

ONKOGENNÍ VIRY



Financováno
Evropskou unií
NextGenerationEU



NÁRODNÍ
PLÁN OBNOVY

MŠMT
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Osnova přednášky:

- 1) Mechanizmy vzniku nádoru
- 2) Obecné vlastnosti onkogeních virů
- 3) HCV a nádory
- 4) Retroviry a nádory
- 5) HBV
- 6) Malé DNA viry a nádory
- 7) Herpesviry a nádory

Osnova přednášky:

1) Mechanizmy vzniku nádoru

2) Obecné vlastnosti onkogeních virů

3) HCV a nádory

4) Retroviry a nádory

5) HBV

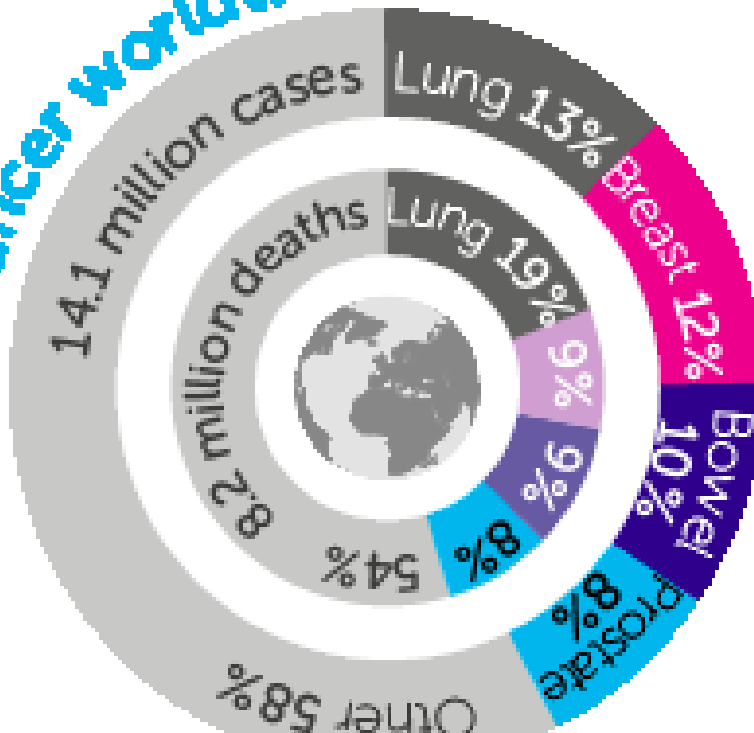
6) Malé DNA viry a nádory

7) Herpesviry a nádory



Nádorová onemocnění

- jedna z nejčastějších příčin smrti v rozvinutých zemích
- celosvětově více než 50% úmrtnost



Cancer worldwide



Estimated New Cases*

			Males	Females			
Prostate	217,730	28%			Breast	207,090	28%
Lung & bronchus	116,750	15%			Lung & bronchus	105,770	14%
Colon & rectum	72,090	9%			Colon & rectum	70,480	10%
Urinary bladder	52,760	7%			Uterine corpus	43,470	6%
Melanoma of the skin	38,870	5%			Thyroid	33,930	5%
Non-Hodgkin lymphoma	35,380	4%			Non-Hodgkin lymphoma	30,160	4%
Kidney & renal pelvis	35,370	4%			Melanoma of the skin	29,260	4%
Oral cavity & pharynx	25,420	3%			Kidney & renal pelvis	22,870	3%
Leukemia	24,690	3%			Ovary	21,880	3%
Pancreas	21,370	3%			Pancreas	21,770	3%
All Sites	789,620	100%			All Sites	739,940	100%

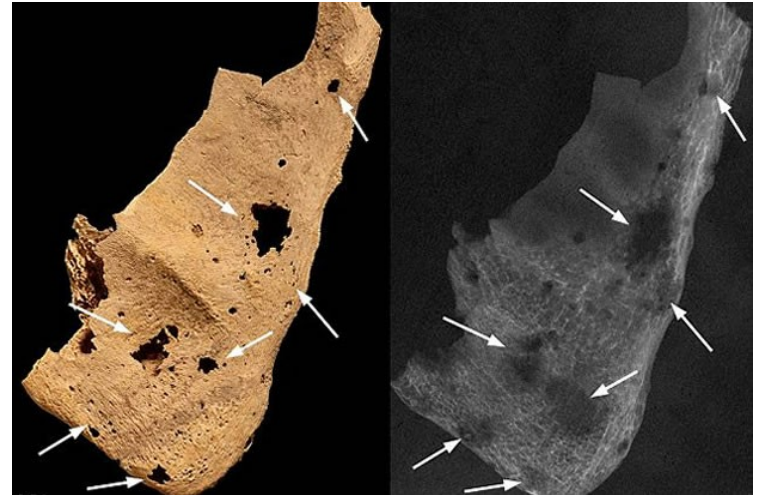
Estimated Deaths

			Males	Females			
Lung & bronchus	86,220	29%			Lung & bronchus	71,080	26%
Prostate	32,050	11%			Breast	39,840	15%
Colon & rectum	26,580	9%			Colon & rectum	24,790	9%
Pancreas	18,770	6%			Pancreas	18,030	7%
Liver & intrahepatic bile duct	12,720	4%			Ovary	13,850	5%
Leukemia	12,660	4%			Non-Hodgkin lymphoma	9,500	4%
Esophagus	11,650	4%			Leukemia	9,180	3%
Non-Hodgkin lymphoma	10,710	4%			Uterine Corpus	7,950	3%
Urinary bladder	10,410	3%			Liver & intrahepatic bile duct	6,190	2%
Kidney & renal pelvis	8,210	3%			Brain & other nervous system	5,720	2%
All Sites	299,200	100%			All Sites	270,290	100%

MEDLIVICN

Trocha historie

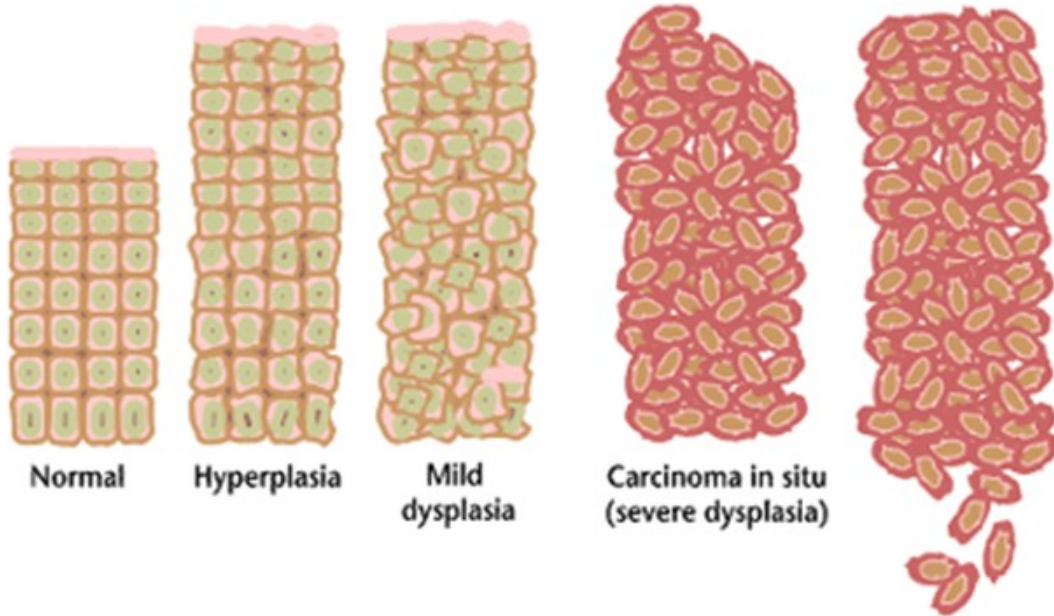
- **1200 BC** – nejstarší nález kosterních pozůstatků s rakovinou (Egypt)
- **renesance** – ablace prsu zasaženého rakovinou
- **18. stol.** – Itálie – jeptišky netrpí rakovinou děložního čípku (souvisí to se sexem???)
- **18. stol.** – Anglie – kominíci trpí často rakovinou šourku (souvisí to se sazemi???)
- **18. stol.** – Anglie – rakovina souvisí s kouřením!!!
- **1911** - Peyton Rous - sarkomy kuřat mají virovou etiologii
- **1964** - Anthony Epstein, Bert Achong, Yvonne Barr – HHV4 způsobuje Burkittův lymfom



Slovníček

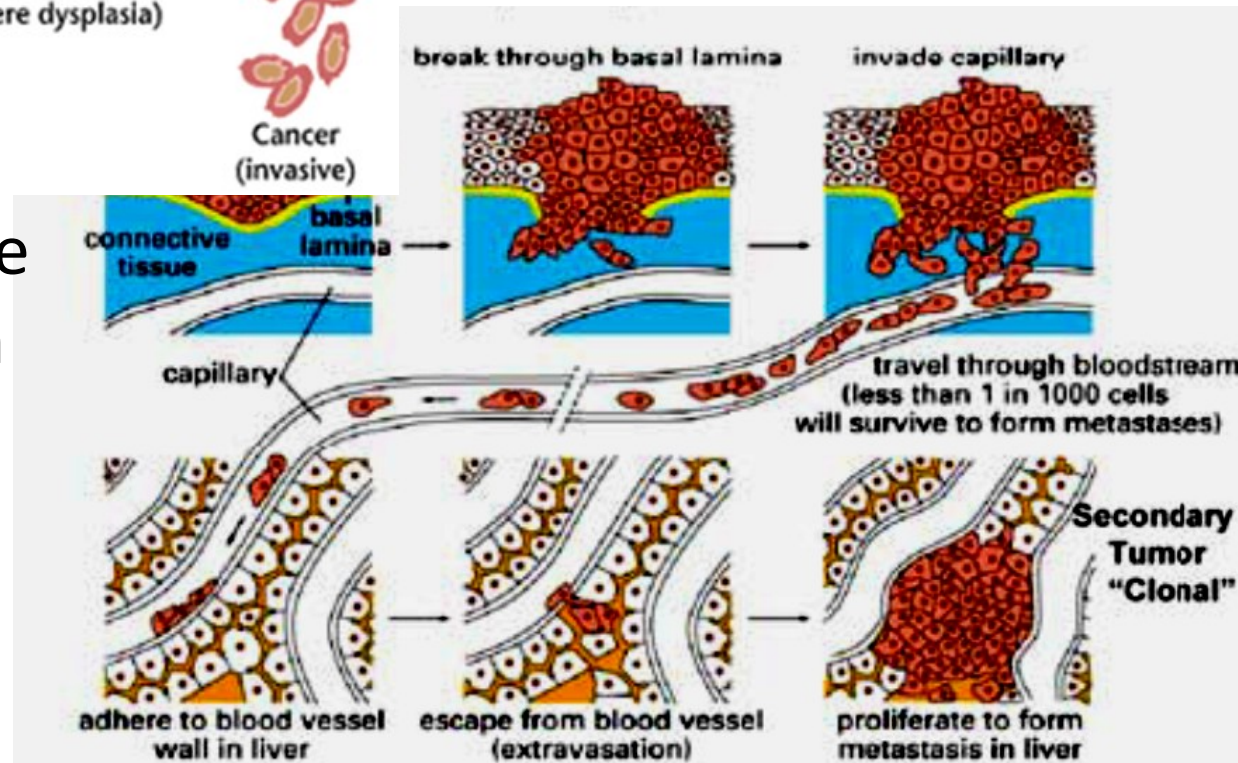
- **buněčná transformace** = deregulace buněčných procesů vedoucí k buněčné proliferaci a dalším změnám
- **onkogeny** = geny, jejichž produkty navozují buněčnou transformaci
- **protoonkogeny** = přísně regulované buněčné geny, jejichž produkty pozitivně ovlivňují buněčné dělení (proteiny účastníci se transdukce signálů, pozitivní regulátory buněčného cyklu), pokud se jejich exprese genů vymkne kontrole, stávají se onkogeny
- **onkosupresory** = geny, jejichž produkty slouží jako negativní regulátory progresu buněčného cyklu – jejich zničení vede k vývoji nádoru

Vznik nádoru



- většinou pomalý proces
→ vyžaduje mnoho po sobě jdoucích mutací

- virová infekce může sloužit u některých nádorů jako jedna ze spouštěcích mutací



Vlastnosti transformovaných buněk

- mnohostádiové změny – akumulovány postupně během dlouhé časové periody

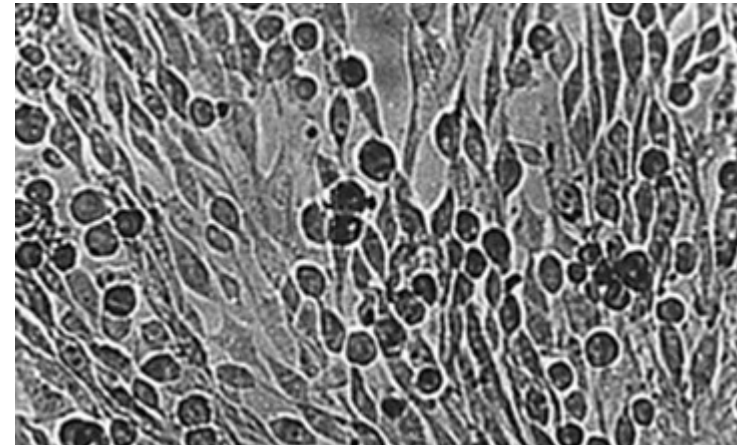
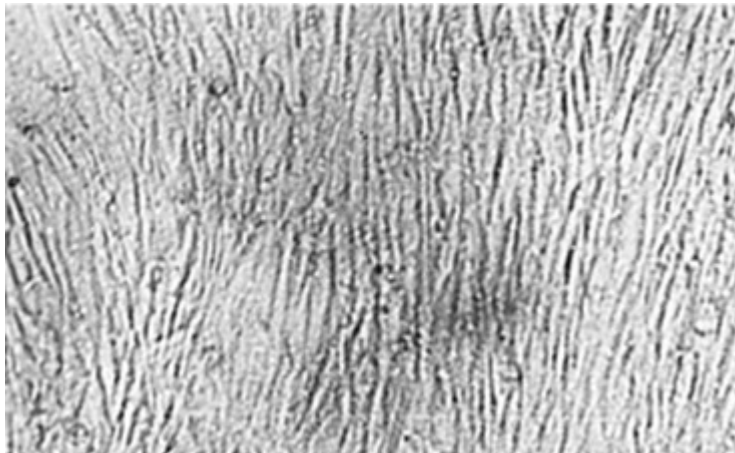
Změny v transformovaných buňkách:

změny v regulaci růstu buněk:

- zvýšená hustota buněk
- ztráta kontaktní inhibice
 - růst ve více vrstvách
 - růst bez podložky v řídkém agaru
- menší závislost na růstových faktorech séra

strukturní a morfologické změny:

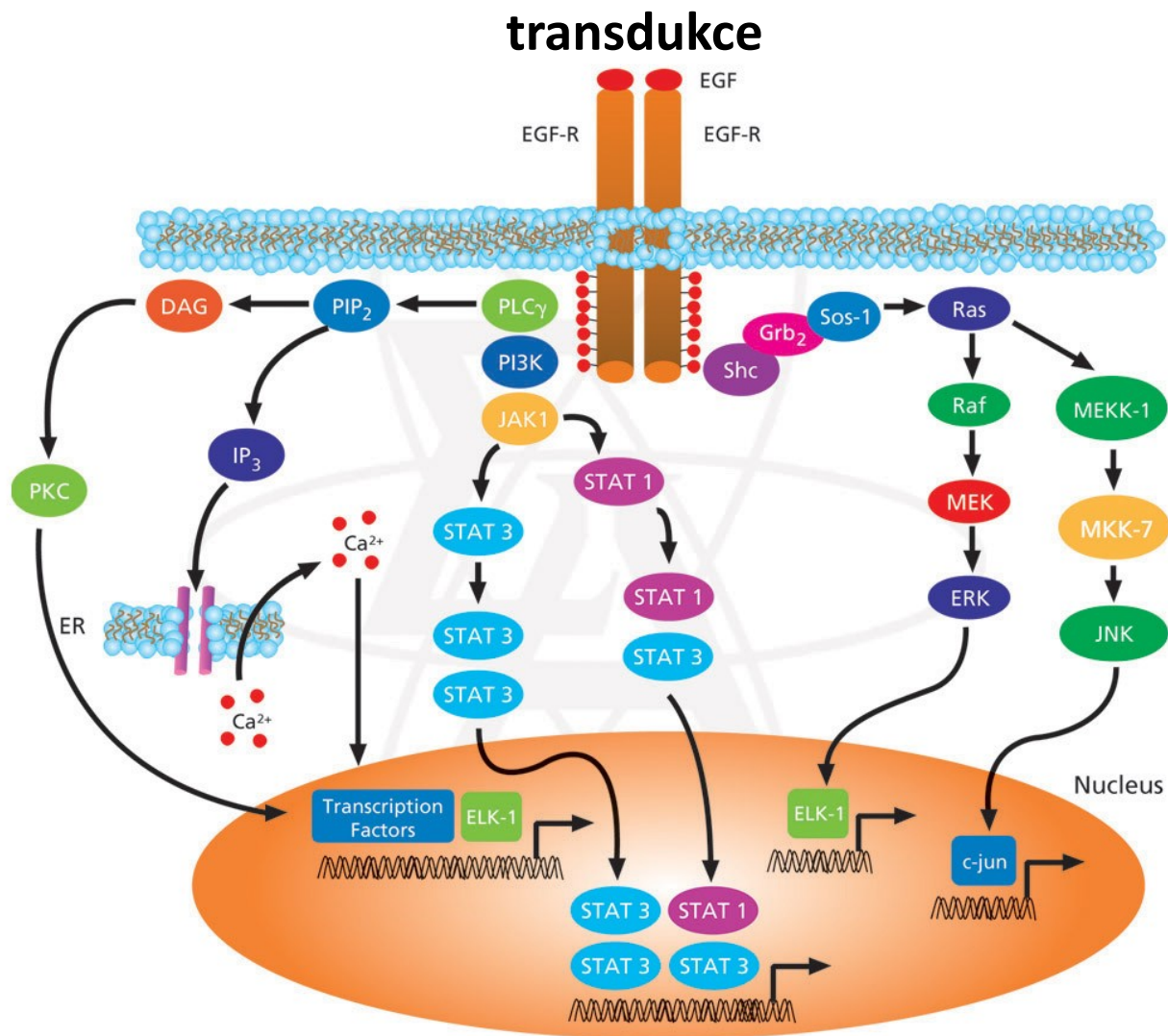
- změny v cytoskeletonu (ztráta aktinových kabelů)
- změny na buněčném povrchu (změna v povrchových glykoproteinech)
- vyšší sekrece proteas
- změny v extracelulárním matrix (méně fibronektinu, změny v integrinech)



Molekulární mechanismy vzniku nádoru

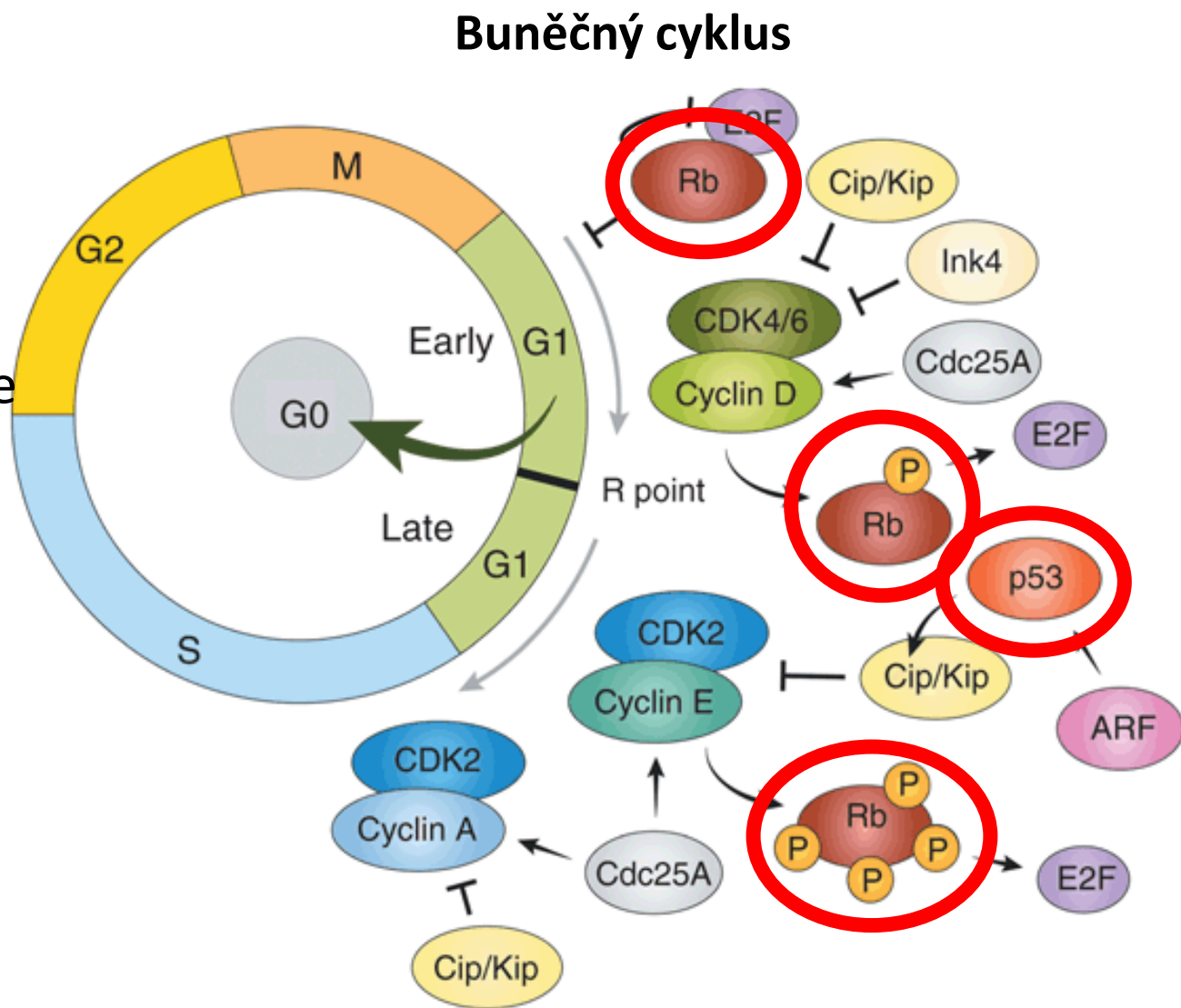
EGF receptorová dráha signální

- většina proteinů v signálních drahách jsou potencionální onkogeny
- jejich mutace může vést ke konstitutivně aktivní signalizaci
- ta může vést k buněčné transformaci



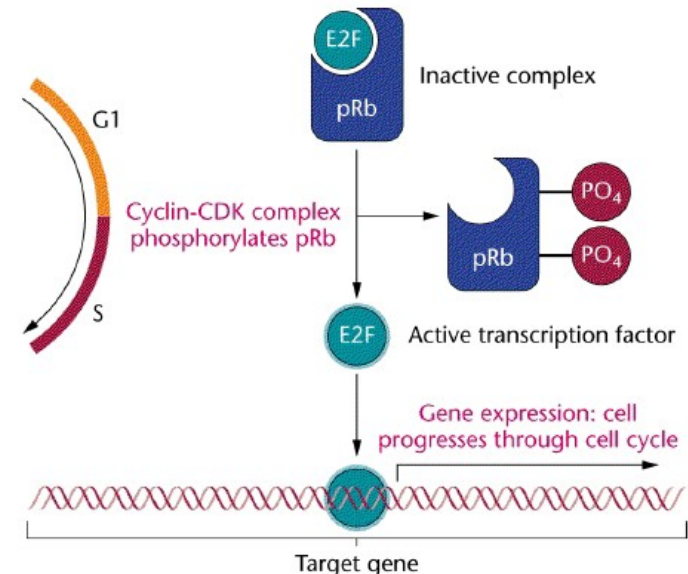
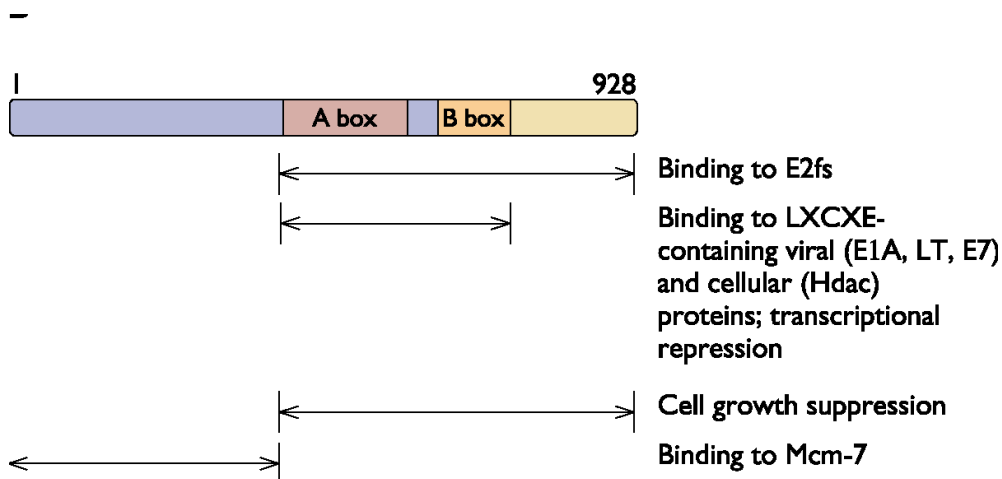
Molekulární mechanismy vzniku nádoru

- buněčné onkosupresory blokují buněčný cyklus
- jejich mutace vede k deregulaci buněčného cyklu
- viry cílí hlavně na proteiny Rb a p53



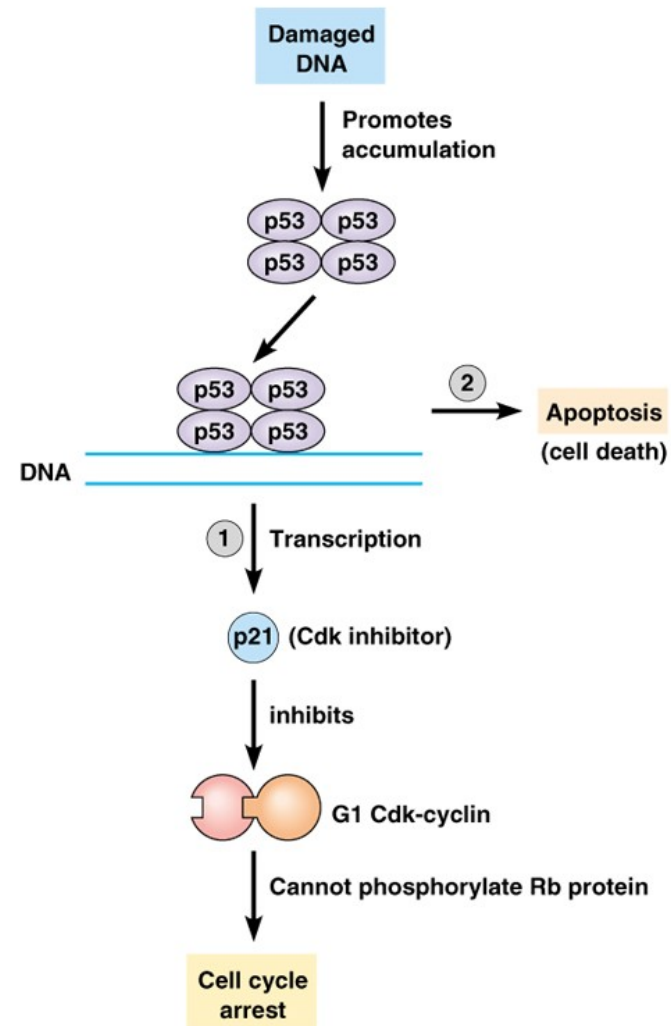
pRb = retinoblastoma protein

- onkosupresor – kontroluje vstup buněk do S fáze
- objeven jako regulátor růstu neuroblastů ve vývoji retiny oka
- inaktivace obou kopií vede ke vzniku retinoblastomů
- váže (a blokuje) transkripční aktivátor E2F
- při přechodu z G1 do S fáze fosforylován (inaktivován) komplexem cyclin+CDK

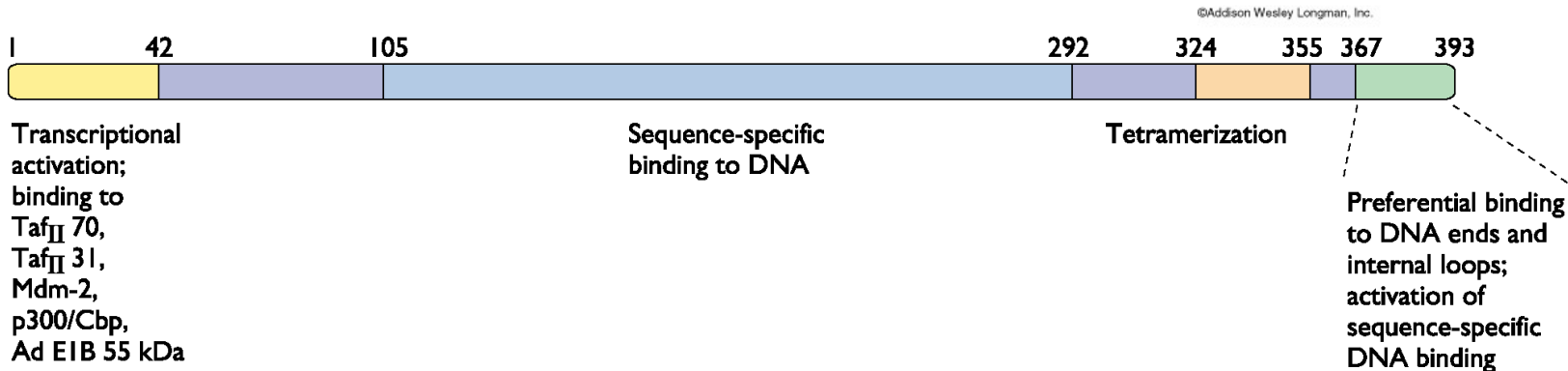


p53

- onkosupresor – kontroluje vstup buněk do S fáze
- funguje jako tetramer
- detekuje poškození DNA
- aktivuje expresi kinázy p21, která blokuje aktivaci komplexu cyclin+CDK
 - zpomalení buněčného cyklu
 - více času na opravu DNA
- pokud je poškození DNA vážné indukuje apoptózu



A



Osnova přednášky:

1) Mechanizmy vzniku nádoru

2) Obecné vlastnosti onkogeních virů

3) HCV a nádory

4) Retroviry a nádory

5) HBV

6) Malé DNA viry a nádory

7) Herpesviry a nádory

Onkogenní viry

WHO 2002:

- viry stojí za vznikem **17,8%** nádorových onemocnění (téměř každý pátý nádor)
- **11, 9%** nádorů způsobených viry je způsobeno jednou ze sedmi skupin virů

Flaviviridae – HCV – hepatocelulární karcinom

Retrovirodae – akutně onkogenní viry

- HTLV – leukémie

Hepadnaviridae – HBV - hepatocelulární karcinom

Papilomaviridae – HPV 6, 11, 16, 18 – rakovina děl. čípku

Polyomaviridae – SV40 – karcinomy u nepůvodních hostitelů

Adenoviridae – karcinomy známé zatím jen u zvířat

Herpesviridae – EBV (HHV4) – Burkittův lymfom, nasofaryngální karcinom, Hodgkinova choroba ...

- KSHV (HHV8) – Kaposiho sarkom

- viry jsou hlavní příčinou hepatocelulárních a cervikálních karcinomů

Definice onkogenních virů

- alespoň část virového genomu je přítomna v transformovaných buňkách a zároveň probíhá exprese některých virových genů
- *in vitro* infekce buněk vede k transformaci
 - zkoušky tumorigenicity:
 - růst v nízké koncentraci séra (redukované požadavky na růstové faktory)
 - růst v řídkém agaru (růst nezávislý na podložce)
- identifikace virových genů jež transformují buňky v kultuře
- infekce zvířecího modelového systému vyvolává nádory
 - často problém (lidské viry nemají vhodný model – HCV)
 - vakcinace zabraňuje tvorbě nádorů

Proč viry indukují vznik nádoru

1) náhoda

- virová infekce je silně potlačována imunitním systémem což vede k masivnímu úbytku buněk, který se organizmus snaží nahradit
- v prostředí je mnoho kancerogenů (volné radikály atd.)

2) souhra okolností

- viry exprimují transkripční aktivátory, které jim pomáhají zvýšit expresi jejich proteinů
- buněčné promotory jsou také stimulovány

3) úmysl

- viry se snáze množí v replikujících se buňkách
- viry kódují proteiny, které ženou buňky do mitózy

Jak viry indukují vznik nádoru

- virová infekce poskytuje induktor genese nádoru
 - virus působí jako “mutagen”
 - k vývoji nádoru většinou nutné další kofaktory (genetické, imunologické nebo enviromentální)
- buněčná transformace je doprovázena persistencí celého nebo části virového genomu a nepřetržitou expresí omezeného počtu virových genů
- virové onkogeny mění normální buněčnou expresi a dráhy signální transdukce

Jak viry indukují vznik nádoru

GENERALIZACE:

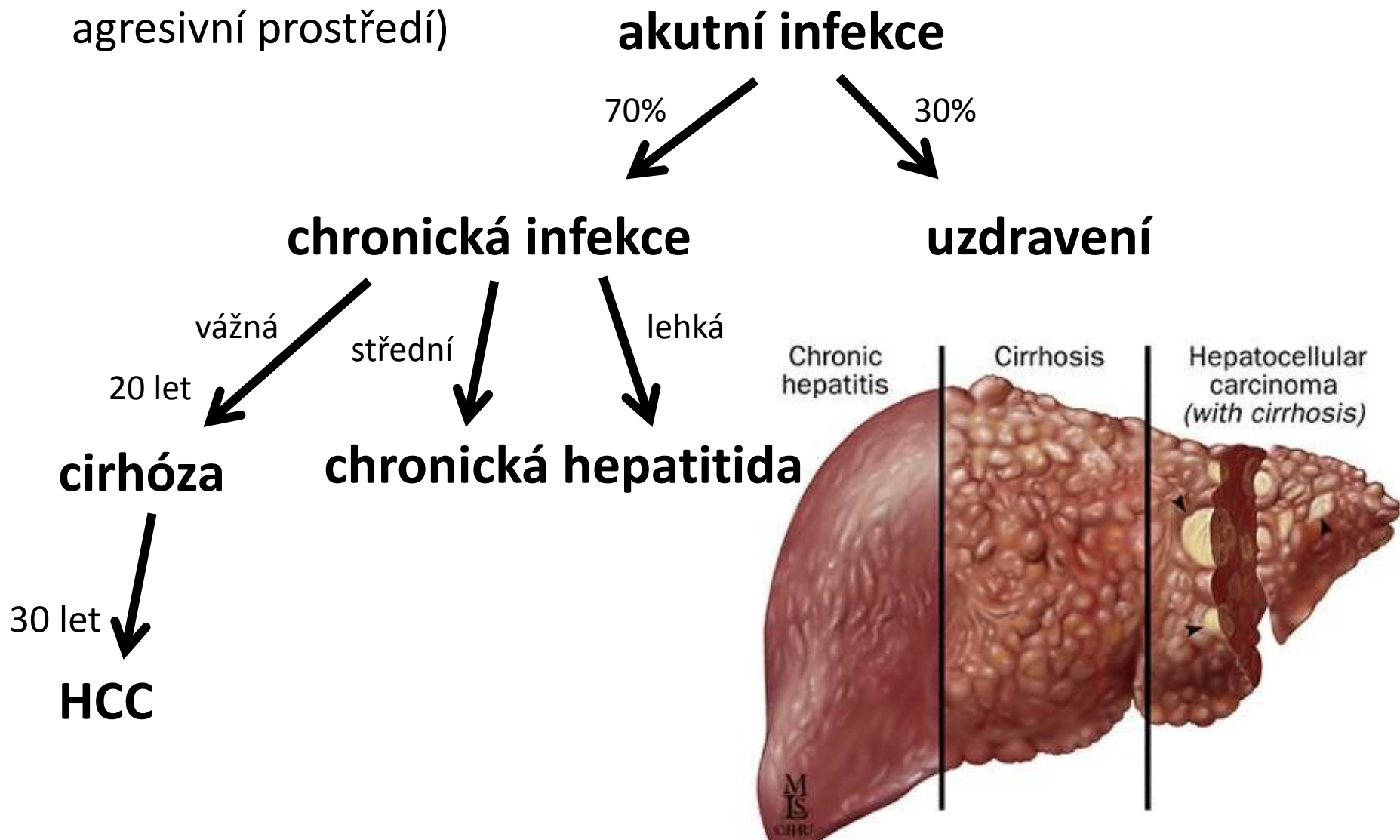
- RNA viry a retroviry AKTIVUJÍ onkogeny
- DNA viry VYŘAZUJÍ Z ČINNOSTI onkosupresory

Osnova přednášky:

- 1) Mechanizmy vzniku nádoru
- 2) Obecné vlastnosti onkogeních virů
- 3) HCV a nádory**
- 4) Retroviry a nádory
- 5) HBV
- 6) Malé DNA viry a nádory
- 7) Herpesviry a nádory

Hepatitis C virus

- prudký nárůst počtu infikovaných
- nádor vzniká kvůli činnosti imunitního systému (úbytek buněk, agresivní prostředí)



Osnova přednášky:

1) Mechanizmy vzniku nádoru

2) Obecné vlastnosti onkogeních virů

3) HCV a nádory

4) Retroviry a nádory

5) HBV

6) Malé DNA viry a nádory

7) Herpesviry a nádory

Retroviridae

1) akutně onkogenní retroviry

- transdukce onkogenů

2) *cis*-aktivující chronicky onkogenní netransdukující retroviry

- aktivace protoonkogenů retrovirovou insercí

3) *trans*-aktivující netransdukující retroviry

- onkogenese aktivovaná esenciálním retrovirovým transkripčním aktivátorem

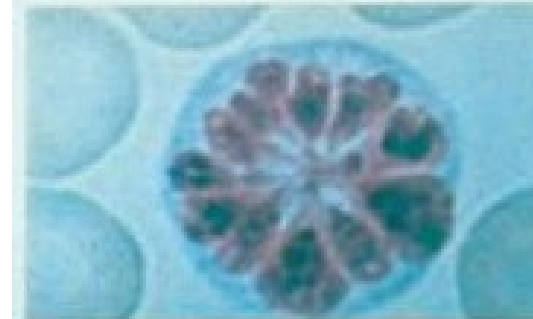
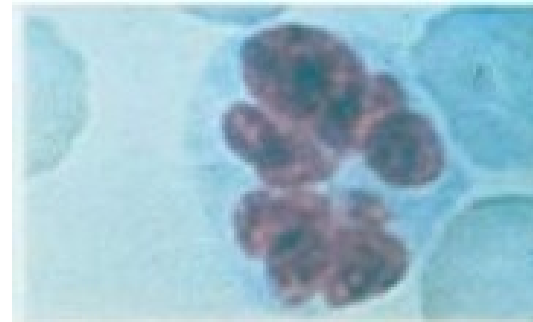
- dlouhá doba latence

Trans-aktivující netransdukující retroviry

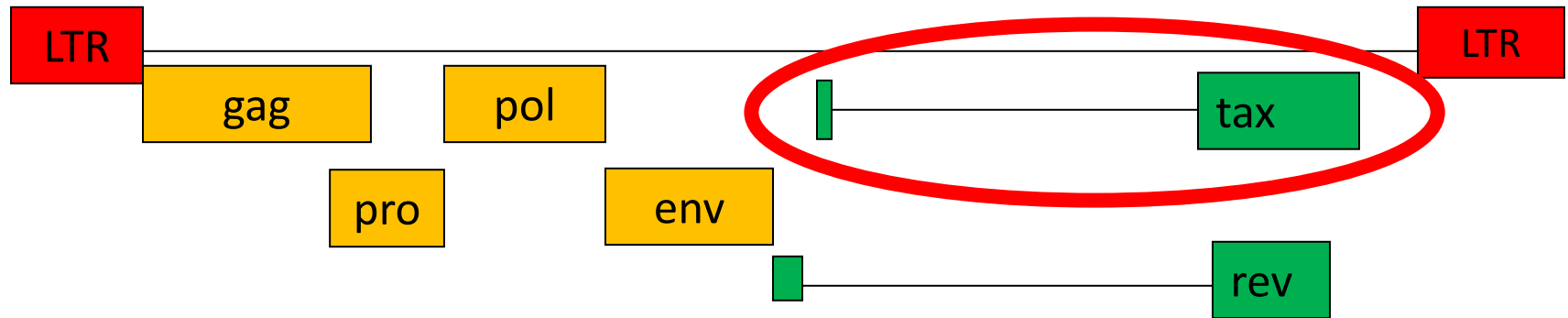
- kódují transkripční transaktivátory
 - esenciální virový gen
 - nutný pro účinnou expresi virových proteinů
 - HTLV (tax), HIV (tat)
 - transaktivátor zvyšuje expresi i buněčných proteinů
- nízká účinnost transformace, dlouhá doba latence
 - ← k transformaci jsou nutné i jiné mutace v genomu

Human T leukemia Virus (HTLV)

- Infikuje primárně CD4+ T buňky.
- Spojen se 2 fatálními lidskými onemocněními:
 - Leukemie (Adult T cell leukemia - ATL)
 - klonální malignance infikovaných maturovaných CD4+ T buněk
 - Myelopathie (Tropical spastic paraparesis / HTLV-1 associated myelopathie)
 - neurodegenerativní onemocnění
- Endemický v některých oblastech Japonska, Jižní Afriky a Karibské oblasti
 - infikovaných cca 10-20 millionů lidí na světě
- Asymptomatický ve většině individuí, cca 2-5% HTLV-I nositelů vyvine chorobu 20-40let po infekci.
 - Dlouhá klinická latence a nízké procento lidí kteří vyvinou leukemii naznačuje, že transformace T-buněk se vyskytne až po serii buněčných alterací a mutací.



HTLV transaktivátor tax

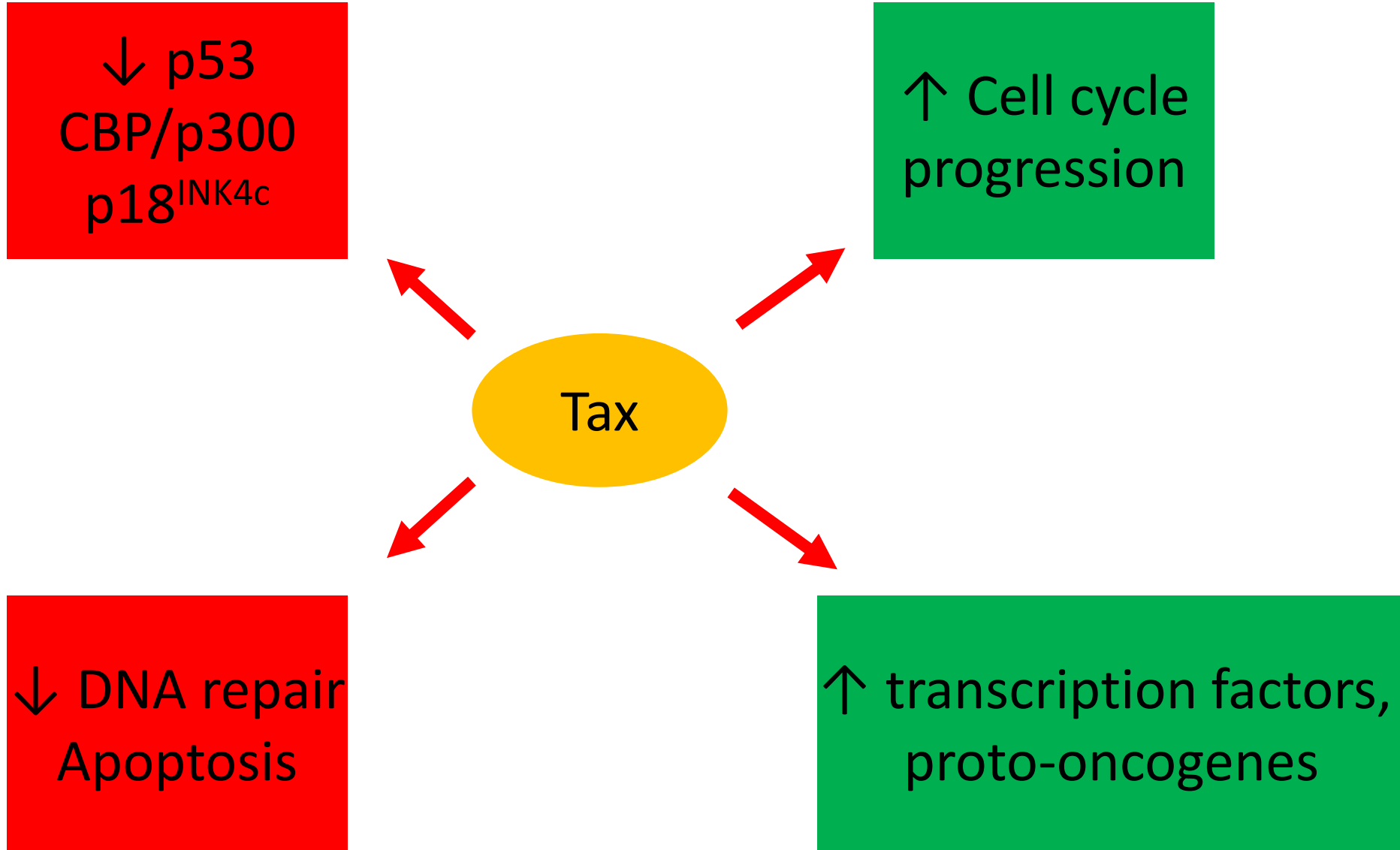


- esenciální pro virovou replikaci
 - 40kda fosfoprotein
 - dramaticky aktivuje virovou genovou expresi z LTR ve spolupráci s buněčnými faktory
 - interaguje s buněčnými transkripčními faktory a signálními molekulami a mění vzorec buněčné exprese
- může transformovat fibroblasty *in vitro*
- tax transgení myši vyvíjejí nádory

Funkce tax

- promiskuitní transkripční transaktivátor
 - zesiluje vazbu buněčných transkripčních faktorů na buněčné promotory
 - disociuje NF- κ B/I κ B komplexy
 - zesiluje expresi mnoha signálních molekul
(IL-2, IL-2 receptor α , IL-1, IL-3, IL-6, GM-CSF, platelet-derived growth factor, tumor growth factor β 1, MHC class I, *c-myc*, *c-fos*, parathyroid hormone-related protein)
- zasahuje do regulace buněčného cyklu
 - inaktivuje p53
 - aktivuje cyclin D, cdk2, 4, a 6 (fosforylace a následná represe Rb)
 - inaktivuje MAD1 – protein zodpovědný za chromosomální segregaci a post-mitotického tvoření jádra
- blokuje opravy DNA
 - blokuje DNA pol β
 - spojen s chromozomárními aberacemi (přeuspořádání, duplikace, euploidity) v infikovaných lymfocytech

Funkce tax



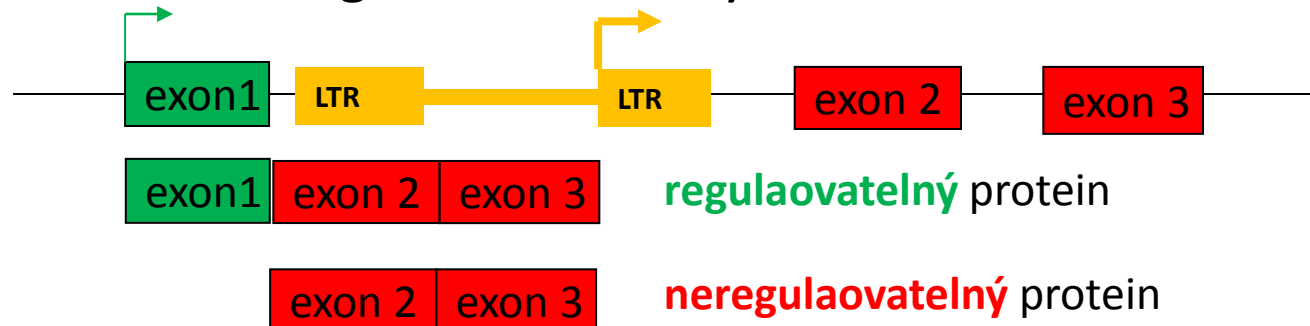
Cis-aktivující netransdukuje retroviry

- replikačně kompetentní
- nenesou v genomu onkogeny
- k transformaci dochází díky ovlivnění exprese buněčných protoonkogenů virovým LTR

← zvýšená exprese protoonkogenu



← inaktivace regulační domény

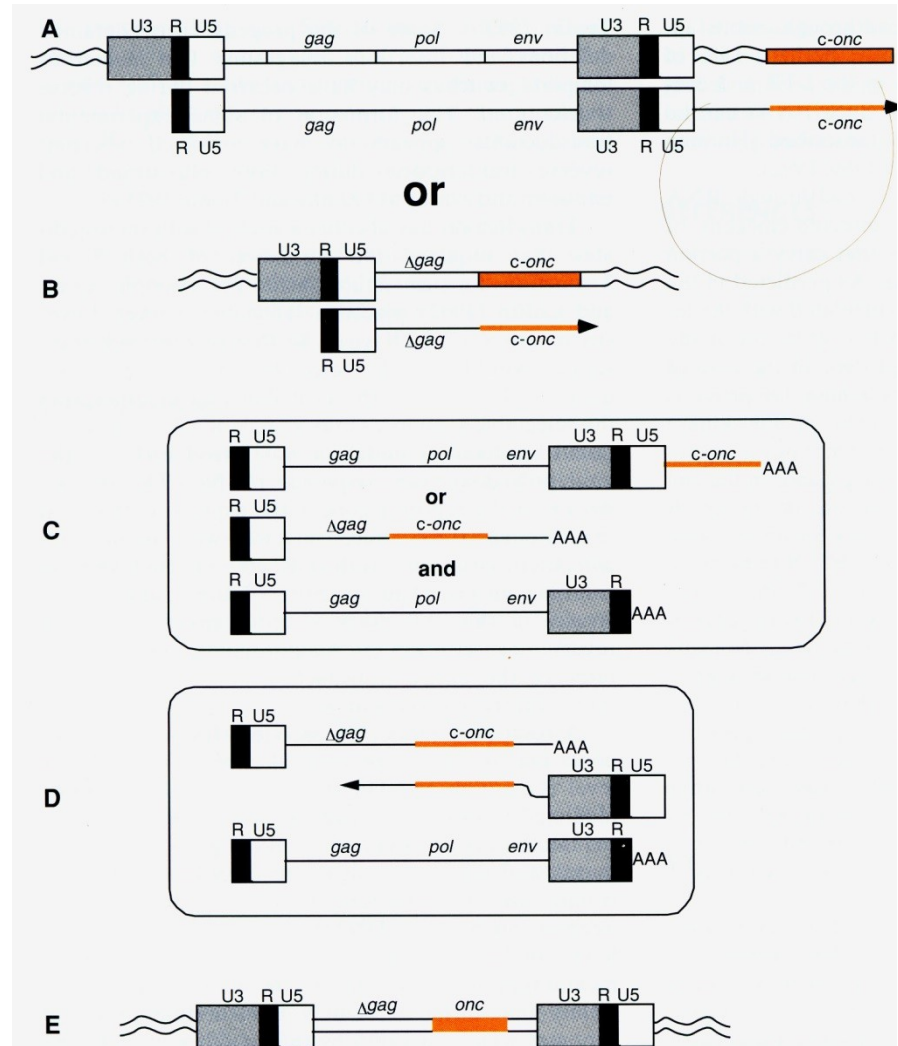


***Cis-aktivující* netransdukující retroviry**

- **inserce poblíž potenciálního onkogenu je málo pravděpodobná**
 - ➔ **monoklonální tumory (provirové sekvence integrovány do téhož chromosomálního místa)**
- **tumory indukovány poměrně pomalu (měsíce)**
 - ➔ **nádor vyvíjí z jediné buňky**

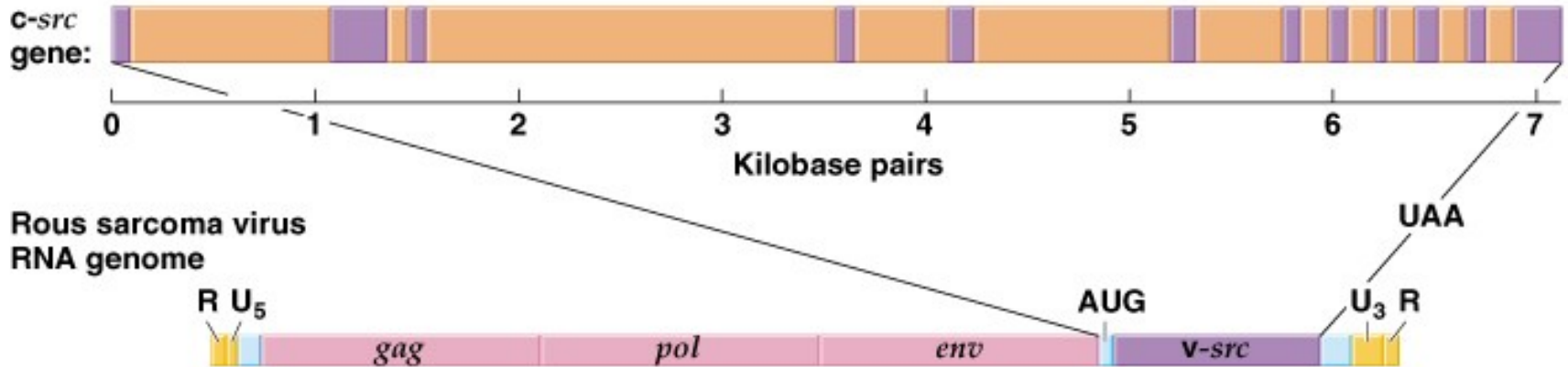
Akutně onkogenní retroviry

- v genomu kódují konstitutivně aktivní verzi buněčného onkogenu (c-onc=buněčný onkogen, v-onc=virový onkogen)
- v-onc byl získán v průběhu replikace viru rekombinací virového genomu a c-onc
- virus ztratil část esenciálních genů a je replikačně nekompetentní

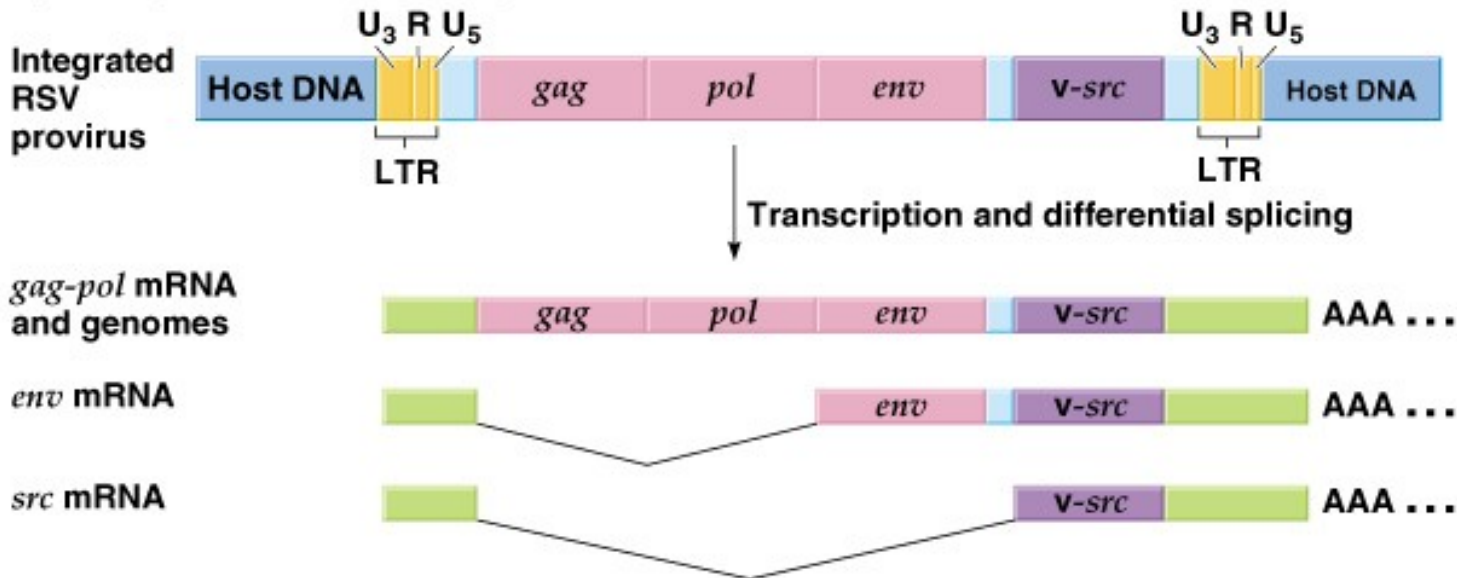


Vznik v-onc

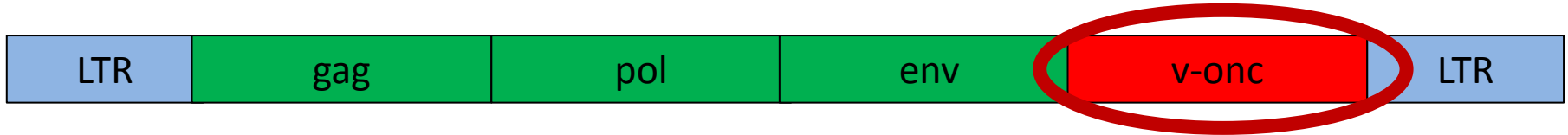
a) Chicken *c-src* proto-oncogene



b) RSV proviral DNA transcripts



Onkogeny akutně onkogenních retrovirů



- signální molekuly nebo růstové faktory (receptorové ligandy) (*sis*)
- Buněčné receptory (*erbB, fms, kit*)
- Molekuly angažované v drahách signální transdukce (*src, abl, fgr, yes; mos raf*)
- transkripční faktory (*jun, fos, myc, myb, ets, rel*)

Onkogeny akutně onkogenních retrovirů

- **“Single hit” karcinogenese**

→ Polyklonální nádor (transformace iniciována v každé infikované buňce)

- extrémně rychlá transformace (několik dní)

Mechanismy buněčné transformace retroviry

Virus	latence doba než se vyvine nádor	Účinnost tvorby nádoru	Onkogenní efektor	Infikující virový genom	Transform buněk v kultuře?
Transdukující akutně onkogenní retrovirus	Krátká (dny)	Vysoká (až 100% u zvířat)	Onkogen odvozený od buněčného genu nesený virovým genomem	Chimera, často replikačně defektní	Ano
Cis-aktivující netransdukující retrovirus	Středně dlouhá (týdny, m)	Vysoká až středně vysoká	Buněčný protoonkogen aktivovaný <i>in situ</i> insercí proviru	Intaktní, replikačně kompetentní	Ne
Trans-aktivující netransdukující retrovirus	Dlouhá (m, r)	Velmi nízká (<5%)	Virem-kodovaný transkripční regulátor	Intaktní, replikačně kompetentní	Ne

Osnova přednášky:

1) Mechanizmy vzniku nádoru

2) Obecné vlastnosti onkogeních virů

3) HCV a nádory

4) Retroviry a nádory

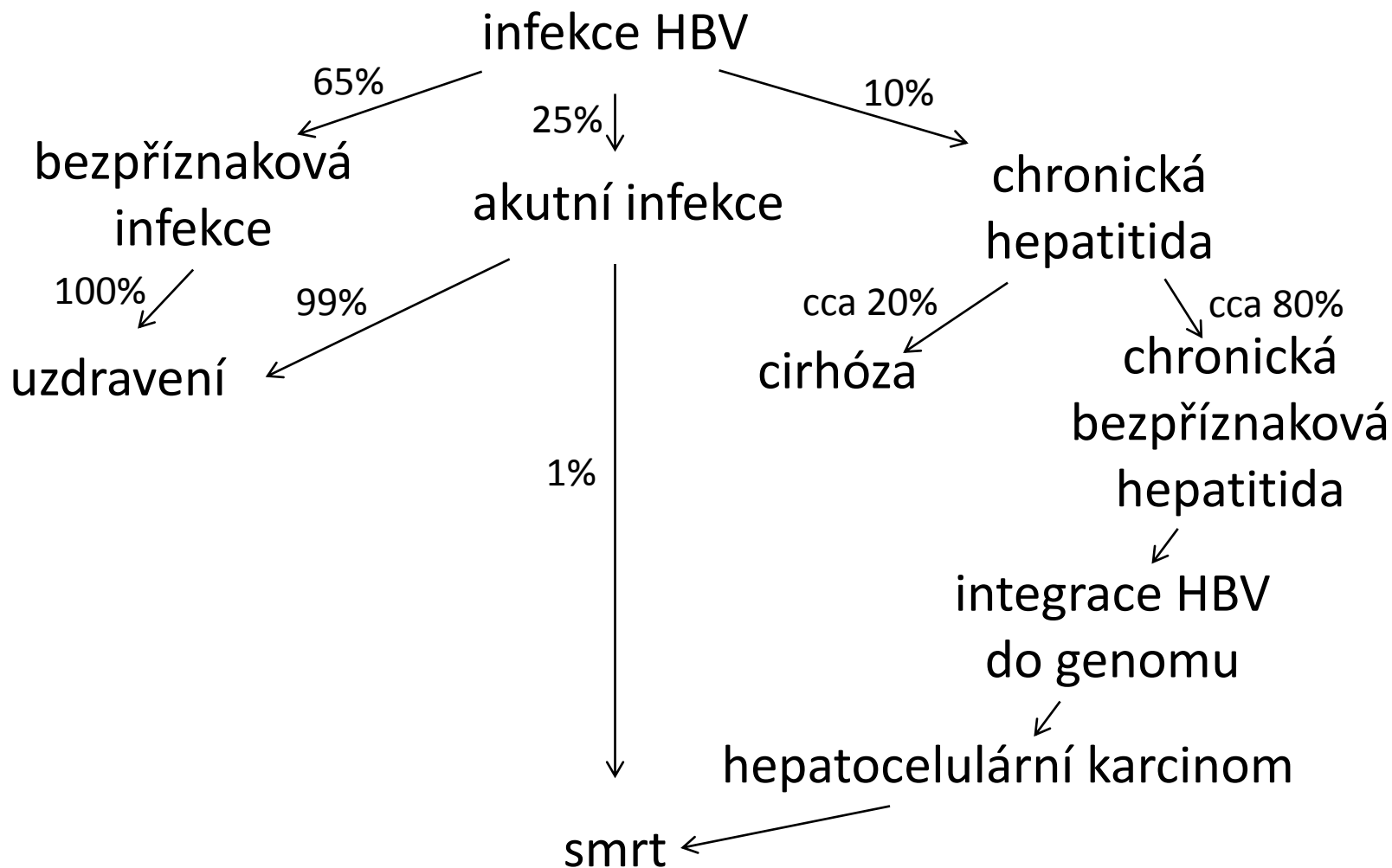
5) HBV

6) Malé DNA viry a nádory

7) Herpesviry a nádory

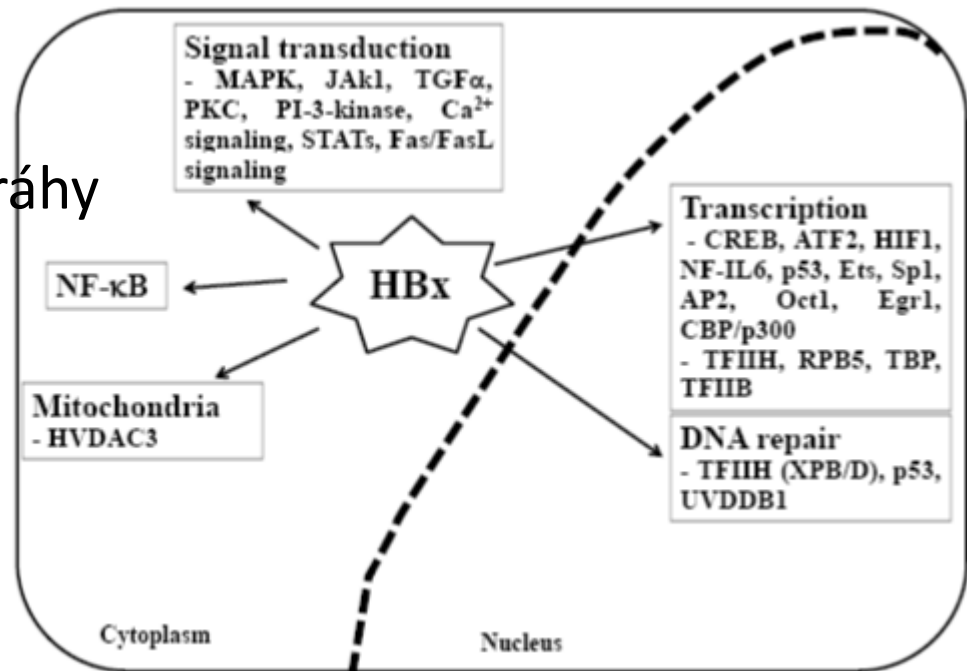
Hepatitis B virus

- podobný mechanismus jako u HCV (nádor vzniká kvůli činnosti imunitního systému (úbytek buněk, agresivní prostředí) + virový transaktivátor HBX)



Transaktivátor HBx

- HBx transaktivuje
 - **HBV** enhancer I : ovlivňuje transkripci a replikaci genomu HBV
 - heterologní virové promotory
 - SV40 časný promotor/enhancer
 - HIV LTR
 - buněčné cíle
 - MAPK , JAK and STAT dráhy



Osnova přednášky:

- 1) Mechanizmy vzniku nádoru
- 2) Obecné vlastnosti onkogeních virů
- 3) HCV a nádory
- 4) Retroviry a nádory
- 5) HBV
- 6) Malé DNA viry a nádory**
- 7) Herpesviry a nádory

Malé DNA viry a nádory

- **Papillomaviridae**

- bradavice
- cervikální karcinomy, Epidemodysplasia verruciformis (rakovina kůže)

- **Polyomaviridae**

- nádory u lidí s oslabenou imunitou

- **Adenoviridae**

- nádory zatím známé jen u zvířat

Malé DNA viry a nádory

Onkogenní potenciál je vázán ke strategii virové replikace

- ← malé tumorogenní DNA využívání k replikaci buněčné proteiny
- lépe se množí v dělících se buňkách
- snaží se přimět buňky k dělení
- kódují onkogeny

Malé DNA virů a nádory

- transformace **pouze** v “abortivně” infikovaných buňkách
 - ← exprese jen časných genů (ne replikace genomů, tvorba potomstva ani destrukce buněk)
- nízká frekvence transformace
 - i menší než 1 z 10^5 infikovaných buněk.
 - transformace může být zapříčiněna integrací virových genomů

Onkogeny malých DNA virů

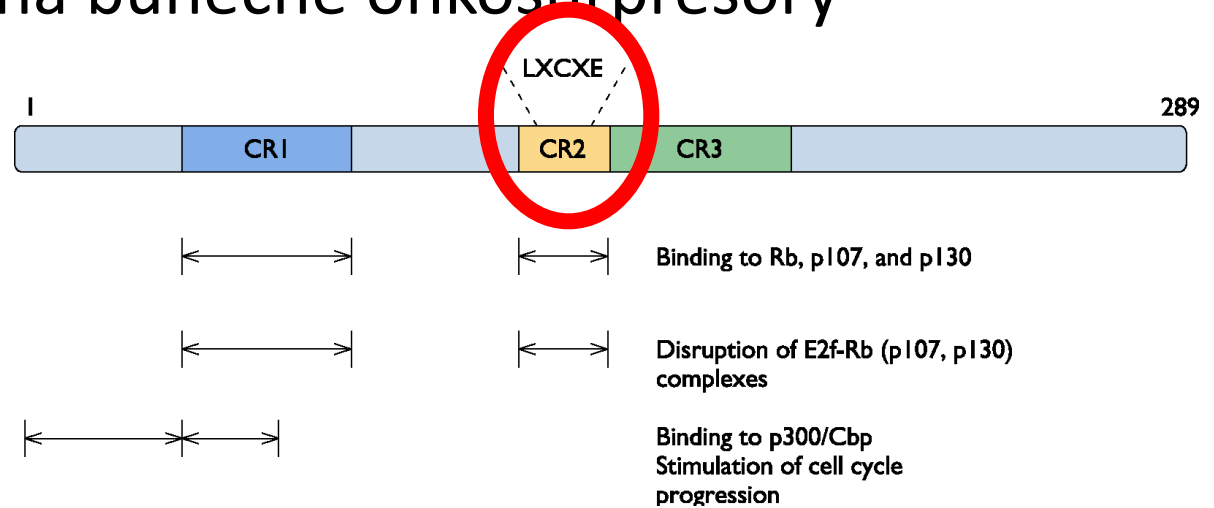
- esenciální virové proteiny
- bez buněčných homologů
- většinou inaktivují buněčné oknosupresory

Virus	Gen. product	Buněčný cíl
Adenoviry	E1A	Rb
	E1B	p53
Polyomaviry	Large T antigen	Rb, p53 Rb
	Small T antigen	PP2A
	Middle T antigen	Src, PI3K PP2A
Papillomaviry	E7	Rb
	E6	p53
	E5	PDGF receptor

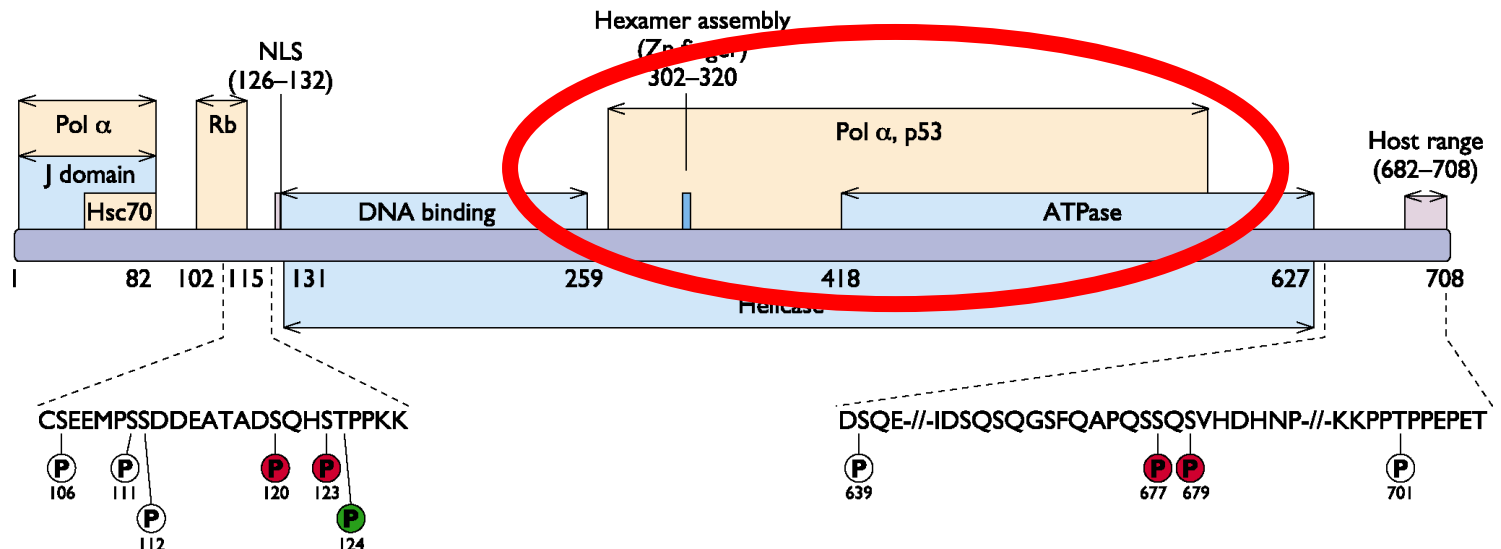
Onkogeny malých DNA virů

- aktivně se váží na buněčné onkosupresory

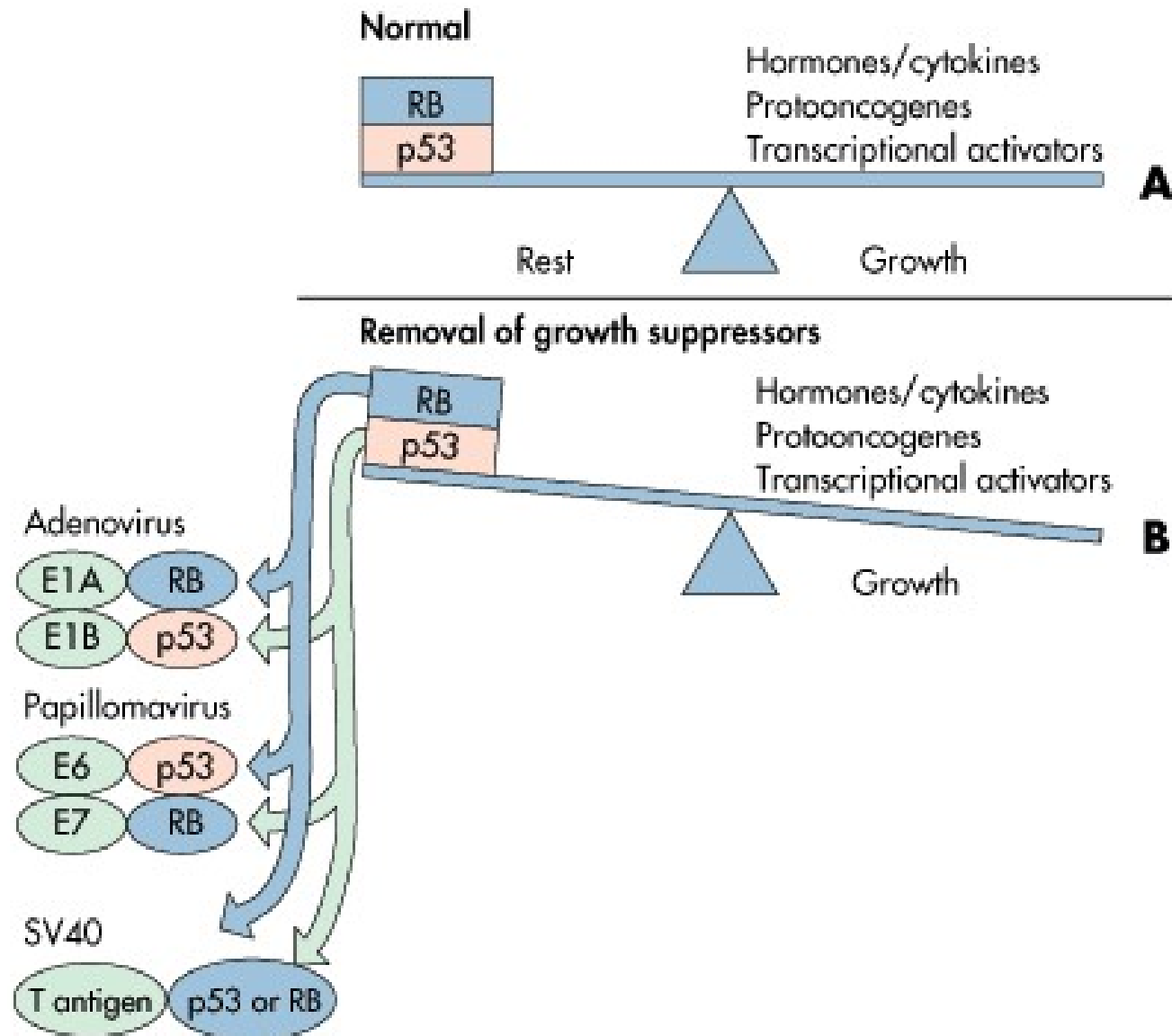
Adenovirový E1a



SV40 LT



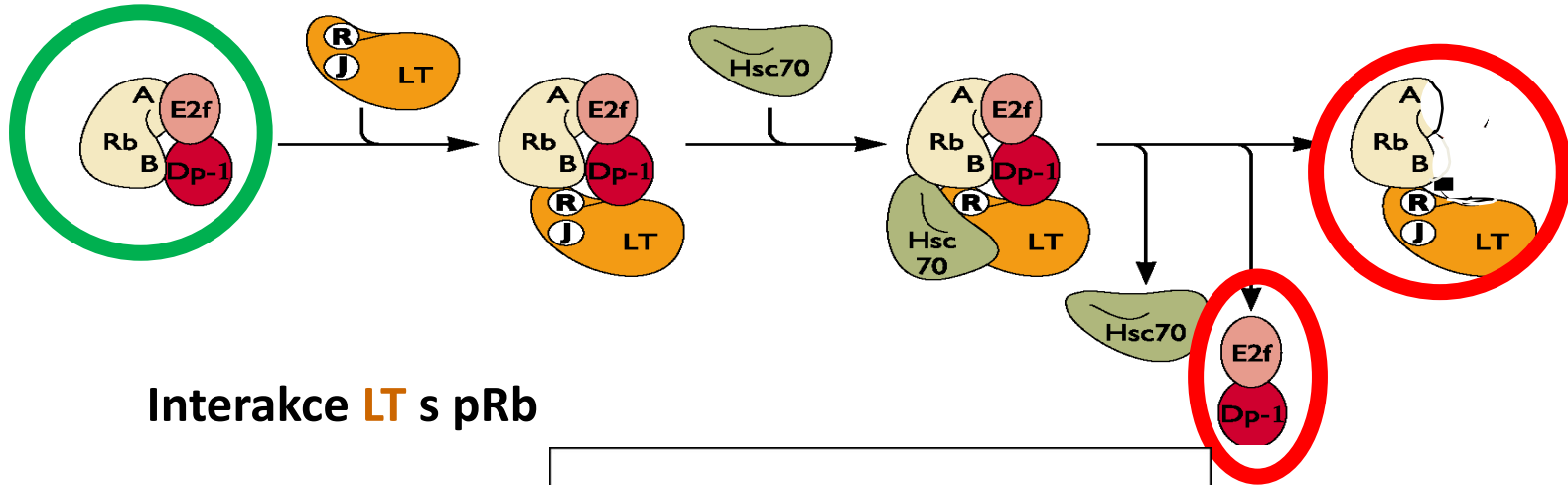
Onkogeny malých DNA virů



Mechanismus funkce virových onkogenů

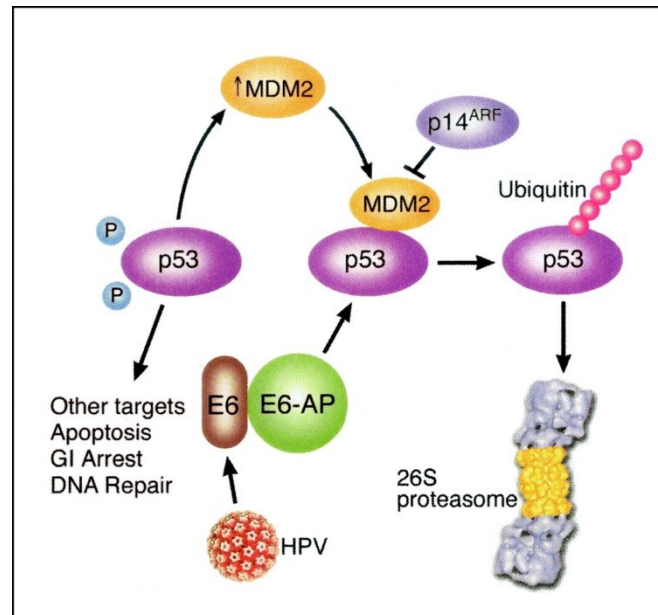
x pRb

- fosforylace → vyvázání z komplexu s E2F



x p53

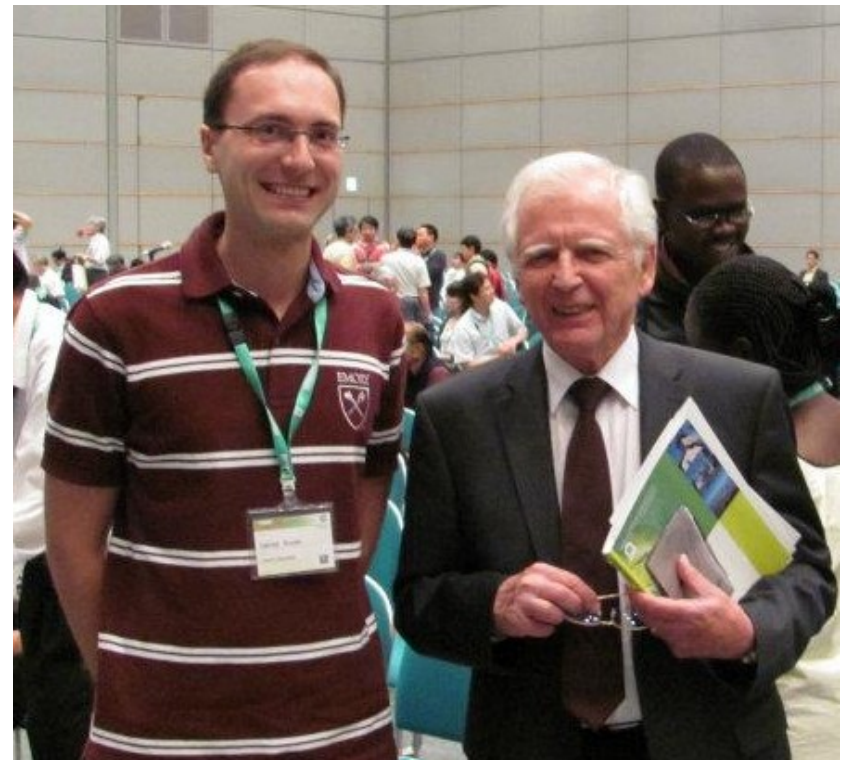
- ubiquitinylace
→ proteolýza



Rakovina děložního čípku

- hlavní příčina smrti žen ve rozvojových zemích na nádorová onemocnění
- ve vyvinutých zemích mortalita poklesla díky screening programům
- více než 100 typů HPV
 - vysoce rizikové: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56 a 86
 - méně rizikové: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 a 82
- HPV 16 detekován ve více než 50% cervikálních karcinomů
- osoby infikované HPV16 mají **5% šanci vyvinout cervikální karcinom**

Harald zur Hausen



HPV 16 a 18

- cause: 70% of cervical cancers
80% of anal cancers
60% of vaginal cancers
40% of vulvar cancers
90% of genital warts



- HPV is the most common sexually transmitted infection in heterosexual adults (more than 80% of American women will have contracted at least one strain of HPV by age fifty)
- 529,000 new cases of cervical cancer and 275,000 deaths per year

• VACCINATION!!!

HPV vaccines: Gardasil, Cervarix



Osnova přednášky:

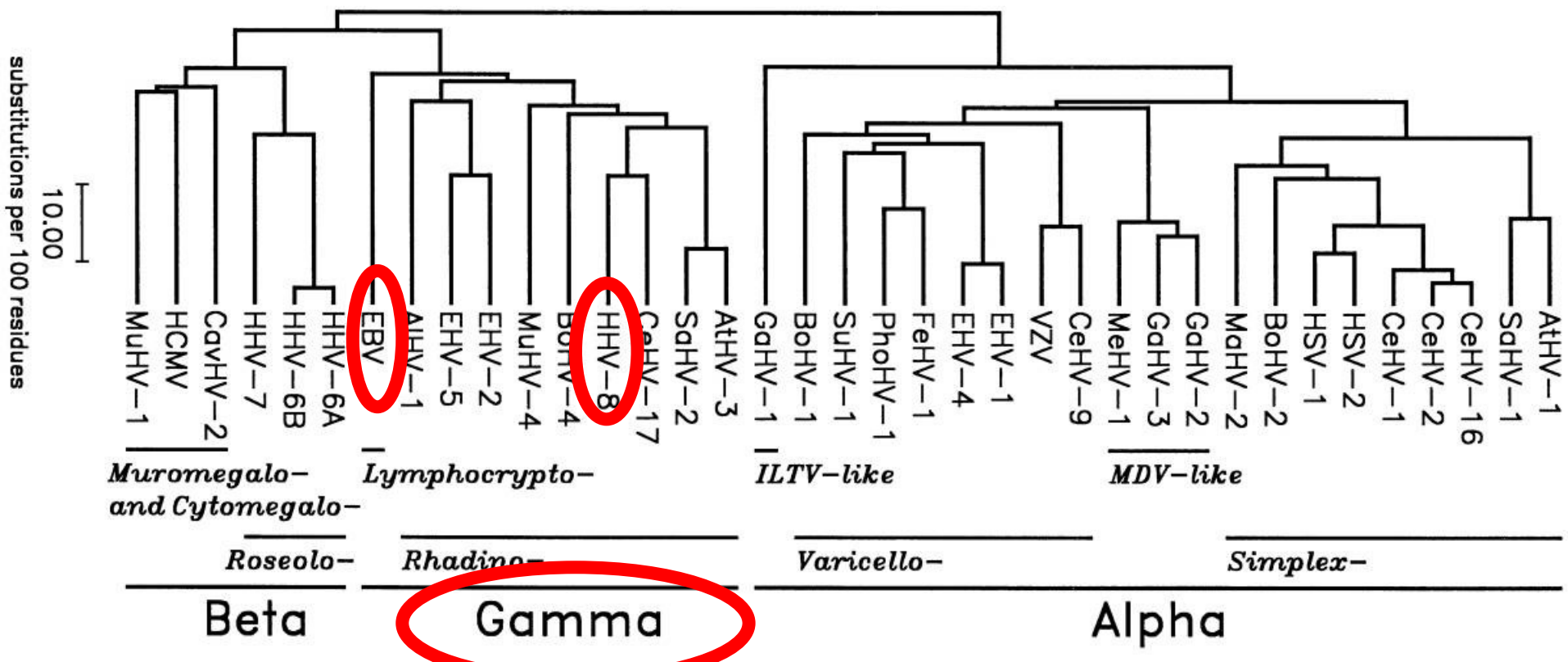
- 1) Mechanizmy vzniku nádoru
- 2) Obecné vlastnosti onkogeních virů
- 3) HCV a nádory
- 4) Retroviry a nádory
- 5) HBV
- 6) Malé DNA viry a nádory
- 7) Herpesviry a nádory**

Herpesviry a nádory

podčeleď **Gammaherpesvirinae**

druhy **Ebstein-Barr virus (EBV)** = Human herpes virus 4 (HHV4)

Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) = HHV8



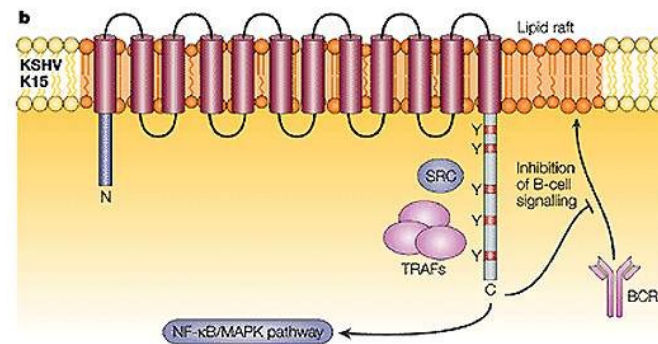
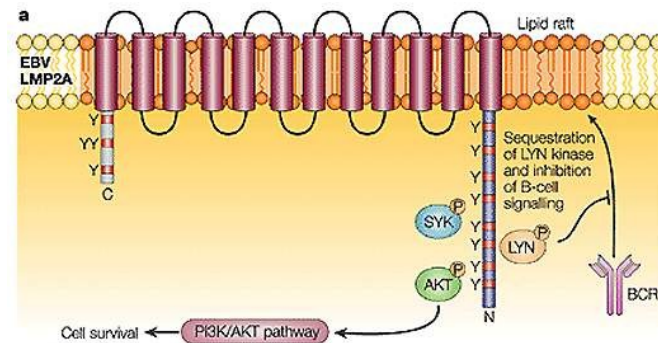
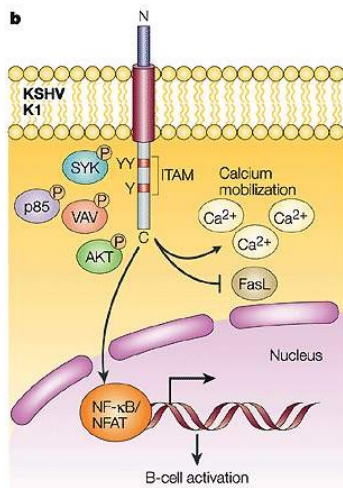
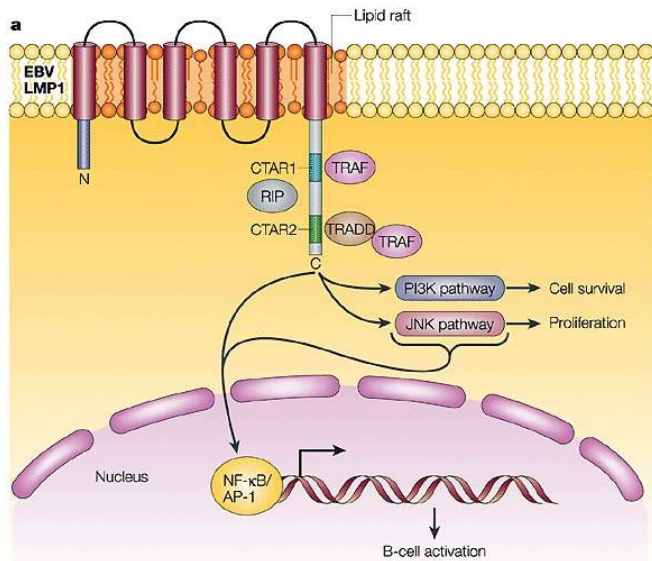
Herpesviry a nádory

- herpes viry mají veliký genom
- kódují mnoho proteinů s homologií buněčným proteinům (i buněčné onkogeny)

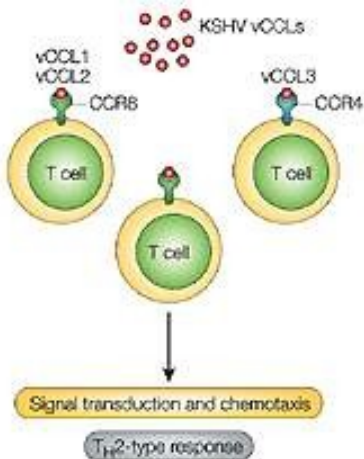
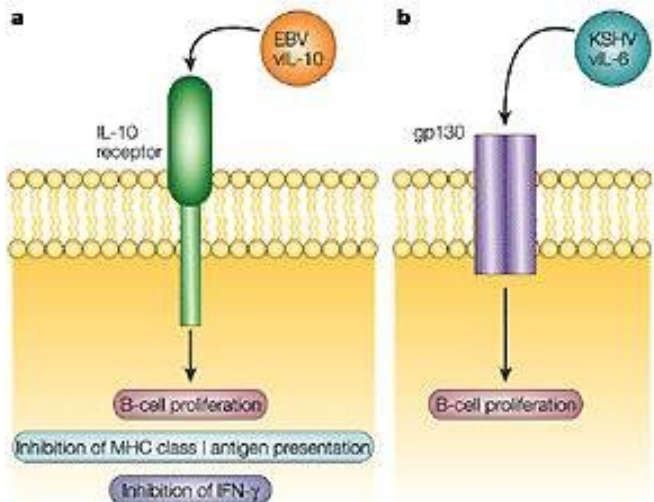
Virové homology	Buněčné homology	Funkce
orfK1	Ig λ light chain	Transforming in rat fibroblasts
orfK2 (vIL6)	IL6	Cell proliferation
orfs K4, K4.1, K6	MIP I α , I β , II	Induce angiogenesis, inhibit monocytes chemotaxis
orf 16 (vBcl-2)	Bcl-2	Anti-apoptosis
orfK9 (vIRF)	IRF-2	Negative regulation of interferon-mediated signalling
orf K13/orf, 71(vFlip)	DEDs	Antiapoptosis
orf 72 (vCyclin)	Cyclin D2	Cell cycle control (G1 to S), transforming properties

Herpesvirové onkogeny

...ovlivňují buněčnou signalizaci jako receptory...



...i jako ligandy

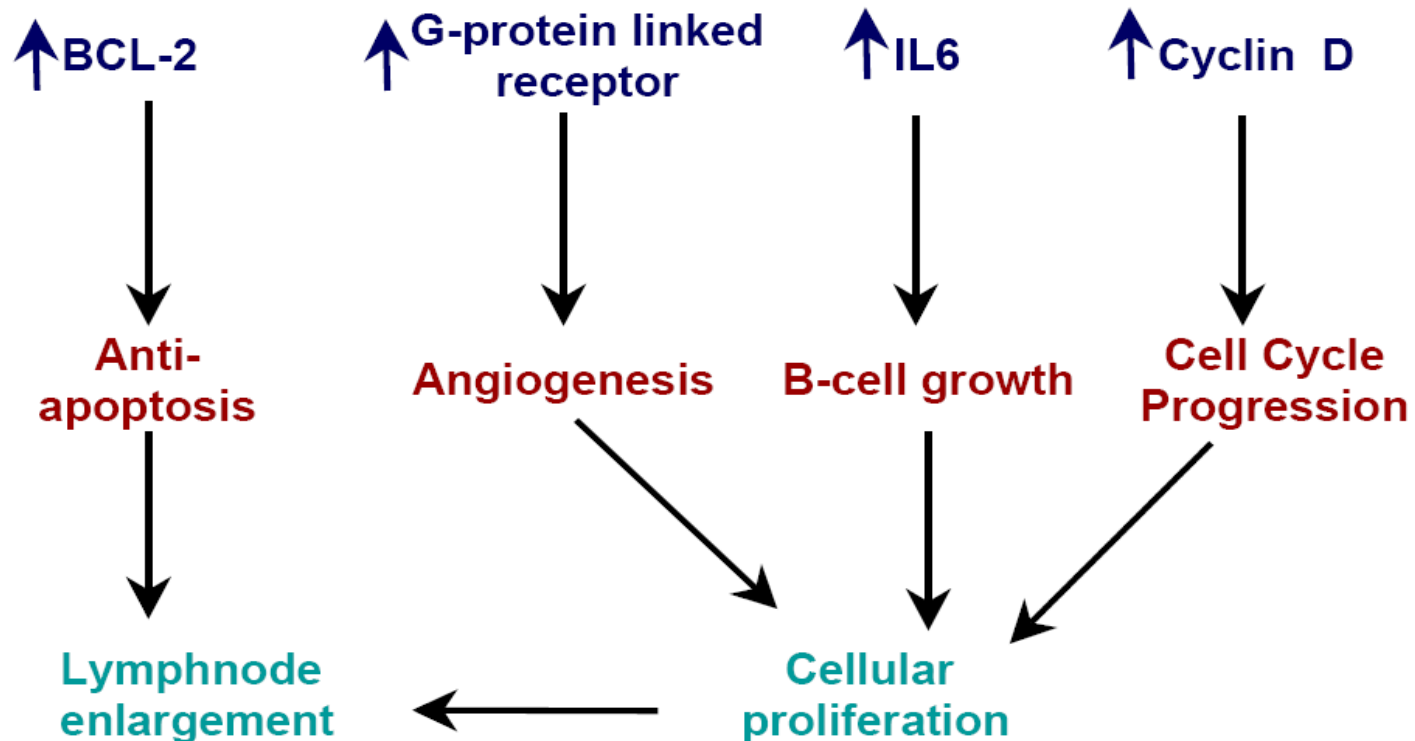


Herpesvirové onkogeny

...udržují **virus v latentní fázi**

...a **brání apoptóze** u infikovaných buněk

ROLE OF VIRAL HOMOLOGUE GENES IN THE PATHOBIOLOGY OF CD



Herpesvirové onkogeny

...udržují **virus v latentní fázi**

...a **brání apoptóze** u infikovaných buněk

Proteiny spojené s latentní infekcí EBV:

EBNA1: udržování virových genomů v buňkách

EBNA2: transkripční koaktivátor zvyšuje expresi virového (LMP1) and některých buněčných (c-myc) genů

EBNA3A&B: interferuje s drahou signální transdukce

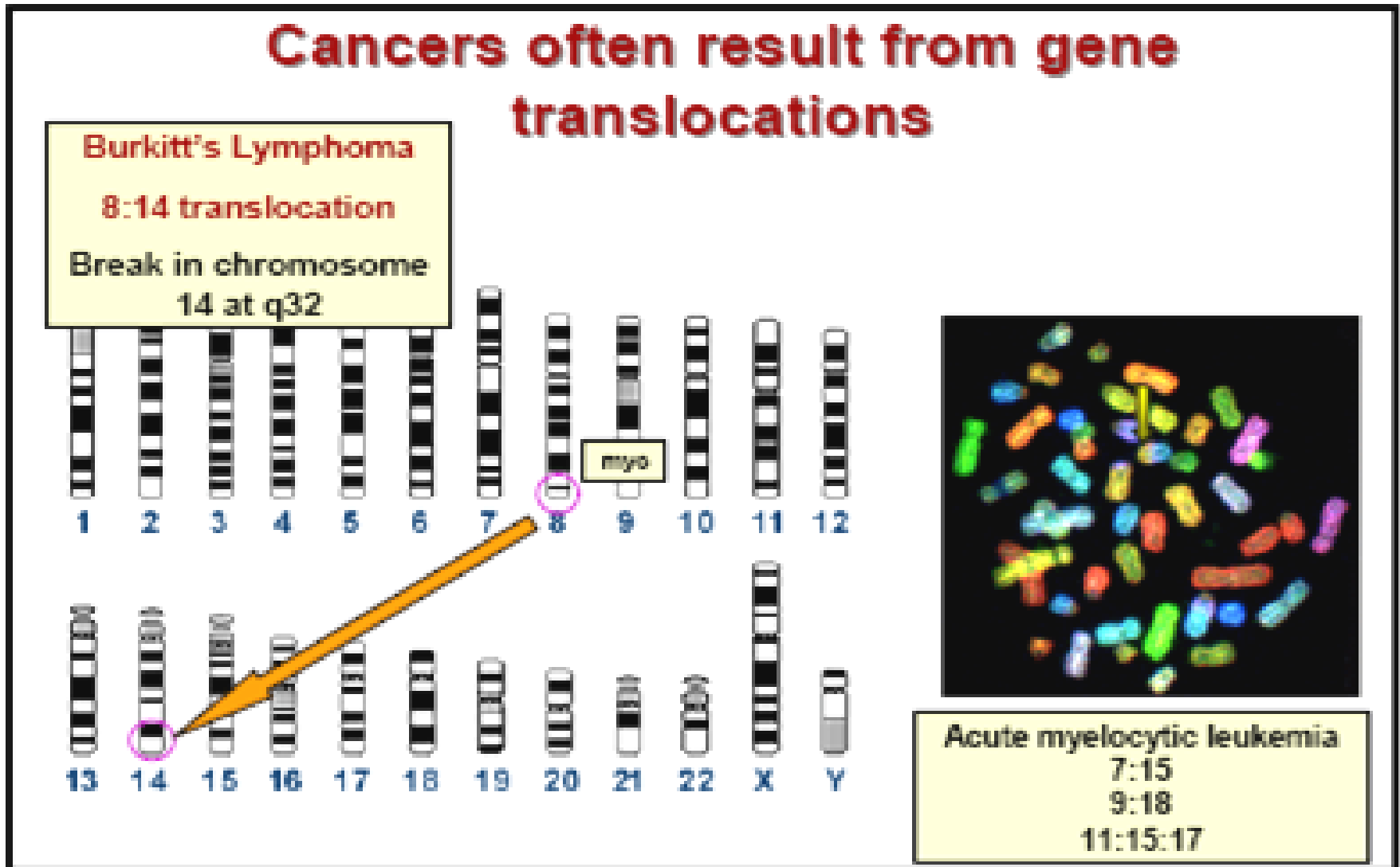
EBNA3C: interferuje s funkcí pRb

LMP1: konstitutivně aktivuje CD40=zvyšuje hladinu bcl-2 (inhibitoru apoptosy)

LMP2: stimuluje proliferaci epithelialních buněk

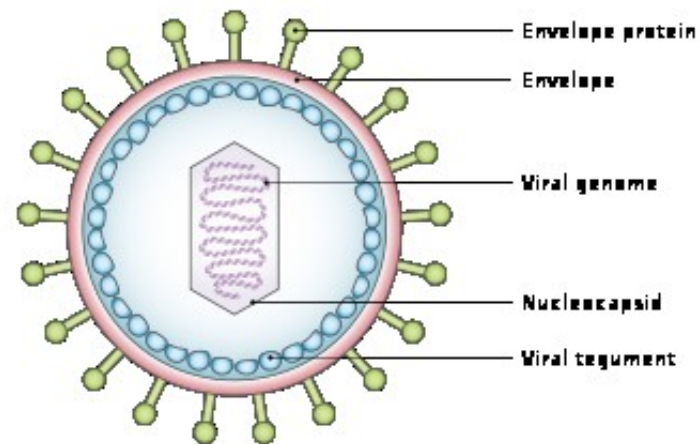
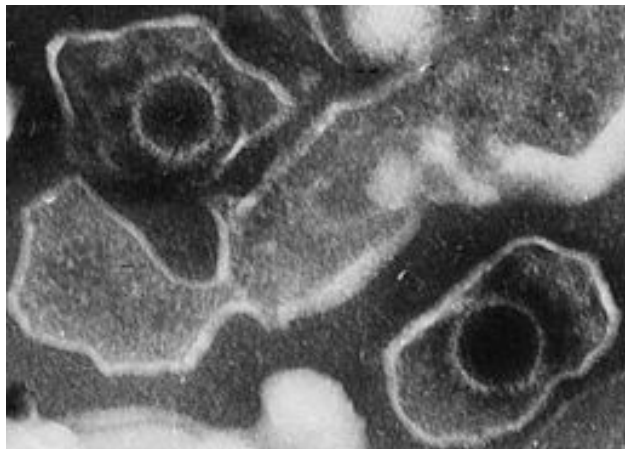
Herpesviry a nádory

- herpes viry často indukují chromozomální změny



Epstein-Barr virus

- první lidský virus prokázán jako agens působící lidské tumory.
 - EBV DNA identifikována v Burkitt lymfomech
 - experimentální produkce lymfomů v opicích
- přenos slinami (líbání)
- více než 90% dospělých jsou nosiči EBV primární infekce obvykle asymptomatická nebo spojena s infekční mononukleosou.



Epstein-Barr virus a nádory

- **v B lymfocytech**

 - Infectious mononucleosis

 - X-Linked Lymphoproliferative Disease

 - Chronic active EBV

 - Hodgkin Disease

 - Burkitt Lymphoma

 - Lymphoproliferative disease

- **v dalších buňkách**

 - Nasopharyngeal carcinoma

 - Gastric carcinoma

 - Nasal T/NK cell lymphomas

 - Peripheral T cell lymphomas

 - Oral hairy(nebezpečná) leukoplakia

 - Smooth muscle tumors in transplant patients

Epstein-Barr virus a nádory

- **v B lymfocytech**

 - Infectious mononucleosis

 - X-Linked Lymphoproliferative Disease

 - Chronic active EBV

 - Hodgkin Disease

 - Burkitt Lymphoma

 - Lymphoproliferative disease

- **v dalších buňkách**

 - Nasopharyngeal carcinoma

 - Gastric carcinoma

 - Nasal T/NK cell lymphomas

 - Peripheral T cell lymphomas

 - Oral hairy(nebezpečná) leukoplakia

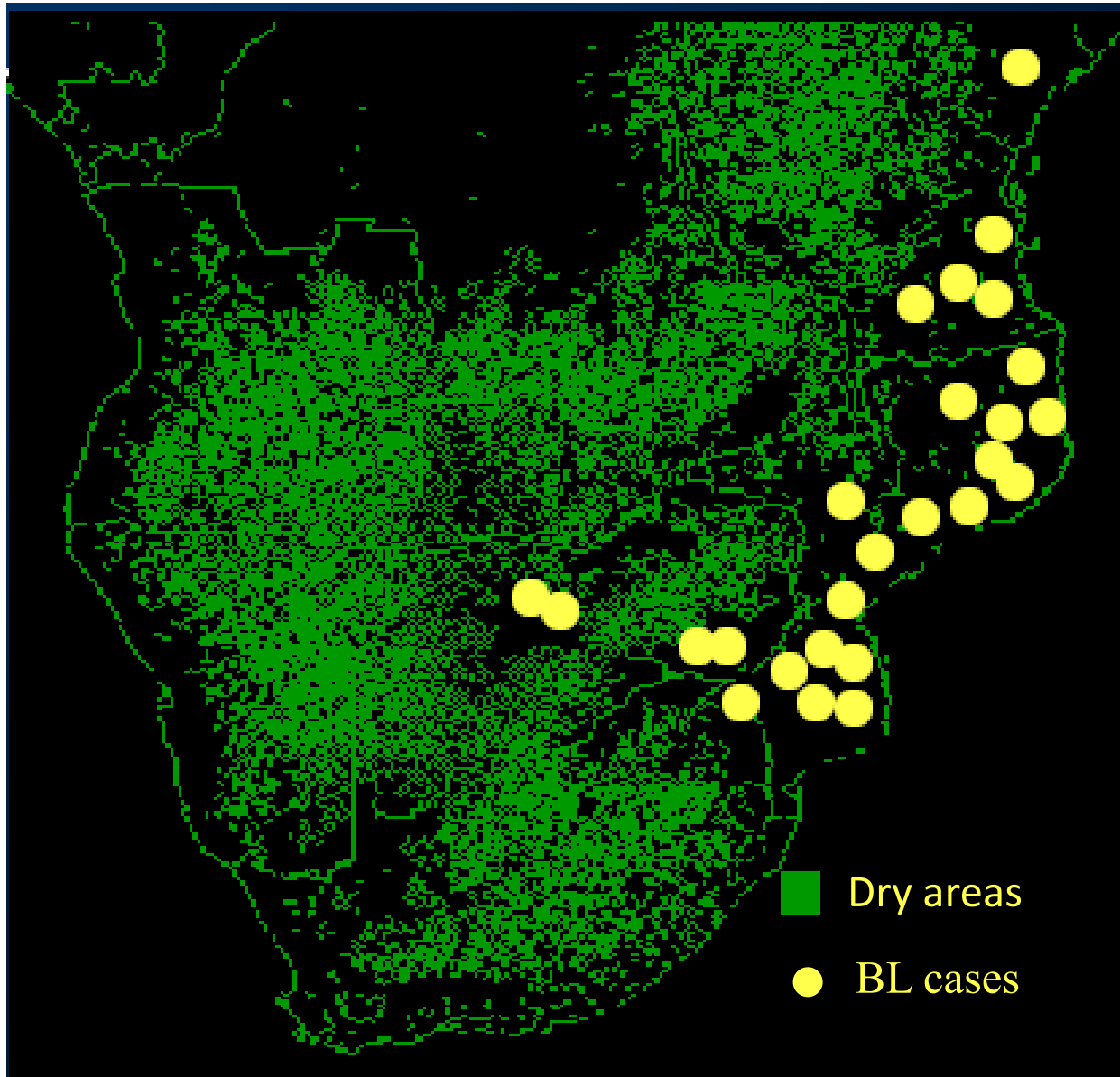
 - Smooth muscle tumors in transplant patients

Burkittův lymfom

- nádor na slinných žlázách
- typický pro jižní Afriku



Burkittův lymfom



BL je spojen
se
záplavami...

...je nějak
asociován s
komáry?

...je to
arbovirus???

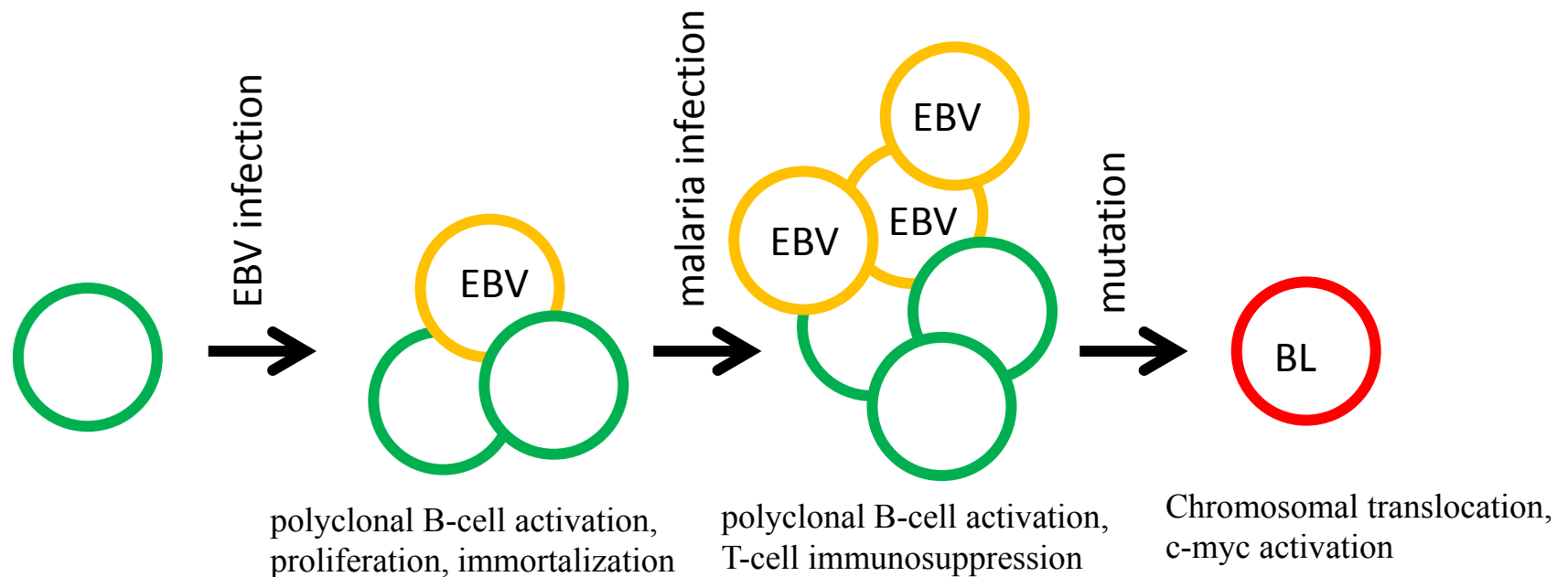
Burkittův lymfom

- BL spojen s malárií
 - EBV infikované buňky infikované malárií se snáze a více množí a jsou tedy náchylnější k mutacím

Resting B cell

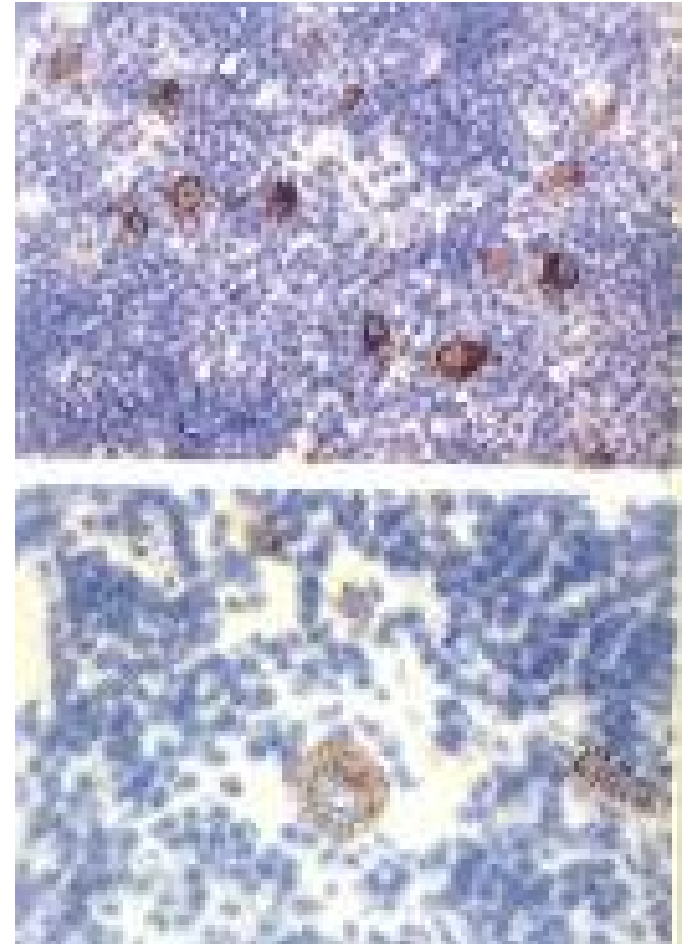
Activated, proliferating B cells

Transformed B cell



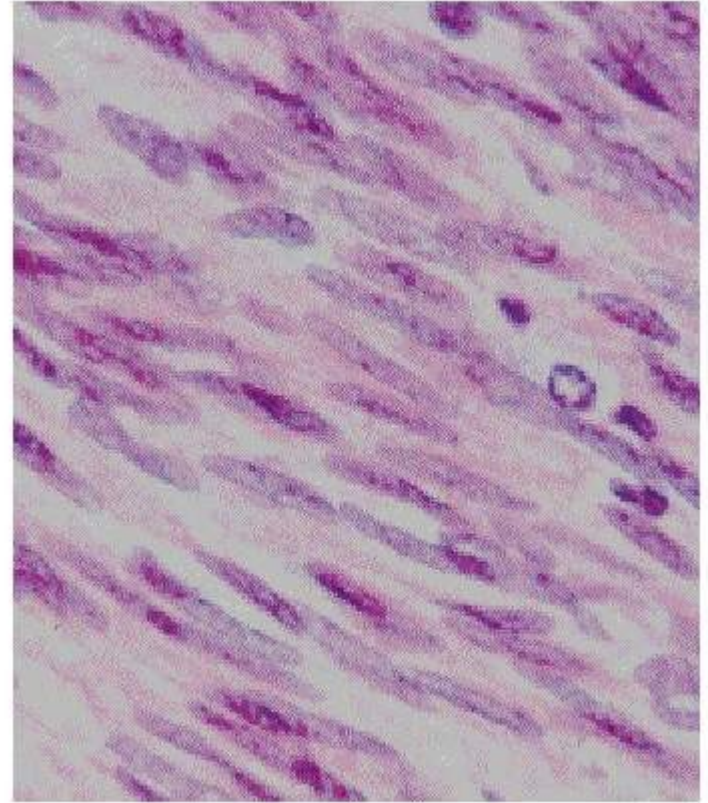
Hodgkinova choroba

- transformace B lymfocytů
- často spojena s EBV:
 - 60-70% případů v rozvinutých zemích
 - 35-50% případů v USA
- léčba:
 - chemoterapie, ozařování
 - někdy efektivní i anti-EBV léčba



EBV způsobené nádory hladkých svalů

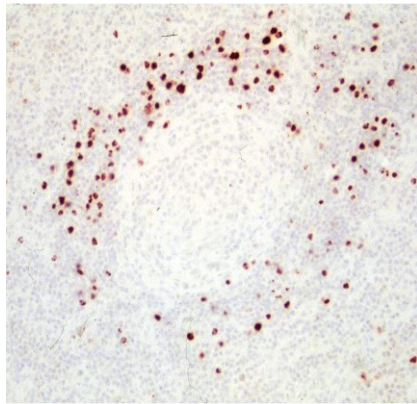
- imunosuprimovaní pacienti
 - transplantace
 - AIDS
- patologie: sarkomy a myomy různých orgánů (zejména transplantátů) a lymfatických uzlin



A

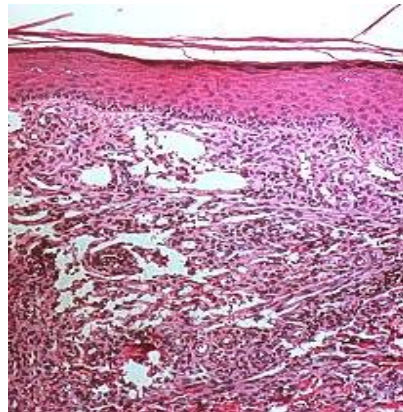
Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus

- Neznámý způsob přenosu
- Problematický pro osoby se sníženou imunitou
- asociván s mnoha nádory



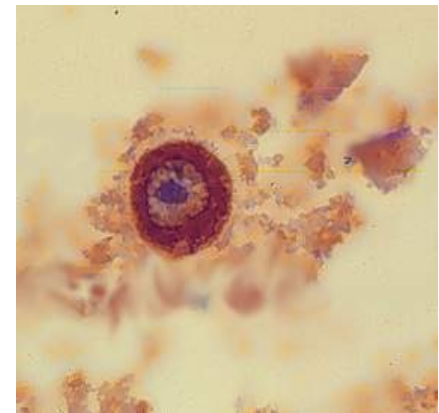
**Multicentric
Castleman's
Disease**

B cell (polyclonal)



**Kaposi's
Sarcoma**

Endothelial

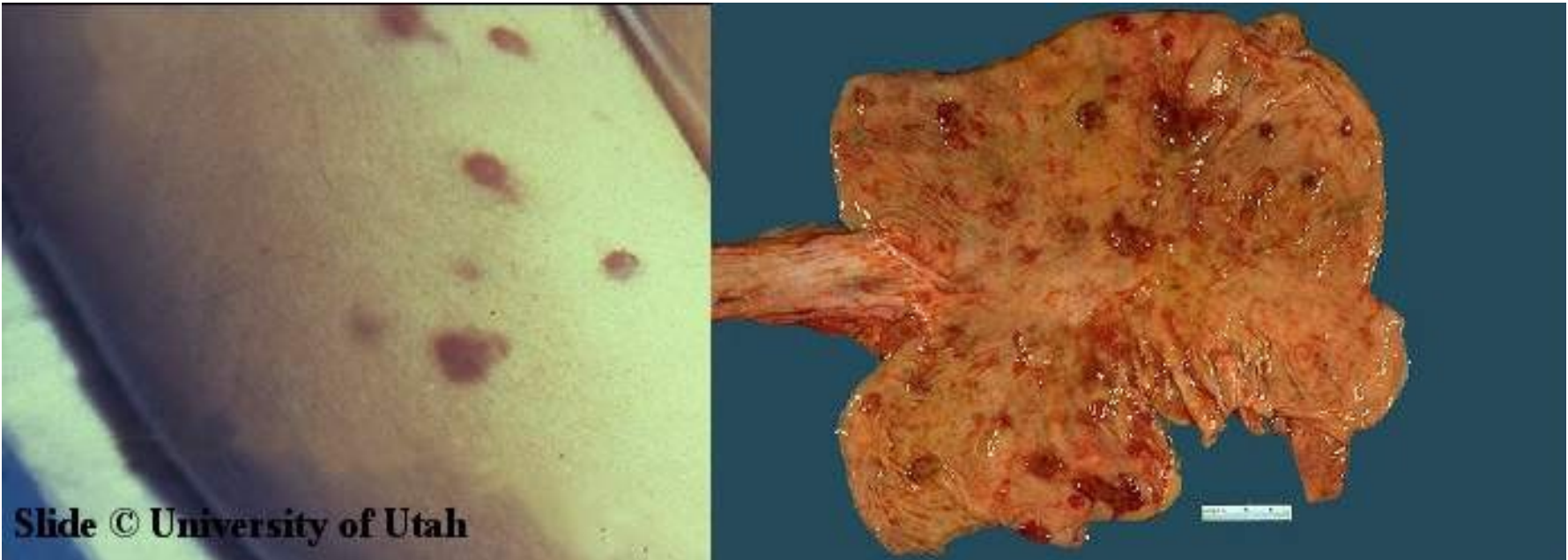


**Primary
Effusion
Lymphoma**

B cell (monoclonal)

Kaposiho sarkom

- Imunosuprimovaní pacienti
 - transplantace
 - AIDS
- **Formy:** klasická, disseminovaná (spojená s AIDS), epidemická (v Africe)
- při včasné chirurgické léčbě dobrá prognóza



Castleman's Disease

- B cell lymphoproliferative disorder
 - ~50% MCD je KSHV+
 - ~80% úmrtnost
- zvýšená proliferace B lymfocytů kvůli virovému vIL-6

