

Ιοί των ανθρώπινων θηλωμάτων: Βασικοί μηχανισμοί καρκινογένεσης

Νικολαΐδου Η.
Τζανετάκου Β.
Κατσάμπας Α.

Μονάδα Σεξουαλικά Μεταδιδόμενων Νοσημάτων και HIV Λοίμωξης, Α' Κλινική Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων, Ιατρική Σχολή Παν/μίου Αθηνών, Νοσοκομείο "Α. Συγγρός"

Περίληψη

Οι HPV ανήκουν στην οικογένεια των DNA ιών. Το γονιδίωμά τους κωδικοποιεί 8 πρωτεΐνες: 2 δομικές πρωτεΐνες, τις L1 και L2, που σχηματίζουν το καψίδιο των ιών, και 6 μη-δομικές πρωτεΐνες (E1, E2, E4, E5, E6, E7) που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον κύκλο ζωής των ιών. Τα γονίδια E6 και E7 των γονοτύπων "υψηλού κινδύνου" κωδικοποιούν πρωτεΐνες που είναι ικανές να καθιστούν τα επιθηλιακά κύτταρα άφθαρτα, γι' αυτό και πιστεύεται πως παίζουν κρίσιμο ρόλο στην έναρξη της διαδικασίας της ογκογένεσης. Οι πρωτεΐνες αυτές παρεμβαίνουν στη φυσιολογική λειτουργία των ογκοκατασταλτικών γονιδίων p53 και pRb τροποποιώντας τον καθορισμένο γονιδιακό τους ρόλο.

Human Papillomavirus: Basic Mechanism of Carcinogenesis

Nicolaidou E., Tzanetakou V., Katsambas A.

Summary

Human papillomavirus are DNA viruses. Their genome encodes 8 proteins: 2 structural proteins (L1 and L2) that form the viral capsid and 6 non-structural proteins (E1, E2, E4, E5, E6, E7) that are essential for viral life cycle. The oncoproteins E6 and E7 of the high risk strains, through their interaction with the tumor suppressor genes p53 and pRb, induce proliferation, immortalization and malignant transformation of infected cells.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ • Ιοί των ανθρώπινων θηλωμάτων, ογκοπρωτεΐνες E6 και E7, καρκινογένεση

KEY WORDS • Human papillomavirus, oncoproteins E6 and E7, carcinogenesis

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Κλινικές, μοριακές και επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ιοί των ανθρώπινων θηλωμάτων (Human Papillomavirus, HPV) προκαλούν το 100% των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας, το 90% των καρκίνων του πρωκτού, το 40% των καρκίνων που εμφανίζονται στο πέος, το αιδοίο και τον κόλπο και το 12% των καρκίνων της στοματοφαρυγγικής κοιλότητας.¹ Μέχρι σήμερα έχουν απομονωθεί πάνω από 100 γονότυποι των HPV, 40 εκ των οποίων προκαλούν μόλυνση στην πρωκτογεννητική περιοχή. Οι HPV διακρίνονται σε "υψηλού κινδύνου" και "χαμηλού κινδύνου", με βάση την εμπλο-

κή τους στην καρκινογένεση. Οι "υψηλού κινδύνου" τύποι είναι οι 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 και 66 και μπορούν να προκαλέσουν καρκίνο. Οι τύποι 16 και 18 είναι υπεύθυνοι για το 70% των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας.

Το γονιδίωμα των HPV είναι ένα κυκλικό, δί-κλωνο μόριο DNA, που αποτελείται από 8.000 ζεύγη βάσεων και κωδικοποιεί οκτώ πρωτεΐνες: τις E1, E2, E4, E5, E6 και E7 και τις L1 και L2. Οι λειτουργίες των πρωτεϊνών αυτών συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

Όπως είναι σαφές από τον παραπάνω πίνακα, οι πρωτεΐνες E6 και E7 είναι ογκοπρωτεΐνες. Οι ογκοπρωτεΐνες E6 και E7 των στελεχών "υψηλού κινδύ-

Ο ρόλος των πρωτεϊνών των HPV^{2,3}

E1	Αναπαραγωγή του DNA του ιού και έλεγχος της μεταγραφής των γονιδίων
E2	Αναπαραγωγή του DNA του ιού και έλεγχος της μεταγραφής των γονιδίων (καταστολή της έκφρασης των γονιδίων E6 και E7)
E4	Αλληλεπίδραση με τις πρωτεΐνες του κυτταροσκελετού του κυττάρου-ξενιστή, με αποτέλεσμα τη δημιουργία των χαρακτηριστικών κολλοκυττάρων Συγκρότηση των σωματιδίων του ιού
E5	Διέγερση της ανάπτυξης του κυττάρου-ξενιστή λόγω ενεργοποίησης του υποδοχέα του επιδερμικού παράγοντα ανάπτυξης
E6	Αθνασία του κυττάρου-ξενιστή Αποδόμηση p53 Ενεργοποίηση τελομεράσης Αντιαποπτωτική δράση
E7	Αθνασία του κυττάρου-ξενιστή Αναστολή της δράσης της πρωτεΐνης του ρετινοβλαστώματος (pRb)
L1	Μείζων πρωτεΐνη του καψιδίου.
L2	Ελάσσων πρωτεΐνη του καψιδίου Τοποθέτηση του γονιδιώματος του HPV μέσα στο καψίδιο Συμμετοχή στη μεταφορά του DNA του HPV στον πυρήνα του κυττάρου-ξενιστή

νου” είναι οι κύριοι συντελεστές της κακοήθους εξαλλαγής των μολυσμένων κυττάρων του ξενιστή.

ΚΥΚΛΟΣ ΖΩΗΣ ΤΩΝ HPV^{3,4}

Όταν βλάπεται η ακεραιότητα του επιθηλίου λόγω τραυμάτων ή μικροεκδορών, ο HPV μολύνει τα κύτταρα της βασικής στιβάδας του επιθηλίου, τα οποία είναι τα μοναδικά κύτταρα στην επιθηλιακή στιβάδα που διαιρούνται ενεργά. Το ιικό DNA τότε μεταφέρεται στον πυρήνα για να λάβουν χώρα οι διαδικασίες της μεταγραφής και του αναδιπλασιασμού.

Το DNA του ιού παραμένει με τη μορφή επισώματος στον πυρήνα των κυττάρων και αναπαράγεται σε συγχρονισμό με το κυτταρικό DNA. Οι πρωτεΐνες E1 και E2 υποστηρίζουν την αναπαραγωγή του DNA του ιού. Συνολικά, κάθε μολυσμένο κύτταρο περιέχει περίπου 50-100 αντίγραφα του επισώματος. Καθώς τα επιθηλιακά κύτταρα της βασικής στιβάδας διαιρούνται, τα θυγατρικά κύτταρα μεταναστεύουν σε ανώτερες στιβάδες, στις οποίες τα μη μολυσμένα κύτταρα εισέρχονται στη φάση της τελικής διαφοροποίησης. Αντίθετα, τα μολυσμένα εισέρχονται στη φάση S του κυτταρικού κύκλου με αποτέλεσμα την ενίσχυση της αντιγραφής του DNA του ιού. Καθώς τα μολυσμένα κύτταρα μεταναστεύουν στις ανώτερες

στιβάδες του επιθηλίου, αρχίζει η έκφραση των πρωτεϊνών L1 και L2, οι οποίες σχηματίζουν το καψίδιο των ιών. Στο καψίδιο αυτό ενσωματώνεται το ιικό DNA και σχηματίζονται νέα πλήρη σωματίδια του ιού. Η επακόλουθη απελευθέρωση των μολυσματικών σωματιδίων του ιού στο περιβάλλον υποβοηθάται από τη φυσιολογική αποδόμηση των επιθηλιακών κυττάρων στις ανώτερες στιβάδες, στα πλαίσια της φυσικής ανακύκλωσης του επιθηλίου. Τα σωματίδια του ιού που απελευθερώνονται μπορούν να μολύνουν άλλα κύτταρα της βασικής στιβάδας του επιθηλίου.

Η έκφραση των ογκοπρωτεϊνών E6 και E7 στα μολυσμένα κύτταρα της βασικής στιβάδας είναι χαμηλή, αν το ιικό DNA παραμένει με τη μορφή επισώματος. Η υψηλή έκφραση αυτών των ογκοπρωτεϊνών αρχίζει όταν το DNA του ιού ενσωματωθεί στο DNA του κυττάρου-ξενιστή. Όταν το ιικό DNA ενσωματώνεται στο DNA του ξενιστή, διασπάται η αλληλουχία του γονιδίου E2, το οποίο καταστέλλει την έκφραση των γονιδίων E6 και E7 και έτσι διευκολύνεται η συνεχής παραγωγή των πρωτεϊνών E6 και E7. Επιπροσθέτως, τα προϊόντα της μεταγραφής από το ενσωματωμένο DNA είναι πιο σταθερά συγκριτικά με αυτά που προέρχονται από το επίσωμα. Η συνεργική δράση των πρωτεϊνών E6 και E7 οδηγεί στην αθνασία των μολυσμένων κυττάρων και στην έναρξη της καρκινογένεσης.

Το DNA των στελεχών “υψηλού κινδύνου” των HPV εμφανίζει μεγαλύτερη τάση ενσωμάτωσης στο DNA του ξενιστή, ενώ το DNA των στελεχών “χαμηλού κινδύνου” συνήθως παραμένει ως κυκλικό επίσωμα. Παρατηρείται ότι στις τραχηλικές ενδοεπιθηλιακές βλάβες βαθμού 1 και 2 (CIN I και CIN II), το DNA του ιού βρίσκεται με τη μορφή του επισώματος ή με τη μορφή επισώματος σε συνδυασμό με την ενσωματωμένη μορφή. Στην πλειοψηφία, όμως, των περιπτώσεων CIN III και καρκίνου τραχήλου της μήτρας είναι ενσωματωμένο και η αλληλουχία του E2 γονιδίου έχει διασπασθεί.

ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ E6

A) Αποδόμηση της ογκοκατασταλτικής πρωτεΐνης p53

Ο κυριότερος μηχανισμός δράσης της πρωτεΐνης E6 είναι η αποδόμηση της ογκοκατασταλτικής πρωτεΐνης p53. Η E6 συνδέεται με την p53 μέσω της πρωτεΐνης E6AP (E6-associated protein).

Η πρωτεΐνη p53 ρυθμίζει την αναστολή της ανάπτυξης και την απόπτωση ενός κυττάρου, όταν το DNA του έχει υποστεί βλάβη. Όταν η βλάβη του DNA είναι ήπια, η p53 προκαλεί παρατεταμένη αναστολή του κυτταρικού κύκλου και επάγει την επιδιόρθωση του DNA, ενώ σε περίπτωση σοβαρής βλάβης, η p53 συντελεί στην απόπτωση του κυττάρου.

Στα αρχικά στάδια της λοίμωξης από τους HPV “υψηλού κινδύνου”, η πρωτεΐνη E7 προκαλεί μία σημαντική αύξηση στον πολλαπλασιασμό των μολυσμένων κυττάρων, μέσω της σύνδεσής της με την πρωτεΐνη του ρετινοβλαστώματος (pRb). Η αύξηση αυτή οδηγεί στην έκφραση της p53.⁵ Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η αυξημένη έκφραση της p53 θα προκαλούσε αναστολή του κυτταρικού κύκλου και/ή απόπτωση. Στα μολυσμένα κύτταρα, όμως, η E6 συνδέεται με την p53 και η σύνδεση αυτή οδηγεί στην αποδόμηση της p53. Ως αποτέλεσμα, το κύτταρο δεν θανατώνεται και συνεχίζει τον πολλαπλασιασμό του.

B) Ενεργοποίηση της τελομεράσης

Η ανθρώπινη τελομεράση είναι ένα ριβονουκλεοπρωτεϊνικό σύμπλεγμα που αποτελείται από μια αντίστροφη καταλυτική τρανσκριπτάση (hTERT) και ένα τμήμα RNA. Η τελομεράση είναι ένα ένζυμο υπεύθυνο για τον αναδιπλασιασμό του τελομερικού DNA στα άκρα των χρωμοσωμάτων. Στα φυσιολογικά

σωματικά κύτταρα, η δραστηριότητα της τελομεράσης απουσιάζει και τα τελομερικά άκρα των χρωμοσωμάτων μειώνονται σε μέγεθος με την προοδευτική διαίρεση των κυττάρων, ξεκινώντας έτσι τη φυσιολογική διαδικασία της γήρανσης και του κυτταρικού θανάτου.³ Η πρωτεΐνη E6 μπορεί να επάγει τη δραστηριότητα της τελομεράσης μέσω της ενεργοποίησης της μεταγραφής του γονιδίου της hTERT. Η ενεργοποίηση της τελομεράσης στα μολυσμένα από τους HPV “υψηλού κινδύνου” κύτταρα έχει ως αποτέλεσμα την καταστολή της γήρανσης του κυττάρου και του κυτταρικού θανάτου.^{3,4}

Γ) Αποδόμηση πρωτεϊνών που περιέχουν τον επίτοπο PDZ

Οι πρωτεΐνες που περιέχουν τον επίτοπο PDZ συμμετέχουν σε κυτταρικές λειτουργίες, όπως ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός, και καθορίζουν την πολικότητα των κυττάρων και τη σύνδεση των κυττάρων μεταξύ τους. Η αποδόμηση των πρωτεϊνών αυτών από την E6 διαταράσσει τις λειτουργίες αυτές και συντελεί στην καρκινογένεση.⁴

Δ) Αλληλεπίδραση με άλλες πρωτεΐνες

Η E6 αλληλεπιδρά και με πολλές άλλες κυτταρικές πρωτεΐνες είτε επηρεάζοντας τη μεταγραφή τους είτε δεσμευόμενη με αυτές.⁶ Μερικές από τις πρωτεΐνες αυτές επάγουν την κυτταρική απόπτωση (Bak, C-myc, procaspase 8), άλλες συμμετέχουν στην οργάνωση και τη διαφοροποίηση του επιθηλίου (paxillin) και άλλες συντελούν στη σταθερότητα των χρωμοσωμάτων (hMCM7). Μέσω των αλληλεπιδράσεων αυτών, η E6 αποδιοργανώνει πολλές κυτταρικές λειτουργίες, με τελικό αποτέλεσμα την έναρξη της καρκινογένεσης.

ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ E7

Η κυριότερη εμπλοκή της πρωτεΐνης E7 στη διαδικασία της καρκινογένεσης πραγματοποιείται μέσω της σύνδεσής της με την ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη του ρετινοβλαστώματος (pRb). Στα φυσιολογικά κύτταρα, η pRb είναι υποφωσφορυλιωμένη και συνδέεται με τους E2F μεταγραφικούς παράγοντες. Οι παράγοντες αυτοί, όταν είναι ελεύθεροι, προωθούν την είσοδο του κυττάρου στη φάση της μίτωσης. Με την σύνδεση των E2F με την pRb σχηματίζονται συμπλέγματα που λειτουργούν ως καταστολείς της με-

ταγραφής συγκεκριμένων γονιδίων που συμμετέχουν στη σύνθεση του DNA και στην είσοδο του κυτταρικού κύκλου στη φάση της μίτωσης. Η E7, με το να συνδέεται με τη υποφωσφορυλιωμένη pRb, παρεμποδίζει τη σύνδεσή της με τον E2F και έτσι προωθείται η εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου και η είσοδος στη φάση της μίτωσης.^{3,4} Επιπροσθέτως, η E7 επάγει την αποδόμηση της pRb.

Η δράση της πρωτεΐνης E7 καθιστά δυνατό τον πολλαπλασιασμό των HPV στα ανώτερα στρώματα του επιθηλίου, εκεί όπου τα φυσιολογικά μη μολυσμένα κύτταρα δεν πολλαπλασιάζονται, αλλά διαφοροποιούνται.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΕΚΤΑΣΕΙΣ

Οι ογκοπρωτεΐνες E6 και E7, με τη μέγιστη συμβολή που έχουν στην καρκινογένεση που προκαλείται από τα “υψηλού κινδύνου” στελέχη των HPV, έχουν αποτελέσει στόχο για θεραπευτικά εμβόλια, τα οποία βρίσκονται στη φάση της ανάπτυξης και αξιολόγησης. Επιπλέον, οι E6 και E7 είναι οι κυριότεροι στόχοι της γονιδιακής θεραπείας για τις HPV λοιμώξεις. Η αναστολή της μετάφρασης του E6 και E7 RNA με anti-

sense RNA και η αποδόμηση του E6 και E7 RNA με ριβοένζυμα είναι μερικοί μόνο από τους τρόπους που μελετούνται για την παρεμπόδιση της έκφρασης του RNA των ογκογονιδίων E6 και E7 και, συνεπώς, για την παρεμπόδιση της διαδικασίας της καρκινογένεσης.³

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cutts FT, Franceschi S, Goldie S, et al. Human papillomavirus and HPV vaccines: a review. Bulletin of the World Health Organization 2007; 85:719-726.
2. Scheurer ME, Tortolero-Luna G, Adler-Storthz K. Human papillomavirus infection: biology, epidemiology and prevention. Int J Gynecol Cancer 2005; 15:727-746.
3. Boulet G, Horvath C, Vanden-Broeck D, et al. Human papillomavirus: E6 and E7 oncogenes. Int J Biochem Cell Biol. 2007; 39:2006-2011.
4. Narisawa-Saito M, Kiyono T. Basic mechanisms of high-risk human papillomavirus-induced carcinogenesis: roles of E6 and E7 proteins. Cancer Sci 2007; 98:1505-1511.
5. Longworth MS, Laimins LA. Pathogenesis of human papillomaviruses in differentiating epithelia. Microbiol Mol Biol Rev 2004; 68:362-372.
6. Tungteakkhun SS, Duerksen-Hughes PJ. Cellular binding partners of the human papillomavirus E6 protein. Arch Virol 2008; 153:397-408.

Αθήνηγογραφία: Η. Νικολαΐδου

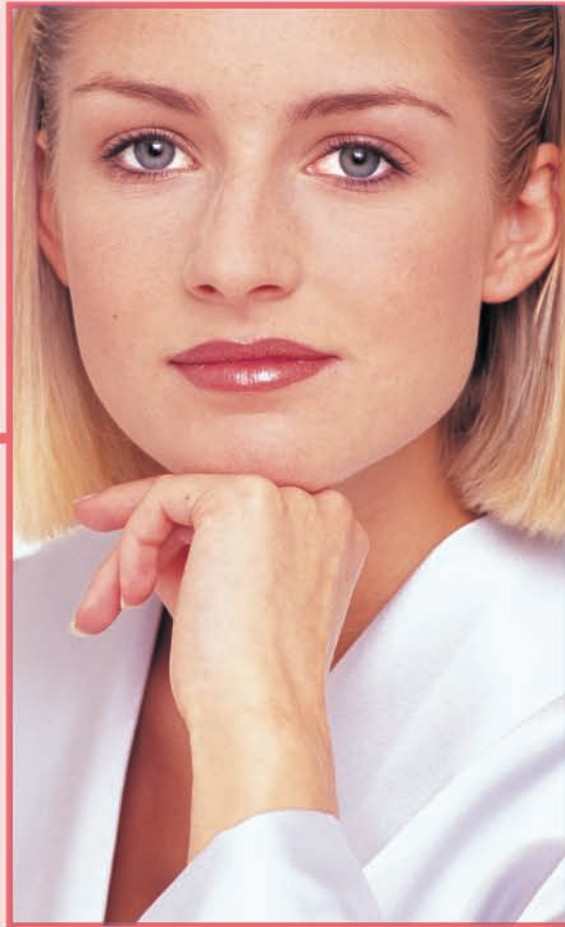
Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων “Α. Συγγρός”
Τμήμα Σεξουαλικά Μεταδιδόμενων Νοσημάτων και HIV
Λοίμωξης, Α΄ Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική
Ι. Δραγούμη 5, 16121 Καισαριανή, Αθήνα
E-mail: narkado@otenet.gr

FROÏKA®

SENSITIVE



ΤΟ ΕΥΑΙΣΘΗΤΟ, ΜΗ ΑΝΕΚΤΙΚΟ ΔΕΡΜΑ
ΞΑΝΑΒΡΙΣΚΕΙ ΤΗΝ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑ ΤΟΥ



+ Στα Φαρμακεία

Νευρο-κοσμητική δράση στην υπηρεσία του δέρματος

Δερματολογικά Δοκιμασμένα



ΑΘΗΝΑ: Αγησιόλου 36, 166 75, τηλ.: 210 9605610-15, Fax: 210 9620097
 ΘΕΣ/ΝΙΚΗ: Αριστοτέλους 28, τηλ.: 2310 243746, Fax: 2310 243747
 Web site: www.froika.com, E-mail: info@froika.com, Τηλ. Επικοινωνίας: 210 9605610

M. ΠΙΤΣΙΔΗΣ Α.Ε.

ΑΛΩΠΕΚΙΕΣ



**Τοπική αναστολή
των ανδρογόνων και ρύθμιση
του ανοσιακού συστήματος**
Μοναδικά για αλωπεκίες γυναικών



ΕΟΦ: 68352



Κλινικά δοκιμασμένα
στο Νοσοκομείο Συγγρός

WORLD PATENT



Αποκλειστική Διάθεση: INPA Α.Ε.

17ης Νοεμβρίου 73, Βι.Πα. Πυλαίας, Τ.Κ. 54352 Θεσσαλονίκη, Τηλ.: 2310 951710, Κηφισίας 154, Τ.Κ. 15126, Αθήνα, Τηλ.: 210 8025014, Πληροφορίες: 2310 951709, e-mail: info@inpa-gr.com, www.inpa-gr.com