

*Věnováno slovunému epidemiologovi a dobrému člověku, MUDr. Bartoloměji BINDASOVI
k jeho krásným sedmdesátinám*

EPIDEMIOLOGIE NÁDORŮ

(Proliferation-inducing viruses in non-permissive systems as possible causes of human cancers)

Harald zur Hausen: Lancet, Vol.357, 2001, č. 9253, s. 381- 384.

Souhrn:

Viry zvířat, z nichž některé asi nejsou schopny replikace v lidské buňce, mohou infikovat člověka a vyvolat u něj nádorové onemocnění, u něhož v současnosti nepředpokládáme virovou etiologii. Také několik lidských virů je pro zvířata onkogeních. Je analyzováno možné riziko získání těchto infekcí následkem manipulace a zpracovávání produktů ze zvířat na základě dostupných epidemiologických podkladů. Nádory lidí by měly být systematicky testovány na přítomnost virů navozujících proliferaci v systémech neumožňujících jejich replikaci.

Řada zvířecích virů může při přenosu na člověka vyvolat příznaky akutního onemocnění. To platí například pro viry vztekliny, hemoragických horeček, chřipky, pro koňský Hendravirius, prasečí Nipah virus a virus kravských neštovic. Infekce koňským Borna-virem je podezřívána, že u lidí vede k persistující nákaze provázené psychotickými alteracemi. U lidí chovajících syrské křečky jako domácí mazlíčky lze serologicky zjistit infekci LCM-virem (lymfocytární choriomeningitidy), získanou obvykle od křeček bez projevů nemoci. Asymptomatické infekce spumaviry byly zjištěny u pracovníků zoologických zahrad po akviraaci viru od trvale infikovaných afrických opic. Jsme tedy vystavováni značnému riziku získání těchto nákaz, ač díky našemu běžnému životu je asi přenos od hospodářských a domácích zvířat ojedinelý.

V současnosti je pozornost zaměřena hlavně na zjištění zvířecích zdrojů více-méně akutních infekcí a dojde-li k onemocnění lidí na jejich likvidaci. Uvědomujeme si ale existenci velké skupiny dalších patogenů přenášených ze zvířat na lidi, které jsou schopny nás infikovat, ale v lidských buňkách se nereplikují? Nepodceňujeme viry, které mohou trvale exprimovat bílkoviny navozující proliferaci lidských buněk (onkoproteiny) i přes silné omezení jejich replikace v heterologním hostiteli? Při pohledu na tyto otázky z opačného hlediska musíme se ptát, zda existují viry působící infekce lidí a navozující tumory u zvířat.

Lidské viry jako kancerogeny zvířat

Vyvolat nádorové onemocnění u zvířat dokáže několik rodů lidských virů. Obvykle jde o následek arteficiální infekce novorozených mláďat po níž za několik měsíců až rok se objeví nádor. Někdy lze vznik nádoru vyprovokovat i po infekci dospělých zvířat, např. po intracerebrální inokulaci JC- nebo EB-viru některým druhům opic. Vždy nádor vznikne bez předchozí imunoprese. Nádorové buňky pak obsahují virovou DNK a exprimují onkoproteiny příslušného viru. Po inokulaci virů BK a JC z rodu polyoma-virů, ale i po inokulaci adenovirů, jsou exprimovány jejich tumorové T-antigeny. U lymfomu vzniklého inokulací EBV jsou exprimovány EBNA antigeny.

Vznik nádorů v těchto případech je zpravidla následkem neproduktivní infekce. Buňky zvířat obvykle neumožní replikaci lidských virů, jsou ale vnímavé k infekci a umožňují expresi časných antigenů, které se pak nalézají v nádorových buňkách. O některých těchto virech, např. o BK-viru nebo o adenovirech, není známo, že by vedly k nádorovému bujení u lidí. Ale všechny po inokulaci do tkání k nádorům náchylných zvířat, jsou tzv. **tranformač-**

ními viry, které do jisté míry činí infikované buňky nesmrtelnými. U transgenních myšek, nesoucích onkogeny těchto virů, často dochází v jejich pozdějším životě k výskytu nádorů

Můžeme tedy vyjmenovat velkou skupinu virů patogenních pro lidi, které mohou vyvolávat u zvířat nádory, aniž by bylo možné prokázat produkci viru. Není však známý žádný případ přirozené infekce zvířat lidskými viry, který by měl za následek vznik nádoru. Všechny údaje pochází z laboratorních pokusů.

Tabulka č.1. **Lidské viry jako kancerogeny zvířat**

Čeďed' virů	Lidské viry	Onkogenita u lidí	Onkogenita u zvířat	Druhy nádorů
Polyomaviry	BK virus	Není	Křeček, myš, potkan	Sarkom,lymfom, karcinom,nádory mozku
	JC virus	?	Křeček,myš, některé opice	Astrocytom, neuroblastom, nádory mozku
Papilomaviry	HPV 16 a 18	+++	Myš, potkan	Různé typy karcinomů u transgenních zvířat
Adenomaviry	Typy 12,18 a několik dalších	Není	Myš, potkan, křeček	Fibrosarkom, karcinom, ependymom
Herpesviry	EBV	+++	Některé opice	Lymfoblastom, lymfom
	HHV-1	++	?	?
Retroviry	HTLV-1	+++	Králík, nyš	Leukemie, lymfom, neurofibromatosa

Zvířecí viry jako kancerogeny

Heterologní zvířecí hostitel

Podobně jako jsou některé lidské viry tumorigenní pro zvířata, u řady zvířecích virů bylo zjištěno, že ač nejsou kancerogenní pro svého hostitele, u jiných mohou vyvolávat nádory (tabulka č.2). I když mnoho z těchto virů působí nádory jen při neonatální infekci, některé z nich, jako je Herpesvirus saimiri a Herpesvirus ateles, velmi často vyvolají lymfoproliferativní nádory i po infekci některých dospělých primátů. Možnost přirozeného přenosu těchto virů na heterologního zvířecího hostitele je dosud prozkoumána jen nedostatečně. Je však známo, že infekce koňů a oslů bovinním papilomavirem typu 1 nebo 2 vyvolá sarkoidózu.

Jsou zvířecí viry pro lidi kancerogenní ?

Někteří badatelé popsali přítomnost opičího polyoma viru SV40 v tkáních lidského mesotelio- mu a v nádorech mozku. Domnívali se, že tato infekce vznikla následkem kontaminovaných poliovakcín, užívaných v padesátých a počátkem šedesátých let. Řada laboratoří však nález viru SV40 nepotvrdila. Velmi časté užívání sekvencí SV40 v obvyklých vektorových systémech mohlo vést k tomuto nesprávnému výkladu nálezů.

Nežádka jsou však u lidí nalézány infekce vyvolané zvířecími, proliferaci navozujícími parapoxviry. Příkladem může být nález Orf viru, infikujícího ovce, nebo nález bovinního viru aftozní stomatitidy, které mohou vést ke vzniku benigních epitheliomů, zřídka k histocytomům.

U řezníků se často na ruku objeví velké množství bradavic. Soudilo se, že jsou vyvolány přenosem nějakého zvířecího papilomaviru. Pozdější studie však ve většině bradavic našly lidský papilomavirus typu 7. Nebylo zjištěno, že by lidský papilomavirus byl přítomen v prostředí farmy nebo u zvířat.

Mimo studií s SV40 je jen málo studií zabývajících se možným přenosem a navozením vzniku nádoru zvířecími, proliferaci navozujícími viry v nepermissivních systémech tkání lidí.

Tabulka č.2: **Zvířecí viry jako kancerogeny jiných zvířecích druhů**

Čeď virů	Příklad	Přirozený hostitel	Kancerogení pro přirozen. hostitele	Jiné vnímavé druhy zvířat	Typy nádorů
Polyomavirus	SV40	Makak rhesus	ne	Mlád'ata hlodavců	Fibrom, karci- nom, nádory mozku
Papilomavirus	BPV-1	Kráva	+/-	Kůň, osel, mlád'ata hlodavců	Sarkomy, fibrosarkomy
Adenovirus	Bovinní AD 3 Ad psů, Ad kuřat	Kráva, pes, kuře	ne	Mlád'ata hlodavců	Fibrosarkomy
Herpesvirus	HV saimiri	Veverka, opice	ne	Marmoseti a některé opice	Leukémie, lymfomy
Poxviry	Virus Yaba, Virus Orf	Opice, ovce	+/-	Člověk	Histiocytom, epitheliom
Retrovirus	Leukemické RV myši, kóček, křečků a kuřat	Hlodavci, kuřata	ano	Hlodavci, křepelky aj.	Leukémie, lymfomy, sarkomy

Zdroje zvířecích virů

Jsme široce exponováni materiálům zvířecího původu a zvířatům, které mohou být kontaminovány nebo infikovány viry navozujícími proliferaci. Nejčastěji jde o tři typy expozice (tab. 3). Největší riziko představuje manipulace a konzumace masa, vajíček a mléčných výrobků. Druhý typ expozice tvoří kontakty s hospodářskými zvířaty a profesionální riziko řezníků, dělníků na jatkách a v mléčné výrobě i veterinářů. Třetím rizikovým typem expozice je manipulace (zvláště děti) se zvířaty chovanými v bytě, jako jsou psi, kočky, králíci, morčata, papoušci a kanárci.

Jsou i jiné možnosti expozice, například při zpracování vlny a kožešin, při manipulaci a konzumaci ryb, nebo při výrobě masokostní moučky. Toto riziko platí jen pro relativně úzký okruh specificky exponovaných osob.

Existuje řada epidemiologických dat svědčících o zvýšeném riziku vzniku častých lidských nádorů v souvislosti s konzumací masa a tuku. Platí to hlavně pro rakovinu tlustého střeva, prsou a prostaty. Obvykle se riziko přičítá chemickým karcinogenům, které vznikají při smažení, pečení nebo sušení masa, ale také při jeho nakládání do láků a při jiných prezervačních postupech. Na přenos infekčního agens se obvykle myslí jen zřídka.

Nicméně většina lidí manipuluje s masem při přípravě jídla za vzniku aerosolu při smažení, nebo konzumuje sušené, uzené, nedovařené ba i syrové maso. Mnoho lidí také konzumuje mléko a mléčné výrobky. Nedostatečně tepelně opracovaná vejce jsou častou složkou různých jídel.

Které viry mohou být kontaminantami těchto jídel? U domácích zvířat bývá často přítomno nejméně sedm rodů virů, kterými je persistentně infikována jejich krev, nebo kůže a sliznice, nebo jejichž viriony lze najít ještě na dalších místech (tab.3). S velkou pravděpodobností tyto viry jsou i kontaminantami masa. U všech vyšetřovaných zvířat byli nalezeni endogenní retroviry. V souvislosti s užíváním orgánů prasat k transplantacím byly u nich retroviry nalezeny nejčastěji. Retroviry prochází mezidruhovou bariérou a mohou infikovat kultury lidských buněk. Až dosud se nepovažovaly za patogenní. Pro své strukturální uspořádání jsou však asi choulostivé na postupy při zpracování a jejich inaktivace je snazší.

Tabulka č. 3: **Viry jako původci persistentních infekcí u domácích a hospodářských zvířat**

Čeleď virů	Typy virů
Polyomaviry	Bovinní, prasečí
Papilomaviry	Bovinní typ 1-8, psi, kočičí, prasečí
Herpesviry	2 typy bovinních, 2 typy prasečích a lymfotropní
Retroviry	Kuřecí, endogenní RV koček, psů a leukemický virus dobytka
Circinoviry	TTV-like viry krav, prasat a kuřat
Circoviry	Prasečí, virus anemie kuřat
Adenoviry	Specifické sérotypy u všech domácích zvířat
Parvoviry	Prasečí

Lymfotropní **gamaherpesviry** byly také nalezeny u prasat, dobytčat a králíků. Až dosud byly zjištěny dva typy bovinních a jeden typ ovčího gamaherpesviru. Aspoň některé z těchto infekcí vznikly v neonatálním období, asi při exkreci viru slinami trvale infikovaných matek, nebo po krmení nateřským mlékem. Gamaherpesviry jsou strukturálně i některými biologickými vlastnostmi podobné viru Epstein-Barrové a lidskému HV typu 8. Zřejmě všechny jsou nadány transformační schopností a mohou být pro lidi rizikové, zejména vezmeme-li v úvahu široké spektrum nádorů souvisejících s infekcí EBV a onkogenitu HV saimiri a HV ateles po inokulaci některým jiným druhům zvířat.

Papilomaviry byly nalezeny prakticky u všech vyšetřovaných druhů a jsou asi všudypřítomnou infekcí, persistující výhradně v kůži a sliznicích. Protože i makroskopicky intaktní kůže obsahuje tyto viry, bývají častými kontaminantami při různých typech manipulace s masem. Mimořádná heterogenita této skupiny virů je příčinou jejich obtížné identifikace. Papilomaviry jsou značně druhově specifické, i když některé bovinní typy vedou po neonatální infekci hlodavců k maligním nádorům.

Polyomaviry jsou původci častých infekcí krav a prasat. Bovinní polyomavirus kontaminoval tkáňové kultury, chované v prostředí s telecím sérem. Přinejmenším pokus byla zjištěna jejich onkogenita u sajících myšek a transformování některých buněk hostitele.

Zvířecí adenoviry nejsou pro své přirozené hostitele (stejně jako lidské adenoviry) onkogenní. Některé typy však mohou po inokulaci sajícím myškám vyvolat u nich nádor. Většinou bývají u přirozeného hostitele přítomny v orálním a respiračním traktu, stejně jako v lymfatické tkáni Waldayerova okruhu. Některé typy byly prokázány u gastrointestinálních infekcí. Příležitostně se najdou i virémie adenovirů.

Circoviry byly prokázány u prasat, papoušků a kuřat. Zdá se, že jsou značně rozšířeny. Jsou to malé, jednovláknité DNA viry, kterým je věnována zvýšená pozornost v posledních deseti letech. Je třeba dále studovat jejich druhovou specifitu a možnou patogenitu. Jedna zpráva popisuje transformační schopnost prasečího circoviru v kultuře buněk prasečích ledvin.

TT viry patří k nejnovějším objevům a dokládají, že asi existuje ještě řada zatím neznámých virů hospodářských zvířat (stejně jako lidí), z nichž některé mohou být onkogenní. Také **circinoviry** obsahují jednovláknitou DNA v genomu, obsahujícím až 3900 nukleotidů. Mají mnoho genotypů a persistují v krvi mnoha zdravých osob i některých domácích zvířat. Není známo, jak se tyto viry vyhnou mechanismům imunitní surveillance a zda jsou patogení.

Mléčné výrobky jsou ve vyspělejších státech před konzumací obvykle pasterizovány. Je ale třeba zjistit, zda výše uvedené čeledi virů jsou pasterizací inaktivovány. Bovinní papilomaviry pasterizace neničí. Strukturální stavba papilomavirů, polyomavirů, circovirů a circinovirů by mohla pasterizaci odolávat. I když adenoviry jsou inaktivovány teplotou 60 stupňů C, mohou je bílkoviny a tuk v mléce chránit a k inaktivaci je třeba 80 stupňů C působících po 10 minut.

Profesionální riziko

Řada lidí je exponována viry potenciálně kontaminovaným masným a mléčným produktům. Určité profese, jako jsou chovatelé dobytka, veterináři, zaměstnanci na jatkách a v mléčném průmyslu, jsou exponováni stále. Proto je užitečné a zajímavé analyzovat výskyt nádorů u těchto profesí.

Jsou důkazy o vyšším riziku onemocnění určitými nádory u uvedených zaměstnání. Pracovníci na farmách a v mléčném průmyslu mají častěji hematologická onemocnění, např. Hodgkinovu nemoc, mnohočetný myelom, lymfom a leukémii, ale i nádory mozku a prostaty. Názor, že riziko je u farmářů dáno užíváním pesticidů je s ohledem na další postižené profesní skupiny málo přesvědčivý. U řezníků a pracovníků na jatkách je hlášeno větší riziko karcinomu plic. Mezi zaměstnanci drůbežáren je pozorováno zvýšené riziko karcinomu jícnu. Byť tyto údaje nebyly ve všech studiích potvrzeny zdá se, že u těchto profesí je trend častějšího výskytu uvedených tumorů. Na čínském venkově s endemickým výskytem rakoviny jícnu byla zjištěna podobně vysoká incidence rakoviny jícnu u drůbeže. U pracovníků v zemědělství je nižší výskyt rakoviny plic a nádorů souvisejících s kouřením, také spotřeba tabáku je u nich menší.

Riziko chovu domácích mazlíčků

Velmi rozšířený chov těchto zvířat, zvláště v dětství, může být další příčinou nálezů. Psi, kočky, králíci, morčata, papoušci, kanárci a další „chovanci“ mohou být nosiči potenciálně onkogenních virů. Papilomaviry psů po inokulaci do určitých míst svého přirozeného hostitele, mohou způsobit maligní nádory. Viry kočičí leukémie, gammaher-

pesviry králíků a polyomaviry andulek představují zatím nezjištěné riziko. Epidemiologické studie jsou v tomto ohledu ještě stále nepřesvědčivé, i když podle některých zpráv vede úzký styk s domácími mazlíčky, zejména s králíky, k vyšší incidenci Hodgkinovy nemoci.

Konec konců pečlivě laboratorně kontrolujeme chovy zvířat abychom zabránili zavlečení do nich lidských bakteriálních a virových nákaz. Málo se však staráme o opačnou možnost. Bylo by divné, kdyby akutní virové infekce, jako je chřipka, hemoragické horečky, vzteklna a další byly jedinými virovými zoonózami.

Možnosti laboratorního vyšetření

Byla vypracována řada postupů k detekci virů v nádorových tkáních lidí. Všechny jsou velmi pracné a nákladné, většinou i nedokonalé. Znalost kompletního lidského genomu však umožní přímé srovnání lidských sekvencí genomu z normální a nádorové tkáně pomocí počítačové analýzy. Očekávaný rychlý rozvoj poznatků se však musí vystříhat omylů působených příbuzností lidské DNA s cizími nukleovými kyselinami. A to nebude snadné.

39 citací, kopie uložena v archívu epid. odd. KHS Ostrava

Poznámka překladatele

Termín „epidemiologie nádorových onemocnění“ se dosud obvykle vztahoval na popisné údaje o frekvenci a druzích nádorů, o jejich lokalizaci, trvání nemoci a smrtelnosti. Pokud se zabýval etiologií nádorů a příčinami jejich vzniku především se pomýšlelo na působení fyzikálních a chemických faktorů zevního prostředí a na genetickou dispozici k jejich manifestaci. Nelze rozumně pochybovat o vlivu biologických faktorů na výskyt nádorů, zejména o vlivu málo známých, asi i ještě neznámých mikrobů, zejména virů. Tato práce má poukázat na poněkud zapomínanou stránku komplexní „epidemiologie nádorů“.

Přání našemu jubilantovi :

Dne 15.května 2001 se v plné duševní i tělesné (jak se říká) svěžesti dožívá 70-ti let zasloužilý epidemiolog Valašského království, náš Bertík Bindas. Secundum artem je znalec krásy a tajů vědy věd, secundum naturam je náramný botanik, vinař, citrusář a hvězdozpytec (a kdoví co ještě). Nezapomenu na chvíle obrovského úžasu při pohledu na nebe nad Beskydami s množstvím nikdy dříve (ani později) mnou spatřených hvězd, o nichž Bertík zasvěceně vykládal Ostravákovi, uvyklému na šedočernou oblohu. Ale vděčíme mu za mnohem, mnohem víc.

Bylo by předčasné pokoušet se o hodnocení jeho zásluh, vždyť ještě stále pokračuje ve svém studiu a práci ve prospěch nemocných i zdravých. V tom mu pomáhá také rodinná pohoda a styky s řadou přátel v tuzemsku i v zahraničí (o případných přítelkyních pomlčme). Ať se naše přání pevného zdraví v mírně pokročilém věku, dobré pohody a též zasloužené odměny a odpočinku v milované přírodě naplní měrou vrchovatou !

Za starší i mladší epidemiology dříve SMK, dnes už tří krajů,

epidemiolog v.v. – duch otec