

Onkojenik Retroviruslar

Oncogenic Retroviruses

Murat Şevik

Moleküler Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü, Konya

Özet

Bu makalede, onkojenik retroviruslar hakkında güncel bilgiler sunulmuştur. Kansere, dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen bir hastalıktır. Yapılan araştırmalarda elde edilen bulgular, viral etkenlerin de kansere neden olduğunu göstermektedir. Kansere ilişkendirilen viral etkenler, onkogeneze mekanizmaları ile hücrelerin kontrolsüz ve anormal şekilde büyümesine neden olmaktadır. Kansere neden olan viruslar, DNA ve RNA virusları arasında yer almakta olup, bütün RNA tümör virusları, retrovirus familyasında yer almaktadır.

Anahtar kelimeler: İnsan, kanser, onkojenik, RNA, retroviruslar.

Abstract

In this article is compiled the current knowledge about oncogenic retroviruses. Cancer is a disease that affects millions of people around the world. The findings of the researches indicate that viral factors associated with cancer leads to uncontrolled and abnormal growth of cells by their oncogenesis mechanisms. Cancer viruses can be found in both the DNA and RNA viruses. All RNA tumor viruses are located in retroviruses family.

Key words: Human, cancer, oncogenic, RNA, retroviruses.

GİRİŞ

Kanser, hücre proliferasyonunu düzenleyen genlerdeki malfonksiyon sonucu ortaya çıkmaktadır. Kanser genleri araştırmalarında, iki tip düzenleyici gen keşfedilmiştir. Bunlar, hücre proliferasyonunu ileten onkogenler, diğerleri hücre proliferasyonunu engelleyen anti-onkogenler (kansere süpresör genler) dir. Kansere neden olan retroviruslar, hücre proliferasyonunu ileten sinyalleri kodlayan, onkogenlere sahiptirler (1). Retroviruslarda, 30' dan fazla onkogen tanımlanmıştır (2). Tanımlanan bu onkogenler; büyüme faktörlerini, büyüme faktör reseptörlerini, sitoplazmik ve nükleer proteinleri kodlamaktadırlar (1). 1961' de Rous sarkoma virus (RSV) partiküllerinin, RNA içerdiği görülmüş ve böylece onkojenik retroviruslar, RNA tümör virusları olarak adlandırılmıştır (3). Bütün RNA tümör virusları, retrovirus familyasına aittir (4). İnsanlarda enfeksiyöz karaktere sahip ilk belirlenen retrovirus; İnsan T-hücre lenfotropik virusu tip 1 (HTLV-1) dir (5).

Retroviruslar

Retroviruslar, pozitif polariteli ve diploidtirler (6). 80–120 nm çapında ve 7–10 x 106 kDa molekül ağırlığındadırlar (2). 5'- terminal cap ve 3'- terminal poli A dizileri ile birlikte iki genomik RNA molekülüne sahiptirler (6). Viral genomun, her iki ucunda promotör/enhancer aktivitesine sahip LTR (uzun terminal tekrarlar) sekansları yer almıştır. Entegre DNA provirusu içinde, gag – pol - env genleri her zaman aynı sıralı düzendedir (5' – gag – pol – env – 3') ve reverse transkripsiyon aşaması sırasında meydana getirilen, karakteristik LTR sekansları tarafından yanlardan kuşatılmıştır (7). Lentiviruslar gibi kompleks viruslar bu 3 gene ilaveten, viral replikasyon için düzenleyici ve yardımcı rolleri olan farklı proteinleri kodlarlar (8).

Dış zar, konak hücre membranından gelişmektedir. Kılıf proteinleri (yüzey antijenleri), env (zarf) geni tarafından kodlanır. Olgunlaşmış bir virus da birden fazla yüzey glikoproteini bulunmaktadır. Membran içinde,

gag geni (grup spesifik antijeni) tarafından kodlanan proteinleri içeren ikosahedral kapsid bulunmaktadır. Gag geni tarafından kodlanmış proteinler aynı zamanda genomik RNA kılıfıdır. Olgun virus da takriben 10 reverse transkriptaz kopyası mevcuttur ve bunlar pol geni tarafından kodlanmaktadır. Pol geni, farklı fonksiyonlara sahip farklı ürünleri kodlamaktadır.

Pol gen ürünleri;

- Reverse Transkriptaz (RNA' dan, DNA kopyalayan bir polimeraz)
- Entegraz (Viral genomu, konak genomu ile bütünleştiren bir enzim)
- RNAse H Enzimi (RNA-DNA hibridindeki viral genomik RNA zincirini parçalayarak ayırır, bu şekilde reverse transkriptaz, DNA' nin ikinci tamamlayıcı ipliğini yapar)
- Proteaz (Gag ve pol genlerindeki, mRNA' lardan transle edilen poliproteinleri ayıran bir viral enzimdir. Yeni nesil anti-viral ilaçların hedefidir) (6, 9, 10).

Retroviruslarda temel 3 genin (gag, pol, env) dışında, bir gen daha (4. gen) bulunur ki oda virusun yapısal genlerinden olmayan hücrel orijinli, viral onkogen (v-onc) dir. Örneğin RSV' ünde, bu dördüncü gen, v-scr (viral sarkoma) dir. Sellüler orijinli olan bu geni RSV, hücreleri enfekte ettikten sonra kazanır (2).

Retroviruslarda Tümörögenez

Tümör oluşumunda, retroviruslar farklı bir onkojenik mekanizma kullanır. Bazıları hücrel gelişim kontrolünde yer alan, hücrel proteinlere benzer onkojenik proteinleri kodlarlar. Bu onkojenik materyallerin aşırı üretimi veya fonksiyonlarının değişmesi, hücrel üremeyi harekete geçirir. Bu gruptaki viruslar, hızlı bir şekilde tümörlere neden olurlar. İkinci gruptaki retroviruslar, promotör dizilerini ve viral enhancerlerini, hücrel üremeyi stimüle eden genlerin yanına entegre ederek, hücre transformasyonunu başlatırlar. Üçüncü grup retroviruslar ise hücrel genlerin ekspresyonunu transaktif eden, tax proteinini

kodlarlar (11). Replikasyona izin veren hücrelerin retroviruslar ile enfeksiyonu, projeni virusun tomurcuklanma ile hücre yüzeyinden serbest kalmasına ve enfekte hücreyi kansere dönüştüren kalıcı genetik değişikliklerin meydana gelmesine neden olmaktadır.

Retroviruslarının nasıl kalıcı genetik değişiklik yaptığı, RNA zincirlerini transkrip eden, reverse transkriptaz enzimi keşfedilene kadar belirsizdi. Reverse transkriptaz enzimi, retrovirus RNA' sı tarafından kodlanır ve yeni virus partiküllerinin üretimi sırasında, viral kapsid içinde paketlenir. Retrovirusun tek iplikli RNA' sı, hücreye girdiğinde reverse transkriptaz kapsidden getirilerek, daha sonra aynı enzim tarafından iki DNA ipliği ile birlikte çift helezon yapmak için kullanılacak olan DNA-RNA hibrid helezon şekli için, RNA ipliğinden bir DNA kopyası üretilir. Bir sonraki adım da ise, konak hücre RNA polimerazı tarafından, entegre viral DNA' nın transkripsiyonu gerçekleştirilir. Son olarak RNA molekülleri; kapsid, zarf ve reverse transkriptaz proteinleri üretmeleri için transle edilir (12). Hücre kromozomuna entegre olan virus, eğer hücrenin regülatör genlerinin kontrolü altına girerse, hiç bir zararlı etki yapmadan hücre içinde kalabilir. Bu tip retroviruslara endojenik retroviruslar adı verilir. Endojenik retrovirus taşıyanlar (veya hücreler) çeşitli mutajenik ve karsinojenik faktörlere (irradiyasyon, mutajenik veya karsinojenik kimyasallar, hormonal veya immunolojik uyarımlar, vs.) maruz kalırsa, virus aktif hale gelir ve üremeye başlar. Bu virusların aksine, bazı retroviruslarda enfeksiyöz bir karakter taşır ve horizontal bir yayılma gösterir. Bu tip viruslara da eksojenik retroviruslar denilmektedir. Eksojenik retrovirusların, gen sekansları sadece enfekte hücrelerde bulunmasına karşın, endojenik retrovirusların gen sekansları ise bütün hücrelerin kromozomları içine lokalize olabilmektedir. Eksojenik olan retrovirusların çoğunluğu onkojenik olup, lenfoma, lösemi ve karsinomlara neden olmaktadır (2).

Retroviruslar deney hayvanlarında tümör şekillendirme sürelerine göre iki gruba ayrılmaktadırlar. Birinci gruptaki viruslar, enjeksiyondan sonra hızla günler içinde tümöre neden olan akut transformasyon retroviruslarıdır. Bu gruptaki retroviruslar, hücre kültürlerini neoplastik fenotipe dönüştürmektedir. Diğer gruptaki viruslar ise duyarlı deney hayvanlarında aylarca geçen bir periyottan sonra doku spesifik tümörlere neden olan kronik veya zayıf onkojenik retroviruslardır (5). Retrovirus familyasının; oncovirinae, spumavirinae ve lentivirinae olmak üzere belirlenen üç subfamilyası vardır (6).

Oncovirinae

Oncoviruslar, kanser ile ilişkisi ilk belirlenen viruslardır. Morfolojik özelliklerine göre, Bernhard tarafından elektron mikroskop kullanılarak; A, B ve C tipi tümör virusları olmak üzere alt gruplara ayrılmıştır. Daha sonra morfolojik özelliklerine dayanılarak, D tipi grubu eklenmiştir. Bu eklenen alt grubun ilk örneği, Hint maymunu meme tümöründen elde edilen, Mason-Pfizer maymun virusudur. Oncoviruslar, hücre füzyonunu teşvik ederek hücre transformasyonuna neden olurlar (13). İnsanlarda tümörlere neden olan bu gruptaki viruslar; HTLV-I ve HTLV-II viruslarıdır (6).

İnsan T-hücre Lenfotropik Virus Tip 1 (HTLV-I)

HTLV-I, delta tipi retroviruslar içerisinde yer almaktadır. HTLV-I proviral genomu, LTR sekansları ile yanlardan kuşatılmış; gag, pol ve env genlerine sahiptir. 3'-LTR ve env arasında, pX bölümü bulunmaktadır. pX bölümü pozitif ipliği, viral enfektivitede ve enfekte hücrelerin proliferasyonunda etkili olan; p40Tax (Tax), p27Rex (Rex), p12, p13, p30 ve p21 proteinlerini kodlar. Yakın geçmişde, pX bölümünün negatif ipliğinde, HTLV-I, b-ZIP faktörü (HBZ) belirlenmiştir. HBZ ve Tax proteininin, yetişkin T hücre lösemisi (ATL)' nin patogeneğinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (14). HTLV-I, CD4+ T hücre tropizmine

sahiptir (15). Kopya sayılarını replikasyon ile değil, konak hücrelerin klonal proliferasyonu ile artırır (16). Lenfosit immortalizasyonu veya transformasyonu ile en çok ilişkili HTLV-I proteini, p42' dir. HTLV-I' in, env geninin, amino ucundan kodlanan, gp61 ve gp45 proteinleri, bu virusun en immunojenik antijenleridir (17). HTLV-I; ATL, lenfoma, HTLV-I ilişkili miyelopati (HAM), tropikal spastik parapareziye (TSP) ve uveitise neden olmaktadır. HTLV-I parenteral, cinsel ilişki ve anneden bebeğe meme sütü vasıtasıyla nakledilir. Dünya çapında yaklaşık 20 milyon kişi, HTLV-I ile enfekte olmuştur. HTLV-I, Japonya' nın güneybatısında, karayip adalarında ve Afrika' nın merkez bölgelerinde endemik seyretmektedir (14).

HTLV-I' in neden olduğu ATL için 3 diagnostik kriter belirlenmiştir. Birincisi, T hücre yüzey antijenleri ile (tipik olarak; CD4+, CD25+) lenfoid malignlerin, morfolojik varlığının doğrulanmasıdır. Akut ATL' de, "flower cells" olarak bilinen, anormal T lenfositlerinin, hiper loplü çekirdekleri mevcuttur. Diğer taraftan Smoldering ve kronik ATL tiplerinde, çekirdeğin şeklindeki anormallik, akut forma göre daha hafiftir. İkincisi, serum içinde HTLV-I' e karşı antikorların varlığı ve üçüncüsü Southern blotting ile tümör hücrelerindeki, HTLV-I provirusunun monoklonal entegrasyonunun gösterilmesidir. ATL' nin, klinik özelliklerine göre; akut, kronik, lenfoma ve smoldering olmak üzere 4 klinik formu saptanmıştır. Akut tip hastalarda; ATL hücre sayısı artışı, yaygın deri lezyonları, sistemik lenfadenopati ve hepatosplenomegali görülmektedir. Lenfoma tipi ise belirgin sistemik lenfadenopati ile birlikte periferik kandaki anormal hücreler ile karakterizedir. Akut ve lenfoma tipinin; agresif olana ve bu tiplerdeki hastaların kuvvetli kemoterapiye direnci gelişene kadar prognozları zayıftır. Kronik ATL' de, lökositlerin sayısı hafif artmıştır ve bazen deri lezyonları, lenfadenopati ve hepatosplenomegali görülür. Smoldering ATL, periferik kandaki HTLV-I provirus monoklon entegrasyonunun doğrulandığı birkaç ATL hücrelerinin varlığı ile karakterizedir (14).

ATL' nin en dikkat çekici özelliği, yüksek orandaki hiperkalsemidir. ATL' li hastaların %70' inin, klinik safhada Ca2+ serum seviyesi yüksektir (16). ATL' de, p53 ve p16 tümör süpresör genlerinde, mutasyonların ve delesyonların olduğu bildirilmiştir (16).

İnsan T-hücre Lenfotropik Virus Tip II (HTLV-II)

HTLV-II, HTLV-I gibi delta retroviruslar arasında yer almaktadır. Genom yapısı, HTLV-I' e benzemektedir. İn vivo ve in vitro ortamdaki T hücre tropizmi, HTLV-I' den farklılık göstermektedir. HTLV-II, enfekte bireylerde öncelikli olarak, CD8+T hücrelerinde belirlenmiştir. Bazı bireylerde CD4+ T hücre enfeksiyonu da gözlenmiştir (15). HTLV-II, 1981' de tüylü hücreli lösemiden (hairy cell T cell leukemia) izole edilmiştir (13). Bu virus, Güney ve Kuzey Amerika' nın spesifik bölgelerinde, kısmen yerli Amerikan popülasyonunda, endemik olarak seyretmektedir. HTLV-II enfeksiyonu ile pnömoni, bronşit, üriner sistem hastalıklarının meydana gelmesi arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmektedir (18).

Lentivirinae

Lentiviruslar, yavaş seyreden hastalıklara neden olmaktadır. Yavaş ürerler (19). Bölünmeyen hücrelerdeki prodüktif enfeksiyonları ve zarf antijenik varyantlarının üretimi, klinik hastalık tablosunun oluşmasından önceki, uzun latent periyotları ve komplike genom yapıları ile oncovirus ve spumavirustardan ayrılırlar (20, 21). Lentiviruslar makrofaj ve lenfositleri, nöronlar gibi bölünmeyen hücreleri enfekte eden kompleks retroviruslardır (22, 23). HIV-1 (insan bağışıklık yetmezlik virusu tip 1)' de bulunan bir vektörün, nonproliferatif yetişkin rat beyin nöronlarını, in vivo ortamda transforme ettiği bildirilmiştir (22). Virus tarafından kodlanan entegraz (IN), entegrasyon ile ilişki katalitik olaylardan sorumlu anahtar enzimdir (24). Lentivirinae subfamilyası içinde, insanlar için patojen olan viruslar; HIV-1 ve HIV-2 viruslarıdır (19).

İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virusu (HIV)

İki farklı HIV tipi bulunmaktadır. HIV-1, dünya çapında pandemik seyreden AIDS' den sorumlu etiyolojik etkidir. İkinci tip, daha düşük virülent etkiye sahip olan HIV-2' dir (25). HIV-1 virionu, küresel şekildedir. Çapı yaklaşık 100 nm' dir. Virion çekirdeği iki genomik RNA molekülünün, nükleoprotein kompleksinden oluşmaktadır. Çekirdeğin etrafını saran zarf, 72 peplomer (glikoprotein yapısında; spike) tarafından bölünmüş iki lipid katmanından oluşur. Replikasyon kabiliyetli olan diğer retroviruslar gibi HIV-1 provirusu, genomun her bir sonundaki LTR dizileri ile gag, pol ve env genlerine sahiptir (21). Pol ve gag genleri, aynı mRNA' dan kodlanır ama farklı okuma çerçevelerini kullanarak, farklı proteinler içinde transle olurlar. Pol geni, enzimatik aktivitesi olan üç proteini; proteaz (PR), reverse transkriptaz (RT) ve entegrazi (IN) kodlar.

Env geni, zarf glikoproteinlerini kodlar. Gag geni, prekürsör protein olarak eksprese edilir. Virus olgunlaşması sırasında viral proteaz, prekürsör proteini birçok küçük polipeptide (p17, p24, p2, p7, p1, p6) böler (21). Bütün HIV virusları, 6 adet yardımcı gen (tat, rev, nef, vpr, vif ve vpu veya vpx) kodlar ve bütün enfekte hücreler, CD4' ü primer yüzey reseptörü olarak kullanır (2). HIV-1, virus zarfıyla birlikte hedef hücre membranının füzyonu ile hedef hücreye girer. Hedef hücreye giriş aşamasının başlangıç adımının, virus zarf yüzey glikoproteinini olan gp120 ile T lenfositleri ve monositlerin yüzeylerinde bulunan CD4 hücresele reseptörü arasındaki yüksek affiniteli bağlanma olduğuna inanılmaktadır. HIV, hücre döngüsünün durmasına ve nekroz ile hücre ölümüne neden olan enfekte CD4+T hücrelerinde, kompleks metabolik değişikliklere neden olmaktadır. Retrovirus replikasyonu için gerekli olan provirusun hücresele kromozomlara entegrasyonu, virion ilişkili entegraz proteini tarafından gerçekleştirilmektedir. Teoriye göre, provirus hücresele genoma, linear veya sirküler olarak entegre olabilir (21).

HIV' in kökeni ile ilgili birçok teori vardır ama en muhtemel açıklama, insanlarda ortaya çıkan HIV' in maymunlardan köken aldığıdır. Yakın geçmişteki bir çalışmada, batı ekvatorial Afrika' daki yerli şempanze türlerinin, dünya çapında pandemik seyreden AIDS' den sorumlu olan HIV-1 virusunun, asıl kaynağı olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar, avcılarının enfekte kana maruz kalmasıyla virusun maymunlardan insana geçtiğine inanmaktadır. Maymunlar, SIV (simian immunodeficiency virus) diye bilinen, HIV' e benzer bir virus taşımaktadır. SIV ile HIV' in birbirleri ile çok sıkı bir ilişki içinde olduklarına dair güçlü kanıtlar vardır (27, 28). AIDS, ilk olarak Amerika Birleşik Devletleri' nde, 1981 yılında bildirilmiştir. HIV, 1983 ve 1984 yıllarında AIDS' li bireylerden izole edilmiştir. HIV-2, 1986' da Batı Afrika' daki AIDS hastalarından, ikinci retrovirus olarak izole edilmiştir (21). HIV enfeksiyonu, hücresele ve humoral bağışıklıktaki şiddetli bozukluklar ile karakterizedir. T ve B hücre yapıları büyük ölçüde değişmektedir. B hücrelerinin değişimi, hipergammaglobulinemi, in vitro spontan antikor sekresyonunun yükselmesi, otoantikor ve B hücre lenfoma oranlarının artması ile açıkça görülür (29).

Bulaşma kaynakları olarak; kan, plazma ve türevleri olan kan ürünleri, meni, vajinal akıntılar ve meme sütü bildirilmiştir. Dünya çapında HIV naklinin en önemli şekli, cinsel ilişki yolları veya heteroseksüel ilişki ile gerçekleşmektedir. Amerika Birleşik Devletleri ve diğer gelişmiş ülkelerdeki vakaların önemli bir kısmı erkek homoseksüel ilişkileri sonucu gerçekleşmektedir. Parenteral nakil, gelişmiş ülkelerdeki ikinci önemli yayılma şeklidir (25). AIDS pandemik başlangıcının, ilk kez 1981 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde belirlenmesinden, bu zamana kadar 67 milyon insan enfekte olmuş ve dünya çapında 25 milyondan daha fazla kişi ölmüştür (30). Sigurdsson ve diğerlerinin çalışmalarının, kronik lentiviral enfeksiyonların, mekezi sinir sistemini ele geçirdiklerini göstermeleri, HIV-1' in nöro virülent olarak belirlenmesinde, dönüm

noktası olmuştur. HIV-2' de merkezi sinir sisteminin bir patojenidir. Merkezi sinir sisteminin, HIV-1 ile enfeksiyonundaki nöro patolojik değişiklikler; miyelin kılıflarının solgunluğu, astrosit proliferasyonu ve çok çekirdekli dev hücrelerin (sinsityum) şekillenmesidir. Merkezi sinir sisteminde çok çekirdekli dev hücrelerin varlığı ve sinsityum oluşması, HIV enfeksiyonunun belirlenmesi için çok spesifiktir. HIV' in, merkezi sinir sistemindeki hücresele hedefleri, mikroglia ve beyin makrofajlarıdır (31).

Spumavirinae

Bu virusların patolojik etkileri ile ilgili bir kanıt bulunmamaktadır. Persistan enfeksiyonlar meydana getirmektedirler. Primatlardan (insanda dâhil), büyükbaş hayvanlardan, kedilerden, hamsterlardan ve denizaslanlarından izole edilmişlerdir. Spumaviruslar ile enfekte hücreler, birçok boşluktan dolayı köpüklü görünüme sahiptir ve genellikle çok çekirdekli dev hücreler şeklindedirler. İnsan köpüklü virüsü, şempanze (simian) köpüklü virusunun bir varyantıdır ve maymun ısırtığı ile elde edilmiştir (6). Spumavirus subfamilyasının ilk üyesi 1955' de belirlenmiştir. Makak maymunlarında, köpüklü vakuollü, dejeneratif lezyonları teşvik ettiği için bu virus, simian foamy virus olarak adlandırılmıştır (13).

Flaviviridae

Dünya genelindeki, hepatitlerin önemli nedenleri arasında olan Hepatit C virüsü (HCV), Flaviviridae familyasında yer alan hepacivirus türünün üyesidir (32).

Hepatit C Virüsü (HCV)

HCV genomu, dikkate değer dizi varyasyonları göstermektedir. Genom, yaklaşık 3000 amino asit rezidüsü uzunluğunda bir polipeptid prekürsör kodlar. Bu prekürsör protein, konak ve viral proteazlar tarafından; NH2 – Core – Envelope (E1) - E2A -E2B (E2p7) - NS2 (Nonstructural protein 2) - NS3 - NS4A - NS4B - NS5A - NS5B - COOH sırasında olacak şekilde en az 10 protein üretmek için ayrılır. HCV' nin yapısal proteinleri; Core, E1, E2A ve E2B' dir. Core proteini, kapsid proteinini, E1 ve E2 proteinleri ise zarf proteinlerini kodlarlar. Core proteininin, onkojenik potansiyel ile ilgili olduğu düşünülmektedir. NS2 - NS3 - NS4A - NS4B - NS5A - NS5B yapısal olmayan proteinleri, HCV replikasyonunda ve hücre fonksiyonlarının etkilenmesinde görev alırlar (33). HCV, klasik onkogen taşımamaktadır ama yapısal olmayan viral proteini NS3, NIH 3T3 hücrelerini transforme edebilir ve p53' e bağlanabilir. HCV proteinleri, interferon yanıtın antiviral etkilerini engelleyebilir (34). HCV, akut ve kronik karaciğer hastalıklarına, kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinoma neden olmaktadır (35). HCV aynı zamanda aritmojenik sağ ventrikül kardiyomyopatisi (ARVC), miyokarditis ve kardiyomyopatisinin de nedensel ajanı olarak düşünülmektedir (36).

HCV, 1989' da hepatit nedeni olarak keşfedilmiştir. Şuan dünya çapında 170 milyondan daha fazla insanın, HCV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Enfekte olan insanların çoğunluğu (%55-85) virusdan kurtulamamıştır. Serumlarında belirlenebilir persistan virus bulunması bu kişilerin kronik taşıyıcıları olduğunu göstermektedir. Gelişmiş uluslarda, HCV prevalansı genel popülasyonun %3' ünden daha azdır (Japonya %1,2 ve Amerika Birleşik Devletleri' nde %1,8). Bununla birlikte farklı uluslarda HCV prevalansı, genel popülasyonun %10' unu geçmektedir. Mısır' da, HCV prevalansı %10-30 arasındadır (33).

En etkili HCV nakli, kanın direkt perkütan (kan nakli veya enfekte vericilerden transplantasyon, ilaç enjeksiyonu) temasıdır. Tek küçük dozdaki perkütan temaslar (kaza eseri iğne batması), kanın mukozal teması veya serum kökenli sıvılar (enfekte anneden yavruya, enfekte partner ile yapılan seks), HCV' nin naklinde daha az etkilidir (37).

Sonuç olarak farklı faktörlere (yaş, cinsiyet ve çevre şartları gibi) bağlı olarak kanser gelişimi gözlenmektedir. Bununla birlikte global olarak, yaklaşık kanserlerin %20' sinin enfeksiyöz ajanlar ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (38). Onkogenik retrovirüsler, sahip oldukları onkogenler veya kodladıkları proteinler ile hücre proliferasyonunu teşvik ederek, kansere neden olmaktadır. Retrovirüslerin sahip olduğu onkogenler; mutasyon, gen amplifikasyonları ve translokasyonlar ile aktif hale gelerek malign karakterde tümör oluşumuna neden olur. Onkogeni bulunmayan retrovirüsler ise proviral ekleme mutajenezi denilen mekanizma ile provirusu, normal hücresel protoonkogenlerinin yanına entegre edip, ekspresyonlarını aktive ederek tümör oluşumuna neden olmaktadır. Bir hücrenin, bir retrovirüs ile enfeksiyonu sonucu virüsün o hücrenin genetik bileşeni haline gelmesi, tedaviyi güçleştirmektedir.

KAYNAKLAR

1. Yarbro JW. Oncogenes and cancer suppressor genes. *Semin Oncol Nurs* 1992; 8: 30-9.
2. Coffin JM, Hughes SH, Varmus HE, eds. *Retroviruses*. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1997.
3. Weiss RA. The discovery of endogenous retroviruses. *Retrovirology* 2006; 3: 67.
4. Gallo RC, Reitz MS. RNA tumor viruses. In: Hong WK, Bast RC, Hait WN, Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al. eds. *Holland-Frei Cancer Medicine*. 8th ed., Shelton Connecticut: People's Medical Publishing House; 2010: 279-91.
5. Maclachlan NJ, Dubovi EJ, eds. *Fenner's Veterinary Virology*. 4th ed. Oxford, Academic Press, Elsevier; 2011.
6. Levy JA. The Multifaceted Retrovirus. *Cancer Res* 1986; 46: 5457-68.
7. Baltimore D. Expression of animal virus genomes. *Bacteriol Rev* 1971; 35: 235-41.
8. Nathanson N, Holmes KV. Cellular Receptors and Viral Tropism. In: Nathanson N, ed. *Viral Pathogenesis and Immunity*. 2nd ed. California: Academic Press, Elsevier; 2007: 27-40.
9. Nathanson N, Robinson HL. Viral Oncogenesis: Retroviruses. In: Nathanson N, ed. *Viral Pathogenesis and Immunity*. 2nd ed. California: Academic Press, Elsevier; 2007: 146-57.
10. Boucher CAB. Retroviruses and retroviral infections. In: Cohen J, Powderly WG, Opal SM, eds. *Infectious Diseases*. 3rd ed. Philadelphia: Mosby; 2010: 1609-16.
11. Weiss RA. Retrovirus classification and cell interactions. *J Antimicrobial Chemother* 1996; 37: 1-11.
12. Cullen BR. Mechanism of action of regulatory proteins encoded by complex retroviruses. *Microbiol Rev* 1992; 56: 375-94.
13. Murphy FA, Gibbs EPJ, Horzinek MC, Studdert MJ. *Veterinary Virology*. 3rd ed. New York: Academic Press; 1999.
14. Sommerfelt MA. Retrovirus receptors. *J Gen Virol* 1999; 80: 3046-64.
15. Miller AD. Cell-surface receptors for retroviruses and implications for gene transfer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 11407-13.
16. Coakley E, Petropoulos CJ, Whitcomb JM. Assessing chemokine co-receptor usage in HIV. *Curr Opin Infect Dis* 2005; 18: 9-15.
17. Rutkowski MR, Green WR. The Immune Response to Monogenic Retroviruses. In: Dudley J, ed. *Retroviruses and Insights into Cancer* London: Springer; 2011: 219-59.
18. Bruland T. Studies of early retrovirus-host interactions, Viral determinants for pathogenesis and the influence of sex on the susceptibility to Friend murine leukaemia virus infection. (Doktora tezi), Trondheim, Norveç, Norveç Bilim ve Teknoloji Üniversitesi, Tıp Fakültesi; 2003.
19. Seliger B, Ritz U, Ferrone S. Molecular mechanisms of HLA class I antigen abnormalities following viral infection and transformation. *Int J Cancer* 2006; 118: 129-38.
20. Nathanson N, Birion CA. Innate Immunity. In: Nathanson N, ed. *Viral Pathogenesis and Immunity*. 2nd ed. California: Academic Press, Elsevier; 2007: 59-71.
21. Cupić M, Lazarević I, Kuljić-Kapulica N. Oncogenic viruses and their role in tumour formation. *Srp Arh Celok Lek* 2005; 133: 384-87.
22. McLaughlin-Drubin ME, Munger K. Viruses associated with human cancer. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1782: 127-50.
23. Zheng ZM. Viral oncogenes, noncoding RNAs, and RNA splicing in human tumor viruses. *Int J Biol Sci* 2010; 6: 730-55.
24. Yasunaga J, Matsuoka M. Human T-cell leukemia virus type I induces adult T-cell leukemia: from clinical aspects to molecular mechanisms. *Cancer Control* 2007; 14: 133-40.
25. Jones KS, Fugo K, Petrow-Sadowski C, et al. Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) and HTLV-2 use different receptor complexes to enter T cells. *J Virol* 2006; 80: 8291-302.
26. Essex M, McLane MF, Kanki P, et al. Retroviruses Associated with Leukemia and Ablative Syndromes in Animals and in Human Beings. *Cancer Research* 1985; 45: 4534-8.
27. Ruggieri A, Maldener E, Sauter M, et al. Human endogenous retrovirus HERV-K(HML-2) encodes a stable signal peptide with biological properties distinct from Rec. *Retrovirology* 2009; 16: 6-17.
28. Damania B. DNA tumor viruses and human cancer. *Trends Microbiol* 2006; 15: 38-44.