

**ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава
России**

ФБУН «Екатеринбургский НИИ вирусных инфекций» Роспотребнадзора

Молекулярные механизмы патогенности энтеровирусов

А.Г.Сергеев

А.В.Новоселов

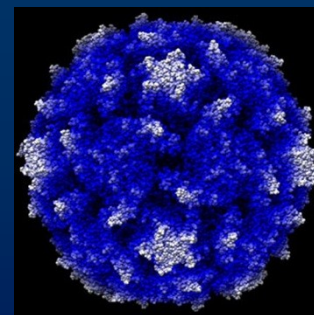
Екатеринбург, 2015



К. Ландштейнер

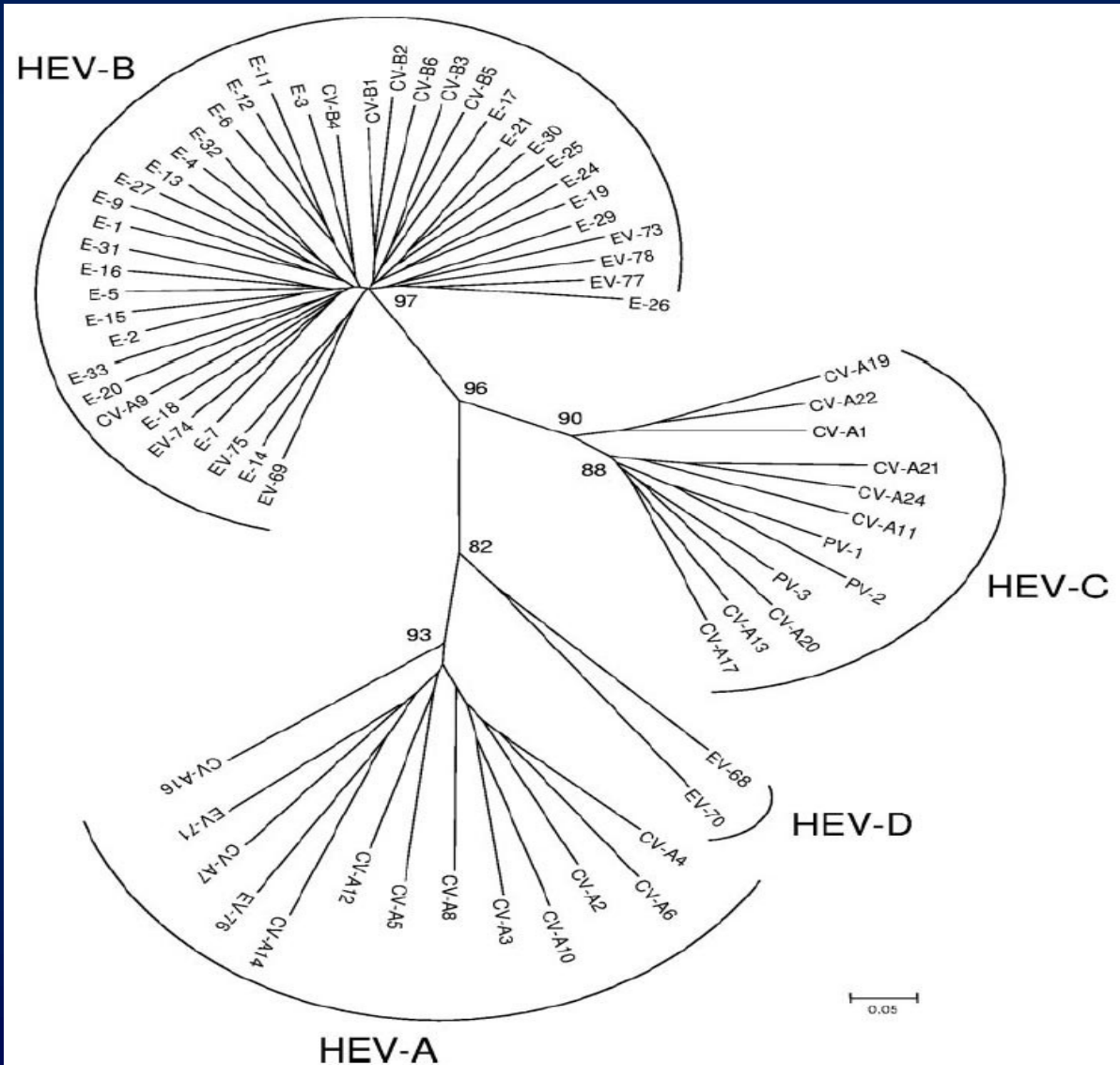


**1908 г.
Открытие
вирусной
природы
полиомиелита**



Род Enterovirus

4 вида, более 100 серотипов



Виды: А, В, С

Полиовирусы
Коксаки А
Коксаки В
ЕСНО
EV68-112

Более 20
нозологических
форм
заболеваний

Полиорганный тропизм

- Нейротропность
- Миотропность
- Кардиотропность
- Офтальмотропность
- Панкреатропность

- **Пандемии:**
 - полиомиелит
 - острый геморрагический кератоконъюнктивит
- **Эпидемии:**
 - асептический менингит
 - острый вялый парез
 - плевродиния
 - увеит

Неполиомиелитные энтеровирусы

Сложность решения проблемы

- Повсеместная распространенность**
- Неконтролируемая изменчивость вирулентности и тропности**
- Опасность возникновения эпидемий и пандемий**
- Отсутствие средств специфической профилактики**
- Отсутствие алгоритма прогнозирования риска развития неблагоприятной эпидемиологической ситуации**

Наиболее частые формы энтеровирусной инфекции

- Бессимптомная
- Стёртая
- Легкая

Вопросы, вопросы, вопросы...

- Почему вирусы с высоким цитолитическим потенциалом редко реализуют свой патогенный потенциал?
- Каковы генетические механизмы патогенности и органотропности энтеровирусов?
- Какие факторы ограничивают репродукцию энтеровирусов в организме?

**Патогенность возбудителя – способность
вызывать инфекционное заболевание**

- **Факторы патогенности у бактерий:**
- **Токсигенность**
- **Инвазивность**

- **У вирусов: инвазивность?**
- **С чем она связана?**

Инвазивность и вирулентность вирусов

- **Инвазивность** - способность к преодолению тканевых барьеров
- **Вирулентность** – способность к поражению клеток-мишеней

Главные факторы патогенности энтеровирусов

- **Нейровирулентность - способность вируса вызывать литическую инфекцию нейронов**
- **Нейроинвазивность - способность вируса преодолевать гемато-энцефалический барьер**

Сравнительная характеристика факторов патогенности

Вирусы	Нейроинвазивность	Нейровирулентность
Полиовирусы 1,2,3 типов («дикие»)	Низкая	Высокая
Полиовирусы 1,2,3 типов (вакцинные)	Низкая	Низкая
Неполиомиелитные энтеровирусы	Высокая	Низкая

Неизвестный полиомиелит

- Что позволяет полиовирусу преодолеть гемато-энцефалический барьер?
- Почему вирус не поражает нейроны в областях мозга, где гемато-энцефалический барьер отсутствует?

Гематоэнцефалический барьер отсутствует

- *Area postrema* ромбовидной ямки (дно IV желудочка)
- Эпифиз
- Нейрогипофиз
- *Lamina affixa* – прикреплённая пластинка, покрывающая верхнюю поверхность таламуса. Медиально она истончается и образует сосудистую ленту *tenia choroidea*.
- Субфорникальный орган
- Субкомиссуральный орган

Неизвестный полиомиелит

- Почему полиовирусы поражают, преимущественно, мотонейроны нижних отделов спинного мозга?
- Почему в подавляющем большинстве случаев инфекция клеток ЦНС носит abortивный характер?

Спектр вирулентности

- Полиовирус **«дикий»**
Из 100-200 инфицированных, в среднем, заболевает 1
- Полиовирус **вакцинный**
Из 180 000 впервые вакцинированных, в среднем, заболевает 1
- Неполиомиелитные энтеровирусы - широчайший спектр вирулентности и органотропности

Генетическая детерминированность признака нейровирулентности полиовирусов

- **Вакцинный штамм полиовируса 3-го типа восстанавливает нейровирулентность в результате одной (!!!) точковой мутации в позиции 2034 (аминокислотная замена в капсидном белке VP3)**
[Minor et al, 1992]

Генетический признак нейроинвазивности полиовирусов

- **Не все нейровирулентные штаммы способны преодолевать гемато-энцефалический барьер, поэтому нейроинвазивность необходимо рассматривать как отдельный генетический признак полиовирусов**

Вирулентность=степень патогенности

- **Эпидемически-опасными
являются штаммы,
обладающие признаками
нейроинвазивности и
нейровирулентности**

Основной фактор вирулентности

- **Ключевым моментом успешной репродукции вируса является стадия специфической адсорбции на клеточных рецепторах**

Молекулярные механизмы рецепторных взаимодействий вируса и клетки

- Почему вирусы инфицируют одни клетки и не инфицируют другие?
- Потому, что тропизм энтеровирусов напрямую связан с их рецепторной специфичностью
- **ВЫВОД:**
- Вирулентность и органотропность энтеровирусов определяет их рецепторная специфичность

Клеточные рецепторы, используемые энтеровирусами

Poliovirus

CD155

Coxsackie A

CD54, CD51/CD61, β 2-microglobulin

Coxsackie B

CD55, CAR, α v β 6-integrin

ECHO

**CD55, CD51/CD61, β 2-microglobulin,
CD45b/CD29, CD51/CD29, HS**

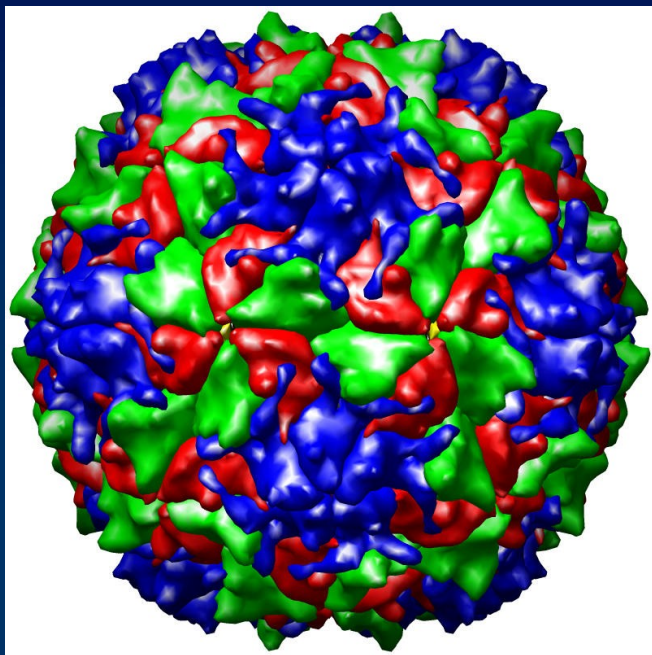
Новые данные

1. Способность энтеровирусов реагировать с тем или иным клеточным рецептором **не является консервативным видовым признаком**
2. В популяции штамма образуются мутанты, способные реагировать с определённым числом альтернативных клеточных рецепторов

Новые данные

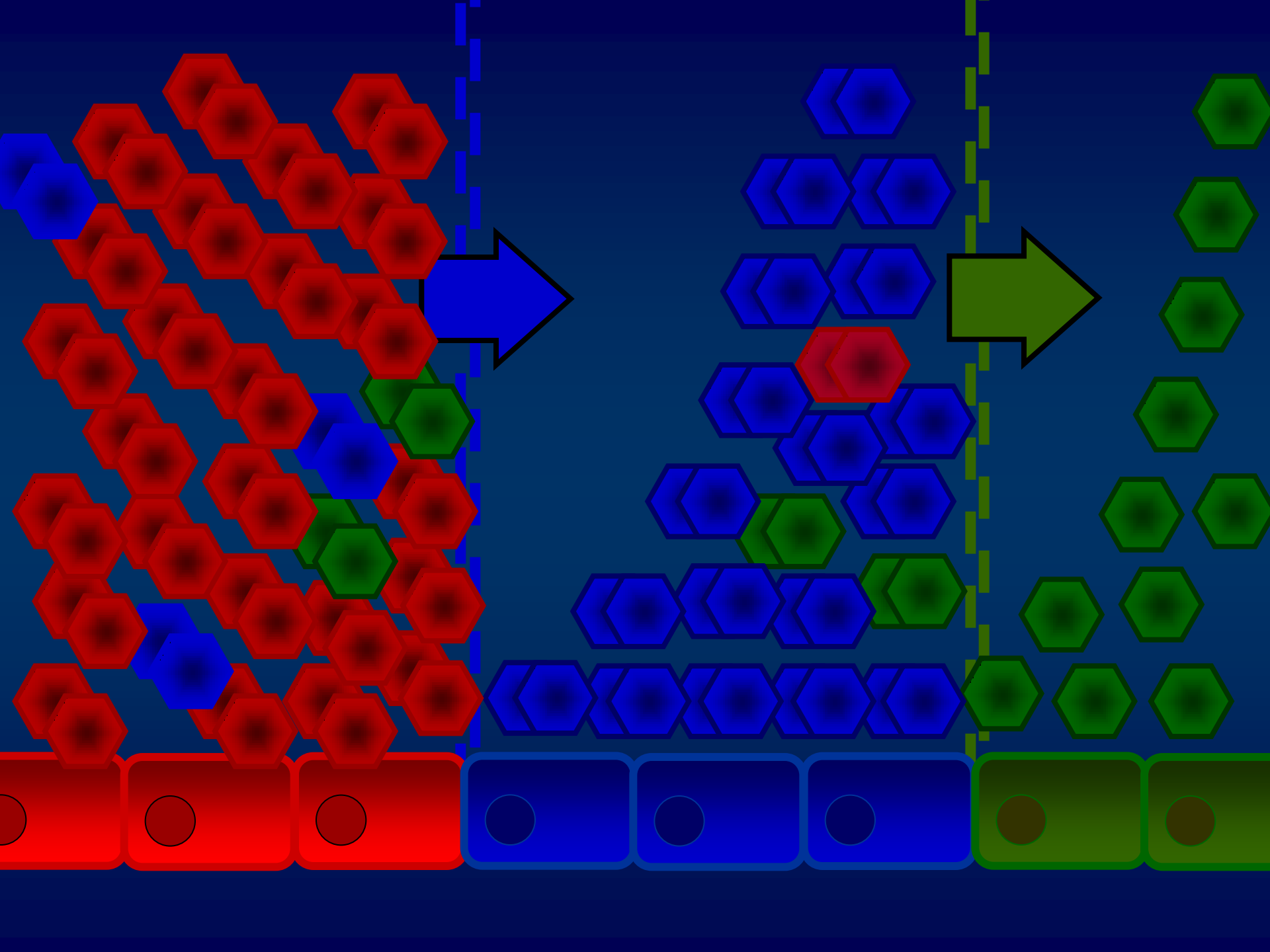
3. Для изменения специфичности вирусного антирецептора, **достаточно одной аминокислотной замены** в соответствующем участке капсидного белка. Частота появления таких мутантов составляет 3×10^{-5}
4. Адаптация вируса к новой клеточной культуре **сопровождается селекцией мутантов с измененной рецепторной специфичностью**

Проникновение энтеровирусов в клетку



- Ключ?
- Набор отмычек!





РЕЗЮМЕ

Способностью преодолевать тканевые барьеры, обладает не вся вирусная популяция, а ограниченное число мутантов, имеющих средство к рецепторам актуальных клеток-мишеней.

Мутанты, использующие один и тот же клеточный рецептор образуют **КВАЗИВИД**

- **Квазивиды – это совокупности
близкородственных, но не
идентичных мутантных
вирусных геномов, реализующих
репродуктивный потенциал в
определенных условиях**

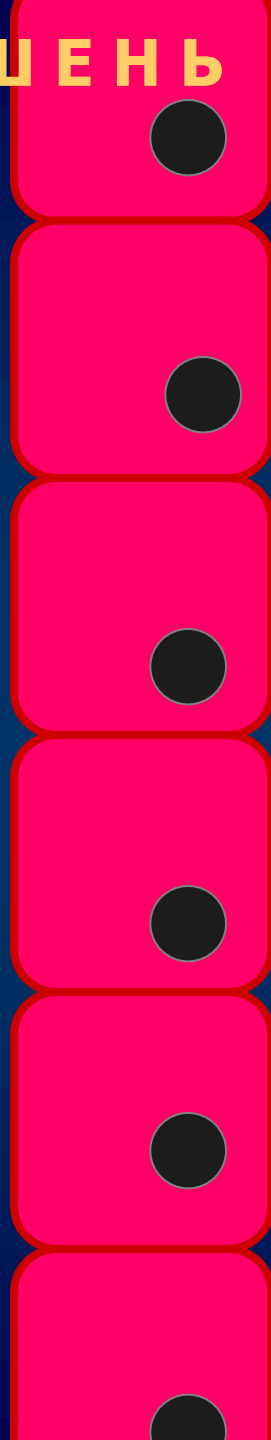
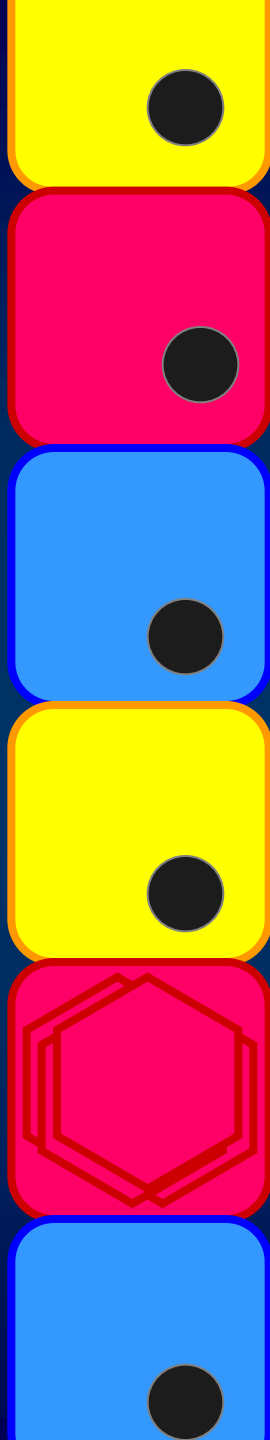
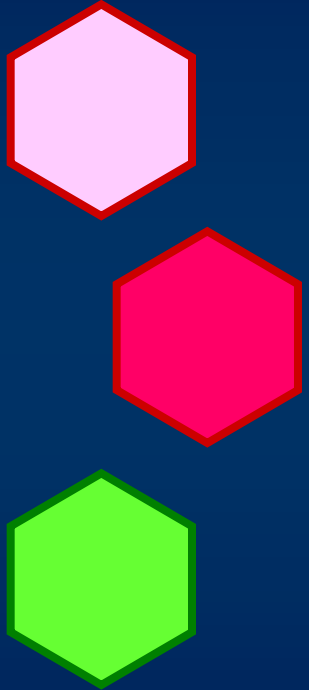
E. Domingo, 1998

ВЫВОД

Патогенностью обладает не вся вирусная популяция, а ограниченное число квазивидов, имеющих сродство к рецепторам актуальных клеток-мишеней (например, к рецепторам нейронов).

БАРЬЕР

МИШЕНЬ



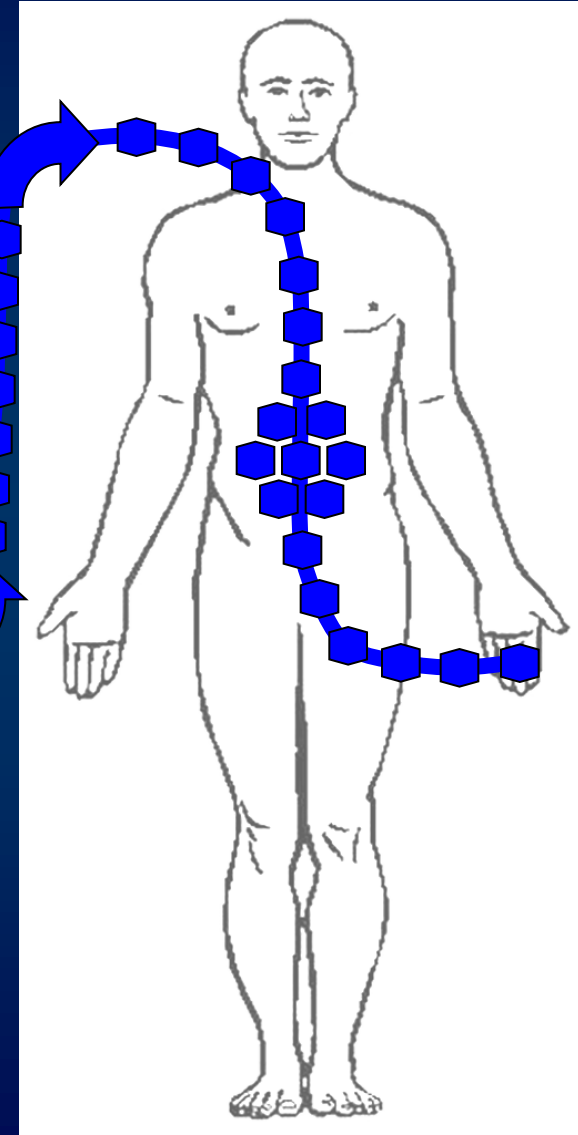
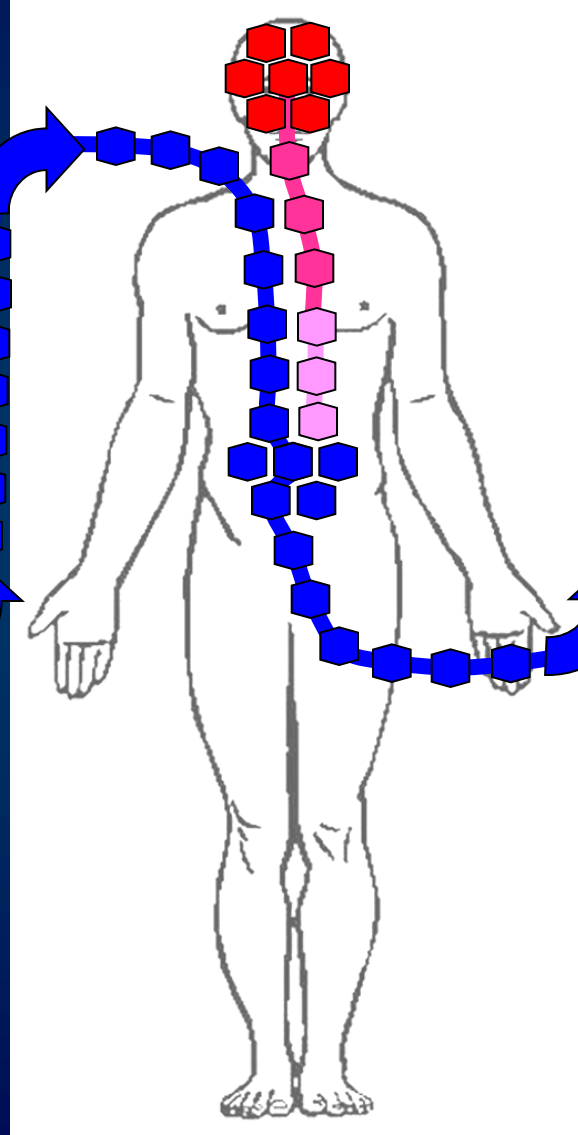
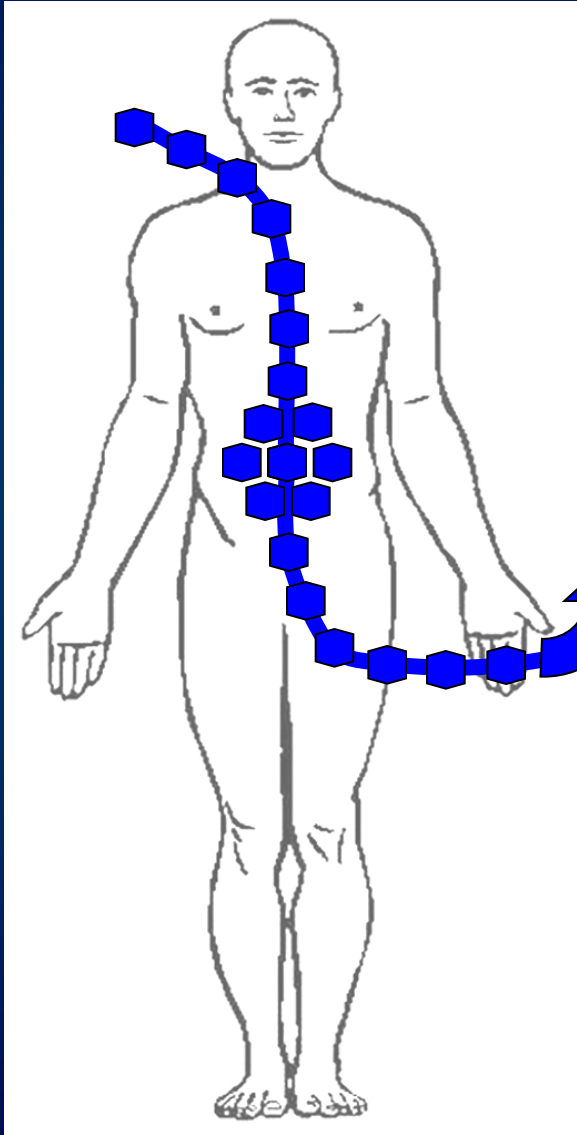
Рецепторное окружение как селективный фактор репродукции

**Квазивидовая структура вирусной
популяции по рецепторной
специфичности изменяется на
разных этапах инфекционного
процесса**

Стадии инфекционного процесса



- **Объектом отбора являются не отдельные геномы с фиксированной нуклеотидной последовательностью, а квазивиды, т.е. совокупности близкородственных вирусных вариантов, обладающих селективным преимуществом перед прочими.**



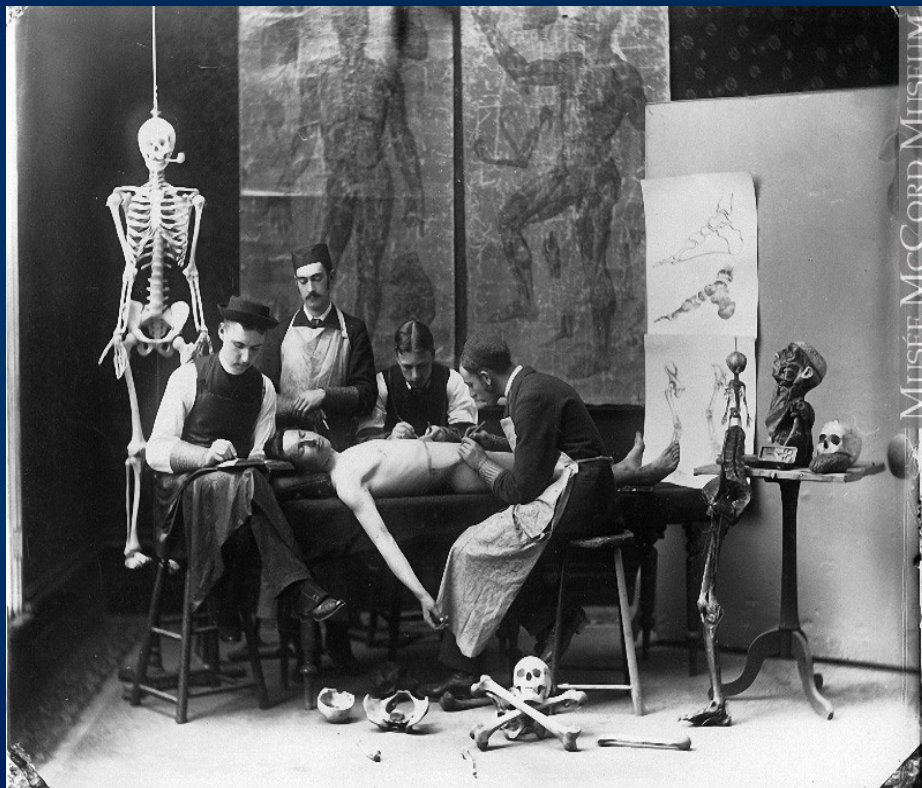
Происхождение вирулентных штаммов

- **Микроэволюция происходит по мере продвижения вируса из кишечника к ЦНС**
- **Ряд последовательных мутаций происходит на разных стадиях патогенеза**
- **«Мозговые» штаммы являются более вирулентными, чем «кишечные»**

Происхождение эпидемических штаммов полиовирусов

- Полиовирусы обладают исходно низким патогенным потенциалом
- **Вопрос:**
- почему с конца 19 и до середины 20 века мир сотрясали крупные эпидемии полиомиелита?

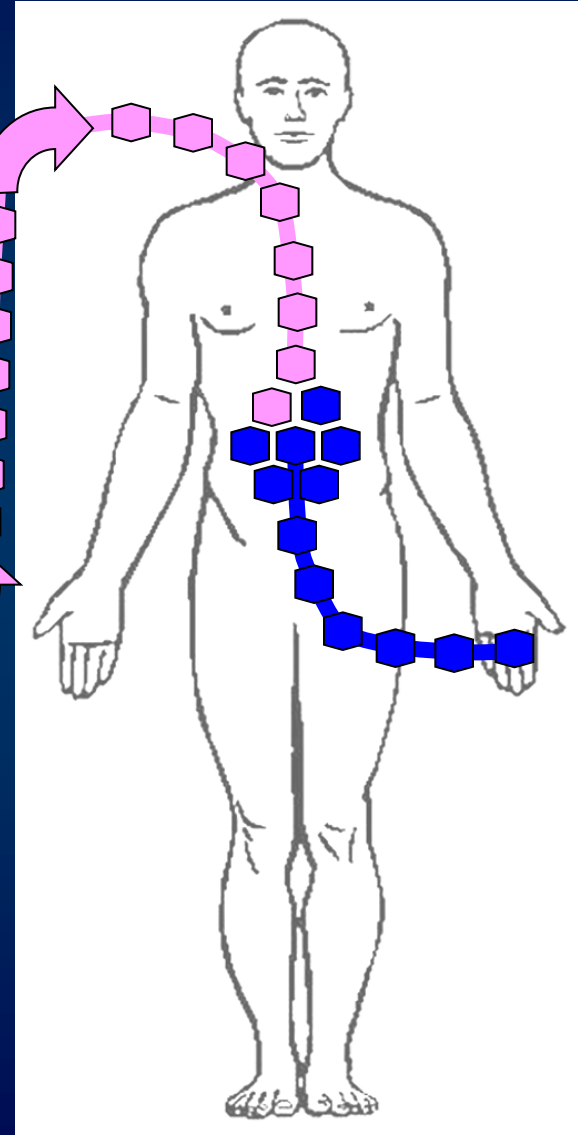
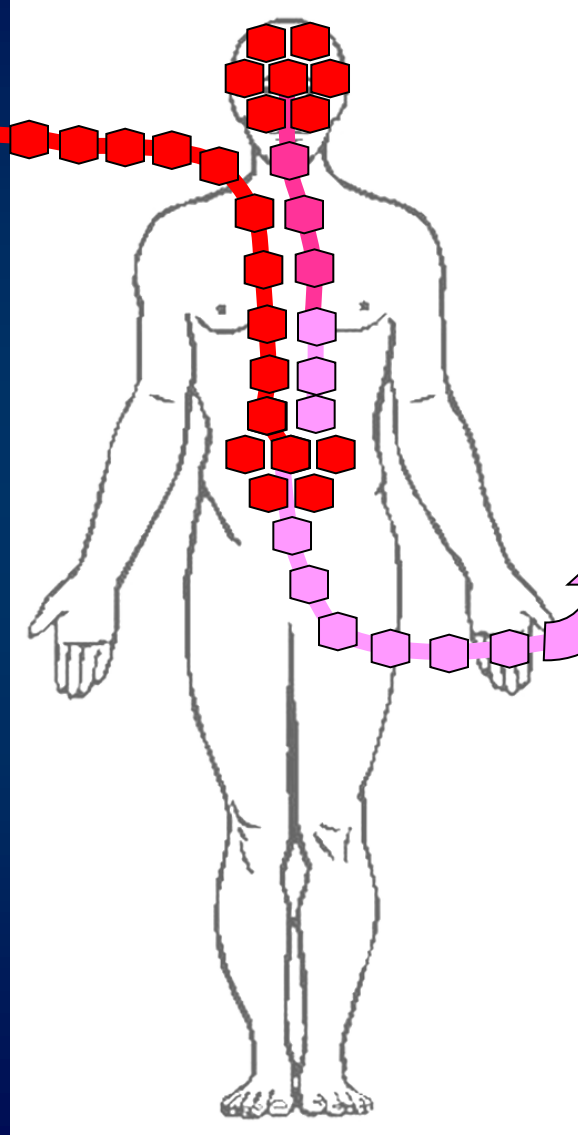
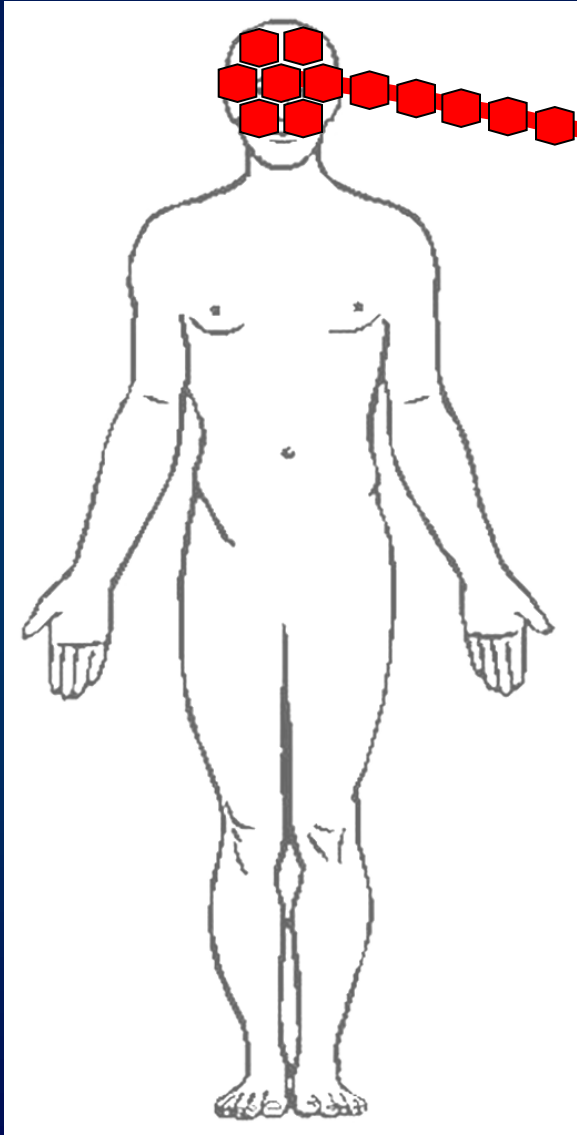
Гипотеза



История эпидемий полиомиелита в Европе и Америке по времени совпадает с бурным расцветом патологической анатомии

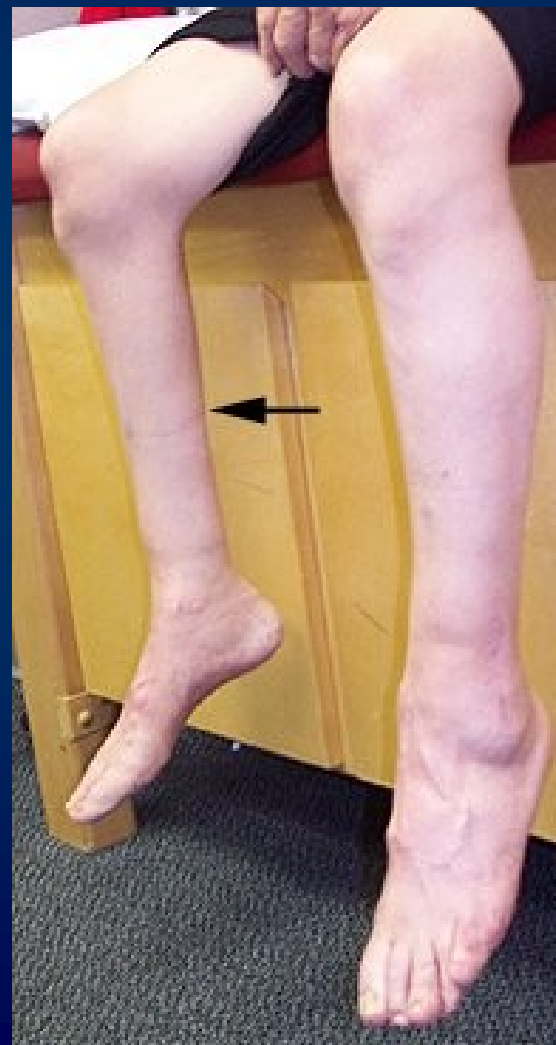
Происхождение вирулентных штаммов

- **Причиной возникновения крупных эпидемий полиомиелита могло быть включение в циркуляцию «кровяных» и «мозговых» штаммов в результате патологоанатомического исследования**
- **Источники инфекции-патологоанатомы и вспомогательный персонал**





**А Баба Яга-костяная нога
еще одна жертва полиомиелита?**





Благодарю за внимание !