

УДК 577.24

ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ: НЕГАТИВНЫЙ РЕГУЛЯТОР АПОПТОЗА И ФАКТОР ОНКОГЕННОСТИ

Обзор

© 2020 А.В. Замаев¹, Б. Животовский^{1,2}, Г.С. Копейна^{1*}

¹ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины, 119191 Москва, Россия; электронная почта: lirroster@gmail.com

² Каролинский институт, Департамент медицины окружающей среды, SE-171 77 Стокгольм, Швеция

Поступила в редакцию 30.06.2020

После доработки 09.09.2020

Принята к публикации 09.09.2020

Нарушение процесса программируемой апоптотической гибели клеток тесно связано с этиологией различных заболеваний, включая рак. Постоянные вирусные инфекции способны вызывать некоторые виды новообразований. Для этого онкогенные вирусы манипулируют как внешним путем запуска апоптоза, так и внутренним, подавляя активность проапоптотических белков и сигнальных путей. Неадекватный иммунный надзор или подавление иммунного ответа способны индуцировать бесконтрольное размножение вируса и пролиферацию клеток хозяина. В данном обзоре представлены современные данные о механизмах подавления апоптотической гибели вирусами и их роль в онкогенезе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: онкогенные вирусы, апоптоз, онкологические заболевания.

DOI: 10.31857/S0320972520100073

ВВЕДЕНИЕ

В многоклеточных организмах процесс апоптотической гибели играет важную роль в поддержании клеточного гомеостаза, морфогенеза, а также задействован на разных этапах развития и функционирования иммунной системы и удалении поврежденных или инфицированных клеток [1]. Запуск апоптоза осуществляется посредством внеклеточных или внутриклеточных факторов, таких как активация рецепторов смерти, нарушение сигналов клеточного цикла, накопление неправильно свернутых белков, повреждение ДНК, метаболические нарушения, а также в ответ на различные бактериальные и вирусные инфекции.

Выделяют два основных пути передачи сигнала апоптоза: внешний путь (рецептор-зависимый сигнальный путь с участием рецепторов смерти) и внутренний путь (митохондриальный). Внешний путь клеточной гибели начинается с взаимодействия специфических лигандов гибели с рецепторами смерти (CD95, TRAIL-R1/2, TNFR1) на поверхности клетки. Лиганды, взаимодействующие с рецепторами, вызывают их олигомеризацию или конформационные изменения рецептора, что способствует присоединению белков-адаптеров (FADD, TRADD) и неактивных предшественников цистеиновых протеаз – инициаторных каспаз (прокаспаза-8, -10) [2]. В составе такого высокомолекулярного комплекса DISC происходит активация иници-

Принятые сокращения: AIF – фактор, индуцирующий апоптоз; Akt – протеинкиназа B; Araf-1 – фактор активации апоптотической протеазы 1; Bcl-2 – семейство белков, регулирующих апоптоз; CD95/Fas/Apo-1 – рецептор смерти; cIAP – клеточный ингибитор белков апоптоза; DISC – сигнальный комплекс, индуцирующий клеточную гибель; DREAM – белковый комплекс, ответственный за регулирование экспрессии генов клеточного цикла; EndoG – эндонуклеаза G; FADD – белок, взаимодействующий с доменом смерти CD95-рецептора; HBx – белок вируса гепатита B; HTLV-1 – ретровирус Т-клеточного лейкоза человека 1-го типа; KSHV – герпесвирус, ассоциированный с саркомой Капоши; NF-κB – транскрипционный ядерный фактор каппа-Би; PI3K – фосфатидилинозитол-3-киназа; SARS-CoV – одноцепочечный РНК-вирус семейства коронавирусов; TNF – фактор некроза опухолей; TNFR1 – рецептор фактора некроза опухоли 1; TRADD – белок, взаимодействующий с доменом смерти TNFR1-рецептора; TRAIL-R1/2 – рецептор, относящийся к семейству TNF, инициирующий апоптоз; АФК – активные формы кислорода; ВИЧ-1 – вирус иммунодефицита человека; ВПЧ – вирус папилломы человека; ВЭБ – вирус Эпштейна–Барра; дАТФ – 2'-дезоксинуклеозид-5'-трифосфат; ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота.

* Адресат для корреспонденции.

аторных каспаз, которые вызывают, в свою очередь, активацию эффекторных каспаз (каспазы-3, -6, -7) [3]. Данный каспазный каскад приводит к гидролизу белков ядерной ламины, цитоскелета, протеин-киназ, белков репарации ДНК, а также инактивирует белки-ингибиторы апоптоза. В результате этих процессов происходят несовместимые с поддержанием нормального состояния биохимические и морфологические изменения клетки.

Внутриклеточные сигналы, такие как повреждение ДНК клетки, окислительный стресс, нарушение клеточного цикла или других сигнальных путей, приводят к апоптозу главным образом через внутренний путь. Ключевым событием внутреннего пути является пермеабилзация митохондриальной мембраны, обусловленное действием проапоптотических белков семейства Bcl-2, таких как Bax и Bak. Образование митохондриальных пор приводит к высвобождению из митохондрий в цитоплазму проапоптотических белков, таких как цитохром *c*, AIF, EndoG и др., через высокопроницаемые каналы на внешней поверхности митохондрий. Цитохром *c*, связываясь с белком Araf-1 в присутствии ДАТФ, вызывает его олигомеризацию, обеспечивая рекрутирование прокаспазы-9. Таким образом, в цитоплазме клетки формируется белковый комплекс под названием апоптосома. В составе этого комплекса происходит активация инициаторной каспазы-9, которая, в свою очередь, активирует эффекторные каспазы, приводя клетку к гибели [4].

Некоторые вирусные инфекции для репликации и выживания способны подавлять апоптотическую гибель клеток. Многие вирусы, в том числе и онкогенные, модулируют функции онкосупрессорного белка p53, активируют антиапоптотические сигнальные пути, ингибируют рецептор-зависимый и внутренний путь апоптоза, регулируя баланс про- и антиапоптотических факторов. Подобные изменения апоптотических путей приводят к нарушению гомеостатического баланса, что способствует прогрессированию инфекции и вирус-индуцированных патологий (таблица). Ниже представлены различные механизмы вирусных инфекций, участвующих в подавлении апоптоза, и их роль в трансформации клеток.

РЕГУЛЯЦИЯ ОНКОСУПРЕССОРНОГО БЕЛКА p53

Одним из центральных участников апоптотических сигнальных путей является онкосупрессорный белок p53. Этот транскрипционный фактор регулирует экспрессию ~500 целевых генов, тем самым контролируя широкий спектр клеточных процессов, включая остановку клеточного цикла, старение клеток, репарацию ДНК, метаболическую адаптацию и гибель клеток [18]. Многие вирусные инфекции, чтобы добиться успешной репликации и распространения, используют различные способы манипуляции функциями p53. Например, для экспансии

Виды опухоли, вызванные онкогенными вирусами [17]

| Вирус | Вид опухоли | Ссылки |
|--|---|----------|
| Вирус Эпштейна–Барра | 40% лимфомы Ходжкина >95% эндемической лимфомы Беркитта 10% рак желудка большинство носоглоточной карциномы (тип II и III) саркома Капоши другие лимфомы | [5, 6] |
| Вирус гепатита В | 53% гепатоцеллюлярной карциномы | [7] |
| T-лимфотропный вирус человека 1 | > 99% взрослого T-клеточного лейкоза | [8, 9] |
| Вирус папилломы человека | > 95% рака шейки матки 70% рака ротоглотки другие аногенитальные карциномы | [10, 11] |
| Вирус гепатита С | 25% гепатоцеллюлярной карциномы неходжкинские В-клеточные лимфомы | [12, 13] |
| Герпесвирус, связанный с саркомой Капоши | > 99% саркомы Капоши > 99% первичной выпотной лимфомы | [14] |
| Клеточный полиомавирус Меркеля | 80% клеточной карциномы Меркеля | [15, 16] |

некоторые вирусы вызывают p53-опосредованную апоптотическую гибель клеток хозяина, однако, некоторые вирусы могут стимулировать пролиферацию клеток, ослабляя функцию p53, регулирующую клеточный цикл, и тем самым могут провоцировать онкогенные процессы [19].

Одним из таких примеров является вирус гепатита В. Исследования этого вируса показали, что кодируемый им белок HBx (hepatitis B virus X protein) способен негативно влиять на запуск p53-индуцированного апоптоза [20]. На клеточных линиях гепатоцеллюлярной карциномы человека HepG2 и Hep3В была показана связь белка HBx с цитоплазматическим p53, а также с белком данного семейства p73. Данное взаимодействие предотвращало их ядерную транслокацию и запуск проапоптотических факторов. В дополнение к этому HBx усиливает экспрессию N-терминальной изоформы p73, которая является трансдоминантным ингибитором p53 [21]. Также HBx способен усиливать экспрессию белка HURP (hepatoma upregulated protein), который вызывает деграцию p53 и подавляет апоптоз, вызванный химиотерапевтическими ДНК-повреждающими агентами [22]. Таким образом, реактивация вируса гепатита В, которая довольно часто наблюдается при лечении гематологических злокачественных новообразований, химиотерапии рака молочной железы и других злокачественных опухолей, способна приводить к снижению ответа на лечение [23].

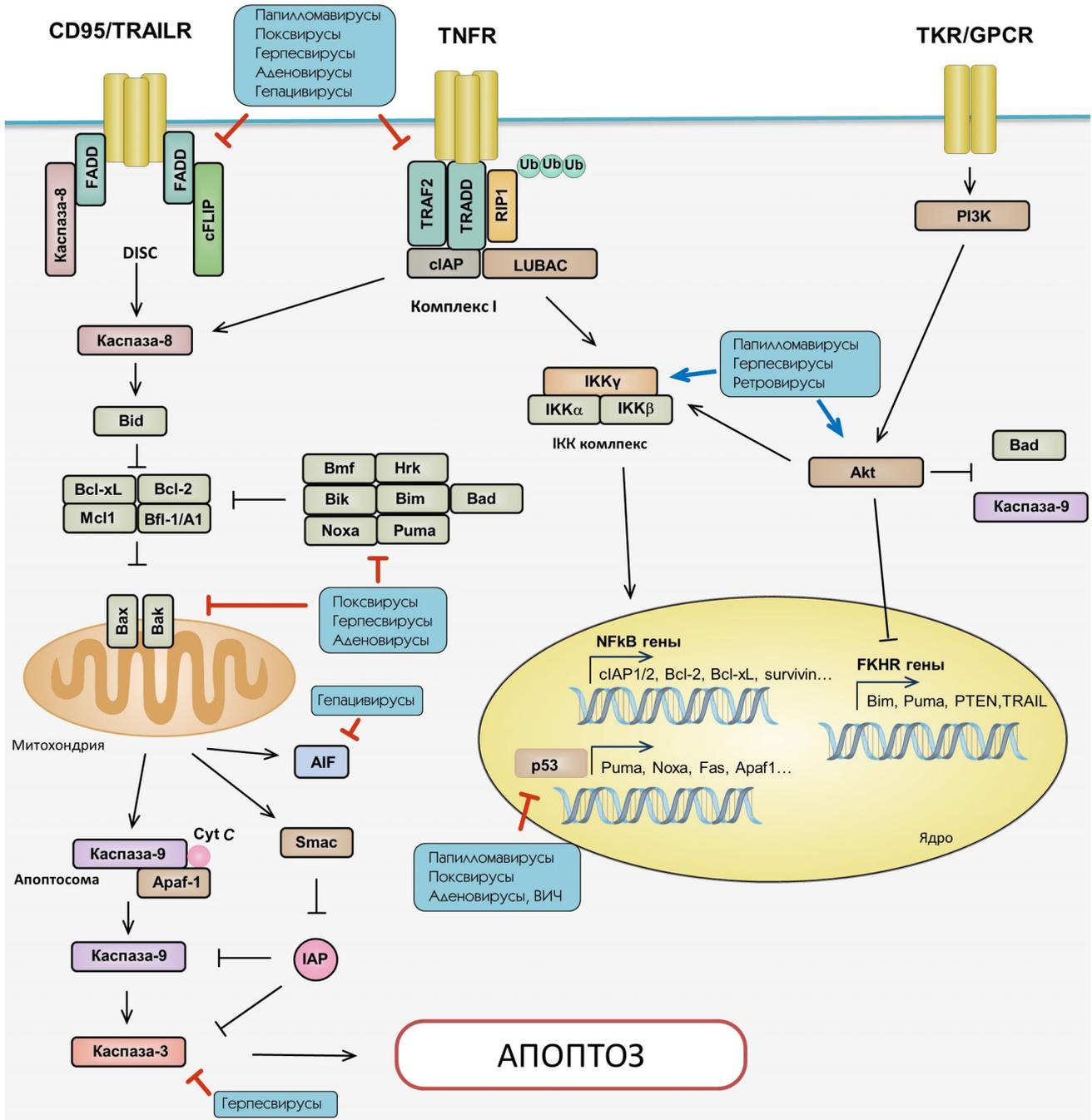
Наряду с исследованиями вируса гепатита В, многочисленные работы были проведены по изучению онкогенности вируса гепатита С. Было показано, что повышенная экспрессия белков вируса NS2, NS3/4A и NS5A способна влиять на p53-зависимый путь, индуцируя его перемещение из ядра в цитоплазматическую/перинуклеарную область. В частности, неструктурный белок NS5A напрямую взаимодействует с p53 и подавляет p53-индуцированный апоптоз [24]. Высокий уровень белка NS5A также ассоциирован с появлением активных форм кислорода (АФК) в гепатоцитах, что может вызывать окислительный стресс и способствовать развитию гепатоцеллюлярной карциномы. Наряду с неструктурными компонентами белки капсида вируса E1 и E2 также являются причиной сильного окислительного стресса, что ускоряет развитие опухоли. Интересно отметить, что экспрессия белка NS3-NS5B достаточна для появления двухмембранных везикул, которые напоминают аутофагосомы, а белок NS4B индуцирует липидизацию LC3 и накопление аутофагосом [24]. Таким образом, вирус гепатита С, подавляя апоптотическую гибель, может исполь-

зовать аутофагический путь для усиления своей репликации и подавления противовирусного интерферон-зависимого пути.

Такие ДНК-вирусы, как аденовирусы и SV40, используют механизм репликации ДНК клетки-хозяина для распространения вирусной инфекции. Для этого вирусный Т-антиген или белки аденовируса E1В связывают p53 и инактивируют его, позволяя клетке избежать остановки клеточного цикла и способствуя переходу в S-фазу [25]. Более того, Т-антиген вируса обладает свойством «ДНК-мимикрии» [25], имитируя заряд и контур дуплекса ДНК. Данная особенность позволяет Т-антигену связываться с p53 и тем самым нарушать транскрипционную регуляцию генов-мишеней p53, что приводит к трансформации клетки-хозяина [26]. Связь между p53 и SV40 может не только подавлять нормальные функции p53, но и стимулировать «вспомогательную» активность для развития SV40. N-концевой домен p53 выступает в качестве основы для привлечения транскрипционных регуляторов, таких как p300/CBP и MDM2, тем самым изменяя экспрессию клеточных генов, необходимых для распространения вируса [27].

Вирус папилломы человека (ВПЧ), один из наиболее известных онкогенных вирусов, ассоциированный с доброкачественной гиперплазией ткани, а также с аногенитальными карциномами, способен использовать особые свойства своих вирусных белков E6 и E7 для ингибирования активности онкосупрессора p53. Вирусный белок E6 путем взаимодействия с E3 убиквитинлигазой E6AP способен вызывать 26S-протеасомную деграцию p53, что приводит к снижению уровня p53 в инфицированных клетках. Недавно было показано, что вирусный белок E7 влияет на функционирование транскрипционного репрессорного комплекса DREAM. Путь p53-p21-DREAM является одним из ключевых в активации контрольных точек клеточного цикла с помощью p53. Запуская этот путь, p53 подавляет ряд генов, контролируемых комплексом DREAM. Однако онкобелок E7 способен напрямую связываться с комплексом DREAM и усиливать экспрессию большинства генов клеточного цикла, подавляя при этом функции p53 [28]. Таким образом, белки E6 и E7 ВПЧ, влияя на уровень p53 и его сигнальный путь, вызывают изменения в клеточном цикле хозяина, что приводит к нерегулируемому делению клеток и подавлению апоптоза (рисунок).

Неонкогенные вирусы, такие как вирус оспы, имеющие большую ДНК [29], для обеспечения ее синтеза уменьшают уровень и стабильность p53. Было обнаружено, что киназа B1R, кодируемая ранним вирусным геном, гиперфос-



Подавление внешнего и внутреннего пути апоптоза вирусной инфекцией и модуляция клеточного сигналинга (объяснения см. в тексте). Красные стрелки обозначают подавление вирусами соответствующей мишени, синие стрелки – активацию выбранного пути или белка. Красным курсивом отмечены гены, связанные с ингибированием апоптотической гибели, синим курсивом – гены, участвующие в его запуске. (С цветным вариантом рисунка можно ознакомиться в электронной версии статьи на сайте: <http://sciencejournals.ru/journal/biokhsm/>)

форилирует p53 по остаткам Ser-15 и Thr-18, что приводит к увеличению его убиквитинилирования и деградации [30].

Вирус иммунодефицита человека 1-го типа (ВИЧ-1), который вызывает снижение числа CD4-лимфоцитов и нарушение функций иммунной системы, также взаимодействует с бел-

ком p53 в процессе инфицирования и в зависимости от стадии инфекции либо подавляет, либо активируют его. На ранней стадии заражения белки ВИЧ-1, такие как Nef и LTR, взаимодействуют непосредственно с p53 через его N-концевую часть и инактивируют этот белок, снижая его транскрипционную активность и как след-

ствии апоптоз [31]. На более поздних стадиях Tat-белки ВИЧ-1 способны индуцировать активность p53, стимулируя апоптоз T-клеток и вызывая распространение ВИЧ-1 [32].

Недавние исследования вируса Эпштейн–Барра (ВЭБ) из семейства герпесвирусов выявили вирусный онкоген EBNA1, который влияет на путь p53 через свою мРНК. Кодированный вирусом белок EBNA1 подавляет трансляцию собственной мРНК, что приводит к активации p53-киназы и стабилизации p53-специфической убиквитинлигазы (MDM2), которая вызывает моноубиквитинирование p53 и его деградацию под действием ядерных и цитоплазматических протеасом [33]. Таким образом, различные типы онкогенных вирусов, используя собственные белки или РНК, способны влиять на эндогенный уровень p53 или ингибировать его транскрипционную активность, подавляя развитие апоптотического пути и стимулируя пролиферацию клеток хозяина.

ИНГИБИРОВАНИЕ РЕЦЕПТОР-ЗАВИСИМОГО ПУТИ АПОПТОТИЧЕСКОЙ ГИБЕЛИ

Многие вирусы выработали различные стратегии для вмешательства не только во внутренний клеточный путь, но и в сигнализацию всего внешнего пути апоптоза. Опосредованный рецепторами смерти апоптоз играет важную роль в патогенезе вирусной инфекции и противовирусной реакции хозяина. Многие вирусы приобрели способность подавлять рецептор-зависимый апоптоз и уклоняться от иммунного ответа хозяина с помощью вирус-кодированных антиапоптотических факторов (рисунк) [34].

Некоторые вирусы, такие как поксвирусы, способны кодировать гомологичные рецепторам смерти белки (T2-белок, CrmE), которые в свободном виде способны нейтрализовать лиганд TNF, необходимый для запуска внешнего пути апоптоза [35]. Вирусный белок гепатита В (HBs) выступает мощным ингибитором TRAIL-индуцированного апоптоза в клетках гепатомы человека. Устойчивость HBs-экспрессирующих клеток к TRAIL-индуцированному апоптозу связана со значительным снижением экспрессии рецептора смерти 5 (DR5 или TRAILR2) и наблюдалась у пациентов с хроническим гепатитом [36]. ВЭБ, напротив, предотвращает активацию TNF-пути путем снижения экспрессии рецептора TNFR1 [37]. Следует отметить, что аденовирусы и вирус папилломы человека также способны подавлять экспрессию рецепторов смерти Fas и TNFR1/2 [38, 39].

Помимо регуляции уровня рецепторов смерти на поверхности клетки и концентрации лигандов, вирусы способны влиять на сборку главных апоптотических комплексов внешнего пути апоптоза – DISC и комплекс I. Было показано, что многие вирусы из семейства герпесвирусов, а также поксвирусов кодируют белок vFLIP, гомологичный белку-регулятору клеточной гибели – cFLIP. Белок vFLIP содержит в своей структуре два эффекторных домена смерти (DED), благодаря которым он взаимодействует с белком-адаптером комплекса DISC – FADD, предотвращая активацию инициаторной каспазы-8 и запуск апоптотического пути [40]. Вирус гепатита С, в свою очередь, способен регулировать уровень экспрессии эндогенного белка cFLIP и подавлять активацию каспазы-8, тем самым смещая равновесие в сторону некроптотической гибели клеток [41, 42].

Особо следует отметить роль ВПЧ в подавлении TNF-опосредованного апоптоза. ВПЧ кодирует два онкобелка, E6 и E7, которые непосредственно ответственны за развитие ВПЧ-индуцированного канцерогенеза. В ходе исследований было показано, что онкобелок E6 взаимодействует с доменом смерти TNFR1 и блокирует взаимодействие TNFR1 с белком-адаптером TRADD, подавляя запуск апоптоза [43]. Белок E6 также может защищать клетки от TRAIL-индуцированного апоптоза, способствуя деградации белка FADD и каспазы-8 [44]. Онкобелок E7 ВПЧ, в свою очередь, ингибирует TNF-опосредованный апоптоз путем модуляции уровня E3-убиквитин лигазы cIAP2, которая участвует в деградации каспаз и белков комплекса DISC [45].

Были также отмечены случаи, когда вирусные белки взаимодействовали напрямую с каспазами и подавляли их активность. Представители семейства герпесвирусов, вирус простого герпеса и цитомегаловирусы, кодируют белки-ингибиторы – рибонуклеотидредуктазу R1 и vICA соответственно. Эти белки способны подавлять Fas-опосредованный апоптоз путем связывания с продоменом прокаспазы-8 через эффекторный домен смерти и предотвращать ее активацию [46, 47]. Поксвирусы (вирус коровьей и кроличьей оспы, натуральной оспы и др.) также кодируют консервативные ингибиторы сериновых протеаз – серпины, которые подавляют активность каспазы-8 и -10 при запуске внешнего пути апоптоза [48].

Таким образом, многие вышеперечисленные онкогенные вирусы приобрели способность подавлять внешний путь апоптоза и избегать иммунный ответ хозяина главным образом за счет направленного подавления рецепторов смерти

клеток хозяина и их лигандов, а также влияя на ключевые компоненты рецепторного комплекса.

ИНГИБИРОВАНИЕ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО ПУТИ АПОПТОЗА

В процессе эволюции вирусов был выявлен еще один способ негативной регуляции апоптоза, а именно модуляция уровня белков семейства Bcl-2. В настоящее время описано более 30 белков млекопитающих этого семейства или ассоциированных с ним, которые условно разделены на анти- и проапоптотические [49]. Антиапоптотические белки семейства Bcl-2 включают Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-W, Mcl-1 и Bfl-1/A1 и имеют общую структурную гомологию. Эти антиапоптотические белки могут напрямую взаимодействовать с проапоптотическими белками Bim, Puma, Bad, Bid, Bik, Bmf, Hrk, Bax, Bak и Noxa и подавлять их активность. Активация апоптоза способна смещать баланс в сторону проапоптотических белков Bcl-2 семейства, что приводит к сборке Bax-Bak мультимерных пор на поверхности митохондриальной мембраны, ее пермеабиллизации и, как сказано выше, выходу цитохрома *c* и других факторов в цитозоль [50].

Существует много крупных ДНК-вирусов, которые имитируют белок Bcl-2 (vBcl-2), предотвращая накопление и олигомеризацию проапоптотических белков Bax и Bak и запуск внутреннего апоптотического пути. Остановка преждевременной гибели клеток хозяина на начальных стадиях вирусной инфекции имеет решающее значение для успешного инфицирования [51] (рисунок).

Одним из первых вирусов, в котором был обнаружен гомолог Bcl-2-белка, был аденовирус. Белок E1B 19K имеет гомологичную последовательность ВН1 и ВН2 доменам Bcl-2-белка. Было показано, что E1B 19K способен взаимодействовать с Bax-, Bak- и Bik-белками клетки-хозяина и функционально взаимозаменять антиапоптотический белок Bcl-2 при аденовирусной инфекции, выступая мощным ингибитором апоптоза [52, 53].

Многие представители семейства вируса герпеса, такие как ВЭБ и герпесвирус, ассоциируемый с саркомой Капоши, также кодируют гомологи Bcl-2-белка: BHRF1 и Ks-Bcl-2 соответственно [54, 55]. Исследования показали, что BHRF1 и Ks-Bcl-2-белки с большей аффинностью способны связываться с такими проапоптотическими белками, как Bad, Bik, Bmf, Hrk, Noxa, Bax, подавляя их и вызывая остановку апоптоза [56, 57]. Белок цитомегаловирусной

инфекции vMIA, напротив, не имея гомологии с Bcl-2, по своей третичной структуре похож на Bcl-xL. vMIA способен связываться с проапоптотическими белками Bax и Bak, предотвращать их олигомеризацию и открытие митохондриальных пор [58, 59].

Следует также отметить, что герпесвирус, ассоциируемый с саркомой Капоши, кодирует дополнительный антиапоптотический белок, который является гомологом клеточного белка survivin, члена семейства белков-ингибиторов апоптоза (IAP), блокирующих активность каспаз и подавляющих гибель клеток. Этот белок называют K7 или вирусный ингибитор апоптоза (vIAP) [60]. Было показано, что vIAP связывается с клеточным Bcl-2-белком, а также с активированной каспазой-3, ингибируя ее протеолитическую активность и подавляя проапоптотическую сигнализацию в клетке [60].

Семейство поксвирусов, являясь крупным ДНК-вирусом, также содержит в своей структуре ингибиторы апоптоза. Так, белок F1L вируса коровьей оспы, не имея сходств в своей последовательности с белком Bcl-2, способен мимикрировать необычную топологическую укладку третичной структуры Bcl-2, что позволяет ему связываться с такими проапоптотическими белками, как Bim [61] и Bak [62], предотвращая развитие внутреннего пути апоптоза. Следует добавить, что многие представители семейства поксвирусов кодируют ингибиторы проапоптотических ВН3-содержащих белков, демонстрируют высокую адаптивность к структуре Bcl-2 и способность модулировать сигналинг митохондриально-зависимого апоптоза.

Ряд штаммов семейства поксвирусов содержит в структуре своего генома еще один антиапоптотический белок – vGAAP (viral Golgi antiapoptotic protein). vGAAP не является необходимым компонентом для репликации вируса, однако влияет на его вирулентность. Интересно, что vGAAP демонстрирует очень высокую консервативность с белком человека (hGAAP), который локализуется в комплексе Гольджи, образуя катионный канал, и регулирует потоки ионов кальция (Ca^{2+}) в клетке [63]. Повышенная экспрессия vGAAP или hGAAP приводила к устойчивости клеток к апоптотической гибели, что, вероятно, обусловлено снижением выхода Ca^{2+} из внутриклеточных запасов и уменьшением проникновения ионов Ca^{2+} в митохондрии [63]. Тем не менее детальный механизм, с помощью которого GAAP контролируют апоптоз, до сих пор неизвестен.

Почти все ингибирующие апоптоз вирусные белки vBcl-2 содержат трансмембранные якорные домены, которые необходимы для их лока-

лизации на внешней митохондриальной мембране. По-видимому, различные белки vBcl-2 ингибируют разные стадии активации Bax и транслокацию на внешнюю митохондриальную мембрану, что позволяет с высокой степенью вариативности регулировать внутренний путь апоптоза [64].

Некоторые вирусы, такие как вирус гепатита В и С, способны влиять на события апоптоза, происходящие после открытия митохондриальных пор. Вирус гепатита С, используя неструктурные белки NS5A/B, подавляет активацию каспазы-3, предположительно, путем ингибирования каспазы-9 [65]. Вирусный белок HBx вируса гепатита В, связываясь с апоптотическим фактором AIF, влияет на появление высокомолекулярных фрагментов ДНК и конденсацию хроматина и предотвращает развитие апоптоза [66]. Было также отмечено, что экспрессия HBx способна влиять на локализацию и активность белков Dpr1 и Parkin, смещая равновесие клеточной гибели в сторону митофагии [67].

Тем не менее основной мишенью внутреннего пути апоптоза для многих онкогенных вирусов являются представители семейства Bcl-2. Кодированные вирусом белки демонстрируют высокую степень адаптивности к структуре Bcl-2-белков и способность модулировать передачу сигналов через различные механизмы.

СИГНАЛЬНЫЙ ПУТЬ PI3K-Akt КАК МИШЕНЬ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

PI3K (фосфатидилинозитол-3-киназа) и Akt (протеинкиназа B) играют важную роль в регуляции клеточного цикла и апоптоза [68]. Способность Akt предотвращать апоптотическую гибель в клеточных линиях осуществляется путем фосфорилирования и ингибирования проапоптотических медиаторов, таких как Bad, Bax и каспаза-9 [69, 70], а также активацией транскрипционного фактора CREB, или IκB-киназы (IKK), являющейся положительным регулятором NF-κB, для изменения экспрессии генов с антиапоптотической активностью [71]. Поэтому во многих опухолевых тканях сигнальный путь PI3K и Akt гиперактивен [72].

Некоторые онкогенные вирусы, такие как ВПЧ, семейство герпесвирусов (ВЭБ, KSHV), Т-лимфотропный ретровирус человека, также известный как ретровирус Т-клеточного лейкоза человека 1-го типа (HTLV-1), развили механизмы активации этого сигнального пути для ингибирования апоптоза или аутофагии, которая может препятствовать вирусной репликации [73]. Наиболее широко изученным является ви-

рус ВПЧ, в котором каждый из вирусных онкобелков E5, E6 и E7 прямо или косвенно направлен на PI3K-Akt-путь и способствует выживанию клеток и их делению, а также прогрессии злокачественных образований [74].

Мембранный белок герпесвируса ВЭБ LMP2A также индуцирует фосфорилирование Akt и активирует путь PI3K-Akt, что предотвращает удаление зараженных клеток и обеспечивает селективное преимущество для LMP2A-экспрессирующих клеток во время развития ВЭБ-ассоциированных злокачественных новообразований [75]. LMP2A-Опосредованная активация пути PI3K-Akt также ингибирует дифференцировку эпителиальных клеток в ВЭБ-инфицированных клетках, тем самым способствуя прогрессированию ВЭБ-связанных карцином и лимфом [76]. Вирус Капоши из семейства герпесвирусов способен кодировать вирусный рецептор, сопряженный с G-белком (vGPCR), приводящий к фосфорилированию Akt и индуцирующий саркомогенез на аллогraftной модели мышей [77]. Более того повышенная активация Akt наблюдалась и в биоптатах саркомы Капоши человека, взятых у лиц с вирусом иммунодефицита [77]. В В-лимфоцитах экспрессия белка вируса Капоши K1 приводила к активации PI3K-Akt-пути, ингибированию фосфатазы PTEN и членов семейства транскрипционных факторов Forkhead (FKHR), которые являются ключевыми регуляторами клеточного цикла и апоптоза. Экспрессия вирусного белка K1 способствует выживанию клеток и патогенезу вируса, предотвращая преждевременный апоптоз вирус-инфицированных клеток (рисунок).

РНК-содержащий ретровирус HTLV-1, в свою очередь, модулирует Akt в CD4⁺ Т-клетках, способствуя длительной латентной фазе [79]. Было обнаружено, что онкобелок HTLV-1 (Tax) активирует путь Akt и индуцирует Akt-зависимую инактивацию транскрипционного фактора FOXO3 (Forkhead box O3), который вызывает удаление CD4⁺ Т-клеток путем индукции проапоптотических и антипролиферативных генов-мишеней [79]. Таким образом, ингибирование FOXO3 способствует выживанию и пролиферации CD4⁺ Т-клеток, которые сохраняют способность распространять инфекционные частицы HTLV-1 [79].

СИГНАЛЬНЫЙ ПУТЬ NF-κB КАК АНТОГОНИСТ АПОПТОТИЧЕСКОЙ ГИБЕЛИ

Активация PI3K-Akt-пути может приводить к запуску другого нисходящего сигнального пу-

ти NF-κB, который также достаточно часто активируется во многих видах раковых клеток и способствует развитию опухолевого процесса [80]. Существует несколько механизмов, благодаря которым NF-κB антагонизирует гибель клеток. Во-первых, активация NF-κB приводит к повышению уровня антиапоптотических генов, таких как cIAP1/2, Bcl-2, Bcl-xL, TRAF1/2, survivin, p21, а также индуцирует экспрессию некоторых проонкогенных генов и ряда провоспалительных цитокинов [81]. Кроме того, сигнализация NF-κB способствует прогрессированию опухоли, облегчая переход эпителиальных клеток в мезенхимальные и метастазирование, способствуя васкуляризации опухолей [82].

Активация NF-κB также является частью ответа на острую вирусную инфекцию, но некоторые вирусы могут использовать конститутивную активацию NF-κB для своего распространения. Например, трансмембранный белок LMP1 ВЭБ стимулирует развитие лимфомы, активируя запуск NF-κB-пути [83]. LMP1 способен взаимодействовать с адаптерными молекулами TRAF, как клеточные рецепторы TNFR семейства, что обуславливает его участие в передаче внутриклеточных сигналов. Таким образом, LMP1-индуцированная активация NF-κB способствует пролиферации и выживанию инфицированных клеток [84].

NF-κB также конститутивно активируется в большинстве клеток первичной выпотной лимфомы (PEL), индуцированной вирусом Капоши [85]. В этих клетках вирусный белок vFLIP активирует путь NF-κB, связываясь непосредственно с регуляторной субъединицей комплекса IKK – NEMO (также известна как IKK-γ), что приводит к активации этого комплекса и высвобождению компонентов ДНК-связывающих транскрипционных факторов [86]. У трансгенных мышей, экспрессирующих вирусный белок vFLIP, активация NF-κB-пути приводит к усиленной пролиферации лимфоцитов и увеличению частоты встречаемости лимфомы [87].

Ретровирус HTLV-1 способен похожим образом влиять на активацию NF-κB-пути. Вирусный онкобелок Tax модулирует клеточные сигнальные пути для усиления пролиферации T-клеток и выживания. Новые исследования показали, что белок Tax, влияя на активацию убиквитин-зависимых киназ, способен подвергаться K63-зависимому полиубиквитинированию. Эта модификация имеет ключевое значение для его взаимодействия с NEMO и активации NF-κB (рисунок) [88].

Следует отметить, что некоторые онкогенные вирусы, такие как вирус гепатита В и С, ВЭБ, способны вызывать увеличение уровня

АФК в клетках в связи с дисфункцией митохондрий и реакцией на несвернутые белки. Такой вирус-индуцированный окислительный стресс способен запускать не только метаболические изменения, но и активацию NF-κB, что способствует онкогенезу в тканях печени и крови [89]. Неонкогенные вирусы, такие как вирус гепатита дельта, коинфицирующий клетки хозяина совместно с вирусом гепатита В, усиливают продукцию АФК и активируют путь NF-κB и STAT3, что может привести к ускорению развития патологий печени и появлению гепатоцеллюлярной карциномы [90].

NF-κB-опосредованное воспаление играет важную роль в функционировании правильного врожденного иммунного ответа на острую инфекцию, тем не менее воздействие вирусных белков на ключевые мишени данного пути способно вызвать трансформацию клеток. Активность NF-κB не только способствует пролиферации опухолевых клеток, подавляет апоптоз, но и индуцирует эпителиально-мезенхимальный переход и метастазирование [91]. Таким образом, подавление NF-κB-пути в инфицированных клетках делает данный путь перспективной терапевтической мишенью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Когда нарушаются нормальные механизмы контроля роста клеток и ее гибели, некоторые клетки могут проявлять неконтролируемую пролиферацию и перестают выполнять свои тканеспецифические функции, что приводит к развитию рака. Считается, что заражение онкогенными вирусами вызывает ~15–20% всех опухолевых заболеваний человека [92]. В настоящее время наиболее известны ВЭБ, вирус гепатита В и С, Т-лимфотропный вирус человека 1 (HTLV-1), папилломавирусы человека, а также герпес-вирус, ассоциированный с саркомой Капоши (KSHV), и клеточный полиомавирус Меркеля (MCPyV) (таблица).

Следует также отметить еще один тип вирусов, наиболее исследуемый и актуальный в последнее время – SARS-CoV-2 семейства коронавирусов. Данный вирус принадлежит к семейству неретровирусных РНК-вирусов с одноцепочечным РНК-геномом. Многие исследования продемонстрировали способность вируса запускать как внешний, так и внутренний путь апоптотической гибели клеток хозяина, что облегчает распространение вируса и отягчает клиническую картину [93, 94]. Однако некоторые авторы предполагают, что SARS-CoV-2 может способствовать постоянной инфекции внутри хозяина,

фиброзу легких, что через какое-то время, например, через несколько лет может привести к всплеску новообразований [95]. Один из механизмов, который был предложен авторами на основании гомологии белков с SARS-CoV-1, это разрушение белка-онкосупрессора p53. Другим механизмом, который может привести к канцерогенезу, является цитокиновый шторм и окислительный стресс. Последний может выступить как инициатором, так и промотором канцерогенеза благодаря прямому мутагенному действию АФК на ДНК, а также способствовать пролиферации и инвазии клеток. Однако экспериментальные данные, подтверждающие эти гипотезы, еще не выявлены.

Онкогенные вирусы человека имеют разнообразные геномы, клеточные тропизмы, онкологические патологии, однако у них есть много общих свойств, которые могут привести к онкогенезу.

Так, большинство онкогенных вирусов передаются между людьми и вызывают хронические инфекции, которые длятся годами без явных симптомов. На протяжении этого времени онкогенные вирусы адаптируются к клетке хозяина, меняя клеточные процессы и нарушая иммунное распознавание. Вирусные онкобелки способны манипулировать как внешним путем запуска апоптоза, так и внутренним, влияя на экспрессию рецепторов смерти, сборку апоптотических комплексов, подавляя активность каспаз и проапоптотических белков. Однако подавление иммунной системы и неадекватный иммунный надзор способны индуцировать бесконтрольное размножение вируса и активную экспрессию вирусных белков, которые нарушают регуляцию пролиферации клеток хозяина и стимулируют образование опухолей [96]. Хотя злокачественное перерождение является объединяющим патологическим признаком для онкогенных вирусов, тем не менее он не является эволюционно выгодным для вируса и необходимым для его распространения.

Логичным подходом к профилактике или лечению раковых заболеваний вирусной этиологии является направленное подавление вируса. Этот принцип был подтвержден успехами в клинической практике, которые резко снизили количество вирус-ассоциированных опухолевых заболеваний [97]. Появление противовирусной терапии вируса гепатита С позволило значительно улучшить результативность лечения подавляющего большинства пациентов и остается эффективным способом профилактики гепатоцеллюлярной карциномы [98]. В настоящее время применение вакцины против ВПЧ и вируса гепатита В в развитых и некоторых развивающихся странах позволило существенно снизить заболеваемость раком шейки матки, печени и других вирус-ассоциированных заболеваний. Также сейчас успешно проводятся испытания вакцины и иммунотерапии против ВЭБ [99]. Профилактика или лечение ВЭБ может снизить частоту возникновения лимфопролиферативных заболеваний, а также некоторых лимфом и карциномы носоглотки [100].

Таким образом, разработка противовирусных препаратов, а также иммунологическая терапия, направленная на антигены опухоли, являются приоритетными целями, которые должны быть достигнуты в современной борьбе с онкологическими заболеваниями.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта РФФ (проект 19-15-00125). Работа в лабораториях авторов также поддержана грантами РФФИ (18-29-09005, 20-015-00157), Шведским (190345) и Стокгольмским онкологическими фондами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая работа не содержит описания выполненных авторами исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Jin, Z., and El-Deiry, W. S. (2005) Overview of cell death signaling pathways, *Cancer Biol. Ther.*, **4**, 139-163, doi: 10.4161/cbt.4.2.1508.
- Schleich, K., Warnken, U., Fricker, N., Öztürk, S., Richter, P., et al. (2012) Stoichiometry of the CD95 death-inducing signaling complex: experimental and modeling evidence for a death effector domain chain model, *Mol. Cell*, **47**, 306-319, doi: 10.1016/j.molcel.2012.05.006.
- Ashkenazi, A., and Dixit, V. M. (1998) Death receptors: signaling and modulation, *Science*, **281**, 1305-1308, doi: 10.1126/science.281.5381.1305.
- Zamaraev, A. V., Kopeina, G. S., Zhivotovsky, B., and Lavrik, I. N. (2014) Cell death controlling complexes and their potential therapeutic role, *Cell. Mol. Life Sci.*, **72**, 505-517, doi: 10.1007/s00018-014-1757-2.
- Raab-Traub, N. (2012) Novel mechanisms of EBV-induced oncogenesis, *Curr. Opin. Virol.*, **2**, 453-458, doi: 10.1016/j.coviro.2012.07.001.
- Young, L. S., and Rickinson, A. B. (2004) Epstein-Barr virus: 40 years on, *Nat. Rev. Cancer*, **4**, 757-768, doi: 10.1038/nrc1452.
- Levrero, M., and Zucman-Rossi, J. (2016) Mechanisms of HBV-induced hepatocellular carcinoma, *J. Hepatol.*, **64**, 84-101, doi: 10.1016/j.jhep.2016.02.021.
- Gessain, A., and Cassar, O. (2012) Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection, *Front. Microbiol.*, **3**, doi: 10.3389/fmicb.2012.00388.

9. Matsuoka, M., and Jeang, K. T. (2007) Human T-cell leukaemia virus type 1 (HTLV-1) infectivity and cellular transformation, *Nat. Rev. Cancer*, **7**, 270-280, doi: 10.1038/nrc2111.
10. Schiffman, M., Clifford, G., and Buonaguro, F. M. (2009) Classification of weakly carcinogenic human papillomavirus types: addressing the limits of epidemiology at the borderline, *Infect. Agent. Cancer*, **4**, doi: 10.1186/1750-9378-4-8.
11. Harper, D. M., and DeMars, L. R. (2017) HPV vaccines – a review of the first decade, *Gynecol. Oncol.*, **146**, 196-204, doi: 10.1016/j.ygyno.2017.04.004.
12. Mitchell, J. K., Lemon, S. M., and McGivern, D. R. (2015) How do persistent infections with hepatitis C virus cause liver cancer? *Curr. Opin. Virol.*, **14**, 101-108, doi: 10.1016/j.coviro.2015.09.003.
13. Goossens, N., and Hoshida, Y. (2015) Hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma, *Clin. Mol. Hepatol.*, **21**, 105-114, doi: 10.3350/cmh.2015.21.2.105.
14. Schulz, T. F., and Cesarman, E. (2015) Kaposi Sarcoma-associated Herpesvirus: mechanisms of oncogenesis, *Curr. Opin. Virol.*, **14**, 116-128, doi: 10.1016/j.coviro.2015.08.016.
15. Wendzicki, J. A., Moore, P. S., and Chang, Y. (2015) Large T and small T antigens of Merkel cell polyomavirus, *Curr. Opin. Virol.*, **11**, 38-43, doi: 10.1016/j.coviro.2015.01.009.
16. Liu, W., MacDonald, M., and You, J. (2016) Merkel cell polyomavirus infection and Merkel cell carcinoma, *Curr. Opin. Virol.*, **20**, 20-27, doi: 10.1016/j.coviro.2016.07.011.
17. Krump, N. A., and You, J. (2018) Molecular mechanisms of viral oncogenesis in humans, *Nat. Rev. Microbiol.*, **16**, 684-698, doi: 10.1038/s41579-018-0064-6.
18. Vousden, K. H., and Lane, D. P. (2007) p53 in health and disease, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **8**, 275-283, doi: 10.1038/nrm2147.
19. Kaminsky, V., and Zhivotovsky, B. (2010) To kill or be killed: how viruses interact with the cell death machinery: symposium, *J. Int. Med.*, **267**, 473-482, doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02222.x.
20. Wang, X. W., Gibson, M. K., Yeh, H., Forrester, K., Harris, C. C., et al. (1995) Abrogation of p53-induced apoptosis by the Hepatitis B virus X gene, *Cancer Res.*, **55**, 6012-6016, doi: 10.1385/1-59259-079-9:57.
21. Knoll, S., Fürst, K., Thomas, S., Baselga, S. V., Stoll, A., Schaefer, S., and Pützer, B. M. (2011) Dissection of cell context-dependent interactions between HBx and p53 family members in regulation of apoptosis: A role for HBV-induced HCC, *Cell Cycle*, **10**, 3554-3565, doi: 10.4161/cc.10.20.17856.
22. Chao, C. C. K. (2016) Inhibition of apoptosis by oncogenic hepatitis B virus X protein: Implications for the treatment of hepatocellular carcinoma, *World J. Hepatol.*, **8**, 1061-1066, doi: 10.4254/wjh.v8.i25.1061.
23. Voican, C. S., Mir, O., Loulergue, P., Dhooge, M., Brezault, C., et al. (2016) Hepatitis B virus reactivation in patients with solid tumors receiving systemic anticancer treatment, *Ann. Oncol.*, **27**, 2172-2184, doi: 10.1093/annonc/mdw414.
24. Vescovo, T., Refolo, G., Vitagliano, G., Fimia, G. M., and Piacentini, M. (2016) Molecular mechanisms of hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma, *Clin. Microbiol. Infect.*, **22**, 853-861, doi: 10.1016/j.cmi.2016.07.019.
25. Levine, A. J., and Oren, M. (2009) The first 30 years of p53: Growing ever more complex, *Nat. Rev. Cancer*, **9**, 749-758, doi: 10.1038/nrc2723.
26. Liu, X., and Marmorstein, R. (2006) When viral oncoprotein meets tumor suppressor: a structural view, *Genes Dev.*, **20**, 2332-2337, doi: 10.1101/gad.1471706.
27. Hermannstadter, A., Ziegler, C., Kuhl, M., Deppert, W., and Tolstonog, G. V. (2009) Wild-type p53 enhances efficiency of Simian virus 40 large-T-antigen-induced cellular transformation, *J. Virol.*, **83**, 10106-10118, doi: 10.1128/jvi.00174-09.
28. England, K. (2018) Cell cycle arrest through indirect transcriptional repression by p53: I have a DREAM, *Cell Death Differ.*, **25**, 114-132, doi: 10.1038/cdd.2017.172.
29. Moss, B. (1990) Regulation of vaccinia virus transcription, *Annu. Rev. Biochem.*, **59**, 661-688, doi: 10.1146/annurev.bi.59.070190.003305.
30. Santos, C. R., Vega, F. M., Blanco, S., Barcia, R., and Lazo, P. A. (2004) The vaccinia virus B1R kinase induces p53 downregulation by an Mdm2-dependent mechanism, *Virology*, **328**, 254-265, doi: 10.1016/j.virol.2004.08.013.
31. Greenway, A. L., McPhee, D. A., Allen, K., Johnstone, R., et al. (2002) Human immunodeficiency virus type 1 Nef binds to tumor suppressor p53 and protects cells against p53-mediated apoptosis, *J. Virol.*, **76**, 2692-2702, doi: 10.1128/jvi.76.6.2692-2702.2002.
32. Thakur, B. K., Chandra, A., Dittrich, T., Welte, K., and Chandra, P. (2012) Inhibition of SIRT1 by HIV-1 viral protein Tat results in activation of p53 pathway, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **424**, 245-250, doi: 10.1016/j.bbrc.2012.06.084.
33. Gnanasundram, S., Malbert-Colas, L., Chen, S., Fusée, L., Daskalogianni, C., et al. (2020) MDM2's dual mRNA binding domains co-ordinate its oncogenic and tumour suppressor activities, *Nucleic Acids Res.*, **48**, 6775-6787, doi: 10.1093/nar/gkaa431.
34. Benedict, C. A., Norris, P. S., and Ware, C. F. (2002) To kill or be killed: viral evasion of apoptosis, *Nat. Immunol.*, **3**, 1013-1018, doi: 10.1038/ni1102-1013.
35. Reading, P. C., Khanna, A., and Smith, G. L. (2002) Vaccinia virus CrmE encodes a soluble and cell surface tumor necrosis factor receptor that contributes to virus virulence, *Virology*, **292**, 285-298, doi: 10.1006/viro.2001.1236.
36. Du, J., Liang, X., Liu, Y., Qu, Z., Gao, L., et al. (2009) Hepatitis B virus core protein inhibits TRAIL-induced apoptosis of hepatocytes by blocking DR5 expression, *Cell Death Differ.*, **16**, 219-229, doi: 10.1038/cdd.2008.144.
37. Morrison, T. E., Mauser, A., Klingelutz, A., and Kenney, S. C. (2004) Epstein-Barr virus immediate-early protein BZLF1 inhibits tumor necrosis factor alpha-induced signaling and apoptosis by downregulating tumor necrosis factor receptor 1, *J. Virol.*, **78**, 544-549, doi: 10.1128/jvi.78.1.544-549.2004.
38. Benedict, C. A., Norris, P. S., Prigozy, T. I., Bodmer, J. L., Mahr, J. A., et al. (2001) Three adenovirus E3 proteins cooperate to evade apoptosis by tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand receptor-1 and -2, *J. Biol. Chem.*, **276**, 3270-3278, doi: 10.1074/jbc.m008218200.
39. Kabsch, K., and Alonso, A. (2002) The Human Papillomavirus type 16 E5 protein impairs TRAIL- and FasL-mediated apoptosis in HaCaT cells by different mechanisms, *J. Virol.*, **76**, 12162-12172, doi: 10.1128/jvi.76.23.12162-12172.2002.
40. Thome, M., Schneider, P., Hofmann, K., Fickenscher, H., Meink, E., et al. (1997) Viral FLICE-inhibitory proteins (FLIPs) prevent apoptosis induced by death receptors, *Nature*, **386**, 517-521, doi: 10.1038/386517a0.
41. Kim, H., and Ray, R. (2014) Evasion of TNF- α -mediated apoptosis by hepatitis C virus, *Methods Mol. Biol.*, **1155**, 125-132, doi: 10.1007/978-1-4939-0669-7_11.
42. Nailwal, H., and Chan, F. K. M. (2019) Necroptosis in anti-viral inflammation, *Cell Death Differ.*, **26**, 4-13, doi: 10.1038/s41418-018-0172-x.
43. Filippova, M., Filippov, V. A., Kagoda, M., Garnett, T., Fodor, N., and Duerksen-Hughes, P. J. (2009) Complexes of Human Papillomavirus type 16 E6 proteins form pseu-

- do-death-inducing signaling complex structures during tumor necrosis factor-mediated apoptosis, *J. Virol.*, **83**, 210-227, doi: 10.1128/jvi.01365-08.
44. Garnett, T. O., Filippova, M., and Duerksen-Hughes, P. J. (2006) Accelerated degradation of FADD and procaspase 8 in cells expressing human papilloma virus 16 E6 impairs TRAIL-mediated apoptosis, *Cell Death Differ.*, **13**, 1915-1926, doi: 10.1038/sj.cdd.4401886.
 45. Yuan, H., Fu, F., Zhuo, J., Wang, W., Nishitani, J., An, D. S., Chen, I. S. Y., and Liu, X. (2005) Human papillomavirus type 16 E6 and E7 oncoproteins upregulate c-IAP2 gene expression and confer resistance to apoptosis, *Oncogene*, **24**, 5069-5078, doi: 10.1038/sj.onc.1208691.
 46. Dufour, F., Sasseville, A. M. J., Chabaud, S., Massie, B., Siegel, R. M., and Langelier, Y. (2011) The ribonucleotide reductase R1 subunits of herpes simplex virus types 1 and 2 protect cells against TNF α - and FasL-induced apoptosis by interacting with caspase-8, *Apoptosis*, **16**, 256-271, doi: 10.1007/s10495-010-0560-2.
 47. McCormick, A. L., Skaletskaya, A., Barry, P. A., Mocarski, E. S., and Goldmacher, V. S. (2003) Differential function and expression of the viral inhibitor of caspase 8-induced apoptosis (vICA) and the viral mitochondria-localized inhibitor of apoptosis (vMIA) cell death suppressors conserved in primate and rodent cytomegaloviruses, *Virology*, **316**, 221-233, doi: 10.1016/j.virol.2003.07.003.
 48. Veyer, D. L., Carrara, G., Maluquer de Motes, C., and Smith, G. L. (2017) Vaccinia virus evasion of regulated cell death, *Immunol. Lett.*, **186**, 68-80, doi: 10.1016/j.imlet.2017.03.015.
 49. Chipuk, J. E., Moldoveanu, T., Llambi, F., Parsons, M. J., and Green, D. R. (2010) The BCL-2 family reunion, *Mol. Cell*, **37**, 299-310, doi: 10.1016/j.molcel.2010.01.025.
 50. Danial, N. N., and Korsmeyer, S. J. (2004) Cell death: critical control points, *Cell*, **116**, 205-219, doi: 10.1016/s0092-8674(04)00046-7.
 51. Altmann, M., and Hammerschmidt, W. (2005) Epstein-Barr virus provides a new paradigm: a requirement for the immediate inhibition of apoptosis, *PLoS Biol.*, **3**, 1-10, doi: 10.1371/journal.pbio.0030404.
 52. Han, J., Wallen, H. D., Nuñez, G., and White, E. (1998) E1B 19,000-molecular-weight protein interacts with and inhibits CED-4-dependent, FLICE-mediated apoptosis, *Mol. Cell Biol.*, **18**, 6052-6062, doi: 10.1128/mcb.18.10.6052.
 53. Farrow, S. N., White, J. H. M., Martinou, I., Raven, T., Pun, K. T., Grinham, C. J., Martinou, J. C., and Brown, R. (1995) Cloning of a bcl-2 homologue by interaction with adenovirus E1B 19K, *Nature*, **374**, 731-733, doi: 10.1038/374731a0.
 54. Sarid, R., Sato, T., Bohenzky, R. A., Russo, J. J., and Chang, Y. (1997) Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus encodes a functional Bcl-2 homologue, *Nat. Med.*, **3**, 293-298, doi: 10.1038/nm0397-293.
 55. Henderson, S., Huen, D., Rowe, M., Dawson, C., Johnson, G., and Rickinson, A. (1993) Epstein-Barr virus-coded BHRF1 protein, a viral homologue of Bcl-2, protects human B cells from programmed cell death, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **90**, 8479-8483, doi: 10.1073/pnas.90.18.8479.
 56. Kvensakul, M., Yang, H., Fairlie, W. D., Czabotar, P. E., Fischer, S. F., et al. (2008) Vaccinia virus anti-apoptotic F1L is a novel Bcl-2-like domain-swapped dimer that binds a highly selective subset of BH3-containing death ligands, *Cell Death Differ.*, **15**, 1564-1571, doi: 10.1038/cdd.2008.83.
 57. Flanagan, A. M., and Letai, A. (2008) BH3 domains define selective inhibitory interactions with BHRF-1 and KSHV BCL-2, *Cell Death Differ.*, **15**, 580-588, doi: 10.1038/sj.cdd.4402292.
 58. Karbowski, M., Norris, K. L., Cleland, M. M., Jeong, S. Y., and Youle, R. J. (2006) Role of Bax and Bak in mitochondrial morphogenesis, *Nature*, **443**, 658-662, doi: 10.1038/nature05111.
 59. Norris, K. L., and Youle, R. J. (2008) Cytomegalovirus proteins vMIA and m38.5 link mitochondrial morphogenesis to Bcl-2 family proteins, *J. Virol.*, **82**, 6232-6243, doi: 10.1128/jvi.02710-07.
 60. Wang, H. W., Sharp, T. V., Koumi, A., Koentges, G., and Boshoff, C. (2002) Characterization of an anti-apoptotic glycoprotein encoded by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus which resembles a spliced variant of human survivin, *EMBO J.*, **21**, 2602-2615, doi: 10.1093/emboj/21.11.2602.
 61. Taylor, J. M., Quilty, D., Banadyga, L., and Barry, M. (2006) The vaccinia virus protein F1L interacts with Bim and inhibits activation of the pro-apoptotic protein Bax, *J. Biol. Chem.*, **281**, 39728-39739, doi: 10.1074/jbc.M607465200.
 62. Postigo, A., Cross, J. R., Downward, J., and Way, M. (2006) Interaction of F1L with the BH3 domain of Bak is responsible for inhibiting vaccinia-induced apoptosis, *Cell Death Differ.*, **13**, 1651-1662, doi: 10.1038/sj.cdd.4401853.
 63. Carrara, G., Parsons, M., Saraiva, N., and Smith, G. L. (2017) Golgi anti-apoptotic protein: a tale of camels, calcium, channels and cancer, *Open Biol.*, **7**, 170045, doi: 10.1098/rsob.170045.
 64. Cross, J. R., Postigo, A., Blight, K., and Downward, J. (2008) Viral pro-survival proteins block separate stages in Bax activation but changes in mitochondrial ultrastructure still occur, *Cell Death Differ.*, **15**, 997-1008, doi: 10.1038/cdd.2008.14.
 65. Masalova, O., Lesnova, E., Solyev, P., Zakirova, N., Prassolov, V., et al. (2017) Modulation of cell death pathways by Hepatitis C virus proteins in Huh7.5 hepatoma cells, *Int. J. Mol. Sci.*, **18**, 2346, doi: 10.3390/ijms18112346.
 66. Liu, H., Yuan, Y., Guo, H., Mitchelson, K., Zhang, K., et al. (2012) Hepatitis B virus encoded X protein suppresses apoptosis by inhibition of the caspase-independent pathway, *J. Proteome Res.*, **11**, 4803-4813, doi: 10.1021/pr2012297.
 67. Kim, S. J., Khan, M., Quan, J., Till, A., Subramani, S., and Siddiqui, A. (2013) Hepatitis B virus disrupts mitochondrial dynamics: induces fission and mitophagy to attenuate apoptosis, *PLoS Pathog.*, **9**, 1-12, doi: 10.1371/journal.ppat.1003722.
 68. Brazil, D. P., Yang, Z. Z., and Hemmings, B. A. (2004) Advances in protein kinase B signalling: AKTion on multiple fronts, *Trends Biochem. Sci.*, **29**, 233-242, doi: 10.1016/j.tibs.2004.03.006.
 69. Datta, S. R., Brunet, A., and Greenberg, M. E. (1999) Cellular survival: a play in three acts, *Genes Dev.*, **13**, 2905-2927, doi: 10.1101/gad.13.22.2905.
 70. Takino, J. I., Sato, T., Nagamine, K., and Hori, T. (2019) The inhibition of Bax activation-induced apoptosis by RasGRP2 via R-Ras-PI3K-Akt signaling pathway in the endothelial cells, *Sci. Rep.*, **9**, 16717, doi: 10.1038/s41598-019-53419-4.
 71. Fresno Vara, J. Á., Casado, E., de Castro, J., Cejas, P., Belda-Iniesta, C., and González-Barón, M. (2004) PI3K/Akt signalling pathway and cancer, *Cancer Treat. Rev.*, **30**, 193-204, doi: 10.1016/j.ctrv.2003.07.007.
 72. Zhao, H. F., Wang, J., Shao, W., Wu, C. P., Chen, Z. P., To, S. T., and Li, W. P. (2017) Recent advances in the use of PI3K inhibitors for glioblastoma multiforme: current preclinical and clinical development, *Mol. Cancer*, **16**, 100, doi: 10.1186/s12943-017-0670-3.

73. Surviladze, Z., Sterk, R. T., DeHaro, S. A., and Ozbun, M. A. (2013) Cellular entry of Human Papillomavirus type 16 involves activation of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mTOR pathway and inhibition of autophagy, *J. Virol.*, **87**, 2508-2517, doi: 10.1128/jvi.02319-12.
74. Zhang, L., Wu, J., Ling, M. T., Zhao, L., and Zhao, K. N. (2015) The role of the PI3K/Akt/mTOR signalling pathway in human cancers induced by infection with human papillomaviruses, *Mol. Cancer*, **14**, doi: 10.1186/s12943-015-0361-x.
75. Fukuda, M., and Longnecker, R. (2004) Latent membrane protein 2A inhibits transforming growth factor-1-induced apoptosis through the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway, *J. Virol.*, **78**, 1697-1705, doi: 10.1128/jvi.78.4.1697-1705.2004.
76. Scholle, F., Bendt, K. M., and Raab-Traub, N. (2000) Epstein-Barr virus LMP2A transforms epithelial cells, inhibits cell differentiation, and activates Akt, *J. Virol.*, **74**, 10681-10689, doi: 10.1128/jvi.74.22.10681-10689.2000.
77. Sodhi, A., Montaner, S., Patel, V., Gómez-Román, J. J., Li, Y., Sausville, E. A., Sawait, E. T., and Gutkind, J. S. (2004) Akt plays a central role in sarcomagenesis induced by Kaposi's sarcoma herpesvirus-encoded G protein-coupled receptor, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 4821-4826, doi: 10.1073/pnas.0400835101.
78. Tomlinson, C. C., and Damania, B. (2004) The K1 protein of Kaposi's sarcoma-associated Herpesvirus activates the Akt signaling pathway, *J. Virol.*, **78**, 1918-1927, doi: 10.1128/jvi.78.4.1918-1927.2004.
79. Olganier, D., Sze, A., Bel Hadj, S., Chiang, C., Steel, C., Han, X., Routy, J. P., Lin, R., Hiscott, J., and van Grevenynghe, J. (2014) HTLV-1 Tax-mediated inhibition of FOXO3a activity is critical for the persistence of terminally differentiated CD4⁺ T cells, *PLoS Pathog.*, **10**, e1004575, doi: 10.1371/journal.ppat.1004575.
80. Bai, D., Ueno, L., and Vogt, P. K. (2009) Akt-mediated regulation of NF- κ B and the essentialness of NF- κ B for the oncogenicity of PI3K and Akt, *Int. J. Cancer*, **125**, 2863-2870, doi: 10.1002/ijc.24748.
81. Feng, C., Wu, B., Fan, H., Li, C., and Meng, S. (2014) NF- κ B-induced gp96 up-regulation promotes hepatocyte growth, cell cycle progression and transition, *Acta Microbiol. Sinica*, **54**, 1212-1220.
82. Huber, M. A., Azoitei, N., Baumann, B., Grünert, S., Sommer, A., et al. (2004) NF- κ B is essential for epithelial-mesenchymal transition and metastasis in a model of breast cancer progression, *J. Clin. Invest.*, **114**, 569-581, doi: 10.1172/jci21358.
83. Kulwichit, W., Edwards, R. H., Davenport, E. M., Baskar, J. E., Godfrey, V., and Raab-Traub, N. (1998) Expression of the Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 induces B cell lymphoma in transgenic mice, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **95**, 11963-11968, doi: 10.1073/pnas.95.20.11963.
84. Wang, L. W., Jiang, S., and Gewurz, B. E. (2017) Epstein-Barr virus LMP1-mediated oncogenicity, *J. Virol.*, **91**, e01718-16, doi: 10.1128/jvi.01718-16.
85. Gopalakrishnan, R., Matta, H., and Chaudhary, P. M. (2013) A purine scaffold HSP90 inhibitor BIIB021 has selective activity against KSHV-associated primary effusion lymphoma and blocks vFLIP k13-induced NF- κ B, *Clin. Cancer Res.*, **19**, 5016-5026, doi: 10.1158/1078-0432.ccr-12-3510.
86. Briggs, L. C., Chan, A. W. E., Davis, C. A., Whitelock, N., Hotiana, H. A., et al. (2017) IKK γ -mimetic peptides block the resistance to apoptosis associated with Kaposi's sarcoma-associated Herpesvirus infection, *J. Virol.*, **91**, e01170-17, doi: 10.1128/jvi.01170-17.
87. Chugh, P., Matta, H., Schamus, S., Zachariah, S., Kumar, A., Richardson, J. A., Smith, A. L., and Chaudhary, P. M. (2005) Constitutive NF- κ B activation, normal Fas-induced apoptosis, and increased incidence of lymphoma in human herpes virus 8 K13 transgenic mice, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**, 12885-12890, doi: 10.1073/pnas.0408577102.
88. Lavorgna, A., and Harhaj, E. W. (2014) Regulation of HTLV-1 tax stability, cellular trafficking and NF- κ B activation by the ubiquitin-proteasome pathway, *Viruses*, **6**, 3925-3943, doi: 10.3390/v6103925.
89. Kgate, M. M., Spearman, C. W., Kalla, A. A., and Hairwadzi, H. N. (2017) DNA oncogenic virus-induced oxidative stress, genomic damage, and aberrant epigenetic alterations, *Oxid. Med. Cell. Longev.*, **2017**, 1-16, doi: 10.1155/2017/3179421.
90. Williams, V., Brichtler, S., Khan, E., Chami, M., Dény, P., Kremsdorf, D., and Gordien, E. (2012) Large hepatitis delta antigen activates STAT-3 and NF- κ B via oxidative stress, *J. Viral Hepat.*, **19**, 744-753, doi: 10.1111/j.1365-2893.2012.01597.x.
91. Xia, Y., Shen, S., and Verma, I. M. (2014) NF- κ B, an active player in human cancers, *Cancer Immunol. Res.*, **2**, 823-830, doi: 10.1158/2326-6066.cir-14-0112.
92. Zur Hausen, H., and de Villiers, E. M. (2014) Cancer "causation" by infections – Individual contributions and synergistic networks, *Semin. Oncol.*, **41**, 860-875, doi: 10.1053/j.seminoncol.2014.10.003.
93. Ren, Y., Shu, T., Wu, D., Mu, J., Wang, C., et al. (2020) The ORF3a protein of SARS-CoV-2 induces apoptosis in cells, *Cell. Mol. Immunol.*, **17**, 881-883, doi: 10.1038/s41423-020-0485-9.
94. Varga, Z., Flammer, A. J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., et al. (2020) Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19, *Lancet*, **395**, 1417-1418, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
95. Alpalhão, M., Ferreira, J. A., and Filipe, P. (2020) Persistent SARS-CoV-2 infection and the risk for cancer, *Med. Hypotheses*, **143**, 109882, doi: 10.1016/j.mehy.2020.109882.
96. Mesri, E. A., Feitelson, M. A., and Munger, K. (2014) Human viral oncogenesis: a cancer hallmarks analysis, *Cell Host Microbe*, **15**, 266-282, doi: 10.1016/j.chom.2014.02.011.
97. Van Kriekinge, G., Castellsagué, X., Cibula, D., and Demarteau, N. (2014) Estimation of the potential overall impact of human papillomavirus vaccination on cervical cancer cases and deaths, *Vaccine*, **32**, 733-739, doi: 10.1016/j.vaccine.2013.11.049.
98. McQuaid, T., Savini, C., and Seyedkazemi, S. (2015) Sofosbuvir, a significant paradigm change in HCV treatment, *J. Clin. Transl. Hepatol.*, **3**, 27-35, doi: 10.14218/jcth.2014.00041.
99. Schiller, J. T., and Lowy, D. R. (2010) Vaccines to prevent infections by oncoviruses, *Annu. Rev. Microbiol.*, **64**, 23-41, doi: 10.1146/annurev.micro.112408.134019.
100. Bu, W., Joyce, M. G., Nguyen, H., Banh, D. V., Aguilar, F., et al. (2019) Immunization with components of the viral fusion apparatus elicits antibodies that neutralize Epstein-Barr Virus in B cells and epithelial cells, *Immunity*, **50**, 1305-1316, doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.010.

VIRAL INFECTIONS: NEGATIVE REGULATOR OF APOPTOSIS AND FACTOR OF ONCOGENICITY

Review

A. V. Zamaraev¹, B. Zhivotovsky^{1,2}, and G. S. Kopeina^{1*}

¹ *Lomonosov Moscow State University, Faculty of Basic Medicine, 119191 Moscow, Russia; E-mail: lirroster@gmail.com*

² *Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institute, SE-171 77 Stockholm, Sweden*

Received June 30, 2020

Revised September 9, 2020

Accepted September 9, 2020

The disruption of apoptotic cell death process is closely associated with the etiology of various diseases, including cancer. Permanent viral infections can cause different types of cancers. Oncogenic viruses manipulate both external and internal apoptosis pathways, and inhibit the activity of proapoptotic proteins and signaling pathways, which facilitates carcinogenesis. Ineffective immune surveillance or immune response suppression can induce uncontrolled virus propagation and host cell proliferation. In this review, we discuss current data that provide insights into mechanisms of apoptotic death suppression by viruses and their role in oncogenesis.

Keywords: oncogenic viruses, apoptosis, carcinogenesis