

# Viral Karsinogenez

Ruşen AYTAÇ\*, Aysun KALE\*\*, Cem DEMİREL", idris KOÇAK\*\*, Hikmet YAVUZ\*\*\*

\* Uz.Dr.AÜ Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD,

\*\* Arş.Gör.Dr.AÜ Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD,

\*\*\* Prof.Dr.AÜ Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, ANKARA

## TARİHSEL GELİŞİM

Bilimsel değer taşıyan ilk gözlemler yüzyılımızın başında Danimarka'da gerçekleştirilmiştir. 1908'de kuşlardaki lösemnin, 1911'de ise civcivlerdeki sarkomun "taşınabilir" olduğu gösterilmiştir. Bu gözlemler viral onkolojinin temelini oluşturmuştur.

P.Rous, civcivlerdeki sarkom dokularından hazırlanan ve bakterilerin geçişine izin vermeyen filtrelerden süzülerek elde edilen ekstrelehn başka civcivlere enjekte edilmesi ile, birkaç hafta içinde, aynı türden tümörlerin oluştuğunu göstermiştir (1).

1930'lu yıllarda R.Shope tavşanlar üzerinde yaptığı çalışmalarını yayınlamıştır. Yaban tavşanlarının ayak tabanında yerleşimli fibromatöz tümörlerden elde edilen hücreden arındırılmış ekstreler, diğer tavşanlarda da tümörlerin gelişimine yol açmaktadır. Bu ekstrelerin içinde yer alan virüse daha sonraları, Shope'un fibroma virüsü adı verilmiştir. Başlangıçta benign olan bu papillomların zamanla ve spontan olarak skuamöz hücreli karsinomlara dönüştüğü anlaşılmıştır.

1950'li yıllarda Gross, Steward ve Eddy farelerde görülen lösemi virüslerine ilişkin araştırmaları ile dikkat çekmişlerdir. Bu sayede viral onkoloji alanına ilgi daha da artmış ve insan tümör virüslerini araştırmaya yönelik özel programlar başlatılmıştır.

1960 ve 1970'li yıllarda geniş çaplı araştırmaların sonucunda "reverse transcriptase", rekombinant DNA teknolojisi, onkojenler ve tümör supresör genleri gibi önemli buluşlar ve kavramlar ortaya çıkmıştır.

insanlarda onkojenlik özelliklere sahip başlıca virüsler, ilgili alt tipleri ve tümör oluşumuna yardımcı faktörler Tablo Tde gösterilmiştir.

Geliş Tarihi: 24.6.1995

Yazışma Adresi: Dr.Ruşen AYTAÇ  
AÜ Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları  
ve Doğum ABD,  
06100 Dikimevi, ANKARA

## İNSAN RETROVİRÜSLERİ

İlk olarak tarif edilen tümör virüslerinin her ikisi de retrovirüsler ailesindedir. Bunların ilki Ellermann ve Bangin 1908'de tanımladığı lösemi virüsü, diğeri de, P.Rous'un 1911 yılında tarif ettiği kuşlardaki sarkoma virüsüdür.

Geçen son 25 yılda retrovirüsler üzerinde yapılan çalışmalarda "reverse transcriptase", onkojen ve gen tedavisi gibi önemli buluşlara ulaşılmıştır.

VV.Jarrett'in kedilerdeki lösemi virüsünü keşfi ve bu virüsün laboratuvar koşulları dışında da hastalık oluşturduğunun anlaşılması, insanlardaki lösemi türleri açısından yürütülen çalışmalara hız vermiştir (2).

H.Temin ve D.Baltimore retrovirüslere özgül "reverse transcriptase" (RT) enzimini keşfederek Nobel ödülü ile onurlandırılmışlardır (3,4).

## HTLV-I

### (Human T-celi leukemia virus-type I)

Bu insan retrovirüsüne ilişkin ilk yazılar 1980 ve 1981 yıllarında yayınlanmıştır. HTLV-I erişkin T-hücreli lösemnin etyolojik ajanıdır. Bu tip lösemi Japonya'nın güney adalarında, Karayipler'de ve Afrika'da rastlanan endemik bir hastalıktır. Erişkin T-hücreli lösemi (Adult T-cell leukemia, ATL) olgun CD 4(+) lenfositlerin malignitesidir. Son derece agresif bir tümördür. Tanı konduktan sonraki ortalama yaşam süresi 3-4 aydır. İç organları ve cildi tuttuğu gibi, hiperkalsemi de oluşturmaktadır. HTLV-I ile enfekte olan bir kişinin ömrü boyunca ATL'e yakalanma riski %Tdir. Lösemnin gelişmesi, genellikle ilk enfeksiyondan 20-30 yıl sonraya rastlamaktadır.

Retrovirüsler genel olarak lösemi virüsleri olarak anılmakta İse de, ilgili buldukları hastalıklar arasında osteoporoz, aplazi, İmmün yetmezlik, nöropatiler de yer almaktadır (5-7).

Bu patolojilere özgü spesifik risk faktörleri kesin olarak bilinmemektedir.

Tablo 1. İnsanlarda onkogenik özelliklere sahip virüsler  
Table 1. Human viruses with carcinogenic properties

Virüs Grubu	Tip	İlgili Tümör Tipleri	Kofaktörler
Adenovirüsler Hepadnavirüs Herpes virüs	Tip 2, 5, 12 Hepatitis B (HBV) Epstein-Barr (EBV)	– Hepatosellüler karsinom Burkittlenfomasi, immünoblastik lenfoma Nazofaringeal karsinom	– Aflatoksin, Alkol, Sigara Sıtma immün yetmezlik HLA genotipi
Papillomavirüsler	HPV-16,18,33,39 HPV-5,8,17	Anogenital kanserler Cilt kanserleri	Sigara? Genetik bozukluk Gün ışığı
Polyomavirus	BK, JC	Nöral tümörler? insulinomalar?	
Retrovirüsler	HTLV-I HTLV-II	Erişkin tip T-hücreli lösemi "Hairy-cell" lösemi	–

### HTLV-II (Human T-cell leukemia virus type-II)

Bilinen bu ikinci insan retrovirüsü ilk olarak garip bir "hairy-cell" lösemi formundan izole edilmiştir. HTLV-I'den farklı olarak herhangi bir endemik hastalık ile bağlantılı değildir. Ayrıca, spesifik bir lösemi tipi ile ilişkisini kanıtlayacak oranda bulgular henüz mevcut değildir.

### HIV (Human Immunodeficiency virus)

HIV-1 ve HIV-2 virüsleri retrovirüslerin lentivirüsler adı verilen alt grubunda yer almaktadır. Tıpkı HTLV-I ve HTLV-II virüsleri gibi CD 4(+) hücrelerini enfekte ederler. HIV-1 ve HIV-2 virüsleri AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome) ile ilgili olup, herhangi spesifik bir tümör ile direkt ilişkileri gösterilememiştir. Bunun yanısıra, Kaposi Sarkomu, non-Hodgkin lenfomalar ve yassı hücreli perianal karsinomlar gibi tümörlerin AIDS'li hastalardaki insidansının yüksek olduğu bilinmektedir.

### Retrovirüslerin Etki Mekanizması

Retrovirüsler kendi içinde de bazı kategorilere ayrılmaktadır. Kedi ve farelerdeki lösemi virüsleri kronik, kuşlardaki sarkoma virüsleri akut etki göstermektedir. Bu kategorilerin genomik organizasyonları farklıdır, HTLV-I ve HTLV-II, sıgır lösemisi virüsü ile birlikte, trans-regülasyon etkili retrovirüsler kategorisindedir. Bu retrovirüslerin genomunda, ilk olarak Yoshida'nın tanımladığı "X-bölgesi" bulunmaktadır.

Retrovirüsün enfekte ettiği hücrede, virüsün hayat siklusunun bir parçası olarak, genom değişikliği meydana gelir. Lösemiden lösemiye farklı olmak üzere, hücre genomunun belli bölgelerine viral RNA'nın DNA kopyası girip yerleşmektedir. Bu insersiyon hücre genomundaki protoonkogenleri yakınında olduğu zaman gerekli aktivasyon meydana gelmekte ve hücre proliferasyonu uyarılmaktadır.

Trans-regülasyon etkili retrovirüslerin genomundaki X-bölgesi iki regülör geni kodlandırmaktadır. TAX ve REX TAX geni viral RNA'dan transkripsiyonu uyarır. REX geni ise viral m-RNA düzeyini kontrol eder. Bunların yanı-

sıra, otokrin ve parakrin mekanizmaların da harekete geçirildiği ve selüler proliferasyonun uyarıldığı anlaşılmıştır (1,8).

Virüs veya bazı vira! komponentler. T-hücrelerinin reseptörleri ile direkt etkileşime girerek transformasyona yol açabilirler (1).

### HEPATİTİS-B VİRÜSÜ (HBV)

Hepatitis-B virüsü (HBV) karaciğer dokusuna afinitesi olan (hepatotropik) DNA virüsleri, hepadna virüsler grubunda yer almaktadır. İnsanda rastlanan ve hastalık etkeni olan tek hepadna virüştür. Etkeni olduğu B-hepatit tüm dünyada önemli bir toplum sağlığı problemidir. Uzakdoğu Asya ve tropikal Afrika'da toplumun %10'u HBV'nin kronik taşıyıcısıdır. Epidemiyolojik çalışmaların işaret ettiği gibi, HBV ile hepatosellüler karsinom (HCC) arasında yakın ilişki mevcuttur. Sadece Çin'de yıllık yeni HCC olgu sayısı 500.000-1.000.000 arasındadır (1).

Hepatitis-B yüzey antijeni (HBsAg) 1963 yılında Blumberg tarafından keşfedilmiştir. HBV partikülünün yüzey veya zarf proteindir. Aktif HBV enfeksiyonunun en yaygın olarak kullanılan marker'idir.

Komplet virion yapısını ilk olarak Dane tarif ettiği için, buna "Dane partikülü" adı verilmiştir. Çapı 42 nm olup, dış kısmını oluşturan zarfın yapısında karbonhidrat, protein ve lipid bulunmaktadır. İç kısmında ise, DNA ve DNA polimeraz enzimleri ve HBcAg yer almaktadır (9).

Enfekte olmuş insanların serumunda komplet virüs partiküllerinin yanısıra, içi boş, sferik veya filamentöz virütik zarf yapıları da bulunmaktadır. Bu inkomplet viral formların konsantrasyonu, komplet virionlara oranla, genellikle daha yüksektir (10).

HBV'nin DNA'sı uzun ve sabit, kısa ve değişken olmak üzere iki zincirden ibarettir. Kısmen çift sarmallı yapı oluşturarak sirküler görünüm aldıkları gösterilmiştir. HBV DNA'nın genetik haritası çıkarılmıştır (11).

HBV'nin replikasyon mekanizması retrovirüslerine benzerlik göstermektedir. Ayrıca, iki grup virüsün genomik organizasyonu benzer yönler taşımaktadır. "X-bölgeleri" benzer şekilde transkripsiyon aktivaförlerini kodlayarak etki oluşturmaktadır (1).

HBV'in HCC'deki rolü Beasley'In Tayvan'da yürüttüğü prospektif epidemiyolojik çalışmaları ortaya konmuştur HBsAg (+) olan erkeklerde HCC riski, HBsAg (-) olanlara kıyasla, çok daha yüksektir, F<sub>1</sub> taşıyıcıları arasındaki ölümlerin %51'i karaciğer sirozu veya HCC yüzündendir. Kontrol popülasyonda ise bu oran sadece %2'dir (1). Bu sonuçlar, HCC etyolojisinde rolü olduğu düşünülen bazı diğer faktörlerin etkisini reddetmemektedir. Örn., aflatoksin ve hepatitis C virüsü (HCV).

## PAPİLLOMA VİRÜSLERİ

Papilloma virüslerine kuşlardan İnsana kadar olan üst sınıf omurgalılarda rastlanmaktadır. Keşfedildikleri ilk zamanlarda Papova virüsleri arasında sınıflandırılmış olsalar da, günümüzde ayrı bir grubu oluştururlar. Hiçbiri laboratuvar koşullarında üretilmemiştir. Virionların çapı 55 nm olup, içinde çift sarmallı sirküler DNA genomu yer almaktadır (1).

Günümüzde insan papilloma virüs (HPV) tiplerinin sayısı 65'i aşmıştır. Gün geçtikçe bunlara yenileri eklenmektedir. Tiplendirmek amacı ile kullanılan yöntem DNA hibridizasyonudur (12).

Papilloma virüslerinin prodüktif fonksiyonları sadece papillomların tam diferansiye olmuş yassı epitel hücrelerinde meydana gelmektedir. Kabul edilen genel kaniya göre, viral genom bazal, tabakanın epitelyal hücrelerinde yer almaktadır. Siğillerin özelliği olan hücre proliferasyonunun asıl nedeni de viral genlerin bu dağılımıdır. Hücrelerin yukarı tabakalara doğru migrasyonu belli birdiferansiyasyon ile eşgüdümlüdür. HPV'nin geç dönemde görülen genetik etkisi yassı epitel hücrelerinin diferansiyasyon aşaması ile yakından ilgilidir. Bu tip bir kontrol mekanizmasının temeli anlaşılmamıştır.

HPV'lerin belli tipleri belirli anatomik bölgelere tropizm gösterirler. Örn. HPV-1 ileri derecede keratinizasyonun yer aldığı eliçi ve ayak tabanı epitelinde replikasyon göstermektedir. HPV-16 ise mukozal yassı epitelye özgüdür. Böylesi bir tropizmin temelinde viral ve selüler genetik regülatör faktörlerin spesifik bir etkileşimi olabilir (1).

Papilloma virüsleri ile yapılan çalışmaların büyük bölümü sığır papilloma virüsü (BPV) üzerinde olmuştur. Son zamanlarda ise, HPV-16 ve HPV-18'e ilgi artmıştır. Nedeni, serviks kanseri ile yakından bağlantılı olmalarıdır.

Papilloma virüslerinin genomik yapısı benzerdir. Tümünde farklı fonksiyonları yöneten iki ayrı bölge mevcuttur. "Erken bölge" (eariy region) olarak bilinen genomik kısım DNA replikasyonu, transkripsiyon ve hücre transformasyonundan sorumlu proteinlerin kodlandığı kısımdır. "Geç bölge" (late region) ise viral kapsül proteinlerini kodlamaktadır (13).

## HPV ve Genital Karsinomlar

HPV'nin belirli tipleri ile genital prekanseröz lezyonlar arasında bir neden-sonuç ilişkisini araştırmak üzere çok sayıda çalışmalar yapılmıştır. Papilloma virüslerinin laboratuvar hayvanlarına nakledilmesi henüz mümkün olmamıştır ve doku kültür sistemleri olanakları çok sınırlıdır.

immün sistem yetmezliği olan farelerde yapılan deneylerde genital siğiller, servikal displazi ve laringeal papillomatoziste görülen histolojik özelliklere benzer değişiklikler HPV-11 ile inokülasyondan sonra meydana getirilmiştir (15).

HPV-16 ve HPV-18 ile yapılan çalışmalarda bu tip virüslerin tümörijenik transformasyon etkisinin çok daha belirgin olduğu gösterilmiştir (14,16).

Hayvan deneylerinin yanısıra insan fibroblast ve keratinosit hücrelerine yönelik transfeksiyon deneyleri ile HPV-16 ve HPV-18 etkisi ile bu hücrelerin sınırsız çoğalma eğilimine girdiği anlaşılmıştır. Virütik genomun Ee ve E7 bölgelerinin bu transformasyonda asıl etkiyi meydana getirdiği sanılmaktadır (17,18).

Cinsel aktif kadınların genital sisteminde papilloma-virüs enfeksiyonlarına oldukça sık rastlanmaktadır. Klinik olarak saptanabilen condylomata acuminata lezyonlarının servikste nadiren görülmesi nedeni ile, HPV enfeksiyonunun vulva, anüs çevresi ve vajen alt bölümü ile sınırlı kaldığı sanılmıştır. Ayrıca, servikal HPV enfeksiyonu ile oluşan lezyonlar, çoğunlukla yassı ve asetik asit uygulanmadan görülemeyen tipte olduklarından, geçmişte servikal HPV enfeksiyonları atlanmış olarak değerlendirilmektedir (19).

Birçok laboratuvarların sağlanan sonuçlara göre, servikal kondilomların %90'dan fazlasında, servikal intraepitelyai neoplazilerin (CİN) tüm grade'lerinde ve in vaziv kanserlerde HPV'e ait DNA mevcuttur. Farklı tiplerdeki HPV'lerinin korelasyon içinde oldukları patolojik lezyonlar da farklıdır. Örn. HPV-16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56 ve 58 premalign lezyonlarda ve kanserlerde saptanmıştır (19,20).

HPV transfeksiyonu sonucunda sınırsız çoğalma ve transformasyon gösteren hücrelerin in vitro koşullarda 2-4 yıl çoğaltıldıktan sonra, invaziv gelişim de gösterdiği rapor edilmiştir (21).

Onkogenik HPV tipleri ile enfekte invaziv kanser hücrelerinde Ee ve E7 proteinlerinin konsantrasyonu artmaktadır. Hücre içinde bulunan p53 ve pRB gibi tümör supresör proteinlerini antagonize ederek, sonuçta, hücre transformasyona yol açmaktadır (22).

Vajinal intraepitelyal neoplazi (VAIN) olgularının %70'inde HPV-16-16'a ait DNA materyali izole edilmiştir (23).

Son 10 yıllık dönemde vulvar intraepitelyal neoplazi (VIN) sıklığında belirgin artış gözlenmiştir. Bunun yanısıra, tipik VAIN olgularında olduğu gibi, daha genç yaş gruplarındaki prevalansı artmaktadır. HPV enfeksiyonları ile belirgin bir korelasyon gösterdiği anlaşılmıştır. HPV-6 ve HPV-11 tiplerinin bulunduğu vulvar kondilomlar malignite potansiyeli taşımamaktadır. Oysa HPV-16 ve HPV-18 tipleri ile enfekte lezyonlarda invaziv kanser geliştiği bilinmektedir (19,24).

HPV-16 ve anorektal kanser arasında da korelasyon saptanmıştır. Eskiden yaşlı kadınlarda sıklıkla görülmesinin aksine, son zamanlarda genç homoseksüel erkeklerde rastlanma oranı gittikçe artmaktadır. Yapılan histolojik ve viral incelemelerden HPV-16'nın en sık izole edilen virüs tipi olduğu anlaşılmıştır (19,24).

İnsan papilloma virüslerinin tek başına kanserojen gelişim oluşturma etkisi yeterli görülmemektedir. Örn. belirli HPV tipleri ile enfekte olan bireylerin sadece bir bölümünde servikal kanser meydana gelmektedir. Papillomavirus enfeksiyonu ile birlikte sinerjistik etki gösteren başka faktörler de dikkate alınmalıdır. Herpes simpleks virüsü (HSV) ile enfeksiyon bunlardan biridir. Serviks kanserli hastalarda HSV-2 ile enfeksiyonlara daha sık rastlandığına ilişkin epidemiyolojik çalışmalar yapılmış ise de deneysel modeller bu teoriyi desteklememiştir.

HSV enfeksiyonunun kimyasal ve fiziksel kanserlere benzer bir etki mekanizması ile HPV enfeksiyonu ile etkileşime girdiği sanılmaktadır. Enfekte hücrelerde genetik mutasyonlara neden olmakta ve HPV genomlarının artmasına yol açmaktadır. Sonuçta, HPV (+) hücre kütlesi çoğalmakta ve malign dönüşüm riski artmaktadır.

İnsanda görülen sitomegalovirüs (CMV) ortak etki oluşturabileceği düşünülen bir başka virüsdür, ancak bu görüşe destek veren deneysel çalışma henüz yoktur (14).

Sinerjistik kanserojen etki gösteren bir diğer faktör sigaradır. Serviks kanserinin sigara içenlerde daha sık görüldüğü birçok epidemiyolojik araştırmanın ortaya koyduğu bir gerçektir. Nikotin ve kotinin gibi kimyasal maddelerin vajen sıvısı ortamında konsantrasyonu olduğu gösterilmiştir. Spesifik bazı bakteriyel enfeksiyonların etkisi ile bu metabolitler kanserojen nitrozaminlere dönüşerek malign gelişime katkı sağlamaktadır.

Oral kontraseptifler ve diğer hormonların da servikal karsinogenezde rolü olduğu anlaşılmıştır. Örn. uzun süre ile oral kontraseptif kullanan kadınlarda serviks kanseri riski daha yüksektir; gebelerde ise HPV varlığı daha sık olarak gösterilmektedir. Bu epidemiyolojik ve klinik çalışmalar sonuçları HPV'nin genomunda hormonal uyarılara duyarlı (özellikle, progesteron etkisinde olan) bir bölgenin bulunması ile açıklanmaktadır. Sonuçta, hem virütik çoğalma, hem de selüler proliferasyon artar ve HPV (+) hücre kütlesi büyüyerek malign dönüşüm riski de artar (14).

## HPV ve Epidermodysplasia Verruciformis

Epidermodysplasia verruciformis (EV), genellikle, çocuklukta başlayan ve hayat boyu devam eden nadir bir hastalıktır. Deride yaygın polimorfik ve siğillere benzer lezyonlar dikkat çekicidir. Hastaların yaklaşık 1/3'ü genellikle 3. ve 4. dekadlarda multipl deri kanserleri ortaya çıkmaktadır. EV'in X'e bağlı resesif geçişli bir hastalık olduğu kabul edilmektedir.

EV'li hastalarda dikkat çeken iki özellik mevcuttur: Bozulan hücresel bağışıklık nedeni ile ömür boyu devam eden papilloma virüs enfeksiyonu yerleşmektedir; bu hastalardaki deri kanserleri gün ışığının etkilediği bölgelerde ortaya çıkmaktadır ve ultraviyole ışınlarının ko-kanserojen rolünün olabileceğini akla getirmektedir (1).

Yapılan çalışmalar EV'li hastalardan 15'ten fazla tip papilloma virüslerinin izolasyonu ile sonuçlanmıştır. Bunların arasından özellikle, HPV-5 ve HPV-8 ile enfekte olan hastalarda malign progresyon riski çok yük-

sektir (25). Sık olarak rastlananlar bovenoid karsinom, insitu karsinom ve invaziv yassı hücreli karsinomlardır.

## HPV ve Diğer Kanserler

Hayvan modelleri üzerinde yapılan deneysel çalışmalar herhangi bir yassı epitel karsinomu veya skuamöz epitel metaplazisi gösteren epitelyal karsinomlar HPV enfeksiyonu ile korelasyon gösterebilir. Benign oral papillomalarda, oral fokal epitelyal hiperplazilerde, oral karsinomlarda ve üst solunum yollarının bazı karsinomlarında HPV pozitifliği gösterilmiştir (26-29).

Genç bir hastada görülen yassı hücreli akciğer kanserinde HPV-11'in varlığı saptanmıştır. Aynı hastada, karaciğer ve lenfatik metastaz dokularında da HPV-11'e ait DNA pozitifliği bulunmuştur (30).

İnsanda görülen ezofagus kanserleri ile HPV arasında belirgin bir ilişkinin varlığı gösterilememiştir (1).

## EPSTEIN-BARR VİRÜSÜ

İnsanda görülen bir tümörün etkeni olabileceği öne sürülen ilk virüs Epstein-Barr virüsüdür (EBV). İlk olarak 1958 yılında, Doğu Afrika'daki çocuklarda görülen lenfomalar üzerinde çalışmalar yapan Dennis Burkitt tarafından tanımlanmıştır. Epidemiyolojik olarak "sarı hummanın" jörüldüğü ekvatoryal Afrika bölgesinde saptanmış olmasından hareketle etkenin bir virüs olabileceğini öne sürmüştür. Nitekim 1964'de Epstein ve Barr, Burkitt lenfomalı (BL) hastaların dokularından virüs partiküllerini izole etmişlerdir (1).

EBV Herpes virüsler sınıfında yer alan bir DNA virüsüdür. Çapı 150-180 nm kadar olup, çift sarmallı DNA içermektedir. Aynı grupta ele alınmakta olan diğer virüsler herpes virüs tip I ve tip II, Varicella Zoster virüsü, cytomegalovirüs (CMV) ve Herpes virüs tip 6 olarak sıralanabilir.

EBV'nin genomu tamamen deşifre edilmiş ve haritası çıkarılmıştır (31).

İmmünolojik çalışmaların sonucunda EBV ile enfekte olan ve transformasyon gösteren hücrelerde çok sayıda antijenlerin varlığı gösterilmiştir: viral kapsid antijenleri (VCA), membran antijenleri (MA), erken antijenler (EA), nükleer antijen (EBNA) vs. Bunların bir kısmının fonksiyonu tam olarak anlaşılamamıştır.

## Burkitt Lenfoması

EBV'nin primer enfeksiyonundan yıllar sonra ortaya çıkan monoklonal bir lenfomadır. B hücrelerden köken almaktadır. Afrika tipi Burkitt lenfoma (BL) çene ve retroperiton gibi bölgelerde hızla gelişen bir tümördür. Tüm hastalarda EBV genomu (+)'tir. Afrika dışında görülen BL'da ise tümörlerin sadece %15-20'de genom (+) sonuçlar alınmıştır.

BL'lı hastalarda immünglobulin genlerini taşıyan 2., 14. ve 22. kromozomlarda anomaliler görülmektedir. En sık rastlanan kromozomal anomali (%90'dan fazla oranda) 14. kromozomun uzun kolundan 8. kromozoma translokasyondur.

1979 yılında George Klein, Afrika tipi Burkitt lenfomanın gelişimine ilişkin teorisini yayınlamıştır. Bu teoriye göre olayların gelişimi 3 aşamada olmaktadır.

1. Aşama: B lenfositlerinin EBV ile enfekte olması;

2. Aşama: EBV (+) olan lenfositlerin uyarılmış proliferasyonu; bu aşama sıtmanın endemik olarak bulunduğu bölgelerde kolaylaştırılmış olmaktadır;

3. Aşama: Resiprokal translokasyon ve malign hücre klonunun ortaya çıkması (32).

EBV'un nazofaringeal kanser ve İmmün yetmezliği olan hastalardaki lenfoma türleri ile korelasyon gösterdiğine dair yayınlar da mevcuttur.

## KAYNAKLAR

- Howley PM. Principles of carcinogenesis: Viral. In: De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer principles and practice of oncology, 4.baskı. Philadelphia: ÜB Lippincott Co, 1993: 182-99.
- Jarett WFH, Martin WB, Crichton GW, et al. Transmission experiments with leukemia (lymphosarcoma). Nature 1964; 202:566-7.
- Temin HM, Mizutani S, RNA-dependent DNA polymerase in virions of Rous sarcoma virus. Nature 1970; 226:1211-12.
- Baltimore D. RNA-dependent DNA polymerase in virions of RNA tumor viruses. Nature 1970; 276:1209-11.
- Gessaln A, Barin F, Vernant JC, et al. Antibodies to human lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. Lancet 1985; 2:407-10.
- Bartholomew C, Cleghorn F, Charles W, et al. HTLV-I and tropical spastic paraparesis. Lancet 1986; 2:99-100.
- Osame M, Usuku K, Izumo S, et al. HTLV-I associated myelopathy: A new clinical entity. Lancet 1986; 1:1031-32.
- Chen ISY, Slamon DJ, Rosenblatt JD, et al. The X gene is essential for HTLV replication. Science 1985; 229:54-8.
- Dane DS, Cameron CH, Briggs M. Virus-like particles in serum of patients with Australia antigen associated hepatitis. Lancet 1970; 2:695-8.
- Kim CY, Tilles JG. Purification and biophysical characterization of hepatitis B antigen. J Clin Invest 1970; 52:1176-86.
- Ganem D, Varmus HE. The molecular biology of hepatitis B virus. Ann Rev Biochem 1987; 56:651/693.
- De Villiers EM. Heterogeneity of the human papillomavirus group. J Virol 1989; 63:4898-4903.
- Lowy DR, Dvoretzky I, Shober R, et al. In vitro tumorigenic transformation by a defined sub-genomic fragment of bovine papillomavirus DNA. Nature 1980; 287:72-4.
- Zur Hausen H, Viruses in human tumors. In: Copleson M, Monaghan JM, Morrow CP, Tattersall MHN, ed. Gynecologic oncology-fundamental principles and clinical practice, 2.baskı. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1992; 55-69.
- Kreider J, Howett M, Wolfe SA. Morphological transformation in vivo of human uterine cervix with papillomavirus from condylomata accuminata. Nature 1985; 317:639.
- Yasumoto S, Burkhardt A, Doninger J, Di Paolo J. Human papillomavirus type 16 DNA-induced malignant transformation of NIH 3TC cells. J Virol 1986; 57:572.
- Pirisi L, Yasumoto S, Feller M, Doninger J, Di Paolo J. Transformation of human fibroblasts and keratinocytes with human papillomavirus type 16 DNA. J Virol 1987; 61:1061.
- Woodworth CD, Waggoner S, Barnes W, et al. Human cervical and foreskin epithelial cells immortalized by human papillomavirus DNA exhibit dysplastic differentiation in vivo. Cancer Res 1990; 50:3709.
- Reld R. Preinvasive disease. In: Berek JS, Hacker NF, ed. Practical gynecologic oncology, 2<sup>th</sup> ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994:201-41.
- Lorincz AJ, Reid R, Jenson AB, et al. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. Obstet Gynecol 1992; 79:328.
- Hurlin PJ, Kaur P, Smith PP, et al. Progression of human papillomavirus type 18 immortalized human keratinocytes to a malignant phenotype. Proc Natl Acad Sci USA 1991; 88:570.
- Werness BA, Levine AJ, Howley PM. Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53. Science 1990; 248:76.
- McCance DJ, Clarkson PK, Dyson JL, et al. Human papillomavirus types 6 and 16 in multifocal intraepithelial neoplasia of the female lower genital tract. Br J Obstet Gynecol 1985; 82:1101.
- Campion MJ. Natural history and clinical manifestations of HPV infection. Obstet Gynecol 1988; 14:363.
- Foth G. Epidermodysplasia verruciformis: A model for understanding the oncogenicity of human papillomaviruses. Ciba Found Symp 1986; 120:157-74.
- Naghassar Z, Sawada E, Kutcher MK, et al. Identification of genital tract papillomaviruses HPV-6 and HPV-16 in warts of the oral cavity. J Virol 1985; 62:660-7.
- Beaudenon S, Practorius F, Kremsdorf D, et al. A new type of human papillomavirus associated with oral focal epithelial hyperplasia. J Invest Dermatol 1987; 88:130-5.
- Joning T, Ikenberg H, Becker J, et al. Analysis of oral papillomas, leukoplakia and invasive carcinomas for human papillomavirus type related DNA. J Invest Dermatol 1985; 84:417-20.
- Brandsma JL, Steinberg BM, Abramson AL, et al. Presence of human papillomavirus type 16 related sequences in verrucous carcinoma of the larynx. Cancer Res 1986; 46:2185-88.
- Byrne JC, Tsao MS, Fraser RS. HPV-11 DNA in a patient with chronic laryngotracheobronchial papillomatosis and metastatic squamous-cell carcinoma of the lung. N Engl J Med 1987; 317:873-8.
- Baer R, Bomkier AT, Biggin MD, et al. DNA sequence and expression of B95-8 Epstein Barr virus genome. Proc Natl Acad Sci USA 1984; 310:207-11.
- Klein G. Lymphoma development in mice and human: diversity of initiation is followed by convergent cytogenetic evaluation. Proc Natl Acad Sci USA 1979; 76:2442-46.