

DNA TUMOR VIRUSES

DNA tumor viruses

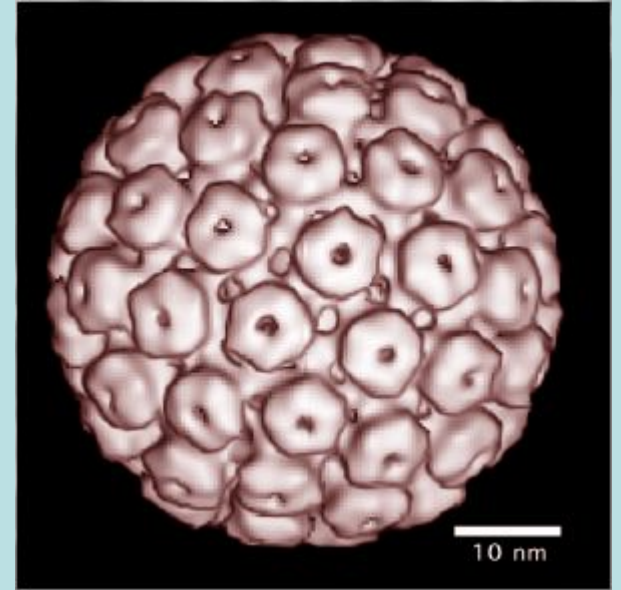
- Різноманітна група вірусів з різною структурою , організацією геному та стратегією реплікації
- Деякі індукують пухлини у природніх господарях
 - Papilloma
 - EBV, KSHV
 - Hepatitis B
- Інші індукують пухлини в експериментальних системах :
 - Adenovirus
 - Polyomaviruses , SV40

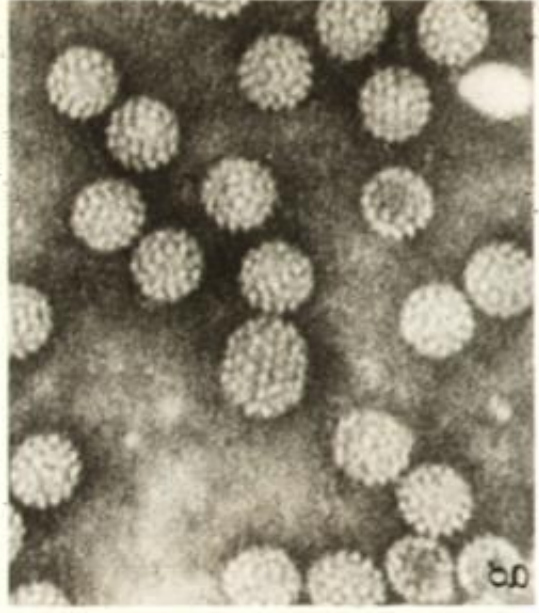
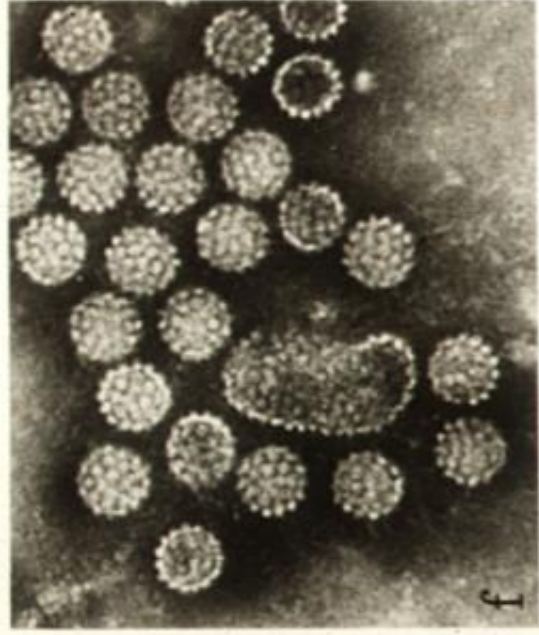
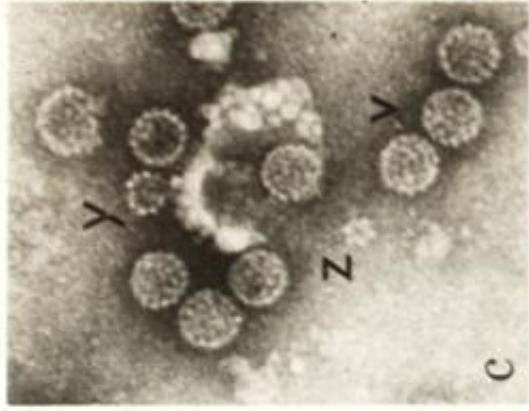
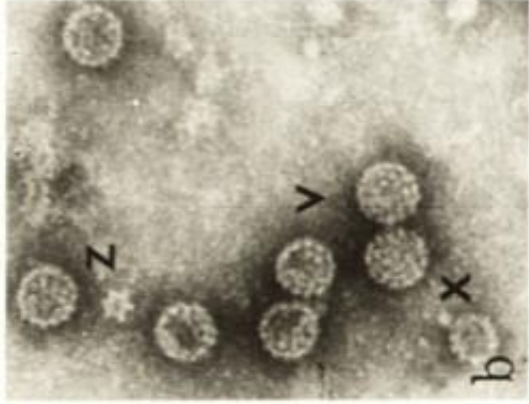
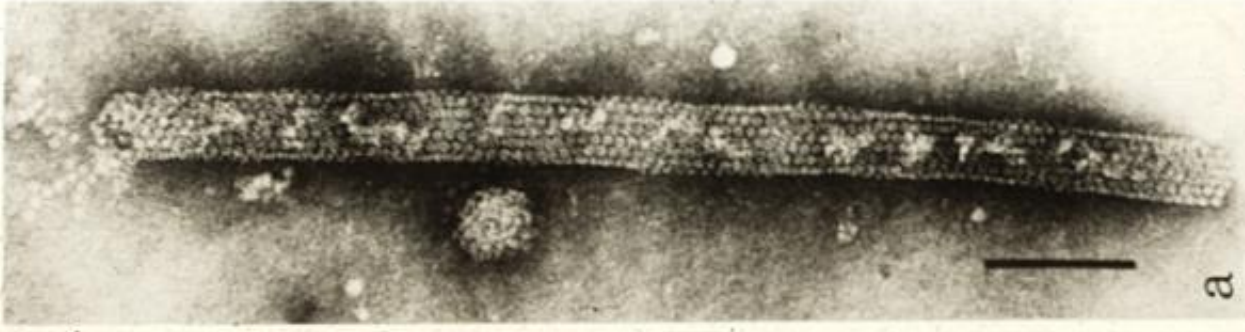
DNA tumor viruses

- Онкогенний потенціал пов'язують із стратегією реплікації
- Онкогенез здійснюється вірусними генами, що не мають клітинних гомологів (для невеликих ДНК пухлинних вірусів)
- Трансформація відбувається **ТІЛЬКИ** при “абортивній” вірусній інфекції (експресія ранніх генів, без реплікації, з цитотоксичним ефектом)
 - Adenovirus, SV40, та poliomavirus - частота трансформації нижче, ніж 1 з 10^5 інфікованих клітин.
 - Для малих ДНК онкогенних вірусів інтеграція геному полегшує встановлення абортивної інфекції.

Polyomaviruses

- Mouse Polyoma Virus
- Simian Vacuolating Virus 40 (SV40)
- BK Virus
- JC Virus



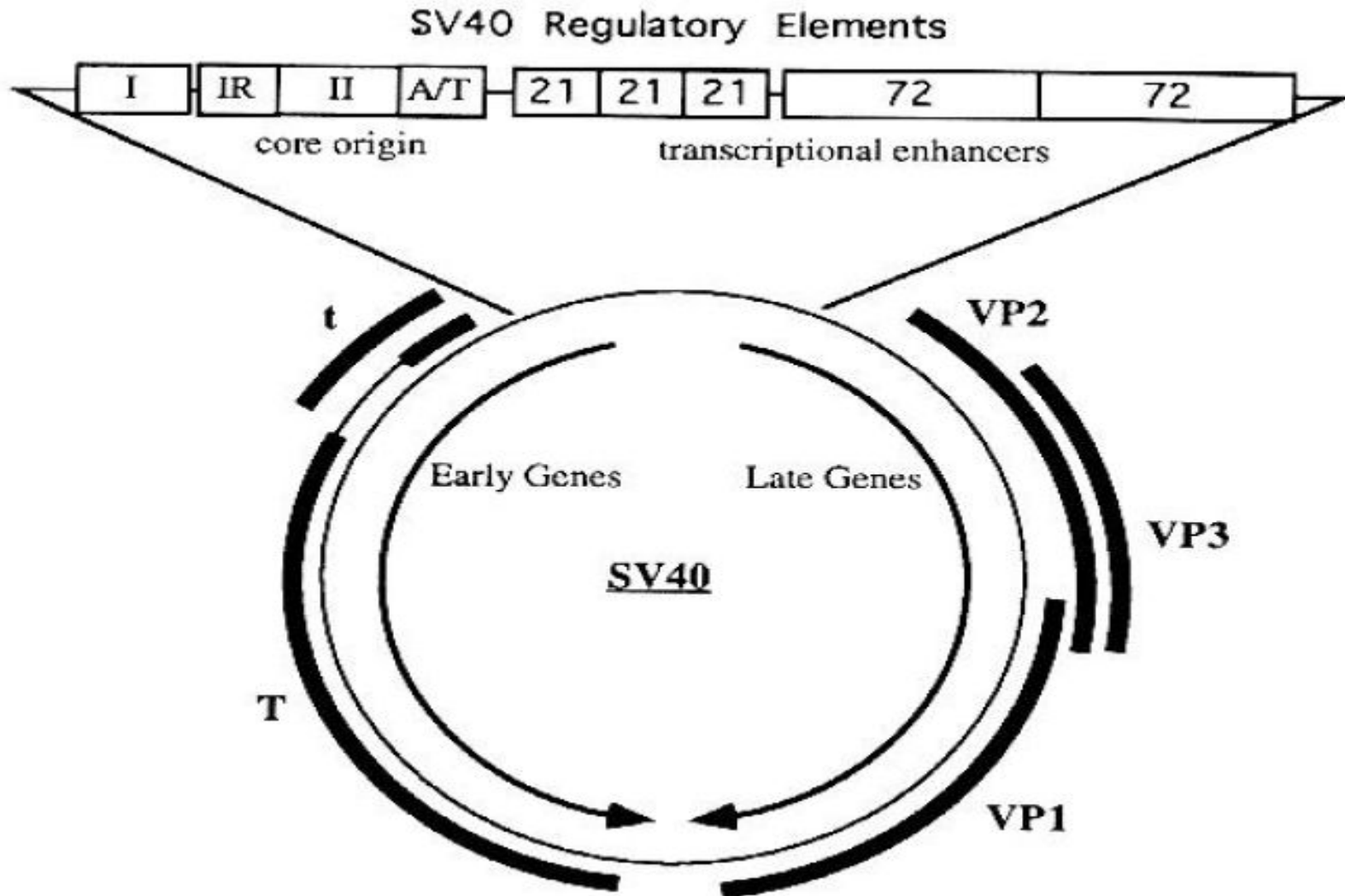


Polyomavirus людини	Інша назва	Джерело
Polyomavirus BK	BK Virus, BKV <i>BKPyV</i>; Polyomavirus hominis1	Реципієнти нирок
Polyomavirus JC	JC Virus, JCV; <i>JCPyV</i> Polyomavirus hominis2	PML -пацієнти
Karolinska Institute Polyomavirus	KIV <i>KIPyV</i>	Респіраторний тракт
Washington University Polyomavirus	WUV, <i>WUPyV</i>	Респіраторний тракт
Merkel Cell Carcinoma-Associated Polyomavirus	MCV, <i>MCPyV</i>	Карцинома, клітини Меркеля
Human Polyomavirus-6	<i>HPyV6</i>	Шкіра
Human Polyomavirus-7	<i>HPyV7</i>	Шкіра
Human Polyomavirus-9	HPyV9	Реципієнти нирок

Poliomaviruses

- Літичний цикл:
 - В пермисивних клітинах (клітини мавп)-SV40; або клітинах мишей (Poliomavirus)
 - Вірусна ДНК не інтегрується
 - Вихід зрілих віріонів шляхом лізису, загибель клітин
- Трансформація :
 - Випадкова інтеграція вірусної ДНК
 - Реплікація вірусу не відбувається
 - Трансформовані клітини в організмі тварин викликають пухлини

Організація геному



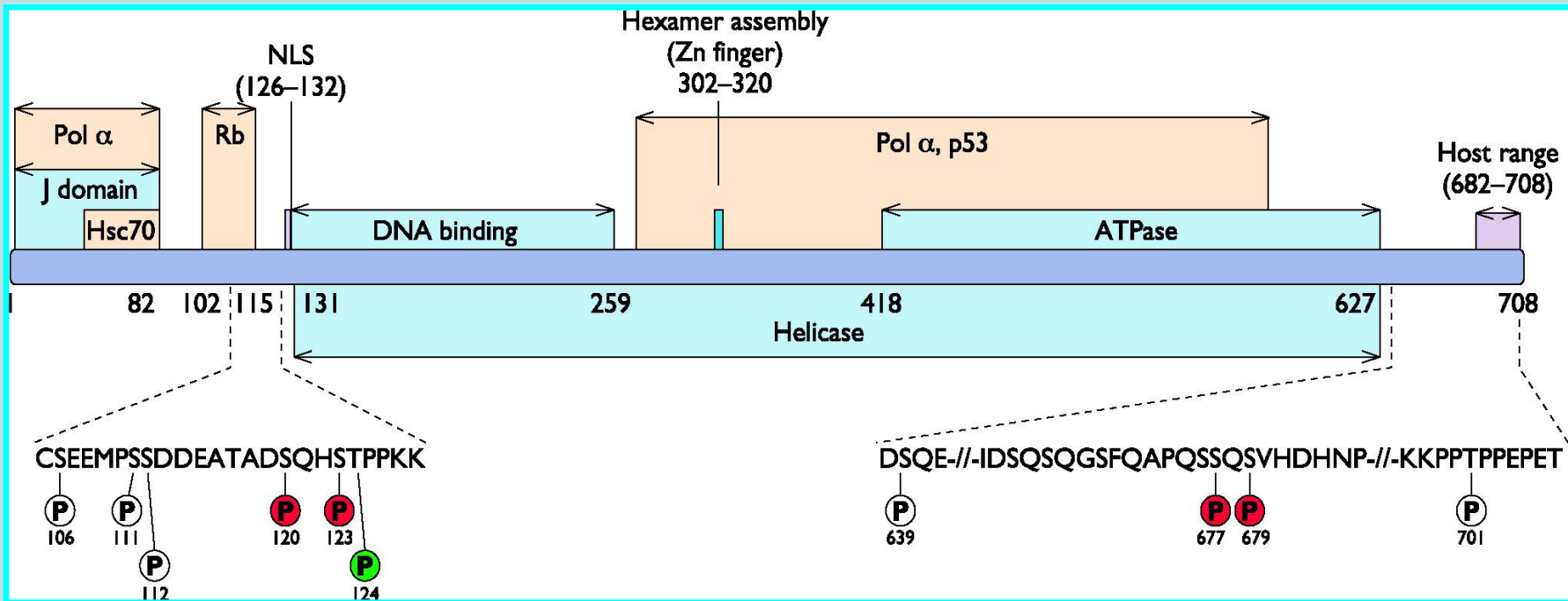
Polyomaviruses

- Ранні гени –
- ***Large-T*** та ***Small-t antigens*** (SV40) або ***Large-T, Middle-T*** та ***Small-t antigens*** (polyoma)
 - Мають трансформуючі властивості
- Пізні гени – транскрибуються після вірусної реплікації
 - Продукують вірусні структурні білки **VP1, 2, 3**,
 - VP1 взаємодіє з рецептором клітини
 - МНС I для SV40
 - Сіалова кислота для Poliomavirus



- **Large-T антиген (T-Ag)**: мультифункціональний
 - Ядерна локалізація (5% зв'язано з плазм. мембраною)
 - важлива роль в регуляції життєвого циклу вірусу, зв'язуючись з вірусною ДНК та посилюючи її реплікацію.
 - Ініціює реплікацію вірусу, зв'язуючись з огі-ділянкою ДНК, регулює ранню та пізню транскрипцію
 - Хеліказна активність
 - SV40 **Large-T** може самостійно викликати пухлини у мишей та трансформувати клітини щурів

Функціональна організація SV40 LT білку



3 домени залучені в трансформацію:

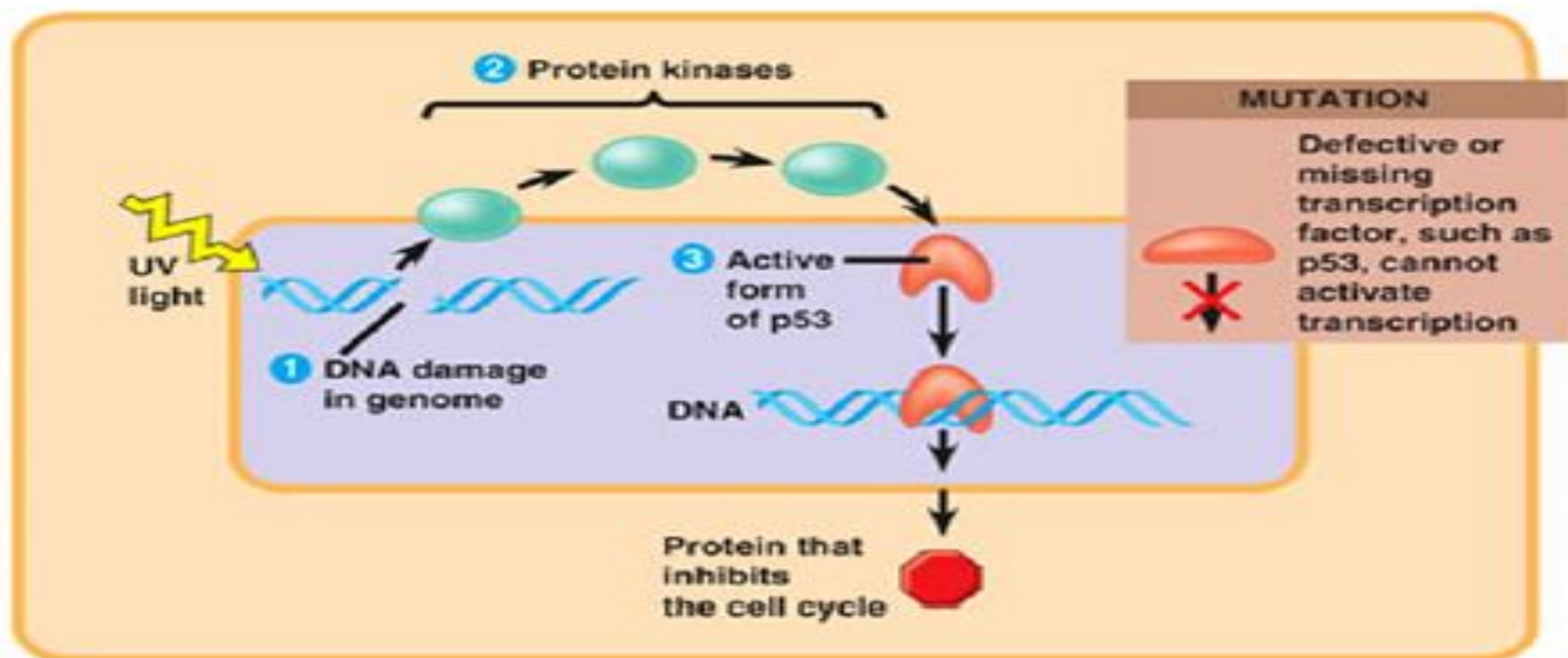
J домен – трансактивує вірусні та клітинні промотори

Rb домен – взаємодія з родиною білків Rb , звільняючи E2F

p53/p300- зв'язаний домен – (тільки у SV40) взаємодіє з p53 інгібує апоптоз/допуск до проходження клітинного циклу

BK virus substrate	Interaction	Host cell substrate	Mechanism of neoplasia
BK T Ag	Binding	p53	Blockade of apoptosis
BK T Ag	Unknown	pRb, p107, p130	Blockade of apoptosis
BK T Ag	Unknown	E2F	Increased cell growth or division
BK T Ag	Unknown	Host cell DNA	Chromosomal aberrations
BK T Ag	Unknown	Estrogen receptors	Estrogen-mediated cell growth or division
BK DNA	Binding	HIV Tat1 protein	Induce expression of BK virus genes
BK DNA promoter	Rearrangement	BK DNA promoter	Increased BK viral replication

(b) P53 Cell cycle-inhibiting pathway



BK virus substrate	Interaction	Host cell substrate	Mechanism of neoplasia
BK T Ag	Binding	p53	Blockade of apoptosis
BK T Ag	Unknown	pRb p107 p130	Blockade of apoptosis
BK T Ag	Unknown	E2F	Increased cell growth or division
BK T Ag	Unknown	Host cell DNA	Chromosomal aberrations
BK T Ag	Unknown	Estrogen receptors	Estrogen-mediated cell growth or division
BK DNA	Binding	HIV Tat1 protein	Induce expression of BK virus genes
BK DNA promoter	Rearrangement	BK DNA promoter	Increased BK viral replication

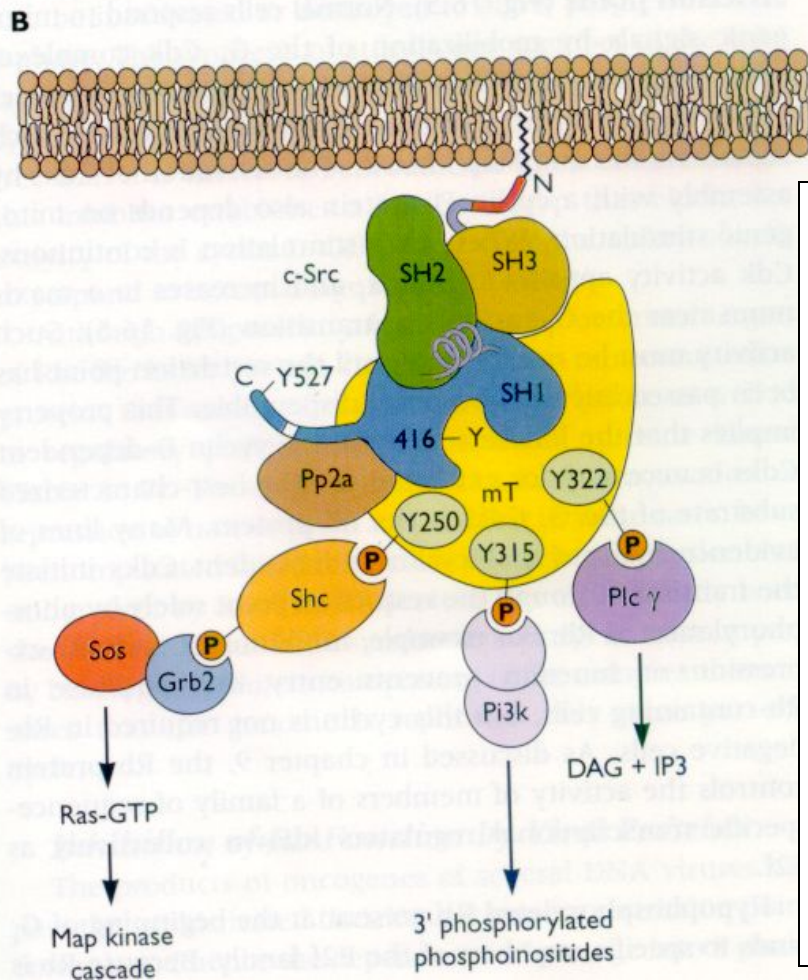
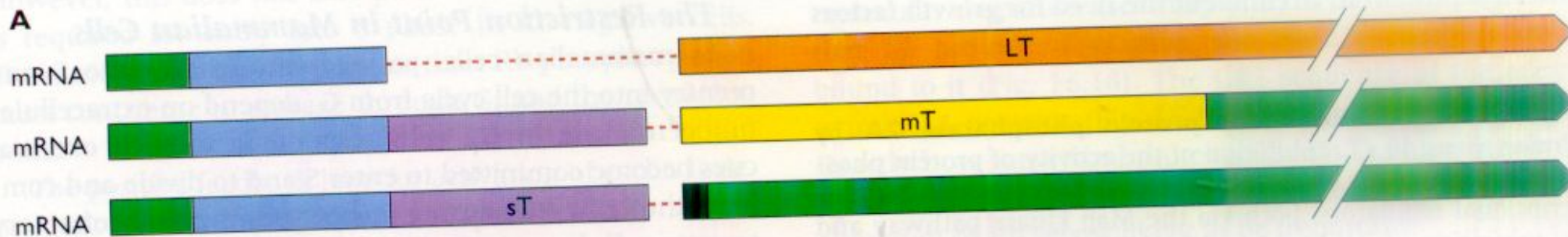
2) Т-АГ може зв'язувати і інгібувати онкосупресорний білок pRb *in vitro* безпосередньо або опосередковано.

3) Т-АГ індукує незалежний від ростових факторів клітинний ріст та експресію вільного E2F (протранскрипційного білку)

BK virus substrate	Interaction	Host cell substrate	Mechanism of neoplasia
BK T Ag	Binding	p53	Blockade of apoptosis
BK T Ag	Unknown	pRb, p107, p130	Blockade of apoptosis
BK T Ag	Unknown	E2F	Increased cell growth or division
BK T Ag	Unknown	Host cell DNA	Chromosomal aberrations
BK T Ag	Unknown	Estrogen receptors	Estrogen-mediated cell growth or division
BK DNA	Binding	HIV Tat1 protein	Induce expression of BK virus genes
BK DNA promoter	Rearrangement	BK DNA promoter	Increased BK viral replication

- Вірусна **trans**-активація.
- 5) Непряма взаємодія між Т-АГ ВК вірусу та нативними клітинними естрогеновими рецепторами через *trans* активацію, посилює промотор ВК вірусу.
- 6) При супутній ВІЛ – інфекції має місце *trans*-активація , призводить до зростання експресії ДНК HIV.

- **Small-t антиген (t-Ag):**
 - Необов'язковий для продуктивної інфекції
 - Стимулює клітинну прогресію (G1 → S) шляхом взаємодії з Pp2a тим самим блокує фосфатазну активність, підвищує кіназну активність MAPK, SAPK, PKC, PI-3K, PKB/AKT та NF-κB шляхи
- **Middle-T антиген (polioma):**
 - Мембранна локалізація, взаємодія з компонентами сигнального шляху (c-Src, PI-3K) дерегулює MAPK та PKB/AKT шляхи
 - Має значну послідовність Small-t антигену, яка може взаємодіяти Pp2a



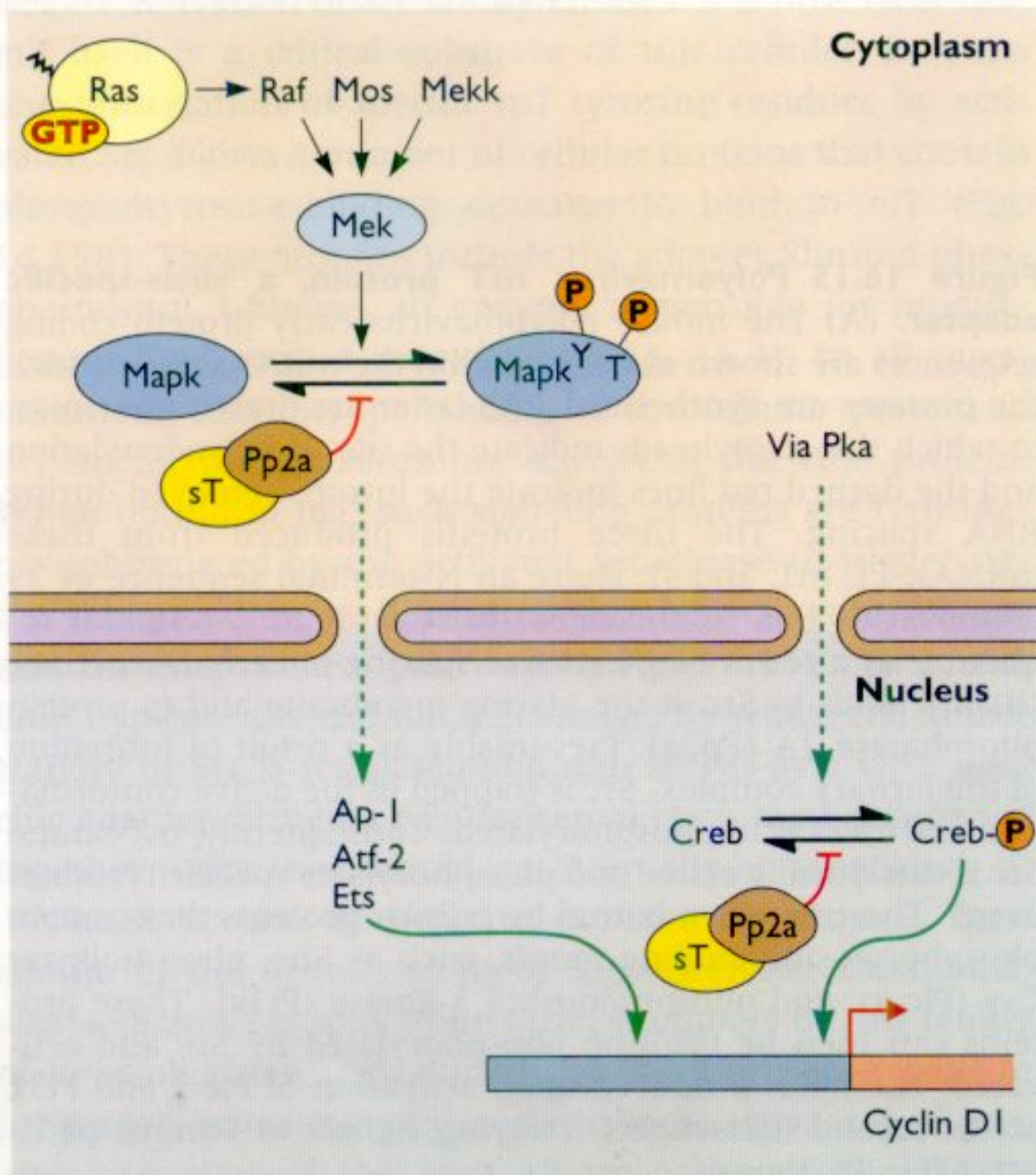
Три ранні білки вірусу поліоми:

(A) LT – великий Т-антиген

mT- середній Т-антиген

sT –малий Т-антиген

(B) Взаємодія mT з клітинним онкогеном c-src на плазматичній мембрані та білком Pp2A

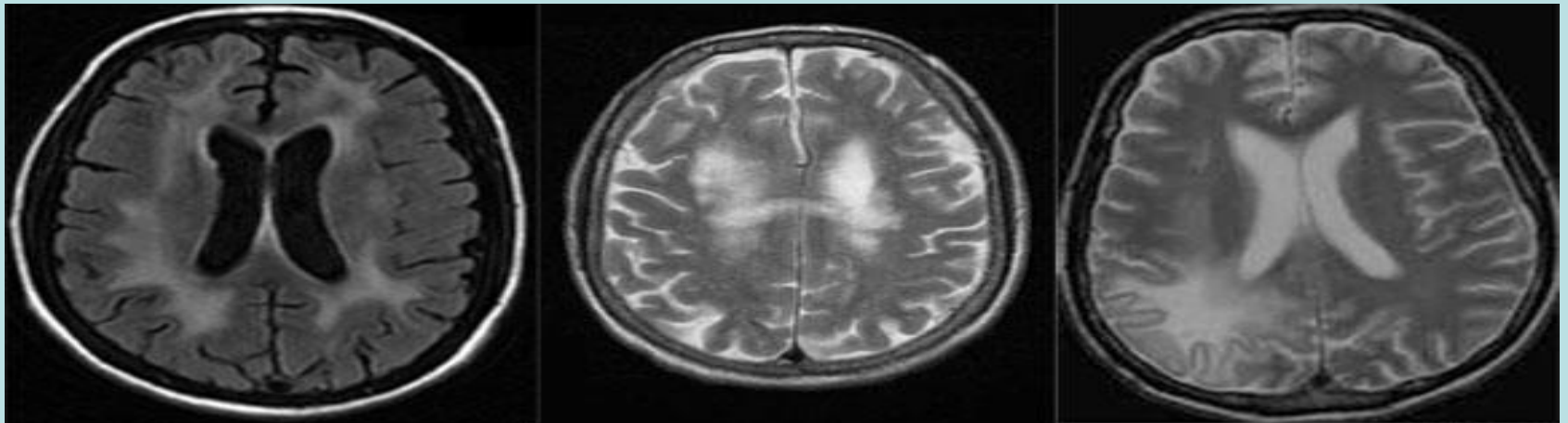


S-t-антиген блокує
цитоплазматичну
Pp2a

В ядрі його
взаємодія з
Pp2a блокує
експресію
Cyclin D

JCVirus

- Progressive multifocal leucoencephalopathy (PML)
- Літична інфекція олігодендроцитів → демієлінізація ЦНС



JS-вірус

- Вірус заражає більшість людей в дитячому віці
- В організмі здорових людей - безсимптомна інфекція
- Персистенція в ПМЯ лейкоцитах крові, клітинах нирок та нейроглії
- При нормальному функціонуванні імунна система запобігає реплікації JCV і пригнічує вірус в латентному стані так, що експресія вірусних білків не може бути виявлена

**В умовах імуносупресії JCv
реактивується, викликаючи літичну
інфекцію в олігодендроцитах —
продуцентах мієлінової оболонки
нервових волокон**

- Динаміка патологічного процесу
залежить від виду імуносупресивного
чинника та глибини імуносупресії,
таких як СНІД, аутоімунні
захворювання, агамаглобулінемії,
лімфоми, і імуносупресивної терапії
лікарських засобів.**

Продуктивна інфекція

Пермисивні клітини-
олігодендроцити
Експресія Т-аг, формування
віріонів, лізис клітин
PML

Абортивна інфекція

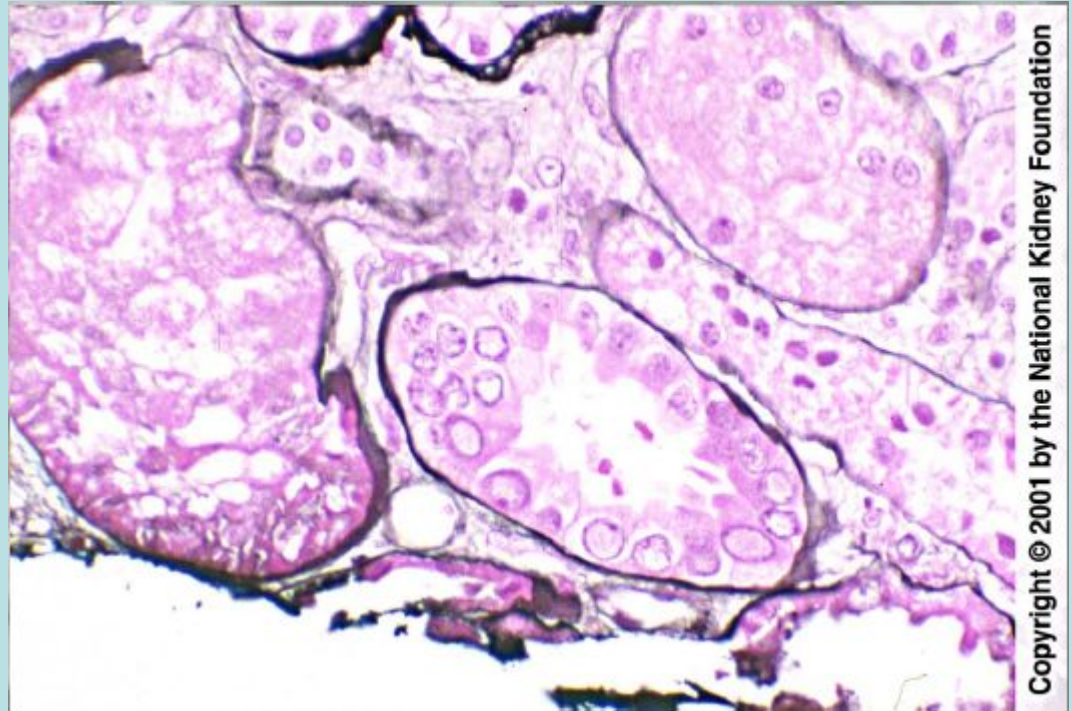
- Астроцити, нейрони, епітелій
- Експресія Т-аг,
відсутня реплікація ДНК
Інактивація pRB і p53
Дерегуляція сигнальних шляхів
Інтерференція з ДНК-
репарацією
- Неконтрольована проліферація
- ПУХЛИНА

Виявлення вірусної ДНК при різних пухлинних утвореннях у людини

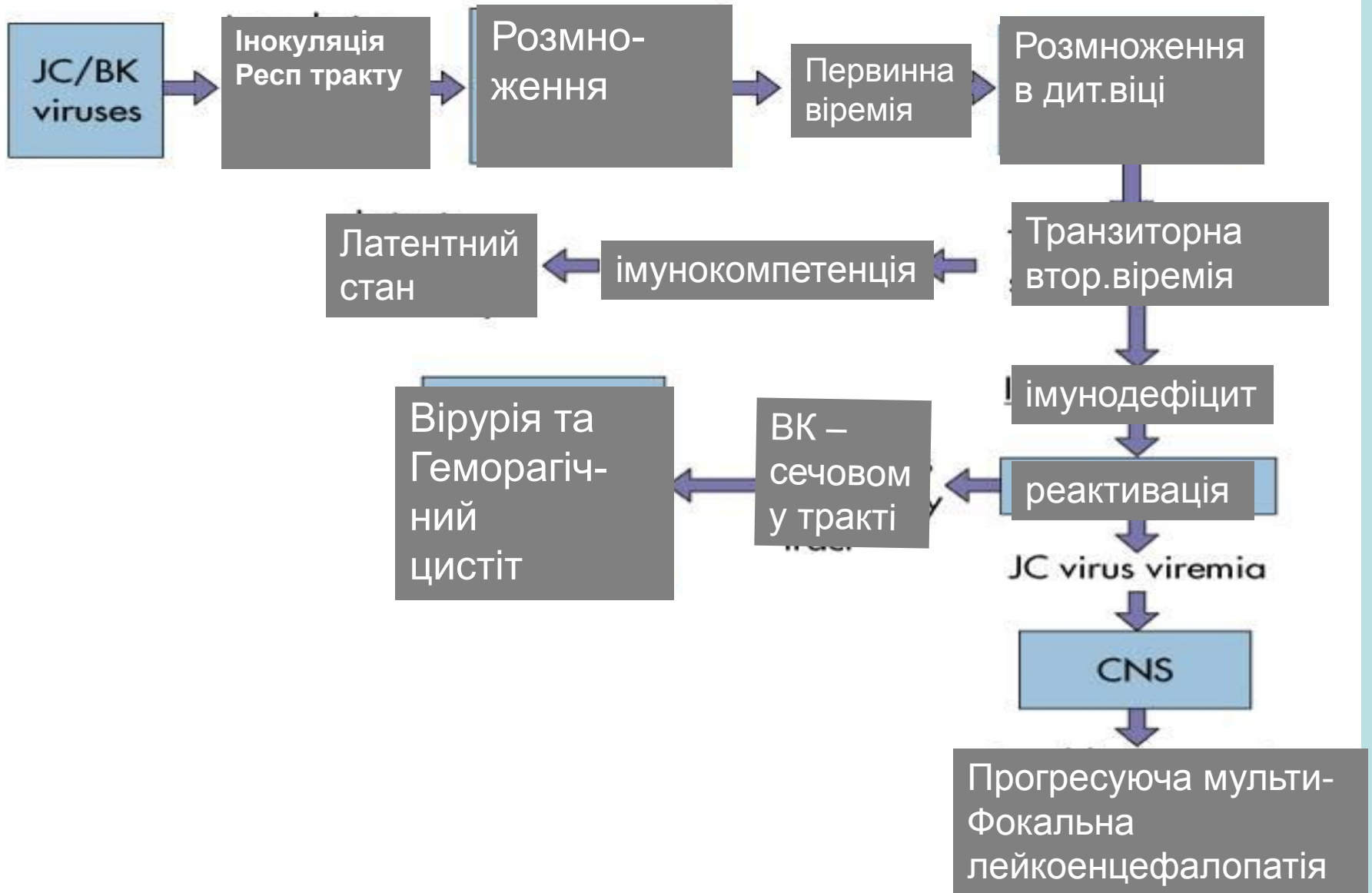
- JCV має більш обмежену трансформуючу здатність ніж BKV, особливо, в клітинах гризунів
- Пухлини мозку: епендімома, менінгіома, гліобластома, гліома, нейробластома, олігодендрогліома, спонгіобластома – клітини містять ДНК вірусу BK
- Гіпофізарна аденома , пухлини підшлункової залози , ретикулоклітинна саркома, остеогенна саркома, карциноми нирок, сечового тракту велетенські клітинні пухлини кістки

BK Virus

- Нефропатія
- Зазвичай у пацієнтів - реципієнтів ниркових трансплантатів

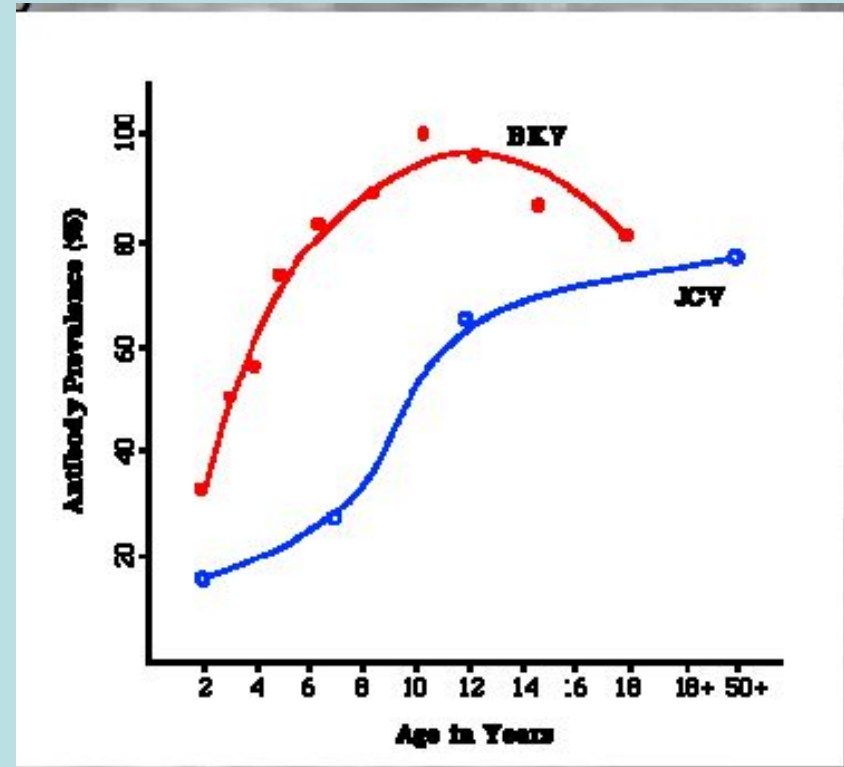


Патогенез



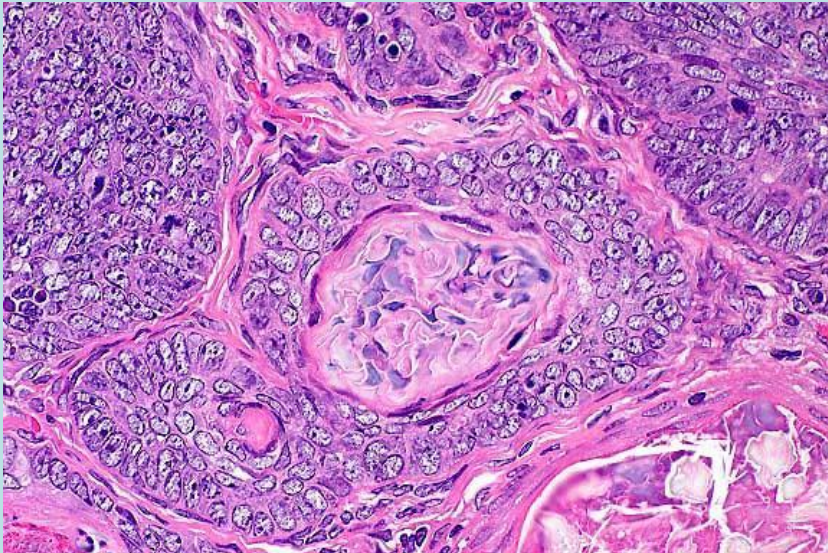
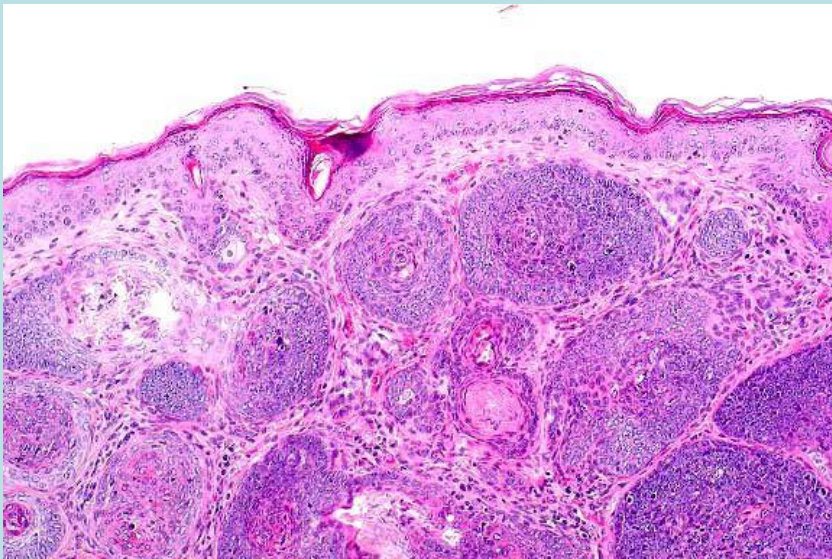
Імунність населення та захворюваність

- Інфекція у людини зазвичай обмежена клітинно-залежною імунністю
- Значне поширення
- ВКВ 80%
- JCV 63%
- Імуносупресія виникає внаслідок латентного встановлення вірусу



- Антитіла до ВКВ виявляються у 90% людей до 10 років.
- Нефропатія, обумовлена ВКВ, в більшості випадків призводить до руйнування ниркового трансплантату.
- Розповсюдження ВКВ за допомогою сечі превалює над розповсюдженням вірусу через кров під час вірусемії.
- ВКВ уражує трубчастий епітеліальні (desou): клітини швидко (протягом хвилин) руйнуються, що може утруднювати мікроскопічне обстеження сечі.

Рак шкіри

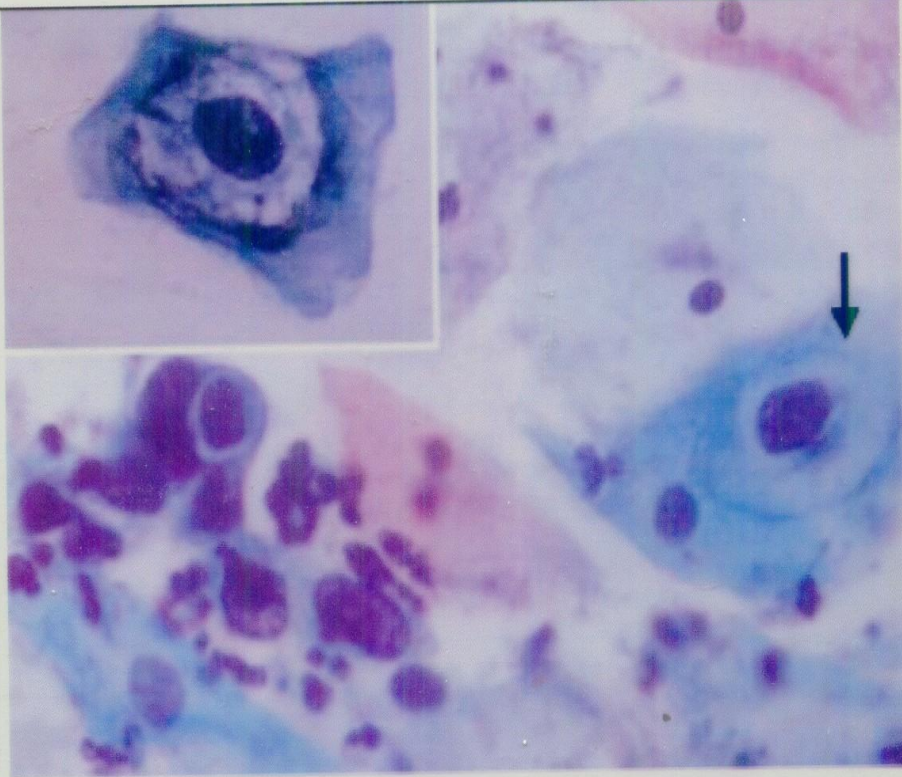


- Зріз шкіри
- 1. Поява великої кількості волосистих фоликулоподібних структур у товщі дерми
- 2. Поява прозорих внутрішньоядерних базофільних включень всередині розвинутих центральних клітин фоликула

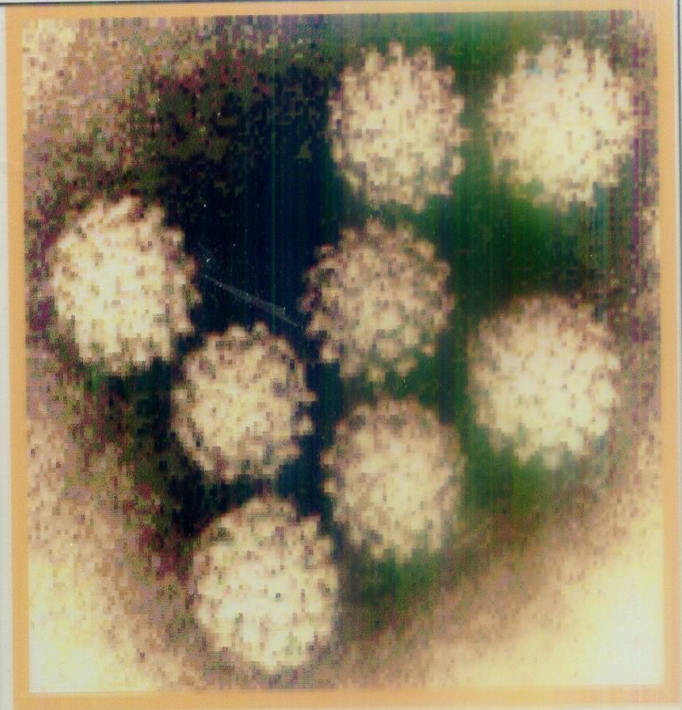
ДНК-вмісні онкогенні віруси

Папіломавіруси

- вірус папіломи людини (HPV16 та HPV18-найвищого ризику)
- вірус папіломи Шоупа (гризуни)
- вірус папіломи великої рогатої худоби (5типів)

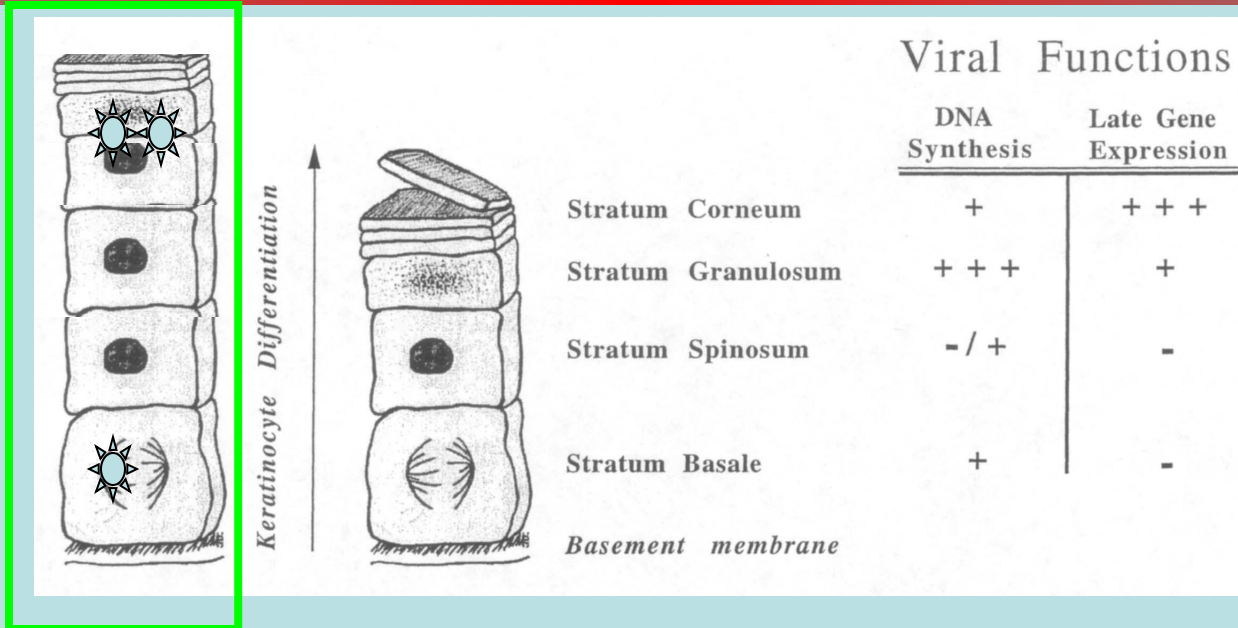


Койлоцитарна атипія при ураженні папіломавірусами. Ядра койлоцитів набувають вигляду «родзинок». На вставці та стрілкою позначені койлоцити, x 400

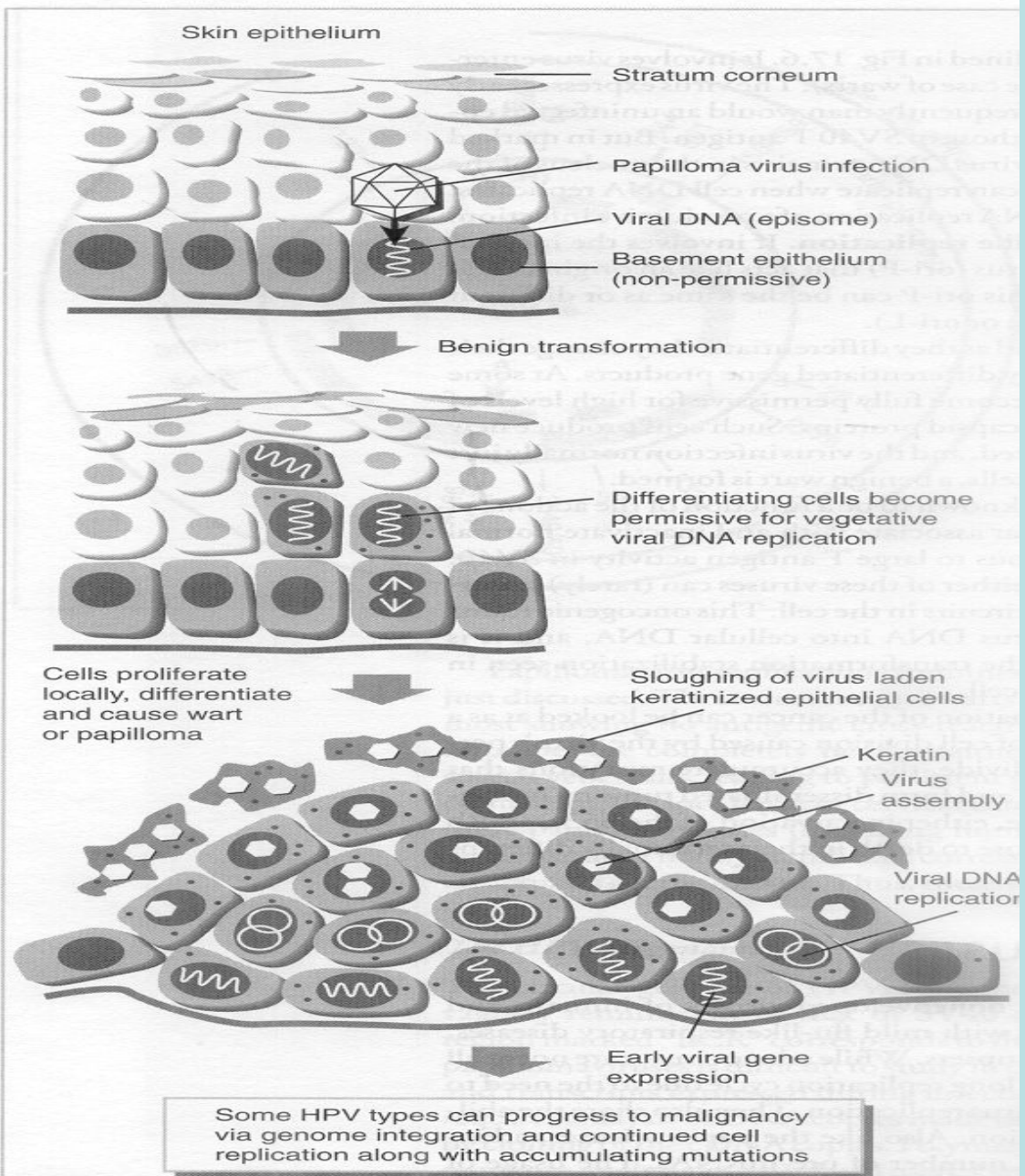


Електронномікроскопічне зображення ВПЛ

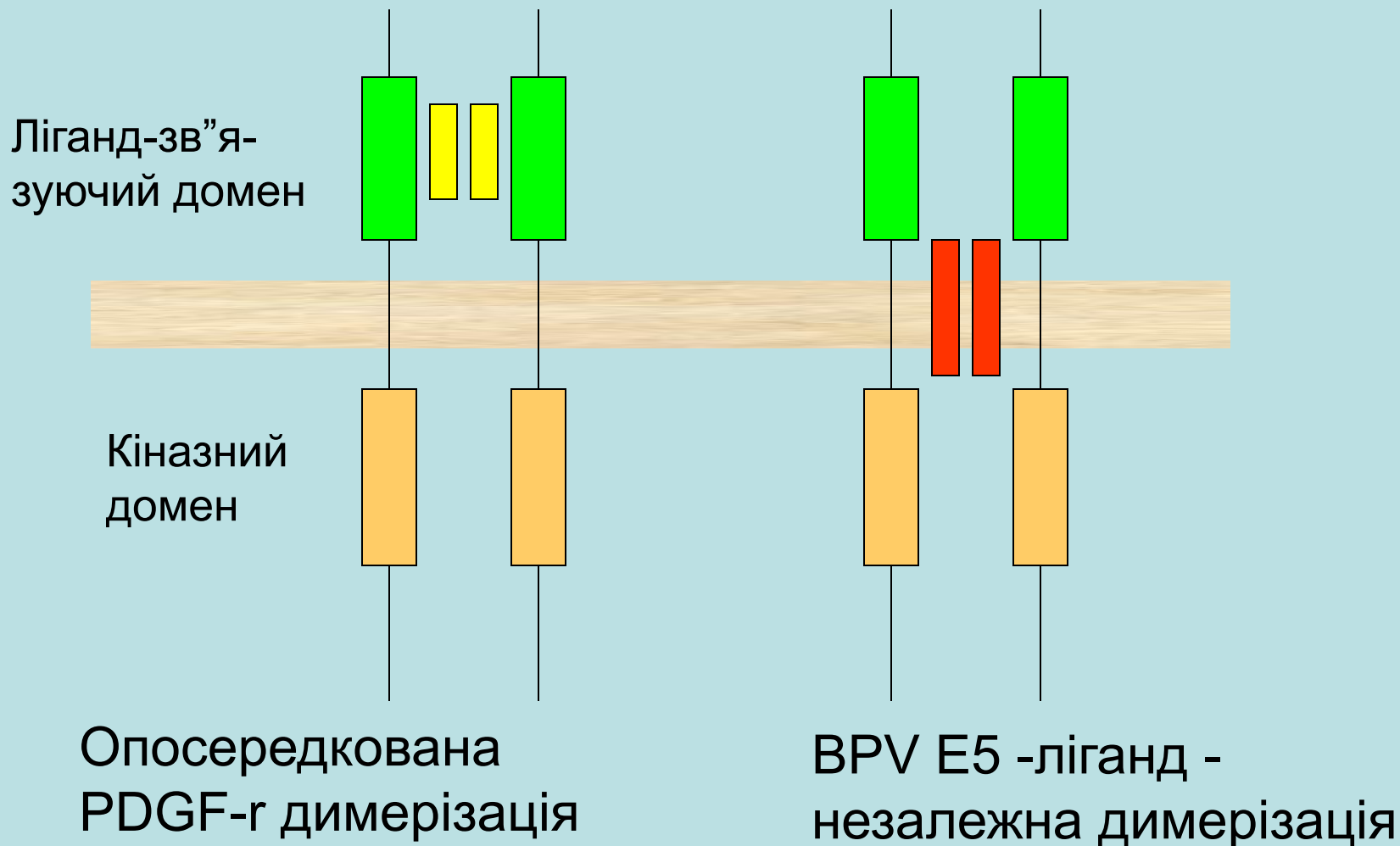
Схема реплікації Papilloma

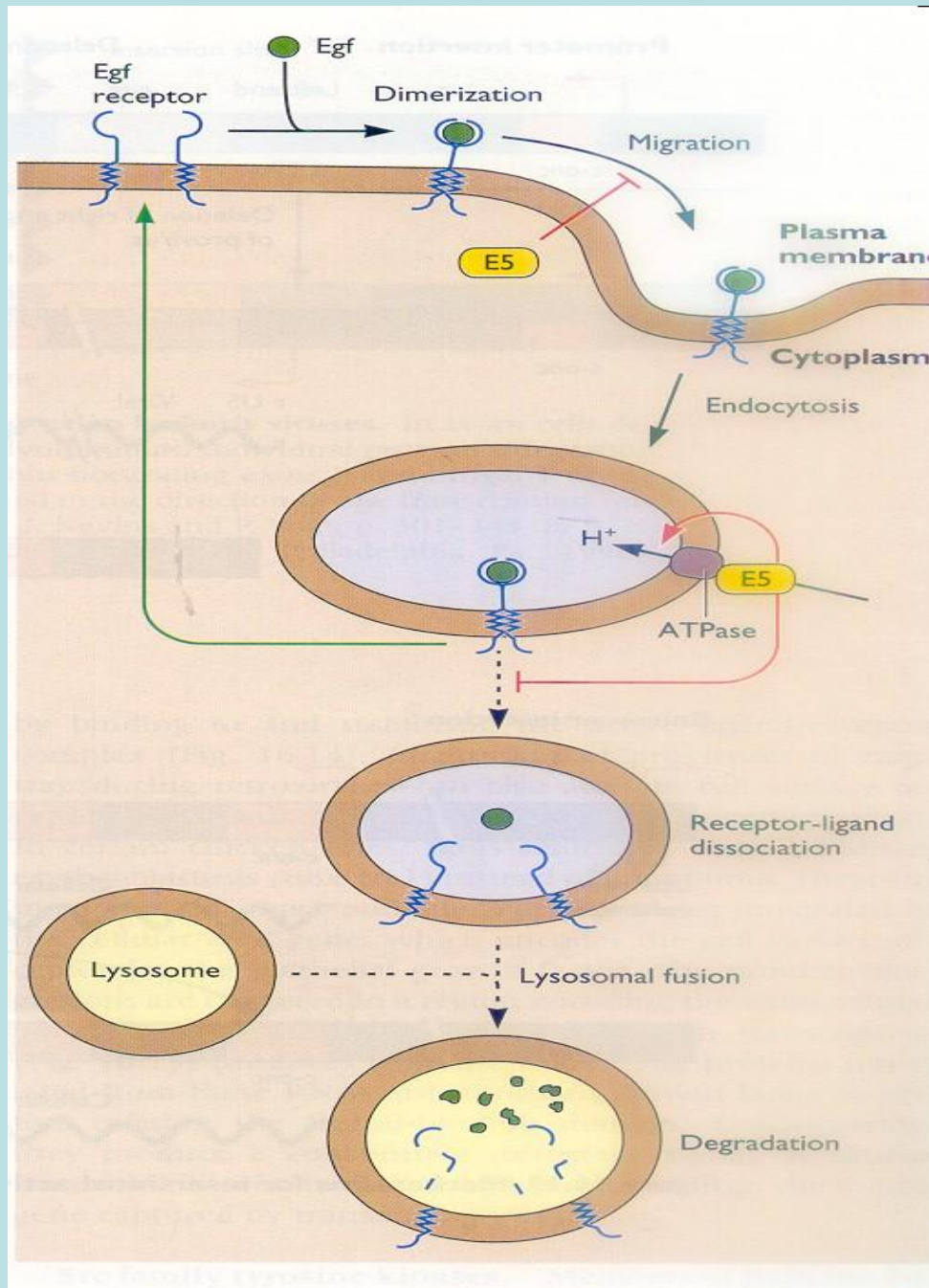


- Віріони проникають в епітелій крізь мікротравми шкіри
- Експресія E6 та E7 затримує арешт клітинного циклу та диференціацію
- Спостерігають ущільнення шкіри (бородавки)
- ДНК реплікується в епісомній формі
- Вірус виходить з епітелію та інфікує інші індивідууми
- Онкогенез відбувається при інтеграції вірусу. Якщо при інтеграції руйнується область E2 (E2 репресує E6, E7), спостерігають надекспресію E6 та E7
 - Клітини отримують можливість продовжити життя, проліферують та мутують

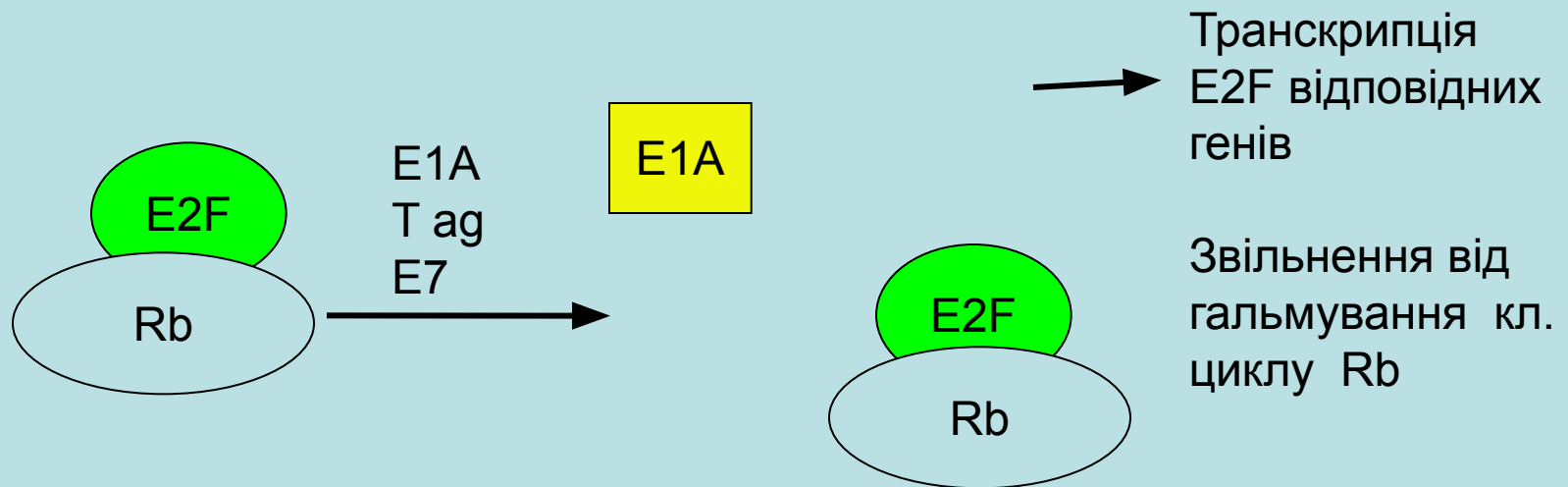


Papilloma E5 гомолог PDGF ліганду





Механізм інактивації Rb



- Дослідження на моделі E1A допомогло дослідити E2F транскрипційний фактор та його взаємодію з Rb.
- E2 ген - важливий для транскрипції аденовірусу

Механізми інактивації p53

