

Обзорная статья = Review article = Оглядова статтяDOI: <https://doi.org/10.25305/unj.112091>**Вирусы центральной нервной системы человека — инвазия, трансмиссия, латентность: обзор литературы**Цымбалюк В.И.¹, Васильева И.Г.²¹ Отделение восстановительной нейрохирургии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина² Отдел нейробиохимии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, УкраинаПоступила в редакцию 02.03.17.
Принята к публикации 01.08.17.**Адрес для переписки:**Васильева Ирина Георгиевна,
Отдел нейробиохимии, Институт
нейрохирургии им. акад. А.П.
Ромоданова, ул. Платона
Майбороды, 32, Киев, Украина,
04050, e-mail: vigvasileva@gmail.com

Вирусы центральной нервной системы (ЦНС) - еще не в полной мере оцененная проблема мирового значения. Известно более 30 групп РНК вирусов и более 20 групп вирусов ДНК, способных поражать ЦНС человека. По данным ВОЗ, до 95% населения планеты инфицированы вирусами семейства герпесов (HHV) - HHV1, HHV2, HHV6, HHV7, HHV8, HCMV, EBV, VZV и папавирусами (JC).

Инвазия большинства вирусов ЦНС начинается на периферии инфицированием эпителиальных или эндотелиальных клеток. Вирусы внедряются в клетку посредством взаимодействия с рецепторами. В настоящее время известны несколько путей проникновения вирусов в ЦНС: прямой - вирусы в месте заражения непосредственно внедряются в нервные окончания периферической нервной системы (ПНС) или в ЦНС; «тройный конь» - транспортерами вирусов являются лейкоциты, зараженные вирусом; опосредованный иммунной системой механизм поражения ЦНС - разрушение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) вследствие активации иммунных клеток и локальной продукции цитокинов.

После проникновения в нейрональную клетку вирусы перемещаются по ее структурам и переходят в другие нейрональные клетки. При достижении тела клетки нуклеиновая кислота вируса реплицируется и экспрессирует мРНК и белки. После репликации вирусные частицы распространяются также с участием транспортных систем микротрубочек.

В настоящее время представление о молекулярных механизмах контроля распространения вирусов в нервной системе не сформировано. Вирусы взаимодействуют с клетками хозяина по многим метаболическим путям. При недостаточности совокупной реакции на инвазию вирусов формируется патология.

Ключевые слова: вирусы ЦНС; инвазия вирусов в ЦНС; трансмиссия вирусов в ЦНС; латентность вирусов ЦНС.

Украинский нейрохирургический журнал. 2017;(3): 5-13.

Viruses in human central nervous system — invasion, transmission, and latency: a literature reviewVitaliy I. Tsymbaliuk¹, Iryna H. Vasileva²¹ Restorative Neurosurgery
Department, Romodanov
Neurosurgery Institute, Kyiv, Ukraine² Neurobiochemistry Department,
Romodanov Neurosurgery Institute,
Kyiv, UkraineReceived, March 2, 2017.
Accepted, August 1, 2017.**Address for correspondence:**Iryna H. Vasileva, Neurobiochemistry
Department, Romodanov
Neurosurgery Institute, 32 Platona
Mayborody St, Kyiv, Ukraine, 04050,
e-mail: vigvasileva@gmail.com

Central nervous system (CNS) viruses are the problem of global significance that is not yet fully evaluated. There are known more than 30 groups of RNA viruses and more than 20 groups of DNA viruses known which can affect the human central nervous system. According to WHO data, up to 95 % of the world population is infected with the herpesvirus family of viruses (HHV) – HHV1, HHV2, HHV6, HHV7, HHV8, HCMV, EBV, VZV and papovaviruses (JC).

Invasion of the most CNS viruses begins at the periphery with infection of by infecting epithelial or endothelial cells. The introduction of viruses into the cell is performed invade cells through the interaction with receptors. Currently, there are known several pathways of viruses penetration into the central nervous system: a straight path – the viruses from the site of local infection are directly introduced penetrate into the nerve endings of the peripheral or central nervous system; “Trojan horse” – the transporters of these viruses are leukocytes infected with the virus; mechanism of CNS damage mediated by immune system consisting in the fact that local destruction of the blood-brain barrier is achieved as a result of due to immune cells activation and local production of cytokines.

After penetration into the neuronal cell, viruses are moved through its structures and are transmitted migrate into other neuronal cells. When reaching the cell body, viral nucleic acid is replicated and mRNA and proteins are expressed. After replication the dissemination of viral particles is also carried out involving the microtubule transport system.

Now, an understanding of the molecular mechanisms controlling the spread of viruses in the nervous system is not formed. Viruses interact with host cells through many metabolic pathways. Severe pathology is developed in case of insufficiency of aggregate response to viral invasion.

Keywords: CNS viruses; virus invasion into CNS; virus transmission into CNS; latency of CNS viruses.

Ukrainian Neurosurgical Journal. 2017;(3):5-13.

Віруси центральної нервової системи людини — інвазія, трансмісія, латентність: огляд літератури

Цимбалюк В.І.¹, Васильєва І.Г.²

¹ Відділення відновлювальної нейрохірургії, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

² Відділ нейробіохімії, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

Надійшла до редакції 02.03.17.

Прийнята до публікації 01.08.17.

Адреса для листування:

Васильєва Ірина Георгіївна, Відділ нейробіохімії, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова, вул. Платона Майбороди, 32, Київ, Україна, 04050, e-mail: vigvasileva@gmail.com

Віруси ЦНС - ще не повною мірою оцінена проблема світового значення. Відомо понад 30 груп РНК вірусів та понад 20 груп вірусів ДНК, здатних уражувати ЦНС людини. За даними ВОЗ, до 95% населення земної кулі інфіковані вірусами сімейства герпесів (HHV) - HHV1, HHV2, HHV6, HHV7, HHV8, HCMV, EBV, VZV та паповавірусами (JC).

Інвазія більшості вірусів ЦНС починається на периферії інфікуванням епітеліальних або ендотеліальних клітин. Віруси проникають в клітину через взаємодію з рецепторами. Відомі декілька шляхів проникнення вірусів у ЦНС: прямий - віруси в місці зараження потрапляють у нервові закінчення периферійної нервової системи або ЦНС; «троянський кінь» - транспортерами вірусів є заражені вірусом лейкоцити; опосередкований імунною системою механізм ураження ЦНС - локальне руйнування гематоенцефалічного бар'єра внаслідок активізації імунних клітин та локальної продукції цитокінів.

Після проникнення в нейрональну клітину віруси переміщуються по її структурах і переходять в інші нейрональні клітини. При досягненні тіла клітини нуклеїнова кислота вірусів реплікується і експресує мРНК та білки. Після реплікації частки вірусів поширюється за участі транспортних систем мікротрубочок.

На сучасному етапі уявлення про молекулярні механізми контролю поширення вірусів у нервовій системі не сформоване. Віруси взаємодіють з клітинами хазяїна по багатьох метаболічних шляхам. За недостатності сукупної реакції на вірусну інвазію виникає патологія.

Ключові слова: віруси ЦНС; інвазія вірусів в ЦНС; трансмісія вірусів в ЦНС; латентність вірусів ЦНС.

Український нейрохірургічний журнал. 2017;(3):5-13.

Віруси ЦНС – недостатньо изученная проблема мирового значения. Известны более 30 групп РНК вирусом и более 20 групп вирусом ДНК, способных поражать ЦНС человека. По данным ВОЗ, до 95% населения земного шара инфицированы вирусами семейства герпесов (HHV) - HHV1, HHV2, HHV6, HHV7, HHV8, HCMV, EBV, VZV и паповавирусами (JC). В настоящее время различают острое и медленное течение вирусного процесса в ЦНС. При этом медленный этап может следовать за острым и длиться в течение месяцев и даже лет. Результаты микробиологических исследований последнего десятилетия способствовали углублению понимания механизма репликации и взаимодействия с клетками хозяина некоторых вирусом ЦНС. Установлено, что при длительном присутствии вируса в клетке возникают повреждения, обуславливающие дополнительные неожиданные клинические последствия. Повторяющиеся циклы репликации патогена в ЦНС продуцируют функциональные и молекулярные изменения, свойственные возрастной нейродегенерации, включая неправильную упаковку белков, отложение агрегатов неправильно упакованных белков, изменение процессов апоптоза, аутофагии, некроза. Патоген - индуцированные влияния усугубляют воздействие других факторов, способствующих нейродегенерации - метаболіческих нарушений, генетических особенностей, влияния факторов риска окружающей среды. Как следствие, патоген - индуцированные изменения ускоряют нейродегенеративный процесс, связанный с возрастом. Исследование молекулярных механизмов, лежащих в основе патоген-опосредованных повреждающих механизмов, позволит разработать превентивные меры,

препятствующие не только формированию острых процессов, но и медленно протекающих процессов нейродегенерации. Вирусы - фактор внешней среды, взаимодействие которого с организмом человека недостаточно изучено. У 95 % обследованных один или несколько видов герпеса обнаруживают в слюне, что создает постоянную угрозу проникновения и поражения ЦНС.

Цель обзора – анализ основных молекулярных механизмов, связанных с внедрением, репликацией вируса и движением его компонентов. Длительное присутствие вируса в клетке сопровождается активным потреблением ее ресурсов и модификацией внутриклеточных макромолекул. Следствием присутствия вируса в клетках ЦНС является формирование различных субпатологических и патологических состояний: поражения сосудов, нейродегенеративных и онкологических заболеваний.

Инвазия большинства вирусом ЦНС начинается на периферии инфицированием эпителиальных или эндотелиальных клеток. Вирусы внедряются в клетку посредством взаимодействия с рецепторами. Инфицирование клеток индуцирует антивирусный локальный адаптивный иммунный ответ. Чаще в ходе этого ответа инфекционный агент не элиминируется. Через несколько дней после заражения периферических клеток адаптивный иммунный ответ активизируется, и инфекция удаляется благодаря действию специфических антител и Т-лимфоцитов. Вирионы, избежавшие локального антивирусного контроля, распространяются и инфицируют другие ткани. ЦНС защищена от вирусной инвазии ГЭБ и гематоликворным (ГЛБ) барьерами, которые обеспечивают метабо-

лический, физический и транспортный контроль, предотвращая проникновение вирусов в спинномозговую жидкость (СМЖ) и нервную ткань. Периваскулярные макрофаги (микроглия) обеспечивают иммунную защиту ЦНС. Однако существуют механизмы, по которым многие вирусы проникают и реплицируются в ЦНС, обуславливая болезни и смерть.

Прямой путь проникновения в ЦНС – вирусы в месте заражения непосредственно внедряются в нервные окончания ПНС или ЦНС. Нервные окончания ПНС, имеющие контакты со всеми тканями организма, наиболее доступны для внедрения частиц вирусов. По данным экспериментальных и клинко-лабораторных исследований, прямой путь проникновения вирусов в ЦНС – через обонятельный тракт и черепные нервы – тройничный и блуждающий. HSV1 распространяется от слизистой оболочки носа в ЦНС по обонятельным нервам [1], достигает обонятельной луковицы и затем движется по ветвям тройничного нерва [2]. Вновь продуцированные вирионы HSV1 мигрируют в структуры лимбической системы – гипоталамус, гиппокамп и миндалину [1,3], поэтому при HSV энцефалите наибольшие повреждения выявляют в лимбической системе [4]. Обонятельный тракт также является путем проникновения в ЦНС герпеса 6 типа (HHV6) [5,6]. По данным патологоанатомического исследования, в 41% наблюдений в обонятельной луковице обнаружен HHV6 [5,6]; у 18% больных при мезиальной височной эпилепсии (MTLE синдром) в гиппокампе обнаружены вирусы HSV1, HHV6 и HHV8.

Нейровирулентность подтипов вируса гриппа А также обусловлена способностью распространяться из обонятельной луковицы в другие отделы головного мозга [7]. Через обонятельный тракт в ЦНС могут проникать также вирус везикулярного стоматита (VSV), вирус болезни Борна (BDV), рабдовирус (RABV), вирус парагриппа, прионы [8,9]. некоторые новые зоонозные вирусные инфекции, в частности, парамиксовирусы - вирус Хендра (HeV) и вирус Нипах - природный патоген крыланов [10]. Вирус Чикунгунья (CHIKV), передающийся при укусе комаров, также проникает в ЦНС по обонятельному тракту [11]. Предполагают, что арбовирус Ла-Кросс (LACV), вызывающий тяжелый энцефалит, после репликации в мышечных клетках также внедряется в ЦНС, в том числе и по обонятельному тракту [12].

Воротами прямого внедрения и миграции вирусов в нервную ткань являются также нервные окончания мотонейронов, тела которых расположены в спинном мозге, они имеют синаптические контакты с моторными центрами в ЦНС. Таким путем происходит заражение полиовирусами, рецептором которых является иммуноглобулин суперсемейства CD155, локализованный в аксональных мембранах. После проникновения в нервное окончание, миграции в тело мотонейрона в спинном мозге и репликации вирионы ретроградно достигают моторных центров в головном мозге [13,14]. Таким путем в ЦНС человека может проникнуть рабдовирус (RABV), персистирующий в течение длительного времени в организме многих животных (в том числе собак). В ЦНС человека RABV проникает через аксоны мотонейронов, связываясь рецепторами никотинацетилхолина (nAChR) и молекулами нейтральной клеточной адгезии (NCAM) [15].

«Троянский конь» - другой механизм вирусной инвазии в ЦНС. Транспортёрами вирусов являются лейкоциты, зараженные вирусом. Лейкоциты циркулируют в крови, распространяя вирус по организму. Проникая через ГЭБ, лейкоциты инфильтрируются в ткань мозга, где вирусы внедряются в нервные клетки [16]. Ретровирусы – симиан вирус иммунодефицита (SIV), вирус иммунодефицита человека (HIV), Т-лимфотропный вирус человека (HTLV) проникают в ЦНС по механизму «тroyанский конь» после инфицирования моноцитов/макрофагов, способных проникать через ГЭБ [17]; пикорнавирус - энтеровирус 71 (EV71) [18], широко распространенный полиомавирус JC (JCV) [19] также проникают в ЦНС по такому механизму.

Опосредованный иммунной системой механизм поражения ЦНС представляет локальное разрушение ГЭБ вследствие активизации иммунных клеток и локальной продукции цитокинов. Так, экспрессия хемокина моноцитов хемоаттрактанта белка-1 (MCP-1, CCL2), которая индуцируется вирусной инфекцией, обуславливает разрушение плотных связей в ГЭБ [20–23] и экспонирует ткань мозга к иммуноопосредованному инфицированию ЦНС. Таким образом в ткань ЦНС проникают вирусы BDV, LCMV, инфлюэнца А (H5N1, H1N1), вирус кори (MV), вирус паротита (MuV), коронавирусы (CoV). Первоначально эти вирусы поражают верхние дыхательные пути и лимфоидную ткань, вызывают вирусемию, затем распространяются в другие ткани, в том числе в ЦНС. MV является в высокой степени нейротропным вирусом, часто вызывает у детей острую энцефалопатию. При этом осложнении в СМЖ обнаруживают цитокины в высокой концентрации [24]. Вирус MV поражает ЦНС в 0,1% наблюдений, проявляется подострым склерозирующим панэнцефалитом (SSPE), который может возникать через 1 нед или несколько лет после инфицирования [25]. Вирус MV может также поражать ствольные нейрональные клетки [26].

Через микроваскулярный эндотелий - центральную структуру ГЭБ вирусы проникают при различных специфических взаимодействиях и преобразованиях. Так, РНК вирусы - вирус Западного Нила (WNV) [27], вирус гепатита С (HCV) [28], HTLV-1 [29], ДНК вирусы JCV [30], вирус Епштейна-Барр (EBV) [31], цитомегаловирус (HCMV), способны инфицировать микроваскулярный эпителий, что обуславливает нарушение целостности ГЭБ и сопровождается неконтролируемой миграцией иммунных клеток в ткань мозга [32–34].

Особенностью нейропатогенеза WNV является способность проникать в ЦНС двумя путями – гематогенным и вследствие аксонального транспорта [35]. Проникновение в ЦНС гематогенным путем сопровождается активацией продукции матриксных металлопротеиназ, участвующих в протеолитическом расщеплении базальной мембраны микроваскулярного эндотелия [36]. Вирусы HIV и HTLV-1 также разрушают ГЭБ посредством воздействия на плотные соединения микроваскулярного эндотелия [29, 37]. Флавивирус HCV, первично инфицирующий гепатоциты, транспортируется в ЦНС клетками микроваскулярного эндотелия, экспрессирующих все 4 рецептора, необходимые для его внедрения (SR BI, CD81, клаудин-1 и окклюдин) [38].

Большинство ДНК вирусов, поддерживающих длительные контролируемые персистирующие инфекции в разных тканях, могут также посредством инфицирования микроваскулярного эндотелия в иммуносупрессивных условиях повреждать и ЦНС. К таким патогенам относятся бета герпесвирус HCMV [34], гаммагерпесвирус EBV [31], полиомавирус JCVC [30]. HCMV устанавливает пожизненную латентность в основном в миелоидных клетках (моноцитах, нейтрофильных гранулоцитах, макрофагах, дендритных клетках) [39]. Кроме клеток микроваскулярного эндотелия, астроцитов, перицитов, нейронов, микроглии, HCMV также может проникать в нейрональные стволовые клетки [34, 40]. EBV устанавливает пожизненную латентность в В-лимфоцитах [41]. При первичном инфицировании у пациентов молодого возраста возникает мононуклеоз. Редко EBV обуславливает возникновение лимфомы (лимфома Беркитта) и эпителиальной саркомы (например, назофарингеальной саркомы). EBV может также инфицировать клетки микроваскулярного эндотелия человека, при этом инфекция становится латентной [20]. При реактивации вируса в этих клетках продуцируются провоспалительные цитокины и хемокины, влияющие на целостность ГЭБ, что опосредует воспалительную неврологическую болезнь рассеянный склероз [31, 32].

После проникновения в нейрональную клетку вирусы перемещаются по ее структурам и переходят в другие нейрональные клетки. Многие нейротропные инфекции (RABV, альфа HV, MV, WNV) распространяются по нейрональным цепям через нейрхимические синапсы или другие плотные клеточные контакты. Вирионам не присуще распространение от клетки к клетке путем свободной диффузии. Инфицированные ПНС нейроны часто находятся в прямом синаптическом контакте с нейронами ЦНС, открывая прямой путь к распространению [33]. Таким образом, инфицирование ЦНС частично определяется нейрональными транспортными системами, вдоль которых распространяются вирусы. Большинство нейротропных вирусов способны распространяться по путям нейрональной циркуляции только ретроградно. В отличие от мотонейронов, сенсорные нейроны псевдоуниполярны с аксоноподобными проекциями: одна иннервирует ПНС, другая осуществляет пресинаптический контакт с ЦНС. Альфа-герпесвирусы принадлежат к немногим вирусам, способным мигрировать в этой псевдоуниполярной системе в антероградном и ретроградном направлении.

Вирусы подразделяются на адаптированные к ЦНС и такие, которые распространяются в ЦНС случайно. Эти фундаментальные различия взаимодействия вирус - хозяин лежат в основе патогенеза многих вирусных инфекций. В нейронах после инвазии большинство вирионов остаются внутри эндоцитозной везикулы, и в таком виде по механизму ретроградного транспорта перемещаются вдоль микротрубочек к телу клетки с использованием динеинов – моторных белков [42–44]. Микротрубочки ориентированы (+) – на периферии клетки или аксона и (–) – в направлении к телу клетки [45].

Нейротропные вирусы, не адаптированные к ЦНС, также перемещаются в составе везикул. Однако, в

отличие от активно транспортирующихся вирусов с участием клеточных мотобелков кинезинов и динеинов, эти эндоцитозированные вирусы являются пассивным грузом существующего в клетке аксонального транспорта.

Некоторые вирусы используют ретроградный транспорт, участвующий в проведении сигнала нейротрофинов. В сигнальных путях нейротрофины NGF, BDNF, их рецепторы p75NTR, TrkB и вирусные частицы включаются в эндосомоподобные везикулы, которые в результате преобразований приобретают способность взаимодействовать с динактином – частью динеинового комплекса, обеспечивающего ретроградный транспорт к телу нейрона [46]. Такой механизм используют полиовирусы [44], рабивирусы [47].

При достижении тела клетки нуклеиновая кислота вирусов реплицируется и экспрессирует мРНК и белки.

После репликации вирусные частицы распространяются также с участием транспортных систем микротрубочек. В клетках имеются механизмы задержки макромолекул, транспортных везикул или вирионов. Однако некоторые транспортные комплексы, в частности, кинезин-1/KIF5 преодолевают этот барьер путем специфической транспортной комбинации белков, способной проникать в аксон. Для преодоления важна специфическая модификация транспортных белков микротрубочек – ацетилирование и детирозинилирование. Кинезин-1/KIF5 преимущественно связывается модифицированными микротрубочками, таким образом, посттрансляционная модификация регулирует транспорт вирусных частиц в составе везикул в аксоны. Для транспорта имеет значение полярность отростков. Так, аксоны имеют униполярную ориентацию (+) – конец аксона (–) – сома. Дендриты имеют смешанную антипараллельную ориентацию. Такие различия позволяют вирусам внедриться в аксон только через (+) конец в кинезиновый транспортный поток, а через (–) конец дендритных отростков внедрение осуществляется посредством динеинового комплекса [45].

Непокрытые вирусы, такие как полиовирус, при выходе из клетки разрушают мембрану [48]. Покрытые оболочкой вирусы способны выходить из клетки через мембрану, не нарушая ее топологию. У многих покрытых вирусов – RABV, MV окончательная сборка и выход вируса из клетки – координированный процесс. Вирусные компоненты – нуклеокапсид и мембранные белки транспортируются отдельно, концентрируются в дендрите или аксоне, собираются в клеточной мембране, после чего вирус выходит из клетки [49, 50].

Более детально изучены молекулярные процессы жизненного цикла альфа-герпесвирусов. Эти вирусы реплицируют геном и собирают капсид в ядре [51]. После сборки вирус использует антероградный транспортный механизм клетки для движения по циркуляторному потоку синаптически соединенных нейронов. Для осуществления такого механизма в HSV и PRV функционируют три консервативных белка gE, gI, и US9 [51]. Мутация белка US9 +/- полностью блокирует антероградный транспорт [52]. Согласно современной модели, для распространения инфекции от пресинаптического в постсинаптическое ней-

рональное соединение белок PRV US9 опосредует использование кинезин-I/F1A – компонента anterogradного нейронального транспортного механизма. Посредством anterogradного аксонального транспорта предшественники вирионов направляются по любому отростку, идущему к ПНС или ЦНС.

Пожизненное персистенция генома в клетках ЦНС хозяина способны устанавливать три подвиды герпесвирусов: альфа-герпесвирусы (в нейронах ПНС и ЦНС); бета герпесвирусы (в моноцитах/предшественниках макрофагов) и гамма-герпесвирусы (в В- и Т- лимфоцитах) [53,54]. Геном альфа-герпесвирусов может оставаться в латентном, но способном к реактивации состоянии, во всех ганглиях ПНС. Альфа-герпесвирусы человека - HSV1, HSV2 и VZV являются причиной возникновения герпетической лихорадки, генитального герпеса и ветрянки – у детей или опоясывающего лишая – у взрослых при реактивации. Инфекция инициируется в эпителиальных клетках на слизистой поверхности, затем вирусы входят в аксон, который иннервирует инфицированную ткань, и движутся по микротрубочкам к телу нейрона ПНС, где устанавливается продуктивное или латентное инфицирование.

В исследованиях по изучению механизмов продуктивности, латентности и реактивации вируса в сенсорном ганглии, доказано, что в установлении латентности и реактивации инфекции имеет значение репрессирующий комплекс HCLR [53]. REST – ключевой компонент репрессирующего комплекса HCLR, необходимый для установления латентности. Для установления латентности REST привлекается из близлежащих клеток, или его экспрессия транзигентно инициируется в нейроне [55]. С привлечением REST формируется активный репрессирующий комплекс, связанный с вирусной ДНК – начинается этап латентности. В латентно инфицированных нейронах вирусная ДНК образует эписомы [56]. В инфицированных нейронах аккумулируется только один продукт вирусного генома – длинная некодирующая РНК – ассоциированный с латентностью транскрипт (LAT) [57] и комплекс микро РНК [58]. В период латентности вирусная ДНК находится в виде факультативного гетерохроматина [59]. Молекулярные процессы, связанные с установлением и поддержанием латентности, у различных вирусов отличаются. Так, при инфицировании VZV в процессе латентности синтезируются 6 различных транскриптов и белков. В наибольшем количестве содержится белок ORF63, локализованный в цитоплазме, в ходе литического этапа инфекции он перемещается в ядро [60].

В период латентности более 90% вирусного генома неактивный. Важно также, что иммунная система не узнает и не удаляет инфицированный нейрон. Длительный период нахождения вирусного генома в неактивном состоянии может сменяться реактивацией. Причины реактивации недостаточно изучены, известно, что к ним относят стресс - факторы - нутриентный, гормональный, влияние окружающей среды. Реактивация возможна в любом периоде жизни, а присутствие вируса в латентном состоянии не оказывает значительного отрицательного влияния на функционирование нейрона. При наличии латентной инфекции в тысячах нейронов тройничного нерва реактиви-

роваться могут 1-3 нейрона [61]. В инфицированных нейронах индуцируется вирус-опосредованное ингибирование апоптоза, а некоторые вирусы – HCMV, HSV - блокируют аутофагию инфицированных нейронов [62, 63]. В адаптационно-приспособительном аспекте HSV для поддержания уровня репликации использует репрессирующий комплекс HCLR, что обеспечивает максимальную передачу инфекции от человека к человеку, и в то же время, поддержание иммунного ответа в пределах, не позволяющих устранить вирус. Существует тонкий баланс между иммунной системой хозяина и репликационной машиной вируса, которая лимитирует транскрипцию вируса и его последующее распространение даже в условиях реактивации [64, 65]. Важнейшую роль в контроле за экспрессией вирусов играют также локализованные супрессирующие CD8+ Т-лимфоциты [66].

Контроль инвазии вирусов в ЦНС. В процессе инфицирования вирусы с высокой эффективностью мигрируют с поверхности эпителиальной клетки в нервное окончание и сому ганглия нейрона ПНС. Однако из ПНС инфекция достигает ЦНС значительно реже.

В настоящее время представление о молекулярных механизмах контроля распространения герпесвируса в нервной системе не сформировано. Предполагают, что важную роль в этой регуляции играет высокая степень поляризации нейронов, обеспечивающая эффективную коммуникацию между нервным окончанием и телом клетки. Продукцирующиеся после проникновения вируса в клетки периферической ткани интерлейкины, фактор некроза опухоли, интерфероны оказывают влияние на все близлежащие аксоны [67, 68]. Вследствие паракринного воздействия цитокинов и эффективной коммуникации в нейронах уменьшается синтез мРНК, что препятствует транскрипции вирусного генома, и активизируется проапоптотический ген p53 [69]. Доказана важная роль в регуляции передвижения вируса по отростку белкового синтеза в аксоне. Локальная трансляция в аксоне регулирует его рост при дегенерации и имеет ключевое значение в сигнализации о его повреждении [70]. Вирусная инфекция стимулирует в аксоне ответы, аналогичные сигналам при повреждении, препятствующие распространению вируса. При этом разные вирусы имеют свою специфику. Так, ретроградный транспорт полиовируса в ЦНС будет неэффективным при повреждении мышцы в месте инфицирования [71]; при инфицировании PRV (псевдорабивирус) паракринные сигналы поврежденной ткани блокируют нейральную инвазию [72,73].

В исследованиях отмечена важность внутреннего иммунного контроля распространения HSV1 в нервной системе. У детей при наличии генетического дефекта в антивирусном TLR3-интерфероновом пути отмечен высокий риск возникновения HSV1 энцефалита. Инактивация этой системы в нейронах предотвращает установление латентности в периферических ганглиях, промотируя распространение инфекции в ЦНС [74,75]. Предполагают, что латентность HSV1 поддерживается вследствие влияния вируса на связывание ФРН с TrKA рецептором и активации фосфоинозитол 3 киназа - (PI3-K)-Akt сигнального пути [74, 75]. Основной мишенью PI3K-Akt сигнала в аксоне является mTORC1 [76], регулирующего трансляци-

онную репрессию eIF4E-связывающего белка (4E-BP), влияющего на установление латентности вирусного генома. Метаболические изменения: дефицит ФРН, ингибирование активности mTOR, гипоксия нарушают контроль латентности и промотируют реактивацию. Очевидно, многие физиологические сигналы, берущие начало на периферии, интегрированы с локальной системой mTOR в аксоне и связанной с ним телом клетки. Локальный мониторинг в аксонах и на расстоянии до тела клетки дает сигналы в тело клетки для инициации защитных механизмов [76,77]. В последнее время все большее внимание уделяют генетической предрасположенности к заражению вирусами и клиническому течению заболевания. Так, одним из возможных факторов предрасположенности к HSV энцефалиту считают наличие генетических вариантов в гене фактора фон Виллебранда (Vwf) [78]. Различное клиническое течение заболевания при заражении RABV зависит от регуляции экспрессии MHC II [79]. Проницаемость ГЭБ зависит от генетически обусловленного количества гена перфорина [80]. В экспериментальных исследованиях показано, что трансгенные животные с hSCARB2+/-/stat-/- высоко чувствительны к EV71 [81].

Вирусные инфекции по частоте превышают вместе взятые бактериальные, грибковые и протозойные инфекции ЦНС [82]. От места локального поражения эндотелиальных или эпителиальных клеток вирусы путем транспорта по нервным окончаниям периферических нейронов, в составе лейкоцитов и моноцитов способны мигрировать в различные анатомические отделы мозга, где вирусный геном реплицируется, синтезируются мРНК и белки. После сборки вирионы внедряются в другие клетки, где процесс размножения вируса повторяется, вызывая острые воспалительные реакции (менингит, энцефалит, арахноидит) [83].

В настоящее время в нейропатологии все большее значение придается свойству некоторых вирусов, в частности, альфа-герпесвирусов пожизненно персистировать в клетках ЦНС в связи с их способностью пребывать в латентном состоянии. В исследованиях последнего десятилетия показано существование молекулярных механизмов, обеспечивающих латентность. Один из таких механизмов - репрессирующий комплекс HCLR/REST. Вирусы герпеса обнаружены в обонятельной луковице, гипоталамусе, гиппокампе, миндалине. Активно накапливаются доказательства в пользу предположения о возможности участия вирусов не только в воспалительных процессах в ЦНС, но и в возникновении нейродегенеративных, опухолевых, сосудистых заболеваний [84-88]. Так, по данным полногеномных исследований различных неврологических заболеваний показано, что 7 дифференциально экспрессирующихся генов (CTSS, PTX3, CHI3L1, Mx1, CXCL16, BIRC3, BST2) при заражении HHV6A астроцитов человека HA1800 также дифференциально экспрессируются при нескольких неврологических заболеваниях [89].

Вирусы взаимодействуют с клетками хозяина по многим метаболическим путям. In vivo это взаимодействие усложняется иерархической организацией клеточного, тканевого и системного метаболизма. Эта сложная организация, обеспечивая различные уровни

защиты от вирусной инвазии, также должна обеспечивать коммуникацию между клетками и тканями для организации адекватного сбалансированного ответа. При недостаточности совокупной реакции на вирусную инвазию возможно возникновение острого или хронического заболевания.

В настоящее время новые технологии исследования жизненного цикла вирусов и метаболических аспектов их взаимодействия с клеткой хозяина, в том числе интравитальное наблюдение за жизнедеятельностью клетки, культивирование нейронов, секвенирование генома единственной клетки, использование в качестве экспериментальных животных гуманизированных мышей, активно внедряются в лабораторную практику, что способствует исследованию механизмов участия вирусов в формировании таких заболеваний, как болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, глиома [84-88].

Выводы

Несмотря на контроль инвазии вирусов ГЭБ и ГЛБ, существуют механизмы, по которым многие вирусы проникают и реплицируются в ЦНС. Существование механизмов проникновения вирусов в ЦНС через нервные окончания ПНС или ЦНС, микроваскулярный эндотелий, посредством клеток иммунной системы и их трансмиссии свидетельствует о высокой вероятности инфицирования ЦНС, избежать которого на протяжении жизни человека невозможно.

Попадая в ЦНС, вирусы являются распространенной причиной смерти больных вследствие возникновения менингита, менингоэнцефалита и энцефалита. Присутствие вирусов в ЦНС формирует неспецифические клинические проявления, возможны симптомы изменения функции мозга: нарушение психического статуса, изменение личности, ненормальное поведение или речь, а также расстройства движения; наблюдают гемипарез, вялый паралич или парестезию, дыхательную недостаточность. Разнообразие клинических проявлений вирусного заражения требует эффективной дифференциальной диагностики.

Способность вирусов к латентному присутствию в ЦНС обуславливает многочисленные, в настоящее время недостаточно изученные процессы, являющиеся причиной различных заболеваний, в том числе онкологических, нейродегенеративных, сосудистых. Доказано, что вирусы прямо или косвенно связаны с рассеянным склерозом. При реактивации вирусов в ЦНС возможно формирование аутоагрессивных, вирус-специфических подмножеств Т-лимфоцитов, что обуславливает рецидивы заболевания и прогрессирующую инвалидизацию.

Несмотря на распространенность вирусного инфицирования, не у всех индивидуумов возникают клинические признаки, что свидетельствует о значении индивидуальной антивирусной устойчивости и чувствительности к вирусному заражению.

Таким образом, высокая смертность, частота неврологических последствий, а также индивидуальные особенности взаимодействия вируса с организмом хозяина свидетельствуют о необходимости эффективной диагностики, определения биомаркеров - факторов риска возникновения острых и отдаленных вирусопосредованных заболеваний, установления генетических факторов хозяина, определяющих этот риск.

References

- Boggian I, Buzzacaro E, Calistri A, Calvi P, Cavaggioni A, Mucignat-Caretta C, Palu G. Asymptomatic herpes simplex type 1 virus infection of the mouse brain. *J Neurovirol*. 2000 Aug;6(4):303-13. PubMed PMID: 10951554.
- Shivkumar M, Milho R, May JS, Nicoll MP, Efsthathiou S, Stevenson PG. Herpes simplex virus 1 targets the murine olfactory neuroepithelium for host entry. *J Virol*. 2013 Oct;87(19):10477-88. doi: 10.1128/JVI.01748-13. Epub 2013 Jul 31. PubMed PMID: 23903843; PubMed Central PMCID: PMC3807398.
- Bach LM. Regional physiology of the central nervous system. *Prog Neurol Psychiatry* 1963;18:46-106. PubMed PMID:14146322.
- Liedtke W, Opalka B, Zimmermann CW, Lignitz E Age distribution of latent herpes simplex virus 1 and varicella-zoster virus genome in human nervous tissue. *J Neuro Sci*. 1993;116(1):6-11. PubMed PMID: 8389816.
- Harberts E, Yao K, Wohler JE, Maric D, Ohayon J, Henkin R, Jacobson S. Human herpesvirus-6 entry into the central nervous system through the olfactory pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(33):13734-9. PubMed PMID: 21825120. doi:10.1073/pnas.1105143108.
- Cassiani-Ingoni R, Greenstone HL, Donati D, Fogdell-Hahn A, Martinelli E, Refai D, Martin R, Berger EA, Jacobson S. CD46 on glial cells can function as a receptor for viral glycoprotein-mediated cell-cell fusion. *Glia*. 2005;52(3):252-258. doi: 10.1002/glia.20219. PubMed PMID: 15920733.
- Plourde JR, Pyles JA, Layton RC, Vaughan SE, Tipper JL, Harrod KS. Neurovirulence of H5N1 infection in ferrets is mediated by multifocal replication in distinct permissive neuronal cell regions. *PLoS*. 2012;7(10):e46605. doi: 10.1371/journal.pone.0046605. PubMed PMID: 23056366.
- Detje CN, Meyer T, Schmidt H, Kreuz D, Rose JK, Bechmann I, Prinz M, Kalinke U. Local type I IFN receptor signaling protects against virus spread within the central nervous system. *J Immunol*. 2009;182(4):2297-2304. PubMed PMID: 19201884. doi:10.4049/jimmunol.0800596.
- Mori I, Nishiyama Y, Yokochi T, Kimura Y. Olfactory transmission of neurotropic viruses. *J Neurovirol*. 2005;11(2):129-137. PubMed PMID:16036791. doi: 10.1080/13550280590922793.
- Dups J, Middleton D, Yamada M, Monaghan P, Long F, Robinson R, Marsh GA, Wang LF. A new model for Hendra virus encephalitis in the mouse. *PLoS One*. 2012;7(7):e40308. PLoS One. 2012;7(7):e40308. doi: 10.1371/journal.pone.0040308. PubMed PMID: 22808132.
- Powers AM, Logue CH. Changing patterns of chikungunya virus: re-emergence of a zoonotic arbovirus. *J Gen Virol*. 2007;88(Pt 9):2363-2377. PubMed PMID: 17698645. doi:10.1099/vir.0.82858-0.
- Bennett RS, Cress CM, Ward JM, Firestone CY, Murphy BR, Whitehead SS. La Crosse virus infectivity, pathogenesis, and immunogenicity in mice and monkeys. *Viol J*. 2008;5:1-15. doi: 10.1186/1743-422X-5-25. PubMed PMID: 18267012.
- Ohka S, Nihei C, Yamazaki M, Nomoto A. Poliovirus trafficking toward central nervous system via human poliovirus receptor-dependent and -independent pathway. *Front Microbiol*. 2012;3:147-153. doi: 10.3389/fmicb.2012.00147. PubMed PMID: 22529845.
- Kuss SK, Etheredge CA, Pfeiffer JK. Multiple host barriers restrict poliovirus trafficking in mice. *PLoS Pathog*. 2008;4(6):e1000082. doi: 10.1371/journal.ppat.1000082. PubMed PMID: 18535656.
- Ugolini G. Rabies virus as a transneuronal tracer of neuronal connections. *Adv Virus Res*. 2011;79:165-202. doi: 10.1016/B978-0-12-387040-7.00010-X. PubMed PMID: 21601048.
- McGavern DB, Kang SS. Illuminating viral infections in the nervous system. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(5):318-329. doi: 10.1038/nri2971. PubMed PMID: 21508982.
- Kaul M, Garden GA, Lipton SA. Pathways to neuronal injury and apoptosis in HIV-associated dementia. *Nature*. 2001;410(6831):988-994. doi: 10.1038/35073667. PubMed PMID: 11309629.
- Solomon T, Lewthwaite P, Perera D, Cardoso MJ, McMinn P, Ooi MH. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of enterovirus 71. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(11):778-790. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70194-8. PubMed PMID: 20961813.
- Boothpur R, Brennan DC. Human polyoma viruses and disease with emphasis on clinical BK and JC. *J Clin Virol*. 2010;47(4):306-312. doi: 10.1016/j.jcv.2009.12.006. PubMed PMID: 20060360.
- Stamatovic SM, Shaku P, Keep RF, Moore BB, Kunkel SL, Van Rooijen N, Andjelkovic AV. Monocyte chemoattractant protein-1 regulation of blood-brain barrier permeability. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2005;25(5):593-606. doi: 10.1038/sj.cbfm.9600055. PubMed PMID: 15689955.
- Shukla V, Shakya AK, Shukla M, Kumari N, Krishnani N, Dhole TN, Misra UK. Circulating levels of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases during Japanese encephalitis virus infection. *Virus Disease*. 2016;27(1):63-76. doi: 10.1007/s13337-015-0301-9. PubMed PMID: 26925446.
- Hou J, Baker LA, Zhou L, Klein RS. Viral interactions with the blood-brain barrier: old dog, new tricks. *Tissue Barriers*. 2016;4(1):e1142492. doi: 10.1080/21688370.2016.1142492. PubMed PMID: 27141421.
- Li Y, Li H, Fan R, Wen B, Zhang J, Cao X, Wang C, Song Z, Li S, Li X, Lv X, Qu X, Huang R, Liu W. Coronavirus Infections in the Central Nervous System and Respiratory Tract Show Distinct Features in Hospitalized Children. *Intervirology*. 2016;59(3):163-169. doi: 10.1159/000453066. PubMed PMID: 28103598.
- Watanabe M, Suyama K, Hashimoto K, Sato M, Ohara S, Abe Y, Kawasaki Y, Yamaguchi S, Saijo M, Hosoya M. Mumps Virus-Associated Acute Encephalopathy: Case Report and Review of the Literature. *J Child Neurol*. 2012;28(2):243-245. doi: 10.1177/0883073812441060. PubMed PMID: 22532540.
- Buchanan R, Bonthius DJ. Measles virus and associated central nervous system sequelae. *Semin Pediatr Neurol*. 2012;19(3):107-114. doi: 10.1016/j.spen.2012.02.003. PubMed PMID: 22889539.
- Fantetti KN, Gray EL, Ganesan P, Kulkarni A, O'Donnell LA. Interferon gamma protects neonatal neural stem/progenitor cells during measles virus infection of the brain. *J Neuroinflammation*. 2016;13(1):107. doi: 10.1186/s12974-016-0571-1. PubMed PMID: 27178303.
- Verma S, Kumar M, Gurjav U, Lum S, Nerurkar VR. Reversal of West Nile virus-induced blood-brain barrier disruption and tight junction proteins degradation by matrix metalloproteinases inhibitor. *Virology*. 2010;397(1):130-138. doi: 10.1016/j.virol.2009.10.036. PubMed PMID: 19922973.
- Fletcher NF, Wilson GK, Murray J, Hu K, Lewis A, Reynolds GM, Stamatakis Z, Meredith LW, Rowe IA, Luo G, Lopez-Ramirez MA, Baumert TF, Weksler B, Couraud PO, Kim KS, Romero IA, Jopling C, Morgello S, Balfe P, McKeating JA. Hepatitis C virus infects the endothelial cells of the blood-brain barrier. *Gastroenterology*. 2012;142(3):634-643. doi: 10.1053/j.gastro.2011.11.028. PubMed PMID: 22138189.
- Afonso PV, Ozden S, Cumont MC, Seilhean D, Cartier L, Rezaie P, Mason S, Lambert S, Huerre M, Gessain A, Couraud PO, Pique C, Ceccaldi PE, Romero IA. Alteration of blood-brain barrier integrity by retroviral infection. *PLoS Pathog*. 2008;4(11):e1000205. doi: 10.1371/journal.ppat.1000205. PubMed PMID: 19008946.
- Chapagain ML, Verma S, Mercier F, Yanagihara R, Nerurkar VR. Polyomavirus JC infects human brain microvascular endothelial cells independent of serotonin receptor 2A. *Virology*. 2007;364(1):55-63. doi: 10.1016/j.virol.2007.02.018. PubMed PMID: 17399760.
- Casiraghi C, Dorovini-Zis K, Horwitz MS. Epstein-Barr virus infection of human brain microvessel endothelial cells: a novel role in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2011;230(1-2):173-177. doi: 10.1016/j.jneuroim.2010.08.003. PubMed PMID: 20826008.
- Kakalacheva K, Regenass S, Wiesmayr S, Azzi T, Berger C, Dale RC, Brilot F, Münz C, Rostasy K, Nadal D, Lünemann JD. Infectious Mononucleosis Triggers Generation of IgG Auto-Antibodies against Native Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein. *Viruses*. 2016;8(2):pii: E51. doi: 10.3390/v8020051. PubMed PMID: 26907324.
- Rao M, Gershon MD. The bowel and beyond: the enteric nervous system in neurological disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(9):517-28. doi: 10.1038/rgastro.2016.107. PubMed PMID: 27435372.

34. Fish KN, Soderberg-Naucler C, Mills LK, Stenglein S, Nelson JA. Human cytomegalovirus persistently infects aortic endothelial cells. *J Virol.* 1998;72(7):5661–5668. PubMed PMID: 9621025.
35. Maximova OA, Bernbaum JG, Pletnev AG. West Nile Virus Spreads Transsynaptically within the Pathways of Motor Control: Anatomical and Ultrastructural Mapping of Neuronal Virus Infection in the Primate Central Nervous System. *PLoS Negl Trop Dis* 10(9): e0004980. doi:10.1371/journal.pntd.0004980.
36. Xu Z, Waeckerlin R, Urbanowski MD, van Marle G, Hobman TC. West Nile virus infection causes endocytosis of a specific subset of tight junction membrane proteins. *PLoS One.* 2012;7(5):e37886. doi: 10.1371/journal.pone.0037886. PubMed PMID: 22655077.
37. Gralinski LE, Ashley SL, Dixon SD, Spindler KR. Mouse adenovirus type 1-induced breakdown of the blood-brain barrier. *J Virol.* 2009;83(18):9398–9410. doi: 10.1128/JVI.00954-09. PubMed PMID: 19570856.
38. Fletcher NF, McKeating JA. Hepatitis C virus and the brain. *J Viral Hepat.* 2012;19(5):301–306. doi: 10.1111/j.1365-2893.2012.01591.x. PubMed PMID: 22497808.
39. Goodrum F, Jordan CT, Terhune SS, High K, Shenk T. Differential outcomes of human cytomegalovirus infection in primitive hematopoietic cell subpopulations. *Blood.* 2004;104(3):687–695. doi: 10.1182/blood-2003-12-4344. PubMed PMID: 15090458.
40. Cheeran MC, Lokensgard JR, Schleiss MR. Neuropathogenesis of congenital cytomegalovirus infection: disease mechanisms and prospects for intervention. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22(1): 99–126. doi: 10.1128/CMR.00023-08. PubMed PMID: 19136436.
41. Speck SH, Ganem D. Viral latency and its regulation: lessons from the gamma-herpesviruses. *Cell Host Microbe.* 2010;8(1):100–115. doi: 10.1016/j.chom.2010.06.014. PubMed PMID: 20638646.
42. Salinas S, Bilsland LG, Henaff D, Weston AE, Keriell A, Schiavo G, Kremer EJ. CAR-associated vesicular transport of an adenovirus in motor neuron axons. *PLoS Pathog.* 2009;5(5): e1000442. doi: 10.1371/journal.ppat.1000442. PubMed PMID: 19461877.
43. Klingen Y, Conzelmann KK, Finke S. Double-labeled rabies virus: live tracking of enveloped virus transport. *J Virol.* 2008;82(1):237–245. doi: 10.1128/JVI.01342-07. PubMed PMID: 17928343.
44. Ohka S, Sakai M, Bohnert S, Igarashi H, Deinhardt K, Schiavo G, Nomoto A. Receptor-dependent and -independent axonal retrograde transport of poliovirus in motor neurons. *J Virol.* 2009;83(10):4995–5004. doi: 10.1128/JVI.02225-08. PubMed PMID: 19244317.
45. Kapitein LC, Hoogenraad CC. Which way to go? Cytoskeletal organization and polarized transport in neurons. *Mol Cell Neurosci.* 2011;46(1):9–20. doi: 10.1016/j.mcn.2010.08.015. PubMed PMID: 20817096.
46. Deinhardt K, Salinas S, Verastegui C, Watson R, Worth D, Hanrahan S, Bucci C, Schiavo G. Rab5 and Rab7 control endocytic sorting along the axonal retrograde transport pathway. *Neuron.* 2006;52(2):293–305. doi: 10.1016/j.neuron.2006.08.018. PubMed PMID: 17046692.
47. Langevin C, Jaaro H, Bressanelli S, Fainzilber M, Tuffereau C. Rabies virus glycoprotein (RVG) is a trimeric ligand for the N-terminal cysteine-rich domain of the mammalian p75 neurotrophin receptor. *J Biol Chem.* 2002;277(40): 37655–37662. doi: 10.1074/jbc.M201374200. PubMed PMID: 12163480.
48. Roussarie JP, Ruffié C, Edgar JM, Griffiths I, Brahic M. Axon myelin transfer of a non-enveloped virus. *PLoS One.* 2007;2(12):e1331. doi: 10.1371/journal.pone.0001331. PubMed PMID: 18159229.
49. Jayakar HR, Jeetendra E, Whitt MA. Rhabdovirus assembly and budding. *Virus Res.* 2004;106(2): 117–132. doi: 10.1016/j.virusres.2004.08.009. PubMed PMID: 15567492.
50. Beier KT, Saunders A, Oldenburg IA, Miyamichi K, Akhtar N, Luo L, Whelan SP, Sabatini B, Cepko CL. Anterograde or retrograde transsynaptic labeling of CNS neurons with vesicular stomatitis virus vectors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(37):15414–15419. doi: 10.1073/pnas.1110854108. PubMed PMID: 21825165.
51. Smith G. Herpesvirus transport to the nervous system and back again. *Annu Rev Microbiol.* 2012;66:153–176. doi: 10.1146/annurev-micro-092611-150051. PubMed PMID: 22726218.
52. Lyman MG, Feierbach B, Curanovic D, Bisher M, Enquist LW. Pseudorabies virus Us9 directs axonal sorting of viral capsids. *J Virol.* 2007;81(20):11363–11371. doi: 10.1128/JVI.01281-07. PubMed PMID: 17686845.
53. Szpara ML, Tafuri YR, Parsons L, Shamim SR, Verstrepen KJ, Legendre M, Enquist LW. A wide extent of inter-strain diversity in virulent and vaccine strains of alphaherpesviruses. *PLoS Pathog.* 2011;7(10):e1002282. doi: 10.1371/journal.ppat.1002282. PubMed PMID: 22022263.
54. Gu H, Liang Y, Mandel G, Roizman B. Components of the REST/CoREST/histone deacetylase repressor complex are disrupted, modified, and translocated in HSV-1-infected cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005;102 (21), 7571–7576. doi: 10.1073/pnas.0502658102. PubMed PMID: 15897453.
55. Ballas N, Grunseich C, Lu DD, Speh JC, Mandel G. REST and its corepressors mediate plasticity of neuronal gene chromatin throughout neurogenesis. *Cell* 2005;121(4): 645–657. doi: 10.1016/j.cell.2005.03.013. PubMed PMID: 15907476.
56. Bloom DC, Giordani NV, Kwiatkowski DL. Epigenetic regulation of latent HSV-1 gene expression. *Biochim. Biophys. Acta* 2010, 1799(3-4): 246–256. doi: 10.1016/j.bbagr.2009.12.001. PubMed PMID: 20045093.
57. Perng GC, Jones C. Towards an understanding of the herpes simplex virus type 1 latency reactivation cycle. *Interdiscip. Perspect. Infect. Dis.* 2010;262415: 1–18. doi: 10.1155/2010/262415. PubMed PMID: 20169002.
58. Cui C, Griffiths A, Li G, Silva LM, Kramer MF, Gaasterland T, Wang XJ, Coen DM. Prediction and identification of herpes simplex virus 1-encoded microRNAs. *J. Virol.* 2006;80: 5499–5508. doi: 10.1128/JVI.00200-06. PubMed PMID: 16699030.
59. Knipe DM, Lieberman PM, Jung JU, McBride AA, Morris KV, Ott M, Kristie TM. Snapshots: Chromatin control of viral infection. *Virology* 2013;435: 141–156. doi: 10.1016/j.viro.2012.09.023. PubMed PMID: 23217624.
60. Cohen JI. VZV: molecular basis of persistence (latency and reactivation). In: Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, Moore PS, Roizman B, Whitley R, Yamaniishi K, editors. *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis.* Cambridge: Cambridge University Press;2007. Chapter 38. PubMed PMID: 21348068.
61. Sawtell NM, Thompson RL. Rapid in vivo reactivation of herpes simplex virus in latently infected murine ganglionic neurons after transient hyperthermia. *J Virol.* 1992;66(4):2150–2156. PubMed PMID: 1312625.
62. Chaumorcel M, Souquère S, Pierron G, Codogno P, Esclatine A. Human cytomegalovirus controls a new autophagy-dependent cellular antiviral defense mechanism. *Autophagy.* 2008;4(1):46–53. PubMed PMID: 18340111.
63. Orvedahl A, Alexander D, Tallóczy Z, Sun Q, Wei Y, Zhang W, Burns D, Leib DA, Levine B. HSV-1 ICP34.5 confers neurovirulence by targeting the Beclin 1 autophagy protein. *Cell Host Microbe.* 2007;1(1):23–35. doi: 10.1016/j.chom.2006.12.001. PubMed PMID: 18005679.
64. Kobiler O, Lipman Y, Therkelsen K, Daubechies I, Enquist LW. Herpesviruses carrying a Brainbow cassette reveal replication and expression of limited numbers of incoming genomes. *Nat Commun.* 2010;1:146. doi: 10.1038/ncomms1145. PubMed PMID: 21266996.
65. Taylor MP, Kobiler O, Enquist LW. Alphaherpesvirus axon-to-cell spread involves limited virion transmission. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(42):17046–17051. doi: 10.1073/pnas.1212926109. PubMed PMID: 23027939.
66. St Leger AJ, Hendricks RL. CD8+ T cells patrol HSV-1-infected trigeminal ganglia and prevent viral reactivation. *J Neurovirol.* 2011;17(6):528–534. doi: 10.1007/s13365-011-0062-1. PubMed PMID: 22161682.
67. Kim SB, Choi JY, Uyangaa E, Patil AM, Hossain FM, Hur J, Park SY, Lee JH, Kim K, Eo SK. Blockage of indoleamine 2,3-dioxygenase regulates Japanese encephalitis via enhancement of type I/II IFN innate and adaptive T-cell responses. *J Neuroinflammation.* 2016;13(1):79. doi: 10.1186/s12974-016-0551-5. PubMed PMID: 27090635.

68. Cupovic J, Onder L, Gil-Cruz C, Weiler E, Caviezel-Firner S, Perez-Shibayama C, Rüllicke T, Bechmann I, Ludwig B. Central Nervous System Stromal Cells Control Local CD8(+) T Cell Responses during Virus-Induced Neuroinflammation. *Immunity*. 2016;44(3):622-33. doi: 10.1016/j.immuni.2015.12.022. PubMed PMID: 26921107.
69. Mikloska Z, Cunningham AL. Alpha and gamma interferons inhibit herpes simplex virus type 1 infection and spread in epidermal cells after axonal transmission. *J Virol*. 2001;75(23):11821–11826. doi: 10.1128/JVI.75.23.11821-11826.2001. PubMed PMID: 11689663.
70. Jung H, Yoon BC, Holt CE. Axonal mRNA localization and local protein synthesis in nervous system assembly, maintenance and repair. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(5):308–324. doi: 10.1038/nrn3210. PubMed PMID: 22498899.
71. Lancaster KZ, Pfeiffer JK. Limited trafficking of a neurotropic virus through inefficient retrograde axonal transport and the type I interferon response. *PLoS Pathog*. 2010;6(3):e1000791. doi: 10.1371/journal.ppat.1000791. PubMed PMID: 20221252.
72. Koyuncu OO, Perlman DH, Enquist LW. Efficient Retrograde Transport of Pseudorabies Virus within Neurons Requires Local Protein Synthesis in Axons. *Cell Host Microbe*. 2013;13(1):54–66. doi: 10.1016/j.chom.2012.10.021. PubMed PMID: 23332155.
73. Duale H, Hou S, Derbenev AV, Smith BN, Rabchevsky AG. Spinal cord injury reduces the efficacy of pseudorabies virus labeling of sympathetic preganglionic neurons. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2009;68(2):168–178. doi: 10.1097/NEN.0b013e3181967df7. PubMed PMID: 19151624.
74. Camarena V, Kobayashi M, Kim JY, Roehm P, Perez R, Gardner J, Wilson AC, Mohr I, Chao MV. Nature and duration of growth factor signaling through receptor tyrosine kinases regulates HSV-1 latency in neurons. *Cell Host Microbe*. 2010;8(4):320–330. doi: 10.1016/j.chom.2010.09.007. PubMed PMID: 20951966.
75. Wilcox CL, Smith RL, Freed CR, Johnson EM Jr. Nerve growth factor-dependence of herpes simplex virus latency in peripheral sympathetic and sensory neurons in vitro. *J Neurosci*. 1990 Apr;10(4):1268–75. PubMed PMID: 2158529.
76. Kobayashi M, Wilson AC, Chao MV, Mohr I. Control of viral latency in neurons by axonal mTOR signaling and the 4E-BP translation repressor. *Genes Dev*. 2012;26(14):1527–1532. doi: 10.1101/gad.190157.112. PubMed PMID: 22802527.
77. van den Pol AN, Ding S, Robek MD. Long-distance interferon signaling within the brain blocks virus spread. *J Virol*. 2014;88(7):3695–704. doi: 10.1128/JVI.03509-13. PubMed PMID: 24429359.
78. Abdelmagid N, Bereczky-Veress B, Atanur S, Musilová A, Zidek V, Saba L, Warnecke A, Khademi M, Studahl M, Aurelius E, Hjalmarsson A, Garcia-Diaz A, Denis CV, Bergström T, Sköldenberg B, Kockum I, Aitman T, Hübner N, Olsson T, Pravenec M, Diez M. Von Willebrand Factor Gene Variants Associate with Herpes simplex Encephalitis. *PLoS One*. 2016 May 25;11(5):e0155832. doi: 10.1371/journal.pone.0155832. eCollection 2016. PubMed PMID: 27224245; PubMed Central PMCID: PMC4880288.
79. Zhang D, He F, Bi S, Guo H, Zhang B, Wu F, Liang J, Yang Y, Tian Q, Ju C, Fan H, Chen J, Guo X, Luo Y. Genome-Wide Transcriptional Profiling Reveals Two Distinct Outcomes in Central Nervous System Infections of Rabies Virus. *Front Microbiol*. 2016;7:751. doi: 10.3389/fmicb.2016.00751. PubMed PMID: 27242764.
80. Willenbring RC, Jin F, Hinton DJ, Hansen M, Choi DS, Pavelko KD, Johnson AJ. Modulatory effects of perforin gene dosage on pathogen-associated blood-brain barrier (BBB) disruption. *J Neuroinflammation*. 2016;13(1):222. doi: 10.1186/s12974-016-0673-9. PubMed PMID: 27576583.
81. Liou AT, Wu SY, Liao CC, Chang YS, Chang CS, Shih C. A new animal model containing human SCARB2 and lacking stat-1 is highly susceptible to EV71. *Sci Rep*. 2016;6:31151. doi: 10.1038/srep31151 PMCID: PMC4976353. PubMed PMID: 27499235.
82. Romero JR, Newland JG. Viral meningitis and encephalitis: traditional and emerging viral agents. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2003;14(2):72–82. doi: 10.1053/spid.2003.127223 PubMed PMID 12881794.
83. Swanson PA, McGavern DB. Viral Diseases of the Central Nervous System. *Curr Opin Virol*. 2015;11: 44–54. doi:10.1016/j.coviro.2014.12.009. PubMed PMID: 25681709.
84. Power C, Antony JM, Ellestad KK, Deslauriers A, Bhat R, Noorbakhsh F. The human microbiome in multiple sclerosis: pathogenic or protective constituents? *Can J Neurol Sci*. 2010 Sep;37 Suppl 2:S24–33. Review. doi: 10.1017/s031716710002240x PubMed PMID: 21246932.
85. Casiraghi C, Shanina I, Cho S, Freeman ML, Blackman MA, Horwitz MS. Gammaherpesvirus latency accentuates EAE pathogenesis: relevance to Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *PLoS Pathog*. 2012;8(5):e1002715. doi: 10.1371/journal.ppat.1002715. PubMed PMID: 22615572.
86. Delbue S, Comar M, Ferrante P. Review on the role of the human Polyomavirus JC in the development of tumors. *Infect Agent Cancer*. 2017;12:10. doi: 10.1186/s13027-017-0122-0. PubMed PMID: 28174598.
87. Turner RS, Chadwick M, Horton WA, Simon GL, Jiang X, Esposito G. An individual with human immunodeficiency virus, dementia, and central nervous system amyloid deposition. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2016;4:1–5. doi: 10.1016/j.dadm.2016.03.009. PubMed PMID: 27489872.
88. Lin CT, Leibovitch EC, Almira-Suarez MI, Jacobson S. Human herpesvirus multiplex ddPCR detection in brain tissue from low- and high-grade astrocytoma cases and controls. *Infect Agent Cancer*. 2016;11:32. doi: 10.1186/s13027-016-0081-x. PubMed PMID: 27462365.
89. Shao Q, Lin Z, Wu X, Tang J, Lu S, Feng D, Cheng C, Qing L, Yao K, Chen Y. Transcriptome sequencing of neurologic diseases associated genes in HHV-6A infected human astrocyte. *Oncotarget*. 2016 Jul 26;7(30):48070–48080. doi: 10.18632/oncotarget.10127. PubMed PMID: 27344170; PubMed Central PMCID: PMC5217001.