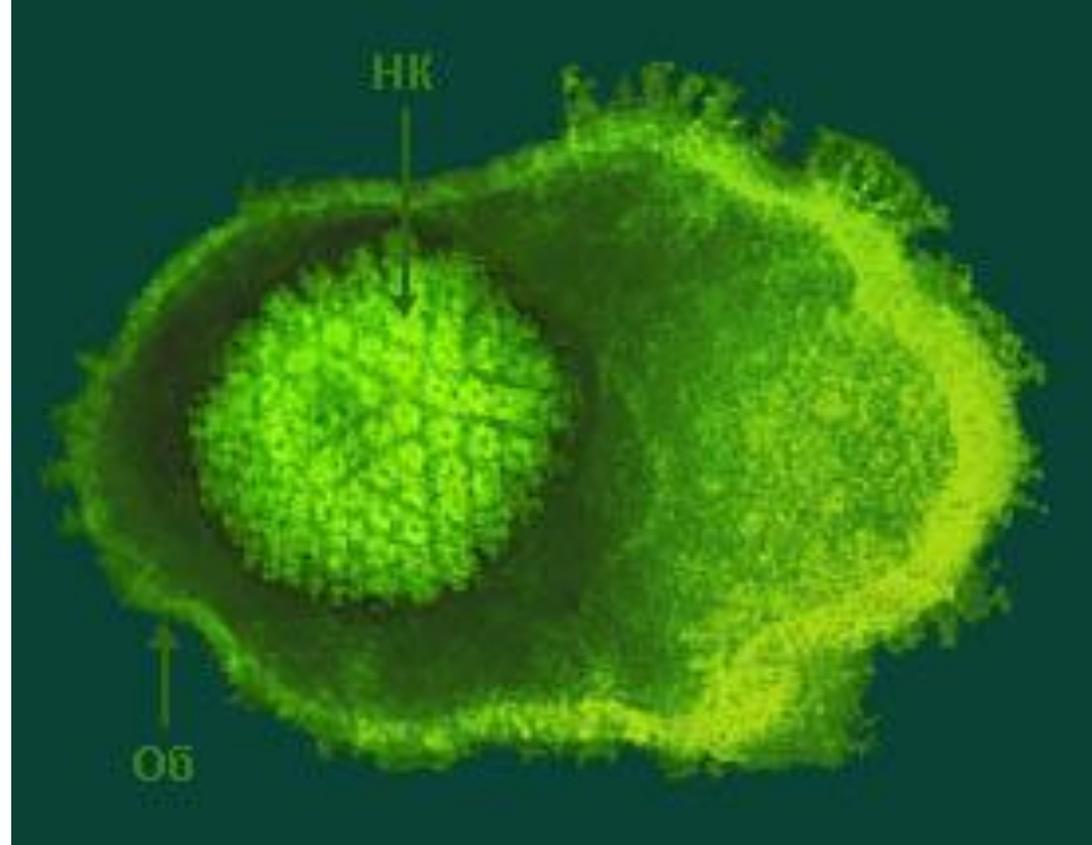


Тема лекции:



**ОНКОГЕННЫЕ ВИРУСЫ.
ОСОБЕННОСТИ
ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО
ИММУНИТЕТА. ГЕРПЕСВИРУСЫ.**

План лекции:

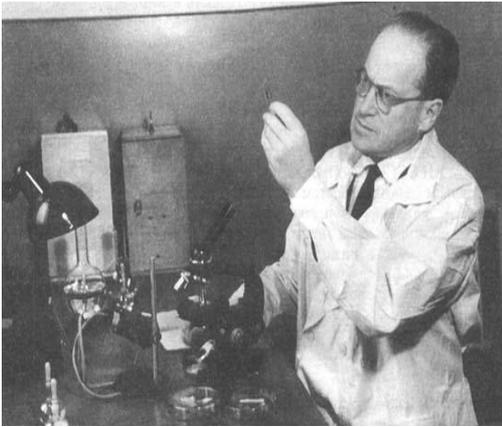
- 1. Краткий исторический очерк.
- 2. Понятие об опухолях. Маркеры опухолевого роста.
- 3. Онкогенные вирусы и их классификация.
- 4. Вирусо-генетическая теория возникновения опухолей.
- 5. Классификация вирусов герпеса.
- 6. Биологические свойства вирусов герпеса. Клиническая картина. Диагностика, лечение и профилактика.

ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ ИЗУЧЕНИЯ ОНКОГЕНЕЗА

- Открытие вируса саркомы Рауса (RSV) 1911
- Саркомы Людвиг Гросса (лейкоз мышей)
- 50-е годы
- Внедрение вируса активирует онкоген 1981
- Точечная мутация активирует опухоль мочевого пузыря 1982
- Онкоген кодирует фактор роста 1983
- Онкогены коопереруют при опухолевой трансформации клеток 1983
- Клонирование белка - первого супрессора опухолей 1986
- Онкогены связаны с контролем развития 1987
- ДНК опухолеродные вирусы функционируют, действуя на белок 1988
- Онкоген bcl-2 кодирует ингибирование апоптоза 1988
- Наследственный рак толстой кишки вызывается мутацией в гене репарации ДНК 1993
- Клонирован ген предрасположенности к раку молочной железы 1994

НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЕ ФОРМЫ РАКА

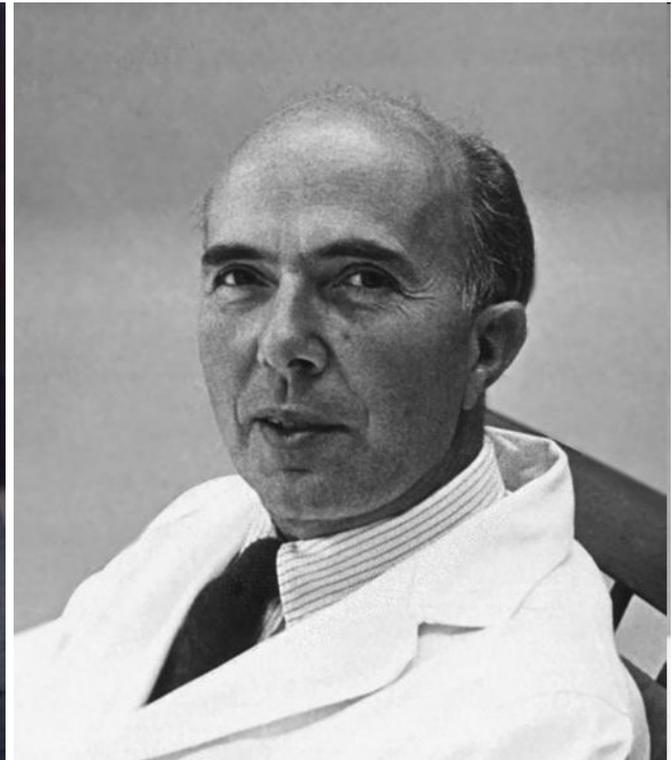
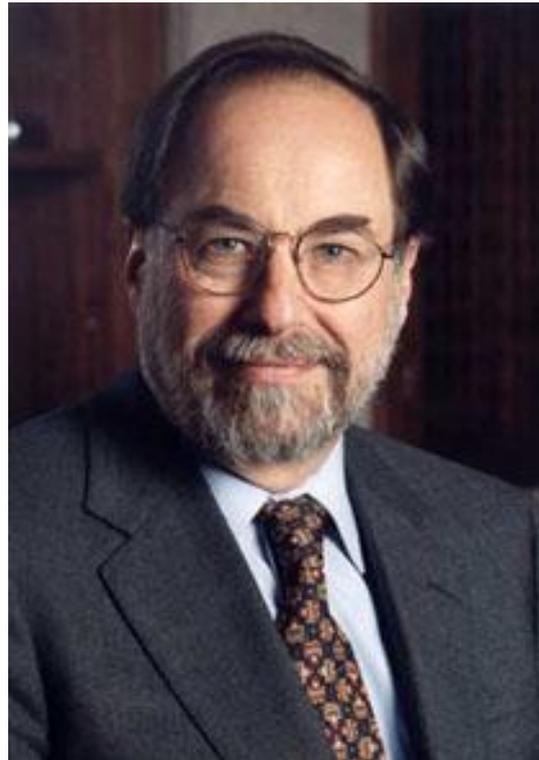
- Легкого - 1,3 млн.
- Желудка - 1,0 млн.
- Верхнего пищеварительного
- тракта (пищевода) - 0,9 млн.
- Печени - 0,7 млн.
- кишечника - 0,6 млн.
- молочной железы - 0,4 млн.
- простаты - 0,3 млн.
- шейки матки - 0,3 млн.
- поджелудочной железы - 0,2 млн.
- мочевого пузыря - 0,2 млн.



Лев Александрович Зильбер — автор научного открытия «Новые свойства патогенности опухолеродных вирусов» (1957 Г.) В 1967 году за открытие патогенности вируса куриной саркомы Рауса для других классов животных Л. А. Зильберу посмертно присуждена Государственная премия СССР.

- Цитата 1940 г.: «Самое интересное, гражданин комиссар, — продолжал я, — заключается в том, что вирус только начинает болезнь, он превращает нормальную клетку в опухолевую, а дальше опухоль растет без его участия. Больше того, в опухолевых клетках создаются неблагоприятные условия для существования вируса, и он исчезает из них. Трагедия ученых, которые искали вирусы в опухолях, заключается в том, что они искали их тогда, когда в большинстве случаев их в опухолях уже не было».

Х.Темин Д.Балтимор Р.Дульбеко –
Нобелевская премия 1974 г «за открытия,
касающиеся взаимодействия между онкогенными
вирусами и генетическим материалом клетки».



**Онкогенные вирусы.
Особенности
противоопухолевого
иммунитета.**

Онкогенными (от греч. *onkos* – объемная масса)

- вирусами называют вирусы, которые вызывают появление опухоли у своих природных хозяев или экспериментальных животных либо индуцируют трансформацию нормальных клеток в культуре в опухолевые клетки.

Опухоль, новообразование, бластома (от греч. blasto – росток)

- – патологический процесс, характеризующийся безудержным бесконтрольным размножением (ростом) клеток; при этом нарушения роста и дифференцировки клеток обусловлены изменениями их генетического аппарата.

Онкомаркеры:

- специфические вещества, которые обнаруживаются в крови и/или моче больных раком.

Задачи, решаемые при использовании онкомаркеров:

- 1. Ранняя дифференциальная диагностика опухолей.
- 2. Обнаружение метастазов за 6 месяцев до их клинической манифестации (например возрастание маркера СА-15-3 при как бы вылеченном раке молочной железы говорит о будущем рецидиве/метастазе через 6-10 месяцев).
- 3. Оценка эффективности терапии.

Какие вещества могут служить маркерами опухолевого роста?

- 1. Ассоциированные с опухолью антигены.
- 2. Гормоны.
- 3. Продукты обмена.
- 4. Белки, ферменты и белковые же продукты распада опухоли.

Наиболее часто определяемые онкомаркеры:

- СА 125 — маркер рака яичников.
- АФП — альфа-фетопротейн — маркер гепатоцеллюлярного рака печени.
- РЭА — раковоэмбриональный антиген — онкомаркер рака прямой кишки.
- ПСА — простатоспецифический антиген — онкомаркер рака простаты.

Для злокачественных новообразований, в частности опухолей, характерны два основных признака:

- бесконтрольная (то есть не регулируемая внешними сигналами) пролиферация клеток;
- их способность проникать в окружающие ткани и отдаленные органы (то есть инвазивный рост и метастазирование).

Онкогенные ДНК-содержащие вирусы человека, вызывающие развитие опухолей

Таксономическая категория	Вид вируса	Тип поражений
Семейство Herpesviridae <i>Подсемейство Alphaherpesvirinae</i>	вирус простого герпеса 1 и 2 типов	рак шейки матки
<i>Подсемейство Betaherpesvirinae</i>	цитомегаловирус	онкогенная трансформация человеческих клеток in vitro
<i>Подсемейство Gammaherpesvirinae</i>	вирус Эпштейна-Барр	лимфома Беркетта, В-клеточная лимфома, назофарингеальная карцинома
	вирус герпеса 6 типа вирус герпеса 8 типа	В-клеточная лимфома саркома Капоши
Семейство Herpadnaviridae	вирус гепатита В	гепатоцеллюлярная карцинома
Семейство Papovaviridae	папиллома-вирусы	бородавки, остроконечные кондиломы, карцинома шейки матки, карцинома гортани

Онкогенные вирусы человека, вызывающие развитие опухолей. РНК-содержащие вирусы.

Таксономическая категория	Вид вируса	Тип поражений
<i>Семейство</i> Flaviviridae	Вирус гепатита С	гепатоцеллюлярная карцинома
<i>Семейство</i> Retroviridae	лимфотропные вирусы человека HTLV-1, HTLV-2	Т-клеточный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз

Онкогенные вирусы

• ДНК-вирусы

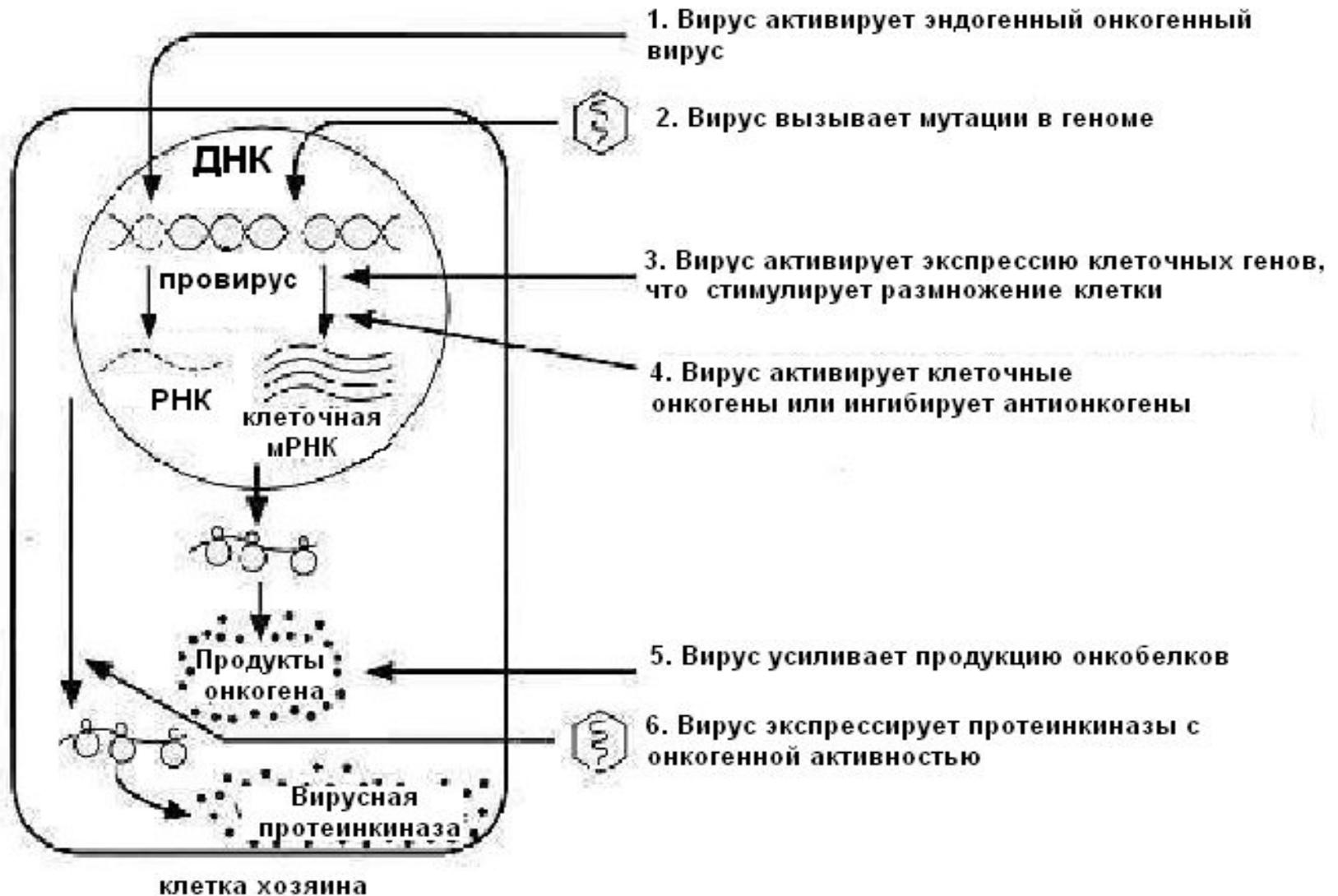
- вирус гепатита В (HBV)
- вирусы папилломы человека (HPV) (в особенности, HPV-16 и HPV-18)
- герпесвирус человека типа 8 (HHV-8);
- вирус Эпштейна — Барр (EBV);
- вирус полиомы из клеток Меркеля (MSV);
- Цитомегаловирус человека (CMV or HHV-5) связанный с мукоэпидермоидной карциномой и, возможно, другими злокачественными новообразованиями.

• РНК-вирусы

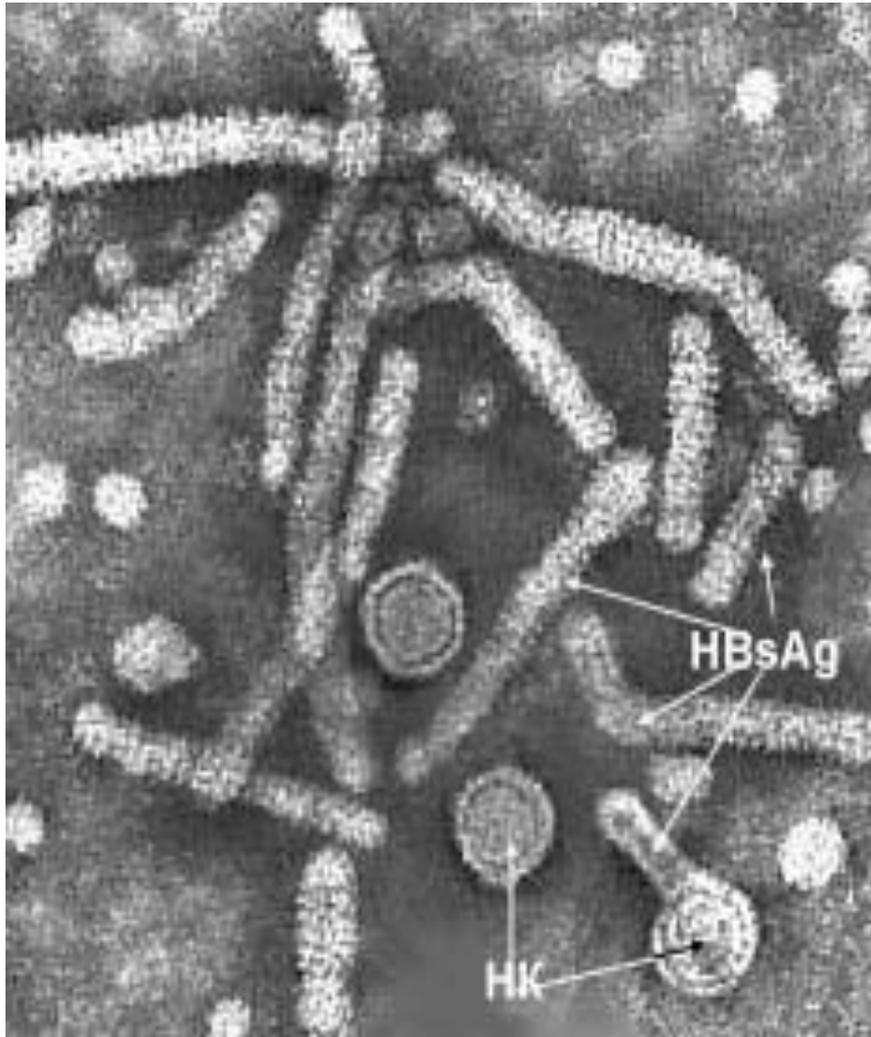
- Т-лимфотропный вирус человека (HTLV-1)
- вирус гепатита С (HCV)

<p>Лимфома Беркитта, лимфогранулематоз, лимфопрролиферативная болезнь и назофарингеальная карцинома</p>	<p>Вирус Эпштейна — Барр, соответствующие типы рака</p>
<p>Вирусы гепатита, в том числе вирус гепатита В и вирус гепатита С</p>	<p>Гепато-целлюлярная карцинома (рак печени).</p>
<p>Т-лимфотропный вирус человека</p>	<p>Тропический спастический парапарез и Т-клеточный лейкоз взрослых</p>
<p>Вирусы папилломы человека</p>	<p>Рак шейки матки, кожи, ануса и пениса, рак рта, глотки и, возможно, рак лёгких.</p>
<p>Герпесвирус человека типа 8</p>	<p>Саркома Капоши и лимфома брюшной полости</p>
<p>Вирус Эпштейна — Барр</p>	<p>Лимфома Беркитта, лимфогранулематоз, посттрансплантационная лимфопрролиферативная болезнь и назофарингеальная карцинома</p>

Возможные механизмы индукции онкогенеза вирусами



Вирус гепатита В.



Карцинома печени.



Особенности противоопухолевого иммунитета

- **Клеточное звено:**
 - 1. Мононуклеарные фагоциты.
 - 2. Натуральные киллеры.
 - 3. Цитотоксические Т-лимфоциты.
- **Гуморальное звено:**
 - 1. Специфические антитела к антигенам опухолей.
 - 2. Преимущественно классов IgM и IgG.
 - 3. Антитела не разрушают опухоль, а адсорбируясь на её поверхности усиливают действие эффекторов и усиливают цитолиз опухолей.

Апопто́з

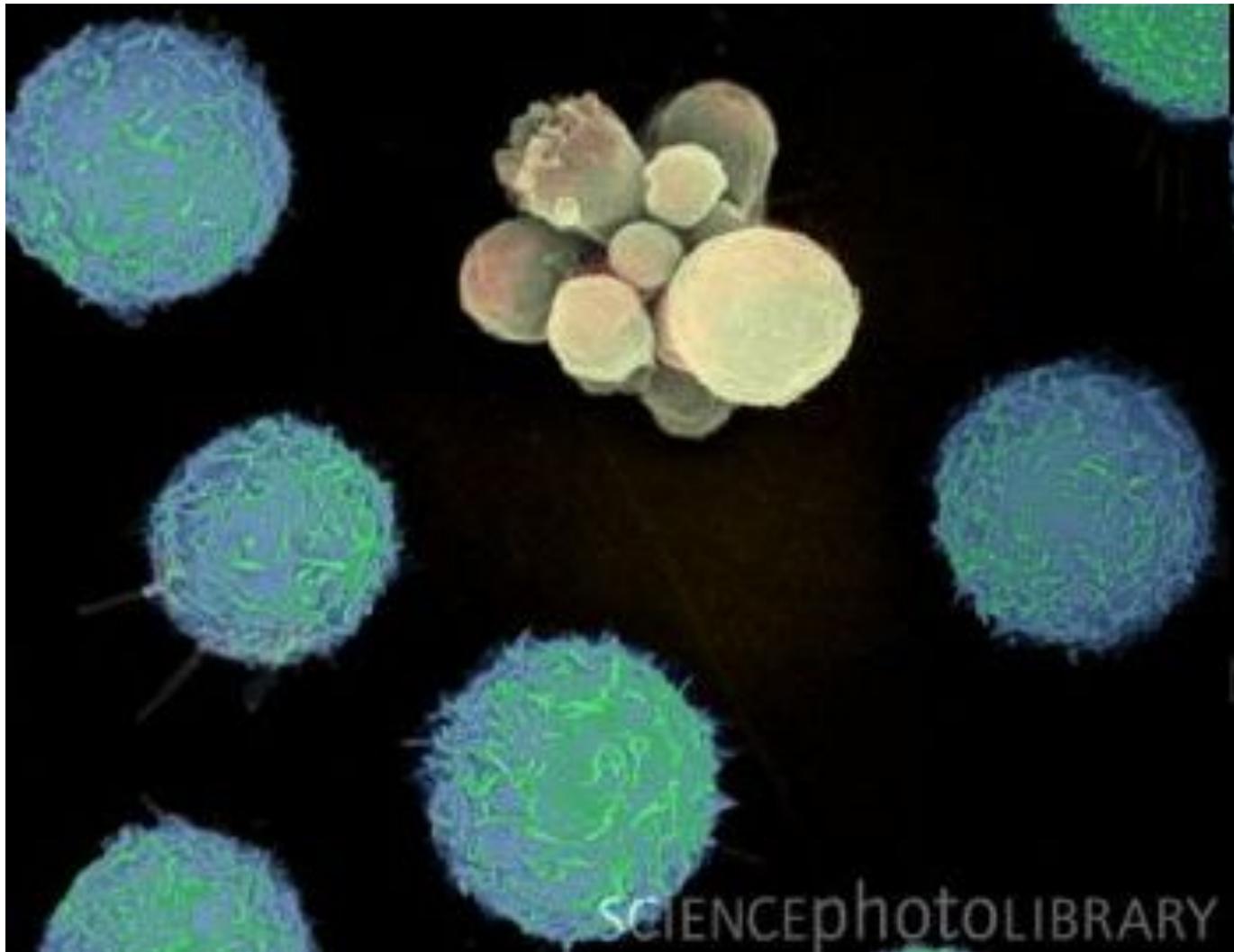
(греч. *απόπτωσης* — опадание листьев)

- — программируемая клеточная смерть, регулируемый процесс самоликвидации на клеточном уровне, в результате которого клетка фрагментируется на отдельные апоптотические тельца, ограниченные плазматической мембраной.

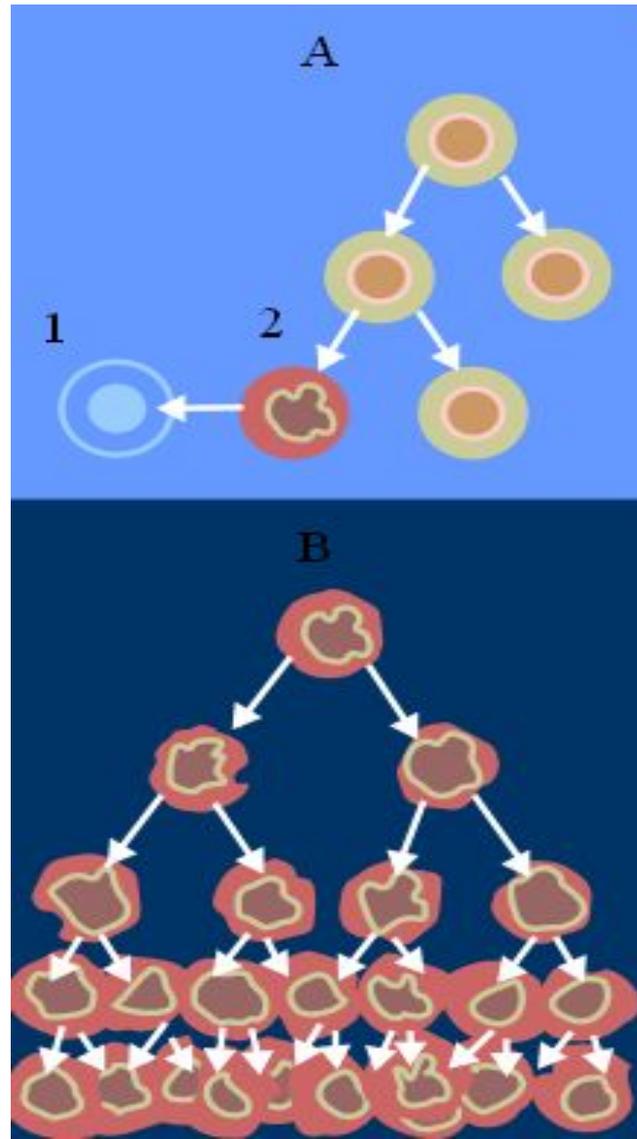
- Фрагменты погибшей клетки обычно очень быстро фагоцитируются макрофагами минуя развитие воспалительной реакции (продолжается 1—3 часа).
- Одной из основных функций апоптоза является уничтожение дефектных (повреждённых, мутантных, инфицированных) клеток для поддержания клеточного гомеостаза.

Апоптоз человеческого лейкоцита.

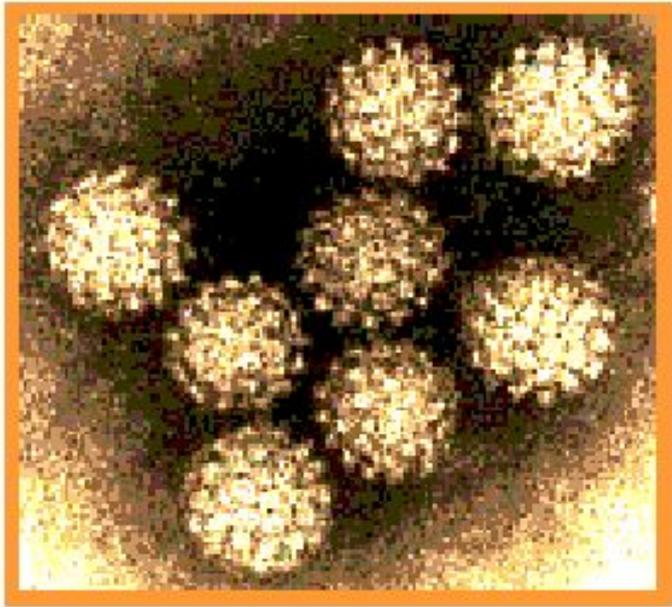
(Микрофотография, сделанная с помощью сканирующего электронного микроскопа)



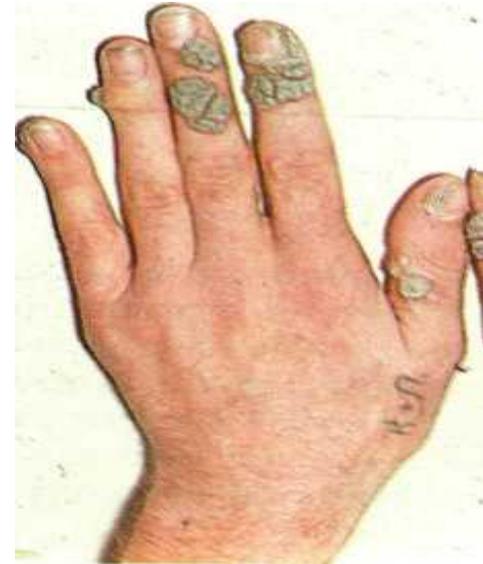
Обычные клетки, если они повреждены, подвергаются апоптозу (А). Раковые клетки же апоптозу не подвергаются и продолжают делиться.



Папилломавирусы

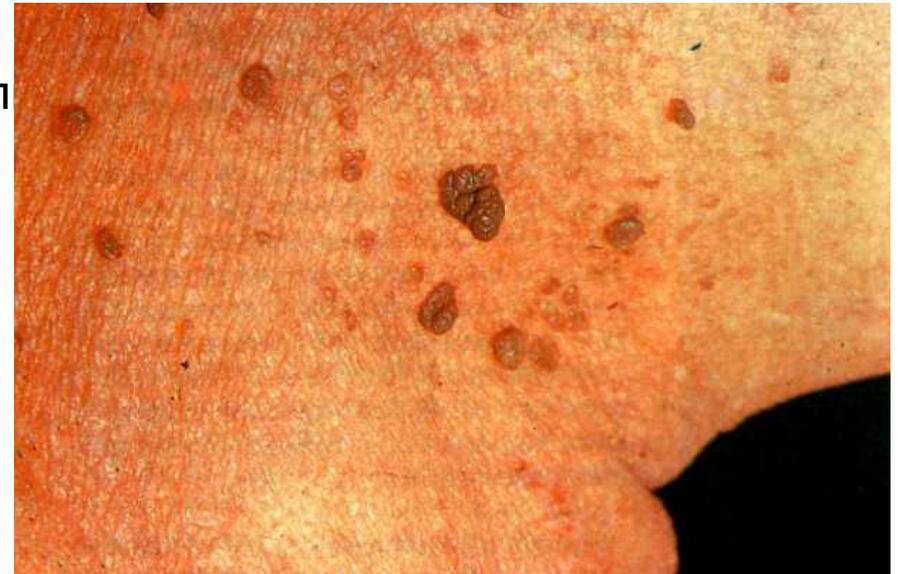


Инфекционные бородавки



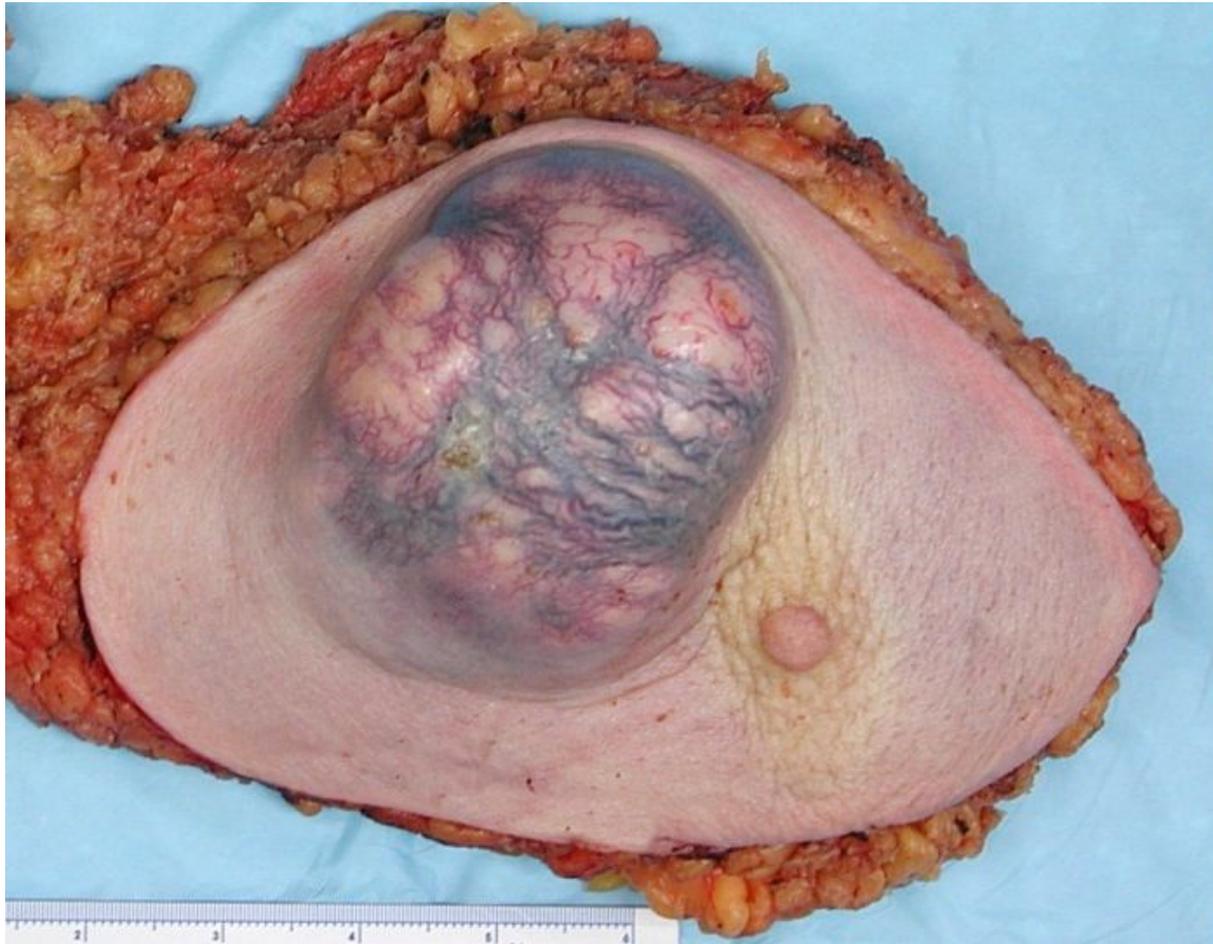
Кондиломы

Пап



Папилломы

Рак молочной железы



Герпесвирусы

(лат. Herpesviridae)

- - большое семейство ДНК-содержащих вирусов, вызывающее разнообразные болезни не только у человека и других млекопитающих, но и у птиц, рептилий, амфибий, рыб.
- Герпесвирусами заражено большинство населения нашей планеты.
- Открыто около 200 видов герпесвирусов, у человека вызывают заболевания 8 типов.
- Отличительным признаком вирусов этого семейства является нахождение вируса в клетках латентно, персистируя, бесконечно длительное время, без клинических проявлений.

Персистенция (вирусов)

(лат. *persistere* — оставаться,
упорствовать)

- - обозначает длительное сохранение вируса в организме хозяина или в клеточной культуре.
- — термин в 1923 году предложили французский бактериолог, иммунолог и вирусолог Константин Левадити и румынский вирусолог Штефан Николау .

- Название семейства происходит от греческого *herpein* через латинское *herpo* — ползать, ползущий.
- Инфекционные болезни, вызванные вирусами этого семейства, протекают остро, переходят в латентную стадию, не проявляют себя до определённого времени.

В основу классификации герпесвирусов положены критерии:

- структура генома вируса
 - белковый состав
 - характер репликации вируса
 - среда носительства
 - тропизма к тканям
 - распространение вируса в культуре
 - длительности репродуктивного цикла.
-
- **По этим признакам различают подсемейства:**
 - α -герпесвирусы (alphaherpesvirinae, VC 31.1.),
 - β -герпесвирусы (betaherpesvirinae, VC 31.2.),
 - γ -герпесвирусы (gammaherpesvirinae, VC 31.3.)
 - подсемейство неклассифицируемых вирусов.

Научная классификация

- Домен: Вирусы
- Отряд: Herpesvirales
- Семейство: Герпесвирусы (Herpesviridae)

- **РОДЫ:**

- **подсемейство Alphaherpesvirinae**

- Simplexvirus
- Varicellovirus
- Mardivirus
- Iltovirus

- **подсемейство Betaherpesvirinae**

- **Cytomegalovirus — Цитомегаловирус**
- **Muromegalovirus**
- **Roseolovirus**
- **Proboscivirus**

- **подсемейство Gammaherpesvirinae**

- **Lymphocryptovirus — Лимфокриптовирус**
- **Rhadinovirus**
- **Macavirus**
- **Percavirus**

Классификация вирусов герпеса

Подсемейство	Вирус - заболевание
Alphaherpesviridae	ВПГ 1 тип – оральный, генитальный, губной Г.
	ВПГ 2 тип – оральный, вагинальный Г.
	ВГ 3 тип (вирус Varicella-zoster) – ветряная оспа, опоясывающий лишай.
Gammaherpesviridae	Вирус герпеса 4 тип (вирус Эпштейна-Барр) инфекционный мононуклеоз, лимфому Беркитта и др.
	Вирус герпеса 8 тип (ассоциированный с саркомой Капоши) - первичную лимфому серозных полостей.
Betaherpesviridae	ВГ 5 тип (цитомегаловирус): инфекционный мононуклеоз, ретинит, гепатит.
	ВГ 6 тип (лимфотропный вирус, розеоловирусы): детская розеола или экзантема.
	ВГ 7 тип: Синдром хронической усталости.

Морфология герпесвирусов

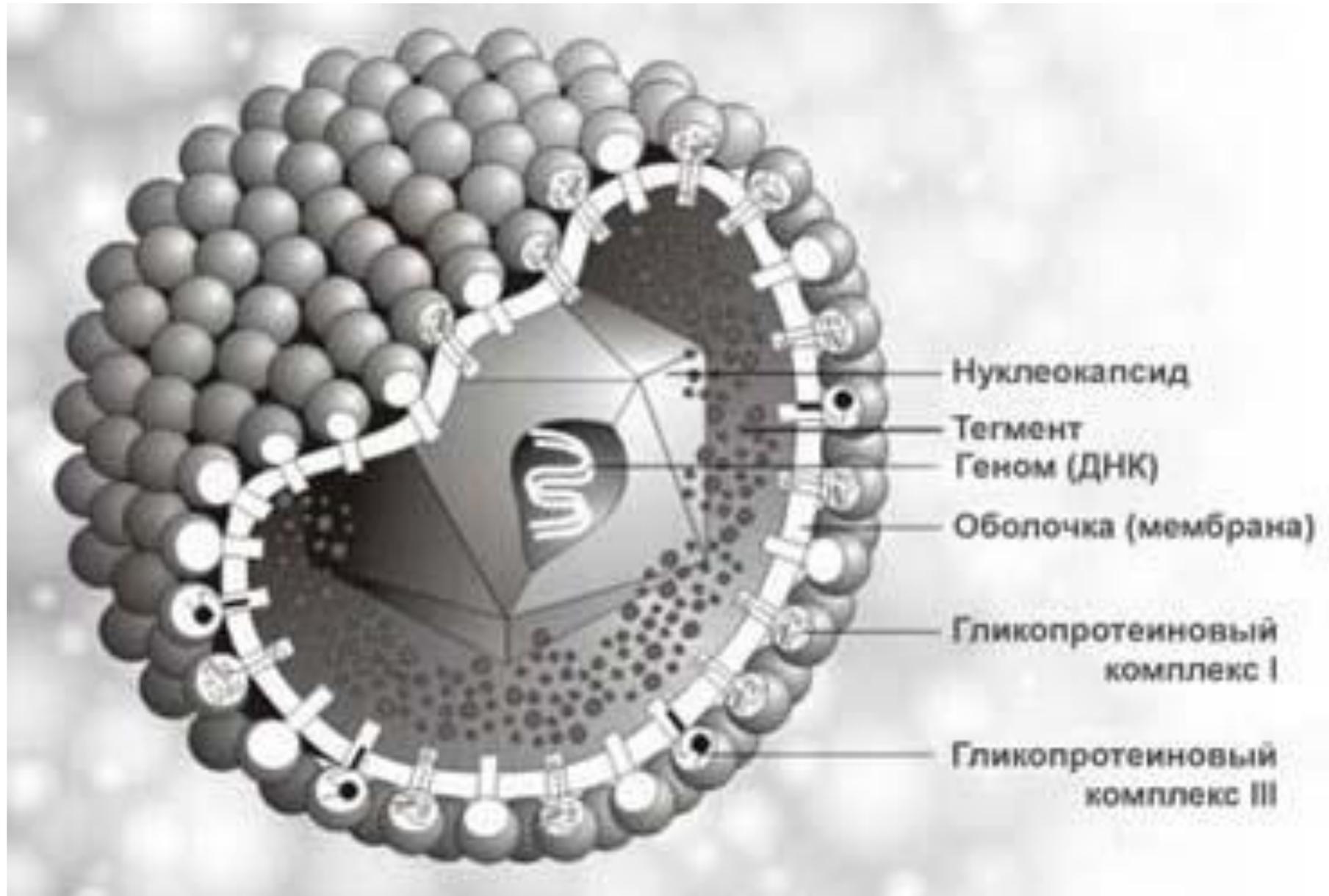
- Вирионы имеют сферическую форму диаметром от 120 до 300 нм. Внутри зрелой вирусной частицы содержится 35—45 различных белковых молекул.
- В центре вириона расположено ядро, размером 75 нм, содержащее ДНК. Ядро окружено икосаэдрическим капсидом.
- Размер капсида составляет 100—110 нм. Капсид построен из множества одинаковых, геометрически правильных, белковых структур — капсомер, в образовании которых принимают участия протомеры. Капсомеры точно подобраны и подогнаны друг к другу, образуя икосаэдр. В образовании капсида участвуют шестиугольные и пятиугольные капсомеры.
- Нуклеокапсид содержит 162 капсомеры: 150 шестиугольных (гексамеры) и 12 пятиугольных (пентамеры) капсомер.
- Вокруг капсида имеется аморфный белковый тегумент и всё это заключено в оболочку с гликопротеиновыми шипами.

Гликопротеиновые шипы

**Электроннограмма ультратонкого
среза ВПГ:**

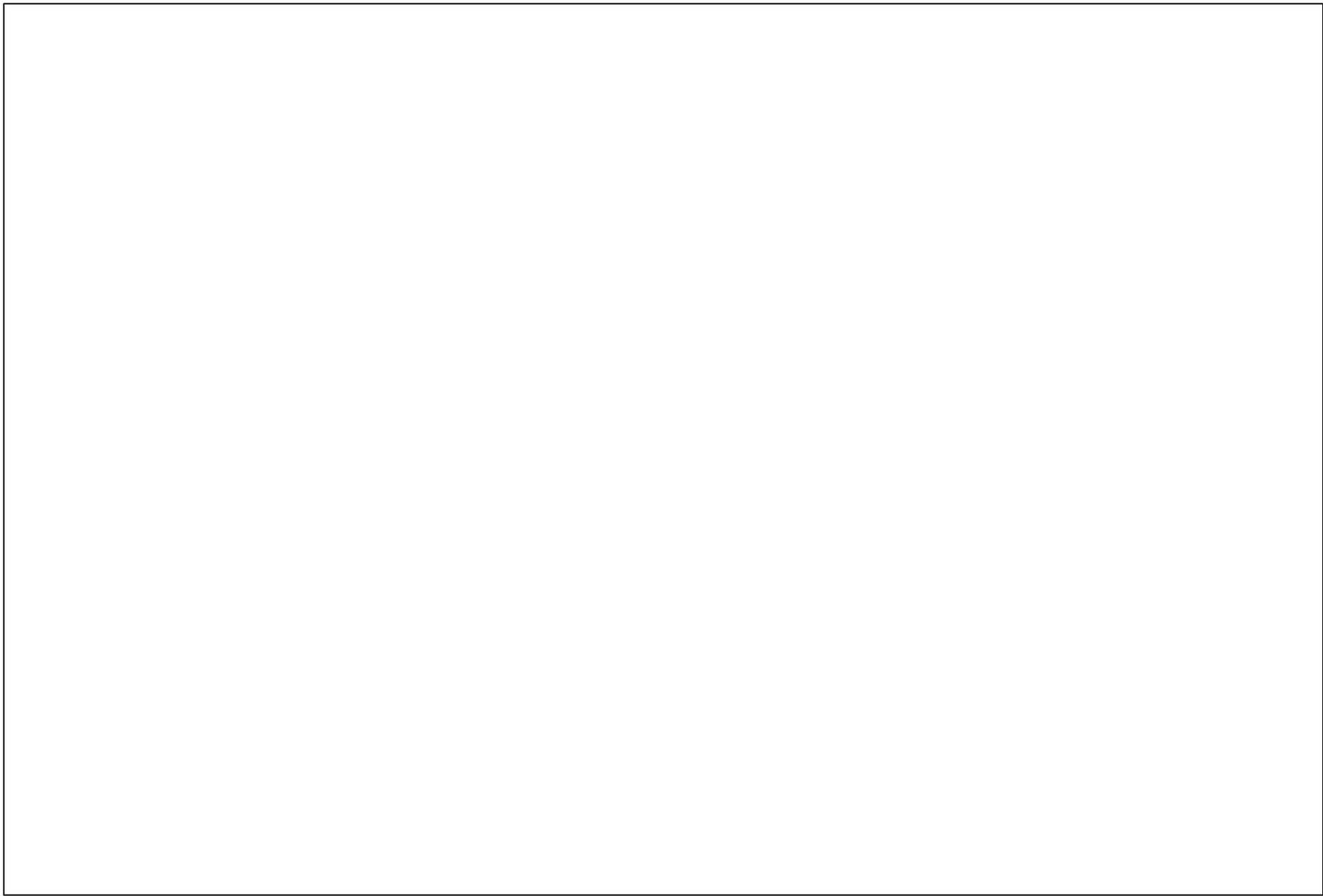
1. Оболочка
2. Капсид
3. Тергумент

Строение вируса герпеса

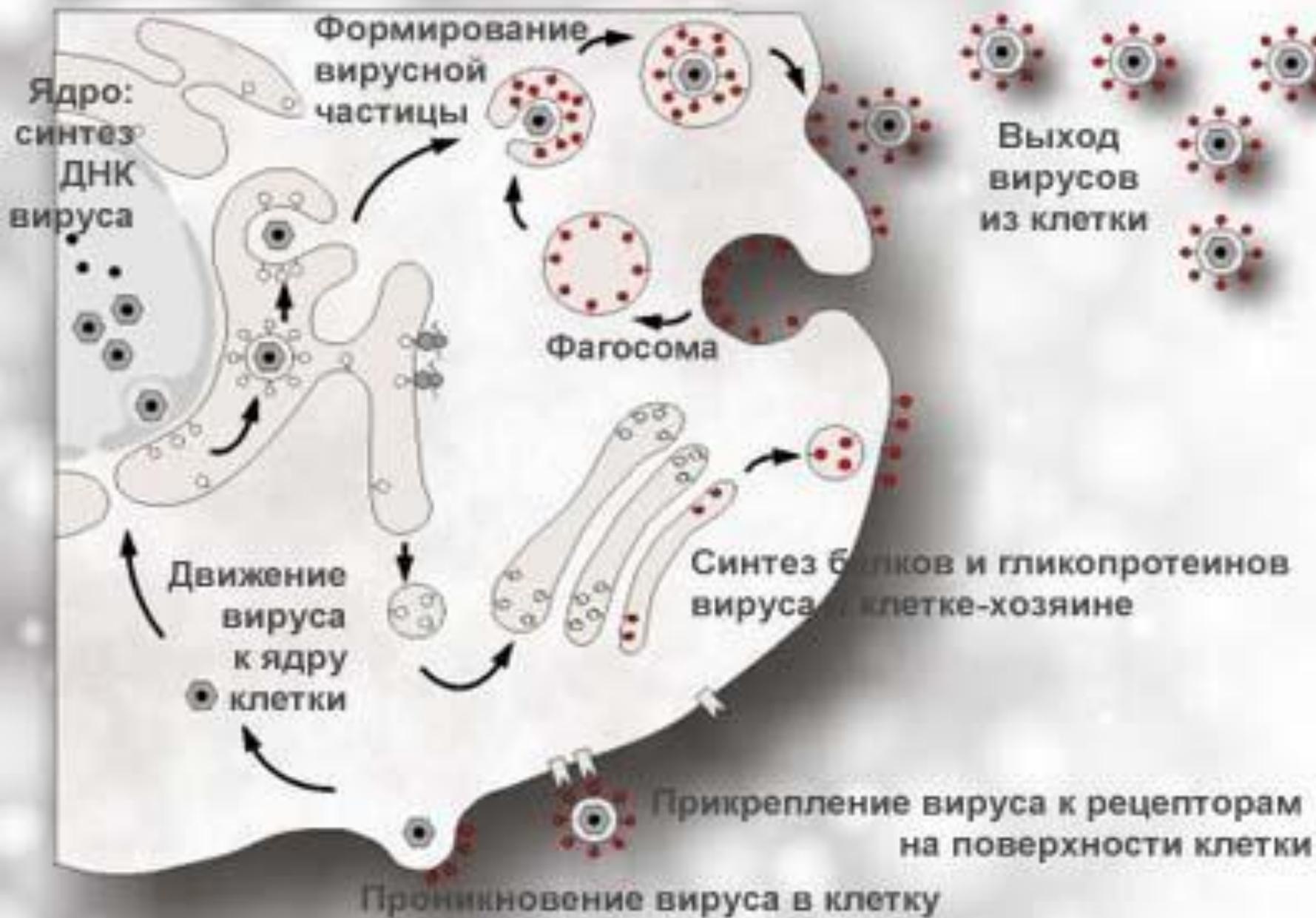


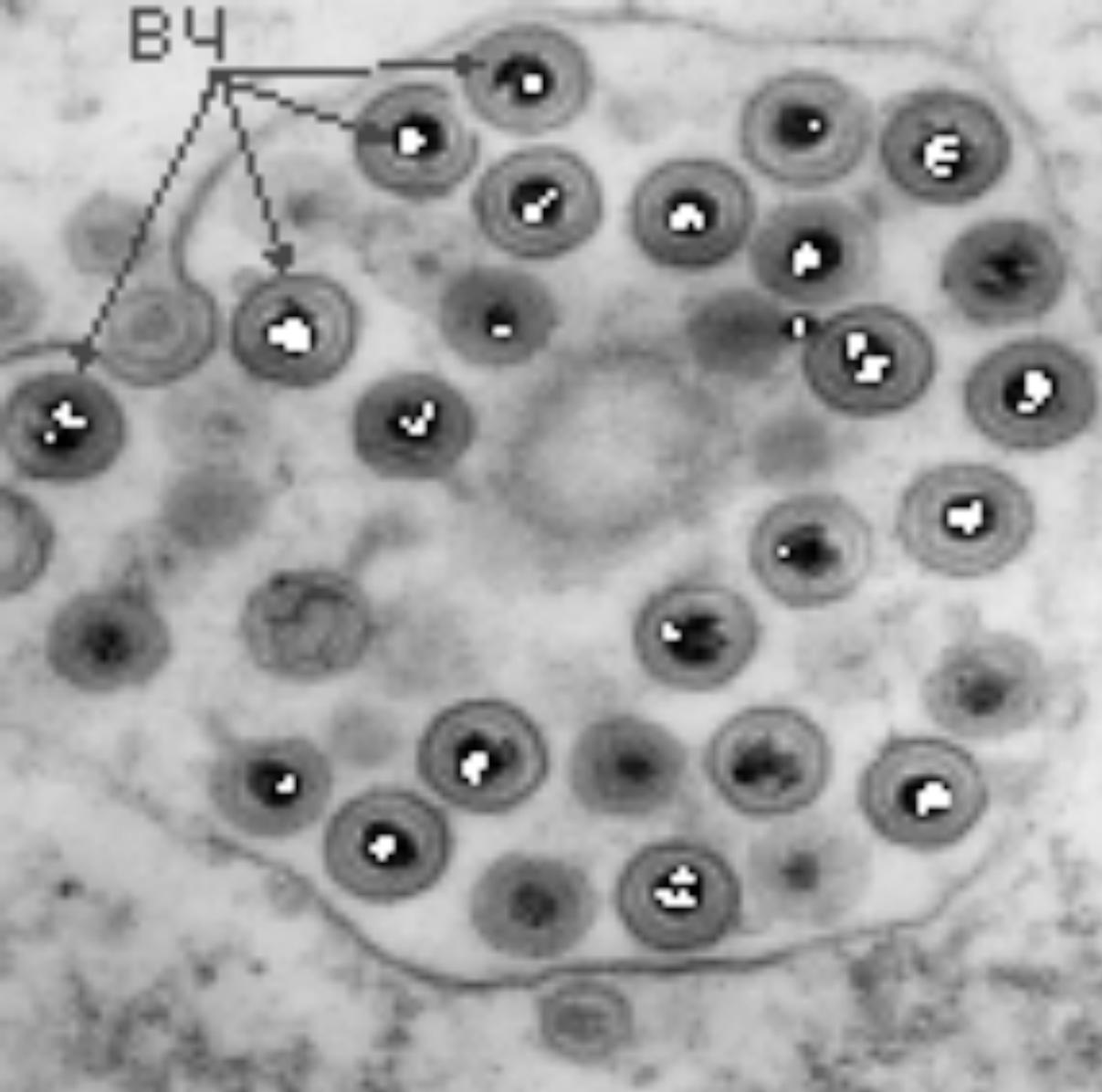
Геном герпесвирусов

- Вирусный геном представляет собой линейную двухцепочечную молекулу ДНК размером 152261 пара нуклеотидов у герпесвируса человека 1-го типа.
- Процент ГЦ пар составляет 68 %, и содержит 77 генов, все из которых кодируют белки.
- Геном герпесвируса человека 2-го типа представляет собой линейную молекулу ДНК размером 154746 пар нуклеотидов, процент ГЦ пар составляет 70 %, и несёт 77 генов.



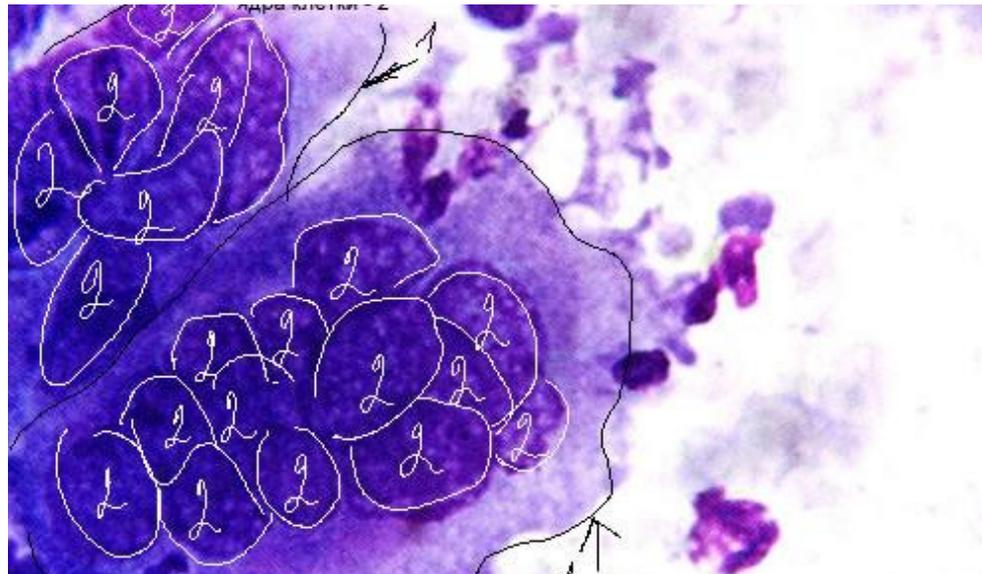
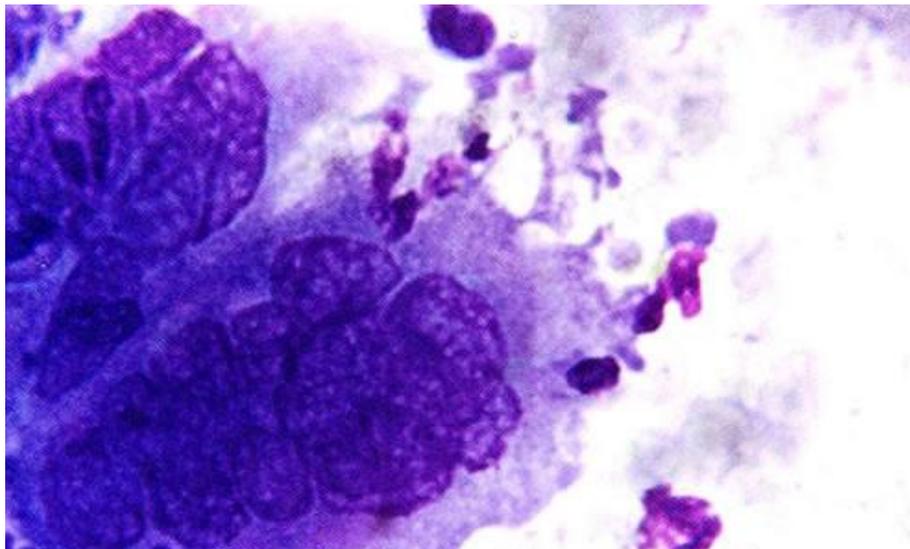
Репликация вирусов герпеса





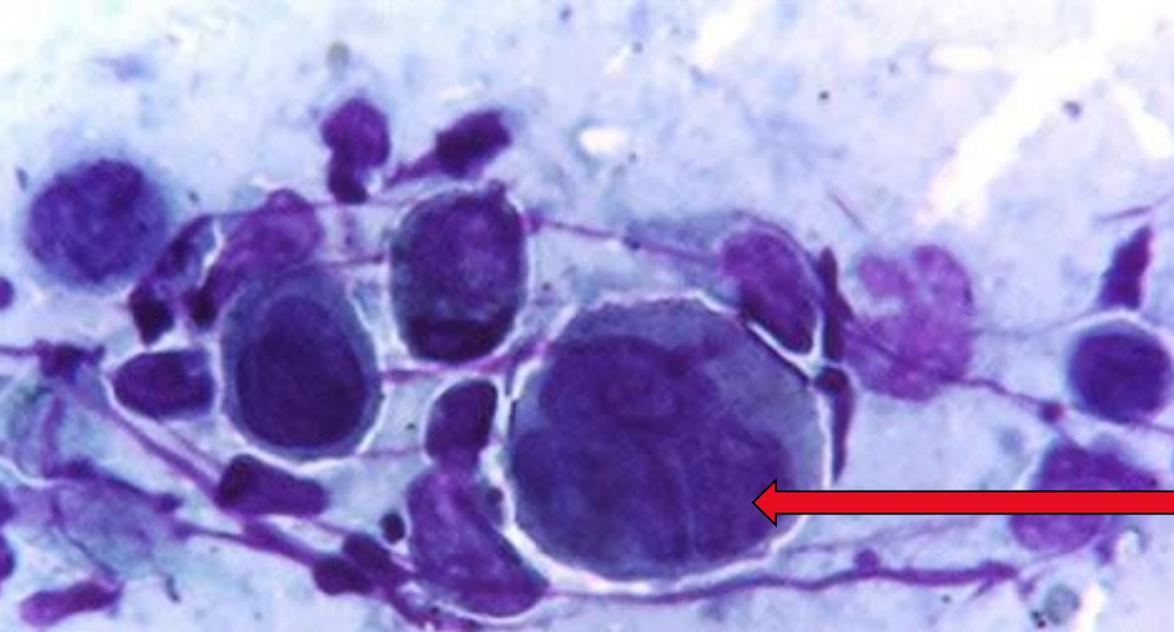
**Вирусные частицы,
покидающие ядро
инфицированной
клетки (электронная
микроскопия x
40.000**

ЦПД вирусов простого герпеса

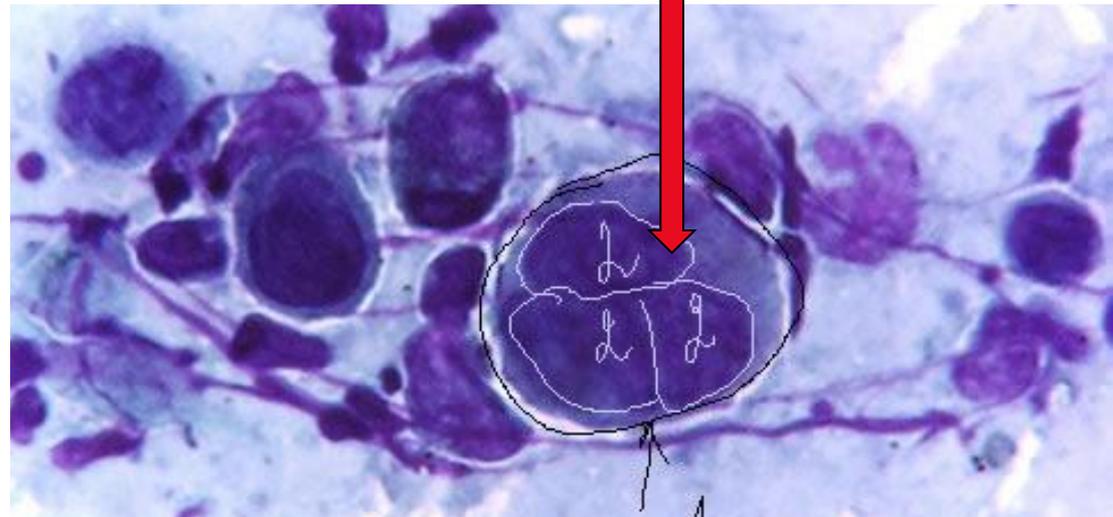


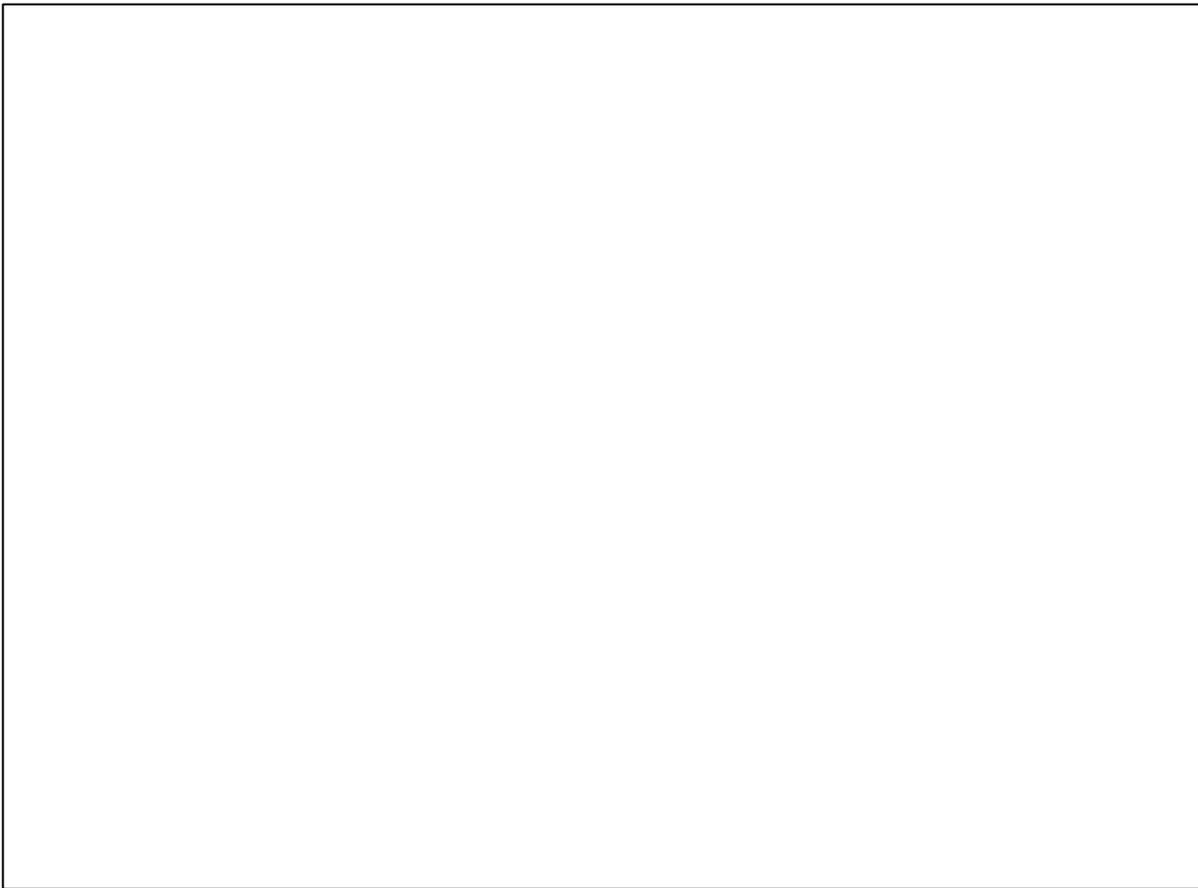
Синцитий: многоядерные клетки с увеличенной цитоплазмой и внутриядерными включениями Каудри, (окраска по Романовскому-Гимза)

ЦПД *Varicella-zoster virus*



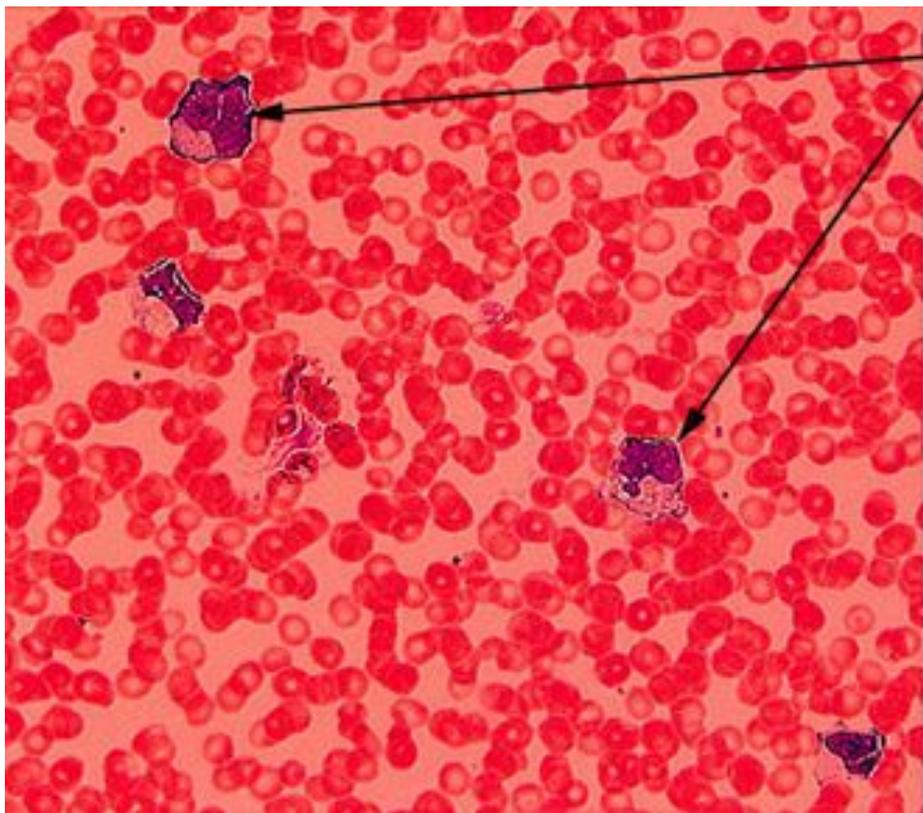
**Образование
синцития и
внутриядерных
включений (тельца
Липшютца)**





**Внутриядерные включения ЦМВ,
отделенные от ядерной оболочкой
светлой зоной «Совиный глаз»**

Лимфома Беркитта



атипичные
лимфоциты с
деформированным
ядром и темным
ободком в
цитоплазме

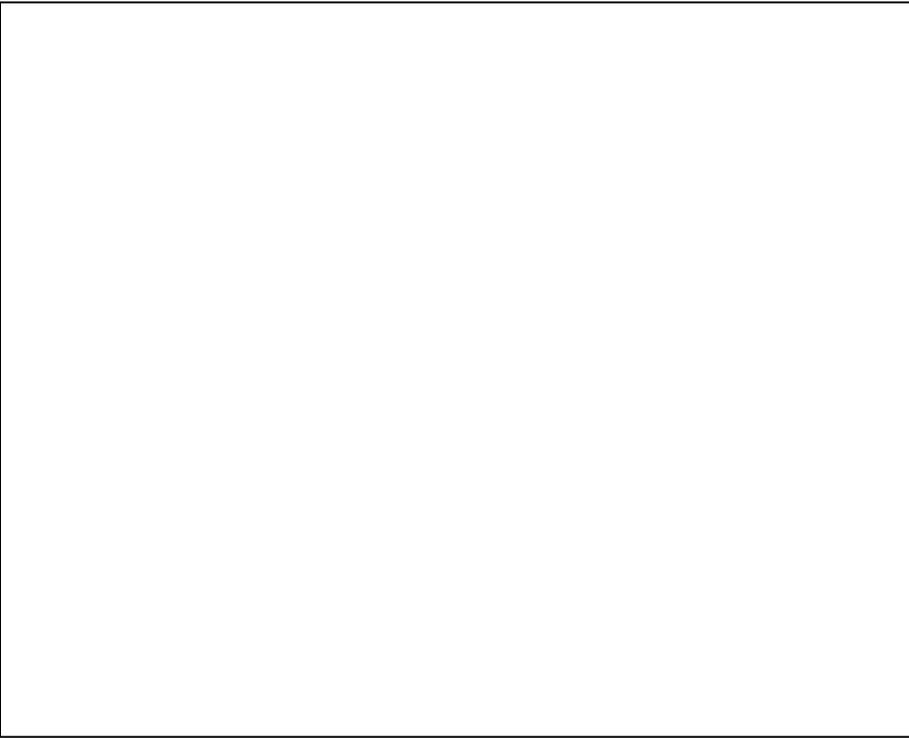
Механизмы инфицирования

- Герпесвирусами заражаются человек и животные. Образование новых вирусных частиц идет под управлением вирусного генома. При попадании в организм носителя, герпесвирусы адсорбируются на клетках-мишенях и освобождаются от капсида и дополнительной оболочки-конверта.
- Следующим этапом происходит внедрение вирусной ДНК в ядро клетки. Затем, на ядерной мембране, идет образование и созревание новых вирионов и последующее их отпочковывание.
- Для оболочки вируса, его капсида и ДНК, используются аминокислоты, белки, липопротеиды, нуклеозиды клетки-хозяина. По мере истощения внутриклеточных резервов, эти молекулы поступают в инфицированную клетку из межтканевых пространств.

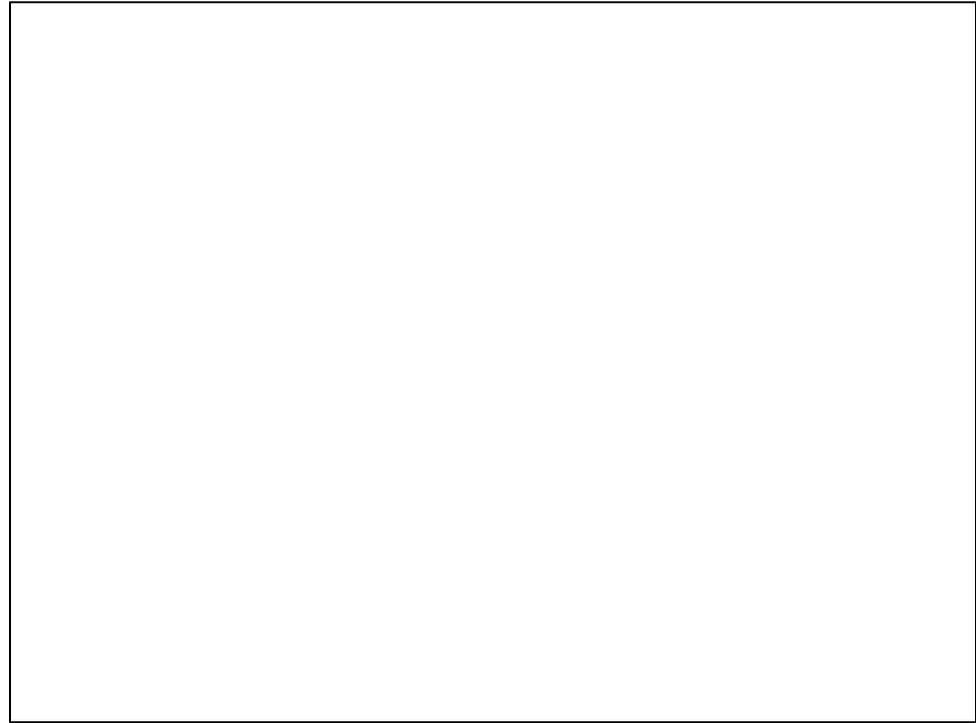
Патогенез ВПГ инфекции



Клинические проявления герпетической инфекции



**Первичный герпетический
стоматит у взрослого**



**Герпетическое поражение языка у
взрослого.**

Герпетический стоматит с поражением кожи.

.

Первичный герпетический стоматит у взрослого.

Десны воспалены и отечны. Одиночные везикулы сливаются, а затем вскрываются с образованием язв, склонных к периферическому распространению

Афтозный стоматит



Везикулы. Сгруппированные прозрачные пузырьки, наполненные серозной жидкостью, на эритематозном основании.





**Герпетическое поражение глаз.
Переход инфекции на роговицу вызывает ее
крупнопятнистое помутнение.**

Пустулы на эритематозно-отечной коже



Герпетические высыпания на лице



**Герпетическая
экзема Капоши на
туловище**

ПАТОГЕНЕЗ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ ВИРУСОМ VARICELLA-ZOSTER

4. Болезнь:

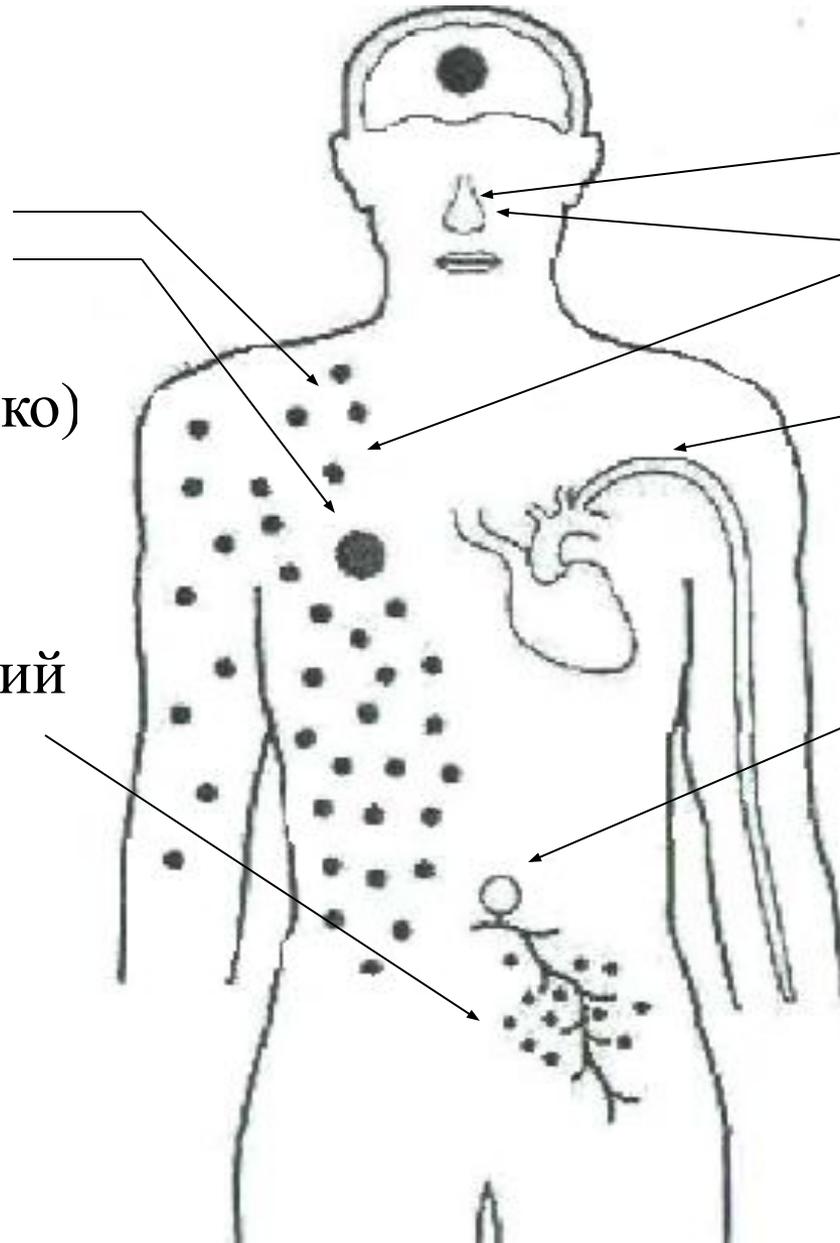
Ветряная оспа

Сыпь

Пневмонит

Энцефалит (редко)

Опоясывающий
герпес



1. Проникновение

5. Выделение

2. Распространение

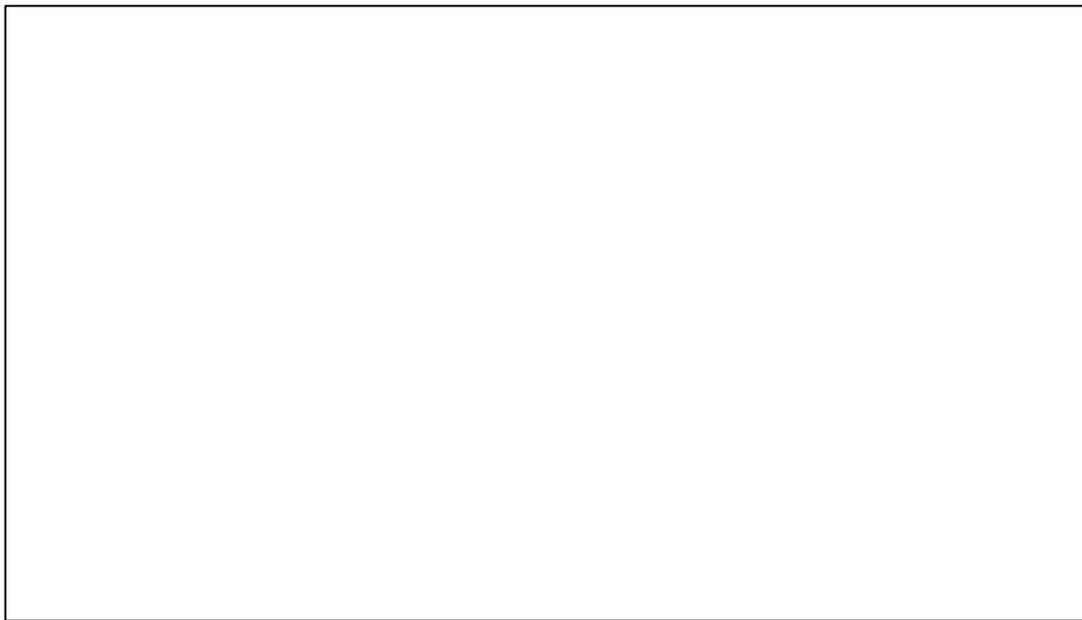
3. Латентная
инфекция
(в ганглиях)



**Высыпания на коже
ребенка при ветряной
оспе.**

Опоясывающий герпес





Сыпь при поражении шейных сегментов.

Сыпь при поражении грудных сегментов.

Сыпь охватывает туловище на подобие пояса (слово «zoster» по-гречески означает пояс).

ПАТОГЕНЕЗ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

3а. Постнатальная болезнь:
Мононуклеоз
Различные проявления у больных с иммунодефицитом

3б. Врожденная болезнь:
гепатоспленомегалия
поражения ЦНС

1а. Проникновение

4а. Выделение

2. Распространение

1б. Проникновение

4б. Выделение

**Ангина при
инфекционном
моноклеозе:
поздняя стадия.**

**Ангина при
инфекционном
моноклеозе:
обструкция
дыхательных путей.**

Типы опухолей, которые ассоциированы с вирусом Эпштейна-Барр

- Лимфома Беркитта В-клеточная лимфома



- Назофарингеальная карцинома
- Лимфома Ходжкинса



Саркома Капоши

(вирусы герпеса 8 типа)



Саркома Капоши



Лечение герпесвирусных инфекций

- **ВПГ-1 и ВПГ-2:**

- Ацикловир
- Фамцикловир
- Валацикловир
- Аденозин арабинозид
- Йододеоксиуридин
- Трифлуридин

- **Цитомегаловирус:**

- Ганцикловир
- Фоскарнет

- **Вирус**

- Varicella-zoster:**

- Ацикловир
- Фамцикловир
- Валацикловир
- Varizella-zoster иммуноглобулин
- Zoster иммунная плазма
- живая вакцина