

Family: **HERPESVIRIDAE**

Sub-family: Alphaherpesvirinae:

Genera: Simplexvirus

human herpesvirus 1, 2 (HSV-1, HSV-2)

Varicellovirus Human herpesvirus 3 (VZV)

Betaherpesvirinae:

Cytomegalovirus Human herpesvirus 5 (CMV)

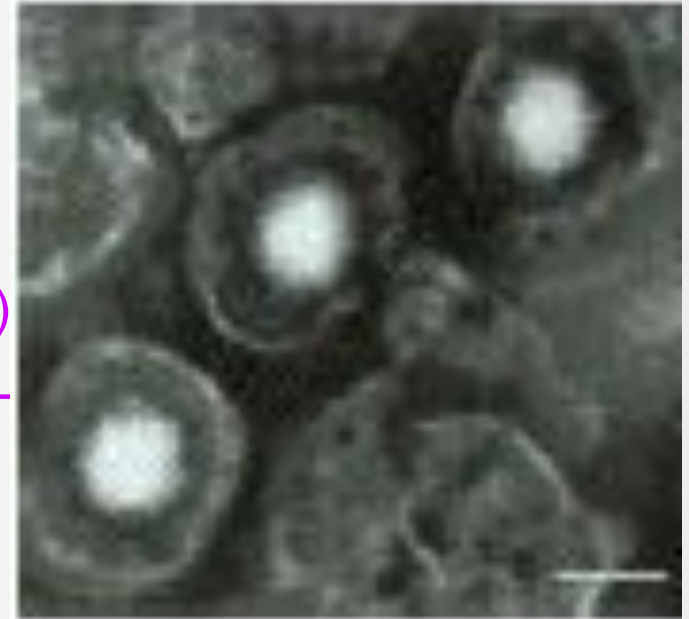
Roseolovirus human herpesvirus HHV-6, HHV-7

Gammaherpesvirinae:

Lymphocryptovirus

Human herpesvirus 4 (EBV)

Rhadinovirus Human herpesvirus 8 (KSHV) Ronit Sarid,



HERPESVIRUSES



- нейротропні I II III типи
- лімфотропні IV VI VII VIII типи
- вісцеротропні U тип

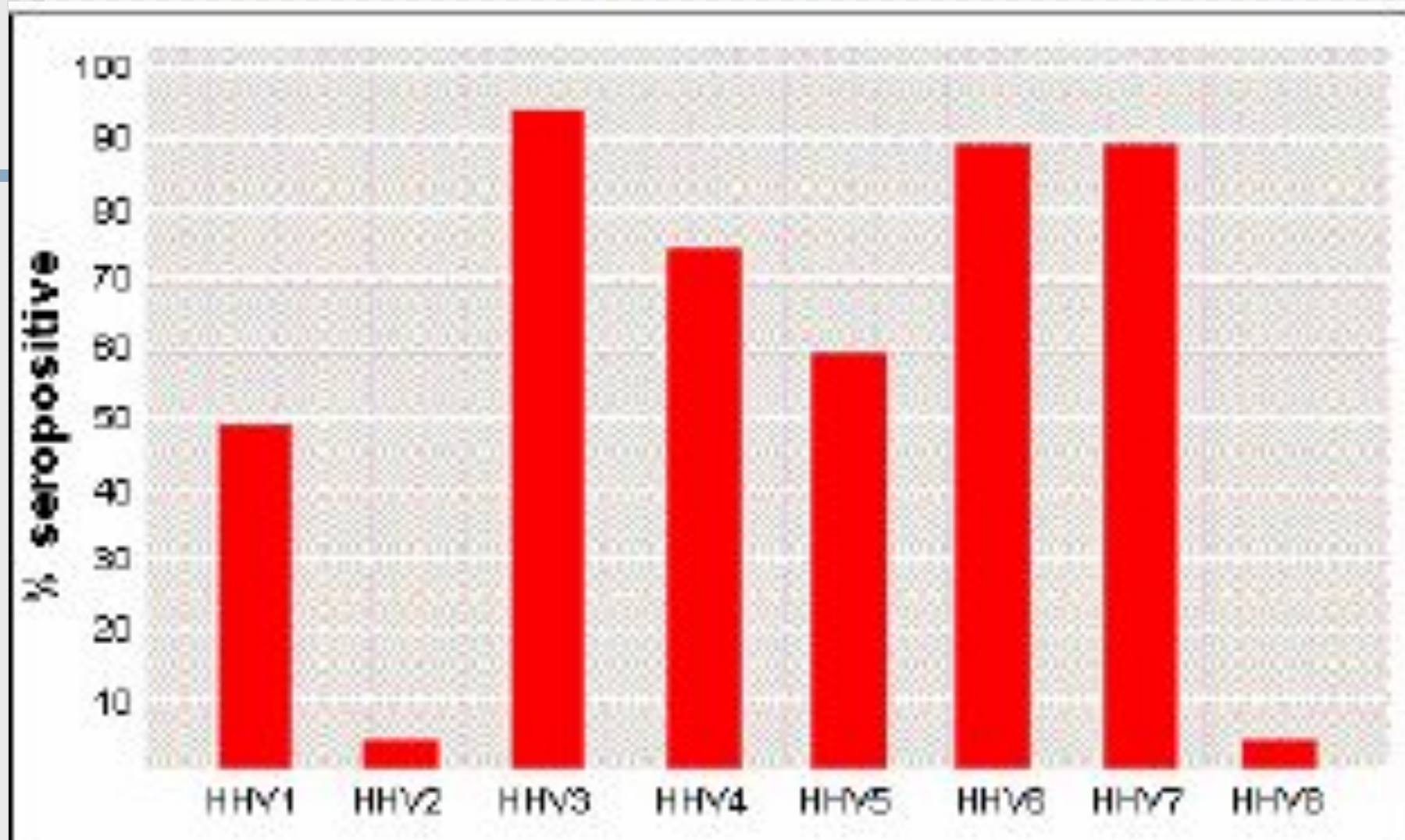
Всі герпесвіруси – лімфопроліферативні,
нейропатогенні, **системні** імунодепресанти,
всі – пантропні

Дисемінація герпесвірусів в організмі людини:

- від клітини до клітини,
- гематогенно,
- транслімфатично та трансневрально (трансаксонально).
- Зараження плоду в інфікованому організмі матері може здійснюватись гематогенним шляхом та
- трансплацентарно та трансоваріально («висхідна інфекція»).

Поширення герпесвірусів

- Більшість населення планети - у стані «здорового» носійства
- Віруси «ховаються» від імунної системи в структурах спинного (задні роги, дорсальні спінальні міжпозвонкові ганглії) або головного (базальні ядра) мозку, а також в гангліонарних тканинах (тригемінальні ганглії, тазове сплетіння, сонячне сплетіння), легко долають гематоенцефалічний бар'єр.



■ Системна дія на макроорганізм

- Віруси впливають на життєво важливі функції макроорганізму імунобіологічні системи його захисту (інтерферон–цитокіновий статус, клітинні та гуморальні імунні реакції).
- розвиток біологічного згасання (механізм старіння).
- За здатністю викликати імуносупресію,
- за спектром тканинно-органного тропізму,
- формами інфекції - хронічна персистенція , латентна безсимптомне «здорове» носійство,
- можливість інтеграції в геном клітини

Онкопотенціал герпесвірусів:

- - Лімфома Беркітта (HHV-4).
 - Назофарингеальна карцинома (HHV-4).
 - Лімфоми, лімфосаркоми (HHV-4).
 - Аденокарцинома простати (HHV-5).
 - Гемоцитобластоз, лімфоретикулез, лімфогрануломатоз (HHV-6).
 - Саркома Капоши (HHV-8).
 - Хвороба Кастльмана (HHV-8).
 - Первна ефузійна лімфома порожнин тіла людини (HHV-8).
 - В-клітинна лімфома (HHV-8).

Вірус Люке

- В природніх умовах вірус викликає аденокарциноми нирок леопардових жаб, які мешкають у водоймах Північної Америки. Особливістю таких пухлин - наявність ацидофільних внутрішньоядерних включень, характерних для вірусів герпеса.
- Вірус Люке здатний репродукуватися в клітинах нирок тільки в умовах низької температури (нижче 13). Утворення пухлин нирок у жаб істотно підвищується в умовах підвищеної температури. Вірус накопичується в організмі у великій кількості і навіть виділяється з сечею в зовнішнє середовище. В зараженому водоймищі інфекція переходить на пуголовків.

Хвороба Марека

- Хвороба Марека – висококонтагіозне лімфопроліферативне захворювання курей
- Характерні ознаки – розвиток Т-клітинних лімфом та демієлінізація периферичних нервів, печінки, гонад, м'язів, райдужки, шкіри
- Уражує до 30 % поголів'я курей, летальність 10-15 % (гостра епідемічна форма може викликати загибель 80 % поголів'я).
Хворіють курчата віком від 12 до 24 тижнів
- Хвороба розповсюджена по всьому світу

- Онкогенні герпесвіруси з роду ***Mardivirus***
- Існують три серотипи вірусу хвороби Марека:

Серотип 1 (*Gallid herpesvirus-2*)

Уражує курей

Росте на ембріональних фібробластах качки та клітинах нирки курки, повільно

Утворює малі бляшки

Серотип 2 (*Gallid herpesvirus-3*)

Уражує курей

Росте на ембріональних фібробластах курки, повільно

Утворює середні бляшки

Серотип 3 (*Meleagrid herpesvirus-1*)

Уражує індиків

Росте на ембріональних фібробластах курки, швидко

Утворює великі бляшки

Інкубаційний період

- – 13 – 150 днів

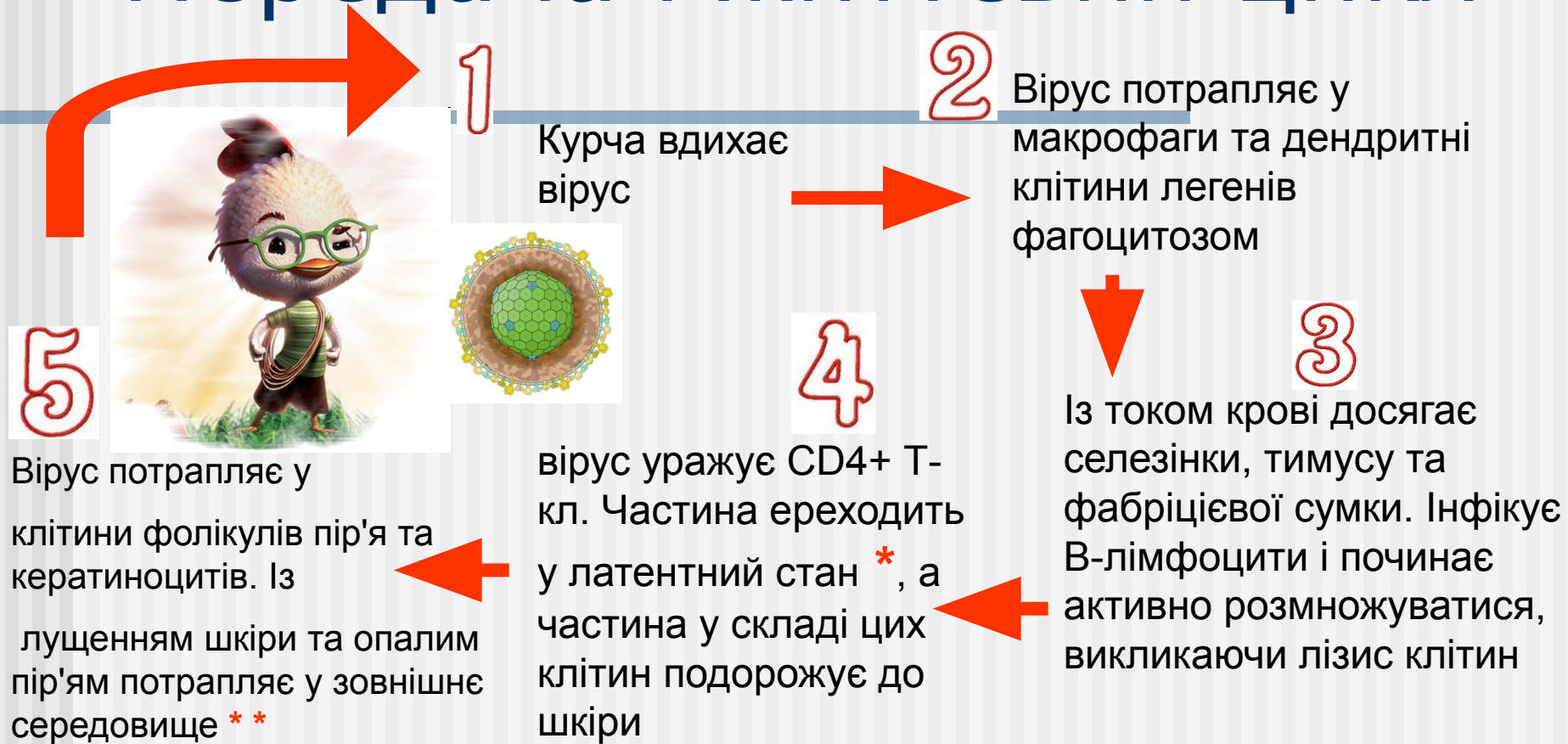
Клінічна картина

```
graph TD; A[Клінічна картина] --> B[Класична  
(хромота, відвисання крил і хвоста,  
зміна кольору райдужної оболонки ока)]; A --> C[Гостра  
(параліч, зменшення маси,  
відмова від їжі,  
ненормальна постава тіла)];
```

Класична
(хромота, відвисання крил і хвоста,
зміна кольору райдужної оболонки ока)

Гостра
(параліч, зменшення маси,
відмова від їжі,
ненормальна постава тіла)

Передача і життєвий цикл



* - Т-клітини, що несуть латентний вірус можуть давати початок Т-клітинній лімфомі курей

** - Вірус може довго зберігатися у навколишньому середовищі (до 1 року)

Патогенез

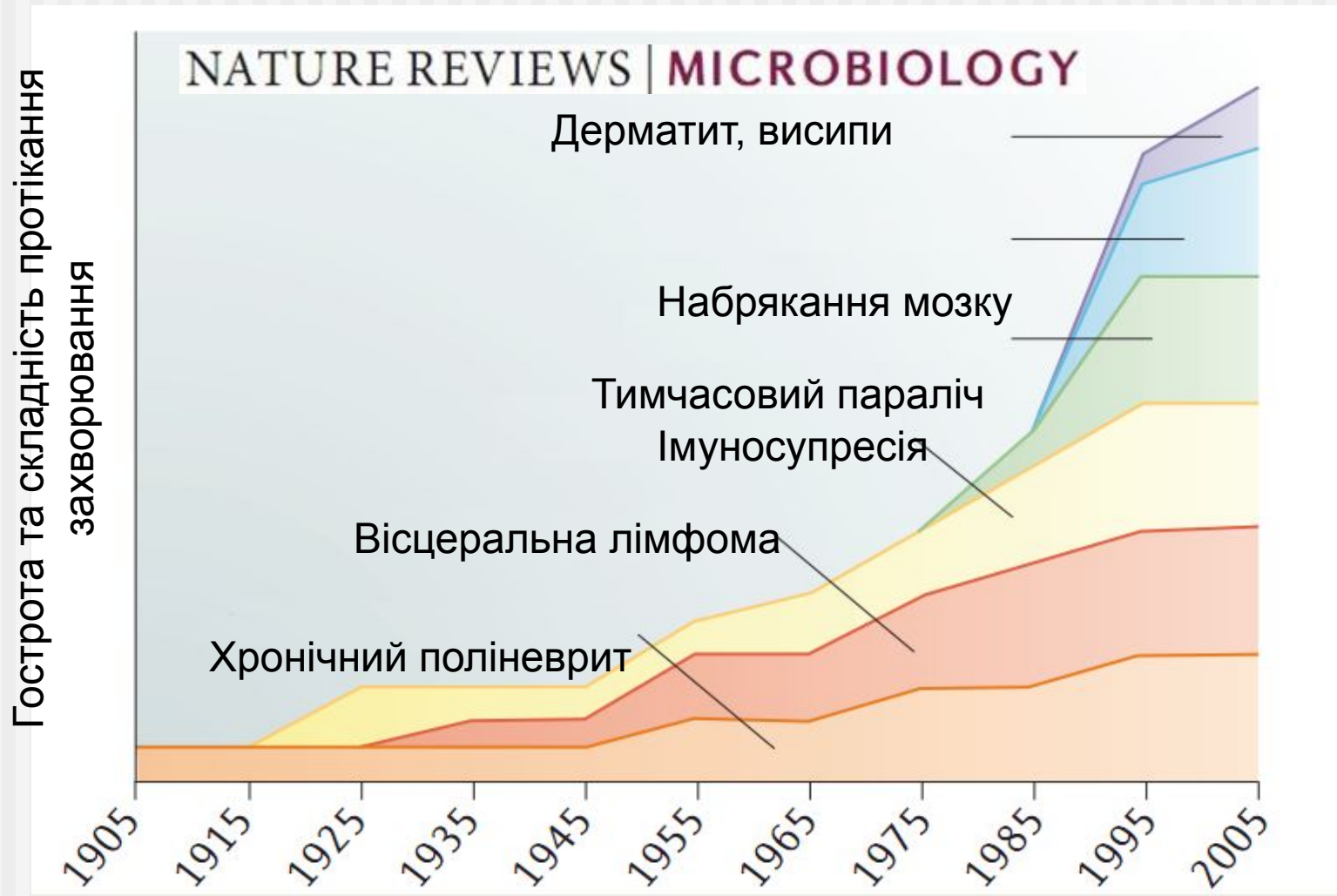
- Виділяють чотири фази інфекції
 - гостра первинна інфекція та дегенеративні зміни ранньої фази (селезінка, тимус, фабріцієва сумка)
 - латентний період (у Т-клітинах)
 - проліферативна фаза (Т-клітинна лімфома)
 - гостра вторинна інфекція на фоні імуносупресії, спричиненої лімфомаю, під час якої вірус прогресує у тканинах епітелію і **ВИХОДИТЬ НАЗОВНІ** (перестають утворюватися нормальні Т-хелпери)
- Часто потрапляння вірусу у фолікули пір'я супроводжується дерматитом

Патанатомія

- Атрофія м'язів
- Дегенеративні ушкодження периферичних нервів
- Лімфоматозні утворення сало-подібної консистенції у гонадах, печінці, клітковині шкіри, серцевому та інших м'язах, селезінці, легенях



Еволюція патологічного впливу

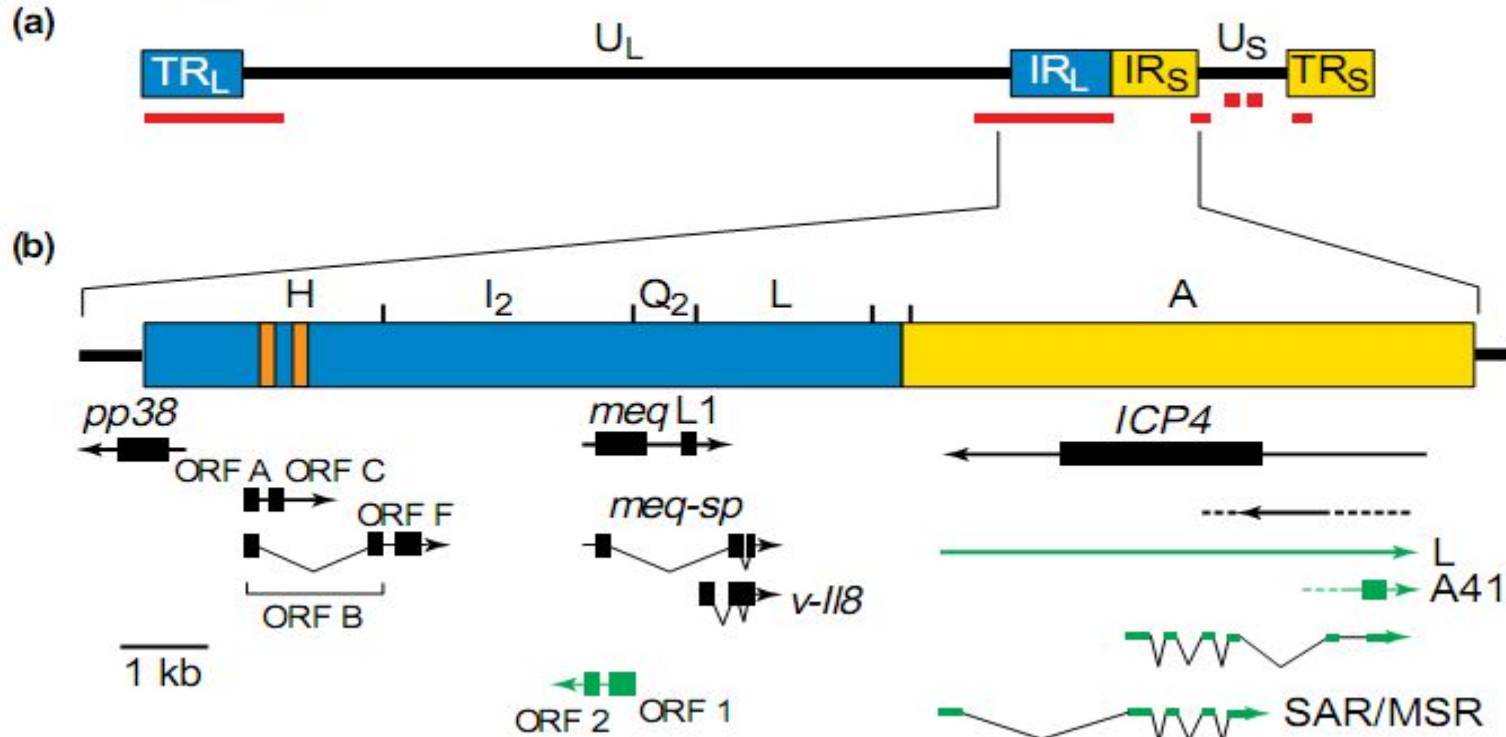


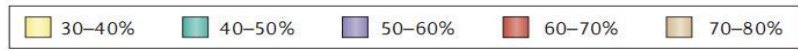
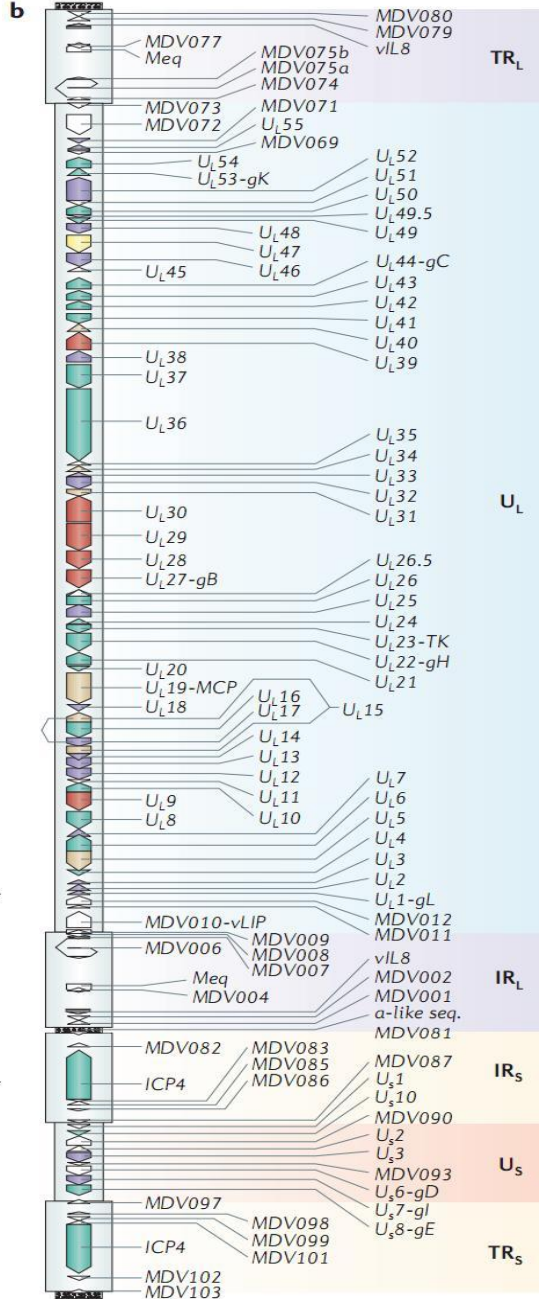
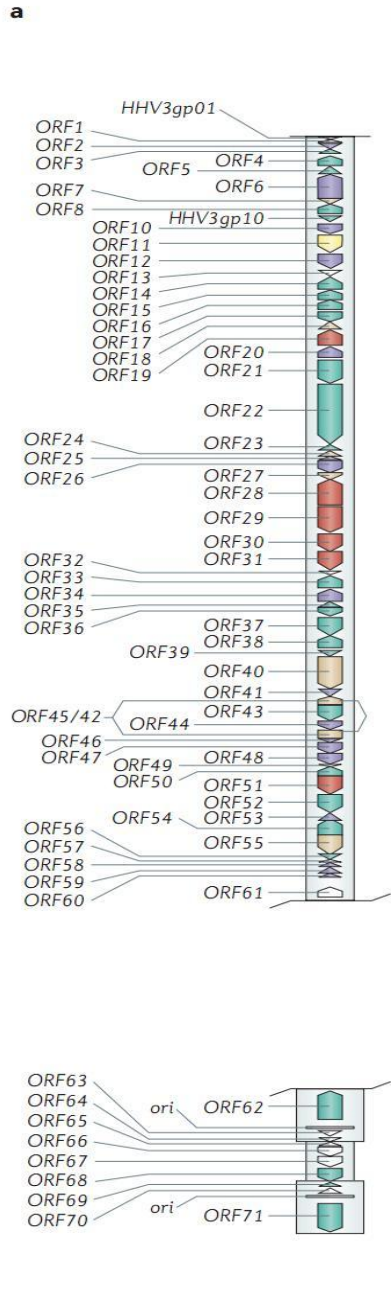
Загальні відомості про трансформацію

- Вірус здатний до трансформації CD4⁺ Т-клітини, в яких той перебуває у латентному стані
- Вірус може інтегруватися у геном у довільних локусах
- Для трансформації необхідна велика кількість інфікованих вірусом Т-клітин. Попередниками Т-клітинних лімфом стає лише кілька клітин. Описані випадки моноклональних лімфом

Геном

Trends in Microbiology





Порівняння геномів вірусу varicella-zoster virus (VZV) та вірусу хвороби Марека (MDV)

VZV – найближчий родич MDV, який інфікує людину. У них наявний ступінь гомології, особливо в унікальних регіонах..

Лише 5 генів VZV (білий колір) немає в MDV.

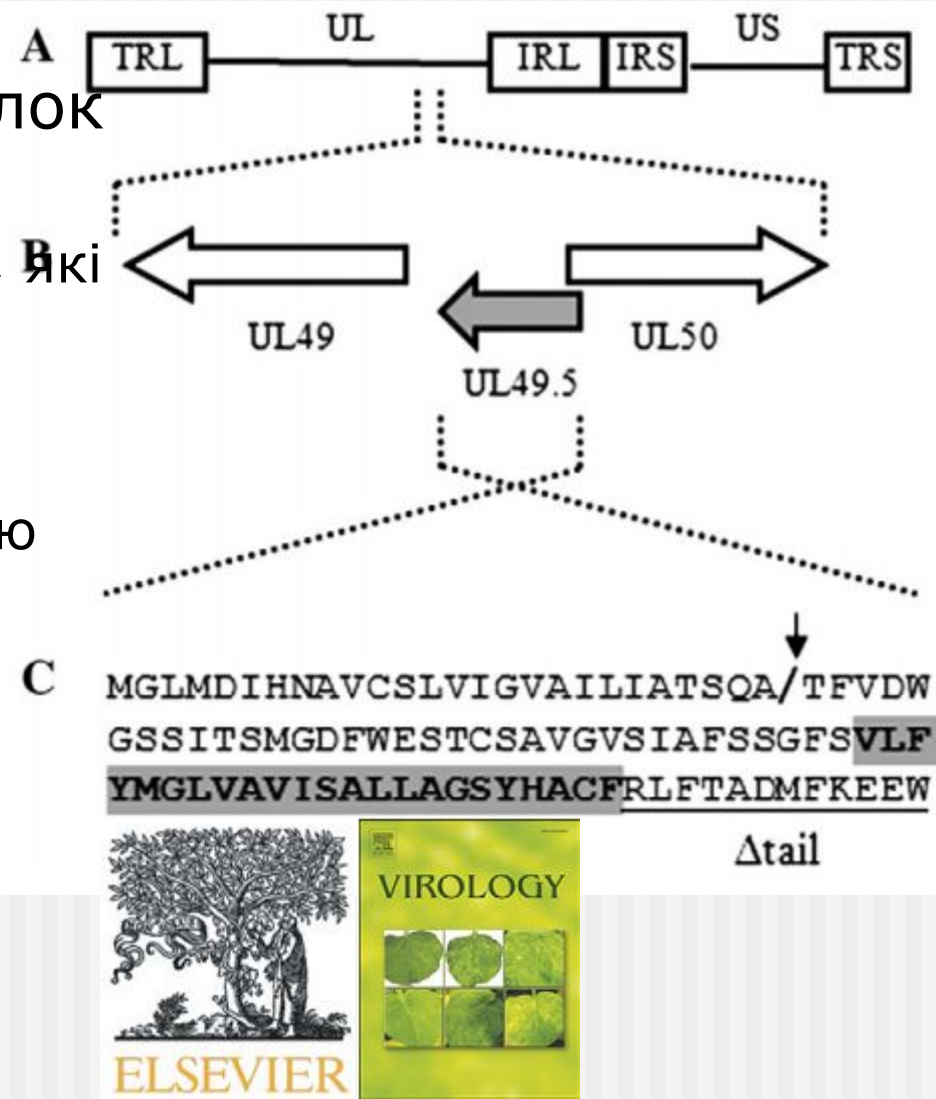
Найбільша відмінність між MDV та VZV геномами полягає у наявності довгих у унікальних довгих регіонах MDV. Унікальні довгі повтори містять гени, що кодують протехни або РНК, які є важливими для клітинного тропізму, наприклад, вірусний інтерлейкін 8, а також в онкогенності (наприклад, *meq*).

Регуляція МНС класу 1 та ІНФ-а

- Вірус здатний “вимикати” експресію білків необхідних для асоціації ендогенних пептидів із молекулою МНС 1 та інтрерферону альфа
- Вважається, що це допомагає вірусу
 - зберігатися у латентному стані в Т-клітинах, не викликаючи імунної відповіді проти своїх носіїв
 - Непомітно проникати у клітковину шкіри, де він викликає вторинну гостру фазу
- Чіткої кореляції між вірулентністю та здатністю вірусу до пригнічення МНС 1

Регуляція МНС класу 1 Молекулярний механізм

- Ген UL49.5 кодує білок який здатний:
 - блокувати TAP білки, які зв'язують антигенні пептиди та молекулу МНС;
 - викликати деградацію TAP білків системи презентації антигену (безпосередньо задіяний цитоплазматичній C-кінцевий фрагмент)



Латентний стан та трансформація

- Розрізнити Т-клітини, які несуть вірус у латентному стані, але ще не є трансформованими від тих Т-клітин, які вже є малігнізованими – неможливо
- Основні гени, які беруть участь у латентному періоді та переродженні клітин:
 - транскрипти, антисенсові до MDV084 (ICP4)
 - meq (MDV004) транскрипт
- Ці гени є ранніми і забезпечують перехід до латентного стану відразу після потрапляння вірусу в клітину

Загальні відомості про трансформацію

- Вірус здатний до трансформації CD4⁺ Т-клітини, в яких той перебуває у латентному стані
- Вірус може інтегруватися у геном у довільних локусах
- Для трансформації необхідна велика кількість інфікованих вірусом Т-клітин. Попередниками Т-клітинних лімфом стає лише кілька клітин. Описані випадки моноклональних лімфом

Деякі вірусні протеїни, що експресуються у трансформованих Т-лімфоцитах

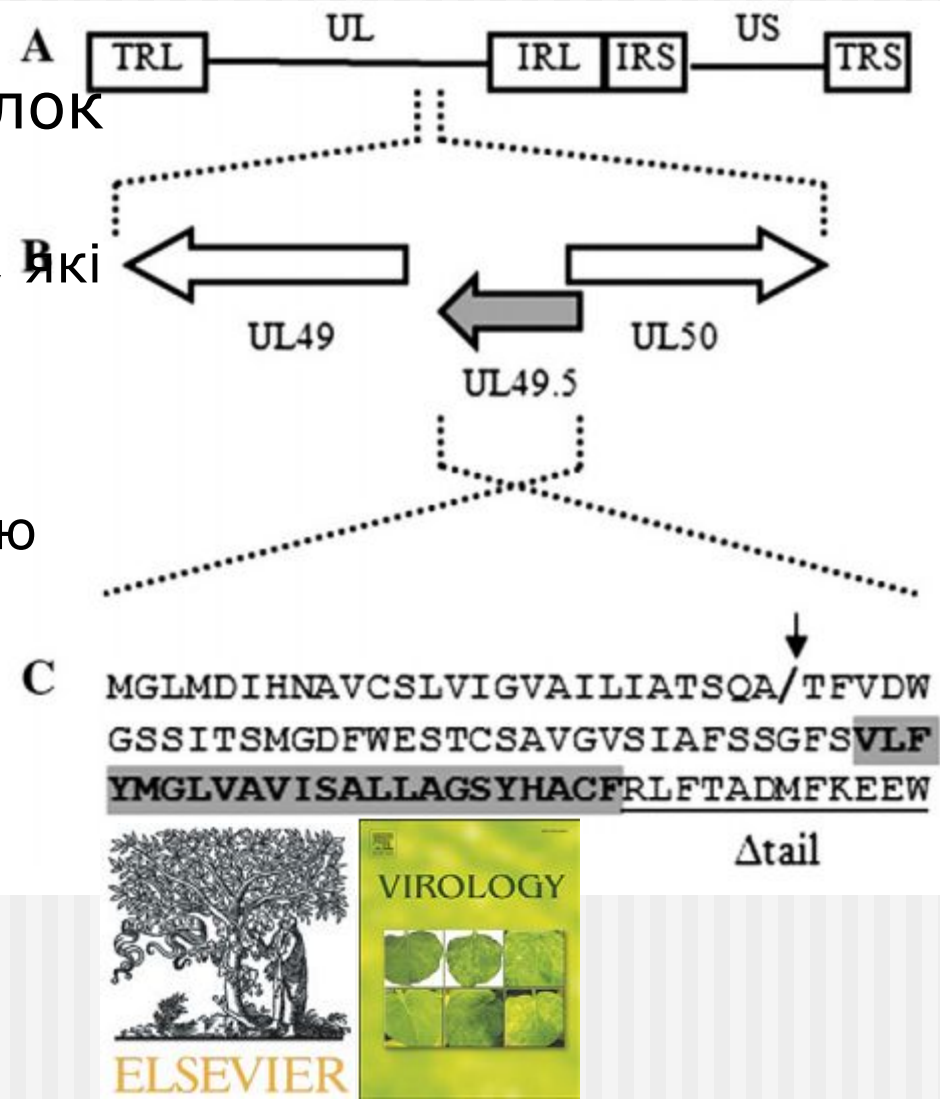
- ***pp38*** – 24; 38 або 41 кДа – цитоплазматичний фосфопротеїн
- Продукт **ORF A, B** та **C** – 7 кДа – викликає проліферацію клітин курячих ембріональних фібробластів
- ***meq*** – 40-44 кДа – головний онкоген
- **L1** – 107 а-к-т – подовжує час життя мРНК у клітинах
- ***v-IL8*** – інтерлейкін 8
- ***ICP4*** – трансактиватор негайно-ранніх генів

Регуляція МНС класу 1 та ІНФ-а

- Вірус здатний “вимикати” експресію білків необхідних для асоціації ендогенних пептидів із молекулою МНС 1 та інтрерферону альфа
- Вважається, що це допомагає вірусу
 - зберігатися у латентному стані в Т-клітинах, не викликаючи імунної відповіді проти своїх носіїв
 - Непомітно проникати у клітковину шкіри, де він викликає вторинну гостру фазу
- Чіткої кореляції між вірулентністю та здатністю вірусу до пригнічення МНС 1

Регуляція МНС класу 1 Молекулярний механізм

- Ген UL49.5 кодує білок який здатний:
 - блокувати TAP білки, які зв'язують антигенні пептиди та молекулу МНС;
 - викликати деградацію TAP білків системи презентації антигену (безпосередньо задіяний цитоплазматичній С-кінцевий фрагмент)



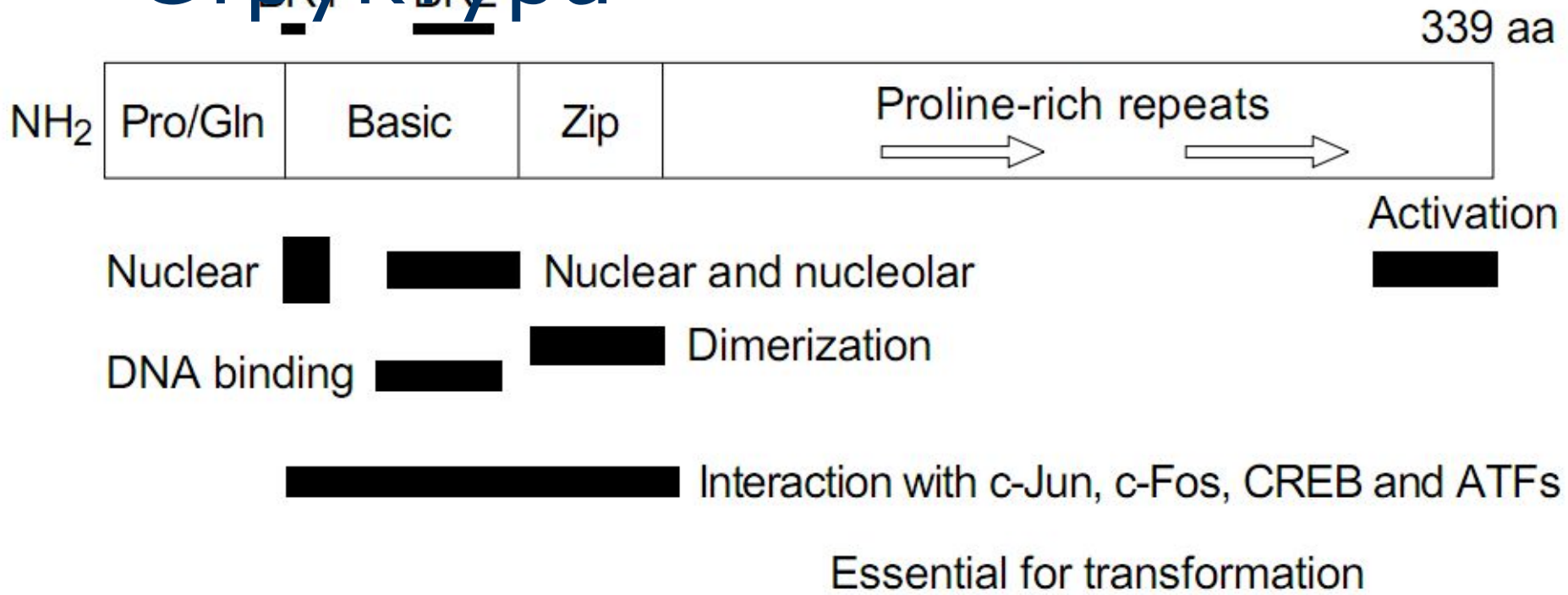
ОСНОВНИЙ онкоген *myc* (Marek's disease EcoRI-Q)

- Описаний Kung та співавт. у 1992 році
- Поліфункціональний ДНК-з'вязуючий білок, який є:
 - трансактиватором вірусних генів;
 - ремодулятором хроматину;
 - транскрипційним фактором генів господаря
 - модулятором деяких клітинних каскадів

Основний онкоген meq.

Trends in Microbiology

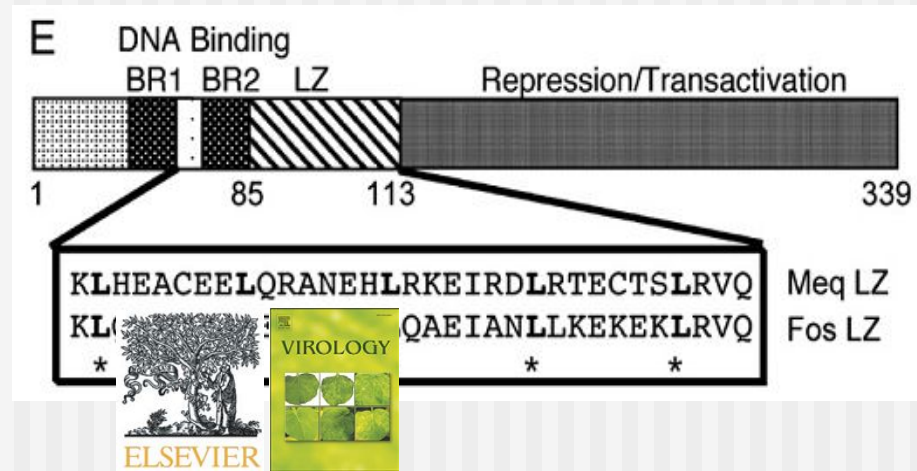
Структура



- 339 амінокислот, 44 кДа. Пролін- багата ділянка відповідає за трансактивацію (33 а-к-ти з С-кінця – особливо). Лужний домен, “зіпер” та 40 а-к-т пролін багатої ділянки – гомологічні до c-Fos та c-Jun. Лужний фрагмент є сигналом ядерної та ядерцевої локалізації та уможливають зв'язування білку із ДНК.

Основний онкоген meq.

- Має здатність до асоціації із клітинними прото-онкогенами
 - Fos та Jun
 - cAMP-response-element-binding protein (CREB) та cAMP-inducible transcription factors (ATF1 та 2)
 - Із самим собою

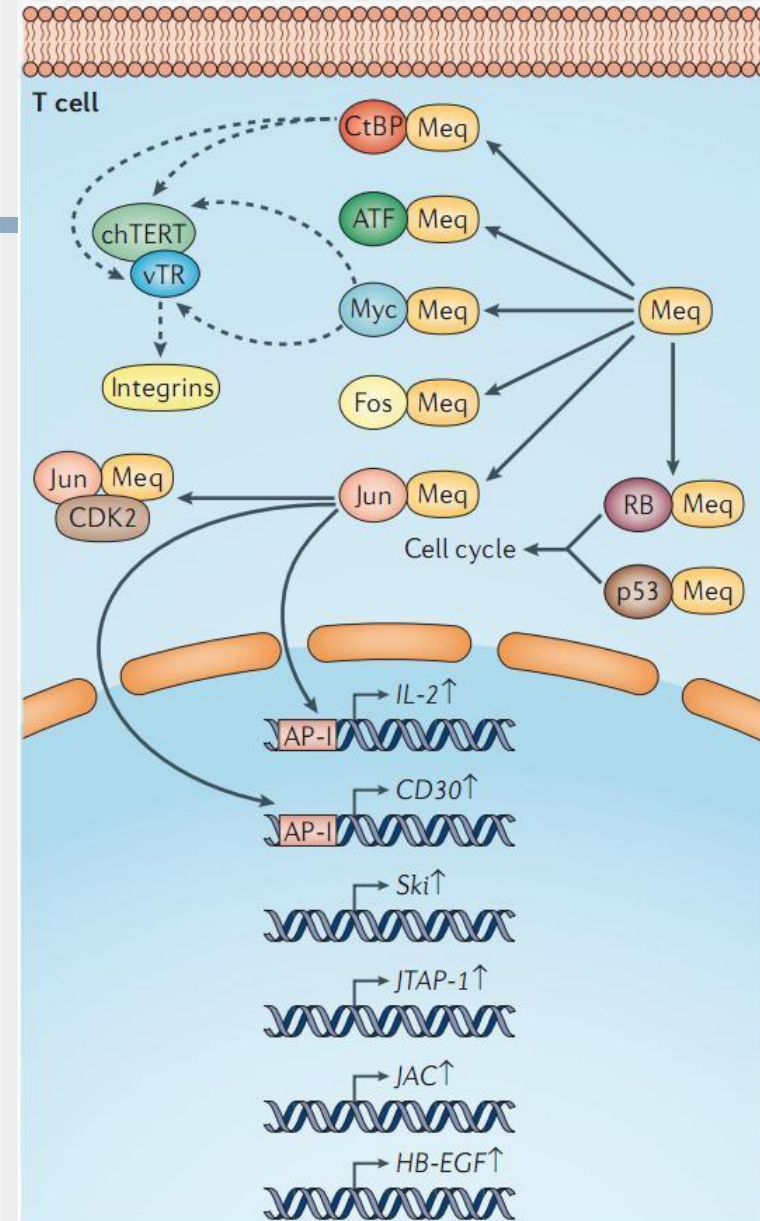


Докази участі Meq у неопластичному перетворенні:

- постійно експресується у трансформованих CD41⁺ Т-клітинах, рецесивні мутантні віруси за цим геном не здатні до трансформації;
- siRNA до *meq* перешкоджають росту культури CD41⁺ Т-клітин;
- гіперекспресія Meq викликає трансформацію фібробластів щурів та ембріональних фібробластів курей (штучно трансформувати ним Т-клітини поки що не вдалось);
- Meq має чітку гомологію із клітинними онкогенами Fos та Jun.
- Має протиапоптотичну активність

Загальна картина активності онкогену

- Взаємодія Meq з Jun веде до активанії AP-1 та 2 енхансерів, підконтрольних транскрипційному фактору Jun
 - **Збільшується експресія інтерлейкіну-2**
 - **Катепсин-подібного білока JTAP-1**
 - **Транскрипційного фактора JAC**
 - **Антиапоптотичних білків bcl-2 Ski**
 - **Антигену, характерного для Ходжкінських лімфом CD30**
- Взаємодія Meq з p53 та RBp – до зміни клітинного циклу



Віруси герпеса приматів

- Із дегенеруючої первинної культури нирок білкової мавпи був виділений вірус герпеса HSVaimiri, який індукує лімфолейкози і ретикулосаркоми у деяких видів мавп Нового Світу (мармозетки, нічні мавпи, чорні павукоподібні мавпи), а також у білих новозеландських кролів. У зелених африканських мартишок вірус викликає доброякісне лімфопроліферативне захворювання подібне до інфекційного мононуклеозу.

- **Герпесоподібний вірус (HVAteles),** виділений від здорових павукоподібних мавп, також виявився онкогенним для деяких видів мавп Нового Світу.
- Вірус викликає злоякісні лімфоми (Т-клітинного походження).
- Вірусам герпесу мавп властива висока онкогенна дія, що знищує практично все поголів'я чутливих до них деяких видів приматів Нового світу (неприродних хазяїв).
- Фібробласти та епітеліальні клітини мавп є для обох вірусів пермисивною системою, в якій віруси розмножуються і викликають в клітинах ЦПД. В непермисивній системі віруси викликають трансформацію. Для даних вірусів характерна горизонтальна передача.
- Вакцина із інактивованого HVS ефективно захищає чутливих до вірусу мармозеток.

Human Herpesvirus 1 (Herpes simplex virus 1, HSV-1) and HHV2/HSV-2

HSV-1 первинна оральна інфекція.

HSV-2 первинна статева інфекція.

HSV-1 широко розповсюджений в людській популяції;

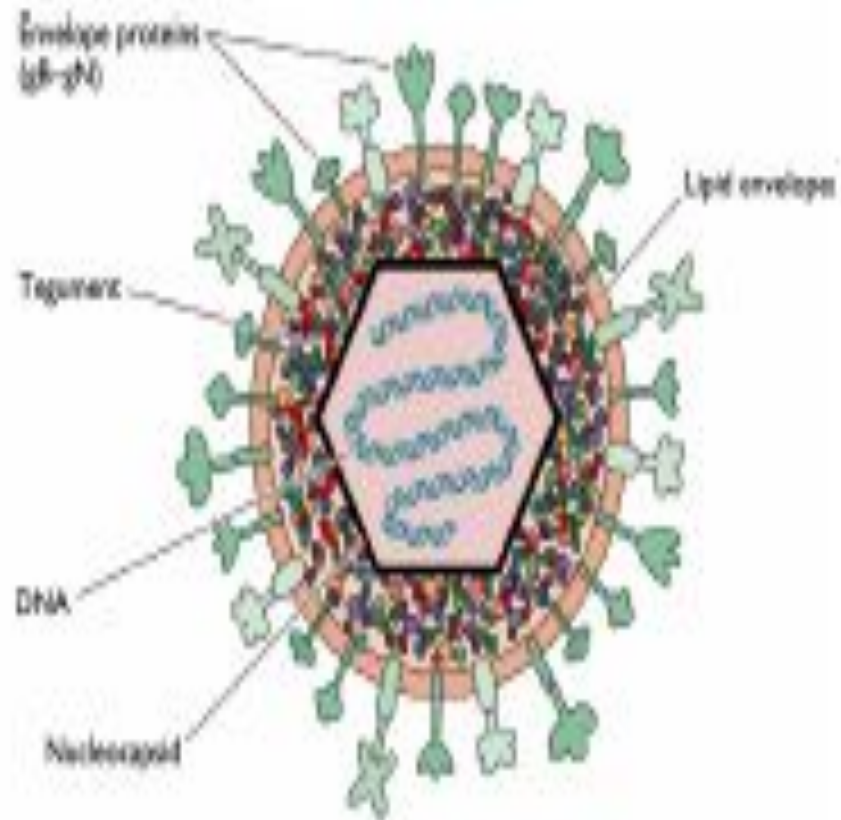
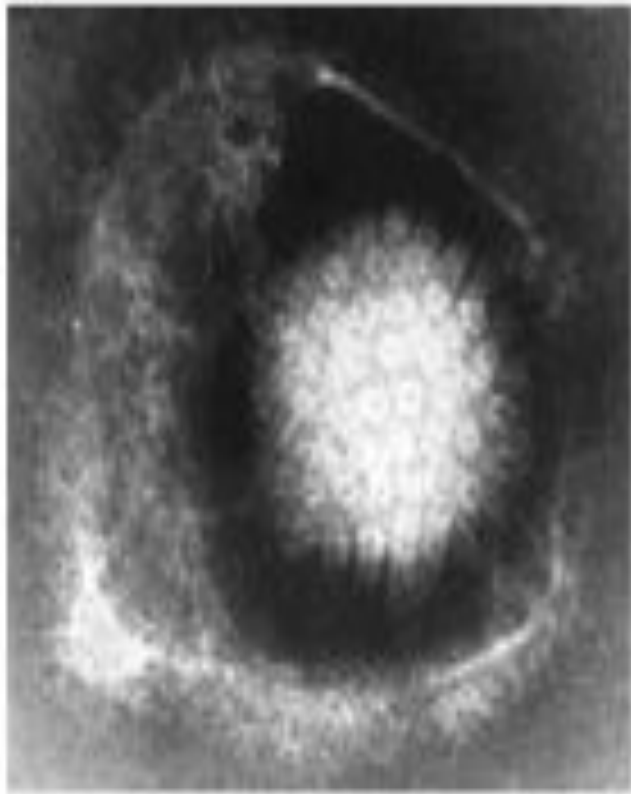
HSV-2 менш поширений, але спостерігається ріст розповсюдження.

Латентність спостерігають в клітинах нервових гангліїв.

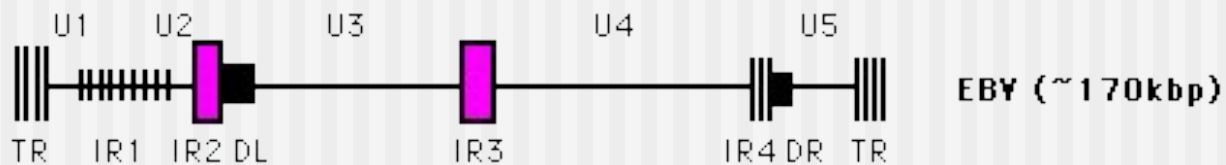
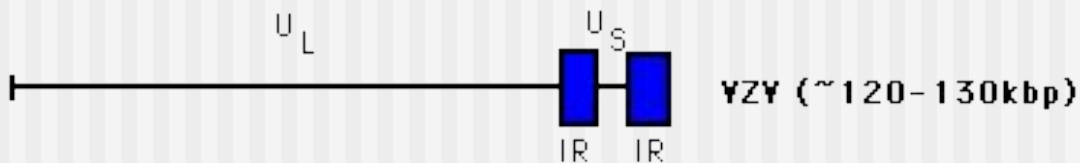
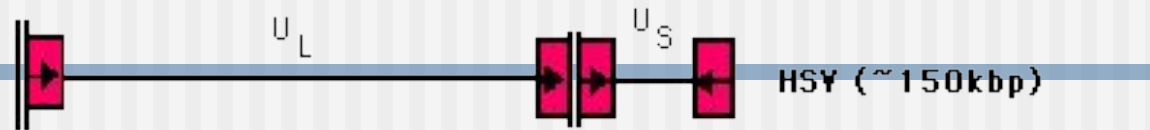
Часткова перехресна антигенна реакція.

Структура HSV

18



Генетичні карти герпесвірусів



HSV-1 та HSV-2

(1)

~80 генів; половина з них необхідна для реплікації.

Спайсингу піддається тільки ген LAT.

VP16/αTIF – вірусний білок утворюється в тегументі, активує вірусну транскрипцію шляхом взаємодії з клітинними транскрипційними факторами (Oct-1 and Hcf) [може взаємодіяти з транскрипційними активаторами, але не з ДНК].

Virion host shutoff protein (Vhs) –структурний вірусний білок присутній в тегументі, експресується в пізній фазі інфекції. Індукує РНКазну активність, деградує всі мРНК. Завдяки вірусній транскрипції присутній у великій кількості , тому білкові вірусні синтези не страждають.

HSV-1 та HSV-2

(2)

Latency associated transcripts (LATs) – сплайсовані транскрипти, у яких відсутні polyA послідовності, присутні в ядрі та накопичуються в латентно інфікованих клітинах.

LATs приймають участь у встановленні латентної інфекції та реактивації. LATs перешкоджає літичній інфекції, інтерферуючи з вірусними транскрипційними факторами літичної фази.

ICP27 – ядерний надраний фосфопротейн, здійснює ядерний експорт в цитоплазму, специфічно полегшує експорт моно-екзонних mRNA.

HSV-1 та HSV-2

- 1. HSV1 та HSV2 мають в геномі трансформуючі гені (**mtr**), які здатні іморталізувати компетентні клітини. Ці гени відрізняються між собою.
- 2. Вірусспецифічні білки не приймають участь в механізмах індукованої трансформації і для підтримки трансформованого стану вони не потрібні.

гіпотеза

- **непрямої коканцерогенної дії** HSV за механізмом "hit and run" (вдарив та втік) на основі таких експериментальних даних:
- Необов'язкова присутність ν -ДНК в трансформованій клітині;
- відсутність якого-небудь єдиного білку – продукту трансформуючого гену HSV;
- неможливість знайти мутанти HSV, дефектні по властивості трансформувати клітини.

Cytomegalovirus (HHV-5)

Широкий спектр клінічної патології – пантропність
реплікація в клітинах життєво важливих органів людини.

Шляхи передачі HCMV: антенатальний, интранатальний, постнатальний, контактний (в тому числі вигодовування грудним молоком), статевий, трансфузійний.

HCMV долає плацентарний бар'єр – ураження плоду на всіх періодах вагітності

В більшості безсимптомне захворювання, можлива реактивація при імунній супресії (випадки трансплантації органів).

- **Лікування: Ganciclovir, Foscarnet (пірофосфат може блокувати ДНК полімеразу, попереджаючи зв'язування нуклеозидів)**

-
- Геном HHV-5 персистує в клітинах крові (проблема трансплантології).
 - До 2% лейкоцитів донорів містять передранні білки HHV-5.
 - Після пересадки органів у ~90% реципієнтів виявляють ознаки ЦМВІ, 10% – клінічно виражена ЦМВІ,
 - 20% – ЦМВ-пневмонія, яка у 90% випадків случаев призводить до смерті

HHV-6

Вірус герпесу людини 6-го типу

Виділили з В-лімфоцитів периферичної крові хворих на лімфопроліферативними (Т-клітинна лімфома, гостра лейкемія, ангіоімунобластоїдна лімфаденопатія) та імунодефіцитними (СНІД) захворюваннями.

Переважає тропізм до Т-лімфоцитів.

HHV-6 має гени, гомологічні відповідним послідовностям HCMV та представникам п/родини α -herpesvirinae.

HHV-6

- Тривала персистенція в організмі після первинного інфікування
- Персистенція : **латентний стан** (відсутність продукції інфекційного вірусу) у моноцитах та ранніх попередниках клітин червоного кісткового мозку
 - хронічна реплікація** на низькому рівні в різних анатомічних зонах (слинні залози та тканина мозку)

HHV-6A HHV-6B

- HHV-6A викликає лімфогранулематоз, лімфоретикульоз, гемоцитобластоз, розсіяний склероз
- HHV-6B – раптову екзантему новонароджених (*exanthema subitum* or *roseola infantum*)
- HHV-6 – мононуклеоз із тривалою лімфаденопатією.
- HHV-6 індукує у дітей лімфопроліферативне захворювання з моноклональною проліферацією В-клітин (діти від 3 міс. до 3 років).
- HHV-6 – індуктор фульмінантного гепатиту
- HHV-6 – проблема трансплантології.

HHV-7

Вірус герпесу людини 7-го типу

- HHV-7 в 1994 р. із CD4+ T-клітин та слини здорових людей та з мононуклеарів периферичної крові пацієнтів із синдромом хронічної втоми (СХВ).
- HHV-7 відрізняється від інших герпесвірусів, але має ідентичні послідовності з HCMV та HHV-6.
- Ступінь ізоляції HHV-7 у дітей : 0–11 міс. – 0%,
- 12–23 міс. – 50%,
- 24–35 міс. – 75%,
- старші 36 мес. – 100%,
- Етіологічна роль HHV-7 в розвитку захворювань людини ще не доведена.