



KARSİNOJEN MİKROORGANİZMALAR

VİRAL ETKENLER

Dr. Uğur ARSLAN

Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji AD.

-
- Kanser nedenleri arasında sayılan enfeksiyon etkenlerinin sayısı giderek artmaktadır
 - Viruslar
 - En çok araştırılan
 - En sık rastlanan mikroorganizmalardır
-

Virusların kanserle ilişkileri

- Hücre üreme döngüsünü kontrol eden uyarıcı ya da baskılayıcı genlerden herhangi birinin kopyasına sahip olmaları
- Bu genlerden herhangi birinin ekspresyonunu değiştirmelerine bağlıdır.

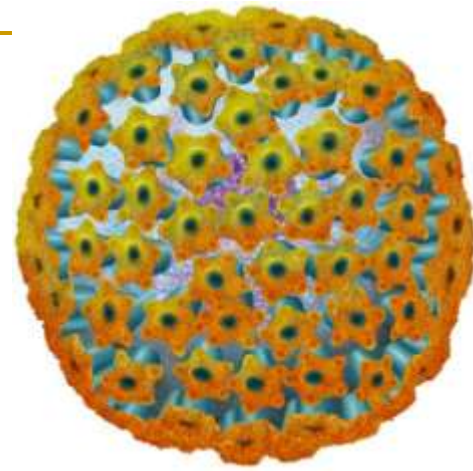
KESİN KANSER NEDENİ OLAN VİRUSLAR

- Epstein-Barr Virus
- Human Papilloma Virus
- Hepatit B Virusu
- Hepatit C Virusu
- Human Herpes Virus 8
- Human T-Lenfotropik Virus

EPSTEIN-BARR VIRUS



EPSTEIN-BARR VİRUS



- İnsanlarda bilinen 8 herpes virusunden birisidir
- Gamma herpes virus ailesi içinde yer alır.
- EBV'u B lenfositlerini CD21 molekülündeki BLLF-1 (BamHIL leftward reading frame 1) glikoprotein'e bağlanarak enfekte eder
- Enfekte B lenfositleri değiştirerek/ölümsüzleştirerek lenfoblastoid hücre dizilerini oluştururlar.

EPSTEIN-BARR VİRUS

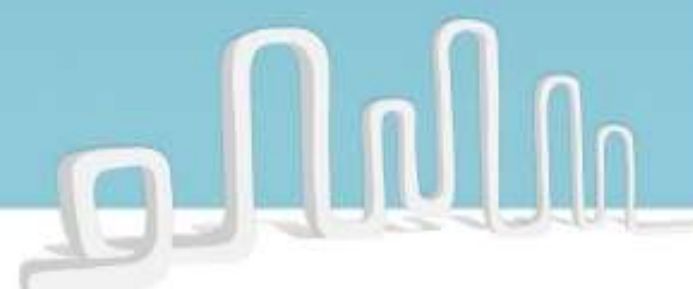
Latent Hücre Siklusu

- Litik gen ekspresyonu yoktur
- Aktif bir viral replikasyon olmaz
- Latent dönemde viral genom plazmid olarak yaşamını sürdürür
- EBV genomunun sınırlı sayıdaki bölgelerinde transkripsiyonlar vardır
- Ayrıca oldukça az sayıda viral protein sentez edebilirler.

Litik Hücre Siklusu

- EBV litik gen ekspresyonu
- Aktif genom replikasyonu
- Yeni virion üretimi
- Konak hücre lizisi

EPSTEIN-BARR VIRUS



■ EBNA-1	Latent + Litik
■ EBNA-2	Latent + Litik
■ EBNA-3	Latent + Litik
■ LMP-1	Latent
■ LMP-2	Latent
■ EBER	Latent
■ miRNA'lar	Latent
■ EBV-EA	Litik
■ EBV-MA	Litik
■ EBV-VCA	Litik
■ EBV-AN	Litik

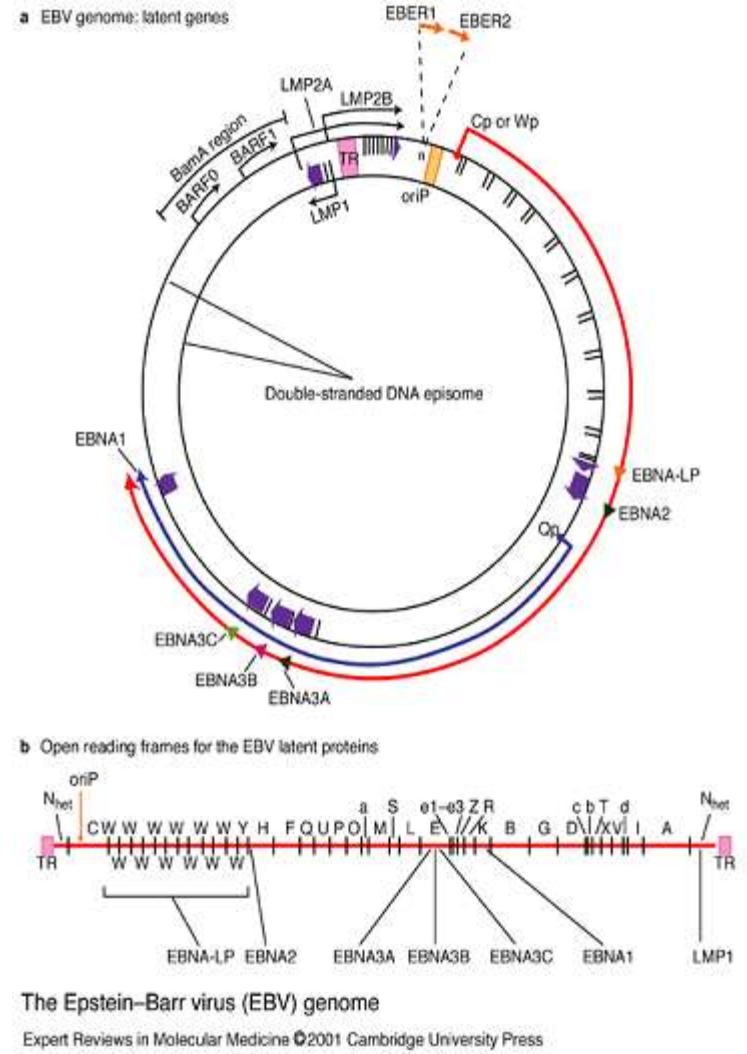
EPSTEIN-BARR VIRUS

- Transformasyon olayında esas olarak EBV'unun kodladığı latent genler görev alırlar
- EBV latent proteinlerinden biri olan **LMP-1**
 - Asıl transforme edici proteindir
 - Yapısal olarak B lenfosit aktivasyon antijeni CD40'ı taklit eder

EPSTEIN-BARR VIRUS

■ LMP-1 ekspresyonu

- ❑ bcl-2, MCL-1 ve A20 gibi anti-apoptotik proteinleri indükleyerek
- ❑ B lenfosit aktivasyonu ve ölümsüzleşmesinde önemli rol oynar
- ❑ Programlanmış hücre ölümünden (apoptoz) B lenfositleri korur.



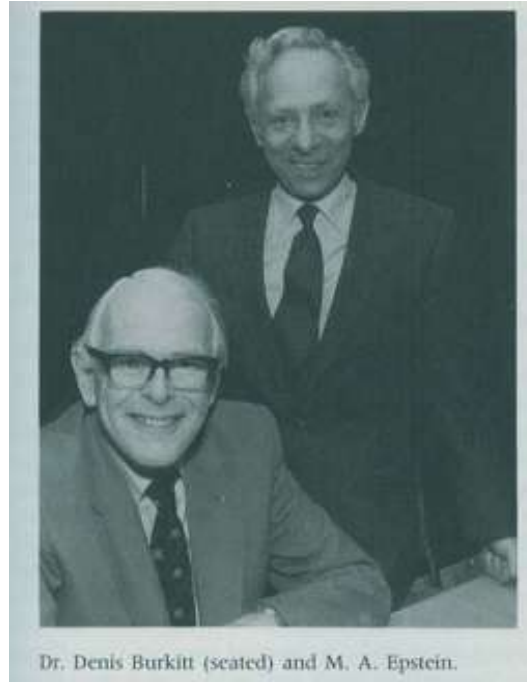
EPSTEIN-BARR VIRUS

- EBV birçok kanser ile ilişkilendirilmiştir;
 - Burkitt lenfoma
 - Nazofaringeal karsinoma
 - Hodgkin lenfoma
 - HIV immunosupresyonlu veya transplant sonrası Non-Hodgkin lenfoma

EPSTEIN-BARR VİRUS

- Ekvatorial Afrika'nın endemik alanlarında Burkitt Lenfoma olgularının %100'ünde tespit edilmiştir.

•1950'de **Denis Parsons Burkitt** Uganda'lı 5 yaşındaki bir çocukta Burkitt Lenfoma



- 1964'de Epstein ve arkadaşları Burkitt lenfomalı hastaların biyopsi örneklerinde herpes virüse benzer partiküller

- Nazofaringeal karsinoma dünya genelinde nadir bir kanserdir
 - Çin'in güneyinde, Singapur ve Malezya'da olağanüstü yüksek bir görülme sıklığı gösterir
 - her 100000 erkekte 10-30
- Keratinleşmiş skuamoz hücre karsinoması (WHOI)
- Keratinleşmemiş skuamoz hücre karsinoması (WHO2/3)
 - Farklılaşmış keratinleşmemiş (WHO2)
 - Farklılaşmamış keratinleşmemiş karsinomalar (WHO3)
- **Nazofaringeal karsinomalı** olguların %98'inden

EPSTEIN-BARR VİRUS

- Tüm **Hodgkin lenfomaların** yaklaşık %45'inden
- Benzer bir şekilde **Gastrik adenokarsinomaların** %10'undan daha fazlası
- **HIV immunosupresyonlu** hastalarda EBV ile beraberliği olan iki patolojik tablo gelişebilir:
 - Oral “hairy” lökoplaki
 - Leyomiyosarkom

EPSTEIN-BARR VİRUS

- Aşı çalışmaları devam etmektedir
- Dünyada EBV ile ilgili kanserlerin görülme sıklığının özellikle yüksek olduğu bölgelerde (Çin, Afrika gibi) en büyük etkiyi gösterecektir



HUMAN PAPILLOMA VIRUS



HUMAN PAPİLLOMA VİRUS

- Çift sarmallı
- Kapalı sirküler DNA genomundan oluşan zarfsız virüslerdir
- Genetik olarak stabildir
- Genetik çalışmalar HPV'nin biyolojisinin esasen 200.000 yılı aşkın süredir aynı kaldığını işaret eder.

HUMAN PAPİLLOMA VİRUS

- Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN)
 - İnvaziv servikal kanserli olgularda etiyolojik ajan olarak düşünülür
 - Genelde asemptomatik ve geçicidir
 - Genellikle tüm kadınlarda 2 yıl içerisinde temizlenir
-

HUMAN PAPİLLOMA VİRUS

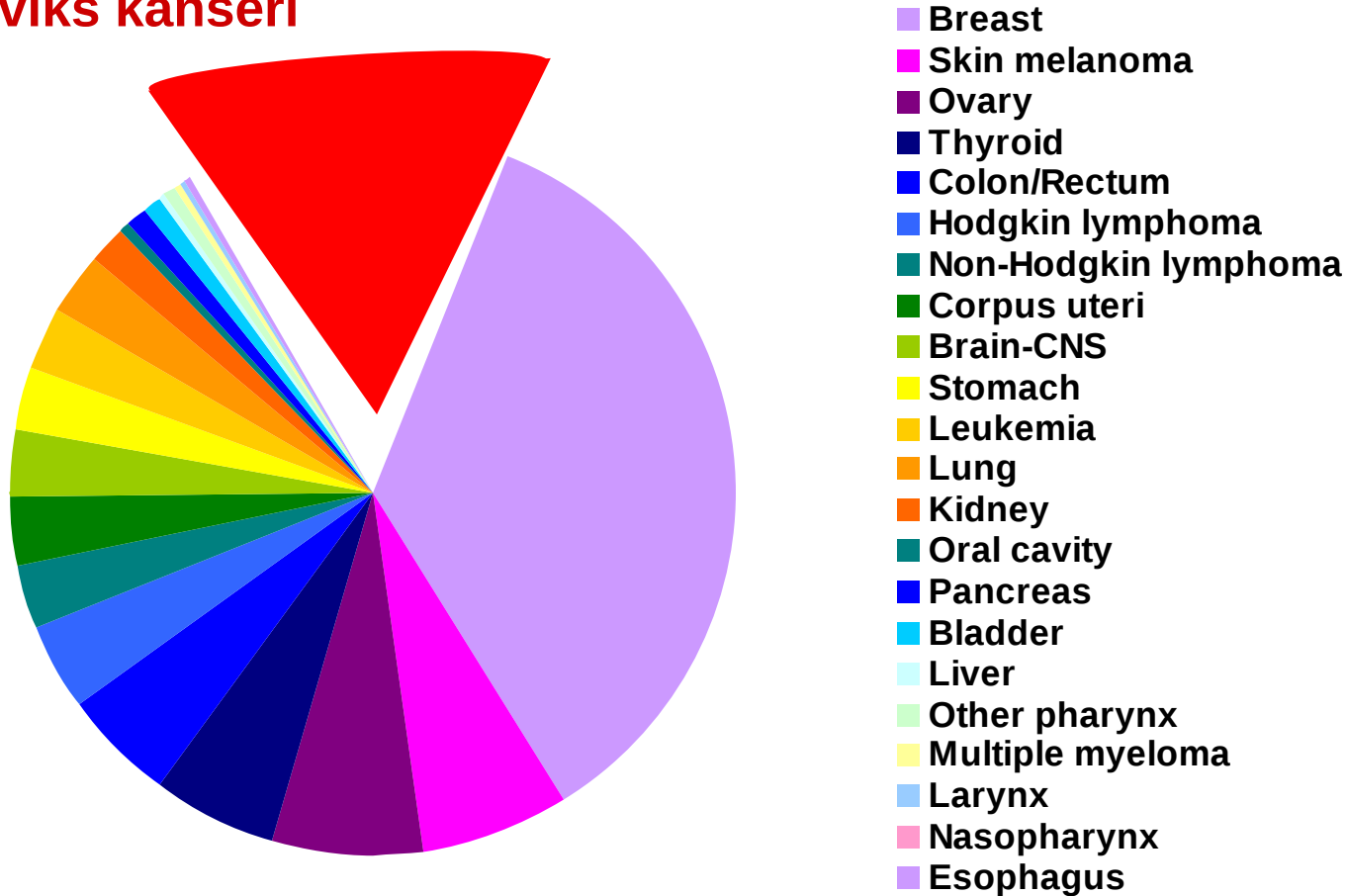
- Cinsel ilişki sırasında
- Kontamine yüzeyler, havlu v.b eşyalarla indirekt olarak
- Deri ve mukozalardaki çatlaklardan direkt olarak
- Enfekte doğum kanalından yeni doğana, bulaşabilir



HUMAN PAPİLLOMA VİRUS

Dünyada ikinci en yaygın kadın kanseri

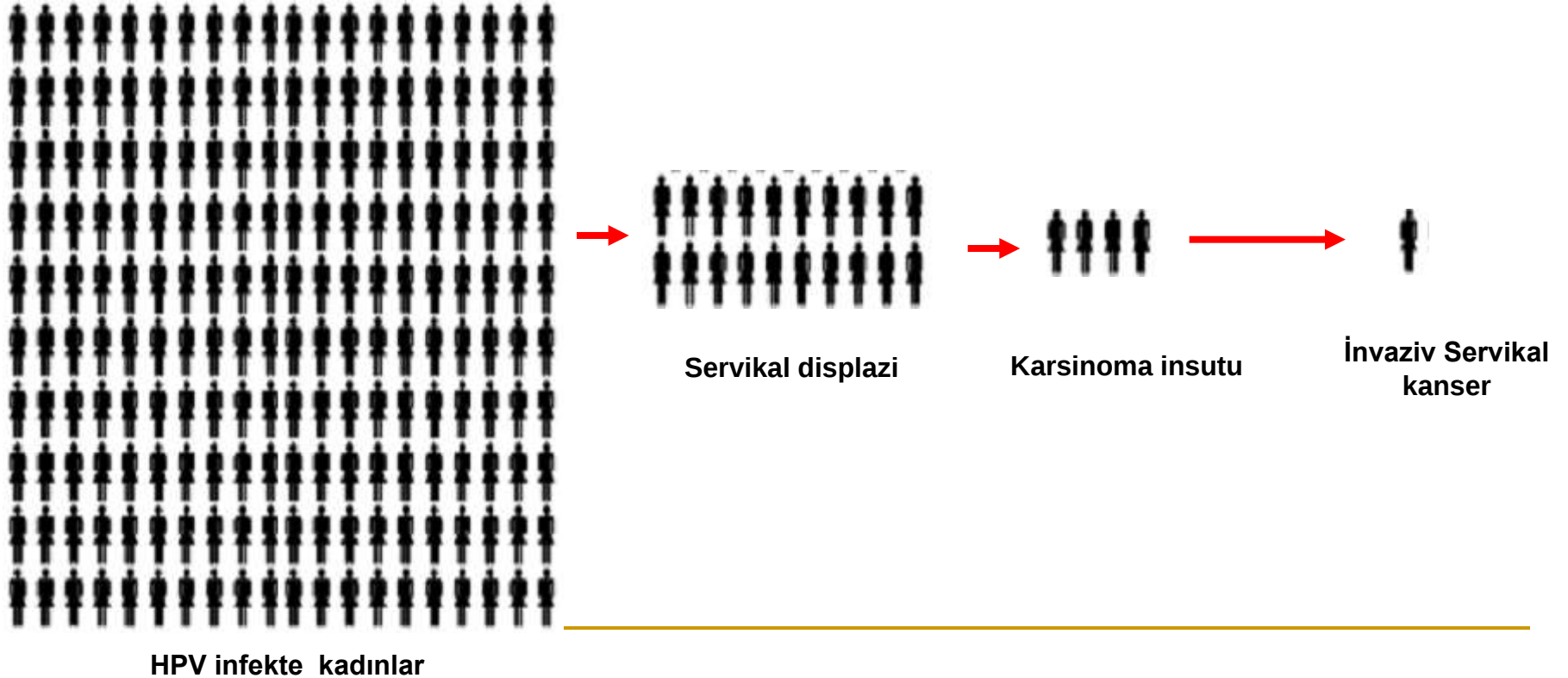
Serviks kanseri



Serviks kanseri her iki dakikada bir dünyanın herhangi bir yerinde bir kadının ölümüne neden olmaktadır

HUMAN PAPİLLOMA VİRUS

- Enfekte olmuş her bir milyon kadından sadece % 10 servikal displazi olabileceği saptanmıştır
- Hemen hemen % 8'i karsinoma insitu oluşturur ve bunların yaklaşık 1600'ü invaziv kansere gider.



HUMAN PAPİLLOMA VİRUS

- Bilinen 100'den fazla farklı HPV genotipi vardır
 - 40-60'ı genital bölgeyi enfekte eder
 - Düşük riskli;
 - HPV-6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 62
 - Yüksek riskli tipler
 - HPV-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, ve 66
-

HUMAN PAPİLLOMA VİRUS

- Epidemiyolojik çalışmalarda;
 - HPV tip 18, 30, 43, 54, 56, 59, 62, 67
 - CIN I ve CIN II'de daha sık
 - CIN III'de daha nadir görüldüğü,
 - HPV tip 16, 31, 33, 35, 39, 41, 51, 52 ve 58'in
 - CIN III'de CIN I ve CIN II'ye göre daha sık görüldüğü tespit edilmiştir.

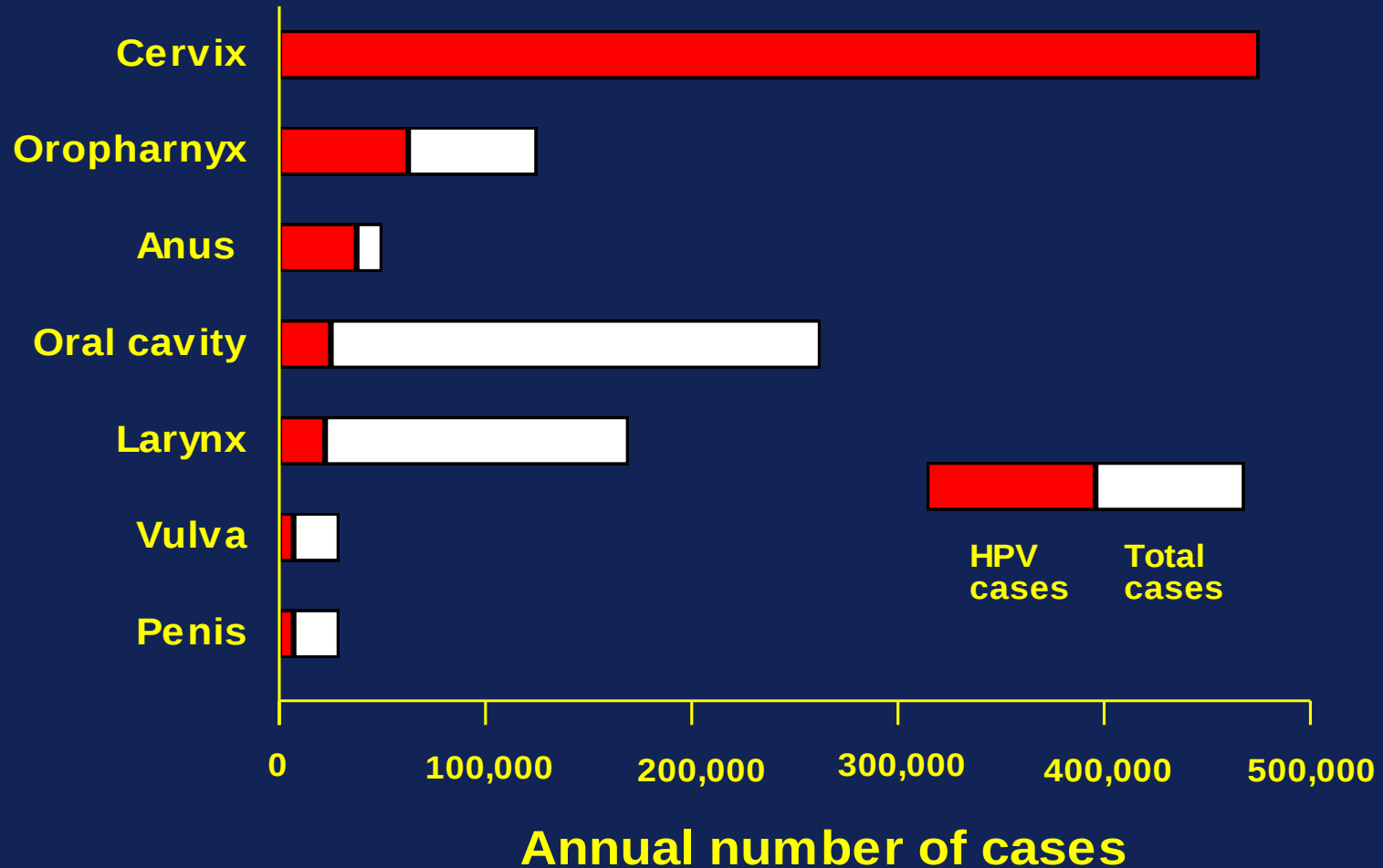
HUMAN PAPİLLOMA VİRUS

- Özellikle HPV-16 ve 18
 - Yüksek seviyeli displazilerin %50'den fazlasına
 - Servikal squamöz hücreli karsinomaların ve adenokarsinomaların %70'den fazlasına
 - Düşük seviyeli servikal lezyonların %25'ine

HUMAN PAPİLLOMA VİRUS

- HPV'nin neden olduğu diğer kanser türleri
 - ❑ Penil
 - ❑ Vulvar
 - ❑ Vajinal
 - ❑ Anal
 - ❑ Orofaringeal karsinomlar

Tüm dünyada HPV ile ilişkili kanserlerde HPV'nin dağılımı



LCR, transformasyon ve replikasyonun kontrol edildiği, kodlama yapmayan bölge

E6

E6: En önemli görevi tümör supressör protein olan p53'ü inaktive etmektir.

E7

E7: Rb tümör supressör proteinleri ailesinin üyelerinin inaktivasyonundan sorumludur, aynı zamanda enfekte hücrenin telomerazını aktive ederek hücreye ölümsüzleştirir

Erken bölge (E) , virüs konak hücreyi enfekte ettikten hemen sonra ifade edilecek genlerdir.

E1: Viral DNA'nın kopyalanması için gereklidir

E4: Sitoskeletal proteine bağlanma, virionların oluşturulmasını ve serbest kalmasını sağlar

E2: Genetik kopyalamayı kontrol eder ve E1'in işlevini tamamlar

E5

E2

E4

E1

HPV-16

2

3000

4000

5000

6000

7000

7904/1

10000

L1

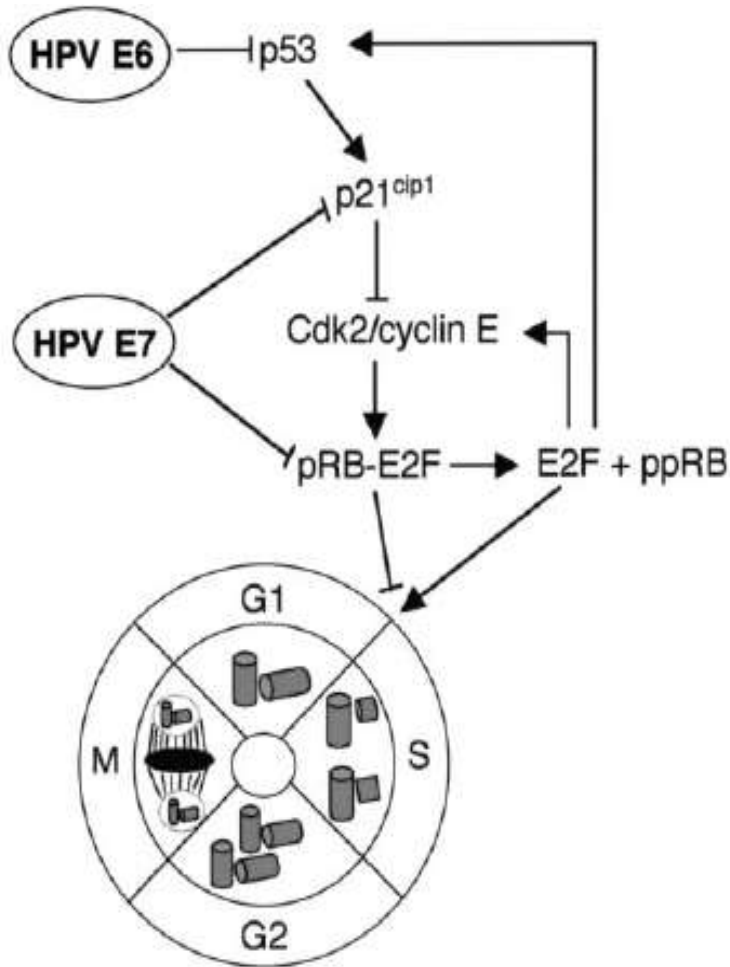
LCR

L1: Pentamerik kapsomerlerin kapsid oluşturmak üzere bir araya gelmelerini sağlar.

Geç bölge (L), kapsid proteinlerini sentezleyen genlerdir

L2

HUMAN PAPİLLOMA VİRUS



- p53 ve pRb inaktive olursa hücre DNA'sı replike olmaya, kontrolsüz çoğalmaya başlar.
- Dolayısıyla da hücre büyümeye devam eder.

Servikal karsinogeneizde rol aldığı düşünülen diğer tümör süpresör genler:

- siklin bağımlı kinazlar (cdks),
- p16,
- p21,
- p27,
- MDM2,
- bcl-2'dir.

HUMAN PAPİLLOMA VİRUS

- HPV bağlantılı skuamöz hücre epitel lezyonlarının servikal kansere ilerlemesi
 - Herpes simplex
 - Klamidya
- Diğer risk faktörleri;
 - Sigara kullanımı
 - Çok sayıda gebelik
 - İlk gebeliğin genç yaşta olması
 - Oral kontraseptif kullanımıdır.

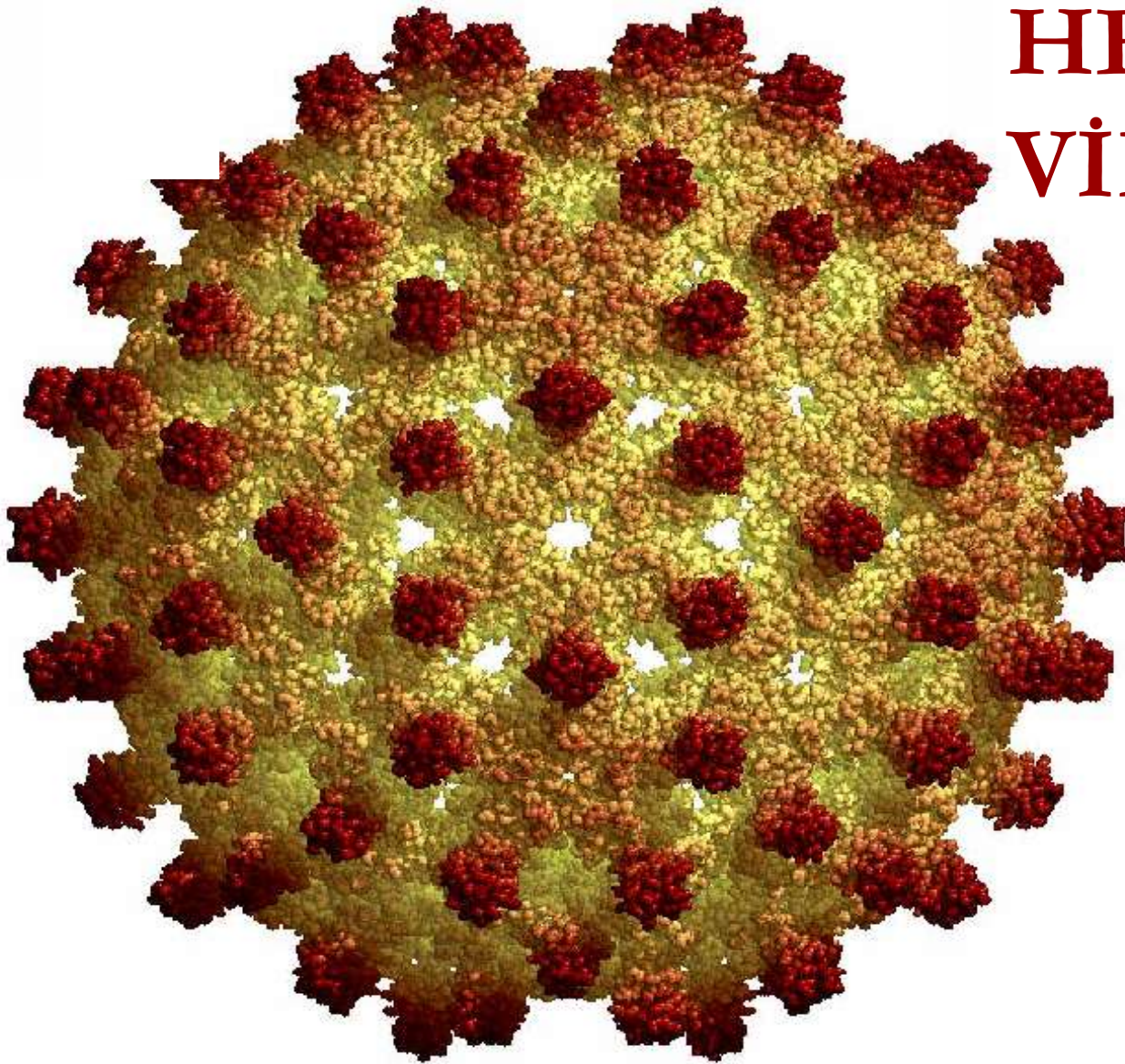


HUMAN PAPİLLOMA VİRUS

- Dünya çapında servikal kanseri engellemede HPV aşısının var olması yeni bir çağ olarak değerlendirilebilir
- Bu aşılar yüksek risk grubu
 - Gardasil (Merck): 6, 11, 16, 18
 - Cervarix (GSK): 16, 18



HEPATIT B VIRUSU



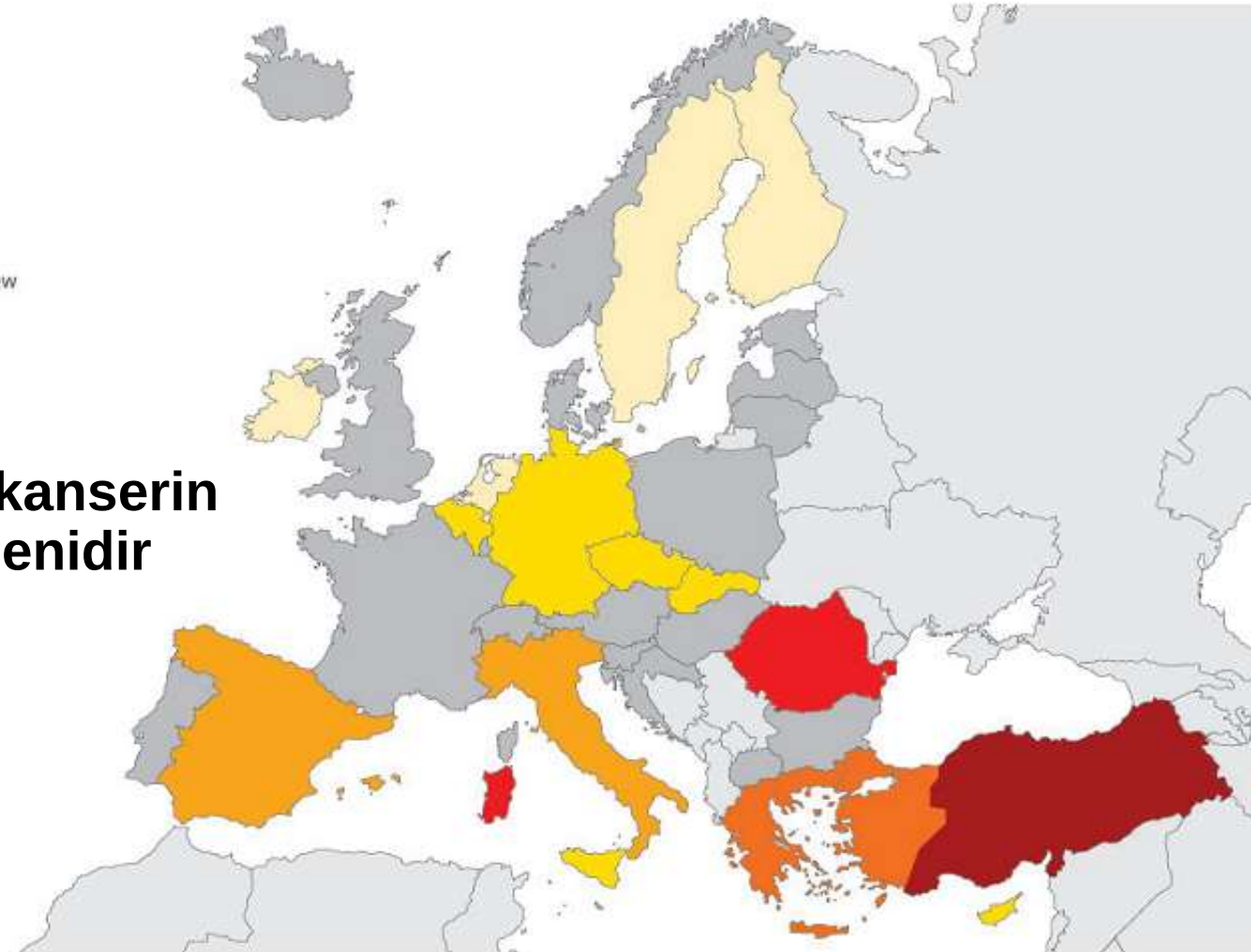
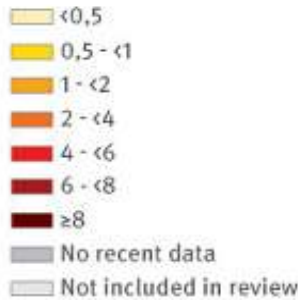
HEPATİT B VİRUSU



Hepatitis B and C
in the EU neighbourhood:
prevalence, burden of disease and
screening policies

September 2010

- Dünya genelinde yaklaşık 350 milyon kişi kronik hepatit B taşıyıcısıdır



- Hepatosellüler kanserin (HSK) en sık nedenidir

Non-visible countries

- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta

HEPATİT B VİRUSU

- Kronik HBV taşıyıcılarında HSK riskinin genel popülasyona göre
 - 5-15 kat daha fazla olduğunu göstermiştir
- HBV ilişkili HSK'nın büyük çoğunluğu sirozlu hastalarda gelişir
 - %70-90
- Bununla birlikte HBV siroz gelişmeden de HSK'ya yol açabilir
- HBV enfeksiyonuyla artmış HSK riski özellikle HBV'nin endemik olduğu bölgelerde belirgindir.

HEPATİT B VİRUSU

- HBV taşıyıcılarında HSK riskini artıran birçok faktör bildirilmiştir

- ❑ Siroz
- ❑ Erkek cinsiyet
- ❑ İleri yaş (veya uzun süreli enfeksiyon)
- ❑ Asya veya Afrika kökenli olma
- ❑ HSK için aile öyküsü
- ❑ Aflatoksine maruz kalma
- ❑ Alkol
- ❑ Sigara alışkanlığı
- ❑ HCV veya Hepatit D virus (HDV) ile koenfeksiyon



HEPATİT B VİRUSU

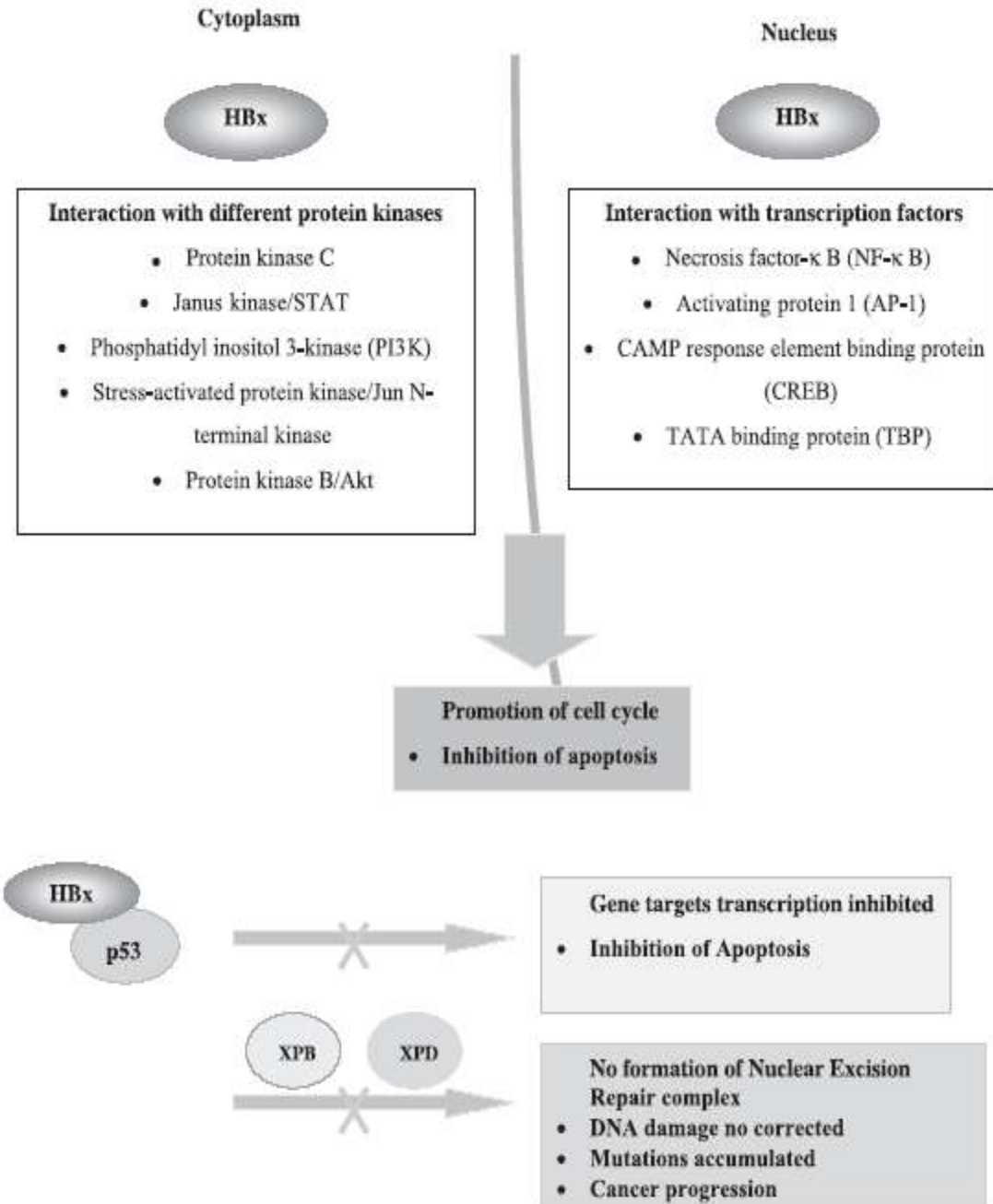
- HBV replikasyonu yüksek olan bireylerde de HSK riski yüksektir
 - Genotip C ile enfekte kişilerin genotip B ile enfekte kişilere göre daha fazla
-

HBx

■ Hücre büyümesini kontrol eden genleri aktive edebilir ve hepatosit transformasyonunda rol oynayabilir

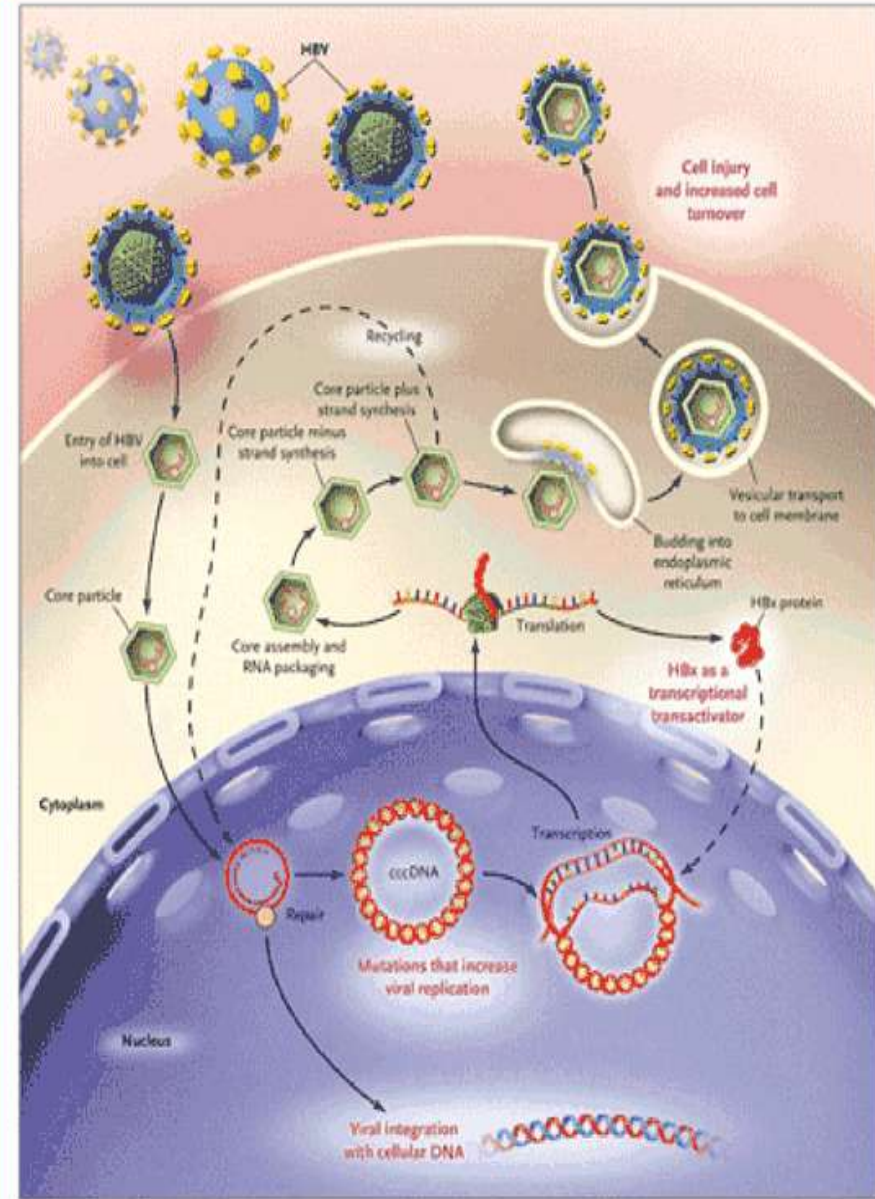
■ Hücre döngüsünün kontrol noktalarının regülasyonunu bozabilir

■ G0 faz fibroblastlarda proliferasyonu indükleyebilir



HBx

- İn vitro çalışmalarda
 - hücre proliferasyonu HBx proteininin aşırı sentezi ile birlikte bulunmuştur
- HBV'ye bağlı
 - Siroz ve displazisi olan hastaların
 - %95'inden fazlasında
 - HSK'li hastaların
 - %70'inde HBx geni pozitifdir





- Aşı
- İyi planlanmış etkin bir antiviral tedavi
- Lamivudin tedavisi ile
 - kronik hepatit B'li hastalarda sirotik
 - sirotik olmayan her iki durumda da HSK insidansında azalma görülmüştür

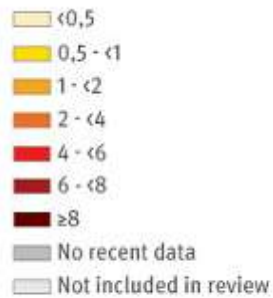
HEPATİT C VİRUS



Hepatitis B and C
in the EU neighbourhood:
prevalence, burden of disease and
screening policies

September 2010

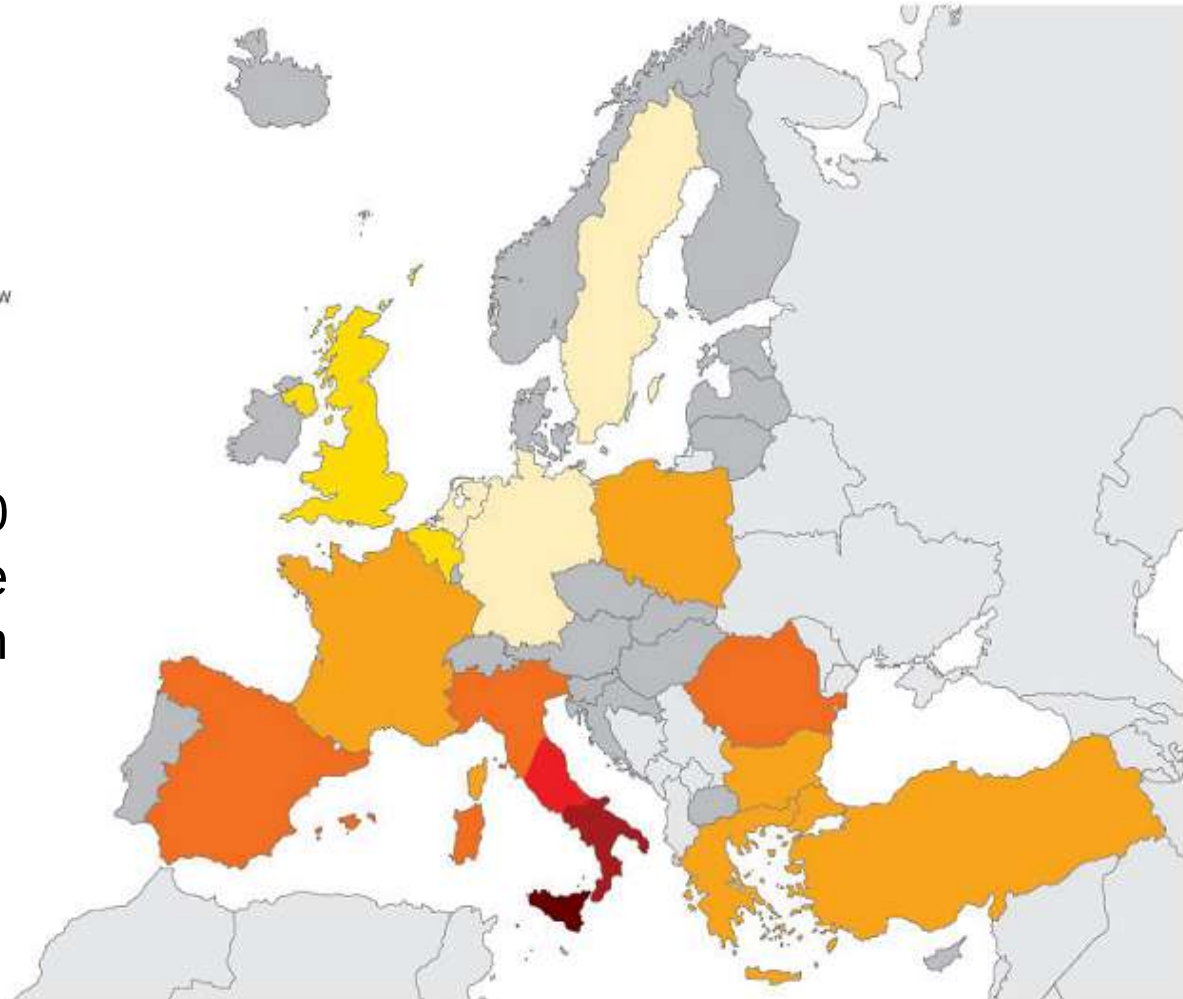
- HSK gelişimi için önemli bir risk faktörüdür.



- Dünya genelinde 170 milyon insanın HCV ile enfekte olduğunu tahmin edilmektedir

Non-visible countries

- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta



HEPATİT VİRUS C

- Kronik Hepatit C enfeksiyonundan  **SİROZ**
 - 20 yıl sonra % 5-20
 - 40 yıl sonra %20 – 40'a ulaşabilir.
- HCV ilişkili siroz tanısı sonrası
 - Yıllık olarak HSK gelişme oranı % 1-4
 - Japonya'da % 7'lere kadar çıkmaktadır

HEPATİT C VİRUS

- HCV ile enfekte hastalarda, siroza ilerleyişte
 - ❑ kişiye ve çevreye ait faktörler viral faktörlerden daha önemli gibi görünmektedir
- Bu faktörler arasında
 - ❑ İleri yaş
 - ❑ Virusle karşılaşma esnasında ileri yaş
 - ❑ Erkek cinsiyet
 - ❑ Ağır alkol alımı (>50gr/gün)
 - ❑ Diyabet,
 - ❑ Obezite
 - ❑ HBV veya HIV ile koenfeksiyon sayılabilir
 - ❑ Genotip 1b

HEPATİT C VİRUS

- Kronik enfekte HCV hastalarında HSK'in patogenezi hakkında bilgiler henüz yeterli değildir
- Kronik enflamasyon
- Hepatoselüler hasar
- Bu varsayım HSK gelişmesi için siroz ön koşulunu destekler niteliktedir



Entry

HCV

HEPATİT C VİRUS

■ İnvitro çalışmalar;

- Hem çekirdek proteininin
 - Hem de HCV'nin NS3, NS4B ve NS5a proteinlerinin
- onkojenik potansiyele sahip olduğunu ve karaciğer hücre proliferasyonunu etkilediğini göstermektedir

NS3-4A

NS4B

NS5A

NS5B

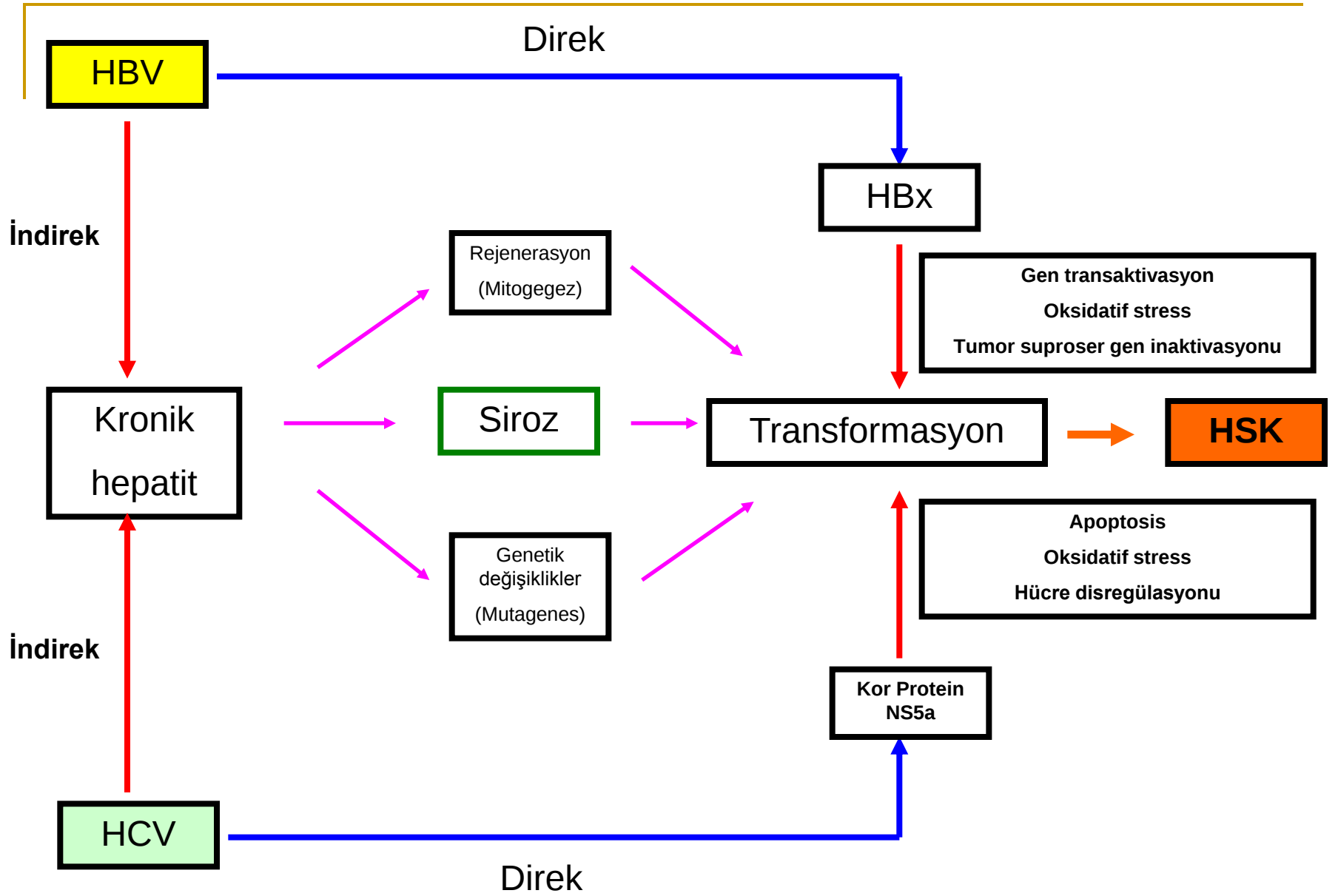
Replication

p7

NS2

NS5A

Assembly



HEPATİT C VİRUS

- B hücreli NHL'ya evrimleşebilen bir Lenfoproliferatif hastalık olan
 - **Esansiyel Mixed Kryoglobulinemi**
- Bu olgularla ilgili yapılan birçok çalışmada HCV seropozitif prevalansı yüksek bulunmuştur

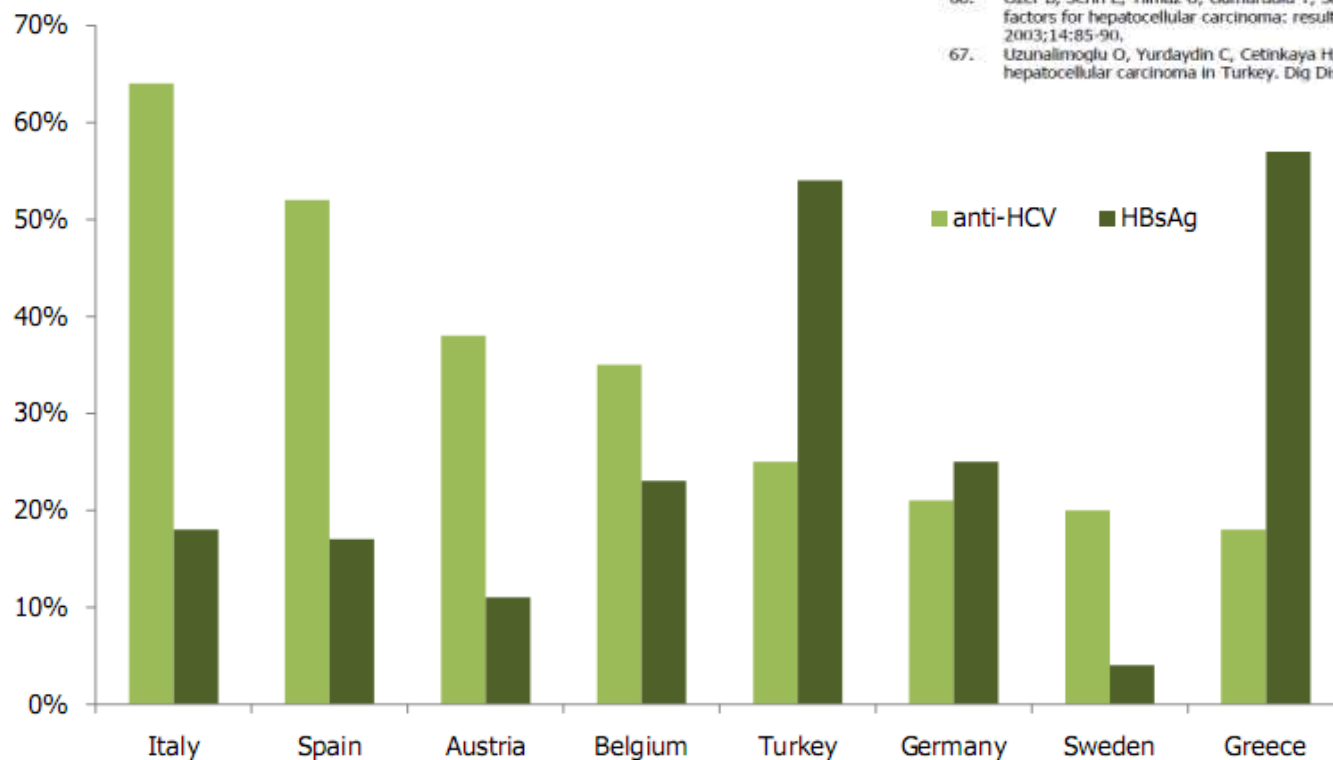
HEPATİT C VİRUS

- HCV enfeksiyonlarını önlemek için henüz etkili bir aşı bulunmamaktadır
- HCV ilişkili sirozu olan hastalarda başarılı bir interferon tedavisi ile HSK riski azalabilir



Country	Anti-HCV prevalence			HBsAg prevalence		
	%	N	References	%	N	References
Italy	64%	1268	52-57	18%	1,701	58, 52-56, 59
Spain	52%	576	60, 61	17%	576	60, 61
Austria	38%	245	62	11%	245	62
Belgium	35%	54	63, 64	23%	500	63, 64
Turkey	25%	463	65-67	54%	463	65-67
Germany	21%	386	68, 69	25%	471	68-70
Sweden	20%	95	71	4%	95	71
Greece	18%	639	72, 73	57%	639	72, 73

65. Alacacioglu A, Somali I, Simsek I, Astarcioğlu I, Ozkan M, Camci C, et al. Epidemiology and survival of hepatocellular carcinoma in Turkey: outcome of multicenter study. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38:683-8.
66. Ozer B, Serin E, Yilmaz U, Gumurdulu Y, Saygili OB, Kayaselcuk F, et al. Clinicopathologic features and risk factors for hepatocellular carcinoma: results from a single center in southern Turkey. *Turk J Gastroenterol* 2003;14:85-90.
67. Uzunalimoglu O, Yurdaydin C, Cetinkaya H, Bozkaya H, Sahin T, Colakoglu S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Turkey. *Dig Dis Sci* 2001;46:1022-8.



**Hepatitis B and C
in the EU neighbourhood:
prevalence, burden of disease and
screening policies**

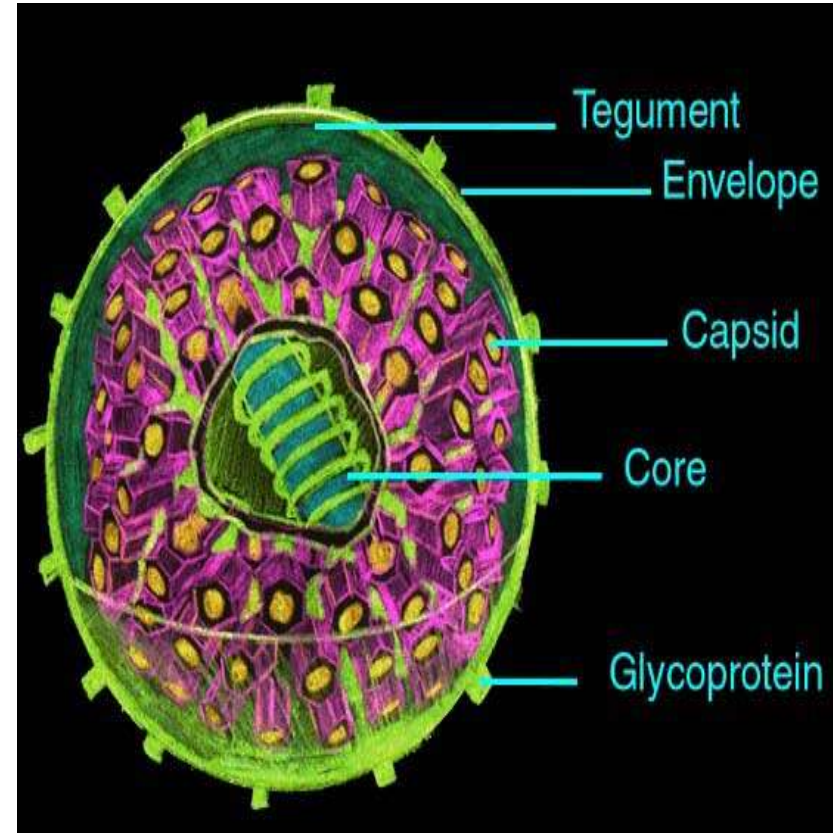
September 2010



HUMAN HERPES VIRUS 8

HUMAN HERPES VIRUS 8

- Kaposi Sarkoma Herpes Virusu (KSHV) olarak da bilinen HHV-8
- Herpes viridea subfamilyasına ait büyük çift zincirli DNA virusudur
- Kaposi Sarkomu (KS) nedenidir



HUMAN HERPES VİRUS 8

- Kaposi Sarkomunun
 - karakteristik spindle hücreleri içinde HHV-8 bulunmaktadır
- Bulaş yolu tam anlaşılamamıştır
- Kanser oluşumunda
 - Genetik
 - Çevresel



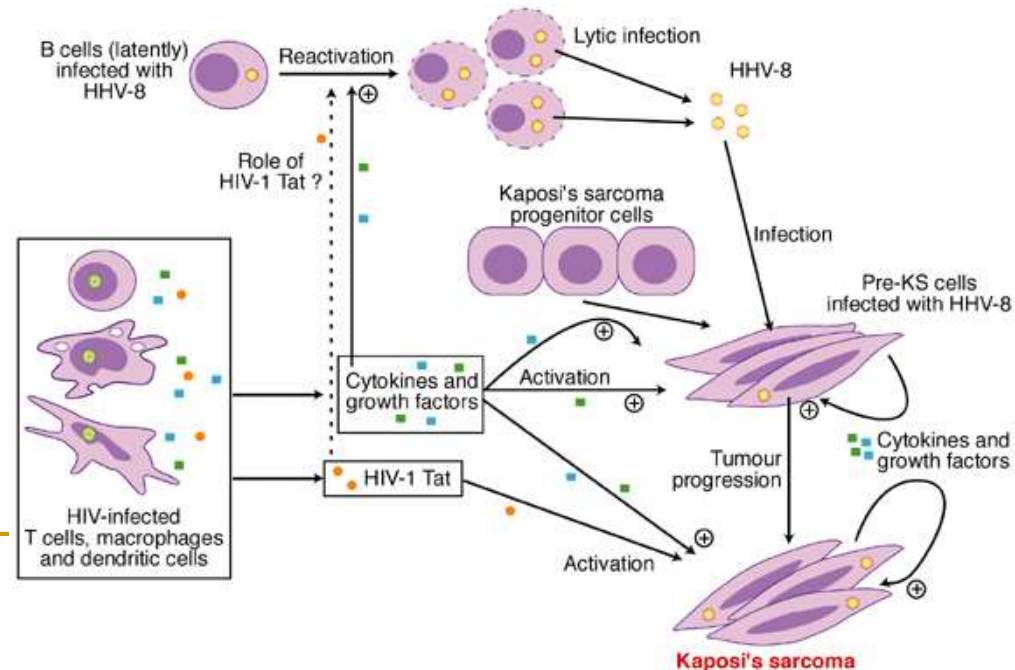
HUMAN HERPES VİRUS 8

- İmmün kaçıışı indükleyen selüler protoonkojenler
- Hücre döngüsündeki değişiklikler ve bozukluklar
- Apoptozis inhibisyonu
- İmmün mekanizmadan kaçış

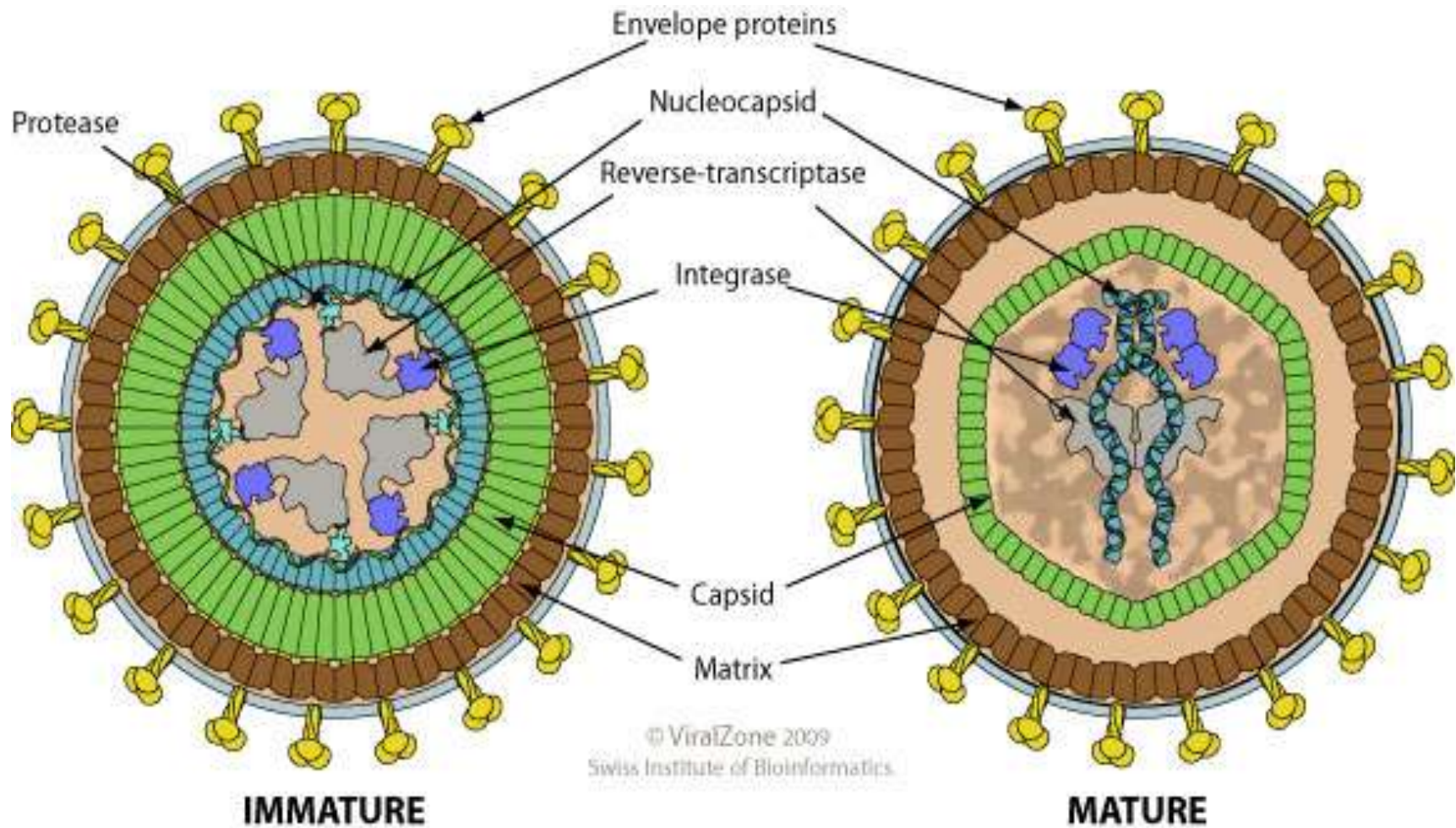
Kaposi sarkomunda HIV-1 in Rolü

- HIV-1 Tat proteininin ekspresyonu
 - İndirekt etki ile Beta-FGF → Angiogenesis
 - HHV 8 aktivasyonu
 - Viral yükte artış
 - Viral onkogenlerin ekspresyonu
 - v-GPCR
 - v-Bcl-2

- Sitokin üretiminde artış
 - Tümör
 - Progression

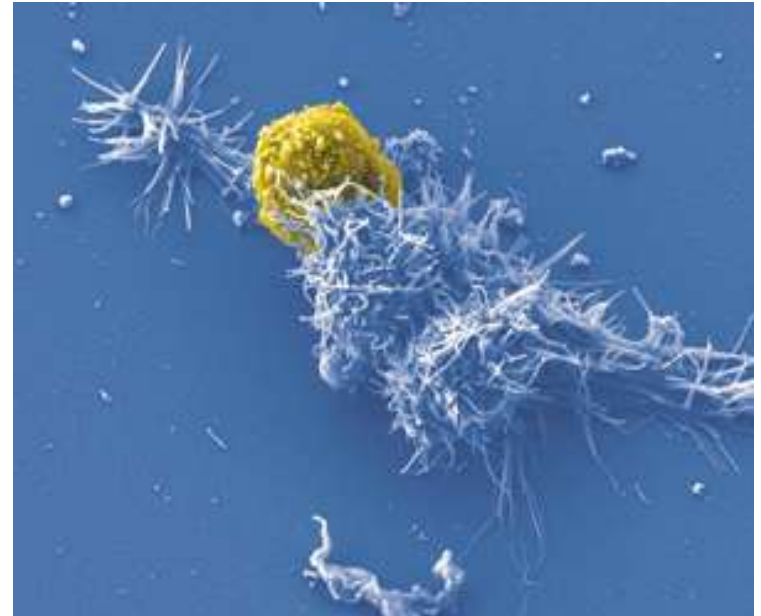


HUMAN T-LEUKOTROPIC VIRUS



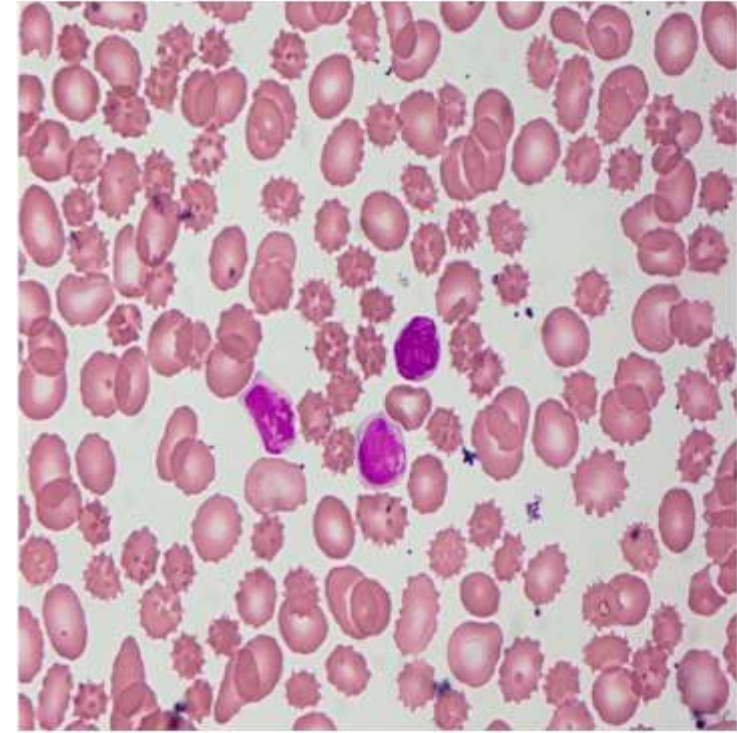
HUMAN T-LENFOTROPİK VİRUS

- Dünya genelinde kanserin
 - %0.03'üne sebep olur
- 1980-1981 yıllarında erişkin T hücre lösemili (ATL)
 - Amerikalı ve Japon hastalardan izole edilmiştir



HUMAN T-LENFOTROPİK VİRUS

- ATL, sadece HTLV-1 ile enfekte olmuş kişilerde gelişir
- Bütün ATL hücreleri monoklonal integre olmuş HTLV-1 provirusü taşır
- Bu yüzden ATL'lerin %100'ü HTLV-1 ile bağlıdır.



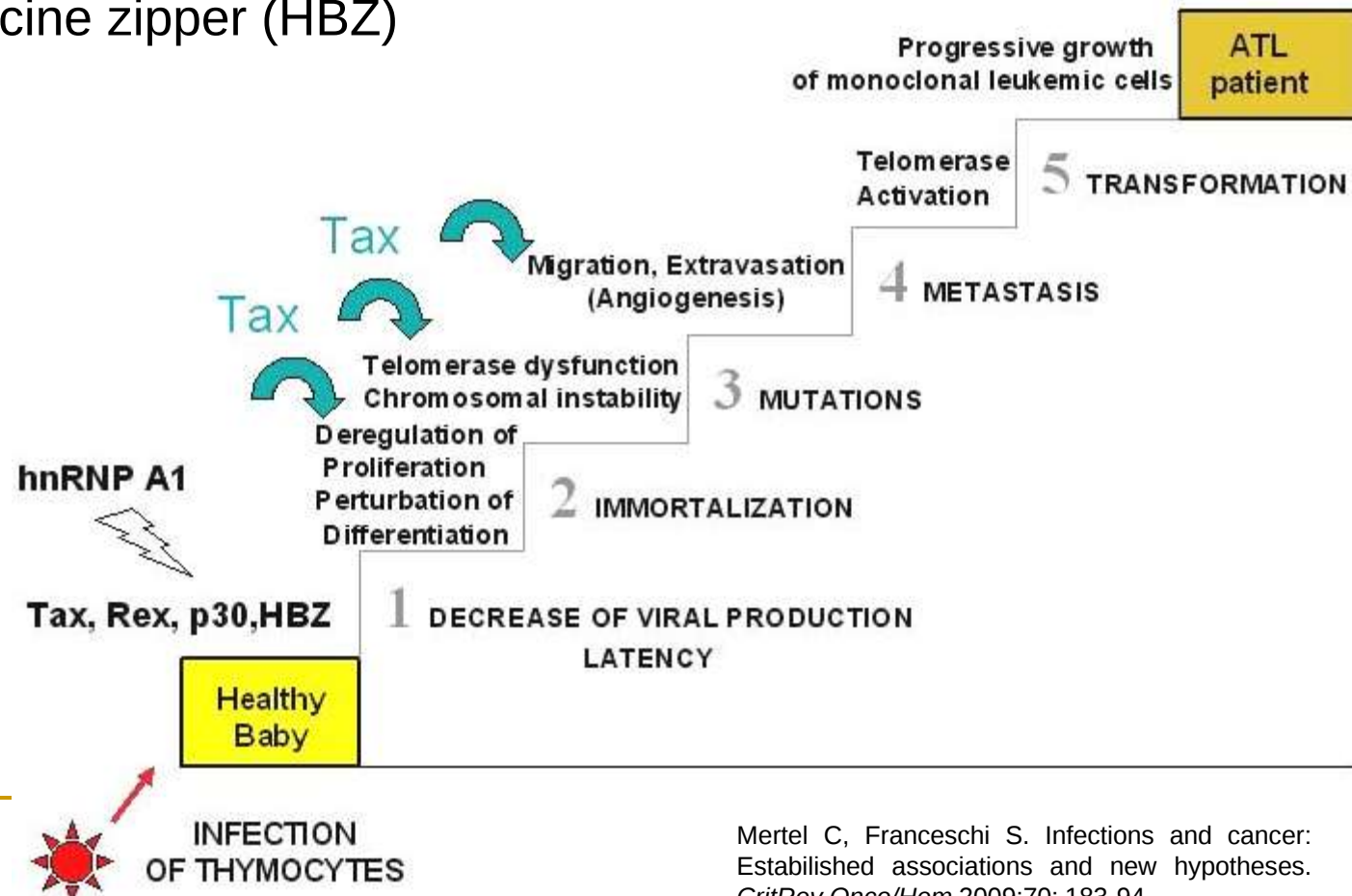
HUMAN T-LENFOTROPİK VİRUS



- Çoğu asemptomatiktir
- Japonya'da
 - 60 yaş ortalamada
 - Kronik taşıyıcılarda Latent periyod sonrasında
 - Erkeklerin %7'sinde
 - Bayanların %2'sinde ATL

HUMAN T-LEUKOTROPIC VIRUS

- HTLV-1, düzenleyici tax proteini birçok farklı mekanizmalar aracılığıyla hücre transformasyonlarının indüksiyonunda rol almaktadır
- HTLV-1 basic leucine zipper (HBZ)



HUMAN T-LENFOTROPİK VİRUS

■ Viral geçiş

- ❑ Anneden ocuęa uzun süreli emzirme
- ❑ Cinsel ilişkiyle
- ❑ Enfekte T hücreleri içeren kan ürünlerinin transfüzyonu



Sonuç

- Viruslar tüm insan kanserlerinin en az %12'sinde katkısı bulunan bir faktördür
- Dünya genelinde en yaygın kanserlerin (hepatosellüler kanser, serviks kanseri) nedeni viruslardır