

# Virusinfektio – monimuotoinen syövän aiheuttaja

Maailmanlaajuisesti virusinfektiot ovat yleinen syy syövän synnylle. Syöpävirusista tavallisimpia ovat ihmisen papilloomavirukset, jotka aiheuttavat muun muassa kohdunkaulasyöpää. Lisäksi etenkin kehitysmaiden ongelmana ovat hepatiittiviruksista johtuvat maksasyövät sekä usein HIV-infektioon liittyvä, herpesviruksen (KSHV) aiheuttama Kaposin sarkooma. Epstein–Barrin virus puolestaan aiheuttaa usean tyyppisiä lymfoomia sekä nenänielun syöpää. Syöpäviruksiin luetaan myös ihmisen T-lymfotrooppinen virus ja Merkelin solun polyoomavirus. Syöpävirusinfektiot aiheuttavat syöpää kullekin virukselle tyyppillisellä mekanismilla. Ne pyrkivät pitämään isäntäsolunsa hengissä ja häiritsevät samalla onkogeneeillään muun muassa solujen lisääntymistä ja ohjelmoitunutta solukuolemaa. Virusperäisiä syöpiä voidaan ehkäistä tehokkaimmin vähentämällä syöpävirusinfektioiden esiintyvyyttä rokotusten avulla sekä puuttamalla riskikäyttäytymiseen. Lisäksi infektiot tulee havaita ja hoitaa ajoissa ennen syövän kehittymistä.

**Virusinfektiot** ovat osallisena 10–15 %:ssa ihmisen syövästä (Martin ja Gutkind 2008). Virusperäisiä syöpiä diagnosoidaan vuosittain maailmanlaajuisesti 1,3 miljoonaa ja ne johtavat miljoonan potilaan kuolemaan. Nämä arviot sisältävät vain tunnettujen syöpävirusien aiheuttamat tapaukset, mutta on mahdollista, että useammillakin syöväillä on infektioitausta. Nykyään ihmisen syöpäviruksia tunnetaan seitsemän, ja ne aiheuttavat hyvin monentyyppisiä kasvaimia (Saha ym. 2010) (TAULUKKO). Virusperäiset syöväet ovat etenkin kehittyvien maiden ongelma, mutta myös Suomen terveydenhuollossa on tärkeää huomioida nämä taudit ja niiden aktiivinen ehkäisy.

## Ihmisen syöpävirukset

Kaikista kasvainviruksista ihmisen **papilloomavirusten (HPV)** yhteys syövän syntyy on vahvimmin osoitettu, ja näitä viruksia pidetään välttämättömänä edellytyksenä kohdunkaulan levyepiteelisyövän synnylle (Walboomers ym. 1999). Suomessa todetaan vuosittain noin 120–160 kohdunkaulasyöpää, joista suurin osa on HPV-positiivisia. Lisäksi papilloomavirukset aiheuttavat osan muistakin sukupuolielinten ja peräaukon alueen syöväistä. Myös 20 %:ssa pään ja kaulan alueiden syöväistä löytyy HPV:n DNA:ta (Auvinen ja Paavonen 2010).

Maailmanlaajuisesti **B- ja C-hepatiittivirusten (HBV ja HCV)** aiheuttama krooninen infektio on taustalla 80 %:ssa hepatosellulaarikarsinoomista (El-Serag 2012).

**Epstein–Barrin viruksen (EBV)** seroprevalenssi on 95 %, mutta syövän synty infektion seurauksena on harvinaista. EBV on liitetty monentyyppisiin syöpiin, kuten Burkittin lymfoomaan, nenänielun syöpään, Hodgkinin lymfoomaan sekä mahasyöpään. Lisäksi EBV-infektio on yhdistetty lymfoproliferatiiviseen sairauteen (post-transplant lymphoproliferative disease, PTLD), jota esiintyy erityisesti luuytimen mutta myös kiinteiden elinten siirtojen yhteydessä (Kutok ja Wang 2006).

Kaposin sarkoomaan liittyvä **herpesvirus (KSHV)** on Kaposin sarkooman (KS) lisäksi kytketty primaariseen effuusiolympfoomaan ja multisentriseen Castlemanin tautiin. Endoteelisoluperäinen KS ilmenee pääasiassa iholla punertavana, punasoluja sisältävinä leesioina, jotka voivat esiintyä makuloina, papuloina tai noduluksina. Suurin osa KS-tapauksista liittyy HIV-infektioon tai muuhun immunosuppressiotilaan. Suomessa infektion seroprevalenssi on pieni ja KSHV:n aiheuttamat syö-

## TAULUKKO. Ihmisen syöpäviruset.

Virus	Suku (genomi)	Syöpätyypit	Tapauksia vuodessa koko maailmassa	Onkogeenit
Ihmisen papilloomavirus (HPV)	Papillomaviridae (DNA)	Kohdunkaulasyöpä Peräaukkosyöpä Penissyöpä Pään ja kaulan alueen syövät	561 180	E6/7
B-hepatiittivirus (HBV)	Hepadnaviridae (DNA)	Hepatosellulaarinen karsinooma	340 000	Proteiini X
C-hepatiittivirus (HCV)	Flaviviridae (RNA)	Hepatosellulaarinen karsinooma	195 000	
Epstein–Barrin virus (EBV)	Herpesviridae (DNA)	Burkittin lymfooma Hodgkinin tauti Nenänielun syöpä Elinsiirtoihin liittyvät lymfoomat	113 400	LMP1 LMP2 EBNA1, 2, 3A–C BART-miRNA:t
Kaposin sarkoomaan liittyvä herpesvirus (KSHV)	Herpesviridae (DNA)	Kaposin sarkooma Primaarinen effuusiolympooma Castlemanin tauti	102 300	vGPCR vIL-6 vBcl2 vMIPs vFlip vCyclin LANA Kapsiini B
Ihmisen T-lymfotrooppinen virus 1 (HTLV-1)	Retroviridae (RNA)	T-solulympooma	3 300	Tax
Merkelin solun polyoomavirus (MCV)	Polyomaviridae (DNA)	Merkelinsolukarsinooma	Erittäin harvinainen	T-antigeeni

vät harvinaisia. Maailmanlaajuisesti KSHV:stä johtuvia syöpiä todetaan kuitenkin yli 100 000 tapauksia vuodessa, suurin osa HIV-epidemian alueilla. KSHV on osoittautunut syöpätutkimuksessa arvokkaaksi työkaluksi, koska sen suuri genomi sisältää useita onkogeenejä, jotka toimivat solun geenien tapaan ja joita tutkimalla opitaan myös ihmisen solujen säätelystä ja syövän synnystä (Mesri ym. 2010).

**Ihmisen T-lymfotrooppinen virus 1 (HTLV-1)** löydettiin vuonna 1980 T-soluleukemiaa sairastavien potilaiden imusoluista. HTLV-infektio on oireeton vuosia, ehkä vuosikymmeniäkin. Pääasiallinen tartuntalähde on infektoitunut veri. Virusinfektion suhteen endeemisillä alueilla Japanissa ja Karibiassa jopa 10 % väestöstä on infektoitunut HTLV-1:llä, mutta iho-oireiden ja veren kalsiumpitoisuuden lisääntymisen kautta ilmestyvä T-soluleukemia kehittyy vain harvoin (Matsuo-

ka ja Jeang 2011). Suomessa tätä virusta ei ole esiintynyt vuoden 2002 jälkeen.

Uusin ihmisen syöpävirus on **Merkelin solun polyoomavirus (MCV)**, joka löydettiin merkelinsolukarsinoomasta vuonna 2008 (Feng ym. 2008). Kyseessä on aggressiivinen neuroendokriininen ihosyöpä, joka ilmenee yleensä pään ja kaulan iholla pieninä kohoumina. Taudin aikainen tunnistaminen ja hoitaminen on tärkeää, sillä paikallisen leviämisen ja metastasoimisen riski on suuri. Kuolleisuus tautiin on noin 33 %. Sairaus on harvinainen, ja sen ilmaantuvuus Suomessa on 0,11/100 000 (Kukko ym. 2012). Tautia tavataan lähinnä vanhuksilla ja immunosuppressoiduilla potilailla. Myös liiallinen altistuminen auringolle lisää todennäköisyyttä sairastua merkelinsolukarsinoomaan. Mahdollisesti väestön ikääntymisen vuoksi tauti onkin lisääntymässä ainakin Yhdysvalloissa (Becker 2012).

## Mikä tekee viruksesta syöpävirus?

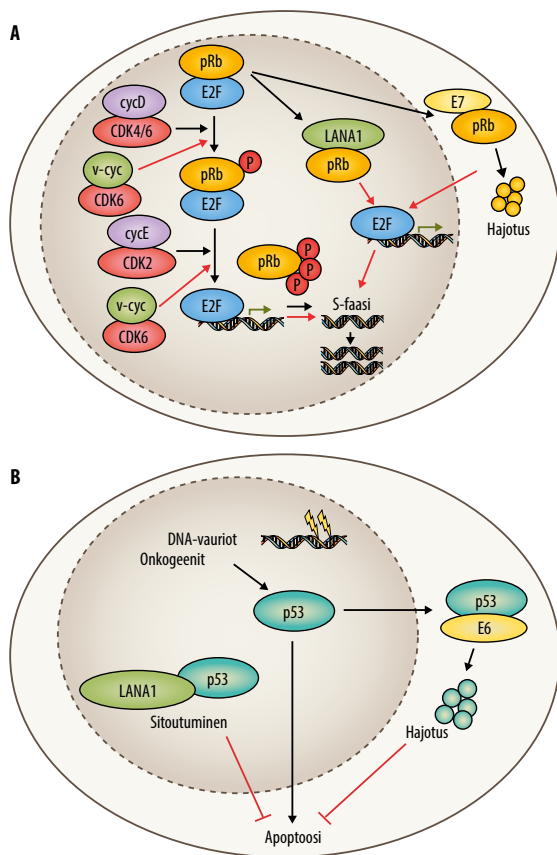
Virukset tarvitsevat lisääntyäkseen isäntäsolun. Tätä varten ne ovat kehittäneet mekanismeja, joiden avulla kyseinen solu pysyy hengissä. Siten monet virukset lisäävät isäntäsolun jakautumista sekä kiihdyttävät sen aineenvaihduntaa ja telomeraasiaktiivisuutta. Lisäksi ne estävät ohjelmoitunutta solukuolemaa. Syöpävirus ovat mestareita vastustamaan ja väistämään elimistön luonnollista ja hankinnaista immuniteettia. Näiden samojen mekanismien häiriöt ovat osallisena myös syövän synnyssä, joten syöpävirusen kasvaimia aiheuttava kyky onkin lähinnä viruksen lisääntymisen sivutuote. Monet virusinfektiot aiheuttavat kroonisen tulehdusreaktion, joka puolestaan lisää solujen jakautumista ja siten DNA-vaurioiden mahdollisuutta. Seurauksena on myös immuunitoiminnan yleinen häiriö. Nämä tekijät yhdessä edesauttavat syövän patogeneesiä.

**Isäntäsolu-virus-vuorovaikutukset eri syöpävirusryhmissä.** Eri virukset vaikuttavat eri tavoin syöpää aiheuttaviin mekanismeihin (Ojala ja Vaheri 2010). Transdusoivat eli geneettistä materiaalia siirtävät retrovirukset olivat merkittävässä osassa onkogeneenien (eli syöpägeenien) löytämisessä, kun huomattiin, että nämä virukset kantavat genomissaan muuntuneita ihmisen soluista kaapattuja proto-onkogenejä (esisyöpägeenejä), joiden toiminta muutti soluja. Toisentyypiset, ei-transdusoivat retrovirukset puolestaan saattavat isännän genomiin integroitua aktivoimaan proto-onkogeneenin ilmentymistä normaalista poikkeavalla tavalla. HTLV-1 taas on hitaasti transformoiva retrovirus, joka tuottamallaan virusproteiinilla (Tax) yliaktivoi solun geenien toimintaa. Se aiheuttaa syövän kuitenkin hitaasti ja harvoin. Ihmisen syöpävirusista HTLV-1:n (retrovirus) ja C-hepatiittiviruksen (flavivirus) genomi muodostuu RNA:sta. Muut ihmisen syöpävirus ovat DNA-viruksia, jotka aiheuttavat solujen transformaatiota kullekin virukselle tyypillisellä mekanismilla.

**Vaikutukset solusykliin.** Normaalisissa solunjakautumisissa solusyklin tiukka säätely on

tärkeää. Solusykliinissä jaksoittain ilmentyvät sykliinimolekyylit sitoutuvat spesifisten kinaasiensa kanssa ja fosforyloivat retinoblastooma-proteiinia (pRb). Fosforylaatio vapauttaa transkriptiosäätelijä E2F-molekyylin pRb-E2F-kompleksista ja sallii solusyklin etenemisen DNA-synteesivaiheeseen (S). Virukset ovat kehittäneet monenlaisia mekanismeja, joilla ne vaikuttavat tähän säätelykohtaan ja solusyklin etenemiseen. KSHV:n v-sykliini jäljittelee solun omia sykliinimolekyylejä, sitoutuu isäntäsolun sykliinistä riippuvaan kinaasiin (CDK) ja sitä kautta edistää solusykliä. HPV:n E7-proteiini ja KSHV:n LANA puolestaan sitoutuvat suoraan pRB-proteiiniin, jonka seurauksena pRB-E2F-vuorovaikutus estyy ja solusykli etenee S-vaiheeseen (**KUVA**) (Martin ja Gutkind 2008). Lisäksi solusyklin tiukkaan säätelyyn osallistuvat stressitilanteissa ilmentyvät solusykliä estävät proteiinit p21 ja p27, jotka estävät sykliini-CDK-kompleksien muodostusta. V-sykliinin on osoitettu yhdessä CDK6-kinaasin kanssa fosforyloimalla inaktivoivan näitä estäjiä, kun taas E7-proteiini sitoutuu p21-inhibiittoriin estäen sen toiminnan (Järviluoma ja Ojala 2006).

**Ohjelmoituneen solukuoleman esto.** DNA-vaurioiden tai onkogeneenien aktivoiman epänormaalin solusyklin indusoima kasvunestäjäproteiini p53:n aktivaatio voi johtaa apoptoosiin. Monet syöpävirus ovat kehittäneet mekanismeja, joilla tämä yksi tärkeimmistä solun kasvua säätelevistä molekyyleistä voidaan inaktivoida. Näin luodaan suotuisat olosuhteet toisaalta viruksen lisääntymiselle mutta myös syövän kehittymiselle. Esimerkiksi HPV:n E6-proteiini sitoutuu p53:een ja ohjaa sen hajotettavaksi. KSHV:n LANA-proteiini taas sitoutuu p53:een ja estää sen toiminnan solusyklin pysäyttäjänä tai ohjelmoitun solukuoleman aiheuttajana (**KUVA**) (Martin ja Gutkind 2008). EBV ja KSHV koodaavat myös omia versioitaan solun apoptoosia estävistä Bcl-2-proteiiniperheen jäsenistä, kun taas EBV:n LMP1 lisää solun omien antiapoptoottisten proteiinien (Bcl-2, A20) ilmentymistä (Lehtonen ja Ojala 2006). Vastikään on myös osoitettu, että KSHV:n koodittamat mikro-RNA:t voivat estää apoptoosin



**KUVA.** Virussyövän mekanismit. **A)** Yksinkertaistettu malli ihmisen syöpävirusen vaikutuksista solusykliin. KSHV:n v-sykliini sitoutuu solun omaan sykliinistä riippuvaaseen kiinaasiin (CDK6), ja tämä kompleksi edistää solusyklin DNA-synteesivaihetta (S-faasia) fosforyloimalla pRb-proteiinia. KSHV:n LANA-proteiini ja HPV:n E7-proteiini puolestaan sitoutuvat pRb-proteiiniin, estävät sen toiminnan ja siten edistävät S-faasiin etenemistä. **B)** Malli KSHV:n LANA-proteiinin ja HPV:n E6-proteiinin vaikutuksista p53-proteiiniin, mikä estää p53-proteiinin aiheuttaman apoptoosin.

välittäjä-molekyylin eli kaspasi 3:n toimintaa (Gottwein 2012).

**Solun signaalintomolekyylien homologist ja toiminnan muuntelu.** Onkogeenisista DNA-virusista etenkin herpesvirukset ilmentävät geenejä, jotka ovat hyvin samankaltaisia solun omien signaalinvälitysgeenien kanssa. Tällaisia ovat esimerkiksi KSHV:n kemokiinireseptori vGPCR ja interleukiini 6:n homologi vIL-6. Lisäksi DNA-virukset voivat koodata proteiineja, jotka eivät ole homologisia solun proteiineille mutta jotka silti vaikuttavat solun sig-

naalinvälitykseen. Tällaisia ovat muun muassa EBV:n LMP1- ja KSHV:n K1-kalvoproteiinit. LMP1:n ilmentyminen riittää immortalisoimaan B-soluja ja aktivoimaan solun omia transkriptiotekijöitä, kuten NF- $\kappa$ -B:tä sekä AP-1:tä (Lehtonen ja Ojala 2006).

**Vaikutukset solujen erilaistumiseen.** Häiriöt solujen erilaistumisprosessissa ovat yleisiä monien syöpien synnyssä. Myös syöpävirusten on osoitettu muuttavan solujen identiteettiä. Esimerkiksi HPV estää orvaskeden solujen keratinisoitumista ja muuntaa epiteelisoluja mesenkymaalisolujen kaltaisiksi. EBV:n LMP1 voi myös estää epiteelisolujen erilaistumisen soluviljelmässä ja aiheuttaa solujen transmutaatiota. EBV:n LMP2A-proteiinin ja KSHV:n vFLIP-proteiinin taas on todettu vaikuttavan B-solujen erilaistumiseen ja sitä kautta mahdollisesti Hodgkinin lymfooman ja primaarisen effuusiolympfooman kehittymiseen (Boshoff 2011). Lisäksi olemme vastikään osoittaneet, että KSHV:n vFLIP- ja vGPCR-proteiinit muuttavat imusuonten endoteelisoluja mesenkymaalisoluikeiksi, mikä osaltaan selittää KS-leesiossa havaittavaa solujen monimuotoisuutta ja lisää infektoituneiden solujen invasiivisuutta (Cheng ym. 2011).

**Immuunipuolustuksen väistömekanismit ja tulehdusreaktio syövän synnyssä.** EBV ja KSHV häiritsevät immuunijärjestelmän liukoisten välittäjien (komplementti, interferonisyysteemi ja sytokiiniverkosto) toimintaa ja heikentävät soluvälitteistä immuunivastetta (Lehtonen ja Ojala 2006). KSHV:n ilmentämä vFLIP-geeni esimerkiksi aktivoi NF- $\kappa$ -B-signaalinvälitysreitintä, mikä puolestaan muuntaa sytokiinivasteita ja auttaa soluja välttymään ohjelmoituneelta solukuolemalta. KSHV:n koodaaman solujen IRF-geenin säätelytekijähomologin vIRF3:n sekä EBV:n EBER-RNA:iden on taas havaittu estävän interferonivasteen välittämää apoptoosia.

Virusten aiheuttamien hepatosellulaaristen karsinoomien patogeneesissä on osittain kyse kroonisesta tulehdusreaktiosta. Se aiheuttaa maksakudoksen jatkuvaa regeneraatiota, mikä johtaa lopulta fibroosiin eli maksakirroosiin ja altistaa syöpää aiheuttaville kromosomimuutoksille (El-Serag ja Rudolph 2007).

## Virusten aiheuttamille syöville altistavat tekijät ja niiden ehkäisy

Virusten aiheuttamien kasvaimien ehkäisyssä olennaista on virusinfektioiden tehokas ehkäisy ja hoito sekä muihin syöville altistaviin tekijöihin puuttuminen. Virusinfektioiden välttämiseksi on tärkeää tunnistaa tartuntareitit ja selvittää, voidaanko niihin vaikuttaa.

**Riskikäyttäytyminen.** Suomessa useat syöpävirusinfektiot tarttuvat riskikäyttäytymisen seurauksena. Tämän estämiseksi on tärkeää tunnistaa riskitilanteet sekä mahdollisuuksien mukaan puuttua niihin neuvonnalla ja muilla ehkäisevillä toimilla.

HPV tarttuu seksikontakteissa. Yhdyntöjen aloittaminen nuorena ja suuri partnerimäärä lisäävät vaaraa saada suuririskisen HPV-tyyppin infektio, kohdunkaulasyövän esiaste ja syöpä. Kohdunkaulasyövän estossa tehokkaimpia keinoja ovat esiasteiden seulonta sekä papakokeilla että HPV:n DNA-määrityksellä ja tulevaisuudessa rokottaminen ennen yhdyntöjen aloituskäytä.

Suomessa melko harvinaiset HBV (24 todennettua tartuntaa 2011) ja HCV (1132 todennettua tartuntaa 2011) tarttuvat lähinnä verikontaktissa ja erityisesti HBV myös seksikontakteissa. HBV:n ehkäisyssä tulee löytää riskihenkilöt ja rokottaa heidät. HCV-infektion tärkein vaaratekijä Suomessa on ruiskuhuumeiden käyttö. Koska HCV:hen ei vielä ole rokotetta, ehkäisyssä on olennaista tavoittaa ruiskuhuumeiden käyttäjät, jakaa puhtaita neuloja ja kannustaa niiden käyttöön. Tulevaisuudessakin virus tulee havaita ja eliminoida verituotteista ja lisäksi on suojauduttava hyvien työtapojen mukaisesti verikontakteissa.

**Muut syöville altistavat tekijät.** Immuunipressio esimerkiksi elinsiirtojen tai hoitamattoman HIV-infektion seurauksena altistaa EBV:n, KSHV:n ja HPV:n aiheuttamille syöville, joten HIV-infektion varhainen tunnistaminen ja hoito on tärkeää. HAART-lääkitys onkin vähentänyt KS-tapauksia niissä maissa, joissa se on käytössä, joskin viime aikoina on kuvattu myös potilaita, joille on ilmaantunut KS onnistuneesta HAART-lääkityksestä huolimatta. Lisäksi on osoitettu, että tupakointi,

pitkäaikainen ehkäisytablettien käyttö, muut infektiot (*Chlamydia trachomatis*) ja useat synnytykset edistävät HPV:stä johtuvien solumuutoksien kehittymistä esiasteista syöväksi (Gravitt 2012). HBV:n ja HCV:n aiheuttamien maksavaurioiden ja maksasyövän riskiä puolestaan lisäävät kaikki maksaa vaurioittavat tekijät, kuten alkoholi, tupakka ja metabolinen oireyhtymä (El-Serag 2012).

**Rokotteet.** Virusperäisistä syövästä nykyään ainoastaan kahteen voidaan vaikuttaa rokotuksin. Hyvin toimiva HBV-rokote (antigeenina HBV:n pinta-antigeeni HBsAg) on ollut saatavilla jo 1980-luvun alkupuolelta asti. Koska Suomessa HBV:n esiintyvyys on pieni, rokotetta suositellaan yleisen rokotusohjelman osana vain riskihenkilöille. Rokotteen maailmanlaajuinen käyttö on vähentänyt HBV:n esiintyvyyttä monissa maissa. Koska kroonisen HBV-infektion vaara on erityisen suuri äiti-lapsi-tartunnoissa ja HBV-rokotteen saatavuus taloudellisista syistä edelleen paikoin huono, on kroonisen HBV-infektion esiintyvyys maailmanlaajuisesti edelleen noin 5 % (Romano ym. 2011, El-Serag 2012).

Nykyisin markkinoilla on kaksi HPV-rokotetta: Gardasil, joka on suunniteltu suojaamaan syöpää aiheuttavilta, suuren riskin HPV-genotyypeiltä (HPV16 ja HPV18) ja kondyloomia aiheuttavilta tyypeiltä (HPV6 ja HPV11), sekä Cervarix, joka kohdistuu pelkästään HPV16- ja HPV18-tyyppisiin. Kaksoisokotutkimuksissa HPV-negatiivisista naisista koostuvassa aineistossa on osoitettu, että rokotteet suojaavat kyseisten virustyyppien aiheuttamilta kohdunkaulamuutoksilta lähes täydellisesti kahdeksaan vuoteen asti (Romanowski 2011). Vielä ei kuitenkaan tiedetä, kuinka kauan rokotteen teho kestää tai onko tehosterokotteille tarvetta. Vasta 20 vuoden kuluttua voimme kliinisten tutkimusten perusteella sanoa varmuudella, kuinka hyvin HPV-rokote vähentää invasiivisia kohdunkaulasyöpiä. Suomessa HPV-rokote on THL:n suosituksesta päätetty lisätä kansalliseen rokotusohjelmaan 11–12-vuotiaille tytöille kouluterveydenhuollossa (Papilloomavirustautien torjuntatyöryhmä 2011). On kuitenkin muistettava, että myös muut papilloomavirustyyppit

## YDINASIAIAT

- ▶ Ihmisen seitsemän tunnettua syöpävirsta aiheuttavat monentyyppisiä kasvaimia, ja ne ovat etiologisena tekijänä 10–15 %:ssa kaikista syövistä.
- ▶ Syöpävirstet aiheuttavat kasvaimia vaikuttamalla muun muassa solunjakautumiseen, ohjelmoituneeseen solukuolemaan, solujen erilaistumiseen ja kehon immuunipuolustusjärjestelmiin.
- ▶ Virusperäisten syöpien ehkäisyssä on olennaista estää syöpävirstinfektioita rokotuksilla, riskikäyttäytymiseen puuttumisella sekä havaitsemalla ja hoitamalla infektiot ennen syövän kehittymistä.

voivat aiheuttaa syöpiä, vaikkakin harvemmin. Näiden syiden takia seulontoja ei tule unohtaa kohdunkaulasyöpien ehkäisyssä tulevaisuudessaan (Harper ja Paavonen 2008).

Myös C-hepatiittivirukselle on yritetty aktiivisesti kehittää rokotteita, mutta siihen on liittynyt merkittäviä haasteita: virukset ovat geneettisesti heterogeenisiä ja lisäksi virusgenomi muuntuu nopeasti (Ahola ja Kaukinen 2012).

**Infektioiden hoito syövän ehkäisyssä.** HCV:hen liittyvän maksasyövän patogeneesissä on oleellista kroonisen tulehdusreaktion aiheuttama maksakirroosi. Koska HCV-infektioon ei ole toistaiseksi voitu vaikuttaa rokotuksin, on tulehduksen hoito viruslääkkeiden lisäksi ollut tärkeässä asemassa. Yhdistämällä pegyloitu interferoni- $\alpha$ -2a tai -2b ribaviriiniin (PR) on HCV-genotyypeissä 2 ja 3 viruskyyetty hävittämään 70 – 80 %:ssa tapauksista ja genotyypissä 1 43 %:ssa (Färkkilä 2010). Tuloksien parantamiseksi uusien HCV:n hoito- ja estomuotojen kehittämiseksi on ollut aktiivista (Ahola ja Kaukinen 2012). HCV-1-virusta kantavien hoitotuloksia on voitu parantaa merkittävästi liittämällä PR-hoittoon uusista proteaasineestäjistä joko bosepreviiri tai telapreviiri. Resistenssiongelmien vuoksi näitä lääkkeitä ei tule kuitenkaan käyttää yksi-

nään. Lisäksi lääkkeillä on merkittäviä haittavaikutuksia kuten makumuutokset, anemia ja ihottuma sekä lääkeaineinteraktiot. Vaiheen 2 ja 3 tutkimuksissa on useita proteaasin-, NSSA:n ja polymeraasineestäjiä ja näiden yhdistelmiä (Liang ja Ghany 2013). Yhdistämällä esimerkiksi polymeraasineestäjä sofosbuviri ribaviriiniin on saatu lupaavia tuloksia HCV-2:n aiheuttamien infektioiden hoidossa. Proteaasineestäjien ja NSSA:n estäjien yhdistelmällä on saatu myös hyviä tuloksia PR-hoidon epäonnistuttua (Liang ja Ghany 2013). Kehitteillä on terapeuttisia rokotteita, jotka tähtäävät immunitetin herättämiseen HCV:llä infektioituneita soluja vastaan (Houghton 2011).

HBV-infektion ennuste on muuttunut merkittävästi kehittyneen lääkehoidon ansiosta. Näitä ovat mm. pegyloitu interferoni ja nukleosidianalogit lamivudiini, telbivudiini, entekaviiri sekä tenofoviiri. Yhtenä mahdollisena hoitomuotona voisi tulevaisuudessa kokeilla myös immunoterapiaa, jossa kasvainsolussa ilmentyvä viruskomponenttia käytetään antigeeninä immuunivasteen laukaisemiseksi, minkä seurauksena sytotoksiset T-solut tuhoavat kasvainsolun.

## Lopuksi

Virusten syöpää aiheuttavia mekanismeja on edelleen tutkittava lisää, jotta näitä tauteja voidaan ehkäistä ja niitä vastaan pystytään kehittämään parempia hoitoja. Lisäksi jo olemassa olevien hoito- ja estomuotojen saatavuutta tulisi parantaa maailmanlaajuisesti. Myös Suomessa on muistettava nämä taudit ja asianmukainen ehkäisy, jotta niiden esiintyvyys pysyisi pienenä. ■

**PÄIVI OJALA, FT, dosentti, tutkijaprofessori**  
 Syöpäinstituutin säätö  
 Helsingin yliopisto, Biotekniikan instituutti

**PIRITA PEKKONEN, LL, tohtorikoulutettava**  
 Helsingin yliopisto, Biotekniikan instituutti

## SIDONNAISUDET

Päivi Ojala: Ei sidonnaisuuksia

Pirita Pekkonen: Ei sidonnaisuuksia

## KIRJALLISUUTTA

- Ahola T, Kaukinen P. Hepatiitti C infektion lääkehoito: kohti viruksen hävittämistä elimistöstä. *Duodecim* 2012;128:1911–7.
- Auvinen E, Paavonen J. Papilloomavirukset. Kirjassa: Huovinen P, Hedman K, Heikkinen T, Järvinen A, Meri S, Vaara M, toim. *Mikrobiologia*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2010, s. 669–88.
- Becker JC. Merkel cell carcinoma. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 7:vii81–5.
- Boshoff C. Unraveling virus-induced lymphomagenesis. *J Clin Invest* 2011;121:838–41.
- Cheng F, Pekkonen P, Laurinavicius S, ym. KSHV-initiated notch activation leads to membrane-type-1 matrix metalloproteinase-dependent lymphatic endothelial-to-mesenchymal transition. *Cell Host Microbe* 2011;10:577–90.
- El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2012;142:1264–73.
- El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007;132:2557–76.
- Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science* 2008;319:1096–100.
- Färkkilä M. C-hepatiitin hoito: miten ja milloin? *Duodecim* 2010;126:41–8.
- Gottwein E. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus microRNAs. *Front Microbiol* 2012;3:165.
- Gravitt PE. The known unknowns of HPV natural history. *J Clin Invest* 2012;121:4593–9.
- Harper DM, Paavonen J. Age for HPV vaccination. *Vaccine* 2008;26 Suppl 1: A7–11.
- Houghton M. Prospects for prophylactic and therapeutic vaccines against the hepatitis C viruses. *Immunol Rev* 2011;239:99–108.
- Järviluoma A, Ojala PM. Cell signaling pathways engaged by KSHV. *Biochim Biophys Acta* 2006;1766:140–58.
- Kukko H, Bohling T, Koljonen V, ym. Merkel cell carcinoma – a population-based epidemiological study in Finland with a clinical series of 181 cases. *Eur J Cancer* 2012;48:737–42.
- Kutok JL, Wang F. Spectrum of Epstein-Barr virus-associated diseases. *Annu Rev Pathol* 2006;1:375–404.
- Lehtonen A, Ojala PM. Herpesvirukset ja immuunijärjestelmä – virusperäisen syövän alkulähteillä. *Duodecim* 2006;122:1759–66.
- Liang TJ, Ghany MG. Current and future therapies for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2013;368:1907–17.
- Martin D, Gutkind JS. Human tumor-associated viruses and new insights into the molecular mechanisms of cancer. *Oncogene* 2008;27 Suppl 2:S31–42.
- Matsuoka M, Jeang KT. Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) and leukemic transformation: viral infectivity, Tax, HBZ and therapy. *Oncogene* 2011;30:1379–89.
- Mesri EA, Cesarman E, Boshoff C. Kaposi's sarcoma and its associated herpesvirus. *Nat Rev Cancer* 2010;10:707–19.
- Ojala P, Vaheri A. Virukset ja syöpä. Kirjassa: Huovinen P, Hedman K, Heikkinen T, Järvinen A, Meri S, Vaara M, toim. *Mikrobiologia*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2010, s. 689–97.
- Papilloomavirustautien torjuntatyöryhmä. Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen asettaman papilloomavirustautien torjuntatyöryhmän selvitys. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL). Raportti 28/2011, Helsinki 2011.
- Romano L, Paladini S, Van Damme P, Zanetti AR. The worldwide impact of vaccination on the control and protection of viral hepatitis B. *Dig Liver Dis* 2011;43 Suppl 1:S2–7.
- Romanowski B. Long term protection against cervical infection with the human papillomavirus: review of currently available vaccines. *Hum Vaccin* 2011;7:161–9.
- Saha A, Kaul R, Murakami M, Robertson ES. Tumor viruses and cancer biology: Modulating signaling pathways for therapeutic intervention. *Cancer Biol Ther* 2010;10:961–78.
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, ym. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12–9.

## Summary

### Viral infection – a diverse causative agent of cancer

Viral infections are a common cause for the development of cancer. Most common among the cancer-inducing viruses are human papillomaviruses, which cause cervical cancer among other things. Cancer viruses aim to keep their host cells alive and simultaneously use their oncogenes to interfere with cellular phenomena such as proliferation and programmed cell death. The most effective way of preventing viral cancers is to reduce the frequency of cancer virus infections by using vaccinations and by intervening in high-risk behavior. In addition, the infections must be detected and treated in advance of cancer development.