

VÍRUSINDUKÁLT HEPATOKARCINOGENEZIS

Schaff Zsuzsa

egyetemi tanár, az orvostudományok doktora
Semmelweis Egyetem Budapest II. sz. Patológiai Intézet – schaff@korb2.sote.hu

Lotz Gábor

az orvostudományok kandidátusa, egyetemi tanársegéd
Semmelweis Egyetem Budapest II. sz. Patológiai Intézet

Kiss András

az orvostudományok kandidátusa, egyetemi adjunktus
Semmelweis Egyetem Budapest II. sz. Patológiai Intézet

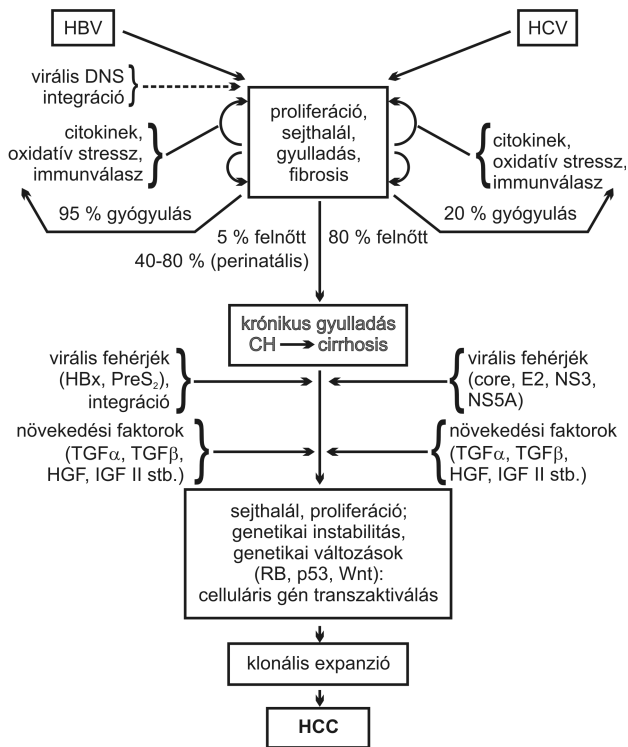
Az elsődleges (primer) májrák világviszonylatban az egyik leggyakoribb rosszindulatú (malignus) daganat, mely az összes malignomák 4 %-át képezi: férfiak között a 7., nők között a 9. helyen áll gyakoriságban (Bosch, 1997; Feo et al., 2000, Kew et al., 1997). Ez évente mintegy 500 ezer új megbetegedést jelent világszerte, és sajnálatosan, a halálosek száma is csaknem megközelíti ezt. Ezen adatok arra utalnak, hogy a májrák gyógyítása az orvostudomány jelenlegi fejlettségi szintjén sem megoldott, a lehetőség elsősorban a daganat kialakulásának megelőzésében rejlik. Ez akkor lehetséges, ha megismerjük a májrák kórokát, a kialakulásában szerepet játszó tényezőket, így esetlegesen sikeresen avatkozhatunk közbe.

A primer májrák leggyakoribb formája a parenchymális májsejtekből (hepatocitákból) kiinduló ún. hepatocelluláris karcinóma (HCC). A HCC jellegzetes geográfiai eloszlást mutat; gyakori Afrika középső és déli területein, valamint Délkelet-Ázsiában, míg Európában és Észak-Amerikában ritkábban fordul elő. Az Afrikában és az Ázsia területén előforduló HCC-esetek többsége hepatitisz B vírus (HBV) fertőzéssel, míg az Európában, Észak-Ameri-

kában és Japánban előforduló esetek főleg hepatitisz C vírus (HCV) fertőzéssel kapcsolódnak (Aizawa et al., 2000; Di Bisceglie, 1997, Hayashi et al., 1999). Éppen ezen HCV-asszociált esetek számának növekedéséről számoltak be az utóbbi időben, így Japánban és Franciaországban kétszer-háromszor gyakoribbá vált az előfordulás, és ez várható a többi, iparilag fejlett országban, beleértve hazánkat is. A vírusok mellett a legjelentősebb kofaktorok a HCC kialakulásában az alkohol, a paprikaszennyeződés következtében múlt évben „elhíresült” aflatoxin, egyes gyógyszerek (például szteroidok) és egyéb toxikus tényezők. Különösen a HBV és az aflatoxin, valamint a HCV és az alkohol fokozza együttesen egymás hatását.

A hepatitiszvírusok (A, B, C, D, E, G) akut májgyulladás okozhatnak, közülük azonban a HCV és a HBV fertőzés lassan progrediáló krónikus májbetegséghez is vezethet. Ez megjelenhet enyhe vagy súlyosabb aktivitású krónikus hepatitisz, cirrhosis vagy HCC formájában (*1. ábra*).

A kiterjedt kutatások a vírus-asszociált vagy indukált hepatokarcinogenezis számos lényeges lépését feltárták, azonban ennek



1. ábra

ellenére a folyamat több szakasza még nem teljesen világos (Schaff et al., 1993). A gyulladás és a hepatocitapuszulás (apoptózis és nekrozis révén), valamint az ennek hatására fokozódó regeneráció/proliferáció kétségtelenül alapvető a folyamat elindításában és a rák kialakulásának elősegítésében (Chisari, 2000; Schaff et al., 1998). Egyes adatok emellett némely virális antigén direkt karcinogén hatását, illetve a virális genom egy részének a gazdasejtbe való integrációját is igazolják, legalábbis HBV esetében (Andriani – Bamabas, 1999; Barba et al., 1997; Bréchet et al., 2000; Buendia, 1998; Chisari, 2000; Cohen, 1999; Hayashi et al., 1999).

A következőkben azon mechanizmus főbb lépéseit vázoljuk, mely rávilágít a HBV és HCV szerepére a májrák kialakulásában.

A HBV szerepe a hepatokarcinogenezisben

A HBV ún. hepatotrop vírus, mely mintegy 400 millió ember krónikus fertőzöttségéért felelős világviszonylatban (Buendia, 2000). Először epidemiológiai tanulmányok igazolták a HCC és HBV szoros kapcsolatát; a krónikus vírusfertőzés mintegy százszorosra növeli a HCC kialakulásának veszélyét a krónikusan fertőzöttekben (Buendia, 2000).

A HBV a hepadnaviridae család „alapító tagja”, kicsiny (42 nm), burokkal bíró, részlegesen kettős szálcirkuláris DNS genomot tartalmazó vírus (Bréchet et al., 2000; Buendia, 1998). A HBV 3,2 kb nagyságú genomja az egyik legkisebb emlős vírus (1. táblázat). A HBV jellegzetessége, hogy a virális DNS an-

nak ellenére integrálódik a gazdasejt DNS-be, hogy ez nem szükséges a vírus replikációja szempontjából, azonban ez megtörténik, ami lehetővé teszi, hogy a virális genom perzisztáljon a sejtben. Az integrálódott virális DNS a sejt DNS-sel együtt szaporodik a sejtciklus során. Ezen HBV-DNS integráció számos következménnyel jár, így például kromoszomális DNS-instabilitást, mutagenizist okozhat, valamint inkomplett virális fehérjéket kódolhat.

A HBV fehérjéi közül különösen az ún. X fehérjének (HBx) tulajdonítanak jelentőséget a hepatokarcinogenezisben, mely alacsony szinten expresszálódik az akut és krónikus hepatitiszben, míg HCC-ben fokozottan termelődik. A HBx biológiai hatása komplex, számos citoplazmatikus és magi jelátviteli kaszkádot aktivál. Különösen fontos a HBx apoptózist és sejtproliferációt befolyásoló hatása. A HBx közvetlenül a p53-hoz kötődik a citoplazmában, és ily módon inaktiválja ezen kulcsfontosságú tumorszuppresszor

géntemék hatását.

Mindezen adat arra utal, hogy a HBV-fertőzés különböző, egymást kiegészítő mechanizmusok révén vezethet a daganat kialakulásához; egyrészt direkt interferálva a gazdasejt DNS-sel és egyes géntemékekkel, másrészt a sejtpusztulást követő proliferációt kiváltva, promoterként az iniciált sejtek klonális expanzióját eredményezi (1. ábra) (Bréchet et al., 2000; Ozturk. 1999).

A HCV szerepe a hepatokarcinogenezisben

Az elmúlt néhány évben számos adat utalt a HCV szerepére a HCC kórokai között (Aizawa et al., 2000; Di Bisceglie, 1997; Hayashi et al., 1999; Tabor, 1999). Japánban a HCC-esetek kb. 80 %-a asszociált HCV fertőzéssel (Hayashi et al., 1999), és ugyancsak magas arányról számolnak be Európában és az USA-ban (Tabor, 1999).

Számos faktornak tulajdonítanak szerepet a krónikus májbetegség progressziójában

	HBV	HCV
<i>Víruscsalád</i>	<i>Hepadnaviridae</i>	<i>Flaviviridae</i>
Nukleinsav	ds DNS, cirkuláris 3,2 kb	ss RNS 9,4 kb virális DNS
integrálódás	van	nincs
Reverz transzkriptáz aktivitás	van	nincs
Fertőzöttek száma	~ 2 milliárd összesen ~ 400 millió krónikusan (5 % krónikus)	~170 millió összesen ~ 170 millió krónikusan (80 % krónikus)
Halálesetek száma	~ 1 millió / év	?
Átvitel	parenterális, szexuális, perinatális etc.	parenterális, ?
Májrák kialakulását okozhatja	igen	igen
Legfontosabb kofaktor a májrák kialakulásában	aflatoxin	alkohol
Vakcina	van	nincs
Krónikus hepatitisz	kezelhető	kezelhető

1. táblázat • A HBV, HCV és az okozott fertőzés jellemzői Buendia, 2000; Chisari, 2000; Cohen, 1999 alapján. HBV = hepatitisz B vírus; HCV = hepatitisz C vírus; ds = kettős szálú; ss = egyszálú

a HCV-hordozókban, így a beteg kora, a fertőzés időtartama, a HCV genotípusa, alkoholhatás, a szervezet immunválasza.

A HCV egyszálú RNS vírus a Flaviviridae családban. A HCV RNS nem integrálódik a fertőzött sejt genomjába, mivel a vírus nem rendelkezik reverz transzkriptáz (RT) aktivitással. A vírus genomszerkezete ismert, strukturális (*core*, burok) és nem strukturális (NS) proteinek kódol, melyek egy része enzimműködésűvel rendelkezik, így helicáz, proteináz (NS3) vagy RNS polimeráz (NS5B) aktivitásúak.

A vírus különös sajátossága a nukleotid szekvenciájának variabilitása, melyért elsősorban a virális RNS-dependens RNS polimeráz pontatlansága felelős. Mindez úgynevezett *quasispecies*, azaz egy adott gazdában lévő, nagymértékben hasonló, de egymástól genetikailag némileg eltérő komplex víruspopuláció kialakulását eredményezi. Ez annak a következménye, hogy a humán DNS-hez képest a HCV-bázisok mutációs rátája mintegy 106-szor nagyobb (Hayashi et al., 1999), és ez egyben a sikeres vakcina kialakításának egyik gátló tényezője is.

A HCV patogenetikai szerepének megértése szempontjából lényeges, hogy a HCV egyéb sejtekben, így a limfocitákban is replikálódik. A vírus transzmissziójában és/vagy eliminációjában jelentős szerepe lehet az erythrocyták HCV-kötő képességének, melyre munkacsoportunk derített fényt (Simon et al., 2003; Lotz et al., 2002).

A HCV és a tumorkialakulás szempontjából számos adatot kell figyelembe vennünk. A HCV sejt-proliferációt moduláló hatása ismert, a core komponens több különböző virális és celluláris gén (beleértve a c-myc, c-fos, RB, p53 etc.) transzkripció regulátora. Több ún. nem-strukturális (NS) HCV géntermék hasonló moduláló szerepe ugyancsak igazolt.

A HCV-fertőzés során jól ismert a lipid metabolizmus zavara; a zsíros degeneráció gyakori jelenség a májszövetben (Schaff et al., 1998). A

szteatózis funkcionális következménye, hogy fokozódik a lipid peroxidáció, mely reaktív oxigénradikálok képződése révén DNS-károsodást okozhat, és karcinogén hatású lehet. Mindez jelenleg csak transzgen egerekben tett megfigyelés, azonban lényeges lenne annak egyértelmű tisztázása, hogy hasonló mechanizmus működik-e a HCV-fertőzött betegekben is. Mindez azonban arra utal, hogy egyes HCV proteinek közvetlenül interferálhatnak a sejt metabolizmus egyes folyamataival, proliferációt szabályzó faktorokkal, azaz a HBV-hez hasonlóan a HCV virális proteinek is onkogén tulajdonságúak lehetnek.

A HBV és HCV-asszociált HCC patomechanizmusának közös útjai

A HBV és HCV tehát részben direkt, részben indirekt, egymást erősítő utakon, a kóros, genetikailag károsodott sejtek fokozott proliferációja következményeként vezethetnek HCC kialakulásához. A fentiek alapján, a gazdaszervezet immunválaszától és a vírus sajátosságaitól függően változó mértékű és arányú krónikus gyulladás alakulhat ki. Emellett egyes virális fehérjék, így elsősorban a HBV-HBx és a HCV core proteinje közvetlenül interferálhatnak egyes sejtjezaporodással, növekedésért felelős géntermékekkel, elsősorban egyes tumorszupresszorgén termékekkel. HBV-fertőzés esetén a vírus-DNS gazdasejt-DNS-betörténi integrációja fokozhatja a sejtgenom instabilitását, mely tovább kedvez hibás génállományú sejtek kialakulásának. A fokozott sejtproliferáció a genetikusan károsodott sejtek klonális expanziójához vezethet, ami végül daganatképződést okozhat.

A DNS *mikroarray* technikán alapuló legújabb vizsgálatok kimutatták, hogy a HCV- és HBV-fertőzés asszociált májrákok eltérő génexpressziós mintát mutatnak, mely eltérések főleg karcinogén metabolizáló és detoxikáló enzimeket érintenek. Ez az adat a vírusfertőzés és a májrák kialakulása közti

ész-szefüggést helyezi új megvilágításba. Legújabban egyesek azt találták, hogy a HBV okozta májrákok sokkal több gén fokozott vagy csökkent expressziójában különböznek a környező májtól, mint az a HCV-asszociált HCC-k esetében megfigyelhető. Ez azt feltételezi, hogy a HBV okozta rákok „drámaibb”, alapvetőbb genetikai változást jelentenek a kialakulás szempontjából, mint a HCV-fertőzéssel kapcsolatosak. Másfelől arra is utal, hogy a HCV okozta cirrhosis már hordozza a daganatos fenotípus számos molekuláris elváltozását. Az utóbbi kialakulásában feltételezhetően a sejtkárosodást követő proliferációnak és gyulladásnak, mely a környező májszövetben zajlik, nagyobb szerep jut, mint a vírus direkt karcinogén hatásának, amely azonban nem elhanyagolható.

Számos malignus daganat esetében a legfontosabb etiológiai faktor szerepe tisztázatlan, így a kezelés is csak tüneti és nem oki jellegű. A HBV és HCV fent vázolt májrák okozó hatását ismerve azonban az oki kezelés lehetősége is adott. Sajnálatos

azonban, hogy ez nem vonatkozik a már kialakult, „öntörvényűvé” vált daganatra, hanem a jól körülhatárolható kóroki tényezők kiiktatására, megelőzésre, illetve a daganat előtti állapot/betegség kezelésére. A HBV-fertőzés megelőzésére alkalmazott hatékony vakcinák eredményei igazolják ennek igazságát, mely megelőző oltás hazánkban is elérhető és kiterjedten alkalmazott, különösen a veszélyeztetett populációkban. A HCV-fertőzéssel szemben megelőző oltás sajnálatosan még nincs. A HCV-fertőzés megelőzésére elsősorban a fertőzést átvívó vér/vérkészítmények megfelelő vírusmentességét és a véradók szűrését kell biztosítani. A HCV-fertőzött, krónikus hepatitiszben szenvedő betegek esetében a megfelelő antivirális kezelés és a kofaktorok (elsősorban az alkohol) mellőzése lehet a rákmegelőzés hatékony módszere.

Kulcsszavak: *hepatitisz B, hepatitisz C, hepatocelluláris karcinóma, máj, hepatokarcinogenezis*

IRODALOM

- Aizawa, Yoshio – Shibamoto, Y. – Takagi, I. et al. (2000): Analysis of Factors Affecting the Appearance of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Chronic Hepatitis C. *Cancer*. 89, 53–59.
- Andrisani, Ourania M. – Barnabas, Sangeeta (1999): The Transcriptional Function of the Hepatitis B Virus X Protein and Its Role in Hepatocarcinogenesis. *International Journal of Oncology*. 15, 373-379.
- Barba, G. – Harper, F. – Harada, T. et al. (1997): Hepatitis C Virus Core Protein Shows a Cytoplasmic Localization and Associates to Cellular Lipid Storage Droplets. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 94, 1200–1205.
- Bosch, F. Xavier (1997): Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. In: Okuda, Kunio – Tabor, Edward (eds.): *Liver Cancer*. Churchill Livingstone, New York, 13–28.
- Bréchet, Christian – Gozuacik, D. – Murakami, Y. et al. (2000): Molecular Bases for the Development of Hepatitis B Virus (HBV)-related Hepatocellular Carcinoma (HCC). *Seminars in Cancer Biology*. 10, 211–231.
- Buendia, Marie-Annick (1998): Hepatitis B Seminars in *Cancer Biology Viruses and Cancerogenesis. Biomedicine & Pharmacotherapy*. 52, 34–43.
- Buendia, Marie-Annick (2000): Genetics of Hepatocellular Carcinoma. *Seminars in Cancer Biology*. 10, 185–200.
- Chisari, Francis V. (2000): Viruses, Immunity, and Cancer: Lessons from Hepatitis B. *American Journal of Pathology*. 156, 1118–1132.
- Cohen, Jon (1999): The Scientific Challenge of Hepatitis C. *Science*. 285, 26–30.
- Di Bisceglie, Adrian M. (1997): Hepatitis C and Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*. 26, 34S–38S.
- Feo, Francesco – Pascale, R. M. – Simile, M. M. et al. (2000): Genetic Alterations in Liver Carcinogenesis: Implications for New Preventive and Therapeutic Strategies. *Critical Reviews in Oncogenesis*. 11, 19-62.
- Hayashi, Junpei – Aoki, H. – Arakawa, Y. et al. (1999): Hepatitis C Virus and Hepatocarcinogenesis. *Intervirology*. 42, 205–210.
- Kew, Michael C. – Yu, M. C. – Kedda, M. A. et al. (1997): The Relative Roles of Hepatitis B and C Viruses in the Aetiology of Hepatocellular Carcinoma in Southern African Blacks. *Gastroenterology*. 112, 184–187.

- Kiss András–Lotz G. –Kaposi-Novák P. –Schaff Zs. (2002): Hepatitis vírusok és hepato-carcinogenesis. Orvosi Hetilap. 143, 83–86.
- Lotz Gábor–Simon Zs. –Szalay F. et al. (2002): Localization of Hepatitis C Virus RNA on Human Red Blood Cells by RT - In Situ PCR Technique. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 37, 578–584.
- Ozturk, Mehmet (1999): Genetic Aspects of Hepatocellular Carcinogenesis. Seminars in Liver Diseases. 19, 235–242.
- Schaff Zsuzsa –Lapis K. –Henson, D. E. (1993): Liver. In: Henson, Donald Earl –Albores-Saavedra, Jorge (eds.): *Pathology of Incipient Neoplasia* (2nd edition). *Major Problems in Pathology*. Vol. 28, W.B. Saunders Co. Philadelphia–London–Toronto, 151–166.
- Schaff Zsuzsa – Lotz G. – Eder, G. – Schulte-Hermann, R. (1998): Pathomorphology and Apoptosis in Viral Hepatitis. In: Schinazi, Raymond F. –Sommadossi, J-P. –Thomas, H. (eds.): *Therapies for Viral Hepatitis*. Int. Med. Press Ltd., London, 77–86.
- Simon, Susan – Lotz G. – Kury, F. et al. (2003): In Situ Localization of PCR-Amplified Hepatitis C Virus RNA on Human Erythrocytes. In: Schinazi, Raymond –Sommadossi, J-P. –Rice C. (eds.): *Frontiers in Viral Hepatitis*. Elsevier, Netherlands, 131–138.
- Tabor, Edward (1999). Hepatitis C Virus and Hepatocellular Carcinoma. Proceedings of the American Association for Cancer Research. 40, 749–750.

