

W ostatnich latach burzliwy rozwój genomiki umożliwił zsekwencjonowanie ponad 45 genomów mikroorganizmów. Znajomość sekwencji genomu pozwala analizować funkcję poszczególnych genów określonego drobnoustroju i rolę, jaką mogą spełniać w komórce. Związek przyczynowy zakażenia z onkogenezą u człowieka jest nadal problemem otwartym. Do chwili obecnej zaakceptowano w onkogenezie udział bakterii: *Helicobacter pylori*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae* oraz wirusów należących do czterech rodzin: *Herpesviridae* (EBV, HHV8), *Papillomaviridae* (HPV), *Retroviridae* (HTLV) i *Hepadnaviridae* (HBV). Uznaje się także kancerogenność mikotoksyn wytwarzanych przez grzyby strzępkowe, szczególnie z rodzaju *Aspergillus* i *Fusarium*. Aflatoksyny, fumonisyny, ochratoksyny, cearalenon są przyczynowo związane z rakiem piersi, wątroby, przetyku i prostaty. Z kolei, przewlekły odczyn zapalny i działanie antyapoptotyczne powodowane przez *Helicobacter pylori* i bakterie z rodzaju *Chlamydia* może odgrywać istotną rolę w etiopatogenezie raka żołądka, jak też choroby nowotworowej szyjki macicy lub płuc. Dobrze udokumentowano własności onkogenne niektórych białek wirusowych. Najważniejszą rolę w kancerogenezie indukowanej zakażeniem EBV pełnią białka: BHRF1, EBNA-2 i LMP-1, hamując apoptozę, jednocześnie wywołując aktywację NF- κ B i derepresję genów oporności komórek przed cytotoksycznością TNF- α . W procesie kancerogenezy indukowanej HPV istotną rolę spełniają dwie małe proteiny: E6 i E7, które oddziałując z kluczowymi molekułami regulującymi cykl komórkowy w efekcie prowadzą do jego deregulacji i niekontrolowanej proliferacji. Onkogenne własności HTLV są determinowane kodowanymi przez wirus białkami: Rex i Tax, których działanie transformujące wiąże się ze zmianą ekspresji

Drobnoustroje i onkogeneza

Microbes and oncogenesis

Andrzej Szkaradkiewicz

Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej, Akademia Medyczna w Poznaniu

Burzliwy rozwój genomiki, zapoczątkowany w latach 90., do chwili obecnej umożliwił zsekwencjonowanie ponad 45 genomów mikroorganizmów [1]. Znajomość sekwencji genomu aktualnie pozwala z coraz większym prawdopodobieństwem identyfikować geny odpowiedzialne za cechy wirulencji określonego drobnoustroju (genomika funkcjonalna), jak również analizować procesy ewolucyjne (genomika porównawcza).

Zjawisko wirulencji, czyli zjadliwości (łac. *virulentia* – jad, trucizna) warunkuje chorobotwórczość (patogenność) określonego drobnoustroju i wyraża się jego inwazyjnością (tj. zdolnością wnikania drobnoustroju do mikroorganizmu, namnażania i rozprzestrzeniania się w nim) oraz toksycznością (tj. zdolnością do wytwarzania toksyn) [2, 3]. Takie zatem komponenty mikroorganizmu i/lub jego produkty, które powodują konwersję awirulentnego drobnoustroju do zjadliwego, stanowią czynniki wirulencji. Każdy wirulentny mikroorganizm to potencjalny patogen, tzn. cechuje go aktywność chorobotwórcza (grec. *pathogennan* – chorobotwórczy), a intensywność tej aktywności zależna jest od wirulencji. Zastosowanie ostatnio nowej techniki diagnostycznej opartej na technologii chipów DNA (*chip technology*) w połączeniu z genomiką pozwala na kompleksowe badanie funkcji i mechanizmów regulacji genów określonego drobnoustroju. Z dotychczasowych prac wynika, że średnio, zależnie od stosowanej

metody badawczej, ok. 30–60 proc. genów w konkretnym genomie patogenu może być zaangażowana w kodowanie różnych czynników wirulencji [4]. Analiza produktów zidentyfikowanych genów umożliwia przypisanie im potencjalnej roli w komórce. Uzyskane dane wskazują, że geny determinujące wirulencję patogenu należą do 3 grup; są to:

- 1) prawdziwe geny wirulencji – kodujące czynniki bezpośrednio odpowiedzialne za chorobotwórczość drobnoustroju, występujące tylko u szczepów patogennych;
- 2) geny związane z wirulencją – kodujące czynniki pomocnicze i regulujące ekspresję genów wirulencji, mogą być obecne u niepatogenów;
- 3) geny sposobu życia patogenów – kodujące produkty definiowane jako *oportunistyczne czynniki wirulencji*, odpowiedzialne za strategię przetrwania w organizmie gospodarza [5]. Geny wirulencji zlokalizowane są w mobilnych elementach genetycznych (plazmidach i transpozonach) oraz w chromosomie, gdzie często tworzą kasety wirulencji, tzw. wyspy patogenności (*pathogenicity islands* – PAI).

Jednym z najpowszechniej występujących drobnoustrojów chorobotwórczych człowieka jest *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), odgrywającą istotną rolę w etiopatogenezie choroby wrzodowej żołądka i dwu-

genów komórki. Z kolei, kancerogenność HBV wydaje się warunkować wirusowe białko pX, które inaktywuje p53, jak również charakteryzuje się właściwościami transaktywacyjnymi.

Słowa kluczowe: aktywność antyapoptyczna bakterii, onkogenne białka wirusowe, mikotoksyny.

In recent years the rapid development of genomics permitted to establish the sequences of over 45 microbial genomes. Knowledge of genomic sequences allows to analyse functions of individual genes of a given microorganism and the role played by the gene in the cell. A causal relationship between infection and oncogenesis in humans remains to be an unresolved problem. Until now, the bacteria and viruses which have been accepted as participating in oncogenesis, include Helicobacter pylori, Chlamydia trachomatis, Chlamydia pneumoniae, as well as viruses of four families, including Herpesviridae (EBV, HHV8), Papillomaviridae (HPV), Retroviridae (HTLV) and Hepadnaviridae (HBV). The respective role of filamentous fungi has also been accepted, notably including effects of Aspergillus and Fusarium, which produce cancer-inducing mycotoxins. Aflatoxins, fumonisins, ochratoxins, zearalenone are amongst numerous fungal metabolites that have been linked with cancers of breast, liver, oesophagus and prostate. In turn, a chronic inflammatory reaction and an anti-apoptotic effect induced by Helicobacter pylori and bacteria of Chlamydia genus may be etiopathogenetically linked to, respectively, gastric cancer, tumours of uterine cervix or of lungs. Oncogenic properties of some viral proteins have been well documented. In EBV infection – induced carcinogenesis the most significant roles are played by BHRF1, EBNA-2 and LMP-1 proteins. They inhibit apoptosis

nastnicy [6]. Ponadto, wyniki badań epidemiologicznych dokumentując związek zakażenia *H. pylori* z rakiem żołądka, pozwoliły uznać tę bakterię za czynnik rakotwórczym pierwszej klasy [7]. Kancerogenność *H. pylori* wydaje się być głównie determinowana jego 37 kb chromosomalną wyspą patogenności – cag-PAI [8]. Wyspa ta zawiera przypuszczalnie 29 genów, w tym gen *cagA* (cytotoxin-associated gene A) oraz zespół genów kodujących aparat sekrecji typu IV. Zlokalizowana jest, w odróżnieniu od innych wysp patogenności, w pobliżu genu racemazy glutaminianowej, a nie w rejonie genów *tRNA* i ograniczają ją sekwencje powtórzone proste (direct repeat sequence – DR) o wielkości 31 bp. Produktem genu *cagA* jest wysoce immunogenne białko błony zewnętrznej (CagA), charakteryzujące się m.cz. 128–145 kDa [8]. Aktualne dane wskazują, że w wyniku kontaktu *H. pylori* z nabłonkiem żołądkowym, CagA przy udziale systemu sekrecji typu IV (zaangażowanego w wydzielanie białek, tzw. autotransporterów; m.in. 95 kDa cytotoksyny wakuolizującej – VacA) ulega translokacji do wnętrza komórek nabłonkowych [9]. Translokowany CagA, najprawdopodobniej za pośrednictwem jądrowych czynników transkrypcji (NF- κ B i AP-1) indukuje ekspresję genów prozapalnych w komórce, które są bezpośrednio zaangażowane w procesie reorganizacji jej cytoszkieletu i jednocześnie aktywację sekrecji cytokin chemotaktycznych (IL-8, GRO- α , ENA-78, RANTES oraz MCP-1) [10]. Rozwija się nasilony proces zapalny, któremu towarzyszą działania uszkodzające, a także ostatnio prezentowane oddziaływanie antyapoptyczne *H. pylori* [11]. W wyniku zachodzących zmian w komórkach nabłonkowych błony śluzowej żołądka może dochodzić do ich transformacji nowotworowej. Wiadomym jest obecnie, że ryzyko zachorowania na raka żołądka wzrasta z czasem trwania

zakażenia *H. pylori* [12]. Postępujące uszkodzenie błony śluzowej żołądka może ujawniać się stopniowo, po dłuższym czasie, co uzasadnia określenie *H. pylori* jako powolnego patogenu [13].

Podobny dynamizm aktywności chorobotwórczej może występować w następstwie zakażenia bakteriami z rodzaju *Chlamydia*. Drobnoustroje te charakteryzuje oryginalny, wewnątrzkomórkowy cykl rozwojowy. Jednocześnie mogą wywierać silny antyapoptyczny efekt w komórkach docelowych, który wydaje się być rezultatem nadekspresji genów kodujących białko Bcl-2, hamujące uwalnianie mitochondrialnego cytochromu c, co zapobiega aktywacji kaspaz, i w rezultacie – śmierci programowanej [14, 15]. Zmniejszenie zdolności do indukcji apoptozy zwiększa szanse transformacji nowotworowej komórki. Najczęstszą postacią kliniczną zakażenia *C. trachomatis* u kobiet w okresie aktywności seksualnej jest zapalenie szyjki macicy (*endocervicitis*). Wiadomym jest również, że u 40–75 proc. kobiet infekcja ta może mieć przebieg bezobjawowy [16]. Jednocześnie dane epidemiologiczne sugerują, że *C. trachomatis* stanowi czynnik predysponujący do rozwoju procesu nowotworowego szyjki macicy [17]. Przedstawiono także serologiczne dowody związku przewlekłej infekcji *C. pneumoniae* z rakiem płuc [18]. W świetle tych danych możliwym jest, że przewlekłe zakażenie chlamydiami, powodując zakłócenia procesów metabolicznych w zainfekowanych komórkach oraz przewlekły odczyn zapalny, jednocześnie oddziałując antyapoptycznie, odgrywa istotną rolę w etiopatogenezie raka szyjki macicy i choroby nowotworowej płuc.

Dobrze już udokumentowano aktywność onkogenną niektórych wirusów człowieka. Znanych jest ponad 50 różnych wirusów, których geny kodując produkty modyfikujące odpowiedź odpornościową, determinują strategię przetrwania

and, in parallel, induce NF- κ B activation and de-repression of genes responsible for cell resistance to TNF- α -induced cytotoxicity. In the process of HPV-induced carcinogenesis, significant roles are played by small proteins, E6 and E7, which interact with key cell cycle-controlling molecules. This results in deregulation of the cell cycle and in uncontrolled proliferation. Oncogenic properties of HTLV are determined by the virally-coded proteins, Rex and Tax, the transforming activity of which is linked to altered expression of cellular genes. In turn, HBV carcinogenicity seems to be conditioned by the viral protein, pX, which inactivates p53 and exhibits a transactivating potential.

Key words: bacterial anti-apoptotic activity, viral oncogenic proteins, mycotoxins.

w organizmie gospodarza [19]. Rozwija się wówczas najczęściej stan przewlekłego zakażenia, w którym genom wirusa ulega integracji z genomem komórki lub może występować w postaci episomalnej, jako kolistą cząstka, niezależna od DNA gospodarza. Związek przyczynowy przewlekłej infekcji wirusowej z onkogenezą u człowieka jest nadal problemem otwartym. Do chwili obecnej, został zaakceptowany w onkogenezie udział wirusów, należących do 4 rodzin: *Herpesviridae* (EBV, HHV8), *Papillomaviridae* (HPV), *Retroviridae* (HTLV) i *Hepadnaviridae* (HBV).

Wirus Epsteina-Barr (EBV) jest pierwszym wirusem zidentyfikowanym w komórkach nowotworowych człowieka [20]. Określony jako herpeswirus człowieka typu 4, należy do podrodziny *Gammaherpesvirinae*, wchodzącej w skład *Herpesviridae*. Związek przyczynowy zakażenia EBV z endemicznie występującymi rakami części nosowej gardła i chłoniakiem Burkitta nie budzi już dziś wątpliwości [21]. Ponadto, ostatnie dane wskazują na udział EBV w etiopatogenezie chorób nieendemicznie rozpowszechnionych w świecie – raka żołądka, ziarnicy złośliwej i innych zespołów limfoproliferacyjnych, jak również raka migdałka podniebiennego oraz języka [22–24]. Wiadomym jest również, że EBV jest jednym z najbardziej rozpowszechnionych wirusów w populacji ludzkiej. W strefie geograficznej obejmującej nasz kraj, pierwotne zakażenie EBV często przebiega bezobjawowo lub wywołuje mononukleozę zakaźną. Docelowymi dla tego wirusa są limfocyty B i komórki epitelialne [25, 26]. W następstwie zakażenia spoczynkowych limfocytów B i pre-B, dochodzi do ich aktywacji ($G_0 \rightarrow G_1$), czego efektem może być permanentna blastogeneza (*in vitro* tzw. immortalizacja), w rezultacie prowadząc do transformacji nowotworowej komórek [27]. Najważniejszą rolę w procesie onkogenezy limfocy-

tów B wydają się pełnić białka wirusowe – proteina BHRF1, EBNA-2 (Epstein-Barr nuclear antigen-2) i LMP-1 (*latent membrane protein-1*). Białko BHRF1 kodowane przez gen wczesny EBV, stanowi funkcjonalny homolog proteiny komórkowej Bcl-2, blokującej apoptozę [28]. Z kolei EBNA-2 aktywuje ekspresję genów w zainfekowanej komórce (kodujących m.in. białka powierzchniowe limfocyty B – CD23 i CD21) oraz promuje transkrypcję LMP-1 [29]. Właściwości onkogenne LMP-1 udokumentowano w badaniach doświadczalnych *in vitro* oraz *in vivo* [30]. Przyjmuje się, że LMP-1 naśladuje naturalną drogę działania receptorów TNF (TNFR) i tworzy kompleks z TRAFs (TNFR-associated factors), prowadząc do aktywacji NF- κ B oraz derepresji genów oporności komórek przed cytotoksycznością TNF- α [31]. Jednocześnie, LMP-1 w komórkach epitelialnych, tworząc kompleks z TRAFs, aktywuje ekspresję receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), czego następstwem jest zahamowanie ich końcowego różnicowania. Ponadto, aktywnej infekcji EBV towarzyszy ekspresja genu późnego – *BCRF1*, którego unikalny produkt (vIL-10) charakteryzuje się dużą homologią strukturalną i funkcjonalną z ludzką IL-10 [32]. Uważa się, że vIL-10 osłabiając komórkową odpowiedź przeciwwirusową, może zapewniać rozprzestrzenianie się EBV w organizmie.

Ostatnio opisany herpeswirus człowieka typ 8 (HHV8) i aktualnie sklasyfikowany w obrębie podrodziny *Gammaherpesvirinae*, jest etiopatogenetycznie związany z mięsakiem Kaposiego (*Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus* – KSHV), rozwijającym się w zespole nabytego upośledzenia odporności (AIDS). Prezentowane są także dowody udziału HHV8 w patogenezie niektórych chorób limfoproliferacyjnych [33]. Wirus ten produkuje szereg białek o własnościach onkogennych, m.in. naśladujące działanie

Bcl-2 i v-FLIPs (FLICE – *inhibitory proteins*) – inaktywujące kaspazę 8, indukowaną TNF- α , jak również funkcjonalnych homologów cyklin D, IL-6, β -chemokina [19, 33].

Wirusy brodawczaka człowieka (*Human papillomavirus* – HPV) uznaje się za główny czynnik etiologiczny raka szyjki macicy. W Polsce na liście najczęściej rejestrowanych nowotworów złośliwych u kobiet, rak szyjki macicy zajmuje drugie miejsce, a współczynnik umieralności na tę chorobę pozostaje jednym z najwyższych w Europie [34]. Obecnie wyróżnia się ponad 100 typów HPV (oznaczanych numerami w kolejności identyfikacji), które należą do ostatnio wyłonionej rodziny *Papillomaviridae*. Aktualnie przyjmuje się, że izolaty określonego typu HPV charakteryzuje mniejsza niż 90 proc. zgodność nukleotydów z fragmentem DNA, oznaczonym jako późne (L1 ORF), kodującym białko strukturalne wirionu. Zakażenia HPV są szeroko rozpowszechnione w populacji ludzkiej, przy czym tzw. onkogenne typy papillomawirusów należą do czynników zakaźnych przenoszonych drogą płciową. Na podstawie badań epidemiologicznych występowania nowotworów i związanych z nimi zakażeń określonymi typami HPV, wyodrębniono grupy wysokiego, średniego lub niskiego ryzyka zagrożenia rozwojem choroby nowotworowej [35, 36]. Infekcje HPV 16 i 18 dominując w etiopatogenezie raka szyjki macicy, stanowią grupę wysokiego ryzyka. Z kolei, zakażenia typami brodawczaka 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 59 i 68, będąc związane w 1–5 proc. z występowaniem choroby nowotworowej, należą do grupy średniego ryzyka. W grupie niskiego ryzyka rozwoju choroby nowotworowej są typy HPV: 6, 11, 42, 43 i 44. Docelowymi dla papillomawirusów są komórki epitelialne skóry i błon śluzowych. Replikacja HPV jest ściśle uzależniona od stadium morfogenezy komórki nabłonkowej.

Wirus namnaża się tylko w różnicujących się keratynocytach. Natomiast zakażenie HPV pozostałych komórek nabłonkowych jest nieproduktywne, w wyniku czego może dochodzić do ich transformacji nowotworowej [37]. W procesie kancerogenezy istotną rolę spełniają dwie proteiny E6 i E7, będące produktami dwóch genów wczesnych HPV. Są to małe białka onkogenne, indukujące transformację nowotworową komórek w hodowlach *in vitro*, jak również w doświadczeniach *in vivo* [38,39]. Proteiny te oddziałują z kluczowymi molekułami regulującymi cykl komórkowy. E6 zawiera 151 aminokwasów i za pośrednictwem 100 kDa białka komórkowego E6-AP (E6 *associate protein*) ulega interakcji z białkiem p53, prowadzącym do jego degradacji, co inicjuje onkogenezę. Z kolei, E7 zawiera 98 aminokwasów i oddziałuje z białkiem pRb, będącym kluczowym regulatorem cyklu komórkowego w fazie G₁. E7 wiążąc się bezpośrednio z pRb, powoduje jego inaktywację, czego rezultatem jest stała ekspresja komórkowego czynnika transkrypcji – E2F. Ponadto, E7 oddziałuje z innymi białkami regulującymi cykl komórkowy (jak kinazy zależne od cyklin), w efekcie prowadząc do deregulacji cyklu komórkowego i nie kontrolowanej proliferacji. Z doświadczeń *in vivo* wynika, że E6 i E7 charakteryzuje synergizm działania w inicjowaniu kancerogenezy [39, 40].

Białaczki i chłoniaki T u dorosłych są etiologicznie związane z endemicznie występującymi zakażeniami wirusami ludzkich białaczek T-komórkowych (HTLV-1 i HTLV-2) [41]. Oba wirusy cechuje ok. 60-procentowe podobieństwo genomów i przynależność do rodziny *Retroviridae*, przy czym wchodzi w skład rodzaju *Deltaretrovirus*, w kontraście do HIV, reprezentującego rodzaj *Lentivirus*. Docelowymi dla HTLV są różne komórki człowieka i zwierząt, ludzkie limfocyty T i B, fibroblasty oraz komórki endo-

telialne. Jednak w hodowlach *in vitro* ulegają immortalizacji tylko zakażone HTLV-1 limfocyty T CD4 lub zainfekowane HTLV-2 – komórki T CD4 i T CD8 [42]. Z kolei, w onkogenezie *in vivo* dobrze udokumentowano rolę etiopatogenetyczną HTLV-1, podczas gdy związek leukemogenezy z zakażeniem HTLV-2 pozostaje niepewny [43]. Podobnie jak HIV, HTLV nie posiada własnego onkogenu, co oznacza, że żaden z jego zidentyfikowanych genów nie wykazuje homologii z protoonkogenami (*cellular oncogenes* – c-onc). Aktualnie uznaje się, że oddziaływanie transformujące tego wirusa polega na aktywacji genów komórkowych [43]. Stwierdzono bowiem, że w następstwie zakażenia HTLV, limfocyty T wykazują znaczną produkcję interleukiny-2 (IL-2) i zwielokrotnioną ekspresję receptorów dla IL-2 (IL-2R). Powstają zatem komórki, które same wytwarzają i reagują na własną IL-2, co odgrywa istotną rolę w procesie ich transformacji nowotworowej. Zmiana ekspresji genów komórki następuje w wyniku ich transaktywacji inicjowanej białkami wirusowymi – Rex i Tax, kodowanymi przez geny unikalnego wśród retrovirusów regionu pX zlokalizowanego przy 3'-końcu genomu HTLV. Rex jest fosfoproteiną niezbędną dla replikacji HTLV; reguluje proces tzw. składania genów wirusa (*splicing*). Wydaje się prawdopodobnym, że Rex oddziałuje nie tylko na wirusowy, ale także komórkowy mRNA, co w efekcie może prowadzić do jego zmian funkcjonalnych. Fosfoproteina Tax (*trans-activator*) pełni rolę regulatora transkrypcyjnego genów wirusa, jednocześnie powodując aktywację różnych komórkowych czynników transkrypcji (CREB, NF- κ B), czego efektem jest indukcja syntezy IL-2 i IL-2R oraz czynnika stymulującego kolonie granulocytarno-makrofagowe (GM-CSF), cząsteczek klasy I głównego układu zgodności tkankowej (MHC), a także ekspresja protoonkogenów: *c-fos*, *c-egr* i innych [43, 44]. Po-

nadto, Tax wywiera efekt transrepre-syjny wobec genu supresorowego nowotworu (NF-1) oraz genu β polimerazy DNA, zaangażowanej w naprawę błędów i uszkodzeń DNA komórki. W patomechanizmie leukemogenezy Tax odgrywa więc bardzo istotną rolę, jednak nie jest wystarczającym czynnikiem dla wywołania transformacji nowotworowej limfocytów T.

Wirus B wirusowego zapalenia wątroby (HBV) jest drugim, po tytoniu, najczęstszym pojedynczym czynnikiem kancerogennym. Etiologia pierwotnego raka wątroby jest w 80 proc. przypadków związana z tym wirusem [45]. HBV należy do rodziny wirusów wykazujących swoisty hepatotropizm – *Hepadnaviridae*. Charakterystyczną ich cechą jest unikalna struktura DNA, częściowo dwuniciowa, z jedną nicią niekompletną (nić krótka, S+), występującą na odcinku 15–60 proc. długości nici pełnej (nić długa, L-). W genomie HBV wyróżnia się cztery regiony (ORF): region S – kodujący białka osłonki nukleokapsydu, region C – kodujący polipeptydy rdzeniowe wchodzące w skład nukleokapsydu, region P – kodujący polimerazę o aktywności trzech enzymów: DNA-zależnej polimerazy DNA, odwrotnej transkryptazy i RNazy H, oraz region X – kodujący 17 kDa białko regulatorowe, pX. Mechanizm indukcji nowotworu przez HBV nadal nie jest znany. Jednak z doświadczeń *in vitro* wynika, że pX posiada właściwości transaktywacyjne, nasilające ekspresję zarówno genów wirusowych, jak i wielu genów komórkowych. Ponadto, białko to działając na p53, zmniejsza jego aktywność [46]. Jednocześnie badania *in vivo* dokumentują, że pX często jest jedynym białkiem wirusowym podlegającym ekspresji w komórkach nowotworowych [47]. Wiadomym jest, że HBV charakteryzuje się zdolnością wywołania zakażeń przewlekłych, co może determinować długotrwałe oddziaływanie pX i związane

z nim zaburzenia regulacji cyklu komórkowego, stymulacja wzrostu i podziału komórki, w konsekwencji prowadząc do transformacji nowotworowej.

Mikroorganizmy z królestwa grzybów, drożdżaki już w XIX w. wiązano z kancerogenezą [48]. Jednak obecnie wiadomo, że grzyby jako drobnoustroje należą do patogenów oportunistycznych, saprofitujących w środowisku człowieka, a ich chorobotwórczość pozostaje zależna od stanu odporności gospodarza. Związane więc z chorobą nowotworową zaburzenia immunologiczne, mogą umożliwiać rozwój wtórnie występującego zakażenia grzybiczego. Z kolei, powszechnie akceptuje się związek onkogenezy z mikotoksynami, będącymi trującymi produktami przemiany materii grzybów strzępkowych, głównie z rodzaju *Aspergillus* i *Fusarium* [49]. Obecnie poznano już ok. 400 mikotoksyn, z których aflatoksyny, fumonisyny, ochratoksyny i cearalenon wydają się mieć znaczenie w indukcji raka piersi, wątroby, przełyku i prostaty [49]. W badaniach u zwierząt, dobrze udokumentowano właściwości kancerogenne wymienionych toksyn, a zwłaszcza aflatoksyn. Jednak do chwili obecnej nie uzyskano jednoznacznego potwierdzenia ich kancerogennego działania u ludzi, chociaż wykazano związek mutacji genu p53 z wysokim stężeniem aflatoksyny w raku piersi [50].

PIŚMIENNICTWO

1. Hacker J. *Pathogenicity islands: structure, function and impact on microbial evolution. Xth International Congress of Bacteriology and Applied Microbiology. The World of microbes. Abstracts, Paris 2002.*
2. Falkow S. *What is a pathogen?* ASM News 1997; 63: 359-65.
3. Casadevall A, Pirofski LA. *Host-pathogen interactions: redefining the basic concepts of virulence and pathogenicity.* Infect Immun 1999; 67: 3703-13.
4. Szkaradkiewicz A. *Ewolucyjność wirulencji drobnoustrojów.* Nowiny Lekarskie 2002; 71: 23-5.

5. Wassenaar TM, Gastra W. *Bacterial virulence: can we draw the line?* FEMS Microbiol Lett 2001; 201: 1-7.
6. Cover TL, Blaser MJ. *Helicobacter pylori infection, a paradigm for chronic mucosal inflammation.* Adv Intern Med 1996; 41: 85-117.
7. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori.* Clin Microbiol Rev 1997; 10: 720-41.
8. Censini S, Lange C, Xiang ZY, Crabtree JE, Ghiara P, Borodovsky M, Rappuoli R, Covacci A. *Cag, a pathogenicity island of Helicobacter pylori, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors.* Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93: 14648-53.
9. Odenbreit S, Püls J, Sedlmaier B, Gerland E, Fischer W, Haas R. *Translocation of Helicobacter pylori Cag A into gastric epithelial cells by type IV secretion.* Science 2000; 287: 1497-500.
10. Foryst-Ludwig A, Naumann M. *PAK1 activates the NIK-IKK NF-kappa-B pathway and proinflammatory cytokines in H. pylori – infection.* J Biol Chem 2000; 15: 39779-85.
11. Kim JS, Kim JM, Jung HC, Song IS, Kim CY. *Inhibition of apoptosis in human neutrophils by Helicobacter pylori water-soluble surface proteins.* Scan J Gastroenterol 2001; 36: 589-600.
12. Ławniczak M, Starzyńska T. *Zakażenie Helicobacter pylori u chorych na raka żołądka.* Pol Merk Lek 2002; 73: 103-6.
13. Blaser MJ. *Helicobacter pylori: microbiology of a slow bacterial infection.* Trends Microbiol 1993; 1: 225-60.
14. Fan T, Lu H, Hu H, Shi L, McClarty GA, Nance DM, Greenberg AH, Zhong G. *Inhibition of apoptosis in Chlamydia-infected cells: blockade of mitochondrial cytochrome c release and caspase activation.* J Exp Med 1998; 187: 487-96.
15. Häcker G, Fischer SF. *Bacterial anti-apoptotic activities.* FEMS Microbiol Lett 2002; 211: 1-6.
16. Luger A. *Epidemiology, clinical aspects and therapy of infections with Chlamydia trachomatis serotyp D-K.* Wien Klin Wochenschr 1987; 99: 1-14.
17. Koskela P, Anttila T, Bjorge T, Brunsving A, Dillner J. *Chlamydia trachomatis infection as a risk factor for invasive cervical cancer.* Int J Cancer 2000; 85: 35-9.
18. Laurila AL, Anttila T, Laara E, et al. *Serological evidence of an association between Chlamydia pneumoniae infection and lung cancer.* Int J Cancer 1997; 74: 31-4.
19. Ploegh HL. *Viral strategies of immune evasion.* Science 1998; 280: 248-53.

20. Epstein MA, Achong BG, Barr YM. *Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma*. Lancet 1964; 1: 702-3.
21. Roux FL, Joab I. *Epstein-Barr virus and nasopharyngeal carcinoma*. Epstein-Barr Virus Rep 1998; 5: 53-7.
22. Takada K. *Epstein-Barr virus and gastric carcinoma*. Epstein-Barr Virus Rep 1999; 7: 95-100.
23. Kruk-Zagajewska A, Szkaradkiewicz A, Wierzbička M, Jopek A, Woźniak A. *Rola wirusa Epsteina-Barr (EBV) w karcinogenezie u chorych na raka migdałka podniebiennego*. Otolaryngol Pol 2001; 3: 267-72.
24. Szkaradkiewicz A, Kruk-Zagajewska A, Wal M, Jopek A, Wierzbička M, Kuch A. *Epstein-Barr virus and human papillomavirus infections and oropharyngeal squamous cell carcinomas*. Clin Exp Med 2002; 2: 137-41.
25. Aman P, Gordon J, Lewin N, et al. *Surface marker characterization of EBV target cells in normal blood and tonsil B lymphocyte populations*. J Immunol 1985; 135: 2362-7.
26. Imai S, Nishikawa J, Takada K. *Cell-to-cell contact as an efficient mode of Epstein-Barr virus infection of diverse human epithelial cells*. J Virol 1998; 72: 4371-8.
27. Allday MJ, Crawford DH, Griffin BE. *Epstein-Barr virus latent gene expression during the initiation of B cell immortalization*. J Gen Virol 1989; 70: 1755-64.
28. Austin PJ, Flemington E, Yandawa CN, Strominger JL, Speck SH. *Complex transcription of the Epstein-Barr virus BamHI fragment H rightward open reading frame 1 (BHRF1) in latently and lytically infected B lymphocytes*. Proc Natl Acad Sci USA 1988; 85: 3678-82.
29. Wensing B, Farrell PJ. *Regulation of cell growth and death by Epstein-Barr virus*. Microbes Infect 2000; 2: 77-84.
30. Kaye KM, Izumi KM, Kieff E. *Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 is essential for B-lymphocyte growth transformation*. Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90: 9150-4.
31. Mosialos G, Birkenbach M, VanArsdale T, Ware C, Yalamanchili R, Kieff E. *The Epstein-Barr virus transforming protein LMP1 engages signaling proteins for the tumor necrosis factor receptor family*. Cell 1995; 80: 389-99.
32. Moore KW, Vieira P, Fiorentino DF, Trostine ML, Khan TA, Mosmann TR. *Homology of cytokine synthesis inhibitory factor (IL-10) to the Epstein-Barr virus gene BCRF1*. Science 1990; 248: 1230-4.
33. Hengge UR, Ruzicka T, Tyring SK, Stuschke M, Roggendorf M, Schwartz RA, Seeber S. *Update on Kaposi's sarcoma and other HHV8 associated diseases. Part 2: pathogenesis, Castleman's disease, and pleural effusion lymphoma*. Lancet Infect Dis 2002; 2: 344-52.
34. Zatoński W, Tyczyński J. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 1996 roku*. Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa 1999.
35. Bosch FX, Mason MM, Munoz N, et al. *Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a world-wide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) study group*. J Natl Cancer Inst 1995; 87: 796-802.
36. Franco EL. *Cancer causes revisited: human papillomavirus and cervical neoplasia*. J Natl Cancer Inst 1995; 87: 779-80.
37. Szkoda MT, Litwińska B, Kańtoch M. *Ludzkie wirusy papilloma: budowa, patogenoza, diagnostyka*. Post Mikrobiol 1995; 34: 187-96.
38. Huibregtse JM, Scheffner M, Howley PM. *Cloning and expression of the cDNA for E6-AP: a protein that mediates the interaction of the human papillomavirus E6 oncoprotein with p53*. Mol Cell Biol 1993; 13: 775-84.
39. Furumoto H, Irahara M. *Human papilloma virus (HPV) and cervical cancer*. J Med Invest 2002; 49: 124-33.
40. Munger K, Scheffner M, Huibregtse JM, Howley PM. *Interactions of HPV E6 and E7 with tumor suppressor gene products*. Cancer Surv 1992; 12: 197-217.
41. Sarma PS, Gruber J. *Human T-cell lymphotropic viruses in human diseases*. J Natl Cancer Inst 1990; 82: 1100-6.
42. Feuer G, Chen ISY. *Mechanisms of human T-cell leukemia virus-induced leukemogenesis*. Biochim Biophys Acta 1992; 1114: 223-8.
43. Franchini G. *Molecular mechanisms of human T-cell leukemia/lymphotropic virus type 1 infection*. Blood 1995; 86: 3619-24.
44. Armstrong AP, Franklin AA, Uittenbogaard MN, Giebler HA, Nyborg JK. *Pleiotropic effect of the human T-cell leukemia virus Tax protein on the DNA binding activity of eukaryotic transcription factors*. Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90: 7303-7.
45. Juszczak J. *Uwagi do problemu wirusowego zapalenia wątroby typu B w Polsce*. Ped Pol 1992, Supplement do nr 1-2: 5-11.
46. Rabe C, Cheng B, Caselmann WH. *Molecular mechanisms of hepatitis B virus-associated liver cancer*. Dig Dis 2001; 19: 279-87.
47. Nassal M. *Hepatitis B virus morphogenesis*. Curr Top Microbiol Immunol 1996; 214: 297-34.
48. Hogg JA. *Characteristic organism of cancer*. Brit Med J 1890; 11: 1505-6.
49. Wainwright M. *Do fungi play a role in the aetiology of cancer?* Rev Med Microbiol 2002; 13: 37-42.
50. Ryffel B, Mihatsch M, Fisher GL. *Immunosuppression and cancer. The cyclosporin case*. Drugs Chem Toxicol 1992; 15: 95-115.

ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. dr hab. med. **Andrzej Szkaradkiewicz**
Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej
Akademia Medyczna
im. Karola Marcinkowskiego
ul. Wieniawskiego 3
61-712 Poznań
tel./faks 0 (prefiks) 61 853 61 28