Онкогенні віруси

Більшість вірусів:

Геном → вірусні білки

реплікація → лізис → зрілі віріони

Літичний життєвий цикл

Tumor Viruses

Латентний життєвий цикл

вірус

↓

клітина

↓

інтеграція (обовязково)

↓

трансформація

Вірус-специфічні білки експресуються –дозрівання вірусу немає

Зміни у властивостях клітини - Трансформація

Tumor Viruses

Трансформаці:

знижений контроль росту

Ability to form tumors - viral genes interfere with control of cell replication

TRANSFORMATION

Both DNA and RNA tumor viruses can transform cells

Integration occurs (usually)

Similar mechanisms

VIRAL TRANSFORMATION

The changes in the biological functions of a cell that result from

REGULATION

of the cell's metabolism by viral genes and that confer on the infected cell certain properties characteristic of

NEOPLASIA

These changes often result from the integration of the viral genome into the host cell DNA

TRANSFORMATION

Among the many altered properties of the TRANSFORMED CELL are:

- **Loss of growth control (loss of contact inhibition in cultured cells)**
- **Tumor formation**
- **Mobility**
- **Reduced adhesion**
- **Transformed cells frequently exhibit chromosomal aberrations**

Дві групи онковірусів

ДНК віруси

DNA viral genome

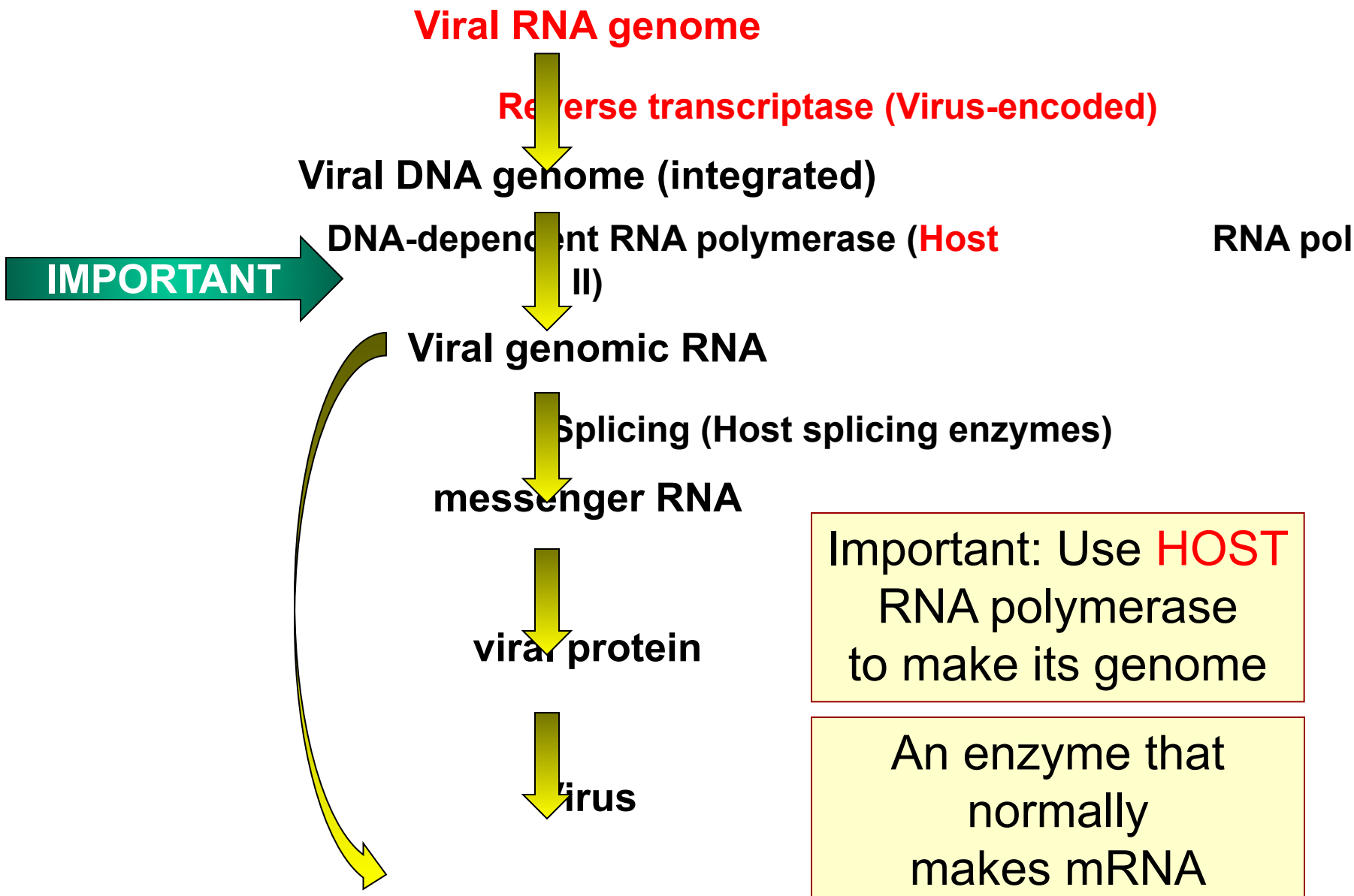
DNA-dependent DNA polymerase (Host or viral)

Host RNA polymerase

Viral mRNA

Viral protein

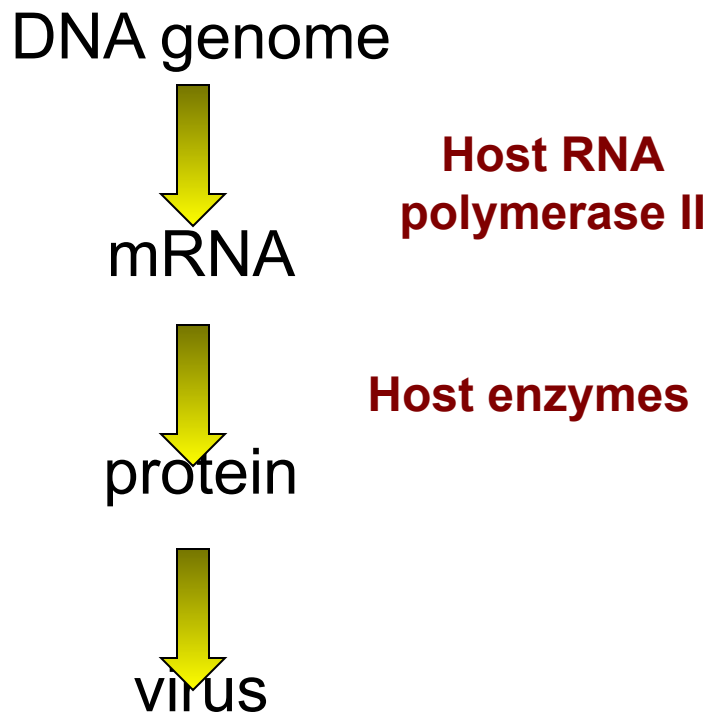
RNA Tumor Viruses



Important: Use HOST RNA polymerase to make its genome

An enzyme that normally makes mRNA

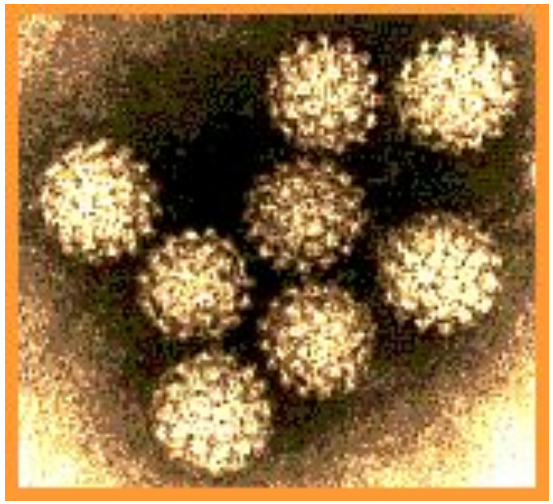
DNA Tumor Viruses



OR TRANSFORMATION

In transformation usually only EARLY functions are expressed

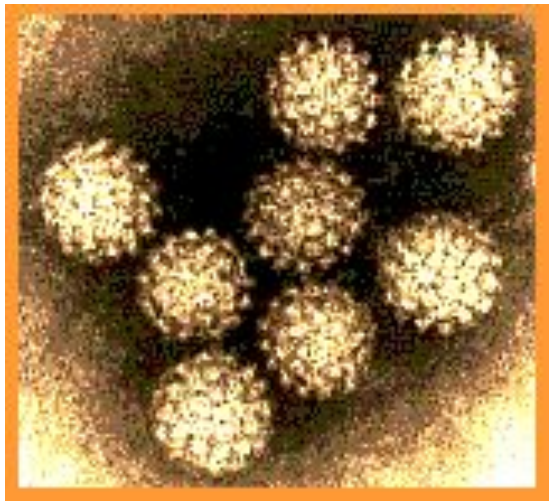
ДНК віруси та пухлини людини



Papilloma Viruses

- викликає природні пухлини у тварин
- викликає формування бородавок
- дуже поширені
- епітеліотропні – більшість пухлин людини походить з малігнізованих епітеліальних клітин

DNA Tumor Viruses In Human Cancer



Papilloma Viruses

- epidermodysplasia verruciformis

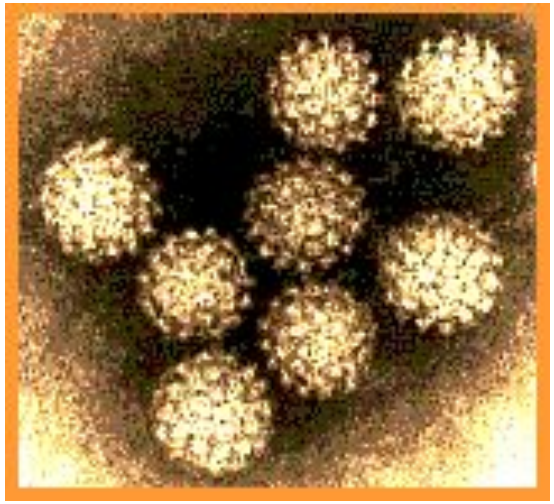
wart → malignant squamous cell carcinoma

DNA Tumor Viruses In Human Cancer

Epidermodysplasia verruciformis

Papilloma virus

DNA Tumor Viruses Human Cancer



Папіломавіруси HPV

урогенітальні пухлини

бородавка → трансформація лускатого епітелію карцинома

Папіломавіруси викликають у 91% жінок цервікальний рак

Плоскоклітинний рак:
Гортань
Стравохід — всі гістологічно подібні
Легені

10% раку у людини може бути HPV-асоційовані

DNA Tumor Viruses In Human Cancer

Papilloma Viruses

- 51 types identified - most common are types 6 and 11
- most cervical, vulvar and penile cancers are ASSOCIATED with types 16 and 18 (70% of penile cancers)

EPIDEMIOLOGIAL STUDIES BUT:
HPV 16 and HPV 18 do transform human keratinocytes

DNA Tumor Viruses In Human Cancer

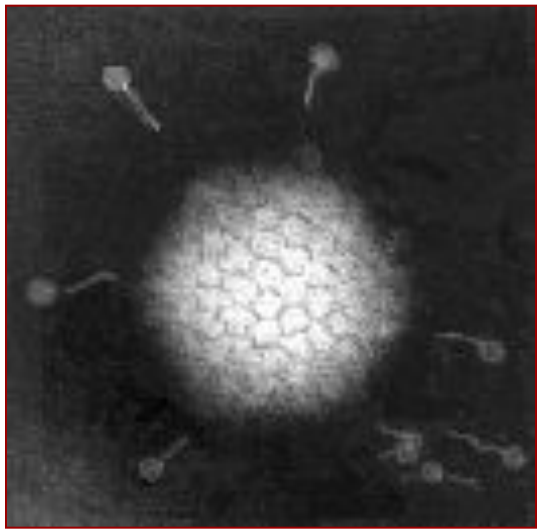
ПОЛІОМА віруси

- Simian virus 40 – саркома новонароджений хомяків
- Polyoma – лейкемія мишей, in vitro трансформація
- JC та BK - сакрома мавп, трансформація

Прогресивна мультифокальна лейкоенцефалопатія PML

Поліомавіруси трансформують віруси клітини коли геном дефектний

Необхідна РАННЯ ділянка геному великий (*L*) Т-антиген



АДЕНОВІРУСИ

Високоонкогенні у тварин

Часткова інтеграція

залучені у ретинобластому та інших рідких видів раку

Ранні функції

E1A ділянка: 2 T антигени

E1B ділянка : 1 T антиген

E1A та E1B = ОНКОГЕНИ

Онкогени

Ген, що кодує білок який потенційно перетворює нормальну клітини у злоякісну

An oncogene may be transmitted by a virus in which case it is known as a VIRAL ONCOGENE

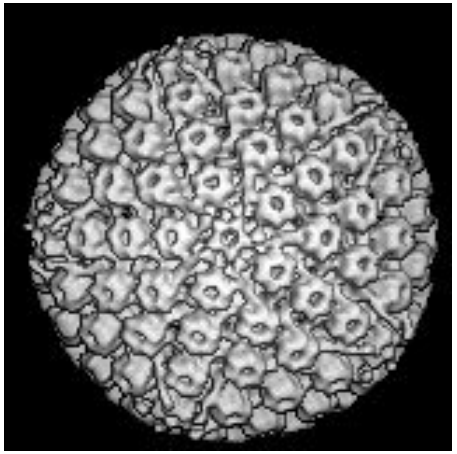
v-onc

Герпесвіруси

Вагомі докази ролі онкопатології людини

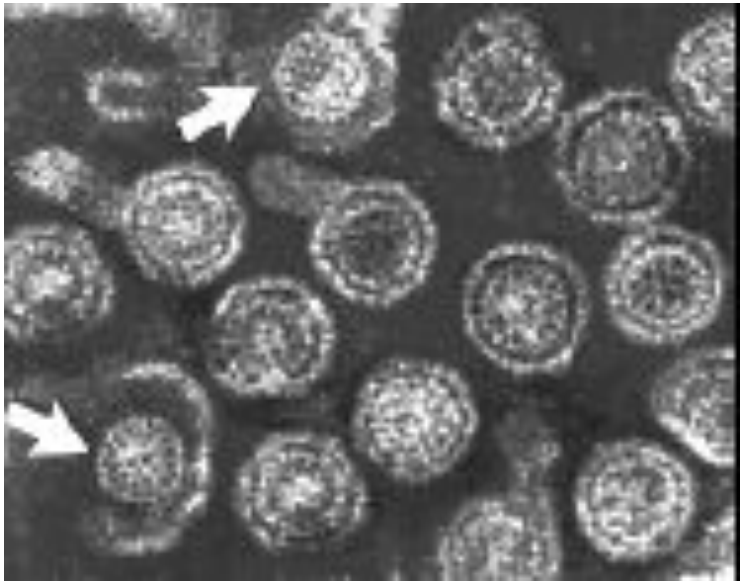
- Вірусні ДНК виявляють в злоякісних клітинах: “hit and run”

- Epstein-Barr Virus
- лімфома Беркітта
- назофарінгіальна карцинома
- інфекційний мононуклеоз
- трансформує В-лімфоцити людини *in vitro*



DNA Tumor Viruses In Human Cancer

Hepatitis B Virus



DNA genome

↓ **RNA polymerase II** — Host enzyme

RNA Provirus

↓ **Reverse transcriptase** — Viral enzyme

DNA genome

DNA Tumor Viruses In Human Cancer

Hepatitis B continued

- **Суспільна загальна проблема охорони здоровя**
- **10% популяції в бідних країнах мають хронічну інфекцію**

- **Тривала персистенція**

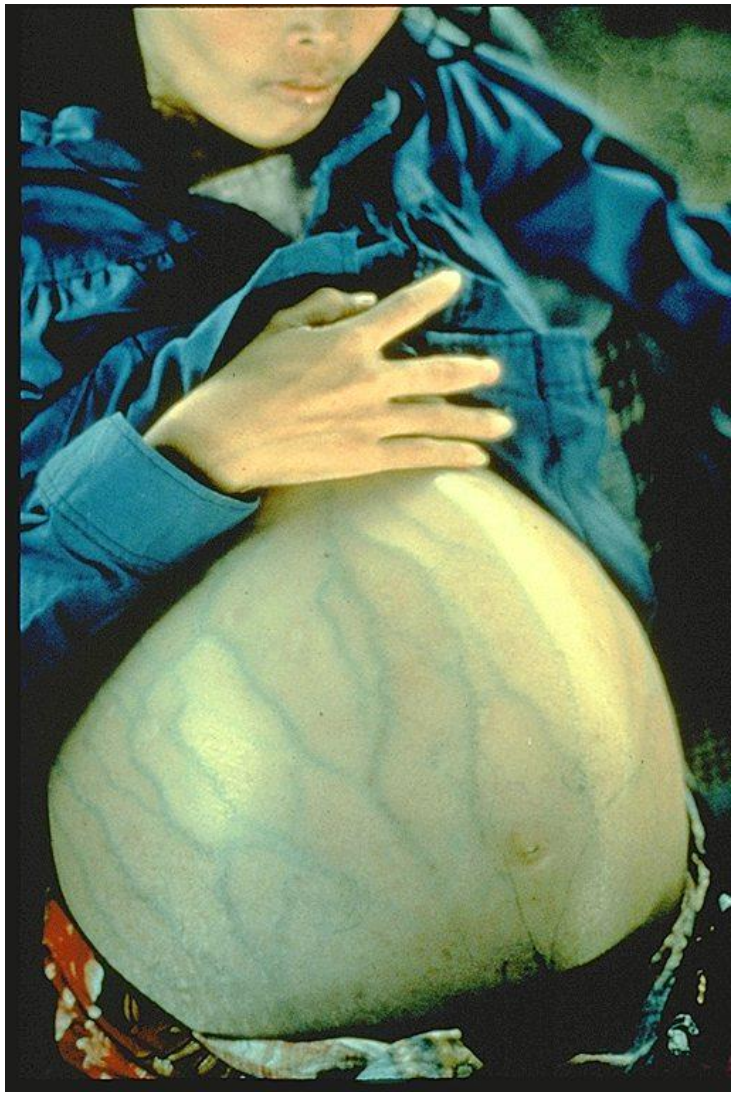
DNA Tumor Viruses In Human Cancer

Hepatitis B continued

епідеміологія:

Кореляція HBV та гепатоцелюлярна карцинома

Китай: 500,000 - 1 млн нових випадків ГЦК на рік



DNA Tumor Viruses In Human Cancer

Summary

- можуть викликати трансформацію клітин
- або літичну інфекцію lytic life cycle
- часто інтегруються в геном клітини

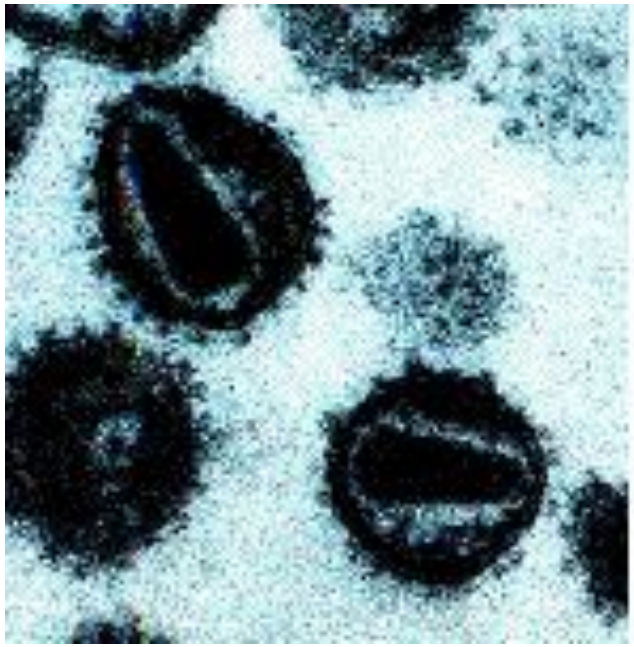
- При трансформації ЛИШЕ ранні гени транскрибуються

RNA Tumor Viruses

RNA Genome - Retroviruses

RNA-dependent DNA Polymerase encoded by virus

REVERSE TRANSCRIPTASE



RNA genome

↓ **Reverse transcriptase** ← **virus**

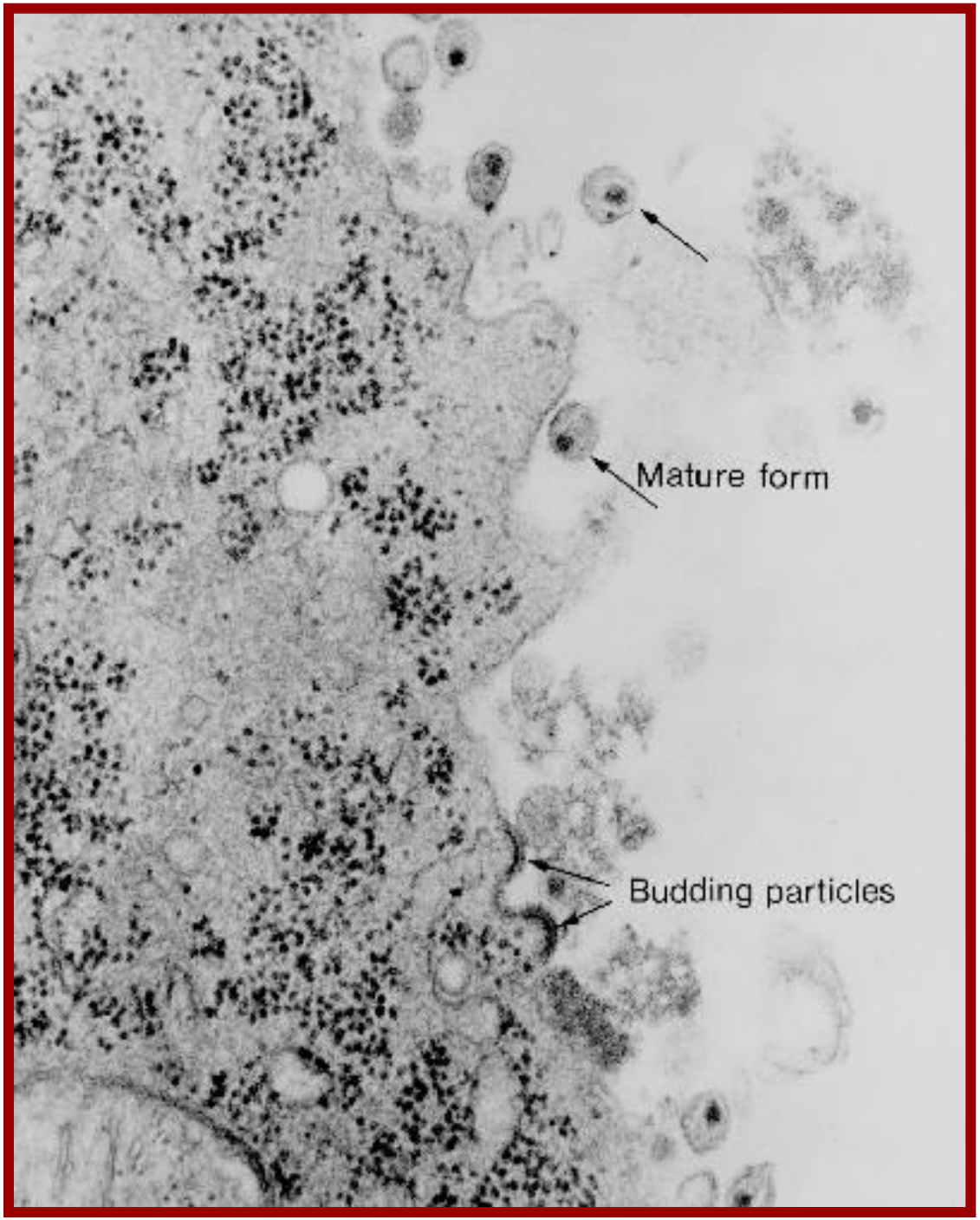
DNA genome

↓ **Integrase** ← **virus**

Integrates

↓ **Host RNA polymerase II** ← **host**

RNA genome



RNA Tumor Viruses

RNA Tumor Viruses

A normal retrovirus has:

3 genes

GAG : internal proteins

ENV: Envelope glycoproteins

POL: Enzymes

Reverse transcriptase

Integrase

Protease

RNA Tumor Viruses

RNA is:

- Diploid Capped and polyadenylated
- Positive sense (same as mRNA)

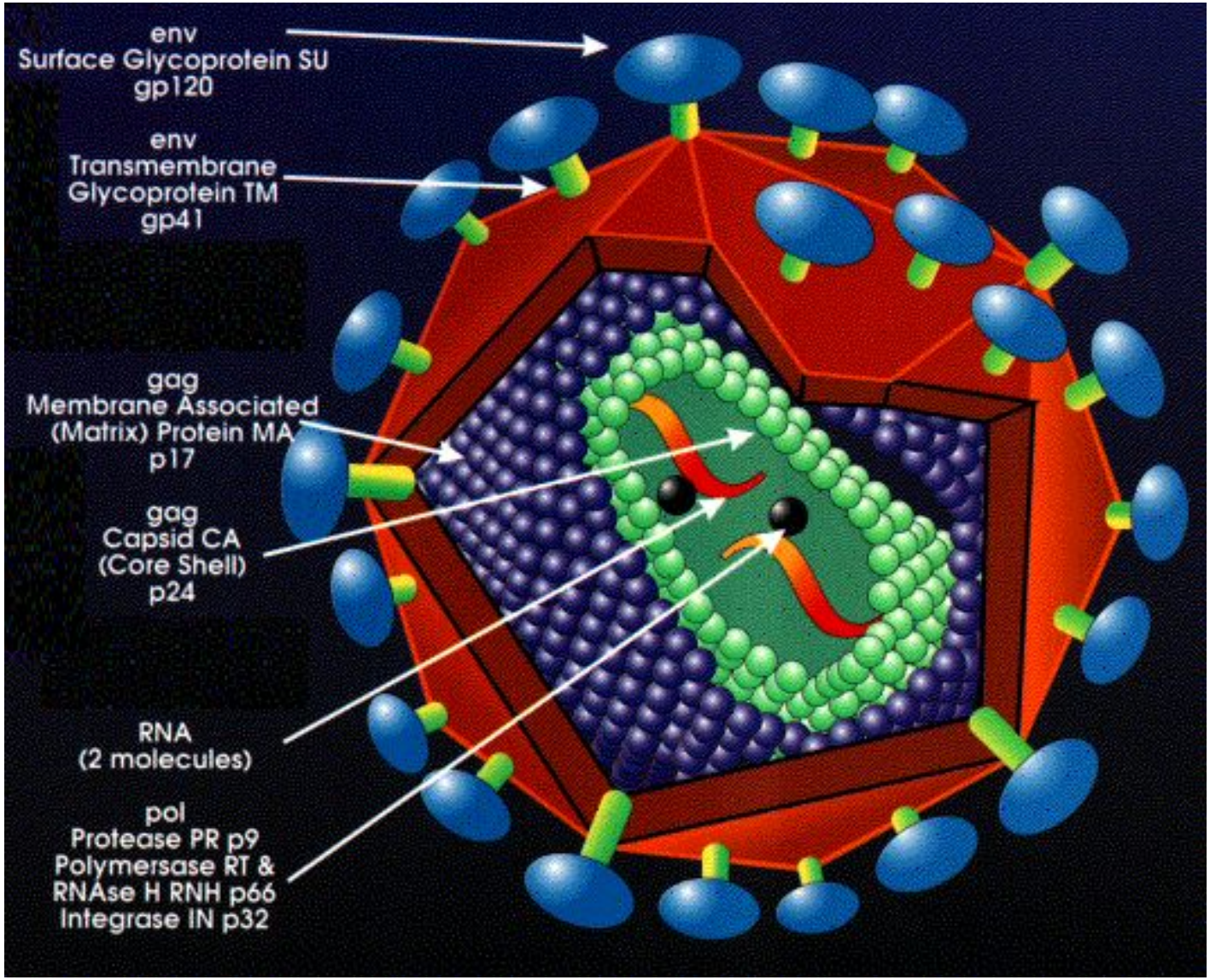
Viral RNA cannot be read as mRNA

New mRNA must be made

Virus must make negative sense DNA before proteins are made

Therefore virus must carry REVERSE TRANSCRIPTASE into the cell

RNA Tumor Viruses



RNA Tumor Viruses

Groups of Retroviruses

- **Oncovirinae** important

  Tumor viruses and similar

- **Lentiviruses** important

  Long latent period

  Progressive chronic disease

  Visna HIV

- **Spumavirinae**

Retroviruses можуть викликати у людини рак

- **Human T cell lymphotropic virus -1 (HTLV-1)**

Т-клітинний лейкоз дорослих, Т-клітинний лейкоз Sezary

Африка, Карибський регіон,деякі острови Японії

- **Human T cell lymphotropic virus -2 (HTLV-2)**

Волосянисто-клітинна лейкемія

- **HIV?**

RNA Tumor Viruses
Retrovirus життєвий цикл

Ендоцитоз

↓

Злиття мембран

↓

Зворотна транскрипція в цитоплазмі

↓

Ядро

RNA Tumor Viruses

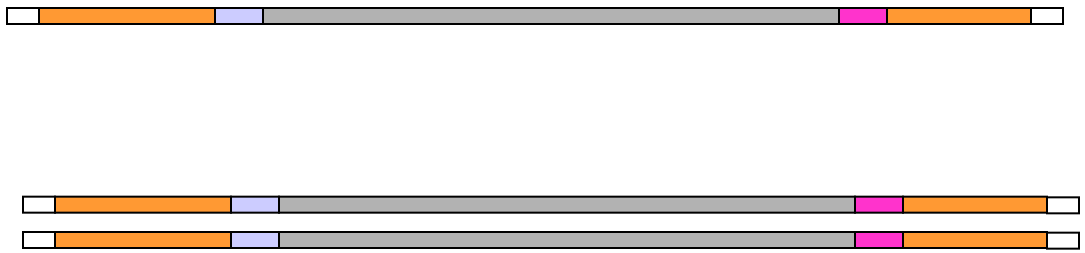
Parental RNA

Reverse transcriptase

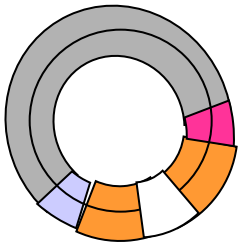
RNA/DNA Hybrid

Reverse transcriptase

Linear DNA/DNA duplex



Circular Duplex DNA



Integrase

Integration

Host DNA polymerase

ication (DNA genome in cell)

Transcipt

Host RNA pol II

RNA genome

Host splicing enzymes

protein

RNA Tumor Viruses

Drawback to this lifestyle

Genomic RNA

↓ **Reverse transcriptase**

DNA

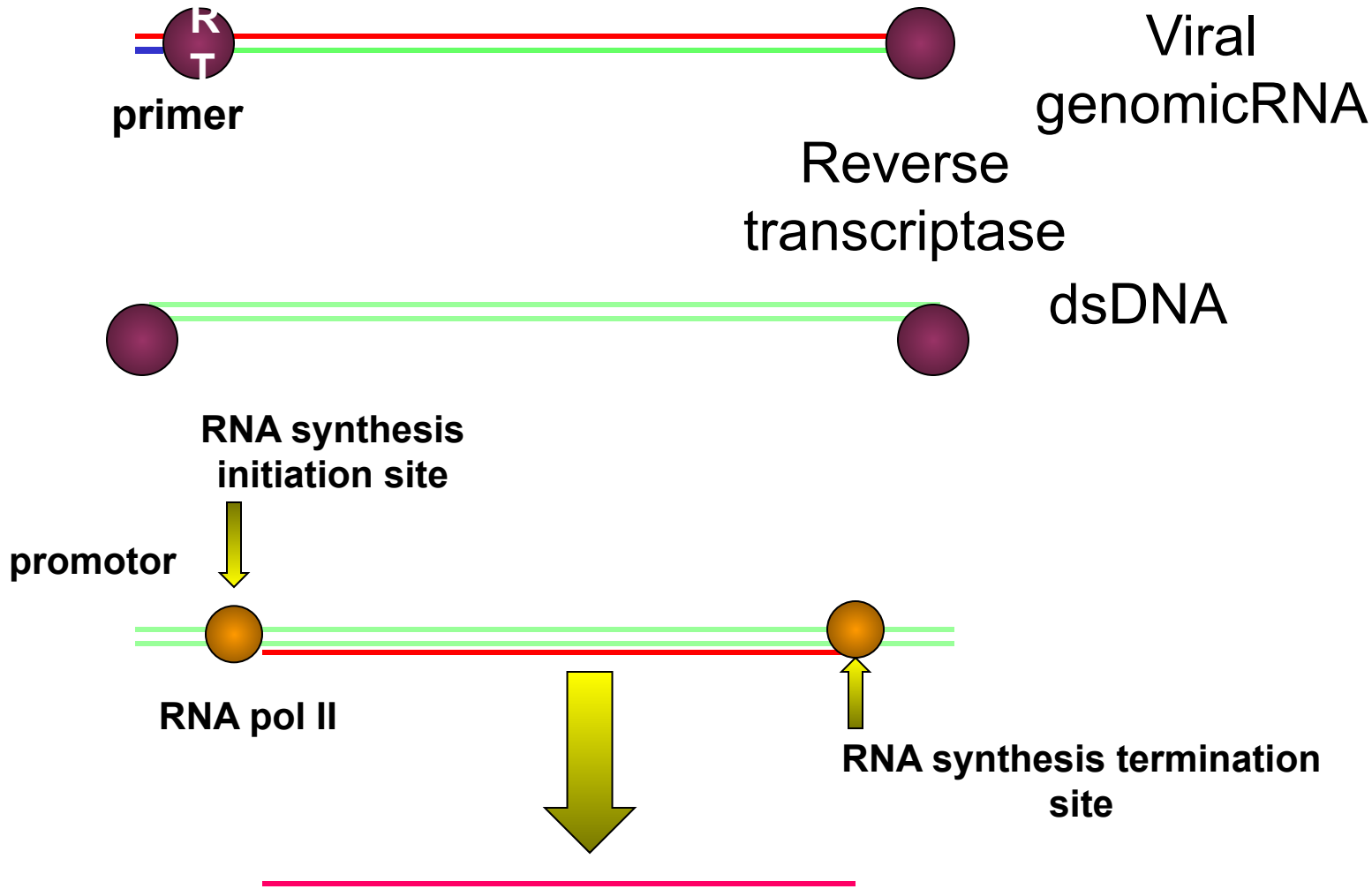
↓ **Host RNA pol II**

Genomic RNA

Pol II is a host enzyme that, in the uninfected cell, makes mRNA

When making mRNA, pol II does not copy entire gene to RNA

Problem of using RNA pol II to copy a gene



Result: New copy of viral RNA is shorter - lacks control sequences

RNA Tumor Viruses

RNA polymerase II will not copy

Upstream sequences from transcription initiation site

- **Promotors / Enhancers**

Down stream sequences from transcription termination site

- **Enhancers / Poly A site / termination site**

Perhaps virus could integrate downstream of a promotor etc so that the cell provides sequences

OR

Virus provides its own promotors etc

BUT not copied!

RNA Tumor Viruses

Repeat region

Repeat region

Clue: Difference in the two forms

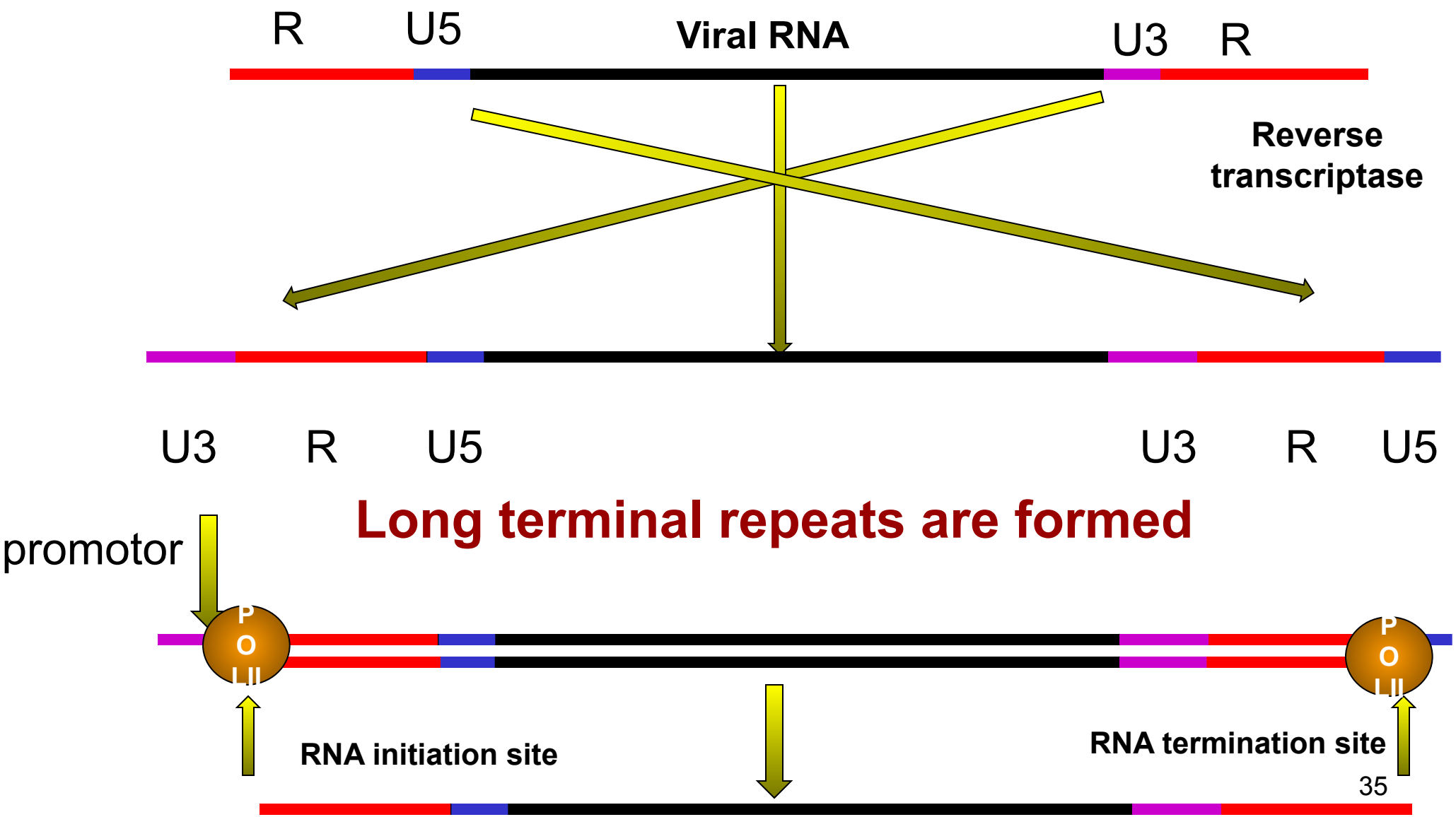
RNA

R U5 GAG POL ENV U3 R

DNA

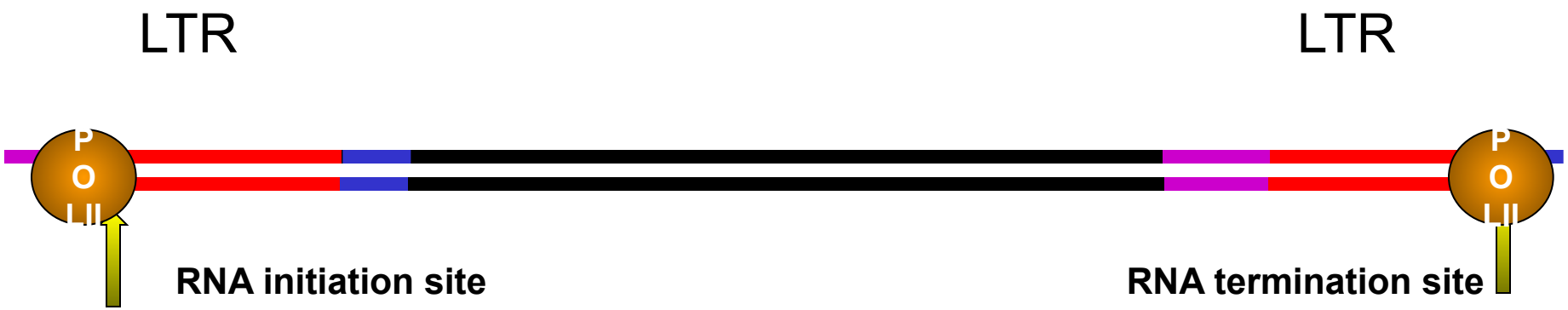
U3 R U5 GAG POL ENV U3 R U5

LTR


R
U5
Viral RNA
U3
R
Reverse transcriptase
U3
R
U5
U3
R
U5
Long terminal repeats are formed
promotor
P O L II
P O L II
RNA initiation site
RNA termination site

Retroviruses can have only one promotor

Contained in U3



Therefore only one long RNA can be made

Therefore mRNA requires processing

Explains why RNA has to be positive sense

U5

Some retroviruses have an extra gene

“типовий ретровірус”

R U5 GAG POL ENV U3 R

Вірус саркоми Рауса

R U5 GAG POL ENV **SRC** U3 R

Дефектні ретровіруси мають клітинні гени

Вірус мієлобластозу птахів

Вірус саркоми котів(FSV)

Вірус мієлоцитозу птахів(MC29)

RNA Tumor Viruses

Viral Oncogene

V-onc

Cellular Proto-oncogene

C-onc

РНК-геномні онкогенні віруси

Proto-oncogene

Клітинний онкоген може індукувати трансформацію після

- **мутації**
- **деяких змін в геномі клітини**

РНК-геномні онкогенні віруси

Відкриття гостротрансформуючих ретровірусів що мають
v-onc пояснює як рак виникає в результаті інфекції

Ці віруси викликають рак у тварин в лабораторних умовах протягом короткого періоду часу

РНК-геномні онкогенні віруси

АЛЕ:

Хронічно трансформуючі Ретровіруси

Викликають пухлини з низькою ефективністю через тривалий час

Avian Leukosis Virus (викликає лімфоми)

Немає онкогена! – як викликає пухлини?

РНК-геномні онкогенні віруси

ALV інтегрується в клітинний геном у множинні сайти

Але пухлини завжди виникають лише в певному одному сайті

Пухлина виникає з однієї клітини

•

- **критична подія повинна бути унікальною**

РНК-геномні онкогенні віруси

Мієлоцитома птахів

Інтеграція біля

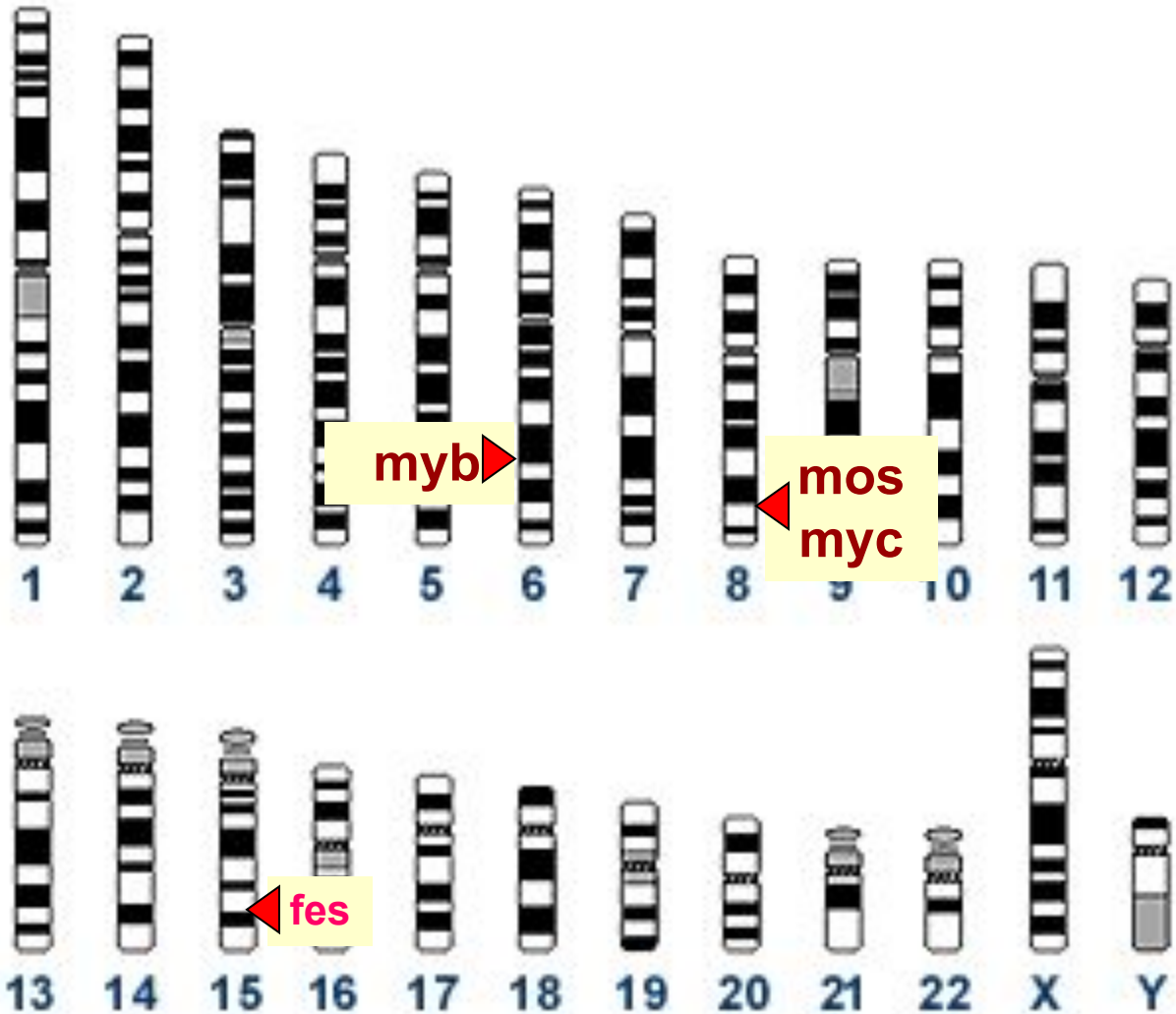
C-myc!

Онкогенез через інсерцію промотора

RNA Tumor Viruses

Could C-oncs be involved in NON-VIRAL cancers?

РНК-геномні онкогенні віруси



Гени розміщуються на певних специфічних хромосомах

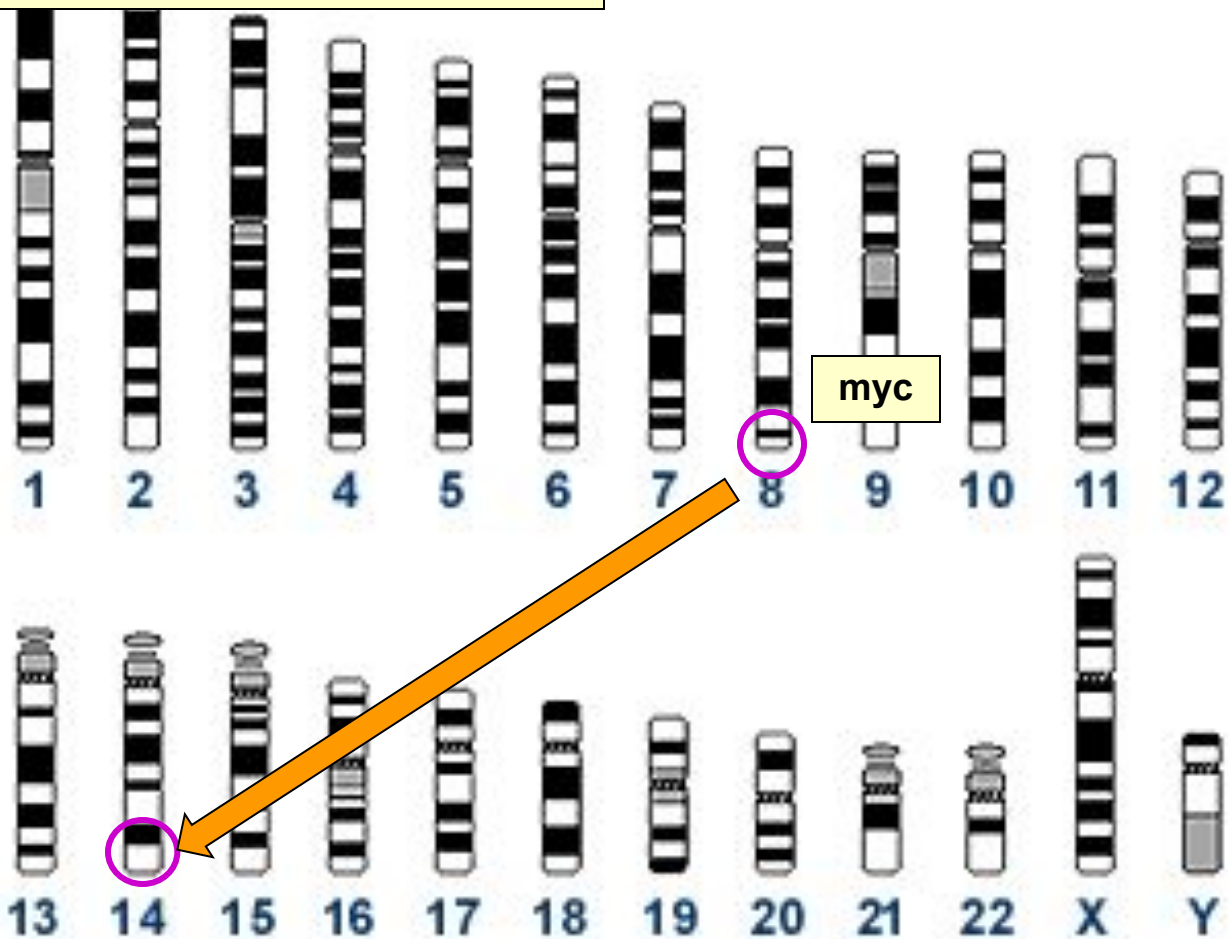
mos та myc : хромосома **8**

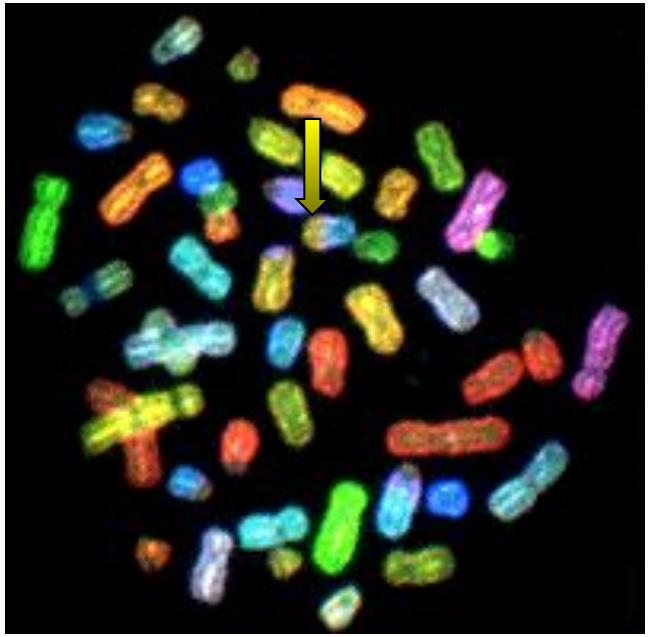
fes: хромосома **15**

Рак виникає при транслокації генів

Лімфома Беркітта

8:14 транслокація





Гострий мієлоїдний лейкоз
7:15
9:18
11:15:17

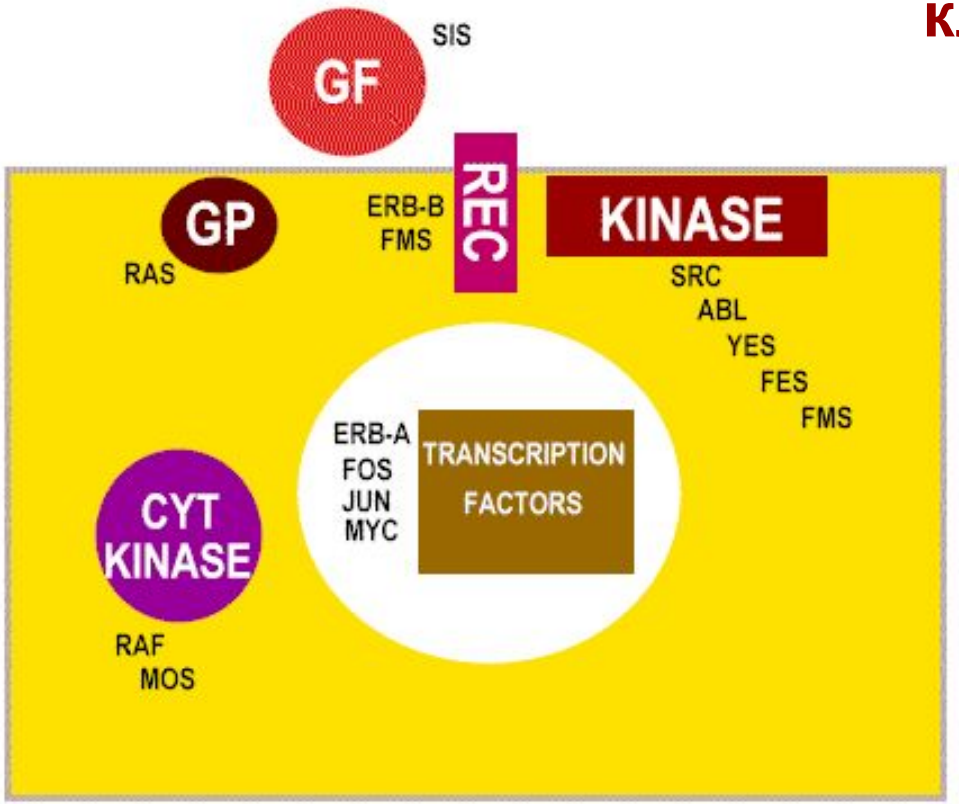
Oncogenesis by rearrangement

пухлина	c-onc	новий промотор
Лімфома Беркітта	myc (8)	Ig важкий (8 to 14)
		Ig легкий (8 to 2)
Т кл хронічна лімфома	myc	Т кл рецептор(8 to 14)
лейкемія		
В- кл хронічна лімфома	bcl-1	Ig важкий (11 to 14)
лейкемія	bcl-2	легкий(18 to 14)
Т кл хронічна лімфома	tcl-1	Т кл рецептор
лейкемія		
	(14 інверсія)	

RNA Tumor Viruses

?

Білки, що залучені в контроль росту та диференціаціх клітин



Фактор росту
Рецептори факторів росту
Білки сигнальної трансдукції
Транскрипційні фактори

Анти-онкогени = гени супресори

Мутації - втрата функцій

- **ретинобластома p**Rb
- **p53**

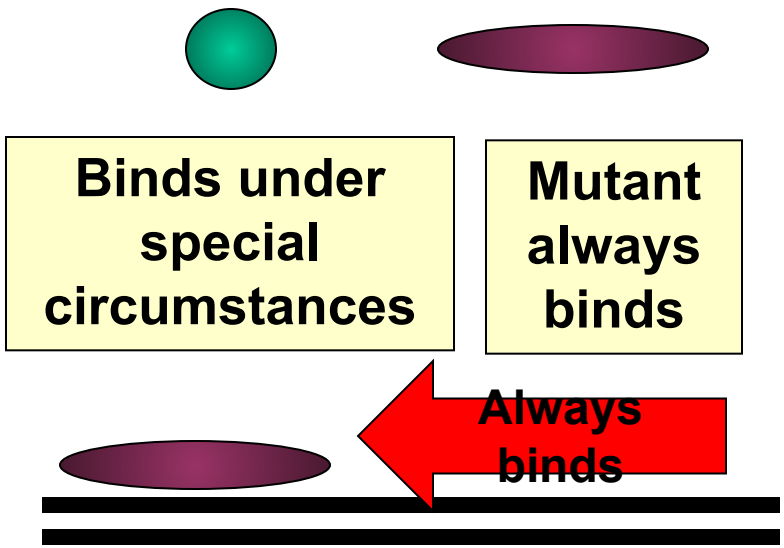
Proto-oncogenes

Dominant mutations

Heterozygote

Allele 1 — Normal

Allele 2 — Mutant

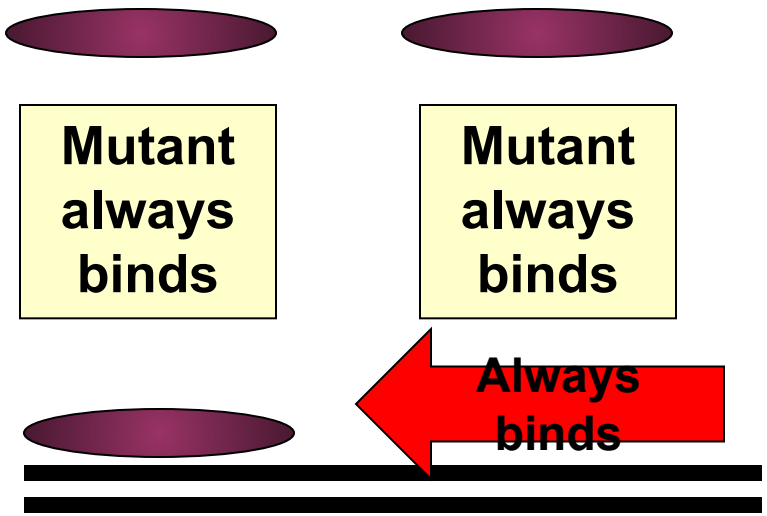


Function gained

Homozygote

Allele 1 — Mutant

Allele 2 — Mutant

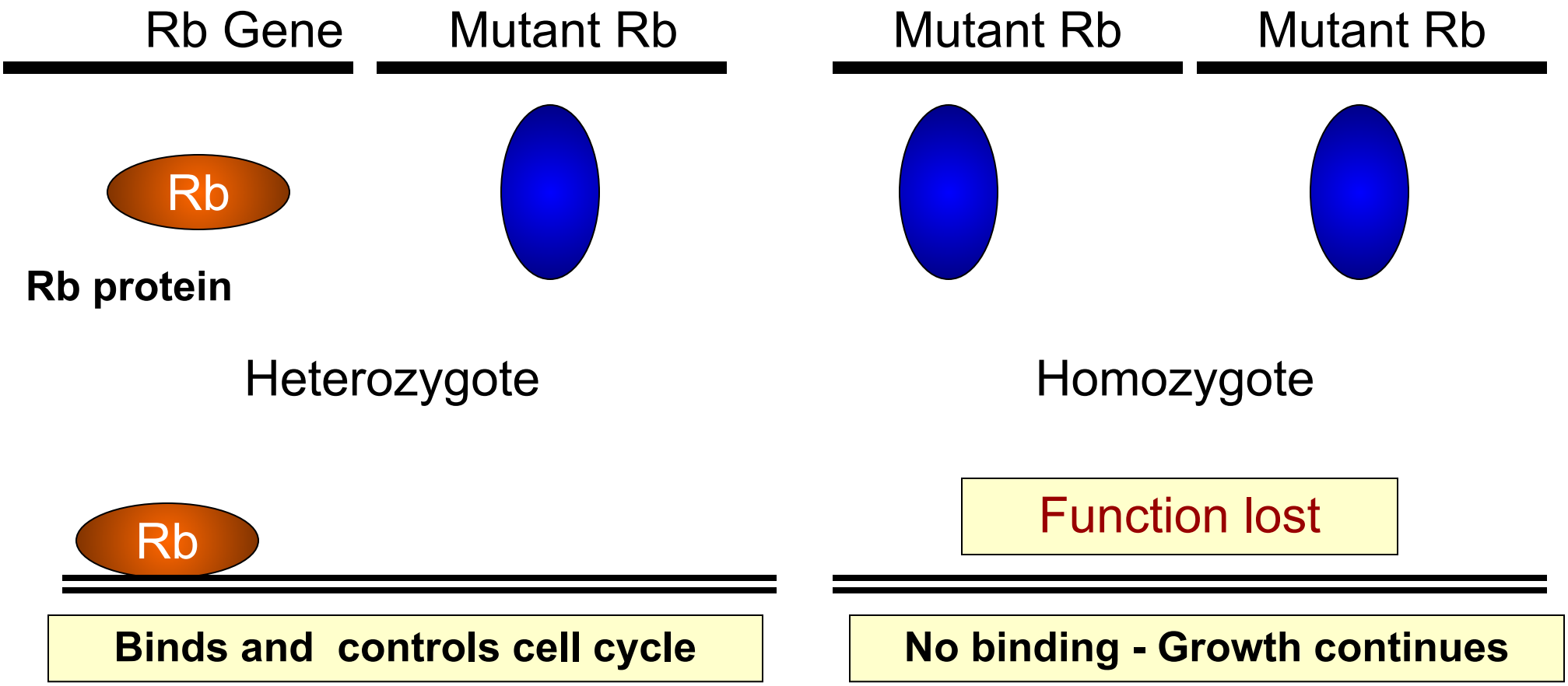


Function gained

Anti-Oncogenes

Recessive mutations

Mutation → growth



Анти-онкогени

Ген ретинобластоми має нормальну регуляторну функцію в багатьох типах клітин

Залучений в

Ретинобластомі

Карцинома легень

Карцинома молочних залоз

Анти-онкогени

P53

Інактивація через

- **делеції**
- **точкова мутація**

У випадках колоректального раку :

- **Алель 1: часткова або повна делеція**
- **Алель 2: точкова мутація**

DNA Tumor Viruses Oncogenes

- Adenovirus E1A region 2
- SV 40 Large T
- Polyoma Large T
- BK virus Large T
- Lymphotropic virus Large T
- Human papilloma Virus-16 E7

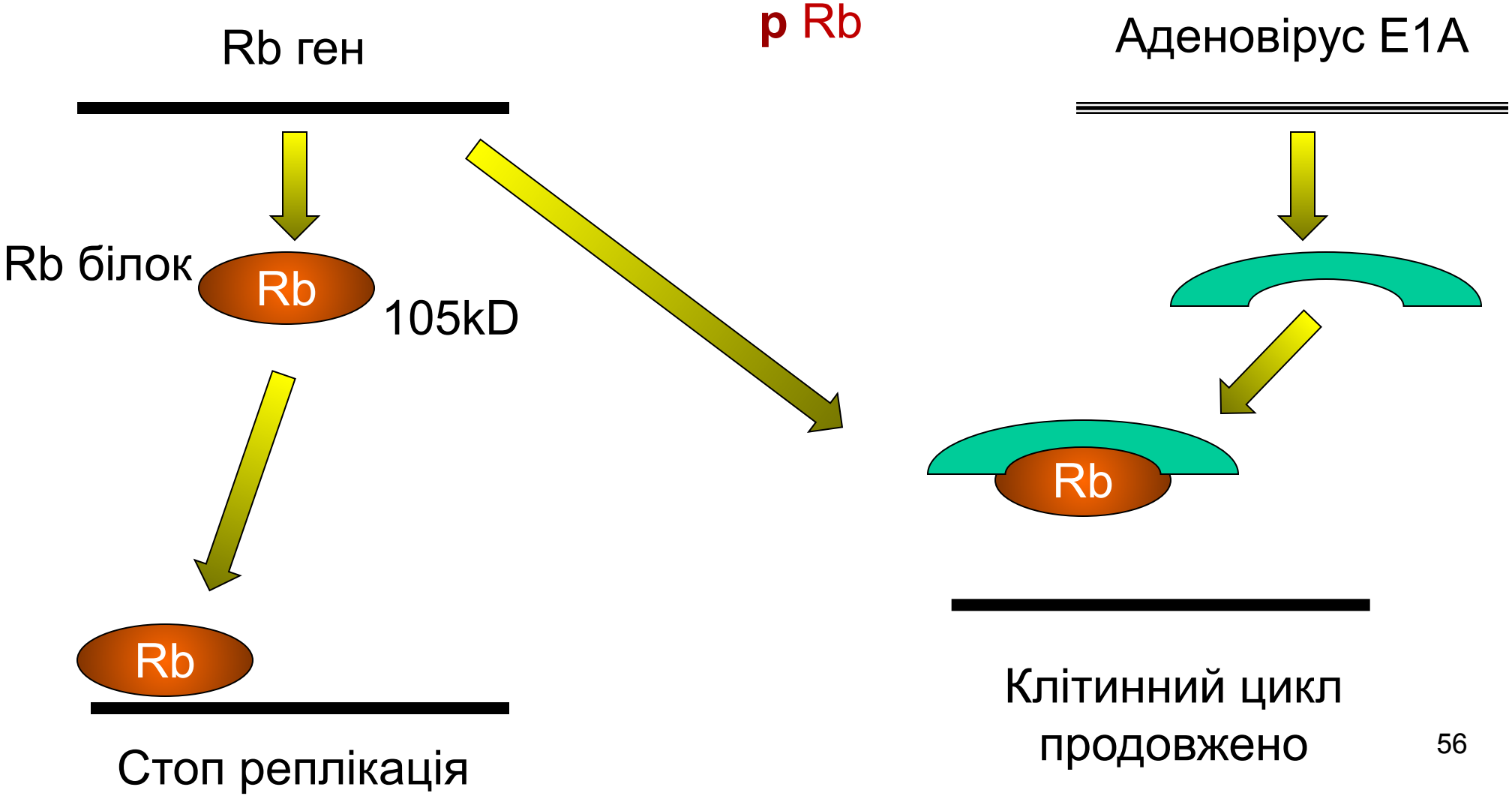
All have a sequence in common

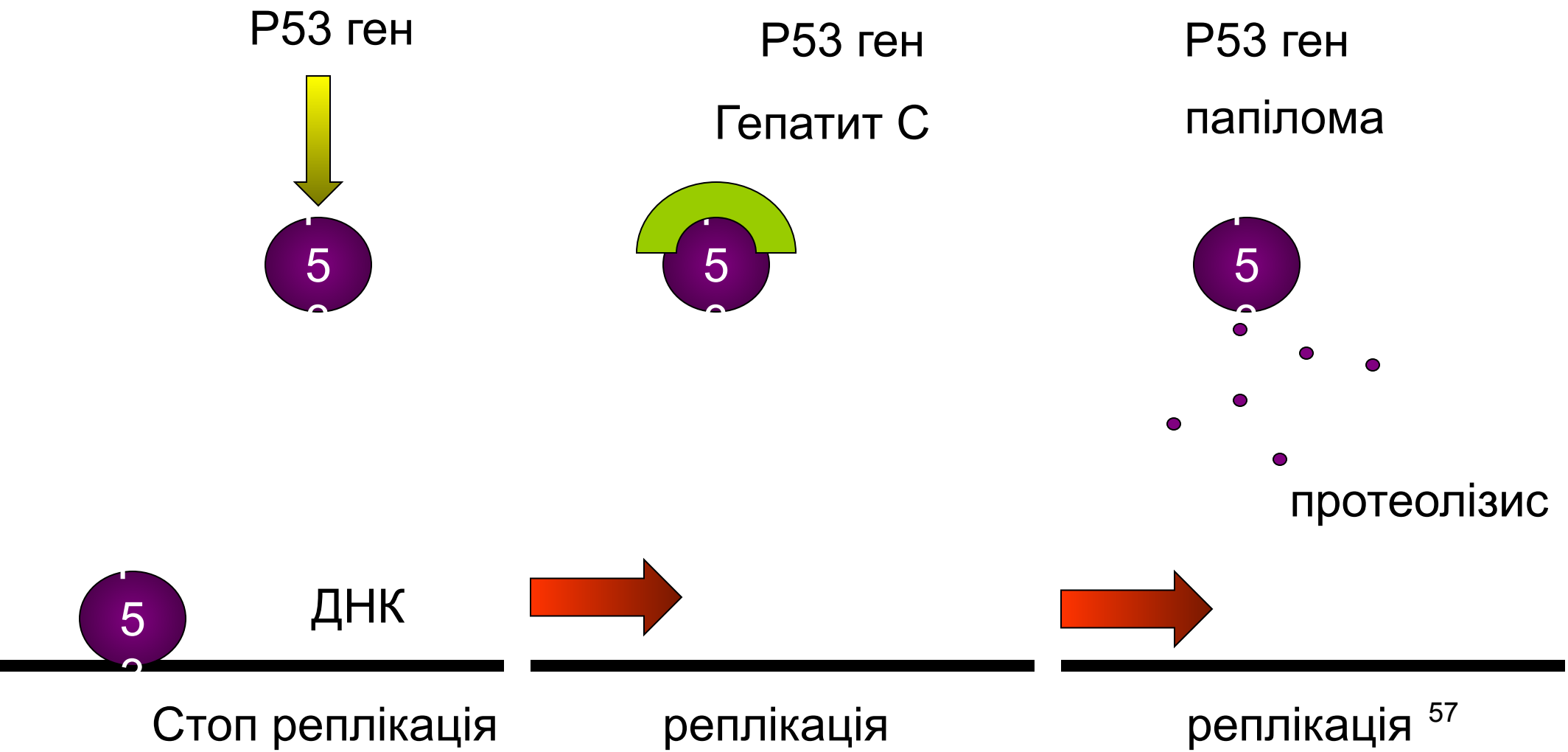
Mutations in this region abolish transformation capacity

Анти-онкогени

Ретинобластома

p Rb



Анти-онкогени

p53