

УДК 578.825.11:612.017.11

ВИРУС ПРОСТОГО ГЕРПЕСА: НЕКОТОРЫЕ СТРАТЕГИИ УКЛОНЕНИЯ ОТ СИСТЕМЫ ВРОЖДЕННОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ИММУНИТЕТА**¹Селиверстова М.С., ¹Лебедева О.П., ^{1,2}Тарасова Т.К.**¹*ГОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, e-mail: info@bsu.edu.ru;*²*ОГУЗ «Белгородский областной кожно-венерологический диспансер», Белгород, e-mail: okvd@belzdrav.ru*

Одной из главных стратегий вируса простого герпеса является уклонение от системы врожденного иммунитета на всех этапах проникновения в организм человека, которая позволяет вирусу не только реплицироваться, но и длительно латентно пребывать в организме человека. Ключевую роль в ограничении репликации вируса играют согласованные действия различных элементов врожденного иммунного ответа. Распознают вирусные лиганды Толл-подобные рецепторы (TLRs). Итогом их взаимодействия с вирусными частицами является секреция интерферонов (IFN). Первая линия врожденной противовирусной защиты включается в ответ непосредственно на проникновение вирусных частиц, прежде чем происходит репликация вируса. Этот ответ приводит к индукции интерферон-стимулированных генов (ISG) без предварительного синтеза IFN. ISG оказывают прямое противовирусное действие посредством индукции синтеза хемокинов (MIG, EB11, SCYA2, SCYA5, SCYB10). Таким образом, клетка способна контролировать распространение инфекции без активации сложного иммунного ответа, что предотвращает ее необоснованное повреждение. Вторая линия противовирусной защиты клетки активируется в ответ уже на репликацию вируса и включает синтез IFN, что приводит к дополнительной стимуляции ISGs и усилению секреции IFN, которые препятствуют репликации вируса. В частности, наличие ранней секреции IFN- α IFN- β коррелирует с устойчивостью к HSV. Также уделено внимание белку IFI16, рецепторам DAI, хемокинам CXCL9 и CXCL10, которые участвуют в регуляции секреции интерферонов и белкам US11, UNC93B1, которые вовлечены в механизмы уклонения вируса простого герпеса от системы врожденного иммунитета.

Ключевые слова: вирус простого герпеса, Толл-подобные рецепторы (TLRs), интерферон (IFN), хемокины**HERPES SIMPLEX VIRUS: SOME STRATEGIES OF EVADING THE INNATE ANTIVIRAL IMMUNITY****¹Seliverstova M.S., ¹Lebedeva O.P., ^{1,2}Tarasova T.K.**¹*Belgorod State National Research University, Belgorod, e-mail: info@bsu.edu.ru;*²*Belgorod region hospital of venereal and skin diseases, Belgorod, e-mail: okvd@belzdrav.ru*

Herpes simplex virus can be present in the body for a long time latently, but can lead to reproduction complications. A key role in limiting of viral replication and reducing its negative consequences play coordinated actions of the various elements of the innate immune response. Recognition of viral ligands is provided by Toll-like receptors (TLRs). The result of their interaction with viral particles is the secretion of interferons (IFNs). The first line of the innate antiviral protection is involved in the response immediately after penetration of virus, before its replication begin. This response leads to the induction of interferon-stimulated genes (ISGs) synthesis without preliminary IFN secretion. ISGs have direct antiviral effect, causing the secretion of various chemokines (MIG, EB11, SCYA2, SCYA5, SCYB10). Thus, the cell can control infection without activating of complex immune response, which prevents excessive damage to the cells. The second line of antiviral defense of innate immunity cells is activated in response to viral replication and include the synthesis of IFN, which leads to additional stimulation of ISGs and increases secretion of IFN. This together inhibits viral replication. Particular, the presence of secretion in early IFN- α and IFN- β correlates with resistance to HSV. However, HSV has a number of mechanisms to reduce the induction of the inflammatory response. Evidence of role to protein IFI16, receptors DAI, chemokines CXCL9 and CXCL10, which are involved in regulating the secretion of interferons and proteins US11, UNC93B1, which are involved in the mechanisms of herpes simplex virus evasion of the innate immune system was described.

Keywords: herpes simplex virus, Toll-like receptors (TLRs), interferon (IFN), chemokines

В Глобальной стратегии профилактики инфекций, передаваемых половым путем, и борьбы с ними на 2006–2015 гг., предложенной ВОЗ, особое внимание уделяется вирусу простого герпеса 2 типа (HSV-2) [8]. Согласно последним данным, представленным в этой программе, HSV-2, возможно, является причиной большой доли новых случаев заражения вирусом иммунодефицита человека [23]. С учетом отсутствия на данный момент эффективной вакцины против HSV, изучение особенностей взаимодействия вируса

с иммунной системой человека является наиболее перспективным и актуальным. Эффективность противовирусного ответа является ключевым моментом взаимодействия с вирусом. Первыми распознают вирусные агенты рецепторы врожденного иммунитета – Толл-подобные рецепторы (TLRs). Итогом их взаимодействия с вирусными частицами является секреция интерферонов (IFN) и последующая индукция интерферон-стимулированных генов (ISG), которые совместно регулируют репликацию вируса.

Ключевыми регуляторами экспрессии IFN являются интерферон-регулирующие факторы IRFs (interferon regulatory factors). Они модулируют противовирусный ответ в зависимости от стадии вирусной инвазии. В частности, первая линия врожденной противовирусной защиты включается в ответ непосредственно на проникновение вирусных частиц, прежде чем происходит репликация вируса. Этот ответ осуществляется IRF3-зависимым путем и приводит к индукции ISG15, ISG54, ISG56 без предварительного синтеза IFN [5, 10, 27]. ISG оказывают прямое противовирусное действие посредством индукции разнообразных белков, например, хемокинов, таких как MIG (монокин, индуцируемый IFN- γ), моноцитарных протеинов семейств EB11, SCYA2, SCYA5, SCYB10, молекул адгезии класса ALCAM (activated leukocyte cell adhesion molecule), которые способствуют адгезии лимфоцитов и активируют молекулы главного комплекса гистосовместимости I класса и II класса, а также многих других белков [34]. Таким образом, клетка способна контролировать инфекцию без активации сложного иммунного ответа, что предотвращает необоснованное повреждение клетки. Например, были проведены исследования, где показано отсутствие продукции IFN и провоспалительных цитокинов в ответ на нереплицирующиеся вирусы [5, 22]. Также HSV-1 индуцирует ISGs в фибробластах в отсутствие как продукции IFN, так и своей репликации [5]. Хотя было подсчитано, что человеческий геном содержит от 600 до 2000 ISGs [34], индукции даже нескольких ISGs может быть достаточно для подавления репликации вируса [27].

Вторая линия противовирусной защиты клетки активируется в ответ уже на репликацию вируса и включает синтез IFN. Во время этой реакции осуществляется индукция IRF1, IRF3 и синтез IFN- β . IFN- β связывается с рецепторами IFN и запускает каскад реакций, итогом которых является индукция IRF7 [14], после чего IRF3 и IRF7 уже совместно усиливают секрецию IFN- α/β . Это приводит к дополнительной стимуляции ISGs и усилению секреции IFN, которые препятствуют дальнейшей репликации вируса. В частности, ранняя секреция IFN- α и IFN- β коррелирует с устойчивостью к HSV [7]. Линии мышей, лишенных IFN- α/β -рецепторов, характеризуются повышенным уровнем репликации вирусных частиц, что ведёт к быстрому прогрессированию HSV, что, возможно, влияет на частоту рецидивов HSV [25]. Однако у мышей этой же линии была выявлена достаточная секреция антител, продуцируемых Т-хелперами

1-го типа (Th1) [28]. Высокая концентрация IFN регулирует дифференцировку от Th0 к Th1, а также потенцирует активность Th1. Интересно, что на Th1 под действием IFN экспрессируются рецепторы хемокинов, в частности, CXCL9 и CXCL10 (индуцированные IFN- γ пептиды-9/10, IP-9/10) [16, 17]. В исследовании Т. Р. Salazar-Mather et al. (2002) было обнаружено, что при дефиците CXCL9 или CXCL10 у мышей наблюдалась повышенная чувствительность к генитальному HSV по сравнению с контрольной группой, что, возможно, связано со снижением оптимального количества натуральных киллеров и HSV-специфических CD8⁺Т-клеток в отсутствие CXCL9 или CXCL10 [30].

Каскад реакций, запускаемых после активации TLRs, включает в себя интерлейкин-1-связывающую киназу 4 (IRAK-4). Однако есть исследования, в которых у IRAK-4-дефицитных пациентов с HSV выявлен полноценный противовирусный ответ. Это объясняется разными механизмами активации: TLR3- и TLR4-зависимым и/или TLR-независимым производством IFN. В частности, продукция IFN посредством активации TLR7, TLR8 и TLR9 осуществляется только через IRAK-4 и соответственно при дефиците IRAK-4 не может быть эффективной. С другой стороны, у IRAK-4-дефицитных пациентов противовирусный ответ может быть осуществлен TLR3/4-зависимой продукцией IFN [36].

Установлено, что для передачи сигналов через TLRs необходим мембранный белок UNC93B1 [1, 3]. Например, у Unc93B1-дефицитных пациентов были обнаружены дефекты в передаче сигналов с TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9. Дефицит UNC93B1 также связывают со вспышками энцефалита [4]. Кроме того, дефицит гена UNC93B1, вызванный аутосомно-рецессивной мутацией, приводит к нарушению продукции IFN- α , β и λ [2].

Однако HSV имеет ряд механизмов, позволяющих снизить индукцию воспалительного ответа. Например, белки семейства ICP (infected cell protein), которые являются белками ранней фазы репликации HSV, активируют экспрессию вирусных генов HSV путем дестабилизации провоспалительных генов на уровне мРНК (матричная РНК) [19]. В частности, ICP27 подавляет индукцию цитокинов с участием IRF3 в HSV-инфицированных макрофагах и дендритных клетках человека [12, 17], а также в эмбриональных фибробластах [24]. ICP0 ингибирует активацию IRF-3 и IRF7 [5] и тем самым дополнительно ограничивает образование IFN- β [11, 18, 20].

Кроме того, ICP0, возможно, является причиной деградации белка IFI16 (IFN-индуцируемый белок) [32]. Белок IFI16 вовлечен в индукцию IFN I типа и CXCL10 на эпителиальных клетках в ответ на HSV-1 [6, 32]. Первоначально IFI16 был описан как внутриклеточный рецептор [32], но недавно его присутствие было выявлено в ядре инфицированных клеток. IFI16 может активировать нуклеарный фактор каппа-В (NF-κB) [13]. Какая концентрация IFI16 необходима для индукции адекватного иммунного ответа, остается неясным, так как снижение активности NF-κB отмечено и при уменьшении количества IFI16 [26], и при очень высоких концентрациях IFI16 [3]. IFI16 распознает HSV-1 после высвобождения вирусной ДНК и активирует IRF3, вызывая его накопление в ядре [8]. В исследовании Gariano G.R. et al. (2012) установлено, что IFI16 является фактором ограничения репликации HSV 1 и 2 типов [8]. Поэтому возможность ICP0-опосредованной деградации белка IFI16 является одним из механизмов, позволяющих HSV реплицироваться.

Недавно обнаружен РНК-связывающий белок оболочки HSV – US11. Установлено, что он связывается с цитоплазматическими РНК-геликазами RIG-I и MDA-5 (продукт гена 1, индуцируемого ретиноевой кислотой и продукта гена 5, ассоциированного с дифференцировкой меланомы) и препятствует активации NF-κB и, возможно, IRF3, предотвращая их фосфорилирование и димеризацию. Кроме того, US11 может ингибировать продукцию IFN-β, вызывая избыточную экспрессию MDA-5 [35].

Однако система врожденного иммунитета организма хозяина обладает механизмами, способными ограничивать ингибирующее действие некоторых вирусных белков, в частности, ICP0. Так, много исследований посвящено семейству внутриклеточных рецепторов к ДНК-рецепторам DAI (DNA-dependent activator of IFN-regulatory factors). DAI инициируют секрецию IFN через активацию NF-κB и IRF3 [29]. Механизм, посредством которого DAI активирует NF-κB, включает набор протеинкиназ – receptor-interacting protein 1 (RIP1) и receptor-interacting protein 3 (RIP3) [33]. RIP3 действует совместно с RIP1, однако NF-κB не только функционирует в отсутствие RIP3 [21], но RIP3 может ингибировать RIP1-индуцированную активацию NF-κB [15]. В частности, в последнее время взаимодействие DAI с RIP3 связывают с вирус-опосредованным некрозом клеток [33], а также с их анти-HSV активностью. Например, при мутации DAI усиливается репликация HSV

дикого типа, а избыточная экспрессия DAI ингибирует репликацию HSV дикого типа. Так же DAI, возможно, ограничивает деградацию белка IFI16 и ингибирует активацию белка ICP0 [31]. Таким образом, вполне вероятно, что DAI действует как фактор рестрикции, который подавляет репликацию вирусных геномов, в частности, HSV.

В данном обзоре представлены новые данные литературы о некоторых особенностях TLR-опосредованного врожденного противовирусного иммунитета. Несмотря на постоянное пополнение данных о молекулярных механизмах, управляющих распознаванием и регуляцией врожденного иммунитета, остается еще много противоречивых вопросов, ответы на которые позволят разработать лечебные и профилактические подходы, в том числе вакцинацию против HSV, которые будут нацелены на обеспечение эффективной защиты иммунной системы человека.

Грант Российского фонда фундаментальных исследований №12-04-32165 «Роль экспрессии Толл-подобных рецепторов в рецидивировании генитального герпеса» (2012–2013 гг).

Список литературы/References

1. Bettina L. UNC93B1 mediates differential trafficking of endosomal TLRs // *eLife Sci*, Jan. – 2013. Vol. 2. – P. 2:e00291.
2. Brinkmann M.M. UNC93B1 delivers nucleotide-sensing Toll-like receptors to endolysosomes // *Nature*. – 2008. Vol. 52. – P. 234–238.
3. Caposio P.F. A novel role of the interferon-inducible protein IFI16 as inducer of proinflammatory molecules in endothelial cells // *J. Biol. Chem.* – 2007. – Vol. 282. – P. 33515–33529.
4. Casrouge A. Herpes simplex virus encephalitis in human UNC-93B deficiency // *Science*. – 2006. Vol. 314. – P. 308–312.
5. Collins S. E. Innate cellular response to virus particle entry requires IRF3 but not virus replication // *Journal of Virology*. – 2004. – Vol. 78. – P. 1706–1717.
6. Conrady C. D. Resistance to HSV-1 infection in the epithelium resides with the novel innate sensor IFI-16 // *Mucosal Immunol.* – 2010. – Vol. 5. – P. 173–183.
7. Ellermann-Eriksen S. Macrophages and cytokines in the early defence against herpes simplex virus // *Virology J.* – 2005. – Vol. 3, № 2. – P. 59–89.
8. Gariano G.R. The intracellular DNA sensor IFI16 gene acts as restriction factor for human cytomegalovirus replication // *PLoS Pathog.* – 2012. – Vol. 11. – P. 119–130.
9. Global strategy for the prevention and control of sexually transmitted infections: 2006 – 2015. Breaking the chain of transmission (World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research) Available at: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/9789241563475/en/> (accessed 24 December 2013).
10. Grandvaux N. Transcriptional profiling of interferon regulatory factor 3 target genes: direct involvement in the regulation of interferon-stimulated genes // *Journal of Virology*. – 2002. – Vol. 76. – P. 5532–5539.
11. Harle P. The immediate-early protein ICP0 is essential for the resistance of herpes simplex virus to interferon-alpha/beta // *Journal of Virology*. – 2002. – Vol. 293. – P. 295–304.

12. Johnson K. E. Role for herpes simplex virus 1 ICP27 in the inhibition of type I interferon signaling // *Virology*. – 2008. – Vol. 374. – P. 487–494.
13. Kerur N. IFI16 acts as a nuclear pathogen sensor to induce the inflammasome in response to Kaposi Sarcoma-associated herpesvirus infection // *Cell Host Microbe*. – 2011. – Vol. 9. – P. 363–375.
14. Leonard W.J. Role of Jak kinases and STATs in cytokine signal transduction // *Int. J. Hematol.* – 2001. – Vol. 73. – P. 271–277.
15. Loeuillet F. Mycobacterium tuberculosis Subverts Innate Immunity to Evade Specific Effectors Corinne // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 177. – P. 6245–6255.
16. Melchjorsen J. Induction of cytokine expression by herpes simplex virus in human monocyte-derived macrophages and dendritic cells is dependent on virus replication and is counteracted by ICP27 targeting NF-kappaB and IRF-3 // *J Gen Virol.* – 2006. – Vol. 87. – P. 1099–1108.
17. Melchjorsen J. Sensing herpes: more than toll // *Rev Med Virol.* – 2012. – Vol. 22. – P. 106–121.
18. Melroe G.T. Herpes simplex virus 1 has multiple mechanisms for blocking virus-induced interferon production // *Journal of Virology*. – 2004. – Vol. 78. – P. 8411–8420.
19. Mogensen T. H. Suppression of proinflammatory cytokine expression by herpes simplex virus type 1 // *Journal of Virology*. – 2004. – Vol. 78. – P. 5883–5890.
20. Mossman K.L. Herpes simplex virus ICP0 mutants are hypersensitive to interferon // *Journal of Virology*. – 2000. – Vol. 74. – P. 2052–2056.
21. Newton K. Kinase RIP3 Is Dispensable for Normal NF-kBs, Signaling by the B-Cell and T-Cell Receptors, Tumor Necrosis Factor Receptor 1 and Toll-Like Receptors 2 and 4 // *Mol. Cell. Biol.* – 2004. – Vol. 24. – P. 1464–1469.
22. Noyce R.S. Identification of a novel pathway essential for the immediate-early, interferon-independent antiviral response to enveloped virions // *Journal of Virology*. – 2006. – Vol. 80. – P. 226–235.
23. Pujades R. Herpes simplex virus type 2 infection increases HIV incidence: a prospective study in rural Tanzania // *AIDS*. – 2002. – Vol. 16. – P. 451–462.
24. Rasmussen S.B. Type I IFN production during herpes simplex virus infection is controlled by cell-type specific viral recognition through TLR9 the MAVS pathway and novel recognition systems // *Journal of Virology*. – 2007. – Vol. 81. – P. 13315–13324.
25. Seppänen M. Subtly Impaired Humoral Immunity Pre-disposes to Frequently Recurring Genital Herpes Simplex Virus Type 2 Infection and Herpetic Neuralgia // *The Journal of Infectious Disease*. – 2006. – Vol. 194, № 5. – P. 571–578.
26. Sponza S. M. Role of the interferon-inducible IFI16 gene in the induction of ICAM-1 by TNF-alpha // *Cell. Immunol.* – 2009. – Vol. 257. – P. 55–60.
27. Susan E. Collins. Innate Cellular Response to Virus Particle Entry Requires IRF3 but Not Virus Replication // *Journal of Virology*. – 2004. – Vol. 78. – P. 1706–1717.
28. Svensson A. Role of IFN-alpha/beta signaling in the prevention of genital herpes virus type 2 infection // *Journal of Reproductive Immunology*. – 2007. – Vol. 74. – P. 114–123.
29. Takaoka A. DAI is a cytosolic DNA sensor and an activator of innate immune response // *Nature*. – 2007. Vol. 448. – P. 501–505.
30. Thais P. Type I interferons regulate inflammatory cell trafficking and macrophage inflammatory protein 1 α delivery to the liver // *J Clin Invest*. 2002; Vol. 110. – P. 321–330.
31. Thanh H. DNA Sensing-Independent Inhibition of Herpes Simplex Virus 1 Replication by DAI/ZBP1 // *Journal of Virology*. – 2013. – Vol. 87. – P. 3076–3086.
32. Unterholzner L. IFI16 is an innate immune sensor for intracellular DNA // *Nature Immunology*. – 2010. – Vol. 11. – P. 997–1004.
33. Upton J. Virus inhibition of RIP3-dependent necrosis // *Cell Host. Microbe*. – 2010. – Vol. 7. – P. 302–313.
34. Veer M. J. Functional classification of interferon-stimulated genes identified using microarrays. *J. Leukoc. Biol.* – 2001. – Vol. 69. – P. 912–920.
35. Xing J. Herpes simplex virus 1 tegument protein US11 down modulates the RLR signaling pathway via direct interaction with RIG-I and MDA-5 // *Journal of Virology*. – 2012. – Vol. 86. – P. 3528–3540.
36. Yang K. Human TLR 7-, 8- and 9-mediated induction of IFN-alpha/beta and lambda is IRAK-4-dependent and redundant for protective immunity to viruses // *Immunity*. – 2005. – Vol. 23. – P. 465–78.

Рецензенты:

Пахомов С.П., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Белгородского государственного национального исследовательского университета, ФГАУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород;

Орлова В.С., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Белгородского государственного национального исследовательского университета, ФГАУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород.

Работа поступила в редакцию 30.12.2013.