کارسینوژنز: نقش ویروس ها در پاتوژنز سرطان های انسانی

احمد توکلی[۱]، سیدمحمود سیدخرمی[۱]، اصغر اشرفی حافظ[۲]، احد خلیل نژاد[۳*]، بهناز شوهانی[۴]

۱) گروه ویروس شناسی پزشکی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲) مرکز تحقیقات پروتئومیکس، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران

۳) گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران

۴) گروه بافت شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام

تاریخ دریافت: ۹۲/۵/۱۵ تاریخ پذیرش: ۹۲/۸/۲۲

چکیده

امروزه دیگر طاعون یا وبا به عنوان خطر مرگ و عامل نگرانی برای جامعه بشری محسوب نمی شود؛ بلکه بزرگ ترین نگرانی و ترس به طرف مرگ آرام، یعنی سرطان پیش می رود. به همین دلیل، در مورد سرطان، مکانیسم ها و عوامل دخیل در پاتوژنز و روش های مقابله و درمان علیه آن، پژوهش ها و تحقیقات گسترده ای صورت می گیرد. به طوری که، هر روزه یک حقیقت ناشناخته جدید در زمینه عوامل دخیل در ایجاد سرطان آشکار می گردد. زمان زیادی از این که فقط عوامل فیزیکی و شیمیایی را در ایجاد سرطان دخیل می دانستند، نمی گذرد؛ اما اکنون نگرش جدیدی در مورد سرطان و عوامل درگیر در آن حاکم شده که آن هم دخالت مستقیم عوامل بیولوژیکی در ایجاد سرطان می باشد و در رأس این عوامل بیولوژیک، ویروس ها قرار دارند. تا به امروز دخالت مستقیم شش ویروس شامل؛ ویروس های هپاتیت B، هپاتیت C، پاپیلوما، لنفوتروپیک T انسانی، اپشتاین-بار و هرپس ویروس انسانی ۸ و نیز نقش غیرمستقیم ویروس نقص ایمنی انسان در ایجاد بدخیمی ها، توسط دانشمندان اثبات گردیده است. در نوشتار حاضر تلاش شده است تا آخرین یافته های موجود مبنی بر نقش ویروس های ذکر شده در پاتوژنز سرطان های مرتبط مورد بررسی قرار گیرد.

واژه های کلیدی: پاتوژنز، سرطان، سرطان زایی، ویروس

*نویسنده مسئول: گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران

Email: a.khalilnezhad@sbmu.ac.ir

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-04]

مقدمه

در اواخر قرن ۱۹، ویروس ها به عنوان ذرات ریز عفونت زا و غیرمشابه با باکتری ها و سلول ها که قابلیت عبور از فیلترها را داشتند، دسته بندی شدند،(۱). به دنبال آن، در سال ۱۹۱۱، پیتون راس ارتباط بین سرطان و ویروس ها را ثابت کرد. او نشان داد که عوامل فیلتر شده فاقد سلول که از تومورها جدا شده بودند، می توانند در مرغ ها تومور ایجاد کنند،(۲). اندکی پس از آن، مطالعات از ویروس راس سارکوماو ارتباط آن با تومور دور شده و توجه دانشمندان بیش تر به سمت مواد شیمیایی و فیزیکی آغازگر سرطان معطوف شد. در سال ۱۹۳۳، ریچارد شاپو واتسون هرست، ویروسی بودن عامل زگیل روی پوست خرگوش دم پنبه ای را گزارش کردند،(۳). جایزه نوبل در سال ۱۹۶۶ به پیتون راس به دلیل کشفی که در ارتباط با ویروس های القاگر تومور انجام داد، اهدا گردید،(۴). هم چنین، تقریباً به طور هم زمان برنامه سرطان ویروس در سال ۱۹۶۴ با بودجه ای عظیم برای تحقیقات گسترده توسط کنگره تاسیس گردید.(۵)

ویروس های سرطان زا حدود ۱۵-۱۰ درصد از کل سرطان های دنیا و حدود ۱/۳ میلیون سرطان در سال را شامل می شوند،(۶). تا به امروز شش ویروس انسانی شامل؛ ویروس هپاتیت C، ویروس هپاتیت B، اپشتاین-بار ویروس، هرپس ویروس انسانی ۸ پاپیلوما ویروس، ویروس لنفوتروپیک T انسانی، توسط سازمان بین المللی تحقیق روی سرطان ها، در طبقه بندی عوامل سرطان زا قرار گرفته اند که ویروس نقص ایمنی انسان نیز جزء عوامل سرطان زا مطرح شده؛ اما این ویروس بیشتر با مهار سیستم ایمنی، زمینه را برای ایجاد بدخیمی و تومور توسط عوامل دیگر(جدول شماره یک) فراهم می کند.(۷)

جدول شماره ۱. ویروس های شناخته شده سرطان زا در انسان

ویروس	سال کشف	بیماری مرتبط با عفونت اولیه	سرطان شناخته شده انسانی مرتبط با ویروس	سرطان انسانی مشکوک به دخالت ویروس در آن
ویروس اپشتاین‌بار(EBV)	۱۹۶۵	بیماری بدون عوارض، مونونوکلئوز عفونی	لنفوم بورکیت، کارسینومای نازوفارنکس، لنفومای هوچکین، لنفومای غیرهوجکین مرتبط با مهار ایمنی	کارسینومای معدی(گوارشی)، کارسینومای شبه لنفواپی تلیوما، لیومیو سارکوم، لنفوم سلول های NK/T
ویروس هپاتیت B (HBV)	۱۹۶۸-۱۹۶۷	بدون علائم، هپاتیت حاد، عفونت مزمن و طولانی کبد	کارسینومای هپاتوسلولار	کارسینومای مجاری صفراوی، لنفومای غیر هوچکین
ویروس لنفوتروپیک T انسانی نوع ۱ (HTLV-1)	۱۹۸۰	۲ درصد ابتلا به بیماری پیشرونده تخریب میلین نورون حرکتی بالایی(به فلج اسپاسمی گرمسیری مرتبط با HTLV-1)	لوکمی و لنفومای سلول T بزرگسالان	ناشناخته
پاپیلوما ویروس انسانی (HPV)(تیپ هایی با خطر بالا)	۱۹۸۳	ناشناخته	کارسینومای سرویکس، vulva، vagina، penis، anus، حفره دهانی و اوروفارنکس و تونسیلیت	سرطان حنجره و بعضی سرطان های سر و گردن
ویروس هپاتیت C (HCV)	۱۹۸۹	بدون علایم، هپاتیت حاد	کارسینومای هپاتوسلولار، لنفومای غیر هوچکین	کارسینومای مجاری صفراوی
هرپس‌ویروس مرتبط با سارکوم کاپوسی(KSHV)	۱۹۹۴	ناشناخته	کارسینومای هپاتوسلولار، لنفومای غیر هوچکین	بیماری چند کانونی کاستلمن
پولیوما ویروس سلول مرکل(MCPyV)	۲۰۰۸	ناشناخته	ناشناخته	کارسینومای سلول مرکل

علاوه بر این، ژن های ویروسی، ابزاری برای کشف مسیرهای حیاتی سلول بوده اند؛ مثلاً مطالعه تومور آنژیوپرولیفراتیو ناشی از سارکوم کاپوسی، منجر به کشف مکانیسم های جدید درگیر در کنترل رشد سلول گردید،(۸). به طور مشخص، مطالعه این که یک ویروس چگونه سیستم تنظیم سلولی و درون سلولی و حتی مکانیسم های سیگنالینگ بین سلولی را برای موفقیت در همانندسازی خود به کار می گیرد، یک نگرش جدید برای برخورد و شناخت چندین بیماری انسانی از جمله سرطان ایجاد کرده است.(۹)

امروزه، دانشمندان بر این باورند که مطالعه سرطان، بدون پرداختن و در نظر گرفتن ویروس های تومورزا ناقص می باشد. بر اساس مطالعات اپیدمیولوژیکی و مولکولی پیش بینی می شود که در طی چندین دهه آینده، با شناخت ماهیت ویروس ها، ابزارهای مفیدتری برای ممانعت و

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-04]

درمان سرطان های مرتبط با آن ها در اختیار قرار گیرد. از این رو با شناسایی ویروس های سرطان زا و مکانیسم سرطان زایی آن ها می توان از ظهور و انتشار این ویروس ها جلوگیری کرده و به پیدا کردن راه های جدید و واکسن های ایمن و مؤثرتر علیه سرطان و ویروس های مرتبط امیدوار بود. در نوشتار حاضر تلاش شده است تا آخرین یافته های موجود مبنی بر نقش ویروس های ذکر شده در پاتوژنز سرطان های مرتبط مورد بررسی قرار گیرد.

ویروس هپاتیت C

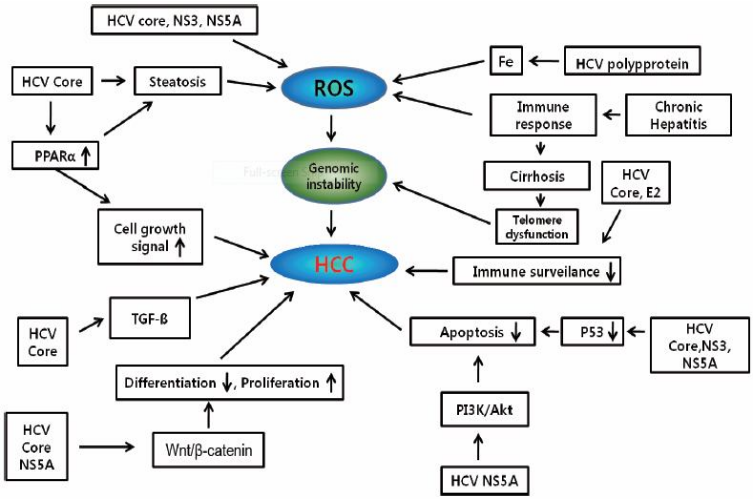
ویروس هپاتیت C یک ویروس RNA دار و متعلق به خانواده فلاوی ویریده می باشد. ژنوم این ویروس دارای اندازه ۹/۶ کیلو باز بوده و از یک RNA تک زنجیره پُلاریته مثبت تشکیل شده است. ویروس هپاتیت C قادر به ادغام ژنوم خود در ژنوم میزبان نیست. با این حال، پروتئین های این ویروس، با پروتئین های مختلف میزبان میان کنش کرده و با القاء پاسخ های میزبانی به طور بالقوه در ترانسفورماسیون بدخیم سلول ها شرکت می کند. کارسینومای هپاتوسلولار معمولاً به عنوان یک پیامد نهایی از پیشرفت متوالی بیماری های فیبروز مزمن کبدی مطرح بوده و تنها بعد از برقراری سیروز کبدی در افراد آلوده به ویروس هپاتیت C رخ می دهد.(۱۰)

کارسینومای هپاتوسلولار(HCC)

کارسینومای هپاتوسلولار، یک تومور به شدت هتروژن است. هپاتوکارسینوژنز، فرایندی است که در چند مرحله، باعث بعضی از تغییرات ژنتیکی و اپی ژنتیکی، فعال شدن انکوژن های سلولی، غیرفعال شدن ژن های مهارکننده تومور و اختلال در تنظیم مسیر سیگنال های انتقالی می شود. این مسیرها شامل؛ Wnt/β-catenin، P53، Rb، Ras، پروتئین‌کیناز فعال شده توسط میتوژن، جانوس کیناز، فعال کننده رونویسی(STAT)، فسفاتیدیل اینوزیتول ۳- کیناز، و فاکتورهای رشد از قبیل؛ فاکتور رشد اپیدرمال و فاکتور رشد ترانسفورم کننده بتا می باشد.(۱۱)

مشخص شده است که عفونت هپاتیت C خطر ابتلا به کارسینومای هپاتوسلولار را با تقویت التهاب و فیبروز کبد آلوده ای که در نهایت منجر به سیروز کبدی می شود، افزایش می دهد. عوامل دیگری از قبیل؛ مصرف الکل، دیابت و چاقی گزارش شده اند که خطر پیشرفت به سمت کارسینومای هپاتوسلولار را در حدود ۲ تا ۴ برابر افزایش می دهند که این امر، نشان دهنده تأثیر قوی سبک زندگی بر روی فرایند هپاتوکارسینوژنز می باشد. در واقع، هم فاکتورهای ویروسی و هم فاکتورهای میزبانی در یک مسیر پیچیده بر روی فرایند هپاتوکارسینوژنز اثر می گذارند.(۱۲)(شکل شماره ۱)

شکل شماره ۱. ویروس هپاتیت C و هپاتوکارسینوژنز.(۱۰)



شیوع عفونت هپاتیت C

در بیماران مبتلا به سیروز آلوده به ویروس هپاتیت C، پیشرفت سالانه به سمت HCC بین ۷-۱ درصد است. وقوع HCC مرتبط با هپاتیت C به افزایش خود ادامه داده و پیش بینی می شود که در دو دهه بعدی، بالا باقی بماند. اگر چه شواهد اپیدمیولوژیکی، یک ارتباط نزدیکی را بین

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-04]

عفونت هپاتیت C و کارسینومای هپاتوسلولار مطرح می کند؛ اما شیوع عفونت هپاتیت C در بیماران مبتلا به کارسینومای هپاتوسلولار به طور قابل توجهی بین نواحی جغرافیایی متفاوت، متغیر می باشد. عفونت هپاتیت C، ۸۰-۷۰ درصد در ژاپن، ۷۰ درصد در مصر، ۵۰-۴۰ درصد در ایتالیا و اسپانیا، حدود ۲۰ درصد در ایالات متحده آمریکا و کره و کمتر از ۱۰ درصد در چین و در افراد مبتلا به کارسینومای هپاتوسلولار گزارش شده است.(۱۵-۱۳)

نقش ویروس هپاتیت C در HCC

در نواحی '۳ و '۵ این ژنوم، نواحی غیر ترجمه شونده ای وجود دارد که در این نواحی، عوامل کنترلی مورد نیاز برای ترجمه و همانندسازی ویروس وجود دارد. در اثر ترجمه، یک پلی پروتئینی ساخته می شود که ۳۰۱۰ یا ۳۰۱۱ آمینواسید داشته و توسط پروتئازهای میزبانی و ویروسی به سه پروتئین ساختمانی(Core، E1 و E2) و هفت پروتئین غیرساختمانی(P7، NS2، NS3، NS4A، NS4B، NS5A و NS5B) برش می خورد. از آن جایی که ویروس هپاتیت C یک ویروس RNA داری است که قادر به رونوشت برداری معکوس نمی باشد؛ بنا بر این نمی تواند ژنوم خود را به داخل ژنوم میزبان ادغام کند. در عوض، پروتئین های ویروسی و پاسخ های میزبانی علیه این پروتئین ها، به طور وسیعی در فرایند سرطان زایی ویروس شرکت می کنند.(۱۰،۱۶،۱۷)

نقش پروتئین Core

پروتئین Core ویروس، به چندین پروتئین مهارکننده تومور مانند P53، P73 و Rb متصل می‌شود. هم چنین، پروتئین Core ممکن است رشد و تکثیر سلول های میزبانی را از طریق فعال سازی مسیرهای سیگنالینگ مانند Raf/MAPK، Wnt/β-catenin و TGF-β تحت تاثیر قرار دهد. مشخص شده است که این مسیرها در کارسینومای هپاتوسلولار فعال می شوند.(۱۸)

نقش پروتئین NS3

پروتئین NS3 ویروس هپاتیت C ممکن است در مراحل اولیه، اثرات هپاتوکارسینوژنز خود را بر روی سلول های میزبانی اعمال کند. این پروتئین ویروسی از فعالیت پروموتور P21 ممانعت کرده و از این لحاظ با پروتئین Core به طور هم افزایی همکاری می کند. هم چنین، پروتئین NS3 از عملکرد مولکول P53 نیز ممانعت می کند. علاوه بر این، بیان پروتئین NS3، رشد سلول، فعال شدن JNK و فعالیت فاکتورهای رونویسی AP-1 و ATF-2 را افزایش می دهد. هم چنین، مشخص شده است که پروتئین NS3 با فعال سازی AP-1 و NF-κB، تولید فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا را القاء می کند.(۱۶)

نقش پروتئین NS5A

پروتئین NS5A برای همانندسازی ژنوم ویروس هپاتیت C ضروری می باشد و اساساً در سیتوپلاسم سلول های آلوده و در ارتباط با شبکه اندوپلاسمیک قرار گرفته است. پروتئین NS5A در تعداد زیادی از عملکردهای سلولی شامل آپوپتوز، رونویسی، ترانسفورماسیون و تولید ROS درگیر می باشد. مشخص شده است که این پروتئین به عنوان فعال کننده رونویسی برای بسیاری از ژن های هدف مانند P53 و پروتئین متصل شونده به TATA(TBP) عمل می نماید. هم چنین، پروتئین NS5A ممکن است از طریق میان کنش با مسیرهایی مانند Bcl2، PI3-K، Wnt/β-catenin و m-TOR، سیگنال های تکثیری سلول را فعال کرده و از آپوپتوز جلوگیری نماید.(۱۷)

ویروس هپاتیت B

ویروس هپاتیت B، کوچک ترین ویروس DNA دار آلوده کننده انسانی بوده و پروتوتایپ خانواده هپادناویریده می باشد. ارتباط ویروس هپاتیت B با سرطان اولیه کبد، بر شواهد قوی اپیدمیولوژیکی استوار است.

شیوع عفونت هپاتیت B

سرطان کبد مرتبط با هپاتیت مزمن B به عنوان یک مشکل اصلی بهداشتی محسوب شده و مکانیسم های سرطان زایی را نشان می دهد،(۱۹). سرطان کبد به طور بیشتری در نواحی اندمیک از لحاظ ویروس هپاتیت B رخ می دهد؛ میزان ناقلین مزمن هپاتیت B در بیماران مبتلا به سرطان کبد در جمعیت ها بیشتر بوده و خطر پیشرفت تومورهای کبدی به طور قابل توجهی در ناقلین هپاتیت B افزایش نشان می دهد،(۲۰). اگر چه این دلایل منجر به این شده است که HBV را در بین ویروس های تومورزای انسانی طبقه بندی می کنند، اما این ویروس توانایی ترانسفورماسیون مستقیم را نداشته و ممکن است از طریق مکانیسم های غیرمستقیم در سرطان زایی عمل نماید.(۲۱)

نقش ویروس هپاتیت B در هپاتوکارسینوژنز

التهاب کبدی ایجاد شده توسط پاسخ های ایمنی میزبان، نقش اصلی را در فرایند سرطان زایی ویروس هپاتیت B بازی می کند. مکانیسم های اختصاصی تری که

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-04]

ناپایداری ژنومی را آغاز می کنند، نیز شناسایی شده اند که شامل؛ جمله ادغام توالی های DNA ویروسی به داخل ژنوم میزبان و بیان طولانی مدت پروتئین ترانس اکتیواتور X و اشکال تغییر یافته پروتئین های سطحی می باشد.(۲۰)

ناپایداری ژنتیکی، یک نقش حیاتی را در شروع و پیشرفت سرطان بازی می کند. به عنوان مثال، ادغام توالی های DNA ویروس هپاتیت B در ژنوم میزبان در مراحل اولیه عفونت حاد رخ می دهد و چندین ادغام نیز در بافت های مبتلا به هپاتیت مزمن ردیابی شده است. به طور قابل توجهی در ۸۰ درصد از موارد کارسینومای هپاتوسلولار مرتبط با ویروس هپاتیت B، توالی های DNA ویروس هپاتیت B ادغام شده دیده شده است. این توالی ها به صورت قطعات ناقص بوده و نمی توانند به عنوان الگو برای همانندسازی ویروسی به کار روند. مطالعات اخیر نشان داده است که پروتئین X ویروس هپاتیت B با فرایند کنترل طبیعی پیشرفت چرخه سلولی مداخله کرده و از طریق توانایی اتصال به الگوهای مختلف سلولی، رونویسی و آبشارهای پیام دهی متنوعی را فعال می کند،(۲۲). هم چنین، محصولات ویروسی مانند پروتئین ها و mRNA های ویروسی در بسیاری از مسیرهای سیگنالی در سلول های کبدی درگیر هستند. بنا بر این، با بیان و تحت تأثیر قرار دادن عملکرد برخی از ژن های خاص، باعث اختلالات کبدی می شوند.(۲۰)

نقش پروتئین X

پروتئین X، یک پروتئین ۱۵۴ آمینواسیدی کد شده توسط ORF به شدت محافظت شده X ژنوم هپادناویروسی پستانداران می باشد. مشخص شده است که در سلول های کبدی آلوده با HBV، سطح بیان پروتئین x در سیتوپلاسم بالا بوده ولی در هسته پایین می باشد،(۲۵-۲۳). مطالعات آزمایشگاهی نشان داده است که پروتئین X از طریق افزایش تولید گونه های واکنش گر اکسیژنی(ROS)، فعال‌سازی کاسپاز ۸، حذف پتانسیل غشای میتوکندری و آزادسازی سیتوکروم C می تواند در سلول های طبیعی بدن آپوپتوز القاء کند،(۲۰). از طرفی دیگر، مشخص شده است که پروتئین X می تواند از آپوپتوز القاء شده توسط P53، Fas، TNF و TGF-β در سلول های سرطانی ممانعت نماید.(۲۶)

علاوه بر این، تغییرات اپی ژنتیکی شناخته شده اند که در کارسینومای هپاتوسلولار القاء شده توسط ویروس هپاتیت B شرکت می کنند. پروتئین X می تواند هایپر متیلاسیون DNA را در ژن های میزبانی مرتبط با مهار تومور و هیپومتیلاسیون DNA را در ژن های مرتبط با پیشرفت تومور با تنظیم DNA متیل ترانسفرازها القاء کند. تغییرات هیستونی به عنوان نتیجه ای از میان کنش بین پروتئین X با هیستون استیل ترانسفرازها و هیستون متیل ترانسفرازهای مشخص، اغلب به تقویت و پیشرفت کارسینومای هپاتوسلولار کمک می نماید.(۲۷)

نقش آنتی‌ژن سطحی ویروس هپاتیت B (HBsAg)

تجمع HBsAg در شبکه اندوپلاسمیک، باعث استرس شبکه اندپلاسمیک و سپس، استرس اکسیداتیو می شود و این امر به نوبه خود منجر به ایجاد آسیب در DNA و تغییرات در چندین مسیر سیگنالی می گردد که این مسیرها با تکثیر سلولی، تهاجم، بقای سلول و آپوپتوز مرتبط هستند. به طور مشابهی، موتانت های Pre-s2 می توانند در شبکه آندوپلاسمی تجمع یابند و منجر به استرس شبکه آندوپلاسمی، افزایش سیکلین A سیتوپلاسمی و افزایش در توانایی تکثیری هپاتوسیت ها شوند؛ افزایش سیکلین A سیتوپلاسمیک ممکن است باعث مضاعف شدن سانتروزوم ها شود که این فرایند در ناپایداری کروموزومی در هپاتوکارسینوژنز مرتبط با HBV نقش بازی می کند،(۲۸). مکانیسم های دیگری نیز در مورد نقش HBsAg در پیشرفت کارسینومای هپاتوسلولار مطرح شده است. به عنوان مثال، HBsAg می تواند به زنجیره کوتاه انوئیل کوآنزیم A هیدراتاز ۱ (ECHS 1) متصل شود. در مطالعات In vitro (در سلول های HePG2) نشان داده شده است که وجود هم زمان HBsAg و ECHS 1 می توانند مکان یابی ECHS 1 را در میتوکندری تحت تاثیر قرار داده و با کاهش پتانسیل غشای میتوکندری، آپوپتوز سلولی را القاء نماید.(۲۹)

ویروس اپشتاین-بار

ویروس اپشتاین-بار(EBV) اولین ویروس انسانی می باشد که مستقیماً در کارسینوژنز به آن اشاره شده است. این ویروس که هرپس ویروس انسانی ۴ (HHV-4) نیز نامیده می شود، عضوی از خانواده هرپس-ویریده می باشد و توسط مایکل اپشتاینو یونر بار در سال ۱۹۶۴ در طی تحقیقات آن ها بر روی لنفوم بورکیت کشف شد. از زمان کشف آن، ویروس اپشتاین-بار در انواع دیگری از تومورهای مختلف نیز یافت شده است.(۳۰)

خصوصیات EBV

ویریون های EBV مانند اعضای دیگر خانواده هرپس ویریده دارای ژنوم DNA خطی و دو زنجیره‌ای هستند. این ژنوم تقریباً دارای ۱۰۰ ژن کدکننده بوده و توسط یک

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-04]

کپسید پروتئینی احاطه شده است. یک تگومنت پروتئینی بین کپسید و پوشش ویروس قرار گرفته است. ویریون های بالغ در حدود ۱۸۰-۱۲۰ نانومتر قطر دارند،(۳۱). ویروس اپشتاین-بار بیش از ۹۰ درصد از جمعیت بالغ جهان را آلوده می کند؛ عفونت معمولاً در اوایل کودکی رخ می دهد. عفونت های ویروس اپشتاین-بار در کشورهای در حال توسعه و در جمعیت هایی با شرایط اقتصادی و اجتماعی نامناسب، بیشترین شیوع را دارد. متوسط شیوع سرمی در کودکان تقریباً ۵۰ درصد بوده و در بالغین که به طور یکنواخت افزایش داشته و تا ۹۹-۹۰ درصد می رسد.(۳۲)

دو سویه اصلی از ویروس اپشتاین-بار(تیپ ۱ و ۲) وجود دارد که در سازمان یابی ژن کدکننده آنتی ژن هسته‌ای (EBNA) با هم متفاوت می باشند. هر دو تیپ در سراسر جهان یافت شده اند، با این حال، تیپ ۱ در بعضی از نواحی شایع تر است. ویروس توسط بزاق یا انتشار از طریق تماس دهانی نزدیک به افراد سالم منتقل می شود؛ انتقال از طریق انتقال خون اثبات شده است،(۳۳). مشخص شده است که در میزبانان با نقص سیستم ایمنی، میان کنش بین همانندسازی ویروس اپشتاین-بار، نهفتگی و کنترل ایمنی می تواند مختل شده و تکثیر طولانی مدت لنفوسیت های آلوده با ویروس و ترانسفورماسیون بدخیم آن ها را تحریک نماید.(۳۱)

نقش EBV در بدخیمی ها

ویروس اپشتاین-بار می تواند هم سلول های B و هم سلول های اپی تلیال را آلوده کند. به طور کلی معتقدند که سلول های اپی تلیال در اوروفارنکس، نواحی اولیه عفونت و همانندسازی ویروس می باشند. لنفوسیت های B آلوده با ویروس، ژنوم ویروس را در یک فرم نهفته در خود حمل می کنند. در بعضی از شرایط، ویروس نهفته، دوباره فعال شده و منجر به بیان ژن های ویروسی می شود که کدکننده مجموعه ای از محصولات محرک مولکول های ضد آپوپتوزی، سایتوکاین ها و مبدل های سیگنالی می باشند. اختلال در کنترل مسیرهای سلولی تنظیم کننده عملکردهای هوموستاز سلولی، منجر به ترانسفورماسیون نئوپلاستیک می شود.(۳۴)

ارتباط قوی بین ویروسEBV با لنفوم بورکیت، لنفوم سلول های NK/T، کارسینومای نازوفارنژیال، لنفوم هوچکین و لنفوم های بدخیم در بیماران با نقص ایمنی کشف شده است،(۳۵). علاوه بر این، مشخص شده است که تومورهای مشخص سلول های اپی تلیال مانند کارسینومای معده و کارسینومای سینه با ویروس اپشتاین-بار در ارتباط هستند،(۳۶). برای سرطان زایی، ویروس اپشتاین-بار باید ژنوم خود را در سلول میزبان حفظ و از کشتن سلول میزبان اجتناب کرده و از تخریب سلول میزبان توسط سیستم ایمنی جلوگیری نماید. سرانجام ویروس باید مسیرهای کنترل رشد سلولی را فعال کند. این ویروس جهت حفظ DNA خود در سلول، عفونت نهفته را در لنفوسیت های B برقرار می کند. ژنوم ویروس در این سلول ها یا به صورت اپی زوم های حلقوی در سلول میزبان یا با ادغام شدن DNA ویروسی به داخل ژنوم میزبان، حفظ می شود. بدین ترتیب ویروس انتقال خود را به سلول های نسل جدید و در زمانی که لنفوسیت های B تکثیر می شوند، تضمین می کند.(۳۱)

EBV و لنفوم بورکیت

لنفوم بورکیت، یک لنفومای تهاجمی مرتبط با عفونت ویروس اپشتاین-بار می باشد و به عنوان یک لنفومای غیر هوجکینی طبقه بندی می شود. لنفوم بورکیت بر اساس خصوصیات کلینیکی و اپیدمیولوژیکی، به سه گروه لنفوم بورکیت اِندمیک، لنفوم بورکیت اسپورادیک و لنفوم بورکیت مرتبط با HIV طبقه بندی می شود. مطالعات نشان داده است که هر کدام از این گروه ها در انتشار جغرافیایی و درجه ارتباط با ویروس اپشتاین-بار متفاوت هستند. حدود ۹۵ درصد از موارد لنفوم بورکیت اِندمیک، با ویروس اپشتاین-بار در ارتباط بوده و معمولاً در نواحی استوایی آفریقا و گینه نو یافت می شوند. در مقابل، تنها ۱۵-۵ درصد از موارد لنفوم بورکیت اسپورادیک، بالغین جوان و کودکان در سراسر جهان را تحت تأثیر قرار می دهند و ۴۰ درصد از موارد لنفوم بورکیت مرتبط با HIV از لحاظ ویروس اپشتاین-بار مثبت می باشند.(۳۷)

ساب تایپ های مختلف لنفوم بورکیت در تظاهرات بالینی با هم تفاوت دارند. به طوری که لنفوم بورکیت اِندمیک، استخوان های فک و صورت را تحت تاثیر قرار داده و باعث ایجاد تومورهایی در این نواحی می شود؛ در حالی که لنفوم بورکیت اسپورادیک، به طور شایع، روده و دستگاه تنفسی فوقانی را تحت تاثیر قرار می دهد و باعث تشکیل تومور در حلقه والدیر می شود. به طور مشخص لنفوم بورکیت مرتبط با HIV، گره های لنفاوی و مغز استخوان را تحت تأثیر قرار می دهد. در هر سه تیپ لنفوم بورکیت، میزان ابتلا در مردان بیشتر از زنان می باشد.(۳۸)

مکانیسمی که توسط آن، ویروس اپشتاین-بار در ایجاد و پیشرفت لنفوم بورکیت شرکت می کند، به طور کامل شناخته نشده است. لنفوم بورکیت مرتبط با ویروس اپشتاین-بار نشان می دهد که مجموعه ای از میان کنش

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-04]

های بین ویروس با لنفوسیت های B، زمینه را برای پیشرفت لنفوم بورکیت مهیا می کند. عفونت مالاریا در مناطق اندمیک، به عنوان یکی از کوفاکتورهای مورد نیاز برای پیشرفت لنفوم بورکیت شرکت می کند.

در همه اشکال لنفوم بورکیت، فعال سازی انکوژن-C myc از طریق جا به جایی آن به داخل ناحیه ایمونوگلوبولین، یک عامل کلیدی برای سرطان زایی است. در ۸۰ درصد از همه موارد لنفوم بورکیت، جا به جایی ژن C-myc از کروموزوم ۸ به ۱۴ و هم چنین جا به جایی های دیگری از قبیل؛ جا به جایی از کروموزوم ۸ به ۲۲ و یا ۸ به ۲ مشاهده می شود. این جا به جایی، به فعالیت آنزیمی AID وابسته است. این آنزیم به شدت در مراکز زایای لنفوسیت های B بیان می شود که پدیده تعویض کلاس آنتی بادی و هایپرموتاسیون ناحیه متغیر ایمونوگلوبولین به آن وابسته است. ژن myc فعال شده، بعد از جا به جایی می تواند منجر به رشد و تکثیر سلول شود.

EBV و لنفوم هوچکین

لنفوم هوچکین، حدود ۱ درصد از همه سرطان ها و ۳۰ درصد از بدخیمی های لنفوئیدی را در سراسر جهان تشکیل می دهد. مطالعات اپیدمیولوژیکی لنفوم هوچکین، تنوع قابل ملاحظه ای از رخداد را بر حسب سن، جنس، نژاد، منطقه جغرافیایی و شرایط اقتصادی-اجتماعی نشان می دهد.(۳۹)

نقشی که ویروس اپشتاین-بار در لنفوم هوچکین بازی می کند، هنوز به طور کامل مشخص نشده است. شواهدی از قبیل؛ افزایش خطر در افرادی که در گذشته به مونونوکلئوز عفونی مبتلا شده اند، تیتر آنتی بادی افزایش یافته علیه آنتی ژن کپسید ویروسی و هم چنین اثبات حضور ویروس در سلول های بدخیم، ویروس اپشتاین-بار را به لنفوم هوچکین مرتبط می کند. لنفوم هوچکین همراه با گسترش سلول های هوچکین و سلول های HRS که لنفوسیت های B ترانسفورم شده را نشان می دهد، مشخص می شود. خصوصیت سلول های HRS، فعال سازی مداوم فاکتور رونویسی ضد آپوپتوزی NF-kB است که برای بقای سلول های HRS ضروری می باشد.(۴۰)

سلول های HRS اغلب متحمل جهش ژنی مخرب در ناحیه متغیر ایمونوگلوبولین می شوند و بنا بر این بیان گیرنده لنفوسیت B در آن ها از دست می رود. لنفوسیت های B موجود در مراکز زایایی که متحمل چنین جهش هایی می شوند، به طور طبیعی توسط آپوپتوز در این مراکز زایا حذف می گردند. سناریوی رایج برای لنفوم بورکیت این است که بیان LMP-1و LMP-2A ممکن است به ترتیب توسط تقلید سیگنالینگ CD40 و BCR از آپوپتوز ممانعت کند. نشان داده شده است که سلول های HRS در لنفوم هوچکین به عنوان یکی از عوامل فرار از سیستم ایمنی، سایتوکاین های مهارکننده ایمنی مانند؛ IL-10، IL-13 و TGF-β را تولید می کنند.(۴۱)

لنفومای سلول های T/NK بینی

لنفومای سلول های T/NK بینی تومور نادری می باشد که اغلب با ویروس اپشتاین-بار مرتبط بوده و در آسیا و به ویژه در چین، شایع است. سلول های لنفوم T/NK بینی، چندین خصوصیت منحصر به فرد ژنوتیپی و فنوتیپی از خود نشان می دهند. این خصوصیات شامل نبود آنتی ژن های لنفوسیت T، بیان مارکر CD56 سلول های NK و فقدان بازآرایی ژنی گیرنده لنفوسیت T می باشد. ناحیه بینی به طور رایج درگیر می شود؛ اما ممکن است تومور در نواحی دیگری مانند پوست، بیضه، کلیه و قسمت فوقانی دستگاه گوارشی ظاهر شود.(۴۲)

ترکیبات ضد EBV

چندین ترکیب ضد ویروسی با عملکرد ضد ویروس اپشتاین-بار وجود دارند. این داروها شامل گان سیکلوویر، فام سیکلوویر، آسیکلوویر، والاسیکلوویر، فوسکارنت و سیدوفوویر می باشد. آسیکلوویر و گان سیکلوویر داروهای انتخابی نیستند؛ زیرا در اختلالات لنفوئیدی مرتبط با EBV، ویروس به صورت لیتیک همانندسازی نمی کند و آنزیم تیمیدین‌کیناز ویروسی بیان نمی شود. برای غلبه بر این مشکل، آرژینین بوتیرات که به طور انتخابی می تواند ژن های تیمیدین‌کیناز ویروس را در سلول های لنفوما فعال کند، همراه با گان سیکلوویر تجویز می شود،(۴۳). فوسکارنت، به طور مستقیم علیه DNA پلیمراز ویروسی عمل می کند و به حضور آنزیم تیمیدین کیناز ویروسی وابسته نیست. سیدوفوویر نیز علیه DNA پلیمراز ویروسی عمل می کند و یک ممانعت‌کننده بالقوه همانندسازی ویروس در محیط آزمایشگاه می باشد.(۴۴)

پاپیلوماویروس

کارسینوماهای دستگاه تناسلی به ویژه سرطان گردن رحم، تقریباً ۱۲ درصد از همه سرطان ها را در زنان تشکیل می دهد و دومین بدخیمی شایع دستگاه تناسلی زنان در جهان می باشد. سرطان گردن رحم توسط عفونت های پاپیلوماویروس اختصاصی(HPV) ایجاد می شود. حتی ۲۵ درصد از سرطان های دهان، حاوی DNA ویروس پاپیلومای تناسلی است،(۴۵). تیپ های ویروس پاپیلوما به عنوان یکی از مهم ترین عوامل خطر برای سرطان های

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-04]

انسانی در جهان شناسایی شدند. بین سال های ۱۹۷۴ و ۱۹۷۶ محققین شروع به تحقیق در مورد نقش ویروس

پاپیلوما در سرطان گردن رحم کردند. در سال ۱۹۷۶، میسیس و فورتین دو گزارشی را منتشر کردند که حضور کویلوسیت ها را در اسمیرهای گردن رحم نشان داده و حضور یک عفونت پاپیلوماویروسی را اثبات می کرد.(۴۶)

خصوصیات پاپیلوما ویروس

بیان ژن های ویروسی خاص(مثل E6 و E7) پاپیلوما ویروس در رده های سلولی سرطانی گردن رحم و بیوپسی سرطانی نشان داده شده است. چرخه زندگی پاپیلوماویروس با خانواده های ویروسی دیگر متفاوت است. در سلول های لایه بازال اپیدرم، به مقدار زیادی از بیان ژن های ویروسی جلوگیری می شود. اگر چه بیان محدود ژن های اولیه خاص ویروسی(مانند E5، E6 و E7) منجر به افزایش تکثیر سلول های آلوده و گسترش آن ها می شود.

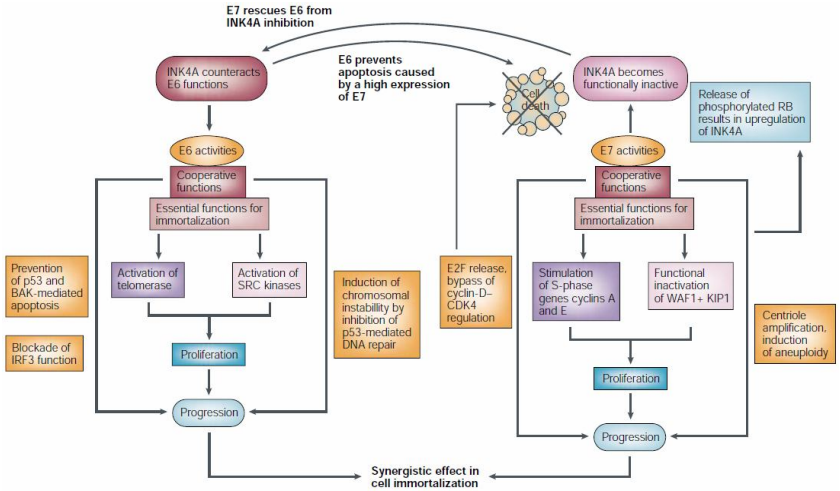
به دنبال ورود ویروس به داخل سلول های لایه های فوقانی بازال، بیان ژن های تاخیری ویروس شروع می گردد. سپس ژنوم حلقوی ویروس همانندسازی می کند و پروتئین های ساختمانی تشکیل می شوند. در لایه های فوقانی اپیدرمی یا موکوسی، ذرات کامل ویروسی تشکیل شده و آزاد می گردند. سه عدد از ژن های ویروسی، فعالیت تحریکی تکثیر را دارند که عبارتند از E5، E6 و E7. به نظر می رسد که E5 در اوایل دوره عفونت مهم باشد. این پروتئین، رشد سلول را توسط تشکیل یک کمپلکس با گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی، گیرنده فاکتور رشد مشتق شده از پلاکت بتا و گیرنده فاکتور محرک کلونی تحریک می کند.(۴۷)

سرطان زایی پاپیلوما ویروس

اخیراً مشخص شده است که E5 به دنبال آسیب DNA از آپوپتوز ممانعت می کند،(۴۸). با این وجود، همان طوری که لزیون های آلوده به پاپیلوما به سمت سرطان گردن رحم پیشرفت می کنند، DNA اپیزومی ویروسی به طور مکرر به داخل DNA سلول میزبان ادغام می شود و یک قسمت ضروری از ژنوم که معمولاً شامل توالی کدکننده E5 می باشد، حذف می گردد. به این ترتیب، E5 در وقایع تاخیری کارسینوژنز مرتبط با پاپیلوما ضروری نمی باشد.

نقش مهم تر برای ترانسفورماسیون بدخیم می تواند به ژن های E6 و E7 و پروتئین های آن ها اختصاص داشته باشد. این پروتئین ها به طور مداوم در بافت بدخیم بیان می شوند و جلوگیری از بیان آن ها، از ایجاد فنوتیپ بدخیمی سلول های سرطانی گردن رحم جلوگیری می کند. چندین عملکرد برای پروتئین های E6 و E7 توصیف شده است. مشاهدات اولیه نشان داده است که E6 با P53 و E7 با Rb میان کنش کرده تا فعالیت این مهارکننده های توموری را متوقف کنند. در واقع، بعضی از عملکردهای برجسته E6 از میان کنش آن با P53 و به دنبال آن، تجزیه P53 و پروتئین پرو-آپوپتوتیک BAK منشأ می گیرد که این امر، منجر به مقاومت به آپوپتوز و افزایش ناپایداری کروموزومی می شود،(۴۸). علاوه بر این، به نظر می رسد فعال سازی تلومراز و ممانعت از تجزیه کینازهای خانواده SRC توسط انکوپروتئین E6، عملکردهای مهم در تحریک رشد را تکمیل کند.(۴۹)(شکل شماره ۲)

شکل شماره ۲. عملکردهای انکوپروتئین های E6 و E7 و میان کنش آن ها با همدیگر که منجر به نامیرایی و جاودانه شدن سلول می شود.(۴۹)



[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-04]

پروتئین E7 نیز با Rb میان کنش کرده و باعث تجزیه آن می شود که در نتیجه آن، فاکتور رونویسی E2F از Rb جدا می شود. ممکن است نتیجه فعالیت بالای E7 منجر به آپوپتوز در سلول های بیان کننده E7 شود. علاوه بر این، E7، ژن های سیکلین A و سیکلین E را در فاز S چرخه سلولی تحریک می کند و به نظر می رسد که عملکرد ممانعت کننده های کیناز وابسته به سیکلین Waf1 و KIP1 را متوقف می کند. پروتئین E7 با القای تکثیر سانتریول، آنیوپلوئیدی سلول های بیان کننده E7 را القاء می کند که در تومورزایی شرکت می کند. پروتئین های E6 و E7 می توانند به طور مستقل، سلول های انسانی را نامیرا کنند.(۵۰)

ویروس لنفوتروپیک سلول های T انسانی تیپ ۱

اولین مرحله برای کشف رتروویروس های سرطان زا به سال ۱۹۷۷ بر می گردد؛ جایی که نوع خاصی از لوکمی سلول های T تحت عنوان لوکمی سلول T بزرگسالان توسط کیوشی تاکاتسوکی و همکاران در بزرگسالان ژاپنی شناسایی گردید. بیماران ATL مانند افراد مبتلا به بورکیت لنفوما دارای انتشار جغرافیایی مشخص و خاصی هستند. رابرت گالو و همکاران در سال ۱۹۸۰ فعالیت رونوشت برداری معکوس و حضور رتروویروس ها را در سلول های کشت شده لنفومای سلول های T ثابت کردند. این رتروویروس تحت عنوان ویروس لنفوتروپیک سلول T (HTLV) نام گذاری گردید.(۵۱)

ارتباط بین HTLV-1 و بیماری ATL زمانی تأیید شد که یوری هینوما و همکاران وجود ذرات ویروسی نوع C خارج سلولی را در سلول های افراد بیمار ATL مشاهده کردند. علاوه بر آن، در یکسانی توزیع جغرافیایی بیماری ATL با شیوع آلودگی HTLV-1 و نیز وجود آنتی‌بادی اختصاصی علیه آنتی ژن بیان شده در سلول هایT آلوده به HTLV-1 در بیماران ATL ، باعث اثبات ارتباط بین این دو شد. مطالعات تکمیلی بعدی، ارتباط بین HTLV-1 و سرطان را تأیید کردند،(۵۲). از تمام بیماران مبتلا به ATL، DNA پرووِیروسی HTLV-1 قابل جداسازی می باشد. آلودگی با HTLV-1 در سلول های T انسانی، باعث القای نامیرایی می شود.(۵۲)

در سراسر دنیا بین ۲۰-۱۰ میلیون نفر آلوده به HTLV-1 وجود دارند که به همان میزان، پیش بینی شیوع برای مبتلایان به بیماری ATL وجود دارد و سالانه ۳۳۰۰ نفر به این لوکمی مبتلا می گردند. ابتلا به این لوکمی فقط در درصد کمی از مبتلایان به HTLV-1 و آن هم در دهه های بعد ابتلا به ویروس رخ می دهد. از سوی دیگر، کمتر از ۲ درصد از افراد آلوده به HTLV-1 با یک بیماری پیشرونده تخریب میلین نورون حرکتی بالایی که به فلج اسپاسمی گرمسیری مرتبط با HTLV-1 (HAM/TSP) نامیده می شود درگیر می شوند. این بیماری با نقص حرکتی و حسی خصوصاً با کمی بی اختیاری و ناتوانی همراه می باشد،(۵۲). ویروس HTLV-2 در سال ۱۹۸۱ از بیماران با لوکمی سلول مویی جدا گردید. این تیپ دارای پاتوژنیسیته کمی بوده و توسط کمیته بین‌المللی تحقیق بر روی سرطان، جزء عوامل سرطان زا طبقه بندی نمی شود.(۵۳)

در حال حاضر، مکانیسم مولکولی که توسط آن HTLV-1 باعث سرطان می شود، در حال بررسی و مطالعه است؛ اما دخالت و نقش پروتئین کد شده ویروسی tax در ایجاد سرطان مشخص شده است. با این حال، برعکس لوکمی های مشخص ایجاد شده توسط رتروویروس های حیوانی که با ادغام یک موتاژن در ژنوم میزبان باعث ایجاد سرطان می شوند، در این ویروس مکانیسمی که توسط آن tax ترانسفورماسیون را القاء می کند، شامل ایجاد اختلال و آشفتگی در چندین مسیر مختلف تنظیمی رشد سلولی، مکانیسم های اپی ژنتیک و تداخل با سیستم تعمیر و بازسازی DNA می باشد. مشابه با مکانیسم تومورزایی LMP-1 در EBV، پروتئین ضروری tax به طور قوی NF-κB و AP-1 را فعال می کند که اثر تقویتی بر روی تکثیر لنفوسیت ها دارد. از سوی دیگر tax با بسیاری از فاکتورهای تنظیمی تعمیر کروماتینی مثل هیستون دِاستیلاز ۱ و SWA/SNF اثر متقابل داشته و باعث ممانعت از تعمیر DNA و ناپایداری ژنومی شده و سرانجام موجب ترانسفورماسیون می شود.(۵۴)

تا به امروز هیچ گونه واکسن علیه ویروس HTLV-1 در دسترس نیست و درمان فقط به مقابله با عفونت های فرصت طلب ناشی از سرکوب ایمنی ایجادشده توسط ATL محدود گشته است.(۵۵)

هرپس ویروس مرتبط با سارکوم کاپوسی(KSHV)

ویروس HHV-8 به عنوان KSHV و عضوی از خانواده هرپس ویریده و در زیرخانواده گاماهرپس ویرینه قرار داشته و مثل اکثر ویروس های این خانواده، از طریق بزاق و مایعات بدن منتشر می شود.(۵۶)

سارکوم کاپوسی

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-04]

سارکوم کاپوسی یک تومور آنژیوپرولیفراتیو(پرولیفراتیوعروق) است که در سال ۱۸۷۲ توسط مورتیس کاپوسی پاتولوژیست مجارستانی شرح داده شد. سارکوم کاپوسی یک نئوپلاسم چند کانونی پیچیده است که با تکثیر سلول های دوکی شکل اندوتلیال و ایجاد لزیون ارغوانی مشخص تا تشکیل دمل در غشای پیوندی بروز پیدا می کند و با رگزایی گسترده و قابل توجه و التهاب همراه است،(۵۷). افراد مبتلا دارای انتشار جغرافیایی خاصی هستند؛ به طوری که شیوع بالای آن در برخی کشورهای آفریقایی، شیوع متوسط در کشورهای مدیترانه و شرق اروپا و شیوع کم در شمال آمریکا و کشورهای غرب اروپا باعث شده تا تلاش برای یافت عوامل دخیل در این بیماری آغاز گردد.

در سال ۱۹۸۰ افزایش فراوانی شدت بروز سارکوم کاپوسی در افرادی که به مرحله ایدز رسیده بودند و در مرحله سرکوب ایمنی قرار داشتند، رخ داد. بیماری هم زمان ایدز و سارکوم کاپوسی یک شرایط تهدیدکننده حیات می باشد که توسط ادم ناحیه ای و لزیون های بدشکل پوستی هم زمان با درگیری ارگان های داخلی، حفره دهانی، خونریزی و مشکلات تنفسی بروز پیدا می کند. گر چه ابتدا تصور می شد که HIV، عامل سارکوم کاپوسی می باشد؛ اما مطالعات اپیدمیولوژیکی و تجربی نتوانست ارتباط بینHIV و سارکوم کاپوسی را نشان دهد. شیوع سارکوم کاپوسی از زمان معرفی و تولید و مصرف داروهای ۳ تایی ضد رتروویروسی(HAART) برای درمان افراد آلوده به HIV به طور قابل توجهی کاهش یافته است. اما هنوز هم سارکوم کاپوسی به عنوان سرطان شایع در کودکان آفریقایی باقی مانده است و هنوز بیشتر شیوع در جوامع کوچک و کشورهای در حال توسعه رخ می دهد. متعاقباً فهم این نکته که افزایش نرخ بروز سارکوم کاپوسی در افراد همجنس گرا که آلوده به ایدز شده اند، وجود یک عامل انتقال یابنده از راه جنسی را که متمایز از HIV بوده و باعث سارکوم کاپوسی می شود، را اثبات کرد.(۵۸)

سرطان زایی KSHV

به کمک روش های پیشرفته مولکولی که برای شناخت هپاتیت C توسط یوان چنگو پاتریک مور به کار رفت، عامل عفونت زای درگیر در سارکوم کاپوسی نیز در سال ۱۹۹۳ کشف گردید،(۵۹). مطالعات دیگر وجود HHV-8 در تمامی حالت های اپیدمیولوژیک بیماری سارکوم کاپوسی چه در افراد ایدزی و چه غیر ایدزی را اثبات کرد. به همین خاطر به این نوع هرپس ویروس، هرپس ویروس مرتبط با سارکوم کاپوسی اطلاق می گردد. اندکی بعد، این ارتباط KSHV با زیرگروه نادری از لنفومای غیر هوچکین سلول B به نام لنفومای اولیه ایفیوسیون سلول B و زیرمجموعه ای از بیماری چند کانونی کاستلمن نشان داده شد. وجود بیش از یک نوع بیماری توموری مرتبط با KSHV ، تأیید شده و این موضوع، اطمینان بیشتری برای ماهیت تومورزایی آن محسوب می شود.(۶۰)

توالی ژنوم KSHV وجود حداقل ۸۹ قالب خواندن را نشان می دهد که برخی از این ها مختص هرپس ویروس هاست و از سوی دیگر، بسیاری از این ژن ها به طور شگفت آوری، از ژن های سلولی کسب شده اند که شامل آن دسته ژن های دخیل در کنترل چرخه سلولی، ژن های مهاری آپوپتوز، ژن های تنظیمی سیستم ایمنی و ژن های دخیل در ارتباطات درون و بین سلولی می باشند. پس این ویروس، لنگرگاهی از ژن هایی می باشد که می تواند پتانسیل رگ زایی و سرطان زا بودن را داشته باشند.(۶۱)

سارکوم کاپوسی مثل سایر هرپس ویروس ها، بعد عفونت، پس از طی چندین مرحله همانندسازی اولیه و انتشار، به فاز نهفتگی(برای تمام عمر) و یا فاز همانندسازی، تولید ویریون و تخریب سلول(فاز لیتیک) وارد می شود. در طی چرخه نهفتگی که انتخاب اول این ویروس می باشد، فقط چند ژنوم ویروسی بیان می شوند و DNA ویروس به صورت اپی زوم حلقوی در هسته باقی می ماند که طی آن، هیچ ذره ویروسی تولید نشده و یا چند ذره ویروسی کامل تولید می گردد. در این مرحله فرار ایمنی نیز مشاهده می گردد. هنوز دلیل فعال شدن مجدد ویروس معلوم نشده است. گر چه در آزمایشگاه استفاده از فوبولسترها می تواند به تکثیر سریع سلول های آلوده به KSHV نهفته منجر گردد.(۶۲)

بحث و نتیجه گیری

تلاش ها در ویروس شناسی سرطان به فهم، پیشگیری و درمان سرطان کمک کرده است. ویروس ها به عنوان عوامل عفونی بعضی از سرطان های انسانی شناخته شده اند. مطالعه مرتبط با ویروس، بسیاری از مفاهیم اساسی در سازوکارهای کلیدی کارسینوژنز را مشخص ساخته است. هم ویروس های RNA دار و هم ویروس های DNA دار به طور جداگانه به ترتیب با فعال سازی انکوژن های سلولی و غیرفعال سازی ژن های مهارکننده تومور، در فرایند سرطان زایی نقش محوری دارند. بیشتر انکوژن های سلولی شناخته شده، از طریق مطالعه بر روی ویروس های RNA

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-04]

دار تومورزا مورد شناسایی قرار گرفته اند. در حالی که شناسایی ژن مهارکننده تومور P53 و بسیاری از عملکردهای ژن مهارکننده تومور Rb، به واسطه مطالعه بر روی ویروس های DNA دار تومورزا انجام شده است. انتظار می رود که در قرن ۲۱، ویروس های تومورزا هم چنان به عنوان ابزارهایی جهت کشف مکانسیم های کارسینوژنز به کار روند.

در پایان قرن بیستم، مجموعه ای از شواهد نشان داد که شش ویروس مختلف انسانی شامل اپشتاین–بار، هپاتیت B و C، پاپیلوما، لنفوتروپیک T انسانی و سارکوم کاپوسی، عوامل سرطان های انسانی می باشند که ۲۰–۱۵ درصد از همه تومورهای انسانی را در سراسر جهان به خود اختصاص می دهند. طی چهار دهه اخیر، شاهد پیشرفت سریع رشته ویروس شناسی سرطان، از کشف ویروس های سرطان زای انسانی تا اثبات علت و ارزیابی سازوکارهای آن بوده ایم که پیامد آن، پیشرفت راهکارهای درمانی و پیشگیرانه برای بعضی از ویروس های مرتبط با سرطان می باشد. به عنوان مثال، واکسن هپاتیت B که اولین بار در سال ۱۹۸۰ به وجود آمد، به عنوان اولین واکسنی مطرح است که قادر به پیشگیری از سرطان های مختص انسان می باشد. به طور مشابهی انتظار می رود که با عرضه اخیر واکسن های پاپیلومای انسانی، از سرطان گردن رحم جلوگیری شود. هم چنین، این واکسن شاید بتواند از سرطان های دیگری که توسط ویروس پاپیلوما ایجاد می شود، پیشگیری کند.

انتظار افزایش تعداد ویروس های تومورزا در آینده وجود دارد. به خصوص احتمال می رود که پولیوماویروس ها به عنوان کارسینوژن های انسانی مطرح باشند. به عنوان مثال، یک شکل ادغام شده از یک پولیوماویروس جدید به نام پولیوماویروس سلول مرکل، اخیراً در کارسینومای سلول مرکل مشاهده شده است. این تومور نادر، سرطان تهاجمی پوست انسان با منشأ نورواندوکراین می باشد. علاوه بر این، بر اساس مطالعات اپیدمیولوژیکی و مولکولی پیش بینی می شود که در طی چندین دهه آینده، ابزارهای مفیدتری برای ممانعت و درمان سرطان های مرتبط با ویروس ها در اختیار قرار گیرند.

References

1- Lecoq H. [Discovery of the first virus, the tobacco mosaic virus: 1892 or 1898?]. Comptes rendus de l'Academie des sciences Serie III. Sciences de la vie 2001;324:929-33.

2-Rous P. A Sarcoma of the Fowl Transmissible by an Agent Separable from the Tumor Cells. J Experimen Med 1911;13: 397-411.

3-Shope RE. A Filtrable Virus Causing a Tumor-Like Condition in Rabbits and Its Relationship to Virus Myxomatosum. J Experimen Med 1932;56:803-22.

4-Andrewes CH. Francis Peyton Rous 1879-1970. Biogr Mem Fellows R Soc 1971;17:643-62.

5-DeVita VT, Chu E. A history of cancer chemotherapy. Cancer Res 2008;68:8643-53.

6-Martin D, Gutkind JS. Human tumor-associated viruses and new insights into the molecular mechanisms of cancer. Oncogene 2008;27:S31-42.

7-Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. Lancet Oncol 2009;10:321-2.

8-Pati S, Cavrois M, Guo HG, Foulke JS, Jr., Kim J, Feldman RA, et al. Activation of NF-kappaB by the human herpesvirus 8 chemokine receptor ORF74: evidence for a paracrine model of Kaposi's sarcoma pathogenesis. J Virol 2001;75:8660-73.

9-Javier RT, Butel JS. The history of tumor virology. Cancer Res 2008;68:7693-706.

10-Jeong SW, Jang JY, Chung RT. Hepatitis C virus and hepatocarcinogenesis. Clin Mol Hepatol 2012;18:347-56.

11-Llovet JM, Bruix J. Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma. Hepatology 2008;48:1312-27.

12-Croce CM. Causes and consequences of microRNA dysregulation in cancer. Nature Rev Gen 2009;10:704-14.

13-Liang TJ, Heller T. Pathogenesis of hepatitis C-associated hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2004;127:S62-71.

14-Yoshizawa H. Hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus infection in Japan: projection to other countries in the foreseeable future. Oncology 2002;62:8-17.

15-Yuen MF, Hou JL, Chutaputti A. Hepatocellular carcinoma in the Asia pacific region. J Gastroenterol Hepatol 2009; 24:346-53.

16-Hassan M, Selimovic D, Ghozlan H, Abdel-Kader O. Induction of high-molecular-weight (HMW) tumor necrosis factor(TNF) alpha by hepatitis C virus (HCV)

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-04]

non-structural protein 3 (NS3) in liver cells is AP-1 and NF-kappaB-dependent activation. Cell Signall 2007;19:301-11.
17-Majumder M, Ghosh AK, Steele R, Ray R, Ray RB. Hepatitis C virus NS5A physically associates with p53 and regulates p21/waf1 gene expression in a p53-dependent manner. J Virol 2001;75:1401-7.
18-Tsai WL, Chung RT. Viral hepatocarcinogenesis. Oncogene 2010;29:2309-24.
19-Brechot C. Pathogenesis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: old and new paradigms. Gastroenterology 2004;127:S56-61.
20-Xu C, Zhou W, Wang Y, Qiao L. Hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma. Cancer lett 2013;21:345-9.
21-Anzola M. Hepatocellular carcinoma: role of hepatitis B and hepatitis C viruses proteins in hepatocarcinogenesis. J Vir Hepat 2004;11:383-93.
22-Brechot C, Pourcel C, Louise A, Rain B, Tiollais P. Presence of integrated hepatitis B virus DNA sequences in cellular DNA of human hepatocellular carcinoma. Nature 1980;286:533-5.
23-Henkler F, Hoare J, Waseem N, Goldin RD, McGarvey MJ, Koshy R, et al. Intracellular localization of the hepatitis B virus HBx protein. J Gener Virol 2001;82:871-82.
24-Kim S, Kim HY, Lee S, Kim SW, Sohn S, Kim K, et al. Hepatitis B virus x protein induces perinuclear mitochondrial clustering in microtubule- and Dynein-depe--ndent manners. J Virol 2007;81:1714-26.
25-Rahmani Z, Huh KW, Lasher R, Siddiqui A. Hepatitis B virus X protein colocalizes to mitochondria with a human voltage-dependent anion channel, HVDAC3, and alters its transmembrane potential. J Virol 2000;74:2840-6.
26-Wang WH, Gregori G, Hullinger RL, Andrisani OM. Sustained activation of p38 mitogen-activated protein kinase and c-Jun N-terminal kinase pathways by hepatitis B virus X protein mediates apoptosis via induction of Fas/FasL and tumor necrosis factor (TNF) receptor 1/TNF-alpha expression. Mol Cell Biol 2004;24:10352-65.
27-Zheng DL, Zhang L, Cheng N, Xu X, Deng Q, Teng XM, et al. Epigenetic modification induced by hepatitis B virus X protein via interaction with de novo DNA methyltransferase DNMT3A. J Hepatol 2009;50:377-87.
28-Wang LH, Huang W, Lai MD, Su IJ. Aberrant cyclin A expression and centrosome overduplication induced by hepatitis B virus pre-S2 mutants and its implication in hepatocarcinogenesis. Carcinogenesis 2012;33:466-72.
29-Xiao CX, Yang XN, Huang QW, Zhang YQ, Lin BY, Liu JJ, et al. ECHS1 acts as a novel HBsAg-binding protein enhancing apoptosis through the mitochondrial pathway in HepG2 cells. Can Lett 2013; 330:67-73.
30-Epstein MA, Achong BG, Barr YM. Virus Particles in Cultured Lymphoblasts from Burkitt's Lymphoma. Lancet 1964;1:702-3.
31-Grywalska E, Markowicz J, Grabarczyk P, Pasiarski M, Rolinski J. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders. Postepy Hig Med Dosw (Online) 2013;67:481-90.
32-Allen U, Alfieri C, Preiksaitis J, Humar A, Moore D, Tapiero B, et al. Epstein-Barr virus infection in transplant recipients: Summary of a workshop on surveillance, prevention and treatment. Can J Infect Dis 2002;13:89-99.
33-Barin F. [Viruses and unconventional transmissible agents: update on transmission via blood]. Trans Clin Biol 2000;-7:5s-10s.
34-Nilsson K. Human B-lymphoid cell lines. Human Cell 1992;5:25-41.
35-Proceedings of the IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Epstein-Barr Virus and Kaposi's Sarcoma Herpesvirus/Human Herpesvirus 8. Lyon, France, 17-24 June 1997. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans / World Health Organization. Int Agency Res Can 1997;70:1-492.
36-Arbach H, Viglasky V, Lefeu F, Guinebretiere JM, Ramirez V, Bride N, et al. Epstein-Barr virus (EBV) genome and expression in breast cancer tissue: effect of EBV infection of breast cancer cells on resistance to paclitaxel (Taxol). J Virol 2006;80:845-53.
37-Wright DH. What is Burkitt's lymphoma and when is it endemic? Blood. 1999; 93:758.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-04]

38-Thorley-Lawson DA. Epstein-Barr virus: exploiting the immune system. Natu-re Rev Immunol 2001;1:75-82.
39-Cartwright RA, Watkins G. Epidemiology of Hodgkin's disease: a review. Hematol Oncol 2004;22:11-26.
40-Re D, Kuppers R, Diehl V. Molecular pathogenesis of Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2005;23:6379-86.
41-Allday MJ. How does Epstein-Barr virus (EBV) complement the activation of Myc in the pathogenesis of Burkitt's lymphoma? Can Biol 2009;19:366-76.
42-Chan KH, Ng MH, Seto WH, Peiris JS. Epstein-Barr virus (EBV) DNA in sera of patients with primary EBV infection. J Clin Microbiol 2001;39:4152-4.
43-Mentzer SJ, Perrine SP, Faller DV. Epstein--Barr virus post-transplant lymphoproliferative disease and virus-specific therapy: pharmacological re-activation of viral target genes with arginine butyrate. Trans Infect Dis 2001;3:177-85.
44-Neyts J, Sadler R, De Clercq E, Raab-Traub N, Pagano JS. The antiviral agent cidofovir [(S)-1-(3-hydroxy-2-phosphonyl-methoxypropyl)cytosine] has pronounced activity against nasopharyngeal carcinoma grown in nude mice. Can Res 1998;58: 384-8.
45-Gillison ML, Shah KV. Human papillomavirus-associated head and neck squamous cell carcinoma: mounting evidence for an etiologic role for human papillomavirus in a subset of head and neck cancers. Curr Opin Oncol 2001;13:183-8.
46-Meisels A, Roy M, Fortier M, Morin C, Casas-Cordero M, Shah KV, et al. Human papillomavirus infection of the cervix: the atypical condyloma. Acta Cytol 1981;25:7-16.
47-Hwang ES, Nottoli T, Dimaio D. The HPV16 E5 protein: expression, detection, and stable complex formation with transmembrane proteins in COS cells. Virology 1995;211:227-33.
48-Zhang B, Spandau DF, Roman A. E5 protein of human papillomavirus type 16 protects human foreskin keratinocytes from UV B-irradiation-induced apoptosis. J Virol 2002;76:220-31.
49-zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. Nature Rev Can 2002;2:342-50.
50-Duensing S, Duensing A, Crum CP, Munger K. Human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein-induced abnormal centrosome synthesis is an early event in the evolving malignant phenotype. Can Res 2001; 61:2356-60.
51-Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. Proc Nat Acad Sci USA 1980;77: 7415-9.
52-Boxus M, Willems L. Mechanisms of HTLV-1 persistence and transformation. Brit J Can 2009;101:1497-501.
53-Mahieux R, Gessain A. The human HTLV-3 and HTLV-4 retroviruses: new members of the HTLV family. Pathol Biol 2009;57:161-6.
54-Matsuoka M, Jeang KT. Human T-cell leukaemia virus type 1 (HTLV-1) infectivity and cellular transformation. Nature Rev Can 2007;7:270-80.
55-Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, Ratner L, Ramos JC, Harrington W, Jr., et al. Definition, prognostic factors, treatment, and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: a proposal from an international consensus meeting. J Clin Oncol 2009;27:453-9.
56-Pauk J, Huang ML, Brodie SJ, Wald A, Koelle DM, Schacker T, et al. Mucosal shedding of human herpesvirus 8 in men. N Eng J Med 2000;343:1369-77.
57-Levi MJ. Classic Kaposi's sarcoma. J Am Podiatric Med Assoc 2005;95:586-8.
58-Bower M, Palmieri C, Dhillon T. AIDS-related malignancies: changing epidemiology and the impact of highly active antiretroviral therapy. Curr Opin Infect Dis 2006;19:14-9.
59-Cesarman E, Chang Y, Moore PS, Said JW, Knowles DM. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity-based lymphomas. N Eng J Med 1995;332:1186-91.
60-Radu O, Pantanowitz L. Kaposi sarcoma. Arch Pathol Lab Med 2013; 137:289-94.
61-Russo JJ, Bohenzky RA, Chien MC, Chen J, Yan M, Maddalena D, et al. Nucleotide sequence of the Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (HHV8). Proc Nat Acad Sci USA 1996;93:14862-7.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-04]

62-Xie J, Ajibade AO, Ye F, Kuhne K, Gao SJ. Reactivation of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus from latency requires MEK/ERK, JNK and p38 multiple mitogen-activated protein kinase pathways. Virology 2008;371:139-54.

Carcinogenesis: Role of Viruses in Pathogenesis of Cancers

Tavakoli A[1], Seyyed-Khorrami SM[1], Ashrafi-Hafez A[2], Khalilnezhad A[3], Shoohani B[4]*

(Recived: August 6, 2013 Accepted: 13November, 2013)

Abstract

Nowadays, plague and cholera are not major concerns for human society, but cancer is the biggest concern, affecting thousands of people worldwide. Therefore, many cancer studies are performed each year, investigating mechanisms and agents involved in the pathogenesis of different cancers, and seeking new therapeutic approaches to effectively treat them. Every day a new unknown fact is revealed about the factors involved in cancer. In the past, it was assumed that the only physical and chemical factors cause cancers; however, nowadays there are new attitudes that indicate the direct or indirect involvement of biological factors, especially viruses, in the pathogenesis of cancers. Until now, the direct role of six viruses including hepatitis B, hepatitis C, human papilloma virus, human T-lymphotropic virus Type 1, Epstein-Barr and human herpes virus 8, and also the indirect role of human immunodeficiency virus (HIV) have been proven by scientists. In the present manuscript, we attempted to review the current information about the role of above-mentioned viruses in pathogenesis of some cancers.

Keywords: Cancer, carcinogenesis, pathogenesis, virus

1.Dept of Virology, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2.Proteomics Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3.Dept of Immunology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4.Dept of Histology, School of Medicine, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran
**Corresponding Author*

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-04]