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, отриманних 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 імортализовану лімфобластоїдну клітинну лінію (LCL).**
- **Захворювання : безсимптомне, інфекційний мононуклеоз,**

хвороби асоційовані з EBV

<u>EBV в В клітинах</u>

інфекційний мононуклеоз

Х-подібне ЛПЗ
хронічно-активний EBV
хвороба Ходжкіна
лімфома Беркітта
лімфопроліферативні захворюівання

<u>EBV в інших клітинах</u>

назофарингіальна карцинома
карцинома шлунку
T/NK 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

Х-подібне лімфопроліферативне захворювання

ЛПЗ

оральна лейкоплакія

Хвороба Ходжкіна **EBV-** **EBV-**

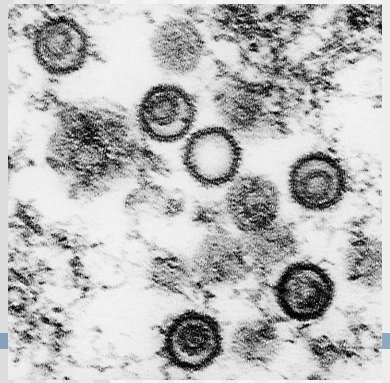
НФК

Експресія генів

Провокована Проліферація клітин

Т- кл лімфома

Лімфома Беркітта



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

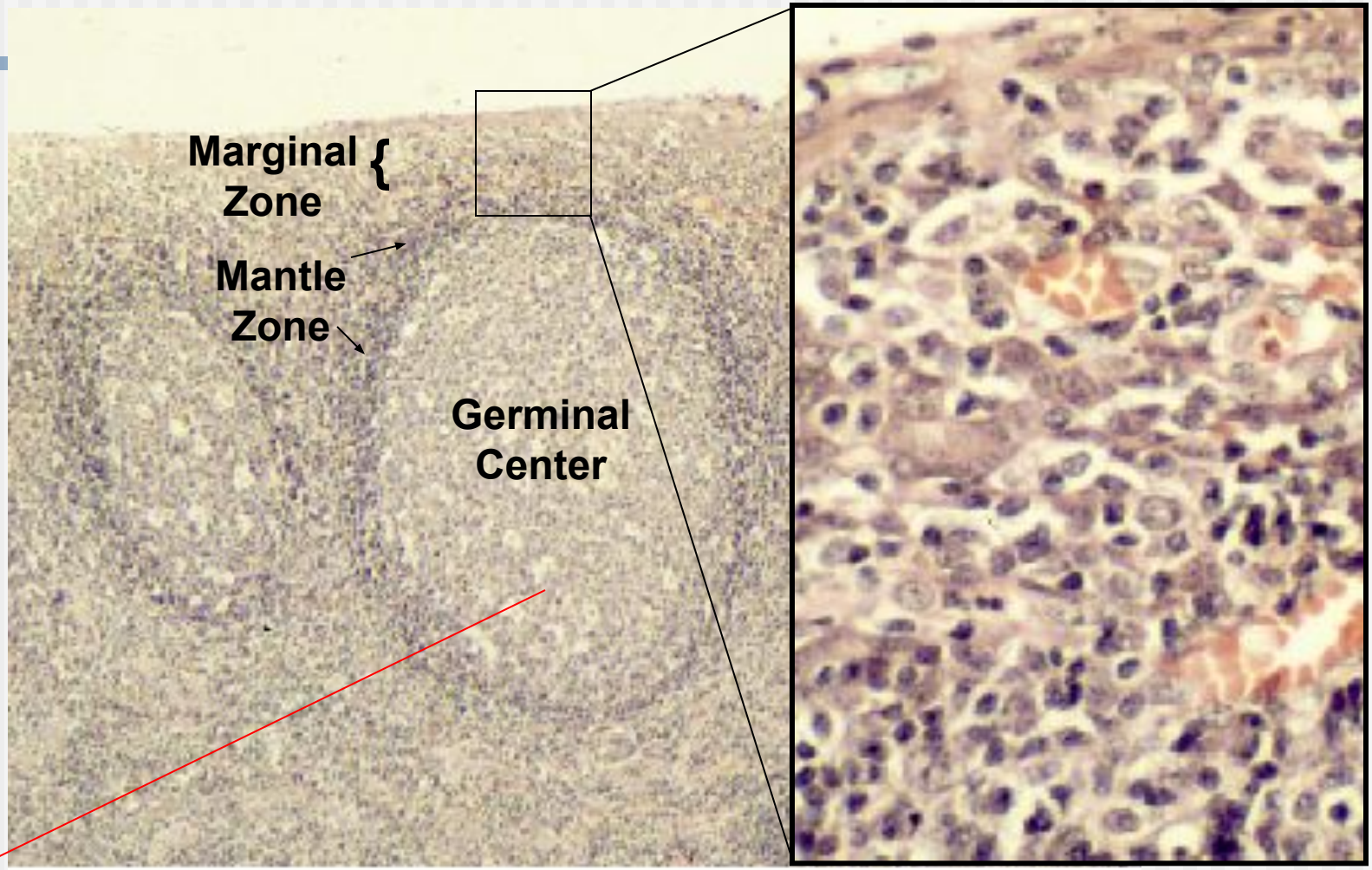
Розповсюдження слиною in vivo EBV

Saliva

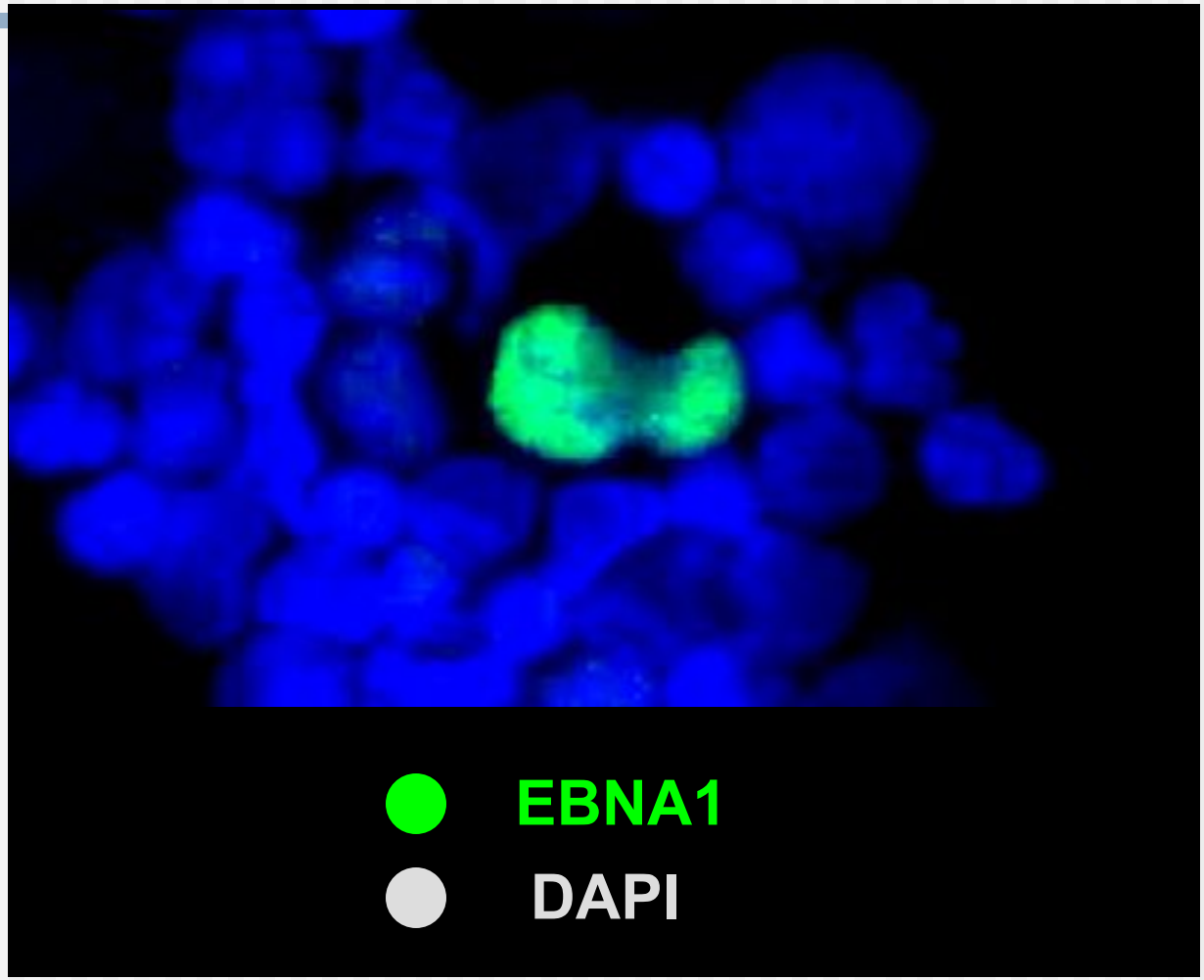
Epithelium

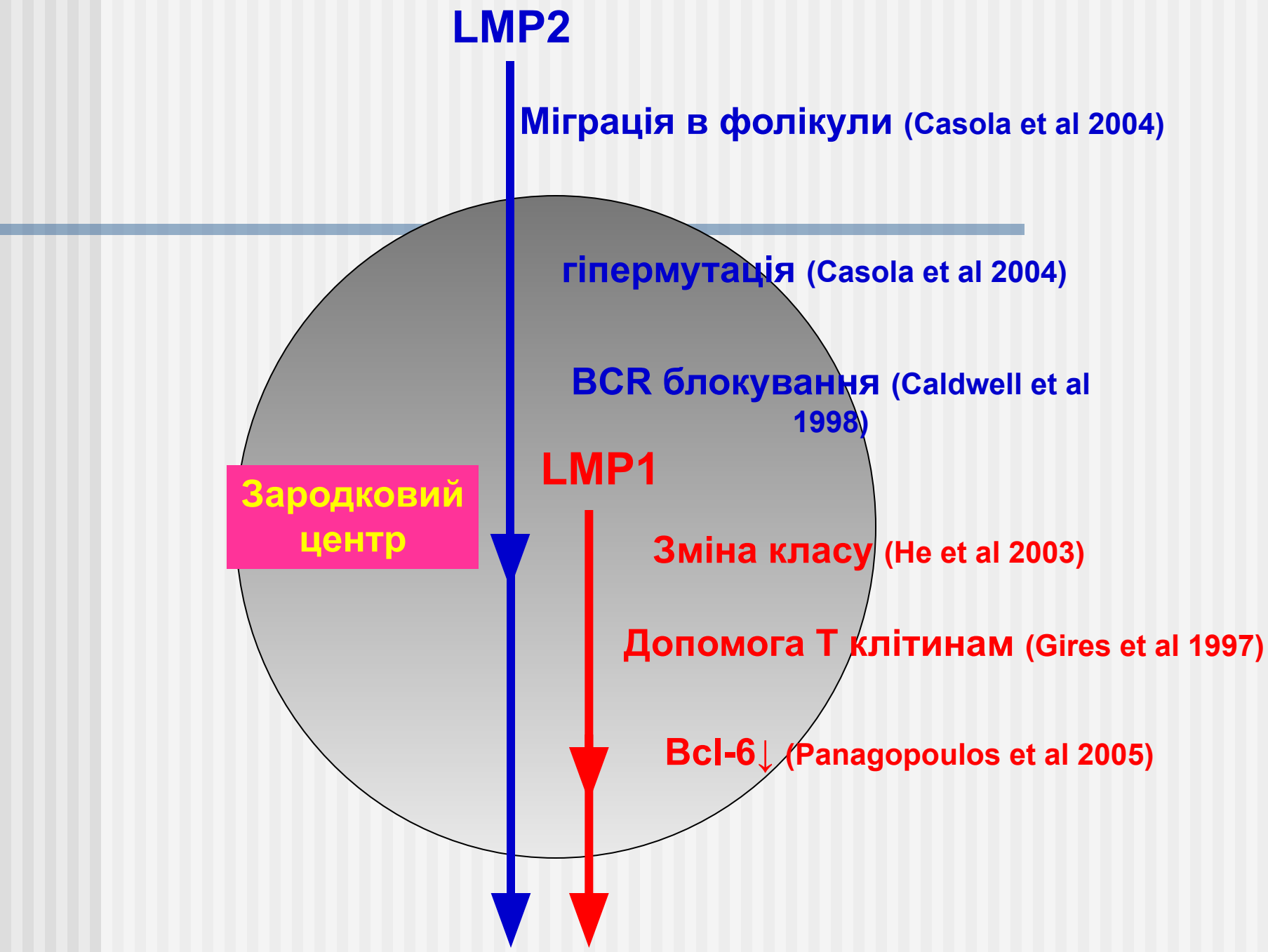
Lymphoid Tissue

Circulation

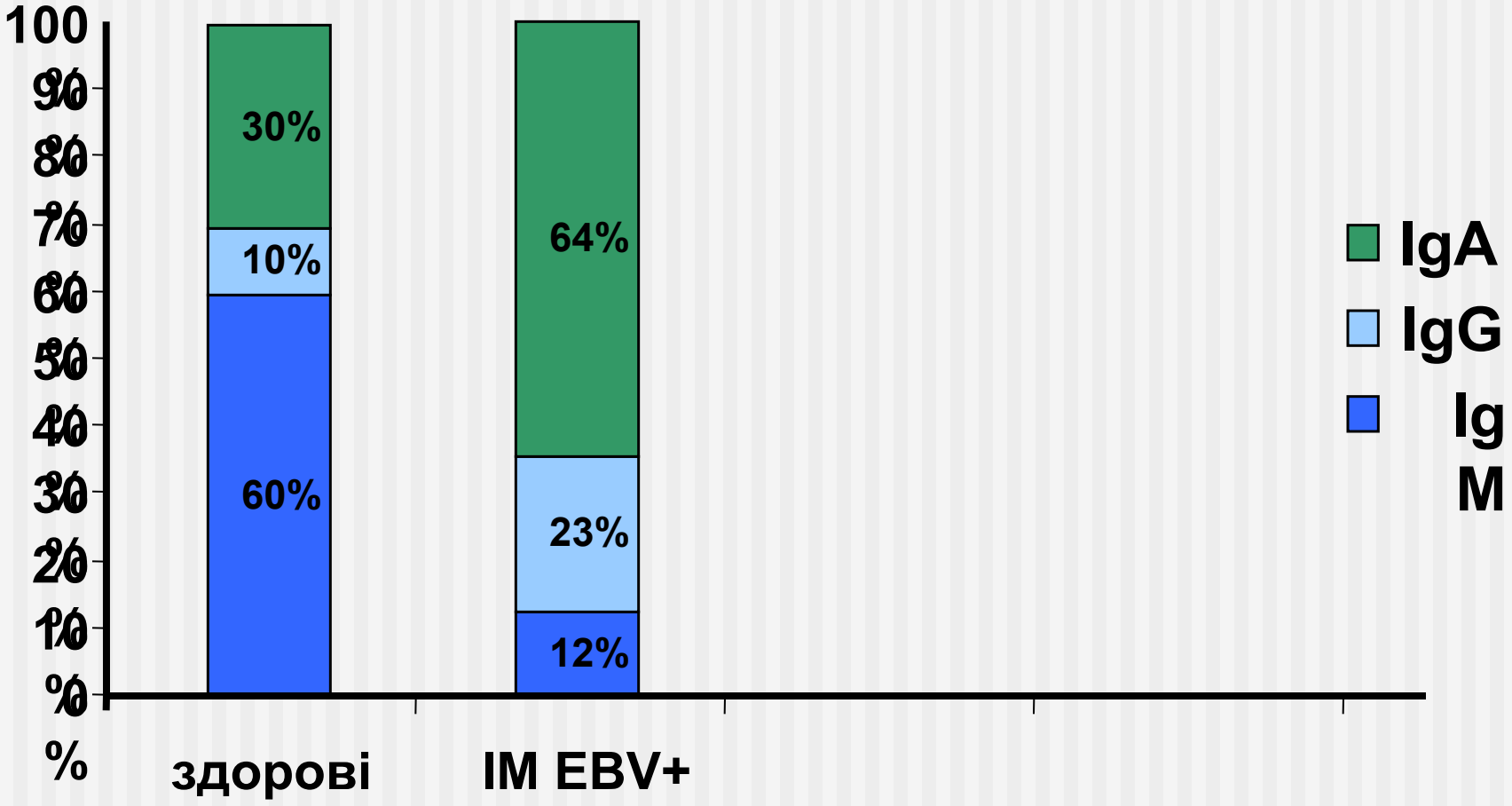


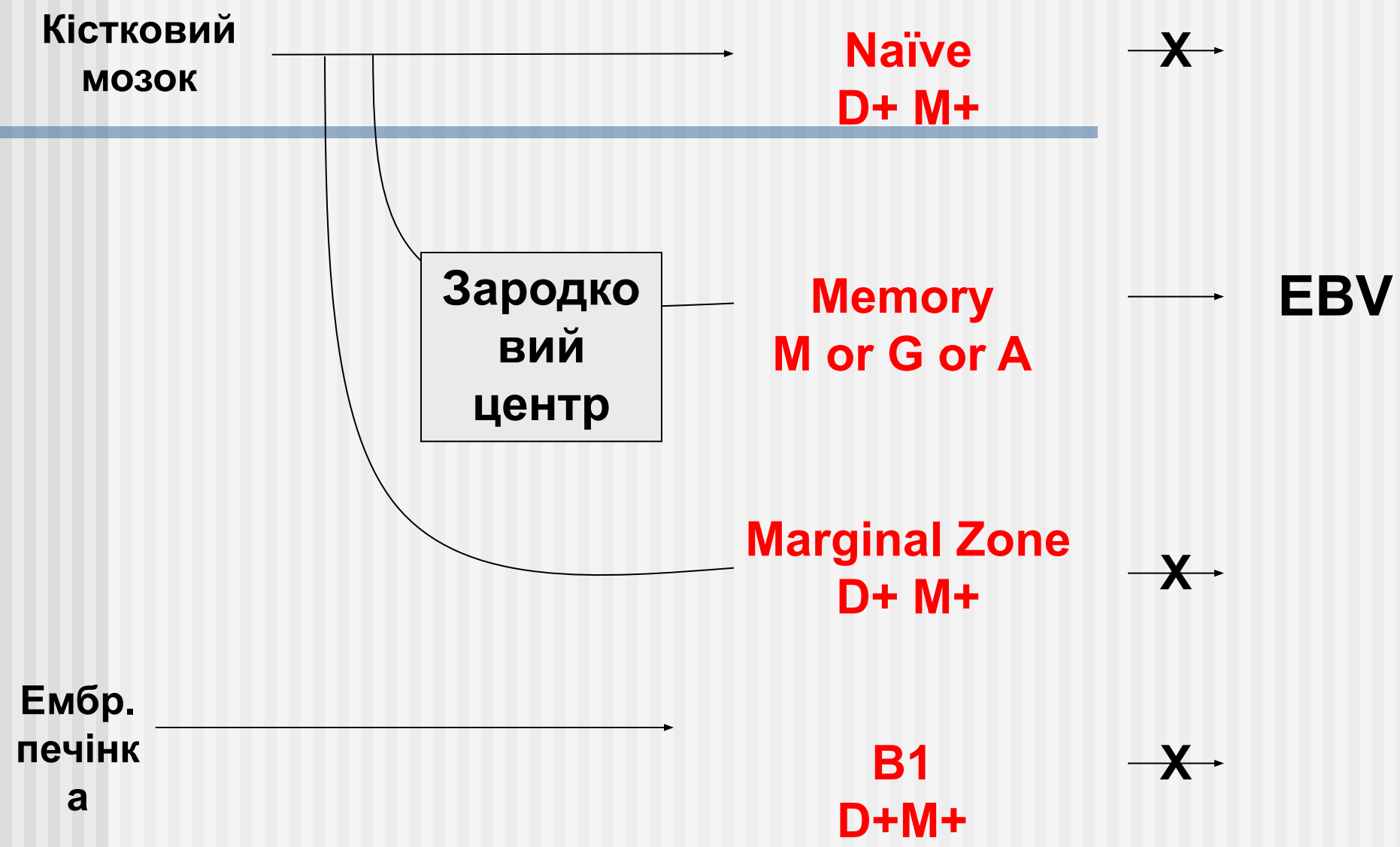
Клітина пам”яті, що діляться, експресують одну програму - EBNA1




LMP2
Міграція в фолікули (Casola et al 2004)
гіпермутація (Casola et al 2004)
BCR блокування (Caldwell et al 1998)
LMP1
Зародковий центр
Зміна класу (He et al 2003)
Допомога Т клітинам (Gires et al 1997)
Bcl-6↓ (Panagopoulos et al 2005)

Різниця ізотипів




Кістковий мозок
Naïve
D+ M+
X
Зародковий центр
Memory
M or G or A
EBV
Marginal Zone
D+ M+
X
Ембр. печінка
B1
D+M+
X

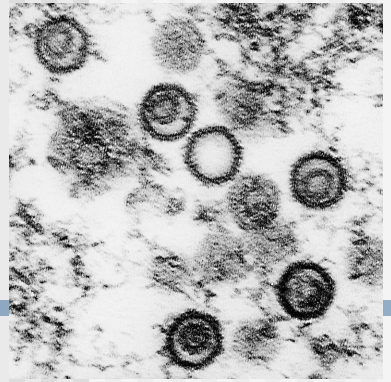
But Maybe not so Safe

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

PTLD - Ятрогенна імуносупресія

Зміни в імунній системі – високий ризик для EBV лімфоми:

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

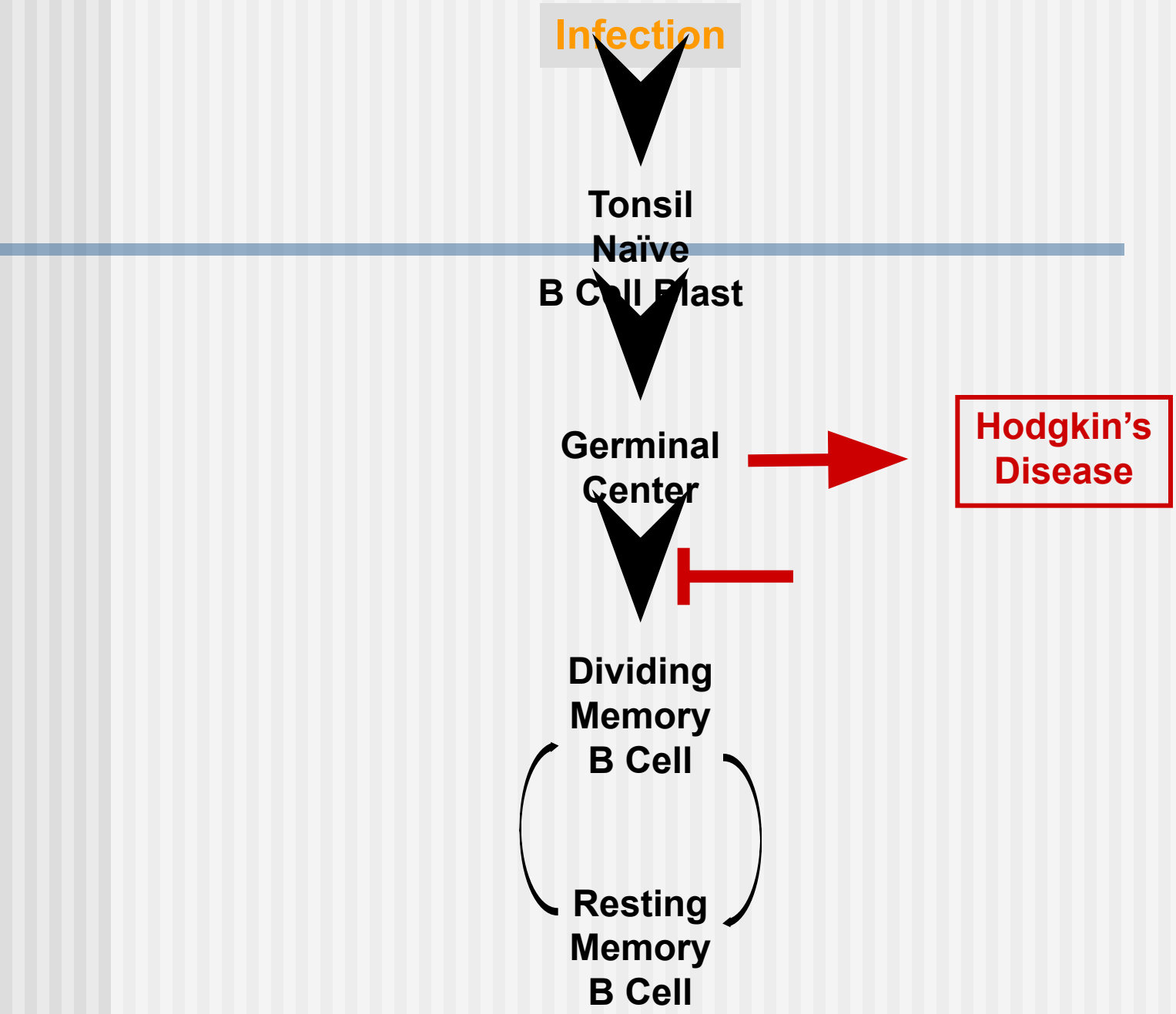
- Хвороба Ходжкіна

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)

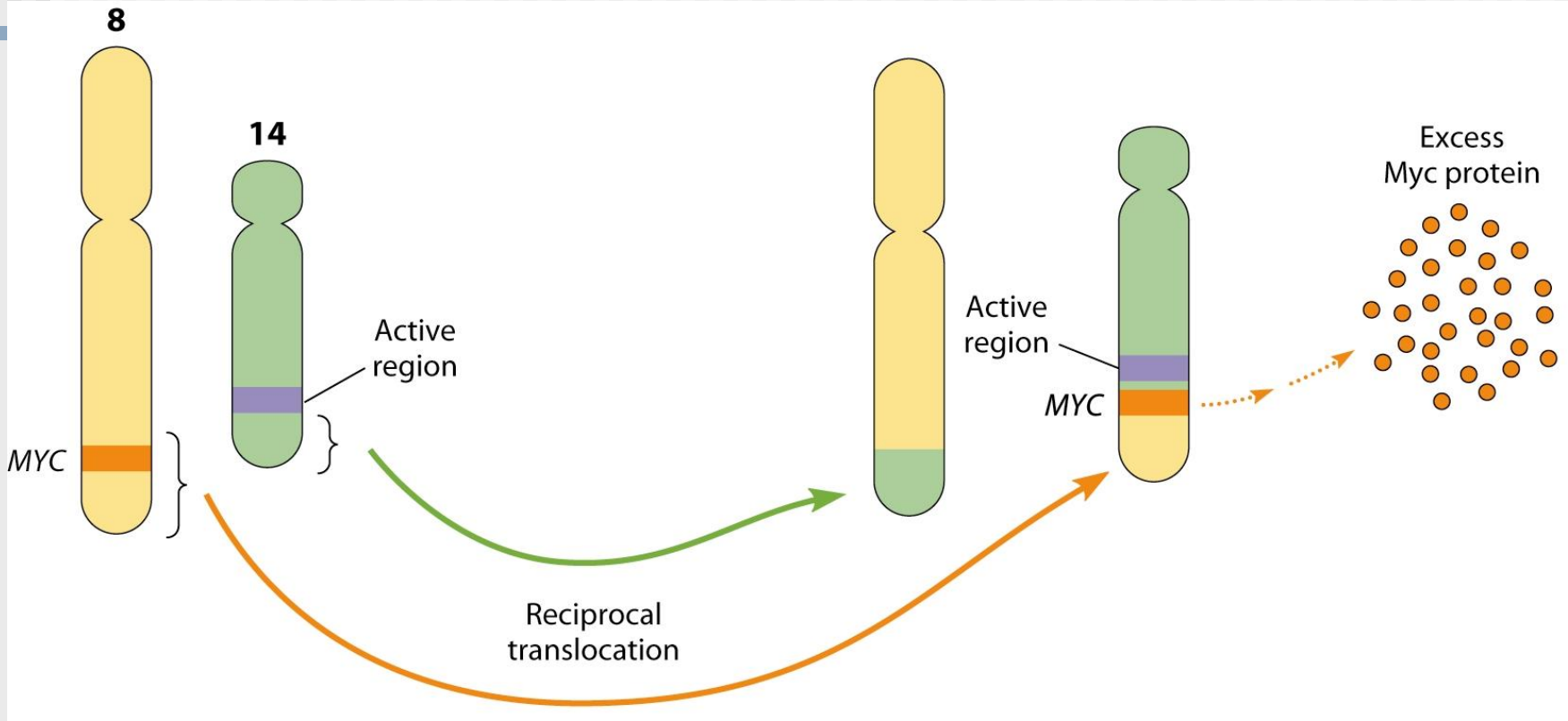
пропозиція

Хвороба Ходжкіна походить від EBV інфікованих клітини зародкових центрів.


Infection
Tonsil
Naïve
B Cell Blast
Germinal
Center
Hodgkin's
Disease
Dividing
Memory
B Cell
Resting
Memory
B Cell

Джерело В клітинних пухлин

- Burkitt's Lymphoma



From L. J. Kleinsmith, *Principles of Cancer Biology*. Copyright (c) 2006 Pearson Benjamin Cummings.

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

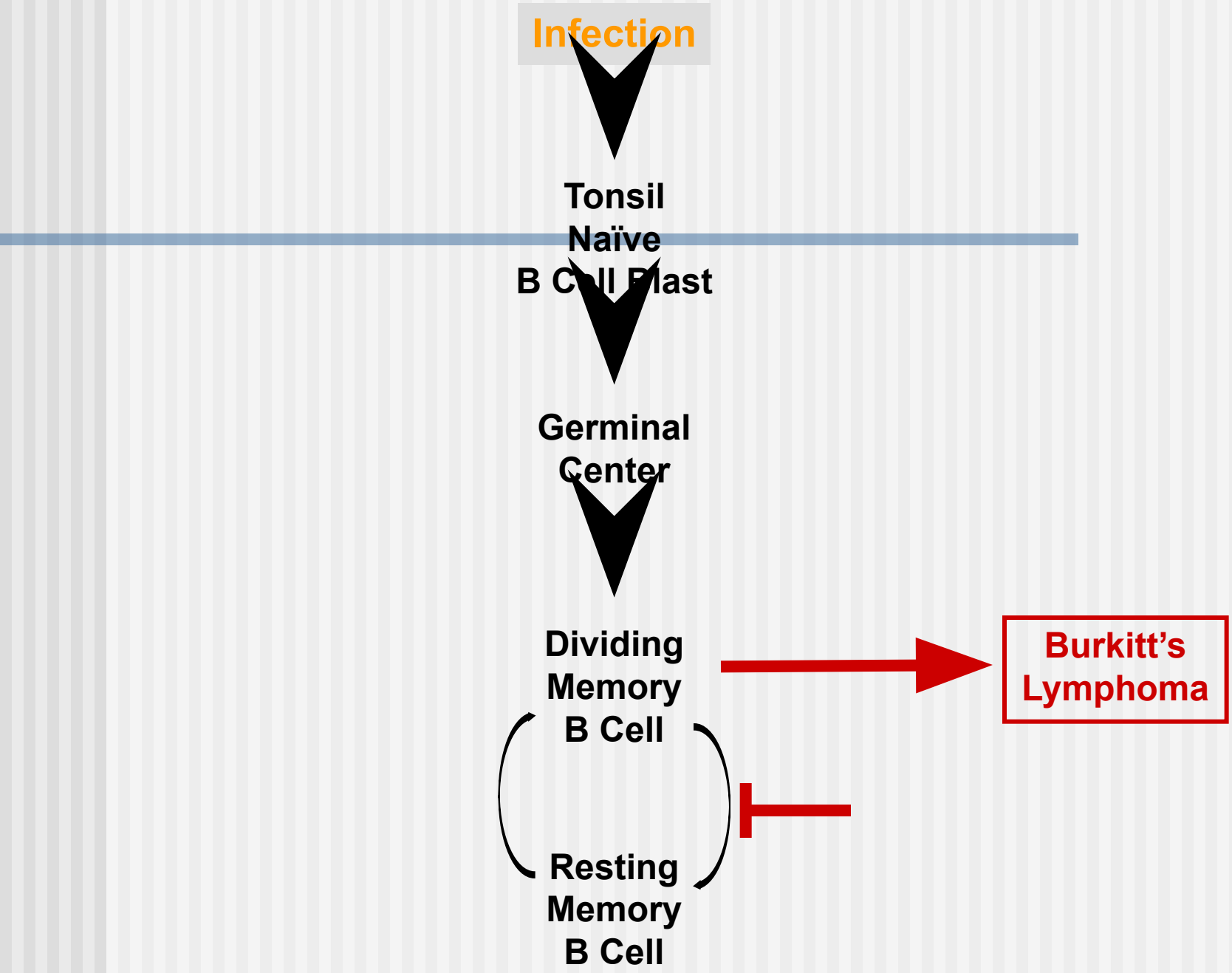
(Hochberg et al 2003 PNAS 101: 239-244)

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 Blast
Germinal
Center
Dividing
Memory
B Cell
Burkitt's
Lymphoma
Resting
Memory
B Cell

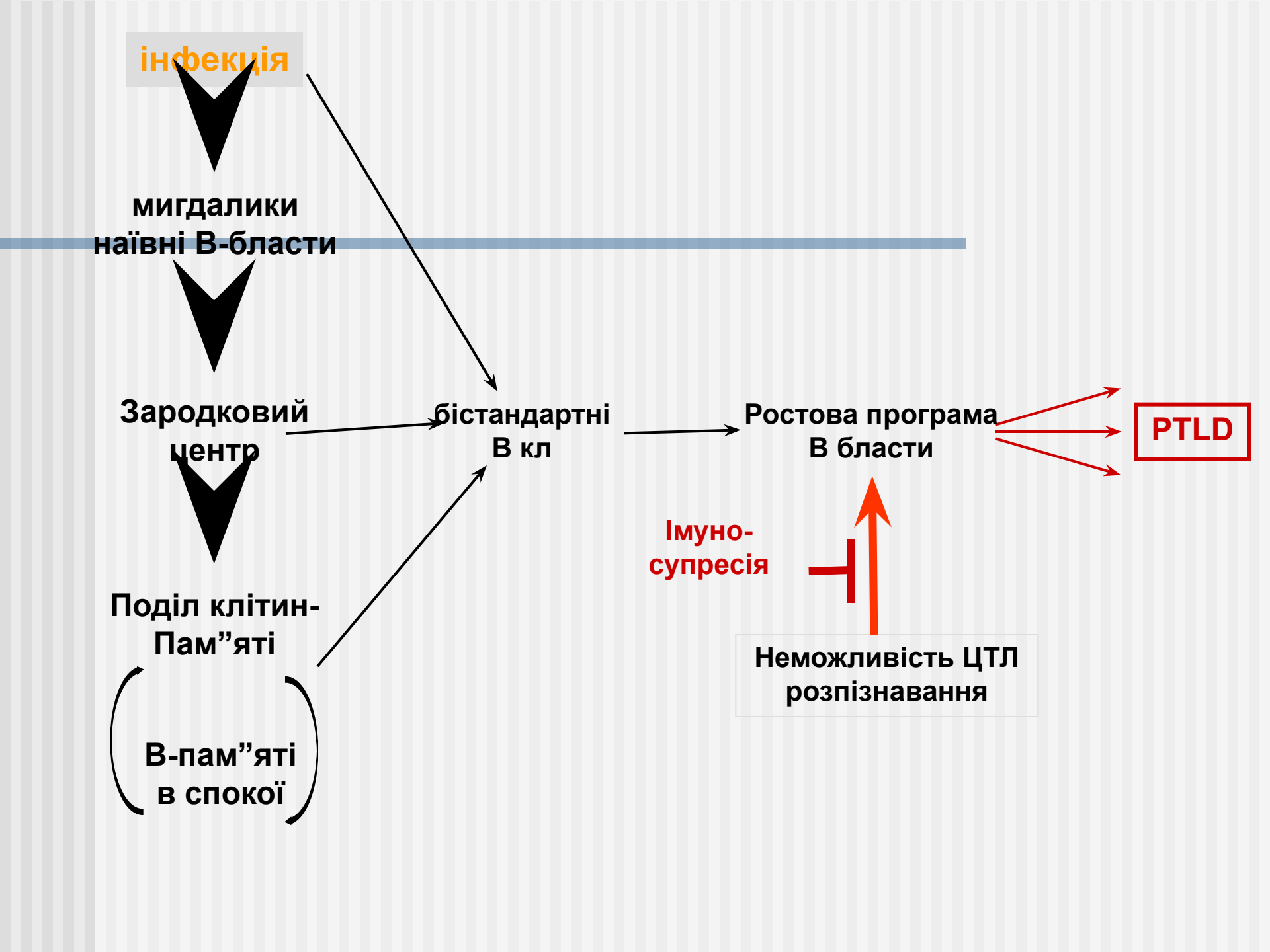
В клітинні пухлини

- 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 диферецiюються 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
PTLD
Імуно-супресія
Неможливість ЦТЛ розпізнавання

Заключення - персистенція

EBV використовує біологію дозрівння 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 Д2 Перехід Go/G1

Немає кризи

EBNA2 Модуляція сигн.шляхів

проліферація

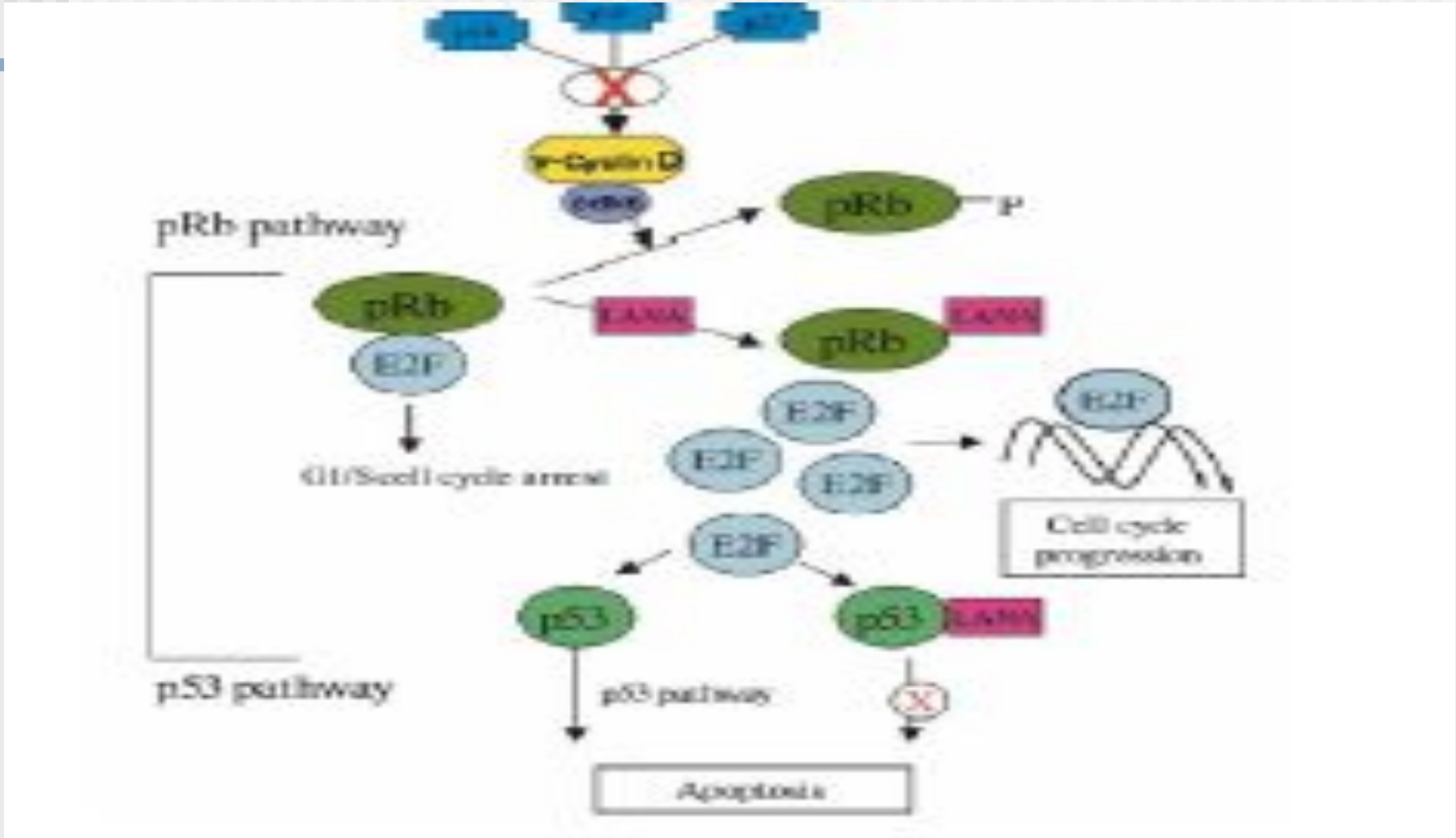
Інактивація p53, pRB Супресія апоптозу LMP1

імортализація

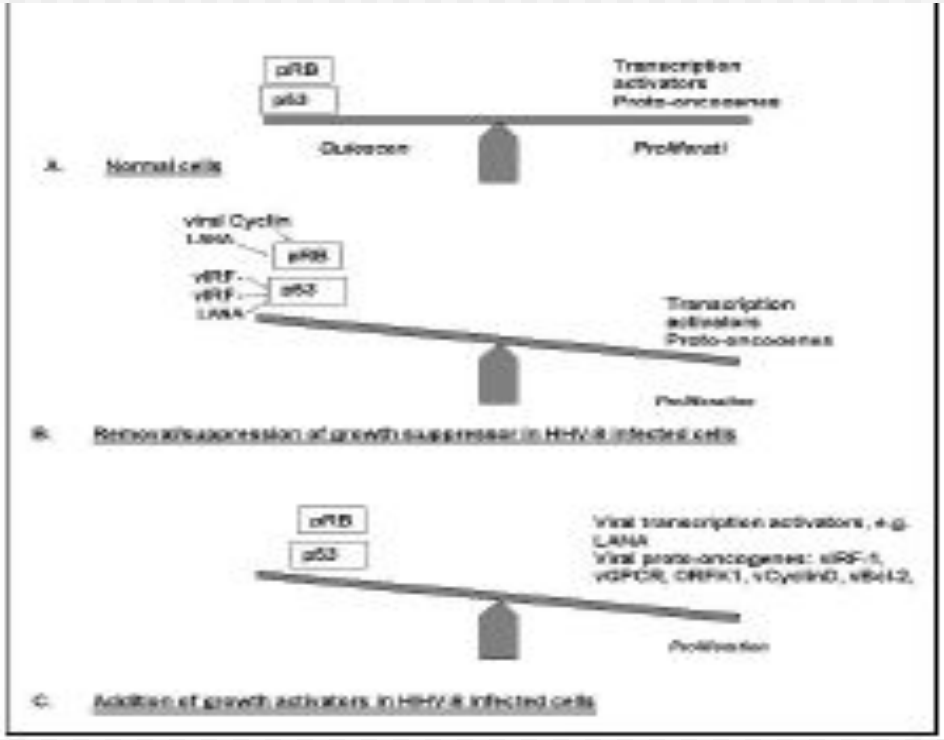
трансформація

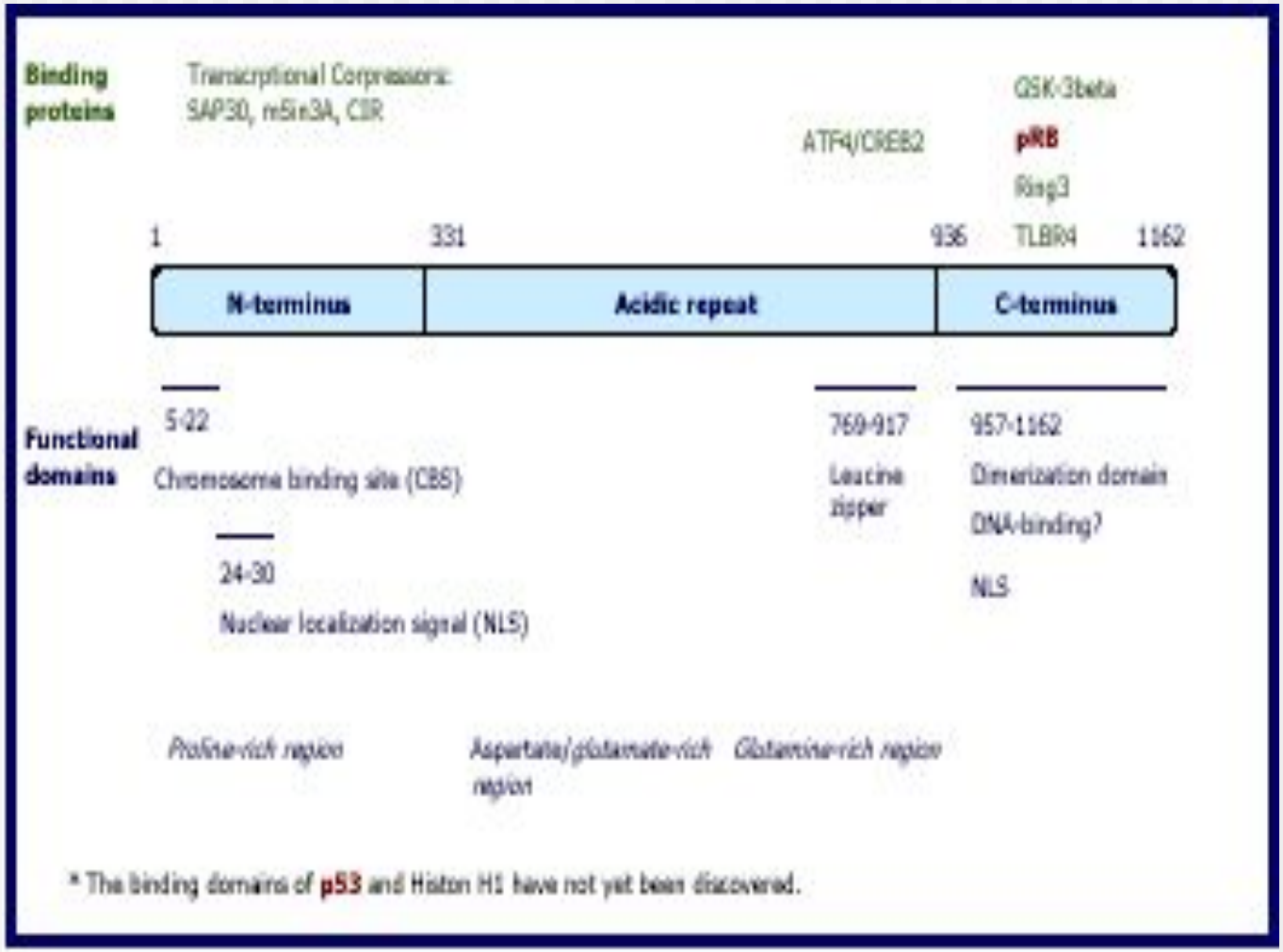
Збільшення вторинних Генетичних порушень

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



Induction of Cell Transformation by KSHV




Binding proteins
Transcriptional Corpressors:
SAP30, mSin3A, CIR
ATF4/CREB2
GSK-3beta
pRB
Rsg3
TLBR4
1
331
936
1162
N-terminus
Acidic repeat
C-terminus
Functional domains
5-22
Chromosome binding site (CBS)
24-30
Nuclear localization signal (NLS)
769-917
Leucine zipper
957-1162
Dimerization domain
DNA-binding?
NLS
Proline-rich region
Aspartate/glutamate-rich region
Glutamine-rich region
* The binding domains of p53 and Histon 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