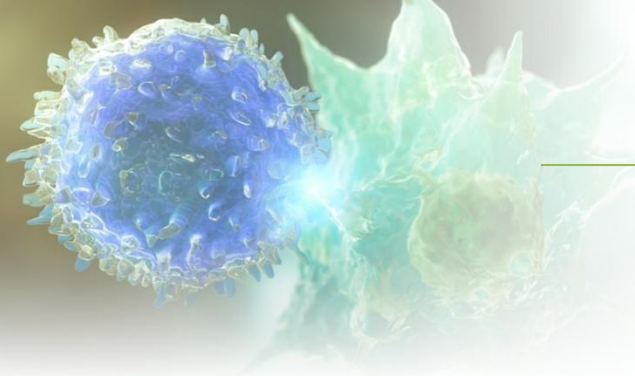


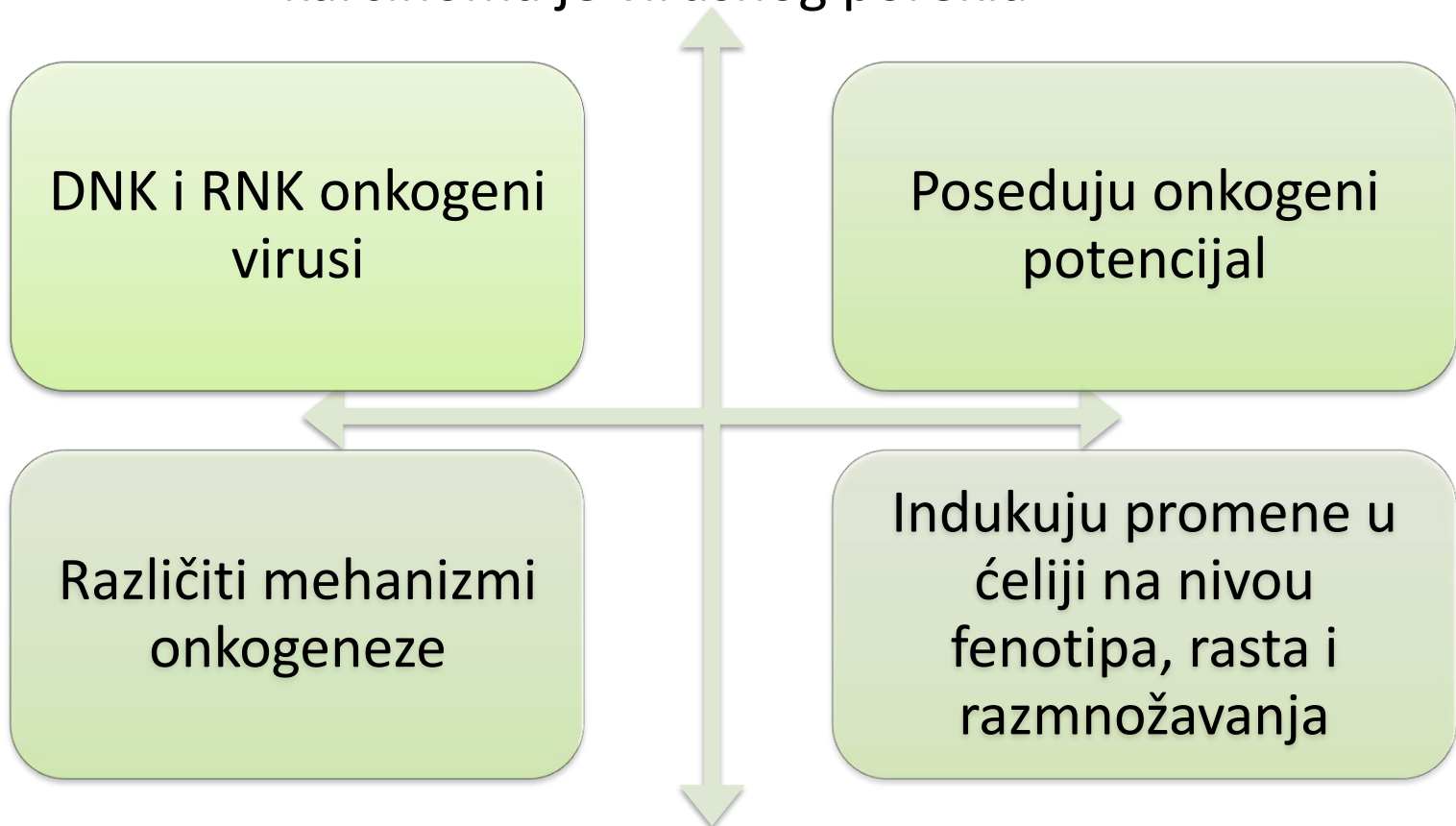
TRANSFORMACIJA ĆELIJE

tumorskim virusima



ONKOGENI (TUMORSKI) VIRUSI

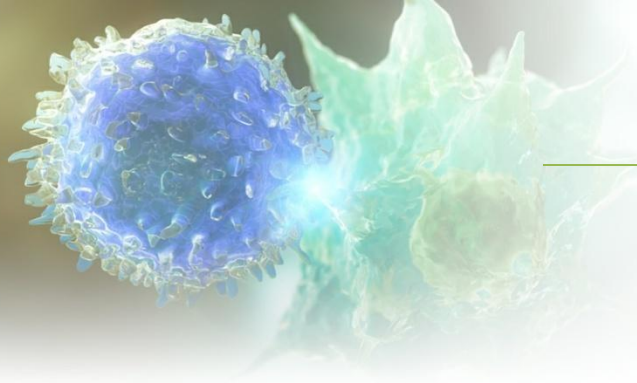
Virusi sposobni da transformišu određene ćelije ili izazivaju tumore u odgovarajućim specijesima. Oko 15% svih humanih karcinoma je virusnog porekla



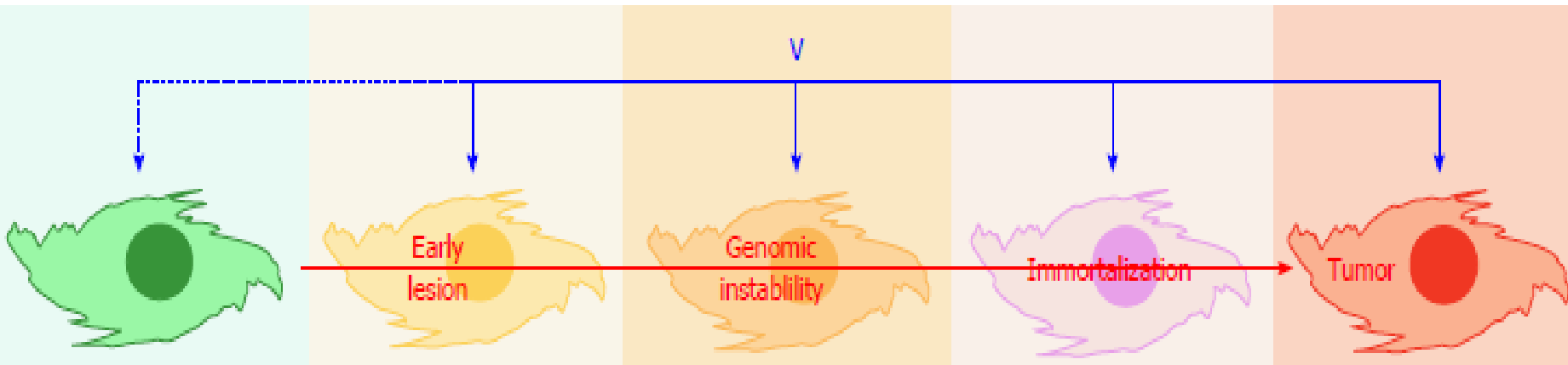
Karakteristike virusom transformisane ćelije

- Prisustvo virusnog genoma (integriran u ćel. genom ili u epizomalnom obliku)
- Gubitak kontrole rasta (gubitak kontaktne inhibicije, hromozomske promene)
- Morfološke promene :
 - citoskeleta
 - citoplazmatske membrane (sastav i transport)
 - ekstracelularnog matriksa (fibronektin)
- Ekspresija tumorskih antigena





Mehanizmi transformacije ćelije onkogenim virusima



Virusna
Infekcija

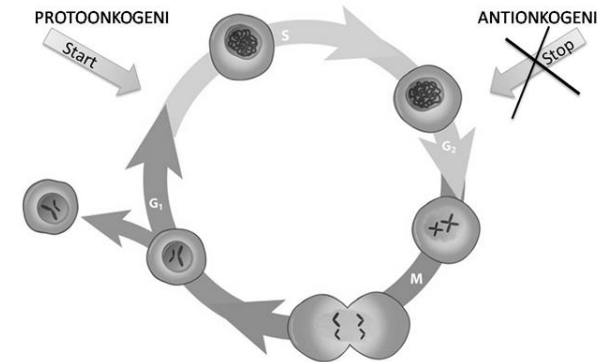
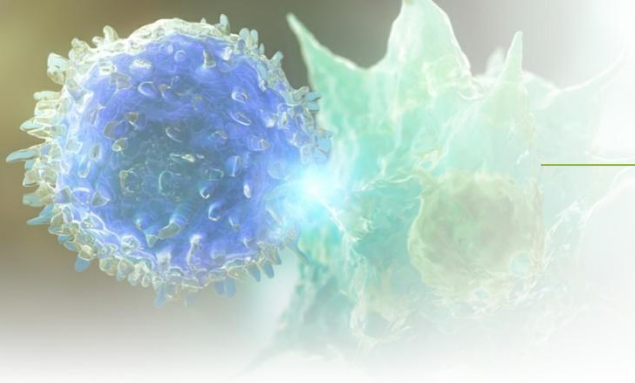
Ispoljavanje mehanizama transformacije

- ✓ Poremećaj kontrole ćelijskog ciklusa
- ✓ Imunomodulacija
- ✓ Inhibicija apoptoze
- ✓ Inhibicija DNK popravki

Progresija

Transformacija i
proliferacija

Kontrola rasta i razmnožavanja ćelija

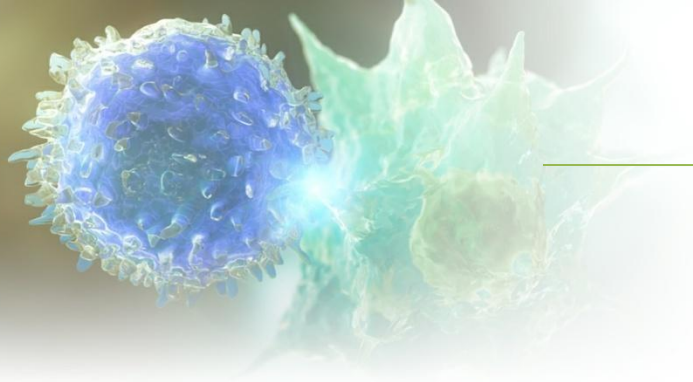


PROTOONKOGENI (C-onc)

1. Stimulacija rasta i razmnožavanja ćelije
2. U ćelijama sisara otkriveno ih je preko 100

ANTIONKOGENI (Tumor supresorski geni):

1. Rb inhibira deobu ćelije i replikaciju DNK
2. p53 sprečava ulazak ćelije u „S“ fazu deobnog ciklusa



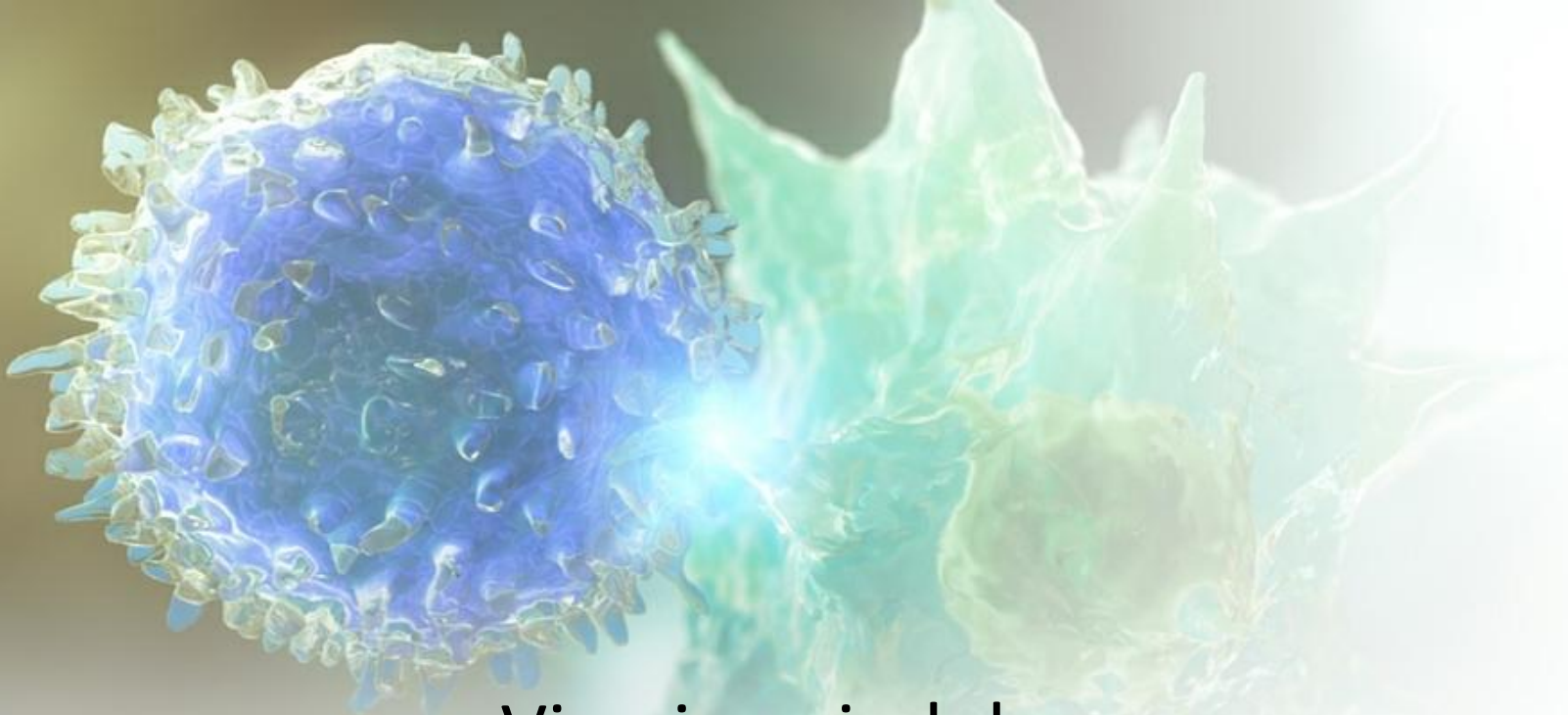
Kontrola rasta i razmnožavanja ćelija

PROTOONKOGENI



ANTIONKOGENI

Ćelijski ciklus u ravnoteži

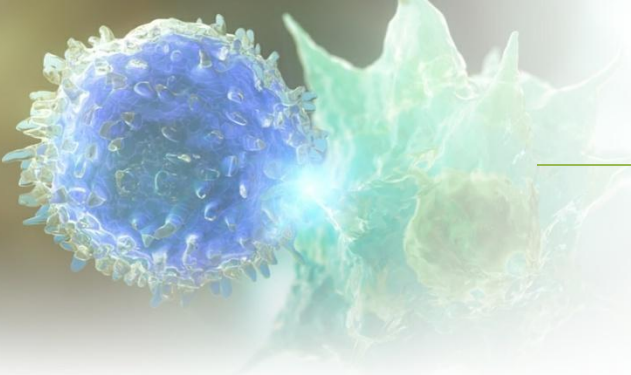


Virusima indukovana

maligna transformacija ćelije predstavlja etapu
u kompleksnom procesu
nastanka tumora

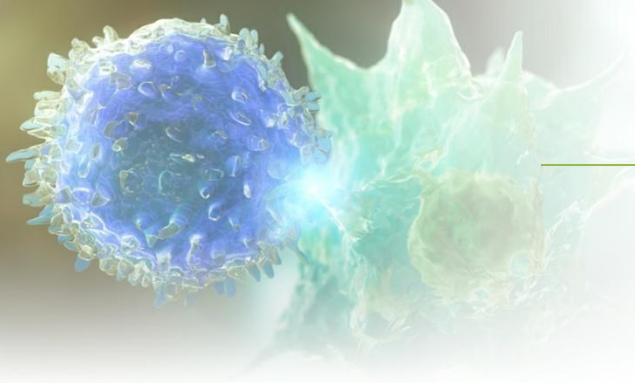


ONKOGENI (TUMORSKI) VIRUSI



Humani virus	Virusni onkogen	Tumor
HPV	E6 i E7	Karcinom grlića materice, Tumori oralne šupljine i anogenitalne regije
MCV	T- antigen	Karcinom Merkelovih ćelija
EBV	LMP1	Limfomi: Burkit, Hodgkin, non-Hodgkin, NK-, T-, i B- ćelijski; Nazofaringealni i gastrični karcinom
KSHV/ HHV-8	LANA	Kapoši sarkom
HBV	X protein	Hepatocelularni karcinom
HCV	C protein	Hepatocelularni karcinom
HTLV-1	Tax protein	T-ćelijska leukemija odraslih

DNK TUMORSKI VIRUSI: HPV



L1 protein kapsida



L2 protein kapsida



Virusna
DNK

- ✓ epiteliotropni virusi
- ✓ preko 200 tipova
- ✓ u odnosu na onkogeni potencijal: nisko i visoko onkogeni tipovi
- ✓ Izazivaju benigne i maligne promene na koži i sluzokoži različitih lokalizacija kod ljudi

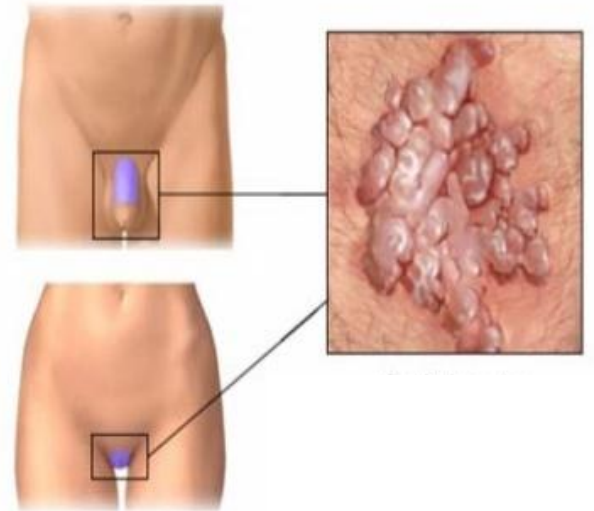
Karakteristike HPV infekcije

HPV infekcija – tipična lokalna infekcija

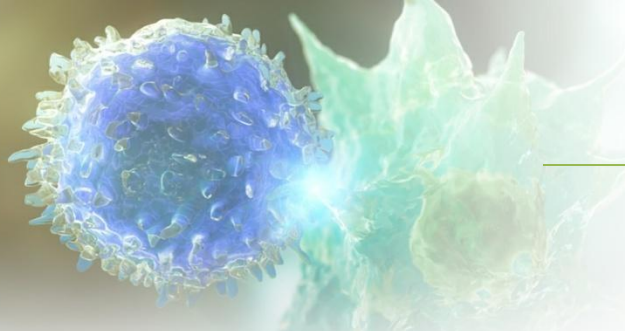
Prenošenje: - direktan kontakt *mikrolezije kože i/ili sluzokože
- vertikalno (retko)

Kliničke manifestacije:

- ✓ obično asimptomatska ili subklinička (70-80%)
- ✓ Simptomatska



Kliničke manifestacije HPV infekcije



HPV **NISKOG**
onkogenog potencijala:
Benigne izrasline
na koži i sluzokožama



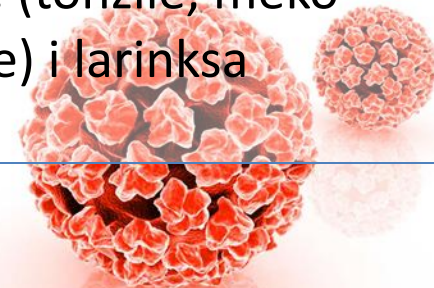
Bradavice kože: plantarne/ravne ili
ispupčene (tipovi 1-4)
Anogenitane bradavice/kondilomi (6 i 11)
Laringealni papilomi tipovi 6 i 11
Benigni tumori usne duplje

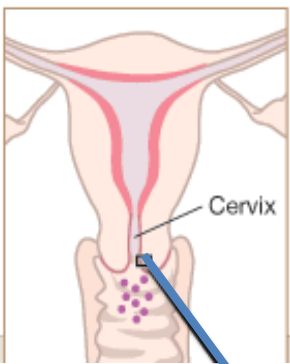
HPV **VISOKOG**
onkogenog potencijala:

HPV tipovi
16,18,31,33,35,39,45,
51,52,58,59...



Karcinom grlića materice, penisa
Karcinomi usne duplje (tonzile, meko
nepce, pod usne duplje) i larinksa





Zdrav epitel Lezije skvamoznog epitela Karcinom grlića materice

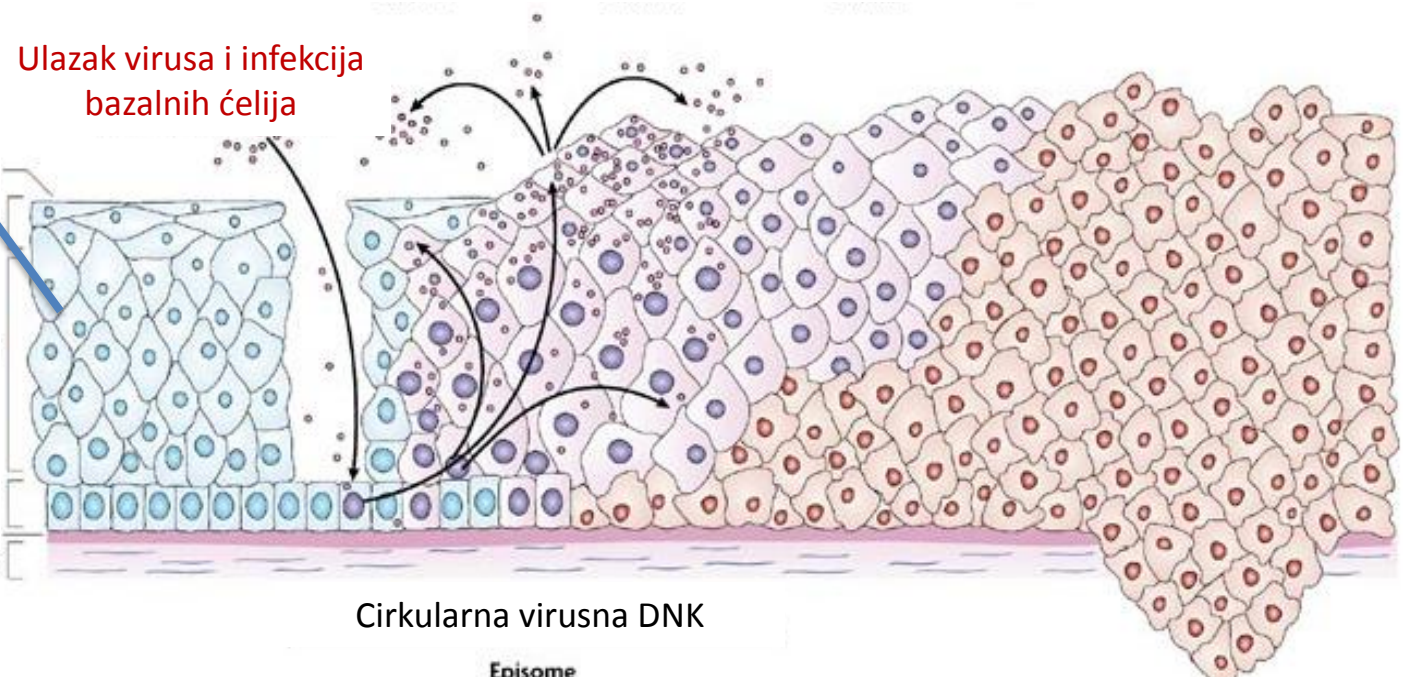
Ulazak virusa i infekcija bazalnih ćelija

Skvamozni epitel
Površinski sloj

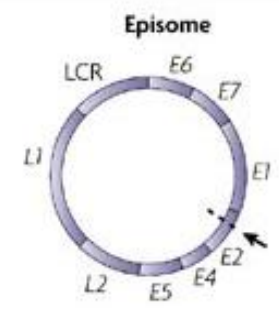
Srednji sloj

Bazalni sloj
Dermis

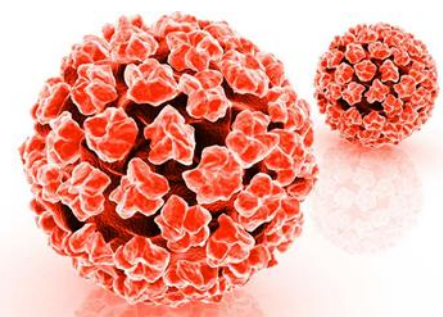
Dermis



Cirkularna virusna DNK

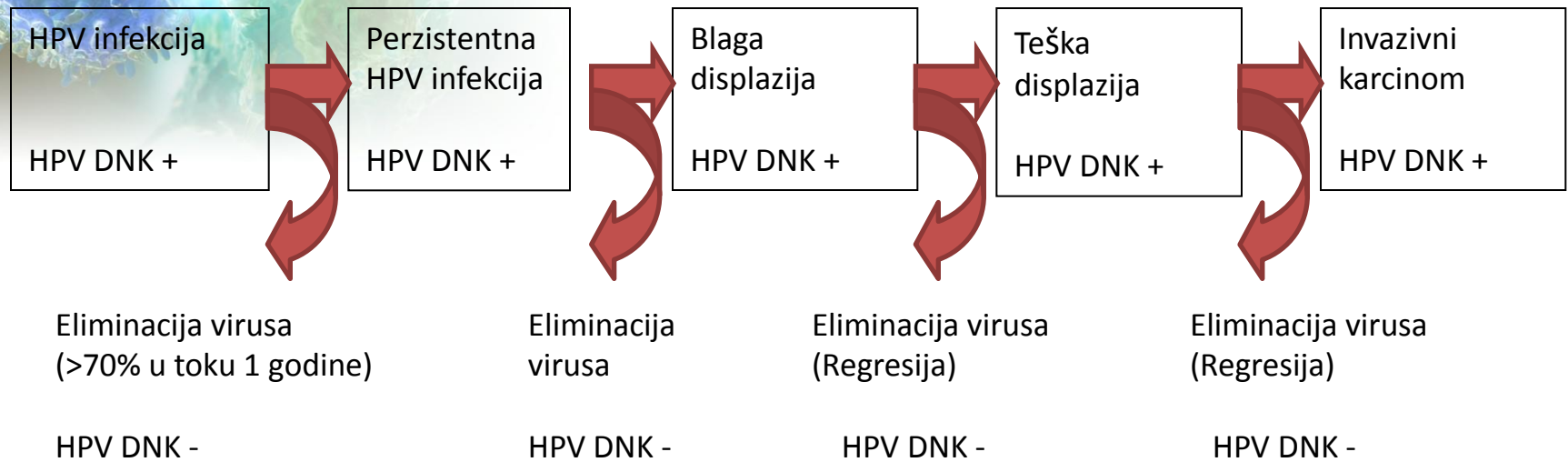


Integrirana virusna DNK i ekspresija E6 i E7 HPV proteina

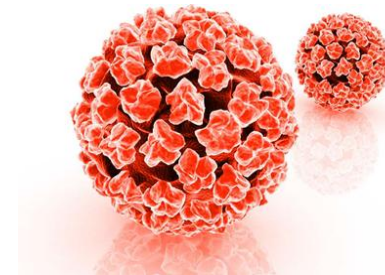
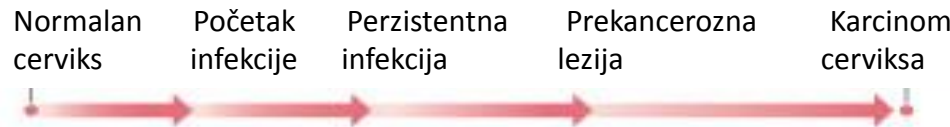


>90% inficiranih elimiše virus u toku 2 godine od infekcije

Patogeneza HPV infekcije



Godine (prosek 20 godina)



Molekularna dijagnostika HPV infekcije

- Uzorci

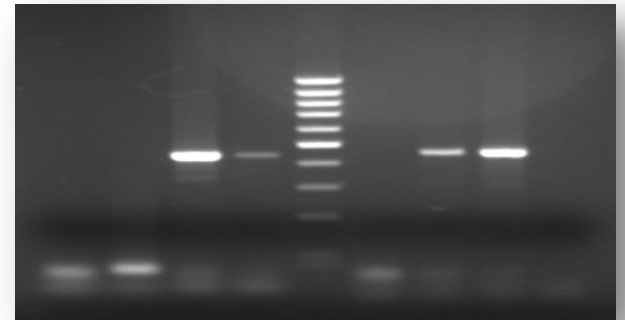
Ekto/endocervikalni bris, bioptat promene/tumorskog tkiva

- Molekularna dijagnostika

- Korak 1. Screening

Da li je virus prisutan u uzorku (virusna DNK)?

- PCR
- Tehnika hvatanja hibrida



- Korak 2. Genotipizacija

Ako je rezultat koraka 1. pozitivan, radi se HPV tipizacija

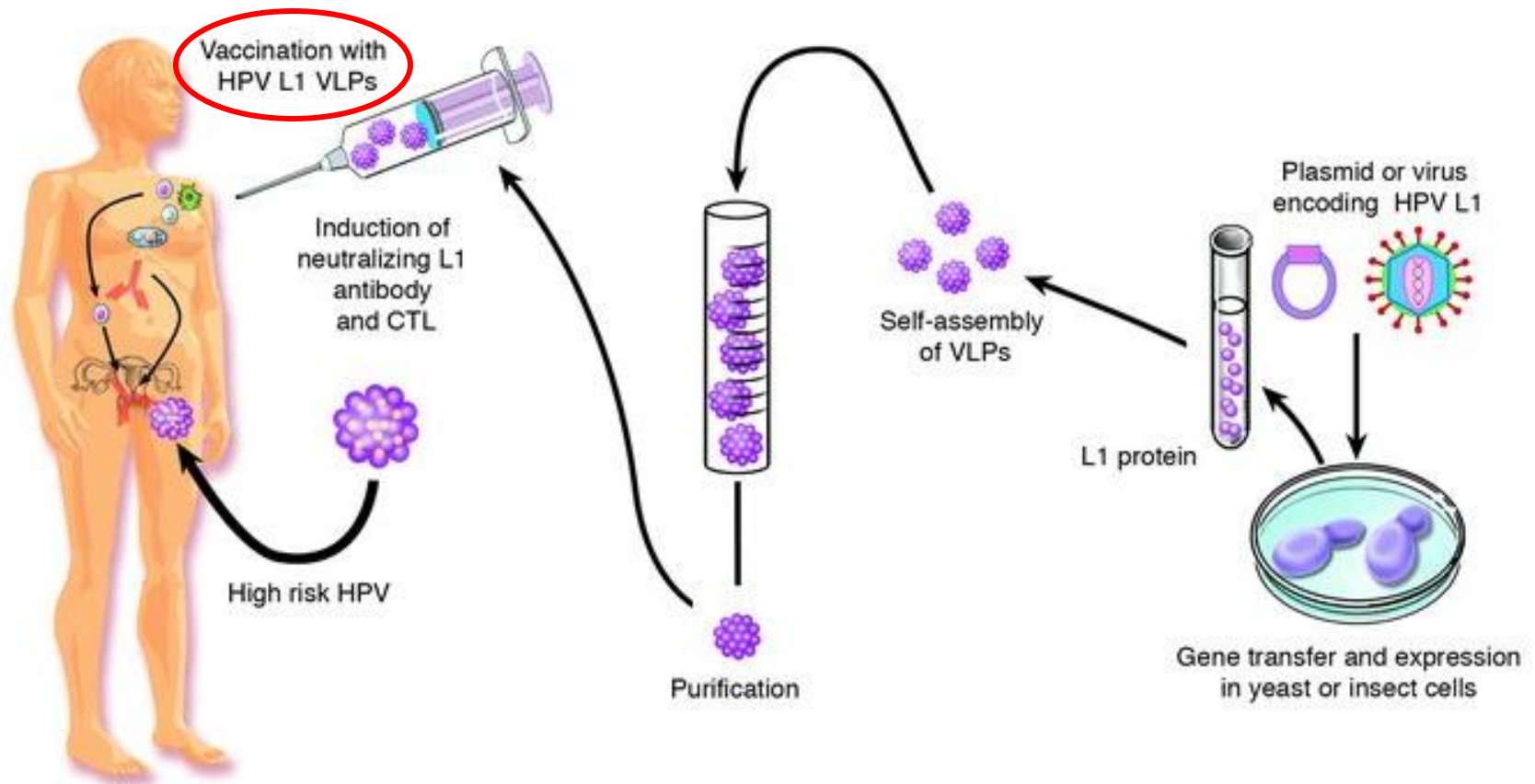
Metode:

- DNK sekvenciranje
- Reverzna hibridizacija
- PCR
- Tehnika hvatanja hibrida i dr.

Prevenција HPV infekcije

Rekombinativne VLP vakcine (subjedinične)

VLP (*engl.* Viral-like particles)=Virusima slične čestice



Kako deluju protektivna anti HPV At

