


Онкогенні віруси

Більшість вірусів:

Геном  вірусні білки

реплікація  лізис  зрілі віріони

Літичний життєвий цикл

Tumor Viruses

Латентний життєвий цикл



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

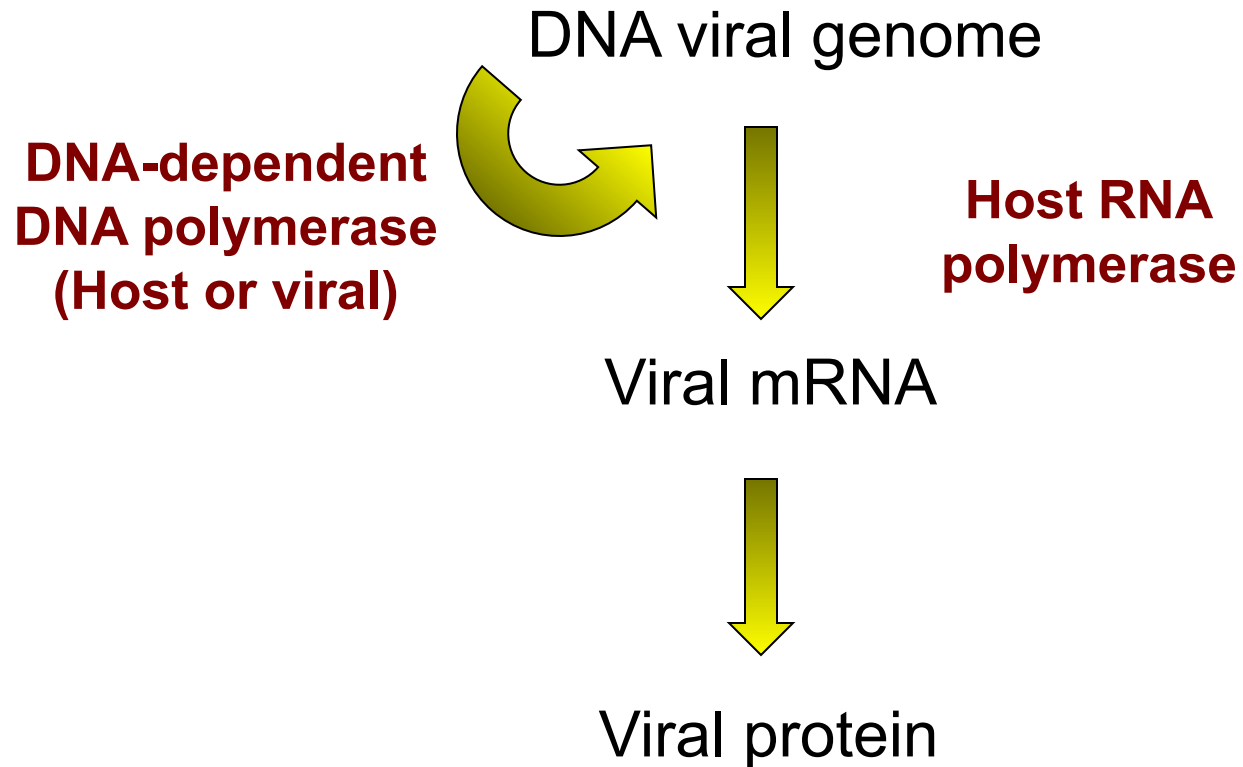
TRANSFORMATION

Among the many altered properties of the **TRANSFORMED CELL** are:

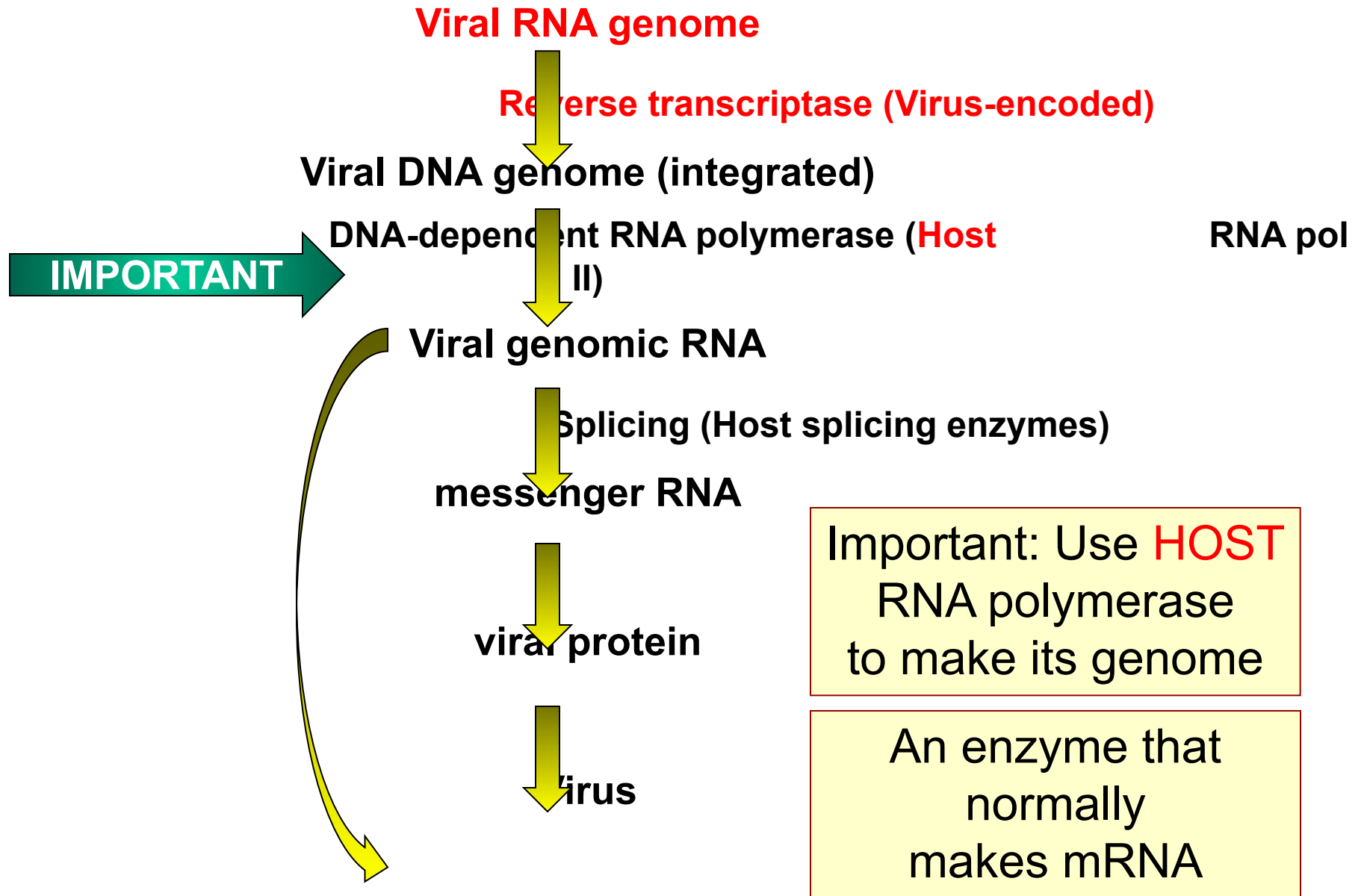
- **Loss of growth control (loss of contact inhibition in cultured cells)**
- **Tumor formation**
- **Mobility**
- **Reduced adhesion**
- **Transformed cells frequently exhibit chromosomal aberrations**

Дві групи онковірусів

ДНК віруси

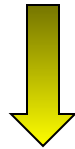


RNA Tumor Viruses



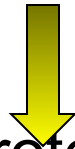
DNA Tumor Viruses

DNA genome



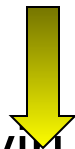
mRNA

Host RNA
polymerase II



protein

Host enzymes



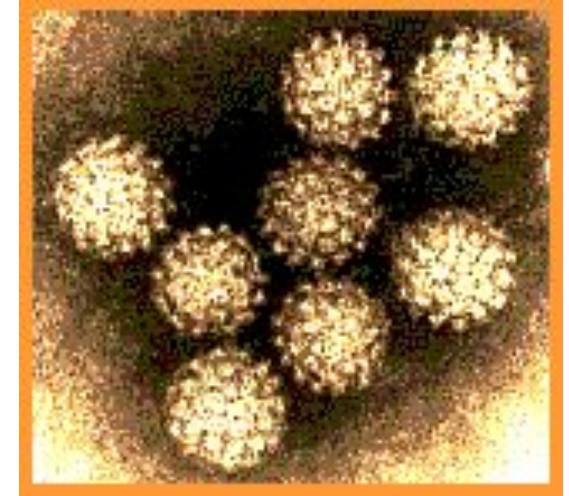
virus

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

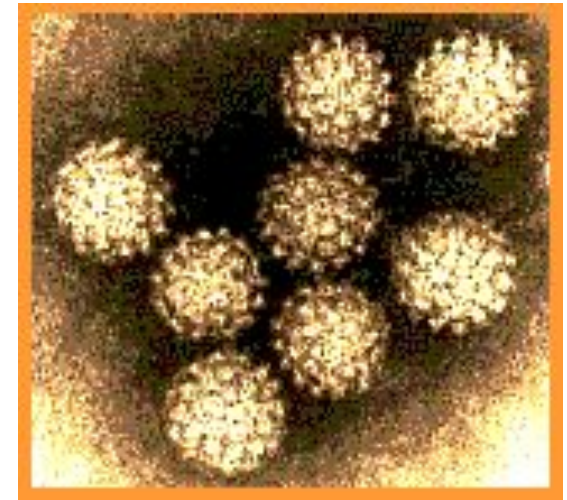


Epidermodysplasia
verruciformis

Papilloma virus

DNA Tumor Viruses

Human Cancer



Папіломавіруси HPV

урогенітальні пухлини

бородавка  трансформація лускатої епітелії карцинома

Папіломавіруси викликають у 91% жінок цервікальний рак

Плоскоклітинний рак:

Гортань

Стравохід

Легені

всі гістологічно подібні

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)

EPIDEMIOLOGICAL STUDIES **BUT:**
HPV 16 and HPV 18 do transform human keratinocytes

DNA Tumor Viruses In Human Cancer

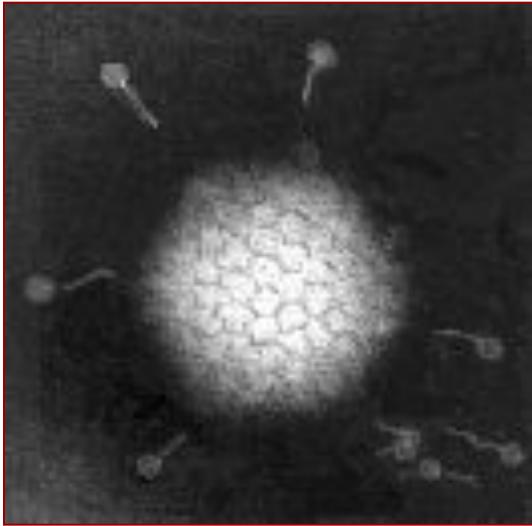
ПОЛІОМА віруси

- 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) T-антиген



АДЕНОВІРУСИ

Високоонкогенні у тварин

Часткова інтеграція

залучені у ретинобластому та інших рідких видів раку

Ранні функції

Е1А ділянка: 2 Т антигени

Е1В ділянка : 1 Т антиген

Е1А та Е1В = 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

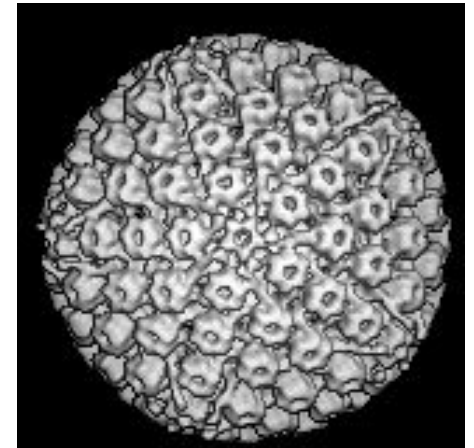
Герпесвіруси

Вагомі докази ролі онкопатології людини



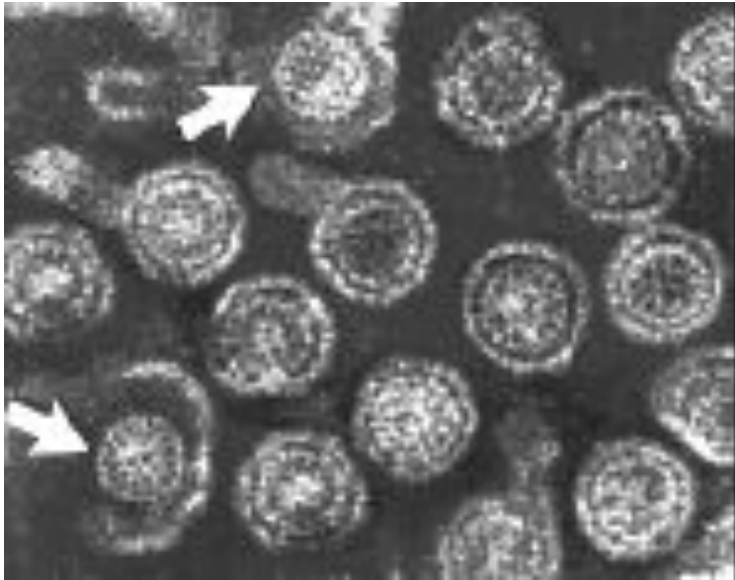
- Вірусні ДНК виявляють в злоякісних клітинах: “hit and run”

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



DNA Tumor Viruses In Human Cancer

Hepatitis B Virus



DNA genome

RNA polymerase II



RNA Provirus

Reverse transcriptase



DNA genome

Host enzyme

Viral enzyme

DNA Tumor Viruses In Human Cancer

Hepatitis B continued

- Суспільна загальна проблема охорони здоров'я
- 10% популяції в бідних країнах мають хронічну інфекцію
- Тривала персистенція

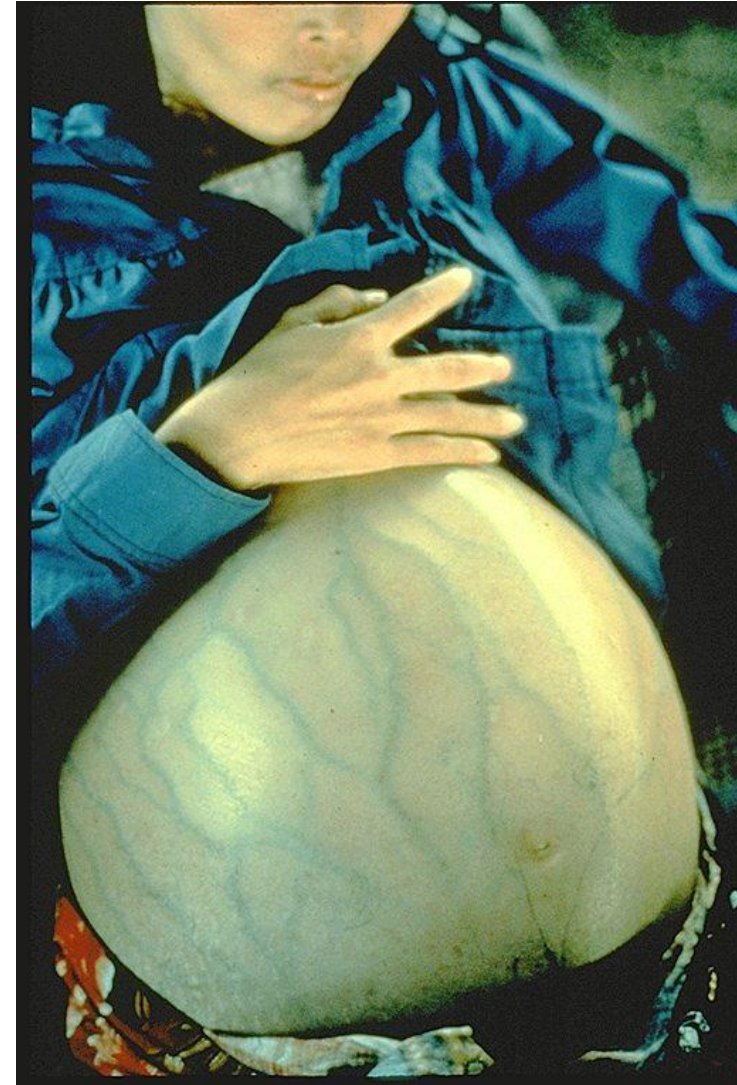
DNA Tumor Viruses In Human Cancer

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

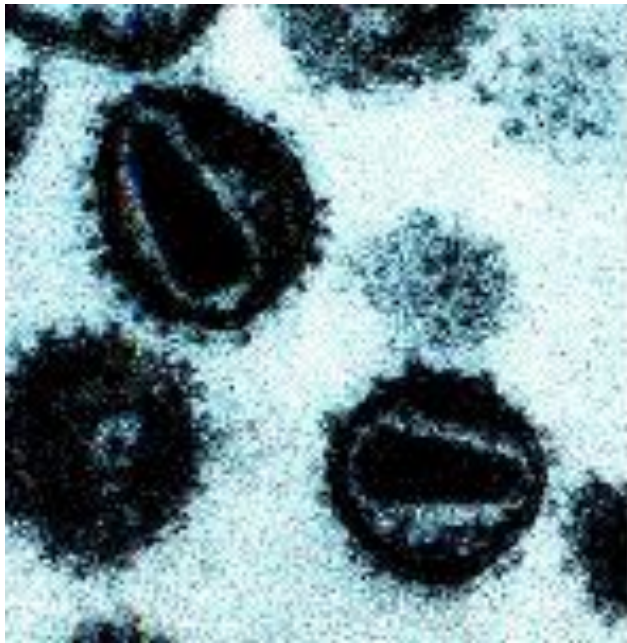
• При трансформації **ЛИШЕ ранні гени** транскрибуються

RNA Tumor Viruses

RNA Genome - Retroviruses

RNA-dependent DNA Polymerase encoded by virus

REVERSE TRANSCRIPTASE



RNA genome

Reverse transcriptase

DNA genome

Integrase

Integrates

Host RNA polymerase II

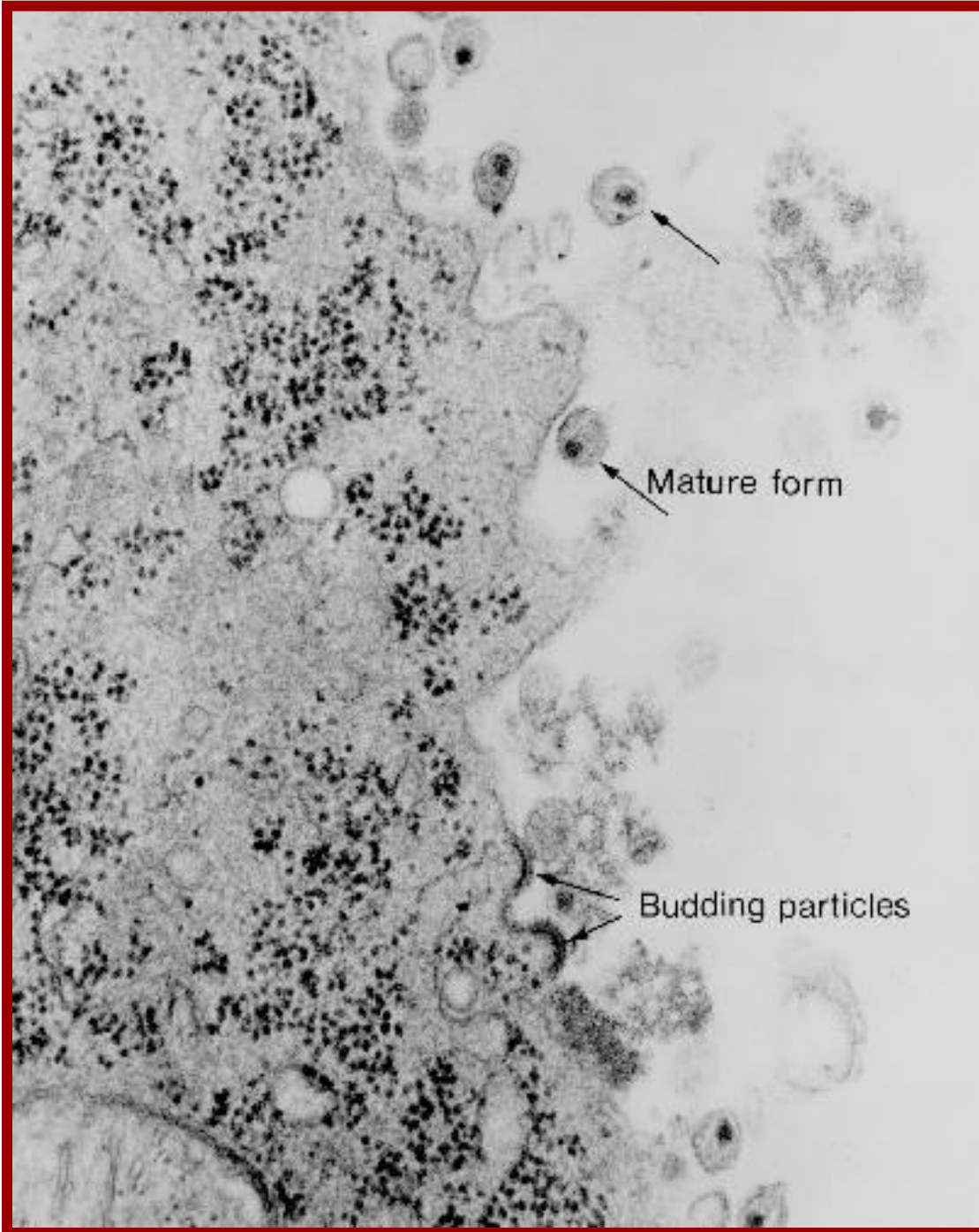
RNA genome

virus

virus

host

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)

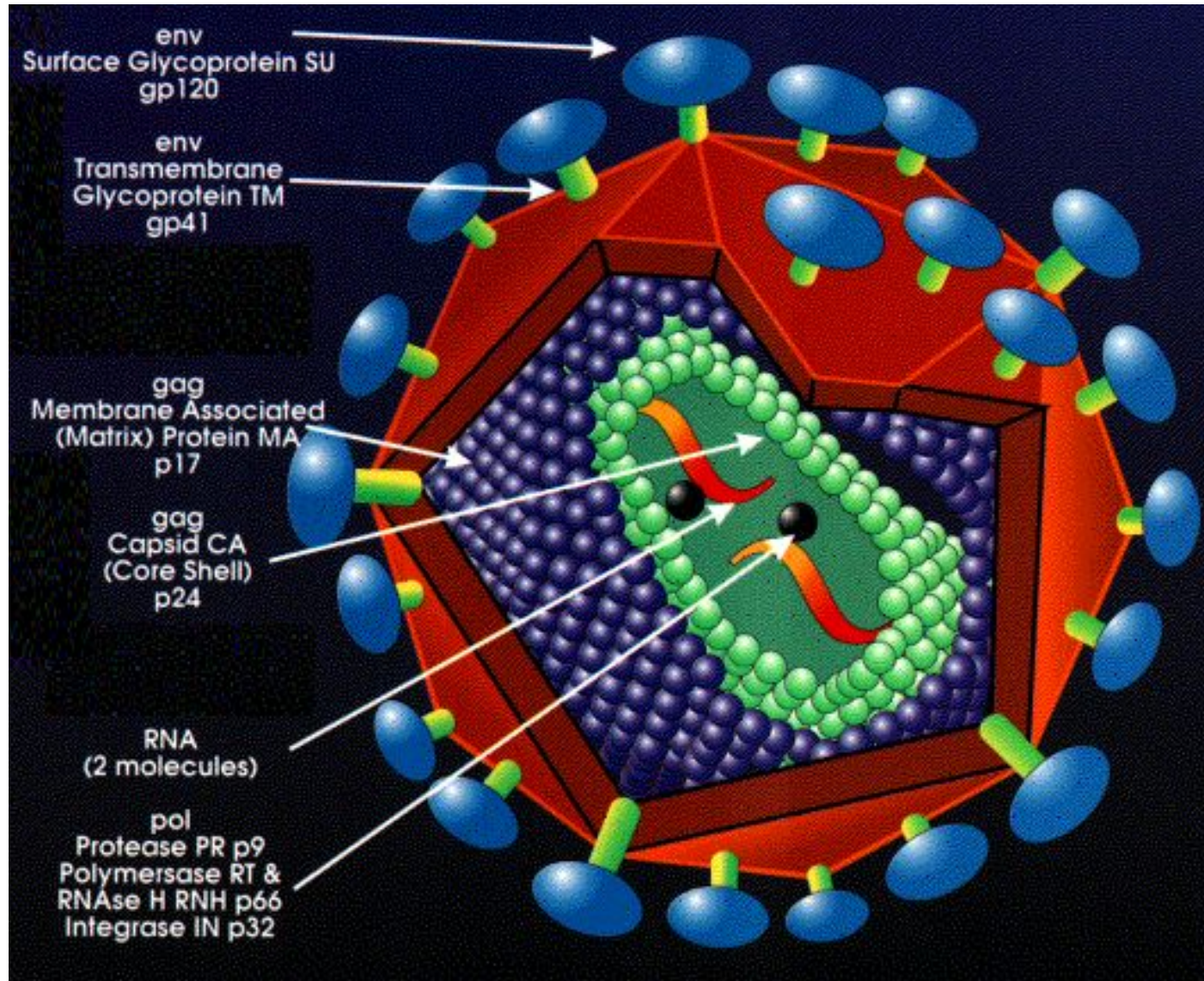
Viral RNA cannot be read as mRNA

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**



Tumor viruses and similar

- **Lentiviruses**



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)**

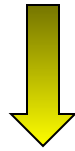
Волосянисто-клітинна лейкемія

- **HIV?**

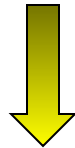
RNA Tumor Viruses

Retrovirus життєвий цикл

Ендоцитоз



Злиття мембран



Зворотна транскрипція в цитоплазмі



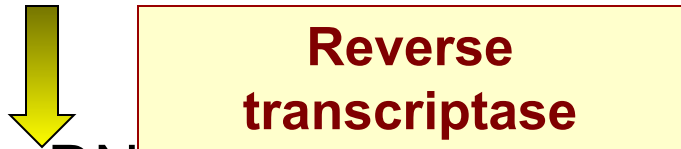
Ядро

RNA Tumor Viruses

Parental RNA



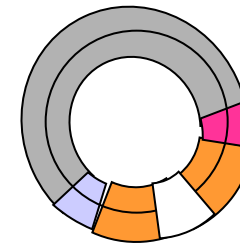
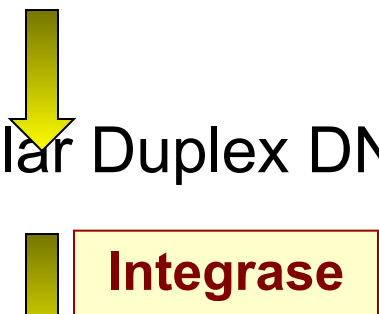
RNA/DNA Hybrid



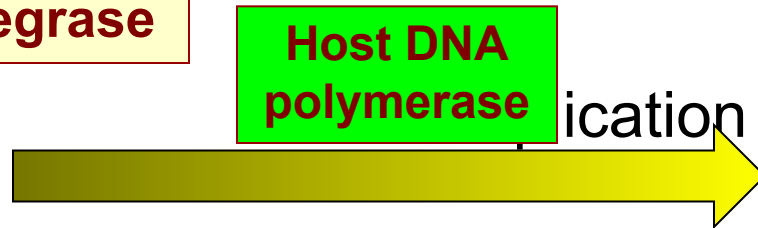
Linear DNA/DNA duplex



Circular Duplex DNA

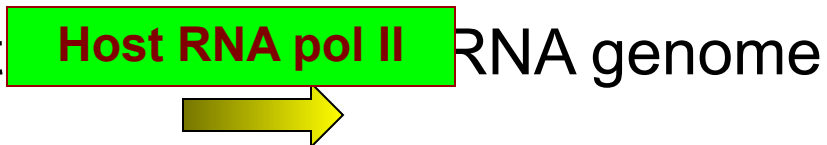


Integration

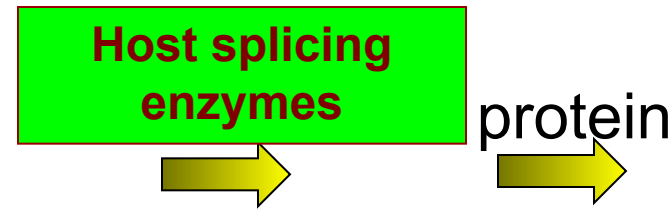


(DNA genome in cell)

Transcript



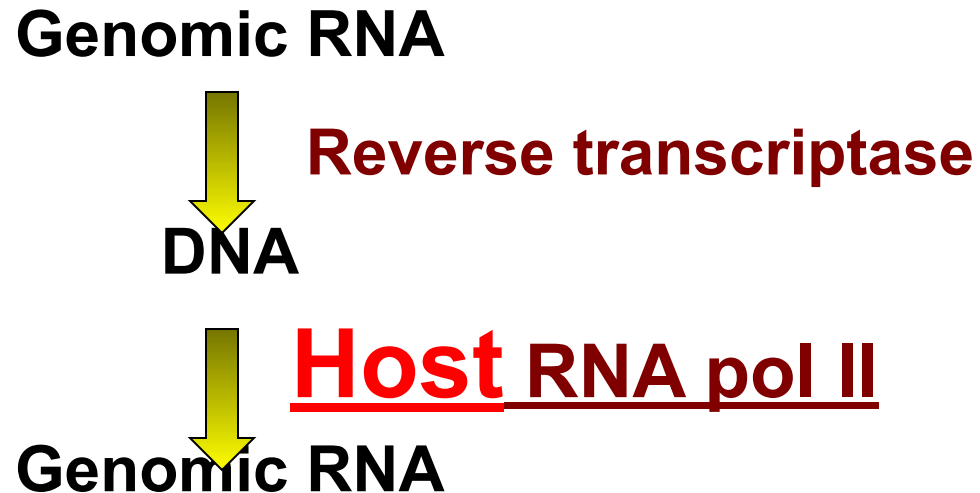
RNA genome



protein

RNA Tumor Viruses

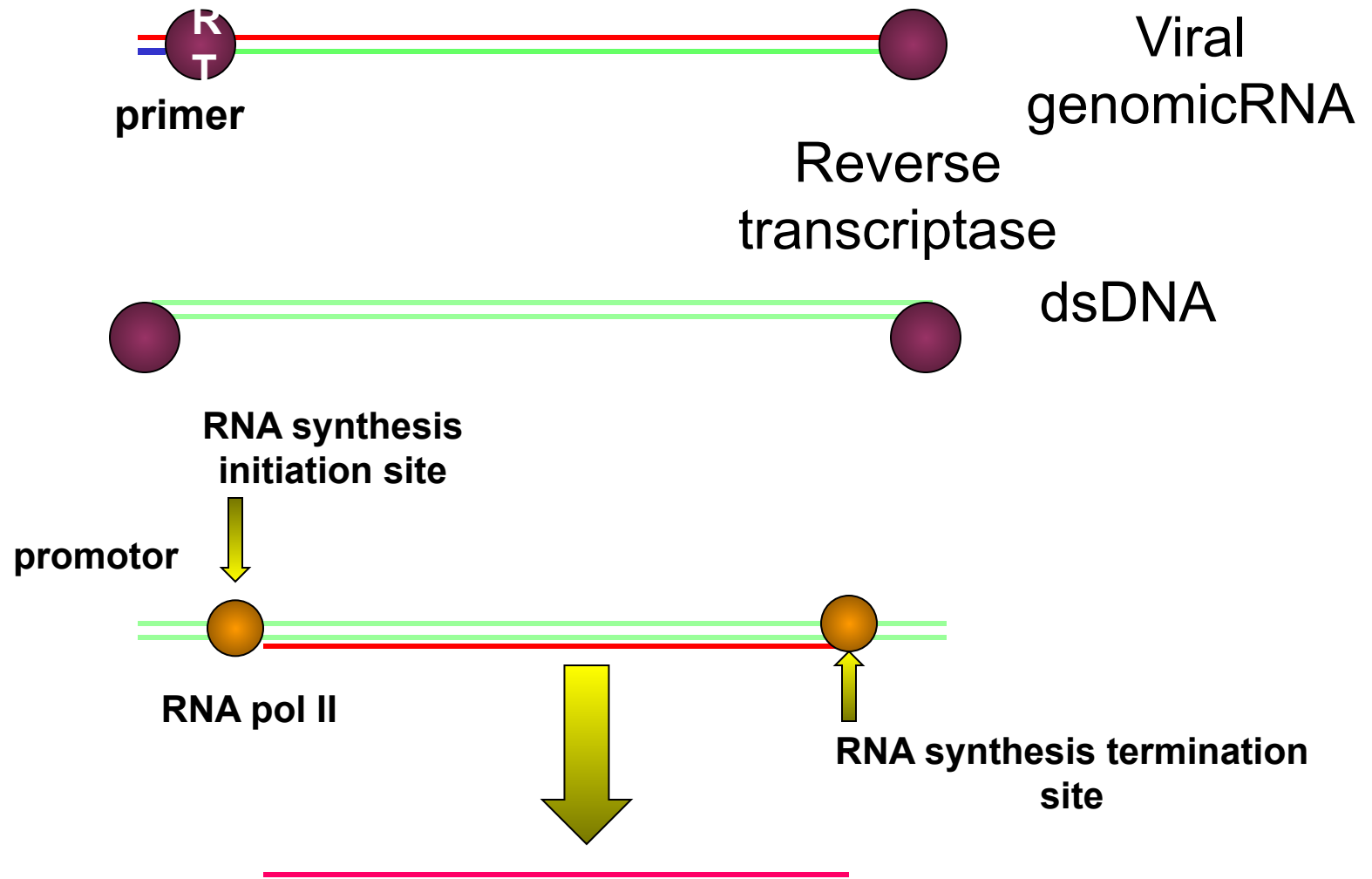
Drawback to this lifestyle



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

- Promoters / 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 promoters etc

BUT not copied!

RNA Tumor Viruses

Repeat region

Repeat region

Clue: Difference in the two forms

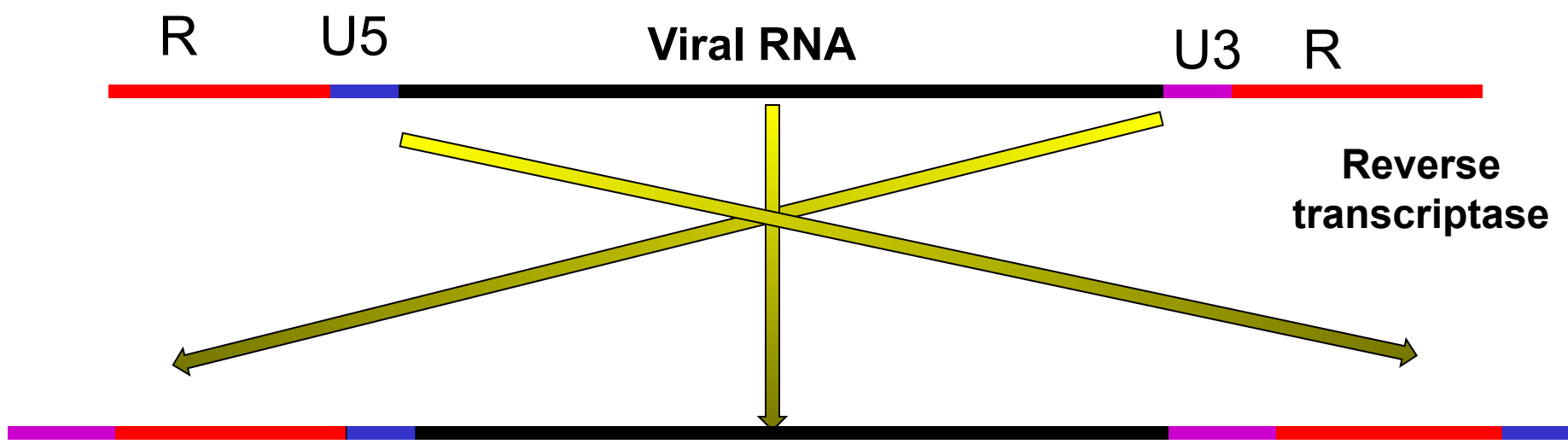
RNA



DNA

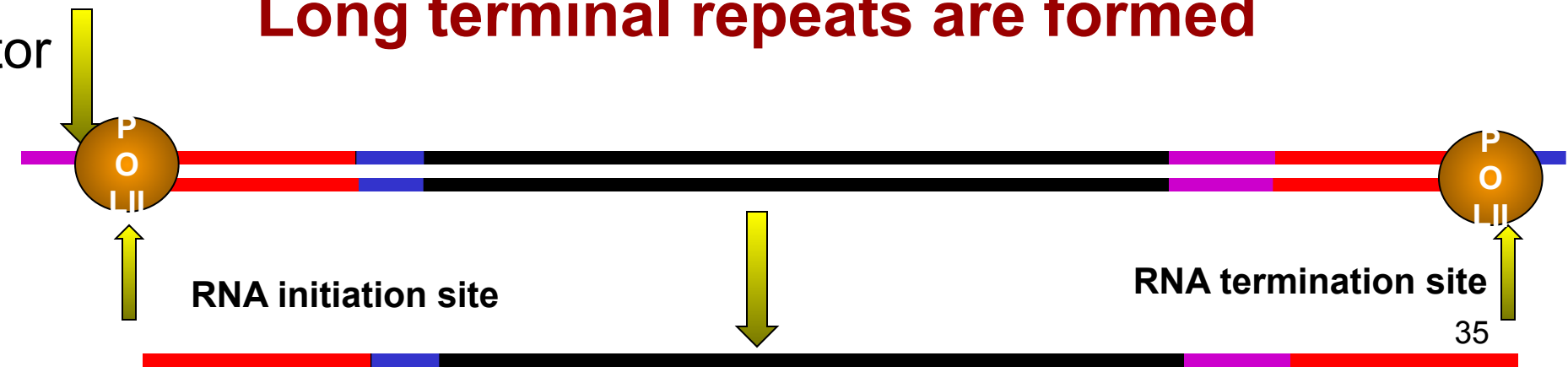


LTR



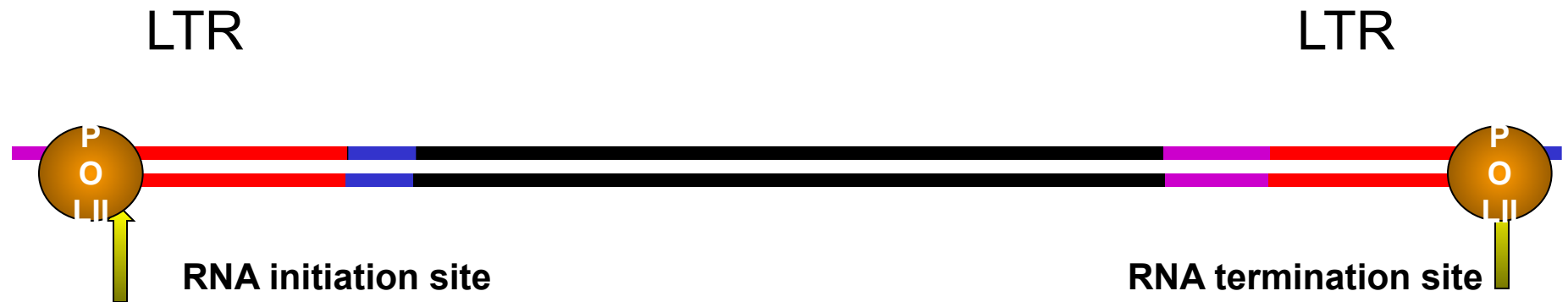
Long terminal repeats are formed

promotor



Retroviruses can have only one promoter

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”



Вірус саркоми Рауса



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)



R U5 GAG POL ENV U3 R

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-тус!

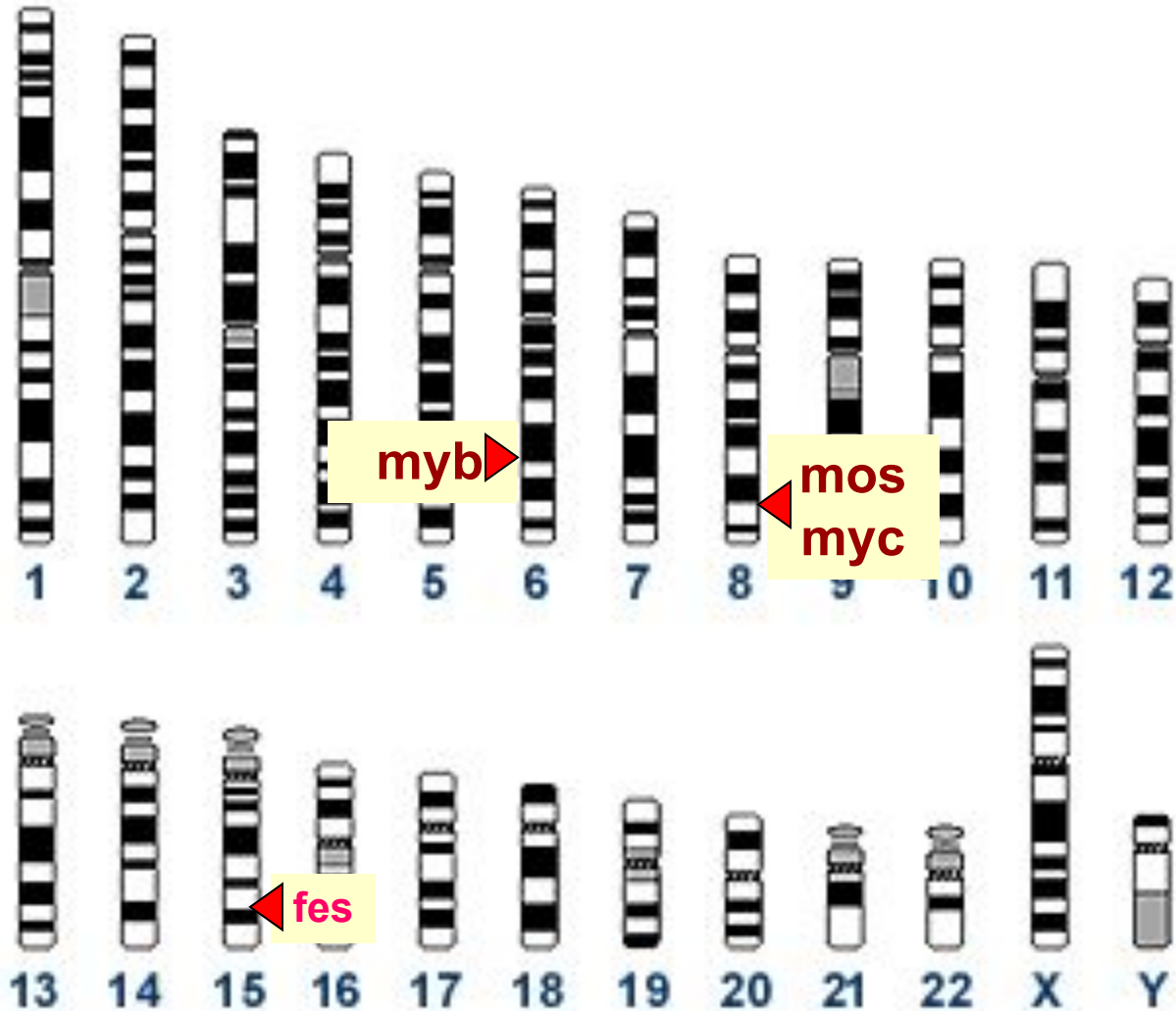
Онкогенез через інсерцію промотора

RNA Tumor Viruses

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

РНК-геномні онкогенні віруси

Гени
розміщуються
на певних
специфічних
хромосомах



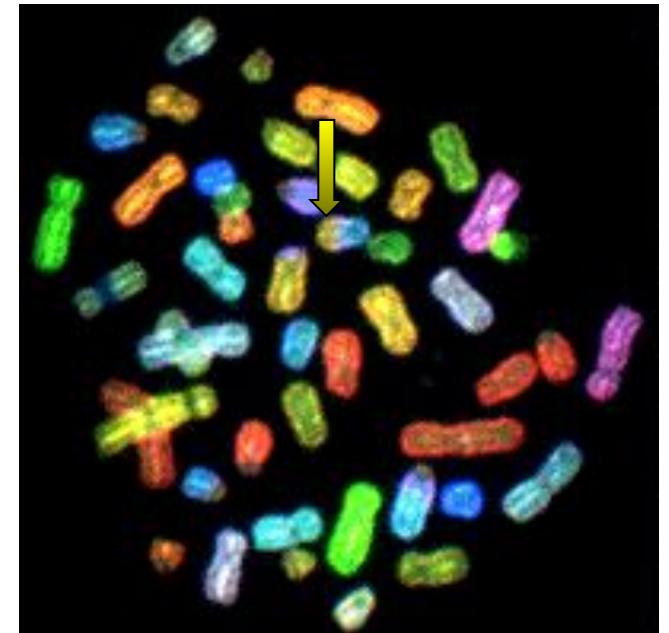
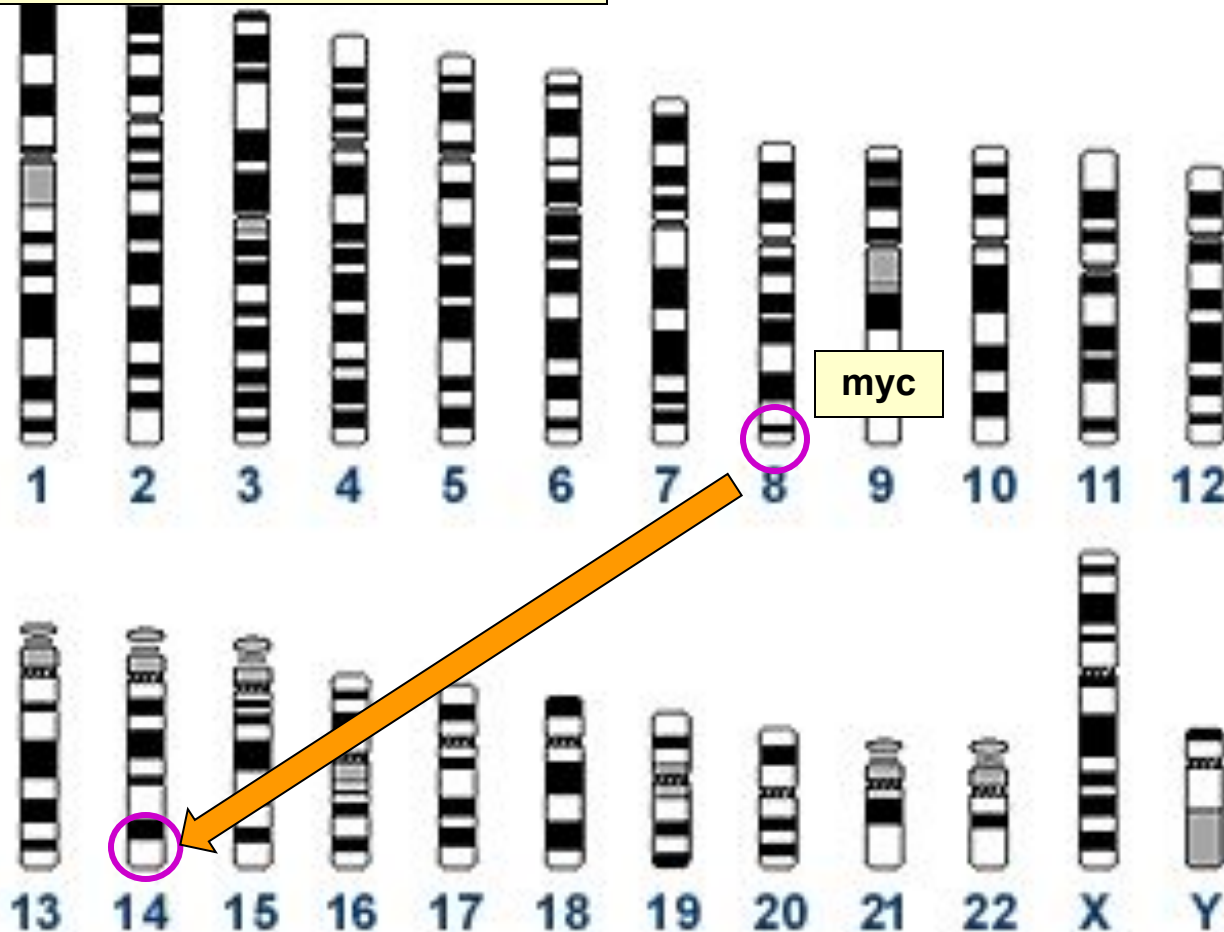
mos та myc :
хромосома 8

fes: хромосома 15

Рак виникає при транслокації генів

Лімфома Беркітта

8:14 транслокація



Гострий мієлоїдний лейкоз

7:15

9:18

11:15:17

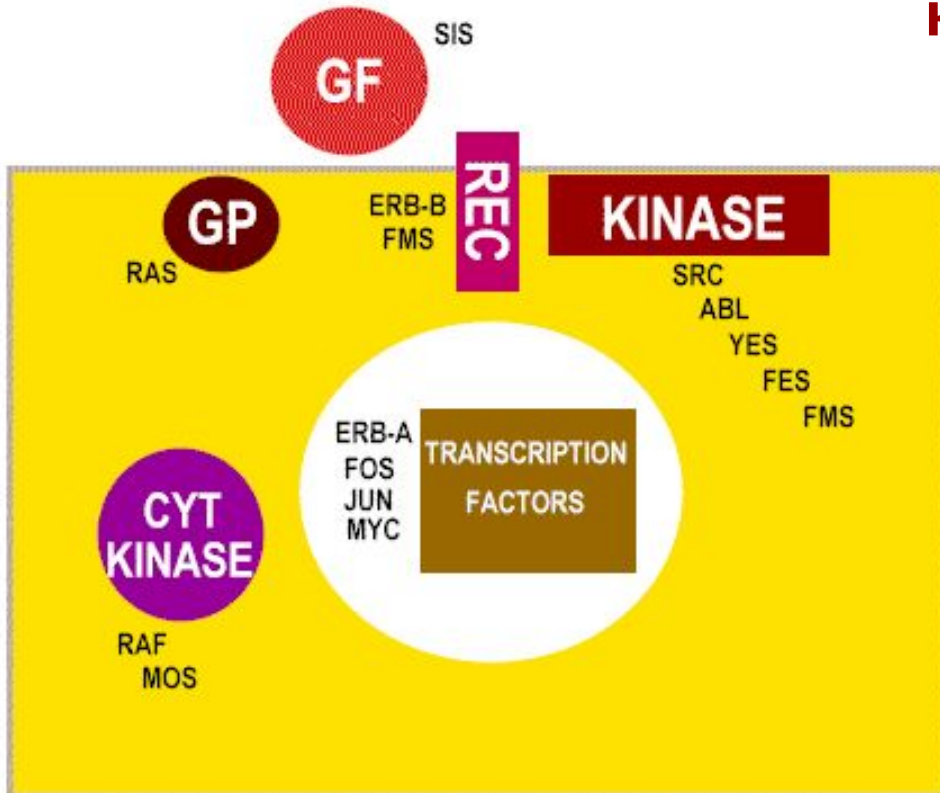
Oncogenesis by rearrangement

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

RNA Tumor Viruses

?

Білки, що залучені в контроль росту та диференціації клітин



Фактор росту
Рецептори факторів росту
Білки сигнальної трансдукції
Транскрипційні фактори

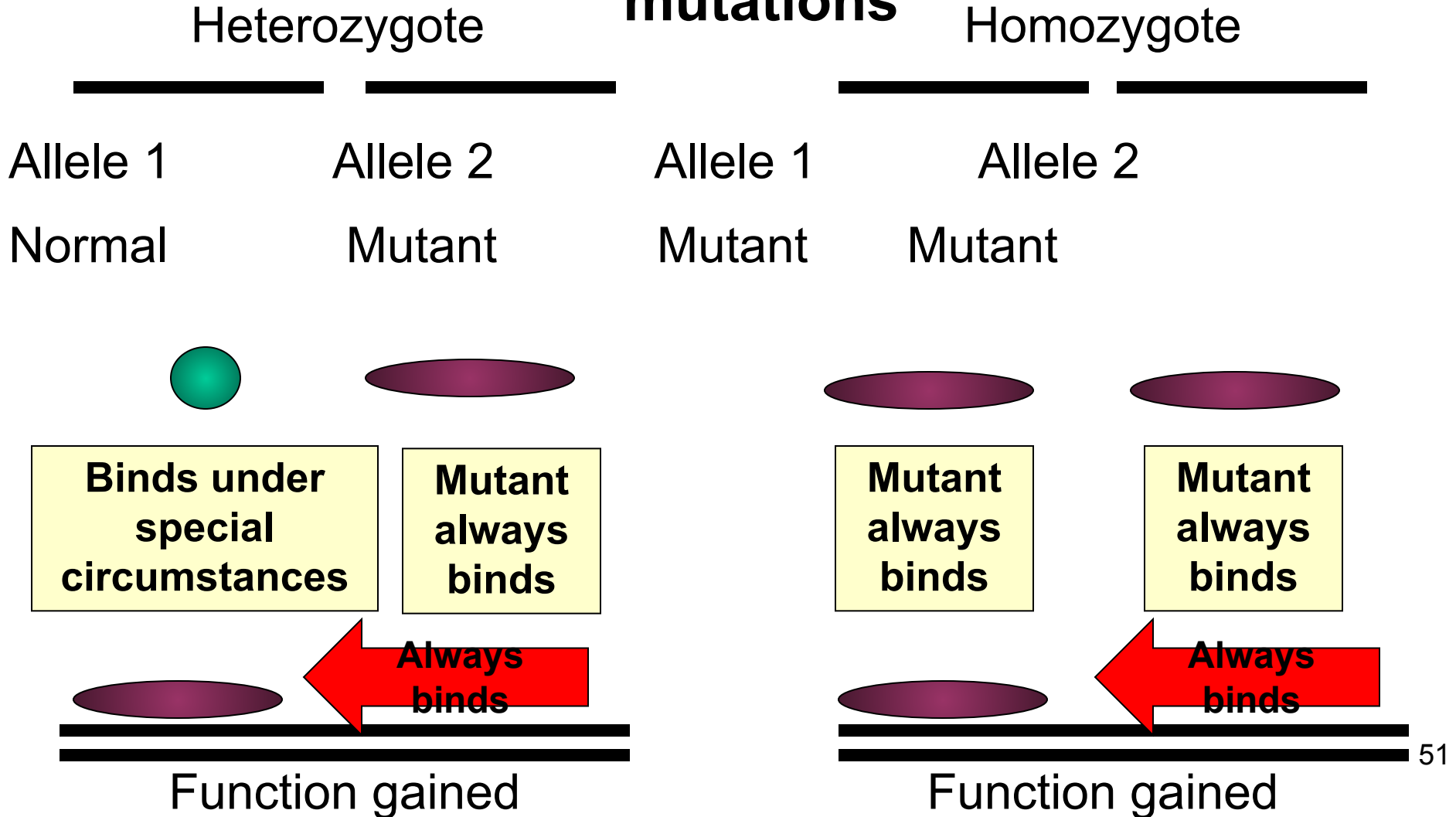
Анти-онкогени = гени супресори

Мутації - втрата функцій

- ретинобластома pRb
 - p53

Proto-oncogenes

Dominant mutations



Anti-Oncogenes

Recessive mutations

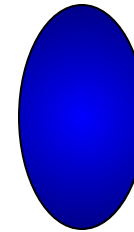
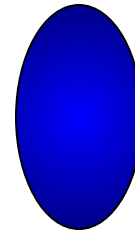
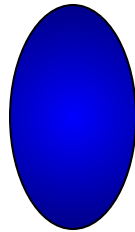
Mutation → growth

Rb Gene

Mutant Rb

Mutant Rb

Mutant Rb



Rb protein

Heterozygote

Homozygote



Function lost

Binds and controls cell cycle

No binding - Growth continues

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

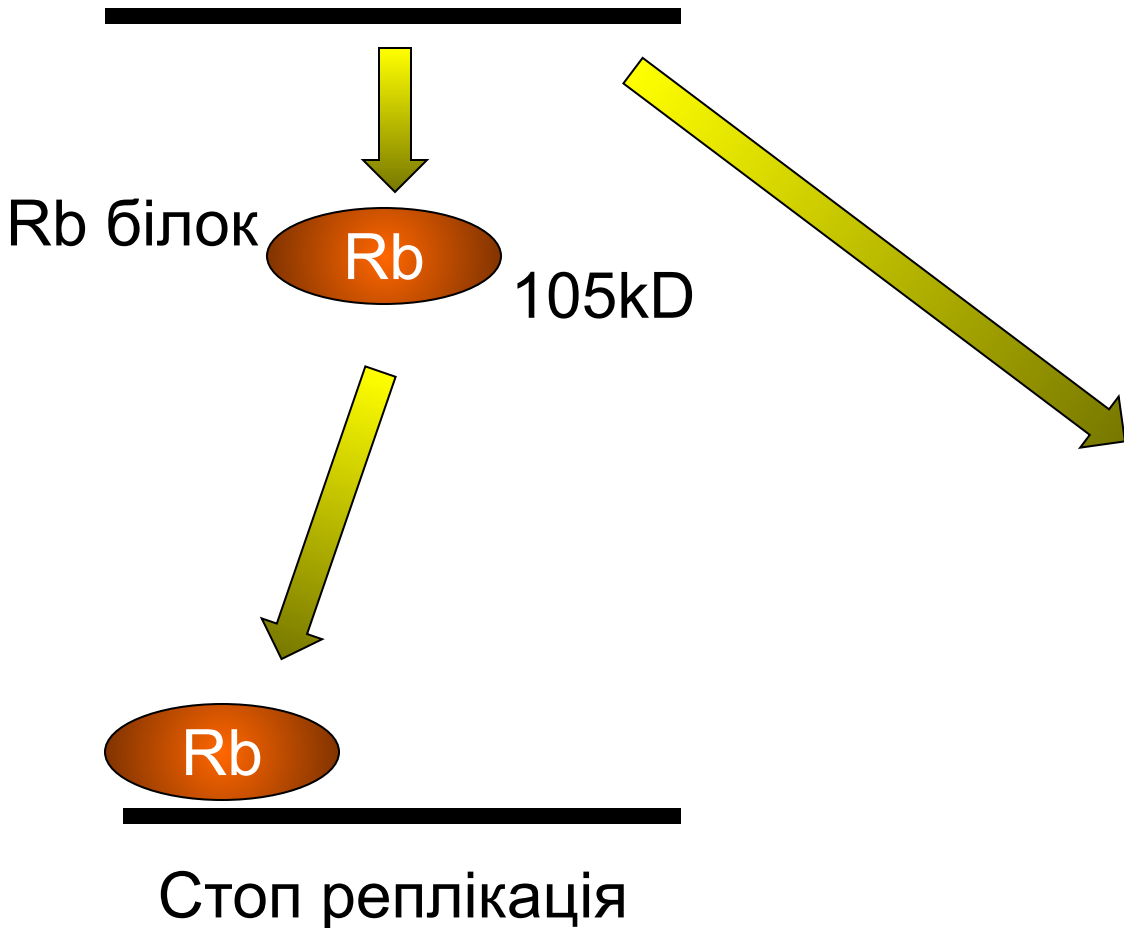
All have a sequence in common

Mutations in this region abolish transformation capacity

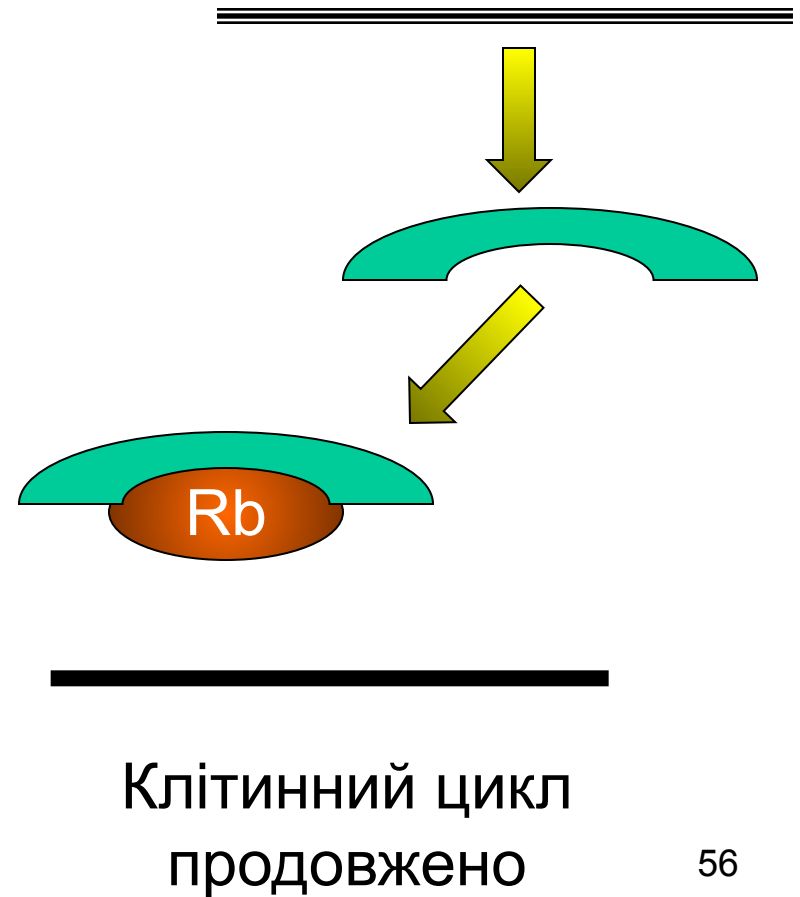
АНТИ-ОНКОГЕНИ

Ретинобластома p Rb

Rb ген



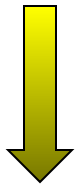
Аденовірус E1A



АНТИ-ОНКОГЕНИ

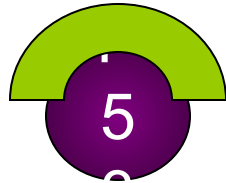
p53

P53 ген



P53 ген

Гепатит С



P53 ген

папілома



протеолізис



ДНК



Стоп реплікація

реплікація

реплікація⁵⁷