

# Uloga virusa HSV-1 i HSV-2 u razvoju karcinoma glave i vrata

---

**Tomac, Matej Vjekoslav**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:453309>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-11**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



Sveučilište u Zagrebu  
Prirodoslovno-matematički fakultet  
Biološki odsjek

Matej Vjekoslav Tomac

**Uloga virusa HSV-1 i HSV-2  
u razvoju karcinoma glave i  
vrata**

**The role of HSV-1 and HSV-2  
viruses in the development of  
head and neck cancer**

Završni rad

Zagreb, 2021.

Ovaj rad izrađen je na Zavodu za molekularnu biologiju Biološkog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta u Zagrebu, pod voditeljstvom izv. prof. dr. sc. Petre Korac.

## **Sadržaj:**

<b>1. Uvod.....</b>	<b>1</b>
<b>2. Karakteristike virusa HSV-1 i HSV-2.....</b>	<b>4</b>
<b>2.1. Struktura virusa.....</b>	<b>4</b>
<b>2.2. Infektivni ciklus virusa.....</b>	<b>7</b>
<b>2.3. Liječenje i prevencija.....</b>	<b>11</b>
<b>3. Virusi HSV-1 i HSV-2 u karcinogenezi.....</b>	<b>15</b>
<b>3.1. Virus HSV-1 u etiologiji karcinoma glave i vrata.....</b>	<b>15</b>
<b>3.2. Virus HSV-2 u etiologiji karcinoma vrata maternice.....</b>	<b>18</b>
<b>3.3. Uloge virusa HSV-1 i HSV-2 u karcinogenezi.....</b>	<b>20</b>
<b>4. Zaključak.....</b>	<b>23</b>
<b>5. Literatura.....</b>	<b>24</b>
<b>6. Sažetak.....</b>	<b>29</b>
<b>7. Summary.....</b>	<b>30</b>
<b>8. Životopis.....</b>	<b>31</b>

**Kratice korištene u završnom radu:**

ACV- aciklovir,

co- genom virusa, od engl. *core*,

cp- kapsida, od engl. *capsid*,

dl- dvolančana, od engl. *double stranded*,

gB- glikoprotein B, od engl. *glycoprotein B*,

gC- glikoprotein C, od engl. *glycoprotein C*,

gD- glikoprotein D, od engl. *glycoprotein D*,

gH-L- glikoprotein H-L, od engl. *glycoprotein H-L*,

HIV- virus ljudske imunodeficijencije, od engl. *human immunodeficiency virus*,

HPV- ljudski papiloma virus, od engl. *human papillomavirus*,

HSV-1- Herpes simplex virus tip 1, od engl. *Herpes simplex virus type 1*,

HSV-2- Herpes simplex virus tip 2, od engl. *Herpes simplex virus type 2*,

HVEM- medijatorski protein za ulazak HSV virusa u stanicu, od engl. *Herpes virus entry mediator*,

LAT- transkripti kod virusa HSV-1 i HSV-2 vezani uz latentni ciklus, od engl. *latency-associated transcripts*,

MAG- glikoprotein povezan s mijelinom, od engl. *myelin-associated glycoprotein*,

miRNA- mikroRNA, od engl. *microRNA*

NF- $\kappa$ B- jezgrin faktor  $\kappa$ B, od engl. *nuclear factor  $\kappa$ B*,

NGF- faktor rasta živaca, od engl. *nerve growth factor*,

NMHC-IIA- nemišićni teški lanac miozina IIA, od engl. *non-muscle myosin heavy chain IIA*

PILR $\alpha$ - receptor sličan imunoglobulinu  $\alpha$ , od engl. *paired-immunoglobulin like receptor  $\alpha$* ,

PML- protein promijeločne leukemije, od engl. *promyelocytic leukemia protein*,

UL-26- regija unutar genoma virusa HSV-1, od engl. *unique long sequence 26*,

US-3- regija unutar genoma virusa HSV-1 i HSV-2, od engl. *unique short sequence 3*,

vhs- protein tegumenta virusa HSV-1 i HSV-2, od engl. *virion host shutoff*,

WHO- Svjetska zdravstvena organizacija, od engl. *World Health Organization*.

## 1.Uvod

Virus herpes simpleks tipa 1 (HSV-1) i virus herpes simpleks tipa 2 (HSV-2) pripadaju porodici *Herpesviridae* (naziv dolazi od grčke riječi herpes što znači „šuljati se” odnosno „uvlačiti se”). Ta se porodica virusa izdvaja od ostalih po zajedničkim karakteristikama poput građe viriona koji se sastoji od ikozaedarske kapside, globularnih proteina raznih funkcija koji se nalaze izvan kapside i čine tegument te ovojnice koja obavija cijelu infektivnu česticu. Unutar kapside je smještena dvolančana DNA koja predstavlja genom virusa te zajedno s kapsidom obuhvaća nukleokapsidu (Roizman 1982). Globularni proteini unutar tegumenta su najčešće proteini važni za replikaciju, uspostavu infektivnog ciklusa te sastavljanje infektivne čestice. Porodica *Herpesviridae* dijeli se na tri potporodice: *Alphaherpesvirinae*, *Betaherpesvirinae* i *Gammaherpesvirinae*. Ta se klasifikacija temelji na sličnosti u sekvenciji genoma te funkciji virusnih proteina, a na to se nadovezuju osnovna biološka svojstva virusa (Riaz i sur., 2017). Potporodicu *Alphaherpesvirinae* čine virusi koji se intenzivno repliciraju (imaju kratko replikacijsko vrijeme) te su virioni izrazito citolitički za stanice domaćina kojeg inficiraju (Roizman 1982). Ta potporodica inficira širok spektar domaćina, a virusi se prilikom perioda latencije najčešće zadržavaju u osjetilnim neuronima (Riaz i sur. 2017). U *Betaherpesvirinae* spadaju virusi poput *Citomegalovirusa*, a za tu je potporodicu karakterističan duži replikacijski ciklus. *Gammaherpesvirinae*, kao i *Alphaherpesvirinae*, imaju širok spektar domaćina koje mogu zaraziti, a najpoznatiji virus unutar te potporodice je virus Epstein-Barr (Roizman 1982). Danas se zna da postoji otprilike 200 različitih vrsta virusa unutar porodice *Herpesviridae* međutim nisu sve vrste jednako istražene niti opisane (Riaz i sur. 2017). U tablici 1. navedene su neke od najvažnijih karakteristika najraširenijih virusa unutar porodice *Herpesviridae* (Grinde 2013). Iako je sama porodica *Herpesviridae* među najraširenijima u prirodi, prema zastupljenosti se izdvajaju virusi HSV-1 i HSV-2. Ti virusi spadaju u potporodicu *Alphaherpesvirinae* te se oba virusa najčešće očituju asimptomatskom zarazom. Ipak, rijetke komplikacije koje nastaju zbog zaraze mogu biti smrtonosne i imati dugoročne posljedice (WHO 2021).

Tablica 1. Glavne karakteristike pojedinih virusa unutar porodice *Herpesviridae* (preuzeto i prilagođeno iz: Grinde 2013).

Trivijalni naziv	Formalni naziv	Potporodica	Simptomi zaraze	Ciljne stanice	Mjesta uspostave latencije
Herpes simplex virus tip 1	Ljudski herpesvirus tip 1	Alpha	rane oko usta/na usnicama, keratitis, encefalitis	epitelne stanice	osjetilni neuroni i trograni gangliji
Herpes simplex virus tip 2	Ljudski herpesvirus tip 2	Alpha	rane oko usta/na usnicama, rane oko spolnog organa	epitelne stanice	osjetilni neuroni i trograni gangliji
Varicella zoster virus	Ljudski herpesvirus tip 3	Alpha	rane oko usta/na usnicama, plikovi poput vodenih kozica	epitelne stanice	osjetilni neuroni i trograni gangliji
Epstein-Barr virus	Ljudski herpesvirus tip 4	Gamma	groznica, osip, upala grla	epitelne stanice i B limfociti	B limfociti
Citomegalovirus	Ljudski herpesvirus tip 5	Beta	groznica, osip, upala grla	epitelne stanice, limfociti i monociti	monociti, limfociti
Roseola virus	Ljudski herpesvirus tip 6A i 6B	Beta	trodnevna groznica	T-limfociti	razni leukociti
Roseola virus	Ljudski herpesvirus tip 7	Beta	trodnevna groznica	T-limfociti	T-limfociti, epitelne stanice
Herpes virus povezan s Kaposijevim sarkomom	Ljudski herpesvirus tip 8	Gamma	Kaposijev sarkom	Limfociti i epitelne stanice	B-limfociti

Virus HSV-1, koji se ponekad naziva i „oralni herpes”, je visokozarazan virus koji se uglavnom prenosi preko bliskog kontakta licem u lice. Zaraza se očituje pojavom rana na licu i oko usta, ali rijetko i oko spolnog organa. 2016. godine je zabilježeno da je oko 3,7 milijardi ljudi na svijetu bilo zaraženo ovim virusom i to najčešće u dobnoj skupini između 15. i 49. godine. Iako još nisu poznate sve komplikacije prouzrokovane ovim virusom, u vrlo rijetkim slučajevima



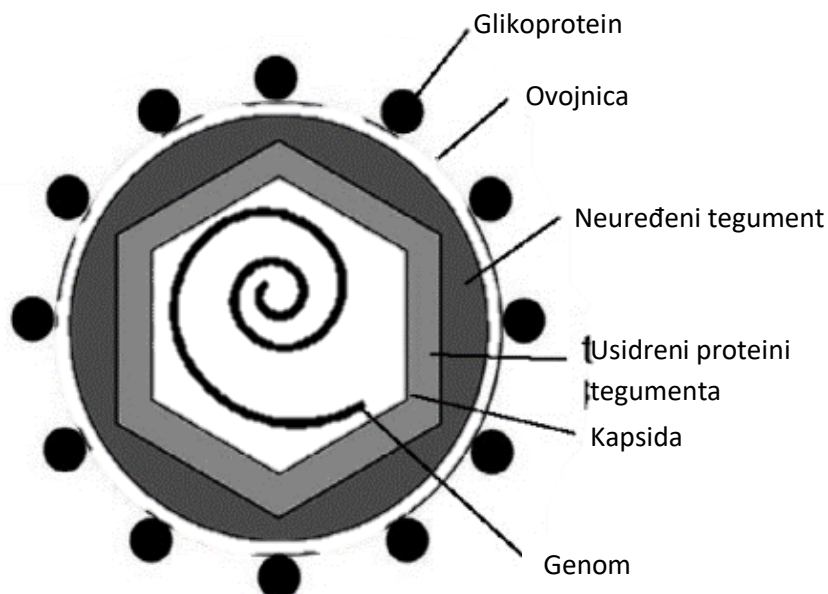
može djelovati na središnji živčani sustav (uzrokovati encefalitis) ili oči (uzrokovati upalu oka), a kod novorođenčadi može izazvati i smrt (WHO 2021).

Virus HSV-2 prenosi se isključivo spolnim putem pa se naziva i „genitalni herpes”. Unatoč tome što je slabije raširen od virusa HSV-1 (zaraza je zabilježena kod 491 milijuna ljudi između 15. i 49. godine prema podacima iz 2016. godine), svejedno predstavlja globalni problem. Virus HSV-2 se, kao i HSV-1, očituje pojavom rana oko spolnog organa, a istovremeno povećava mogućnost zaraze virusom HIV-a. Kod osoba zaraženih virusima HIV-a i HSV-2 višestruko se povećava mogućnost meningoencefalitisa, pneumonitisa i drugih bolesti (WHO 2021).

## 2. Karakteristike virusa HSV-1 i HSV-2

### 2.1. Struktura virusa

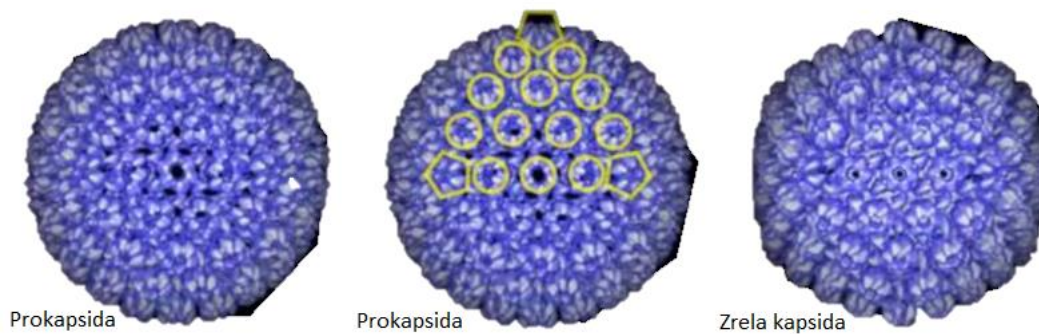
Virusi HSV-1 i HSV-2, kao i drugi virusi iz porodice *Herpesviridae* koji inficiraju ljudske stanice, dijele sličnu osnovnu strukturu infektivne čestice. Unutar kapside nalazi se dvolančana DNA veličine 130.000 do 250.000 parova baza. Nukleokapsida ima ikozaedarsku strukturu te je obavijena proteinskim slojem, tegumentom. Cijela infektivna čestica je omotana lipidnim dvoslojem sa kojeg strše glikoproteini karakteristični za pojedine vrste virusa. Na slici 1. prikazana je osnovna struktura po kojoj su prepoznatljivi virusi porodice *Herpesviridae* (Liu i Zhou 2007).



Slika 1. Osnovna struktura virusa porodice *Herpesviridae*. Dvolančana DNA obavijena je kapsidom, izvan takve nukleokapside smješten je tegument koji se sastoji od proteina vezanih na kapsidu i onih koji su raspršeni po unutrašnjosti virusa. Izvana je ovojnica koja je građena od lipidnog dvosloja i glikoproteina (preuzeto i prilagođeno iz: Liu i Zhou 2007).

Postoje tri faze sazrijevanja kapside (slika 2.) (Brown i Newcomb 2011). U fazi A kapside (faza prokapside) glavni proteini koji čine kapsidu se povezuju u labavu sferičnu strukturu. Za daljnje sazrijevanje iz prokapside u fazu B kapside potrebna je aktivnost proteaza čijim se djelovanjem

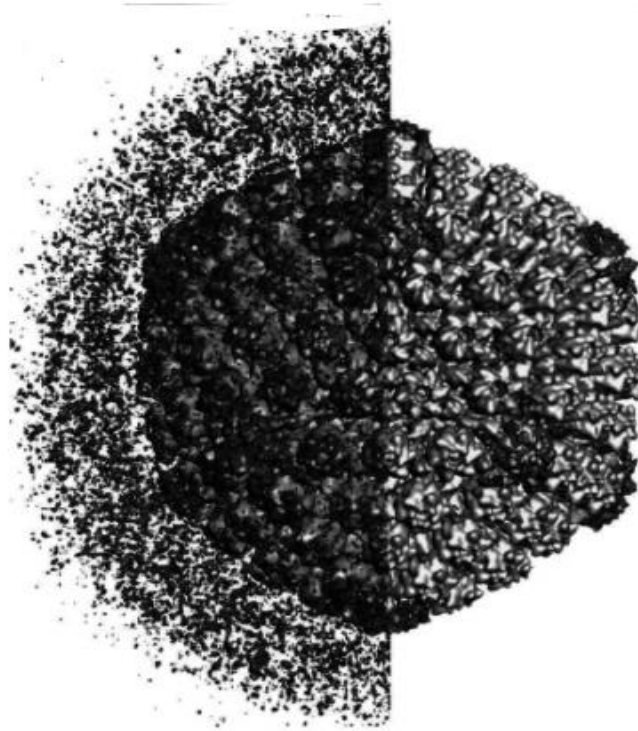
formira kapsida s oštrim rubovima. Zadnja odnosno faza C kapside uključuje premještanje genoma u kapsidu te formiranje zrele nukleokapside (Liu i Zhou 2007). Zrela kapsida, prikazana na slici 2. , se kod infektivne čestice sastoji od 162 kapsomere, uglavnom pentamernih i heksamernih proteina, koje se umrežuju u složenu i čvrstu strukturu. (Brown i Newcomb 2011).



Slika 2. Sazrijevanje kapside infektivne čestice virusa HSV-1. Od prokapside prema zreloj kapsidi vidi se postupni prijelaz iz zaobljenog oblika u oblik s naglašenim rubovima. Žutim kružićima i pentoidima su označeni različiti strukturni proteini kapside koji se umrežuju prilikom sazrijevanja ( preuzeto i prilagođeno iz: Brown i Newcomb 2011).

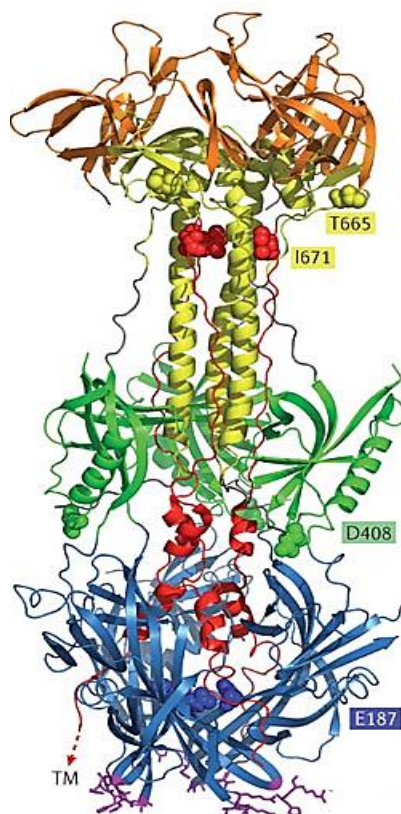
Geni za proteaze koje sudjeluju u formiranju zrele kapside evolucijski su očuvani kod svih herpesvirusa (Brown i Newcomb 2011). Njihovom inaktivacijom ne može doći do sazrijevanja prokapside u zrelu kapsidu, a time ne može nastati niti funkcionalna infektivna čestica (Liu i Zhou 2007).

Tegument je dio infektivne čestice koji se nalazi između ovojnice i nukleokapside te sadrži veći dio proteina unutar samog viriona (slika 3.) (Liu i Zhou 2007). Ima važnu ulogu u uspostavi zaraze te sastavljanju infektivnih čestica (Guo i sur. 2010). Virus HSV-1 sadrži 20-ak proteina u tegumentu koji imaju ulogu u regulaciji transkripcije gena prilikom zaraze, pakiranju genoma u kapsidu viriona te degradaciji transkripata domaćina. Interakcija između tegumenta i određenih dijelova nukleokapside omogućena je pomoću dodatnih strukturnih proteina. Ta interakcija omogućuju sidrenje nekih proteina tegumenta za nukleokapsidu. U tegumentu se mogu naći i molekule spermidina čija je uloga stabilizacija negativnog naboja virusne DNA tijekom replikacije virusa (Liu i Zhou 2007).



Slika 3. Tegument i nukleokapsida infektivne čestice virusa HSV-1. Dijelovi tegumenta su raspršeni između nukleokapside i ovojnice dok su drugi dijelovi vezani uz nukleokapsidu (preuzeto iz: Liu i Zhou 2007).

Ovojnica se sastoji od fosfolipidnog dvosloja i glikoproteina (Liu i Zhou 2007). Glikoproteini imaju važnu ulogu u prepoznavanju receptora na površini domaćinske stanice. Kod virusa HSV-1 i HSV-2 radi se o 5 glikoproteina (gB, gC, gD i heterodimeru gH-gL), a receptor je heparanski sulfat (Krishnaraju i sur. 2021). Iako glikoproteini po svojoj brojnosti, funkciji te strukturi zadržavaju slične karakteristike kod HSV-1 i HSV-2, glikoprotein G pokazuje dovoljnu različitost u antigenima da se može koristiti u serološkim istraživanjima za razlikovanje oba virusa (Wald i Ashley-Morrow 2002). Glikoprotein B se isto često koristi u serološkim istraživanjima za određivanje zaraze virusom HSV-1 ili HSV-2 (slika 4.) (Connolly i sur. 2011). Svaki glikoprotein koji sudjeluje u procesu ulaska virusa HSV-1 i HSV-2 u domaćinsku stanicu pokazuje sposobnost da se veže na više različitih receptora što daje virusu širi raspon stanica na koje se može vezati. Postoji i mogućnost da ti virusi uspostave zarazu bez glikoproteina, ali je tada ulazak virusne DNA u stanicu neefikasan (Connolly i sur. 2011).



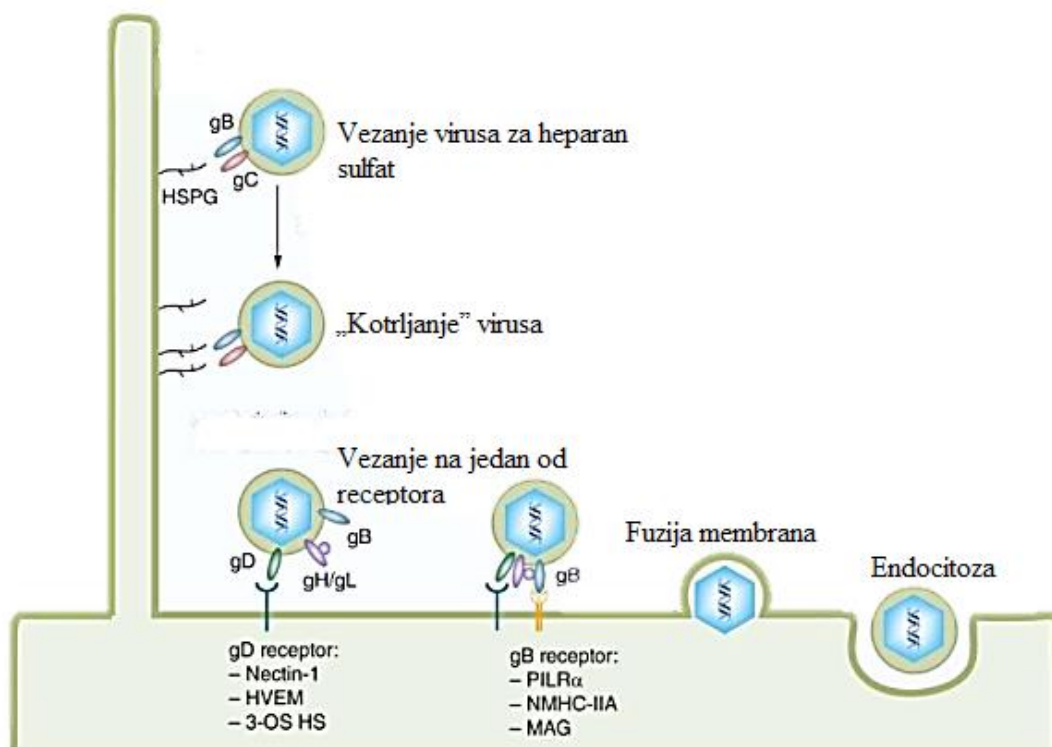
Slika 4. Glikoprotein B kod virusa HSV-1 s pripadnim domenama. Glikoprotein B jedan od glikoproteina koji sudjeluje u prepoznavanju receptora na površini domaćinske stanice te se često koristi u serološkim istraživanjima za određivanje zaraze virusom HSV-1 ili HSV-2 (preuzeto i prilagođeno iz: Connolly i sur. 2011).

## **2.2. Infektivni ciklus virusa**

Virusi HSV-1 i HSV-2, s obzirom na infektivni ciklus koji se može razdijeliti na litički i latentni ciklus, imaju niz prilagodbi na domaćina u kojem obitavaju. Jedna od njih je da se rijetko reaktiviraju, izazivaju simptome (rane oko usta ili spolnog organa) koji im pomažu u prijenosu na sljedećeg domaćina te efikasno koriste različite puteve prijenosa između stanica poput aksona. Isto tako, osobe koje ne pokazuju nikakve simptome zaraze mogu prenijeti viruse HSV-1 i HSV-2 što dodatno olakšava prijenos virusa na sljedećeg domaćina (Grinde 2013). Virus HSV-1 i HSV-2 uspostavljaju infektivni ciklus uglavnom u osjetilnim neuronima (Agelidis i Shukla 2015).

Infektivni ciklus (slika 5.) započinje vezanjem infektivne čestice za odgovarajući receptor domaćinske stanice. Glikoprotein C prvi uspostavlja kontakt s proteglikanom heparanskim

sulfatom koji strši s domaćinske stanice. U slučaju da glikoprotein C ne može obavljati funkciju uspostave kontakta s domaćinskom stanicom, glikoprotein B preuzima tu ulogu. Sljedeći korak uključuje kretanje virusa do tijela neurona pomoću nitastih struktura na površini stanice, filopodija. Glikoprotein D vezanjem na jedan od triju receptora (nektin-1, modificirani heparan sulfat ili HVEM) potiče promjenu svoje konformacije te time omogućava formiranje fuzijskog kompleksa koji uključuje glikoproteine B i H-L. Glikoprotein B na površini stanice ima koreceptore (PILR $\alpha$ , NMHC-IIA ili MAG), a vezanjem na njih potiče fuziju ovojnice virusa i membrane neurona te ubacivanje nukleokapside zajedno s nekim proteinima tegumenta u neuron (Agelidis i Shukla 2015). Osim fuzije mebrana postoji i mogućnost da se infektivna čestica unese u neuron kroz proces endocitoze koristeći iste glikoproteine osim glikoproteina C, slično kao i kod fuzije membrana. Nakon formiranja endosoma dolazi do prodiranja nukleokapside u citosol (Nicola i Straus 2004). Smatra se da virus može alternirati između ova dva puta ovisno o receptorima na domaćinskoj stanici (Agelidis i Shukla 2015).



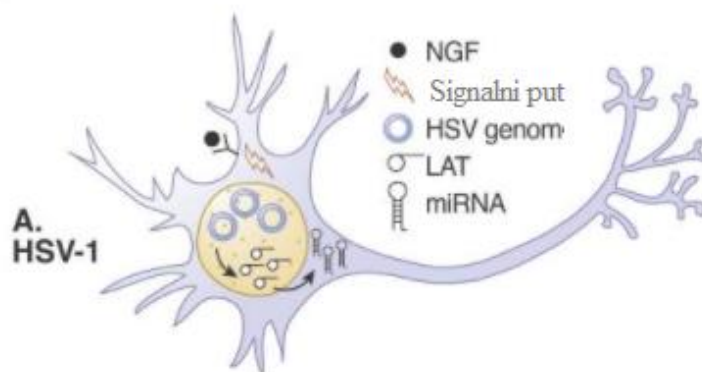
Slika 5. Mehanizam ulaska virusa HSV-1 i HSV-2 u stanicu domaćina pomoću odgovarajućih glikoproteina i staničnih receptora. Virus prvo uspostavlja kontakt s heparanskim sulfatom te se tada u procesu „kotrljanja” kreće do tijela neurona. Tu dolazi do prepoznavanja receptora i

fuzije membrana. U završnom koraku nukleokapsida i određeni proteini tegumenta prodiru u stanicu (preuzeto i prilagođeno iz: Agelidis i Shukla 2015).

Nukleokapsida se dalje prenosi do jezgre, a u tom putu joj potpomaže dinein-dinaktinski proteinski kompleks (Salameh i sur. 2012). Proteini tegumenta isto tako imaju ulogu u prijenosu nukleokapsida do jezgre, prije svega tako da degradiraju transkripte domaćina koji bi mogli ometati infektivni ciklus virusa te potiču ekspresiju nekih virusnih gena vezanih uz replikaciju (Liu i Zhou 2007). Jednom kada se nukleokapsida veže za jezgrine pore kroz njih se ubacuje virusni genom u jezgru (Salameh i sur. 2012). U jezgri se zaustavlja ekspresija svih virusnih gena osim onih važnih za replikaciju (Roizman i Taddeo 2007). Sam proces replikacije uključuje virusnu DNA-polimerazu, virusnu helikazu, virusni protein koji se veže na jednolančanu DNA te virusni protein koji se veže na mjesto inicijacije replikacije. Ti proteini su ključni u replikaciji virusne DNA, a uz njih se mogu koristiti i dijelovi mašinerije za replikaciju domaćina te ako dođe do oštećenja virusne DNA prilikom replikacije i dijelovi mašinerije za popravak DNA domaćina (Salameh i sur. 2012). Za nastanak novih infektivnih čestica potrebno je ponovno sazrijevanje zrelih kapsida i formiranje tegumenta te premještanje genoma virusa u kapsidu (Liu i Zhou 2007). Premještanje virusne DNA u kapsidu odvija se sličnim mehanizmom kao i pakiranje DNA u glavu bakteriofaga (Zhou i sur. 1999). Prilikom izlaska nukleokapsida i tegumenta iz jezgre započinje formiranje ovojnice, a proces se dovršava izlaskom virusa iz stanice pa je sastav lipida ovojnice često raznovrstan (Liu i Zhou 2007). Postoji više mehanizama kojima se novoformirana infektivna čestica može širiti u druge stanice poput fuzije inficirane i neinficirane stanice, transporta preko aktinskih struktura ili preko sinapsi. Svi ti mehanizmi omogućuju virusu da izbjegne imunostani sustav domaćina i potroši vrlo malo vremena u daljnjem širenju te tako ostane „skriven” unutar domaćina (Salameh i sur. 2012). Novoformirane čestice mogu se prenijeti do drugih osjetljivih neurona ili epitelne stanice te dalje replicirati. Citolitička aktivnost novoformiranih infektivnih čestica u epitelnim stanicama izaziva pojavu rana na određenom dijelu tijela domaćina ovisno o mjestu zaraze (Brown 2017).

Iako nije skroz razjašnjeno što točno potiče viruse HSV-1 i HSV-2 da uspostave latentni ciklus, smatra se da vrsta neurona u tome ima ulogu. U trogranim ganglijima, koji su dio trogranog živca, uočeno je da kod virusa HSV-1 dolazi do uspostave latentnog, a ne litičkog ciklusa (Penkert i Kalejta 2011). Smatra se da u takvim strukturama živčanoga sustava dolazi do degradacije proteina tegumenta uključenih u ekspresiju gena litičkog ciklusa (Nicoll i sur. 2012). Prilikom uspostave latentnog ciklusa virusna DNA se namota oko histona te

cirkularizira. Replicira se pomoću domaćinske DNA-polimeraze, a ekspresija svih gena litičkog ciklusa je utišana. Ekspresija ostalih virusnih gena je minimalna (Grinde 2013). Jedini geni koji se eksprimiraju su geni *LAT* koji kodiraju transkripte različitih veličina. Iako još nema konsenzusa oko uloge ovih molekula RNA njihova funkcija je vjerojatno značajna jer su jedini geni koji se eksprimiraju u latentnom ciklusu (Nicoll i sur. 2012). Pretpostavlja se da bi mogli imati ulogu u reaktivaciji litičkog ciklusa koji se najčešće reaktivira zbog faktora poput UV-zračenja, fizičkog i emocionalnog stresa, zaraze nekim drugim patogenom ili oštećenja DNA i aktivacije mašinerije za popravak DNA domaćina (Brown 2017). Također, transkripti gena *LAT* pomažu u utišavanju ekspresije gena litičkog ciklusa uz već prisutne epigenetičke mehanizme domaćina (Nicoll i sur. 2012). Smatra se i da protein NGF može djelovati sinergistički s transkriptima *LAT* u sprečavanju reaktivacije litičkog ciklusa (slika 6.) (Penkert i Kalejta 2011). Uz transkripte *LAT* i protein NGF, virusi HSV-1 i HSV-2 kodiraju i više različitih malih nekodirajućih RNA koje utječu na smanjenje ekspresije virusnih gena odnosno imaju važnu ulogu u održavanju latentnog ciklusa (Nicoll i sur. 2012).

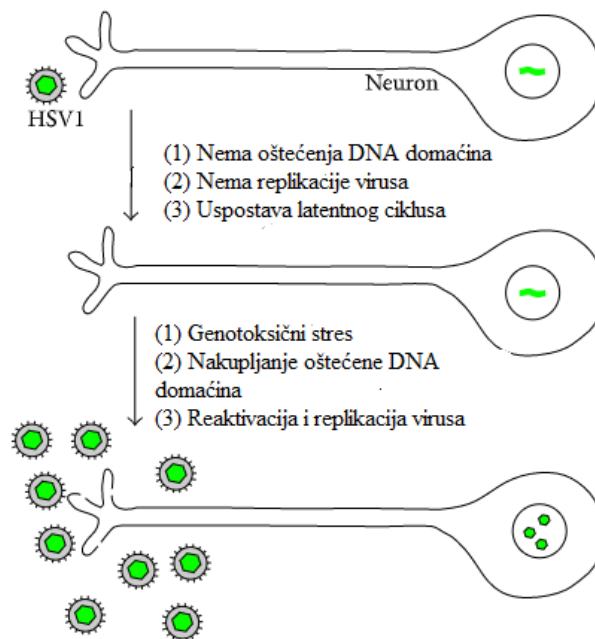


Slika 6. Održavanje latentnog ciklusa kod virusa HSV-1. Protein NGF i transkripti *LAT* djeluju sinergistički u sprečavanju replikacije virusa , a time i reaktivacije litičkog ciklusa. Vjeruje se da i nekodirajuće RNA imaju ulogu u održavanju latentnog stanja (preuzeto i prilagođeno iz: Penkert i Kalejta 2011).

Za uspostavu latencije i reaktivaciju litičkog ciklusa postoji i teorija koja govori da ravnoteža tih dvaju ciklusa ovisi o aktivaciji mašinerije za popravak DNA domaćina (slika 7.). U stanicama koje nisu dio živčanoga sustava uočeno je da prilikom ulaska DNA virusa HSV-1 dolazi do pojačane ekspresije proteina uključenih u popravak DNA domaćina. Virus HSV-1



koristi neke od tih proteina za vlastitu replikaciju i u konačnici lizira stanicu. Kod neurona nije uočena pojačana ekspresija proteina za popravak DNA prilikom ulaska DNA virusa HSV-1. Međutim, ako je DNA neurona jako oštećena dolazi do aktivacije mašinerije za popravak DNA, a upravo su neki proteini iz te mašinerije potrebni virusu HSV-1 da se reaktivira iz latentnog stanja. Ovaj princip još nije u potpunosti razjašnjen, ali daje poveznicu između izlaganja stanica stresu i reaktivacije virusa (Brown 2017).



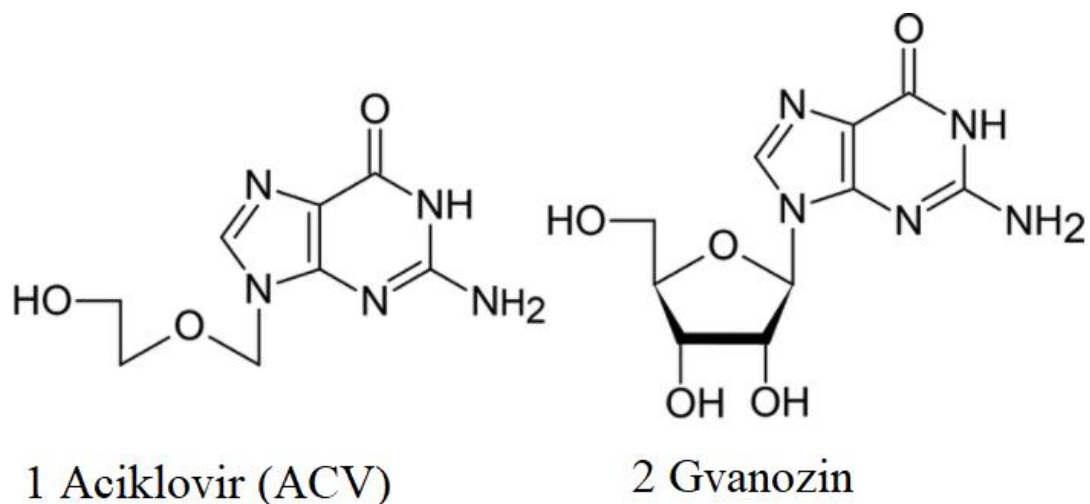
Slika 7. Predloženi princip uspostave latencije i reaktivacije litičkog ciklusa kod virusa HSV-1. U jezgri neurona u kojem nije došlo do oštećenja DNA domaćina virus HSV-1 uspostavlja latentni ciklus. Kada se neuron izloži nekom vanjskom faktoru koji uzrokuje nakupljanje oštećene DNA dolazi do aktivacije mašinerije za popravak DNA pa se virus HSV-1 reaktivira (preuzeto i prilagođeno iz: Brown 2017).

### **2.3. Liječenje i prevencija**

Prevencija zaraze virusom HSV-1 temelji se prije svega na izbjegavanju kontakta s osobom koja pokazuje simptome zaraze. To bi značilo izbjegavanje bilo kakvog bliskog kontakta, a posebno onog licem u lice. Posebno je važno da trudnice izbjegavaju kontakt jer prenošenjem virusa na nerođeno dijete može doći do ozbiljnih komplikacija pa čak i smrti. Uz to postoje i

saznanja da se virus HSV-1 može prenositi i od strane asimptomatskih osoba što predstavlja velik problem u sprječavanju širenja zaraze. Za virus HSV-2 su smjernice u sprječavanju širenja zaraze identične, osim što se u ovom slučaju treba izbjegavati spolni odnos prilikom zaraze (WHO 2021).

Za liječenje simptoma zaraze koriste se antivirusni lijekovi. Aciklovir (slika 8.) je analog deoksigvanozina bez 3'-hidroksilne skupine. Djeluje tako da unutar stanice koja je podlegla zarazi virusna timidinska kinaza fosforilira taj modificirani nukleotid (domaćinska timidinska kinaza slabo prepoznaje aciklovir kao supstrat za fosforilaciju) te se aciklovir-monofosfat još dodatno fosforilira do aciklovir-trifosfata. Aciklovir-trifosfat je u kompeticiji s deoksigvanozin-trifosfatima pri ugradnji u virusnu DNA u stanici domaćina. Jednom kada se ugradi onemogućuje se daljnja aktivnost virusne DNA polimeraze (domaćinska DNA-polimeraza slabo prepoznaje aciklovir-trifosfat kao supstrat za polimerizacijsku aktivnost) jer aciklovir-trifosfat ne sadrži 3'-hidroksilnu skupinu koja je potrebna za daljnju polimerizaciju virusne DNA. Aciklovir se pokazao efikasnim lijekom kod više virusa porodice *Herpesviridae* (Kimberlin i Whitley 2007).



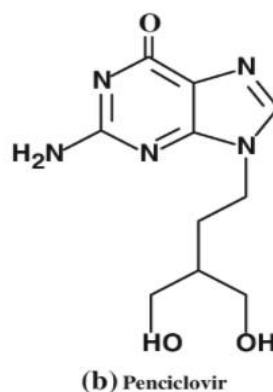
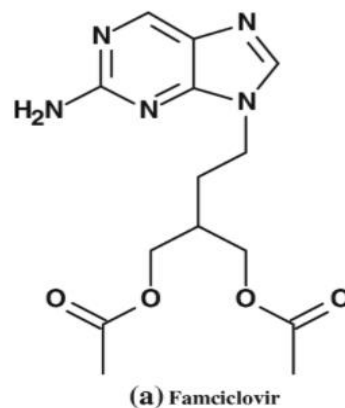
Slika 8. Usporedba kemijske strukture aciklovira (označena pod brojem 1) i gvanozina (označen pod brojem 2) (preuzeto iz: Ami i Ohruj 2021).

Famciklovir (slika 9.) je analog acikličkog nukleozida, a prilikom uzimanja u tijelu domaćina se oksidira do penciklovira. Penciklovir (slika 9.) prati isti put kao i aciklovir. Virusna timidinska kinaza ga prvo fosforilira, a kasnije se dodatno fosforilira do penciklovir-trifosfata

i u kompeticiji je s deoksigvanozinskim trifosfatom za ugradnju u virusnu DNA. Jednom kada se ugradi nastavlja se polimerazna aktivnost virusne DNA polimeraze, samo što je ona znatno usporena. Ovaj antivirusni lijek nije toliko učinkovit kao aciklovir, ali se pokazao dovoljno efikasnim za upotrebu kod više virusa porodice *Herpesviridae* u odnosu na aciklovir.

Još jedan antivirusni lijek je valaciklovir. Radi se o modificiranom acikloviru koji se prilikom uzimanja u tijelu pretvara u aciklovir te je u tijelu zaražene osobe prisutan u puno većoj količini u odnosu na aciklovir koji se unese u nemodificiranom obliku.

Uz već spomenute antivirusne lijekove koji se najčešće koriste u upotrebi su još neki koji ne koriste isti mehanizam kao aciklovir ili famciklovir. Na primjer, foscarnet nije analog nukleozida, već djeluje kao inhibitor virusne DNA polimeraze tako da sprečava cijepanje pirofosfata prilikom polimerazne reakcije. Najčešće se koristi ako terapija aciklovikom ne djeluje. Ganciklovir koristi isti mehanizam kao i aciklovir i famciklovir, ali se rjeđe upotrebljava jer ga i domaćinska DNA polimeraza često prepoznaje kao supstrat (Kimberlin i Whitley 2007).



Slika 9. Usporedba kemijske strukture: a) famciklovira i b) penciklovira (preuzeto iz: Narasimha i sur. 2008).

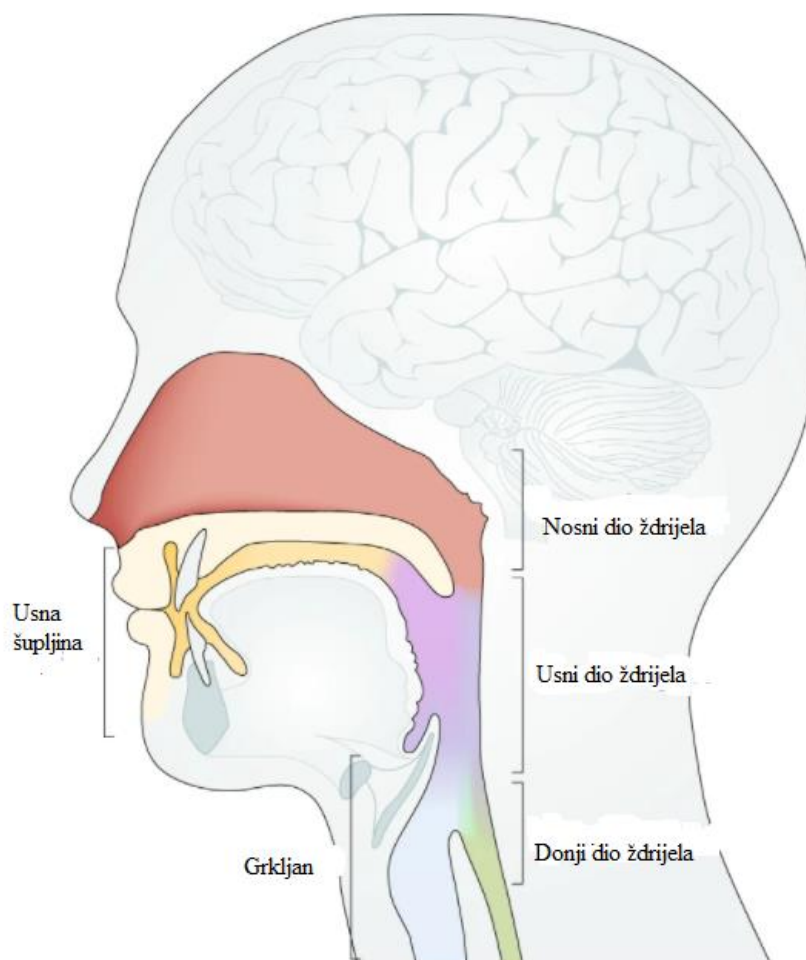
Osim antivirusnih lijekova koji ciljano djeluju na virusnu DNA polimerazu istražuju se i drugi agensi koji bi inhibirali neku drugu aktivnost virusa. Prilikom sastavljanja kapside ključnu ulogu imaju virusne proteaze. Uz to tek se umrežavanjem kapsidnih proteina formira zrela kapsida. Te proteaze mogle bi biti ciljevi nekih budućih lijekova (Liu i Zhou 2007). Isto tako, proteini tegumenta bi mogli biti ciljevi za neke nove lijekove s obzirom na važnu ulogu koju imaju u sastavljanju novih infektivnih čestica (Guo i sur. 2010). Kao još jedno rješenje nameće se i razvoj cjepiva te je strategija njihova razvoja već isplanirana (za induciranje imunskog odgovora se koriste glikoproteini ovojnice, inaktivirana infektivna čestica virusa HSV-1 odnosno HSV-2 ili neki drugi dio virusa). Razvoj cjepiva u većim količinama te masovna upotreba među populacijom još nije započela (WHO 2021).

### **3. Virusi HSV-1 i HSV-2 u karcinogenezi**

#### **3.1. Virus HSV-1 u etiologiji karcinoma glave i vrata**

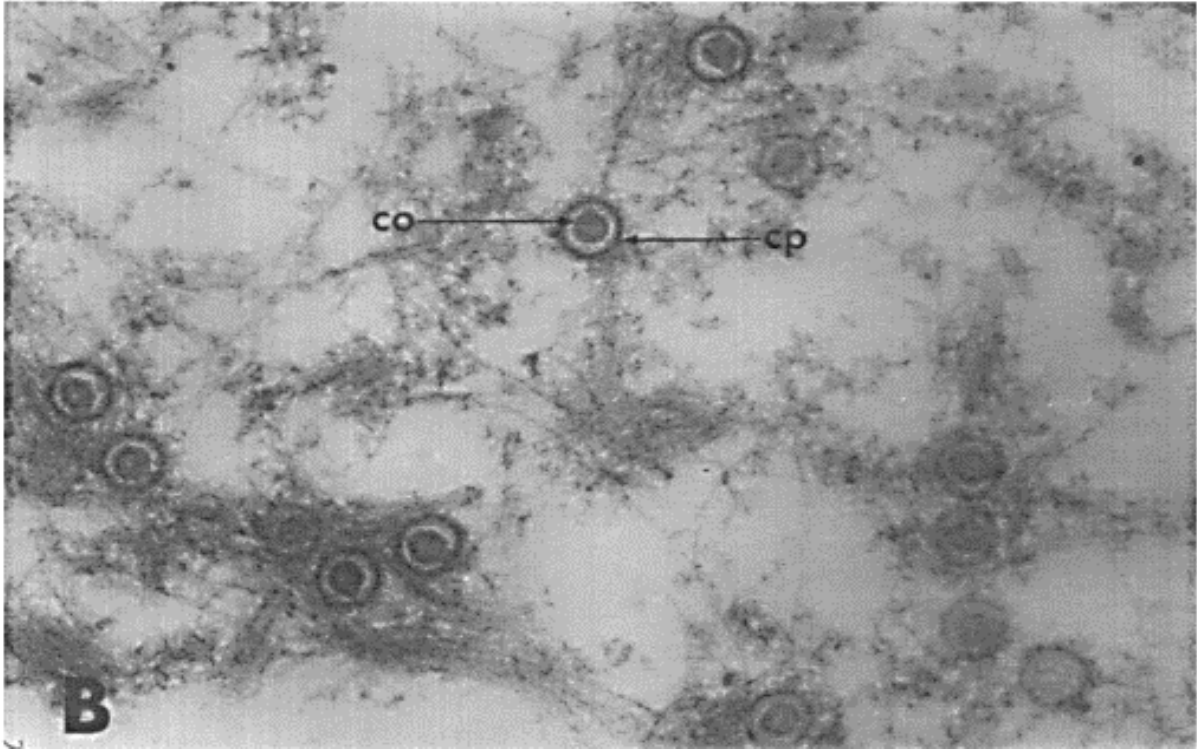
Brojna istraživanja povezala su razvoj karcinoma glave i vrata sa zarazom virusom HSV-1. Određeni proteini virusa mogu imati mutageno djelovanje (Starr i sur. 2001), kao na primjer, produkt gena iz regije *UL-26* genoma virusa HSV-1. Taj gen inače kodira za funkcionalnu proteazu, ali ako se pocijepa određenom restrikcijском endonukleazom, produkt gena iz regije *UL-26* više nije proteaza već kraći peptid za kojeg se zna da se eksprimira tijekom uspostave zaraze te se veže na DNA domaćinske stanice, a ulaskom virusa u latentni ciklus prestaje se ekspimirati. Pokazalo se da stanice domaćina koje aktivno ekspimiraju ovaj peptid imaju veću frekvenciju mutacija u genomu. Mehanizam djelovanja tog peptida još nije poznat, ali ako bi uzrokovao mutaciju u nekom proteinu koji kontrolira stanični ciklus moglo bi doći do razvoja karcinoma. Također, pokazano je da se taj peptid eksprimira uglavnom u epitelnim stanicama gdje i dolazi do transformacije stanica (Das i sur. 1994). Isto tako, na modelu miša je pokazano da djelomična inaktivacija virusa HSV-1 koja uzrokuje da se ne može replicirati i ući u litički ciklus kao posljedicu tijekom vremena ima transformaciju stanica u maligni fenotip. Takve maligne stanice vrlo brzo metastaziraju (Duff i Rapp 1973). Izlaganje trogranih ganglija zamoraca kancerogenom spoju povezano je s većom vjerojatnošću razvoja tumora iz onih stanica koje su bile inficirane virusom HSV-1 (Oh i sur. 1989). Na modelu štakora ustanovljeno je da duhan i infekcija virusom HSV-1 zajedno djeluju puno efikasnije nego svaki od njih pojedinačno na razvoj karcinoma glave i vrata. Uočeno je da izlaganjem stanica usne štakora zaraženih virusom HSV-1 duhanu uzrokuje nemogućnost lize tih stanica od strane virusa. Na taj način spriječavala se liza tih stanica i dolazilo je do transformacije stanica u stanice s malignim fenotipom češće nego kada stanice nisu bile zaražene virusom (Hirsch i sur. 1984). (Hirsch i sur. 1984). Osim životinjskih modela, istraživanja kojima se povezuje razvoj karcinoma glave i vrata i zaraza s virusom HSV-1 rađena su i na ljudima te je ustanovljeno u kojem dijelu glave i vrata se najčešće razvija karcinom (slika 10.). Kod osoba koje su imale karcinom desni, nepca ili ždrijela postoji blaga pozitivna korelacija sa seropozitivnošću na virus HSV-1. S druge strane, slična korelacija nije uočena kod osoba s karcinomima jezika ili krajnika. Jedina čvrsta poveznica jest da su osobe koje su bile pušači i zaražene s virusom HSV-1 imale dva puta veću mogućnost razvoja karcinoma glave i vrata. Na taj način se virus može smatrati kofaktorom u razvoju karcinoma uz neke druge faktore poput pušenja cigareta (Starr i sur. 2001). Uočeno je i da se kod malignih stanica usta nakupljaju transkripti RNA i

sekvencije DNA virusa HSV-1 iako su nađeni i transkripti nekih drugih virusa (Cox i sur. 1993). Uz pušenje cigareta, drugi kofaktor koji se veže u razvoj karcinoma i prisutnost virusa HSV-1 jest i prisutnost virusa HPV. Prisutnost oba virusa (HPV i HSV-1) povezana je sa skoro tri puta većom vjerojatnošću za razvoj karcinoma glave i vrata (Starr i sur. 2001). Slična istraživanja, koja su se bazirala na analizi infekcije virusom HPV-a, pokazala su da je virus HPV glavni prognostički marker za razvoj karcinoma glave i vrata, a da je virus HSV-1 potencijalni kofaktor. Kakav je točno sinergijski efekt oba virusa još nije utvrđeno (Gruszka i sur. 2015).



Slika 10. Mjesta gdje najčešće dolazi do razvoja karcinoma glave i vrata: usna šupljina, nosni dio ždrijela, usni dio ždrijela, najdonji dio ždrijela i grkljan (preuzeto i prilagođeno iz: Cramer i sur. 2019).

Kod osoba koje su imale karcinom usne šupljine utvrđeno je da je koncentracija imunoglobulina M specifičnog za antigene virusa HSV-1 povišena. Za druge viruse razina imunoglobulina M nije bila povišena, a kod osoba koje su preboljele karcinom razina imunoglobulina M specifičnog za antigene virusa HSV-1 se značajno smanjila (Shillitoe i sur. 1983). iako velik broj istraživanja povezuje zarazu virusom HSV-1 i razvoj karcinoma glave i vrata, virusna se uloga u karcinogenezi još uvijek u potpunosti ne zna. Neka istraživanja upućuju da nema ključnu ulogu i da se vjerojatno radi samo o kofaktoru koji povećava rizik od razvoja karcinoma (Starr i sur. 2001). Druga istraživanja upućuju na to da nema nikakav utjecaj na karcinogenezu (Delavarian i sur. 2010). Na životinjskim modelima poput miševa, štakora i zamoraca pokazano je da virus HSV-1 može potaknuti razvoj karcinoma usne šupljine, ali kada se slična istraživanja provode kod ljudi rezultati to ne potvrđuju. Najpouzdaniji dokaz za povezanost kod ljudi je visok titar antitijela specifičnih za virus HSV-1 koji se uočava kod pacijenata s malignim stanicama usne šupljine (slika 11.) ili stanicama usne šupljine koje su u procesu transformacije (Jain 2016). Kod pacijenata oboljelih od karcinoma usne šupljine ili vrata, uz antitijela specifična za virus HSV-1 u većini malignih stanica nalaze se i određeni proteini specifični za virus HSV-1 (Kassim i Daley 1988).



Slika 11. Prisutnost nukleokapside virusa HSV-1 u malignim stanicama usne šupljine. Dvolančana DNA je označena s co, a kapsida s cp. Virusi još nisu formirali ovojnicu (preuzeto iz: Shillitoe i Silverman 1979).

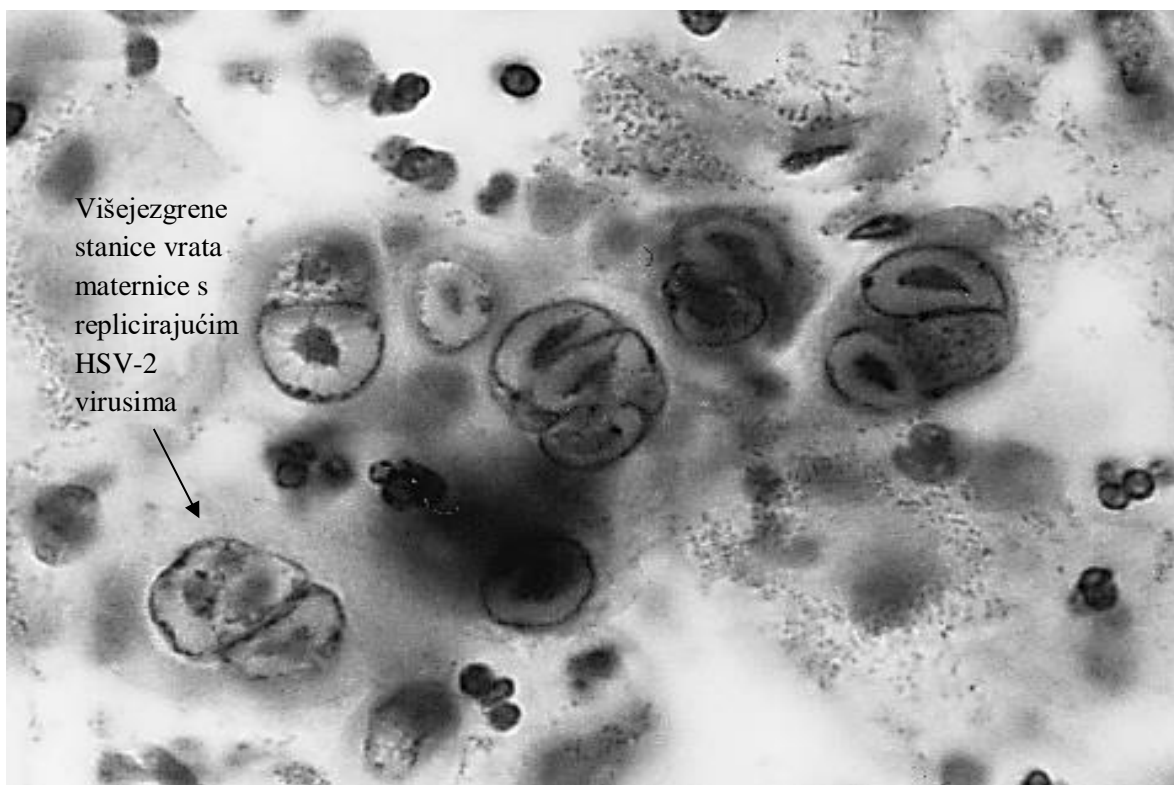
Iako se HSV-1 se smatra kofaktorom u razvoju karcinoma glave i vrata, potrebno je analizirati širu populaciju ljudi s više dobnih skupina kako bi se utvrdilo rizike s obzirom na dob, spol i zdravstveno stanje (Jain 2016).

### **3.2. Virus HSV-2 u etiologiji karcinoma vrata maternice**

Slično kao i za virus HSV-1, HSV-2 se već duže vremena spominje kao faktor u razvoju karcinoma. U ovom se slučaju radi o karcinomu vrata maternice (slika 12.). Uočeno je da je kod pacijenata s malignim stanicama povišen titar antitijela specifičnih za antigene virusa HSV-2 (Shillitoe i Silverman 1979). Kao i kod virusa HSV-1, danas je sve prihvaćenije mišljenje da je virus HSV-2 zapravo kofaktor. Najčešće djeluje sinergistički s virusom HPV-a kao glavnim uzročnikom karcinoma vrata maternice. U Africi, gdje je najveća prisutnost virusa HSV-2 u svijetu, postoji pozitivna korelacija prisutnosti HSV-2 virusa i razvoja karcinoma vrata maternice (Li i Wen 2017). S druge strane, u nordijskim zemljama nije uočena značajna



povezanost prisutnosti HSV-2 virusa i razvoja karcinoma vrata maternice (Lehtinen i sur. 2002). Uz antijela prisutna u krvi, kod pacijenata s malignim stanicama vrata maternice mogu se naći i sekvencije DNA i transkripti RNA virusa HSV-2. Obično se radi o kraćim sekvencijama DNA (ne cijelome genomu) i manjoj količini transkripta. Uz DNA sekvencije HSV-2 virusa nalazi se i puno druge virusne DNA pa se ne može sa sigurnošću zaključiti da je virus HSV-2 jedini utjecao na transformaciju stanica (Frenkel i sur. 1972). Nađene su i dvije regije unutar genoma virusa za koje se pretpostavlja da bi mogle imati transformirajući učinak na stanice. Jedna regija kodira N-terminalni fragment za kojeg se pokazalo da može transformirati *in vitro* stanice glodavaca kao i neke ljudske stanice, ali samo uz prisutnost virusa HPV-a. Nije još razjašnjen mehanizam, ali pretpostavlja se da taj fragment može inaktivirati gene za tumorske supresore. Druga regija kodira C-terminalni fragment koji pokazuje slična svojstva N-terminalnom fragmentu odnosno djeluje u kombinaciji s virusom HPV-a i ima transformirajući učinak na stanice glodavaca i neke ljudske stanice *in vitro*. Najvjerojatnije se radi o tome da ti fragmenti imaju transformirajući učinak isključivo u prisutnosti HPV-a i samo po sebi nemaju karcinogeno djelovanje odnosno djeluju kao kofaktori u razvoju karcinoma (Jones 1995).



Slika 12. Prisutnost virusa HSV-2 u stanicama vrata maternice. Zaraza se morfološki očituje

marginalizacijom kromatina zbog sve većeg broja infektivnih čestica u jezgri te pojavom višejezgrenosti (preuzeto i prilagođeno iz: Powers 1998).

### **3.3. Uloge virusa HSV-1 i HSV-2 u karcinogenezi**

Virusi HSV-1 i HSV-2 u mnogočemu utječu na stanicu i njene procese. Za oba virusa pokazano je da sadrže regije kojima mogu transformirati stanice *in vitro* (Steele i Shillitoe 1991). Za transformirajući učinak virusa HSV-1 i HSV-2 najčešće se prelaže tzv. *hit and run* hipoteza. Ona kaže da virus, nakon što pomoću mutagenih peptida izazove lomove i oštećenja u domaćinskoj DNA koje rezultiraju mutacijama, odlazi iz te stanice u neku drugu stanicu. Iz tog razloga ne nalazimo u transformiranim stanicama kontinuiranu ekspresiju svih proteina virusa HSV-1 i HSV-2. Pojednostavljeno rečeno, nakon izazivanja mutacije koja može u nekim slučajevima uzrokovati promjenu stanica iz normalnog u maligni fenotip, virusi HSV-1 i HSV-2 ne ostaju u tim stanicama već se transportiraju do drugih. Problem ove hipoteze jest da još nije otkriveno koji je mehanizam djelovanja tih mutagenih peptida i pitanje je mogu li sami izazvati promjenu fenotipa stanice u maligni (Galloway i McDougall 1983).

Jedna od važnijih uloga proteina tegumenta prilikom uspostave zaraze je utišavanje većine procesa u domaćinskoj stanici kako bi se nukleokapsida, a s njom i genom, prenijele do jezgre. *Vhs* gen kodira za nespecifičnu ribonukleazu koja cijepa većinu transkripata domaćina samo tijekom uspostave zaraze. Ima i ulogu poticanja translacije ranih virusnih transkripata vezanih uz replikaciju (Liu i Zhou 2007). Transkripti domaćina koji se vrlo brzo cijepaju nakon ulaska virusa u domaćina jesu transkripti bazalnih gena dok se ostali transkripti sporije degradiraju. Potencijalni razlog zašto se degradiraju transkripti jest da se spriječi bilo kakav odgovor domaćina kojim bi se spriječila zaraza. Ako bi se degradirali transkripti kojima se regulira replikacija DNA i stanični ciklus, moglo bi doći do poremećaja u staničnom ciklusu. Tako je

otkriveno da su transkripti koji su najviše izloženi degradaciji oni za centromerne proteine (Roizman i Taddeo 2007). Nepravilna segregacija kromosoma mogla bi dovesti do strukturnih i brojčanih kromosomskih aberacija, a one su povezane s tumorskim stanicama (Barra i Fachinetti 2018). Drugi najčešći transkripti koji se degradiraju su oni kodirani tumor supresor genom *PML*. To nam govori da virusi HSV-1 i HSV-2 imaju široki raspon transkripta na koje djeluju (Roizman i Taddeo 2007).

Suprotno tome, osim blokiranja staničnih procesa domaćina virusi HSV-1 i HSV-2 potiču i aktivaciju nekih staničnih puteva. Jedan od tih puteva je NF- $\kappa$ B put. NF- $\kappa$ B je transkripcijski faktor koji regulira ekspresiju većeg broja gena i time kontrolira više procesa u stanici poput sinteze citokinina ili faktora rasta. Ne postoji čvrst dokaz zašto virus ovo radi. Najčešća pretpostavka je da koristi pojedine eksprimirane proteine za vlastitu replikaciju. Važno je reći da na ovaj način virus može, osim smanjenja ekspresije pojedinih gena, poticati i pojačanu ekspresiju (Roizman i Taddeo 2007). Blokiranjem bitnih signalnih puteva i procesa i poticanjem drugih signalnih puteva i procesa može doći do transformacije stanica i razvoja karcinoma (Berg i sur. 2002).

Apoptoza je proces programirane stanične smrti. Tim se procesom višestanični organizmi rješavaju neželjenih stanica. Signal koji potiče apoptozu može doći iz okoliša ili iz same stanice, a proces se odvija kroz aktivaciju brojnih proteaza koje degradiraju esencijalne stanične proteine te naposljetku i DNA. Apoptoza je vrlo korisna kao mehanizam „samoubojstva” kojim se sprječava daljnje širenje zaraze. Upravo zato virusi koji reguliraju odnosno blokiraju apoptozu zaraženih stanica su u prednosti pred drugim virusima. Virusi HSV-1 i HSV-2 imaju antiapoptotska svojstva, a ukupno su detektirana 3 proteina sa takvim svojstvima. *US-3* gen kodira za protein kinazu koja blokira apoptozu induciranu s više proapoptotskih gena. Djeluje tako da fosforilira serinske aminokiseline na određenim položajima proteina koji potiču apoptozu i tada se takvi postranslacijski modificirani proteini razgrađuju. Drugi proteini koji blokiraju apoptozu su glikoproteini D i J. U nedostatku glikoproteina D virus se u stanice unosi endocitozom. Tijekom ulaska virusa dolazi do razgradnje lizosoma i otpuštanja proteolitičkih enzima u stanicu što rezultira staničnom smrću. Glikoprotein J djeluje drugačije od glikoproteina D. Osim što blokira aktivaciju kaspaza, stanice koje sadrže virus s glikoproteinom J postaju rezistentne na citotoksične T-limfocite (Roizman i Taddeo 2007). Pored toga što se blokiranjem apoptoze sprječava liza stanice koja je zaražena i time omogućava virusu da se umnoži u toj stanici i dalje prenese u druge stanice, time se i sprječava prirodan proces

rješavanja nepoželjnih stanica. Jedna od posljedica toga može biti i transformacija takvih stanica u maligne (Gerl i Vaux, 2005).

## **4. Zaključak**

Virusi HSV-1 i HSV-2 jedni su od najraširenijih virusa u ljudskoj populaciji te je već podrobno istražen njihov negativan utjecaj na zdravlje zaraženih osoba koji se ne tiče razvoja karcinoma. Oba virusa imaju značajan utjecaj na brojne stanične procese, ali za niti jedan se ne može ustvrditi da postoji definitivna poveznica s procesom transformacije stanica domaćina. Najveće nepoznanice oko virusa HSV-1 i HSV-2 tiču se funkcije pojedinih proteina i uspostave latentnog ciklusa te strategije reaktivacije virusa. Razjašnjavanjem spomenutih pojmova lakše bi se objasnila uloga virusa HSV-1 i HSV-2 u karcinogenezi. Danas se s obzirom na dostupnu literaturu ne može se sa sigurnošću zaključiti da virusi HSV-1 i HSV-2 djeluju kao primarni faktori u karcinogenezi, već njihov utjecaj na transformaciju stanice najjače dolazi do izražaja kada djeluju kao kofaktori u prisutnosti s drugim faktorima poput pušenja cigareta ili virusa HPV-a.

## **5. Literatura**

Agelidis A.M., Shukla D.( 2015): Cell entry mechanisms of HSV: what we have learned in recent years. *Future Virology*, 10(10), 1145-1154.

Ami E.I., Ohrui H.(2021): Intriguing antiviral modified nucleosides: a retrospective view into the future treatment of COVID-19. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 12(4), 510-517.

Barra V., Fachinetti D. (2018): The dark side of centromeres: types, causes and consequences of structural abnormalities implicating centromeric DNA. *Nature Communications*, 19(1),4340.

Berg J.M., Tymoczko J.L., Stryer L.(2002): *Biochemistry*. W.H.Freeman, New York.

Brown, J. C., Newcomb, W. W. (2011): Herpesvirus capsid assembly: insights from structural analysis. *Current opinion in virology*, 1(2), 142–149.

Brown J.C. (2017): Herpes Simplex Virus Latency: The DNA Repair-Centered Pathway, *Advances in Virology*, 2017, 1-6.

Connolly S.A., Jackson J.O., Jardetzky T.S., Longnecker R. (2011): Fusing structure and function: a structural view of the herpesvirus entry machinery. *Nature reviews: Microbiology*, 9(5), 369-381.

Cox M., Maitland N., Scully C. (1993): Human herpes simplex-1 and papillomavirus type 16 homologous DNA sequences in normal, potentially malignant and malignant oral mucosa. *European Journal of Cancer part B: Oral Oncology*, B(3), 215-219.

Cramer, J.D., Burtneß B., Le Q. (2019): The changing therapeutic landscape of head and neck cancer. *Nature reviews Clinical Oncology*, 16, 669–683.

Das C.M., Zhang S., Shillito EJ. (1994): Expression of the mutagenic peptide of herpes simplex virus type 1 in virus-infected cells. *Virus Research*, (2), 97-114.

Delavarian Z., Pakfetrat A, Falaki A., Pazouki F., Pazouki N. M. (2010): The Role of Viruses in Oral Squamous Cell Carcinoma in Young Patients in Khorasan (Northeast of Iran). *Journal of Applied Sciences*, 10 (11), 981-985.

Duff R., Rapp F. (1973): Oncogenic transformation of hamster embryo cells after exposure to inactivated herpes simplex virus type 1. *Journal of Virology*, 12(2), 209-217.

Frenkel N., Roizman B., Cassai E., Nahmias A. (1972): A DNA fragment of Herpes simplex 2 and its transcription in human cervical cancer tissue. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 69(12), 3784–3789.

Galloway D. A., McDougall J. K. (1983): The oncogenic potential of herpes simplex viruses: evidence for a “hit-and-run” mechanism. *Nature*, 302(5903), 21–24.

Gerl R. , Vaux D.L.(2005): Apoptosis in the development and treatment of cancer. *Carcinogenesis*, 26(2), 263-270.

Grinde B. (2013). Herpesviruses: latency and reactivation - viral strategies and host response. *Journal of oral microbiology*, 5(1), 22766.

Guo H., Shen S., Wang L., Deng H. (2010): Role of tegument proteins in herpesvirus assembly and egress. *Protein Cell*, 1(11), 987-998.

Hirsch, J.M., Johansson, S.L., Vahlne, A. (1984): Effect of snuff and herpes simplex virus-1 on rat oral mucosa: possible associations with the development of squamous cell carcinoma. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 13, 52-62.

Jain M. (2016): Assesment of Correlation of Herpes Simplex Virus-1 with Oral Cancer and Precancer- A Comparative Study. *Journal of clinical and diagnostic research*, 10(8).

Jones C. (1995): Cervical cancer: is herpes simplex virus type II a cofactor? *Clinical Microbioly Reviews*, 8(4), 549-556.

Kassim K.H., Daley T.D. (1988): Herpes simplex virus type 1 proteins in human oral squamous cell carcinoma. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 65(4), 445-448.

Kimberlin D.W., Whitley R.J. (2007): Antiviral therapy of HSV-1 and -2. U: Arvin A., Campadelli-Fiume G., Mocarski E., Moore P.S., Roizman B., Whitley R., Yamanishi K. (ur.). *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis*. Cambridge, Cambridge University Press; 2007. 64. poglavlje.

Krishnaraju M., Raghuram K., Ipsita V., Tejabhiram Y., Deepak S. (2021): Herpes simplex virus cell entry mechanisms: an update. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10(1), 617578.

Lehtinen M., Koskela P., Jellum E., Bloigu A., Anttila T., Hallmans G., Luukkaala T., Thoresen S., Youngman L., Dillner J., Hakama M. (2002): Herpes Simplex Virus and Risk of Cervical Cancer: A Longitudinal, Nested Case-Control Study in the Nordic Countries, *American Journal of Epidemiology*, 156(8), 687–692.

Li S., Wen X. (2017): Seropositivity to herpes simplex virus type 2, but not type 1 is associated with cervical cancer: *BMC Cancer* 17, 726

Liu F., Zhou Z.H. (2007): Comparative virion structures of human herpesviruses. U: Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E (ur.) *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis*. Cambridge, Cambridge University Press, 3. poglavlje.

Narasimha Raju C.B.V., Panda, G., Nageswara R.G. (2008): Stability Indicating LC Assay Method for the Determination of Famciclovir in Bulk Drug and Pharmaceutical Dosage Forms. *Chromatographia*, 68 (9–10), 837–841.

Nicola A.V., Straus S.E. (2004): Cellular and viral requirements for rapid endocytic entry of herpes simplex virus. *Journal of Virology*, 78(14), 7508-7517.

Nicoll M.P., Proença J.T., Efstathiou S. (2012): The molecular basis of herpes simplex virus latency. *FEMS Microbiology reviews*, 36(3), 684-705.



Oh J.S., Paik D.I., Christensen R., Akoto-Amanfu E., Kim K., Park N.H. (1989): Herpes simplex virus enhances the 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA)-induced carcinogenesis and amplification and overexpression of c-erb-B-1 proto-oncogene in hamster buccal pouch epithelium. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 68(4), 428-435.

Penkert R.R., Kalejta R.F. (2011): Tegument protein control of latent herpesvirus establishment and animation. *Herpesviridae*, 2(1), 3.

Polz-Gruszka D., Stec A., Dworzański J., Polz-Dacewicz M. (2015): EBV, HSV, CMV and HPV in laryngeal and oropharyngeal carcinoma in Polish patients. *Anticancer Research*, 35(3), 1657-1661.

Powers C.N. (1998): Diagnosis of infectious diseases: a cytopathologist's perspective. *Clinical Microbiology Reviews.*, (2), 341-365.

Riaz A., Kifayatullah M. H., Akhtar N. (2017): Recent understanding of the classification and life cycle of herpesviruses: A review. *Sci Lett* 2017, 5(2), 195-207.

Roizman B., Taddeo B. (2007): The strategy of herpes simplex virus replication and takeover of the host cell. U: Arvin A., Campadelli-Fiume G., Mocarski E., Moore P.S., Roizman B., Whitley R., Yamanishi K. (ur.). *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis*. Cambridge, Cambridge University Press, 13. poglavlje.

Roizman B. (1982): *The Family Herpesviridae: General Description, Taxonomy, and Classification*. Plenum Press, New York.

Salameh S., Sheth U., Shukla D. (2012): Early events in herpes simplex virus lifecycle with implications for an infection of lifetime. *Open Virology Journal*, 6, 1-6.

Shillitoe E.J., Greenspan D., Greenspan J.S., Silverman S. Jr. (1983): Immunoglobulin class of antibody to herpes simplex virus in patients with oral cancer. *Cancer*, 51(1), 65-71.

Shillitoe E.J. Silverman S. Jr. (1979): Oral cancer and herpes simplex virus-a review. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 48(3), 216-224.

Starr R.J., Daling R.J., Fitzgibbons E.D., Margaret M.M., Ashley R., Galloway D.A. , Schwartz S. M. (2001): Serologic Evidence of Herpes Simplex Virus 1 Infection and Oropharyngeal Cancer Risk, *Cancer research* , 61(23) 8459-8464.

Steele C., Shillitoe E. J. (1991): Viruses and Oral Cancer. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 2(2), 153–175.

Wald A., Ashley-Morrow R. (2002): Serological testing for herpes simplex virus (HSV)-1 and HSV-2 infection. *Clinical Infectious Diseases*. 35(2), 173-182.

Zhou Z.H., Chen D.H., Jakana J., Rixon F.J., Chiu W. (1999): Visualization of tegument-capsid interactions and DNA in intact herpes simplex virus type 1 virions. *Journal of Virology*, 73(4), 3210-3218.

<https://www.who.int/> (pristupljeno 10.7.2021.)

## **6. Sažetak**

Virusi iz porodice *Herpesviridae* spadaju u najrasprostranjenije viruse u prirodi. Među njima se posebno ističu virusi HSV-1 i HSV-2. Najčešći simptomi koje izazivaju ovi virusi su rane oko usne šupljine ili spolnog organa, ali isto tako mogu izazvati i brojne druge komplikacije. Virusni dijelovi dijele sličnu građu: dvolančana DNA nalazi se unutar kapside, izvan kapside smješten je tegument, a ovojnica obavija cijeli virus. Infektivni ciklus virusa predstavlja stalno prebacivanje između litičkog i latentnog ciklusa. Replikacija HSV-1 i HSV-2 sprječava se velikim brojem antivirusnih lijekova. I za virus HSV-1 i HSV-2 pokazano je da se njihovi transkripti i sekvencije DNA mogu naći u malignim stanicama usne šupljine, vrata ili vrata maternice, a i antitijela specifična za njih nađena su u krvi pacijenata. Postoje mnogobrojni predloženi mehanizmi za ulogu virusa HSV-1 i HSV-2 u karcinogenezi. Prilikom ulaska virusa u stanicu utišava se većina staničnih procesa, a jedan od važnijih je apoptoza. Isto tako, jednom kada se uspostavi zaraza virus može potaknuti određeni stanični put i utjecati na transkripciju gena stanice. Danas važeće objašnjenje jest da su virusi HSV-1 i HSV-2 najvjerojatnije kofaktori u karcinogenezi uz već prisutne druge faktore.

### **Ključne riječi**

infektivni ciklus, HSV-1, HSV-2, kapsida, karcinogeneza, maligne stanice, ovojnica, tegument

## **7. Summary**

Viruses from the family *Herpesviridae* are amongst the most widespread viruses in nature with HSV-1 and HSV-2 being the most abundant. Common symptoms caused by these viruses are wounds around the oral cavity or genitals and other complications. These viruses share a similar structure: double-stranded DNA inside the capsid, a tegument outside and an envelope wrapped around the virus. The infectious cycle represents a constant switch between the lytic and latent cycles. Replication of HSV-1 and HSV-2 is prevented by a number of antiviral drugs. These viruses have been shown to have their transcripts and DNA sequences found in malignant cells of the oral cavity, neck or cervix, and antibodies specific to them have been found in the blood of patients with malignant cells. There are numerous proposed mechanisms for the role of HSV-1 and HSV-2 in carcinogenesis. When the virus enters the cell, most cellular processes are silenced, and one of the most significant of those is apoptosis. Once an infection is established, the virus can stimulate a specific cell pathway and affect the transcription of numerous genes. The current explanation is that HSV-1 and HSV-2 viruses are most likely cofactors in carcinogenesis in addition to other factors already present.

### **Key words**

capsid, carcinogenesis, envelope, HSV-1, HSV-2, infectious cycle, malignant cells, tegument

## **8. Životopis**

### **Osobni podaci**

- mjesto rođenja: Zagreb
- datum rođenja: 5.7.1999.
- mjesto prebivališa: Zagreb

### **Obrazovanje**

- 2006. - 2014. Osnovna škola Šestine
- 2014. - 2018. Gornjogradska gimnazija
- 2018. – 2021. preddiplomski studij molekularne biologije

### **Postignuća**

- 2016. posjet CERN-u kao nagrada za akademske uspjehe
- 2021. STEM stipendija Ministarstva znanosti i obrazovanja Republike Hrvatske

### **Projekti**

- 2016. volonter u Tehničkom muzeju
- 2016. – 2017. volonter na Znanstvenim piknicima
- 2019. voditelj izložbe u sklopu Noći biologije



