

## МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА

УДК 578.264:578.76:616-006.04

### ОНКОГЕННЫЕ ВИРУСЫ ЧЕЛОВЕКА: СТАРЫЕ ФАКТЫ И НОВЫЕ ГИПОТЕЗЫ

© 2019 г. А. В. Боголюбова\*

Центр генетики и наук о жизни, Образовательный центр “Сириус”, Образовательный Фонд “Талант и успех”,  
Сочи, 354340 Россия

\*e-mail: [apollinariya.bogolyubova@gmail.com](mailto:apollinariya.bogolyubova@gmail.com)

Поступила в редакцию 30.04.2019 г.

После доработки 07.05.2019 г.

Принята к публикации 15.05.2019 г.

Многочисленные исследования природы неопластического роста показали, что одной из причин возникновения опухолей могут быть онкогенные вирусы. Около 10–20% всех опухолей человека, согласно различным оценкам, вызваны этиологическими агентами вирусной природы. Так, в процессы онкогенеза вовлечены вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), вирусы гепатита В и С, вирус папилломы человека (ВПЧ), Т-лимфотропный вирус человека 1 типа (HTLV-1), а также вирус герпеса человека 8 типа (ВГЧ-8) и полиомавирус клеток Меркеля. В то же время длительный период между инфицированием и манифестацией опухолевого заболевания существенно осложняет поиск причинно-следственной связи между присутствием вируса в организме человека и опухолевой трансформацией. Соответственно вопрос о вовлеченности некоторых вирусов в инициацию опухолевого процесса у человека остается до сих пор нерешенным.

**Ключевые слова:** онкогенные вирусы, опухоли человека, иммунитет, колоректальный рак, зоонозные инфекции

**DOI:** 10.1134/S0026898419050033

#### ВВЕДЕНИЕ

Изучение возможной вирусной природы опухолей началось в 1911 году, когда ветеринарный врач П. Раус показал возможность трансмиссии саркомы кур через фильтрующийся агент, позже оказавшийся ретровирусом [1, 2]. В 1957 году группа советских ученых под руководством Л.А. Зильбера обнаружила, что вирус саркомы Рауса может вызывать опухоли у кроликов и лабораторных мышей при введении в раннем возрасте [3]. Десятью годами ранее, на основании результатов экспериментов по изучению опухолей крыс, Л.А. Зильбер сформулировал гипотезу, что опухоли могут быть вызваны вирусами, участвующими в их инициации на ранних этапах онкогенеза [4]. В период 1930–1950 гг. было выделено несколько онкогенных вирусов мышей и кроликов (вирус папилломы Шоупа [5], вирус опухоли молочной железы мыши (MMTV) [6], вирус лейкемии [7] и полиомавирус мыши [8]). Первые же онкогенные вирусы человека, вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) [9] и вирус гепатита В

(ВГВ) [10], открыты в 1960–1970 годах. На сегодняшний день лишь для семи вирусов однозначно показано их участие в инициации опухолевого процесса, причем последний из этого списка, полиомавирус клеток Меркеля, идентифицирован только в начале XXI века [11].

#### ОСОБЕННОСТИ БИОЛОГИИ ОНКОГЕННЫХ ВИРУСОВ ЧЕЛОВЕКА

##### *Вирус Эпштейна–Барр*

ВЭБ – это герпесвирус с линейным двухцепочечным ДНК-геномом размером 168–184 тыс.п.н., содержащем 85 генов (различия в одном из них, *EBNA*, лежат в основе разделения ВЭБ на два подтипа, 1 и 2) [12]. ВЭБ считается причиной многих В-клеточных лимфом человека, включая лимфому Беркита, лимфому Ходжкина, диффузную В-крупноклеточную лимфому, а также лимфопролиферативное заболевание у лиц с иммунной недостаточностью [13, 14]. ВЭБ – лимфотропный вирус, который инфицирует

Сокращения: HTLV-1 – Т-лимфотропный вирус человека 1 типа; IFN – интерфероны; МНС-I – молекула главного комплекса гистосовместимости класса I; ВГВ – вирус гепатита В; ВГС – вирус гепатита С; ВГЧ-8 – вирус герпеса 8 человека; ВЛКРС – вирус лейкемии крупного рогатого скота; ВПЧ – вирус папилломы человека; ВЭБ – вирус Эпштейна–Барр; КРР – колоректальный рак; РМЖ – рак молочной железы.

также эпителиальные клетки, поэтому список опухолей не ограничивается исключительно гематологическими, но включает и назофарингеальную карциному [15], и рак желудка [16]. Латентно инфицированные опухолевые клетки содержат эписомы с вирусом в ядре, и вирусная ДНК реплицируется ДНК-полимеразой хозяина. Интересно, что для эффективной репликации вирусная ДНК должна быть “привязана” белком EBNA1 к хромосомам клеток хозяина. “Не пришитый” таким образом к ДНК клетки-хозяина вирусный геном подвергается быстрой деградаци в цитоплазме [17]. Различают несколько типов латентного состояния ВЭБ, отличающихся между собой перечнем экспрессируемых вирусных белков. Для каждой опухоли, вызываемой ВЭБ, характерен определенный тип латентности [18].

### *Вирус гепатита В*

Вирус гепатита В (ВГВ) — это ортогепаднавирус с частично двунитевым ДНК-геномом и четырьмя перекрывающимися открытыми рамками считывания, содержащими гены основных вирусных белков [19]. Вирус интегрируется в геномную ДНК клеток человека. Причинно-следственная связь между инфекцией ВГВ и развитием гепатоцеллюлярной карциномы стала понятна в 1970-х годах [20]. Позднее показали, что ВГВ ассоциирован с целым спектром онкологических заболеваний, таких как опухоли желудка, ануса, внутрипеченочных желчных протоков, носоглотки, а также с миелодиспластическим синдромом и диффузной В-крупноклеточной лимфомой [21]. Вакцинация против ВГВ была введена в 1980-х годах и еще рано судить о снижении частоты развития ассоциированных с вирусом опухолей, хотя Qi и др. [22], основываясь на результатах 30-летнего рандомизированного исследования, сообщили о снижении частоты возникновения первичного рака печени на 84% в группе вакцинированных в младенчестве людей по сравнению с невакцинированными.

### *Вирус гепатита С*

Вирус гепатита С (ВГС), подобно ВГВ, также ассоциирован с карциномой печени. Он относится к роду флавириусов и имеет геном, состоящий из плюс-цепи РНК длиной 9 600 нуклеотидов с открытой рамкой считывания, кодирующей полипротеин, далее процессируемый до десяти белков вирусными и клеточными протеазами [23]. Механизм онкогенности ВГС связан с активацией вирусными белками сигнальных каскадов Ras/Raf/MAPK, а также Wnt/ $\beta$ -катенина, вовлеченных в усиление пролиферации клеток [24].

### *Вирус папилломы человека*

Вирус папилломы человека (ВПЧ) — это инфекционный агент, который включает множество типов. Некоторые из них, такие как 6, 11, 16, 18, 33, 45, 52, 58, ассоциированы с различными опухолями [25], в первую очередь, с раком шейки матки, аногенитального тракта, пениса, носоглотки и др. [26]. Изучение потенциальной роли ВПЧ-16 и ВПЧ-18 в возникновении рака шейки матки в 1970-х годах было инициировано zur Hausen и др. [27–29]. За эти исследования в 2008 году цур Хаузен был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине. Геном ВПЧ — это линейная двухцепочечная ДНК размером 7–8 тыс.п.н., содержащая 10 открытых рамок считывания [30]. Вирус передается, как правило, при контакте через мелкие повреждения на слизистых оболочках и коже человека. Далее геном вируса может как интегрироваться в геном хозяина, так и существовать в виде эписом [31].

Широкое распространение профилактической вакцинации против наиболее онкогенных типов ВПЧ препаратами Гардалис и Церварикс позволило существенно снизить частоту рака шейки матки [32]. Так, четырехлетняя частота встречаемости этой опухоли в 2011–2014 гг. снизилась на 13–26% по сравнению с таковой до введения вакцинации в 2003–2006 гг. (процент различен для групп пациентов разного возраста) [33]. Вакцинация позволяет предотвратить заражение определенными типами ВПЧ, но не снижает вирусную нагрузку, если инфицирование произошло ранее. В связи с этим к наиболее важной группе населения в контексте программы вакцинации относятся девушки до начала половой жизни. Иммунизация также показана женщинам репродуктивного возраста для предупреждения инфицирования типами ВПЧ, входящими в состав папилломавирусной вакцины, а также лицам мужского пола для предотвращения передачи ВПЧ партнерам и для профилактики ВПЧ-ассоциированных опухолей [34].

### *T-лимфотропный вирус человека 1 типа*

T-лимфотропный вирус человека 1 типа (HTLV-1), первый открытый ретровирус человека, первоначально был выделен из линии T-клеточной лимфомы [35]. Геном HTLV-1 состоит из плюс-цепи РНК и имеет характерную для ретровирусов организацию, а также содержит регион pX, который кодирует белок Tax, вовлеченный в стимуляцию пролиферации клеток хозяина и, следовательно, в онкогенез [36].

### *Вирус герпеса 8 человека*

Вирус герпеса 8 человека (ВГЧ-8), или герпесвирус, ассоциированный с саркомой Капоши, — член подсемейства гаммагерпесвирусов. Помимо

саркомы Капоши [37], давшей название вирусу, ВГЧ-8 вызывает первичную выпотную лимфому и многоцентровую болезнь Кастлемана [38, 39]. Геном ВГЧ-8 представлен длинной двухцепочечной ДНК (более 140 тыс.п.н.), кодирующей по крайней мере 81 открытую рамку считывания [40]. ВГЧ-8 инфицирует не только В-лимфоциты, но и макрофаги, и кератиноциты. После проникновения в клетку вирус длительное время циркулирует в форме эписом, которые могут далее реaktivироваться и реплицироваться, запуская следующий раунд инфекции [41]. В отличие от эписом ВЭБ, прикрепляющихся к хромосомам хозяйских клеток при помощи ДНК-связывающих сайтов белка EBNA1 [17], эписомы ВГЧ-8 прикрепляются к геномной ДНК опосредованно: вирусный белок LANA1 присоединяется к гистонам H2A и H2B [42], что приводит к кластеризации эписом и их дальнейшему неравномерному распределению между дочерними клетками [43].

#### *Полиомавирус клеток Меркеля*

Этот вирус, как следует из его названия, был обнаружен в карциноме из клеток Меркеля — редкой нейроэктодермальной опухоли, произрастающей из механорецепторов кожи [11, 44]. Геном вируса представлен двунитевой молекулой ДНК размером 5.4 тыс.п.н. В 80% случаев опухолей из клеток Меркеля наблюдается клональная интеграция вируса в геном клетки, что указывает на ключевую роль этого события в онкогенезе данной опухоли [45].

### ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ОНКОГЕННЫХ ВИРУСОВ С ИММУННОЙ СИСТЕМОЙ ЧЕЛОВЕКА

Иммунный ответ предполагает множество механизмов, позволяющих распознать и удалить вирус из организма. В то же время вирусы способны применять различные тактики эвазии (ускользания) от иммунного надзора. Онкогенным вирусам удается присутствовать в организме многие годы и десятилетия до появления симптомов инфекции или манифестации опухолевого роста. Для многих вирусиндуцированных опухолей (например, саркомы Капоши и карциномы из клеток Меркеля) показано, что они чаще встречаются у людей с дефектами в работе иммунной системы, например, у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека 1 типа (ВИЧ-1) [46].

Как правило, ВИЧ-1 не рассматривается как онкогенный вирус, так как основным механизмом его влияния на онкогенез считается иммуносупрессия, способствующая реактивации онкогенных вирусов. Так, риск неходжкинской лимфомы у ВИЧ-инфицированных возрастает в 10–100 раз, а риск саркомы Капоши — в 2000 раз,

причем вероятность развития опухолей вирусной природы тем выше, чем сильнее иммуносупрессия [47]. В то же время, в основном в экспериментах *in vitro*, выявлено и непосредственное влияние ВИЧ-1 на процессы онкогенеза. Так, заражение ВИЧ-1 клеточной линии первичной выпотной лимфомы приводит к реактивации герпесвируса, ассоциированного с саркомой Капоши, что обусловлено экспрессией белка Tat ВИЧ-1 [48]. Этот белок может высвобождаться из ВИЧ-1-инфицированных клеток и связываться с незараженными клетками, усиливая способность эндотелиоцитов к миграции, инвазии *in vitro*, а также активируя ангиогенез *in vivo* [49–52]. Более того, Tat ВИЧ-1 может быть вовлечен в изменение системы репарации генов в клетках, что способно привести к геномной нестабильности и их неопластической трансформации [53].

Основной механизм реализации противовирусной иммунной защиты — распознавание вирусных пептидов цитотоксическими CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитами. Онковирусы человека стараются избежать презентации своих белков и следовательно за этим киллинга зараженных ими клеток при помощи различных механизмов. Так, несмотря на то, что гены ВЭБ, вызывающие сильный иммунный ответ, начинают экспрессироваться в репликативной фазе инфекции, вирус продолжает активно размножаться. Это обусловлено множеством механизмов вирусопосредованного ускользания от иммунного надзора. Белки ВЭБ могут блокировать биосинтез молекул главного комплекса гистосовместимости класса I (МНС-I), ингибировать работу транспортного белкового комплекса TAP, ответственного за доставку пептидов к МНС, а также супрессировать транспорт молекул МНС-I и МНС-II на поверхность зараженных клеток и презентацию ими антигенов [54, 55].

Для ускользания от иммунного надзора ВГВ реализует механизмы, снижающие экспрессию компонентов МНС-I [56]. ВПЧ нарушает процессинг и презентацию антигенов, снижая экспрессию белков, входящих в состав иммунопротеасомы и транспортного комплекса TAP, а также самого МНС-I [57]. Белок p12 HTLV-1 снижает уровень МНС-I, специфически связываясь с вновь синтезируемыми молекулами этого комплекса, а также негативно регулирует экспрессию ICAM-1 и ICAM-2 [58].

Многие онковирусы способны также ускользать от эффекторных функций интерферонов (IFN) — цитокинов, вовлеченных в противовирусный иммунный ответ. Так, белок LMP-1 ВЭБ связывается с одним из сигнальных белков IFN $\alpha$ -опосредованного сигнального пути, Tyc2 [59]. HTLV-1 способен ингибировать TLR4-зависимый сигналинг [58], а белки E6 и E7 ВПЧ ингибируют транскрипцию TLR9 [60]. ВГС ингибирует

TLR3-зависимый сигнальный каскад, а также индуцирует продукцию IL-8 – антагониста IFN $\alpha$  [61, 62]. Белки герпесвируса, ассоциированного с саркомой Капоши, связываются с различными молекулами, входящими в состав сигнального каскада IFN $\alpha$ , такими как субъединицы NAR1/IFNAR2 рецептора IFN типа 1, Tyk2/Jak1 и STAT2, и ингибируют их функцию [63].

Вирусы способны экспрессировать белки, которые, ввиду своей схожести с ключевыми молекулами клетки, вовлеченными в иммунный ответ, отчасти выполняют их функции. Так, герпесвирус, ассоциированный с саркомой Капоши, экспрессирует ряд иммуномодулирующих белков, включая вирусные аналоги цитокинов [64], например, цитокина IL-33, стимулирующего продукцию Th2-ассоциированных цитокинов тучными клетками и Th2 Т-лимфоцитами [65]. Белок E7 ВПЧ также имеет значительное сходство с вовлеченными в онкогенез белками хозяйских клеток, например, с Ki-67 [66].

НК-клетки также могут участвовать в элиминации вирусной инфекции по принципу “отсутствие своего” [67], поэтому онкогенные вирусы реализуют различные стратегии их инактивации путем снижения экспрессии активирующих лигандов рецепторов NKG2D, NKp30, NKp44, NKp46, а также костимуляторных молекул ICAM-1, ICAM-2 и B7-2 [68–71].

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВО ОНКОГЕННОСТИ ВИРУСОВ

Определение причинно-следственной связи между фактом инфицирования вирусом и образованием опухолей – сложный и многостадийный процесс. Стандартом ее доказательства считается выполнение четырех постулатов Коха [72, 73], которые могут быть сформулированы так:

- патоген (в данном случае вирус) циркулирует в организмах больных особей и отсутствует в организмах здоровых;
- патоген можно изолировать от больной особи и вывести в чистую культуру;
- чистая культура микроорганизма должна вызывать болезнь при заражении здоровой особи;
- микроорганизм может быть повторно изолирован от экспериментально зараженной особи.

В то же время есть определенные сложности в следовании постулатам Коха применительно к онкогенным вирусам. Так, для них характерен длительный латентный период (несколько десятков лет) между первичной вирусной инфекцией и манифестацией опухоли. Кроме того, в связи со смазанной клинической картиной инфекции определить точное время заражения сложно и нередко невозможно. Изолировать вирус не всегда возможно в связи с тем, что его геном может быть

интегрирован в геном клетки-хозяина (это справедливо, например, для полиомавируса клеток Меркеля, ВГВ и HTLV-1). Вирусы могут влиять на онкогенез на различных стадиях развития этого процесса. Так, инфекция ВПЧ способствует хромосомной нестабильности и, соответственно, напрямую влияет на накопление генетических изменений в неопластических клетках. Вирусы гепатита, ВГВ и ВГС, способствуют поддержанию хронического воспаления – благоприятного фактора для развития опухолевого роста. Серьезное ограничение при изучении онкогенности вирусов состоит в отсутствии релевантных животных моделей для большинства из них, что затрудняет исследование механизмов вирусного канцерогенеза в условиях *in vivo* [74]. И, что немаловажно, эксперименты по заражению здоровых особей не могут быть выполнены для человека согласно этическим нормам.

Принимая во внимание ограничения применимости постулатов Коха в отношении вирусов, разработали перечень критериев [75], которые позволяют приблизиться к пониманию их онкогенности:

- пространственное распределение вирусной инфекции совпадает с таковым для соответствующего онкологического заболевания (с поправкой на другие кофакторы, например, активность ультрафиолетового излучения);
- уровень вирусспецифических маркеров (геном вируса, противовирусные антитела или вирусспецифические Т-лимфоциты) статистически значимо выше у пациентов с опухолью, но не у здоровых доноров;
- вирусспецифические маркеры присутствуют в ткани пациента до появления признаков опухолевого роста;
- профилактические мероприятия (например, вакцинация против вируса) приводят к снижению частоты встречаемости соответствующей опухоли;
- вирус способен трансформировать культуру клеток человека;
- вирус индуцирует образование соответствующих опухолей у лабораторных животных, что может быть предотвращено его нейтрализацией.

Доказательство причинно-следственной связи между заражением вирусом и развитием злокачественной опухоли может быть очень длительным. В связи с этим многие вирусы на настоящий момент имеют статус потенциально онкогенных. К ним относятся, например, полиомавирусы JC [76] и BK [77, 78], цитомегаловирус человека [79], вирус лейкоза крупного рогатого скота (ВЛКРС) [80] и др. Для каждого из этих вирусов выполняется только несколько вышеупомянутых критериев онкогенности, в то время как применимость других пока под вопросом.

## ВИРУС ЛЕЙКОЗА КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА КАК ПРИМЕР ПОТЕНЦИАЛЬНО ОНКОГЕННОГО ВИРУСА

ВЛКРС – член семейства ретровирусов, вызывающий энзоотический лейкоз крупного рогатого скота. ВЛКРС близко родственен HTLV-1, который вызывает Т-клеточную лимфому у человека [81]. У коров ВЛКРС инфицирует преимущественно CD5<sup>+</sup>IgM<sup>+</sup> В-лимфоциты, а также моноциты, макрофаги и Т-лимфоциты [82]. Инфицирование проходит, как правило, бессимптомно, однако у ~30% животных позже развиваются признаки хронического лимфоцитоза, который у 5–10% животных прогрессирует в лимфосаркому.

Жизненный цикл ВЛКРС достаточно хорошо изучен [83]. После распознавания и связывания с рецептором хозяйской клетки вирус интернализуется в клетку, РНК подвергается обратной транскрипции под действием вирусной обратной транскриптазы, после чего образовавшаяся двухцепочечная ДНК встраивается в геном клетки-хозяина. Транскрипция и дальнейшая трансляция вирусных белков приводит к сборке новых вирусных частиц, способных заражать клетки хозяина. У ВЛКРС нет определенного специфического сайта интеграции в геном, и это одна из стратегий ускользания вируса от иммунного ответа, так как ВЛКРС нередко встраивается в регионы со сниженной транскрипционной активностью, предотвращая повышенную экспрессию вирусных антигенов.

ВЛКРС может попасть в организм человека при употреблении молока или мяса инфицированных животных [84]. Кроме того, в сыворотке крови человека находят антитела к ВЛКРС [85]. В то же время вопрос, может ли ВЛКРС инфицировать клетки человека, до сих пор не имеет однозначного ответа. Так, пока не идентифицирован рецептор этого вируса на поверхности не только человеческих, но и клеток коров. Предполагается, что это дельта-субъединица комплекса 3 адапторного белка (AP3) (этот комплекс есть и на поверхности клеток человека [86, 87]), и/или молекула ICAM-3, которая связывается с белком ERVW-1, гомологичным вирусному белку SU [88].

В 2014 году Buehling и др. [89] проанализировали ткань рака молочной железы (РМЖ) человека на присутствие ДНК ВЛКРС. Выбор данной нозологии обусловлен тем, что ранее выявили ДНК этого вируса в эпителии молочных желез коров. ДНК ВЛКРС обнаружена в 44% опухолей РМЖ (общий объем выборки составил 219 случаев). Той же группой ученых [90] установлена ассоциация между наличием вирусной ДНК и возникновением РМЖ. ДНК гена *tax* ВЛКРС идентифицирована в 29% контрольных проб, 38% предраковых образцов и 59% опухолей. В исследовании, проведенном на когорте пациенток из Австралии,

показано, что ДНК ВЛКРС может присутствовать в ткани рака молочной железы задолго до образования опухоли, что позволило авторам предположить вовлеченность ВЛКРС в процесс онкогенеза [91]. Недавно в исследовании методом случай–контроль выявлена корреляция между наличием в ткани молочной железы ДНК ВЛКРС и возникновением РМЖ [92]. Наконец, при исследовании когорты пациенток из Южной Бразилии геном ВЛКРС выявляли чаще в опухолях РМЖ, чем в ткани молочной железы здоровых женщин [93].

В то же время в некоторых исследованиях не подтвержден канцерогенный потенциал ВЛКРС. Так, Giovanna с соавт. [94] показали, что ген *gag* ВЛКРС присутствует в ткани молочной железы независимо от опухолевого процесса. Zhang с соавт. [95] проанализировали 91 образец опухолевой ткани молочной железы и 160 образцов крови китайских женщин с РМЖ и ни в одном случае не обнаружили ДНК ВЛКРС. Однако по мнению Buehling [96], это исследование следует интерпретировать с осторожностью, так как для детекции ВЛКРС были использованы коммерческие наборы ПЦР, созданные для идентификации ВЛКРС у коров, поэтому их специфичности и чувствительности могло быть недостаточно при работе с образцами ткани человека. В результате метагеномного анализа 51 образца опухолей РМЖ Gillet с соавт. [97] не выявили ДНК ВЛКРС. Обсуждая возможные причины расхождения полученных результатов с данными по положительной корреляции между ВЛКРС и РМЖ, авторы считают, что это может быть связано с этническими, географическими и другими факторами, определяющими происхождение образцов, а также с методами выделения и детекции генома ВЛКРС.

## МЯСО И МОЛОКО КАК ВОЗМОЖНЫЙ ИСТОЧНИК ОНКОГЕННЫХ ВИРУСОВ И ДРУГИХ ОНКОГЕННЫХ ФАКТОРОВ

Продукты, употребляемые человеком в пищу, ввиду особенностей их термической обработки, могут быть источниками канцерогенов. Так, в процессе термической обработки мяса образуются ароматические углеводороды и другие канцерогены [98], которые могут увеличивать риск развития колоректального рака (КРР) [99–102] и других онкологических заболеваний [103]. Употребление говядины как фактора риска манифестации КРР обсуждается на примере Японии и Кореи. Частота диагностирования этого заболевания значительно выросла за последние 50 лет, что связывают с существенными изменениями в рационе питания населения этих стран после Второй мировой и Корейской войн – теперь в него включены блюда из говядины [104, 105].

Ароматические углеводороды образуются и при приготовлении блюд из рыбы и птицы, однако риск развития онкологических заболеваний при этом не увеличивается [106]. Это может быть обусловлено разнообразием методов приготовления пищи и разницей в относительной частоте их применения для говядины, рыбы и птицы. Zur Hausen & de Villiers [107] предполагают, что в говядине, наряду с канцерогенами, возникающими в процессе термической обработки, присутствуют специфические инфекционные агенты, способствующие развитию злокачественных новообразований определенных локализаций. В пользу этой гипотезы говорит показанное в некоторых исследованиях увеличение риска развития КРР и РМЖ при употреблении в пищу мяса, не прошедшего термическую обработку [106, 108].

Наиболее низок риск развития КРР среди населения таких стран, как Индия, Монголия и Боливия [107]. Большая часть населения Индии не употребляет в пищу говядину. В тех же районах страны, где говядина входит в рацион (например, в Керале, Аруначал-Прадеше, Нагаленде и Сиккиме), ее употребление считается одним из основных факторов риска развития КРР. В Монголии употребляют в пищу преимущественно мясо яков (*Bos grunniens* и *Bos mutus*), а также, как и в Боливии, коров зебу (*Bos taurus indicus*). Zur Hausen и соавт. [108] объясняют эти “не укладывающиеся” в их гипотезу факты возможными различиями в паттернах инфекционных агентов, в том числе и онкогенных, между различными породами коров.

Потенциально присутствующие в молоке и мясе коров факторы, способствующие злокачественной трансформации клеток, zur Hausen и др. [108] назвали “факторами из мяса и молока крупного рогатого скота” (“bovine meat and milk factors”, ВММФ). Предпринято несколько попыток их охарактеризовать, в результате из проб молока и сывороток крови коров выделено около 20 различных циркулирующих одноцепочечных ДНК [109–112]. Кроме того, Zhang и соавт. [113] обнаружили в образцах говядины, купленной в магазинах Сан-Франциско, парвовирусы, анелловир и полиомавирус. Как упоминалось выше, ВЛКРС также может попасть в организм человека с сырым мясом и молоком [84]. И все-таки вопрос о потенциальной опасности мяса и молока коров в аспекте развития онкологических заболеваний остается пока без ответа.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование вирусной природы опухолей человека продолжается на протяжении более 100 лет. Но поиск причинно-следственной связи и значимых корреляций между вирусной инфекцией и манифестацией опухоли очень сложен, по-

этому на сегодняшний день только 7 вирусов относят к патогенам с онкогенным потенциалом. К ним относятся ВЭБ, ВГВ, ВГС, ВПЧ, HTLV-1, а также ВГЧ-8 и полиомавирус клеток Меркеля. В отношении же других вирусов, таких как ВИЧ-1, полиомавирусы JC и BK, цитомегаловирус человека, ВЛКРС и др., собрано много фактов, подтверждающих их участия в развитии опухолевого процесса у человека, однако их роль на начальных этапах злокачественной трансформации клеток остается спорной. Дальнейшие исследования молекулярных механизмов взаимодействия вирусов с хозяйскими клетками позволят лучше понять процессы злокачественной трансформации клеток и участие в них тех или иных вирусов. Это значит, что современная концепция ранней диагностики и лечения некоторых типов злокачественных опухолей, возможно, претерпит изменения со смещением акцента на профилактическую вакцинацию, как в случае ВПЧ и рака шейки матки и ожидается для ВГВ и рака печени.

Автор благодарит академика РАН, профессора, д.б.н. Сергея Артуровича Недоспасова и чл.-корр. РАН, профессора, д.б.н. Дмитрия Владимировича Купраша за критические замечания и ценные советы в процессе подготовки этой рукописи.

Написание настоящего обзора не потребовало специального финансирования.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов исследований.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rous P. (1911) A sarcoma of the fowl transmissible by an agent separable from the tumor cells. *J. Exp. Med.* **13**(4), 397–411.
2. Stehelin D., Varmus H.E., Bishop J.M., Vogt P.K. (1976) DNA related to the transforming gene(s) of avian sarcoma viruses is present in normal avian DNA. *Nature.* **260**(5547), 170–173.
3. Зильбер Л.А., Крюкова И.Н. (1957) Геморрагическая болезнь крыс, вызванная вирусом Рауса. *Вопр. вирусологии.* **4**, 239–246.
4. Зильбер Л.А. (1946) *Вирусная теория происхождения злокачественных опухолей*. Москва: Медгиз.
5. Shope R.E. (1932) A filterable virus causing a tumor-like condition in rabbits and its relationship to virus muromatosum. *J. Exp. Med.* **56**(6), 803–822.
6. Bittner J.J. (1936) Some possible effects of nursing on the mammary gland tumor incidence in mice. *Science.* **84**(2172), 162–162.
7. Gross L. (1951) “Spontaneous” leukemia developing in G3H mice following inoculation, in infancy, with AK-Emkemic. *Exp. Biol. Med.* **76**(1), 27–32.
8. Stewart S.E., Eddy B.E., Borgese N. (1958) Neoplasms in mice inoculated with a tumor agent carried in tissue culture. *J. Natl. Cancer Inst.* **20**(6), 1223–1243.

9. Epstein M.A., Achong B.G., Barr Y.M. (1964) Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet*. **1**(7335), 702–703.
10. Dane D.S., Cameron C.H., Briggs M. (1970) Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. *Lancet*. **1**(7649), 695–698.
11. Feng H., Shuda M., Chang Y., Moore P.S. (2008) Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science*. **319**(5866), 1096–1100.
12. Sample J., Young L., Martin B., Chatman T., Kieff E., Rickinson A., Kieff E. (1990) Epstein-Barr virus types 1 and 2 differ in their EBNA-3A, EBNA-3B, and EBNA-3C genes. *J. Virol.* **64**(9), 4084–4092.
13. Vereide D.T., Sugden B. (2011) Lymphomas differ in their dependence on Epstein-Barr virus. *Blood*. **117**(6), 1977–1985.
14. Vereide D., Sugden B. (2010) Insights into the evolution of lymphomas induced by Epstein-Barr virus. *Adv. Cancer Res.* **108**, 1–19.
15. Li Y.Q., Khin N.S., Chua M.L.K. (2018) The evolution of Epstein-Barr virus detection in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Biol. Med.* **15**(1), 1–5.
16. Naseem M., Barzi A., Brezden-Masley C., Puccini A., Berger M.D., Tokunaga R., Battaglin F., Soni S., McSkane M., Zhang W., Lenz H.-J. (2018) Outlooks on Epstein-Barr virus associated gastric cancer. *Cancer Treat. Rev.* **66**, 15–22.
17. Hodin T.L., Najrana T., Yates J.L. (2013) Efficient replication of Epstein-Barr virus-derived plasmids requires tethering by EBNA1 to host chromosomes. *J. Virol.* **87**(23), 13020–13028.
18. Sultan A.A., Eltayeb Ibrahim M., Syed Sameer A., Chkir Ghedira R., Malki A., El-Sharkawy A., Al Zaidan L. (2018) Epstein-Barr virus-associated malignancies: roles of viral oncoproteins in carcinogenesis. *Front. Oncol.* **8**, 265.
19. Yuen M.-F., Chen D.-S., Dusheiko G.M., Janssen H.L.A., Lau D.T.Y., Locarnini S.A., Peters M.G., Lai C.-L. (2018) Hepatitis B virus infection. *Nat. Rev. Dis. Prim.* **4**, 18035.
20. Beasley R.P., Hwang L.Y., Lin C.C., Chien C.S. (1981) Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan. *Lancet*. **2**(8256), 1129–1133.
21. Mahale P., Engels E.A., Koshiol J. (2019) Hepatitis B virus infection and the risk of cancer in the elderly US population. *Int. J. Cancer*. **144**(3), 431–439.
22. Qu C., Chen T., Fan C., Zhan Q., Wang Y., Lu J., Lu L., Ni Z., Huang F., Yao H., Zhu J., Fan J., Zhu Y., Wu Z., Liu G., Gao W., Zang M., Wang D., Dai M., Hsia C.C., Zhang Y., Sun Z. (2014) Efficacy of neonatal HBV vaccination on liver cancer and other liver diseases over 30-year follow-up of the Qidong hepatitis B intervention study: a cluster randomized controlled trial. *PLoS Med.* **11**(12), e1001774.
23. Dubuisson J., Cosset F.-L. (2014) Virology and cell biology of the hepatitis C virus life cycle – An update. *J. Hepatol.* **61**(1), S3–S13.
24. Banerjee A., Ray R.B., Ray R. (2010) Oncogenic potential of hepatitis C virus proteins. *Viruses*. **2**(9), 2108–2133.
25. Serrano B., de Sanjosé S., Tous S., Quiros B., Muñoz N., Bosch X., Alemany L. (2015) Human papillomavirus genotype attribution for HPV6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58 in female anogenital lesions. *Eur. J. Cancer*. **51**(13), 1732–1741.
26. zur Hausen H. (2009) Papillomaviruses in the causation of human cancers – a brief historical account. *Virology*. **384**(2), 260–265.
27. zur Hausen H., Schulte-Holthausen H., Wolf H., Dörries K., Egger H. (1974) Attempts to detect virus-specific DNA in human tumors. II. Nucleic acid hybridizations with complementary RNA of human herpes group viruses. *Int. J. Cancer*. **13**(5), 657–664.
28. zur Hausen H., Meinhof W., Scheiber W., Bornkamm G.W. (1974) Attempts to detect virus-specific DNA in human tumors. I. Nucleic acid hybridizations with complementary RNA of human wart virus. *Int. J. Cancer*. **13**(5), 650–656.
29. zur Hausen H. (1977) Human papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinomas. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **78**, 1–30.
30. Danos O., Katinka M., Yaniv M. (1982) Human papillomavirus 1a complete DNA sequence: a novel type of genome organization among papovaviridae. *EMBO J.* **1**(2), 231–236.
31. Doorbar J. (2005) The papillomavirus life cycle. *J. Clin. Virol.* **32**, 7–15.
32. Joura E.A., Giuliano A.R., Iversen O.-E., Bouchard C., Mao C., Mehlsen J., Moreira E.D., Ngan Y., Petersen L.K., Lazcano-Ponce E., Pitisuttithum P., Restrepo J.A., Stuart G., Woelber L., Yang Y.C., Cuzick J., Garland S.M., Huh W., Kjaer S.K., Bautista O.M., Chan I.S.F., Chen J., Gesser R., Moeller E., Ritter M., Vuocolo S., Luxembourg A. (2015) A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N. Engl. J. Med.* **372**(8), 711–723.
33. Guo F., Cofie L.E., Berenson A.B. (2018) Cervical cancer incidence in young U.S. females after human papillomavirus vaccine introduction. *Am. J. Prev. Med.* **55**(2), 197–204.
34. Stanley M. (2014) HPV vaccination in boys and men. *Hum. Vaccin. Immunother.* **10**(7), 2109–2111.
35. Yoshida M., Miyoshi I., Hinuma Y. (1982) Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **79**(6), 2031–2035.
36. Curren R., Van Duyne R., Jaworski E., Guendel I., Sampey G., Das R., Narayanan A., Kashanchi F. (2012) HTLV Tax: a fascinating multifunctional coregulator of viral and cellular pathways. *Front. Microbiol.* **3**, 406.
37. Chang Y., Cesarman E., Pessin M., Lee F., Culpepper J., Knowles D., Moore P. (1994) Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science*. **266**(5192), 1865–1869.
38. Cesarman E., Chang Y., Moore P.S., Said J.W., Knowles D.M. (1995) Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity-based lymphomas. *N. Engl. J. Med.* **332**(18), 1186–1191.
39. Soulier J., Grollet L., Oksenhendler E., Cacoub P., Cazals-Hatem D., Babinet P., D'Agay M.F., Clauvel J.P.,

- Raphael M., Degos L. (1995) Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castlemann's disease. *Blood*. **86**(4), 1276–1280.
40. Russo J.J., Bohenzky R.A., Chien M.-C., Chen J., Yan M., Maddalena D., Parry J.P., Peruzzi D., Edelman I.S., Chang Y., Moore P.S. (1996) Nucleotide sequence of the Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (HHV8). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **93**(25), 14862–14867.
  41. Douglas J.L., Gustin J.K., Moses A. V., Dezube B.J., Pantanowitz L. (2010) Kaposi sarcoma pathogenesis: a triad of viral infection, oncogenesis and chronic inflammation. *Transl. Biomed*. **1**(2), 172.
  42. Barbera A.J., Chodaparambil J. V., Kelley-Clarke B., Joukov V., Walter J.C., Luger K., Kaye K.M. (2006) The nucleosomal surface as a docking station for Kaposi's sarcoma herpesvirus LANA. *Science*. **311**(5762), 856–861.
  43. Chiu Y.-F., Sugden A.U., Fox K., Hayes M., Sugden B. (2017) Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus stably clusters its genomes across generations to maintain itself extrachromosomally. *J. Cell Biol*. **216**(9), 2745–2758.
  44. Feng H., Taylor J.L., Benos P. V., Newton R., Waddell K., Lucas S.B., Chang Y., Moore P.S. (2007) Human transcriptome subtraction by using short sequence tags to search for tumor viruses in conjunctival carcinoma. *J. Virol*. **81**(20), 11332–11340.
  45. Spurgeon M.E., Lambert P.F. (2013) Merkel cell polyomavirus: a newly discovered human virus with oncogenic potential. *Virology*. **435**(1), 118–130.
  46. Lanoy E., Costagliola D., Engels E.A. (2010) Skin cancers associated with HIV infection and solid-organ transplantation among elderly adults. *Int. J. Cancer*. **126**(7), 1724–1731.
  47. Robbins H.A., Shiels M.S., Pfeiffer R.M., Engels E.A. (2014) Epidemiologic contributions to recent cancer trends among HIV-infected people in the United States. *AIDS*. **28**(6), 881–890.
  48. Merat R., Amara A., Lebbe C., de The H., Morel P., Saib A. (2002) HIV-1 infection of primary effusion lymphoma cell line triggers Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) reactivation. *Int. J. Cancer*. **97**(6), 791–795.
  49. Wu R.F., Gu Y., Xu Y.C., Mitola S., Bussolino F., Terada L.S. (2004) Human immunodeficiency virus type 1 Tat regulates endothelial cell actin cytoskeletal dynamics through PAK1 activation and oxidant production. *J. Virol*. **78**(2), 779–789.
  50. Mitola S., Soldi R., Zanon I., Barra L., Gutierrez M.I., Berkhout B., Giacca M., Bussolino F. (2000) Identification of specific molecular structures of human immunodeficiency virus type 1 Tat relevant for its biological effects on vascular endothelial cells. *J. Virol*. **74**(1), 344–353.
  51. Albin A., Barillari G., Benelli R., Gallo R.C., Ensoli B. (1995) Angiogenic properties of human immunodeficiency virus type 1 Tat protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **92**(11), 4838–4842.
  52. Ensoli B., Buonaguro L., Barillari G., Fiorelli V., Gendelman R., Morgan R.A., Wingfield P., Gallo R.C. (1993) Release, uptake, and effects of extracellular human immunodeficiency virus type 1 Tat protein on cell growth and viral transactivation. *J. Virol*. **67**(1), 277–287.
  53. Srivastava D.K., Tendler C.L., Milani D., English M.A., Licht J.D., Wilson S.H. (2001) The HIV-1 transactivator protein Tat is a potent inducer of the human DNA repair enzyme beta-polymerase. *AIDS*. **15**(4), 433–440.
  54. Rensing M.E., Horst D., Griffin B.D., Tellam J., Zuo J., Khanna R., Rowe M., Wiertz E.J.H.J. (2008) Epstein–Barr virus evasion of CD8<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup> T cell immunity via concerted actions of multiple gene products. *Semin. Cancer Biol*. **18**(6), 397–408.
  55. Middeldorp J.M., Pegtel D.M. (2008) Multiple roles of LMP1 in Epstein–Barr virus induced immune escape. *Semin. Cancer Biol*. **18**(6), 388–396.
  56. Chen Y., Cheng M., Tian Z. (2006) Hepatitis B virus down-regulates expressions of MHC class I molecules on hepatoplastoma cell line. *Cell. Mol. Immunol*. **3**(5), 373–378.
  57. Grabowska A.K., Riemer A.B. (2012) The invisible enemy – how human papillomaviruses avoid recognition and clearance by the host immune system. *Open Virol. J*. **6**(1), 249–256.
  58. Bai X.T., Nicot C. (2012) Overview on HTLV-1 p12, p8, p30, p13: accomplices in persistent infection and viral pathogenesis. *Front. Microbiol*. **3**, 400.
  59. Geiger T.R., Martin J.M. (2006) The Epstein–Barr virus-encoded LMP-1 oncoprotein negatively affects Tyk2 phosphorylation and interferon signaling in human B cells. *J. Virol*. **80**(23), 11638–11650.
  60. Hasan U.A., Bates E., Takeshita F., Biliato A., Accardi R., Bouvard V., Mansour M., Vincent I., Gissmann L., Iftner T., Sideri M., Stubenrauch F., Tommasino M. (2007) TLR9 expression and function is abolished by the cervical cancer-associated human papillomavirus type 16. *J. Immunol*. **178**(5), 3186–3197.
  61. Lemon S.M. (2010) Induction and evasion of innate antiviral responses by hepatitis C virus. *J. Biol. Chem*. **285**(30), 22741–22747.
  62. Wagoner J., Austin M., Green J., Imaizumi T., Casola A., Brasier A., Khabar K.S.A., Wakita T., Gale M., Polyak S.J. (2007) Regulation of CXCL-8 (interleukin-8) induction by double-stranded RNA signaling pathways during hepatitis C virus infection. *J. Virol*. **81**(1), 309–318.
  63. Giffin L., Damania B. (2014) KSHV: pathways to tumorigenesis and persistent infection. *Adv. Virus Res*. **88**, 111–159.
  64. Moore P.S., Boshoff C., Weiss R.A., Chang Y. (1996) Molecular mimicry of human cytokine and cytokine response pathway genes by KSHV. *Science*. **274** (5293), 1739–1744.
  65. Roussel L., Erard M., Cayrol C., Girard J.-P. (2008) Molecular mimicry between IL-33 and KSHV for attachment to chromatin through the H2A–H2B acidic pocket. *EMBO Rep*. **9**(10), 1006.
  66. Natale C., Giannini T., Lucchese A., Kanduc D. (2000) Computer-assisted analysis of molecular mimicry between human papillomavirus 16 E7 oncoprotein and human protein sequences. *Immunol. Cell Biol*. **78**(6), 580–585.



67. Mishra R., Welsh R., Szomolanyi-Tsuda E. (2014) NK cells and virus-related cancers. *Crit. Rev. Oncog.* **19**(1–2), 107–119.
68. Nachmani D., Stern-Ginossar N., Sarid R., Mandelboim O. (2009) Diverse herpesvirus microRNAs target the stress-induced immune ligand MICB to escape recognition by natural killer cells. *Cell Host Microbe.* **5**(4), 376–385.
69. Banerjee P., Feuer G., Barker E. (2007) Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 (HTLV-1) p12I down-modulates ICAM-1 and -2 and reduces adherence of natural killer cells, thereby protecting HTLV-1-infected primary CD4<sup>+</sup> T cells from autologous natural killer cell-mediated cytotoxicity despite the redu. *J. Virol.* **81**(18), 9707–9717.
70. Tomescu C., Law W.K., Kedes D.H. (2003) Surface downregulation of major histocompatibility complex class I, PE-CAM, and ICAM-1 following *de novo* infection of endothelial cells with Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *J. Virol.* **77**(17), 9669–9684.
71. Thomas M., Boname J.M., Field S., Nejentsev S., Salio M., Cerundolo V., Wills M., Lehner P.J. (2008) Down-regulation of NKG2D and NKp80 ligands by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus K5 protects against NK cell cytotoxicity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **105**(5), 1656–1661.
72. Cohen J.C. (2017) The evolution of Koch's postulates. In: *Infectious Diseases*. 4th ed., vol. 1. Eds Cohen J., Powderly W.G., Opal S.M. Elsevier, pp. 1–3.e1. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-6285-8.00001-0>
73. Byrd A.L., Segre J.A. (2016) Adapting Koch's postulates. *Science.* **351** (6270), 224–226.
74. Sarid R., Gao S.-J. (2011) Viruses and human cancer: from detection to causality. *Cancer Lett.* **305**(2), 218–227.
75. White M.K., Pagano J.S., Khalili K. (2014) Viruses and human cancers: a long road of discovery of molecular paradigms. *Clin. Microbiol. Rev.* **27**(3), 463–481.
76. White M.K., Khalili K. (2005) Expression of JC virus regulatory proteins in human cancer: potential mechanisms for tumorigenesis. *Eur. J. Cancer.* **41**(16), 2537–2548.
77. Tognon M., Corallini A., Martini F., Negrini M., Barbanti-Brodano G. (2003) Oncogenic transformation by BK virus and association with human tumors. *Oncogene.* **22**(33), 5192–5200.
78. Kenan D.J., Mieczkowski P.A., Burger-Calderon R., Singh H.K., Nিকেleit V. (2015) The oncogenic potential of BK-polyomavirus is linked to viral integration into the human genome. *J. Pathol.* **237**(3), 379–389.
79. Söderberg-Nauclér C., Johnsen J.I. (2012) Cytomegalovirus infection in brain tumors. *Oncoimmunology.* **1**(5), 739–740.
80. Martinez Cuesta L., Lendez P.A., Nieto Farias M.V., Dolcini G.L., Ceriani M.C. (2018) Can bovine leukemia virus be related to human breast cancer? A review of the evidence. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia.* **23**(3), 101–107.
81. Aida Y., Murakami H., Takahashi M., Takeshima S.-N. (2013) Mechanisms of pathogenesis induced by bovine leukemia virus as a model for human T-cell leukemia virus. *Front. Microbiol.* **4**, 328.
82. Panei C., Takeshima S., Omori T., Nunoya T., Davis W.C., Ishizaki H., Matoba K., Aida Y. (2013) Estimation of bovine leukemia virus (BLV) proviral load harbored by lymphocyte subpopulations in BLV-infected cattle at the subclinical stage of enzootic bovine leucosis using BLV-CoCoMo-qPCR. *BMC Vet. Res.* **9**(1), 95.
83. Kettmann R., Cleuter Y., Mammerickx M., Meunier-Rotival M., Bernardi G., Burny A., Chantrenne H. (1980) Genomic integration of bovine leukemia provirus: comparison of persistent lymphocytosis with lymph node tumor form of enzootic. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **77**(5), 2577–2581.
84. Olaya-Galan N.N., Corredor-Figueroa A.P., Guzman-Garzon T.C., Rios-Hernandes K.S., Salas-Cardenas S.P., Patarroyo M.A., Guitierrez M.F. (2017) Bovine leukaemia virus DNA in fresh milk and raw beef for human consumption. *Epidemiol. Infect.* **145**(15), 3125–3130.
85. Buehring G.C., Philpott S.M., Choi K.Y. (2003) Humans have antibodies reactive with bovine leukemia virus. *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* **19**(12), 1105–1113.
86. Suzuki T. (2003) Evaluation of the delta subunit of bovine adaptor protein complex 3 as a receptor for bovine leukaemia virus. *J. Gen. Virol.* **84**(5), 1309–1316.
87. Corredor A.P., González J., Baquero L.A., Curtidor H., Olaya-Galán N.N., Patarroyo M.A., Gutiérrez M.F. (2018) *In silico* and *in vitro* analysis of boAP3d1 protein interaction with bovine leukaemia virus gp51. *PLoS One.* **13**(6), e0199397.
88. Klimov E., Shevtsova A., Kovalchuk S. (2018) The search for a receptor for cell infection by bovine leukemia virus: data mining and signaling pathways analysis. *Annu. Res. Rev. Biol.* **28**(6), 1–4.
89. Buehring G.C., Shen H.M., Jensen H.M., Choi K.Y., Sun D., Nuovo G. (2014) Bovine leukemia virus DNA in human breast tissue. *Emerg. Infect. Dis.* **20**(5), 772–782.
90. Buehring G.C., Shen H.M., Jensen H.M., Jin D.L., Hudes M., Block G. (2015) Exposure to bovine leukemia virus is associated with breast cancer: a case-control study. *PLoS One.* **10**(9), e0134304.
91. Buehring G.C., Shen H., Schwartz D.A., Lawson J.S. (2017) Bovine leukemia virus linked to breast cancer in Australian women and identified before breast cancer development. *PLoS One.* **12**(6), e0179367.
92. Baltzell K.A., Shen H.M., Krishnamurthy S., Sison J.D., Nuovo G.J., Buehring G.C. (2018) Bovine leukemia virus linked to breast cancer but not coinfection with human papillomavirus: case-control study of women in Texas. *Cancer.* **124**(7), 1342–1349.
93. Schwingel D., Andreolla A.P., Erpen L.M.S., Frandoso R., Kreutz L.C. (2019) Bovine leukemia virus DNA associated with breast cancer in women from South Brazil. *Sci. Rep.* **9**(1), 2949.
94. Giovanna M., Carlos U.J., María U.A., Fernanda Gutierrez M. (2013) Bovine leukemia virus gene segment detected in human breast tissue. *Open J. Med. Microbiol.* **3**, 84–90.
95. Zhang R., Jiang J., Sun W., Zhang J., Huang K., Gu X., Yang Y., Xu X., Shi Y., Wang C. (2016) Lack of association between bovine leukemia virus and breast cancer in Chinese patients. *Breast Cancer Res.* **18**(1), 101.

96. Buehring G.C. (2017) Response to “Lack of association between bovine leukemia virus and breast cancer in Chinese patients”. *Breast Cancer Res.* **19**(1), 24.
97. Gillet N.A., Willems L. (2016) Whole genome sequencing of 51 breast cancers reveals that tumors are devoid of bovine leukemia virus DNA. *Retrovirology.* **13**(1), 75.
98. Cascella M., Bimonte S., Barbieri A., Del Vecchio V., Caliendo D., Schiavone V., Fusco R., Granata V., Arra C., Cuomo A. (2018) Dissecting the mechanisms and molecules underlying the potential carcinogenicity of red and processed meat in colorectal cancer (CRC): an overview on the current state of knowledge. *Infect. Agent. Cancer.* **13**(1), 3.
99. Yano M., Wakabayashi K., Tahira T., Arakawa N., Nagao M., Sugimura T. (1988) Presence of nitrosable mutagen precursors in cooked meat and fish. *Mutat. Res.* **202**(1), 119–123.
100. Sugimura T., Nagao M., Weisburger J.H. (1979) Mutagenic factors in cooked foods. *CRC Crit. Rev. Toxicol.* **6**(3), 189–209.
101. Abid Z., Cross A.J., Sinha R. (2014) Meat, dairy, and cancer. *Am. J. Clin. Nutr.* **100**(suppl. 1), 386S–393S.
102. Joshi A.D., Kim A., Lewinger J.P., Ulrich C.M., Potter J.D., Cotterchio M., Le Marchand L., Stern M.C. (2015) Meat intake, cooking methods, dietary carcinogens, and colorectal cancer risk: findings from the colorectal cancer family registry. *Cancer Med.* **4**(6), 936–952.
103. Genkinger J.M., Koushik A. (2007) Meat consumption and cancer risk. *PLoS Med.* **4**(12), e345.
104. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. (2015) Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer.* **136**(5), E359–E386.
105. Ferlay J., Shin H.-R., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D.M. (2010) Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int. J. Cancer.* **127**(12), 2893–2917.
106. English D.R., MacInnis R.J., Hodge A.M., Hopper J.L., Haydon A.M., Giles G.G. (2004) Red meat, chicken, and fish consumption and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **13**(9), 1509–1514.
107. zur Hausen H., de Villiers E.-M. (2015) Dairy cattle serum and milk factors contributing to the risk of colon and breast cancers. *Int. J. Cancer.* **137**(4), 959–967.
108. zur Hausen H., Bund T., de Villiers E.-M. (2017) Infectious agents in bovine red meat and milk and their potential role in cancer and other chronic diseases. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **407**, 83–116.
109. Falida K., Eilebrecht S., Gunst K., zur Hausen H., de Villiers E.-M. (2017) Isolation of two virus-like circular DNAs from commercially available milk samples. *Genome Announc.* **5**(17), e00266-17.
110. Whitley C., Gunst K., Muller H., Funk M., zur Hausen H., de Villiers E.-M. (2014) Novel replication-competent circular DNA molecules from healthy cattle serum and milk and multiple sclerosis-affected human brain tissue. *Genome Announc.* **2**(4), e00849-14.
111. Funk M., Gunst K., Lucansky V., Muller H., zur Hausen H., de Villiers E.-M. (2014) Isolation of protein-associated circular DNA from healthy cattle serum. *Genome Announc.* **2**(4), e00846-14.
112. Lamberto I., Gunst K., Muller H., zur Hausen H., de Villiers E.-M. (2014) Mycovirus-like DNA virus sequences from cattle serum and human brain and serum samples from multiple sclerosis patients. *Genome Announc.* **2**(4), e00848-14.
113. Zhang W., Li L., Deng X., Kapusinszky B., Delwart E. (2014) What is for dinner? Viral metagenomics of US store bought beef, pork, and chicken. *Virology.* **468–470**, 303–310.

## HUMAN ONCOGENIC VIRUSES: OLD FACTS AND NEW HYPOTHESES

A. V. Bogolyubova\*

Center for Genetics and Life Sciences, Educational Center “Sirius”, Sochi, 354340 Russia

\*e-mail: apollinariya.bogolyubova@gmail.com

Numerous studies on the nature of neoplastic growth were demonstrated that oncogenic viruses can be one of the causes of cancer. According to various estimates, about 10–20% of all human tumors are caused by infectious agents of viral nature. For example, Epstein–Barr virus (EBV), hepatitis B and C viruses, human papillomavirus (HPV), human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1), human herpesvirus type 8 (HHV-8) and Merkel cell polyomavirus are implicated in tumor initiation. At the same time, the long period between infection and the manifestation of cancer significantly complicates the search for a causal relationship between the presence of the virus and malignant transformation. Accordingly, the question regarding the involvement of some viruses in the initiation of the tumor process in human still remains unresolved.

**Keywords:** oncogenic viruses, cancer, immunity, colorectal cancer, zoonotic infections