



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ- ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

***In Silico* διερεύνηση του πιθανού ρόλου των ανθρώπινων ερπητοϊών
(HHVs) στην παθογένεση των αναπνευστικών λοιμώξεων**

ΖΑΦΕΙΡΗ ΑΝΤΩΝΙΑ

ΕΠΙΣΚΕΠΤΡΙΑ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ρούκα Ερασμία, Επίκουρος Καθηγήτρια, Επιβλέπουσα Καθηγήτρια
Ζαρογιάννης Σωτήριος, Αναπληρωτής Καθηγητής, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής
Γουργουλιάνης Κωνσταντίνος, Καθηγητής, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, Σεπτέμβριος 2023



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ- ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ

***In Silico* investigation of the possible role of human herpesviruses (HHVs)
in the pathogenesis of respiratory infections**

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	6
Abstract.....	7
Εισαγωγή.....	8
Γενικό μέρος.....	9
1. Η οικογένεια των ερπητοϊών (Herpesviridae).....	9
1.1 Ιοί απλού έρπητα τύπου 1 και 2 (HSV-1 και HSV-2).....	10
1.2 Ιός της ανεμοβλογιάς και του έρπητα ζωστήρα (HHV-3 ; VZV).....	10
1.2.1 Ορισμός του έρπητα ζωστήρα.....	11
1.2.2 Πιθανότητες εμφάνισης του Έρπητα ζωστήρα.....	11
1.2.3 Συμπτώματα του έρπητα ζωστήρα.....	12
1.2.4 Η μεθερπητική νευραλγία.....	12
1.2.5 Πρόληψη έναντι του έρπητα ζωστήρα.....	12
1.2.6 Ο εμβολιασμός για τον έρπητα ζωστήρα.....	13
1.2.7 Μετάδοση του έρπητα ζωστήρα.....	13
1.2.8 Θεραπεία για τον έρπητα ζωστήρα.....	13
1.3 Ιός Epstein-Bar (HHV-4;EBV).....	13
1.3.1 Συμπτώματα του ιού Epstein-Bar.....	13
1.4 Ο μεγαλοκυτταροϊός (HHV-5;CMV).....	14
1.4.1 Κλινικές δοκιμές εμβολίων για τον μεγαλοκυτταροϊό (CMV).....	14
1.5 Ο ανθρώπινος ερπητοϊός τύπου 6 (HHV-6).....	14
1.5.1 Ταξινόμηση του HHV-6 σε δύο διακριτά είδη (HHV-6A,HHV-6B).....	15
1.6 Ο ανθρώπινος ερπητοϊός τύπου 7 (HHV-7).....	16
1.7 Ο ανθρώπινος ερπητοϊός τύπου 8 (HHV-8).....	16
1.7.1 Σάρκωμα Kaposi (KS).....	17
2. Σχέση των ανθρώπινων ερπητοϊών με το αναπνευστικό σύστημα.....	17

3. Μελέτη των ανθρώπινων ερπητοϊών στα πλαίσια της Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας (ΠΦΥ).....	18
Ειδικό Μέρος.....	20
1. Σκοπός.....	20
2. Υλικό και Μέθοδος.....	20
3. Αποτελέσματα.....	22
4. Συζήτηση.....	47
5. Συμπεράσματα.....	52
Βιβλιογραφία.....	52

Ευχαριστίες

Η παρούσα μελέτη εκπονήθηκε στα πλαίσια του ΜΠΣ 'Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας'. Η ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής αυτής εργασίας θα ήταν αδύνατη χωρίς την πολύτιμη υποστήριξη της επιβλέπουσας καθηγήτριας μου, Επίκουρου Καθηγήτριας, κας Ρούκα Ερασμίας.

Θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στην κα Ρούκα για την ευκαιρία που μου έδωσε να ασχοληθώ με το συγκεκριμένο θέμα.

Θα ήθελα επιπρόσθετα να ευχαριστήσω τα μέλη της τριμελούς επιτροπής, κ. Σωτήρη Ζαρογιάννη και κ. Κωνσταντίνο Γουργουλιάνη για το διδακτικό τους έργο κατά τη διάρκεια των μαθημάτων και για την προθυμία τους να συζητήσουν οποιαδήποτε απορία.

Τέλος, οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ,

Στην Χριστίνα, την Αναστασία και την Άννα, για την συνεχή συμπαράσταση και την όμορφη επικοινωνία.

Στην οικογένεια μου, το μεγαλύτερο στήριγμά μου, στην οποία οφείλω όλη τη διαδρομή των σπουδών μου, μέχρι σήμερα.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι ερπητοϊοί (Herpesviridae) αποτελούν μία μεγάλη οικογένεια DNA ιών που μολύνουν αρκετά ζωικά είδη συμπεριλαμβανομένου και του ανθρώπου. Πάνω από 130 είδη ερπητοϊών είναι γνωστά, αλλά μόνο οκτώ από αυτά είναι γνωστό ότι μολύνουν τον άνθρωπο: οι ιοί απλού έρπητα τύπου 1 και 2 (HHV-1;HSV-1, HHV-2;HSV-2), ο ιός έρπητα ζωστήρα (HHV-3;VZV), ο ιός Epstein-Barr (HHV-4;EBV), ο μεγαλοκυτταροϊός (HHV-5;CMV), οι ανθρώπινοι ερπητοϊοί τύπου 6 και 7 (HHV-6, HHV-7) και ο ερπητοϊός σχετιζόμενος με το σάρκωμα Kaposi (HHV-8;KSHV). Οι δύο υπότυποι του ανθρώπινου ερπητοϊού τύπου 6, ταξινομήθηκαν το 2014 ως ξεχωριστά είδη (HHV-6A, HHV-6B). Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, οι ιοί της οικογένειας Herpesviridae μολύνουν το 90% του πληθυσμού της γης. Αν και οι ερπητοϊοί δεν αποτελούν πρωτογενή παθογόνα του αναπνευστικού συστήματος, πολλές από τις κλινικές εκδηλώσεις τους αφορούν την αναπνευστική οδό. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση του πιθανού ρόλου των συγκεκριμένων ιών στην παθοφυσιολογία των αναπνευστικών λοιμώξεων. Η μεθοδολογία της έρευνας στηρίχθηκε στη χρήση σύγχρονων λογισμικών βιοπληροφορικής ανάλυσης. Αρχικά, για κάθε ερπητοϊό αναζητήθηκε το δίκτυο αλληλεπίδρασής του με τις πρωτεΐνες του κυττάρου-ξενιστή. Ακολούθως, πραγματοποιήθηκε ανάλυση λειτουργικού εμπλουτισμού των γονιδίων που κωδικοποιούν τις αντίστοιχες πρωτεΐνες σε σχέση με τα βιολογικά μονοπάτια σηματοδότησης και τις ανθρώπινες ασθένειες. Διαπιστώθηκε ότι, το ανθρώπινο διαδράστωμα των ιών CMV και EBV σχετίζεται με τη παθοφυσιολογία της φυματίωσης. Σε συμφωνία με τη διεθνή βιβλιογραφία φαίνεται ότι, η ερπητική λοίμωξη επηρεάζει την ανοσιακή απάντηση σε άλλα παθογόνα, συμπεριλαμβανομένου του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης ωστόσο απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να διαπιστωθεί αν αυτή η επίδραση οδηγεί σε ασθένεια ή είναι προστατευτική. Ένα ακόμη σημαντικό εύρημα της παρούσας μελέτης ήταν η ανεύρεση πιθανής συσχέτισης μεταξύ του προβλεπόμενου διαδραστώματος του ξενιστή και του καρκίνου του πνεύμονα. Η συσχέτιση αυτή πρέπει να αποτελέσει αντικείμενο μελλοντικής πειραματικής έρευνας λόγω της αποδεδειγμένης ογκογονικότητας του EBV και του HHV-8. Δεδομένου ότι, τα λοιμώδη νοσήματα αποτελούν σημαντικό πρόβλημα για την δημόσια υγεία, τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης ερευνητικής εργασίας δύναται να αποτελέσουν τη βάση για την τεκμηριωμένη διερεύνηση συγκεκριμένων γονιδίων και μονοπατιών σηματοδότησης που σχετίζονται με τη φυματίωση και τις ερπητικές λοιμώξεις.

Λέξεις κλειδιά: αναπνευστικές λοιμώξεις, βιοπληροφορική, διαδράστωμα, ερπητοϊοί, μονοπάτια σηματοδότησης, φυματίωση

ABSTRACT

Herpesviridae is a large family of DNA viruses that infect several animal species including humans. Over 130 types of herpesviruses are known of which eight infect humans: herpes simplex viruses 1 and 2 (HHV-1; HSV-1, HHV-2; HSV 2), varicella zoster virus (HHV-3; VZV), Epstein-Barr virus (HHV-4; EBV), cytomegalovirus (HHV-5; CMV), human herpesviruses types 6 and 7 (HHV-6, HHV-7) and Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (HHV-8; KSHV). The two subtypes of human herpesvirus type 6 were classified in 2014 as separate species (HHV-6A, HHV-6B). According to the World Health Organization, members of the Herpesviridae family infect 90% of the world's population. Although human herpesviruses are not primary respiratory pathogens, many of their clinical manifestations involve the respiratory tract. The purpose of this study was to investigate the possible role of these specific viruses in the pathophysiology of respiratory infections. Research methodology was based on the use of bioinformatic software tools. For each human herpesvirus, the virus-host cell protein-protein interaction network was identified. Subsequently, functional enrichment analysis of the genes encoding the corresponding proteins was performed in relation to signaling pathways and human diseases. We found that the human interactome of CMV and EBV is associated with the pathophysiology of tuberculosis. In line with the literature, it seems that herpetic infection affects the immune response to others pathogens, including *Mycobacterium tuberculosis*, however more research is needed to determine whether this effect leads to disease or exerts a protective role. Another important finding of the present study was the probable association between the predicted host interactome and lung cancer. This association must form a question of future experimental research due to the proven oncogenicity of EBV and HHV-8. Considering that infectious diseases are a major public health problem, the results of this study may provide the basis for evidence-directed investigation of specific genes and signaling pathways related to tuberculosis and herpetic infections.

Keywords: bioinformatics, herpesviruses, interactome, respiratory infections, signaling pathways, tuberculosis

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ερπητοϊοί (Herpesviridae) αποτελούν μία μεγάλη οικογένεια DNA ιών που μολύνουν αρκετά ζωικά είδη συμπεριλαμβανομένου και του ανθρώπου. Πάνω από 130 είδη ερπητοϊών είναι γνωστά, αλλά μόνο οκτώ από αυτά είναι γνωστό ότι μολύνουν τον άνθρωπο: οι ιοί απλού έρπητα τύπου 1 και 2 (HHV-1;HSV-1, HHV-2;HSV-2), ο ιός έρπητα ζωστήρα (HHV-3;VZV), ο ιός Epstein-Barr (HHV-4;EBV), ο μεγαλοκυτταροϊός (HHV-5;CMV), οι ανθρώπινοι ερπητοϊοί τύπου 6 και 7 (HHV-6, HHV-7) και ο ερπητοϊός σχετιζόμενος με το σάρκωμα Kaposi (HHV-8;KSHV) (1). Οι δύο υπότυποι του ανθρώπινου ερπητοϊού τύπου 6, ταξινομήθηκαν το 2014 ως ξεχωριστά είδη (HHV-6A, HHV-6B) (2).

Οι μολύνσεις από τους ανθρώπινους ερπητοϊούς εμφανίζουν μεγάλο επιπολασμό στον παγκόσμιο πληθυσμό και διακρίνονται σε αυτές που εκδηλώνονται κλινικά κατά την πρωτογενή λοίμωξη και σε αυτές που προκύπτουν ως αποτέλεσμα της ενεργοποίησης του λανθάνοντος ιού. Η πρωτογενής λοίμωξη από ερπητοϊούς εμφανίζεται συνήθως στην παιδική ηλικία ή κατά την εφηβεία και συχνά παραμένει ασυμπτωματική. ωστόσο μπορεί να εκδηλωθεί με μία ποικιλία κλινικών συμπτωμάτων. Σημαντικές κλινικές εκδηλώσεις των λοιμώξεων από ερπητοϊούς είναι οι βλεννογόνες βλάβες (HSV-1, HSV-2, VZV), οι λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές (EBV) και οι συγγενείς δυσπλασίες (CMV) (3).

Η πρωτογενής λοίμωξη από ερπητοϊούς οδηγεί σε “μόνιμη” λοίμωξη του ξενιστή. Αυτή η κλινικά “σιωπηλή” κατάσταση λανθάνουσας μόλυνσης μπορεί να διακοπεί και να προκαλέσει παθολογικά συμπτώματα με την επανενεργοποίηση του λανθάνοντος ιού. Ένα κλασικό παράδειγμα της κλινικής εκδήλωσης της επανενεργοποίησης ανθρώπινου ερπητοϊού είναι ο έρπης ζωστήρας. Η επανενεργοποίηση των ερπητοϊών συχνά οφείλεται σε αποδυνάμωση της κυτταρικής ανοσοεπάρκειας. Οι υποτροπιάζουσες ερπητικές λοιμώξεις παρατηρούνται συχνά σε μη ανοσοϊκανούς ξενιστές, ιδιαίτερα σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς μετά από μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων ή συμπαγών οργάνων και ευθύνονται για υψηλά ποσοστά θνησιμότητας (4).

Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι, η επανενεργοποίηση ιών που δεν αποτελούν πρωτογενή παθογόνα του αναπνευστικού συστήματος μπορεί να αποτελέσει αίτιο πνευμονικής βλάβης (5, 6). Ενώ ο CMV αποτελεί γνωστό αίτιο φλεγμονής του πνεύμονα στον ανοσοκατεσταλμένο πληθυσμό, οι ρόλοι άλλων μελών της οικογένειας Herpesviridae όπως των HHV-6 και EBV είναι λιγότερο σαφείς (5).

Η λανθάνουσα λοίμωξη με τον ιό Epstein-Barr έχει συσχετιστεί με την παθοφυσιολογία της χρόνιας αναπνευστικής πνευμονοπάθειας (7), ενώ ο ίδιος ιός έχει ανιχνευτεί και σε υπεζωκοτικές συλλογές αγνώστου αιτιολογίας (8).

Η σοβαρότητα των λοιμώξεων από ερπητοϊούς απαιτεί κατάλληλα μέτρα που να εξασφαλίζουν αποτελεσματική προφύλαξη και θεραπεία. Τα τελευταία χρόνια είναι εντατική η έρευνα για την ανάπτυξη εμβολίων κατά των HHVs.

Βασιζόμενοι στις παραπάνω παρατηρήσεις, αλλά και στο γεγονός ότι, ο ρόλος των ανθρώπινων ερπητοϊών στην επαγωγή των αναπνευστικών λοιμώξεων έχει μελετηθεί ελάχιστα, στην μεταπτυχιακή αυτή διατριβή θα διερευνήσουμε την πιθανή συμβολή των συγκεκριμένων ιών στην παθοφυσιολογία των λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Η οικογένεια των ερπητοϊών (Herpesviridae)

Οι ερπητοϊοί (Herpesviridae) είναι μια μεγάλη οικογένεια DNA ιών, οι οποίοι έχουν την ικανότητα να εγκαθιστούν λανθάνουσες δια βίου λοιμώξεις στον ξενιστή τους (9). Υπάρχουν περισσότερα από 200 μέλη της οικογένειας Herpesviridae, ικανά να μολύνουν διαφορετικά είδη (θηλαστικά, πτηνά, ερπετά, αμφίβια, ψάρια και δίθυρα). Θεωρείται ότι οι ιοί του έρπητα και οι βακτηριοφάγοι προέρχονται από έναν κοινό πρόγονο, παρά τις διαφορές στη μορφολογία και τους ξενιστές τους. Η ονομασία των ερπητοϊών προέρχεται από την Ελληνική λέξη έρπω την οποία χρησιμοποίησε ο Έλληνας ιατρός Ιπποκράτης επειδή οι παρατηρούμενες βλάβες εμφανίζονται η μία κοντά στην άλλη και είναι φυσαλιδώδεις (10).

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, οι ιοί της οικογένειας Herpesviridae μολύνουν το 90% του πληθυσμού της Γης. Μέχρι σήμερα έχουν ταυτοποιηθεί εννέα τύποι ιών του ανθρώπινου έρπητα: οι ιοί του απλού έρπητα τύπου 1 και 2 (HHV-1;HSV-1, HHV-2;HSV-2), ο ιός της ανεμοβλογιάς και του έρπητα ζωστήρα (HHV-3;VZV), ο ιός Epstein-Barr (HHV-4;EBV), ο μεγαλοκυτταροϊός (HHV-5;CMV), οι ανθρώπινοι ερπητοϊοί τύπου 6 και 7 (HHV-6, HHV-7) και ο ερπητοϊός σχετιζόμενος με το σάρκωμα Kaposi (HHV-8;KSHV). Οι δύο υπότυποι του ανθρώπινου ερπητοϊού τύπου 6, πρόσφατα ταξινομήθηκαν ως ξεχωριστά είδη (HHV-6A, HHV- 6B). Οι ιοί EBVκαι HHV-8 έχουν αναγνωριστεί ως ογκογόνοι.

Το ισωμάτιο των ερπητοϊών συντίθεται από διακριτές μορφολογικά δομές. Εξωτερικά, παρατηρείται ο φάκελος, μία λιπιδική διπλοστοιβάδα στην επιφάνεια της οποίας εξέχουν γλυκοπρωτεΐνες. Ο φάκελος είναι ευαίσθητος σε οξέα, απορρυπαντικά και οργανικούς διαλύτες, η δε καταστροφή του συνεπάγεται απώλεια της μολυσματικότητας του ιού. Ο φάκελος περιβάλλει το περίβλημα, μία δομή αποτελούμενη από πρωτεΐνες και ένζυμα απαραίτητα για την παρεμπόδιση της ανοσοβιολογικής απόκρισης του

ξενιστή και την διατήρηση της λανθάνουσας μόλυνσης. Ακολουθεί το καψίδιο, με διάμετρο 100-200 nm, περιέχει 162 καψομερή και περικλείει το δίκλωνο, ευθύγραμμο, DNA. Οι Herpesviridae ταξινομούνται σε 3 υπό-οικογένειες με βάση την γενετική τους οργάνωση και ομολογία καθώς και τις βιολογικές τους ιδιότητες (1).

Η υποοικογένεια Alphaherpesvirinae περιλαμβάνει λυτικούς ιούς με σχετικά σύντομο κύκλο ζωής που μολύνουν διαφορετικούς τύπους κυττάρων, πολλαπλασιάζονται γρήγορα και εγκαθιστούν λανθάνουσες λοιμώξεις κυρίως στα αισθητήρια γάγγλια. Οι HSV-1, HSV-2 και ο VZV ανήκουν στη συγκεκριμένη υποοικογένεια. Ο VZV προκαλεί ανεμοβλογιά στα παιδιά και έρπητα ζωστήρα στους ενήλικες (11).

Η υποοικογένεια Betaherpesvirinae περιλαμβάνει ιούς που χαρακτηρίζονται από μακρύ κύκλο ζωής, αργή εξέλιξη της μόλυνσης και περιορισμένο αριθμό ξενιστών. Τα μολυσμένα κύτταρα αναπτύσσονται και αυξάνουν σε μέγεθος (κυτταρομεγαλία). Η λανθάνουσα λοίμωξη εντοπίζεται σε εκκριτικούς αδένες, λεμφικά κύτταρα, στα νεφρά και άλλους ιστούς. Ο ανθρώπινος κυτταρομεγαλοϊός (CMV) και οι ροξεοϊοί (HHV-6A, HHV-6B, HHV-7) υπάγονται στην υποοικογένεια Betaherpesvirinae (11).

Η υποοικογένεια Gammaherpesvirinae περιλαμβάνει τον ιό του έρπητα που σχετίζεται με το σάρκωμα Kaposi (HHV-8) καθώς και τον ιό Epstein-Barr (EBV) που προκαλεί τη λοιμώδη μονοκυρήνωση (πρωτοπαθής λοίμωξη) και σχετίζεται με το λέμφωμα Burkitt κυρίως στους κατοίκους της Κεντρικής Αφρικής (11). Οι ιοί αυτής της υποοικογένειας έχουν εξαιρετικά περιορισμένο αριθμό ξενιστών.

Χαρακτηριστικό γνώρισμα των ερπητοϊών είναι η ικανότητα τους να παραμένουν σε λανθάνουσα κατάσταση στα κύτταρα του ξενιστή τους. Οι ερπητοϊοί επικρατούν σε ποσοστό άνω του 90% στον ενήλικο πληθυσμό και εμπλέκονται σε πλήθος ασθενειών μεταξύ των οποίων τα αυτοάνοσα νοσήματα και ο καρκίνος. Ο ρόλος των λυτικών πρωτεϊνών στην παθοφυσιολογία των ασθενειών που σχετίζονται με τους ερπητοϊούς παραμένει σε μεγάλο βαθμό υπό διερεύνηση (12).

1.1 Ιοί απλού έρπητα τύπου 1 και 2 (HSV-1 και HSV-2)

Η HSV λοίμωξη ενδημεί σε όλους τους ανθρώπινους πληθυσμούς. Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι, ο επιπολασμός των αντισωμάτων έναντι του HSV-1 αυξάνεται με την ηλικία. Όπως και άλλοι α-ερπητοϊοί, ο ιός του απλού έρπητα είναι νευροτροπικός και εγκαθιστά λανθάνουσα μόλυνση στους αισθητήριους νευρώνες. Η σχετιζόμενη με τον HSV νοσηρότητα οφείλεται σε επανενεργοποίηση του ιού από τη λανθάνουσα κατάσταση. Οι συνηθέστερες περιοχές μόλυνσης από τον HSV είναι ο στοματικός βλεννογόνος και οι βλεννογόνοι των γεννητικών οργάνων. Η πλειονότητα των πρωτοπαθών στοματικών λοιμώξεων οφείλονται στον HSV-1. Ο HSV-2 και, σπανιότερα, ο HSV-1 μπορεί να προκαλέσει λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων, οδηγώντας σε σεξουαλικά μεταδιδόμενη ασθένεια. Οι λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων υποτροπιάζουν συχνότερα απ' ό,τι οι στοματικές λοιμώξεις και

προκαλούν επώδυνα έλκη που μπορεί να αποτελέσουν σημαντικό κλινικό πρόβλημα (13). Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι, ο HSV-2 παίζει ρόλο στην ανάπτυξη του καρκίνου των ανθρώπινων γεννητικών οργάνων (14).

Η μετάδοση της HSV λοίμωξης σε ένα βρέφος κατά τη διάρκεια των πρώτων 4-6 εβδομάδων της ζωής μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή νόσο με πιθανή κακή έκβαση. Τόσο ο HSV-1 όσο και ο HSV-2 μπορούν να προκαλέσουν νεογνική HSV νόσο, γεγονός που επιβάλει την έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία. Τα τελευταία 40 χρόνια, η πρόοδος στις διαγνωστικές εξετάσεις και την αντιϊκή θεραπεία έχει συμβάλει στην αποφυγή των νευρολογικών επιπλοκών και τη βελτίωση της επιβίωσης των νεογνών (13), ωστόσο συνεχίζονται οι προσπάθειες για τη μείωση του φορτίου της νόσου που προκαλείται από αυτή τη λοίμωξη (15).

1.2 Ιός της ανεμοβλογιάς και του έρπητα ζωστήρα (HHV-3 ; VZV)

Ο έρπητας ζωστήρας είναι μια ιογενής λοίμωξη που προκαλεί ένα επώδυνο εξάνθημα και προκαλείται από τον ιό VZV. Τα συμπτώματα του έρπητα ζωστήρα κυμαίνονται από ήπια έως πολύ σοβαρά. Η πρόληψη του έρπητα ζωστήρα είναι εφικτή μέσω του εμβολιασμού.

1.2.1. Ορισμός του έρπητα ζωστήρα

Ο έρπητας ζωστήρας είναι μία επίπονη νόσος που επηρεάζει τα νεύρα και τη περιοχή του δέρματος όπου αυτά καταλήγουν. Προκαλείται από την επανενεργοποίηση του ιού VZV, ο οποίος κατά την πρωτοπαθή λοίμωξη προκαλεί την ανεμοβλογιά. Χαρακτηρίζεται από πόνο και φυσαλιδώδες εξάνθημα (16). Στην Ευρώπη η ανεμοβλογιά προσβάλλει πάνω από το 90% των παιδιών ηλικίας 2-8 ετών (17).

1.2.2. Πιθανότητες εμφάνισης του Έρπητα ζωστήρα

Ο VZV μπορεί να επανενεργοποιηθεί οποιαδήποτε χρονική στιγμή προκαλώντας έρπητα ζωστήρα. Ο ιός ταξιδεύει μέσω των νεύρων και παράγει φυσαλίδες με υγρό που εμφανίζονται στο δέρμα. Ο ατομικός κίνδυνος εμφάνισης έρπητα ζωστήρα είναι μεταξύ 24% και 30% (περίπου 1 στους 4 ανθρώπους). Η συχνότητα εμφάνισης του έρπητα ζωστήρα αυξάνεται απότομα στην ηλικία των 50 ετών, ενώ τα 2/3 των περιπτώσεων εμφανίζονται σε ενήλικες ηλικίας ≥ 50 ετών (18).

Η πιθανότητα εμφάνισης έρπητα ζωστήρα υπερδιπλασιάζεται σε άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών, λόγω της φυσικής εξασθένησης του ανοσοποιητικού συστήματος με την αύξηση της ηλικίας (19). Το 95% των ενηλίκων άνω των 60 ετών έχουν περάσει ανεμοβλογιά συνεπώς μπορεί να αναπτύξουν τη νόσο. Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, αυτοάνοσες ασθένειες, νεφρική ανεπάρκεια και κακοήθειες έχουν

υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης του έρπητα ζωστήρα από εκείνους με άλλες ασθένειες. Ο κίνδυνος αυξάνεται σε άνδρες ηλικίας ≥ 65 ετών. Έτσι, είναι σημαντικό να προστατευθούν αυτοί οι πληθυσμοί από την ιογενή λοίμωξη (16).

1.2.3. Συμπτώματα του έρπητα ζωστήρα

Τα συμπτώματα του έρπητα ζωστήρα μπορούν να κυμανθούν από ήπια έως πολύ σοβαρά. Τυπικά, υπάρχει ένα εξάνθημα στη μία πλευρά, στο άνω μέρος του σώματος. Πριν από την εμφάνιση του εξανθήματος, το άτομο μπορεί να αισθανθεί κνησμό, μούδιασμα, αίσθημα καύσου ή τοπικό πόνο. Ο έρπητας ζωστήρας προκαλεί φλεγμονή των νεύρων και έντονο πόνο, που μπορεί να επηρεάσει την ποιότητα ζωής (18).

1.2.4. Η μεθερπητική νευραλγία

Η μεθερπητική νευραλγία, που ορίζεται ως χρόνιος πόνος που επιμένει μετά την έναρξη του εξανθήματος, εμφανίζεται στο 20% έως 50% των ασθενών και μπορεί να χρειαστεί αρκετούς μήνες θεραπείας. Μετά από 1 χρόνο, σχεδόν το 10% των ασθενών, κυρίως οι ηλικιωμένοι, εξακολουθούν να έχουν επίμονο πόνο (17).

1.2.5 Πρόληψη έναντι του έρπητα ζωστήρα

Πολλές επιπλοκές του έρπητα ζωστήρα μπορούν να αποφευχθούν με αντιϊικά φάρμακα, εάν χορηγηθούν σύντομα μετά την έναρξη της νόσου. Η πρόληψη του έρπητα ζωστήρα είναι εφικτή μέσω του εμβολιασμού. Το ζωντανό εξασθενημένο εμβόλιο Zostavax χορηγείται σε υγιείς ενήλικες >50 ετών και μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης του έρπητα ζωστήρα κατά 70% σε άτομα ηλικίας μεταξύ 50 και 59 ετών. Το Zostavax έχει εγκριθεί σε περισσότερες από 60 χώρες ως μέσο πρόληψης για τον έρπητα ζωστήρα σε ηλικιωμένα άτομα (16).

1.2.6 Ο εμβολιασμός για τον έρπητα ζωστήρα

Ο εμβολιασμός για τον έρπητα ζωστήρα είναι μια αποτελεσματική στρατηγική, από πλευράς κόστους, για την πρόληψη του έρπητα ζωστήρα (20, 21) ωστόσο, λίγες χώρες έχουν συμπεριλάβει το εμβόλιο στο εθνικό πρόγραμμα ανοσοποίησης. Ο εμβολιασμός έχει εγκριθεί για άτομα ηλικίας 50 ετών και άνω στην Αυστραλία και την Ευρώπη, ενώ στην Αμερική η ηλικία – στόχος για τον εμβολιασμό είναι

τα 60 χρόνια (22, 23). Το ανοσοενισχυμένο εμβόλιο έχει αποτελεσματικότητα 97,2% έναντι της λοίμωξης σε ενήλικες 50 ετών και άνω, και 91,3% σε άτομα ηλικίας άνω των 70 ετών.

1.2.7 Μετάδοση του έρπητα ζωστήρα

Ο έρπητας ζωστήρας δεν μεταδίδεται από κάποιον που έχει έρπητα ζωστήρα ή ανεμοβλογιά. Ωστόσο, για όσο χρόνο είναι παρούσες οι φυσαλίδες του έρπητα ζωστήρα, είναι δυνατό να μεταδοθεί ο VZV σε άτομα που δεν είχαν νοσήσει ποτέ (24).

1.2.8 Θεραπεία για τον έρπητα ζωστήρα

Σε ορισμένες περιπτώσεις, ο έρπητας ζωστήρας είναι δύσκολο να αντιμετωπιστεί. Οι θεραπείες μπορεί να ποικίλουν ανάλογα την περίπτωση. Για να είναι αποτελεσματική μια αντιϊκή θεραπεία έναντι του έρπητα ζωστήρα, πρέπει να ξεκινήσει όχι αργότερα από 72 ώρες μετά την εμφάνιση του εξανθήματος (25).

1.3 Ιός Epstein-Bar (HHV-4;EBV)

Ο ιός Epstein-Barr (EBV) είναι ένας διαδεδομένος ανθρώπινος γ-ερπητοϊός που μεταδίδεται με το σάλιο (26) και μολύνει πάνω από το 90% του παγκόσμιου πληθυσμού. Ο ιός σχετίζεται με διάφορες κακοήθειες του λεμφικού και επιθηλιακού ιστού (27).

Οι κακοήθειες που σχετίζονται με τον EBV παρουσιάζουν μια εξαιρετικά ασυνήθιστη γεωγραφική κατανομή που εξηγείται, εν μέρει, από τις διαφορές στο γενετικό υπόβαθρο του ξενιστή, τους περιβαλλοντικούς παράγοντες (κλίμα, επιπολασμός της ελονοσίας) και τις διατροφικές συνήθειες (28).

1.3.1 Συμπτώματα του ιού Epstein-Bar

Τα συμπτώματα της λοίμωξης από τον EBV ποικίλλουν ευρέως ανάλογα με την ηλικία και την ανοσολογική κατάσταση του ασθενούς. Η πλειονότητα των λοιμώξεων σε μικρότερα παιδιά είναι καλοήθειες και συχνά υποκλινικές. Σε αυτήν την πληθυσμιακή ομάδα, η οξεία EBV λοίμωξη εκδηλώνεται ως εμπύρετη ιογενής νόσος του ανώτερου αναπνευστικού. Η μόλυνση των εφήβων μπορεί να οδηγήσει σε λοιμώδη μονοπυρήνωση, μια οξεία λοίμωξη που χαρακτηρίζεται από μαζική λεμφοκυττάρωση. Τα συμπτώματα του πυρετού, της φαρυγγίτιδας, της αδενοπάθειας, της ηπατοσπληνομεγαλίας και της κόπωσης που συνοδεύονται από εργαστηριακές ενδείξεις ηπατίτιδας δεν είναι απολύτως ειδικά για τον EBV, αλλά σε νέους ηλικίας μεταξύ 15 και 24 ετών αντιπροσωπεύουν τα κύρια παθολογικά ευρήματα του EBV (29, 30).

1.4 Ο μεγαλοκυτταροϊός (HHV-5;CMV)

Ο μεγαλοκυτταροϊός (CMV) είναι ένας ευρέως διαδεδομένος ιός που μολύνει άτομα όλων των ηλικιών. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, σχεδόν ένα στα τρία παιδιά έχει μολυνθεί από CMV μέχρι την ηλικία των πέντε ετών. Πάνω από τους μισούς ενήλικες έχουν μολυνθεί από CMV μέχρι την ηλικία των 40 ετών, οι περισσότεροι χωρίς συμπτώματα.

Ο ιός μεταδίδεται μέσω άμεσης επαφής με μολυσματικά σωματικά υγρά, όπως ούρα, σάλιο, αίμα, δάκρυα, σπέρμα και μητρικό γάλα. Ο CMV μπορεί να μεταδοθεί σεξουαλικά καθώς και μέσω της μεταμόσχευσης οργάνων αλλά και της μετάγγισης αίματος. Η μετάδοση του ιού στα βρέφη γίνεται μέσω της επαφής με τις εκκρίσεις των γεννητικών οργάνων της μητέρας κατά τη διάρκεια του τοκετού ή μέσω του μητρικού γάλακτος (26).

1.4.1 Κλινικές δοκιμές εμβολίων για τον μεγαλοκυτταροϊό (CMV)

Η ανάπτυξη αποτελεσματικών εμβολίων κατά του CMV θα μπορούσε να συμβάλει στον ανοσολογικό έλεγχο κατά του ιού, ώστε να μειωθούν οι κίνδυνοι επανενεργοποίησης σε μεταμοσχευμένους ασθενείς ή οι επιβλαβείς επιπτώσεις στα νεογέννητα. Αρκετά υποψήφια εμβόλια δεν πέτυχαν την αναμενόμενη δραστηριότητα στις κλινικές δοκιμές και δεν εγκρίθηκαν. Εξακολουθούν να απαιτούνται βελτιστοποιήσεις των διαθέσιμων *in vivo* μοντέλων ποντικών προκειμένου να αποσαφηνιστούν τα διαφορετικά στάδια της CMV λοίμωξης και οι πολύπλοκες ανοσολογικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ ξενιστή και παθογόνου (31).

1.5 Ο ανθρώπινος ερπητοϊός τύπου 6 (HHV-6)

Ο ανθρώπινος ερπητοϊός τύπου 6 (HHV-6) συνήθως μολύνει παιδιά ηλικίας μικρότερης των 3 ετών. Η πρωτογενής λοίμωξη προκαλεί το αιφνίδιο εξάνθημα (*roseola infantum* ή *exanthema subitum*), μια συχνή εξανθηματική νόσο μεταξύ των βρεφών που μπορεί να συνοδεύεται από νευρολογικές εκδηλώσεις όπως πυρετικές κρίσεις και εγκεφαλίτιδα.

Η ικανότητα του HHV-6 να προκαλεί εγκεφαλίτιδα σε μεγαλύτερα παιδιά και ενήλικες παραμένει αμφιλεγόμενη. Αν και η βιβλιογραφία αναφέρει ορισμένες περιπτώσεις εγκεφαλίτιδας από HHV-6 σε ανοσοκατασταλαμένους ενήλικες, σε αυτές τις περιπτώσεις, η ανίχνευση HHV-6 DNA στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) αντανακλά μάλλον τη χρωμοσωμική ενσωμάτωση του ιού παρά την ενεργό λοίμωξη του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Η χρωμοσωμική ενσωμάτωση του HHV-6 DNA παρατηρείται σε ποσοστό περίπου 1% των υγιών ατόμων (32). Ο HHV-6 μπορεί να αποτελέσει σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας σε ανοσοκατασταλαμένους ασθενείς (33).

1.5.1 Ταξινόμηση του HHV-6 σε δύο διακριτά είδη (HHV-6A, HHV-6B)

Λίγο μετά την ανακάλυψη του HHV-6, αναγνωρίστηκαν δύο διαφορετικές παραλλαγές, ο HHV-6A και ο HHV-6B. Το 2012, η Διεθνής Επιτροπή Ταξινόμησης των Ιών (ICTV) ταξινόμησε τους HHV-6A και HHV-6B ως ξεχωριστά είδη (2).

Οι ανθρώπινοι ερπητοϊοί 6A και 6B είναι δύο στενά συνδεδεμένοι ιοί που μολύνουν σχεδόν όλους τους ανθρώπους. Σε αντίθεση με τους περισσότερους ερπητοϊούς, οι HHV-6A/B μπορούν να ενσωματώσουν το DNA τους στα τελομερή των χρωμοσωμάτων (σωματικών και γεννητικών κυττάρων) κατά τη διάρκεια της διαδικασίας μόλυνσης. Ο μηχανισμός με τον οποίο οι HHV-6A/B ενσωματώνονται στα τελομερή του ξενιστή και οι συνέπειες αυτής της ενσωμάτωσης παραμένουν αντικείμενο έρευνας (34).

Οι ομοιότητες μεταξύ των δύο ιών έχουν καταστήσει δύσκολο τον διαχωρισμό τους σε ορολογικό επίπεδο.

Ο γενικός όρος HHV-6 παραμένει όταν αναφέρεται σε μελέτες όπου δεν έγινε διάκριση των δύο ειδών και ως εκ τούτου, ο ορολογικός επιπολασμός είναι πάνω από 90% στον ενήλικο πληθυσμό. Ο HHV-6B έχει ανιχνευθεί έως και στο 100% των βρεφών με αιφνίδιο εξάνθημα, αλλά λιγότερα είναι γνωστά για την πρωτογενή HHV-6A λοίμωξη.

Οι δύο ιοί είναι νευροτρόποι και έχουν την ικανότητα να εγκαθιστούν ισόβια λανθάνουσα λοίμωξη στα κύτταρα του κεντρικού νευρικού συστήματος, με δυνατότητα επανενεργοποίησης και πρόκλησης επιπλοκών αργότερα στη ζωή.

Η λοίμωξη από τον HHV-6A έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο σκλήρυνσης κατά πλάκας (ΣΚΠ), ενώ ο HHV-6B έχει αναφερθεί ότι εμπλέκεται στην παθογένεια της επιληψίας. Η κατανόηση των ιϊκών μηχανισμών της πρωτογενούς λοίμωξης και της επανενεργοποίησης θα βοηθήσει στη διάγνωση, την θεραπεία και την πρόληψη αυτών των σοβαρών και χρόνιων ασθενειών (35).

1.6 Ο ανθρώπινος ερπητοϊός τύπου 7 (HHV-7)

Ο ιός του ανθρώπινου έρπητα 7 (HHV-7) ανήκει στους β-ερπητοϊούς. Ο HHV-7 είναι συγγενής γενετικά, επιδημιολογικά και κλινικά με τον πιο διαδεδομένο ιό του ανθρώπινου έρπητα 6 (HHV-6). Ο HHV-7 μολύνει τα CD4+ T-λεμφοκύτταρα και, σπανιότερα, τα CD8+ και τα ανώριμα T-λεμφοκύτταρα. Ομοίως με άλλους ιούς του έρπητα, ο HHV-7 εγκαθιστά μια δια βίου λοίμωξη στους ξενιστές του μετά την πρωτογενή λοίμωξη (36).

Ο ιός είναι εύκολο να επανενεργοποιηθεί σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Η πρωτογενής λοίμωξη από τον HHV-7 εμφανίζεται κατά την πρώιμη παιδική ηλικία (18-36 μήνες ζωής) και εκδηλώνεται με

διάφορα κλινικά συμπτώματα, κυρίως πυρετό και εμπύρετους σπασμούς. Μέχρι την ηλικία των 5 ετών, ποσοστό μεγαλύτερο από το 90% του γενικού πληθυσμού έχει μολυνθεί από τον HHV-7 (37).

Πρόσφατα έχουν περιγραφεί μεμονωμένες αναφορές περιστατικών και σειρές περιστατικών εγκεφαλίτιδας ή εγκεφαλοπάθειας σχετιζόμενων με τον HHV-7, τόσο σε ανοσοκατεσταλμένα παιδιά όσο και σε ενήλικες. Η κλινική εικόνα της προσβολής του ΚΝΣ φαίνεται εξαιρετικά ετερογενής, και περιλαμβάνει εμπύρετους σπασμούς, εγκεφαλίτιδα, μηνιγγοεγκεφαλίτιδα, παράλυση προσώπου, αιθουσαία νευρίτιδα, κεφαλαλγία, υπηγλία, κόπωση, ναυτία, έμετο, φωτοευαισθησία, αταξία και κόμα (36).

1.7 Ο ανθρώπινος ερπητοϊός τύπου 8 (HHV-8)

Ο ερπητοϊός τύπου 8 (HHV-8) είναι ένας ογκογόνος ανθρώπινος ιός που σχετίζεται με το σάρκωμα Kaposi (KS) σε άτομα που ζουν με HIV ή σε άτομα χωρίς HIV λοίμωξη, σε ενδημικές περιοχές. Ο επιπολασμός της HHV-8 λοίμωξης ποικίλλει ευρέως μεταξύ των ατόμων διαφορετικών ηλικιακών ομάδων και μεταξύ διαφορετικών γεωγραφικών περιοχών.

Οι οδοί μετάδοσης του ιού παραμένουν ασαφείς, αν και η σεξουαλική επαφή έχει θεωρηθεί ως η πιο πιθανή οδός λόγω του υψηλότερου επιπολασμού του ιού μεταξύ ανδρών που έχουν σεξουαλική επαφή με άνδρες με ή χωρίς HIV λοίμωξη ή μεταξύ ετεροφυλόφιλων με σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις.

Η διαπίστωση υψηλότερου επιπολασμού του HHV-8 μεταξύ των χρηστών ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών υποδηλώνει ότι ο HHV-8 μπορεί να μεταδίδεται και μέσω του αίματος.

Η HHV-8 ορομετατροπή έχει επίσης αναφερθεί σε διάφορους τύπους μεταμοσχεύσεων οργάνων, αν και η συχνότητα παραμένει σχετικά χαμηλή. Η μετάδοση του HHV-8 μέσω άλλων τρόπων έκθεσης (εκτός από το σεξ, το αίμα ή τη μεταμόσχευση οργάνων) είναι επίσης πιθανή, δεδομένου ότι το σάλιο είναι το πιο κοινό κλινικό δείγμα στο οποίο μπορεί να ανιχνευθεί ο HHV-8 και η επαφή με το σάλιο θεωρείται ότι είναι η κύρια οδός εξάπλωσης του HHV-8 μεταξύ παιδιών στην Αφρικανική ήπειρο (38).

1.7.1 Σάρκωμα Kaposi (KS)

Ο HHV-8 είναι ο αιτιολογικός παράγοντας τεσσάρων κατηγοριών σαρκώματος Kaposi: το ενδημικό, το κλασικό, το ιατρογενές και το σχετιζόμενο με το AIDS. Το τελευταίο διαγιγνώσκεται συχνά σε νεαρούς ομοφυλόφιλους άνδρες, ενώ το κλασικό-KS εμφανίζει υψηλό επιπολασμό σε ηλικιωμένα άτομα που διαβιώνουν στη Μεσογειακή λεκάνη και την Ανατολική Ευρώπη. Το ενδημικό-KS, είναι συχνό σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες στην υποσαχάρια Αφρική. Το ιατρογενές-KS έχει παρατηρηθεί σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς μετά από μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων.

Σε παγκόσμιο επίπεδο, το επιδημιολογικό πρότυπο του HHV-8 είναι ανομοιογενές, αλλά ακολουθεί εκείνο του KS, και οι χώρες υψηλού κινδύνου για KS αναφέρουν υψηλό επιπολασμό του HHV-8. Στον υγιή πληθυσμό, υπάρχει μεγάλη διακύμανση στον ορολογικό επιπολασμό του HHV-8, σε αντίθεση με τις πληθυσμιακές ομάδες που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης KS (39).

Ο ερπητοϊός που σχετίζεται με το σάρκωμα Karosi (KSHV; HHV-8) ανακαλύφθηκε πριν από 27 χρόνια και η σύνδεσή του με διάφορες παθολογικές καταστάσεις όπως το σάρκωμα Karosi, και η πολυκεντρική νόσος Castleman, είναι πλέον καλά τεκμηριωμένη (40).

Οι εξελίξεις στη θεραπεία του KS έχουν βελτιώσει τα κλινικά αποτελέσματα, ωστόσο τα ποσοστά θνησιμότητας παραμένουν υψηλά. Η κατανόηση της βιολογίας του KSHV και των κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενειών που σχετίζονται με τον KSHV αλλά και οι νεότερες κλινικές παρεμβάσεις εκτιμάται ότι θα οδηγήσουν σε βελτιωμένες και πιο στοχευμένες θεραπευτικές παρεμβάσεις (41).

2. Σχέση των ανθρώπινων ερπητοϊών με το αναπνευστικό σύστημα

Αν και οι ερπητοϊοί δεν αποτελούν πρωτογενή παθογόνα του αναπνευστικού συστήματος, πολλές από τις κλινικές εκδηλώσεις τους αφορούν την αναπνευστική οδό (6). Μεταξύ των ιών που μπορούν να προκαλέσουν πνευμονία και πνευμονία που συνδέεται με τη χρήση αναπνευστήρα, ο ιός του απλού έρπητα αναφέρεται ως ο πιο συχνά υπαίτιος. Η σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα πνευμονία που οφείλεται στον κυτταρομεγαλοϊό είναι λιγότερο συχνή από την HSV βρογχοπνευμονίτιδα και πιο δύσκολο να διαγνωστεί (42).

Το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) αποτελεί σήμερα την κύρια αιτία νοσηλείας σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ). Τόσο το ARDS όσο και η πνευμονία αναπτύσσονται συχνά σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, ωστόσο ο αιτιολογικός παράγοντας δεν ταυτοποιείται πάντα. Η παρουσία του ιού του απλού έρπητα τύπου 1, του ανθρώπινου κυτταρομεγαλοϊού και του ιού Epstein-Barr σε αναπνευστικά δείγματα βαρέως πασχόντων ασθενών αναφέρεται όλο και συχνότερα ακόμη και απουσία ανοσοκαταστολής (3).

Σε σχετική μελέτη διαπιστώθηκε ότι, η παρουσία DNA των ερπητοϊών στην κατώτερη αναπνευστική οδό δεν συνδέεται με διαταραχές στον ανοσοφαινότυπο, ενώ παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της HHV θετικότητας και της λοίμωξης από τον ιό της γρίπης (41). Στη βιβλιογραφία έχει επίσης διατυπωθεί η υπόθεση ότι, ο SARS-CoV-2 μπορεί να προκαλέσει την επανενεργοποίηση ερπητοϊών, όπως ο CMV ο HHV-6, ο HHV-7, ο HHV-8 και ο EBV, παρατήρηση που μπορεί να εξηγήσει την αυξημένη εμφάνιση αυτών των ιογενών λοιμώξεων και κατά επέκταση των κλινικών τους εκδηλώσεων, ιδίως της ροδόχρου πιτυρίασης κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19 (43, 44).

Η εποχικότητα και η συν-λοιμώξη αποτελούν δύο σημαντικές μεταβλητές που πρέπει να συνεκτιμώνται όταν ανιχνεύεται ο ιός της γρίπης σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Οι ερπητοϊοί HSV, CMV και EBV μπορεί να επανενεργοποιηθούν σε ασθενείς που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ και η επανενεργοποίησή τους σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα ιδιαίτερα σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς (45, 46). Ωστόσο, το κατά πόσον μια συγκεκριμένη θεραπεία μπορεί να επηρεάσει την έκβαση παραμένει υπό διερεύνηση (45).

Τα τελευταία χρόνια, το ερευνητικό ενδιαφέρον έχει στραφεί στη σχέση μεταξύ των λοιμώξεων που προκαλούνται από ιούς (συμπεριλαμβανομένων διαφόρων τύπων HHVs) και της πνευμονικής ίνωσης. Πολλές μελέτες έχουν επισημάνει ότι ιοί όπως ο CMV, ο ιός της γρίπης, ο HIV, ο SARS και ο MERS προκαλούν μακροχρόνιες βλάβες στον πνεύμονα αποτελώντας σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για πνευμονική ίνωση για μεγάλο χρονικό διάστημα μετά τη μόλυνση, ωστόσο η υποκείμενη παθοφυσιολογία παραμένει σε μεγάλο βαθμό άγνωστη (47).

3. Μελέτη των ανθρώπινων ερπητοϊών στα πλαίσια της Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας (ΠΦΥ)

Η σχέση του ανοσολογικά ικανού υγιούς ξενιστή με τους ερπητοϊούς μπορεί να θεωρηθεί συμβιωτική. Ωστόσο, κλινικά σοβαρές ασθένειες μπορεί να εμφανιστούν όταν η ανοσία του ξενιστή διακυβεύεται λόγω γήρανσης, κατά τη διάρκεια κάποιας αντίδρασης στρες, συν-μολύνσεων ή κατά την ανάπτυξη και κλινική πορεία νεοπλασματικών παθήσεων. Δυσαρμονία μπορεί επίσης να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια της ιατρογενούς ανοσοκαταστολής που χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της απόρριψης μοσχεύματος, καθώς και σε ορισμένες πρωτογενείς γενετικές ανοσοανεπάρκειες. Έχει πλέον καταστεί προφανές ότι οι ερπητοϊοί αποτελούν μέρος του ανθρώπινου μικροβιώματος, γεγονός που μπορεί να επηρεάσει την ευαισθησία σε άλλες ιογενείς και βακτηριακές λοιμώξεις. Το κατά πόσον η σύνθεση του μικροβιώματος μπορεί να συμβάλει στην μεταβλητότητα της έκβασης πολλών ερπητικών λοιμώξεων, όπως η ανάπτυξη του έρπητα ζωστήρα, η μεθερπητική νευραλγία καθώς και η σοβαρότητα της οφθαλμικής νόσου, παραμένει υπό διερεύνηση.

Εντατική είναι η έρευνα για την ανάπτυξη εμβολίων κατά των HHVs. Μελέτες σε ποντίκια για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας εμβολίου κατά του HSV έδειξαν ότι τα προστατεύει από τη νόσο, ωστόσο μέχρι σήμερα κανένα εμβόλιο κατά του HSV στον άνθρωπο δεν φαίνεται να επάγει αποτελεσματική ανοσία. Τα προφυλακτικά εμβόλια κατά ορισμένων ερπητοϊών θα μπορούσαν να είναι χρήσιμα μόνο υπό ειδικές συνθήκες. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι θα ήταν χρήσιμο να αναπτυχθεί ένα θεραπευτικό εμβόλιο που θα μπορούσε να ξαναγράψει τη 'γλώσσα' της ανοσολογικής απόκρισης με δεδομένο τον πολύ υψηλό επιπολασμό των ερπητοϊών στον γενικό πληθυσμό. Η μετατροπή μιας φλεγμονώδους ιστικής βλαπτικής απόκρισης σε μια πολύ πιο καλοήγη απόκριση, ιδίως έναντι

παθογόνων επιτόπων, αποτελεί μια ελκυστική ιδέα. Ωστόσο, αυτό θα απαιτούσε την ταυτοποίηση αυτών των αντιγόνων τα οποία είναι κατά κύριο λόγο παθογόνα παρά προστατευτικά (48).

Λόγω του υψηλού επιπολασμού των ερπητοϊών στον παγκόσμιο πληθυσμό και δεδομένου ότι, τόσο οι πρωτοπαθείς όσο και οι δευτεροπαθείς HHV ιογενείς λοιμώξεις αποτελούν σημαντικό πρόβλημα για τη δημόσια υγεία, η πρόληψη και έγκαιρη διάγνωση τους θα πρέπει να αποτελούν προτεραιότητα για τα συστήματα της ΠΦΥ προκειμένου να εφαρμοστούν στοχευμένες παρεμβάσεις στη κοινότητα.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Σκοπός

Η παρούσα ΜΔΕ επιδιώκει τη διερεύνηση του πιθανού ρόλου των ανθρώπινων ερπητοϊών (HHVs) στην παθογένεση των αναπνευστικών λοιμώξεων. Στόχοι της μελέτης είναι: **1.** Η ανεύρεση των πρωτεϊνικών δικτύων αλληλεπίδρασης κάθε ανθρώπινου ερπητοϊού με το κύτταρο-ξενιστή. **2.** Η λειτουργική ανάλυση εμπλουτισμού των γονιδίων που κωδικοποιούν τις ανακτηθέντες πρωτεΐνες σε σχέση με τις ασθένειες και τα βιολογικά μονοπάτια σηματοδότησης που επάγονται από τα συγκεκριμένα γονίδια. **3.** Η εξακρίβωση της πιθανής συσχέτισης μεταξύ των εμπλουτισμένων οντολογιών και της παθογένεσης λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος.

2. Υλικό και Μέθοδος

Η μεθοδολογία της έρευνας στηρίχθηκε στη χρήση σύγχρονων λογισμικών βιοπληροφορικής ανάλυσης. Αρχικά, για κάθε ερπητοϊό αναζητήθηκε το δίκτυο αλληλεπίδρασής του με τις πρωτεΐνες του κυττάρου-ξενιστή. Ακολούθως, πραγματοποιήθηκε ανάλυση λειτουργικού εμπλουτισμού των γονιδίων που κωδικοποιούν τις αντίστοιχες πρωτεΐνες σε σχέση με τα βιολογικά μονοπάτια σηματοδότησης και τις ανθρώπινες ασθένειες.

2.1. Ανεύρεση των πρωτεϊνικών δικτύων αλληλεπίδρασης κάθε ανθρώπινου ερπητοϊού με το κύτταρο-ξενιστή

Για την ανεύρεση των πρωτεϊνικών δικτύων αλληλεπίδρασης κάθε ανθρώπινου ερπητοϊού με το κύτταρο-ξενιστή, χρησιμοποιήθηκε η ηλεκτρονική βάση String-viruses (<http://viruses.string-db.org>), που αποτελεί μια βάση δεδομένων αλληλεπίδρασης πρωτεϊνών-πρωτεϊνών εξειδικευμένη στις αλληλεπιδράσεις μεταξύ ιών και ιών-ξενιστών (49).

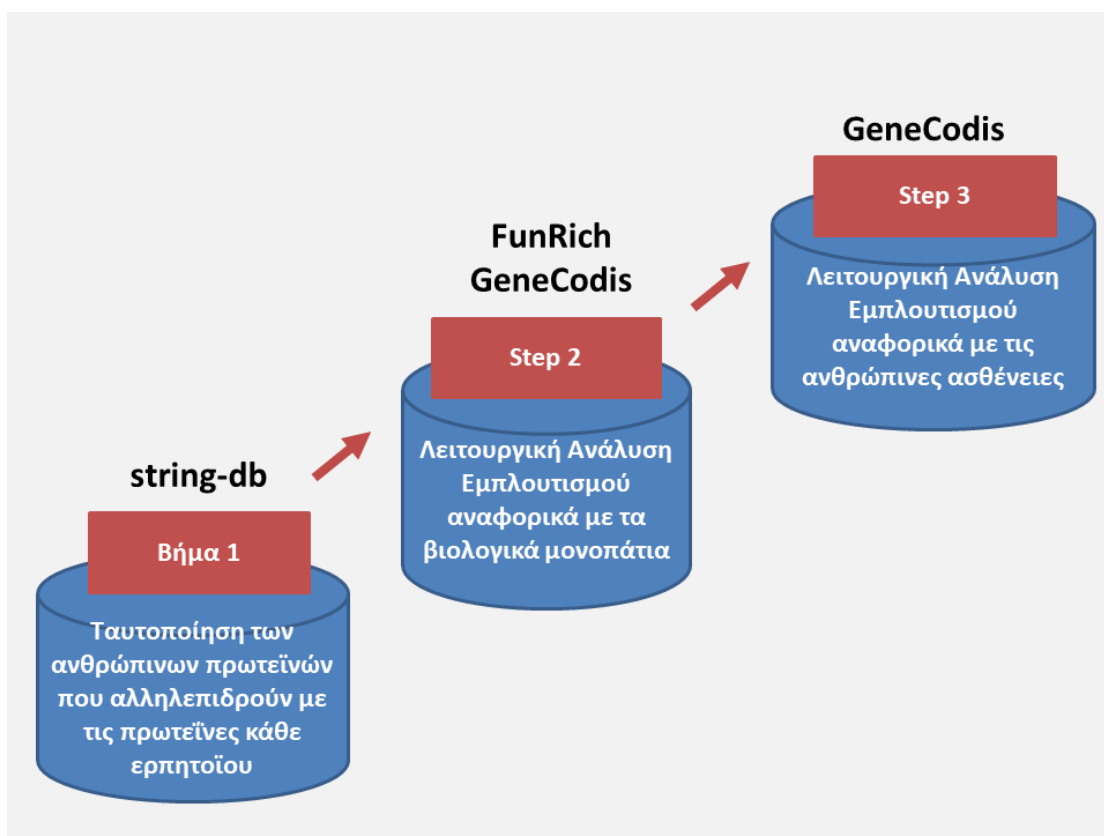
2.2. Λειτουργική Ανάλυση Εμπλουτισμού αναφορικά με τα βιολογικά μονοπάτια και τις ανθρώπινες ασθένειες

Για την ιεραρχική κατηγοριοποίηση των βιολογικών μονοπατιών σηματοδότησης που επάγονται από τα γονίδια που κωδικοποιούν τις ανακτηθέντες πρωτεΐνες χρησιμοποιήθηκαν τα λογισμικά FunRich (version 3.1.3.) (<http://www.funrich.org>) και GeneCodis 4.0 (<https://genecodis.genyo.es/>). Τα συγκεκριμένα εργαλεία αποτελούν αυτόνομα λογισμικά βιοπληροφορικής ανάλυσης που χρησιμοποιούνται για τον λειτουργικό εμπλουτισμό γονιδιακών οντολογιών και την ανάλυση δικτύων

αλληλεπίδρασης μεταξύ γονιδίων ή και πρωτεϊνών. Το λογισμικό GeneCodis χρησιμοποιήθηκε περαιτέρω και για τη λειτουργική ανάλυση εμπλουτισμού σε σχέση με τις ανθρώπινες ασθένειες.

Σε κάθε ένα από τα παραπάνω εργαλεία, τα μοναδικά-για κάθε ιό ανθρώπινα ανακτηθέντα γονίδια εισήχθησαν ως λίστα για την επακόλουθη ιεραρχική τους κατηγοριοποίηση σε σχέση με τις προαναφερόμενες οντολογίες ενώ οι ίδιες αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν και στο επίπεδο κάθε υπό-οικογένειας καθώς και συνολικά για την οικογένεια των HHVs. Στις δύο τελευταίες περιπτώσεις οι λίστες των ανθρώπινων γονιδίων περιελάμβαναν το σύνολο των αλληλεπιδραστών κάθε υπό-οικογένειας ή της οικογένειας αντίστοιχα (50, 51).

Στην **Εικόνα 1** παρουσιάζονται τα βήματα της μεθοδολογίας που ακολουθήθηκε με τη μορφή διαγράμματος ροής.



Εικόνα 1: Ροόγραμμα της ερευνητικής μεθοδολογίας που ακολουθήθηκε στην παρούσα μελέτη.

3. Αποτελέσματα

3.1. Πρωτεϊνικά δίκτυα αλληλεπίδρασης των HHVs με το κύτταρο-ξενιστή

Τα πρωτεϊνικά δίκτυα αλληλεπίδρασης κάθε ανθρώπινου ερπητοϊού με τον ξενιστή παρουσιάζονται στους Πίνακες 1-7.

Πίνακας 1. Το ανθρώπινο διαδράστωμα του HSV-1, Human herpesvirus 1 (strain 17), όπως αυτό προέκυψε από την ανάλυση στο εργαλείο String-viruses.		
Input- Proteins	Predicted Functional Partners	Score (highest confidence)
UL12	HCFC1- host cell factor C1	0.980
ICP-8	TP53-tumorprotein p53	0.974
UL30	BECN1-beclin 1, autophagyrelated	0.972
dUTPase	TBK1- TANK-bindingkinase 1	0.970
UL45	IRF3-interferonregulatoryfactor 3	0.970
gB	JUN-junproto-oncogene	0.968
gC	GTF2B- general transcription factor IIB	0.967
gD	PABPC1- poly(A) binding protein, cytoplasmic 1	0.965
gE	TBP- TATA box binding protein	0.965
gG	STAT2- signal transducer and activator of transcription 2, 113kDa	0.961
gH	POU2F1- POU class 2 homeobox 1	0.960
gI	CDK9- cyclin-dependent kinase 9	0.959
gJ	CDKN1A- cyclin-dependent kinase inhibitor 1A (p21, Cip1)	0.957
gK	RBFOX3- RNA binding protein, fox-1 homolog (C. elegans) 3	0.956
gL	RRM1- ribonucleotide reductase M1	0.955
gM	TAF1- TAF1 RNA polymerase II	0.954
gN	CDC25C- cell division cycle 25C	0.954
UL5	EGFR- epidermal growth factor receptor	0.954
HEPA	NUP62- nucleoporin 62kDa	0.950
ICP0	UBE2I- ubiquitin-conjugating enzyme E2I	0.950
ICP22	XRCC5- X-ray repair complementing defective repair in Chinese hamster cells 5 (double-strand-break rejoining)	0.950
ICP27	SRPK1-SRSF protein kinase 1	0.948
RL1	STAT5A- signal transducer and activator of transcription 5A	0.948
US12	HCFC2- host cell factor C2	0.947
ICP4	CDC25B- cell division cycle 25B	0.947
TK	SRSF3- serine/arginine-rich splicing factor 3	0.947

UL36	STAT5B- signal transducer and activator of transcription 5B	0.946
UL43	DROSHA- drosha, ribonuclease type III	0.941
MCP	USP7- ubiquitin specific peptidase 7 (herpes virus-associated)	0.941
UL3	RBBP4- retinoblastoma binding protein 4	0.939
UL4	TSC2-tuberous sclerosis 2	0.938
OBP	HSP90B1- heat shock protein 90kDa beta (Grp94), member 1	0.936
PAP	TLR2- toll-like receptor 2	0.934
UL6	GPC1- glypican 1	0.934
UL52	H2AFX- H2A histone family, member X	0.931
R1	IDE- insulin-degrading enzyme	0.929
R2	PVRL1- poliovirus receptor-related 1 (herpesvirus entry mediator C)	0.929
US11	DAXX- death-domain associated protein	0.929
pPR	CRX-cone-rod homeobox	0.928
Vhs	C3- complement component 3	0.925
UL46	T- T, brachyury homolog (mouse)	0.921
UL11	KIF5B- kinesin family member 5B	0.918
UL14	TLR6- toll-like receptor 6	0.914

Πίνακας 2. Το ανθρώπινο διαδράστωμα του HSV-2, Human herpesvirus 2 (strain HG52), όπως αυτό προέκυψε από την ανάλυση στο εργαλείο String-viruses.

Input - Proteins	Predicted Functional Partners	Score (highest confidence)
ICP 8	IRF3- interferonregulatoryfactor 3	0.956
UL30	CALM2- calmodulin 2 (phosphorylase kinase, delta)	0.950
dUTPase	DROSHA- drosha, ribonuclease type III	0.933
UL45	GRB2- growth factor receptor-bound protein 2	0.922

Πίνακας 3. Το ανθρώπινο διαδράστωμα του HHV-3, Varicella-zoster virus (strain Dumas), όπως αυτό προέκυψε από την ανάλυση στο εργαλείο String-viruses.

Input - Proteins	Predicted Functional Partners	Score (highest confidence)
ORF48	TBP- TATA box binding protein	0.960
DBP	POU2F1- POU class 2 homeobox 1	0.958
ORF28	STAT1- signal transducer and activator of transcription 1, 91kDa	0.957
dUTPase	CDK1- cyclin-dependent kinase 1	0.952
gB	CDK8- cyclin-dependent kinase 8	0.948
gC	DUSP4- dual specificity phosphatase 4	0.943
gE	SRSF3- serine/arginine-rich splicing factor 3	0.941
gH	SRPK1- SRSF protein kinase 1	0.937
gI	IDE- insulin-degrading enzyme	0.930

Πίνακας 4. Τα ανθρώπινο διαδράστωμα του HHV-4, Epstein-Barr virus (strain B95-8), όπως αυτό προέκυψε από την ανάλυση στο εργαλείο String-viruses.

Input - Proteins	Predicted Functional Partners	Score (highest confidence)
BGLF5	KAT5- K(lysine) acetyltransferase 5	0.967
BALF1	TAF4- TAF4 RNA polymerase II	0.966
BARF1	IRF3- interferon regulatory factor 3	0.956
BDLF2	YY1- YY1 transcription factor	0.955
BFRF2	MCM4- minichromosome maintenance complex component 4	0.955
BHLF1	EGR1- early growth response 1	0.954
BKRF4	NFYA- nuclear transcription factor Y, alpha	0.944
BLLF2	TRIM5- tripartite motif containing 5	0.943
BLRF2	RBPJ- recombination signal binding protein for immunoglobulin kappa J region	0.938
BMRF2	TRAF1- TNF receptor-associated factor 1	0.934
BNLF2a	XPO1- exportin 1	0.933

BNLF2b	MYC- v-myc avian myelocytomatosis viral oncogene homolog	0.930
BRRF1	CREBBP- CREB binding protein	0.930
BRRF2	CD289- toll-like receptor 9	0.929
BTRF1	TLR9- toll-like receptor 9	0.929
EB1	TLR2- toll-like receptor 2	0.922
BALF2	TAPBP- TAP binding protein (tapasin)	0.913
BALF5	EBNA1BP2- EBNA1 binding protein 2	0.913
dUTPase	SP100- SP100 nuclear antigen	0.912
EA-D	USP7- ubiquitin specific peptidase 7 (herpes virus-associated)	0.911
EA-R	BCL2L11- BCL2-like 11 (apoptosis facilitator)	0.911
EBNA-1	BAX- BCL2-associated X protein	0.911
EBNA-2	CDK1- cyclin-dependent kinase 1	0.904
EBNA-3	SMARCB1- SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily b, member 1	0.901

Πίνακας 5. Το ανθρώπινο διαδράστωμα του HHV-5, Human cytomegalovirus (strain Merlin), όπως αυτό προέκυψε από την ανάλυση στο εργαλείο String-viruses.

Input - Proteins	Predicted Functional Partners	Score (highest confidence)
UL98	DDX39B-DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box polypeptide 39B	0.961
UL146	PTGS2- prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (prostaglandin G/H synthase and cyclooxygenase)	0.955
MDBP	IRS1- insulin receptor substrate 1	0.944
UL54	EGR1- early growth response 1	0.939
dUTPase	PRKD1- protein kinase D1	0.939
UL112/UL113	DMBX1- diencephalon/mesencephalon homeobox 1	0.938
gB	SNAPIN-SNAP-associated protein	0.934
gH	TBP-TATA box binding protein	0.934
gL	IL10RA- interleukin 10 receptor, alpha	0.927
gM	HIST2H2BE- histone cluster 2, H2be	0.925
UL73	CASP8- caspase 8, apoptosis-related cysteine peptidase	0.924
UL74	CD4- CD4 molecule	0.919

UL105	SRC- SRC proto-oncogene, non-receptor tyrosine kinase	0.904
UL102	LILRB1- leukocyte immunoglobulin-like receptor, subfamily B (with TM and ITIM domains), member 1	0.902

Πίνακας 6. Το ανθρώπινο διαδράστωμα του HHV-6A, Human herpesvirus 6A (strain Uganda-1102), όπως αυτό προέκυψε από την ανάλυση στο εργαλείο String-viruses.

Input - Proteins	Predicted Functional Partners	Score (high confidence)
U70	NDUFA13 - NADH dehydrogenase (ubiquinone) 1 alpha subcomplex, 13	0.800
U83	MYO5A - myosin VA (heavy chain 12, myosin)	0.742
MDBP	MYO5B - myosin VB	0.742
U38	MYO5C - myosin VC	0.742
DR1L	SRSF7 - serine/arginine-rich splicing factor 7	0.732
DR2L	CDC25C - cell division cycle 25C	0.728
DR3L	SF3B2 - splicing factor 3b, subunit 2, 145kDa	0.720
DR4L	MYH10 - myosin, heavy chain 10, non-muscle	0.706

Πίνακας 7. Το ανθρώπινο διαδράστωμα του HHV-6B, Human herpesvirus 6B (strain Z29), όπως αυτό προέκυψε από την ανάλυση στο εργαλείο String-viruses.

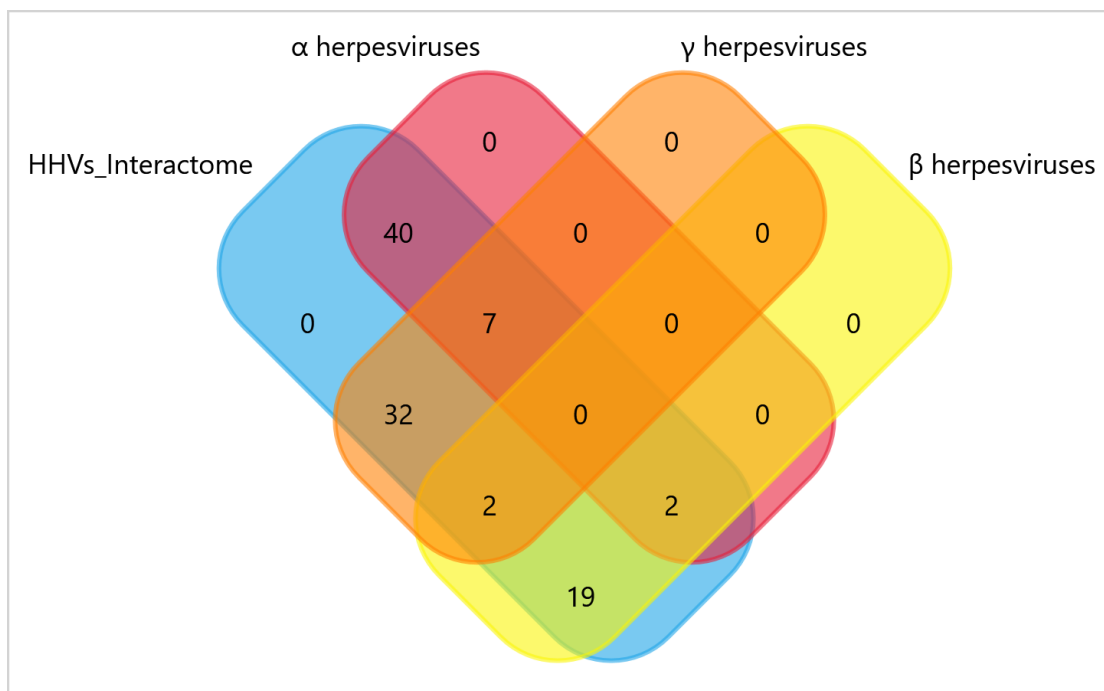
Input - Proteins	Predicted Functional Partners	Score (high confidence)
U70	CCL5 - chemokine (C-C motif) ligand 5	0.800
U83	MYO5A - myosin VA (heavy chain 12, myosin)	0.742
MDBP	MYO5B - myosin VB	0.742
U38	MYO5C - myosin VC	0.742
DR1L	SRSF7 - serine/arginine-rich splicing factor 7	0.732
DR2L	CDC25C - cell division cycle 25C	0.728
DR3L	SF3B2 - splicing factor 3b, subunit 2, 145kDa	0.720
DR4L	MYH10 - myosin, heavy chain 10, non-muscle	0.706

Πίνακας 8. Το ανθρώπινο διαδράστωμα του HHV-8 type P (isolate GK18) όπως αυτό προέκυψε από την ανάλυση στο εργαλείο String-viruses.

Input - Proteins	Predicted Functional Partners	Score (highest confidence)
SOX	CDK6- cyclin-dependent kinase 6	0.978
ORF16	RBPJ- recombination signal binding protein for immunoglobulin kappa J region	0.976
ORF6	CDKN1B- cyclin-dependent kinase inhibitor 1B (p27, Kip1)	0.953
ORF9	CDKN1A- cyclin-dependent kinase inhibitor 1A (p21, Cip1)	0.951
dUTPase	RBM15- RNA binding motif protein 15	0.947
ORF2	AKT1- v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1	0.947
gB	VEGFA- vascular endothelial growth factor A	0.946
ORF22	EGR1- early growth response 1	0.945
gL	JUN- jun proto-oncogene	0.941
gM	MAP2K7- mitogen-activated protein kinase kinase 7	0.935
gN	PTGS2- prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (prostaglandin G/H synthase and cyclooxygenase)	0.934
ORF44	HMOX1- heme oxygenase (decycling) 1	0.934
HEPA	ANGPT2- angiopoietin 2	0.934
ORF57	DAXX- death-domain associated protein	0.928
K12	IRF1- interferon regulatory factor 1	0.925
K15	IL6R- interleukin 6 receptor	0.922
K1	TLR4- toll-like receptor 4	0.921
K4.1	C4B- complement component 4B (Chido blood group)	0.915

K4.2	IRF3- interferon regulatory factor 3	0.912
K6	MYC- v-myc avian myelocytomatosis viral oncogene homolog	0.906
K7	IRF7- interferon regulatory factor 7	0.902

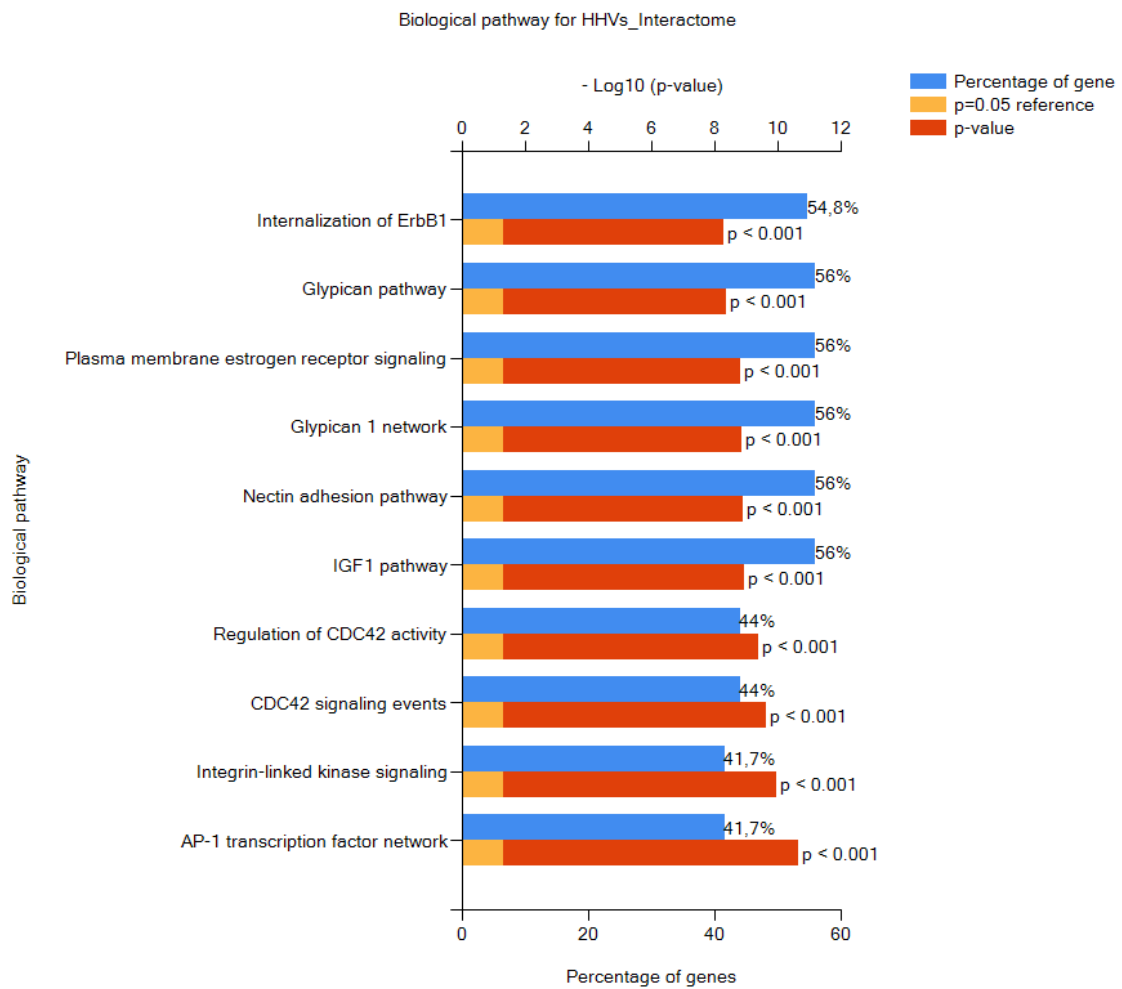
Οι ομοιότητες και αλληλεπικαλύψεις μεταξύ των ανακτηθέντων διαδραστωμάτων για κάθε υποοικογένεια των HHVs παρουσιάζονται στην **Εικόνα 2**.



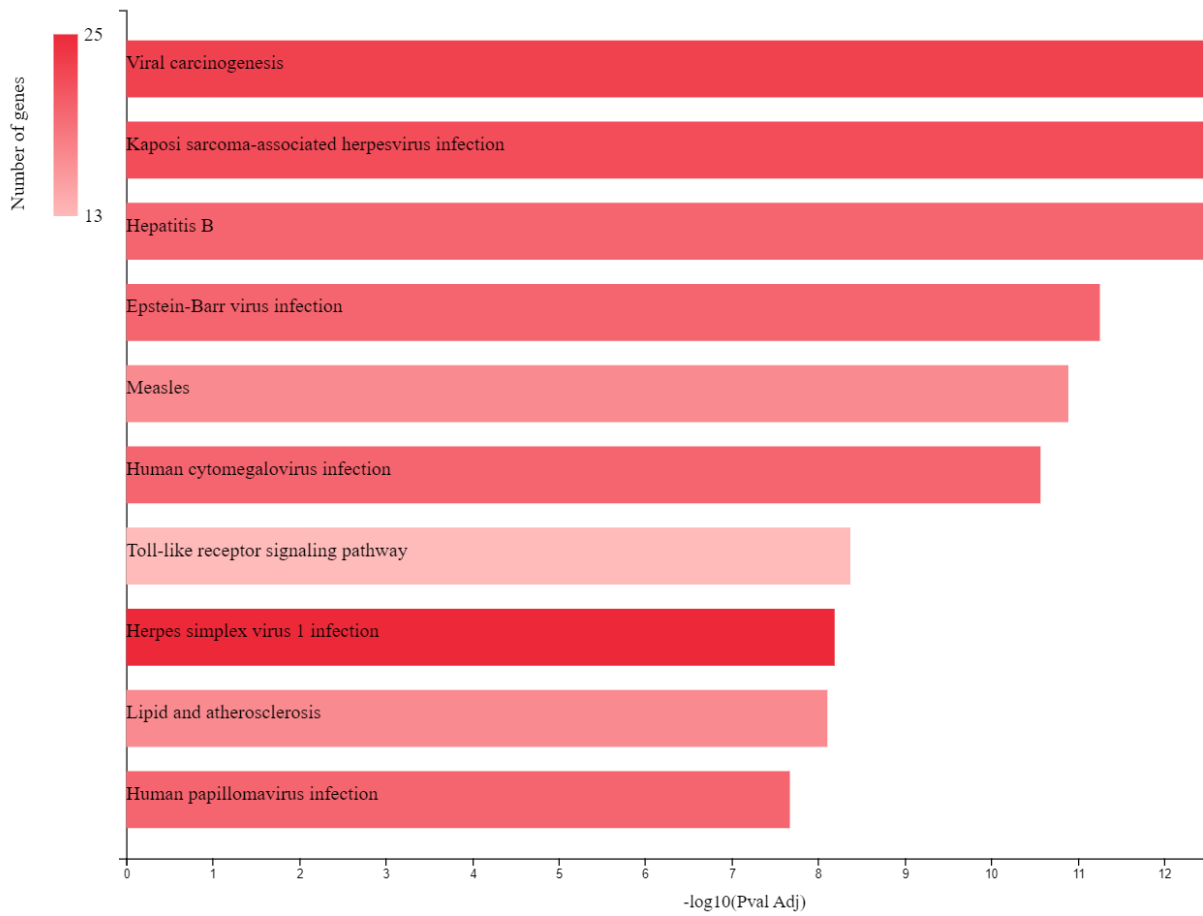
Εικόνα 2. Διάγραμμα Venn των HHVs διαδραστωμάτων για κάθε υποοικογένεια των HHVs.

3.2. Αποτελέσματα της λειτουργικής ανάλυσης εμπλουτισμού των ανακτηθέντων διαδραστωμάτων αναφορικά με τα βιολογικά μονοπάτια και τις ανθρώπινες ασθένειες

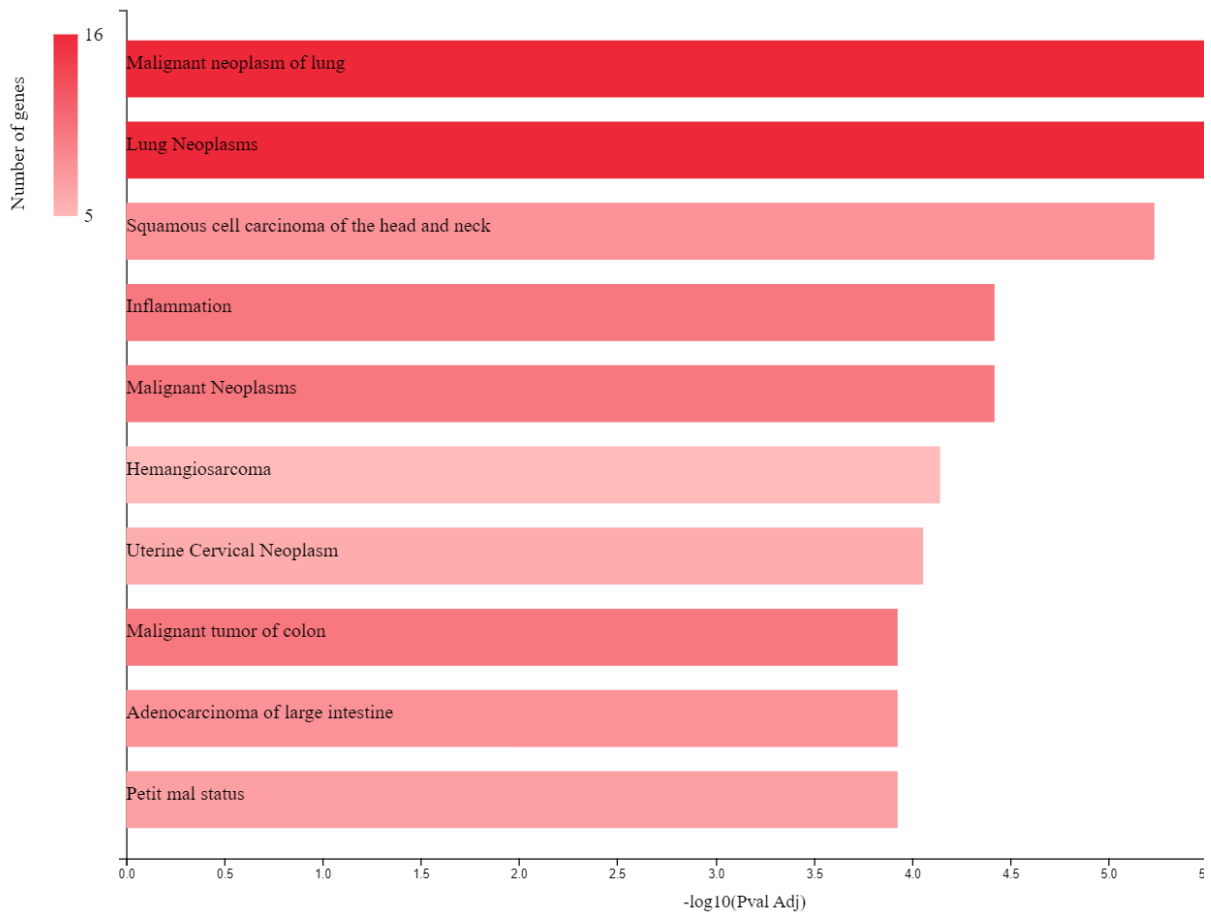
Τα αποτελέσματα της λειτουργικής ανάλυσης εμπλουτισμού σε σχέση με τα βιολογικά μονοπάτια και τις ανθρώπινες ασθένειες, για το σύνολο του HHV διαδραστώματος καθώς και για κάθε υποοικογένεια των ανθρώπινων ερπητοϊών παρουσιάζονται στις **Εικόνες 3-14**.



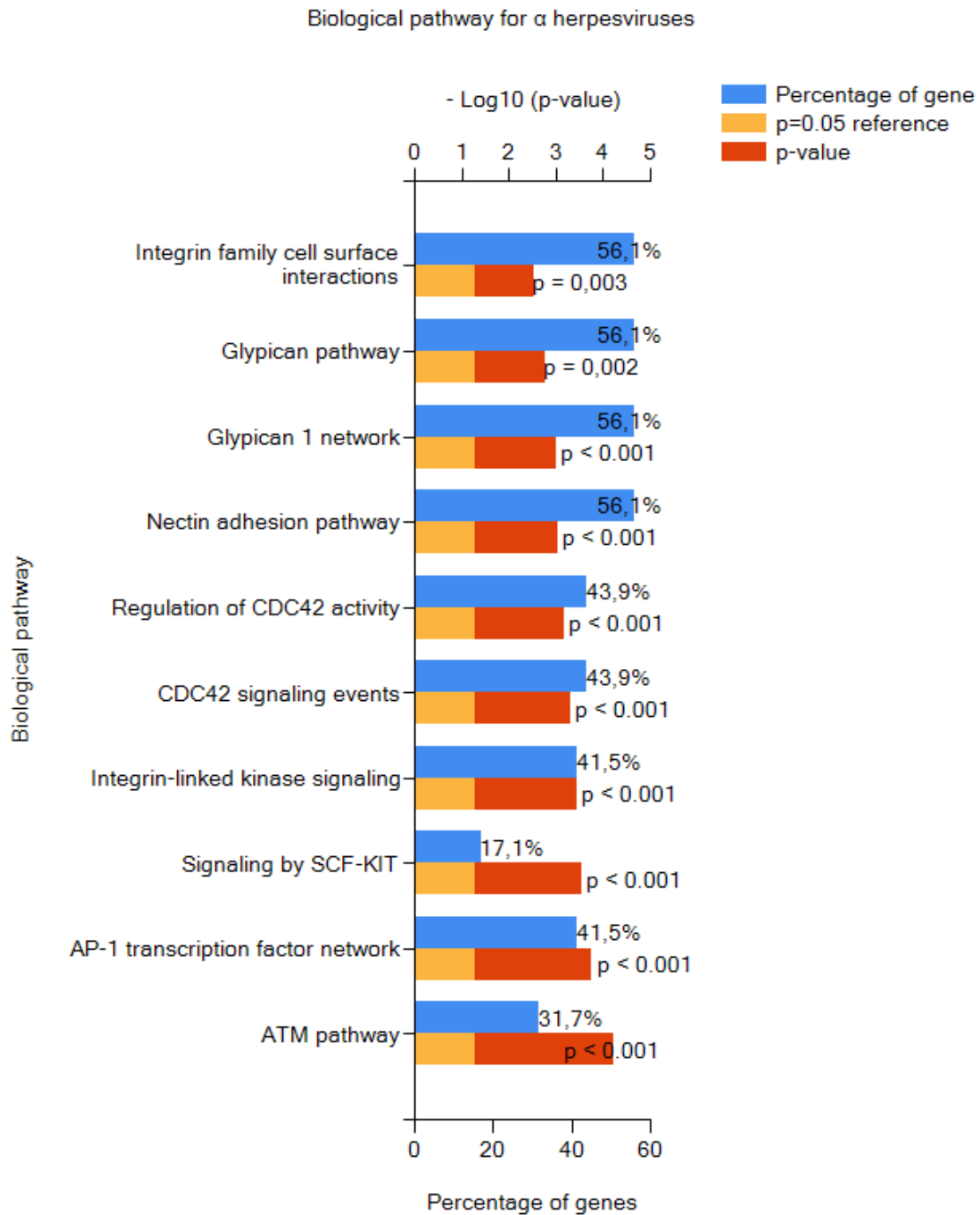
Εικόνα 3. Η ιεραρχική κατηγοριοποίηση των βιολογικών μονοπατιών του HHV διαδραστώματος όπως ανακτήθηκε στο εργαλείο FunRich.



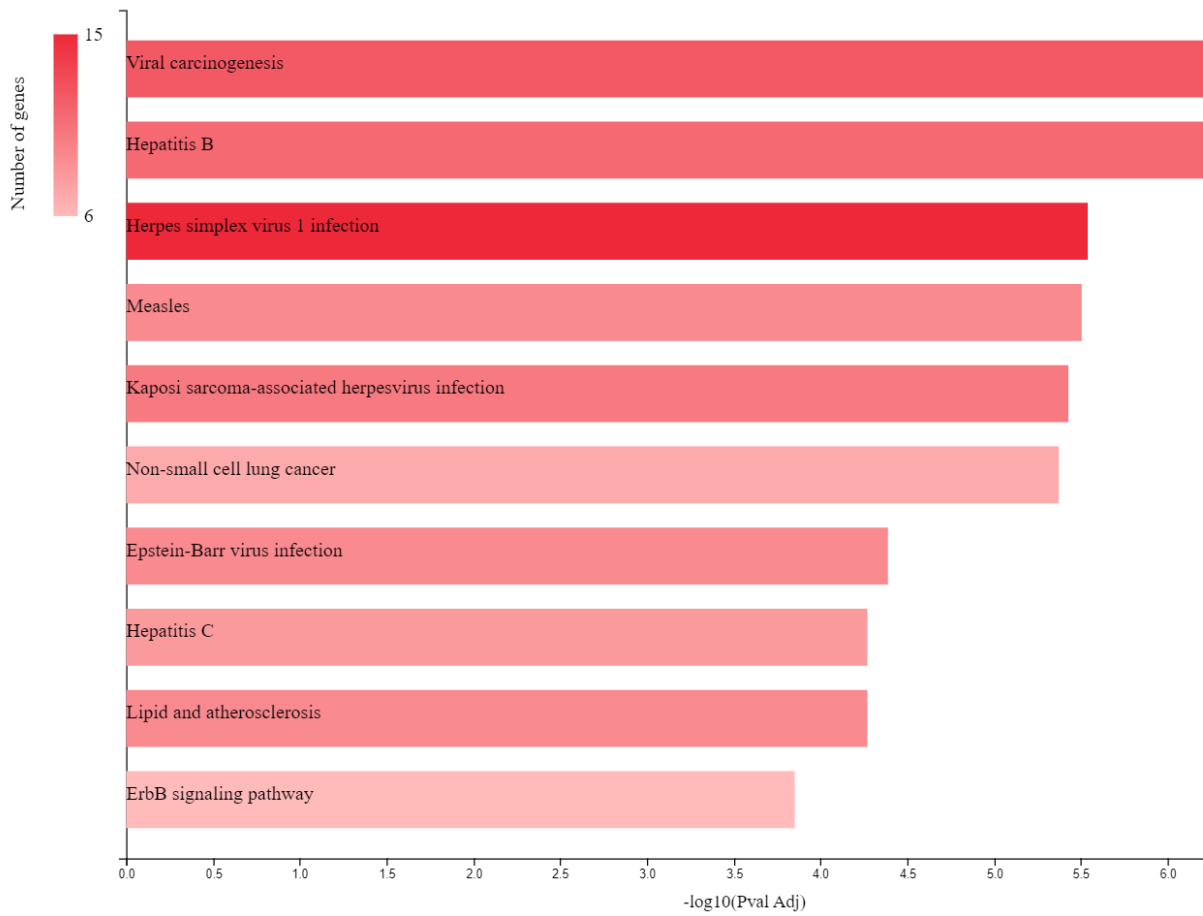
Εικόνα 4. Ιεραρχική κατηγοριοποίηση των βιολογικών μονοπατιών του HHV διαδραστώματος όπως ανακτήθηκε στο εργαλείο GeneCodis.



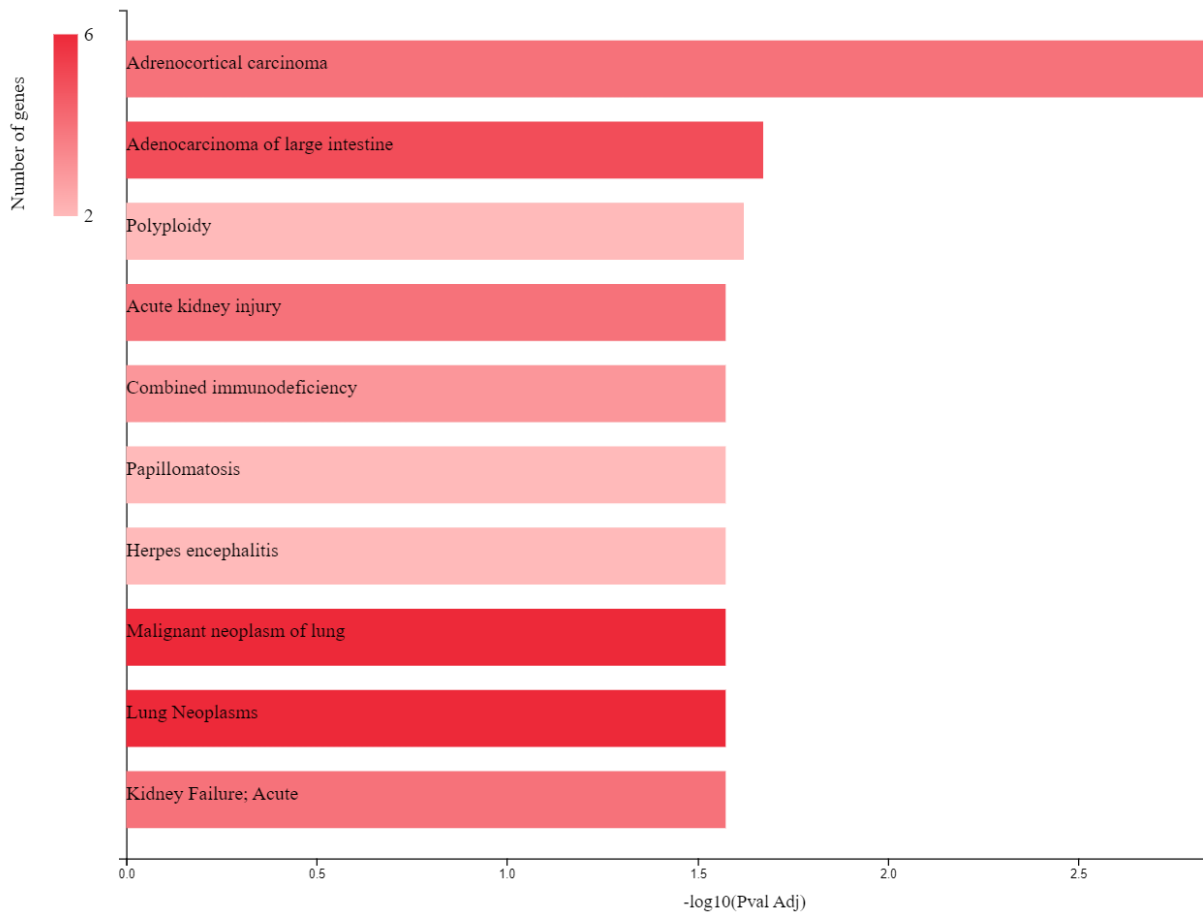
Εικόνα 5. Ιεραρχική κατηγοριοποίηση των ανθρώπινων ασθενειών με τις οποίες σχετίζεται το HHV διαδράστωμα σύμφωνα με το εργαλείο GeneCodis.



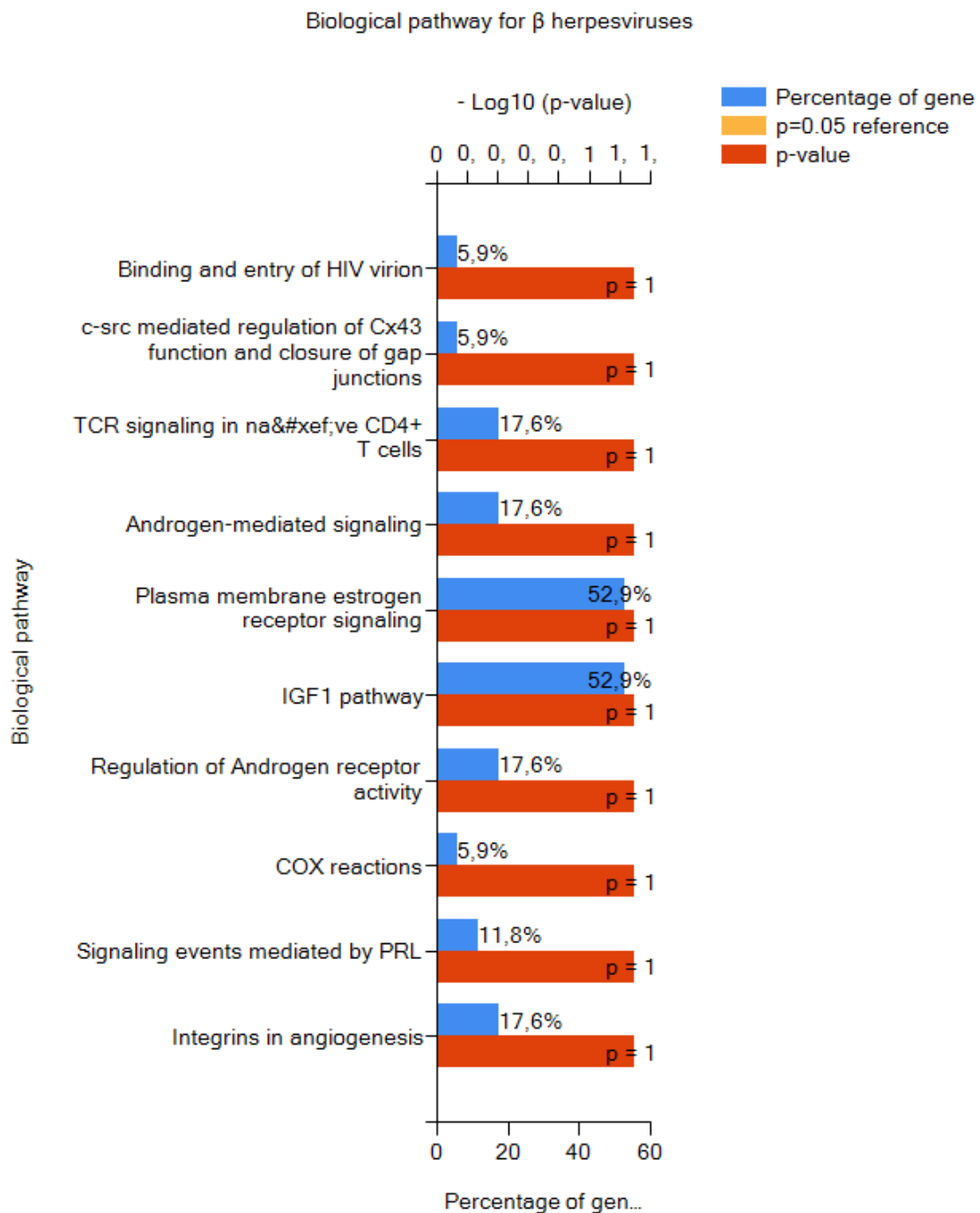
Εικόνα 6. Η ιεραρχική κατηγοριοποίηση των βιολογικών μονοπατιών του ανθρώπινου διαδραστώματος της α -υποοικογένειας των HHVs όπως ανακτήθηκε στο εργαλείο FunRich.



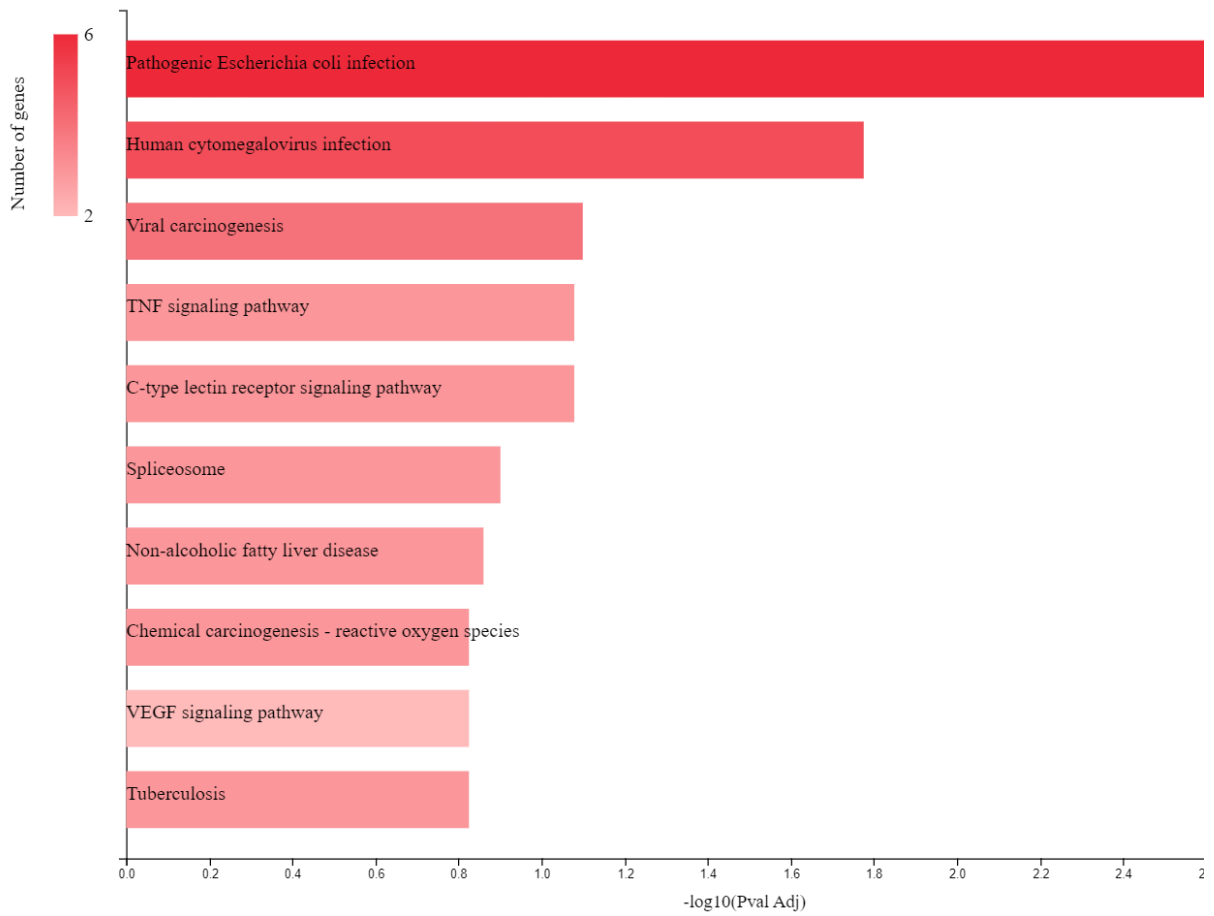
Εικόνα 7. Η ιεραρχική κατηγοριοποίηση των βιολογικών μονοπατιών του ανθρώπινου διαδραστώματος της α -υποοικογένειας των HHVs όπως ανακτήθηκε στο εργαλείο GeneCodis.



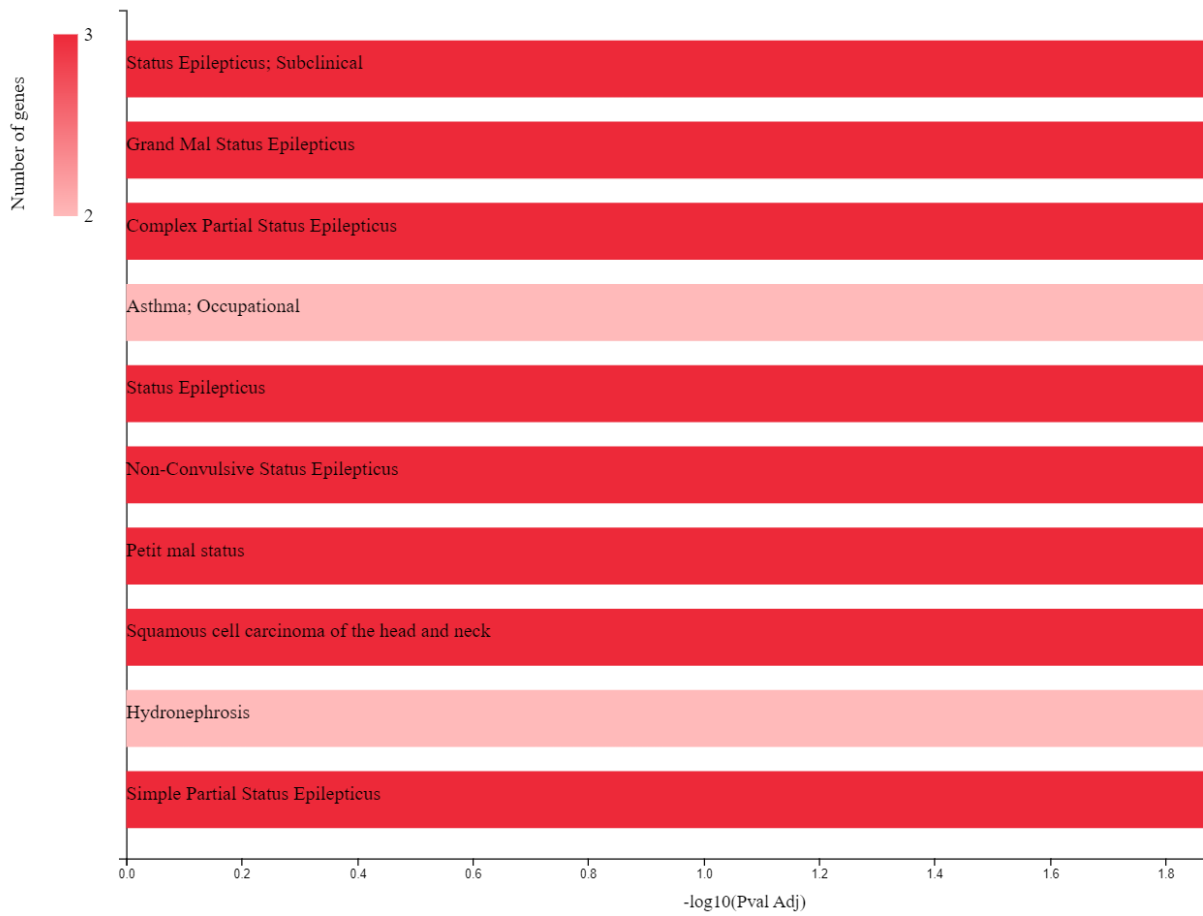
Εικόνα 8. Η ιεραρχική κατηγοριοποίηση των ανθρώπινων ασθενειών με τις οποίες σχετίζεται το διαδράστωμα της α-υποοικογένειας των HHVs σύμφωνα με το εργαλείο GeneCodis.



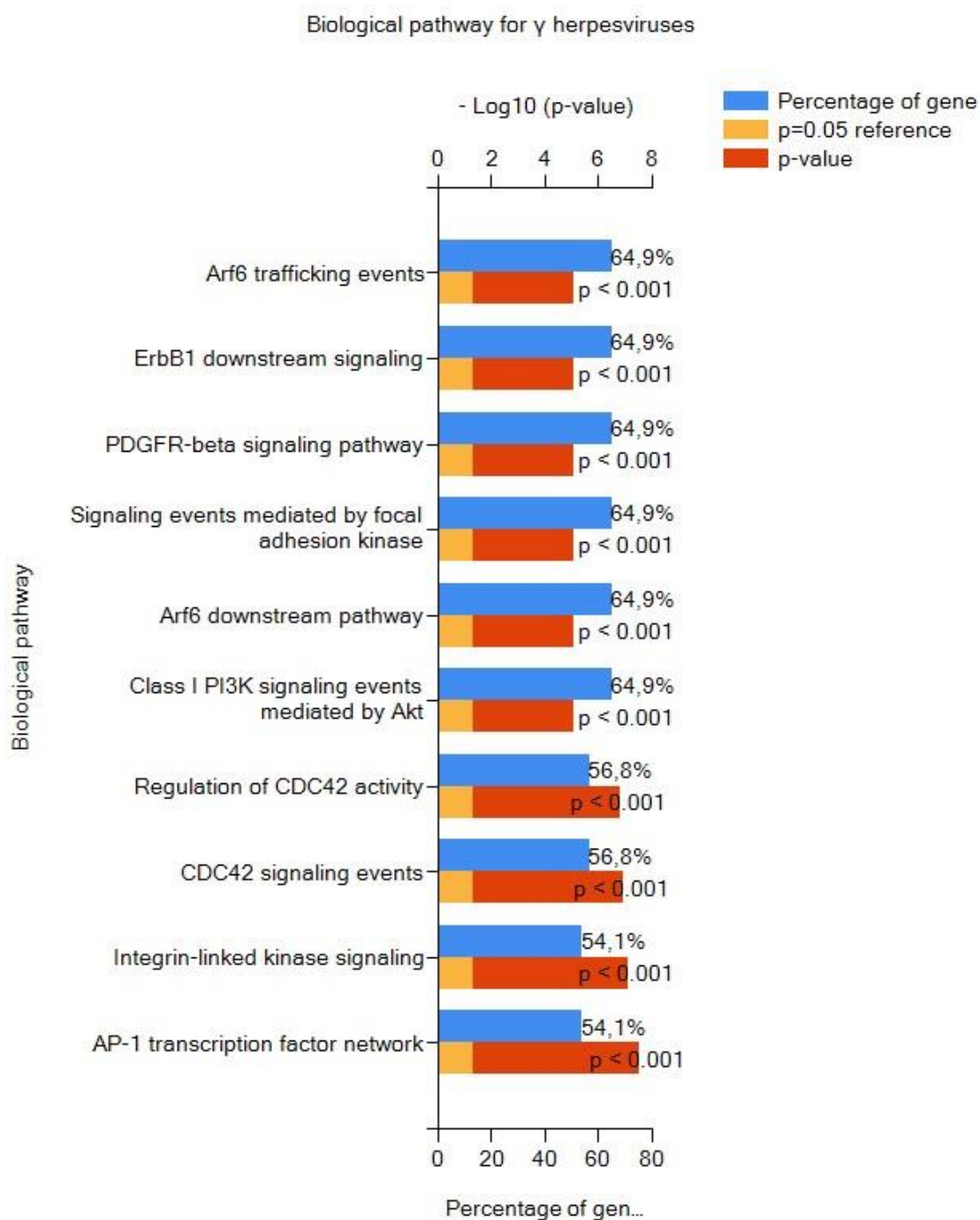
Εικόνα 9. Η ιεραρχική κατηγοριοποίηση των βιολογικών μονοπατιών του ανθρώπινου διαδραστώματος της β -υποοικογένειας των HHVs όπως ανακτήθηκε στο εργαλείο FunRich.



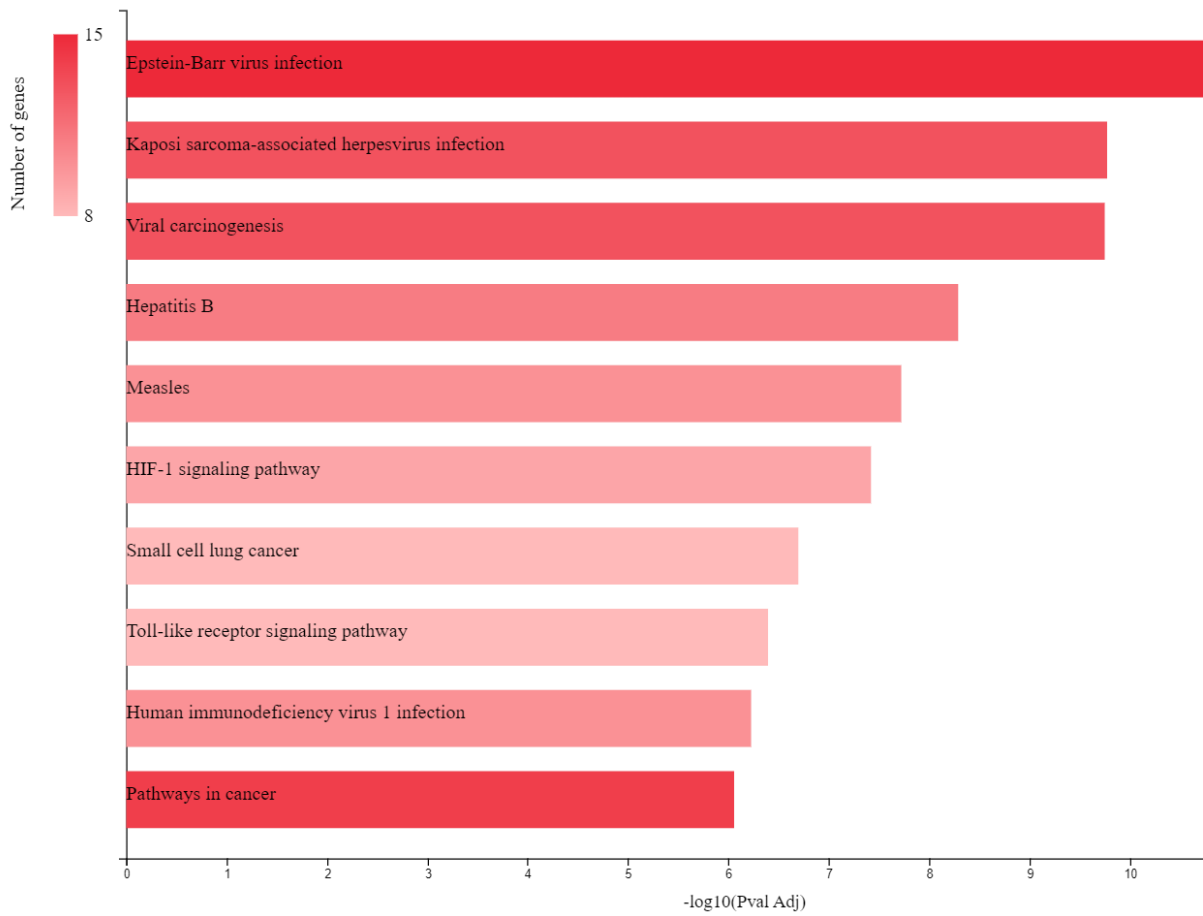
Εικόνα 10. Η ιεραρχική κατηγοριοποίηση των βιολογικών μονοπατιών του ανθρώπινου διαδραστώματος της β-υποοικογένειας των HHVs όπως ανακτήθηκε στο εργαλείο GeneCodis.



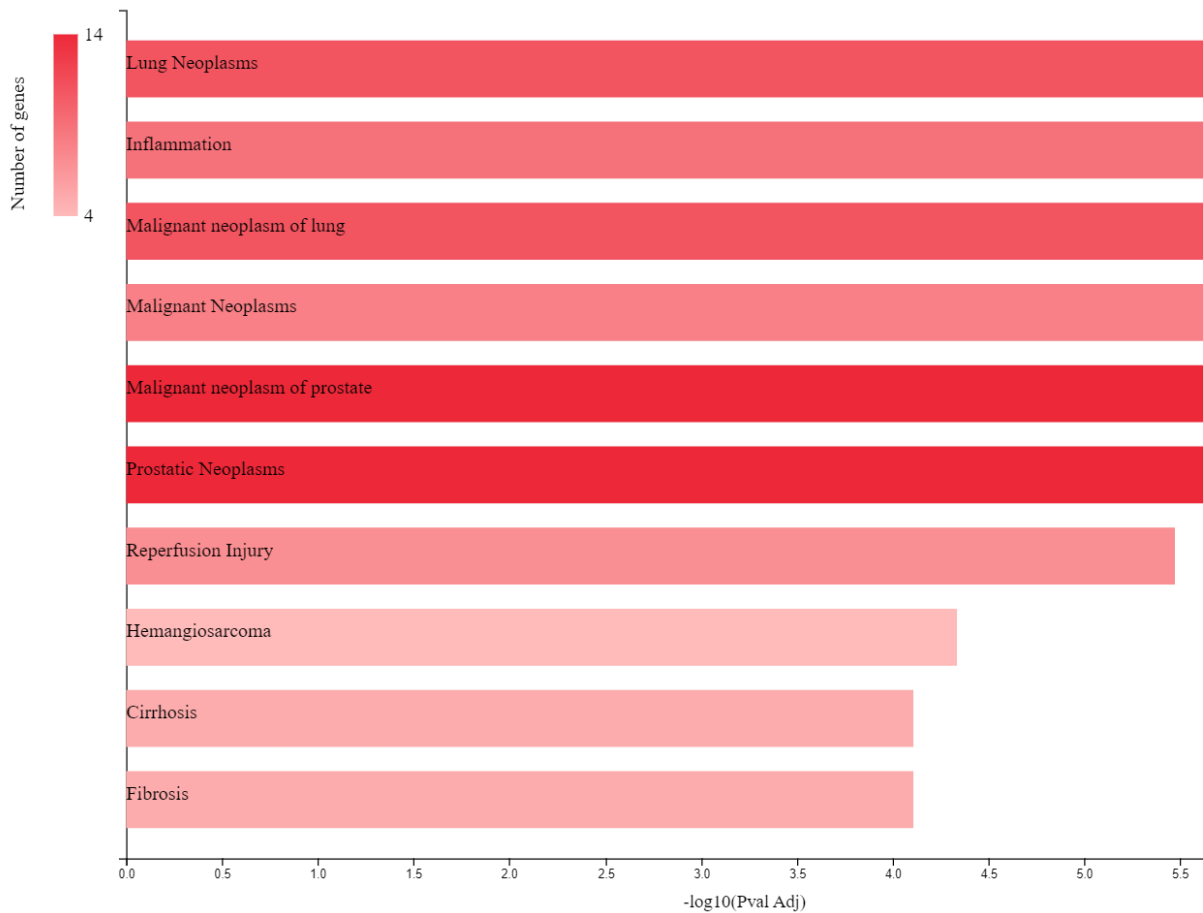
Εικόνα 11. Η ιεραρχική κατηγοριοποίηση των ανθρώπινων ασθενειών με τις οποίες σχετίζεται το διαδράστωμα της β-υποοικογένειας των HHVs σύμφωνα με το εργαλείο GeneCodis.



Εικόνα 12. Η ιεραρχική κατηγοριοποίηση των βιολογικών μονοπατιών του ανθρώπινου διαδραστώματος της γ -υποοικογένειας των HHVs όπως ανακτήθηκε στο εργαλείο FunRich.

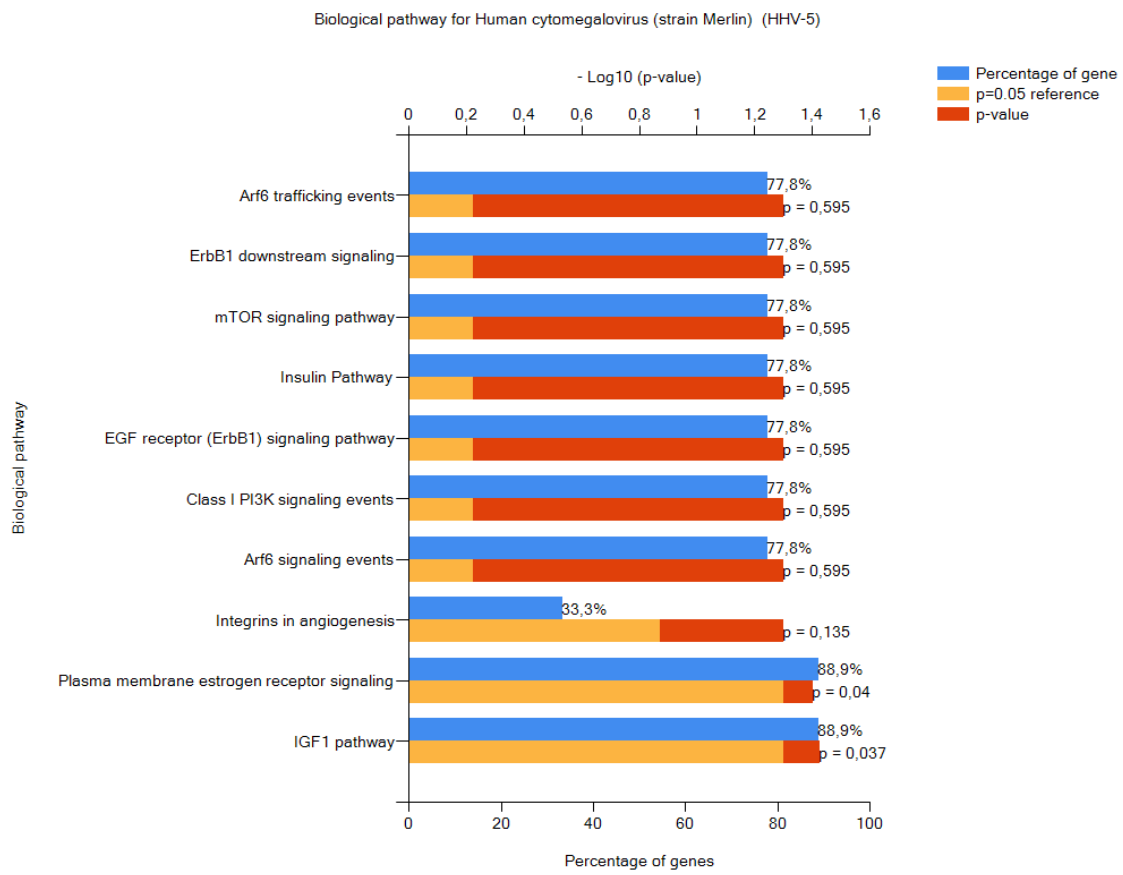


Εικόνα 13. Η ιεραρχική κατηγοριοποίηση των βιολογικών μονοπατιών του ανθρώπινου διαδραστώματος της γ-υποοικογένειας των HHVs όπως ανακτήθηκε στο εργαλείο GeneCodis.

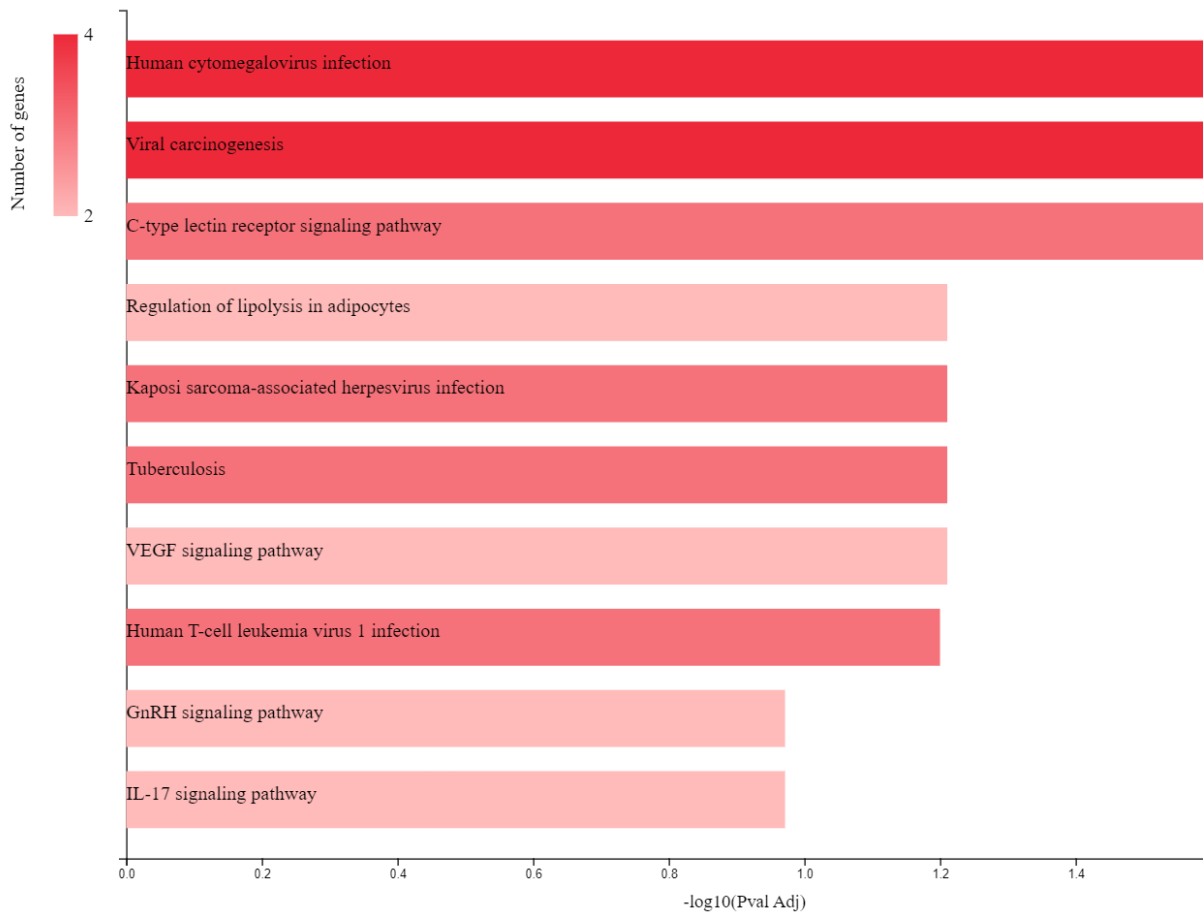


Εικόνα 14. Η ιεραρχική κατηγοριοποίηση των ανθρώπινων ασθενειών με τις οποίες σχετίζεται το διαδράστωμα της γ-υποικογένειας των HHVs σύμφωνα με το εργαλείο GeneCodis.

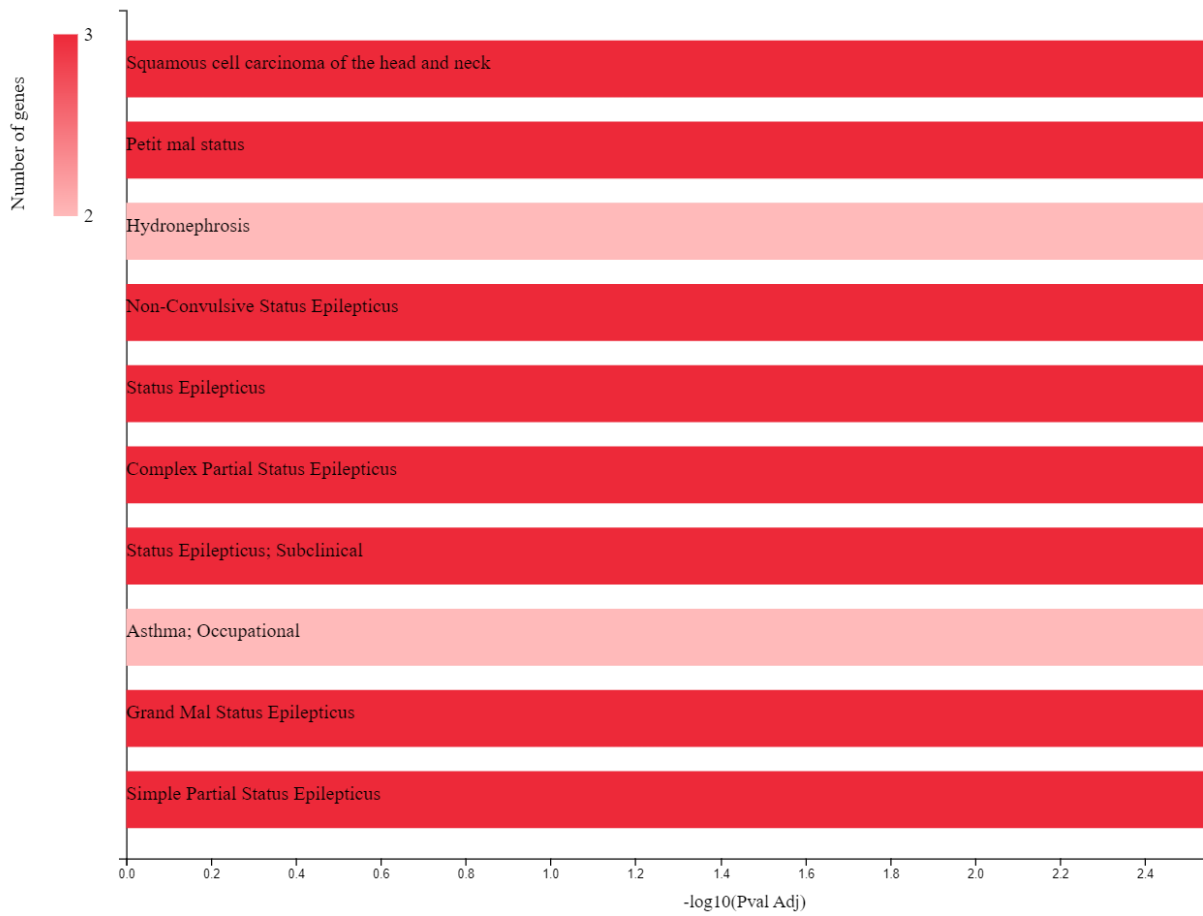
Τα αποτελέσματα των ίδιων αναλύσεων μεμονωμένα, για τους ιούς CMV και EBV παρουσιάζονται στις **Εικόνες 15-17** και **18-20** αντίστοιχα.



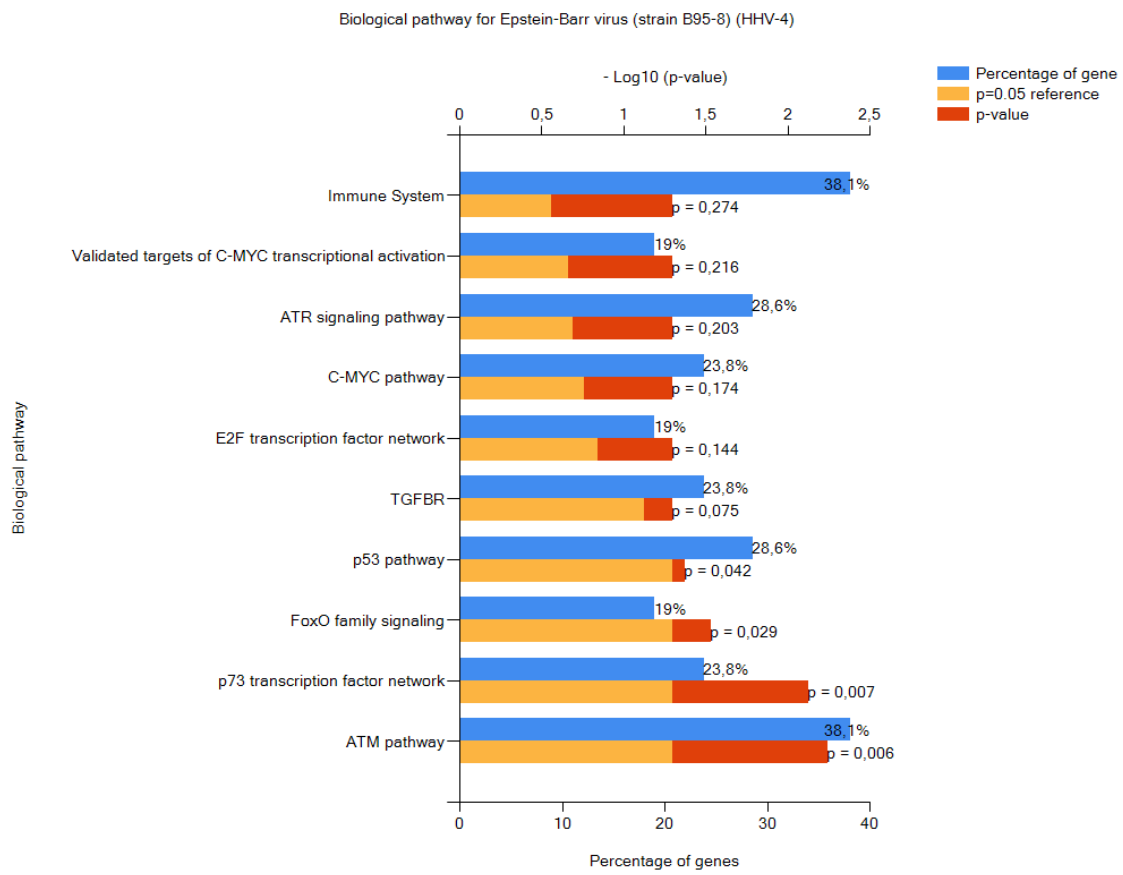
Εικόνα 15. Η ιεραρχική κατηγοριοποίηση των βιολογικών μονοπατιών του CMV διαδραστώματος όπως ανακτήθηκε από το εργαλείο FunRich.



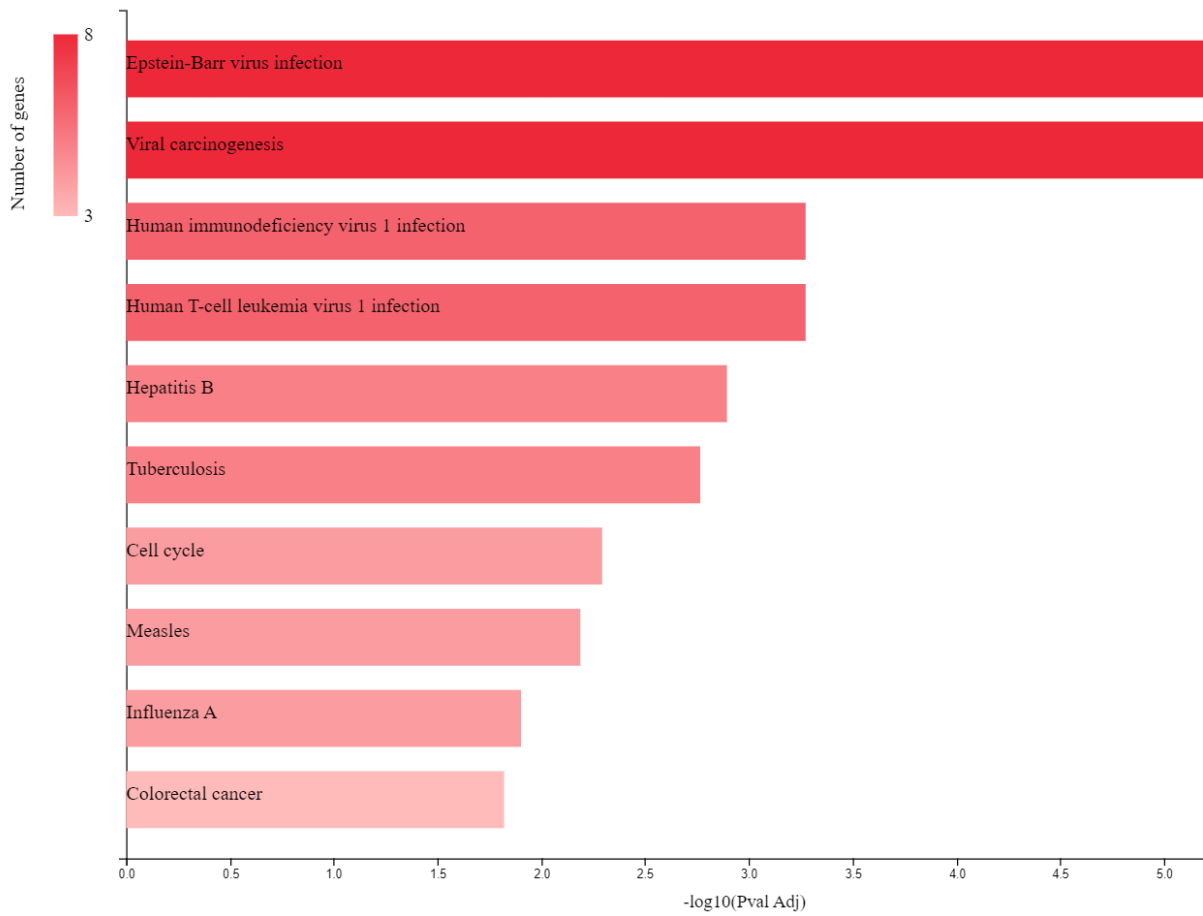
Εικόνα 16. Η ιεραρχική κατηγοριοποίηση των βιολογικών μονοπατιών του CMV διαδραστώματος όπως ανακτήθηκε από το εργαλείο FunRich.



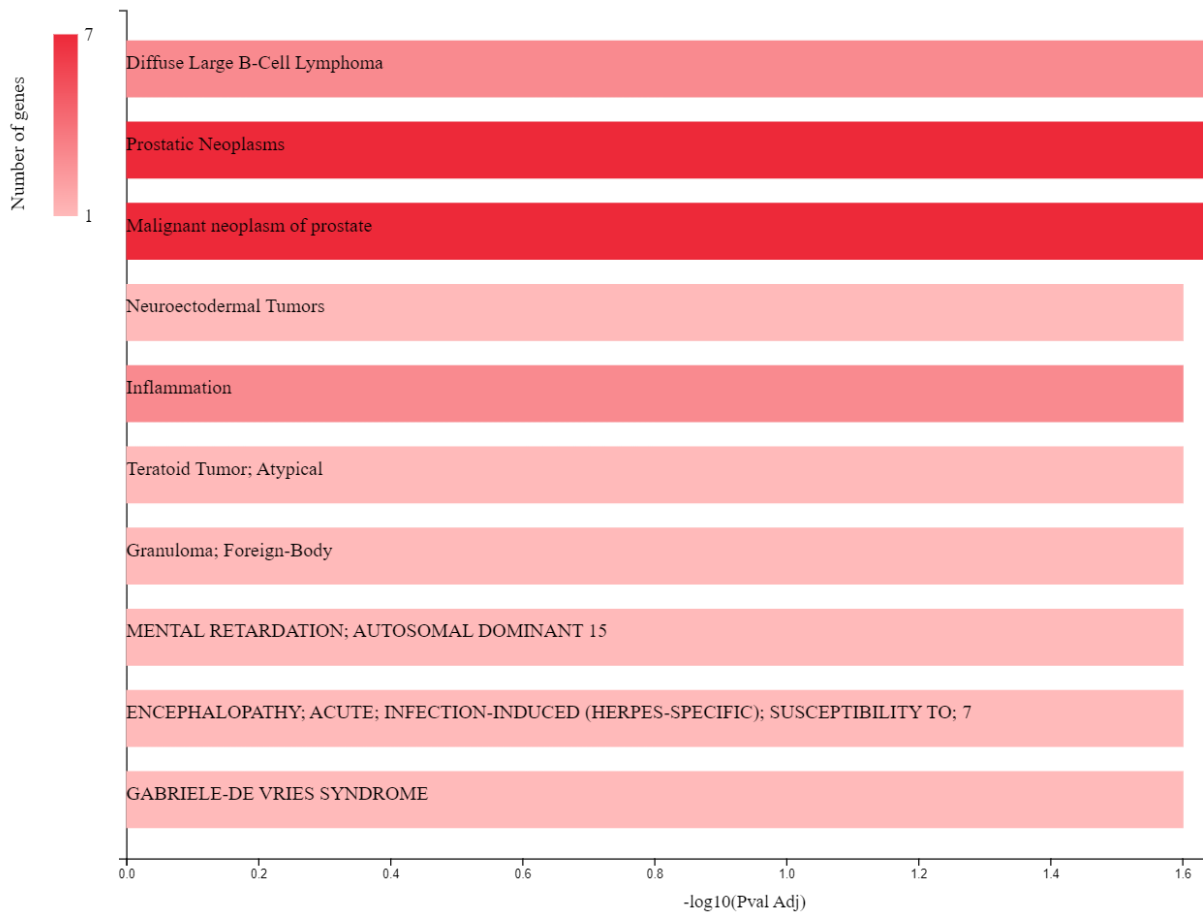
Εικόνα 17. Η ιεραρχική κατηγοριοποίηση των ανθρώπινων ασθενειών με τις οποίες σχετίζεται το διαδράστωμα του CMV σύμφωνα με το εργαλείο GeneCodis.



Εικόνα 18. Η ιεραρχική κατηγοριοποίηση των βιολογικών μονοπατιών του EBV διαδραστώματος όπως ανακτήθηκε από το εργαλείο FunRich.



Εικόνα 19. Η ιεραρχική κατηγοριοποίηση των βιολογικών μονοπατιών του EBV διαδραστώματος όπως ανακτήθηκε από το εργαλείο GeneCodis.



Εικόνα 20. Η ιεραρχική κατηγοριοποίηση των ανθρώπινων ασθενειών με τις οποίες σχετίζεται το διαδραστώμα του EBV σύμφωνα με το εργαλείο GeneCodis.

Τα ευρήματα της μελέτης, σε σχέση με τον πιθανό ρόλο του διαδραστώματος των ανθρώπινων ερπητοϊών στην παθογένεση των αναπνευστικών λοιμώξεων και τον καρκίνο του πνεύμονα παρουσιάζονται ομαδοποιημένα στον **Πίνακα 9**. Τα αποτελέσματα αφορούν σε εμπλουτισμένες οντολογίες που εκπροσωπούνται από τουλάχιστον δύο γονίδια.

Πίνακας 9. Συγκεντρωτικά αποτελέσματα της λειτουργικής ανάλυσης εμπλουτισμού σε σχέση με τον πιθανό ρόλο του διαδραστώματος των HHVs στη παθοφυσιολογία των αναπνευστικών λοιμώξεων και του καρκίνου του πνεύμονα.

Διαδράστωμα	Αναπνευστική Λοίμωξη	Καρκίνος του Πνεύμονα
HHVs	-	+
Alphaherpesvirinae	-	+
Betaherpesvirinae	+ (φυματίωση)	-
Gammaherpesvirinae	-	+
HHV1; HSV-1	-	+
HHV-2; HSV-2	-	-
HHV-3; VZV	-	-
HHV-5; CMV	+ (φυματίωση)	-
HHV-6	-	-
HHV-4; EBV	+ (φυματίωση)	-
HHV-8; KSHV	-	+

4. Συζήτηση

Λαμβάνοντας υπόψη τον υψηλό επιπολασμό των ερπητοϊών στον παγκόσμιο πληθυσμό και δεδομένου ότι πολλές από τις κλινικές εκδηλώσεις τους αφορούν την αναπνευστική οδό (6) στη παρούσα βιοπληροφορική μελέτη στοχεύσαμε στη διερεύνηση του πιθανού ρόλου των συγκεκριμένων ιών στην παθογένεση των αναπνευστικών λοιμώξεων. Τα αποτελέσματα μας υποδεικνύουν ότι, το ανθρώπινο διαδράστωμα των ιών CMV και EBV σχετίζεται με τη παθοφυσιολογία της φυματίωσης.

Σύμφωνα με τον ΠΟΥ συνολικά 1,6 εκατομμύρια άνθρωποι πέθαναν από φυματίωση το 2021 (συμπεριλαμβανομένων 187.000 ατόμων με HIV). Παγκοσμίως, η φυματίωση είναι η 13η κύρια αιτία θανάτου και η δεύτερη σημαντικότερη μολυσματική νόσος μετά τη COVID-19 (πάνω από το AIDS) (52). Επιδημιολογικές μελέτες έχουν εντοπίσει σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για τη φυματίωση όπως ο ιός HIV, ο διαβήτης, η ανεπάρκεια ιντερφερόνης (IFN)- γ και ο υποσιτισμός. Παρά τα ευρήματα αυτά, η συντριπτική πλειονότητα των ατόμων που έχουν φυματίωση παγκοσμίως είναι αρνητικοί στον HIV, μη διαβητικοί και ανοσοϊκανοί. Οι λόγοι για τους οποίους τα άτομα αυτά εκδηλώνουν ενεργό φυματίωση και μεταδίδουν τον υπεύθυνο παθογόνο παράγοντα (συνηθέστερα το *Mycobacterium tuberculosis*) είναι άγνωστοι. Είναι ωστόσο ενδιαφέρον το γεγονός ότι, στις περιοχές του κόσμου με τη

μεγαλύτερη επιβάρυνση από τη φυματίωση καταγράφεται υψηλός επιπολασμός CMV λοίμωξης και υπάρχουν στοιχεία για συγκλίνουσα επιδημιολογία των 2 παθογόνων (53), με τις νέες λοιμώξεις από CMV να είναι συχνές στην πρώιμη παιδική ηλικία και κατά την εφηβεία γεγονός που ενδεχομένως επηρεάζει την επίπτωση της φυματίωσης (54).

Η λοίμωξη από φυματίωση εντοπίζεται συχνά στο πλαίσιο διαφόρων χρόνιων παθολογικών καταστάσεων. Έχει διαπιστωθεί ότι η ενεργοποίηση ευκαιριακών, ιδίως ερπητικών λοιμώξεων αυξάνει τον κίνδυνο λοίμωξης από φυματίωση. Με τη σειρά της η τελευταία έχει κλινικά πιο σοβαρή πορεία στο πλαίσιο δευτερογενούς ανοσοανεπάρκειας. Στην παιδική ηλικία προστίθεται και η ανωριμότητα του ανοσοποιητικού συστήματος, η οποία μπορεί επίσης να ευνοήσει την εξέλιξη της νόσου. Κατά αυτόν τον τρόπο, δημιουργείται ένας φαύλος κύκλος - η επίμονη, λανθάνουσα λοίμωξη από έρπητα οδηγεί στην εμφάνιση μιας κατάστασης ανοσοανεπάρκειας, ενώ με τη σειρά του, το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης συμβάλλει σε μεγαλύτερη ανοσολογική δυσλειτουργία, η οποία δημιουργεί τη βάση για την εξέλιξη της κλινικής πορείας της νόσου (54). Είναι επίσης ενδιαφέρον το γεγονός ότι οι προαναφερόμενες επιδράσεις είναι αμφίδρομες. Σε πρόσφατη μελέτη κοόρτης διαπιστώθηκε ότι ο κίνδυνος για έρπητα ζωστήρα είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με πνευμονική φυματίωση (55).

Στη βιβλιογραφία έχει αναφερθεί ότι η συνλοίμωξη με τον κυτταρομεγαλοϊό τροποποιεί την απάντηση του ξενιστή στην φυματίωση, επηρεάζοντας ενδεχομένως την πιθανότητα εξέλιξης της νόσου, τον τύπο της νόσου, την διάγνωση και την έκβασή της. Είναι επίσης πιθανό ότι η φυματίωση επηρεάζει την παθογένεια του CMV (56). Σε μελέτη του 2019 βρέθηκε ότι η χυμική απόκριση στον CMV, αλλά όχι στον ιό Epstein-Barr ή στον ιό του απλού έρπητα, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ενεργού φυματίωσης έως και 10 έτη πριν από τη διάγνωση (53).

Ο CMV προκαλεί μία ισχυρή ανοσολογική απάντηση IFN I, που έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με τη νόσο της φυματίωσης. Σε μια δοκιμή του εμβολίου MVA85A κατά της φυματίωσης σε βρέφη, διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της απόκρισης CMV IFN-γ με μέθοδο ELISpot κατά την έναρξη της μελέτης και της ενεργοποίησης των T-κυττάρων, η οποία με τη σειρά της σχετίζεται με τη μελλοντική εξέλιξη της νόσου της φυματίωσης. Περαιτέρω ανάλυση αυτής της κοόρτης κατέδειξε ότι η ειδική για τον CMV απόκριση IFN-γ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ενεργού φυματίωσης (54).

Αναφορικά με την ιεραρχική κατηγοριοποίηση των βιολογικών μονοπατιών του CMV διαδραστώματος, οι υποδοχείς ErbB και οι συνδέτες τους έχει βρεθεί ότι εκφράζονται σε μια μεγάλη ποικιλία ανθρώπινων ιστών, συμπεριλαμβανομένων των επιθηλιακών κυττάρων του πνεύμονα. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, οι ErbB1-4 εκφράζονται στα βρογχικά επιθηλιακά και κυψελιδικά κύτταρα τύπου II, ενώ οι συνδέτες ErbB εκφράζονται στα βρογχικά επιθηλιακά κύτταρα. Εκτός από τον ρόλο

της σε πολλές αναπτυξιακές και φυσιολογικές διεργασίες, η υπερενεργοποίηση της σηματοδότησης ErbB έχει περιγραφεί ευρέως σε πολλές μορφές καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου του γλοιοβλαστώματος, του καρκίνου του πνεύμονα, του καρκίνου του μαστού και των ωοθηκών. Τα ευρήματα αυτά οδήγησαν στην ανάπτυξη αναστολέων της σηματοδότησης ErbB για τη θεραπεία των προαναφερόμενων ασθενειών. Το αναδυόμενο ενδιαφέρον για τη σηματοδότηση ErbB και τη λειτουργία της κατά την καρκινογένεση επέστησε την προσοχή στο ρόλο των υποδοχέων ErbB και των συνδετών τους σε άλλες νόσους συμπεριλαμβανομένης της ίνωσης του πνεύμονα (57). Η πνευμονική ίνωση, τα τελευταία χρόνια μελετήθηκε εντατικά στα πλαίσια της λοίμωξης από τον SARS-CoV. Μελέτη σε ποντίκια ανέδειξε τον σημαντικό ρόλο του υποδοχέα του επιδερμικού παράγοντα αύξησης (EGFR) στην ανοσιακή απάντηση του ξενιστή και τη παθοφυσιολογία της ίνωσης (58).

Το μονοπάτι mTOR συμμετέχει στη ρύθμιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, της αυτοφαγίας και της απόπτωσης. Έχει βρεθεί ότι η αυτοφαγία που μεσολαβείται από τις πρωτεΐνες NP και M2 του ιού της γρίπης A (IAV) προάγει την αντιγραφή του IAV μέσω της ρύθμισης του σηματοδοτικού μονοπατιού AKT-mTOR (59). Η έλλειψη υποδοχέα ινσουλίνης στα T κύτταρα περιορίζει τις αντιγονοειδικές αποκρίσεις στα αντιγόνα του ιού της γρίπης (60).

Η σηματοδότηση του ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα (IGF) ελέγχει την ανάπτυξη και την αύξηση πολλών οργάνων, συμπεριλαμβανομένου του πνεύμονα. Η απώλεια της λειτουργίας του IGF1 ή του υποδοχέα του IGF1R βλάπτει την ανάπτυξη των πνευμόνων και οδηγεί σε νεογνική αναπνευστική δυσχέρεια σε ποντίκια. Παρόλο που πολλά βιομόρια του σηματοδοτικού μονοπατιού IGF έχει αποδειχθεί ότι είναι απορρυθμισμένα στην ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση (IPF), το πρότυπο έκφρασης των εν λόγω συστατικών σε διάφορα κυτταρικά διαμερίσματα του αναπτυσσόμενου ή/και ινωτικού πνεύμονα παραμένει υπό διερεύνηση (61).

Τα πρόωρα βρέφη με βρογχοπνευμονική δυσπλασία, που χαρακτηρίζεται από διακοπή της μεταγεννητικής ανάπτυξης των κυψελίδων και αυξημένη νοσηρότητα από αναπνευστικές λοιμώξεις, διαπιστώθηκε ότι έχουν μειωμένες συγκεντρώσεις IGF1 εύρημα που υποδεικνύει ότι η νεογνική περίοδος είναι ένα κρίσιμο παράθυρο στην ανάπτυξη της πνευμονικής ανοσίας και ότι η μη φυσιολογική ανάπτυξη των πνευμόνων στα πρόωρα γεννημένα βρέφη μπορεί να έχει μόνιμες επιπτώσεις στην αντίσταση του ξενιστή στις αναπνευστικές λοιμώξεις (62).

Αναφορικά με τον EBV, στη πλειονότητα των περιπτώσεων η πρωτογενής λοίμωξη παρατηρείται κατά τη πρώιμη παιδική ηλικία πιθανότατα ως αποτέλεσμα της έκθεσης στο σάλιο και είναι συνήθως ασυμπτωματική καθώς φαίνεται να προκαλεί μια ειδική για τον ιό απόκριση CD8+T-κυττάρων που είναι σε θέση να περιορίσει τον ιό. Αντίθετα, η μόλυνση στην εφηβεία έχει ως αποτέλεσμα την επέκταση των ενεργοποιημένων, ειδικών για τον EBV CD8+T-κυττάρων, με ένα προφίλ έκφρασης που

υποδηλώνει ανεξέλεγκτη φλεγμονή και έντονη IFN I ανοσολογική απόκριση. Δεδομένων των επικαλυπτόμενων ηλικιακών προφίλ αλλά και των ανοσολογικών επιδράσεων της λοίμωξης από τον EBV, μια σχέση με τη φυματίωση αναφέρεται στη βιβλιογραφία ως πολύ πιθανή (54).

Όσον αφορά την ιεραρχική κατηγοριοποίηση των βιολογικών μονοπατιών του EBV διαδραστώματος, πρόσφατη πρωτεωμική ανάλυση έδειξε ότι ογκογονίδια όπως το c-MYC καταστέλλουν μονοπάτια σηματοδότησης που σχετίζονται με την αντι-ικη άμυνα μέσω μείωσης της αυτοκρινούς διέγερσης της IFN-β (63). Ομοίως, σε πρόσφατη βιβλιογραφική ανασκόπηση αναφέρθηκε ότι οι ιοί μπορούν να ενεργοποιήσουν ή να αναστείλουν τη πρωτεΐνη p53 κατά τη διάρκεια των λοιμώξεων για να ενισχύσουν τον πολλαπλασιασμό και την εξάπλωση τους. Δεδομένου του κομβικού ρόλου της στη φυσιολογία των κυττάρων, η p53 αποτελεί πιθανό στόχο για φάρμακα κατά των κορονοϊών (64). Έχει επίσης βρεθεί ότι επαγωγή της p53 από την IFN μειώνει άμεσα τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των επιθηλιακών κυττάρων, γεγονός που αυξάνει τη σοβαρότητα των αναπνευστικών ιογενών λοιμώξεων όπως η γρίπη και η COVID-19 καθώς και την ευαισθησία σε βακτηριακές μολύνσεις (65).

Στο πλαίσιο της νόσου COVID-19, η ενεργοποίηση του FoxO έχει αναφερθεί ως μια ελκυστική θεραπευτική στρατηγική κατά του SARS-CoV-2. Οι μεταγραφικοί παράγοντες FoxO διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην επιβίωση, την απόπτωση, το οξειδωτικό στρες, την ανάπτυξη και ωρίμανση των T και B λεμφοκυττάρων καθώς και την έκκριση φλεγμονωδών κυτταροκινών (66).

Οι οξείες λοιμώξεις από αναπνευστικούς ιούς μπορεί να έχουν σημαντικές, μακροχρόνιες επιπτώσεις στη λειτουργία των πνευμόνων, οι οποίες επιμένουν ακόμη και μετά την πλήρη υποχώρηση της οξείας φάσης. Μελέτη σε ποντίκια που είχαν αναρρώσει από λοίμωξη με τον ιό της πνευμονίας των ποντικών (PVM), ένα παθογόνο της ίδιας οικογένειας και του ίδιου γένους με τον ανθρώπινο αναπνευστικό συγκυτιακό ιό (RSV) έδειξε ότι η έκφραση γονιδίων που εμπλέκονται στη μίτωση και τη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου, όπως το γονίδιο *Cdc20b* και οι μεταγραφικοί παράγοντες E2F διαφοροποιείται σημαντικά μετά την οξεία φάση (67).

Ο ρόλος της κινάσης σερίνης/θρεονίνης ATM στην ανάπτυξη της ανοσολογικής μνήμης ως απάντηση σε επαναλαμβανόμενες αναπνευστικές ιογενείς λοιμώξεις έχει μελετηθεί κυρίως στα πλαίσια λοίμωξης από ιό της γρίπης τύπου A ωστόσο παραμένει υπό διερεύνηση (68). Πρόσφατα βρέθηκε ότι η ATM είναι απαραίτητη για την αποτελεσματική αναγέννηση των επιθηλιακών κυττάρων των αεραγωγών μετά από IAV λοίμωξη (69).

Στη παρούσα μελέτη δεν προέκυψε συσχέτιση της φυματίωσης με άλλα μέλη της οικογένειας Herpesviridae πέραν των CMV και EBV. Στη βιβλιογραφία ωστόσο έχει αναφερθεί ότι ασθενείς με φυματίωση με ή χωρίς συλλογή υγρού στον υπεζωκότα ή το περιτόναιο έχουν σημαντικά μεγαλύτερη οροθετικότητα HHV-8 και τίτλους IgG HHV-8 αντισωμάτων σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες (70).

Οι ιοί του έρπητα έχουν σημαντική επίδραση στο ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή και, ανάλογα με το στάδιο της ερπητικής λοίμωξης (οξεία λοίμωξη, λανθάνουσα κατάσταση ή επανενεργοποίηση) και τη χρονική στιγμή σε σχέση με την παθογένεια της φυματίωσης, θα μπορούσαν να επηρεάσουν τον κίνδυνο νόσησης. Οι ερπητοϊοί μπορούν να "οπλίσουν" τα κύτταρα NK και διαπιστώθηκε ότι ακόμη και κατά τη διάρκεια των περιόδων της λανθάνουσας μόλυνσης διατηρούν μεγάλους πληθυσμούς λειτουργικών CD4+και CD8+T κυττάρων. Σε μοντέλα ποντικών η λανθάνουσα κατάσταση του ιού του έρπητα οδηγεί αφενός σε επίμονη παραγωγή IFN- γ και αφετέρου σε συστηματική ενεργοποίηση των μακροφάγων που προστατεύει τα ποντίκια από μόλυνση με τα βακτηριακά παθογόνα *Listeria monocytogenes* και *Yersinia pestis*. Είναι πιθανό η ερπητική λοίμωξη να επηρεάζει την ανθρώπινη απάντηση σε πολλά άλλα παθογόνα, συμπεριλαμβανομένου του *Mycobacterium tuberculosis*, ωστόσο απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να διαπιστωθεί αν αυτή η επίδραση οδηγεί σε ασθένεια ή είναι προστατευτική (54).

Ένα ακόμη σημαντικό εύρημα της παρούσας μελέτης ήταν η ανεύρεση της πιθανής συσχέτισης του διαδραστώματος των HHVs με τον καρκίνο του πνεύμονα. Αν και η διερεύνηση της παραπάνω συσχέτισης δεν αποτέλεσε ερευνητικό ερώτημα αυτής της εργασίας είναι σημαντικό να αποτελέσει αντικείμενο μελλοντικής έρευνας δεδομένης της ογκογονικότητας των EBV και HHV-8. Η άμεση βλάβη του κυψελιδικού επιθηλίου, η επαγωγή ενός προ-ινωτικού ανοσολογικού περιβάλλοντος, η φθορά των τελομερών και η κυτταρική γήρανση είναι συνέπειες της λοίμωξης από ερπητοϊούς, οι οποίες, σε συνδυασμό με άλλους περιβαλλοντικούς και γενετικούς παράγοντες, θα μπορούσαν να αυξήσουν τον κίνδυνο πνευμονικής ίνωσης η οποία με τη σειρά της αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα. Τεχνικές όπως η αλληλούχηση RNA θα δώσουν σημαντικές απαντήσεις ως προς το κατά πόσον οι ιοί του έρπητα εμπλέκονται στην πνευμονική ίνωση. Απαιτούνται πειραματικά δεδομένα για την κατανόηση των μηχανισμών με τους οποίους οι HHVs θα μπορούσαν να προκαλέσουν, να διατηρήσουν ή να επιδεινώσουν την ινωτική διαδικασία. Εάν οι ιοί του έρπητα έχουν πράγματι σχέση με την πνευμονική ίνωση, οι θεραπείες κατά των ιών του έρπητα θα μπορούσαν να διαδραματίσουν ρόλο στην τροποποίηση ή την επιβράδυνση της εξέλιξης της πνευμονικής ίνωσης, ιδίως εάν χρησιμοποιηθούν σε πρώιμο στάδιο (71).

5. Συμπεράσματα

Στη παρούσα *in silico* μελέτη, διερευνήσαμε τον πιθανό ρόλο των HHVs στη παθογένεση των αναπνευστικών λοιμώξεων μέσω της ανεύρεσης των πρωτεϊνικών δικτύων αλληλεπίδρασης κάθε ανθρώπινου ερπητοϊού με το κύτταρο-ξενιστή και της επακόλουθης λειτουργικής ανάλυσης εμπλουτισμού αναφορικά με τα βιολογικά μονοπάτια και τις ανθρώπινες ασθένειες. Διαπιστώσαμε ότι, το ανθρώπινο διαδράστωμα των ιών CMV και EBV σχετίζεται με τη παθοφυσιολογία της φυματίωσης.

Τα ευρήματά μας θέτουν τη βάση για την τεκμηριωμένη πειραματική διερεύνηση συγκεκριμένων βιολογικών μονοπατιών σηματοδότησης που σχετίζονται με τη φυματίωση και τις ερπητικές λοιμώξεις. Η εργαστηριακή έρευνα των προβλεπόμενων γονιδίων και σηματοδοτικών μονοπατιών είναι πιθανό να παράσχει σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τον ρόλο τους στην παθογένεια των συγκεκριμένων λοιμώξεων.

Βιβλιογραφία

1. Ρούκα Ε. Μελέτη της συχνότητας και της επίπτωσης των ερπητοϊών σε υγιείς αιμοδότες και πολυμεταγγιζόμενους ασθενείς στον ευρύτερο ελλαδικό χώρο. Διδακτορική Διατριβή. Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας. Σχολή Επιστημών Υγείας. Τμήμα Ιατρικής. 2015.
2. Ablashi D, Agut H, Alvarez-Lafuente R, et al. Classification of HHV-6A and HHV-6B as distinct viruses. *Arch Virol*. 2014;159:863-870.
3. Bonizzoli M, Arvia R, di Valvasone S, et al. Human herpesviruses respiratory infections in patients with acute respiratory distress (ARDS). *Med Microbiol Immunol*. 2016;205:371-379.
4. Fishman JA. Overview: cytomegalovirus and the herpesviruses in transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13:1-8.
5. Todd JL, Hill JA, Cheng GS. Herpesviruses: Silent Instigators of Lung Injury after Hematopoietic Cell Transplant. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:8-10.
6. Reid GE, Lynch JP 3rd, Weigt S, Sayah D, Belperio JA, Grim SA, Clark NM. Herpesvirus Respiratory Infections in Immuno compromised Patients: Epidemiology, Management, and Outcomes. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016;37(4):603-630.
7. McManus TE, Marley AM, Baxter N, et al. High levels of Epstein-Barr virus in COPD. *Eur Respir J*. 2008;31:1221-1226.
8. Thijsen SF, Luderer R, van Gorp JM, Oudejans SJ, Bossink AW. A possible role for Epstein-Barr virus in the pathogenesis of pleural effusion. *Eur Respir J*. 2005;26:662-666.
9. Efstathiou S, Minson AC. Herpes virus-based vectors. *Br Med Bull*. 1995;51(1):45-55.
10. Omarova S, Cannon A, Weiss W, Bruccoleri A, Puccio J. Genital Herpes Simplex Virus-An Updated Review. *Adv Pediatr*. 2022;69(1):149-162.
11. Kukhanova MK, Korovina AN, Kochetkov SN. Human Herpes Simplex Virus: Life Cycle and Development of Inhibitors. *Biochemistry (Mosc)*. 2014;79(13):1635-1652.

12. Williams MV, Cox B, Ariza ME. Herpesviruses dUTPases: A New Family of Pathogen-Associated Molecular Pattern (PAMP) Proteins with Implications for Human Disease. *Pathogens*. 2016;6(1):2.
13. Samies NL, James SH. Prevention and treatment of neonatal herpes simplex virus infection. *Antiviral Res*. 2020;176:104721.
14. Lachmann R. Herpes simplex virus latency. *Expert Rev Mol Med*. 2003;5(29):1-14.
15. Tyring SK, Carlton SS, Evans T. Herpes. Atypical clinical manifestations. *Dermatol Clin*. 1998;16(4):783-788.
16. Ohfuji S, Ito K, Inoue M, Ishibashi M, Kumashiro H, Hirota Y, Kayano E, et al. Safety of live attenuated varicella-zoster vaccine in patients with underlying illnesses compared with healthy adults: a prospective cohort study. *BMC Infectious Diseases*. 2019;1:19-95.
17. Gagliardi AM, Andriolo BN, Torloni MR, Soares BG. Vaccines for preventing herpeszoster in older adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3(3):CD008858.
18. Bricout H, Haugh M, Olatunde O and Prieto RG. Herpes zoster-associated mortality in Europe: a systematic review. *BMC Public Health*. 2015;15:466.
19. Diez-Domingo J, Weinke T, Garcia de Lomas J, Meyer CU, Bertrand I, Eymin C, et al. Comparison of intramuscular and subcutaneous administration of a herpes zoster live-attenuated vaccine in adults aged ≥ 50 years: A randomised non-inferiority clinical trial. *Vaccine*. 2015;33:789–795.
20. Strezova A, Godeaux O, Aggarwal N, Leroux-Roels G, Lopez-Fauqued M, VanDamme P, et al. A randomized lot-to-lot immunogenicity consistency study of the candidate zoster vaccine HZ/su. *Vaccine*. 2017;35(48):6700-6706.
21. Choi WS, Choi JH, Choi JY, Eom JS, Kim S, Pai H, et al. Immunogenicity and Safety of a Live Attenuated Zoster Vaccine (ZOSTAVAX™) in Korean Adults. *Infectious Diseases, Microbiology & Parasitology*. 2016;31(1):13-17.
22. Gruppig K, Campora L, Douha M, Heineman TC, Klein NP, Lal H, et al. Immunogenicity and Safety of the HZ/su Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults Previously Vaccinated With a Live Attenuated Herpes Zoster Vaccine. *The Journal of Infectious Diseases*. 2017;216(11):1343-1351.

23. Li Y, An Z, Yin D, Liu Y, Huang Z, Xu J. Disease Burden Due to Herpes Zoster among Population Aged 50 Years Old in China: A Community Based Retrospective Survey. *PLOS ONE*. 2016;11(4):e0152660.
24. Sauboin C, Holl K, Bonanni P, Gershon AA, Benninghoff B, et al. The impact of childhood varicella vaccination on the incidence of herpes zoster in the general population: modelling the effect of exogenous and endogenous varicella-zoster virus immunity boosting. *BMC Infectious Diseases*. 2019;19:126.
25. Koshy E, Mengting L, Kumar H, Jianbo W. Epidemiology, treatment and prevention of herpes zoster: A comprehensive review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2018;84(3):251-262.
26. Cytomegalovirus (CMV) and Congenital CMV Infection. Clinical Overview. CDC. Available at: <https://www.cdc.gov/cmV/clinical/overview.html#:~:text=CMV>. Accessed: 21.05.23.
27. Dorothea M, Xie J, Yiu SPT, Chiang AKS. Contribution of Epstein-Barr Virus Lytic Proteins to Cancer Hallmarks and Implications from Other Oncoviruses. *Cancers (Basel)*. 2023;15(7):2120.
28. Kanda T, Yajima M, Ikuta K. Epstein-Barr virus strain variation and cancer. *Cancer Science*. 2019;110(4):1132-1139.
29. Nowalk A, Green M. 2016. Epstein-Barr virus. *Microbiol Spectrum*. 2016; 4(3).
30. Houen G, Trier N. Epstein-Barr Virus and Systemic Autoimmune Diseases. *Frontiers in Immunology*. 2021;11:587380.
31. Koenig J, Theobald S, Stripecke R. Modeling Human Cytomegalovirus in Humanized Mice for Vaccine Testing. *Vaccines*. 2020;8(1):89.
32. Berzero G, Campanini G, Vegezzi E et al. Human Herpesvirus 6 Encephalitis in Immuno competent and Immuno compromised Hosts. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021;8(2):e942.
33. Mullins TB, Krishnamurthy K. Roseola Infantum. [Updated 2022 Aug 21]. In: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2023 Jan-.
34. Wight D, Aimola G, Beythien G et al. Impact of Host Telomere Length on HHV-6 Integration. *Viruses*. 2022;14(9):1864.
35. Dunn N, Kharlamova N, Fogdell-Hahn A. The role of herpesvirus 6A and 6B in multiple sclerosis and epilepsy. *Scand J Immunol*. 2020;92(6):e12984.

36. Foadelli T, Rossi V, Paolucci S et al. Human Herpes Virus 7-related encephalopathy in children. *Acta Biomedic.* 2021;92.
37. Li Y, Qu T, Li D et al. Human herpesvirus 7 encephalitis in an immune competent adult and a literature review. *Virology Journal.* 2022;19(1):200.
38. Tsai M, Sun H, Hsieh S et al. Seroepidemiology of the human herpesvirus 8 infection among people living with HIV in Taiwan, 2014–2018. *J Microbiol Immun Infect.* 2021;54(5):934-943.
39. Etta E, Alayande D, Ramarumo L et al. HHV-8 Seroprevalence and Genotype Distribution in Africa, 1998–2017: A Systematic Review. *Viruses.* 2018;10(9):458.
40. Gaglia M. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus at 27. *Tumour Virus Research.* 2021;12:200223.
41. Cesarman E, Hadburn A, Rubinstein PG. KSHV/HHV8-mediated hematologic diseases. *Blood.* 2022;139(7):1013–1025.
42. Luyt CE, Hékimian G, Bréchet N, Chastre J. Viral Ventilator-Associated Pneumonia/Hospital-Acquired Pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med.* 2022;43(2):310-318.
43. Magri F, Giordano S, Latini A et al. New-onset cutaneous kaposi's sarcoma following SARS-CoV-2 infection. *J Cosmet Dermatol.* 2021;20(12):3747-3750.
44. Aldehaim A, Alfaifi A, Hussain S, et al. Cytomegalovirus pneumonitis amid COVID-19 chaos: the hidden enemy-a case report. *J Med Case Rep.* 2022;16(1):58.
45. Cantan B, Luyt C, Martin-Loeches I. Influenza Infections and Emergent Viral Infections in Intensive Care Unit. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019;40(4):488-497.
46. Brito L, Brune W, Stahl F. Cytomegalovirus (CMV) Pneumonitis: Cell Tropism, Inflammation, and Immunity. *Int J Mol Sci.* 2019;20(16):3865.
47. Huang W, Tang X. Virus infection induced pulmonary fibrosis. *J Transl Med.* 2021;19(1):496.
48. Sehrawat S, Kumar D, Rouse BT. Herpesviruses: Harmonious Pathogens but Relevant Cofactors in Other Diseases? *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8:177.
49. Szklarczyk D, Morris JH, Cook H, Kuhn M, Wyder S, Simonovic M, Santos A, Doncheva NT, Roth A, Bork P, Jensen LJ, von Mering C. The STRING database in 2017: quality-controlled

protein-protein association networks, made broadly accessible. *Nucleic Acids Res.* 2017;45(D1):D362-D368.

50. Fonseka P, Pathan M, Chitti SV, et al. FunRich enables enrichment analysis of OMICs datasets. *J Mol Biol.* 2021;433(11):166747.

51. Garcia-Moreno A, López-Domínguez R, Villatoro-García J, et al. Functional Enrichment Analysis of Regulatory Elements. *Biomedicines.* 2022; 10(3):590.

52. WHO. Tuberculosis. Available at: https://www.who.int/health-topics/tuberculosis#tab=tab_1. Accessed: 230723.

53. Stockdale L, Nash S, Farmer R, Raynes J, Mallikaarjun S, Newton R, Fletcher HA. Cytomegalovirus Antibody Responses Associated With Increased Risk of Tuberculosis Disease in Ugandan Adults. *J Infect Dis.* 2020;221(7):1127-1134.

54. Whittaker E, López-Varela E, Broderick C, Seddon JA. Examining the Complex Relationship Between Tuberculosis and Other Infectious Diseases in Children. *Front Pediatr.* 2019;7:233.

55. Wang CA, Chen CH, Hsieh WC, Hsu TJ, Hsu CY, Cheng YC, Hsu CY. Risk of Herpes Zoster in Patients with Pulmonary Tuberculosis-A Population-Based Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(3):2656.

56. Olbrich L, Stockdale L, BasuRoy R, Song R, Cicin-Sain L, Whittaker E, Prendergast AJ, Fletcher H, Seddon JA. Understanding the interaction between cytomegalovirus and tuberculosis in children: The way forward. *PLoS Pathog.* 2021;17(12):e1010061.

57. Schramm F, Schaefer L, Wygrecka M. EGFR Signaling in Lung Fibrosis. *Cells.* 2022;11(6):986.

58. Venkataraman T, Coleman CM, Frieman MB. Overactive Epidermal Growth Factor Receptor Signaling Leads to Increased Fibrosis after Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *J Virol.* 2017;91(12):e00182-17.

59. Wang R, Zhu Y, Zhao J, Ren C, Li P, Chen H, Jin M, Zhou H. Autophagy Promotes Replication of Influenza A Virus In Vitro. *J Virol.* 2019;93(4):e01984-18.

60. Tsai S, Clemente-Casares X, Zhou AC, Lei H, Ahn JJ, Chan YT, Choi O, Luck H, Woo M, Dunn SE, Engleman EG, Watts TH, Winer S, Winer DA. Insulin Receptor-Mediated Stimulation Boosts T Cell Immunity during Inflammation and Infection. *Cell Metab.* 2018;28(6):922-934.e4.

- 61.** Kheirollahi V, Khadim A, Kiliaris G, Korfei M, Barroso MM, Alexopoulos I, Vazquez-Armendariz AI, Wygrecka M, Ruppert C, Guenther A, Seeger W, Herold S, El Agha E. Transcriptional Profiling of Insulin-like Growth Factor Signaling Components in Embryonic Lung Development and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Cells*. 2022;11(12):1973.
- 62.** Oherle K, Acker E, Bonfield M, Wang T, Gray J, Lang I, Bridges J, Lewkowich I, Xu Y, Ahlfeld S, Zacharias W, Alenghat T, Deshmukh H. Insulin-like Growth Factor 1 Supports a Pulmonary Niche that Promotes Type 3 Innate Lymphoid Cell Development in Newborn Lungs. *Immunity*. 2020;52(2):275-294.e9.
- 63.** Solomon PE, Kirkemo LL, Wilson GM, Leung KK, Almond MH, Sayles LC, Sweet-Cordero EA, Rosenberg OS, Coon JJ, Wells JA. Discovery Proteomics Analysis Determines That Driver Oncogenes Suppress Antiviral Defense Pathways Through Reduction in Interferon- β Autocrine Stimulation. *Mol Cell Proteomics*. 2022;21(7):100247.
- 64.** Wang X, Liu Y, Li K, Hao Z. Roles of p53-Mediated Host-Virus Interaction in Coronavirus Infection. *Int J Mol Sci*. 2023;24(7):6371. doi: 10.3390/ijms24076371.
- 65.** Major J, Crotta S, Llorian M, McCabe TM, Gad HH, Priestnall SL, Hartmann R, Wack A. Type I and III interferons disrupt lung epithelial repair during recovery from viral infection. *Science*. 2020;369(6504):712-717.
- 66.** Cheema PS, Nandi D, Nag A. Exploring the therapeutic potential of forkhead box O for outfoxing COVID-19. *Open Biol*. 2021;11(6):210069.
- 67.** Limkar AR, Lack JB, Sek AC, Percopo CM, Druey KM, Rosenberg HF. Differential Expression of Mitosis and Cell Cycle Regulatory Genes during Recovery from an Acute Respiratory Virus Infection. *Pathogens*. 2021;10(12):1625.
- 68.** Warren R, Domm W, Yee M, Campbell A, Malone J, Wright T, Mayer-Pröschel M, O'Reilly MA. Ataxia-telangiectasia mutated is required for the development of protective immune memory after influenza A virus infection. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2019;317(5):L591-L601.
- 69.** Warren R, Dylag AM, Behan M, Domm W, Yee M, Mayer-Pröschel M, Martinez-Sobrido L, O'Reilly MA. Ataxia telangiectasia mutated is required for efficient proximal airway epithelial cell regeneration following influenza A virus infection. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2022;322(4):L581-L592.

70. Tsao SM, Lai CL, Lin MN, Tsai JP, Su CC. Human herpesvirus type 8 in tuberculosis patients with effusion. *BMC Infect Dis.* 2015;15:489.

71. Duckworth A, Longhurst HJ, Paxton JK, Scotton CJ. The Role of Herpes Viruses in Pulmonary Fibrosis. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:704222. doi: 10.3389/fmed.2021.704222.