

Роль микро РНК в репликации вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ)

Баринский Игорь Феликсович

Введение

Вирус Эпштейн-Барр (ВЭБ) относится к семейству герпесвирусов (Herpesviridae), подсемейству гаммагерпесвирусов (Gammaherpesvirinae). Другое название вируса Эпштейна-Барр — герпесвирус человека тип 4 (HHV-4). Данный вирус является высоконтагиозным. Также он является одним из самых распространённых вирусов человека. В США примерно у половины всех пятилетних детей и от 90 до 95 % взрослых есть доказательства перенесённой инфекции [Баринский, Махмудов, 2013].

Первичная инфекция данного вируса является причиной большинства типичных случаев мононуклеозного синдрома.

Инфекционный мононуклеоз представляет собой синдромокомплекс, характеризующийся недомоганием, головной болью, лихорадкой, фарингитом, гиперплазией фарингеальных лимфоузлов, полилимфаденопатией, атипичным лимфоцитозом, гетерофильными антителами, транзентным гепатитом. Этот синдромокомплекс в основном наблюдается у подростков и лиц молодого возраста.

Способность этого вируса инфицировать В-лимфоциты человека показана в опытах *in vitro*. Инфекция В-лимфоцитов приводит к пролиферации этих клеток и к избыточной секреции ими иммуноглобулинов. После первичной острой инфекции ВЭБ сохраняется в В-лимфоцитах, поддерживая, таким образом, латентную инфекцию.

Для всех вирусов семейства Herpesviridae (герпетические вирусы) характерен переход от острой к хронической латентной инфекции с пожизненным персистированием вируса в клетках инфицированного организма и рецидивированием при ослаблении иммунологического контроля [Баринский, Махмудов, 2013]. Характер инфекции в организме в целом коррелирует с динамикой репликации вируса на клеточном уровне: острая инфекция с клиническими признаками развивается на фоне продуктивной репликации с формированием вирусного потомства и вирусемии, тогда как вирусносительство сопровождается лимитированной репликацией вирусного генома в ядрах клеток-хозяев.

Механизмы регуляции

Белки. Все изученные герпетические вирусы кодируют белки, которые модулируют иммунный ответ организма-хозяина. В случае инфекции ВЭБ лимфопролиферация нормальных В лимфоцитов ассоциируется с экспрессией шести ядерных белков (нуклеарных антигенов) вируса (Epstein-Barr nuclear antigens, EBNA), а также двух трансмембранных, или интегральных мембранных, белков LMP1 и LMP 2. Эта экспрессия генов вируса периферическими В лимфоцитами характерна как для острого инфекционного мононуклеоза, так и для Эпштейн-Барр - ассоциированных лимфопролиферативных заболеваний. ВЭБ-кодирующий ядерный протеин является трансактиваторм как вируса, так и генов клеточной экспрессии. Вирусный LMP1 ген кодирует первичный трансформирующий белок вируса. Этот протеин характерен для экспрессии ВЭБ - ассоциированных лимфопролиферативных за-

болеваний, ВЭБ ассоциированной болезни Ходжкина, и ранней назофарингеальной карциномы. LMP2 ген кодирует белок, который предупреждает реактивацию вирусных литических ферментов в ответ на применение В-клеточных активаторов. В норме, у пациентов с первичной инфекцией ВЭБ, острый, не В-лимфоцитарный ответ на ВЭБ инфекцию, является многофункциональным.

РНК. Герпетические вирусы также кодируют микро-РНК, обладающие регуляторными функциями, которые осуществляются на уровне подавления экспрессии определённого клеточного или вирусного гена [Kim et al., 2017]. Помимо того, как минимум некоторые герпесвирусы синтезируют авторегуляторные микро-РНК, которые поддерживают латентность [Kim et al., 2017]. Вирусные микро-РНК способствуют поддержанию латентной инфекции путём экспрессии лишь тех немногих вирусных генов, которые позволяют вирусу избежать иммунный ответ организма-хозяина.

В частности, выбор типа ВЭБ инфекции (латентность или литическая репликация) во многом определяется экспрессируемыми вирусными микро-РНК, влияющими на экспрессию как клеточных, так и вирусных генов.

Экспериментально показано, что ингибирование (блокирование) герпесвирусных микро-РНК может быть эффективным для восстановления интерферон-индуцируемых антивирусных функций, а значит, повышать эффективность интерферонной терапии ряда герпесвирусных заболеваний.

Патологическая роль микро-РНК вируса Эпштейна-Барр

Вирус ЭБ кодирует множество микро-РНК, функционирующие как ингибиторы экспрессии различных генов. Кодированные геномом вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) связаны со многими опухолями, включая лимфому и эпителиальную карциному. Обнаружение вирусных малых некодирующих РНК методом гибридации *in situ* используют как важный метод диагностики ВЭБ инфекции в опухолевых клетках. Такие РНК можно обнаружить при различных опухолях, таких как назальная НК/Т-клеточная лимфома, лимфомы Беркитта и Ходжкина, посттрансплантационная, диффузная В-клеточная, назофарингеальная и желудочная карциномы.

Экспрессия микро-РНК имеет тканевое предпочтение, следовательно, характерна для определённого типа опухоли. Например, показано, что микро-РНК из транскрипта BART больше характерны для клеток эпителия, чем для В лимфоцитов [Chen et al., 2010].

После первичной инфекции ВЭБ создаёт латентную инфекцию. В опухолевых клетках ВЭБ обычно поддерживает латентную инфекцию [Cohen et al., 2000]. Выявлены три типа латенции ВЭБ, для каждого из которых существует определённый набор экспрессируемых генов вируса [Middeldorp et al., 2003]. Экспрессия тех или иных генов в большей мере (если не полностью) регулируется многочисленными микро-РНК, четыре из которых формируются из транскрипта вирусного гена BHFR1 и сорок четыре — из транскрипта вирусного гена BART. BART-микро-РНК

синтезируются привсех типах латенции, тогда как BHFRI-микро-РНК экспрессируются лишь при латенции третьего типа [Rim et al., 2017].

В частности показано, что экспрессию латентных мембранных белков (LMP-1 и -2) подавляют микро-РНК продукты транскрипта BART: miR-BART16, 17-5p и 1-5p [Lo et al., 2007] и miR-BART22 [Lung et al., 2009] соответственно. (как указано выше, данные белки отвечают за злокачественные новообразования).

Микро-РНК BART20-5p подавляет литическую репликацию вируса ЭБ путём блокировки сверхранних вирусных генов BZLF1 и BRLF1 [Jung et al., 2014], которые в свою очередь являются ключевыми регуляторами экспрессии структурных вирусных белков и, следовательно, формирования вирусных частиц.

При латентной инфекции ВЭБ транскрибирует микро-РНК для ускользания от иммунного ответа со стороны хозяина путём избирательного включения как своих, так и клеточных генов. Пониженная экспрессия вирусных белков помогает инфицированным клеткам избежать антигенное узнавание иммунной системой. В результате вирусные микро-РНК воздействуют на механизмы врождённого и адаптивного иммунного ответа.

Так, miR-BHRF1-3 модулируют синтез интерферон-зависимого хемокина CXCL11, необходимого для привлечения Т-лимфоцитов [Xia et al., 2008]. miR-BART2-5p блокирует экспрессию M1СВ (белка В, функционально связанного с молекулами MHC класса I), тем самым защищая инфицированные ВЭБ клетки от действия Т-

лимфоцитов и натуральных киллеров (NK клеток) [Nachmani et al., 2009]. Известны также микро-РНК, способные подавлять макрофагальные рецепторы IPO7 NLRP3 [Dolken et al., 2010; Haneklaus et al., 2012].

Экзосомный транспорт

С помощью экзосом микро РНК ВЭБ переносятся в соседние клетки [2010]. Секретируемые вирусные микроРНК модифицируют экспрессию генов-мишеней в клетках-реципиентах [2012]. Показано, что в разных типах клеток концентрация разных типов ВЭБ микроРНК варьирует, что указывает на селективность упаковки микроРНК в экзосомы с последующим транспортом в клетки-реципиенты [Hoshina et al., 2016; Kim et al., 2017].

Биомаркёры и терапевтический потенциал в отношении герпесвирусных микроРНК

Внеклеточные циркулирующие в кровотоке, считаются потенциальными биомаркерами на основании динамики их экспрессии, которая является характерной для определённого заболевания. Например, микроРНК ВЭБ предложено использовать как биомаркеры назофарингеальной карциномы.

Биомаркером считается объективно измеряемый индикатор, отражающий присутствие или прогрессию какого-либо состояния. К тому же, биомаркеры можно использовать для оценки эффективности способа лечения в случае болезни.