

PRIOPĆENJE ZA MEDIJE

Petra Buljević Zdjelarević, Ured za odnose s javnošću Institut Ruđer Bošković

Bijenička cesta 54 / 10 000 Zagreb / Croatia

T. + 385 1 457 1269 / @ info@irb.hr / irb.hr / [FB](#) | [TW](#) / [vimeo](#) /

Nove spoznaje o mehanizmima umnažanja tumorskih stanica inficiranih HPV-om

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO-a), infekcija HPV-om je odgovorna za 99 posto slučajeva raka vrata maternice, uzrokuje 70 posto drugih anogenitalnih karcinoma i 30 do 50 posto karcinoma glave i vrata. Ne čudi stoga da su istraživanja HPV-a u fokusu znanstvenika diljem svijeta.

ZAGREB, 15. 11. 2019. - Tim molekularnih medicinara i biologa s Instituta Ruđer Bošković (IRB), u suradnji s kolegama s Međunarodnog centra za genetički inženjering i biotehnologiju u Trstu, dokazao je da protein iz virusa HPV-a, onkoprotein E6, koji regulira umnožavanje stanica, koristi do sada nepoznati mehanizam za interakciju s tumorskim supresorima, te tako utječe na brže umnažanje tumorskih stanica. Ovi rezultati važni su jer dodatno pojašnjavaju mehanizme HPV-om uzrokovane kancerogeneze, a doprinijet će i u istraživanjima novih terapija za liječenje karcinoma koji su uzrokovani infekcijama HPV-om. Rezultati istraživanja objavljeni su u uglednom američkom časopisu *Journal of Virology* (ASM) koji se bavi raznim temama iz područja virologije.

Istraživanje je na IRB-u udružilo znanstvenike iz Laboratorija za molekularnu virologiju i bakteriologiju Zavoda za molekularnu medicinu dr. sc. Nathaniela Edwarda Bennetta Saidu i doc. dr. sc. Vjekoslava Tomaića, te dr. sc. Vedranu Filić Mileta iz Laboratorija za biofiziku stanice Zavoda za molekularnu biologiju, kao i doktorandicu Laboratorija za molekularnu virologiju i bakteriologiju Anamariju Đukić.

Humani papiloma virus (HPV) spada u obitelj Papilomavirusa. HPV je DNA tumorski virus koji se pokazao kao uzročnik nekoliko ljudskih karcinoma. Do danas je poznato oko dvjesto tipova HPV-a koji inficiraju ljude, a mali broj tih virusa može dovesti do nastanka malignosti na različitim anatomskim mjestima, stoga su takvi tipovi HPV-a kategorizirani kao visoko-rizični.

U sedamdesetim godinama prošlog stoljeća dokazano je kako dugotrajna infekcija ovim virusom kod žena može dovesti do razvoja raka vrata maternice. Za maligna svojstva HPV-a odgovorni su njihovi onkoproteini E6 i E7. Normalna funkcija virusnih onkoproteina E6 i E7 jest da omogućće trajno stanično dijeljenje kako bi se virus mogao replicirati i proizvesti nove virione.

Naime, virusi su infektivne čestice koje se umnažaju samo u živim organizmima. To znači da im je za održavanje i obavljanje bioloških funkcija potrebna živa stanica koja im osigurava energiju te stvara proteine za njih. Kada se virusi nađu izvan stanice domaćina, prenose se u novu, neinficiranu stanicu domaćina. Ova infektivna, izvanstanična forma virusa zove se virion. Virioni su specifični jer nemaju metaboličku aktivnost te im je za obavljanje metaboličkih procesa potrebna stanica domaćina.

Prilikom dugotrajne infekcije virusom HPV-a, u slučajevima kada imuni sustav čovjeka ne uspije uništiti virus, može doći do kolapsa produktivnog životnog ciklusa virusa te do nasumične ugradnje virusnih gena koji kodiraju onkoproteine E6 i E7 u genom stanice domaćina te do njihovog nekontroliranog ispoljavanja. Naime, tijekom produktivnog životnog ciklusa virusa,

virusni onkoproteini su kontrolirano ispoljeni zbog čega je razgradnja tumor - supresorskih proteina domaćina strogo regulirana. Time virus osigurava nesmetano i kontinuirano dijeljenje stanice što je pogodno za propagiranje novo proizvedenih viriona.

U slučajevima infekcije prilikom kojih dođe do nasumične ugradnje virusnih onkogenih E6 i E7 u genom stanice domaćina, ispoljavanje njihovih onkoproteina više nije kontrolirano od strane virusa. Ispoljavanje E6 i E7 postaje prekomjerno što vodi prema nekontroliranoj i prekomjernoj razgradnji njihovih meta, uključujući i proteine supresore tumora.

Ovo najčešće izaziva i sekundarne promjene na DNA, kao što su DNA oštećenja, što doprinosi nastanku i razvoju malignosti uzrokovanih HPV-om. Pojednostavljeno rečeno, jedan od ključnih preduvjeta za nastanak tumora je gubitak funkcije tumor - supresorskih proteina.

"U ovom radu mi smo dokazali da protein E6 HPV-a regulira umnožavanje tumorskih stanica kroz interakcije s tumor - supresorskim proteinom NHERF-2 te njegovom razgradnjom manipulira s ispoljavanjem tumor - supresorskog proteina p27. Na taj način utječe na ubrzanje umnožavanja tumorskih stanica." – objašnjava dr. sc. **Nathaniel Edward Bennett Saidu**, poslijedoktorand u Laboratoriju za molekularnu virologiju i bakteriologiju IRB-a i prvi autor na radu.

Do sada je bilo poznato da sličan mehanizam regulacije umnožavanja stanica preko proteina p27 koristi isključivo tumorski protein visokorizičnih tipova HPV-a, onkoprotein E7. Također, do sada je bilo poznato da virusni onkoprotein E7 direktno regulira zadržavanje proteina p27 u citoplazmi, što pospješuje umnožavanje stanica. Međutim u ovom radu tim znanstvenika iznio je prvi dokaz da i tumorski protein E6 indirektno utječe na regulaciju proteina p27.

"Ovi rezultati su važni jer dodatno pojašnjavaju mehanizme HPV-om uzrokovane kancerogeneze te kancerogeneze općenito. Dodatno, ovakve spoznaje su vrlo bitne u istraživanjima potencijalnih terapija za liječenje malignosti uzrokovanih HPV-om. Naime, trenutna cjepiva imaju isključivo preventivno djelovanje i ne pomažu kada je bolest već nastupila. Osim klasičnih metoda i terapija kod HPV-om uzrokovane kancerogeneze trenutno ne postoje druge metode liječenja.

Spoznaje iz našeg rada mogu se koristiti i za pronalaženje novih biomarkera koji bi predvidjeli razvoj bolesti na netipičnim mjestima koje inficira HPV, primjerice, područje glave i vrata." - objašnjava doc. dr. sc. **Vjekoslav Tomaić**, dopisni autor na radu te dodaje kako je interesantno da spoznaje koje su stekli radeći na ovom istraživanju HPV-a, mogu primijeniti i u istraživanjima drugih virusa koji uzrokuju tumore jer postoji vjerojatnost da do manipulacije ovog mehanizma dolazi i kod drugih virusa povezanih s karcinomima, zaključuje dr. Tomaić.

KORISNE POVEZNICE:

RAD: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31597772>

KONTAKT SUGOVORNIKA: <https://www.irb.hr/O-IRB-u/Ljudi/Vjekoslav-Tomaic>