

ห้องสมุดงานวิจัย สำนักงานคณะกรรมการการวิจัยแห่งชาติ



E47315

# ฤทธิ์ต้านไวรัสเอดส์ในพืชผักและผลไม้

นางสาวกัทพร ศศิวิมลพันธุ์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอุตสาหกรรมอาหาร ภาควิชาอุตสาหกรรมอาหาร

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2550

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



# ฤทธิ์ต้านไวรัสเฮอร์ปีส์ซิมเพลกซ์ของกรดไลโปอิก

ผู้วิจัย : นางสาวภัทรพร ศศิวิมลพันธุ์

นางสาวภัทรพร ศศิวิมลพันธุ์



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาจุลชีววิทยา ภาควิชาจุลชีววิทยา

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2550

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



# ANTIVIRAL ACTIVITY AGAINST HERPES SIMPLEX VIRUS OF LIPOIC ACID

Miss Pattaraporn Sasivimolphan

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science in Pharmacy Program in Microbiology

Department of Microbiology

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic Year 2007

Copyright of Chulalongkorn University

|                |                                                                |
|----------------|----------------------------------------------------------------|
| Thesis Title   | ANTIVIRAL ACTIVITY AGAINST HERPES SIMPLEX VIRUS OF LIPOIC ACID |
| By             | Miss Pattaraporn Sasivimolphan                                 |
| Field of Study | Microbiology                                                   |
| Thesis Advisor | Associate Professor Vimolmas Lipipun, Ph.D.                    |

By Miss Pattaraporn Sasivimolphan

Field of Study Microbiology

Thesis Advisor Associate Professor Vimolmas Lipipun, Ph.D.

Accepted by the Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University in Partial Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree

.....*Pornpen Pramyothin*.....Dean of the Faculty of Pharmaceutical Sciences  
(Associate Professor Pornpen Pramyothin, Ph.D.)

THESIS COMMITTEE

Nonglukksna Sriubolmas. Chairman  
(Associate Professor Nonglukksna Sriubolmas, Ph.D.)

..... *Vimolmas Lipipun* ..... Thesis Advisor  
(Associate Professor Vimolmas Lipipun, Ph.D.)

Rutt Suttisri Member  
(Associate Professor Rutt Suttisri, Ph.D.)

 Member  
(Assistant Professor Pagorn Taweechotipatr)

ภัทรพร ศศิวิมลพันธุ์ : ฤทธิ์ต้านไวรัสเฮอร์ปีส์ซิมเพล็กซ์ของกรดไลโปอิก. (ANTIVIRAL ACTIVITY AGAINST HERPES SIMPLEX VIRUS OF LIPOIC ACID) อ. ที่ปรึกษา : รศ. ดร.วิมลมาศ ลิปิพันธ์, 119 หน้า.

**E47315**

การศึกษาฤทธิ์ต้านไวรัสเฮอร์ปีส์ซิมเพล็กซ์ทียปี 1 สายพันธุ์ KOS และทียปี 2 สายพันธุ์ Baylor 186 ของ lipolic acid และ lipolamide ใน Vero cells โดยวิธี inactivation, plaque reduction และ MTT reduction assay พบว่า lipolic acid และ lipolamide มีฤทธิ์ต้าน HSV-1 และ HSV-2 โดยค่าความเข้มข้นของสารที่ยับยั้งการเจริญของไวรัส 50% ( $IC_{50}$ ) ของ lipolic acid ในการยับยั้ง HSV-1 เท่ากับ 96.34, 115.49 และ 126.85  $\mu\text{g/ml}$  ตามลำดับ และมีค่า SI เท่ากับ 3.04, 2.54 และ 2.31 ค่า  $IC_{50}$  ของ lipolic acid ในการยับยั้ง HSV-2 เท่ากับ 111.75, 130.13 และ 135.06  $\mu\text{g/ml}$  ตามลำดับ โดยมีค่า SI เท่ากับ 2.62, 2.25 และ 2.17 ค่า  $IC_{50}$  ของ lipolamide เท่ากับ 41.28, 60.47 และ 105.17  $\mu\text{g/ml}$  สำหรับ HSV-1 และ 50.15, 83.49 และ 108.42  $\mu\text{g/ml}$  สำหรับ HSV-2 ตามลำดับ โดยมีค่า SI ในการยับยั้ง HSV-1 เท่ากับ 6.57, 4.48 และ 2.58 ซึ่งสอดคล้องกับค่า SI ในการยับยั้ง HSV-2 ที่มีค่าเท่ากับ 5.41, 3.25 และ 2.50 การทดสอบความเป็นพิษต่อเซลล์ของ lipolic acid และ lipolamide โดยวิธี trypan blue exclusion และ MTT reduction assay พบว่าความเข้มข้นของสารที่เป็นพิษต่อเซลล์เพาะเลี้ยง 50% ( $CC_{50}$ ) มีค่าเท่ากับ 242.69 และ 292.19  $\mu\text{g/ml}$  สำหรับ lipolic acid และ 239.03 และ 271.10  $\mu\text{g/ml}$  สำหรับ lipolamide ตามลำดับ นอกจากนี้ในการประเมินกลไกการออกฤทธิ์เบื้องต้นของ lipolic acid ในการยับยั้ง HSV โดยใช้วิธี virucidal, post-binding, penetration, prophylactic activity และ virus growth inhibition assay พบว่า lipolic acid ไม่มีฤทธิ์ยับยั้งการจับของ HSV บนผิวเซลล์เพาะเลี้ยง ไม่มีฤทธิ์ป้องกันการเข้าสู่เซลล์ของไวรัสและไม่มีฤทธิ์ทำลายอนุภาคของไวรัสโดยตรง อย่างไรก็ตาม lipolic acid มีผลลดปริมาณ HSV-1 และ HSV-2 ใน Vero cells ได้มากกว่า 70% โดยเฉพาะอย่างยิ่งใน pre-treatment นอกจากนี้ lipolic acid ยังแสดงฤทธิ์ต้าน HSV ในเซลล์เพาะเลี้ยงชนิดอื่น เช่น human cervix epithelium HeLa cells และ normal human dermal fibroblast NHDF CC-2511 เมื่อทำการทดสอบโดยวิธี MTT reduction assay พบว่าค่า  $IC_{50}$  ของ lipolic acid มีความแตกต่างกันไปในเซลล์เพาะเลี้ยงแต่ละชนิด โดยค่า  $IC_{50}$  ในการยับยั้ง HSV-1 เท่ากับ 126.85, 109.61 และ 58.20  $\mu\text{g/ml}$  และในการยับยั้ง HSV-2 เท่ากับ 135.06, 125.90 และ 92.26  $\mu\text{g/ml}$  ใน Vero, HeLa และ NHDF CC-2511 ตามลำดับ การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า lipolic acid และ lipolamide มีฤทธิ์ต้านไวรัสเฮอร์ปีส์ซิมเพล็กซ์และอาจนำไปพัฒนาเป็นยารักษาโรคที่เกิดจากการติดเชื้อ HSV ได้ในอนาคต

ภาควิชา จุลชีววิทยา

สาขาวิชา จุลชีววิทยา

ปีการศึกษา 2550

ลายมือชื่อนิสิต.....ภัทรพร ศศิวิมลพันธุ์.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....อ.ดร.วิมลมาศ ลิปิพันธ์.....

# # 4876592633 : MAJOR MICROBIOLOGY

KEY WORD: Herpes simplex virus / Lipoic acid / Lipoamide / antiviral activity

PATTARAPORN SASIVIMOLPHAN : ANTIVIRAL ACTIVITY AGAINST HERPES  
SIMPLEX VIRUS OF LIPOIC ACID. THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. VIMOLMAS  
LIPIPUN, Ph.D., 119 pp.

**E** 47315

Antiviral activity of lipoic acid and lipoamide against herpes simplex viruses type 1 (HSV-) strain KOS and type 2 (HSV-2) strain Baylor 186 on Vero cells using inactivation, plaque reduction, and MTT reduction assay was investigated. Lipoic acid and lipoamide exhibited anti-HSV activity in all assays. The 50% inhibitory concentrations ( $IC_{50}$ ) of lipoic acid against HSV-1 were 96.34, 115.49, and 126.85  $\mu\text{g/ml}$ , respectively, and the selective index (SI) were 3.04, 2.54, and 2.31. In the inhibition of HSV-2,  $IC_{50}$  values of 111.75, 130.13, and 135.06  $\mu\text{g/ml}$ , respectively, and SI of 2.62, 2.25, and 2.17 were observed in lipoic acid treatment.  $IC_{50}$  values of lipoamide were 41.28, 60.47, and 105.17  $\mu\text{g/ml}$  for HSV-1 and 50.15, 83.49, and 108.42  $\mu\text{g/ml}$  for HSV-2, respectively. Its SI values against HSV-1 were 6.57, 4.48, and 2.58, correlating with these values of 5.41, 3.25, and 2.50 in the HSV-2 inhibition. In trypan blue exclusion and MTT reduction assays, 50% cytotoxic concentration ( $CC_{50}$ ) were 242.69 and 292.19  $\mu\text{g/ml}$  for lipoic acid, and 239.03 and 271.10  $\mu\text{g/ml}$  for lipoamide, respectively. In addition, possible mechanism of action of lipoic acid against HSV-1 and HSV-2 was determined using virucidal, post-binding, penetration, prophylactic activity, and virus growth inhibition assays. The results indicated that lipoic acid did not directly inactivated virus particle, or inhibited virus adsorption to cell surface, or penetration into the cells. However, lipoic acid acted mainly by reduction of HSV-1 and HSV-2 titer in Vero cells at more than 70% especially in the pre-treatment. In other cell types, lipoic acid showed inhibitory activity on human cervix epithelium HeLa cells and normal human dermal fibroblast NHDF CC-2511 cells, as determined by MTT reduction assay. However, the  $IC_{50}$  of lipoic acid varied among different cell types with the values of 126.85, 109.61, and 58.20  $\mu\text{g/ml}$  for HSV-1 and 135.06, 125.90, and 92.26  $\mu\text{g/ml}$  for HSV-2 in Vero, HeLa, and NHDF CC-2511 cells, respectively. This study indicated that lipoic acid and lipoamide showed anti-herpes simplex activity and was a the promising anti-herpetic agent.

Department      Microbiology

Field of study    Microbiology

Academic year    2007

Student's signature.....Pattaraporn.....Sasivimolphon

Advisor's signature.....Vimolmas.....Lipipun

## ACKNOWLEDGEMENTS

I wish to express my infinite gratitude and deep appreciation to my thesis advisor, Associate Professor Dr. Vimolmas Lipipun for her guidance, suggestion, kindness, encouragement, and valuable help throughout my research study. She always stands beside me to help, be consulted, and advise me in every way that would bring me success and great development.

I would like to express my sincere gratitude and deep appreciation to Associate Professor Dr. Nongluksna Sriubolmas, Associate Professor Dr. Rutt Suttisri, and Assistant Professor Pagorn Taweechotipatr for their kindness and helpful suggestion for the completion of this thesis.

I also would like to express my sincere thanks to all staffs in the Department of Microbiology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University for their kindness and valuable help during my study.

My financial support was provided by the teaching assistantship of the Department of Microbiology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University. The budget of this research study was supported by a thesis supporting fund of the Graduate School, Chulalongkorn University.

I wish to express my sincere appreciation to the Department of Microbiology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University for providing facilities during my study.

My sincere gratitude is also given to my friends for their great love, understanding, assistance, and encouragement throughout this graduate study.

Finally, special gratitude is extended to my dear parents, my sister, and my family for their love, understanding, helpful and continuous supports all my life.

CONTENTS

|                                                        | PAGE |
|--------------------------------------------------------|------|
| ABSTRACT (THAI).....                                   | iv   |
| ABSTRACT (ENGLISH).....                                | v    |
| ACKNOWLEDGEMENTS.....                                  | vi   |
| CONTENTS.....                                          | vii  |
| LIST OF TABLES.....                                    | xi   |
| LIST OF FIGURES.....                                   | xii  |
| LIST OF ABBREVIATIONS.....                             | xiv  |
| CHAPTER I INTRODUCTION.....                            | 1    |
| CHAPTER II LITERATURE REVIEWS                          |      |
| 1. Herpes simplex virus.....                           | 4    |
| 2. Characteristics of herpes simplex virus.....        | 6    |
| 3. Multiplication of herpes simplex virus.....         | 10   |
| 4. The fate of infected cells.....                     | 17   |
| 5. Latent infection.....                               | 18   |
| 6. Pathology of herpes simplex virus infection.....    | 19   |
| 7. Epidemiology of herpes simplex virus infection..... | 22   |

|                                                          | <b>PAGE</b> |
|----------------------------------------------------------|-------------|
| 8. <i>In vitro</i> methods for antiviral test.....       | 25          |
| 9. Antiherpes virus agents.....                          | 31          |
| 10. Antiherpes virus activity of natural substances..... | 35          |
| 11. $\alpha$ -lipoic acid and derivatives.....           | 39          |

### CHAPTER III MATERIALS AND METHODS

|                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------|----|
| 1. Cell culture.....                                          | 44 |
| 2. Herpes simplex virus.....                                  | 45 |
| 3. Lipoic acid.....                                           | 45 |
| 4. Lipoamide.....                                             | 45 |
| 5. Acyclovir.....                                             | 46 |
| 6. Determination of viral titer.....                          | 46 |
| 7. Cytotoxicity test                                          |    |
| 7.1. Trypan blue exclusion method.....                        | 46 |
| 7.2. MTT reduction assay.....                                 | 47 |
| 8. Anti-HSV-1 and HSV-2 activity of lipoic acid and lipoamide |    |
| 8.1. Inactivation assay.....                                  | 48 |
| 8.2. Plaque reduction assay.....                              | 48 |
| 8.3. MTT reduction assay.....                                 | 49 |

|                                                                             | <b>PAGE</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------|-------------|
| 9. Virucidal assay.....                                                     | 49          |
| 10. Mode of action of lipoic acid                                           |             |
| 10.1. Post-binding assay.....                                               | 50          |
| 10.2. Penetration assay.....                                                | 50          |
| 10.3. Virus growth inhibition assay.....                                    | 51          |
| 10.4. Prophylactic activity assay.....                                      | 52          |
| 11. Anti-HSV-1 and HSV-2 activity of lipoic acid in various cell types..... | 52          |

#### CHAPTER IV RESULTS

|                                                                              |    |
|------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Cytotoxicity effect of lipoic acid, lipoamide, and ACV on Vero cells..... | 53 |
| 2. Anti-HSV-1 and HSV-2 activity of lipoic acid and lipoamide                |    |
| 2.1 Effect on viral inactivation.....                                        | 56 |
| 2.2 Effect on plaque formation.....                                          | 58 |
| 2.3 Inhibition of HSV cytopathic effect(CPE).....                            | 60 |
| 3. Effect of lipoic acid on HSV infectivity.....                             | 62 |
| 4. Mode of action of lipoic acid                                             |    |
| 4.1 Effect on viral adsorption.....                                          | 63 |
| 4.2 Effect on viral penetration.....                                         | 64 |
| 4.3 Effect on virus growth.....                                              | 67 |

|                                                                       | PAGE |
|-----------------------------------------------------------------------|------|
| 4.4 Prophylactic activity of lipoic acid.....                         | 69   |
| 5. Anti-HSV-1 and HSV-2 activity of lipoic acid in various cell types |      |
| 5.1 Effect of lipoic acid on viability of cells.....                  | 71   |
| 5.2 Inhibition of HSV-1 and HSV-2 infection by lipoic acid.....       | 73   |
| CHAPTER V DISCUSSION AND CONCLUSION.....                              | 75   |
| REFERENCES.....                                                       | 79   |
| APPENDICES.....                                                       | 109  |
| 1. APPENDIX A.....                                                    | 110  |
| 2. APPENDIX B.....                                                    | 114  |
| BIOGRAPHY.....                                                        | 119  |

| TABLE                                                                  | PAGE |
|------------------------------------------------------------------------|------|
| 1. Cytotoxicity of lipoic acid, lipoamide, and ACV on Vero cells.....  | 56   |
| 2. Antiviral activity of lipoic acid, lipoamide, and ACV on HSV-1..... | 61   |
| 3. Antiviral activity of lipoic acid, lipoamide, and ACV on HSV-1..... | 62   |
| 4. Effect of lipoic acid on HSV infectivity.....                       | 63   |
| 5. Cytotoxicity of lipoic acid on different cell types.....            | 71   |
| 6. Anti-HSV activity of lipoic acid on different cell types.....       | 73   |

## LIST OF FIGURES

| FIGURE                                                                                                                      | PAGE |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 1. Structure of herpes simplex virus virion.....                                                                            | 7    |
| 2. The arrangement of DNA sequences in HSV genome.....                                                                      | 7    |
| 3. The cycle of productive HSV replication in a cell.....                                                                   | 11   |
| 4. The entry and uncoating of HSV in infected cell.....                                                                     | 11   |
| 5. A model of HSV DNA replication.....                                                                                      | 14   |
| 6. Stages in the HSV replication cycle that might be blocked by antiviral agents.....                                       | 26   |
| 7. Mechanism of antiviral action of acyclovir (ACV).....                                                                    | 33   |
| 8. Structure of $\alpha$ -lipoic acid .....                                                                                 | 40   |
| 9. Structure of lipoamide.....                                                                                              | 43   |
| 10. Cytotoxicity effect of DMSO on Vero cells determined by MTT reduction assay....                                         | 53   |
| 11. Cytotoxicity of lipoic acid, lipoamide and ACV determined by trypan blue<br>exclusion method.....                       | 54   |
| 12. Cytotoxicity of lipoic acid, lipoamide, and ACV determined by MTT<br>reduction assay.....                               | 55   |
| 13. Anti-HSV activity of lipoic acid, lipoamide, and ACV as determined by<br>inactivation assay.....                        | 57   |
| 14. Anti-HSV activity of lipoic acid, lipoamide, and ACV as determined by plaque<br>reduction assay.....                    | 59   |
| 15. Anti-HSV activity of lipoic acid, lipoamide, and ACV determined by MTT<br>reduction assay.....                          | 60   |
| 16. Effect of lipoic acid on HSV-1 and HSV-2 adsorption as determined by<br>post-binding assay.....                         | 64   |
| 17. Effect of lipoic acid on HSV-1 and HSV-2 penetration determined by the assay<br>derived form Piret <i>et al.</i> ....   | 65   |
| 18. Effect of lipoic acid on HSV-1 and HSV-2 penetration determined by the assay<br>derived form De Logu <i>et al.</i> .... | 66   |

| FIGURE                                                                                                                 | PAGE |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 19. Inhibition of HSV growth by lipoic acid as determined by time of addition assay.....                               | 68   |
| 20. Anti-HSV activity of lipoic acid determined by pre-treatment assay.....                                            | 70   |
| 21. Cytotoxicity of lipoic acid on Vero cells, HeLa cells, and NHDF CC-2511 as determined by MTT reduction method..... | 72   |
| 22. Anti-HSV activity of lipoic acid on different cell types.....                                                      | 74   |

## LIST OF ABBREVIATIONS

xiv

|                  |   |                                    |
|------------------|---|------------------------------------|
| 3-OSTs           | = | 3- <i>O</i> -sulfotransferase      |
| ACV              | = | acyclovir                          |
| AIDS             | = | acquired immunodeficiency syndrome |
| AMP              | = | adenosine monophosphate            |
| BVDU             | = | brivudin                           |
| °C               | = | degree celcius                     |
| CC <sub>50</sub> | = | 50% cytotoxic concentration        |
| CDV              | = | cidofovir                          |
| CO <sub>2</sub>  | = | carbondioxide                      |
| cm               | = | centimeter                         |
| CMV              | = | cytomegalovirus                    |
| CPE              | = | cytopathic effect                  |
| Cu               | = | copper                             |
| dATP             | = | deoxyadenosine triphosphate        |
| dCTP             | = | deoxycytosine triphosphate         |
| dGTP             | = | deoxyguanosine 5' - triphosphate   |
| DHLA             | = | dihydrolipoic acid                 |
| DMEM             | = | Dulbecco's modified Eagle Medium   |
| dNTPs            | = | deoxynucleoside triphosphate       |
| DMSO             | = | dimethylsulfoxide                  |
| DNA              | = | deoxyribonucleic acid              |
| ED <sub>50</sub> | = | 50% effective dose                 |
| EDTA             | = | ethylene diamine tetra acetate     |
| ELISA            | = | enzyme-linked immunosorbent assay  |
| FBS              | = | fetal bovine serum                 |
| FCV              | = | famcyclovir                        |
| GCV              | = | ganciclovir                        |
| GSH              | = | glutathione                        |
| h or hr          | = | hour                               |

|                  |   |                                                  |
|------------------|---|--------------------------------------------------|
| H <sub>2</sub> O | = | water                                            |
| HDL              | = | high density lipoprotein                         |
| HHV              | = | human herpesvirus                                |
| HIV              | = | human immunodeficiency virus                     |
| HPMP             | = | 3-hydroxy-2-phophonylmethoxypropyl               |
| HPMPA            | = | 3-hydroxy-2-phophonylmethoxypropyladenine        |
| HPMPC            | = | 3-hydroxy-2-phophonylmethoxypropylcytosine       |
| HSV              | = | herpes simplex virus                             |
| HveA             | = | herpesvirus entry mediator                       |
| HveB             | = | nectin-2                                         |
| HveC             | = | nectin-1                                         |
| IC <sub>50</sub> | = | 50% inhibitory concentration                     |
| ICP              | = | infected cell polypeptide                        |
| ICSP             | = | infected cell specific polypeptide               |
| ICTV             | = | International Conference for Taxonomy of Viruses |
| IDU              | = | idoxuridine                                      |
| kg               | = | kilogram                                         |
| l                | = | liter                                            |
| LA               | = | lipoic acid                                      |
| LATs             | = | Latency Associated Transcripts                   |
| LD <sub>50</sub> | = | median lethal dose                               |
| m                | = | meter                                            |
| MEM              | = | Minimum Essential Medium                         |
| mg               | = | milligram                                        |
| µg               | = | microgram                                        |
| min              | = | minute                                           |
| ml               | = | milliliter                                       |
| mm               | = | millimeter                                       |
| MOI              | = | multiplicity of infection                        |

|                |   |                                                          |
|----------------|---|----------------------------------------------------------|
| MTT            | = | thaizoyl blue tetrazolium bromide                        |
| nm             | = | nanometer                                                |
| PAA            | = | phosphonoacetic acid                                     |
| PBS            | = | phosphate buffered saline                                |
| PCV            | = | penciclovir                                              |
| PFA            | = | phosphonoformic acid (foscarnet)                         |
| PFU            | = | plaque forming unit                                      |
| RNA            | = | ribonucleic acid                                         |
| ROS            | = | reactive oxygen species                                  |
| rpm            | = | round per minute                                         |
| SDS-PAGE       | = | sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel eletrophoresis |
| SI             | = | selective index                                          |
| TCID50         | = | 50% tissue culture infective dose                        |
| TK             | = | thymidine kinase                                         |
| U <sub>L</sub> | = | long unique sequences                                    |
| U <sub>s</sub> | = | short unique sequences                                   |
| VACV           | = | valacyclovir                                             |
| VP             | = | virion polypeptide                                       |
| VZV            | = | varicella zoster virus                                   |