

Відкриття EBV

- В 1958, Denis Burkitt описав рак , захворювання у дітей екваторіальної Африки.
- Підтверджена вірусна етіологія
- Вірус вперше описав у 1964 Epstein,
- Barr вперше виявила електронно-мікроскопічно віріони в культурі лімфобластів, отриманих від пацієнта з ЛБ.

Epstein Barr Virus (EBV/HHV-5)

- Інфекція EBV детектується в деяких випадках в слині здорових людей безсимптомних носіїв.
- Реплікація в епітеліальних та лімфатичних клітинах.
- Реалізуються різні транскрипційні програми під час латентного періоду.
- Характеризується як онкогенних вірус людини.
- Потужний трансформуючий агент для нормальних В лімфоцитів у стані спокою *in vitro*, перетворює їх в іморталізовану лімфобластоїдну клітинну лінію (LCL).
- Захворювання : безсимптомне, інфекційний мононуклеоз,

хвороби асоційовані з EBV

EBV в В клітинах

інфекційний мононуклеоз

Х-подібне ЛПЗ

хронічно-активний EBV

хвороба Ходжкіна

лімфома Беркітта

лімфопроліферативні захворювання

EBV в інших клітинах

назофарингіальна карцинома

карцинома шлунку

Т/НК клітинна лімфома ротоглотки

периферичні Т клітинні лімфоми

оральна лейкоплакія

пухлини м'язових тканин у осіб з трансплантацією

EBV is causally associated with:

- **Burkitt's lymphoma** in the tropics, where it is more common in malaria-endemic regions
- **Nasopharyngeal cancer**, particularly in China and SE Asia, where certain diets may act as co-carcinogens
- **B cell lymphomas** in immune suppressed individuals (such as in organ transplantation or HIV)
- **Hodgkin's lymphoma** in which it has been detected in a high percentage of cases (about 40% of affected patients)
- X-linked lymphoproliferative Disease (**Duncan's syndrome**)

Хвороби, що викликає Epstein-Barr Virus

Інфекційний мононуклеоз

Хронічно-активний EBV

**X-подібне лімфопроліферативне захворювання
ЛПЗ**

оральна лейкоплакія

Хвороба Ходжкіна

НФК

T- кл лімфома

Лімфома Беркітта

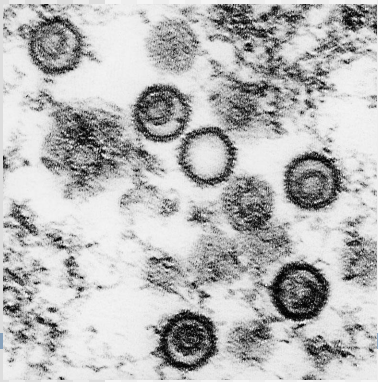
EBV-

Експресія
генів

EBV-

Провокована
Проліферація
клітин





Периферична кров – місце персистенції EBV .

В-лімфоцити пам'яті (IgD-,CD27+)

Латентно інфіковані

У стані спокою

Вірусні білки не експресуються

Не розпізнаються імунним наглядом

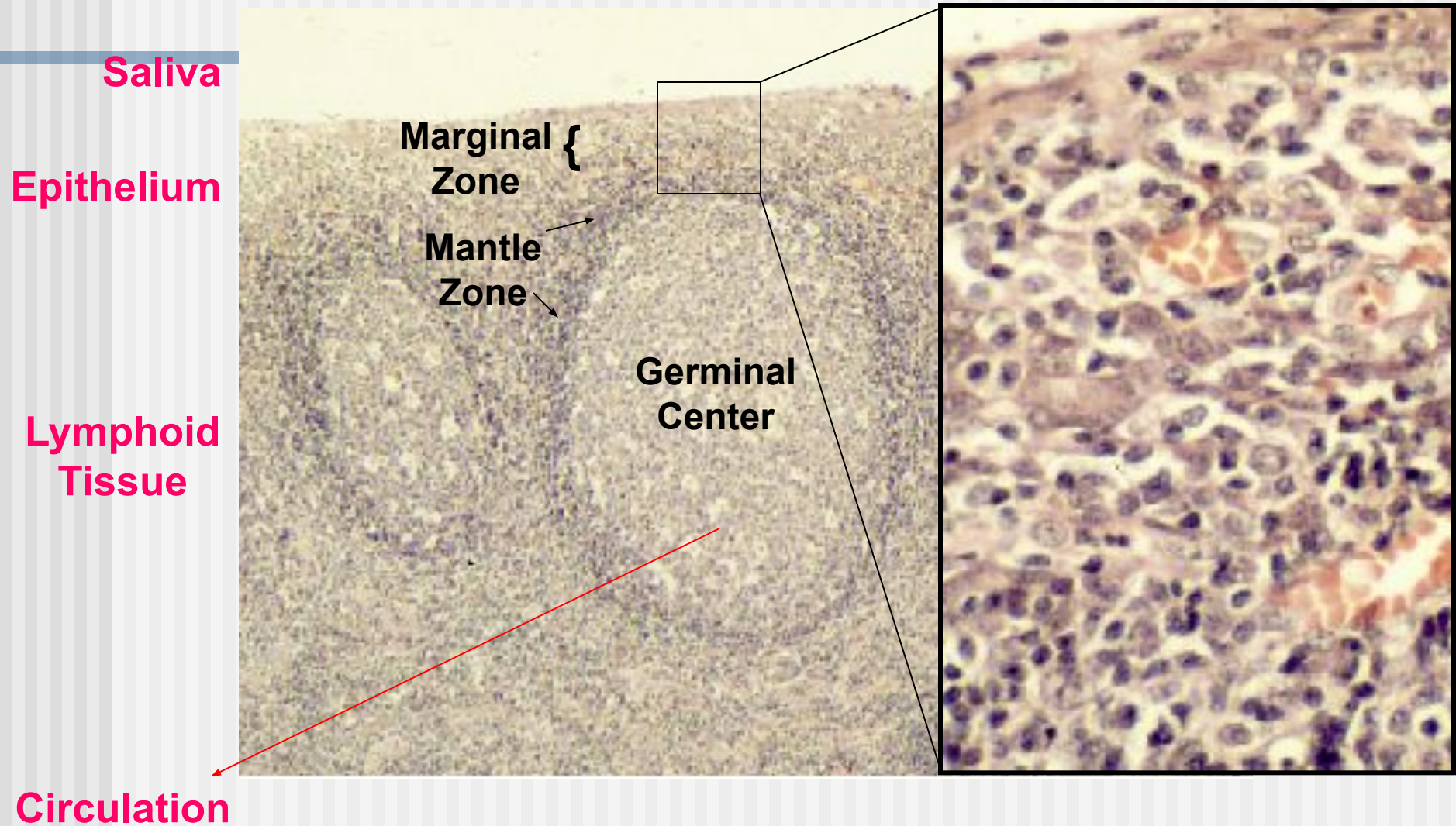
Не патогенні

Латентна транскрипційна програма



Розповсюдження слиною in vivo

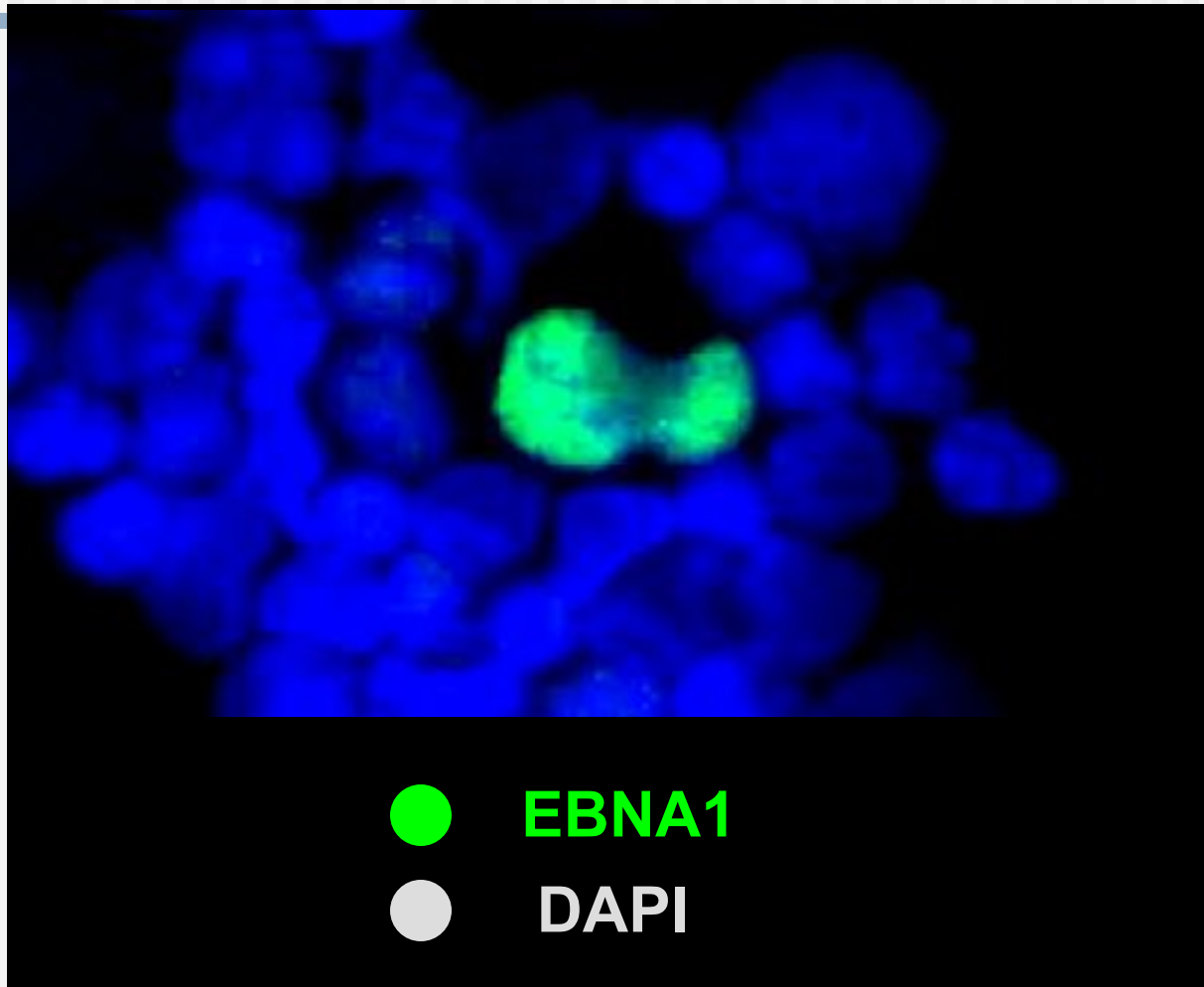
EBV







Клітина пам'яті, що діляться,
експресують одну програму - EBNA1



LMP2

Міграція в фолікули (Casola et al 2004)

гіпермутація (Casola et al 2004)

BCR блокування (Caldwell et al 1998)

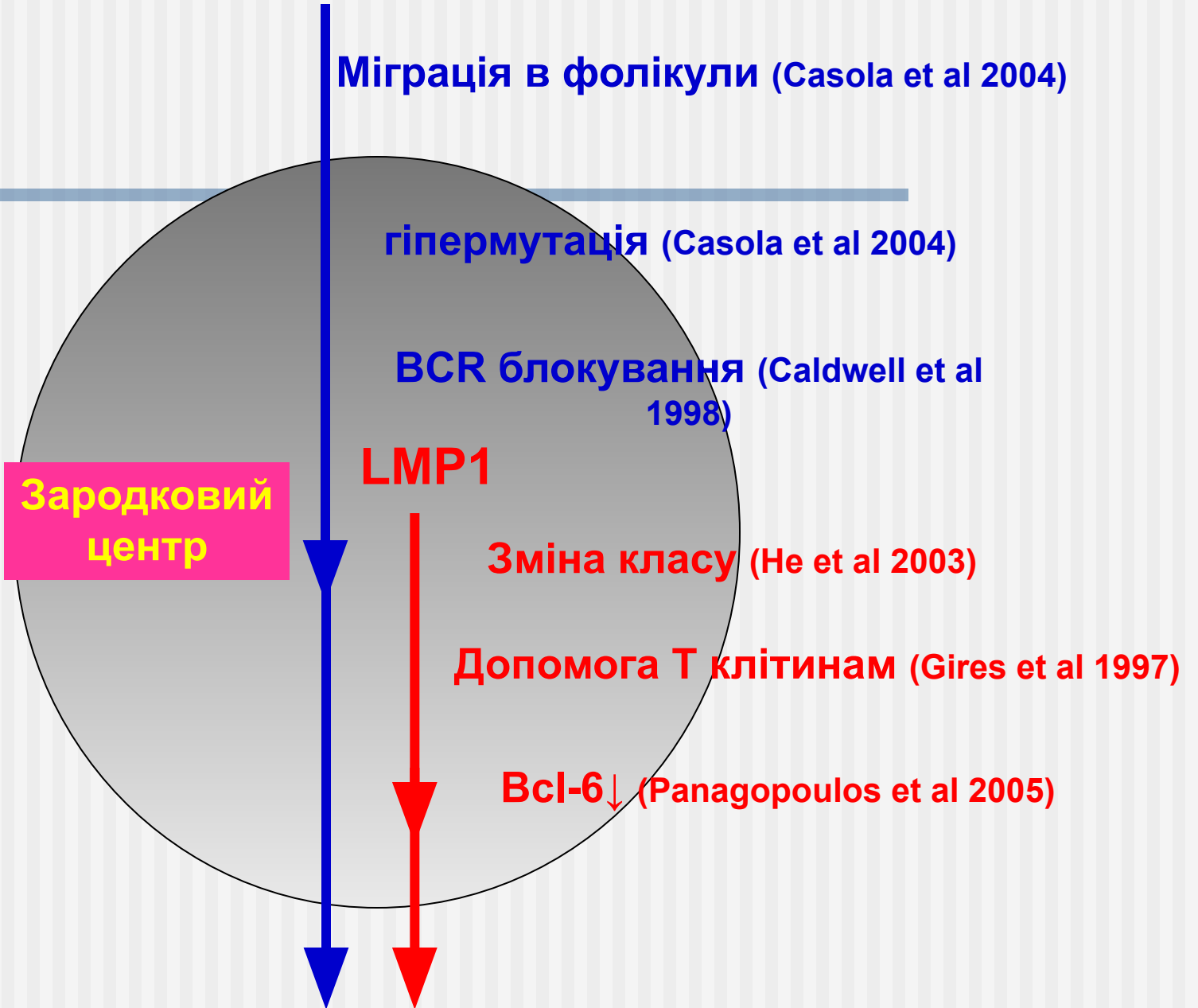
**Зародковий
центр**

LMP1

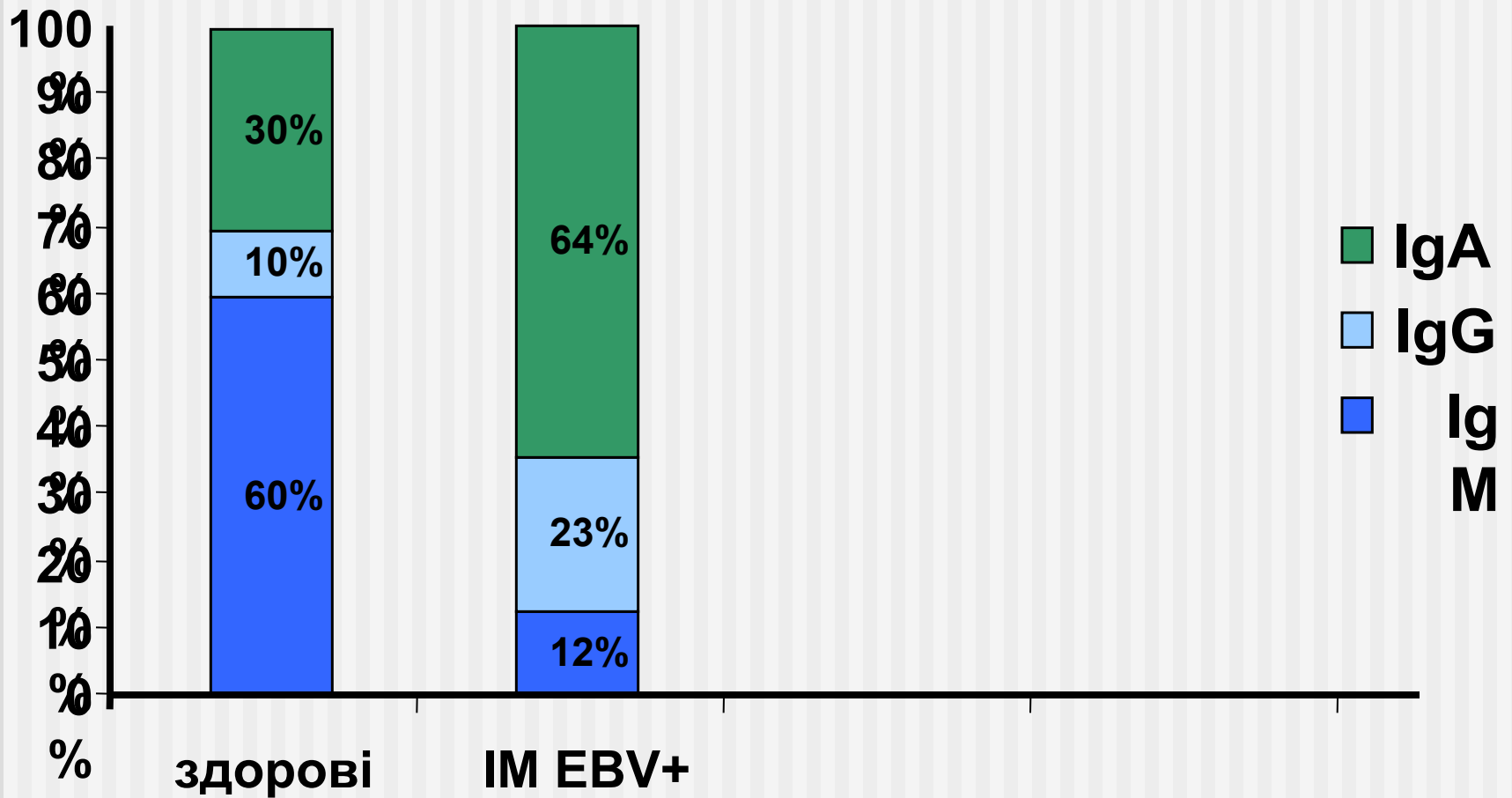
Зміна класу (He et al 2003)

Допомога Т клітинам (Gires et al 1997)

Vcl-6↓ (Panagopoulos et al 2005)



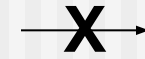
Різниця ізотипів



**Кістковий
мозок**



**Naïve
D+ M+**



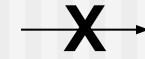
**Зародковий
центр**

**Memory
M or G or A**



EBV

**Marginal Zone
D+ M+**

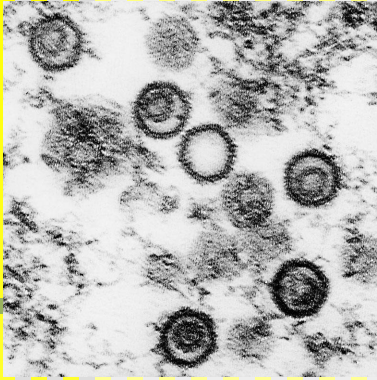


**Ембр.
печінк
а**



**B1
D+M+**





But Maybe not so Safe

Growth Program

- Highly efficient transforming virus
- Risk factor for cancer

Associated with several human tumors

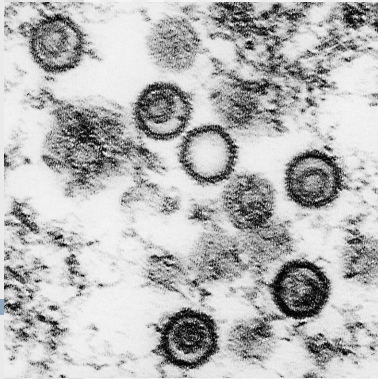
Immunoblastic lymphoma (PTLD/AIDS)

Hodgkin's disease

Burkitt's lymphoma

Nasopharyngeal carcinoma

Gastric carcinoma

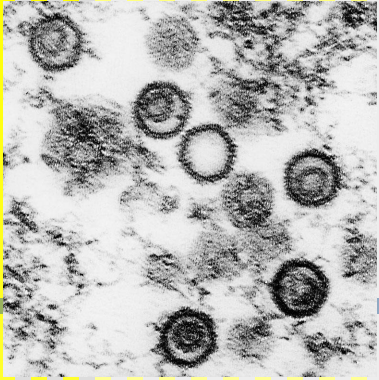


Делікатний баланс

Лімфома Беркітта - Малярія

Хвороба Ходжкіна - Інфекційний мононуклеоз
Зміни в імунній системі – високий ризик для EBV лімфоми:

PTLD - Ятрогенна імуносупресія



But Maybe not so Safe

Default Program

- Can rescue defective B cells
- Risk factor for autoimmunity

Associated with autoimmune diseases

Multiple sclerosis

Lupus

Rheumatoid arthritis

Sjogren's syndrome

Джерело В клітинних пухлин

□ Хвороба Ходжкіна

В клітинах зародкових центрів відбувається експресія генів латенції (програма дефолту) , наслідком є Хвороба Ходжкіна (ХХ).
(Babcock *et al* 2000 *Immunity* 13: 497-506)

В пухлинних клітинах ХХ імуноглобулінові гени мають ті ж сайти гіпермутації, що і в клітинах зародкових центрів.

(Kanzler *et al* 1996 *J Exp Med* 184: 1495-1505)

пропозиція

Хвороба Ходжкіна походить від EBV інфікованих клітини зародкових центрів.

Infection

**Tonsil
Naïve**

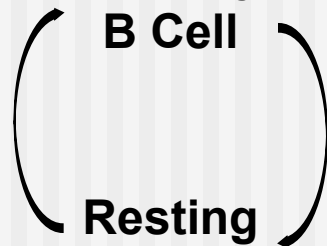
B Cell Plast

**Germinal
Center**

**Hodgkin's
Disease**

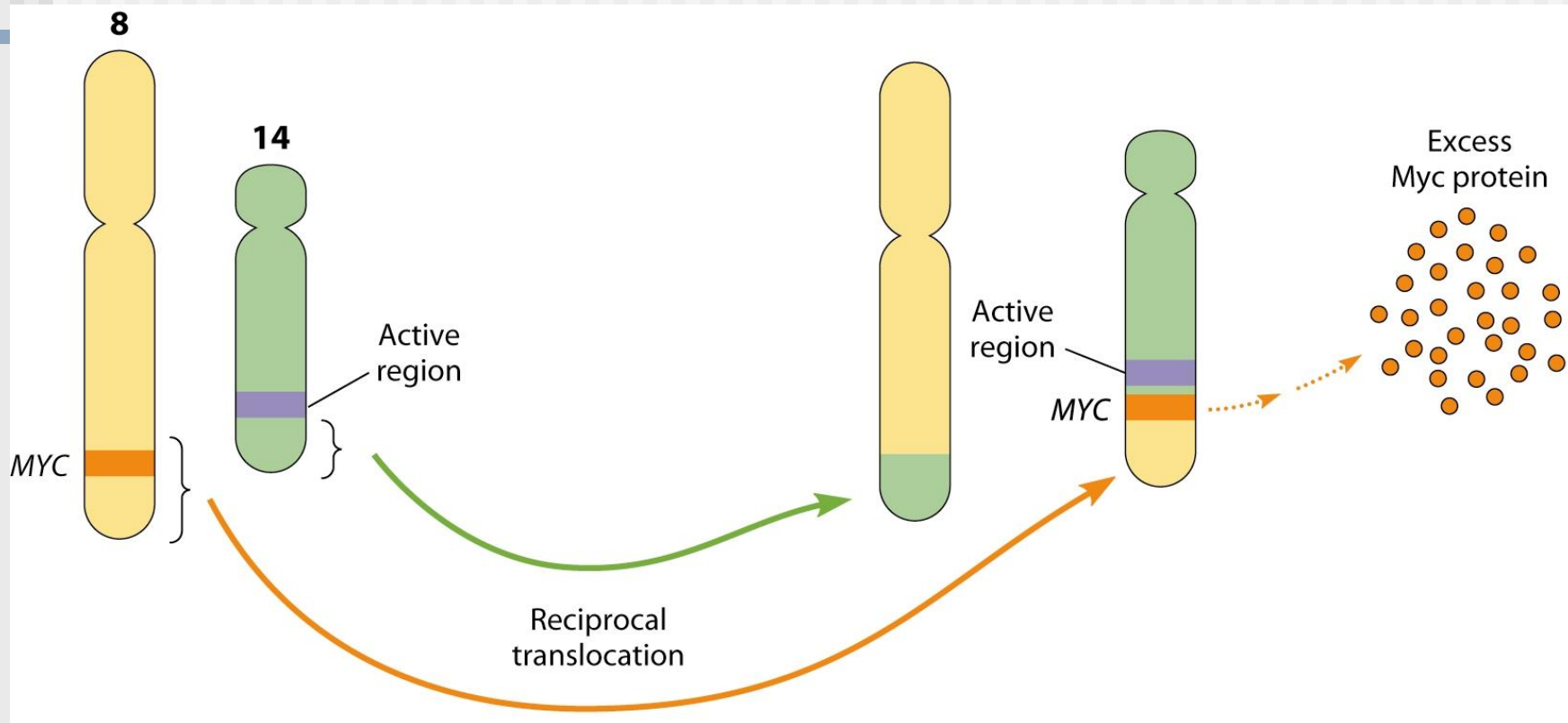
**Dividing
Memory
B Cell**

**Resting
Memory
B Cell**



Джерело В клітинних пухлин

□ Burkitt's Lymphoma



Експресія генів латентності відбувається тільки в В-клітинах пам'яті, що діляться (EBNA1 тільки) – наслідок ЛБ.

(Hochberg et al 2003 PNAS 101: 239-244)

Клітини пухлин при ЛБ мають мутації в імуноглобулінових генах.

(Klein et al 1995 Mol Med 5: 495-505)

пропозиція

ЛБ - це пухлина з латентною програмою клітин пам'яті "обману" клітинного циклу

Infection

**Tonsil
Naïve**

B Cell Plast

**Germinal
Center**

**Dividing
Memory
B Cell**

**Resting
Memory
B Cell**

**Burkitt's
Lymphoma**



В клітинні пухлини

□ імунобласна лімфома у
Імуносупресований осіб.

Вірус використовує програму росту для активації новоінфікованих клітин так, щоб вони диференціювались, це непатогенні клітини-пам'яті, що персистують.

Якщо EBV інфікує непермисивні клітини то вони не дифереціюються та можуть небезпечно проліферувати.

- Бістандартна інфекція

-- ці клітини не знищуюються ЦТЛ.

інфекція

**мигдалики
наївні В-бласти**

**Зародковий
центр**

**Поділ клітин-
Пам"яті**

**В-пам"яті
в спокої**

**бістандартні
В кл**

**Ростова програма
В бласти**

**Імуно-
супресія**

**Неможливість ЦТЛ
розпізнавання**

PTLD

Заключення - персистенція

EBV використовує біологію дозрівання В клітин для встановлення інфекції, персистенції та реплікації

заключення

EBV персистує в зародкових центрах, звідки походять В клітини пам'яті.

- **Непомітні для імунної системи**
- **Не патогенні для господаря**
- **Підтримуються гомеостазом як нормальні клітини пам'яті.**

Дякую за увагу

**Первинні
В-кл**

**Зниження ФР за
рахунок**

LMP1-активація
CD40 шляху

EBNA2,LP
Активація циклін
D2
Перехід Go/G1

**Немає
кризи**

EBNA2 Модуляція
сигн.шляхів

проліферація

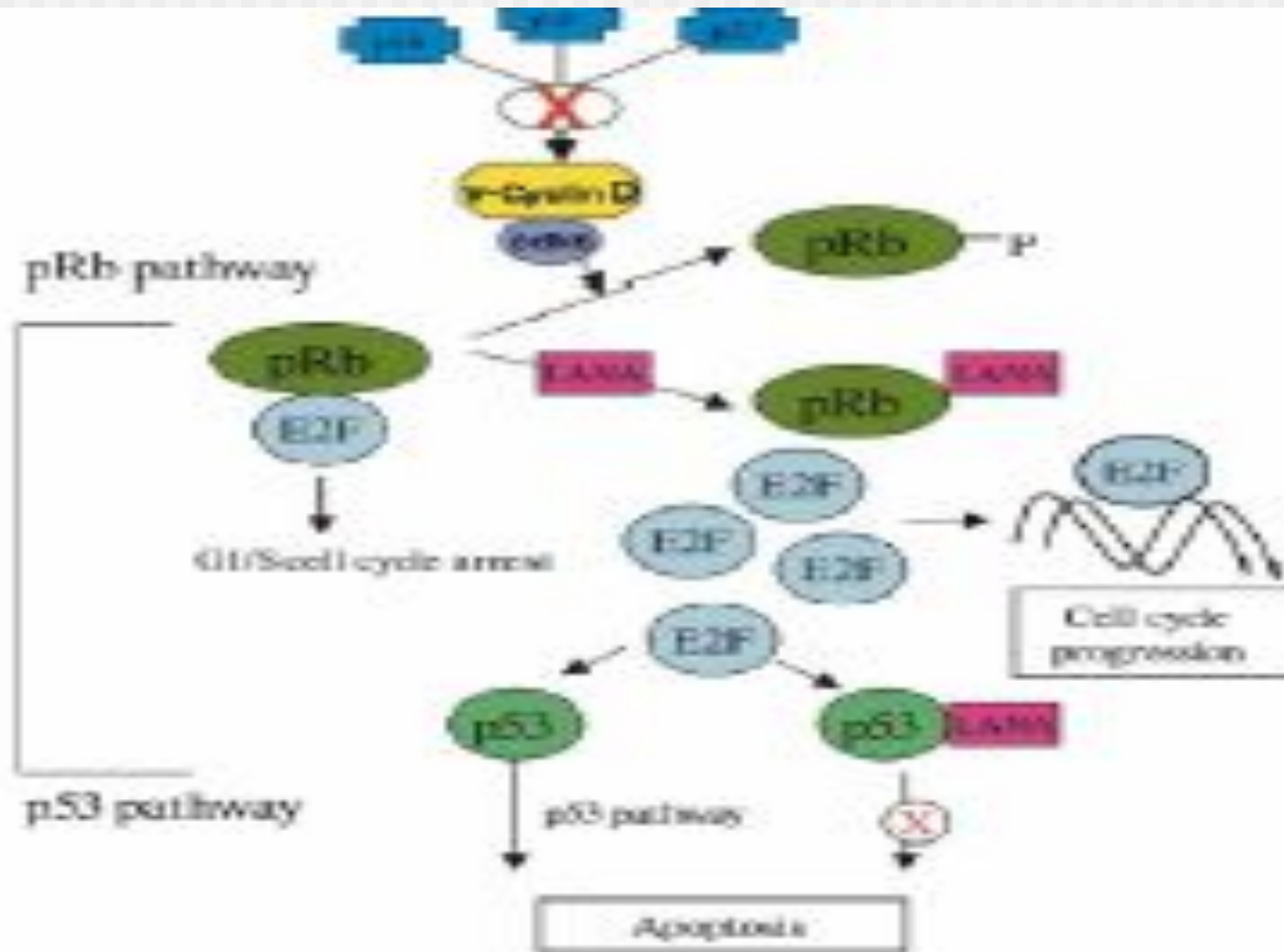
Інактивація p53, pRB
Супресія апоптозу LMP1

іморталізація

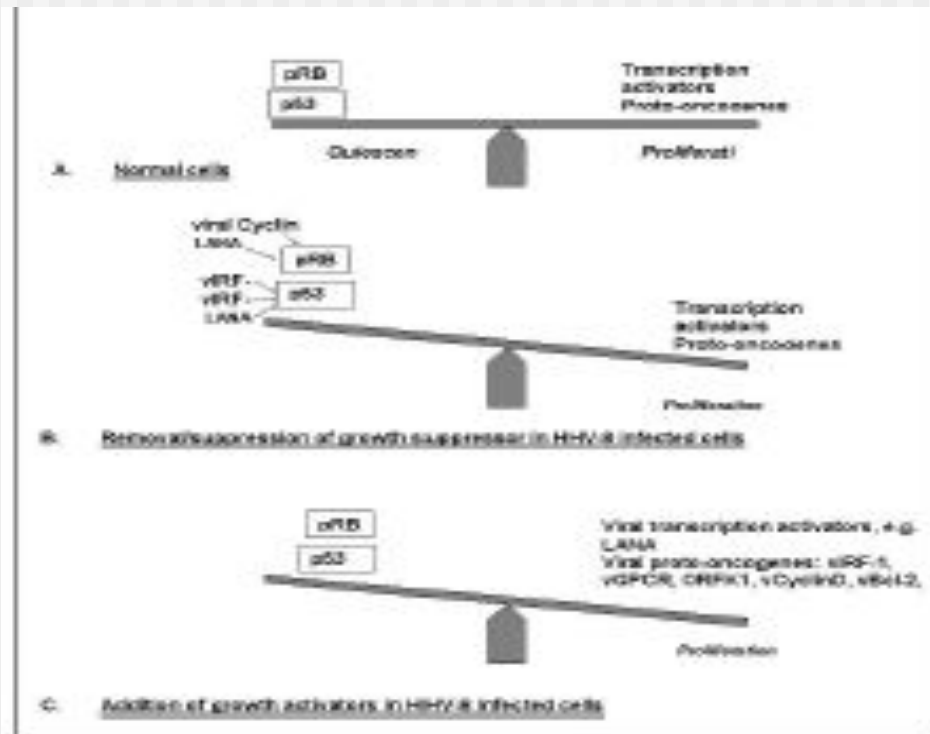
трансформація

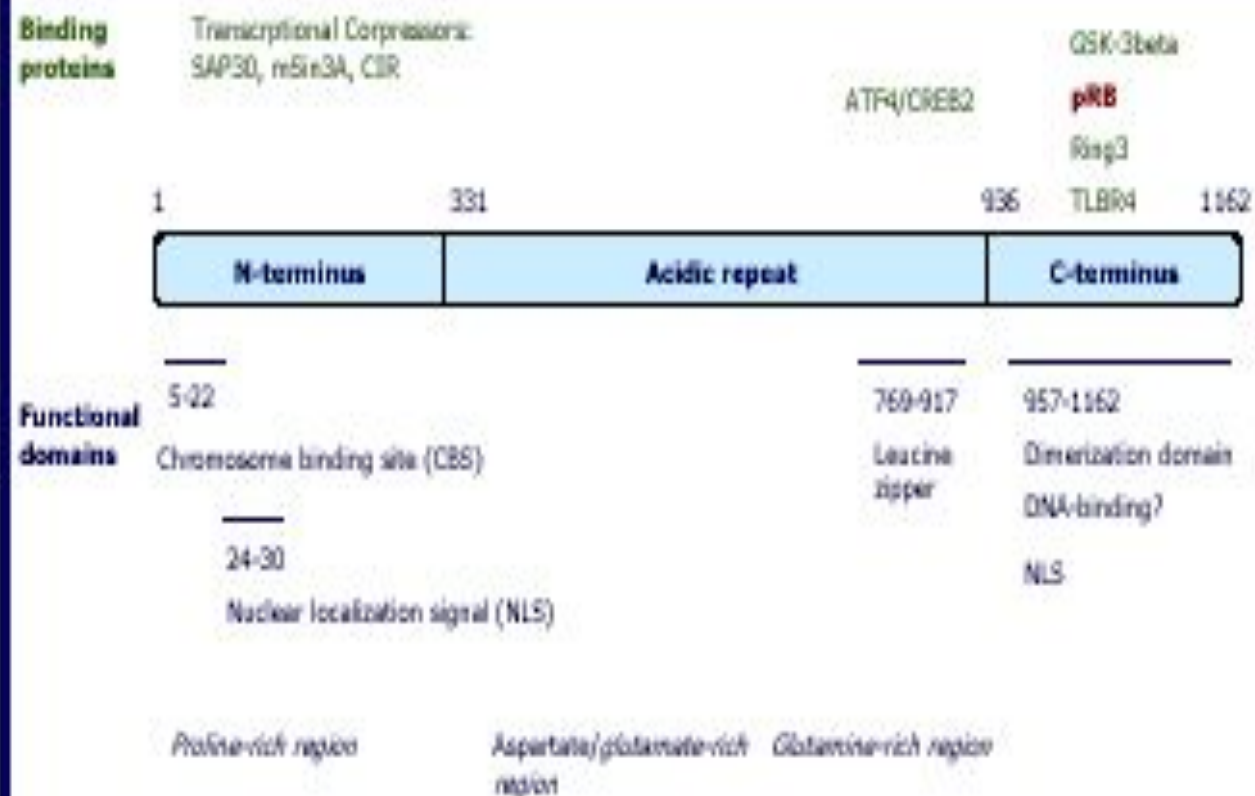
Збільшення вторинних
Генетичних порушень

Role of LANA-1 and vCyclin in Cell Cycle Progression: A Schematic Model



Induction of Cell Transformation by KSHV





* The binding domains of **p53** and Histone H1 have not yet been discovered.

A Model for EBV Induced Cell Transformation

Primary B-lymphocytes Reduced growth factor requirements

Extended Proliferation No Crisis

Immortal cells Transformed cells

LMP1, activation of CD40 pathway

EBNA2, -LP, activation of cyclin D2 gene expression - G0/G1 transition.

EBNA2, Modulation of the Notch pathway

Inactivation of p53?, pRB? Suppression of Apoptosis (LMP1)

Multiple secondary genetic alterations

Ronit Sarid, 2004