombination in the latent membrane protein-1 gene. *J Infect Dis* 1999;179:763–774.
40. Edwards R., Seillier Moisewitsch F., Raab-Traub N. Signature amino acids changes in latent membrane protein 1 distinguish Epstein-Barr virus strains. *Virology* 1999;261:79–95.
41. Lee M.Y., Zhou Y., Lung R.W. et al. Expression of viral capsid protein antigen against Epstein-Barr virus in plastids of *Nicotiana tabacum* cv. SR1. *Biotechnol Bioeng* 2006;94(6):1129–1137.
42. Emini E.A., Schleif W.A., Armstrong M.E. et al. Antigenic analysis of the Epstein-Barr virus major membrane antigen (gp350/220) expressed in yeast and mammalian cells: implications for the development of a subunit vaccine. *Virology* 1988;166(2):387–393.
43. Гурцевич В.Э. Вирус герпеса человека 8-го типа (HHV-8). *Канцерогенез*. М.: Медицина, 2004. С. 314–325.
44. Dittmer D.P., Damania B. Kaposi sarcoma associated herpesvirus pathogenesis (KSHV)-an update. *Curr Opin Virol* 2013;3(3):238–244.
45. Uldrick T.S., Whitby D. Update on KSHV epidemiology, Kaposi Sarcoma pathogenesis, and treatment of Kaposi Sarcoma. *Cancer Lett* 2011;305(2):150–162.
46. Kadyrova E., Lacoste V., Duprez R. et al. Molecular epidemiology of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus/human herpesvirus 8 (KSHV/HHV8) strains of classic, post transplant and AIDS associated Kaposi's sarcoma from Russia. *J Med Virol* 2003;71:548–556.
47. Zur Hausen H. Papillomavirus infections: a major cause of human cancers. *Biochim Biophys Acta* 1996;1288:F55–F78.
48. Киселев Ф.Л. Вирусы папиллом и их роль в канцерогенезе шейки матки. *Канцерогенез*. М.: Медицина, 2004. С. 287–297.
49. Yim E.K., Park J.S. The role of HPV E6 and E7 oncoproteins in HPV-associated cervical carcinogenesis. *Cancer Res Treat* 2005;37(6):319–324.
50. Yugawa T., Kiyono T. Molecular mechanisms of cervical carcinogenesis by high-risk human papillomaviruses: novel functions of E6 and E7 oncoproteins. *Rev Med Virol* 2009;19(2):97–113.
51. Ghittoni R., Accardi R., Hasan U., Gheit T., Sylla B., Tommasino M. The biological properties of E6 and E7 oncoproteins from human papillomaviruses. *Virus Genes* 2010;40(1):1–13.
52. Ganguly N., Parihar S.P. Human papillomavirus E6 and E7 oncoproteins as risk factors for tumorigenesis. *J Biosci* 2009;34(1):113–123.
53. Einstein M.H., Baron M., Levin M.J. et al. HPV-010 Study Group. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine: follow-up from months 12–24 in a Phase III randomized study of healthy women aged 18–45 years. *Hum Vaccin* 2011;7(12):1343–1358.
54. Morrow M.P., Yan J., Sardesai N.Y. Human papillomavirus therapeutic vaccines: targeting viral antigens as immunotherapy for precancerous disease and cancer. *Expert Rev Vaccines* 2013;12(3):271–283.
55. Stern P.L., van der Burg S.H., Hampson I.N. et al. Therapy of human papillomavirus-related disease. *Vaccine* 2012;30(Suppl 5):F71–82.
56. Dalianis T., Hirsch H.H. Human polyomaviruses in disease and cancer. *Virology* 2013;437(2):63–72.
57. Amber K., McLeod M.P., Nouri K. The Merkel cell polyomavirus and its involvement in Merkel cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2013;39(2):232–238.
58. Ultori C., Cimetti L., Stefanoni P., Pellegrini R., Rapazzini P., Capella C. Merkel cell carcinoma in elderly: case report and review of the literature. *Aging Clin Exp Res* 2013;25(2):211–214.
59. Prieto Muñoz I., Pardo Masferrer J., Olivera Végas J., Medina Montalvo M.S., Jover Díaz R., Pérez Casas A.M. Merkel cell carcinoma from 2008 to 2012: reaching a new level of understanding. *Cancer Treat Rev* 2013;39(5):421–429.
60. Spurgeon M.E., Lambert P.F. Merkel cell polyomavirus: a newly discovered human virus with oncogenic potential. *Virology* 2013;435(1):118–130.
61. Киселев Ф.Л. Роль вируса гепатита в развитии рака печени. *Канцерогенез*. М.: Медицина, 2004. С. 297–303.
62. Гурцевич В. Э. Вирусы гепатита человека «В» и «С» (HBV, HCV) и их роль в возникновении рака печени. *Биохимия* 2008;73(5):627–639.
63. Arzumanyan A., Reis H.M., Feitelson M.A. Pathogenic mechanisms in HBV- and HCV-associated hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Cancer* 2013;13(2):123–135.
64. Venters C., Graham W., Cassidy W. Recombivax-HB: perspectives past, present and future. *Expert Rev Vaccines* 2004;3(2):119–129.
65. Tsen Y.J., Chang M.H., Hsu H.Y. et al. Seroprevalence of hepatitis B virus infection in children in Taipei, 1989: five years after a mass hepatitis B vaccination program. *J Med Virol* 1991;34(2):96–99.
66. Гурцевич В.Э. Вирусы Т-клеточного лейкоза человека. *Клиническая онкогематология*. М.: Медицина, 2007. С. 190–198.
67. Mahieux R., Gessain A. HTLV-3/STLV-3 and HTLV-4 viruses: discovery, epidemiology, serology and molecular aspects. *Viruses* 2011;3(7):1074–1090.
68. Bertazzoni U., Turci M., Avesani F. et al. Intracellular localization and cellular factors interaction of HTLV-1 and HTLV-2 Tax proteins: similarities and functional differences. *Viruses* 2011;3(5):541–560.
69. Сенюта Н.Б., Клейман А.М. Эндогенные ретровирусы человека. *Канцерогенез*. М.: Медицина, 2004. С. 342–351.
70. Seniuta N.B., Kleiman A.M., Karseladze A.I. et al. HERV-K-associated carcinogenesis: co-expression of viral and cellular proteins in the development of human germ-cell tumors. *Vopr Virusol* 2009;54(2):21–26.
71. Kleiman A., Senyuta N., Tryakin A. et al. HERV-K(HML-2) GAG/ENV antibodies as indicator for therapy effect in patients with germ cell tumors. *Int J Cancer* 2004;110(3):459–461.
72. Galli U.M., Sauter M., Lecher B. et al. Human endogenous retrovirus rec interferes with germ cell development in mice and may cause carcinoma in situ, the predecessor lesion of germ cell tumors. *Oncogene* 2005;24(19):3223–3228.
73. Kaufmann S., Sauter M., Schmitt M. et al. Human endogenous retrovirus protein Rec interacts with the testicular zinc-finger protein and androgen receptor. *J Gen Virol* 2010;91(6):1494–1502.
74. Hanke K., Chudak C., Kurth R., Bannert N. The Rec protein of HERV-K(HML-2) upregulates androgen receptor activity by binding to the human small glutamine-rich tetratricopeptide repeat protein (hSGT). *Int J Cancer* 2013;132(3):556–567.
75. Denne M., Sauter M., Armbruster V. et al. Physical and functional interactions of human endogenous retrovirus proteins Np9 and rec with the promyelocytic leukemia zinc finger protein. *J Virol* 2007;81(11):5607–5616.
76. Крюкова И.Н. О возможном участии ретровирусов в индукции рака молочных желез человека. *Канцерогенез*. М.: Медицина, 2004. С. 351–361.
77. Cegolon L., Salata C., Weiderpass E., Vineis P., Palù G., Mastrangelo G. Human endogenous retroviruses and cancer prevention: evidence and prospects. *BMC Cancer* 2013;13:4.
78. Wang-Johanning F., Rycaj K., Plummer J.B. et al. Immunotherapeutic potential of anti-human endogenous retrovirus-K envelope protein antibodies in targeting breast tumors. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(3):189–210.

79. Zhao J., Rycaj K., Geng S. et al. Expression of Human Endogenous Retrovirus Type K Envelope Protein is a Novel Candidate Prognostic Marker for Human Breast Cancer. *Genes Cancer* 2011;2(9):914–922.
80. Golan M., Hizi A., Resau J.H. et al. Human endogenous retrovirus (HERV-K) reverse transcriptase as a breast cancer prognostic marker. *Neoplasia* 2008;10(6):521–533.
81. Hahn S., Ugurel S., Hanschmann K.M. et al. Serological response to human endogenous retrovirus K in melanoma patients correlates with survival probability. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008;24(5):717–723.
82. Serafino A., Balestrieri E., Pierimarchi P. et al. The activation of human endogenous retrovirus K (HERV-K) is implicated in melanoma cell malignant transformation. *Exp Cell Res* 2009;315(5):849–862.
83. Patel M.R., Kratzke R.A. Oncolytic virus therapy for cancer: the first wave of translational clinical trials. *Transl Res* 2013;161(4):355–364.
84. Trnková K., Pastoreková S., Petrik J. Novel approaches to antiviral and anticancer immunotherapy. *Acta Virol* 2012;56(4):271–282.