

# САРКОМА КАПОШІ (KS)

**вперше описав Moritz Kaposi в 1872.**

**Васкулярні неоплазії характеризуються появою уражень шкіри.**

**як правило не летальне, але набуває сильної агресивності у СНІД-пацієнтів.**



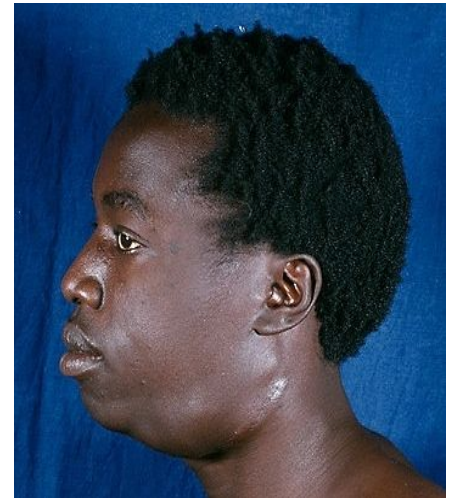
# Kaposi's Sarcoma (KS)

**субтипи** базуються на клінічних та епідеміологічних відмінностях

- Класична Саркома Капоші (CKS): східні іудеї  
Етнічна - Європейська, Середземноморська, похилий вік, чол/жін 3:1  
не спостерігається імунна супресія
- Ендемічна (африканська) KS
- Ятрогенна KS (пост-трансплантаційна)
- Епідемічна KS (СНІД-асоційована)

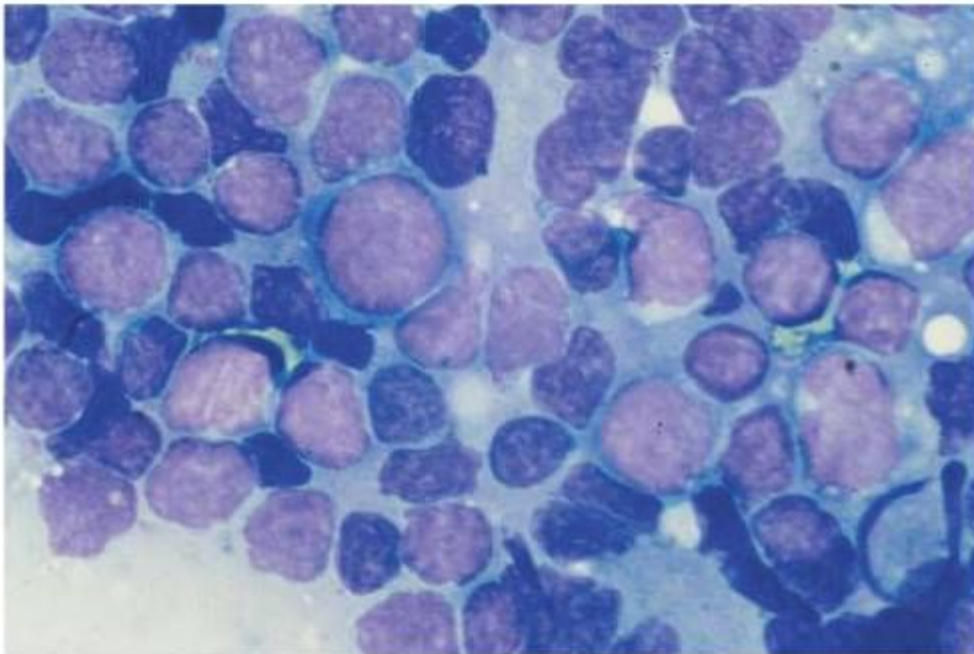
# Класифікація СК

- **Класична** (Середземномор'я та Східна Європа)-найбільш доброякісна, обмежується лише ураженням шкіри.
- **Ендемічна** (Африка) – крім шкіри можуть бути уражені лімфатичні вузли. Часто ВІЛ асоційована.
- **Посттрансплантаційна** виникає на фоні імуносупресорної терапії чи після реактивації уже існуючої інфекції.
- Незалежно від клінічного прояву гістологічні прояви СК практично не відрізняються.



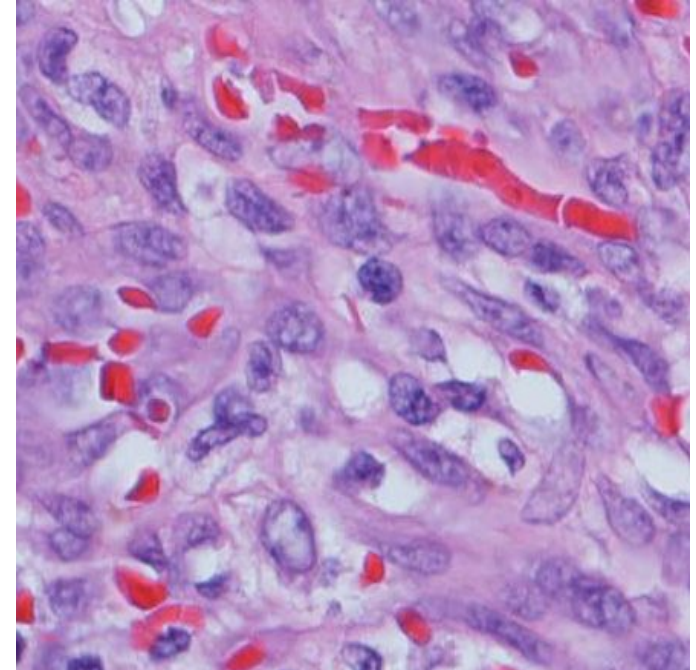
# ВГЛ-8 асоційований з:

- Саркома Капоші;
- Хвороба Кастельмана;
- Первинна випотна лімфома.



# Саркома Капоші

- Незвичайна багатоосередкова неоплазія,
- Гістологічно характеризується темними багряними осередками, що містять велику кількість веретеноподібних клітин.
- Ендотеліальна пухлина, що містить маркери кровонсних та лімфатичних судин.

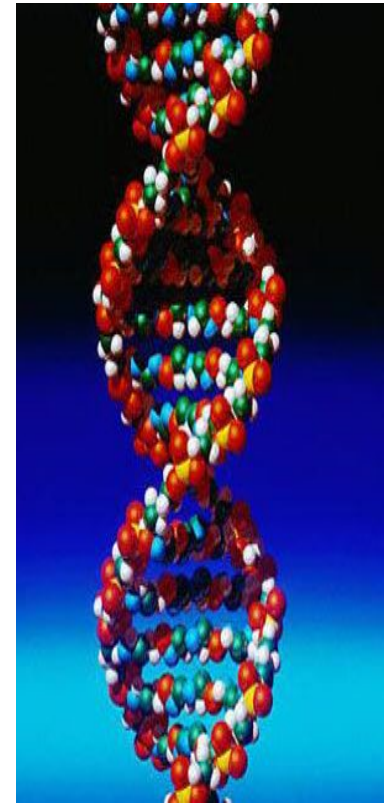




# Патогенез

Запалення та ангіогенез зумовлені дією

- Ендотеліального судинного та
  - Тромбоцитарного фактора росту;
  - Фактора росту фібробластів;
  - Білка Tat ВІЛ;
  - Ряду клітинних та вірусних цитокінів.
- ДНК ВГЛ-8 виявлено у 90% біоптатів СК.



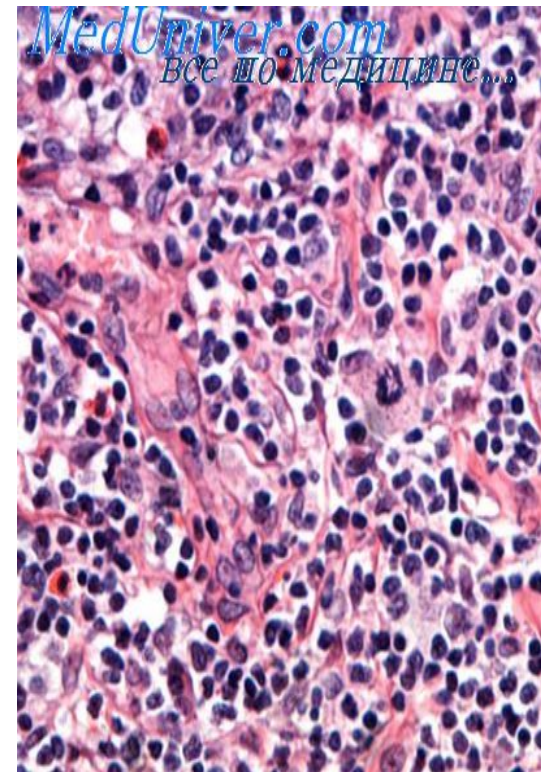
# Первинна випотна лімфома (Неходжкінська)

- Виявляється у вигляді плевральної солідної пухлини чи периферичної лімфаденопатії, або у вигляді пухлин лімфатичних вузлів у шлунково-кишковому тракті.
- Частіше зустрічається у ВІЛ-інфікованих.
- Більшість пухлин походить із постгермінальних центрів В-клітин в результаті присутності в них гіпермутованих імуноглобулінових генів та маркерів пізньої стадії В-клітинного диференціювання.
- В клітинах ПВЛ спостерігається високий рівень вірусного навантаження (50-150 вірусних ДНК на клітину), що відрізняє їх від клітин СК, які можуть містити менше 1 вірусної ДНК на клітину.



# Хвороба Кастельмана

- Лімфопроліферативне захворювання, в патогенезі якого суттєву роль відіграє секреція ІЛ-6.
- В більшості випадків зустрічається у пацієнтів з ВІЛ.
- Розрізняють дві гістологічні групи:
  1. Гіаліновий судинний тип, росте у вигляді поодинокі пухлини й видаляється хірургічно;
  2. Асоціюється з генералізованою лімфаденопатією та імунними порушеннями.
- ВГЛ-8 міститься в В-клітинах та інших інфікованих мононуклеарах.



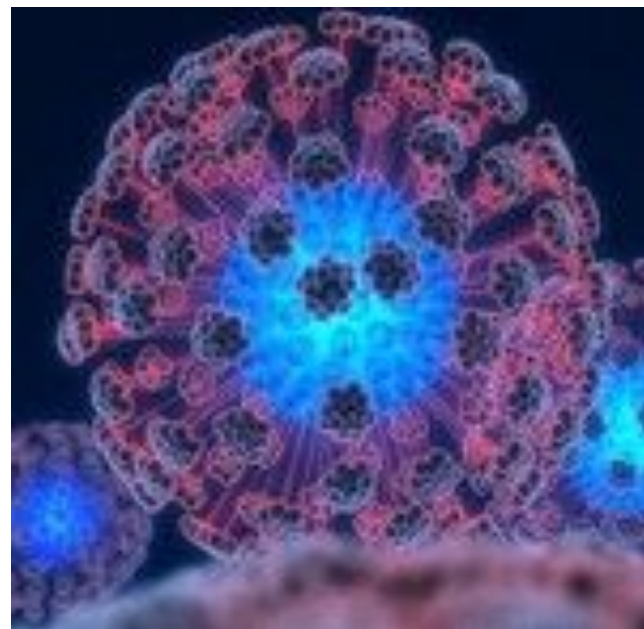


# Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus (KSHV): молекулярна біологія

- великий длДНК геном (~165 kbp).
- ~90 відкритих рамок зчитування (ORFs).
- Кодує консервативні гени герпетичних вірусів та унікальні вірусні гени (K -ORFs), та гомологи клітинних генів.
- Комплексна генна транскрипція.
- Багато генів з невідомою функцією.
- Потужне молекулярне піратство.

# Морфологія

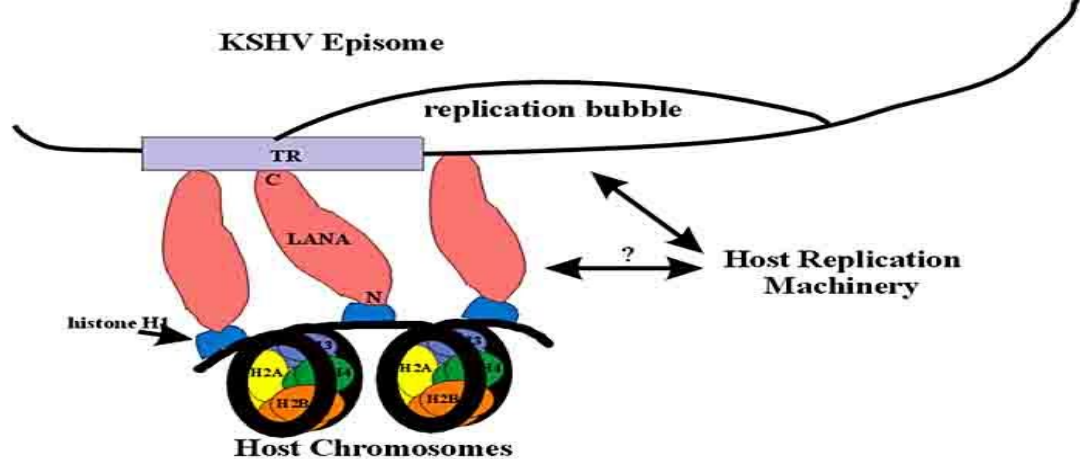
- Нуклеокапсид ікосаедричної форми із 162 гексагональних капсомерів;
- Розмір 110 нм;
- Нуклеокапсид містить 5 протеїнів:
  - ❖ великий капсидний протеїн (MCP);
  - ❖ тройний компонент-1 (TRL-1);
  - ❖ тройний компонент-2 (TRL-2);
  - ❖ малий капсидний протеїн (SCIP);
  - ❖ Структурний протеїн (SCAF).



- В тканинах СК в більшості заражених клітин переважає експресія латентних генів
- Таке співвідношення генів є стратегічним прийомом ВГЛ-8, що виробився в процесі еволюції
- Невелика кількість клітин, що експресує літичні гени, забезпечує інші клітини паракринними факторами – вірусними цитокінами, що оптимізують умови виживання та проліферації латентного пулу клітин.



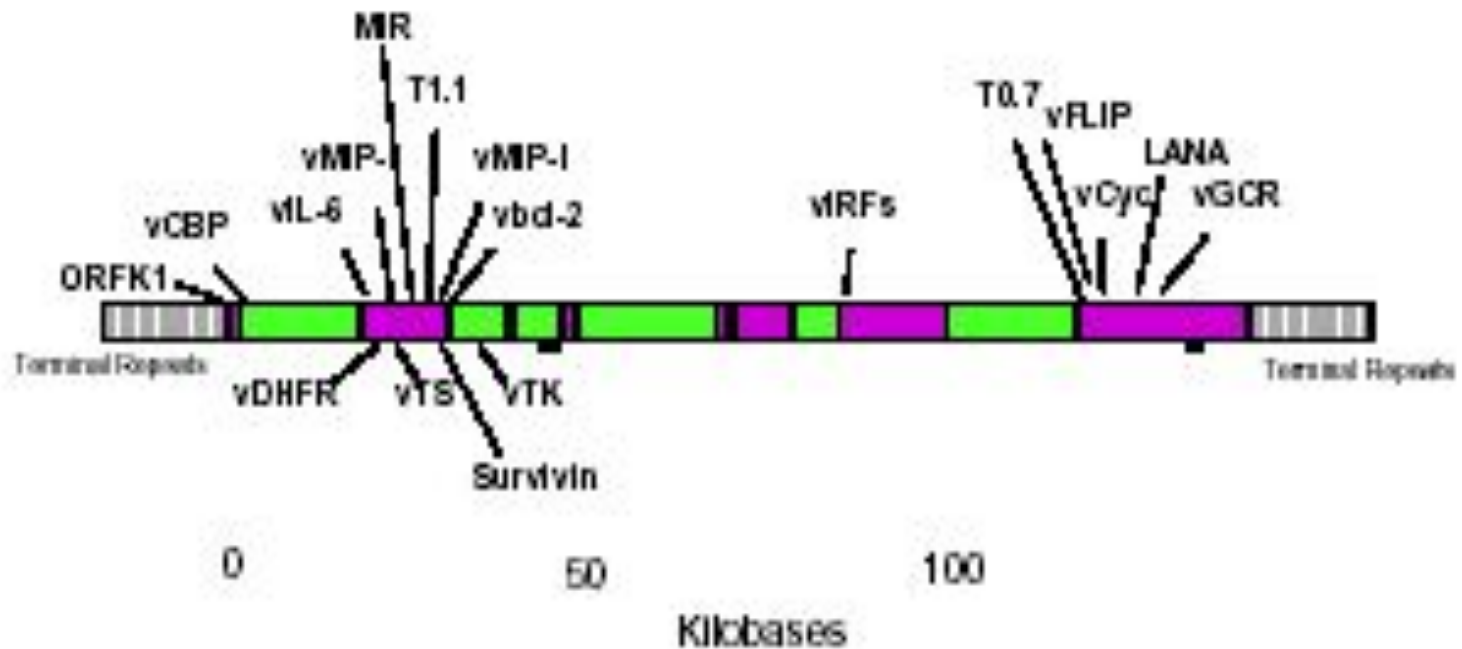
# LANA



- Зв'язує вірусні епісоми з клітинним хроматином в період мітозу шляхом прямої взаємодії з гістоном H1, забезпечуючи розподіл вірусної ДНК між клітинами, що діляться.
- В ядрі клітини LANA-1 змінює положення хроматину до периферії ядра.
- LANA-1 здійснює репресію генів літичного циклу з вимиканням промотора важливого вірусного білка RTA шляхом впливу на нього разом із клітинним білком BPR-Jк.



# KSHV-кодує гомологи клітинних генів



- Regions conserved with other herpesviruses
- Regions unique to KSHV and *Rhadinoviruses*

# Потенційно трансформуючі гени KSHV

- vIRF1, vIRF3
- vCyclin
- vGPCR
- ORF K1
- Kaposin
- vBcl-2, vFLIP, vSurvivin, vIL-6
- Latency Associated-Nuclear Antigen 1(LANA-1)
- Latency Associated-Nuclear Antigen 2(LANA-2)

# Анти-апоптичні гени

- vBcl-2(анти-апоптичний мітохондріальний білок
- vFLIP (FLICE-inhibitory Protein)  
[Based on data base screening cellular homolog has been identified, Imler et al., Nature 1997]
- vSurvivin (також називають vIAP; містить консервативний BH2 домен та BIR домен, які інгібують каспазу 3)

# Цитокіни та імунні регулятори

- 
- vIL-6
- vIRFs (інтерферон регулюючі фактори)
- vMIPs (білки інгібітори макрофагів)
- vMIRs (модулятори імунного розпізнавання; E3 лігаза мітить MHC)

Based on database screening a cellular homolog has been recently identified, Goto et al., JBC 2003]

# Цитокіни та імунні регулятори

- 
- vIL-6
- vIRFs (інтерферон регулюючі фактори)
- vMIPs (білки інгібітори макрофагів)
- vMIRs (модулятори імунного розпізнавання; E3 лігаза мітить MHC)

Based on database screening a cellular homolog has been recently identified, Goto et al., JBC 2003]



# Регулятори клітинного циклу

- vCyclinD
- LANA-1 (latency-associated nuclear antigen 1) взаємодіє з p53 та pRB.
- LANA-2

**але.....**

**Гени, які мають клітинну  
гомологію, функціонально  
подібні, але не ідентичні.**

**KSHV прозора модель для  
інших вірусів.**

# Регуляція PKR Herpesvirus

- **Інгібіція сигналів на ІНФ**  
(KSHV кодує гомологи інтерферон регулюючих факторів [IRFs] ,які інгібують сигнали ІНФ).
- **Інгібіція зв'язування длРНК (EBV EBER РНК блокує активацію длРНК;**  
Як і аденовірусна VA РНК!
- **Інгібіція після фосфорилювання eIF2a**  
(HSV блокує фосфатазу для eIF2a)

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

