

## پروسی تاثیر پروتئین های E6 و E7 در ایجاد سرطان گردن رحم

پاپیلوماویروس (HPV) های انسانی زگیل ساز بوده و در همه توده های انسانی دیده می شوند. گاهی آلودگی با آن ها به سرطان می انجامد. این ویروس ها بافت اپی تلیال جلدی و مخاطی نواحی آناتومیکی متفاوتی را آلوده می کنند. تا به امروز بیش از صد نوع مختلف پاپیلوماویروس انسانی شناسایی شده است که  $\frac{1}{3}$  آن ها سلول های اپی تلیال دستگاه تناسلی را آلوده می کنند. (۱)

انواع HPV که دستگاه تناسلی را آلوده می کنند به دو دسته تقسیم می شوند: انواع کم خطر مانند HPV-6 و HPV-11، عامل زگیل های خوش خیم است و به سمت سرطانی شدن پیشرفت نمی کنند و بیشتر بهبود می یابند. انواع پرخطر در برگیرنده: HPV ۱۶، ۱۸، ۳۱، ۳۳، ۴۵ بوده که وابسته به سرطان دستگاه تناسلی است. این گونه ها در ۹۹ درصد سرطان های دهانه رحم یافت شده اند و در این میان HPV-16 فراوانی بیش تری داشته است. گفتنی است که آلودگی با HPV گونه های پرخطر تنها بسته به دستگاه تناسلی نیست، برای نمونه نزدیک به ۲۰ درصد سرطان های اوروفارنکس دارای گونه های ویروس های پاپیلومای خطر آفرین هستند. (۱)

پاپیلوما ویروس های انسانی (HPVs) با بیش از ۱۰۰ ژنوتیپ با انتشار جهانی در خانواده پاپیلوما ویریده، با ساختمان

پروتئینی و ژنوم dsDNA گرد و بی پوشش جای دارند. پاپیلوما ویروس ها عامل ایجاد کننده ی گونه های تومورهای بدخیم و خوش خیم در پوست و مخاطات انسان است. از میان این بیماری ها و سرطان های وابسته با HPV در انسان می توان به سرطان دهانه رحم، پوست، حنجره، بخش های سر و گردن، سینه، زگیل های تناسلی، بیماری های ملتحمه چشم و غیره اشاره کرد... (۶-۲)

امروزه ژنوتیپ های پاپیلوما ویروس ها از نظر ایجاد سرطان به سه دسته High Risk، Intermediate Risk و Low Risk تقسیم می شود.

گروه اول پاپیلوما ویروس های کم خطر (Low Risk) شامل گونه های HPV-6/11 که باعث ایجاد زگیل تناسلی در ناحیه ژنیتال می شوند و گروه دوم پاپیلوما ویروس های پرخطر (High Risk) مانند گونه های HPV-16 & 18 که باعث ایجاد سرطان در ناحیه دهانه رحم می شوند. گونه های HPV-31 & 18 همواره با دیسپلازی های میانه تا سخت دهانه ی رحم وابستگی نشان داده اند (۶-۲).

ژنوم HPV از نظر کارایی به سه منطقه تقسیم می شود: نخستین ناحیه، ناحیه غیرکد شونده به نام ناحیه کنترلی طولانی (LCR) یا ناحیه تنظیمی است. این منطقه شامل پروموتور اصلی اولیه

به نام P97 و سکانس های تنظیم کننده همانندسازی DNA است. (۱)

همچنین بیشترین شیوع ژنوم ویروسی در این منطقه وجود دارد. دومین ناحیه، منطقه زودرس که شامل E1، E2، E4، E5، E6، E7 است و در همانندسازی و سرطان زایی ویروسی دخالت دارد. سومین ناحیه، منطقه تاخیری است که پروتئین های ساختاری L1، L2 را برای کسپید ویروسی کد می کند. (۱)

انکوژن های ویروسی E6، E7 مسئول تغییر شکل سلولی است. در بیشتر نمونه های سرطان سرویکس، ژنوم HPV به DNA کروموزومی وارد می شود که منجر به از بین رفتن ژن E2 ویروسی می شود. با توجه به اینکه E2 یک مهارکننده رونویسی E6، E7 است، نبود E2 به تنظیم افزایش یافته ژن های E6، E7 می انجامد. (۲)

بیان پروتئین های E6، E7 تنظیم سیکل سلولی طبیعی را از راه واکنش با P53 و Rb مختل می کند. بدان وسیله سیکل سلولی را طولانی کرده، آپوتوزیس را مهار می کند و سلول ها را آماده دگرگونی به سوی بدخیمی می کند. (۴)

HPV با تغییر پروتئین های E6 و E7 با تغییر پروتئین های E6، E7 تنظیم سیکل سلول و ایجاد سرطان می شود. (۱)

انکوژن ها، فعال کننده های پروتئین های سلولی هستند. این

ژن ها، کدکننده ی پروتئین هایی هستند که مستقیماً در تنظیم رشد و تکثیر سلولی دخالت دارند. انکوژن ها یا از موتاسیون پروتوانکوژن ها و یا از بیان غیر نرمال آنها حاصل می شوند. این تغییرات انکوژن ها باعث تکثیر غیرنرمال سلول ها و توسعه تومور می شوند.

تومورسایر سورژن ها گروهی از ژن هایی هستند که نقش مهمی در تنظیم زمان تقسیم سلول ها و افزایش تعداد آن ها ایفا می کنند. از میان این پروتئین ها میتوان به رتینوبلاستوما Rb و P53 اشاره کرد. (۱۲) انکو پروتئین های E۶, E۷ با اختلال در عملکرد این پروتئین های سلولی باعث تکثیر غیرطبیعی سلول ها می شود. (۸) در آسیب های تناسلی اولیه، DNA پاپیلوما ویروس ها بیشتر به شکل اپی زومال وجود دارند. در حالیکه در سلول های سرطانی و تومورهای بدخیم DNA ویروسی اینتگره شده و به صورت ترکیبی غیرهمولوگ باعث شروع ترنسفورماسیون سلول و پیشرفت به سمت بدخیمی می شود. (۹) اینتگره شدن باعث پایداری و بیان بیشتر پروتئین های ویروسی E۶, E۷ شده و باعث حذف ORF های E۱, E۲ به عنوان حذف اثر مهای آنها می شود. (۹)

بیشتر سرطان های وابسته با HPV به بیان مداوم ژن های ویروسی مثل E۶, E۷ بستگی دارد. (۱۰)

پروتئین E۶ با ۱۵۰ اسید آمینه، یک پروتئین هسته ای است که بعد از ساخته شدن در سیتوپلاسم به وسیله ی توالی (NLS) به درون هسته منتقل می شود. E۶ یک پروتئین ترنسفورم کننده است که با اتصال به پروتئین سرکوب کننده ی تومور P۵۳ باعث از بین رفتن آن می شود. در گونه های پرخطر HPV، فعالیت

اصلی پروتئین E۶: تحریک تخریب پروتئین P۵۳ با ubiquitination است. پیوسته شدن E۶ به P۵۳ و یوبیکویینه شدن آن به E۶-AP (پروتئین وابسته به E۶ سلولی) وابسته است.

P۵۳ یک فاکتور رونویسی است که بیان ژن های دخیل در توقف چرخه سلولی و آپوپتوزیس مثل cyclin dependent kinase inhibitor P۲۱ تحریک می کند. ممانعت از ترانس لوکاسیون و تخریب P۵۳ به وسیله E۶، باعث جلوگیری از فعال کردن و یا سرکوب کردن رونویسی ژن ها توسط P۵۳ می شود. در صورت عدم فعالیت E۶، P۵۳ افزایش یافته و باعث القای آپوپتوزیس می شود و قبل از تکثیر ویروس منجر به از بین رفتن سلول آلوده می گردد. (۱)

پروتئین E۷ تغییرات بیولوژیکی قابل توجهی را در رشد سلولی القا می کند. این پروتئین به پروتئین سرکوب کننده تومور (رتینوبلاستوما و دو پروتئین وابسته به PRb یعنی P۱۳۰, P۱۰۶ (را غیرفعال می کند. (۱) در میان سرطان ها، سرطان گردن رحم تقریباً با قطعیت بیشتری با پاپیلوما ویروس ها وابسته است. بروز موارد سالیانه سرطان دهانه رحم در سراسر دنیا بیش از ۴۵۰ هزار مورد است. اگرچه میزان مرگ و میر در طی ۳۰ سال گذشته رو به کاهش بوده است ولی تقریباً ۲۰۰ هزار مرگ ناشی از سرطان دهانه رحم در هر سال اتفاق می افتد. (۱۱)

پاپیلوما ویروس انسانی قطعاً به عنوان عامل اصلی ایجادکننده ی بدخیمی های رحم و سرطان پیشرونده ی رحم تلقی میشود. غربالگری سرطان دهانه رحم از طریق سیتولوژی و آزمایش HPV به طور مستقیم نقش بسزایی در تشخیص اولیه اختلالات دهانه رحم و کاهش مرگ و میر ناشی از آن دارد. (۱۱)

برخی تفاوت های ژنتیکی به صورت پلی مورفیسم ژنی، افزایش یا کاهش بیان ژن های سرکوب کننده سرطان، ژن های دخیل در سیگنال های سلولی و متیلاسیون برخی ژن ها در جوامع مختلف به عنوان عوامل موثر در پیشرفت و ایجاد سرطان دهانه رحم همراه با ژنوتیپ های پاپیلوما ویروس های انسانی نقش دارند. که از این پلی مورفیسم ها و متیلاسیون ژن ها در آینده نه چندان دور میتوان به عنوان مارکر های اصلی تشخیصی سرطان دهانه رحم وابسته با ژنوتیپ های پاپیلوما ویروس های انسانی و نیز درمان استفاده کرد. (۱۱)

به دلیل شیوع HPV در سرطان دهانه رحم، سرطان های ناحیه تناسلی و سرطان سر و گردن، حنجره، مری، دهان، پستان ...

و با توجه به اینکه در مناطق جغرافیایی مختلف گونه های متفاوت HPV در ایجاد سرطان های مختلف نقش داشته اند بنابراین بررسی رابطه بین حضور پاپیلوما ویروس و سرطان های نام برده ضروری است. (۱)

#### منابع:

1. Farzaneh Fakhraei, Mohammad Reza Haghshenas. Human Papillomaviruses and Cancer. review article. J Mazand Univ Med Sci 2013; 23(98): 458-480 (Persian).

2. Sohrabi A, Mirab-Samiee S, Modarresi MH, Izadimood N, Azadmanesh K, Rahnamaye-Farzami M. Development of In-House Multiplex Real Time PCR for Human Papillomavirus Genotyping in Iranian Women with Cervical Cancer and Cervical Intraepithelial Neoplasia. Asian Pac J Cancer Prev 2014;15(15):6257-6261.