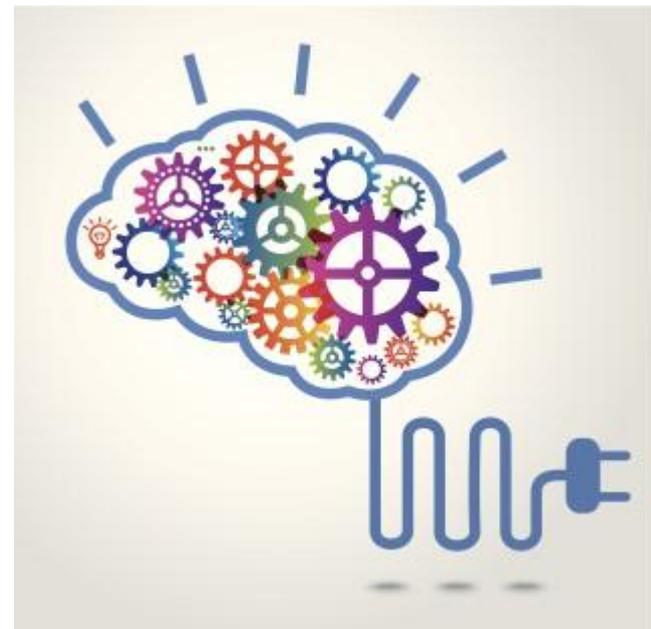


ОНКОГЕННЫЕ ВИРУСЫ И ПРИОНЫ

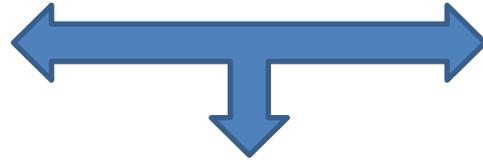


- В начале 20 столетия были выделены фильтрующиеся агенты из опухолевых клеток животных, которые индуцировали образование опухолей
- В 1908 г. – В Эллерман смог перенести куриный лейкоз с помощью бесклеточного фильтрата
- В 1911 г. – П. Раус перенес куриную саркому от больных кур здоровым (вирус саркомы Рауса)
- В 1933 г. - Р. Шоуп установил вирусную природу папилломы кролика
- В 1936 г. – Д. Биттнер установил, что рак молочной железы мышей вызывается фильтрующимся агентом, который передается потомству через молоко
- В конце 40 – начале 50 гг. было окончательно доказано, что все ранее открытые фильтрующиеся агенты являются **вирусами**

ВИРУСНЫЕ онкогены



Л.А. Зильбер и З.В. Ермольева. Крым, начало 1930-х годов



Вениамин Каверин (Зильбер)



В 1946 г. Зильбер четко формулирует свою концепцию происхождения опухолей, основные положения которой состоят в следующем:

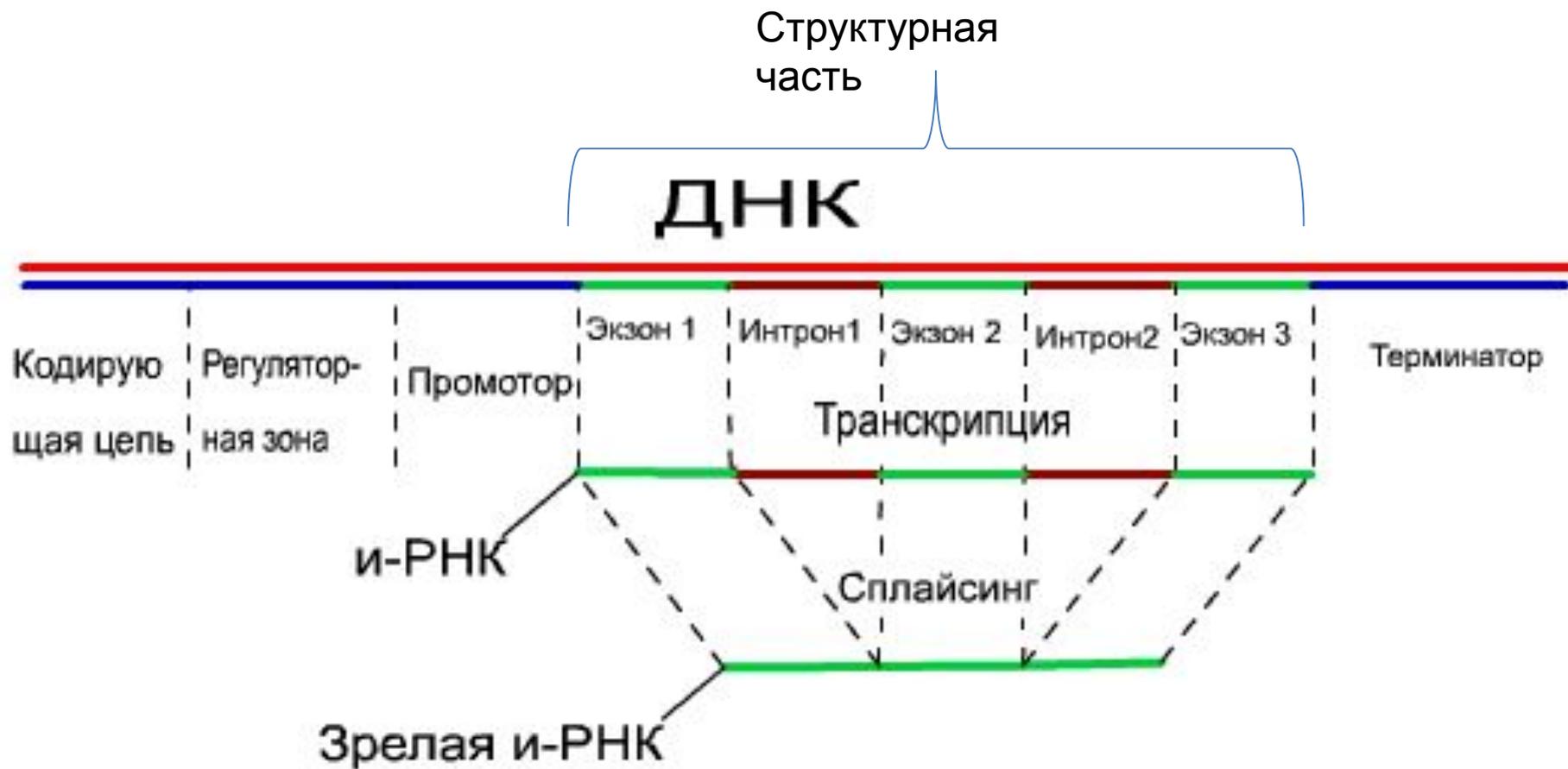
"...роль вируса в развитии опухолевого процесса сводится к тому, что он изменяет наследственные свойства клетки, превращая ее из нормальной в опухолевую, а образовавшаяся таким образом опухолевая клетка служит источником роста опухоли;

... Можно также предположить, что мутация, которая имеет место при превращении нормальной клетки в опухолевую, обусловлена генетическим аппаратом клетки...

«Вирусная теория происхождения злокачественных опухолей» М., 1946;

Онкоген — ген, участвующий в позитивном контроле клеточного размножения, активация которого приводит к трансформации

- Это генетический элемент (структурно и функционально соответствующий понятию гена), активация и экспрессия которого, вызываемые **химическими, физическими, биологическими факторами** или их сочетанием, индуцируют и поддерживают нерегулируемый рост и размножение клеток, трансформацию и развитие опухоли.

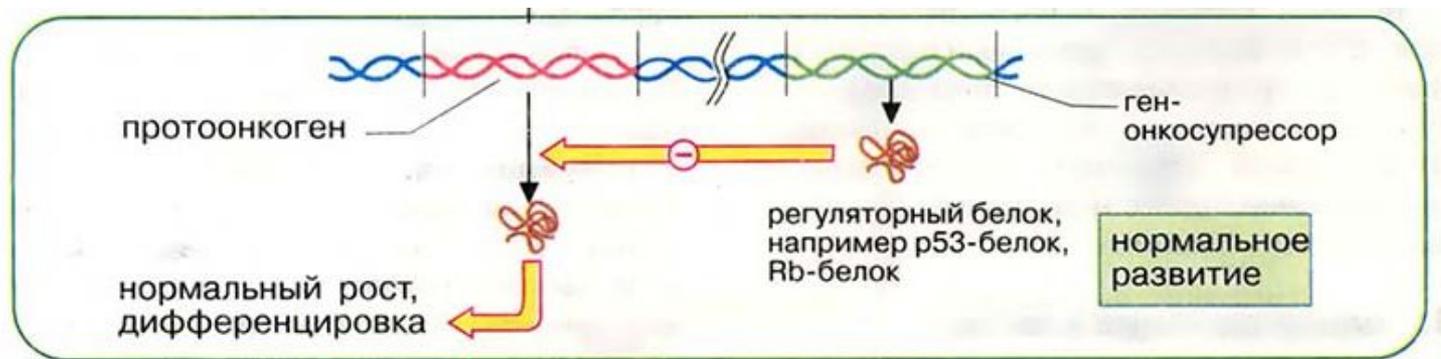


Ген

эукариота

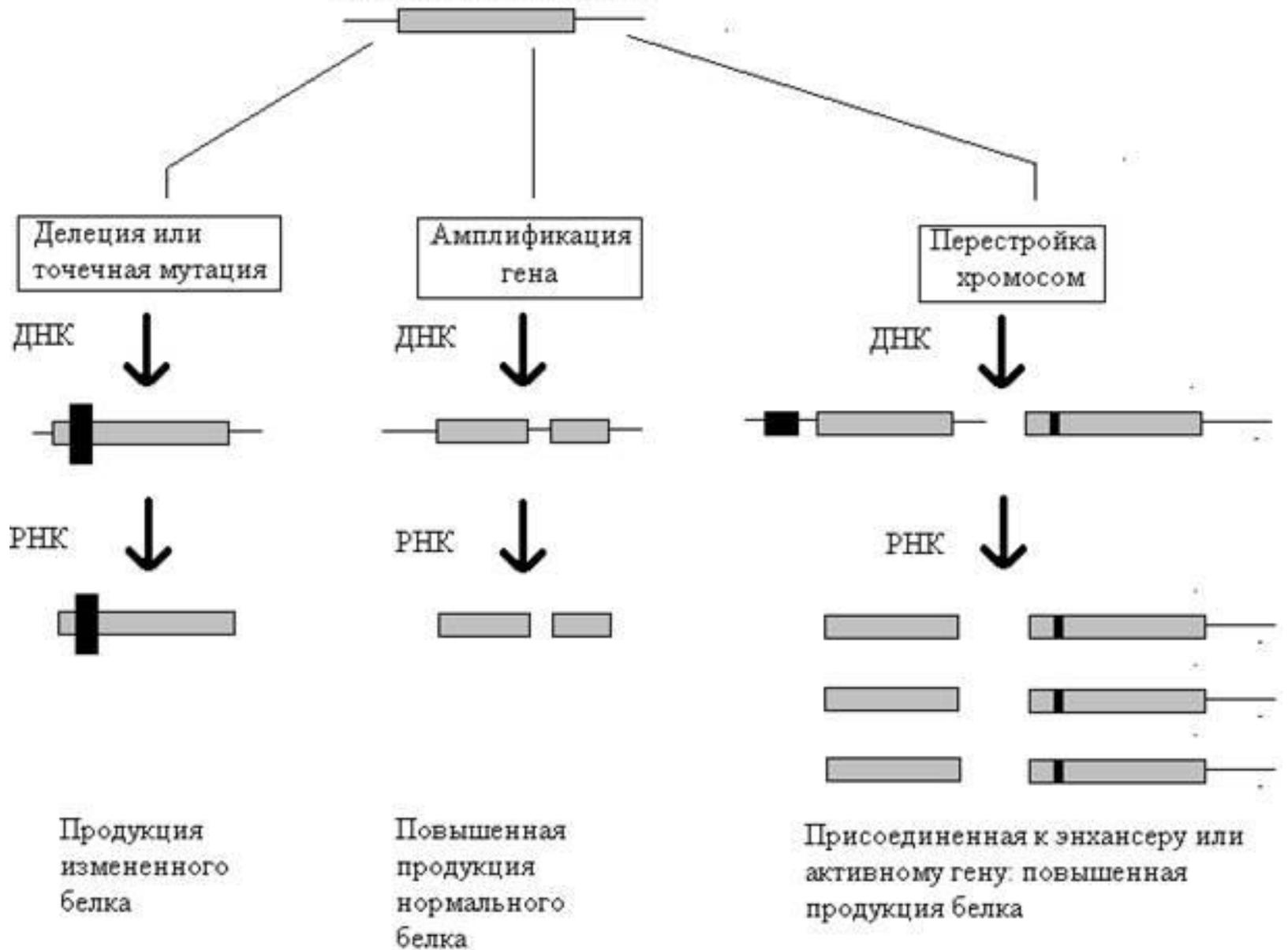
ОНКОГЕНЫ

ПРОТООНКОГЕНЫ



КЛЕТОЧНЫЕ ОНКОГЕНЫ

Кодирующая
последовательность



Канцерогенез

- 1. Превращение протоонкогенов в активные онкогены.
- 2. Увеличение синтеза онкобелков.
- 3. Трансформация нормальной клетки в опухолевую клетку (онкобелки действуют как факторы роста).
- 4. Размножение опухолевой клетки и образование первичного опухолевого узла.
- 5. Дальнейший рост и прогрессия опухоли.

РНК-содержащие:

семейство *Retroviridae*

семейство *Flaviviridae* (вирус гепатита С)

ДНК-содержащие:

семейства *Papillomaviridae*,

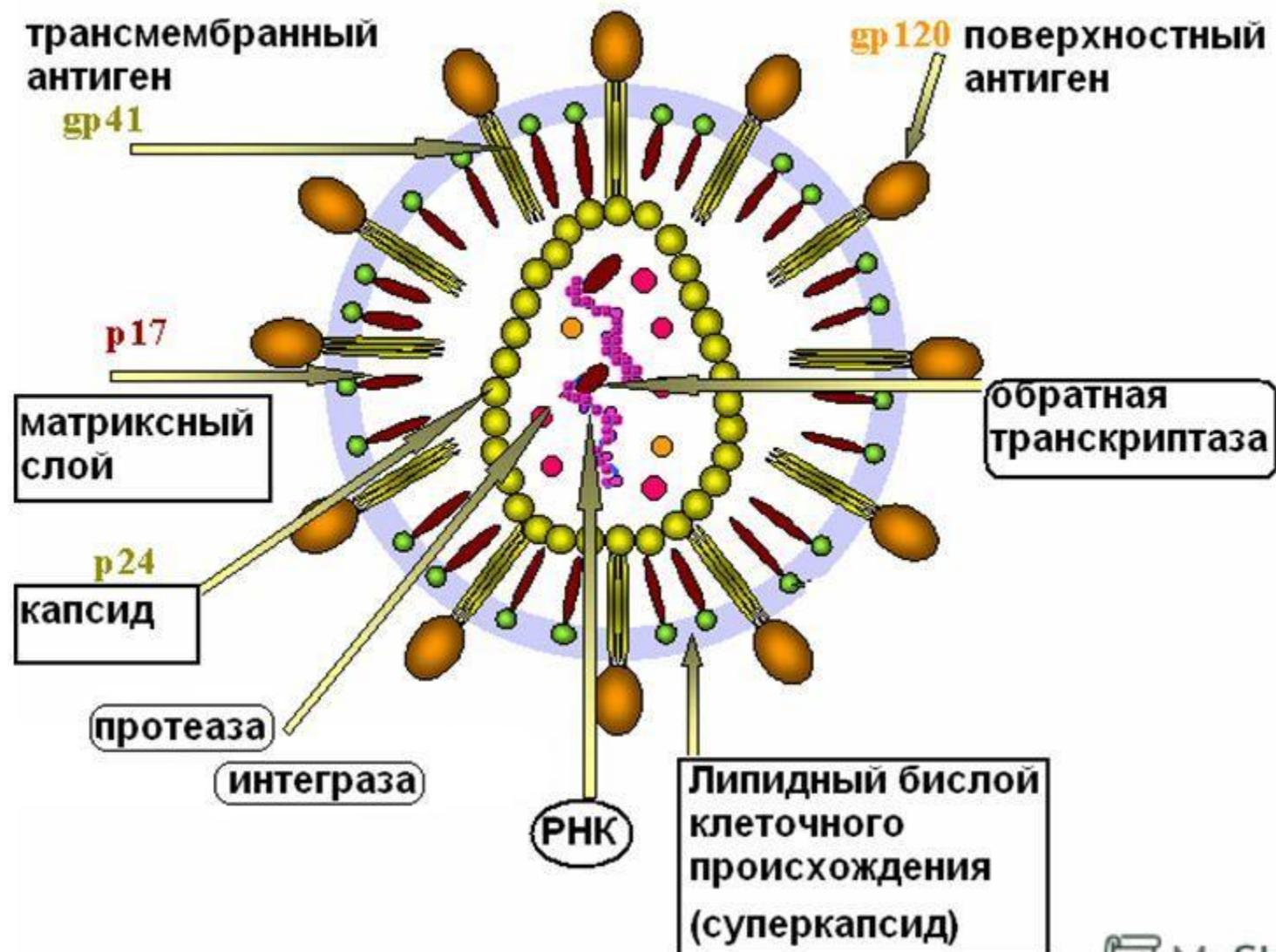
Polyomaviridae, *Adenoviridae*,

Herpesviridae, *Poxviridae*

Таксономическая структура сем. *Retroviridae*

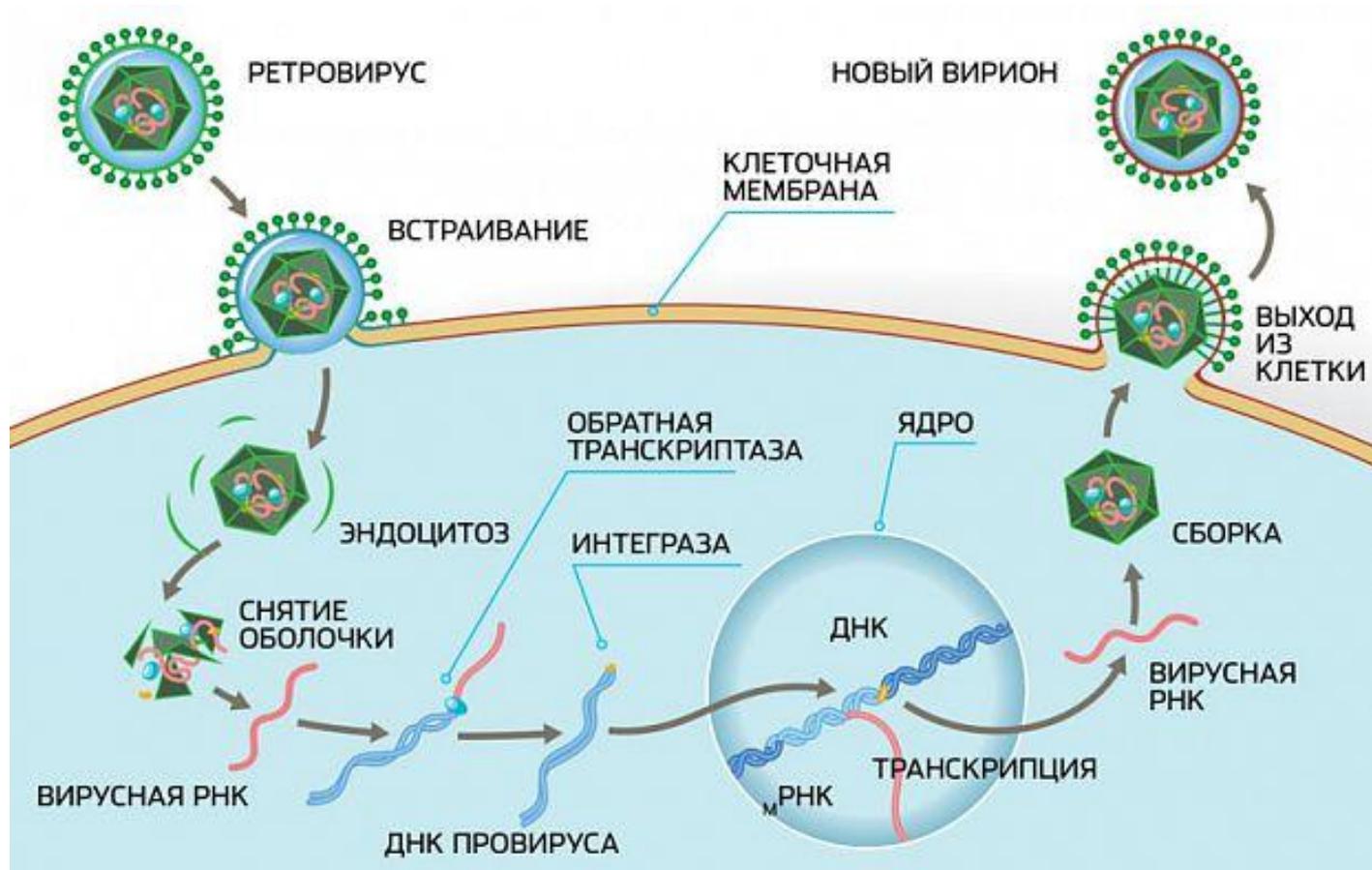
Подсемейство	Род	Типичный представитель	Другие представители рода
<i>Orthoretrovirinae</i>	<i>Alpharetrovirus</i>	Вирус лейкоза птиц	Вирус саркомы Рауса, вирус карциномы птиц, вирус карциномы птиц Милл-Хилл 2, вирус миелобластоза птиц, вирус миелобластоза птиц 29, вирус саркомы птиц СТ10, вирус саркомы Фуджинами, вирус саркомы UR2, вирус саркомы Y73
	<i>Betaretrovirus</i>	Вирус опухолей молочных желёз мышей	Ретровирус овец Джагсикте, вирус Лангур, вирус обезьян Мезон—Пфайзера, ретровирус обезьян, вирус беличьих обезьян
	<i>Deltaretrovirus</i>	Вирус лейкоза крупного рогатого скота	Т-лимфотропный вирус приматов 1 (люди, обезьяны), Т-лимфотропный вирус приматов 2 (люди, обезьяны), Т-лимфотропный вирус приматов 3 (люди, обезьяны)
	<i>Gammaretrovirus</i>	Вирус лейкоза мышей	Вирус лейкемии кошек, вирус лейкемии гиббонов, онковирус морских свинок, онковирус свиней типа С, вирус саркомы мышей Финкель—Бискис—Джинкинс, вирус саркомы кошек Гарднер—Арнштейн, вирус саркомы кошек Харди—Цукерман, вирус саркомы мышей Харви, вирус саркомы мышей Кирстен, вирус саркомы мышей Молони, вирус саркомы кошек Снайдер—Тейлен, вирус саркомы обезьян, вирус гадюки, синцитиальный вирус кур, вирус ретикулоэндотелиоза, вирус некроза селезёнки уток
	<i>Epsilonretrovirus</i>	Вирус дермальной саркомы Уолли	Вирус эпидермальной гиперплазии Уолли 1, вирус эпидермальной гиперплазии Уолли 2, вирус гиперплазии окуней, ретровирус змей
	<i>Lentivirus</i>	Вирус иммунодефицита человека 1	Вирус иммунодефицита человека 2, вирус иммунодефицита крупного рогатого скота, вирус инфекционной анемии лошадей, вирус иммунодефицита кошек, лентивирус пумы, вирус артрита-энцефалита коз, вирус меди-висна, вирус иммунодефицита обезьян (шимпанзе, короткохвостые мартышки, мандрилы и др.), вирус африканских зелёных мартышек
<i>Sputavirinae</i>	<i>Sputavirus</i>	Спумавирус человека	Пенящий вирус африканских зелёных мартышек, пенящий вирус макак, пенящий вирус обезьян (шимпанзе, человек), пенящий вирус крупного рогатого скота, пенящий вирус лошадей, пенящий вирус кошек

Структура частицы ВИЧ

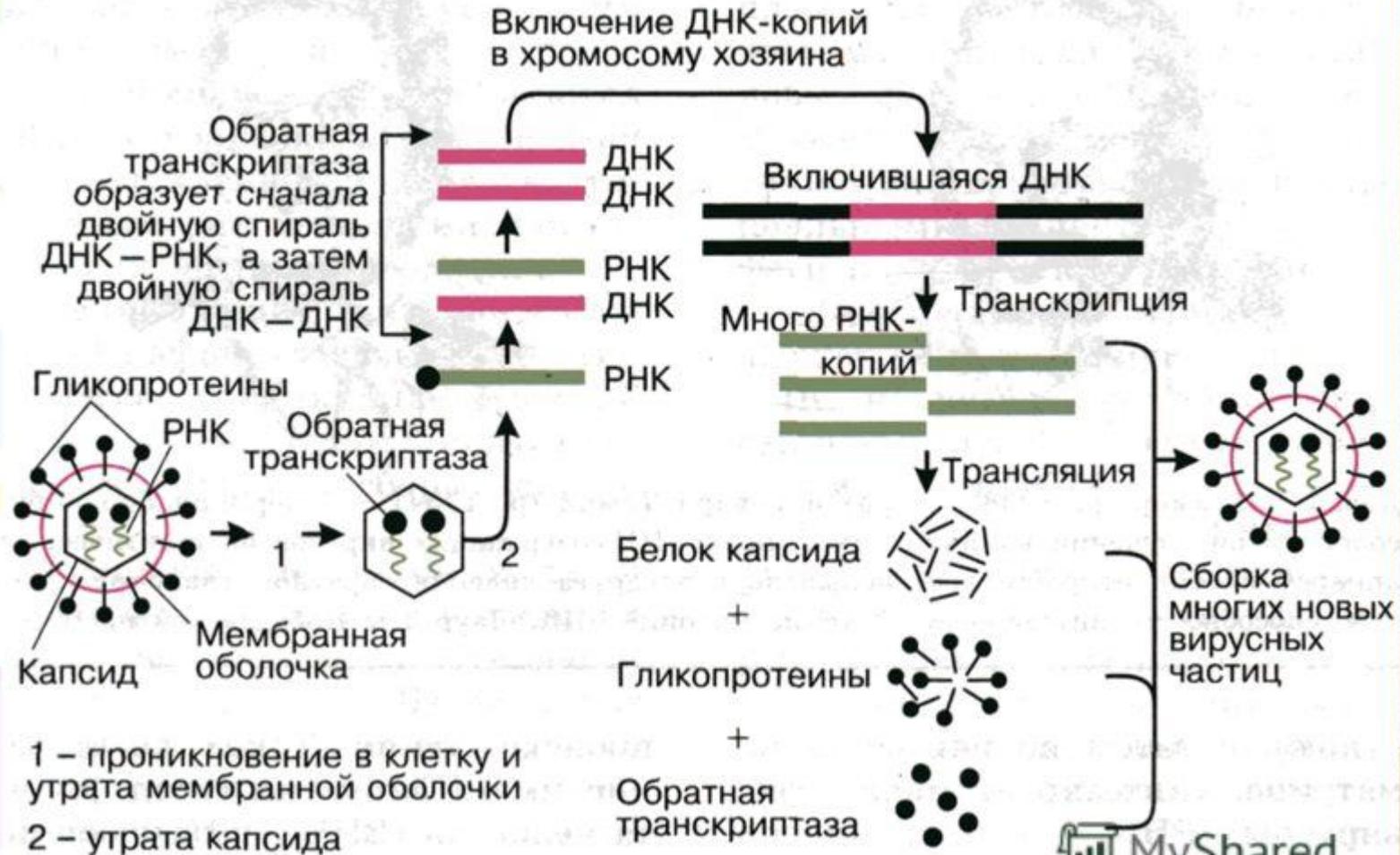


Ретровирусы — обширное семейство оболочечных вирусов, имеющих РНК-геном, — отличаются от прочих РНК-содержащих вирусов способностью осуществлять обратную транскрипцию вирусной РНК с образованием ДНК и интеграцией её в геном хозяйской клетки.

Характерной особенностью этой группы вирусов является очень высокая степень изменчивости, которая связана с большой частотой ошибок, происходящих в ходе обратной транскрипции.

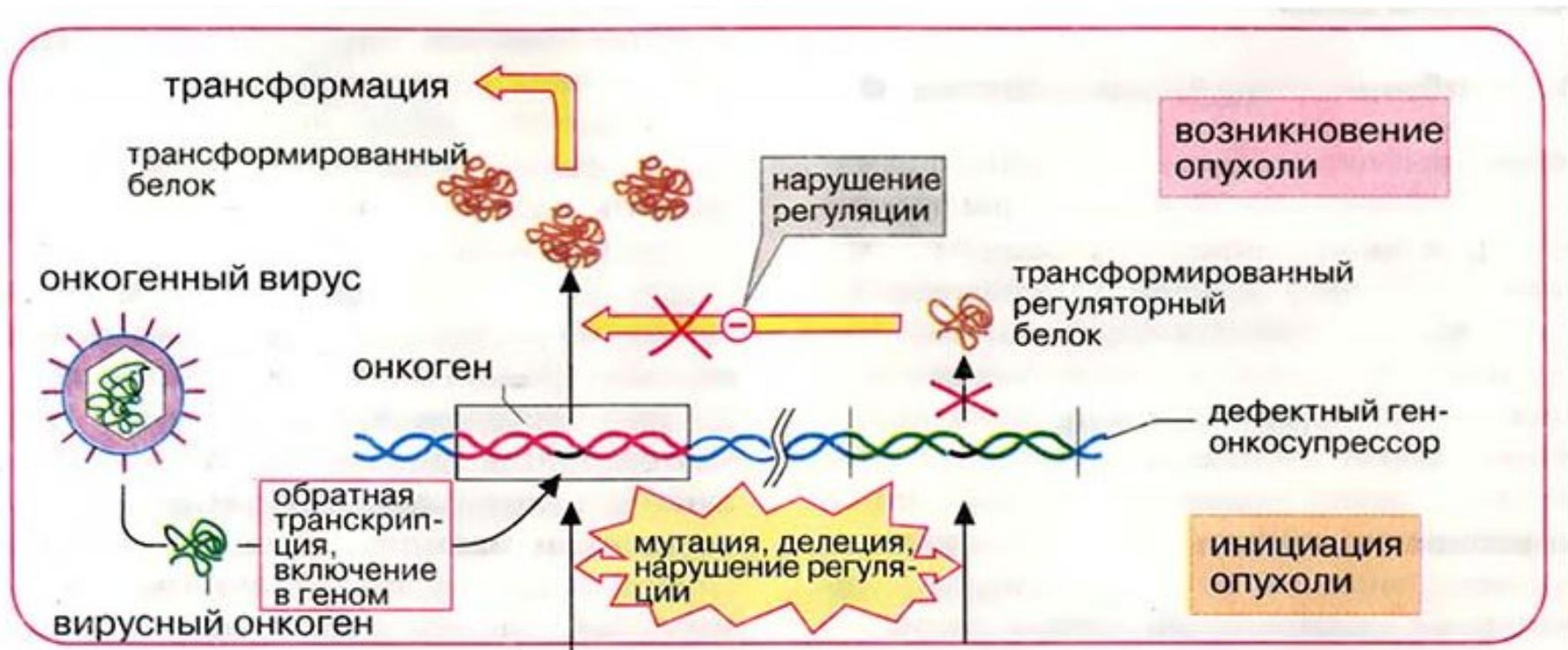
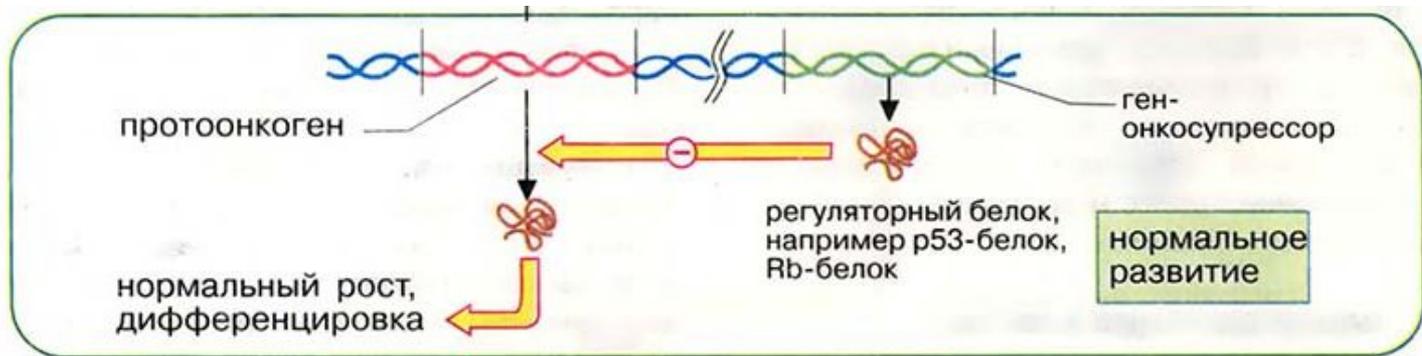


Жизненный цикл ретровируса

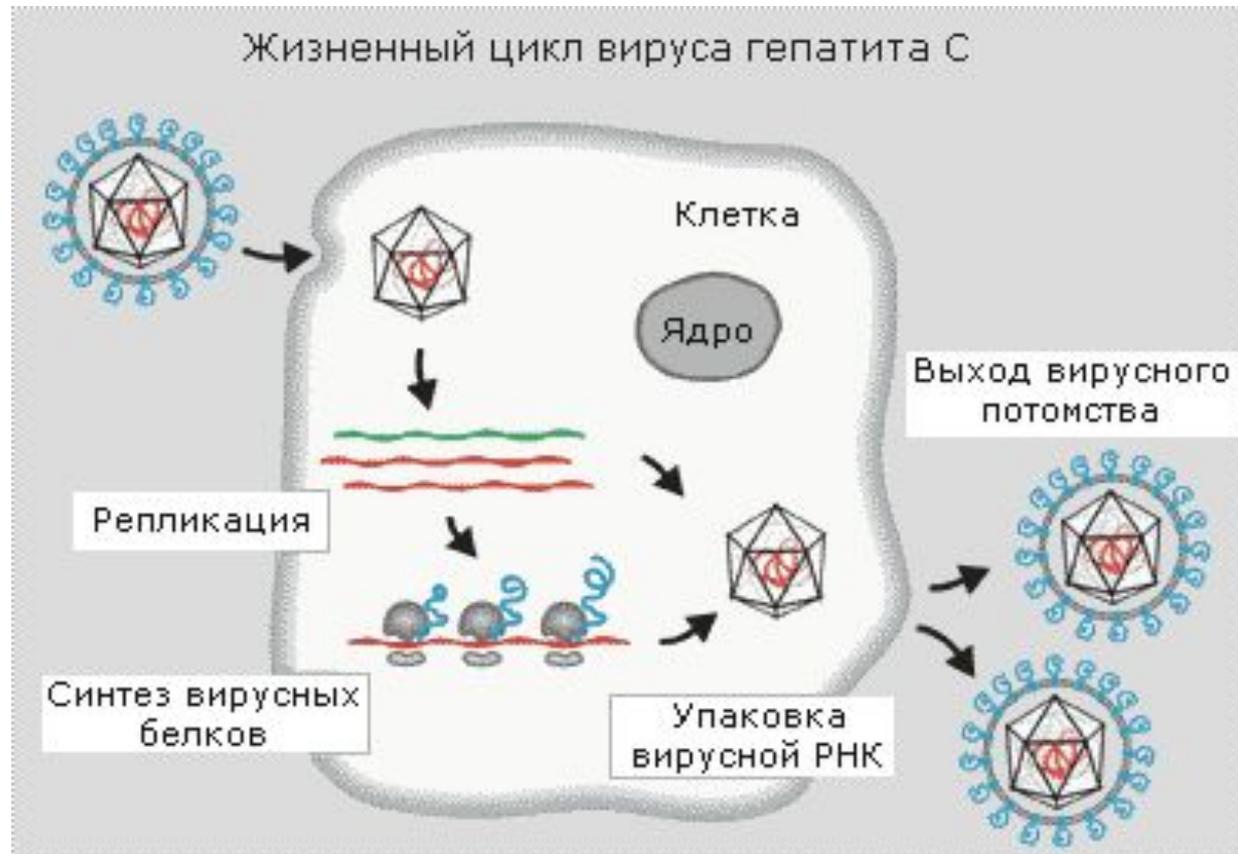


Некоторые ретровирусы (их называют **дефектными**) в ходе репликации утрачивают гены, необходимые им для последующего размножения, и способны к продуктивной инфекции только в присутствии вирусов-помощников.

После встраивания в геном клетки-хозяина последовательности генома дефектных вирусов (**эндогенные ретровирусы**) передаются вместе с хозяйской ДНК из поколения в поколение, составляя до от 2% до 5-8% генома человека (*Belshaw et al., 2004*).

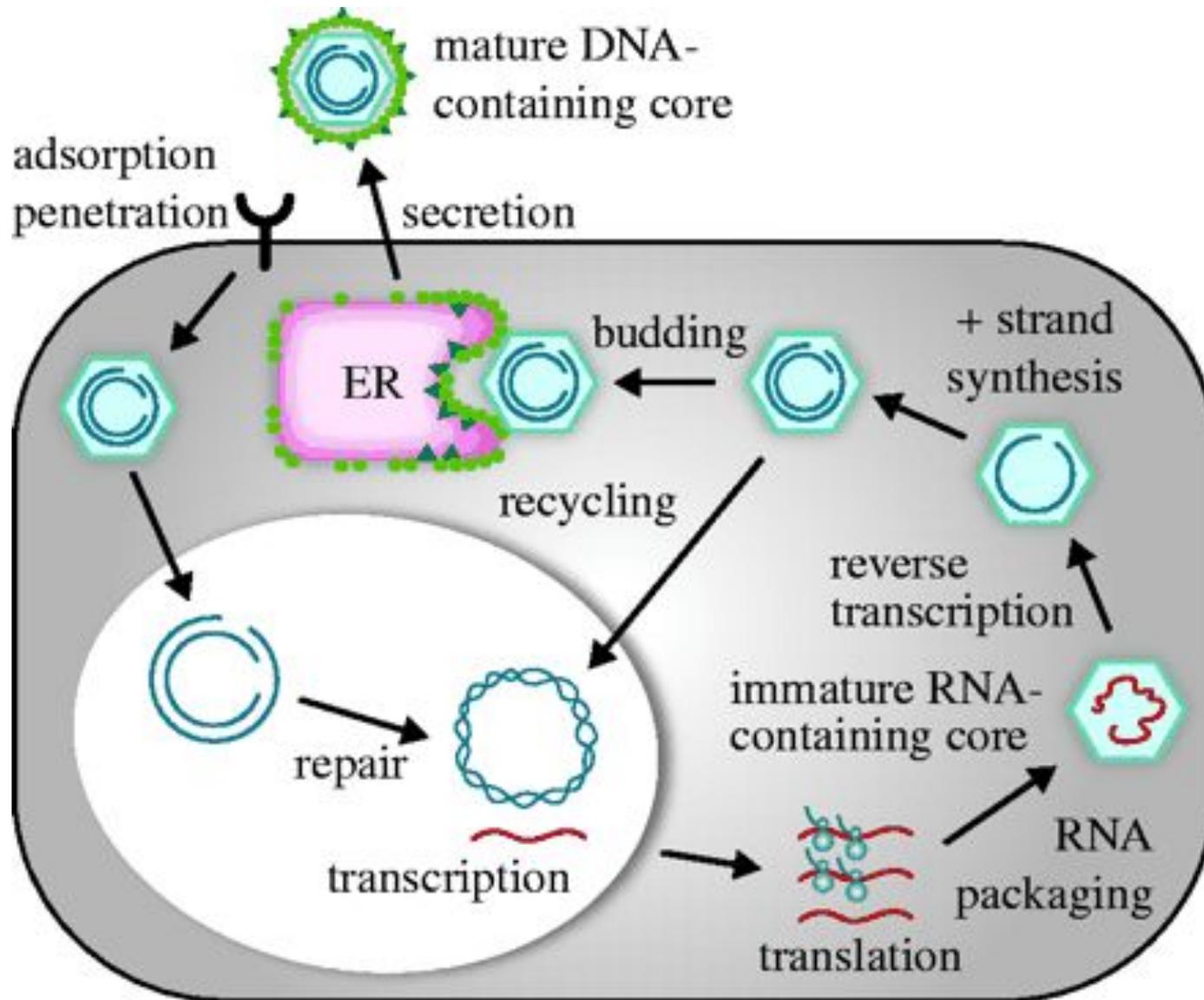


семейство *Flaviviridae* (вирус гепатита С)



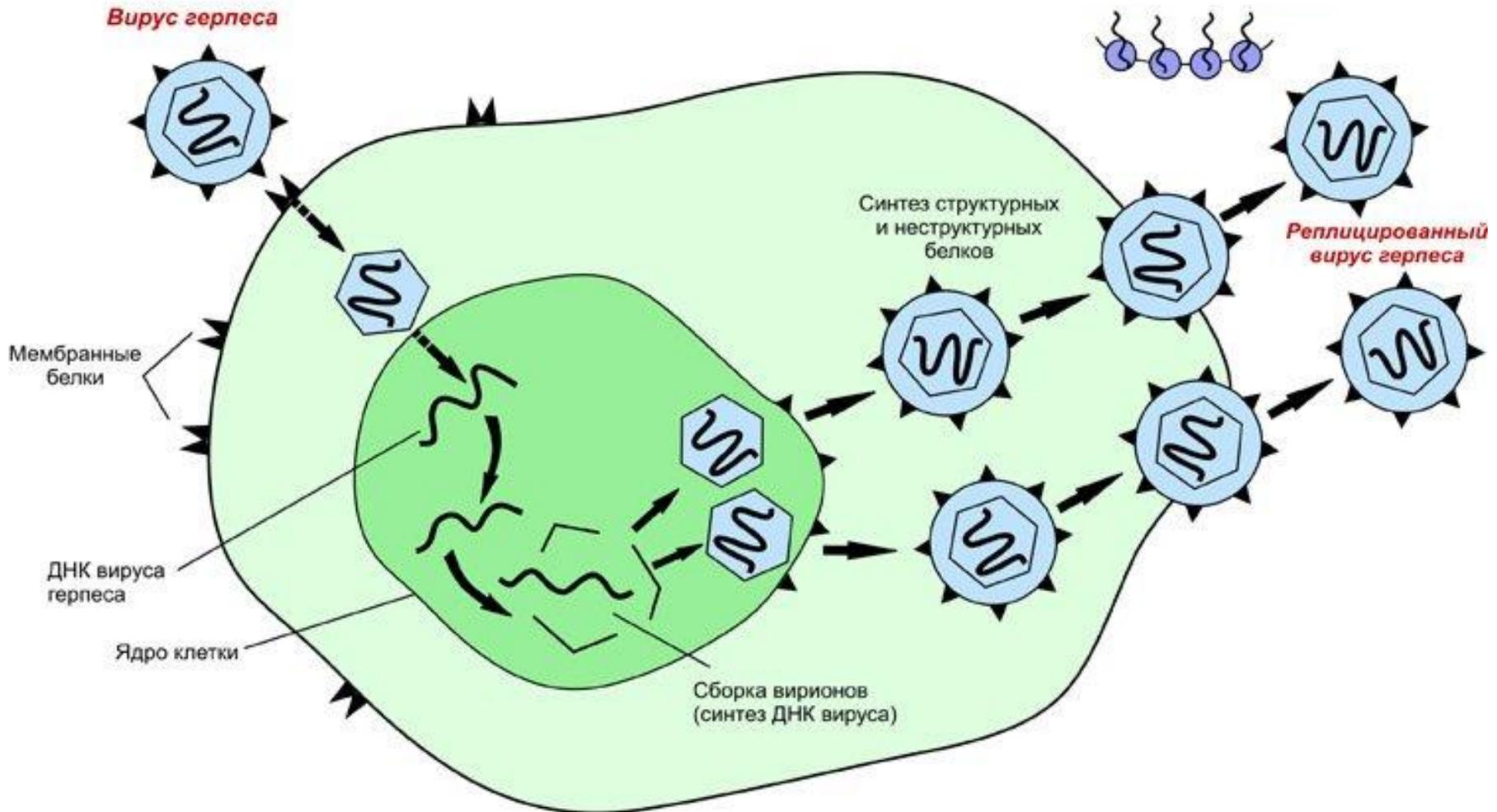
ДНК-содержащие онкогенные вирусы

Вирус гепатит В



Действие вируса гепатита В и С условно можно подразделить на 2 составляющие: на неспецифическое и специфическое действие. **Неспецифическое действие** обусловлено хроническим воспалительным эффектом. С одной стороны, известно, что в ответ на инфицирование HBV Т-клетками и мононуклеарами секретируются генотоксические факторы, способные вызвать перестройку протоонкогенов и генов супрессоров. С другой стороны, вызываемый хроническим воспалением цирроз печени, сопровождающийся нарушением нормального взаимодействия клеток между собой и внеклеточной матрицей, ведет к ослаблению нормального контроля клеточного роста. **Специфическое действие вирусов** заключается в модуляции внутриклеточных сигнальных путей: нарушении клеточного цикла, апоптоза и дифференцировки. За эти нарушения в большей степени ответственен ген X у HBV и, по-видимому, комплекс белков у HCV.

ДНК-содержащие онкогенные вирусы



Заболевания человека, ассоциированные с вирусом Эпштейна-Барр

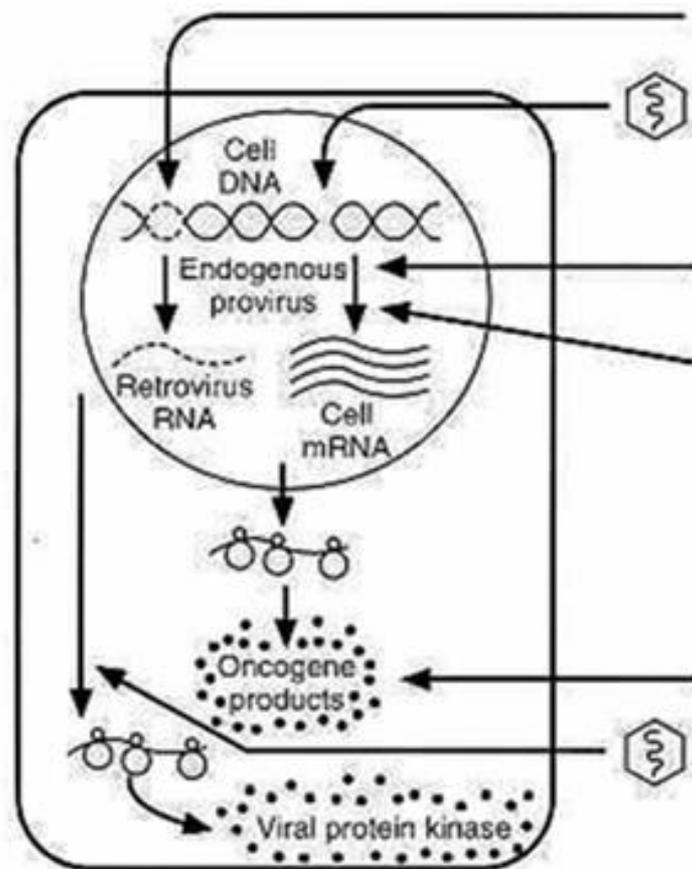
Заболевания

Соотношение
ВЭБ-ассоц. случаев, %

Доброкачественные реактивные пролиферации

Инфекционный мононуклеоз	>99
Волосатоклеточная лейкоплакия полости рта	>99
Лимфома Ходжкина (ЛХ)	
ЛХ, смешанно-клеточный вариант	70
ЛХ, вариант лимфоидного истощения	50
ЛХ, вариант ассоциированный со СПИД	>95
Неходжкинские лимфомы и другие опухоли, связанные с иммунодефицитом	
Неходжкинская лимфома, СПИД-ассоциированная	40
Лимфома мозга, СПИД-ассоциированная	95
Пост-трансплантационные лимфолифопролиферации	95
Лимфома Беркитта, Африканская	>95
Лимфома Беркитта, Северо-американская	20
Лимфома Беркитта, СПИД-ассоциированная	30
Лимфома, первичный иммунодефицит	большинство
Назальная Т/НК-клеточная лимфома	>95
Лимфоидный гранулематоз (В-клетки)	большинство
Раки	
Рак носоглотки, Азия	>95
Рак носоглотки, США	75
Лимфоэпителиома — подобный рак органов, развив-хся из передней кишки	большинство
Рак желудка, Япония, США	6%; 16%

Механизмы индукции карциногенеза вирусом простого герпеса и цитомегаловирусом



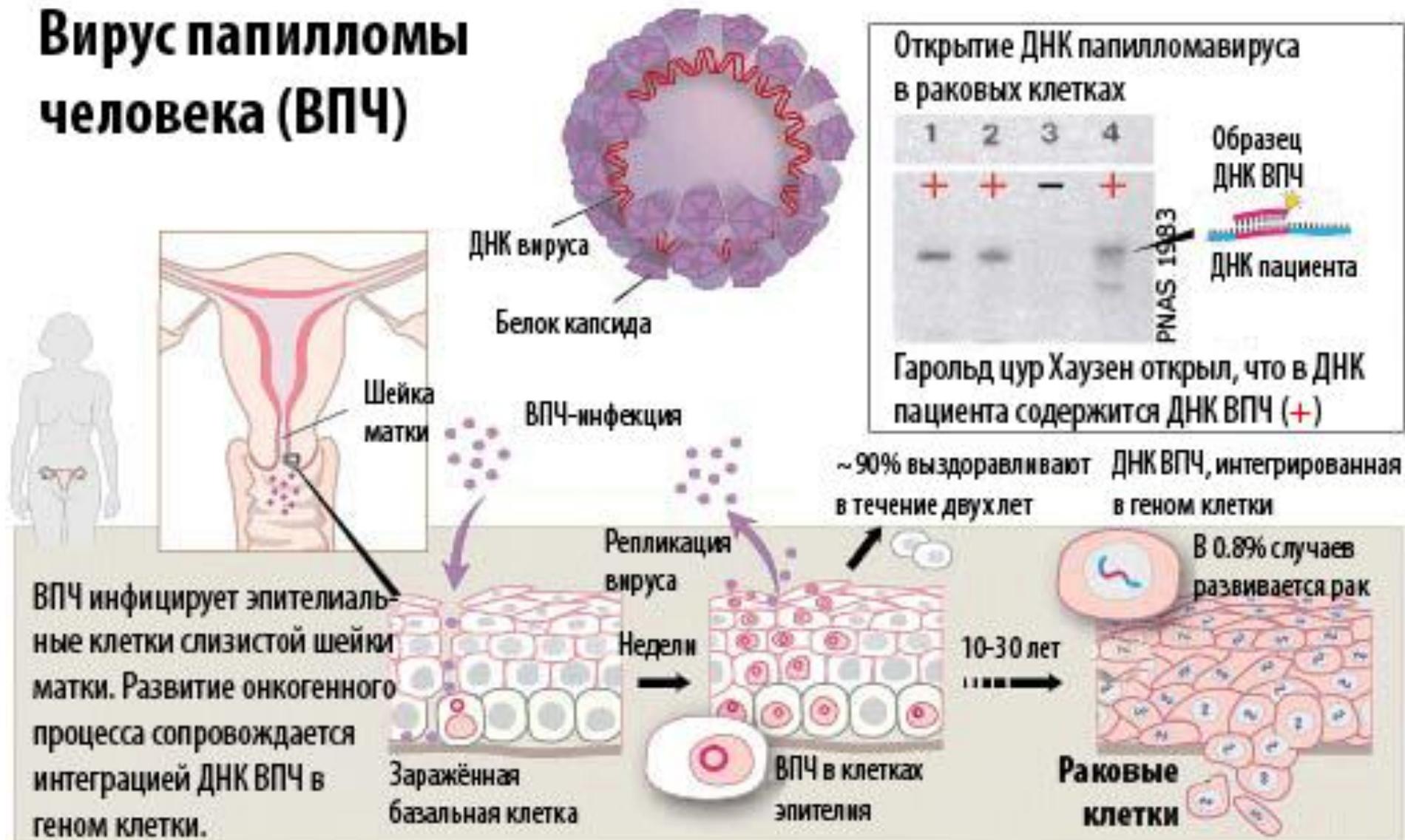
1. Вирус индуцирует эндогенные онкогенные ретровирусы
2. Вирус является канцерогенным (мутации и повреждения хромосом)
3. Вирус амплифицирует экспрессию клеточных генов, которые влияют на размножение клеток
4. Вирус нарушает метилирование клеточных генов, что ведет или к экспрессии онкогенов, или к репрессии антионкогенов
5. Вирус нарушает выход онкогенных продуктов
6. Вирус повышает активность киназы (например, ВГЧ), которая, возможно, связана с онкогенными продуктами

ВИРУСЫ ПАПИЛЛОМ ЧЕЛОВЕКА

(HPV)

Известно около 100 типов. К группе высокоонкогенных HPV для человека относят типы HPV 16 и HPV 18. Показано, что HPV16 ответствен за 50% случаев рака шейки матки (РШМ), HPV18, 31, 33, и 45 — за 20% случаев и другие типы — за остальные случаи этого заболевания. У 90% женщин HPV инфекция исчезает самостоятельно через год после инфицирования под воздействием иммунной системы организма и лишь у незначительного числа инфицированных возникает РШМ.

Вирус папилломы человека (ВПЧ)



ВПЧ инфицирует эпителиальные клетки слизистой шейки матки. Развитие онкогенного процесса сопровождается интеграцией ДНК ВПЧ в геном клетки.

~90% выздоравливают в течение двух лет

ДНК ВПЧ, интегрированная в геном клетки

В 0.89% случаев развивается рак

Прион ы

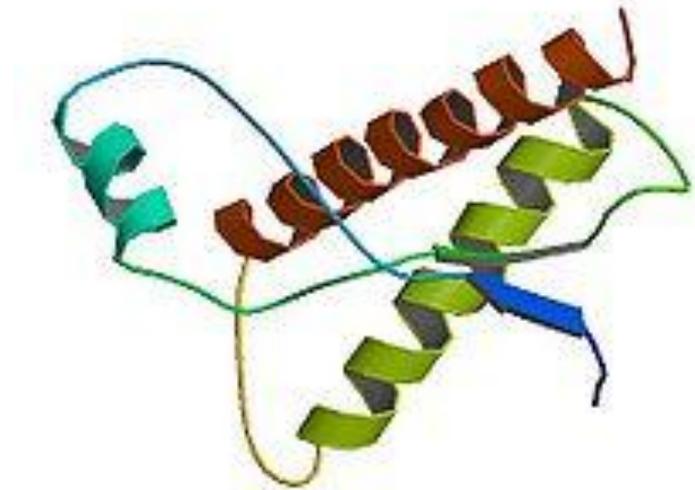
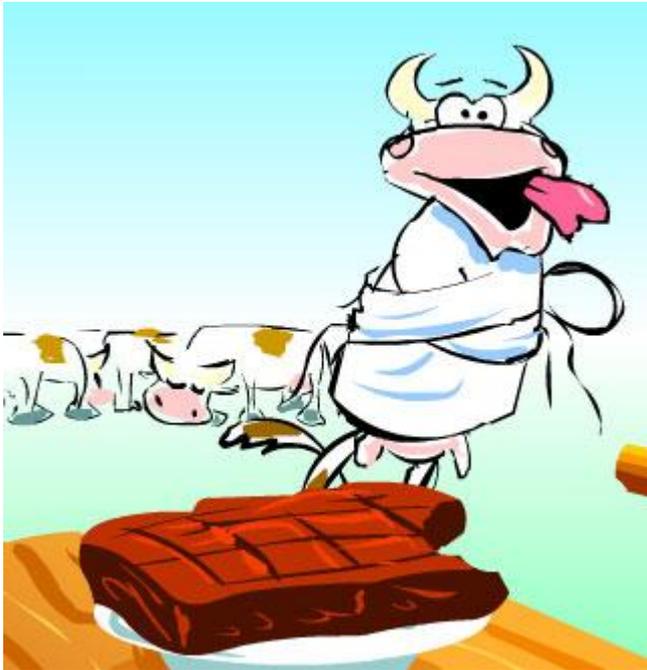


Таблица 1

Прионные болезни человека и животных

Название болезни	Естественный хозяин
Болезнь Крейтцфельдта— Якоба	Человек
Синдром Герстманна—Штреусслера—Шейнкера	Человек
Куру	Человек
Фатальная семейная бессонница	Человек
Скрепи	Овцы и козы
Губкообразная энцефалопатия крупного рогатого скота, или «коровье бешенство»	Коровы и быки
Трансмиссивная энцефалопатия	Норки
Губкообразная энцефалопатия	Кошки
Хроническая изнуряющая болезнь	Олени и лоси
Губкообразная энцефалопатия экзотических животных	Антилопы и большой куду

Трансмиссивные спонгиформные энцефалопатии (ТСЭ) – это уникальные прионовые заболевания, которые могут быть наследственными и инфекционными.

- проходит через бактериальные фильтры с диаметром пор от 25 до 100 нм;
- не способен размножаться на искусственных питательных средах;
- воспроизводит феномен титрования (вызывает гибель зараженных животных при высоких значениях инфицирующей дозы для 50% животных – ИД₅₀);
- накапливается до титров 10^5 - 10^{11} ИД₅₀ на 1 г мозговой ткани;
- способен первоначально репродуцироваться в селезенке и других органах ретикулоэндотелиальной системы, а затем в мозговой ткани;
- способен к адаптации к новому хозяину, что нередко сопровождается укорочением инкубационного периода;
- характеризуется наличием генетического контроля чувствительности некоторых хозяев; имеет специфический (для конкретного штамма) круг хозяев;
- может изменять патогенность и вирулентность для различного круга хозяев;
- может селекционироваться из штаммов дикого типа;
- характеризуется возможностью воспроизведения феномена интерференции;
- обладает способностью к персистенции в культуре клеток, полученных из органов и тканей зараженного организма

Но:

- устойчивый к действию бета-пропиолактона, формальдегида, глутаральдегида, ЭДТА, нуклеаз (РНКазы А и III, ДНКазы I), псораленов, спиртов, кислот, ферментов,
- а также к действию нагревания (при неполной инактивации в условиях кипячения), жесткого ультрафиолетового излучения, ионизирующей радиации (включая гамма-излучение), ультразвука, кипячению в течение 60 мин, высушиванию более 2 лет, замораживанию.
- Даже пепел, полученный от сжигания инфицированных животных БСЭ при 6000°C, заражал подопытных мышей.
- Однако, ни одним из инфекционных материалов, полученным от животных или людей, погибших от ТСЭ, долгое время не удавалось заразить интактные клеточные культуры.

Нормальная, или клеточная форма, обозначенная как PrP^C (Prion Protein of Cell, англ.), обнаруживается в организме всех млекопитающих, включая и человека.

Ген, кодирующий синтез PrP^C, расположен в коротком плече 20-й хромосомы у человека и 2-й хромосомы у мыши.

Ген является высококонсервативным и очень высокие уровни его экспрессии обнаруживаются **в нейронах**, где концентрация информационной РНК (иРНК) для PrP^C примерно в 50 раз выше, чем в нейроглии.

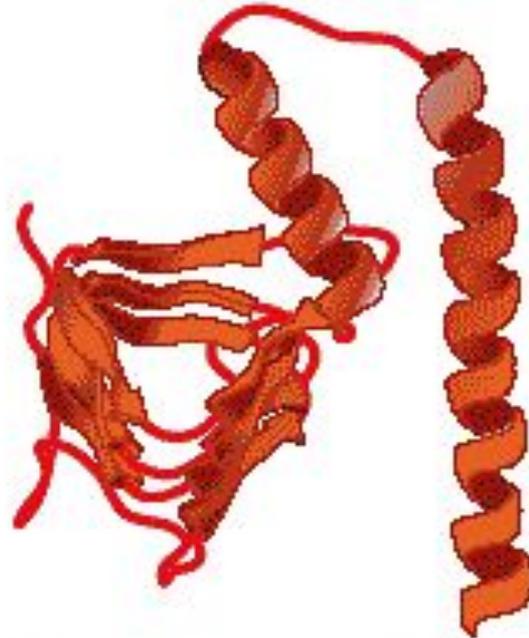
Нормальный прионовый белок PrP^C играет чрезвычайно важную роль в жизнедеятельности организма: участвует в передаче нервных импульсов и, самое главное, играет определяющую роль в поддержании циркадных ритмов, регулируя суточные циклы активности и покоя в клетках, органах и в организме в целом.

PrP_C
Prion Protein of Cell

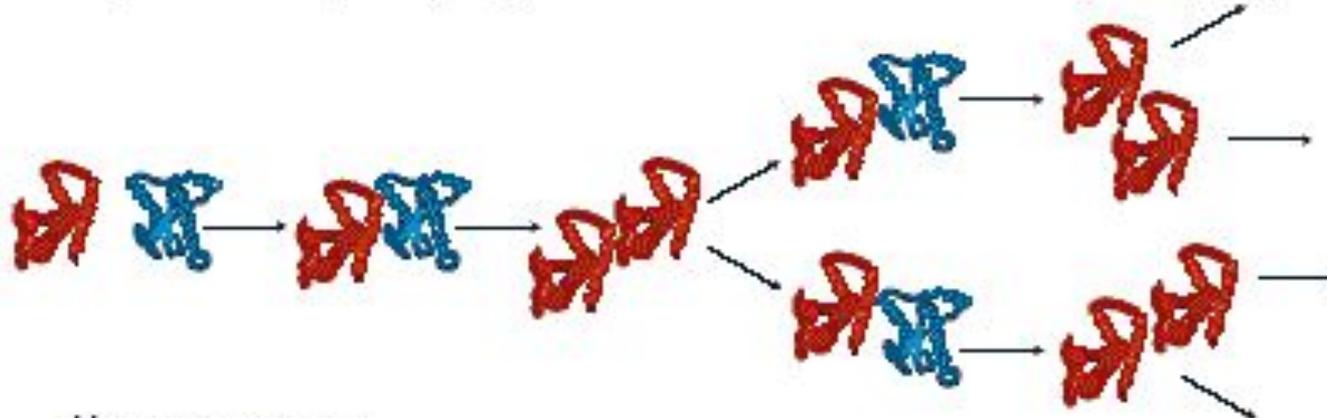


Нормальный прион (PrP^C)

PrP^S
Prion Protein of scrapie



Патогенный прион (PrP^{Sc})



Цепная реакция

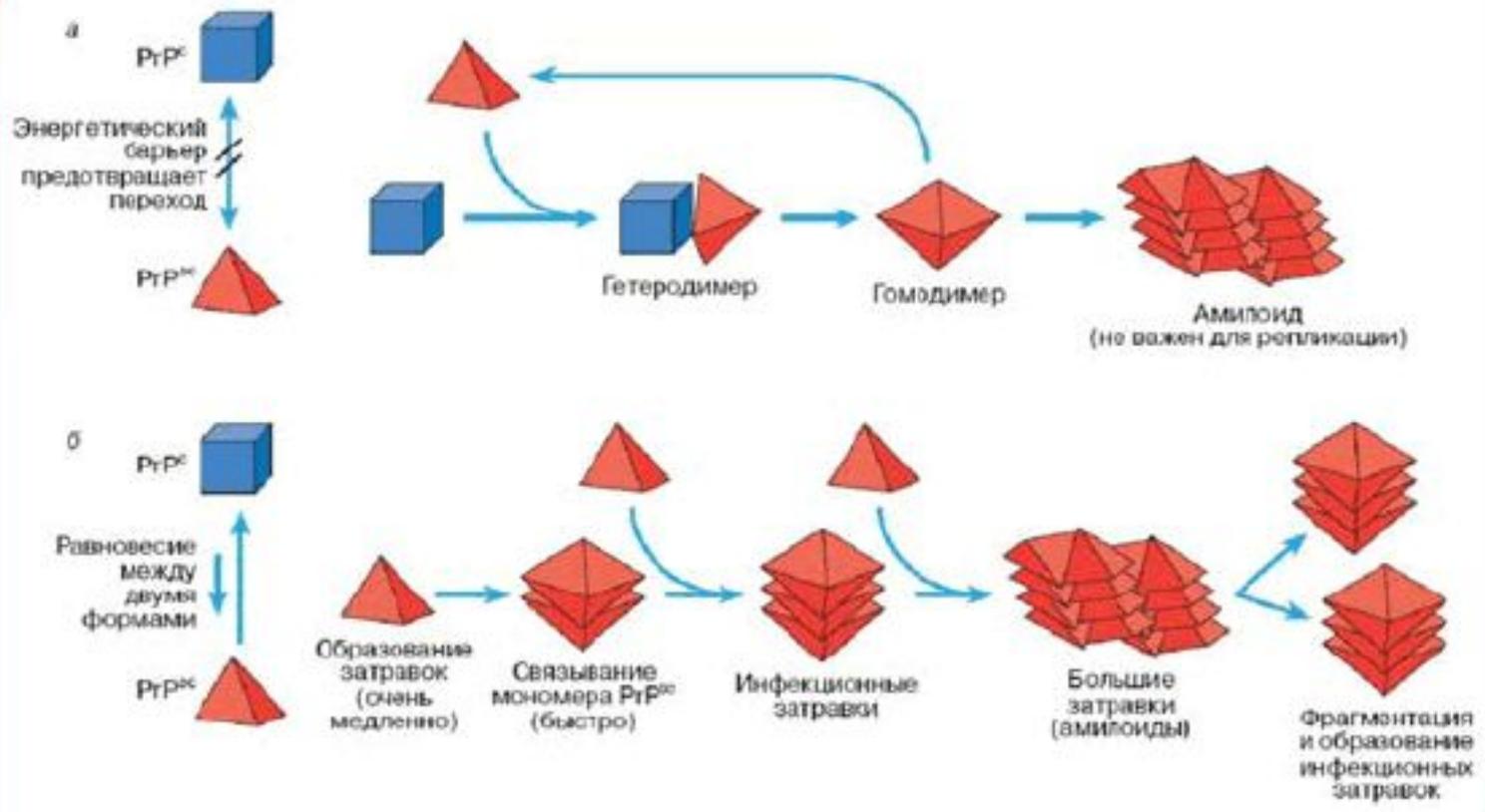
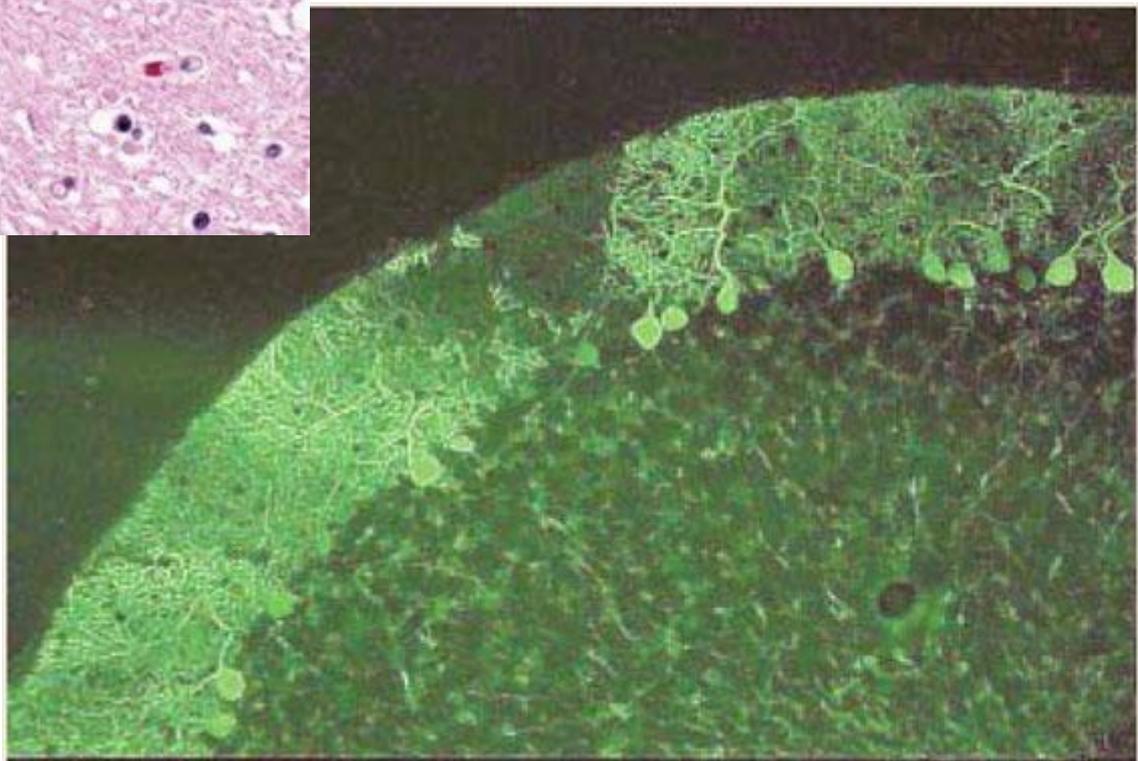
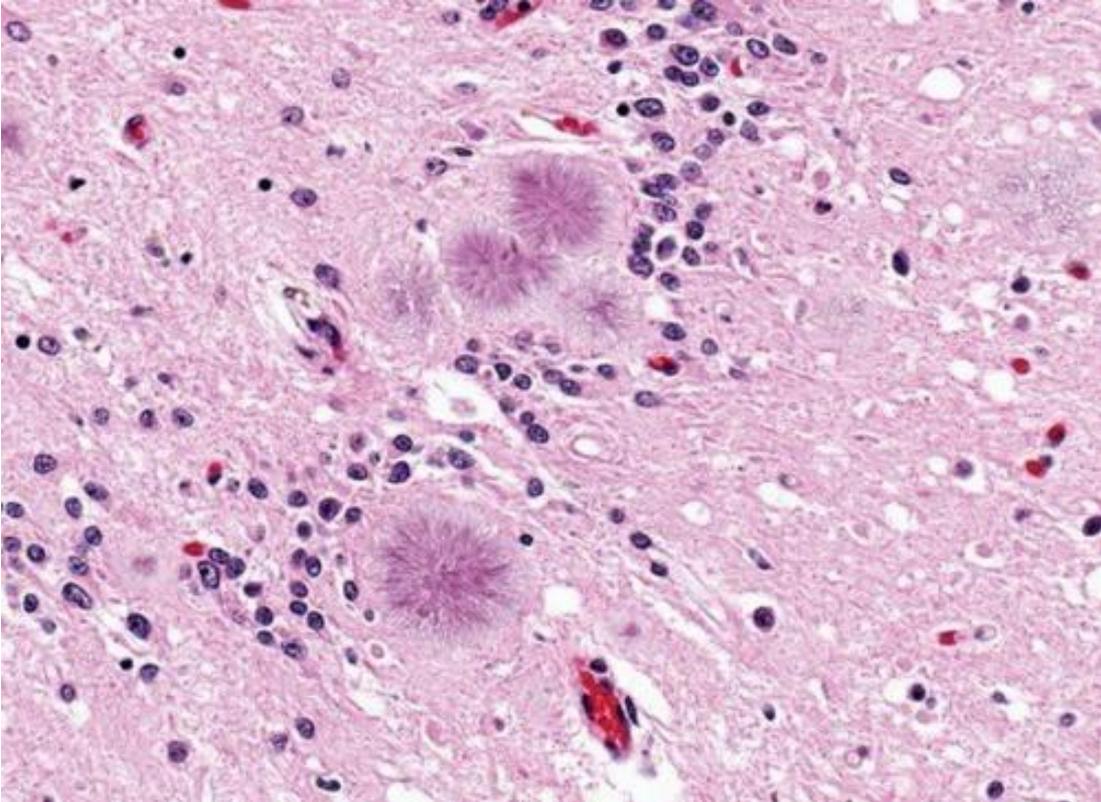


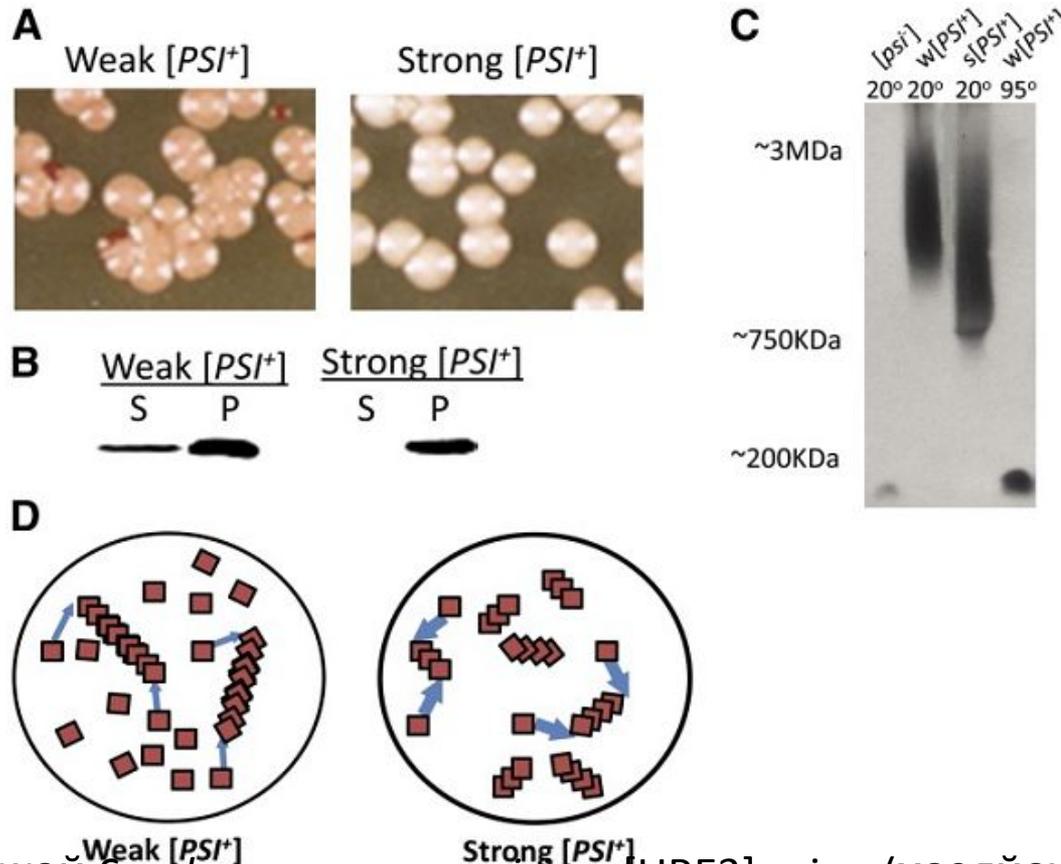
Рис. 2. Модели превращения нормально свернутого, в основном α -спирального приона (PrP^C), в неправильно свернутый, в основном, β -складчатый PrP^{Sc} (по А. Aguzzi, М. Polymenidou, 2004; Н.Б. Гусев, 2004): а) модель плохого шаблона: PrP^{Sc} связывается с PrP^C и навязывает ему неправильную структуру; б) модель затравок-зародышей: редко образующаяся форма PrP^{Sc} может образовывать затравки-зародыши, которые связывают все образующиеся молекулы PrP^{Sc} и поэтому сдвигают равновесие между PrP^C и PrP^{Sc} в сторону последней



Зеленое флуоресцирующее свечение обусловлено наличием коровьих прионовых белков в коре мозжечка трансгенной лабораторной мыши. Хорошо визуализируются клетки Пуркинье.

Иллюстрация Y Bailly, UPR 2356 CNRS, Strasbourg and J-Y. Cesbron, JE2236 UJF, Grenoble (www.neurex.org)

Прионы грибов



Прионы дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*: [URE3] prion (хозяйский белок Ure2 — регулятора азотного обмена); [PSI] prion (Sup35p — терминатор трансляции);

Прионы мицелиального гриба *Podospora anserina*: [Het-s] prion (HETs — фактор гетерокаринной несовместимости)