

Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Biološki odsjek

Gabrijela Glavaš

**Utjecaj onkogenih virusa na razvoj malignih
tumora ljudi**

Završni rad

Zagreb, 2023.

University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Biology

Gabrijela Glavaš

**The role of oncogenic viruses on
carcinogenesis in humans**

Bachelor thesis

Zagreb, 2023.

Ovaj završni rad je izrađen u sklopu prijediplomskog studijskog programa Biologija na Zavodu za mikrobiologiju Biološkog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta u Zagrebu, pod mentorstvom prof. dr.sc. Martine Šeruge Musić.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Biološki odsjek

Završni rad

Utjecaj onkogenih virusa na razvoj malignih tumora ljudi

Gabrijela Glavaš

Rooseveltov trg 6, 10000 Zagreb, Hrvatska

Sažetak: Tumori nastaju spontanom mutacijama u organizmu koje mogu biti potaknute vanjskim faktorima poput, primjerice, UV zračenja ili različitih kemijskih agenasa, ili djelovanjem virusa, bakterija i parazita. Danas je poznato više virusnih skupina i virusa koji imaju onkogeno djelovanje na čovjeka, kao što su: herpesvirusi: Epstein-Barrov virus (EBV) i humani herpes virus tip 8 (HHV-8), hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), virus humane imunodeficijencije (HIV), humani papiloma virus (HPV), ljudski T-stanični limfotropni virus (HTLV) te polioma virus Merkelovih stanica (MCV). Utjecaj tih virusa na stanicu može biti direktan ili indirektan. Svi navedeni onkogeni virusi se razlikuju po strukturi, stanicama koje napadaju, bolestima i simptomima koje izazivaju. Uz izbjegavanje pušenja i UV zračenja, redovitim odlaskom na liječničke preglede, cijepljenjem, zdravom prehranom i korištenjem krema sa zaštitnim faktorom smanjujemo mogućnost pojave tumora odnosno karcinoma.

Ključne riječi: karcinom, bolest, RNA, DNA.

(16 stranica, 5 slika, 1 tablica, 24 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski)

Rad je pohranjen u Središnjoj biološkoj knjižnici

Mentor: prof. dr. sc. Martina Šeruga Musić

BASIC DOCUMENTATION CARD

University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Biology

Bachelor thesis

The role of oncogenic viruses on carcinogenesis in humans

Gabrijela Glavaš

Rooseveltova trg 6, 10000 Zagreb, Croatia

Summary: Tumors are caused by spontaneous mutations in body that can be caused by external factors such as UV radiation, chemical agents or by the action of viruses, bacteria and parasites. Today, several virus groups and viruses are known that have an oncogenic effect: herpesviruses: Epstein-Barr virus (EBV) and human herpes virus 8 (HHV-8), hepatitis B virus, hepatitis C virus, HIV, human papillomavirus, human T-cell lymphotropic virus and Merkel cell polyoma virus. The role of these viruses on the cell can be direct or indirect. All the mentioned oncogenic viruses differ in their structure, the cells they attack, the diseases and symptoms they cause. Avoiding smoking and UV radiation, regular visits to the doctor, vaccinations, a healthy diet and using SPF creams reduce the possibility of the appearance of cancers.

Keywords: cancer, disease, RNA, DNA

16 pages, 5 figures, 1 table, 24 references, original in: Croatian)

Thesis is deposited in Central Biological Library.

Mentor: Prof. dr. sc. Martina Šeruga Musić

SADRŽAJ:

Table of Contents

| | |
|---|-----------|
| 1. UVOD | 1 |
| 2. UTJECAJ VIRUSA NA STANICE | 2 |
| 2.1. Direktan utjecaj..... | 2 |
| 2.2. Indirektan utjecaj..... | 3 |
| 3. ONKOGENI VIRUSI KOD LJUDI | 4 |
| 3.1. Herpesvirusi: Epstein-Barrov virus (EBV) i humani herpes virus tip 8 (HHV-8) | 4 |
| 3.2. HEPATITIS B VIRUS (HBV)..... | 5 |
| 3.3. HEPATITIS C VIRUS (HCV)..... | 6 |
| 3.4. VIRUS HUMANE IMUNODEFICIJENCIJE (HIV)..... | 8 |
| 3.5. LJUDSKI PAPILOMA VIRUS (HPV)..... | 9 |
| 3.6. LJUDSKI T-STANIČNI LIMFOTROPNI VIRUS (HTLV)..... | 11 |
| 3.7. POLIOMAVIRUS MERKELOVIH STANICA (MCPV) | 11 |
| 4. ZAKLJUČAK | 13 |
| 5. LITERATURA | 14 |
| 6. ŽIVOTOPIS | 16 |

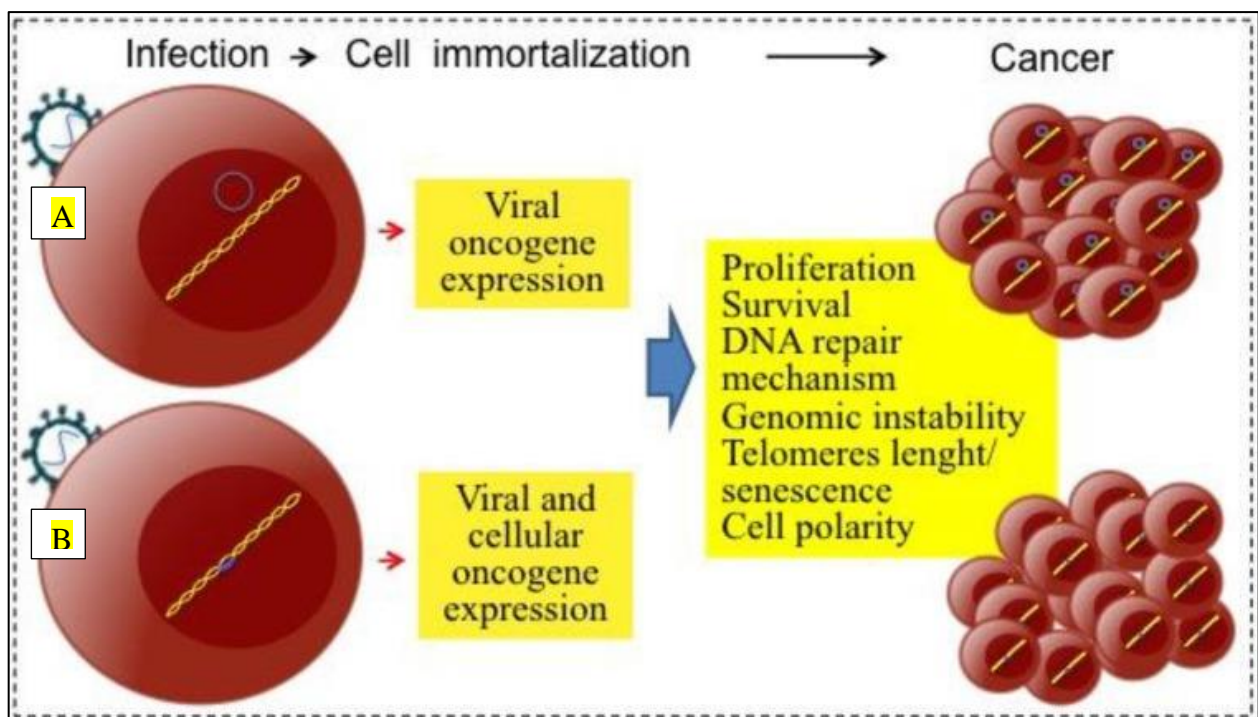
1. UVOD

Tumor ili tumorsko tkivo je nakupina stanica koja ima progresivan rast. Mogu biti benigni (dobročudni) koji ne zahtijevaju liječenje i mogu se ukloniti manjim kirurškim zahvatima. Maligni (zloćudni) poznati još pod nazivom: „rak“ i karcinom, koji se u odmaklom stadiju mogu proširiti po organizmu krvlju ili limfom (<https://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?id=62675>, pristupljeno: 1.8.2023.). Ta se pojava naziva metastaza. Tumori nastaju spontanijim mutacijama u organizmu, potaknuti vanjskim čimbenicima (pušenje, prekomjerno izlaganje UV zrakama ili raznim kemijskim agensima...) ili djelovanjem virusa, bakterija i parazita. Infektivna virusna čestica naziva se virion, a može sadržavati DNA ili RNA molekulu. Virusi se od živih stanica razlikuju u tri osnovne karakteristike: sadrže jedan tip nukleinske kiseline – DNA molekulu ili RNA molekulu, imaju jednostavnu građu te nisu sposobni replicirati se izvan stanice domaćina. Virus ulazi u zdravu stanicu, te različitim mehanizmima može utjecati na regulaciju staničnog ciklusa i proliferaciju stanice, što za rezultat daje malignu transformaciju i nekontroliranu diobu inficirane stanice. Onkogeni virusi su bitan faktor u nastanku malignih oboljenja, utječu na transformaciju stanica, njen nekontrolirani rast te na kraju i pojavu tumora. Procjena je da 20% svih malignih tumora kod ljudi dolazi od infekcije onkogenim virusima (Morales-Sánchez and Fuentes-Pananá, 2014). Virusi inficiraju stanicu domaćina, ali ju ne ubiju. Time nastaje dugotrajna interakcija virus – domaćin koja je bitna za razvoj tumora. Glavnim „krivcem“ smatra se genska mutacija koja omogućuje transformiranim stanicama da se u nepovoljnim uvjetima normalno dijele, dok bi zdrave stanice inače prestale rasti. Onkogeni virusi kod ljudi su: virus humane imunodeficijencije (HIV), herpesvirusi: Epstein-Barrov virus (EBV) i Humani herpes virus tip 8 (HHV-8), hepatitis B (HBV), hepatitis C (HCV), polio virus merkelovih stanica (MCPV), ljudski T – stanični limfotropni virus (HTLV), ljudski papiloma virus (HPV). Tumor ne nastaje odmah nakon zaraze onkogenim virusom, obično je potrebno nekoliko godina od infekcije virusom do pojave tumora. U većini slučajeva nije dovoljan sam virus za promjenu stanice iz zdrave u tumorsku, nego je potrebna i genska mutacija stanica, vanjski čimbenici i sl. Svi virusi sa onkogenim karakteristikama mogu djelovati na stanicu domaćina direktno ili indirektno. (Morales-Sánchez and Fuentes-Pananá, 2014). Uz viruse koji imaju onkogeno djelovanje, postoje i ne-virusni uzročnici nastanka tumora kod ljudi. *Helicobacter pylori* je bakterija koja može preživjeti izrazito kisele uvjete s malom količinom kisika. Prisutna je u želučanoj sluznici, slini, usnoj šupljini i stolici. Bakterija se prenosi izravno sa usta na usta, ili iz želuca u usta ako dođe do povraćanja, te iz stolice ako osoba koja je zaražena *Helicobacter pilory* nije oprala ruke i time je kontaminirala zdravu osobu. *Helicobacter pilory* je bakterija koja ima visoku razinu mogućnosti razvoja karcinoma želuca. Iz tog razloga je 1994. godine uvrštena u skupinu kojoj pripadaju najjači uzročnici karcinoma ljudi. Infekcija se suzbija lijekovima koji smanjuju kiselost želuca i time remete uvjete za razvoj bakterije *Helicobacter pilory*. (<https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/6156/Helicobacter-pylori.html>, pristupljeno: 30.8.2023.) *Opistorchis viverrini* je parazit koji je najviše zastupljen u azijskim zemljama. Glavni put prijenosa je preko sirove odnosno nedovoljno kuhane ribe. Nakon konzumacije, larve odlaze u probavni sustav gdje se može razviti kolangiokarcinom odnosno karcinom žučnih vodova. Nakon razvoja karcinoma žučnih vodova - jako je visoka stopa smrtnosti, bolesnici obično umiru u vremenskom periodu od svega 5 godina. Najčešći pokazatelj kolangiokarcinoma je žutica vidljiva na koži i očima, svrbež, gubitak tjelesne mase. (Liau, Toh, Shelat, 2023.).

2. UTJECAJ VIRUSA NA STANICE

2.1. Direktan utjecaj

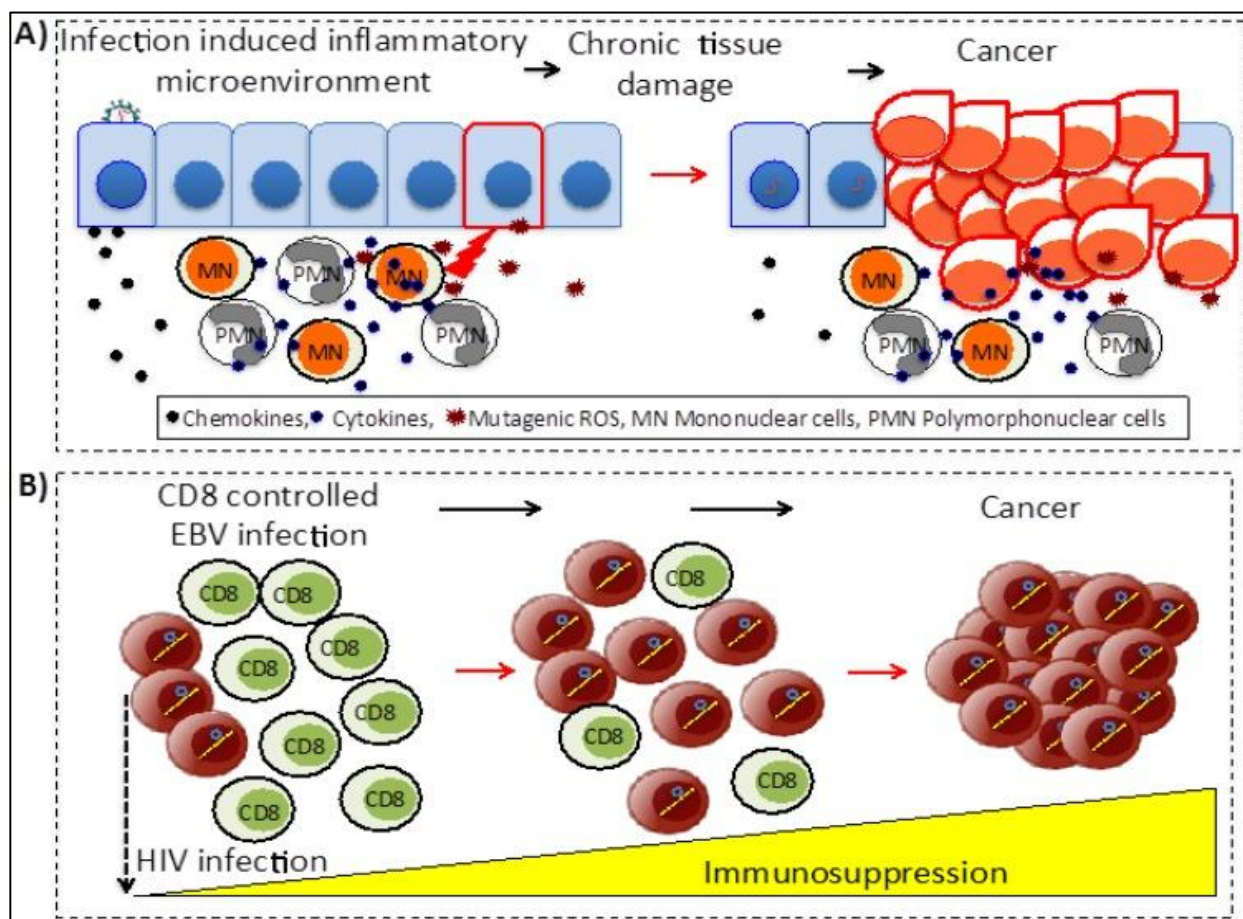
Virusi koji direktno utječu na nastanak tumora mogu se pronaći u stanicama tumorskog tkiva. Virusni genom može biti u obliku zasebne kružne molekule DNA (episom) npr. kod Epstein-Barrovog virusa (EBV). Ovaj virus potiče stvaranje tumora onkogenima koji su eksprimirani od virusnog genoma. (slika 1A). Za razliku od tog mehanizma, neki virusi mogu ugraditi svoj genom u genom domaćina npr. hepatitis B i retrovirusi koji uzrokuju ekspresiju staničnih onkogenata, takvi virusi djeluju na regulacijske promjene nekih gena što rezultira stvaranjem staničnih onkogenata (slika 1B) (Morales-Sánchez and Fuentes-Pananá, 2014).



Slika 1. direktan utjecaj onkogenih virusa na razvoj tumora (preuzeto iz: Morales-Sánchez and Fuentes-Pananá,2014).

2.2. Indirektan utjecaj

Onkogeni virusi sa indirektnim utjecajem nastanka tumora nisu prisutni u stanicama tumorskog tkiva. Tumorsko tkivo nastaje na dva načina: 1) poticanjem kronične upale te oksidativnog stresa koji nepovoljno djeluje na okolna tkiva (slika 2A). Virusi koji imaju takvo djelovanje su hepatitis B i hepatitis C. 2) stvaranjem imunosupresijske tvari (slika 2B), kao što primjerice djeluje HIV. (Morales- Sánchez and Fuentes-Pananá, 2014).



Slika 2. indirektan utjecaj onkogenih virusa na razvoj tumora (preuzeto iz Morales-Sánchez and Fuentes- Pananá,2014).

3. ONKOGENI VIRUSI KOD LJUDI

3.1. Herpesvirusi: Epstein-Barrov virus (EBV) i humani herpes virus tip 8 (HHV-8)

Svi herpesvirusi nakon primarne infekcije ostaju latentno u organizmu, u obliku episoma u stanicama domaćina, limfocitima B. Zbog njegovog položaja u limfocitima B može se umnažati unatoč imunosnom sustavu. Imaju litičku i latentnu fazu (većinom su u latentnoj fazi). Postoji osam vrsti herpesvirusa, a Epstein-Barrov i humani herpes virus tip 8 ili poznat još pod nazivom: herpes virus povezan s Kaposijevim sarkomom (Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus) (KSHV) uzrokuju pojavu malignih oboljenja kod čovjeka. Uzročnik poznate „bolesti poljupca“ ili mononukleoze je **Epstein-Barrov virus**, koji se širi slinom. Oko 90% čovječanstva je zaraženo Epstein-Barrovim virusom, no samo mali postotak ljudi tijekom života dobije tumor koji bi se mogao povezati s ovim virusom. (Thompson and Kurzrock, 2004). Uslijed upale u organizmu, virus se može reaktivirati iz latentne faze. Veže se uz nastanak brojnih karcinoma: tumor limfocita B (Burkittov limfom), Hodgkinov limfom, plazmablastični limfom, karcinom nazofarinksa, rak glatkih mišića i dr. Postoje 3 vrste Burkittova limfoma, u većini slučajeva se javlja kao tumorsko tkivo u području abdomena, rjeđe u području koštane srži - tada se radi o Burkittovoj leukemiji. (Molyneux et al., 2012.)

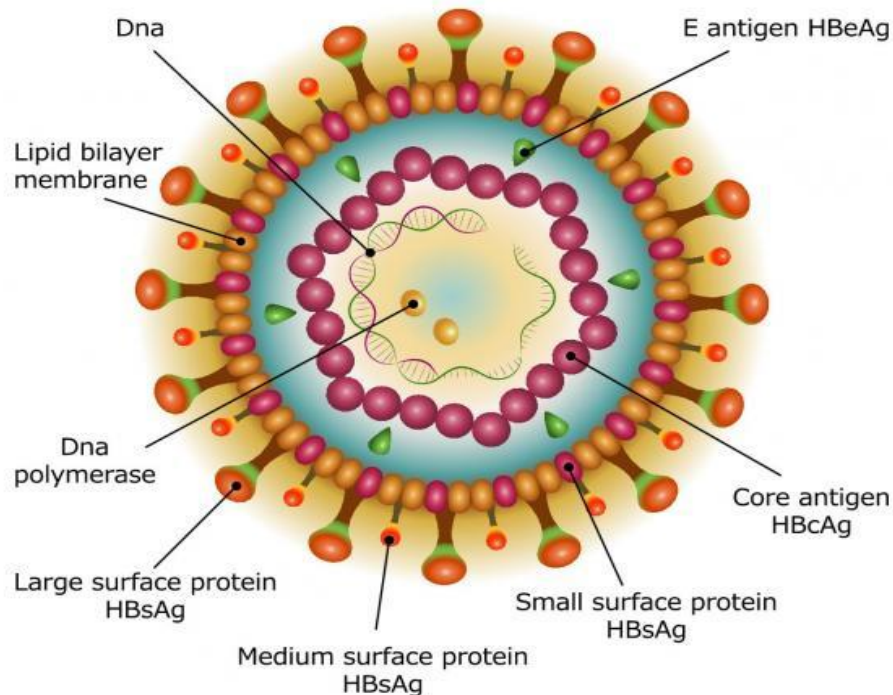
Humani herpes virus tip 8 (herpesvirus povezan s Kaposijevim sarkomom) odgovoran je za nastanak svih Kaposijevih sarkoma. Kaposijev sarkom (KS) je tumor koji zahvaća krvožilni sustav. Postoji klasični KS, endemski, imunosupresivni i KS povezan s AIDSom. Djelovanjem humanog herpes virusa tipa 8 dolazi do aktivacije T- limfocita koje potom luče citokinine, a oni posljedično dovode do niza promjena (bijele i krvne stanice izlaze iz vaskularnog područja, dolazi do pojave vretenastih stanica i sl.) u organizmu koji su odgovorni za nastanak Kaposijevog sarkoma. (<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/kaposi-sarcoma/cdc-20387726>, pristupljeno:3.8.2023.)

3.2. HEPATITIS B VIRUS (HBV)

Virus hepatitisa B (HBV) pripada DNA virusima (slika 3.). Ugrađuje se u genom domaćina i inficira stanice jetre. Uzročnik je akutnih promjena na jetri koja se u prosjeku u 5-10% slučajeva mogu pretvoriti u kronična, dok kronične promjene na jetri povećavaju šansu razvoja karcinoma jetre za čak 100 puta. (Cooper, Hausmann, G.L.(eds.)(2004)). U slučaju akutnog hepatitisa B pojavljuju se nekroze stanica jetre koje su u većoj mjeri oko centralnih vena, dok kod kroničnog hepatitisa B nalaze se „*ground-glass*“ stanice jetre to su stanice koje svojim izgledom podsjećaju na brušeno staklo (Bradarić, Vucelić, 2006.). Ciroza jetre mnogo je veći rizični čimbenik nastanka hepatocelularnog karcinoma no treba naglasiti kako su pak glavni uzročnici nastanka ciroze alkohol, dijabetes, prekomjerna tjelesna masa, te hepatitis B i hepatitis C. Virus hepatitisa B uzrokuje 60% nastanka hepatocelularnog karcinoma u Aziji i Africi, te 20% na zapadu. U Hrvatskoj je jako malo novooboljelih pacijenata obzirom da se populacija sustavno cijepi, pojavi se oko 50-tak novih slučajeva zaraze virusom hepatitisa B godišnje (<https://www.zzjzdnz.hr/zdravlje/prevenција-zaraznih-bolesti/hepatitis-b>, pristupljeno 28.8.2023.). Virus hepatitisa B napada stanice jetre, a takve aktivirane stanice oslobađaju slobodne radikale kisika i dušikova oksida koji posljedično oštećuju DNA i dovode do genskih mutacija koje uzrokuju karcinom. S poznatim čimbenicima rizika, mnogi hepatocelularni karcinomi se otkrivaju u ranoj fazi bolesti. No, u 50% svih slučajeva dolazi do kasnog otkrivanja bolesti kada je već došlo do uznapredovane faze. Tada se bolest očituje simptomima poput bolova u abdomenu i gubitka na tjelesnoj masi. Virus hepatitisa B se prenosi prilikom poroda na dijete ako je majka kronični nositelj virusa, kontaktom sa inficiranom osobom preko ozljeda na koži, krvlju, i spolnim putem. Za prevenciju se koriste cjepivo i antivirusni lijekovi. Uz njih, bitna je prehrana sa manje masnoća i kolesterola, te mirovanje. Također je bitno unositi puno vode i smanjiti unos željeza jer je štetan za jetru. (<https://hepatos.hr/hepatitis/hepatitis-b>, pristupljeno: 28.8.2023.)

Hepatitis B Virus

Baltimore Group VII (dsDNA-RT)

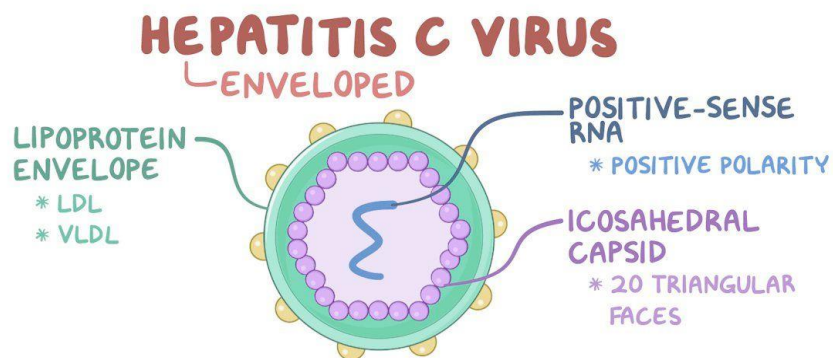


Slika 3. građa virusa hepatitisa B. (<https://www.zzjzdnz.hr/zdravlje/prevenција-zaraznih-bolesti/hepatitis-b>, pristupljeno 28.8.2023.)

3.3. HEPATITIS C VIRUS (HCV)

Virus hepatitisa C (HCV) pripada skupini RNA virusa (slika 4.), on za razliku od virusa hepatitisa B koji je DNA virus ne ugrađuje u genom domaćina. Infekcija organizma s virusom hepatitisa C uvećava mogućnost pojave tumora jetre za čak 17 puta (Lin et al., 2015). Strukturni protein virusa hepatitisa C (*core-protein*) ima bitan značaj u infekciji, izaziva steatozu jetre, sudjeluje u oksidacijskom stresu i nestabilnosti kromosoma, utječe na aktivnost mitohondrija i sl.. Oksidacijski stres izaziva promjene na mitohondrijskoj DNA, ali i velike promjene na kromosomima što rezultira karcinomom jetre (Lin et al., 2015). Osim stanica jetre može zaraziti i druge stanice kao što su monociti, limfociti... Točni molekularni mehanizmi napretka bolesti koji

rezultiraju fibrozom, cirozom, i karcinomom jetre još uvijek nisu u potpunosti definirani. (Kuna L., Smolić M., 2020.) U praksi, akutna se infekcija vrlo rijetko prepoznaje, jer su simptomi zanemarivi, te ne stvaraju zabrinutost, poput mučnine i nelagode u području abdomena. Iz tog razloga se kronični hepatitis dijagnosticira tek nakon nekoliko godina na rutinskom pregledu gdje se ustanove povišene vrijednosti aminotransferaza. Kronični hepatitis C podmukla je bolest koja ne pokazuje odmah svoje karakteristične simptome. Zbog toga što ne pokazuje odmah simptome se kasno otkriva, kada se već razviju kronične upale i bolesti jetre. Hepatitis C je prisutan diljem svijeta. Također, virusom hepatitisa C mogu biti puno više pogođene posebne populacije poput osoba koje konzumiraju razne oblike droge sa intravenoznom primjenom. U državama u kojima su mjere suzbijanja bolesti nedovoljno razvijene, infekcija virusom hepatitisa C je široko rasprostranjena. Postoji više vrsta genotipova HCV-a i njihova rasprostranjenost ovisi o regiji. U Hrvatskoj je niska stopa zaraze virusom hepatitisa C u društvu; u Hrvatskoj je zaraženo samo 40.000 osoba. Cjepivo protiv hepatitisa C još uvijek nije razvijeno. Iz tog razloga je bitno smanjiti rizik od izlaganja virusu hepatitisa C mjerama sprječavanja infekcija u zdravstvenom sustavu te izbjegavanjem međusobnog dijeljenja pribora kod konzumacije droga, britvica, žileta, četkice za zube i sl. sa zaraženom osobom. (https://www.osmosis.org/learn/Hepatitis_C_virus, pristupljeno:25.8.2023.)



Slika 4. građa virusa hepatitisa C (HCV) (preuzeto s

https://www.osmosis.org/learn/Hepatitis_C_virus, pristupljeno:25.8.2023.)

3.4. VIRUS HUMANE IMUNODEFICIJENCIJE (HIV)

Virus humane imunodeficijencije (HIV) pripada porodici Retroviridae, a sastoji se od dvije kopije jednolančane RNA. HIV napada imunski sustav i uništava njegove stanice te je uzročnik sindroma ljudske imunodeficijencije (AIDS, od eng. *acquired immunodeficiency syndrome*). Virus humane imunodeficijencije spada u indirektno karcinogene agense jer nije onkogeni virus, ali u 40% slučajeva pacijenti koji oboljevaju od AIDS-a razvijaju tumore povezane s bolešću. (Morales-Sánchez and Fuentes-Pananá, 2014). CD4 receptori su primarni receptori za prodiranje HIV-a u stanicu domaćina, na svojoj membrani imaju ih limfociti, monociti, makrofagi i sl., no, najosjetljivije stanice su T- limfociti (Deeks et al., 2015). CCR5 i CXCR4 su sekundarni receptori za ulazak HIV-a u stanicu domaćina. Postoje dva sekundarna receptora za ulazak u stanicu zato što postoje HIV-1 i HIV-2 (ograničen na područje zapadne Afrike) tipovi virusa. Prolaskom u stanicu domaćina virusna RNA se reverzno transkribira u virusnu DNA koja se nakon toga usađuje u stanični genom domaćina. Tim procesom gube se CD4+ i CD8+ limfociti (Deeks et al., 2015). AIDS se prenosi spolnim putem, s majke na dijete, krvlju...smrtonosna je i neizlječiva bolest. Osobe koje su zaražene virusom humane imunodeficijencije ne moraju nužno razviti i AIDS. Tumori koji se javljaju kod HIV-om inficiranih osoba su: Kaposijev sarkom, Burkittov limfom, ne-Hodgkinov limfom, imunoblastični limfom, rak grlića maternice, analni karcinom, maligni tumor testisa...Trenutno ne postoji lijek za izlječenje od AIDS-a, no postoje određeni lijekovi koji pomažu u borbi protiv AIDS-a. To su: zidovudin (poznat kao AZT) – on se najčešće koristi kao početak liječenja AIDS-a i izdaje se osobama koje su pozitivne na HIV, a još nisu razvile AIDS, didanozin, zalcitabin i dr. Indinavir je noviji lijek koji djeluje kao inhibitor proteaze – on snižava koncentraciju HIV-a u krvi. Cjepivo za HIV još uvijek ne postoji. Pacijenti koji su oboljeli od HIV-a imaju veću stopu smrtnosti od raka nego osobe bez HIV-a. Svaki šesti bolesnik sa sindromom stečene imunodeficijencije (AIDS) u Europi i SAD-u razvije maligne bolesti, posebno Kaposijev sarkom (KS) i ne-Hodgkinov limfom (NHL). Pacijenti zaraženi virusom humane imunodeficijencije (HIV) sada mogu živjeti dulje zbog napretka znanosti i medicine u antiretrovirusnoj terapiji, no zbog svoje imunodeficijencije imaju visok rizik od karinoma. (<https://www.zzzdznz.hr/zdravlje/spolnost-i-zdravlje/532>, pristupljeno: 20.8.2023.)

3.5. LJUDSKI PAPILOMA VIRUS (HPV)

Ljudski papiloma-virus je virus porodice Papillomaviridae. Ljudski papiloma virus nema proteinski omotač i sadrži dvolančanu DNA kao genetsku uputu. Postoji 15 različitih genotipova HPV-a koji infektiraju stanice čovjeka i povezani su sa nastankom tumora (Schiffman et al., 2007). Genotipovi 16 i 18 su najčešći genotipovi povezani sa karcinomima. Genotip 16 se dovodi u vezu s pojavom invazivnog karcinoma vrata maternice, a 18 s karcinomom pločastih stanica vrata maternice. HPV se najčešće prenosi spolnim putem. (Morales-Sánchez and Fuentes-Pananá, 2014). Karcinom vrata maternice jedan je od najučestalijih karcinoma kod žena u svijetu, dok je karcinom pločastih stanica vrata maternice slabo zastupljen. Razvoj karcinoma vrata maternice je podijeljen u kliničke stadije (Schiffman et al., 2007). Proteini E6 i E7 genoma HPV-a imaju onkogeno djelovanje. (Schiffman et al., 2007). Glavni pokazatelj zaraze HPV virusom su bradavice oko genitalija. Bradavice su obično u nakupinama, mekane su, ružičaste i vlažne. Kod muškaraca se u većini slučajeva nalaze u otvoru mokraćno-spolne cijevi, na penisu ili u predijelu mošnjice. Kod žena bradavice se nalaze na međici, stijenci rodnice, vulvi... Kod homoseksualaca obično su prisutne oko analnog otvora. Bradavice se ne mogu izliječiti, uvijek se iznova javljaju. Mogu se eventualno ukloniti laserom, ili kirurškim putem. Procjena je da 80-100% žena u dobi 18-25 godina dolazi prilikom spolnog odnosa u doticaj s HPV-om, a oko 30% djevojaka razvija simptome infekcije. Većina ženske populacije iako je pozitivna na HPV neće razviti genitalne bradavice ili cervikalnu displaziju (CIN). Slabljenje imunološkog sustava potaknutog stresom, alkoholom ili pušenjem, može aktivirati virus. CIN (cervikalna intraepitelna neoplazija) ima 3 stadija ovisno o jačini promjena. CIN1 je blaga displazija koja se kod većine žena samostalno povuče, no potrebno je ponoviti citološku pretragu u razdoblju do maksimalno 6 mjeseci kako bi se utvrdilo je li došlo do povlačenja, ako je promjena i dalje vidljiva nužno ju je odstraniti. CIN2 srednja, a CIN3 teška displazija iz koje se potencijalno razvije karcinom (<https://www.plivazdravlje.hr/bolest-clanak/bolest/516/HPV-humani-papilomavirus.html>, pristupljeno: 22.8.2023.). CIN i rani karcinom nemaju odmah karakteristične simptome, pa se zbog toga otkrivaju spontano na PAPA – testu. Početni simptomi su blago krvarenje, osjet boli za vrijeme i nakon spolnog odnosa. Razvojem bolesti krvarenja postaju veća i obilnija, i javlja se iscjedak neugodnog mirisa. Tumor se može nakon nekog vremena proširiti i u zdjelicu, mokraćni mjehur i stražnje crijevo pa su prisutni bolovi u križima, hematurija, nagli gubitak tjelesne mase, umor. Nakon otkrivenih promjena na citološkom pregledu, izraslina se uspoređuje poTNM

klasifikaciji tumora koju je uvela međunarodna unija za borbu protiv karcinoma (Tablica 1.) i određuje se stadij u kojem se karcinom nalazi. (Tea Pergar, 2023.).

Tablica 1. TNM klasifikacija karcinoma (<https://poliklinika-harni.hr/ginekologija/pregled/stadiji-karcinoma-endometrija>, preuzeto: 30.8.2023.)

| TNM | Promjene Na Maternici | FIGO Stadij |
|----------------------------------|---|-------------|
| T1 N0 M0 | Karcinom endometrija ograničen na trup uterusa (T1) | I |
| T1a | Karcinom (G1,2,3) ograničen na endometrij ili invazija miometrija manje od 1/2. | Ia |
| T1b | Karcinom (G1,2,3) invadira miometrij jednako ili više od 1/2 debljine miometrija | Ib |
| T2 N0 M0 | Karcinom invadira stromu cerviksa uterusa | II |
| T3 Nx M0 | Tumor se proširio lokalno i/ili regionalno | III |
| T3 | Tumor (G1,2,3) zahvaća serozu uterusa i/ili adneksa | IIIa |
| | Tumor (G1,2,3) zahvaća vaginu i/ili parametrije | IIIb |
| | Tumor (G1,2,3) zahvaća zdjelične i/ili paraaortalne limfne čvorove. Pozitivni zdjelični limfni čvorovi | IIIc1 |
| | Pozitivni paraaortalni limfni čvorovi sa ili bez pozitivnih zdjeličnih limfnih čvorova | IIIc2 |
| T4 N0 M0 T4 Nx M0 T4 Nx M1 | Tumor zahvaća susjedne organe ili daje udaljene metastaze. | IV |
| T4 | Tumor (G1,2,3) koji se širi i zahvaća sluznicu mokraćnog mjehura ili debelog crijeva. | IVa |
| M1 | Svi slučajevi udaljenih metastaza ili metastaza u dubokim limfnim čvorovima trbuha ili ingvinalnim limfnim čvorovima. | IVb |

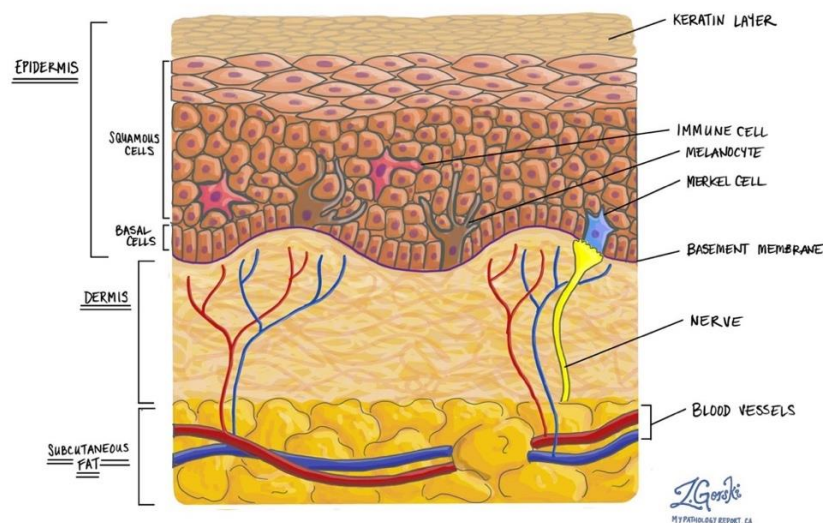
3.6. LJUDSKI T-STANIČNI LIMFOTROPNI VIRUS (HTLV)

Ljudski T-stanični limfotropni virus (HTLV) pripada porodici Retroviridae te spada u viruse sa onkološkim djelovanjem. Virus je građen od proteinskog omotača i dvolančane molekule RNA. HTLV tip I veže se uz pojavu malignih tumora koje se zajedničkim imenom zovu T-stanična leukemija odnosno limfom (ATL, od eng. *adult T-cell leukaemia/lymphoma*). HTLV-I je povezan i s drugim bolestima poput infektivnog dermatitisa kod djece i upale šarenice (Manns et al., 1999). HTLV se prenosi spolnim putem, krvlju i dojenjem s majke na dijete. Genom virusa HTLV-I ima dva regulacijska gena (*tax* i *rex*), duge terminalne ponavljajuće sljedove (LTR), tri strukturalna gena gag, pol, env. *Tax* i *rex* sudjeluju u replikaciji virusnog genoma (Morales-Sánchez and Fuentes-Pananá, 2014). T-stanična leukemija (limfom) je zapravo ne-Hodgkinov limfom za koji su ključne CD4⁺/CD25⁺ T-stanice u krvi i tada se radi o leukemiji ili u limfnom sustavu pa je riječ o limfomu. Najčešće pojave koje upućuju na zarazu su osip i kvržice koje se mogu pojaviti na cijelom tijelu. Česta su još i povećanja kalcija u krvi, povećanja jetre i slezene, te promjene na limfnim čvorovima koje su obično bezbolne. Limfni čvorovi koji mijenjaju svoju veličinu nalaze se duboko, pa rezultiraju nakupljanjem tekućine oko pluća što otežava disanje, uzrokuju gubitak apetita ili povraćanje. (Manns et al., 1999.)

3.7. POLIOMAVIRUS MERKELOVIH STANICA (MCPV)

Merkelove stanice su stanice koje se nalaze u folikuli dlake, mogu se pronaći u sluznici, a najzastupljenije su na području kože koji je bitan za osjetilo dodira. Nalazimo ih u bazalnoj membrani epiderme (Slika 5). Merkelove stanice povezane su sa završecima senzoričkih živaca te imaju ulogu mehanoreceptora čija je uloga prijenos podražaja od kože do centralnog živčanog sustava (Spurgeon and Lambert, 2013). Poliomavirusi nemaju proteinski omotač, sadrže kružnu dvolančanu molekulu DNA kao genetsku uputu. Poliomavirus Merkelovih stanica (eng. Merkel cell polyomavirus) (MCPV) nalazi se u stanicama tumora kože – karcinomu Merkelovih stanica (MCC). MCPV se veže uz nastanak MCC-a obzirom da je genom virusa prisutan kod 80% bolesnika sa tom bolesti u tumorskim tkivima, dok ga u ostalim, zdravim tkivima nema. Pretpostavka je da se razvoj tumora uzrokovan poliomavirusom Merkelovih stanica događa zbog

pada imunskog sustava jer karcinom Merkelovih stanica javlja se samo kod imunopresiranih pacijenata. Pojavom AIDS-a se povećala i stopa MCC-a. (Morales-Sánchez and Fuentes-Panana, 2014). Iako je vrlo rijedak i ne javlja se često u populaciji – karcinom Merkelovih stanica pripada u skupinu najagresivnijih tumora kože sa smrtnošću većom od 30% (Spurgeon and Lambert, 2013). Prosječna starost kada se javlja karcinom Merkelovih stanica je oko 75. godine života, no treba napomenuti da je moguća pojava i kod mladih osoba naročito oboljelih od AIDS-a koji imaju oslabljen imunski sustav. Uz prethodno navedeno šansu za razvoj karcinoma Merkelovih stanica povećava prekomjerno izlaganje suncu odnosno štetnim UV zrakama. Tumor sa Merkelovih stanica se može proširiti u limfne čvorove. Početni simptomi su kao i obično neprimjetni, odnosno ne izazivaju zabrinutost. Prva ozbiljnija promjena je promjena na koži u obliku kuglaste forme, koja se lagano sjaji i modrog je do crvenkastog obojenja. Tumor ima sposobnost brzog rasta i razvoja bez uzrokovanja boli, zbog toga je to podmukla bolest. Izraslina, točnije kvržica se može javiti bilo gdje na koži no najčešće su to mjesta poput lica i udova koji su najviše izloženi sunčevim zrakama. Dijagnosticira se biopsijom, odnosno uzimanjem manjeg dijela izrasline i mikroskopskom analizom. Liječenje je najčešće kirurškim zahvatom kojim se odstranjuje kvržica ili više njih, zračenjem, kemoterapijom, te ukoliko je došlo do širenja na limfne čvorove i oni se odstranjuju. (<https://www.hemed.hr/Default.aspx?sid=16156>, pristupljeno: 24.8.2023.)



Slika 5. Prerez kože sa Merkelovim stanicama. Preuzeto s

<https://www.mypathologyreport.ca/hr/diagnosis-library/merkel-cell-carcinoma/>

(pristupljeno: 24.8.2023.)

4. ZAKLJUČAK

Na razvoj tumora odnosno karcinoma utječu mnogi čimbenici, najbitniji je imunosni sustav i genetska uputa organizma. Uz to, veliku ulogu imaju virusi, bakterije i ostali patogeni organizmi te vanjski utjecaj poput pušenja ili UV zračenje. Zdravim načinom života bez pušenja i alkohola, korištenjem krema sa zaštitnim faktorom, cijepljenjem, zdravom prehranom, izbjegavanjem solarija, te redovitim odlaskom na sistematske preglede uvelike smanjujemo mogućnost pojave tumorskih izraslina.

5. LITERATURA

1. Bradarić, N., Vucelić, B., 2006. Hepatitis B.
2. Cooper, G.M., Hausman, R.E., (2004.): stanica molekularni pristup. medicinska naklada, Zagreb.
3. Deeks, S.G., Overbauch, J., Phillips, A., Buchbinder, S., 2015. HIV infection.
4. Hepatitis B (2012) <https://www.zzjzdnz.hr/zdravlje/prevenција-zaraznih-bolesti/hepatitis-b>, (pristupljeno: 28.8.2023.)
5. Hepatitis B (2007) <https://hepatos.hr/hepatitis/hepatitis-b> (pristupljeno: 28.8.2023.)
6. Helicobacter pilory (2005) <https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/6157/Helicobacter-pylori-infekcija-treba-li-se-lijeciti.html> (pristupljeno: 30.8.2023.)
7. Hepatitis C https://www.osmosis.org/learn/Hepatitis_C_virus (pristupljeno: 25.8.2023.).
8. HIV <https://www.zzjzdnz.hr/zdravlje/spolnost-i-zdravlje/532> (pristupljeno: 20.8.2023.)
9. HPV <https://www.plivazdravlje.hr/bolest-clanak/bolest/516/HPV-humani-papilomavirus.html> (pristupljeno: 22.8.2023.)
10. Karcinom vrata maternice (2020) <https://poliklinika-harni.hr/ginekologija/pregled/stadiji-karcinoma-vrata-maternice> (pristupljeno: 30.8.2023.)
11. Karcinom Merkelovih stanica <https://www.hemed.hr/Default.aspx?sid=16156> (pristupljeno: 24.8.2023.)
12. Kuna, L., Smolić, M., Kizivat, T., Smolić, R., 2020. Pojava hepatocelularnog karcinoma u pacijenata oboljelih od kroničnog hepatitisa C liječenih direktnodjelujućim antivirusnim lijekovima.
13. Lin, M. v., King, L.Y., Chung, R.T., 2015. Hepatitis C virus-associated cancer. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease 10, 345–370.
14. Liao, M.Y.Q., Toh E.Q., Shelat, V.G., 2023. Opisthorchis viverrini-Current Understanding of the neglected hepatobiliary Parasite.

15. Manns, A., Hisada, M., la Grenade, L., 1999. Human T-lymphotropic virus type I infection. *The Lancet* 353, 1951–1958.
16. MCC <https://www.mypathologyreport.ca/hr/diagnosis-library/merkel-cell-carcinoma/> (pristupljeno: 24.8.2023.)
17. Molyneux, E.M., Rochford, R., Griffi, B., Newton, R., Jackson, G., Menon, G., Harrison, C.J., Israels, T., Bailey, S., 2012. Seminar Burkitt's lymphoma. *Lancet* 379, 1234–1278.
18. Morales-Sánchez, A., Fuentes-Pananá, E.M., 2014. Human viruses and cancer. *Viruses*.
19. Pergar, T., 2017. Konkomitantna komoradioterapija u liječenju karcinoma cerviksa.
20. Schiffman, M., Castle, P.E., Jeronimo, J., Rodriguez, A.C., Wacholder, S., 2007. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*.
21. Spurgeon, M.E., Lambert, P.F., 2013. Merkel cell polyomavirus: A newly discovered human virus with oncogenic potential. *Virology*.
22. Thompson, M.P., Kurzrock, R., 2004. Epstein-Barr Virus and Cancer.
23. Tumori (2023) <https://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?id=62675> (pristupljeno: 1.8.2023.)
24. Zandona, G., 2021. Virusi u patogenezi tumora

6. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 17.11.1999. u Zagrebu. 2018. sam završila Srednju školu Vrbovec smjer: opća gimnazija. Iste godine sam upisala prijediplomski studijski program Biologija na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Zanimanje za biologiju sam otkrila još u osnovnoj školi gdje sam prisustvovala raznim natjecanjima što se nastavilo i u srednjoj školi. 2017. sam osvojila 3.mjesto na međunarodnoj konferenciji mladih znanstvenika (ICYS) u kategoriji poster awards. Naziv mog rada je bio: *Utjecaj svojstava tala na rast i razvoj žitarica*. Od stranih jezika izvrsno razumijem i govorim engleski. Digitalne vještine: word, excel, power point i sl.