

DOI: <http://www.doi.org/10.36719/2707-1146/11/5-10>

Rübayə Qədir qızı Əbilova

Azərbaycan Tibb Universiteti
biologiya üzrə fəlsəfə doktoru, baş elmi işçi
filosof8083@gmail.com

Gülnarə Alışa qızı Cəfərova

Azərbaycan Tibb Universiteti
biologiya üzrə fəlsəfə doktoru
Xeyalcafarov4@gmail.com

Hafiz Maarif oğlu Osmanov

Azərbaycan Tibb Universiteti
kiçik elmi işçi
biochemistrydep.amu@gmail.com

XƏRÇƏNG XƏSTƏLİKLƏRİNİN YARANMASINDA VİRUS VƏ BAKTERİYALARIN ROLU

Açar sözlər: xərçəng, virus, bakteriya

The role of viruses and bacteria in the development of cancer

Summary

Recently, there have been some scientific studies proving the role of viruses and bacteria in the development of cancer. Among them are eighteen types of pathogens (*Helicobacter pylori*, hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), *Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis*, *Schistosoma haematobium*, human papillomavirus (HPV), Barr (EBV) virus, Ephthia virus-human cell 1 (HTLV-1), human herpes virus type 8 (HHV-8) and human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1), belong to group 1 carcinogens. Further study of the role of viruses and bacteria in the development of cancer is of great importance for the early prevention of cancer.

Key words: cancer, viruses, bacteria

Xərçəng xəstəliklərinin geniş yayılması və yüksək letallıq səviyyəsi səhiyyənin ən aktual problemlərindən biridir. Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatının (ÜST) verdiyi məlumatlara əsasən hər il dünyada 10 milyona yaxın yeni xərçəng xəstəliyi qeydə alınır və 2025-ci ilədək onların sayı 20 milyona çatacaqdır. Hər il dünyada 7,5 milyon nəfər xərçəng xəstəliyindən vəfat edir və ən çox ölüm halı isə ağciyər (1,80 mln. nəfər), yoğun və düz bağırsağ xərçəngindən (935 000 nəfər) qeydə alınmışdır (1). Bəzi tədqiqatçıların mülahizələrinə görə, viruslar, bakteriyalar və parazit helmintlər xərçəngin yaranma riskini artırabilir. İnfeksiyalar şişlərin yaranmasında mühüm rol oynayan amillər arasında 3-cü yeri tutur və bu xəstəlikdən ölüm nisbətində 10% təşkil edir (2-6). Belə ki, papilloma virusu ilə uşaqlıq boynu xərçəngi, *Helicobacter pylori* ilə mədə xərçəngi arasındakı əlaqələr sübut edilmişdir. Bundan əlavə, *Schistosoma haematobium* sidik kisəsi xərçəngində, *Clonorchis sinensis* və *Opisthorchis viverrini* isə xolangiokarsinomanın inkişafında kanserogen amil hesab edilir (2, 3, 7).

Bizim təqdim etdiyimiz məqalədə xərçəngin yaranmasında rol oynayan müxtəlif virusların və bakteriyaların epidemiologiyası, onkogenezdə mexanizmi haqqında məlumatlar verilmişdir.

Ehtimal edilir ki, mikrorqanizmlərin toksik və genotoksik metabolitləri xronik iltihab prosesi və ya immun cavabı induksiya edərək onkogenezdə iştirak edir. Bəzi viruslar hüceyrələrin böyümə və proliferasiya siqnallarının ötürülməsini pozmaqla və ya xronik iltihab yaratmaqla xərçəngə səbəb ola bilər. Bundan əlavə, bəzi infeksiyalar immun sistemini zəiflədərək orqanizmin xərçəngin yaranmasında iştirak edən digər mikroorqanizmlərlə mübarizə qabiliyyətini azaldır (2).

Şimali Korolina Universitetindən olan amerikalı alimlər “Trends in Molecular Medicine” jurnalında bakterial və digər infeksiyaların xərçəngin inkişafında roluna dair çap etdikləri məqalədə göstərir ki, selikli qişada epitel hüceyrələrinin membranlarına nüfuz edə bilən qlikoproteinlər xüsusi müdafiə təbəqəsi yaradır. İnfeksiyalara yoluxma zamanı qlikoproteinlərin strukturunda, xüsusilə də hüceyrə daxilində yerləşən domendə dəyişikliklər mikrobun eliminasiyasına və yaxud da infeksiyon mənşəli iltihabın inkişafına səbəb ola bilər. MUC1 qlkioproteini strukturu öyrənilən ilk musindir və əsasən mədəaltı vəzidə, süd vəzilərdə, ağciyərlərdə, mədədə və qaraciyərdə rast gəlinir. MUC1 bakteriyalarla birləşdikdə onun xarici hissəsi daxili domendən ayrılır. Ona fosfor qalıqları birləşərək iltihab sitokinlərinin sintezi, epitelial hüceyrələrin adheziyası, hüceyrənin proqramlaşmış ölümü – apoptoz kimi bir sıra müxtəlif proseslərə başlanğıc verir. Hüceyrədaxili bakteriyaların və ibtidai parazitlərin apoptozu bloklaması geniş miqyasda təsdiqini tapmışdır. MUC1-in hüceyrədaxili domeni bakteriyalarla birləşdikdə apoptozun və hüceyrə tsiklinin tənzimlənməsində iştirak edən NF-kB transkripsiya amilinə təsir göstərir. Hüceyrədaxili bu siqnal yolu iltihaba, autoimmun xəstəliklərin və xərçəngin inkişafına səbəb ola bilər (2, 3, 8).

Xərçəng üzrə Beynəlxalq araşdırmalar agentliyi (İARC) tərəfindən Epştey, n-Barr (EBV) virusunun, insan papilloma virusunun (HPV), hepatit B və C viruslarının, Herpes virusu – 8-in (HHV-8) və insanın hüceyrə tipli limfotrop virusunun (HTLV-1) xərçəng xəstəliyinin yaranması mexanizmlərində rolu olması qəbul edilibdir. Təkamül nəzəriyyəsi baxımından, virus üçün sahib-hüceyrənin immun sistemindən yayınması və çoxalması daha əlverişlidir (9-12).

Epşteyn-Barr (EBV) virusu, əsasən mononukleoz, həmçinin müəyyən növ limfomalar (Xoçkin limfoması, Berkit limfoması, T-hüceyrə tipli limfoma və mədə xərçəngi) və nazofaringial karsinoma (burun-boğaz xərçəngi) yarada bilər. Bu virus daha çox öpüş, ümumi diş fırçası və ya stəkandan istifadə zamanı ağız suyu vasitəsilə ötürülür. Həmçinin cinsi yolla, qan köçürülməsi və orqan transplantasiyası zamanı yayılması faktları da mövcuddur. Dünyada 90% insanlar bütün ömür boyu bu virusa yoluxsalar da, əksəriyyətində heç bir simptom müşahidə edilmir. Bu virusa qarşı vaksin və spesifik müalicə üsulu hələlik mövcud deyil (7, 13).

Xronik HBV və HCV virusları əsasən qan vasitəsilə, çox nadir hallarda doğuş zamanı anadan uşağa və cinsi yolla ötürülür. Bu viruslar qaraciyər xərçənginin yaranmasına səbəb ola bilər. 1980-ci illərdən başlayaraq uşaqlar HBV-yə qarşı müntəzəm vaksin olunur. HCV-yə qarşı vaksin mövcud olmasa da yeni müalicə metodları bu virusun tam eliminasiyasına səbəb ola bilər (7, 14).

İnsan immunodefisit virusu (HIV) insanda qazanılmış immunçatışmazlığına səbəb olaraq xərçəngin yaranma riskini artıran digər infeksiyalara qarşı mübarizəni zəiflədir. HIV-lə yoluxmuş insanlarda Kapoşi sarkoması, limfomalar (Xoçkin), uşaqlıq boynu, ağciyər, qaraçiyər və boğaz xərçənginin yaranma riski yüksək olur (7, 15)

Papilloma virus (HPV) əsasən cinsi yolla ötürülür və uşaqlıq boynu xərçənginin yaranmasında yüksək risk amili hesab edilir. Bundan əlavə bu virus burun-boğaz boşluğu,

vulva və cinsiyyət üzvlərinin də xərçənginə səbəb ola bilər. HPV ilə yoluxma sayını azaltmaq məqsədilə bir neçə vaksin yaradılıbdır. Məsələn, bəzi ölkələrdə 11-12 yaşlarında olan uşaqların bu virusa qarşı vaksin olunması tövsiyyə edilir. HPV-nun kütləvi skirininin aparılması uşaqlıq boynu xərçənginin profilaktikasında böyük əhəmiyyət kəsb edir (7, 16).

T-hüceyrə tipli leykemiya və ya insan T-limfoması virusu-1 (HTLV-1) qeyri-xoçkin limfomasının aqressiv tipinə, böyüklərdə T-hüceyrə tipli leykemiya/limfomaya səbəb ola bilər. Bu virus qan vasitəsilə, cinsi yolla, doğuş zamanı anadan uşağa, əmizdirmə zamanı süd vasitəsilə yoluxa bilər. Bu virusla yoluxmaya əsasən Yaponiya, Karib basseyində, Cənubi Afrikada daha çox rast gəlinir. Əksəriyyət insanlarda HTLV-1 infeksiyası heç bir xəstəliyə və ya simptomla malik deyil. Bu virusa qarşı vaksin və xüsusi müalicə üsulu mövcud olmadığı üçün yoluxan şəxslərin daha məsuliyyətli yanaşması vacibdir (17).

Kapoşi sarkoması ilə bağlı olan herpes virusu (KSHV), həmçinin insan herpesi-8 (HHV-8) Kapoşi sarkomasına və Kaslman xəstəliyinə səbəb ola bilər. KSHV daha çox ağız suyu vasitəsilə yayılsa da, orqan və sümük iliği transplantasiyası zamanı ötürülməsi faktlarına da rast gəlinir. HHV-8 Afrika ölkələrində Saxaradan cənubə doğru, Mərkəzi və Cənubi Amerikanın bəzi regionlarında daha çox yayılmışdır. Bu virusla yoluxan insanların əksəriyyəti xərşəngə tutulmur və ya heç bir simptomla müşayiət olunmur (18).

Hüceyrə tipli polimavirus Merkel (MCPyV) Merkel hüceyrə karsinomasına səbəb ola bilər və dəri təması vasitəsilə yoluxur. Merkel karsinomasının yaranma riski yaşlılar arasında, o cümlədən HIV-lə yoluxmuş cavanlar arasında daha yüksəkdir. Bu infeksiya simptomsuz keçir və müalicəsi yoxdur (19).

Aparılan son tədqiqatlarda *P. falciparum* malyariya törədicisinin onkogenezdə iştirak mexanizmləri araşdırılıbdır. Hal-hazırda malyariyanın *Plasmodium* - *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* və *P. knowlesi* adlı 5 növü insanda parazitlik edir. Onlar içərisində *P. Falciparum* daha yüksək virulentliyə və bioloji müxtəlifliyə malik olub, endemik rayonlarda geniş yayılmışdır və malyariya əleyhinə olan preparatların əksəriyyətinə qarşı dözümlülük göstərir. Məlumdur ki, malyariya *Anopheles* cinsindən olan ağcaqanadların sancması nəticəsində insana yoluxur. Ağcaqanadlar vasitəsilə orqanizmə daxil olan sporozoitlər hepatositlərə daxil olaraq merozitolərə çevrilir və eritrositlərə daxil olur. Qanda eritrositləri zədələyərək onların hemoqlobinindən aminturşu mənbəyi kimi istifadə edir. Çoxsaylı epidemioloji, eksperimental və klinik tədqiqatlar göstərir ki, genetik amillərlə EBV, *P. falciparum* və AİD arasında yaranmış sinergik əlaqə Berkitt limfomasının yaranmasında risk amili kimi qiymətləndirilə bilər (20-22). Berkitt limfomasının yaranmasında və patogenezdə malyariyanın roluna dair dəqiq mexanizmlər hələ məlum olmasa da, ehtimal edilir ki, *P. falciparum* nəticəsində yaranan immunçatışmazlığı EBV ilə yoluxmuş B-hüceyrələrin artmasına səbəb olur. EBV ilə yoluxmuş B-hüceyrələrinin populyasiyaları spesifik T-hüceyrəvi immunitetin zəifləməsinə səbəb olur. EBV apoptozda iştirak edən *c-myc* translokasiyasına səbəb olaraq DNT-ni zədələyir və hüceyrədə apoptoz proseslərini inhibisiya edir, Berkitt limfomasının inkişafına gətirib çıxarır. *Plasmodium falciparum* ilə yoluxmuş eritrositlər EBV (PfEMP1) ilə yoluxmuş B-hüceyrələri ilə latent şəkildə CIDR1 α membran zülalı vasitəsilə birləşir. Bu da latent yoluxmuş B-hüceyrələrin çoxalmasına və virusun aktivləşməsinə, sitidin-deaminazanın (AID) isə ekspressiyasının artmasına səbəb olur. AID isə öz növbəsində DNT-nin parçalanmasına, *c-Myc* onkogenlərinin aktivləşməsinə səbəb olaraq somatik mutasiyalar yaradır. AID xromosomlarda, əsasən də 12 q və *c-Myc* onkogen arasındakı sahənin translokasiyanı induksiya edir. Bütün bu sadalananlar genomun qeyri-stabilliyinə, B-hüceyrələrinin proliferasiyası və diferensiasiyası

yasına səbəb olaraq B-hüceyrələrinin bədxassəli klonunun yaranmasına gətirib çıxarır (23). Bundan əlavə, malyariya ilə yoluxmuş eritrositlər dentrit hüceyrələri ilə birləşərək onların modifikasiyasına səbəb olur ki, bu da EBV-spesifik T-hüceyrə cavabının ($CD8^+$ və $CD4^+$ T-hüceyrələr) zəifləməsi və EBV ilə yoluxmuş B-hüceyrələrin, o cümlədən Berkitt limfoması klonlarının ekspansiyasının nəzarətdən çıxması ilə nəticələnir. PfEMP1-CIDR1 α qarşılıqlı əlaqələri B-hüceyrələrinin proliferasiyasını, iltihab mediatorlarının ekspressiyasını və plazmatik hüceyrələrinin diferensiasiyasını induksiya edir. Nəticədə İgM və sitokinlərin sekresiyası artır. Poliklonal B-hüceyrələrinin proliferasiyasının artması isə bədxassəli B-klonlarının yaranmasına şərait yaradır (24).

Hələlik, viruslardan fərqli olaraq bakteriyalar xərçəngin yaranmasında əsas səbəb kimi baxılmır. Yalnız bir neçə bakteriya göstərilir ki, onların xaric etdiyi toksinlər və digər metabolitlər DNT-ni zədələyərək, o cümlədən iltihab prosesini sürətləndirərək bədxassəli törəmələrin inkişafına gətirib çıxara bilər. Hal-hazırda mədə xərçəngi və limfomasının yaranmasında risk amillərindən biri olan *Helicobacter pylori* və sidik kisəsi karsinoması ilə bağlı olan *Salmonella typhi* kimi 2 geniş yayılmış bakteriyalar qrupunun xərçəngin etiologiyasında müəyyən rolunu olduğu qəbul edilir. Ehtimal edilir ki, xərçəngin yaranmasında risk qrupuna daxil olan digər bakteriyalar da mövcuddur və bu sahədə tədqiqatların aparılması zəruridir. Bir çox bakteriyaların (*Escherichia coli*, *Fusobacterium nucleatum*, *Salmonella Typhi*, *Chlamydia trachomatis* və bir sıra mikoplazmalar) və ibtidailərin (*Cryptosporidium parvum*, *Trichomonas vaginalis*, *Trypanosoma cruzi*, *Toxoplasma gondii*) xərçəngin yaranmasında roluna dair sübutların sayı artmaqdadır (11).

Helicobacter pylori (*H. pylori*) mədə xərçənginin, mədənin selikli qişasının limfomasının, mədədə MALT limfomasının yaranmasında əsas risk amillərindən biridir. Bu infeksiya çirklənmiş su və qıdadan istifadə zamanı, həmçinin daşıyıcı insanlardan yoluxa bilər. *H. pylori* ilk dəfə *O. Viverni* tərəfindən bağırsaqlarda tapılıb və ehtimal edilir ki, bu bakteriya iltihabtörədici sitokinlərin yüksək ekspressiyasını artırır, daha ağır hepatobilyar xəstəlik - xolangiokarsinomanın inkişafına səbəb olur. 2018-ci ildə amerikalı alimlər tərəfindən 49 nəfər mədə xərçəngi olan xəstədə bu bakteriyayı aşkarlanıb. Müəyyən edilibdir ki, *H. pylori* ilə yoluxan immun hüceyrələrində mikro RNT MiR130b adlı maddə sintez edilir. Bu maddənin miqdarı ilə toxumalarda baş verən dəyişikliklər arasında korrelyasiya əlaqələri müəyyən edilibdir. Ehtimal edilir ki, qanda bu biomarkerin analizi mədə xərçənginin vaxtında aşkarlanmasına imkan verə bilər (25).

Haemophilus influenzae tənəffüs yolları infeksiyası, o cümlədən pnevmoniya yaradır. Ağciyərlərin obstruktiv xəstəlikləri zamanı tənəffüs yollarında bu bakteriyaların çoxsaylı koloniyaları aşkarlanır. Müəyyən edilmişdir ki, bu bakteriya MUC1 ilə qarşılıqlı təsirdə olaraq ağciyər adenokarsinomasının yaranmasında əsas risk amilidir (26).

Bağırsaqların şişlərinin, o cümlədən kolorektal və sidik kisəsi xərçənginin yaranmasında *Escherichia coli* –nin onkogen amil kimi rolu sual altındadır, belə ki, bu bağırsaqların çöpü MUC1 ilə qarşılıqlı təsirdə olaraq iltihab prosesini fəallaşdırır (27).

Beləliklə, virus və bakteriyalarla xərçəng xəstəlikləri arasındakı əlaqələrə dair bir çox dəlillər mövcud olsa da onların onkogenezdə rolu tam araşdırılmayıb. Bu istiqamətdə funksional tədqiqatların aparılması zəruridir.

References

1. Ferlay J., Ervik M., Lam F. [et al.] Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020 (<https://gco.iarc.fr/today>, по состоянию на февраль 2021 г.).

2. Botelho M.C., Richter J. Editorial: Parasites and Cancer. *Frontiers in Medicine*, 2019, 6.
3. Frontiers. "Parasitic worms cause cancer - and could help cure it." *ScienceDaily*. *ScienceDaily*, 25 March 2019. <www.sciencedaily.com/releases/2019/03/190325110313.htm>.
4. Van Tong H., Brindley P.J., Meyer, C.G. [et al.] Parasite Infection, Carcinogenesis and Human Malignancy. *EBioMedicine*. 2017, N15, p.12-23.
5. Bouvard V., Baan R., Straif K. [et al.] A review of human carcinogens—part B: biological agents. *Lancet Oncol*. 2009, v.10(4), p. 321–322.
6. Bose M. Mukherjee, P. Microbe–MUC1 Crosstalk in Cancer-Associated Infections // *Trends in molecular medicine*, 2020, v.26 (3), p.324-336.
7. Незримые убийцы, <https://lenta.ru/articles/2019/11/22/cancer/> 00:05, 22 ноября 2019.
8. Gao L-Y, Kwaik YA. The modulation of host cell apoptosis by intracellular bacterial pathogens. *Trends in Microbiology*. 2000, v. 8(7), p. 306-13.
9. De Martel C., Georges D., Bray F. [et al.] Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health*. 2020, v. 8(2), p. 180-190.
10. Dheilly N.M., Ewald P.W., Brindley P.J. [et al.] Parasite-microbe-host interactions and cancer risk. *PLoS Pathog*. 2019, v.15(8):e1007912.
11. Garrett W.S. Cancer and the microbiota. *Science (New York, NY)*. 2015, v. 348(6230), p. 80–6.
12. IARC Biological agents. Volume 100 B. A review of human carcinogens. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum. 2012, 100(Pt B), p. 1–441.
13. Asito A.S., Piriou E., Odada P.S. [et al.] Elevated *anti-Zta* IgG levels and EBV viral load are associated with site of tumor presentation in endemic Burkitt's lymphoma patients: a case control study. *Infect Agent Cancer*, 2010, N 5, p. 13.
14. Ringelhan M., McKeating J.A., Protzer U. Viral hepatitis and liver cancer [published correction appears in *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2017, 372(1732):20160274.
15. Yarchoan R., Uldrick, T.S. HIV-Associated Cancers and Related Diseases. *N Engl J Med*. 2018, v. 378(11), p. 1029-1041.
16. Mattoscio D., Medda A., Chiocca S. Human Papilloma Virus and Autophagy. *Int J Mol Sci*. 2018, v.19 (6):1775.
17. Tagaya Y., Gallo R.C. The Exceptional Oncogenicity of HTLV-1. *Front Microbiol*. 2017, v. 8:1425.
18. Hussein H.A.M., Alfihli M.A., Pakala P. [et al.] miRNAs and their roles in KSHV pathogenesis. *Virus Res*. 2019, v. 266, p. 15-24.
19. DeCaprio J.A. Merkel cell polyomavirus and Merkel cell carcinoma. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2017, v.19; 372(1732): 20160276.
20. Hay S.I., Okiro E.A., Gething P.W. [et al.] Estimating the global clinical burden of *Plasmodium falciparum* malaria in 2007. *PLoS Med*. 2010;7(6).
21. Torgbor C., Awuah P., Deitsch K. [et al.] A Multifactorial Role for *P. falciparum* Malaria in Endemic Burkitt's Lymphoma Pathogenesis. *PLoS Pathog*. 2014, v. 10(5):e1004170.
22. Chene A., Donati D., Guerreiro-Cacais A.O. [et al.] A molecular link between malaria and Epstein-Barr virus reactivation. *PLoS Pathog*. 2007, v.3(6).
23. Robbiani D.F., Deroubaix S., Feldhahn N. [et al.] Plasmodium infection promotes genomic instability and AID-dependent B cell lymphoma. *Cell*. 2015, v.162(4), p.727–737.

24. Chattopadhyay P.K., Chelimo K., Embury P.B. [et al.] Holoendemic malaria exposure is associated with altered Epstein-Barr virus-specific CD8(+) T-cell differentiation. *J. Virol.* 2013, v. 87(3), p. 1779–1788.
25. Lee Y.C. Chiang T.H., Chou C.K. [et al.] Association Between *Helicobacter pylori* Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2016, v.150(5), p.1113-1124.
26. Sriram, KB, Cox, AJ, Sivakumaran, P. [et al.] Non-typeable *Haemophilus Influenzae* detection in the lower airways of patients with lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease. *Multidiscip Respir Med.* 2018, Apr 9;13:11.
27. Bonnet M., Buc E., Sauvanet P. [et al.] Colonization of the human gut by *E. coli* and colorectal cancer risk. *Clin Cancer Res.* 2014, v.15;20(4), p. 859-67.

Göndərilib: 05.08.2021

Qəbul edilib: 17.08.2021