

肿瘤病毒的发现历程及在肿瘤发生机制中的研究意义

彭学勤 甘润良[△]

(南华大学医学院肿瘤研究所 湖南 衡阳 421001)

摘要 :1911 年 Peyton Rous 发现禽肉瘤病毒,从而建立了肿瘤病毒学这一学科领域。20 世纪 30 年代,Richard 发现哺乳动物肿瘤病毒,60 年代发现第一个人类肿瘤病毒--EB 病毒,随后相继鉴定出乙型肝炎病毒(HBV)和乳头状瘤病毒(HPV)。肿瘤病毒的深入研究带动了癌基因概念的确立和抑癌基因功能的发现,促进癌症疫苗的研究,后者可以抑制病毒的传染性并降低肿瘤的发病率。20 世纪 80-90 年代发现了人 T 细胞白血病 I 型病毒(HTLV-I),丙型肝炎病毒(HCV)及卡波西肉瘤病毒(KSHV)。目前已知 6 种病毒(EBV、HBV、HPV、HTLV-1、HCV、KSHV)引起世界范围 10%-15% 的癌症,因此,病毒不仅是许多人类癌症的病原体,还可以作为揭示人类恶性肿瘤发病机制的研究工具。

关键词 肿瘤病毒 癌症 致瘤机制

中图分类号 R730.231 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273(2012)18-3596-05

Finding History of Tumor Virus and Significance of Tumorigenesis Research

PENG Xue-qin, GAN Run-liang[△]

(Cancer Research Institute, University of South China, Hunan 421001, P. R. China)

ABSTRACT: Peyton Rous established the scientific field of tumor virology in 1911 by discovering Rous sarcoma virus. In 1930s Richard identified mammalian tumor viruses, and the first human tumor virus-EBV was discovered in 1960s, and hepatitis B virus and the papillomaviruses then followed. The thorough research of tumor virus spurred the concept of oncogenes and the identification and function of tumor suppressor genes, and promoted the cancer vaccine research, which can inhibit virus infection and decrease tumor incidence. In the 1980s and 1990s, additional human tumor viruses--human T-cell leukemia virus type 1, hepatitis C virus, and Kaposi's sarcoma herpesvirus were identified. Current estimates suggest that six kinds of viruses (EBV, HBV, HPV, HTLV-1, HCV, KSHV) are involved in 15% to 20% of human cancers worldwide. Thus, viruses not only have been shown to represent etiologic agents for many human cancers but also have served as tools to reveal mechanisms that are involved in human malignancies.

Key words: Tumor virus; Cancer; Tumorigenic mechanism

Chinese Library Classification(CLC): R730.231 **Document code**: A

Article ID:1673-6273(2012)18-3596-05

在 19 世纪 50 年代 Gross 提出病毒感染引起癌症这个观点之前,关于癌症起源有多种不同的假设和推论。公元前的宗教理论,认为癌症的发生是 " 神的旨意 ",Hippocrates 提出体液学说,1622 年 Aselli 发现淋巴液,四年后 William Harvey 发现血液循环,提出淋巴液学说^[1]。以上学说都因缺乏令人信服的证据而被否定。

科学的肿瘤学观点起源于 19 世纪。19 世纪 30 年代,Muller 等认为癌症是细胞水平的疾病,并证明转移癌通过恶性细胞扩散^[1]。癌细胞如何产生?有学者提出不同解释,Virchow 推测慢性刺激促进癌症形成,而 Ribbert 认为外伤可以导致癌症。随着上个世纪微生物学的发展,越来越多的证据提示,细菌、真菌、酵母菌和原生动感染引起癌症。在 1926 年诺贝尔奖就是授予线虫引发鼠胃癌这一科学研究^[1]。当时由于缺乏严密的实验证明微生物在癌症发生中起的作用,而其他学者认为癌症不是源于微生物感染。直到发现传染因子类物质--病毒,为肿瘤发生的致瘤机制提供了首个关键线索。

1 20 世纪早期至 60 年代 肿瘤病毒的早期探索

Ivanfsky 等在烟叶中发现 " 可滤过 " 传染源,不可在无细胞环境中复制,称为病毒。1907 年 Ciuffo 发现人疣组织的无细胞提取液能传播该疾病,1908 年 Ellermann 同样发现鸡白血病无细胞滤液能诱导健康鸡患白血病,然而对疣病毒和白血病的认识不足,使得疣病毒和禽白血病病毒没有得到正确的认识。1911 年 Rou 证明鸡肉瘤的无细胞提取物可感染健康鸡,Rous 描述鸡肉瘤是一种真正的,类似人癌症的肿瘤。因此,禽肉瘤病毒(RSV)是第一个被认识的肿瘤病毒。RSV 的基因组为 RNA,因此,RSV 是第一个被认识的 RNA 肿瘤病毒^[1,2]。

19 世纪 30 年代至 50 年代,相继鉴定出其他哺乳动物(白尾棕色兔乳头状瘤病毒、鼠多瘤病毒、鼠白血病病毒)和人的 DNA 肿瘤病毒,如人腺病毒 SV40^[1]。随着越来越多的证据表明病毒可能是癌症的病原体,肿瘤病毒研究的重要性得到广泛理解,并且,多种肿瘤病毒的发现坚定了癌症可能由病毒引起这一观点,更重要的是,对病毒的研究带动了癌症领域革命性突破,如逆转录的发现和病毒癌基因的细胞起源。

2 20 世纪 60 年代至 80 年代 人类肿瘤病毒的鉴定

作者简介 彭学勤(1987-),女,硕士研究生,主要研究方向 肿瘤病理及肿瘤的分子发生机制

△通讯作者 甘润良,电话 0734-8282923,E-mail:gan998@yahoo.com

(收稿日期 2011-12-30 接受日期 2012-01-23)

2.1 EB 病毒 (EBV)

1958 年 Burkitt 描述一种非洲儿童淋巴瘤,现称为伯基特淋巴瘤,该病与疟疾流行区密切相关。因此,Burkitt 怀疑淋巴瘤与病毒相关,并依赖节肢动物传播。1965 年,Tony Epstein,Yvonne Barr 等成功建立了基于伯基特淋巴瘤的细胞系,并在电镜下观察到少部分细胞中存在类疱疹病毒颗粒--EB 病毒 (EBV)。EB 病毒实验感染绒猴可诱发淋巴瘤,EB 病毒除了引起伯基特淋巴瘤,还与鼻咽癌、胃癌、霍奇金病、移植后淋巴组织增生疾病等密切相关^[3]。因此,EB 病毒是第一种被认识的人类肿瘤病毒。

EB 病毒高感染率及感染个体的低发病率表明,基因和环境因素(如疟原虫感染、营养、免疫系统状态等)同样在淋巴瘤的发生发展中起重要作用^[4]。伯基特淋巴瘤细胞中不仅含有 EB 病毒 DNA,还存在染色体转位,染色体转位导致 c-myc 癌基因非正常高表达。这些结果表明,淋巴瘤的发生是一个多因素参与的过程,不仅与 EB 病毒感染相关,还需要辅助因素,如原癌基因激活,抑癌基因失活。由此可见,肿瘤病毒不能完全代表致癌物,需要其他协同因素共同作用,并在病毒诱导恶性肿瘤发生之前可能需经历长时间的潜伏感染。

2.2 乙肝病毒 (HBV)

1965 年 Blumberg 从一名血清肝炎患者血液中分离出一种特异性抗原,该抗原最终被证实是嗜肝性 DNA 病毒,即乙肝病毒 (HBV) 的表面抗原。1975 年,Blumberg 等发现了慢性 HBV 感染和肝细胞癌之间的关系,肝细胞癌 (HCC) 是一种典型的致死性的恶性肿瘤。因此,HBV 也是一种肿瘤病毒。HBV 引起绝大部分 HCC,目前世界范围内每年 20 亿 HBV 感染者,其中 3.5 亿 HBV 携带者约 32 万死于 HCC^[5]。

在初次感染 HBV 到发生 HCC 的几十年中,病毒编码的蛋白质不直接影响癌基因活性,而是病毒基因整合到宿主染色体引起插入激活肿瘤相关基因,增加细胞基因不稳定性^[6]。病毒 X 基因编码的 HBx 激活增殖及炎症相关信号通路,如 AP-1、NF-KB 信号通路,活化 JAK1、蛋白激酶 C、PI3K 和 MAPK 等分子,还能够直接与转录因子,如 CREB、ATF、NF-IL6、EGR1、OCT1、RXR 及 p53 等相互作用,而上述信号通路及分子都与 HCC 发生发展密切相关^[7,8]。

1976 年 Hilleman 等从慢性 HBV 携带者的血清中大规模提纯 HBV 表面抗原,生产出第一代有效的 HBV 疫苗。考虑到人血浆衍生的疫苗的昂贵价格和潜在的安全性问题,1980 年又生产了第二代重组 HBV 表面抗原疫苗^[9],并沿用至今。实验表明,HBV 疫苗不仅可预防急性慢性肝炎,同样可以预防患 HCC。

2.3 人乳头状瘤病毒 (HPV)

1972 年实验发现疣状表皮发育不良患者的乳头状瘤无细胞提取物能诱导皮肤癌发生,提示人乳头状瘤 (HPV) 感染可能与肿瘤发生有关。Hausen 报道 HPV 是宫颈癌的病原体,并在宫颈癌中检测到 HPV 基因^[10]。目前,已确认 HPV 存在 130 多种亚型,其中高危 HPV16、18 型引起世界范围超过 60%--80% 的宫颈癌,每年约新增 50 万宫颈癌病例,超过 25 万女性死于宫颈癌^[11]。HPV 与其他生殖系统癌、头颈部癌及肺癌也密切相关。HPV 引起恶性肿瘤发生是多步骤多因素的过程,许多环境因

素(如电离辐射、吸烟、其他病毒协同作用、饮食、雌激素等)在 HPV 相关肿瘤的发生发展起重要作用。HPV 主要的致癌机制是 HPV 持续感染。E2 基因破坏,HPV DNA 整合到宿主细胞 DNA,E2 失活引起 E6、E7 基因过表达,E6、E7 蛋白分别通过抑制 p53、pRb 基因的活性,激活人细胞端粒酶基因(hTERT)的转录,导致细胞基因的不稳定性,阻止细胞凋亡,引起细胞分化异常,导致正常细胞癌化^[11]。

随着重组技术的发展,HPV 疫苗由病毒衣壳蛋白 L1 或 L1 与 L2 组成,在细胞内自我组装成病毒样颗粒 (VLPs),VLPs 具有与完整病毒相似的外观,可激发机体的免疫应答,由于 VLPs 只含有病毒抗原,不含病毒 DNA,具有免疫原性的同时,不会导致病毒感染或诱发癌症。2005-2006 年,大规模的临床实验和商业开发 VLP 相关 HPV 疫苗,包括高危 HPV16 和 HPV18 VLPs,使注射疫苗的妇女免于 HPV 感染,也减少了宫颈、外阴及阴道疾病的发病率。当前估计,HPV 疫苗在全球范围内可以减少 30 万个宫颈癌病例^[12]。

3 20 世纪 70 年代至 80 年代:发现 RNA 和 DNA 肿瘤病毒

确定病毒是人恶性肿瘤的致病因子,是癌症领域的一项重要成就。肿瘤病毒学的第二大贡献是发现 RNA 和 DNA 病毒(如 RSV、SV40 和人腺病毒)能够诱发动物肿瘤并在细胞培养过程中转化细胞。鉴于病毒较小的基因组和模式系统作用,病毒及其癌基因可以作为建立分子模型的工具,并对癌基因概念的确立起重要作用。

3.1 RNA 肿瘤病毒 癌基因概念的确立

20 世纪 60 年代在禽肉瘤病毒 (RSV) 的研究热潮中,研究者分离和鉴定了多种不同的 RSV 变异株并证实 RSV 转化细胞和病毒复制具有易解离的性质,提示 RSV 编码的致癌基因是病毒复制非必须基因。1970 年 Peter 等^[1,2]比较两个密切相关的具有复制活性的 RSV 变异株的 RNA 基因组,发现其中一个能够转化细胞,另一个则不能。结果表明,能够转化细胞的变异株比不能转化细胞的多 20%RNA 基因,多的序列是靠近 3' 末端的连续片段,即癌基因 src,src 是第一个被鉴定的病毒癌基因。Temin 提出前病毒假说,认为 RNA 肿瘤病毒 RNA 基因组转化为 DNA 拷贝(逆转录),随后稳定的整合到宿主染色体 DNA 中,并在 1970 年发现逆转录病毒证明了这一学说。病毒 DNA 整合到宿主染色体 DNA,整合后的 DNA 拷贝称为前病毒。

癌基因如何产生存在两种不同的观点,其一认为癌基因源自病毒,致癌物、辐射及衰老过程激活正常处在沉默状态的病毒基因;另一则认为癌基因来源于细胞,致癌物活化细胞基因促进癌症发生。1976 年 Bishop 等^[13]通过退火转化活性 RSV 基因组的 cDNA 与转化缺陷 RSV RNA,特异性回收单链 src cDNA,从而证明癌基因来源于正常细胞内的基因,并发现 src 序列高度保守,提示逆转录病毒捕获正常细胞基因不足以产生癌基因,而是细胞基因,即原癌基因必须突变(插入、拼接、截短和/或重排)后才能引发癌症。目前,通过研究逆转录病毒,已鉴定出超过 70 种细胞原癌基因,且几乎所有基因编码控制细胞增殖和凋亡的信号蛋白。表 1 列出通过基因捕获或逆转录病毒插入突变而被发现的原癌基因。

表 1 通过基因捕获或逆转录病毒插入突变而被发现的原癌基因

Table 1 Proto-oncogenes discovered through either gene capture or insertional mutagenesis by a tumorigenic retrovirus

General class	Oncogene	Virus name	Protein product
Growth factor	sis	Simian sarcoma virus	Platelet-driven growth factor
Receptor protein tyrosine kinase	erbB	Avian erythroblastosis virus, Rous-associated virus 1	Epidermal growth factor receptor
	fms	McDonough feline sarcoma virus, Friend murine leukemia virus	Colony-stimulating factor receptor
	kit	Hardy-Zuckerman-4 feline sarcoma virus	Stem cell factor receptor
Nonreceptor protein	abl	Abelson murine leukemia virus	Tyrosine kinase
	src	Rous sarcoma virus	Tyrosine kinase
Serine/threonine protein kinase	raf	Murine sarcoma virus 3611	Serine/threonine kinase
	akt	AKT8 Murine sarcoma virus	Serine/threonine kinase
G protein	H-ras	Harvey Murine sarcoma virus	GDP/GTP binding
	K-ras	Kirsten murine sarcoma virus, Friend murine leukemia virus	GDP/GTP binding
Transcription factor	erbA	Avian erythroblastosis virus	Transcription factor
	ets	Avian myeloblastosis virus E26, Moloney murine leukemia virus	Transcription factor
	myc	MC29 myelocytoma virus, Rous associated virus 1, Moloney murine leukemia virus	Transcription factor
	rel	Reticuloendotheliosis virus	Transcription factor

3.2 DNA 肿瘤病毒 发现抑癌基因的功能

3.2.1 发现 p53 抑癌基因 1979 年 Lane^[3]等对 SV40 的研究发现病毒基因产物转化细胞的过程,SV 感染细胞转化的起始和维持依赖于病毒大 T 肿瘤抗原的表达水平,肿瘤抗原 是 SV40 的主要致癌决定因子。他利用抗体和与 SV40 大 T 抗原特异性反应回收了分子量约为 53 kDa 的蛋白质,该蛋白命名为 p53。p53 的发现第一次为 DNA 肿瘤病毒癌基因产物与细胞蛋白相互作用而发挥功能提供了证据。进一步研究发现,p53 还能与其他病毒癌基因产物如 HPV E6 蛋白和腺病毒 E1B 蛋白形成复合物。1989 年发现人结肠癌 p53 基因组杂合性丢失的现象提示 p53 基因是一种抑癌基因,并通过癌细胞系和原位癌突变频率的序列分析得以证实。事实上,超过 50%的人类肿瘤均与 p53 基因的突变或丢失,它是人类恶性肿瘤中最常见的基因改变。大量不同的刺激,包括 DNA 损伤,增值信号激活 p53,p53 通过结合并调节多种重要的细胞因子活性,控制细胞周期,细胞衰老、凋亡以及 DNA 修复,从而减少基因损伤,阻止肿瘤形成。miRNA 是一类具有内源调控功能的小 RNA,在肿瘤形成过程中扮演癌基因或抑癌基因的功能。p53 能调节 miRNA 的转录表达和成熟,另一方面,miRNA 通过直接抑制 p53 表达调控 p53 活性和功能^[14]。

3.2.2 发现视网膜母细胞瘤的抑癌基因 (Rb) 1971 年 Knudson 等^[15]研究罕见视网膜母细胞瘤提出了肿瘤发生的 " 二次突变 " 模型 (two-mutation model),认为具有遗传倾向的患者体内所有干细胞和体细胞都存在某种突变,在发育过程中任何一个视网膜母细胞如再出现第二次突变即可导致肿瘤发生。基于这一假说,人们应用限制性片段长度多态性分析的方法,发现视网膜

母细胞瘤的基因组 DNA 中存在 13q14 区段的缺失,并进一步在该区段内克隆得到了 Rb 基因,第一次为细胞基因 (即 肿瘤抑制基因) 的存在提供了证据,抑癌基因与原癌基因功能相反,阻止而非促进肿瘤形成。

1988 年 Harlow 等利用免疫沉淀作用发现腺病毒 E1A 和 SV40 大 T 抗原癌蛋白能与 Rb 蛋白形成复合物,为发现病毒致癌机制提供证据 激活细胞原癌基因,使抑癌基因产物失活。此后,还发现 HPV 编码的 E6 具有使 Rb 和 p53 失活的能力^[16]。E2F 是一种转录因子,能够激活 DNA S 期复制相关基因的转录,低磷酸化 Rb (活性形式) 与 E2F 形成复合体,负性调节细胞周期 G1 进入 S 期,抑制基因转录。细胞周期的 G1 期进入 S 期依赖 G1 期 cyclin-CDK 的积聚,G1 期 cyclin-CDK 直接使 Rb 磷酸化 (无活性形式),使活性 E2F 从 E2F/Rb 复合体中释放。E2F/Rb 通路在大多数甚至所有人类肿瘤中失调。

综上所述,RNA 肿瘤病毒的致癌能力来源于 RNA 肿瘤病毒能够捕获并改变细胞内生长调控基因,而 DNA 肿瘤病毒癌基因不同,是病毒来源,并在复制过程中必不可少。因此,肿瘤病毒的研究为证明原癌基因和抑癌基因的失调促进恶性细胞生长发挥了关键作用,癌基因及抑癌基因的鉴定为抗癌药物的研发和肿瘤基因治疗指明了方向。

4 20 世纪 80 年代至现在 鉴定出其他人类肿瘤病毒

肿瘤病毒学最近的重大事件是鉴定出其他人类肿瘤病毒: 人 T 细胞白血病 1 型病毒 (HTLV-1),丙型肝炎病毒 (HCV) 和卡波西肉瘤病毒 (KSHV) 。

4.1 人 T 细胞白血病病毒 1 型 (HTLV-1)

1977年 Kiyoshi 等在日本成年人中发现一种变异 T 细胞白血病,称为成人 T 细胞白血病(ATL)。ATL 呈地域集中趋势,提示 ATL 可能与传染性病原体相关。1980年, Gallo 等在人 T 细胞淋巴瘤细胞中分离出一种逆转录病毒,称为人 T 细胞白血病病毒 1 型(HTLV-1)。随后不久 Yorio 等在 ATL 患者的白血病细胞系中观察到 HTLV-1 颗粒^[17]。HTLV-1 是 ATL 的病原体的证据有如下几点:①所有 ATL 患者都曾感染过 HTLV-1;②从 ATL 患者提取培养的白血病细胞都包含 HTLV-1 前病毒 DNA;③正常人 T 细胞感染 HTLV-1 后能够诱导转化。世界上估计有 1 千万到 2 千万人感染 HTLV-1,而 ATL 患者的预后不良。目前,HTLV-1 是唯一直接与恶性肿瘤相关的一种逆转录病毒。

HTLV-1 的致癌机制尚未完全阐明,但已认识到与病毒编码的必需蛋白 Tax 的功能相关。Tax 在病毒及细胞基因的活动具有多效性。Tax 通过长末端重复序列(LTRs)可有效促进病毒基因表达,强烈激活 NF- κ B、AP-1 和 CRE 通路,促进细胞基因转录。此外,Tax 还可灭活 p53、p16INK4A、MAD1 的功能,与一些调节染色质改变的因子相互作用,如 HDAC-1 和 SWI-SNF,抑制 DNA 修复机制,导致基因的不稳定性,最终引起转化^[18]。HTLV-1 bZIP 因子(HBZ)自 3'LTR 转录,在所有的 ATL 细胞中表达,提示其在致癌过程中的关键作用。HBZ 与不同宿主因子相互作用,包括 c-Jun、Jun B 和 p65,调节细胞信号通路,促进 T 细胞增殖^[19]。

4.2 丙型肝炎病毒(HCV)

在 20 世纪 70 年代早期,高敏感度核酸检测分析结果显示,大多数输血后血清性肝炎(非甲非乙型肝炎)患者并没有感染 HBV。1989年,Houghton 等利用分子克隆技术鉴定出非甲非乙型肝炎病毒是一种小的、有包膜病毒,即丙型肝炎病毒(HCV),并在同年发现 HCV 与肝病及慢性肝疾病的关系。世界上大约有 2.7 亿人感染 HCV,估计 20%感染者或将发展为肝硬化,最终每年有 4%-7%的肝硬化患者发展为肝癌^[20]。

与 HBV 不同,HCV 是 RNA 病毒,其基因组不整合到宿主细胞,相反,病毒蛋白及病毒蛋白引起的宿主反应是病毒致癌过程的主要原因。HCV 核心蛋白参与多种生物学功能,如凋亡、信号转导、脂质代谢、转录活性、转化及免疫调节。HCV 核心蛋白与多种肿瘤抑制蛋白结合(如 p53、pRb)调节细胞周期蛋白抑制剂 p21WAF1 的活性,而 p21WAF1 是 p53 重要的靶蛋白^[21]。调节细胞周期蛋白依赖激酶复合物的活性,刺激细胞增殖和肿瘤形成。HCV 核心蛋白还可上调 TGF- β 表达,HCV 感染和慢性炎症促使 TGF- β 信号通路从抑制肿瘤形成转变为纤维化,加速肝细胞纤维化,增加患 HCC 的危险性^[22]。

4.3 卡波西肉瘤病毒(KSHV)

1872年 Kaposi 第一次描述卡波西肉瘤(KS)为多发性色素性肉瘤。1994年 Chang^[23]等从 KS 组织标本中用表现度示差分析(RDA)方法克隆出两段人疱疹病毒(HHV)同源片段,命名为卡波西肉瘤病毒(KSHV),即 8 型人类疱疹病毒(HHV-8)。

随着 20 世纪 80 年代 HIV 的流行,AIDS 患者发展一种更严重的 KS 形式,具有更高的发病率及死亡率。卡波西肉瘤分为 AIDS 相关 KS 和 AIDS 不相关类型,都包含 KSHV DNA。在 KS 发病率高的地区和国家,KSHV 感染率也高。体外实验

证实 KSHV 感染促使内皮细胞恶性转化^[24]。综上所述,KSHV 是 KS 的病原体,且与某些因素共同作用促进 KS 发生,如 HIV^[25]。HIV 抑制宿主免疫系统,上调细胞因子水平促进肿瘤细胞生存生长,但 HIV 促成卡波西肉瘤发展的具体机制还未完全阐明。KSHV 除了与 KS 密切相关外,还与原发性渗出性淋巴瘤(PEL)和多中心 Cattleman's 病(MCD)有明显的相关性^[26]。

KSHV 自然感染是潜伏性感染,KS 的形成需要 KSHV 从潜伏感染状态激活,编码多种与真核生物高度同源的蛋白^[27],这些蛋白通过不同机制导致肿瘤形成。vIL-6 通过细胞膜上的 gp130 激活 IL-6 受体信号通路,通过 Bcl-xL 通路抑制 Bax 引起的凋亡,促进 B 细胞肿瘤的形成。v-cyclin 模仿 Cyclin D 的功能。vIRF 则激活原癌基因 myc 导致感染细胞增殖。vGPCR 可能参与激活致细胞分裂的多种信号通路。RTA 激活早期裂解基因,使 KSHV 进入裂解期。潜伏性核相关抗原 1(LANA-1)是 KSHV 的主要致病蛋白,最重要的作用可能是建立并维持 KSHV 潜伏感染。LANA-1 直接结合 p53 和 GSK-3 β ,诱导 p53 表达并抑制凋亡,导致核 β -catenin 的积聚和异常 c-Myc 的稳定,刺激细胞增殖^[27]。

4.4 其他肿瘤病毒

随着分子生物技术的进步,预期会发现更多的肿瘤病毒。目前,有学者对多瘤病毒作为人可能的致癌物产生兴趣,如 BK 多瘤病毒、JC 多瘤病毒和 KI 多瘤病毒,分别与泌尿道、大脑疾病和呼吸道疾病密切相关^[28]。这些多瘤病毒在实验条件下具有致癌性,其 DNA 序列已在间质瘤、骨肉瘤、非霍奇金淋巴瘤、脑肿瘤、前列腺癌和肺癌中检测到。此外,最近有学者^[29]在 Merkel 细胞癌中观察到一种整合形式的新的多瘤病毒--Merkel 细胞多瘤病毒(MCPyV),Merkel 细胞癌是一种罕见但致病力强的神经内分泌源性人皮肤癌,在 80%的 Merkel 细胞癌中能检测到 MCPyV。尽管在癌组织中能检测到这些多瘤病毒,但它们在肿瘤发生发展过程中的具体作用目前尚不能定论。

5 中国的肿瘤病毒研究

建国后,中国的肿瘤病毒研究蓬勃发展。1973年,曾毅^[30]等在鼻咽癌患(NPC)者上皮肿瘤细胞中找到 EB 病毒基因组,并首次证实 EB 病毒感染的人胎鼻咽部粘膜组织在促癌物的作用下能诱发裸鼠患人鼻咽癌。这是 EB 病毒诱发人鼻咽癌的直接证据。1990年,姚开泰等构建 EBV 潜伏感染的人鼻咽癌上皮细胞株,为 NPC 与 EBV 病毒的关系提出了新的探索方向。曹亚^[31]等致力于 EBV LMP1 相关信号通路研究,发现 LMP1 能上调 p53 表达,导致细胞 G2/M 期行进过程中重要的正性调节因子 cdc2/cyclin B1 复合物激酶活性下降,使其停滞于 G2/M 期;LMP1 通过 MAPK 诱导 p53 多位点磷酸化,激活 p53 转录活性。LMP1 还可以上调 JAK3,增强 STAT 磷酸化,从而激活 NF- κ B、AP-1 及 STAT 信号通路,引起抗凋亡蛋白 survivin 的异常激活。

近年来,中国肿瘤病毒研究取得一定成就,在 KSHV 潜伏感染机制^[32]、潜伏-裂解周期调控^[33]及致癌机制^[34]研究取得进展。研究发现,细胞协同抑制因子 TLE2 与 KSHV 周期调控开关分子 RTA 结合能够抑制 RTA 的转录激活作用;一种新的 KSHV 编码的 miRNA-K12-7 能够下调 RTA 的表达,并下调

RTA 下游裂解期基因的表达以维持病毒潜伏感染状态, ICN (细胞内活化的 Notch1 蛋白) 是 Notch 通路的核心蛋白, 蓝柯等证实 KSHV 感染细胞的过度增殖与 ICN 的非正常活化有关, 进一步研究发现 LANA 与 Notch1 泛素降解途径的 Se110 结合, 抑制 ICN 泛素化, 导致感染细胞中 ICN 的非正常活化, 这是一种全新的致癌机制。

总结

肿瘤的发生是多因素综合作用的结果, 肿瘤病毒是重要因素之一。自 20 世纪中叶以来, 肿瘤病毒学在癌症研究中发挥了重要的作用。病毒作为人特定癌症的致病因子, 促进了我们对致癌机制的分子基础的普遍了解。目前我们已知六种肿瘤病毒 (EBV、HBV、HPV、HTLV-1、HCV、KSHV) 导致世界上 10%-15% 的癌症^[3], 死于癌症的患者每年约有 130 万。因此, 阻止病毒传播, 研发安全有效的疫苗, 确定肿瘤病毒的致癌机制, 发现新的治疗病毒引起的癌症的方法尤为重要。

参考文献 (References)

- [1] Ronald T, Javier S, Janet S, et al. The history of tumor virology[J]. Cancer Res, 2008, 6(19):7693-7706
- [2] Martin D, Gutkind JS. Human tumor-associated viruses and new insights into the molecular mechanisms of cancer [J]. Oncogene, 2009, 27: S31-S42
- [3] Shah KM, Young LS. Epstein-Barr virus and carcinogenesis: beyond Burkitt's lymphoma [J]. Clin Microbiol Infect, 2009, 15(11):982-988
- [4] Pagano JS, Blaser M, Buendia MA, et al. Infectious agents and cancer: criteria for a causal relation[J]. Semin Cancer Biol, 2004, 14:453-471
- [5] Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures[J]. Viral Hepat, 2004, 11 (2):97-107
- [6] Tsai WL, Chung RT. Viral hepatocarcinogenesis [J]. Oncogene, 2010, 29(16): 2309-2324
- [7] Pêcsi T, Altalá nos K, Klinikai I, et al. Hepatitis B virus (HBV) infection and hepatocarcinogenesis [J]. Orv Hetil, 2011, 151 (26): 1045-1053
- [8] Neuveut C, Wei Y, Buendia MA, et al. Mechanisms of HBV-related hepatocarcinogenesis[J]. 2010, 52(4):594-604
- [9] Hilleman MR. Critical overview and outlook: pathogenesis, prevention, and treatment of hepatitis and hepatocarcinoma caused by hepatitis B virus[J]. Vaccine, 2003, 21:4626-4649
- [10] Hausen H. Papillomavirus in the causation of human cancer-a brief historical account[J]. Virology, 2009, 384:260-265
- [11] Carter JR, Ding Z, Roose BR. HPV infection and cervical disease: a review[J]. Aust N Z Obstet Gynaecol, 2011, 51(2):103-108
- [12] Smith GD, Travis L. Getting to know human papillomavirus (HPV) and the HPV vaccines[J]. J Am Osteopath Assoc, 2011, 111(3 Suppl 2):S29-34
- [13] Martin GS. The road to Src[J]. Oncogene, 2004, 23:7910-7917
- [14] Feng Z, Zhang C, Wu R, et al. Tumor suppressor p53 meets microRNAs[J]. Mol Cell Bio, 2011, 3(1):44-50
- [15] Chial H. Tumor suppressor (TS) genes and the two-hit hypothesis[J]. Nature Education, 2008, 1(1)
- [16] Lu DW, El-Mofty SK, Wang HL, et al. Expression of p16, Rb, and p53 Proteins in Squamous Cell Carcinomas of the Anorectal Region Harboring Human Papillomavirus DNA[J]. Mod Pathol, 2003, 16(7): 692-699
- [17] Yoshia M. Molecular approach to human leukemia: Isolation and characterization of the first human retrovirus HTLV-1 and its impact on tumorigenesis in Adult T-cell Leukemia [J]. Proc Jpn Acad, 2010, 86:117-130
- [18] Boxus M, Willems L. Mechanisms of HTLV-1 persistence and transformation[J]. Br J Cancer, 2009, 101:1497-1501
- [19] Matsuoka M. HTLV-1 bZIP factor gene: Its roles in HTLV-1 pathogenesis[J]. Mol Aspects Med, 2010, 31(5):359-366
- [20] Tan A, Yeh SH, Liu CJ, et al. Viral hepatocarcinogenesis: from infection to cancer[J]. Liver Int, 2008, 28:175-188
- [21] Szalay F. Hepatitis C virus infection and hepatocarcinogenesis [J]. OrvHetil, 2010, 151(38):1524-1529
- [22] Matsuzaki K, Murata M, Yoshida K, et al. Chronic inflammation associated with hepatitis C virus infection perturbs hepatic transforming growth factor beta signaling, promoting cirrhosis and hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2007, 46:48-57
- [23] Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma [J]. Science, 1994, 266:1865-1869
- [24] Ganem D. KSHV infection and the pathogenesis of Kaposi's sarcoma [J]. Annu Rev Pathol, 2006, 1:273-296
- [25] Senba M, Buziba N, Mori N, et al. Increased prevalence of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in the Kaposi's sarcoma-endemic area of western Kenya in 1981-2000[J]. Acta Virol, 2011, 55(2):161-164
- [26] Martin JN. Kaposi sarcoma-associated herpesvirus/human herpesvirus 8 and Kaposi sarcoma[J]. Adv Dent Res, 2011, 23(1):76-78
- [27] Cai Q, Verma SC, Lu J, et al. Molecular Biology of Kaposi's Sarcoma Herpesvirus and Related Oncogenesis [J]. Adv Virus Res, 2010, 78: 87-142
- [28] Babakir-Mina M, Ciccozzi M, Perno CF, et al. The novel KI, WU, MC polyomaviruses: possible human pathogens?[J]. New Microbiol, 2011, 34(1):1-8
- [29] Feng H, Shuda M, Chang Y, et al. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma [J]. Science, 2008, 319: 1096-1100
- [30] Li BM, Ji ZW, Zeng Y, et al. Epstein-Barr virus in synergy with tumor-promoter-induced malignant transformation of immortalized human epithelial cells[J]. Cancer Res Clin Oncol, 1997, 123(8):441-446
- [31] Zheng H, Li LL, Cao Y, et al. Role of Epstein-Barr virus encoded latent membrane protein 1 in the carcinogenesis of nasopharyngeal carcinoma[J]. Cell Mol Immunol, 2007, 4(3):185-196
- [32] He Z, Liu Y, Liang D, et al. Cellular Corepressor TLE2 Inhibits Replication-and-Transcription-Activator-Mediated Transactivation and Lytic Reactivation of Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus [J]. Virology, 2010: 2047-2062
- [33] Lin X, Liang D, He Z, et al. miR-K12-7-5p Encoded by Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Stabilizes the Latent State by Targeting Viral ORF50/RTA[J]. PLoS One, 2011, 6(1):e16224
- [34] Lan K, Verma SC, Murakami M, et al. Kaposi's sarcoma herpesvirus-encoded latency-associated nuclear antigen stabilizes intracellular activated Notch by targeting the Se110 protein [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(41):16287-16292