

Deri Malignitelerinde Viral Onkogenez

Dr.İlknur ÖZEN, Prof.Dr.Cengizhan ERDEM

A.Ü.T.F. İbni Sina Hastanesi Dermatoloji ABD, ANKARA

1950'li yılların başında elektron mikroskopunun keşfi ile virüsler ilk defa bazı hayvan tümörlerinde gösterilebilmiştir. Morfolojik olarak viral enfeksiyon içermeyen tümörlerde virüslere ait proteinlerin varlığı virionlar olmadan da viral onkogenezin olabileceğini anlamamıza yardımcı olmuştur. 1967 yılında Huebner ve Todaro'nun normal hücreler ile tümör hücreleri arasındaki majör farklılığın onkogen denen DNA genomunun küçük dizelerine bağlı olduğu ve bu onkogenlerin viral enfeksiyon veya çeşitli kimyasal maddelerle aktive olabileceği hipotezi ile viral onkogenezin moleküler devri başlamıştır (1).

Virüsler hücrelerde yapısal ve fonksiyonel hasarlara neden olabildikleri gibi onkojenik transformasyona yol açıp kanserojenik stimulus de oluşturabilirler. Transforme olan hücrelerin morfolojisi, biyokimyasal özellikleri, fonksiyonları değişir. Yeni membran protein ve gliko-proteinleri ortaya çıkar ve ölümsüz hücre kültürleri oluştururlar (2).

Viral onkogeneзде rol oynayan 5 mekanizma bulunmaktadır:

1- Direk onkolojik transformasyon oluşturucu etkisi olan viral genlerin konak hücreye integrasyonu, ki böyle genlere viral onkogen (v-onc) denilmektedir.

2- Normalde tümörojenik özellikte olmayıp hücrelerde büyüme ve çoğalmayı yöneten hücresel genlerin somatik mutasyonlar veya viral rekombinasyonla indüklenmesi, ki bu genlere hücresel onkogen (c-onc: Protoonkogen) denilmektedir (3,4).

3- Normal hücrelerde bulunan ve tümör gelişimini inhibe eden baskılayıcı genlerin inaktivasyonu veya kaybı, ki bu genlere antionkogen denilmektedir (3).

4- Viral eis- veya trans- etkili aktive edici faktörlerin etkisiyle normal hücresel genlerin etkinliklerinin artması. Cis-aktlvasyonda viral düzenleyici genler pro-

toonkogenlere komşu bölgeden integre olup onların etkilerini kuvvetlendirirken transaktivasyonda protoonkogenlere uzak bölgeden etki ederler (1,3).

5- Mutagenez: İnsersiyon, delesyon, translokasyon, transdüksiyon, amplifikasyon ve nokta mutasyon şeklindeki genetik değişime bağlı protoonkogenlerin aktive olup onkogen görevi yapmasıdır (5,6).

Virüslerin hücre üzerine etkileri şekil 1'de gösterilmiştir. Tümör gelişimi iki aşamada olmaktadır:

1- BAŞLATMA SAFHASI (İnitiation):

Kanserojen etkili ajanla düşük dozda tek seferde kısa süreli temas yeterlidir. Hücre DNA'sında irreversible değişikliğe yol açar.

2- İLERLETME VEYA HIZLANDIRMA SAFHASI (Promotion):

Kanserojen etkili olmayan ajanla yüksek miktarda, sık ve uzun süreli temas sonucu meydana gelir. DNA hasarı olmadığından reversible olarak kabul edilir. DNA'daki değişikliği koruyup diğer hücre serilerine aktarmak için gereklidir. İki fazdan oluşur:

i. Başlangıç fazı (Korwersiyon: Dönüştürme):

Tümör oluşturma potansiyeli taşıyan hücreleri gerçek tümör hücrelerine cönüştürür.

ü. Üretim fazı (Propagasyon):

Hücreler çoğalıp gözle görülür bir tümör kitlesi oluştururlar (7).

Normal hücrelerde büyüme ve farklılaşmadan sorumlu protoonkogenler; radyasyon, virüs veya kimyasal kanserojenlerle aktive olup onkojenik transformasyonu başlatabilirler (6). Onkojenik transformasyon, onkogenlerin hücre fonksiyonlarında görevli reseptörleri aktive edip sinyal ileti mekanizmaları üzerine etkisi ile ya deaktif bir protein oluşumuna yada normal proteinlerin aşırı yapımına bağlı oluşablmektedir (5). Hücre fonksiyonlarında görevli belli başlı 4 sistem bulunmaktadır ve bunlar Şekil 2'de özetlenmiştir.

Onkogenler fonksiyonlarına göre 5 gruba ayrılırlar:

1- G Proteinleri:

Hücre membranı İç yüzünde bulunan alfa, beta ve gama diye adlandırılan üç pollpeptitten oluşmuş düzen-

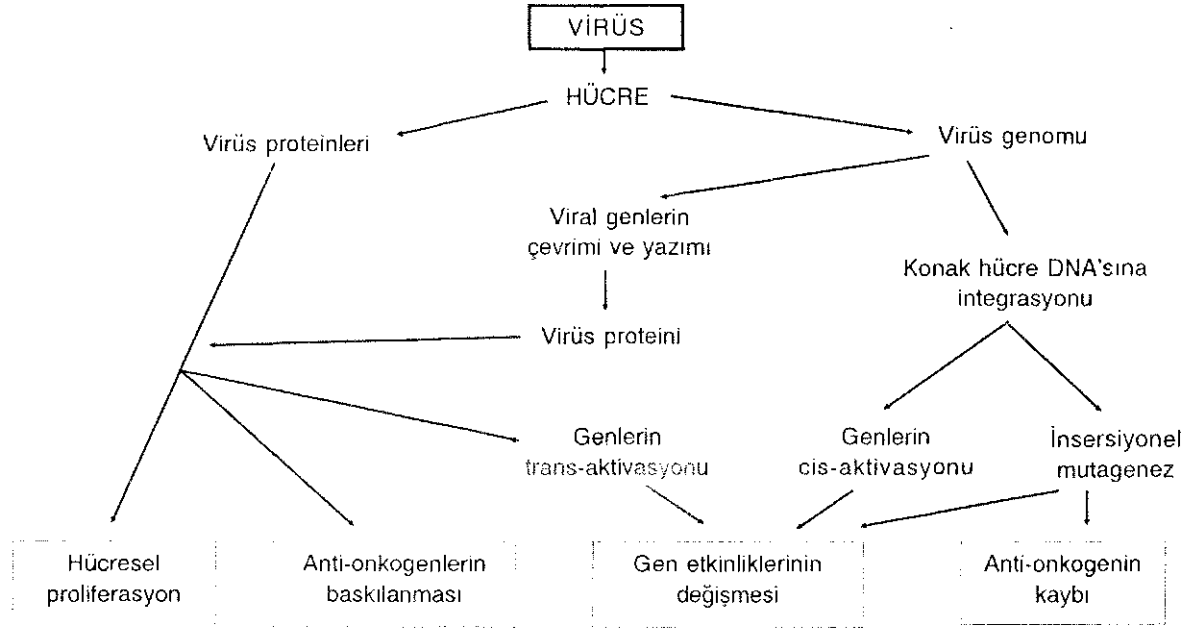
Geliş Tarihi: 30.04.1993

Kabul Tarihi: 19.11.1993

Yazışma Adresi: Dr.İlknur ÖZEN
A.Ü.T.F. İbni Sina Hastanesi
Dermatoloji ABD, ANKARA

TKlin Dermatoloji 1993, 3

153



Şekil 1. Virüslerin hücre üzerindeki etkileri.

leyici alt birimlerdir. GTP'az aktivitesinden sorumludurlar. Adenilat siklaz sistemi, tosfodiesteraz sistemi ve bazı iyon kanallarının kontrolünde önemlidirler. G proteini olarak rol oynayan onkogenler ras ailesidir; Ha-ras, Ki-ras, N-ras (5,8).

2- Protein kinazlar:

Hücrelerde sinyal ileti mekanizmalarının çeşitli basamaklarında rol oynayan protein kinazlar normal hücrelerde cAMP, cGMP, Diaçilgliserol (DAG) ve kalsiyum gibi hücre içi sinyallerle kontrol edilirler. Tümör hücrelerine özgü protein kinazlar ise büyüme faktörleri gibi hücre dışı sinyallerle aktive kinazlar ise büyüme faktörleri gibi hücre dışı sinyallerle aktive olurlar. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü, insülin, epidermal büyüme faktörü reseptörleri intrinsek tirozin kinaz aktivitesine sahiptirler (5,6).

Protein kinaz C ise tümör oluşumunun hızlandırma basamağında anahtar fonksiyona sahiptir. Çünkü formol esterleri, DAG'ın yerini alarak bu enzim üzerinden Na/H taşıyıcı sisteme etkileriyle onkogenezi başlatırlar (9).

Tirozin kinaz aktivitesine sahip onkogenler şunlardır:

- src	-erk
- yes	-met
-fgr	-pim 1
-fes/fps	-bel 1 ve bel 2
-ros	-abl

Serin-treonin aktivitesine sahip onkogenler şunlardır:

- mil/raf
-mos

3. Nükleer proteinler:

Direk olarak DNA'ya bağlanıp DNA replikasyonu başlatırlar. Bu genler dokunun çoğalmaya hazırlandığı embriyonel dönem, yara iyileşmesi gibi dönemlerde ihtiyaca bağlı indüklenirler ve hücreler terminal farklılaşmaya ulaştıklarında inaktif olurlar (5). Nükleer proteinler oluşturarak etki gösteren onkogenler şunlardır:

-rel	-C-myc	-myb	-ski
-fos	-L-myc	-Erb A	-evi 1
-jun	-N-myc	-ets	-abl

4. Büyüme faktörleri

Normal erişkin organizmasında hücre çoğalması ya hücrelerin terminal farklılaşma sonucu ölümlerini kompanse etmek (günlük doku rejenerasyonu) ya da yara iyileşmesi, enfeksiyon gibi durumlarda hücrelerin geçici olarak artan ihtiyaçlarını karşılamak için ortaya çıkmaktadır (5,9).

Epidermal büyüme faktörü (EGF) reseptör sayısı ile büyümenin hızı ve invazyon derinliği arasında direk ilişki bulunmuştur. Skuamöz hücreli karsinomda EGF ve EGF reseptörlerinde artma saptanmıştır (5,9).

Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), hem DAG ve P3 düzeylerini artırır hem de nükleer onkogenlerin hedef hücrelerindeki etkinliklerini kuvvetlendirir (4,10).

Fibroblast büyüme faktörü (FGF), kan damarlarının büyümesini indükleyerek angiogenezde rol oynadığından sürekli büyüyen tümörlerin kan ihtiyaçlarının sağlanmasında önemli rol oynar (5). Int-2 onkogeni, FGF üzerinden etki göstermektedir (8).

Koloni stimüle edici faktörlerden multi-CSF, interlökin 3 (IL-3) ve CSF, İse interlökin 4 (IL-4) olarak görev

1) ADENİLAT SİKLAZ SİSTEMİ

Stimulan faktör + Reseptör • G protein aktivasyonu • GTP hidrolizi → Adenilat siklaz enzim aktivasyonu → c AMP oluşumu • Protein kinaz C aktivasyonu ATP hidroliziyle proteinlerden fosfoproteinlerin oluşumu.

2) PROTEİN KİNAZ SİSTEMİ

Stimulan faktör + Reseptör » Protein kinazlarda sırasıyla oto fosforilasyon ve heterofosforilasyon → protein + ATP oluşumu.

3) FOSFODİESTERAZ SİSTEMİ

Stimulan faktör + Reseptör » G protein aktivasyonu → GTP hidrolizi Fosfodiesteraz enzimi aktivasyonu → PIPs'nin IP3 ve DAG'a dönüşümü

IP3 Ca²⁺ salınımının artması » Ca²⁺'a bağlı proteinlerde aktivasyon.

DAG • Protein kinaz c aktivasyonu » Na/H taşıyıcı sistem aktivasyonu » pH yükselmesi.

4) İYON KANALLAR

Şekil 2. Hücre fonksiyonlarında görevli olan belli başlı dört sinyal ileti mekanizması.

yapı B ve T lenfositleri ile mast hücrelerinin çoğalmasını stimüle ederler (5).

T hücre büyüme faktörü (TCGF) olan interlökin 2 (IL-2) ise aktif olmuş yardımcı T lenfositlerden salınır ve öldürücü T hücrelerinin proliferasyonunu indükler (5).

İnsülin mitojenik etkisi ise insülin benzeri büyüme faktörleri olan IGF 1: somatomedin C ve IGF 2: somatomedin A ile olan yapısal benzerliğinden kaynaklanmaktadır (5).

Transforme edici büyüme faktörleri (TGF), hücrelerde reversible olarak transformasyonu indükler, kontakt İnhibisyonu önler, hücrelerin serum ihtiyaçlarını azaltır, a ve p adında İki alt ünitesi vardır ve transforme fenotip için ikisinin de varlığı şarttır. TGF a normal erişkin dokuda bulunmaz ancak tümör hücrelerinde yaygın olarak bulunup tümör dokusunun büyümesini indükler (5,6). TGF p ise hem tümör hücrelerinde hem de normal hücrelerde bulunur. Hedef hücrenin tipi ve diğer büyüme faktörleri ile ilişkisine göre hücre çoğalmasını hem stimüle edici hem de İnhibe edici etkiye sahiptir (5).

Bombesin protein kinaz C'yi aktive ederek rol oynar (5).

Gastrin normal ve malign gastrointestinal sistem dokularının proliferasyonunu stimüle eder (5).

Genellikle hücresel proliferasyonun İndüklenmesinde birkaç büyüme faktörünün işbirliği gerekmektedir. Ancak PDGF ve bombesinin hücre kültüründe tek başlarına tüm mitojenik cevap ortaya çıkarabildikleri gözlenmiştir. Yapılan deneylerde, büyüme faktörlerine

karşı oluşan antikolar ile kanserli doku tedavi edilmeye çalışıldığında büyümenin inhibe olduğu ancak transforme fenotipin her zaman düzelmediği saptanmıştır (5).

Büyüme faktörü etkisine sahip onkogenler şunlardır:

-sis.....PDGF	-IL2
-int 2.....FGF	-IL3
-int 1.....morfojen	-GM-CSF

5. Reseptörler:

Normal hücrelerde tanımlanmayan DNA bölgelerinin tümör hücrelerinde aktive olup normalde bulunmayan reseptörler sentezlenmesine paraneoplastik etkinlik denmektedir. Onkogenler ya paraneoplastik reseptör etkinliği oluşturur ya da normalde bulunan reseptörlerin sayısını artırıcı etki gösterirler. Örneğin, tümör hücrelerinde ribonükleotid redüktazın kofaktörü olan FE²⁺'ye ihtiyaç arttığından Tansferrin reseptörlerinde artış saptanmıştır. Hızla çoğalan hücrelerin membran oluşturmak için düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptörlerinin sayısını arttırdığı gözlenmiş ve bundan dolayı LDL'ye antineoplastik maddeler bağlanıp selektif hücre ölümü oluşturulabileceği düşünülmektedir. Hücrelerin birbirine tutunmasında görevli fibronektinlere ait reseptörlerin ise tümör hücrelerinde azaldığı saptanmıştır (9).

-klt.....tirozin kinaz reseptörü
-sea.....tirozin kinaz reseptörü
-erb B.....EGF reseptörü
-neu.....EGF benzeri reseptörü
-fms.....CSF reseptörü
-erb A.....tiroid hormon reseptörü
-ros.....insülin ve TGF reseptörü

ANTİONKOGENLER

Hücre büyümesinin negatif kontrolünden sorumlu tümör gelişimini suprese eden genlerdir. Bu genlerdeki kayıp veya fonksiyon bozukluğu sonucu maligniteler oluşabilmektedir. Onkogenik virüslerin transformasyondan sorumlu olan proteinlerinin Rb veya p 53 gibi antionkogenlere bağlanıp onların proteolizi sonucu inaktivasyonlarına yol açtıkları gösterilmiştir. Rb ve p 53 iki farklı ancak parabl yoldan mitozu G safhasında durdurup tümör oluşumunu inhibe etmektedirler (11). Antionkogenlerin inaktivasyonunun rolü retinoblastom, VIIIm's tümörü kolon ve akciğer kanserleri ve vücudun pek çok farklı bölgesinde neoplazmlarla karakterize Li-Fraumeni sendromunda gösterilmiştir (11,12).

ONKOGENLERİN İŞBİRLİĞİ

Bir onkogenin aktivasyonu hücrelere büyüme avantajı sağlar ancak sınırlı etkiye sahiptir. Malign fenotipin tam olarak ortaya çıkması için karsinogenez mekanizmasının çeşitli kademelerinde rol oynayan en az iki onkogenin işbirliği gerekmektedir (8,10).

İMMÜN SİSTEMİN ROLÜ

immün sistemin major fonksiyonlarından biri günlük hücrel faaliyetler sırasında ortaya çıkabilen malign mutasyonlara bağlı oluşan anormal yapıdaki hücreleri tanıyıp yok etmesidir. Virüse özgü V antijeni, hücre genomuna integrasyonu ile oluşan T antijeni ve tümör spesifik transplantasyon antijeni (TST) sayesinde tümör hücreleri T lenfositlerce tanınır ve immün yanıt oluşturulur. Oluşan antikolar hem dolaşımdaki virüslerle birleşip serbest virüs oranını azaltır ve dolaylı olarak enfekte olabilecek hücre sayısının azalmasına yol açar, hem de antikora bağlı sitotoksiste denen tip II hipersensitivite reaksiyonu ile virüsle enfekte hücrelerin öldürülmesini sağlar. Dolaşımda serbest virüs ve antijen bulunmayan olgularda ise hücrel immünite rol oynamaktadır (3).

Kronik olarak antijen stimülasyonunun ise iki mekanizma ile lenfoma gelişimine neden olduğu düşünülmektedir (13).

1- Endojen C tipi onkorna virüslerini aktive etmesi. Kronik graft-versus-host hastalığında bu virüslerin aktive edilip blastojenik lenfoid dokularda malign değişikliğe yol açtığı gözlenmiştir.

2- Lenfoid dokularda hiperplazi ve sonuçta neoplaziyeye yol açması

ONKOJENİK VİRÜSLER

A) DNA VİRÜSLERİ:

1- Herpes grubu:

- * Herpes Simpleks virüsü (HSV)
- * Epstein-Barr virüsü (EBV)
- * Sitomegalovirüs (CMV)

2- Hepa DNA grubu:

- * Hepatit B virüsü (HBV)

3- Papova grubu:

- * Human papilloma virüsü (HPV)

B) RNA VİRÜSLERİ:

- * Human T hücre lenfotrofik virüsü (HTLV)

DNA VİRÜSLERİ

DNA virüslerinin kanserojen etkileri RNA virüslerine göre daha zayıftır. Replikasyonları için konak hücrenin DNA replikasyon mekanizmalarına ihtiyaçları olduğundan konak hücreyi DNA sentezine sokabilmek için özel sinyaller oluştururlar (5). Viral DNA'nın konak hücre DNA'sına integrasyonu sonucu virionlar oluşturulan sonra hücrelerin çoğu ölmekte, az bir kısmı da transforme hale geçmektedir (12).

SİTOMEGALOVİRÜS (CMV)

CMV enfeksiyonu yaygın olmasına rağmen CMV'ye bağlı hastalıklar nadir görülmektedir. %90 asemptomatik seyrederek. Uzun süreli latent enfeksiyona yol açıp gebelik, immün yetmezlik, sık kan transfüzyonları ile aktive olabilir (14). CMV'nin fibroblast

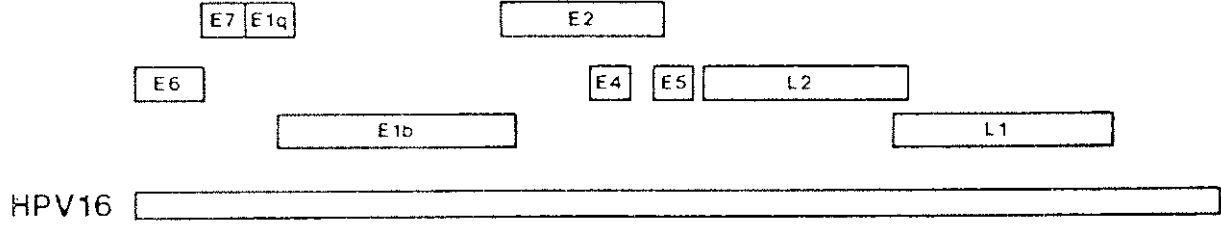
büyüme faktörünün yapımından sorumlu hücrel onkogeni aktive edip periferik dolaşım sisteminin endotelial hücrelerinde proliferasyona neden olarak Kaposi sarkomunun etyolojisinde rolü olabileceği savunulmaktadır. Ancak genetik duyarlılık ve immün supresyonun da önemli kofaktörler oldukları belirtilmektedir (1,15). Malnütrisyon; AIDS, Hodgkin lenfoma, lösemi gibi malign hastalıklar; Immünsüpresif ilaçların kullanımı; otoimmün hastalıklar ve transplantasyon sonrası gibi durumlarda Kaposi sarkomunun sık olduğu ve özellikle prednisolonla birlikte azotlopirin, siklofosfamid gibi immünsüpresifler kullanıldığında Kaposi sarkomunun daha kısa zamanda ortaya çıktığı vurgulanmaktadır (15).

HUMAN PAPILOMA VİRÜS (HPV)

HPV'nin 8000 baz çiftinden ibaret DNA'sı erken ve geç okuma dizilerinden oluşmaktadır. Geç okuma dizileri virüsün yapısal proteinlerini kodlar ve sadece replikasyonun olduğu prodüktif enfeksiyonlarda gösterilebilmiştir. Erken okuma dizileri ise düzenleyici ve transformasyondan sorumlu proteinleri kodlamaktadır. Bunları E1'den E7'ye kadar numaralandırılmışlardır ve Integrasyonagerek kalmadan trans-etki ile tümörögeni başlatabilmektedirler (1) (Şekil 3).

HPV, hücrede epizom halinde bulunduğundan kapalı halka şeklinin açılıp lineer konfigürasyon kazanması integre olabilmesi için gerekmektedir. Açılma ve integrasyondan E1 ve E2/4 bölgeleri sorumlu tutulmaktadır. E1'in varlığı epizomal lokalizasyonunun devamı için bir mesajdır ve bu mesajın olmaması veya anormal olması durumunda integrasyona geçiş olmaktadır. E2'nin aktivasyonu da malign hücrelerde yüksek derecede viral replikasyon için bir sinyaldir. Ancak E2 eksikliğinde hücre transformasyonunu direk indükleyen Ee ve E7 proteinleri devreye girmektedir, integrasyonu takiben E6 ve E7 proteinleri aktive olup transformasyonu başlatmaktadır (1).

HPV'nin 50 tipi bulunup klinikte verruca vulgaris, verruca plantaris, myrmecia wart, verruca plana juvenil, oral hairy leukoplaki, Heck hastalığı (fokal epitelyal hiperplazi), laringeal papillomatozis, Bovenoid papülozis, epidermodisplazia verrusiformis, condiloma accuminatum'dan sorumlu tutulmaktadır (16). HPV'ye bağlı laringeal papillomatozis larinkste skuamoz hücreli karsinomaya; condiloma accuminatum ise oral, anal ve servikal skuamoz hücreli kanserlere neden olabilmektedir. HPV'nin karsinom gelişiminde gerekli ancak tek başına yetersiz bir faktör olduğu belirtilip, kimyasal karsinojenler ve immünsupresyonun tümör oluşum sıklığı ve şiddetini arttıran önemli kofaktörler oldukları vurgulanmaktadır, immün yetmezliği olanlarda epidermodisplazia verrusiformisin gösterilmesi buna güzel bir örnektir. Bu hastalarda HPV tip 5 ve 8'in sık bulunduğu ve onkogenik potansiyelden sorumlu olduğu gözlenmiştir (1,16-18). immün yetmezliği olanlarda HPV tip 2,3,4,5,10; çok şiddetli immün yetmezliği olanlarda ise tip 26 ve 27 sık saptanmıştır (18).



Şekil 3. HPV'nin genomik organizasyonu

HPV tip 6 ve 11 düşük riskli tipler olarak bilinip sıklıkla oral mukoza, labialar ve perinede bulunur ve %90 benign lezyonlara neden olurlar. HPV tip 16, 18 ve 31 ise yüksek riskli tipleri oluşturup sıklıkla servikte bulunur ve %90 şiddetli displazi ve invaziv karsinomlara neden olurlar (1,17).

RNA VİRÜSLERİ

Revers transkriptaz enzimi içeren, onkojenik potansiyel taşıyan, zarflı, tek zincirli RNA virüslerine retrovirüsler denilmektedir. Bunlar iki grupta incelenmektedir (1,2,3,5,7).

YAVAŞ ETKİLİLER

- Yavaş etkili lösemi virüsleri bu grubu oluşturur
- Tümör gelişimi çok basamaktır.
- Tümör monoklonal gelişir.
- Latent periyodu uzundur.
- Sadece gag, pol ve env gibi yapısal proteinleri kodlayan genleri içerirler.
- Tax genleri olmadığından transformasyon detektifler.
- Viral DNA protoonkogenlerde cis- aktivasyona yol açarak tümör oluşturur. (Promotional insersiyon= Tetikleyici araya girme)

HIZLI ETKİLİLER

- Hızlı etkili lösemi ve sarkom virüsleri bu grubu oluşturur.
- Tümör gelişimi tek basamaktır.
- Tümör poliklonal gelişir.
- Latent periyodu kısadır.
- Yapısal proteinleri kodlayan genlere ilaveten onkojenik potansiyel taşıyan tax geni içerirler.
- Tax geni, yapısal proteinleri kodlayan genlerden birinin yerini aldığından replikasyon detektifler.
- Tax geninin oluşturduğu proteinin etkisi ile transformasyon sonucu tümör meydana gelir.

Replikasyon detektif olan hızlı etkili virüsler ancak eksik yapısal proteinlerini kodlayan gene sahip yardımcı bir virüs varlığında çoğalabilirler. Hızlı etkili RNA tümör virüsleri aslında yavaş etkili lösemi virüslerinden köken alırlar. Yavaş etkili virüsler çoğaldıkları hücrenin

genomuna girdikleri bölgeden yeni gen dizileri alıp hücredeki genlerde eksilmeye yol açarlar. Bu yeni genetik bilgi de virüslere akut transforme edebilme yeteneği kazandırdığından onkogen olarak kabul edilmektedir. Örneğin retrovirüslerin prototipi olan Rous sarkoma virüsü transforme edici özelliğini src hücre onkogeninden alıp tavuklarda fibroblastları etkileyerek sarkom oluşturmaktadır (4).

Tüm retroviral onkogenler, provirüslerin protoonkogenlerle kombinasyonu sırasında nasıl protoonkogenler viral genleri alabiliyorsa retrovirüslerin de protoonkogenlerden gen dizileri almasıyla oluşmaktadır. Böyle translokasyon sonucu yüksek onkojenik potansiyele sahip virüsler meydana gelmektedir (5).

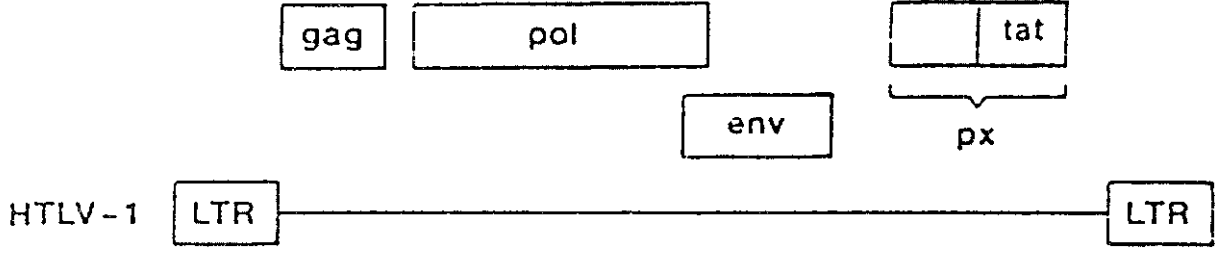
Aktive olmuş protoonkogenlerin transforme edici potansiyellerini saptamak için bunlar ölümsüz hücre serilerine transfer edilerek incelenmişlerdir ki bu olaya transfeksiyon denilmektedir. Deneyler sırasında retrovirüslerde bulunmayan aktif hücre onkogenler saptanmıştır. Zaten bugün bilinen 40'dan fazla hücre onkogen olmasına rağmen ancak 24 adet viral onkogen bulunmaktadır (5).

Onkojenik retrovirüslere bağlı tümörögenез yüksek derecede dokuya ve türe özgüllük taşımaktadır, ilaveten hücrenin belirli bir gelişim ve diferansiyasyon evresinde olması da önemlidir (5).

HUMAN T-LENFOTROFİK VİRÜSÜ

Morfolojik olarak C tipi retrovirüstür. Çeşitli hematopoietik hücreleri enfekte edebilirler ancak en çok CD4 denen yardımcı T hücrelerini etkilerler. Şekil 4'de HTLV genomu şematize edilmiştir. 3' ve 5' uçlarında tekrarlayan U3R ve U5 dizilerinin kombinasyonundan oluşan LTR (long terminal repeats) segmentlerinin ortasındaki bölgede yapısal proteinleri kodlayan gag; revers transkriptaz enzimini kodlayan pol ve iki zarf proteinini kodlayan env genleri bulunmaktadır. LTR segmenti ortadaki genlerin regülasyonunu düzenleyici sinyaller içermektedir. Px birimi ise transformasyonu sağlayıcı tax=tat genini içermektedir. Tax geni hem çoğalma hızını arttırmakta hem de IL 2 ve IL 2 reseptör oluşumunu arttırmaktadır (1).

HTLV'nin insanlarda hastalık oluşturan 5 tipi saptanmıştır (16).



Şekil 4. HTLV-1'in genomik organizasyonu.

* HTLV 1: Erişkin T hücre lösemisi (ATLL), myeloplat ve tropikal spastik parapareziden sorumlu tutulmaktadır.

* HTLV 2: Hairy celi lösemi ve kutanöz T hücre lenfomalann etyolojisinde rol oynamaktadır.

* HTLV 3= HIV 1: AİDS'in etkeni olarak bilinmektedir.

* HTLV 4= HIV 2: Batı Afrika'deki AIDS'II olgularında rolü olduğu düşünülmektedir.

* HTLV 5: Kutanoz T hücre lenfomalardan sorumlu tutulmaktadır.

HTLV 1, T lenfositlerini monoklonal proliferasyona uğrattı ve ölümsüzleştirmektedir, ispanya, Japonya, Karibler, Afraki ve ABD'nin güneydoğusunda endemiktir (1,16). Endemik olmayan bölgelerde ise uyuşturucu kullananlar ve sık kan transfüzyonu yapılanlarda yüksek oranda tespit edilmiştir. HTLV 1'in onkojenik potansiyel göstermesinde enfeksiyonun giriş yolu, virüsün dozu, konağın immün cevabı ve hastanın yaşı önemli faktörlerdir (1,19). HTLV enfeksiyonu ile malignensinin ortaya çıkışı arasındaki latent dönem kişinin yaşı ile ilişkilidir. Latent dönem konjenital enfeksiyonlarda 40 yıl gibi uzun bir süre alırken, erişkin dönemde bir kaç yıl gibi kısa bir sürede ortaya çıkmaktadır (1). Mikozis fungoides, Sezary sendromlu hastalarda da serolojik olarak %15 HTLV 1 enfeksiyonu saptanmıştır. Bu hastaların cilt ve lenf nodlarındaki Langerhans hücrelerinde C tipi retrovirüslere benzer partiküllere rastlanmıştır (1,20).

HTLV 3 daha çok enfeksiyözdür ve hücrelerdeki sitopatik etkisi daha belirgindir (19). Monosit ve makrofajlar bu virüsün rezervuar yeri olarak görev yapmaktadırlar. HTLV 3 T hücrelerini lize uğratarak genellikle B hücre lenfomalara ve Kaposi sarkomuna yol açmaktadır (2,3,13,16). HIV enfeksiyonunda ortaya çıkan maligniteler transplantasyon hastalarındaki malignitelere benzer ancak daha az diferansiye ve daha agresif özellik göstermektedir (3,13).

PARVO VİRÜS

En küçük DNA virüsü olan ve onkojenik özelliği bulunmayan bu virüsün spontan, kimyasal veya viral olarak indüklenen karsinogenezi in vivo olarak suprese edebildiği gösterildiğinden önemlidir. Onkojenik virüs içeren tüm hücre serilerinin parvo virüs ile enfekte olduklarında parvo virüsün replikasyonu sırasında öldükleri gösterilmiştir (21).

KAYNAKLAR

1. Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW, Harris MN, Baker D. Cancer of the skin. WB Saunders Company, Philadelphia 1991.
2. Potgieter LN. Pathogenesis of viral infections. Vet Clin North Am; Small Anim Pract 1986; 16:1049-74.
3. Rapp F, Corry JM. Viral oncogenesis and the immune system. Cancer Detect and Prev 1990; 14:437-44.
4. Van Ormondt H, Van der eb AJ. The role of oncogenesis in the pathogenesis of cancer. Neth J Med 1986; 29:49-52.
5. Marks F. What's new In oncogenes and growth factors? Path Res Pract 1987; 182:831-48.
6. Wagner R, Krontiris T. Oncogenes and human malignancy. Advances in Dermatology 1988; 3:277-91.
7. Boyd NM, Reade PC. Mechanisms of carcinogenesis with particular reference to the oral mucosa. J Oral Pathol 1988; 17:193-201.
8. Klinken SP. Oncogenes. Past, Present and future. Clin Exp Pharmacol Physiol 1989; 16:505-9.
9. Dietel M. What's new in receptor mediated growth promotion of normal and malignant cells? Path Res Pract 1987; 182:431-42.
10. Haber M, Stewart BW. Oncogenes, a possible role for cancer genes in human malignant disease. Med J Aust 1985; 142:402-6.
11. Levine AJ, Momand J, Finlay JA. The p53 tumor suppressor gene. Nature 1991; 351:453-6.
12. Weinberg RA. The genetic origins of human cancer. Cancer 1988; 61:1963-68.

13. Penn I. Lymphoproliferative diseases in disorders of the immune system. *Cancer Detect Prev* 1990; 14:415-22.
14. Kingsbury DT, Wagner GE, Segal GP. *Microbiology*, Wiley Medical 1985.
15. Di Giacomo V, Nigro D, Trocchi G, Meloni F, Verallo P, Bottazi M, Bellisario G. Kaposi's sarcoma following corticosteroid treatment for temporal arteritis - a case report. *Angiology* 1987; 38:56-61.
16. Arnold HL, Odom RB, James WD. *Andrews. Diseases of the skin*, WB Saunders Company, Philadelphia, 1990.
17. Reid R, Greenberg M, Jenson AB et al. Sexually transmitted papilloma viral infections. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156:212-22.
18. Pfister H. Human papilloma viruses and impaired immunity vs epidermodysplasia verruciformis. *Arch Dermatol* 1987; 123:1469-1516.
19. Gallo RC. Human T-cell leukemia (Lymphotropic retroviruses and their causative role in T-cell malignancies and acquired immune deficiency syndrome. *Cancer* 1985; 55:2317-23.
20. Rooney N, Bleehen SS, Hamed AM, Slater DN. Type C retrovirus particles in skin and lymph nodes in patients with mycosis fungoides. *Br J Dermatol* 1983; 109:702.
21. Faisst S, Schlehofer JR, Hausen H. Transformation of human cells by oncogenic viruses supports permissiveness for parvo virus H-1 propagation. *J Virol* 1989; 63:2152-58.