

# ВИРУСОЛОГИЈА

# ВИРУСОЛОГИЈА

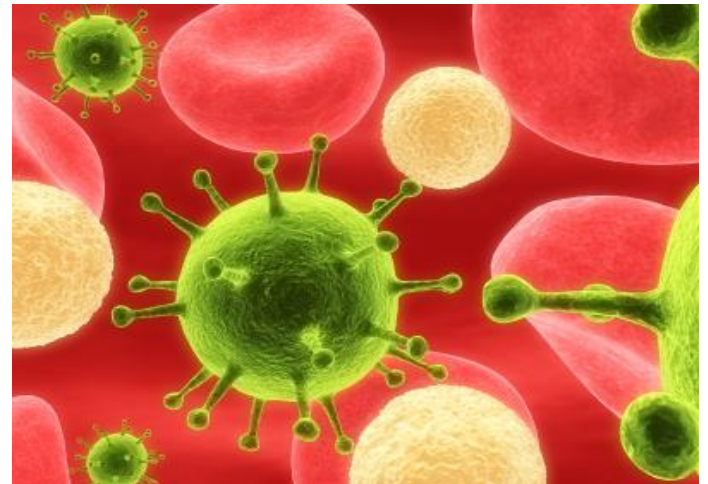
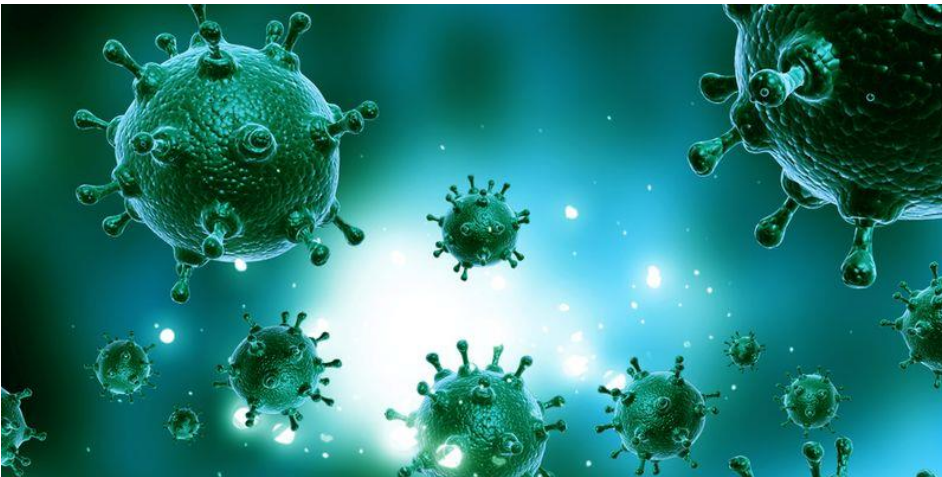
- Биологија вируса
- Антивирусни лекови
- Пикорнавируси и коронавируси
- Вируси који изазивају гастроентеритисе:  
Rotavirus, Norovirus
- Аденовируси
- Парамиксовируси: Morbili virus, Respiratory syncytial virus RSV, Mumps virus, Variola virus, Rubivirus
- Influenza вируси



# Биологија вируса

# Начин размножавања

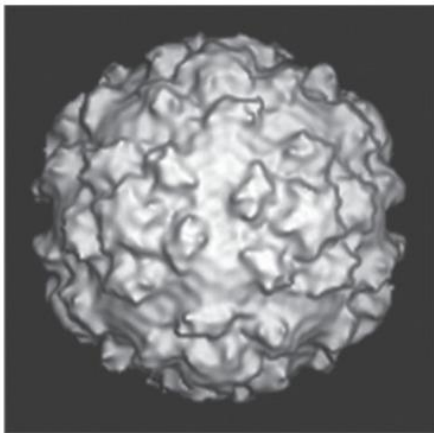
- Вируси се не умножавају простом деобом.
- Репликацију спроводи „машинерија“ ћелије домаћина, која синтетише копије вирусног генома и вирусних протеина.
- Вирусне компоненете се спонтано спајају и склапају у вирусне честице.
- Облигаторни интраћелијски паразити.





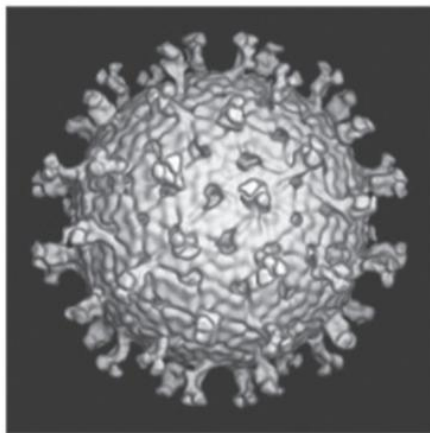
# Морфологија вируса

Poliovirus



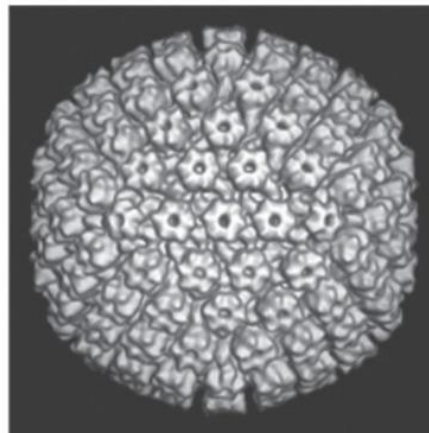
32 nm

Rotavirus



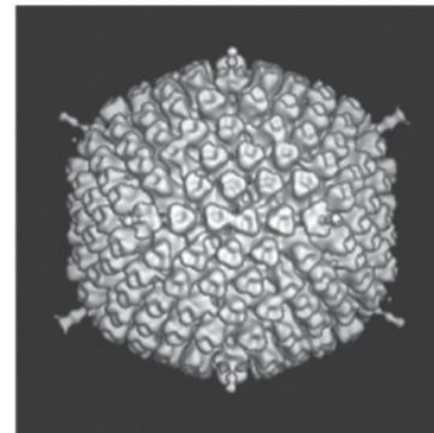
100 nm

Human papillomavirus



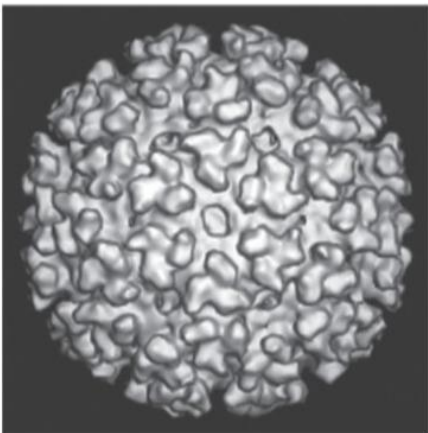
60 nm

Adenovirus



110 nm

Semliki Forest virus



70 nm

Influenza virus



80-120 nm

Paramyxovirus



150-350 nm

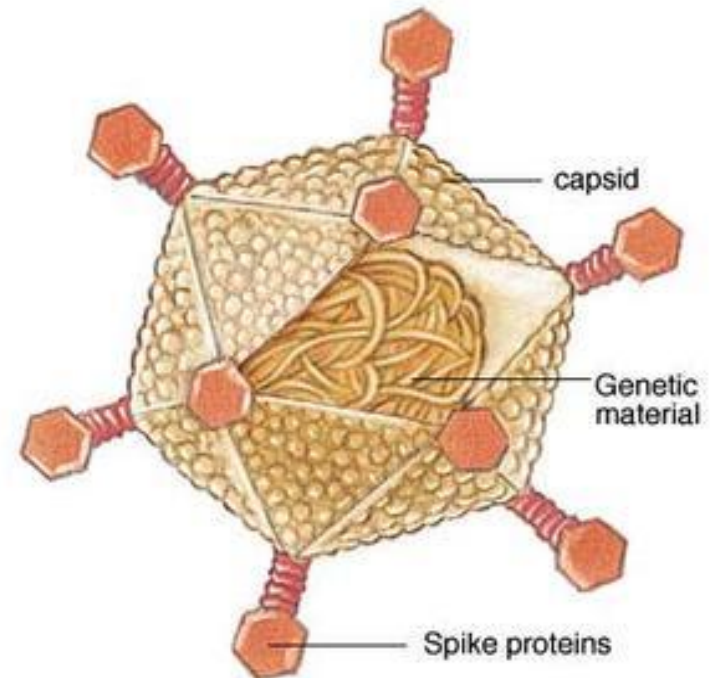
Smallpox virus



200 x 300 nm

# Структура вируса

- Вирусна честица- вирион.
- Капсид (систем за испоруку) окружује унутрашњи садржај вируса:
  - структурне компоненте које омогућавају вирусу да преживи у спољашњој средини и да се веже за циљну ћелију.
- Унутрашњи садржај вируса:
  - вирусни геном
  - ензими потребни за репликацију



# Вирусни геном

- RNA или DNA, једноланчана или дволанчана
- Најмањи вирусни геном кодира 3-4 протеина
- Највећи кодира више од 100 структурних протеина и ензима
- Исти низ нуклеинских киселина може садржати више различитих оквира за транскрипцију или више преклапајућих региона, за различите информационе RNA.



## Several types of viral genomes

single-stranded RNA



single-stranded DNA



double-stranded circular DNA



double-stranded RNA



single-stranded circular DNA

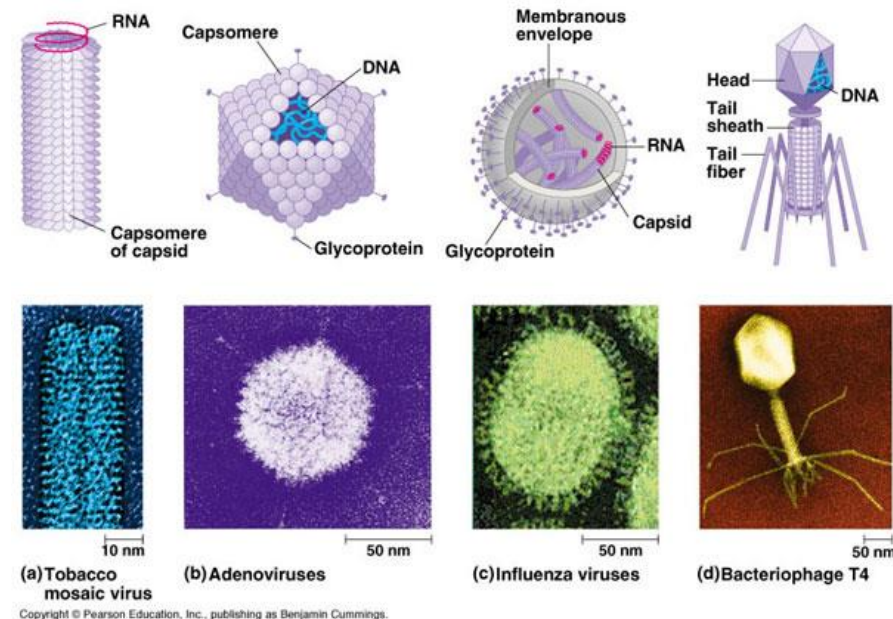
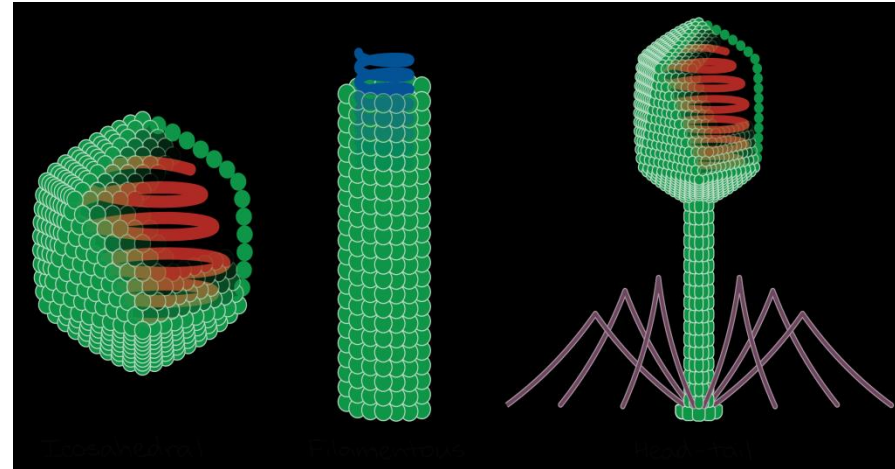


double-stranded DNA



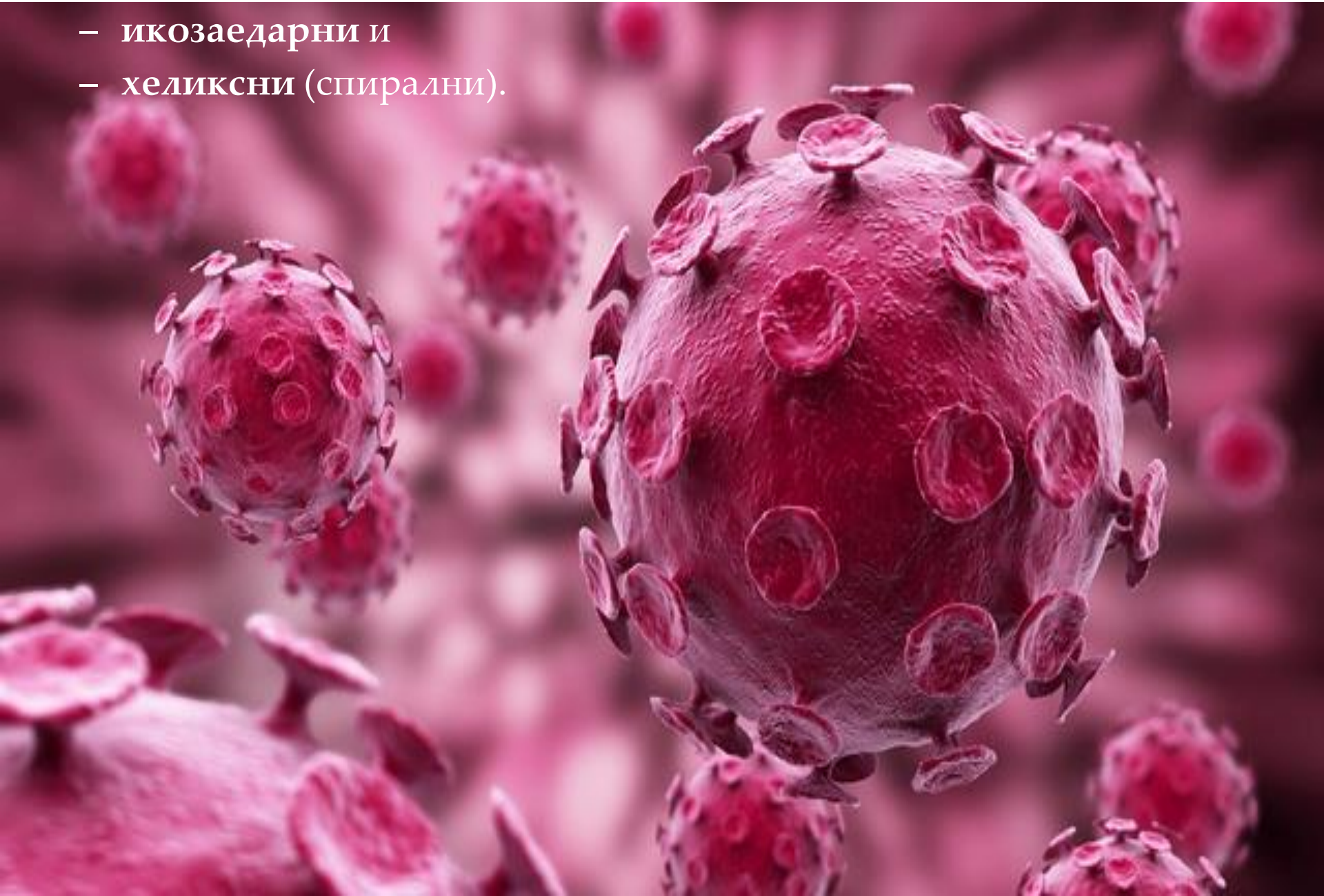
# Структура вируса - капсид

- Вирусну нуклеинску киселину окружује капсид, једнослојни или двослојни протеински омотач
- Вирусна нуклеинска киселина и капсид → **нуклеокапсид**
- Капсид је грађен од субјединица (капсомера)
- Свака капсомера спонтано веже друге → вирусни капсид





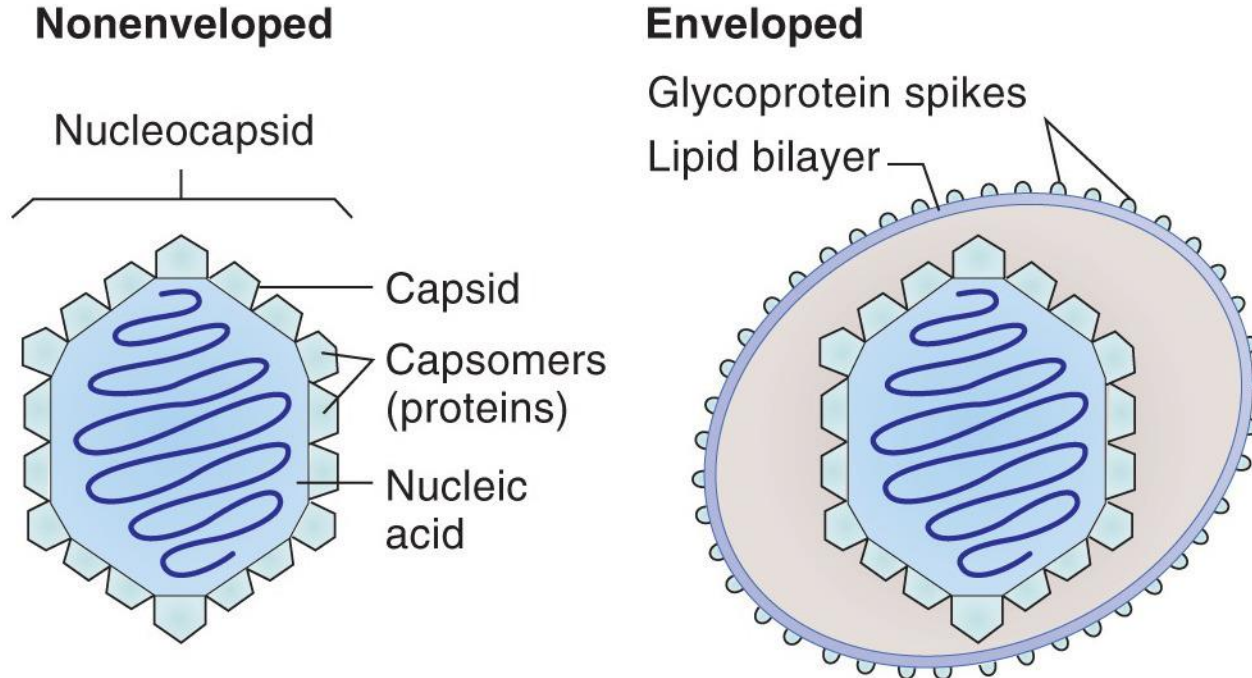
- Протеини у вирусном капсиду организовани су на један од два основна начина:
  - икозаедарни и
  - хеликсни (спирални).



# Икозаедарна симетрија

- Дефинисан број структурних субјединица (основна структура јесте 20 једнакостраничних троуглова који се спајају у 12 рогљева)
- Обично облик свере, као фудбалска лопта
- Нуклеинска киселина је спакована унутар језгра свере и често чврсто повезана са специфичним протеинима капсуле.

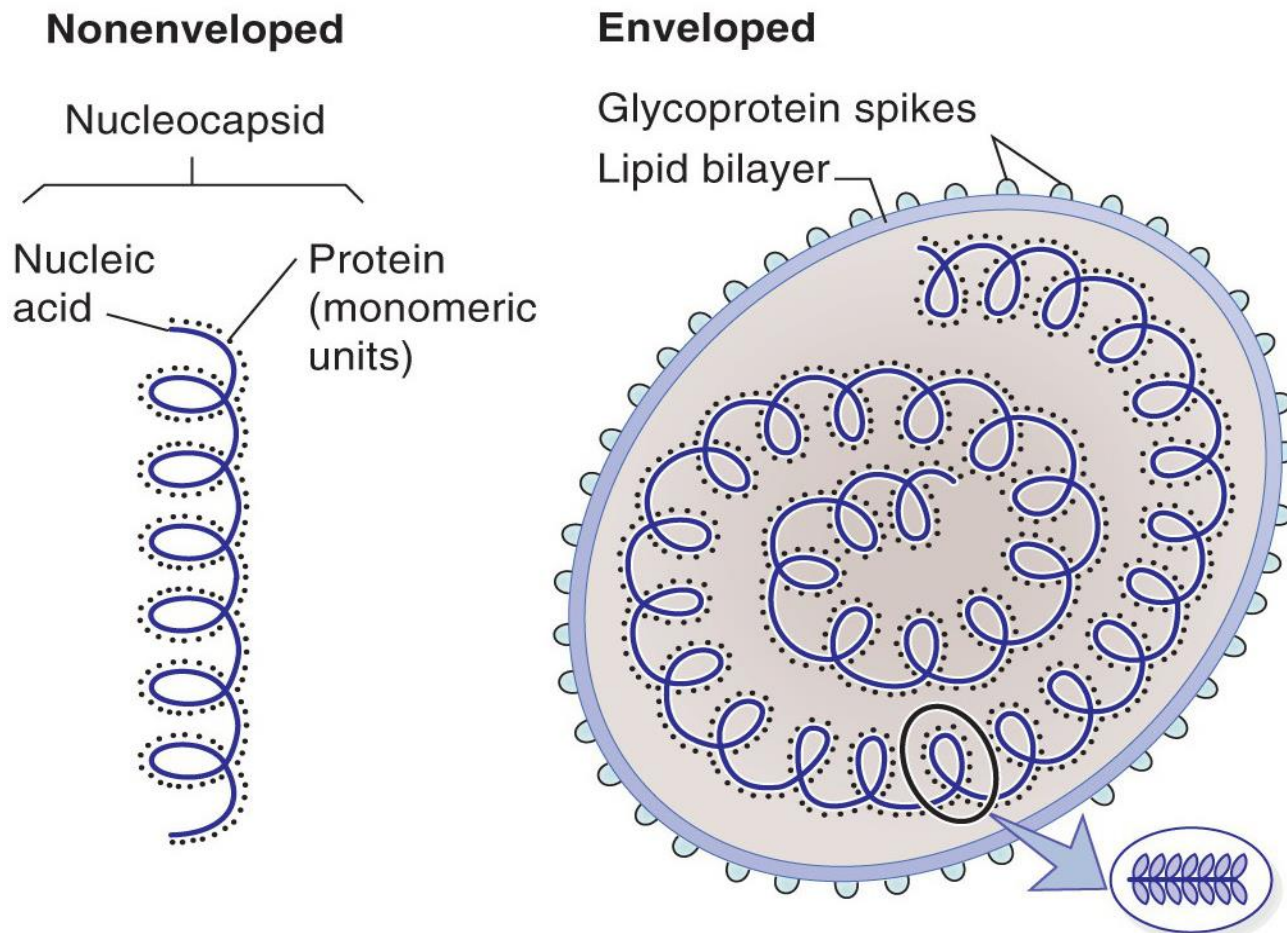
## ICOSAHEDRAL SYMMETRY



# Спирална симетрија

- Број субјединица варира
- Протеинске субјединице капсида повезане су око нуклеинске киселине.

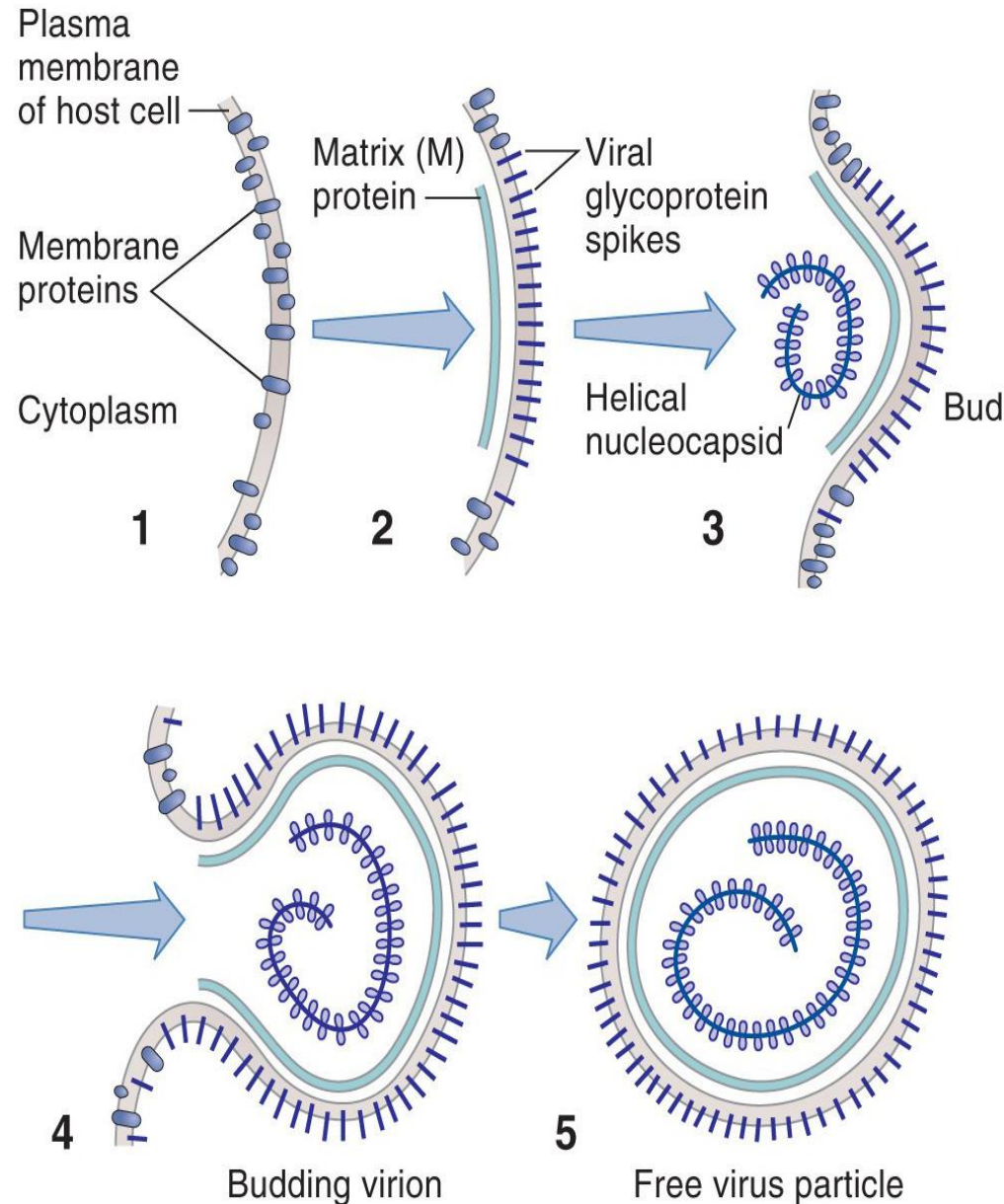
## HELICAL SYMMETRY





# Вирусни омотач

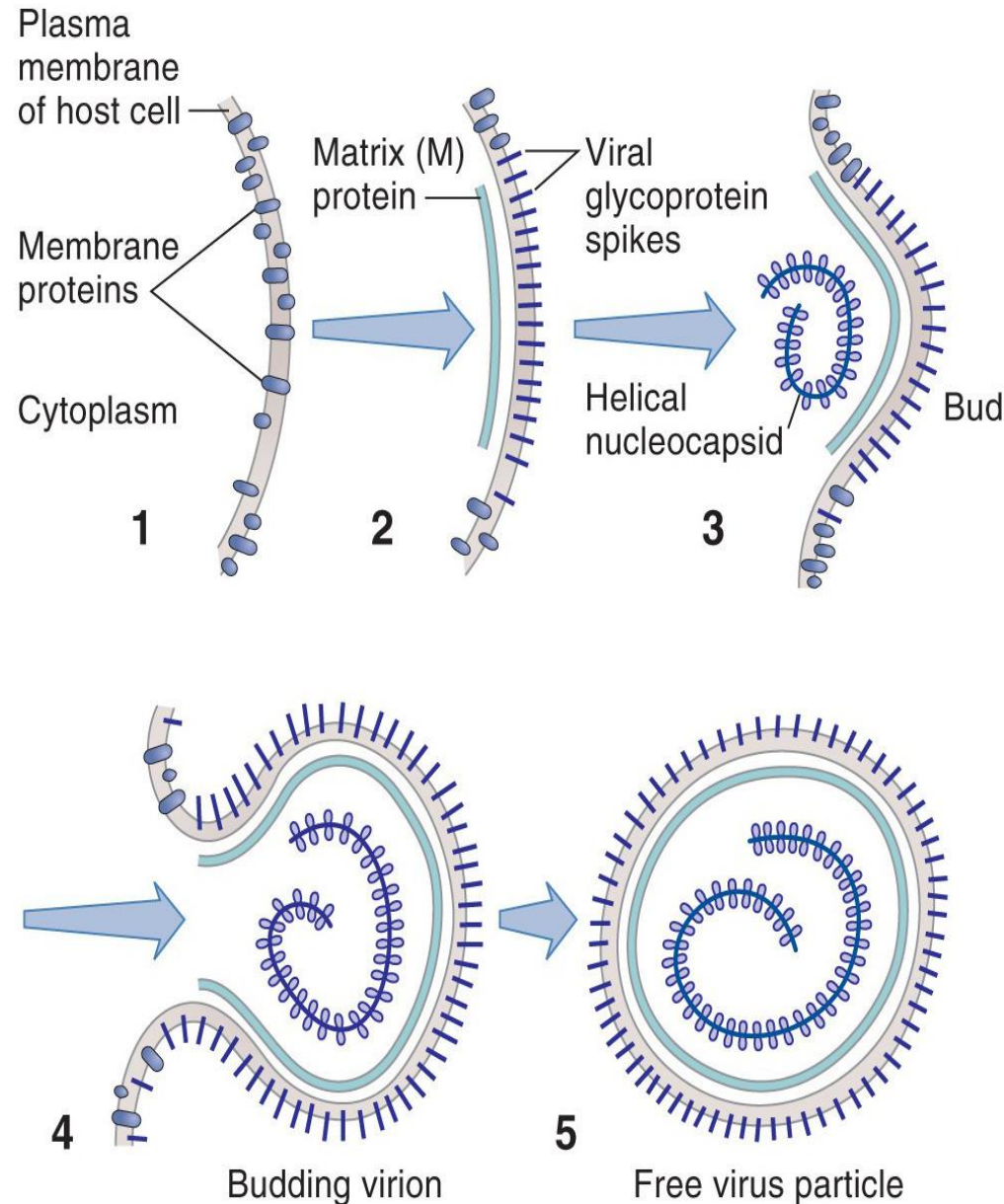
- Многи вируси поседују омотач
- Вирус-специфични протеини и липиди и угљени хидрати, пореклом мембране ћелије домаћина (нпр. једарна мембрана, ендоплазматски ретикулум, Голџи апарат или ћелијска мембрана).





# Вирус-специфични протеини омотача

- Матриксни (М) протеин
- На унутрашњој површини омотача и у контакту је са нуклеокапсидом.
- Стабилизује комплекс вирусних гликопротеина и липидног омотача и усмерава вирусни геном интрацелуларно, током инфекције.
- Вирус-специфични гликопротеини омотача штрче кроз спољашњу површину липидног омотача.



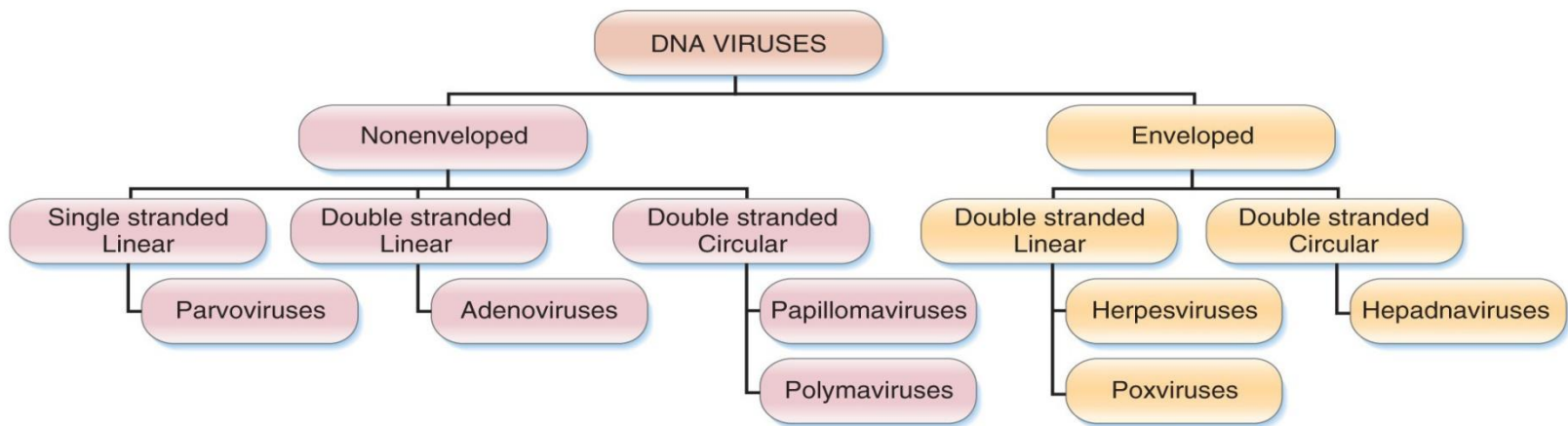
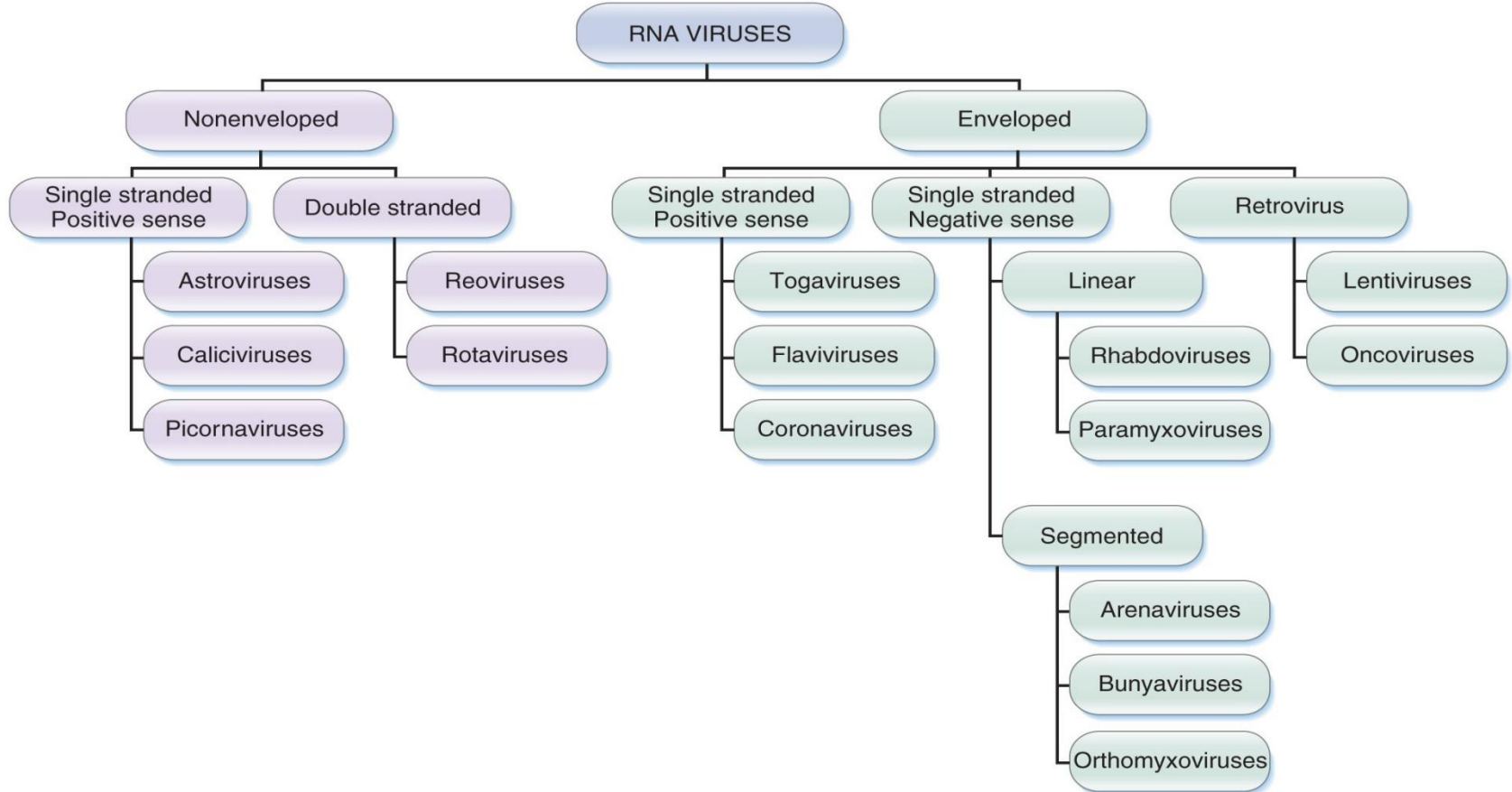
Family	Example	Nucleic Acid Polarity or Structure	Genome Size (kb or kbP)	Envelope
<b>RNA Viruses</b>				
<b>Single Stranded</b>				
Picornaviridae	Poliovirus	(+) RNA	7–9	No
Caliciviridae	Norwalk virus	(+) RNA	7–8	No
Togaviridae	Rubella virus	(+) RNA	10–12	Yes
Flaviviridae	Yellow fever virus	(+) RNA	10–12	Yes
Coronaviridae	SARS-CoV	(+) RNA	28–31	Yes
Rhabdoviridae	Rabies virus	(–) RNA	11–15	Yes
Paramyxoviridae	Measles virus	(–) RNA	13–18	Yes
Arenaviridae	Lassa fever virus	Two ambisense RNA segments	11	Yes
Bunyaviridae	Hantavirus	Three (–) RNA segments	11–19	Yes
Orthomyxoviridae	Influenza virus	Eight (–) RNA segments <sup>a</sup>	10–15	Yes
<b>Double Stranded</b>				
Reoviridae	Rotavirus	10–12 dsRNA segments <sup>b</sup>	19–32	No

### **RNA and DNA Reverse-Transcribing Viruses**

Retroviridae	HIV	Two identical molecules (+) RNA	7–13	Yes
Hepadnaviridae	Hepatitis B virus	Circular dsDNA with ss portions	3–4	Yes

### **DNA Viruses**

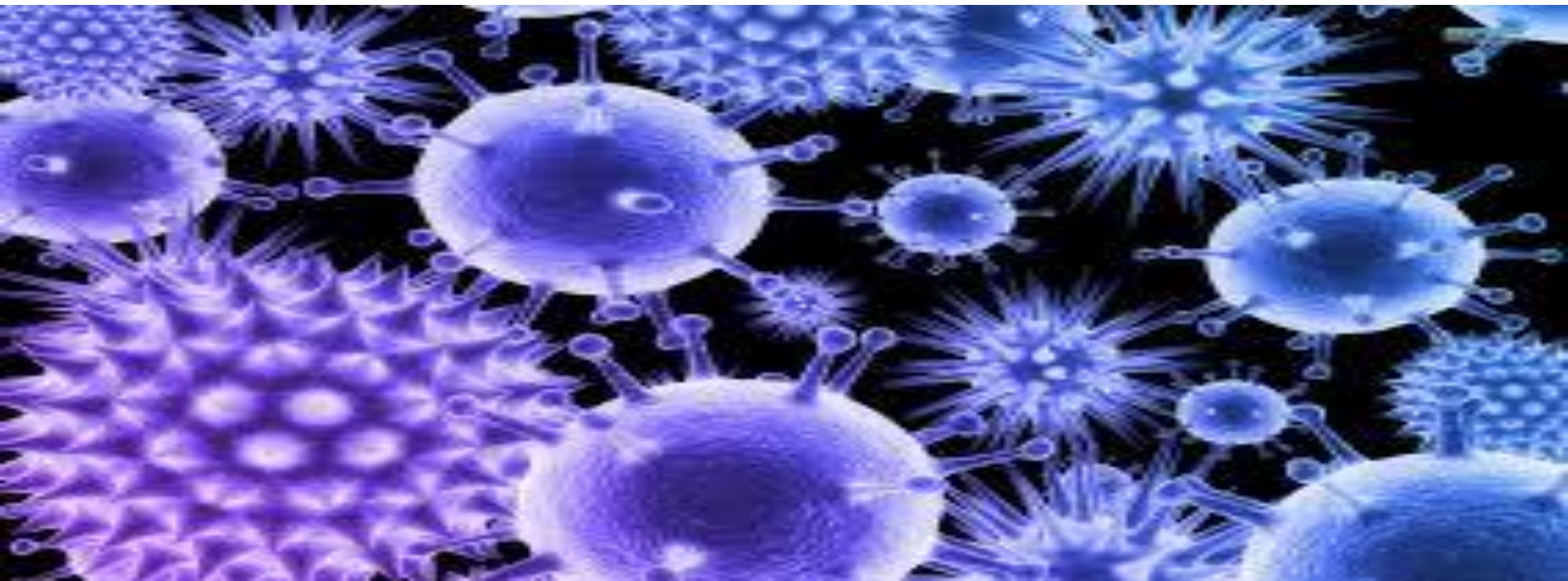
<b>Single Stranded</b>				
Parvoviridae	Human parvovirus B-19	(+) or (–)	4–6	No
<b>Double Stranded</b>				
Polyomaviridae	JC virus	Circular	5	No
Papillomaviridae	Human papillomavirus	Circular	7–8	No
Adenoviridae	Human adenoviruses	Linear	26–45	No
Herpesviridae	Herpes simplex virus	Linear	125–240	Yes
Poxviridae	Vaccinia virus	Linear with covalently closed ends	130–375	Yes



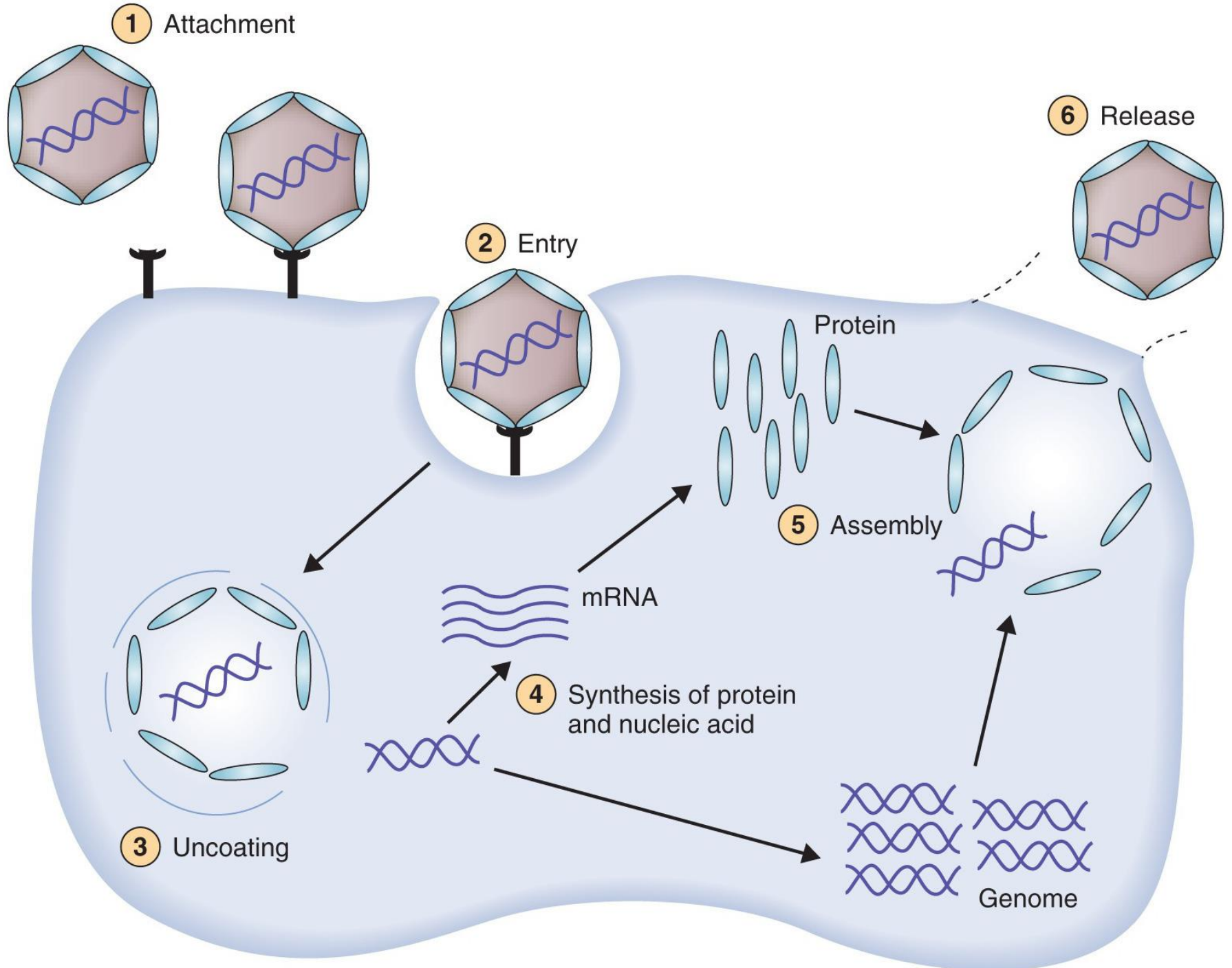


# Репликација вируса

- Инфекција осетљиве ћелије
- Умножавање вирусне нуклеинске киселине и протеина
- Склапање вируса и ослобађање
- Структурна и генетска разноликост вируса осликава се кроз различите начине умножавања.





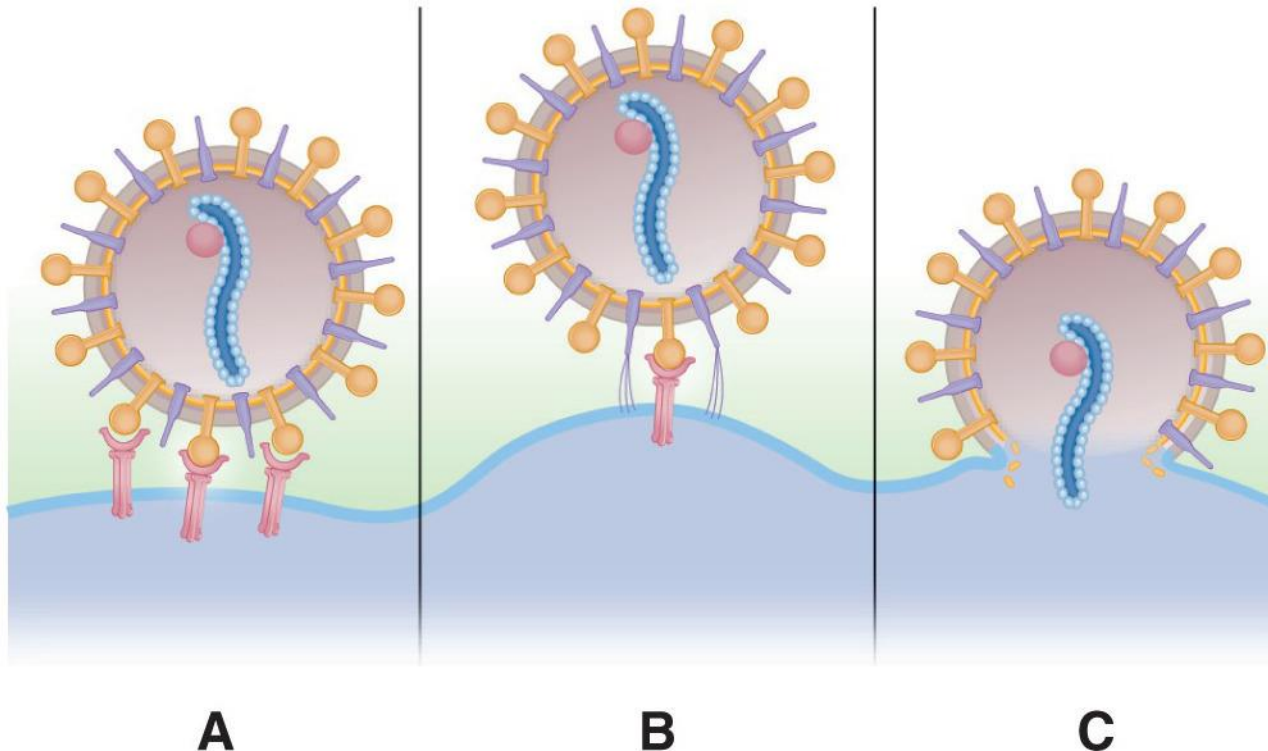


# Адсорпција и пенетрација

- Први корак у вирусној инфекцији → везивање вируса за површину ћелије- **адсорпција**
- Реверзибилан је
- Вируси са омотачем- протеин који штрчи кроз сам омотач (хемаглутинин вируса грипа)
- Вируси без омотача- површински делови протеина капсида
- Вируси ↔ различите рецепторе:
  - са уско ограниченом ткивном дистрибуцијом (CD4)
  - убиквитарне компоненте ћелијске мембране (адхезиони молекули)
  - више различитих рецептора
- Многи вируси користе различите молекуле за везивање и улазак у циљну ћелију.

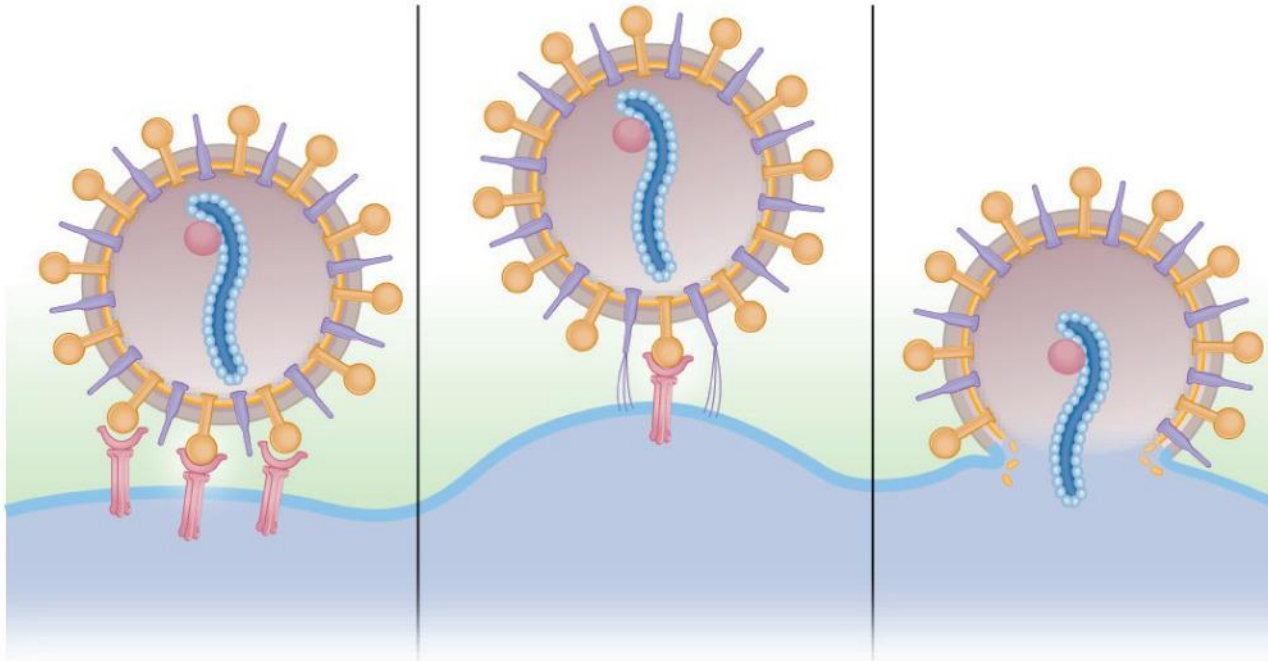
# Адсорпција и пенетрација

- Адсорпција → пенетрација кроз мембрану
- Читав вирион или део унутрашњег садржаја вируса који садржи вирусни геном и вирус-асоциране полимеразе
- Вирус са омотачем: фузија омотача са ћелијском мембраном → ослобађање нуклеокапсида у ћелију



# Адсорпција и пенетрација

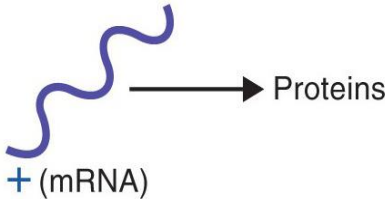
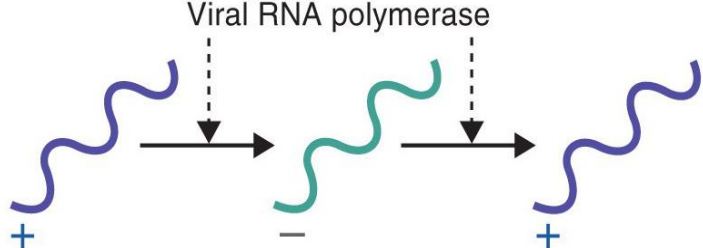
- Фузија почиње на самој ћелијској мембрани
- Вирус улази у ћелију ендоцитозом → фузија омотача са ендозомалном мембраном, унутар ћелије
- Вируси без омотача улазе у ћелију ендоцитозом → улазе у цитоплазму пробијањем ендозомалне мембране



ослобађање вирусног генома

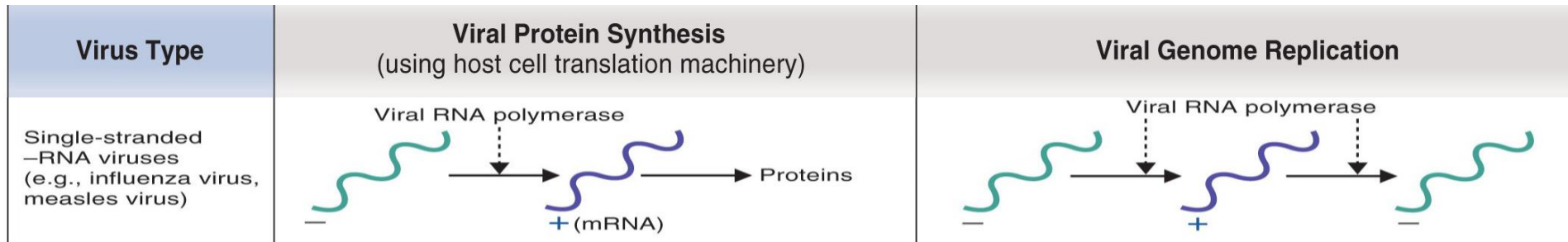


# Вируси за једноструком позитивном RNA

Virus Type	Viral Protein Synthesis (using host cell translation machinery)	Viral Genome Replication
Single-stranded +RNA viruses (e.g., poliovirus, West Nile virus)		

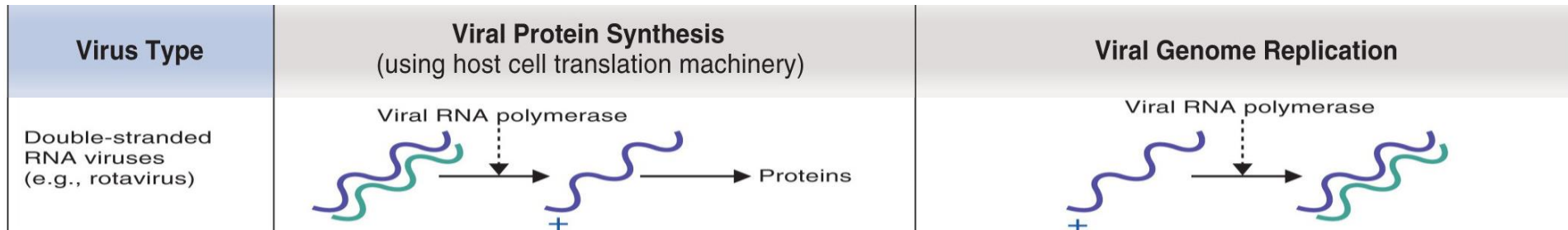
- Poliovirus: mRNA транслацијом даје један велики полипротеин који се накнадно дели вирусним протеазама у појединачне вирусне протеине. Сви протеини су подједнако експримирани.

# Вируси за једноструком негативном RNA



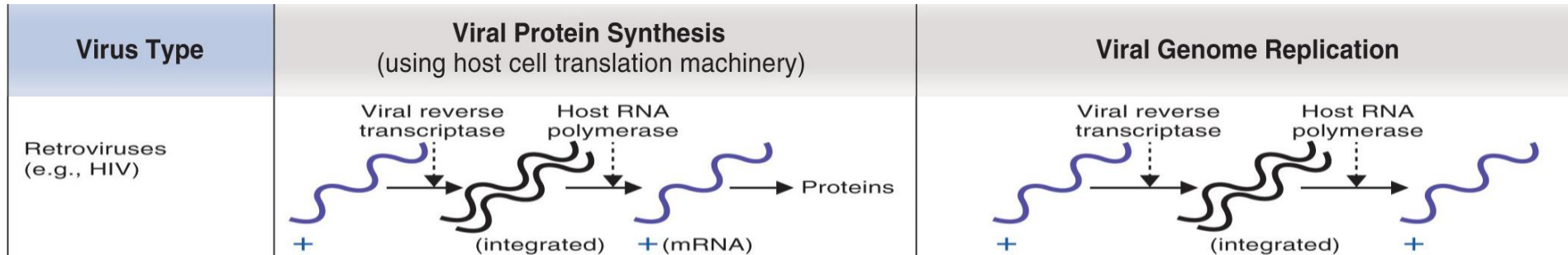
- Геномска негативна RNA користи се као шаблон за синтезу mRNA транскрипта за сваки вирусни ген посебно.
- Овакви вируси садрже RNA зависну RNA полимеразу у вириону, која улази у ћелију домаћина током инфекције.

# Вируси за двоструком RNA



- Двострука RNA → позитивн RNA, mRNA
- Вирусна RNA-зависна RNA полимераза транскрибује једноструке позитивне RNA користећи негативан ланац двоструке RNA као шаблон.

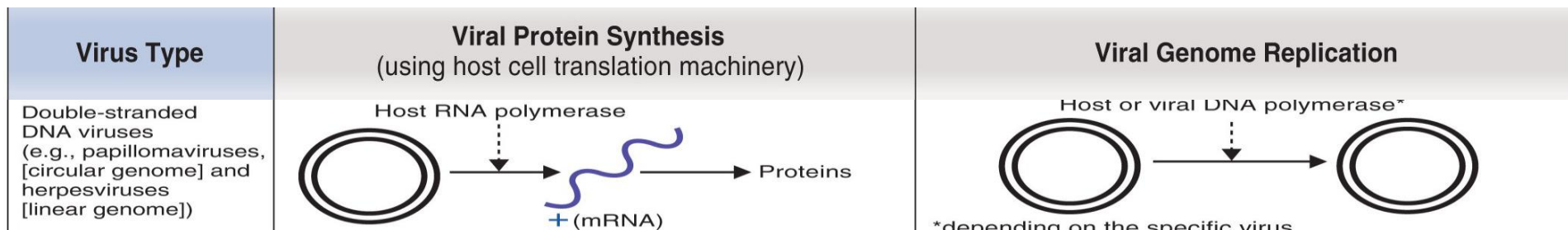
# RNA вируси који се умножавају преко DNA посредника



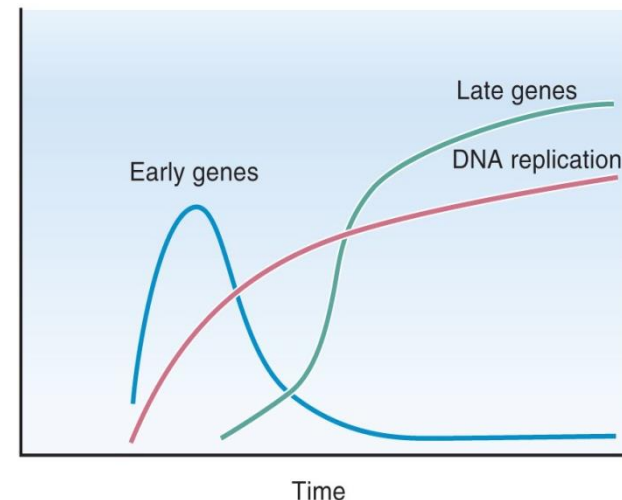
- Једнострука позитивна RNA- шаблон вирусној RNA-зависној DNA полимерази (реверзној транскриптази).
- Затим се DNA инкорпорира у хромозомску DNA домаћина
- Транскрипција интегрисане вирусне DNA, као транскрипција гена домаћина, посредована је ћелијском DNA-зависном RNA полимеразом.



# DNA вируси



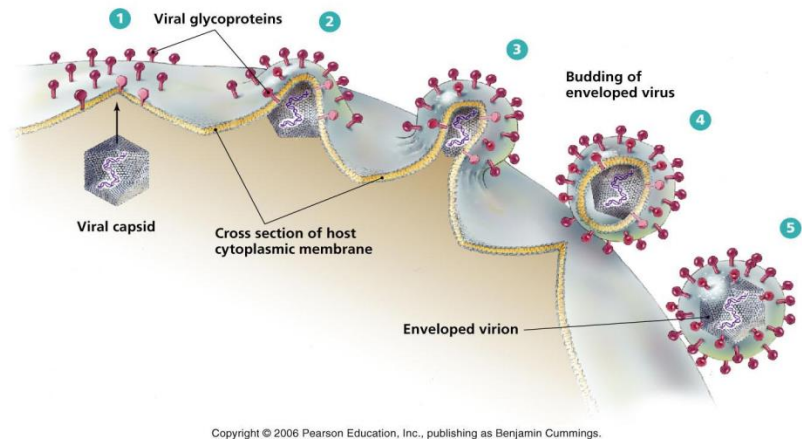
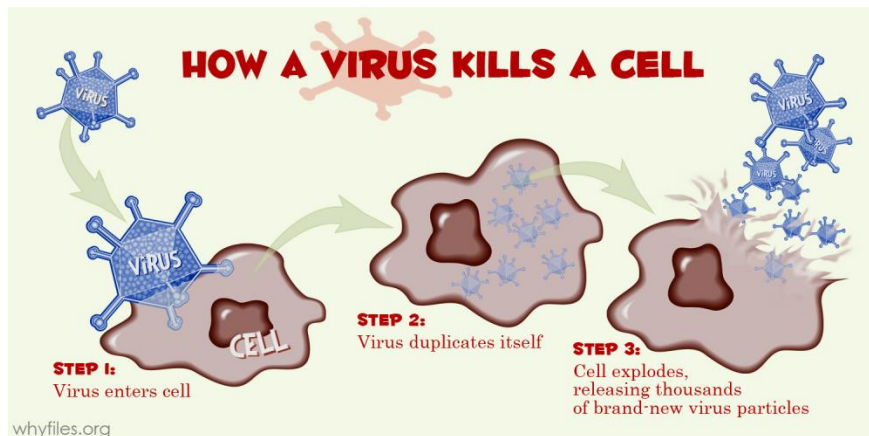
- Транскрипција вирусне DNA у mRNA у једру
- Рани транскрипти
- Касни транскрипти
- Аденовируси и хумани папилома вируси стимулишу ћелијски циклус:  
E7 → pRB → ослобађа E2F; E6 деградира p53



- Покс вируси: транскрипција и транслација у цитоплазми
- Не користе RNA полимеразу домаћина, која се налази у једру
- Имају сопствену DNA-зависну RNA полимеразу

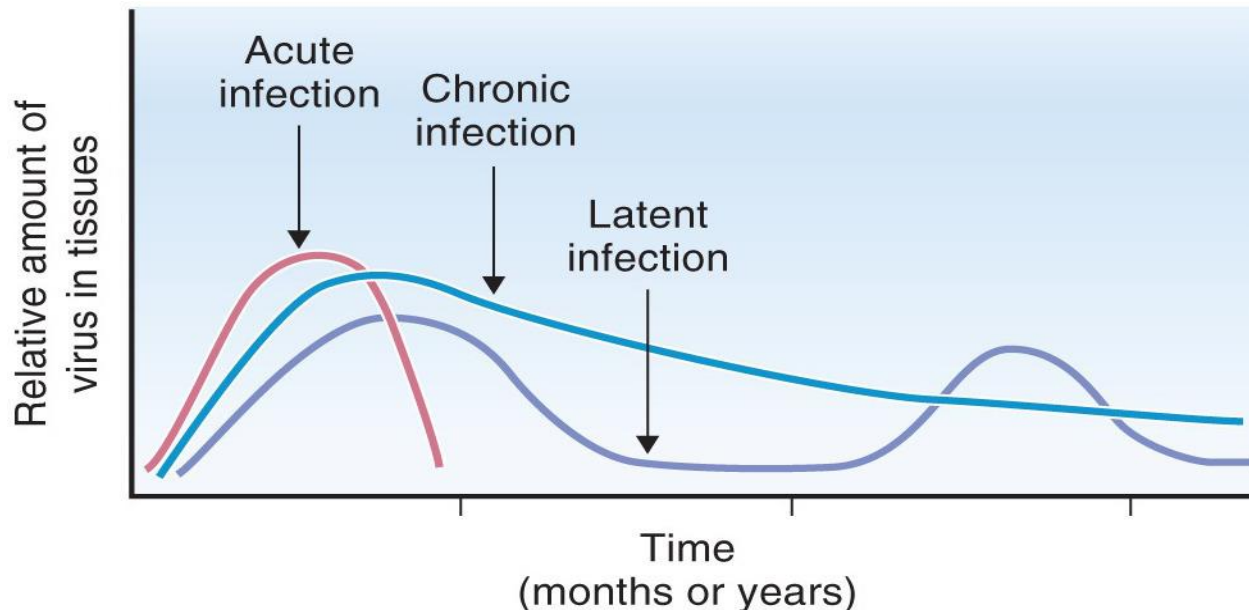
# Склапање вириона и ослобађање из ћелије

- Склапање вируса са/без омотача најчешће настаје **спонтано**, кристализацијом вирусних капсида
- Када се формирају капсиди, попуњавају се вирусном нуклеинском киселином- вијабилни вирион
- Вируси без омотача обично се ослобађају током лизе ћелије
- Вируси са омотачем обично се ослобађају бубрењем мембране. Вирусни капсиди се везују за вирусне М (матриксне) протеине инсертоване у ћелијској мембрани. Многи вируси индукују апоптозу ћелије домаћина, на овај начин



# Однос вируса и ћелије, типови вирусних инфекција

- **Акутна инфекција:** интензивна репликација → смрт ћелије домаћина (polio или influenza)
- **Латентна инфекција:** DNA вируси или ретровируси, вирусна DNA као екстрахромозомска (херпесвируси) или интегрисана у геном домаћина (ретровируси). Малигна трансформација ћелије.
- **Хронична инфекција:** ослобађање вируса, некад без умирања или оштећења ћелије домаћина. RNA вируси. Мала количина синтетисаних вируса, дефектан имунски одговор (хепатитис C)



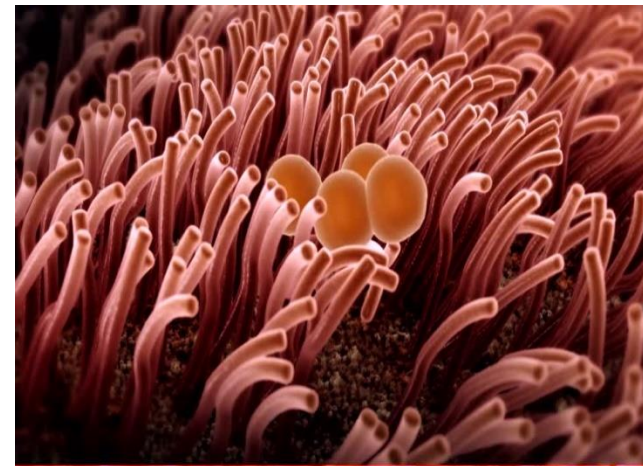
# Путеви уласка вируса у организам домаћина и ширење кроз организам

- Извор инфекције: акутно оболели или клицоноше
- Трансмисија:
  - Директним контактом, сексуални контакт (HIV инфекција)
  - Индиректно:
    - феко-орално (проливи узроковани ротавирусима)
    - аеросолом (богиње)
    - Инокулацијом из инфективних игала или крвних продуката (хепатитис В и С).
  - Пренос болести са животиња на људе обично настаје уједом заражене животиње (беснило) или уједом инфицираног вектора (многи вирусни енцефалитиси).



# Улазак кроз респираторни тракт

- Респираторне инфекције се преносе **аеросолом** (кашљањем и кијањем), **назалним секретима** или **саливом**
- *Ebstein-Barr* вирус (EBV) → саливом, а неки респираторни вируси (у установама за децу) → контаминираним играчкама
- Риновируси → контаминираним рукама на очи, нос или уста
- Превазилажење механизма одбране: гликокаликс, трахеобронхијални мукус (зароби вирусне честице), цилијарни епител, IgA, NK, Мф



# Улазак кроз гастроинтестинални тракт (ГИТ)

- Вируси из фецеса контаминирају храну или воду
- Фецесом заражене руке
- Киселост желудачног сока, жучне соли (преживе вируси без омотача), протеолитички ензими, IgA
- Неки ентеровируси пролазе кроз мукозну баријеру преко М ћелија

## Улазак кроз кожу

- Stratum corneum- физичка и биолошка баријера
- Директна инокулација уједом или механички (игле)
- Виремија омогућава инфекцију вектора
- „dead-end“ домаћин

## Улазак кроз урогенитални тракт (УГТ)

- Сексуална трансмисија кроз слузницу УГТ-а или ректума важан је начин ширења инфекције HBV (хепатитис В), HSV (херпес симплекс), HIV...

# Ширење кроз организм

- Улазак у домаћина, примарна репликација и ткивни тропизам у једном анатомском делу организма:
  - инфекције респираторног тракта изазване ортомиксовирусима, парамиксовирусима или риновирусима
  - ентеритиси изазвани ротавирусима
- Улазак у организм на једном месту и затим одлазак у различите делове тела.
- Примарна вирусна репликација
- Секундарна репликација у циљним органима
- Ентеровируси улазе кроз ГИТ и одлазе у ЦНС где узрокују менингитис, енцефалитис или полимијелитис.

# Ширење кроз организм

- Ширење нервним системом (HSV, беснило, VZV)
- HSV долази до нерава преко рецептора локализованих близу завршетка симпатичких нервних влакана
- Вирус беснила се акумулира у моторној плочи неуромишићне синапсе.
- Хематогено ширење
- Примарне репликација- почетна виремија, асимптоматска или праћена продромалним симптомима
- Ентеровируси: примарна репликација (Пајерове плоче, перитонзиларно лимфно ткиво) → примарна виремија → дисеминација до слезине и јетре → репликација → секундарна виремија



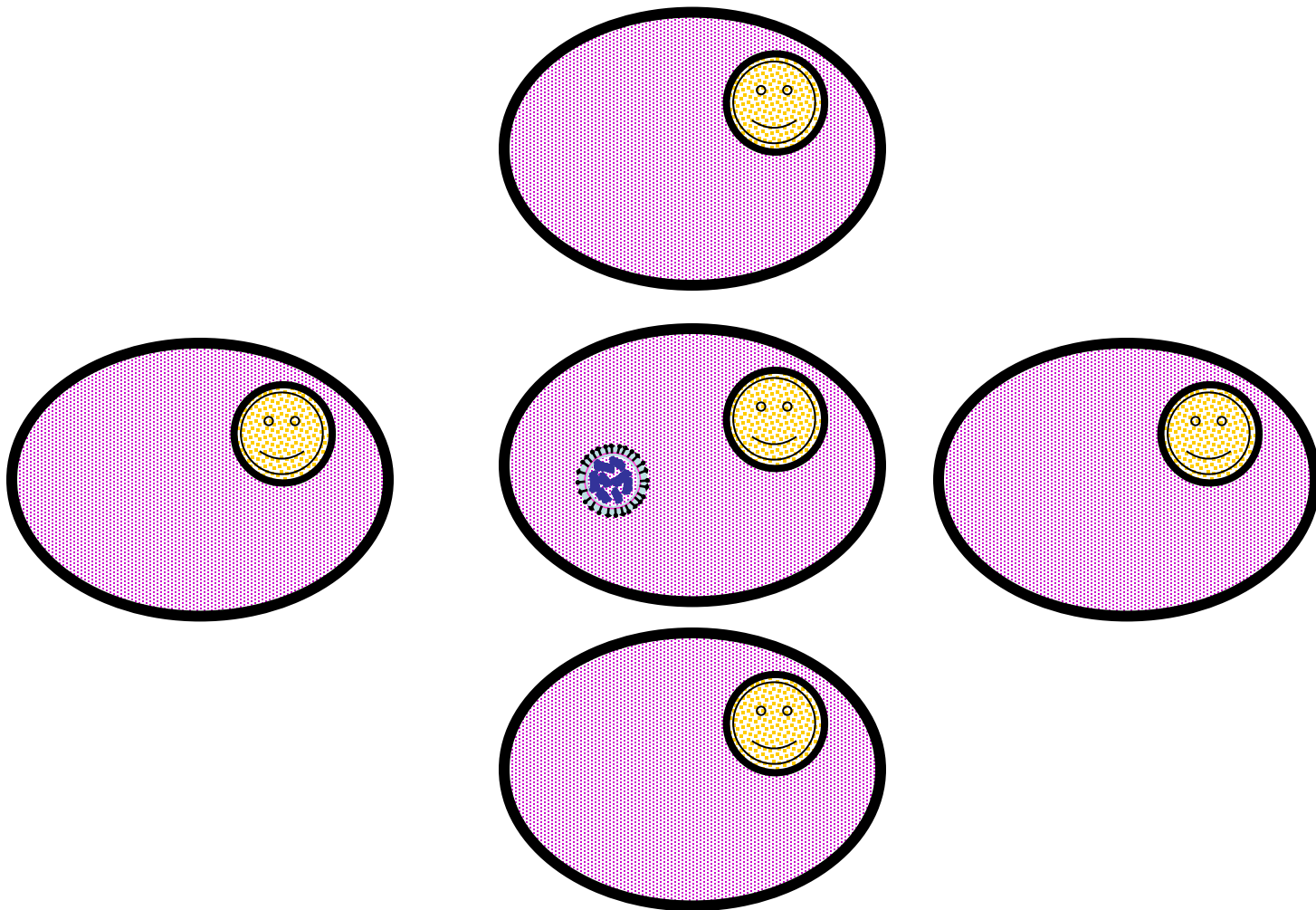
# Антивирусни лекови

- Пенетрација, декапсидација, синтеза нуклеинских киселина, састављање вирусних честица и излазак вируса из инфицираних ћелија
- Интерферони
- Интерферони ослобођени из инфициране ћелије индукују резистенцију на инфекције многим различитим вирусима, **нису вирус-специфични**
- Присутни су у јако малим количинама
- Изоловани и прочишћени- ефикасни терапеутски агенси
- (главобоља, дрхтавица, мијалгије, супресија костне сржи)
- Користе се у терапији малог броја вирусних инфекција (HCV)
- Превасходно на инфекције RNA вирусима.

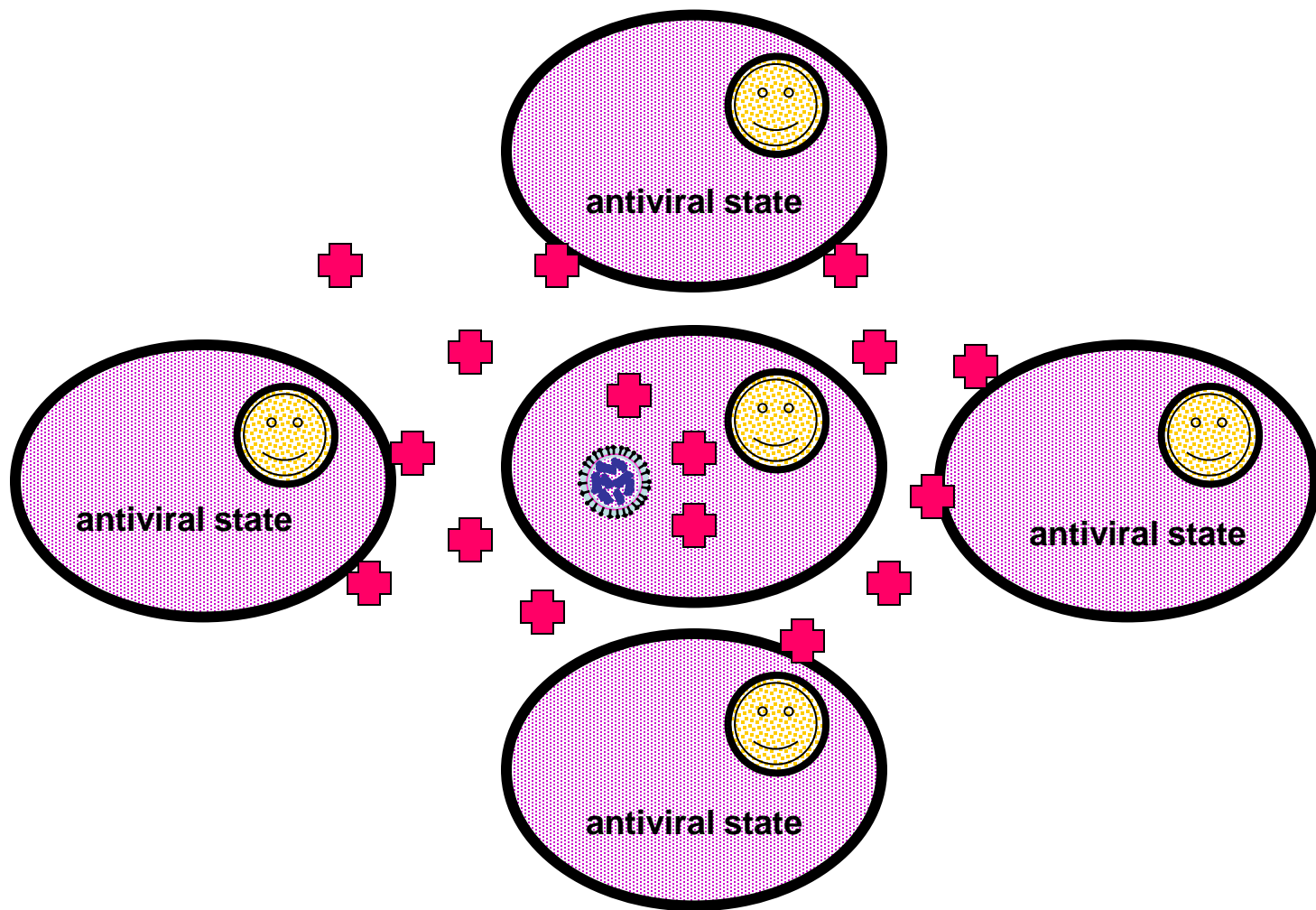
# интерферон-alpha и интерферон-beta

- Основни извор  $IFN-\alpha$  су плазмацитоидне дендритске ћелије и мононуклеарни фагоцити.
- $IFN-\beta$  продукују многе ћелије, а најчешће фибробласти.
- Најпотентнији стимулус за синтезу интерферона типа I су вирусне нуклеинске киселине које се везују за различите интрацелуларне рецепторе.
- $IFN$  типа I инхибирају репликацију вируса у ћелији. Ћелија под дејством овог цитокина синтетише многобројне ензиме који спречавају транскрипцију и репликацију вирусних нуклеинских киселина или изазивају њихову деградацију.
- Ћелија која је заражена вирусом секретује  $IFN$  типа I који паракрино штити суседне ћелије које још нису инфициране. За ћелије које под дејством  $IFN$  типа I постану отпорне на инфекцију вирусима кажемо да су у „антивиралном стању“.  $IFN$  типа I који секретује инфицирана ћелија такође може имати аутокрينو дејство на ту ћелију.
- Појачавају експресију МНС I (цитотоксични Т лимфоцити)
- Активирају NK ћелије (убијање ћелија инфицираних вирусом)

# Интерферон тип 1

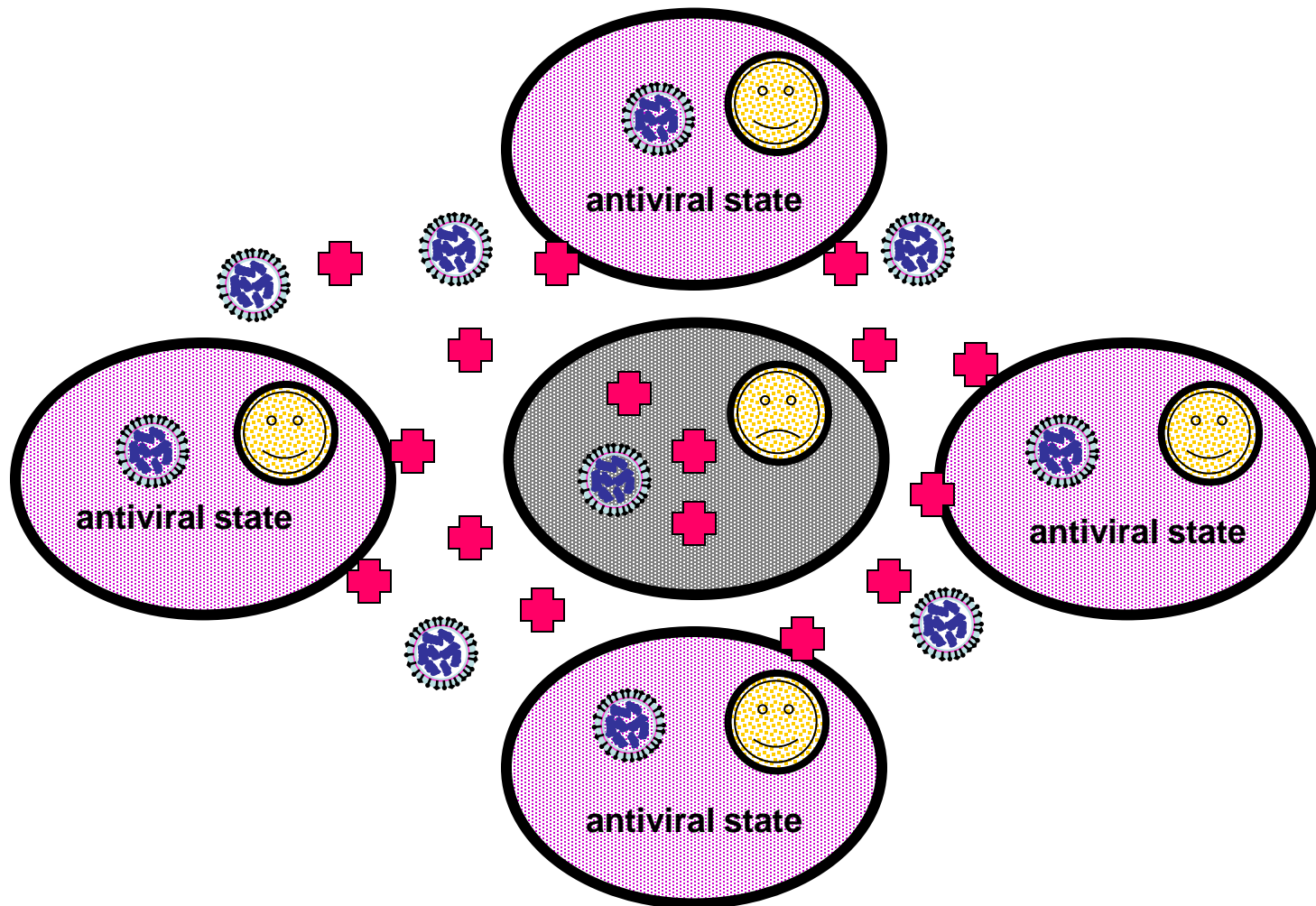


# Интерферон тип 1

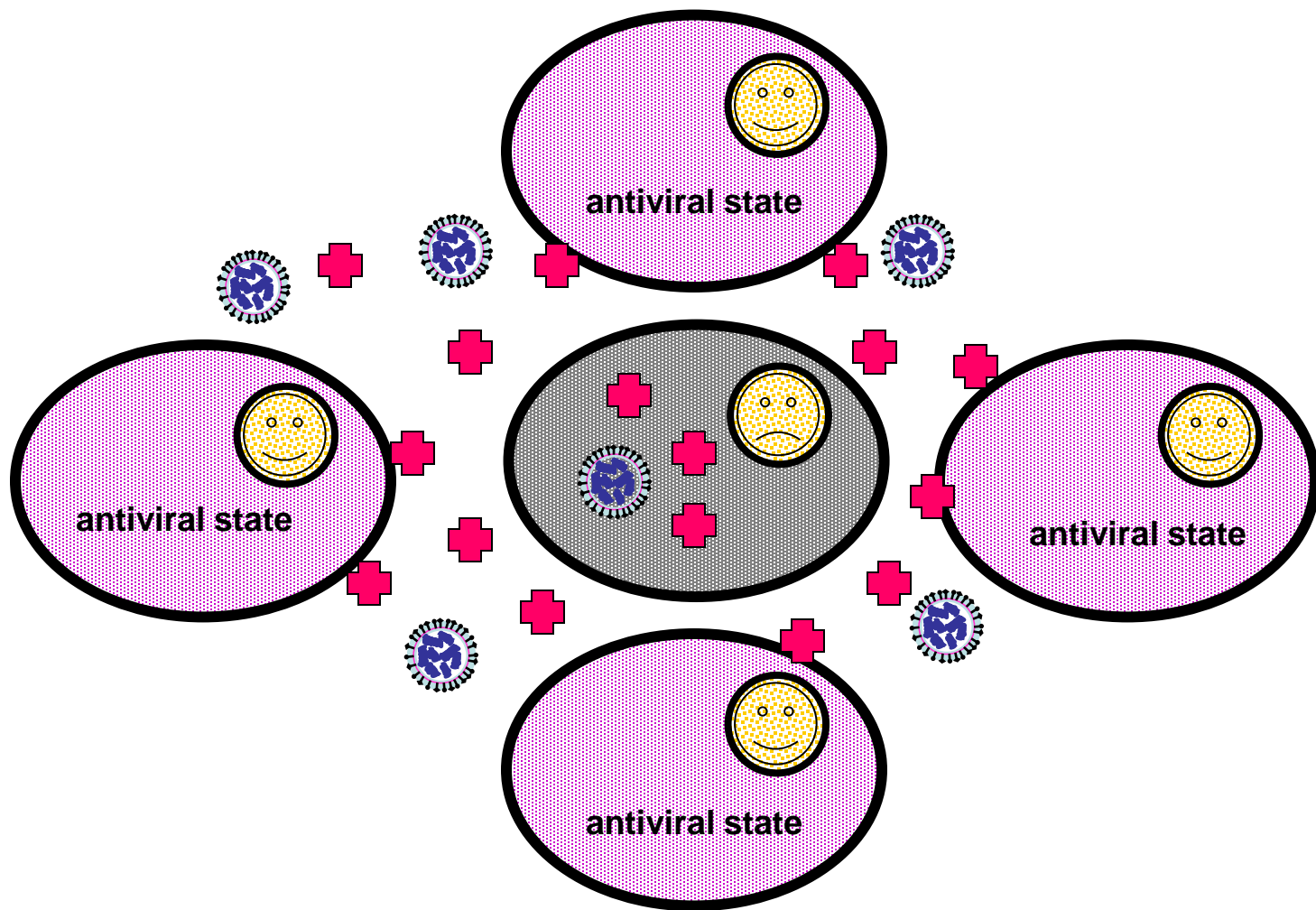




# Интерферон тип 1



# Интерферон тип 1



# Антивирусни лекови

- Рибавирин
- Инхибира неке DNA и многе RNA вирусне инфекције (Influenza A и B вирусе, parainfluenza вирус, respiratory syncytial вирус и неке аренавирусе)
- Аналог пуринског нуклеотида, инхибира репликацију вируса
- Инхибира вирусом-кодирану DNA зависну DNA полимеразу и вероватно RNA зависну RNA полимеразу
- Инхибира инозин монофосфат дехидрогеназу, смањујући GTP што ограничава синтезу нуклеинских киселина (и домаћина и вирусних)
- Терапија хеморагијских грозница узрокованих Ласа вирусом, тешких инфекција узрокованих RSV

# Антивирусни лекови

- Ацикловир
- Први антивирусни лек одобрен за клиничку употребу
- Инхибира DNA полимеразе неколико хепрес вируса
- HSV кодира **тимидин киназу** → фосфорилише ацикловир → ацикловир монофосфат → ацикловир трофосфат → инхибира херпес вирусну DNA полимеразу.



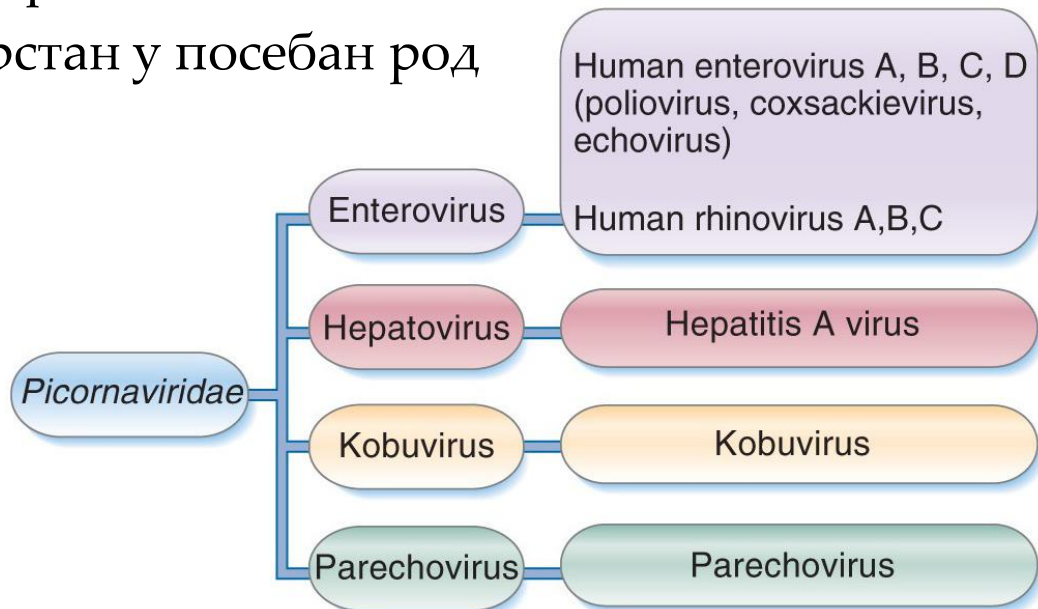
# Антивирусни лекови

- Амантадин и Римантадин
- Лекови против грипа
- Инхибирају касне фазе уласка Influenza-е А у ћелије
- Нису ефикасни против вируса Influenza-е В
- Инхибирају јонске канале вируса Influenza-е А физички блокирајући проток водоничних јона
- Базна средина убрзава разградњу вириона након уласка у ендозоме
- Пре излагања вирусу амантадин и римантадин спречавају појаву клинички манифестне болести у више од 75% случајева
- Профилакса
- Особама са повећаним ризиком од тешких инфекција, током епидемије вируса Influenza-е А: старије животне доби и пацијенти са хроничним срчаним и плућним болестима

# Пикорна и коронавируси

# Ентеровируси

- Репликују се у ГИТ-у
- **Полиовирус**, узрочник полиомијелитиса
- Три антигенска типа/серотипа, полиовируса
- Највише епидемија је изазвано типом 1
- **Коксакивируси**
- **Еховируси** (изоловани из фецеса особа које нису имале симптоме)
- **Риновируси**, респираторни патогени
- Хепатитис А вирус, сврстан у посебан род



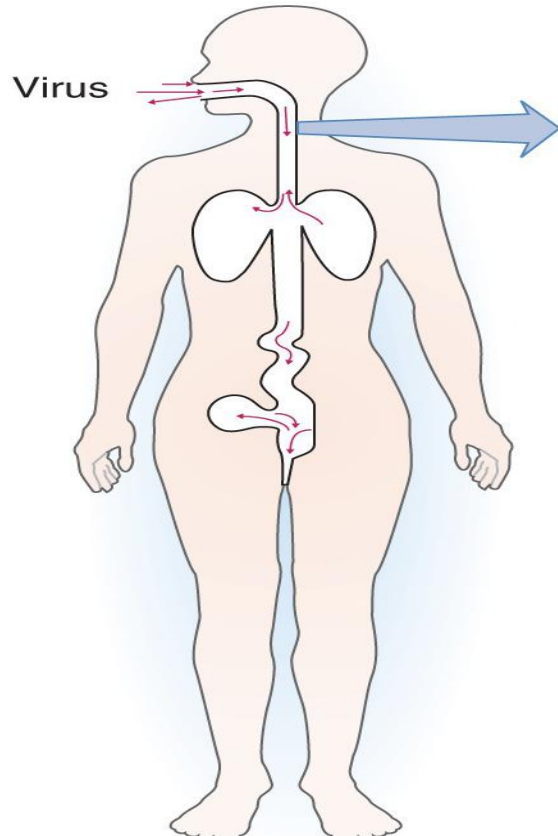
# Начин преношења

- Као и већина ентероворуса, полиовируси се екскретују фецесом
- Феко-оралим путем
- Извор може бити појединац који екскретује велике количине вируса из ГИТ-а
- У умереним климатским регионима, током лета и ране јесени
- У тропским крајевима, током целе године

# Ширење и умножавање

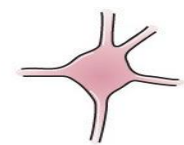
- Ингестија → репликација у орофарингеалној и интестиналној мукози → пролазак кроз базалну мембрану → улазак у крвоток- виремија → дисеминација у све делове тела
- У већини случајева, вирусна репликације не напредује даље од мукоза или почетне виремије → асимптоматски или блага болест
- Код око 1% инфекција, инвадира мозак и кичмену мождину, директно из крвотока или ретроградно преко аксона, парализе обично наступају 11 до 13 дана након инфекције
- Полио вирус рецептор **CD155** неопходан је за улазак вируса у ћелије и умножавање
- Неке ћелије су заштићене, продукцијом интерферона



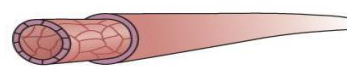


**Enteroviruses  
A,B,C and D**  
Viral replication  
in oropharynx  
and intestine

**Rhinoviruses  
A,B, and C**  
Viral replication  
in upper  
respiratory tract



Viral replication  
in lymphoid tissues



Viremia

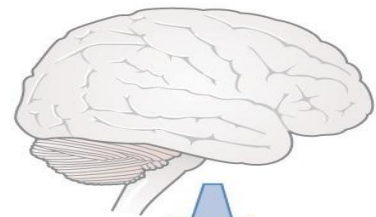
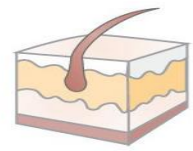


Skin

Muscle

Brain/spinal cord

Meninges



**Coxsackievirus A**  
Hand-foot-and-mouth  
disease  
Rash, herpangina

**Echovirus  
Coxsackievirus  
A and B**  
Myocarditis  
Pericarditis  
Pleurodynia

**Poliovirus  
Coxsackievirus  
A and B**  
Paralytic disease  
Encephalitis

**Poliovirus  
Coxsackievirus  
A and B  
Echovirus**  
Meningitis

# Ширење и умножавање

- Позитивна RNA, функционише као информациона RNA
- Везивање вируса за полиовирусни рецептор (PVR) или CD155
- Вирион улази ендоцитозом и вирусни геном се ослобађа у цитоплазму
- 5` крај RNA је ковалентно везан за вирусни протеин назван **VPg**, прајмер за синтезу вирусне RNA (RNA-зависна-RNA полимераза)
- Геномска RNA се транслатира на рибозомима
- Транслацијом настаје један полипептид назван **полипротеин**, 4 структурна и 10 неструктурних протеина
- Вирусна RNA улази у зреле вирионе
- Вирусне честице излазе из ћелије лизом
- Комплетан циклус траје 6-8 сати

# Оштећење ткива

- Литички вирус
- Умножава се у неуронима сиве масе мозга и кичмене мождине
- **Флацидна парализа мишића екстремитета** → инфекција уништи ћелије предњих рогова кичмене мождине
- **Булбарни полиомијелитис**, парализа респираторне мускулатуре → захватањем продужене мождине инфекцијом
- Морталитет око 50%
- Развој „гвоздених плућа“

# Оштећење ткива

- Величина инокулума
  - Концентрација вируса у крви
  - Вируленца вируса
  - Количина специфичних циркулишућих антитела
- 
- Физички напор
  - Интрамускуларна инјекција
  - Повреда скелетних мишића

MONTH

DAY

YEAR

PM

HOUR

MIN

OCT

26

1985

09

00

DESTINATION TIME

MONTH

DAY

YEAR

PM

HOUR

MIN

OCT

28

2009

00

00

PRESENT TIME

MONTH

DAY

YEAR

PM

HOUR

MIN

NOV

28

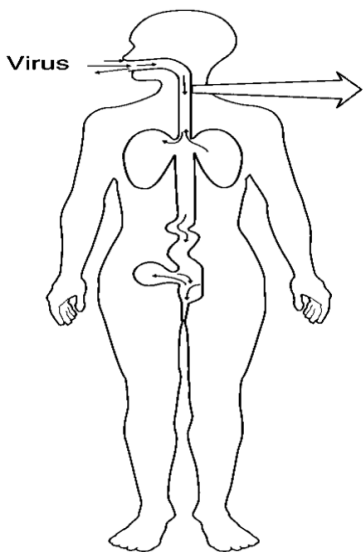
2009

00

00

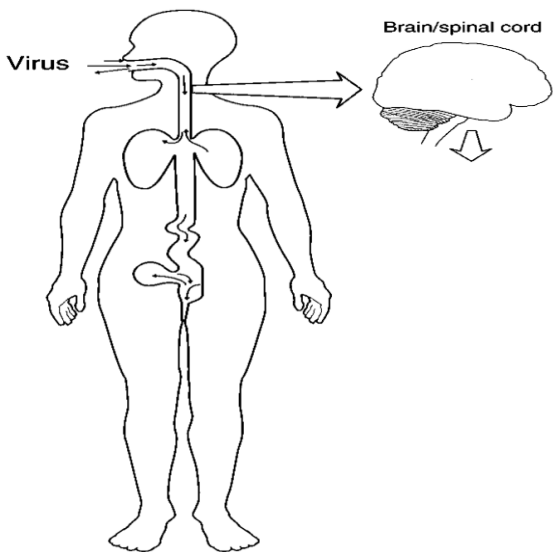


# Полио вирус



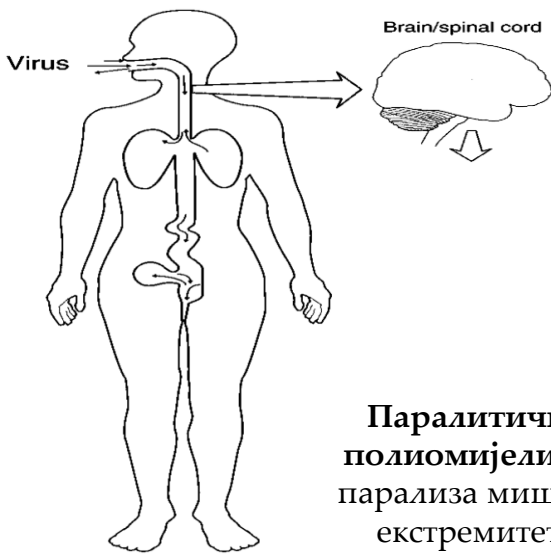
година:  
1955

# Полио вирус



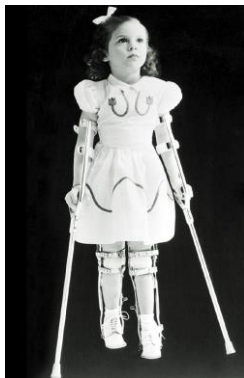
година:  
1955

# Полио вирус

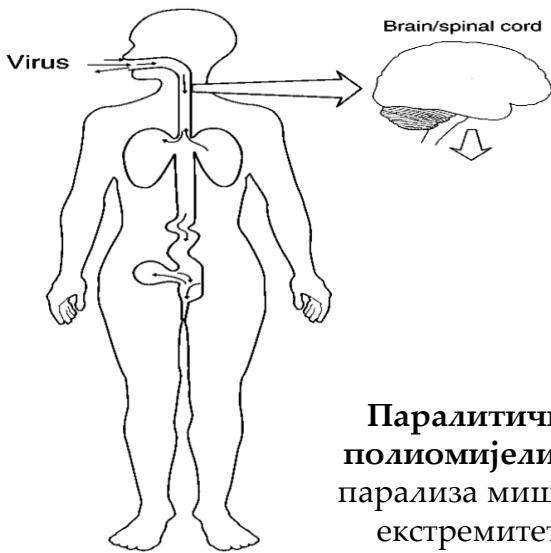


година:  
1955

Паралитички  
полиомијелитис  
парализа мишића  
екстремитета



# Полио вирус



ГОДИНА:  
1955

Булбарни  
полиомијелити  
с  
парализа  
респираторне  
мускуларуре

Паралитички  
полиомијелитис  
парализа мишића  
екстремитета







# Полио вакцине

Салкова  
вакцина  
1955

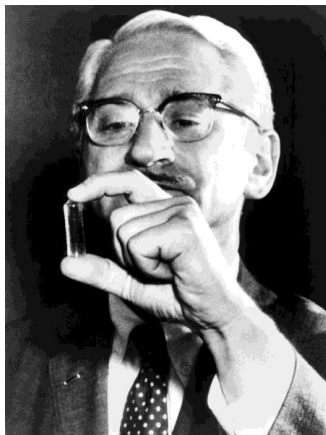


# Полио вакцине

Салкова  
вакцина  
1955



Сејбинов  
а вакцина  
1960



# Полио вакцине

- ▶ Слаб одзив на вакцинацију
- ▶ Разлози?

# Полио вакцине

- ▶ Страх од непознатог
- ▶ Неповерење становништва

# Полио вакцине

- ▶ Страх од непознатог
- ▶ Неповерење становништва



Backstage at CBS Studio 50, before airing of The Ed Sullivan Show, 1956

# Полио вакцине

- ▶ Страх од непознатог
- ▶ Неповеће становништва



Backstage at CBS Studio 50, before airing of The Ed Sullivan Show, 1956



The Herald journal



Parents and children lined up for Sabin oral polio vaccine at Stratford Manor Clinic in Madisonville. 1960.



# Полио вакцине

Проценат  
изунизованих у САД  
расте са **0.6%** на **80%**  
за само 6 месеци



Backstage at CBS Studio 50, before airing of The Ed Sullivan Show, 1956



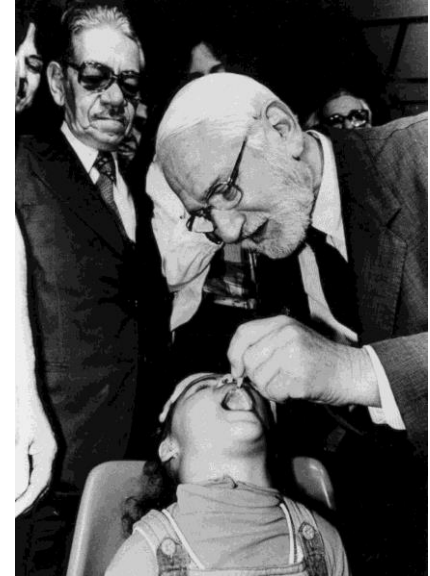
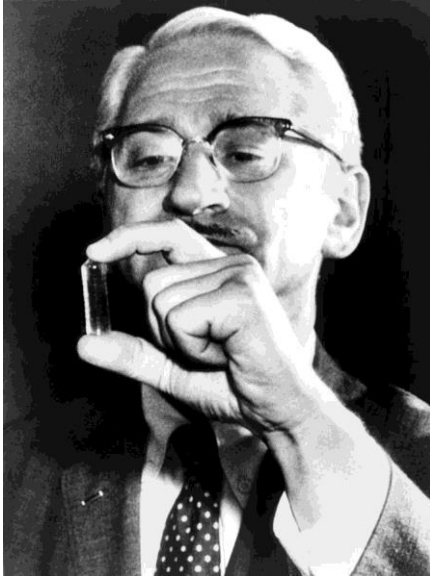
The Herald journal



Parents and children lined up for Sabin oral polio vaccine at Stratford Manor Clinic in Madisonville. 1960.

# Превенција

- Жива, атенуисана и инфективна Сејбинова вакцина, која се апликује орално, уведена је у клиничку праксу 1960



- И Салкова и Сејбинова вакцина индукују хуморални имунски одговор
- Сејбинова вакцина „прекида ланац“ преношења вирусне инфекције
- Ризик да се добије полиомијелитис након вакцинације је 1 случај паралитичког полиомијелитиса на 1,4 милиона првих доза вакцине
- Постоји само три серотипа полиовируса и људи су једини познати резервоари вируса, полио вирус је кандидат за ерадикацију.

# *Coxsackie* вируси А и В

- Обе групе изазивају **асептички (небактеријски) менингитис**
- Група А узрокује **херпангину**, грозницу која нагло почиње са везикулама или улцерацијама на тонзилама и непцу; **болест руку, стопала и уста**
- Група В вируса инфицира разне органе, нарочито **срце**
- Већина ентеровирусних инфекција праћена је **виремијом**
- Сви ентеровируси се умножавају у ЦНС-у, а неки и у срцу (**миокардитис**), респираторном тракту (**плеуродинија**) или у слuzницама ока (**хеморагијски коњуктивитис**)



Hand-Foot-and-Mouth Disease



# Дијагноза и терапија

- Током ендемских месеци, често се могу изоловати из ждрела или фецеса особа са или без симптома болести
  - Идентификација инокулацијом клиничког узорка у ћелијску културу
  - Ентеровируси се најчешће изолују из столице, бриса ректума, грла и из ликвора
  - RT PCR методом могу се детектовати вирусне геномске RNA
- 
- Не постоји конвенционална терапија
  - Апликација интравенских имуноглобулина ефикасна је у превенцији оштећења ЦНС-а код имунокомпромитованих пацијената са тешким коксаки или еховирусним инфекцијама

# Риновируси

Најчешће изоловани вируси из људи са благим инфекцијама горњих партија респираторног тракта (назеб)

Чланови фамилије Picornaviridae

Антигенска разноликост, преко 100 серотипова: хумани риновируси А (75 серотипова), хумани риновируси В (60 серотипова) и хумани риновируси С (48 типова вируса до данас)

## Рино vs. Ентеро

Ентеровируси су резистентни на желудачни сок и жуч, инфекције ГИТ-а

Риновируси су осетљиви

Најбрже се умножавају на 33°C, температури горњих партија респираторног тракта



# *Rhinovirus*

## **-начин преношења-**

- Једна особа има у просеку једну инфекцију у току године, а деца и чешће
- Инфекције су чешће у јесен и пролеће
- **Многи серотипови циркулишу у популацији**
- Доминантни серотипови мењају се кроз године
- Инфицирани су једини познати резервоари вируса
- Када људи дирају нос или очи рукама претходно контаминираним
- Аеросолом- кијање





# Колонизација и ширење инфекције

Вирус → респираторни тракт → специфични рецептори на епителним ћелијама:

Рецептор „велика група“- ICAM-1

Рецептор „мања група“- VLDL

Умножавање риновируса у инфицираним ћелијама

Примарна инфекција- епителна површина назалне мукозе

Инкубациони период од почетка инфекције до ширења вируса је 1 до 4 дана

# Оштећење ткива

Нос особа са прехладом постаје отечен и црвен (хиперемичан) као последица дилатације крвних судова

Серозан (бистар, редак) назални секрет садржи пуно серумских протеина

Како болест напредује, назални секрет постаје мукопурулентан и садржи пуно ћелија, посебно неутрофила

Тежина болести - количина риновируса у респираторном тракту

Клинички симптоми → последица имунског одговора на вирус

Већина назеба су благи

Секундарне компликације: синуситис или otitis media, изазване бактеријама

Риновируси могу узроковати болести доњих партија респираторног тракта и погоршање астме

# Терапија и превенција

- Током инфекције, настају неутралишућа антитела у серуму и назалним секретима
  - Реинфекција другим серотипом је уобичајена
  - Употреба рекомбинантног интерферона  $\alpha$  апликованог назалним спрејом
  - Када се апликује 5 дана пре вирусне инфекције, интерферон је био ефикасан у 80% случајева у спречавању болести
  - Када се даје дуже од 5 дана индукује назалне симптоме сличне назебу
  - Интерферон  $\alpha$  се више не користи јер не може ефикасно да уклони вирус.
- 
- Дизајнирање вакцине против риновируса није изводљиво јер би требало да обухвати преко 100 серотипова

# Коронавируси, SARS.

- Са омотачем и позитивном RNA
- Могу „проћи“ кроз брзе генетске промене са променама у клиничкој слици
- Пролеће/лето 2003., коронавирус узрок тешког акутног респираторног синдрома- SARS (енгл. Severe Acute Respiratory Syndrome)
- Југоисточна Кина, широм света, потенцијал за висок морталитет
- Сматра се да је SARS животињски вирус из слепих мишева
- RNA-зависна- RNA полимераза има висок степен грешке током рада са великим потенцијалом да прави бројне промене у редоследу нуклеотида, током репликације

# Newsweek

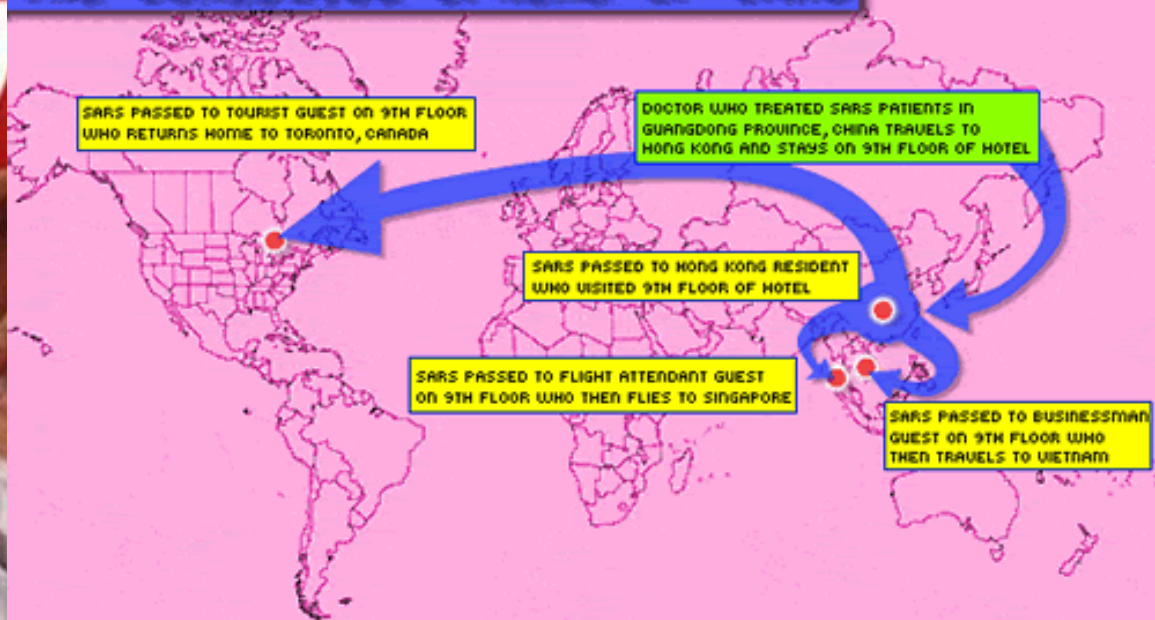
May 5, 2003



# SARS

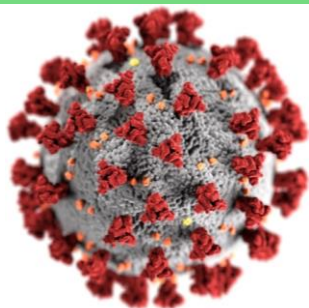
What You Need to Know  
The New Age of Epidemics

## THE WORLDWIDE SPREAD OF SARS





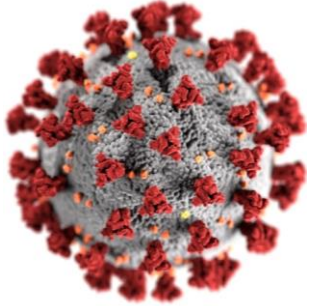
# Коронавируси, SARS COV-19



- Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)- нов корона вирус откривен 2019.
- COVID-19 је назив болести узроковане вирусом.
- Слепи мишеви су природни домаћини корона вируса. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) је на људе пренет са камила.
- У првих једанаест месеци пандемије COVID-19 (од 31. децембра 2019. до 14. децембра 2020.), било је преко 71 милион случајева широм света и више од 600 000 смртних случајева.
- SARS-CoV-2 се углавном преноси путем респираторних капљица и аеросола. Вирус је такође изолован из фецеса, што указује да је пренос фецесом могући пут инфекције.



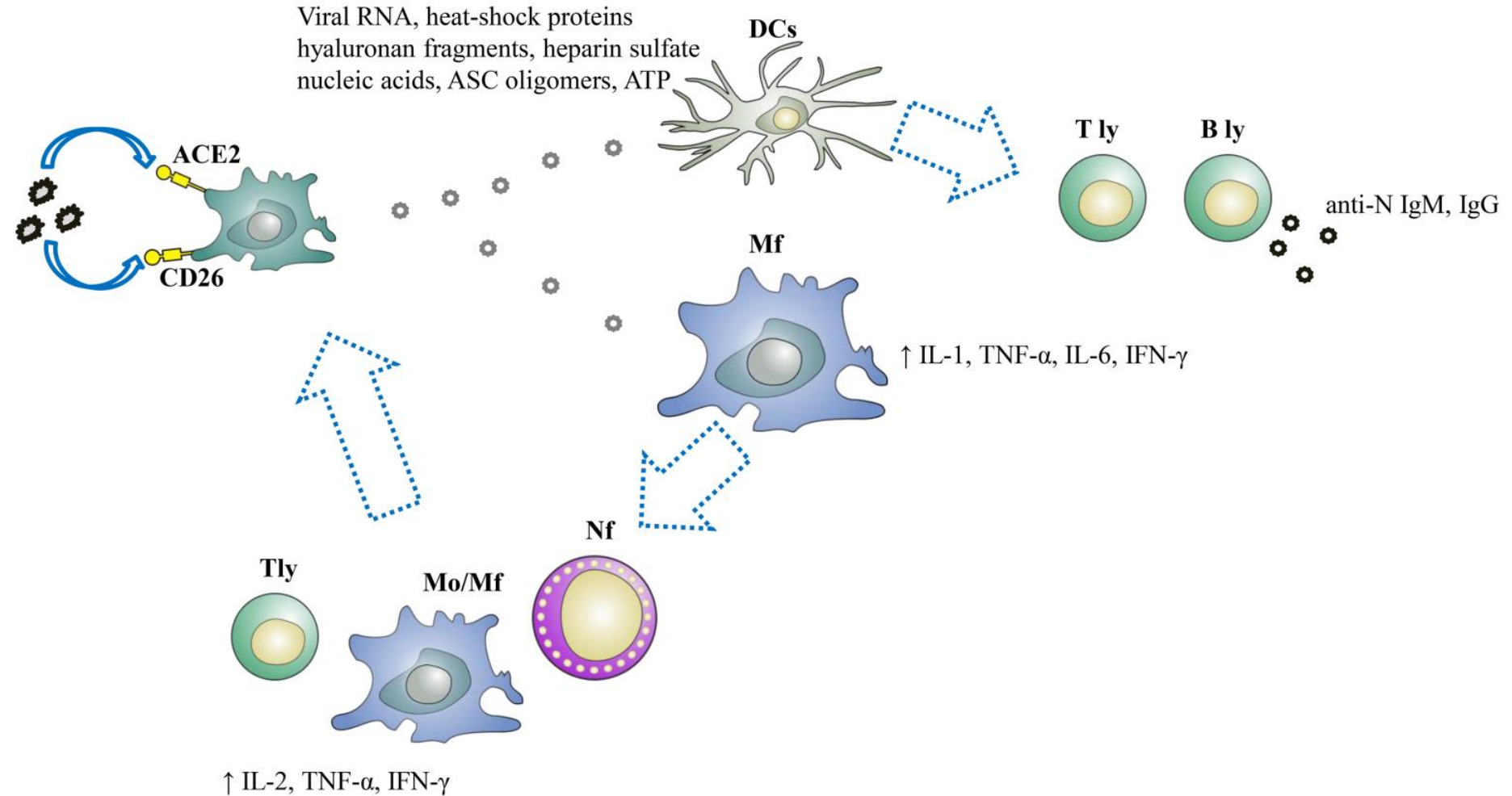
# SARS COV-19



- Инкубациони период за COVID-19 се процењује на један до 14 дана.
- Инфективни период почиње око два дана пре него што се симптоми појаве, али људи су најзаразнији током симптоматског периода, чак и ако су симптоми благи и неспецифични.
- Око 10% дијагностикованих случајева COVID-19 је хоспитализовано, зависно од старости, а до 20% хоспитализованих треба вентилациону подршку

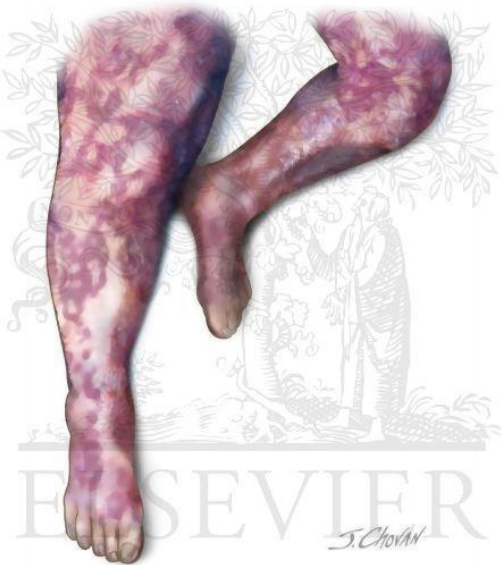
# SARS COV-19

## ИМУНОПАТОГЕНЕЗА



# SARS COV-19

## Клиничка слика



- Температура, малаксалост, кашаљ, главобоља, губитак укуса и мириса, свраб и печење коже, кијање, осећај сувог грла
- Хипоксија, хемоптиза, лимфопенија, дијареја
- Венска тромбоемболија
- Системски инфламацијски одговор (Systemic inflammatory response syndrome, SIRS) (цитокинска олуја)
- Акутни респираторни дистрес синдром- ARDS



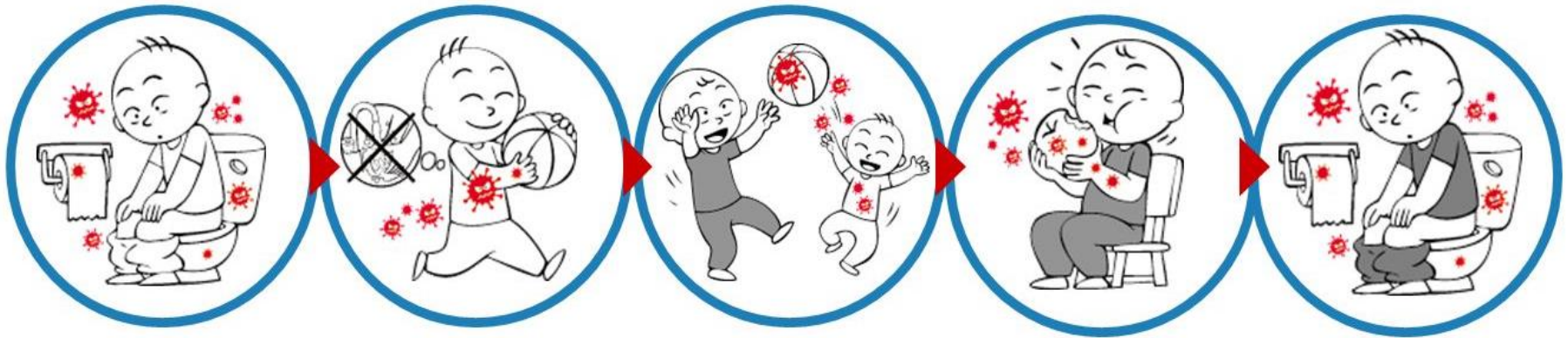
# Вируси који изазивају гастроентеритисе: *Rotavirus, Norovirus*

- Примарна инфекција ротавирусом између 6 месеци и 2 године
- Већина људи је било у контакту са вирусом и имуно је на теже инфекције, до своје четврте године
- Компликација- дехидратација која „прати“ вирусни гастроентеритис, неухрањена деца и одрасли, у земљама у развоју и старији
- Сезонски карактер, у зимским месецима.
- У тропским крајевима, ендемске инфекције током целе године
- Болест може настати након контакта са асимптоматским клицоношама
- Екскреција ротавируса могућа је недељама пре појаве дијареје и данима након повлачења симптома

# *Rotavirus*

## -колонизација и ширење инфекције-

- У ендемским крајевима, инфекције се превасходно преносе контактом, **феко-оралним путем**
- Ротавируси се екскретују фецесом
- Ретко се инфекција преноси контаминираном храном и водом
- Респираторним путем, аеросолом?

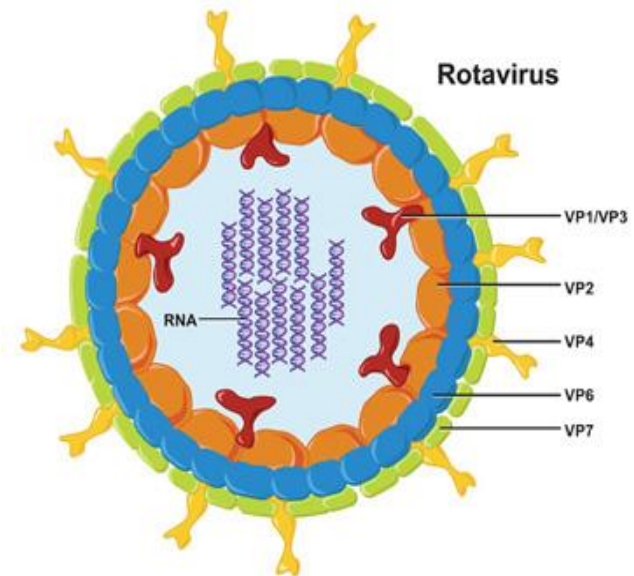
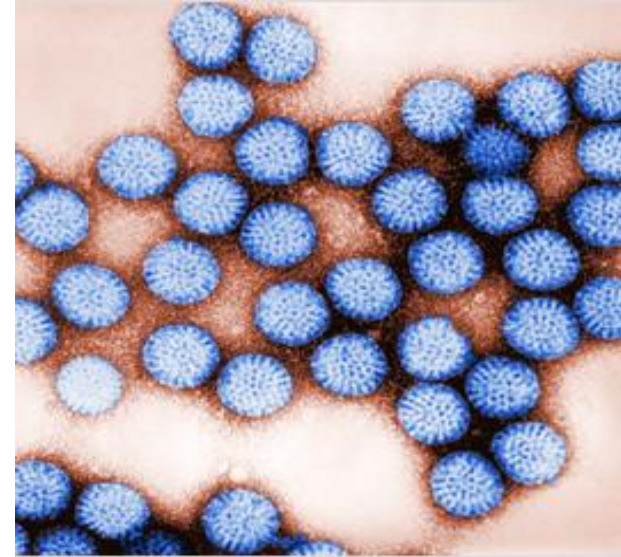




# Rotavirus

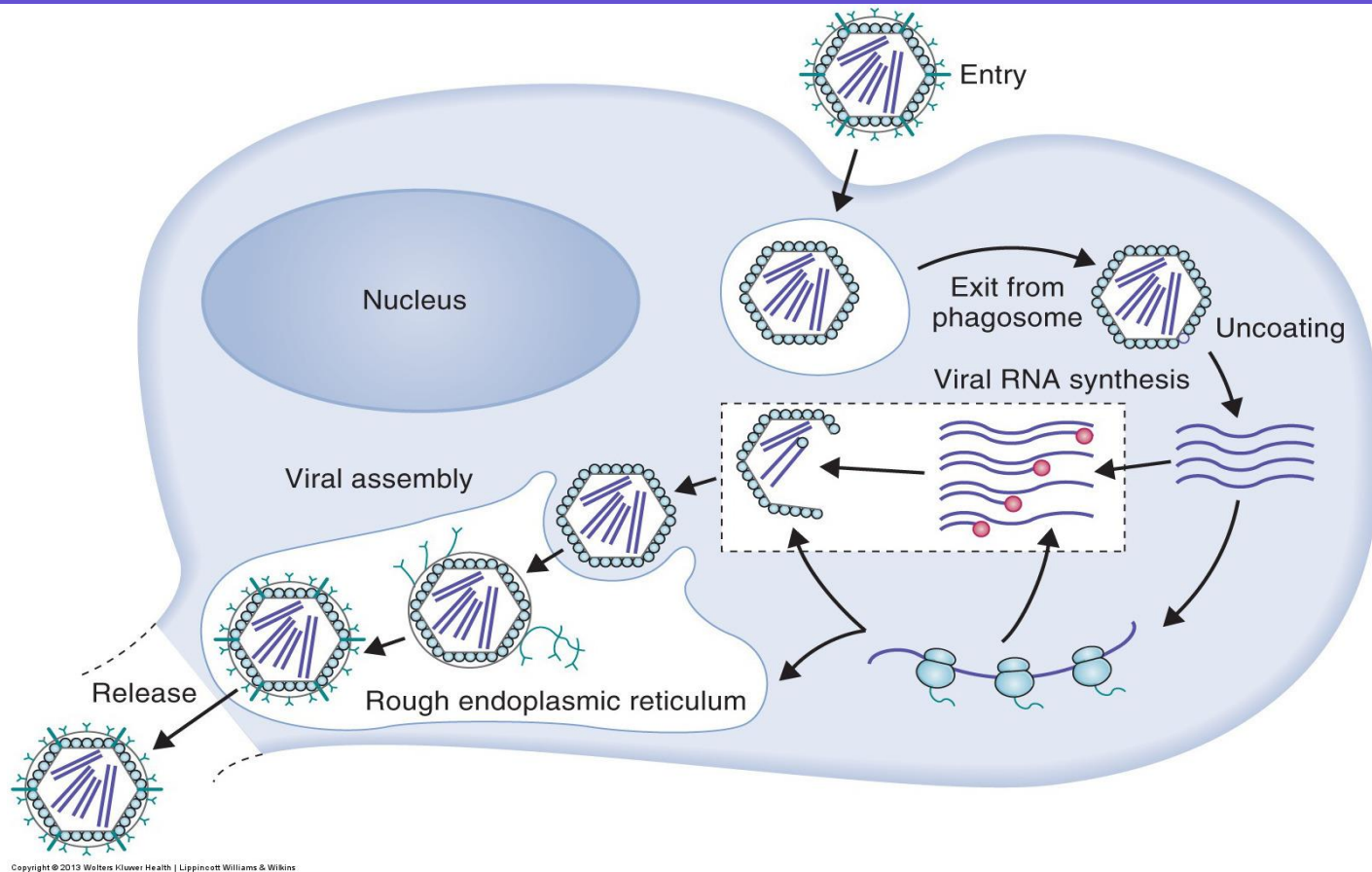
## -структура вириона-

- Двострука RNA, чија структура подсећа на двоструку DNA
- Сегментиран геном (као и ортомиксовируси)
- Икозаедарна структура са унутрашњим и спољашњим капсидом
- Два протеина спољашњег капсида, хемаглуанин (VP4) и гликопротеин (VP7) индукују настанак неутралишућих антитела
- Капсид садржи 11 сегмената двоструке RNA као и вирусну RNA-зависну RNA полимеразу (транскриптазу) за транскрипцију појединачних RNA сегмената у информационе RNA
- На основу антигенских карактеристика разликујемо 6 група вируса (А до Ф)





# Rotavirus -репликација-

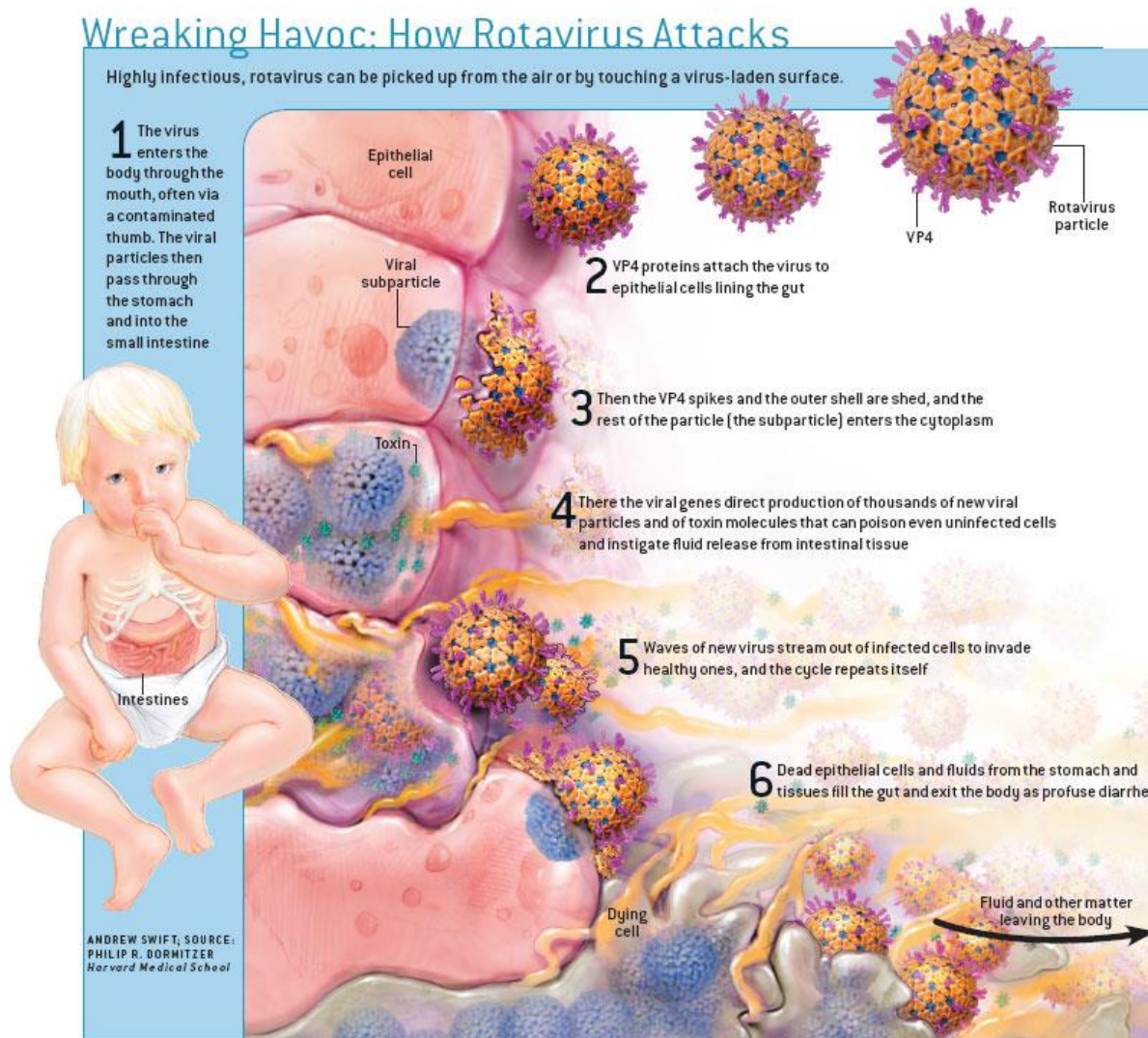


Copyright © 2013 Walters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Вирус се умножава у цитоплазми, формирањем и позитивне и негативне RNA. Позитивна RNA служи као матрица за транслацију (као информациона RNA) и за репликацију негативне RNA. Вирусне честице се склапају у цитоплазми и сазревају у ендоплазматском ретикулуму. Зреле вирусне честице излазе из ћелије лизом инфициране ћелије.

# Оштећење ткива

- Од асимптоматских инфекција до **тешких дијареја** са потенцијално фаталном **дехидратацијом** (код деце од 6 до 24 месеци)
- Дводневни инкубациони период
- **Повраћање** претходи дијареји, 2-3 дана
- **Воденасте столице** могу трајати 3-8 дана код деце
- Повећана телесна температура и грчеви у стомаку су чести симптоми



# Оштећење ткива

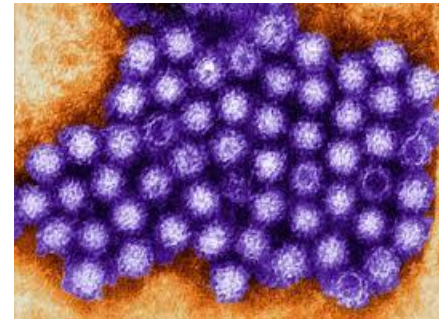
- Горње партије танког црева: скраћење и атрофија вила, мононуклеарни инфилтрат у Lamina propria-и
- Инвазија вируса → деструкција ћелија које замењују нове, незреле ћелије без вируса → дијареја
  - смањен капацитет апсорпције воде и минерала
  - смањен капацитет продукције дисахарида → малабсорпција карбохидрата
  - продукција протеина који функционишу као ендотоксини и стимулишу секрецију минерала и воде у лумен ГИТ-а
  - активација ентеричног нервног система
- Хронична дијареја и продужено клицоноштво карактеристично је за децу са Т- ћелијским имунодефицијенцијама или особе на имуносупресивној терапији.

# Дијагноза, терапија и превенција

- У дијагностици се најчешће користе есеји који детектују вирусне антигене у столици.
- Не постоји специфична терапија за лечење вирусних гастроентеритиса
- Нега пацијената усмерена је на симптоматску терапију, интравенску и оралну рехидрацију.
- Орална имунизација живом атенуисаном ротавирусном вакцином је ефикасна у спречавању тешких облика болести.
- Две живе атенуисане вакцине (хумана и кравља) су регистроване за употребу и препоручује се вакцинација од 6 до 14 недеље живота
- Ова вакцина се не треба давати имунокомпромитованој деци
- Употреба вакцина данас чини гастроентеритисе индуковане ротавирусима болестима које лако превенирамо.

# *Norovirus, Norwalk* вирус

- Норовируси су чланови фамилије *Caliciviridae*, рода *Norovirus*
- Именовани су по географским подручјима где су настајале епидемије (Хаваји, Снежне планине и Црна Гора агенс) и веома су разнолики
- Ови вируси изазивају епидемије са инкубационим периодом од 1-2 дана након излагања извору инфекције
- Током **зимских месеци**
- Контаминираном храном или водом као и директним контактом
- Феко-оралним путем, аеросолима, након повраћања
- Особе свих доби, најчешће код одраслих и школске деце
- После ротавируса представљају **други узрок дијареја код деце**
- Честе су асимптоматске инфекције





# *Norovirus, Norwalk* вирус -репликација и оштећење ткива-

- Не могу се култивисати у лабораторији
- **Гастроентеритиси** су углавном благи и самолимитирајући
- Болест може да траје од **24 до 48 сати**
- Повраћање и дијареја, само повраћање, само дијареја
- Мучнина, грчеви у стомаку, дијареја, повраћање и општа слабост
- Пролонгирани гастроентеритиси (месецима или годинама) могу настати код имунокомпромитованих пацијената
- Перисталтика је успорена а детектована је и малабсорпција масти, ксилозе и лактозе



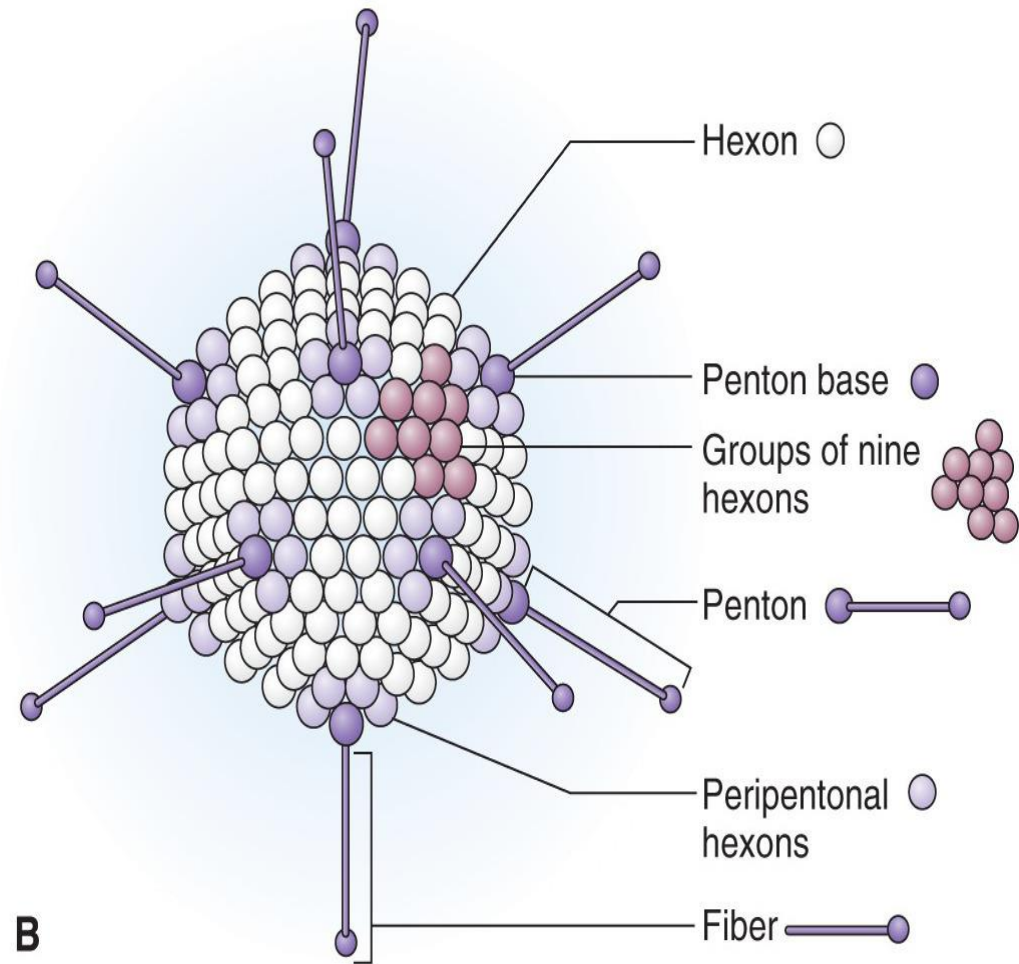
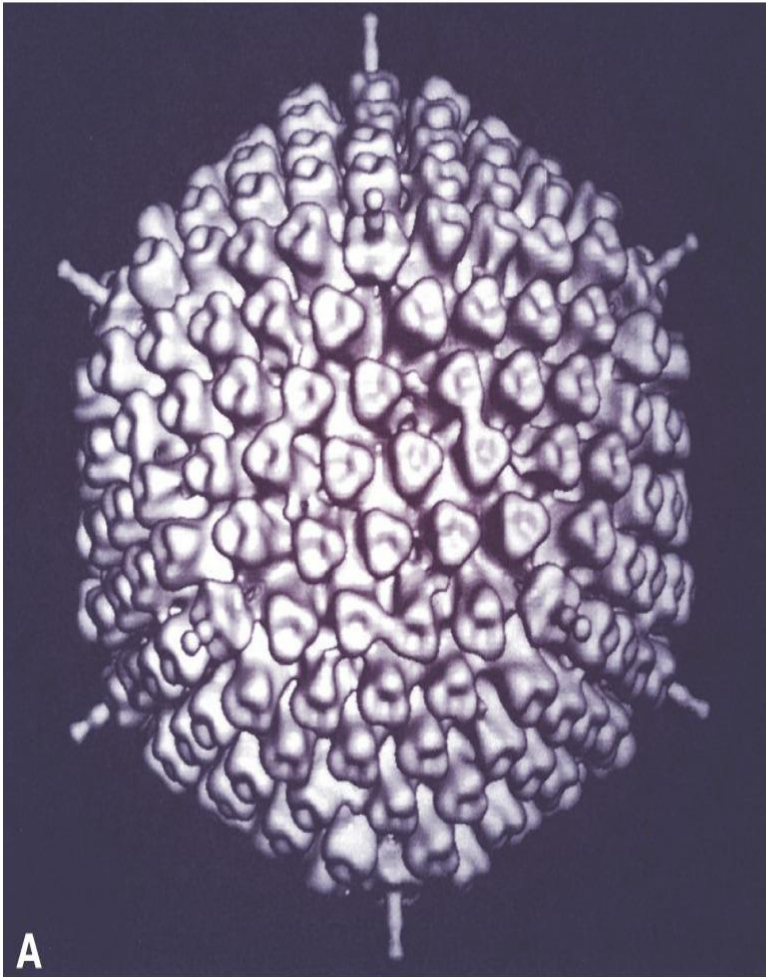


# Терапија и превенција

- Не постоји специфична терапија
  - Симптоми болести обично пролазе без компликација и орална надокнада течности и електролита је обично довољна
  - Код тежих случајева повраћања и пролива, потребна је парентерална надокнада течности
- 
- Испитују се вакцине против Норовируса.

# Фамилија *Adenoviridae*

- Вириони без омотача са икозаедарном структуром
- Појединачне капсомере (хексони и пентони)
- Пентони поседују влакна која дају вириону карактеристичан изглед
- Вирусна DNA је повезана са «**језгром**» (неутрализација негативног наелектрисања)
- Гени аденовируса са повезаним функцијама обично су груписани у геному и експримирани заједничким промотером
- **Груписање гена:**
  - они чији продукти интерреагују са имунским системом домаћина (гени раног региона 3; E3)
  - учествују у посттранскрипционим догађајима (E1B и E4)
  - учествују у репликацији вирусне DNA (E2)
  - формирају вирион или су укључени у његово склапање (L1-L5)



# *Adenoviridae*

## -начин преношења-

- Широко распрострањене инфекције
- Већина у детињству: 75% пре 14 године живота, а готово половина свих инфекција пре 5 године
- Респираторни или гастроинтестинални тракт, готово подједнако
- Забележени су и смртни случајеви код претходно здравих људи са неким манифестацијама болести (пнеумонија) или код имунокомпромитованих
- Антитела настала током инфекције аденовирусом не пружају заштиту од инфекције другим серптипом вируса
- Мноштво серотипова аденовируса омогућава понављане инфекције током живота

# *Adenoviridae*

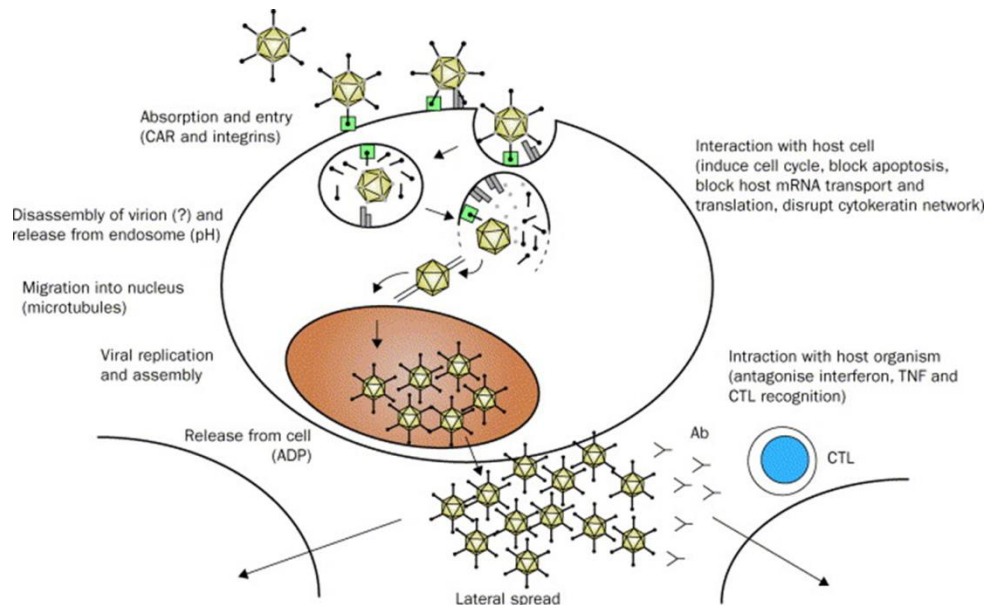
## -колонизација и ширење-

- Аеросоли или инфицираним телесним течностима као што је салива (за респираторне инфекције)
- Храна и вода или површинаме контаминираним фецесом (за ентеричне инфекције)
- Директна инокулација вируса у око
- Место иницијалне репликације вируса најчешће је орофаринкс
- Локална инфекција → виремија → ширење крвотоком
- Деструкција инфицираних ћелија и имунски одговор на инфекцију су главни механизми оштећења ткива
- Вирус се ослобађа из плућа, орофаринкса и столице и тако преноси на нове јединке.

# Adenoviridae

## -репликација-

- Аденовируси → рецептори на ћелијама домаћина преко влакнастог протеина - CAR (енгл. *Coxsackievirus and Adenovirus Receptor*)
- Комплекс вирус-рецептор мигрира у удубљења обложена клатрином, која формирају ендозOME који преносе вирусне честице у ћелију
- Након уласка у ћелију, рН у ендозомима се снижава и пентони се скидају са вирусне честице
- Руптура мембране ендозома → прелазак вируса у цитоплазму → миграција у једро, језгро вируса улази у једро, остављајући ван остатак капсида



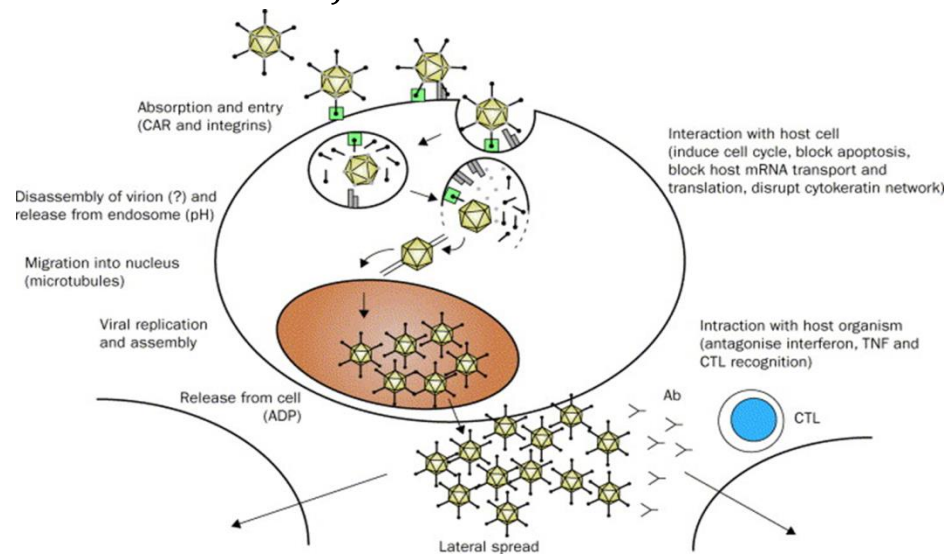


# Репликација. Експресија гена

- Привремена експресија гена, синтеза специфичног сета протеина
- Синтеза протеина потребних за репликацију вирусне DNA претходи синтези протеина који формирају вирусну честицу
- Акумулирање копија вирусне DNA пре њиховог паковања у капсиде
- Експресија гена пролази кроз три фазе:
  - непосредно рана
  - рана и
  - касна фаза

# *Adenoviridae* -репликација-

- Када се акумулира довољно протеина капсида почиње склапање вириона
- Почиње формирањем хексона и пентона (капсомере)
- Пентони се склапају спонтано, док склапање хексона захтева ангажовање протеина који не улазе у састав вирусне честице-протеинске скеле
- Празне вирусне честице- хексони
- Затим се за капсид везују пентони и влакнасти протеини
- Аденовируси излазе из ћелије, лизом



# *Adenoviridae*

## -оштећење ткива-

- **Респираторна инфекција** налик прехлади
- Системски симптоми: дрхтавица, главобоља, малаксалост и повишена температура су уобичајени
- Конјуктивитис
- Пнеумонија
- **Акутне болести ГИТ-а** код деце
- Аденовирус тип 12 повезује се са патогенезом целијакије (глутиен ентеропатије), због хомологије Ad12 раног протеина и глијадина- $\alpha$
- Благ „**базенски конјуктивитис**“ највероватније је узрокован инфекцијом аденовирусом



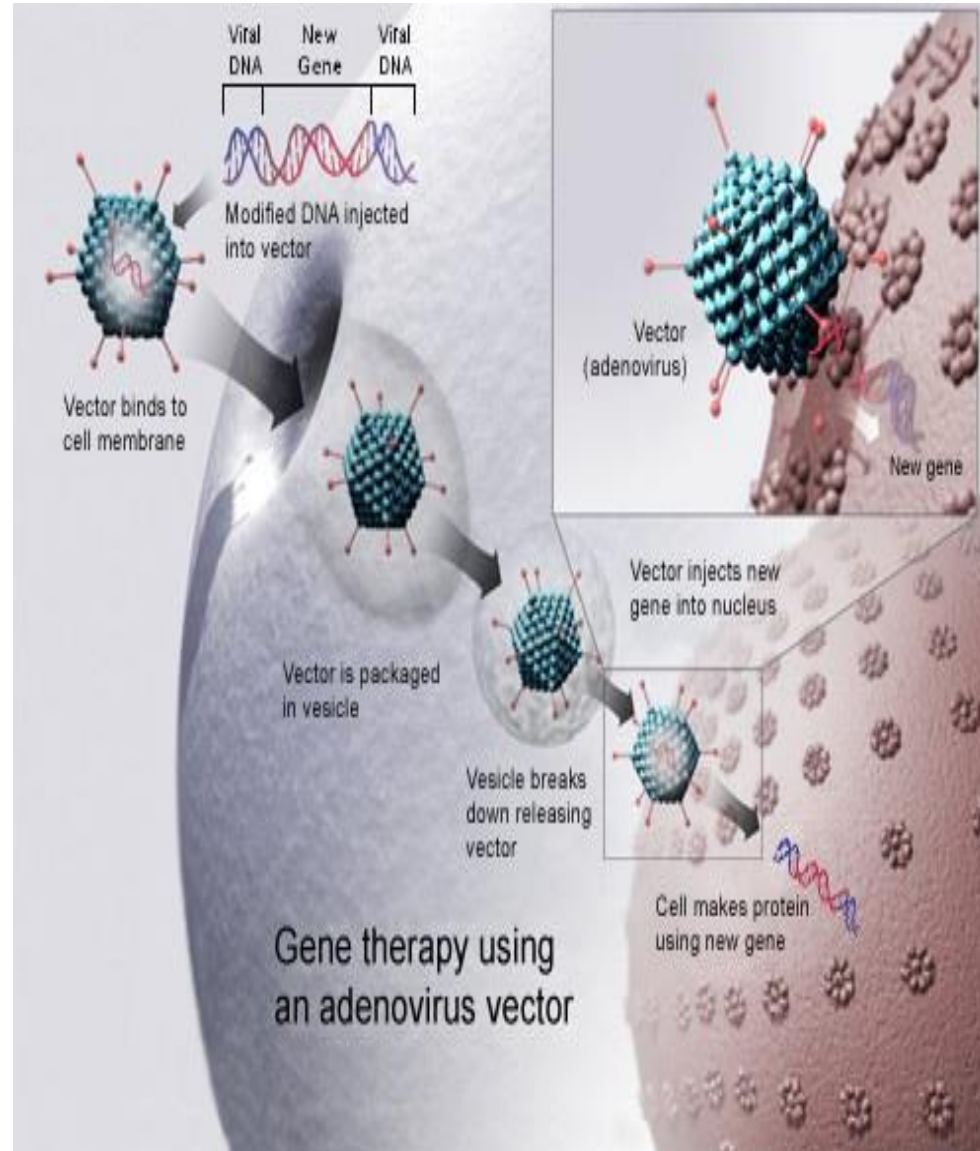
# *Adenoviridae*

## -ИМУНСКИ ОДГОВОР-

- Антивирусни одговор је посредован ћелијским механизмима: уништавање инфицираних ћелија **цитотоксичким Т лимфоцитима**
- Аденовируси индукују резистенцију на апоптотске сигнале са ћелија имунског система
- Антивирусно стање ћелије индуковано интерфероном  $\alpha$  и  $\beta$
- Аденовируси блокирају ефекат интерферона преко малих RNA молекула (VA RNAs), VA RNAs се везују за PKR протеине и инхибирају њихову активност, и тако одржавају транслаторну машинерију функционалном
- Аденовируси инактивирају системе за поправку DNA у ћелији протеолитичком разградњом

# Аденовируси као вектори за пренос гена

- Током развоја безбедне и ефикасне вакцине за спречавање акутне респираторне болести, развила се идеја о употреби рекомбинантних аденовируса за имунизацију против других патогена
- **Генска терапија.** Уношење функционалног гена за фактор VIII у одговарајуће ћелије може да поврати функцију овог фактора и самог процеса коагулације
- **Терапија тумора**



# Терапија и превенција

- Углавном због ризика од тешких инфекција код пацијената након трансплантације, велики напор је уложен у проналажењу анти-аденовирусних лекова
  - Неколико развијених лекова показало се ефикасним против аденовируса у ћелијским културама, али још нису показали жељене резултате на животињама да би се оправдали употребу на људима.
- 
- Аденовируси не представљају велики друштвени здравствени проблем који би оправдао дизајнирање вакцине.
  - Међутим **акутна респираторна болест** представља тешку манифестацију болести, честу код регрута током основне обуке. 25-50% случајева захтева хоспитализацију.
  - Жива орална аденовирусна вакцина развијена је шездесетих година прошлог века.



# Фамилија *Paramyxoviridae*

## *Morbilli* вирус, *Mumps* вирус, Респираторни синцицијални вирус (RSV)



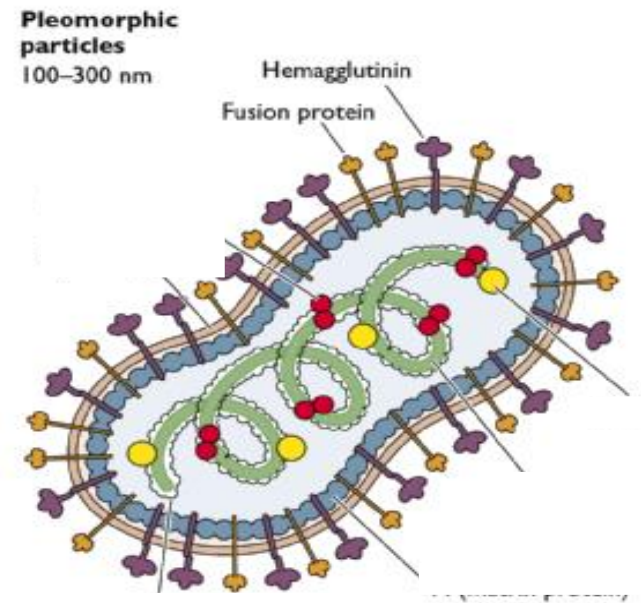
- Једнострука негативна RNA
- Вирусна RNA - зависна RNA полимераза
- Вирион напушта ћелију пупљењем
- Липидни омотач, пореклом из ћелијске мембране
- Мембрански гликопротеини (вируленца и тропизам), антигени за заштитна неутралишућа антитела
- Пренос респираторним путем → **респираторне инфекције** (ЦНС)

Парамиксовируси ретко „подлежу“ рекомбинацији

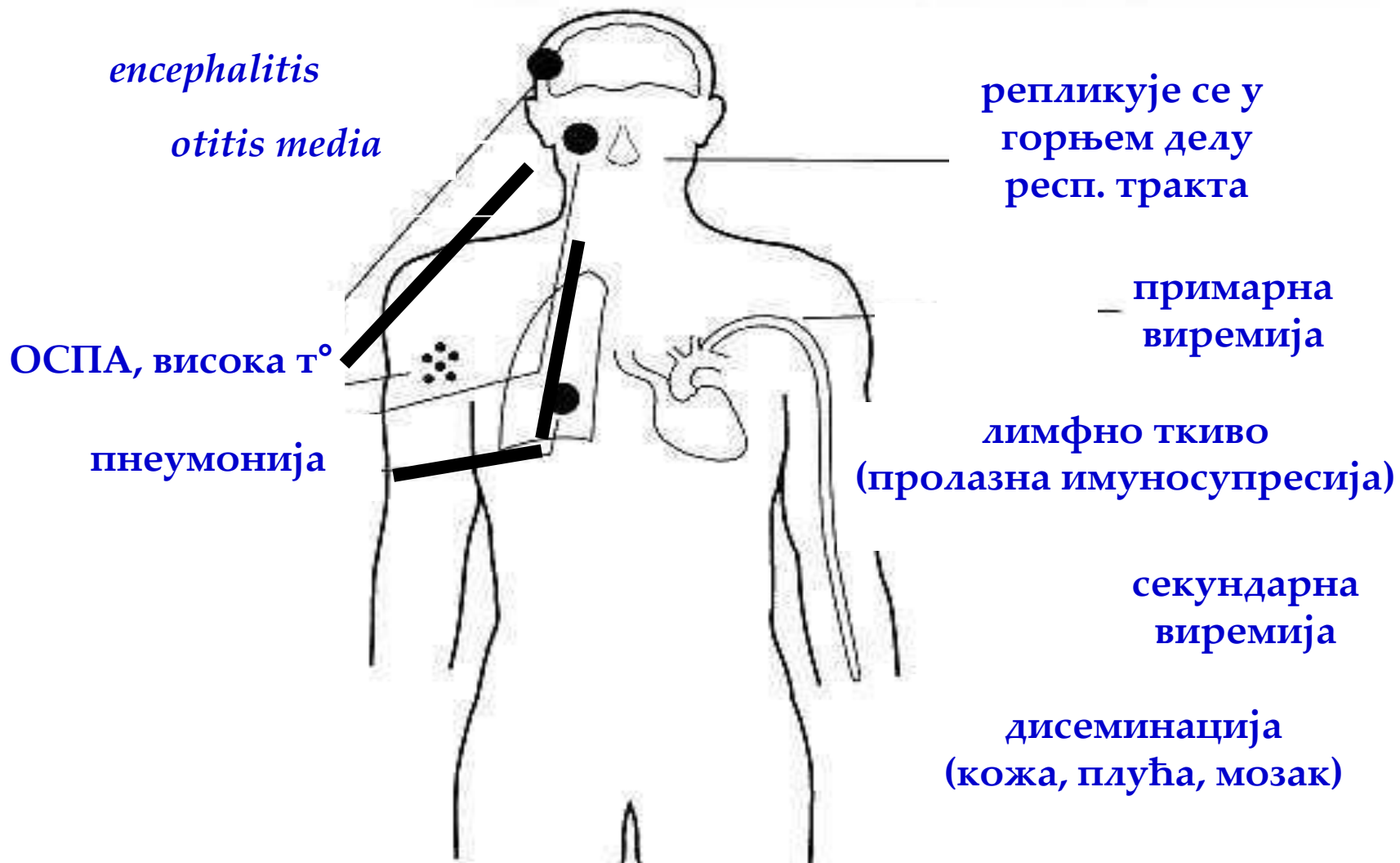
Генетска разноликост могућа је искључиво тачкастим мутацијама, током репликације

# Вирус малих богиња (Measles)- Morbilli virus

- RNA геном који кодира 8 протеина
- Хемаглутинин (H, од енгл. Hemagglutinin) служи као везујући протеин и везује се за рецепторе на ћелијама домаћина
- F протеин који посредује у спајању вирусног омотача са ћелијском мембраном и олакшава улазак генома у ћелију
- F протеин- формирање гигантских ћелија или синциција
- Један серотип циркулише популацијом



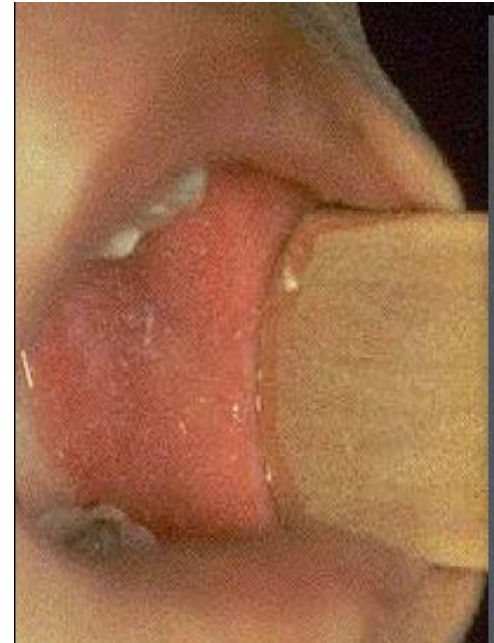
# *Morbilli* вирус -патогенеза-



вирус индукује појаву циновских мултиједарних ћелија

# *Morbilli* вирус -оштећење ткива-

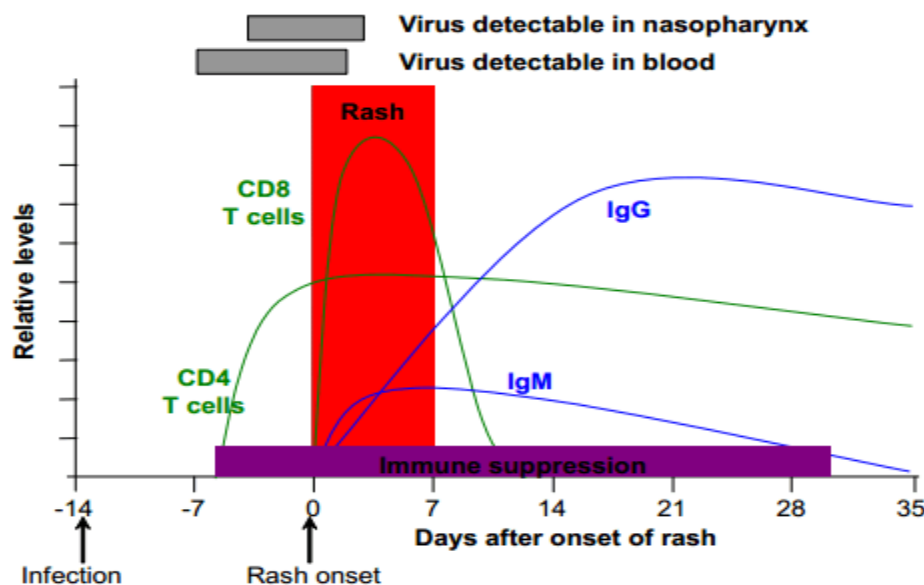
- **Оштећење епитела и ендотела** цитотоксичношћу вируса
- Инфекција епителних ћелија → гигантске ћелије
- Инфекција ендотелних ћелија → дилатација и повећана пропустљивост крвних судова
- **Имунски одговор домаћина** доприноси оштећењу ткива
- **Копликове мрље**
- Орган-специфичне компликације као пнеумонија, дијареја и енцефалитис такође могу настати



# *Morbilli* вирус

## -ИМУНСКИ ОДГОВОР ДОМАЋИНА-

- Појава осипа поклапа се са појавом вирус-специфичних антитела
- IgM, IgG антитела перзистирају доживотно
- Телијски имунски одговор
- Постинфекциона имуносупресија, секундарне инфекције
- Дефицијенција витамина
- Нуклеокапсидни протеин *Morbilli* вируса везује се за инхибиторни рецептор на В лимфоцитима (FcγRII) и зауставља продукцију антитела



# *Morbilli* вирус -компликације-

- **Респираторне суперинфекције:** пнеумонија, запаљење средњег уха (*otitis media*) и *laryngotracheobronchitis* које обично узрокују *S. pneumoniae*, *S. aureus* и *Haemophilus influenzae*
- **Обољења ока** могу настати, нарочито код деце са дефицијенцијом витамина А и важан су узрок слепила у ендемским подручјима Африке и Индије
- **Акутни дисеминовани енцефаломијелитис**, неуролошке последице глувоћа или интелектуално пропадање
- **Субакутни склерозирајући паненцефалитис (SSPE)**, са менталним поремећајима и поремећајем личности

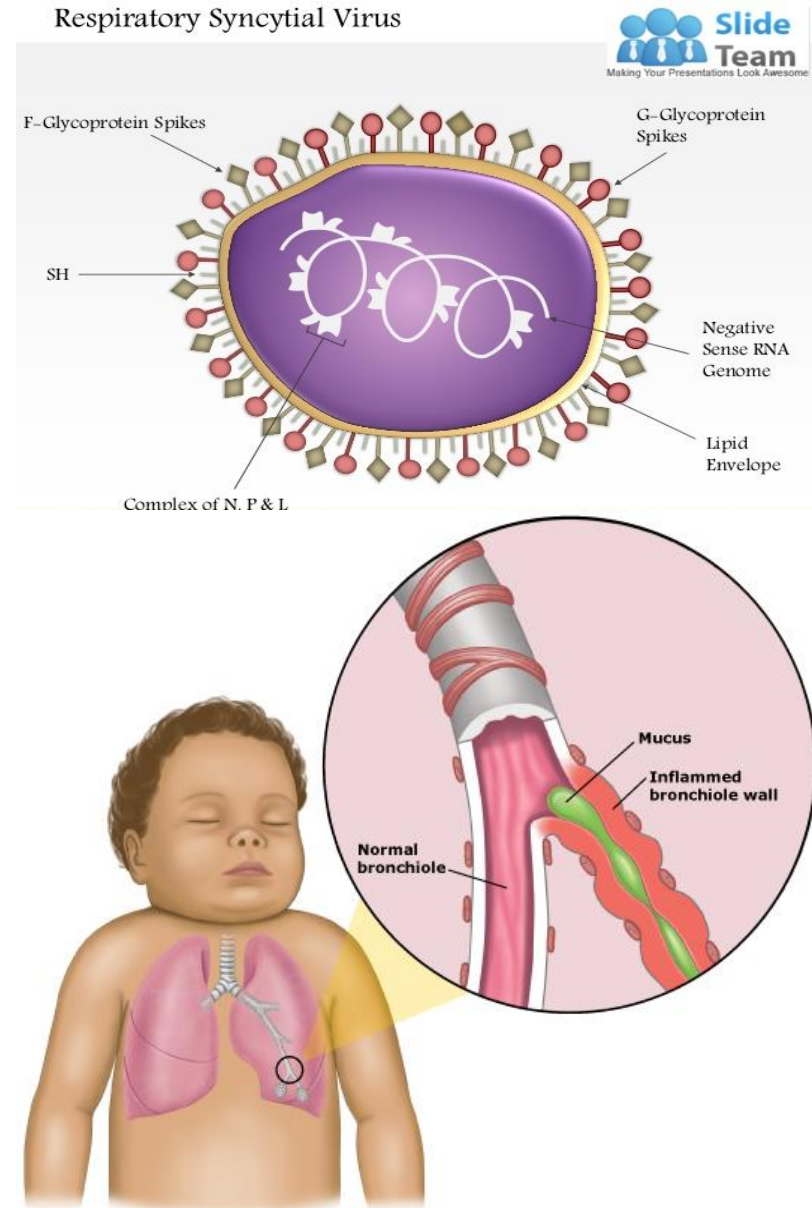


# Дијагноза, терапија и превенција

- Продромални период од 2-3 дана са грозницом, кашљом и коњуктивитисом, праћен појавом осипа указује на мале богиње. Копликове мрље су патогномоничне за мале богиње. Осип који следи шири се од главе ка телу и почиње као дискретне макуле и папуле које се временом сливају (спајају).
- Morbilli вирус- специфична IgG антитела. Методе које детектују вирусни геном (PCR) су веома сензитивне али нису свуда доступне.
- Давање витамина А деци са малим богињама у високо-ризичним регионима.
- Комбинација Morbilli-Mumps-Rubella (MMR) вакцина која садржи атенуисане све три врсте вируса. Прва доза вакцине се прима са 12-15 месеци старости. Друга доза се прима у 4-6 година. Присуство мајчиних антитела у циркулацији спречава одговор на вакцину, што представља проблем у ендемским подручјима.

# Респираторни синцицијални вирус (RSV)

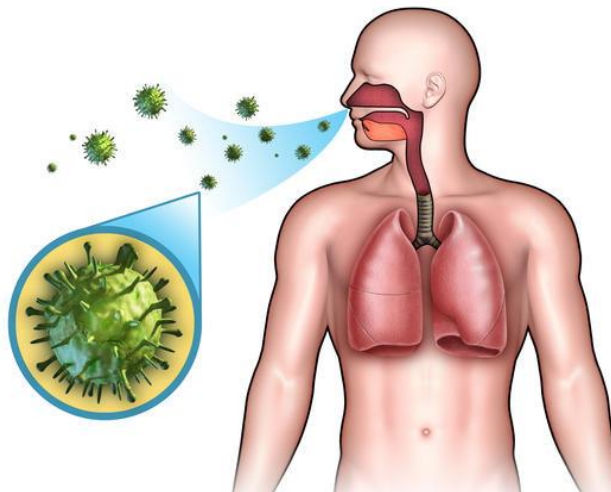
- Убиквитарни изазивач инфекција респираторног тракта код деце
- Главни површински гликопротеини су високо гликолизирани (G) протеин и фузиони (F) протеин
- **Бронхиолитис** са кашљем, диспнеом и пропратним дисајним звучним феноменима
- Ларинго-трахео-bronхитис или **круп** и фокална алвеоларна болест
- RSV се повезује са **астмом**



# RSV

## -начин преношења и колонизација-

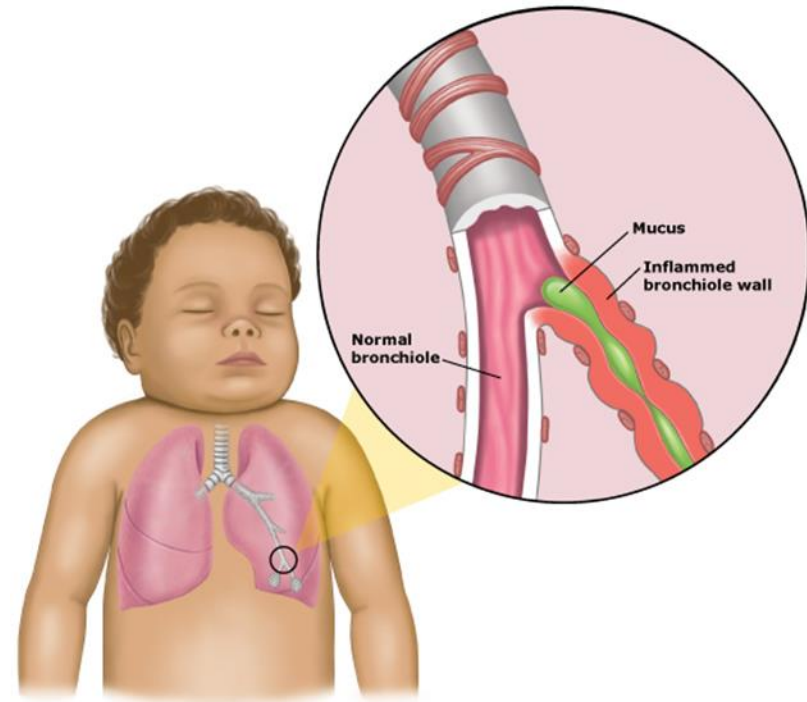
- Људи су једини познати домаћини
- **Флигеове капи**
- Имунитет не штити од болести горњих партија
- Антигенске варијације вируса
- У умереним климатским појасевима, током зимских месеци
- У тропским крајевима, током читаве године
- Готово сва деца имају симптоматску примарну инфекцију, а 40% има знаке захваћености доњих партија респираторног тракта



# RSV

## -ширење и оштећење ткива-

- Инфекција RSV се не шири се у друге делове тела
- Деца су инфективна пар дана пре него се разболе
- RSV је **цитотоксичан за епителне ћелије респираторног тракта**, оштећујући функцију цилија
- Имуни одговор домаћина игра важну улогу у патогенези болести
- Интензиван инфилтрат леукоцита перибронхијално са едемима који доприносе обструкцији дисајних путева

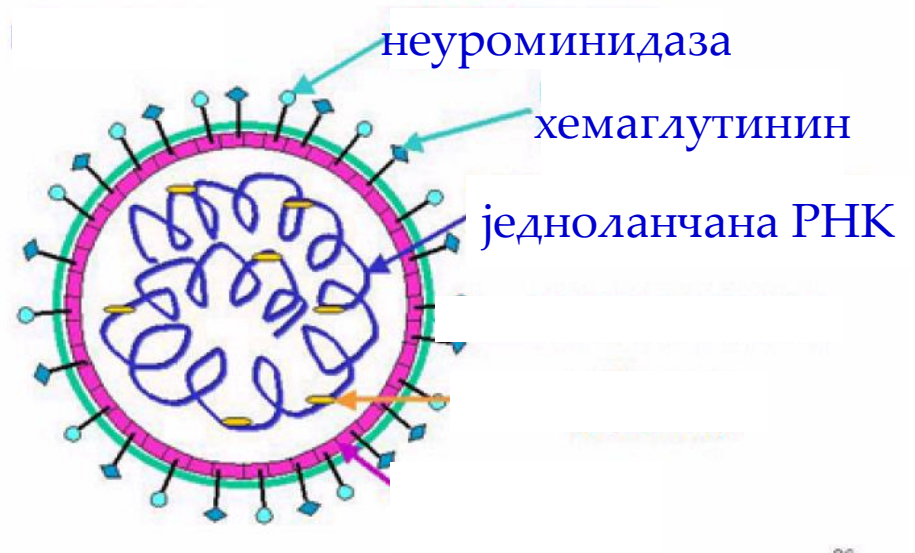


# Терапија и превенција

- Не постоји ефикасна антивирусна терапија против RSV
  - Кисеоник и надокнада течности су од изузетног значаја
  - Бронходилататори имају мали значај
- 
- Данас не постоји лиценцирана вакцина за RSV
  - Потреба за вакцинисањем веома рано у детињству
  - Савршен баланс атенуисаности и имуногености вакцине
  - Пасивна имуноприфилакса. Palivizumab је хуманизовано моноклонско антитело специфично за F протеин. Антитело се даје једном месечно интрамускуларно током сезоне инфекције RSV током прве године живота. Palivizumab је једно од најуспешнијих и највише употребљиваних моноклонских антитела данас.

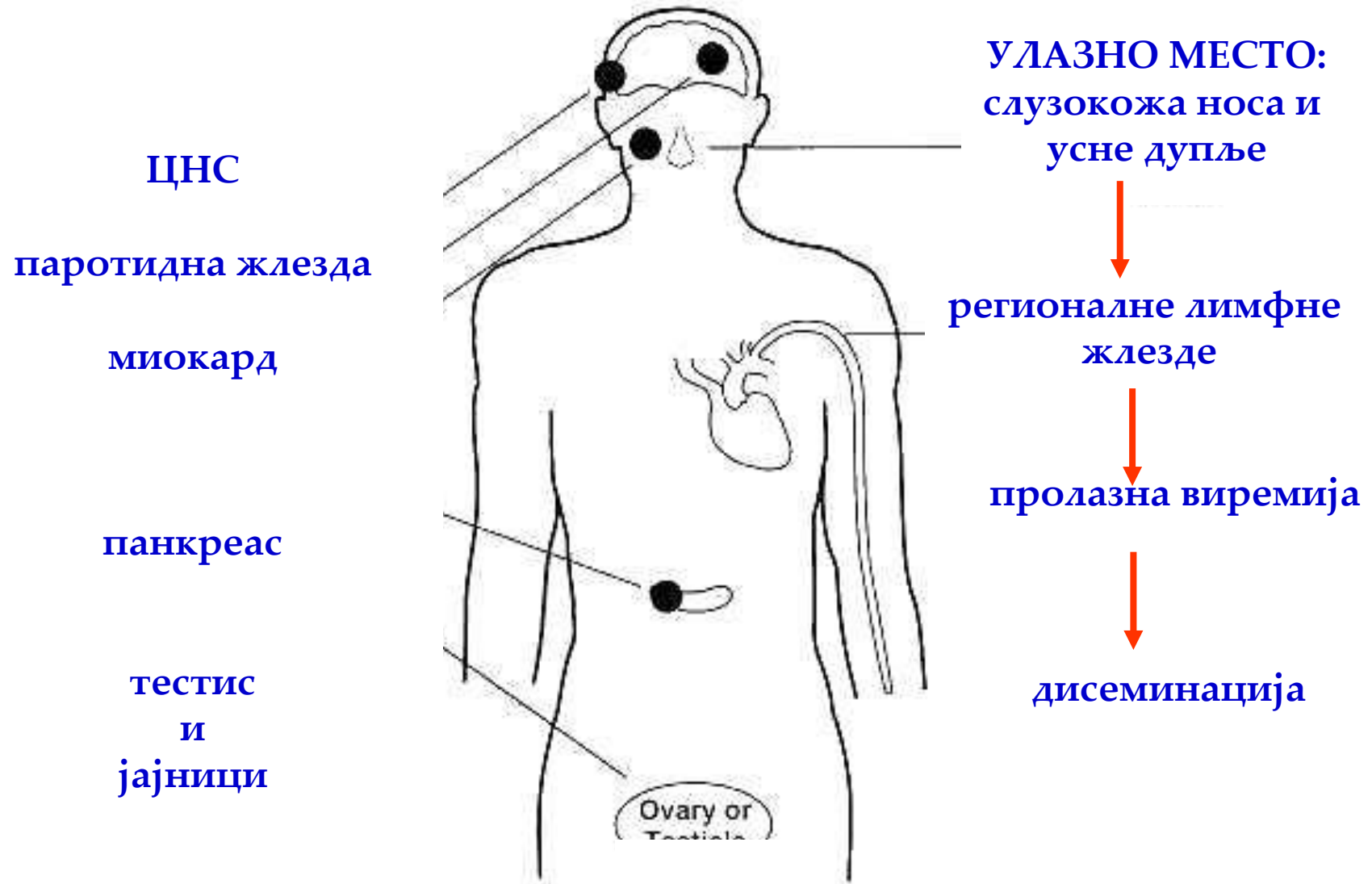
# Митрс вирус

- фамилија *Paramyxoviride*
- геном вируса је једноланчана негативна RNA





# Митрс вирус -патогенеза-



цитотидан ефекат вируса индукује запаљенску реакцију

# Мутрс вирус -клиничке манифестације-

- пљувачне жлезде: паротитис (заушке)
- ЦНС: менингитис, енцефалитис
- панкреас: *pancreatitis*
- тестиси: *epididymo-orchitis*
- јајници: *oophoritis*

Ређе компликације: *myocarditis*

оток пљувачних жлезда,

вирус је у пљувачки 7 дана пре и 9 дана  
после појаве симптома



# Дијагноза и превенција

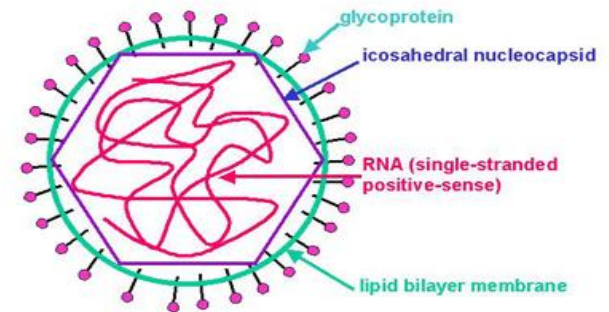
- изолација вируса (пљувачка, урин, ликвор)
  - доказивање вируса (IF)
- 
- MMR вакцина (Mumps-Morbilli-Rubella)

# Фамилија *Togaviridae*, род *Rubivirus* *Rubella* вирус

Изазивач **благе осипне болести деце и одраслих** (првобитно сматрана формом малих богиња) и **тешких конгениталних инфекција**

- Несегментирана позитивна RNA
- Омотач
- Икозаедарна симетрија
- Један антигенски тип

RUBELLA VIRUS



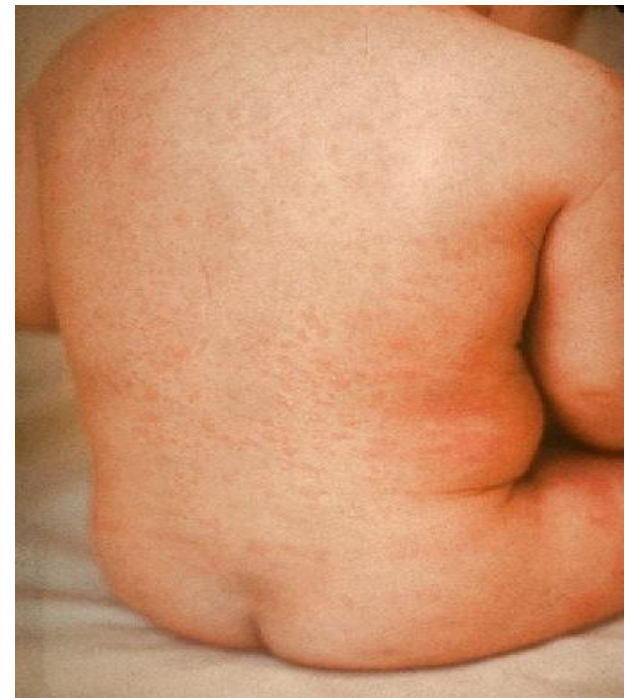
# *Rubella* вирус

## -етиологија и патогенеза-

- Човек је једини домаћин
- Периодичне епидемије у невакцинисаним популацијама
- Прележана инфекција оставља доживотни имунитет
- Преноси се аеросолом
- Улазно место је слузокожа ГРТ
- Примарна репликација у епителу ГРТ и регионалним лимфним чворовима
- Виремија (до појаве оспе) и дисеминација
- Болест има бенигни ток

# *Rubella* вирус -клиничке манифестације-

- Ниска температура, бол у грлу, лимфаденопатија (ретроаурикуларна)
- Осип се јавља након инкубације од 2 недеље (појављује се у време нестанка вируса из крви и појављивања специфичних антитела, **имунски комплекси**)
- Осип почиње на лицу и траје до 5 дана
- Одрасле особе могу имати артралгије



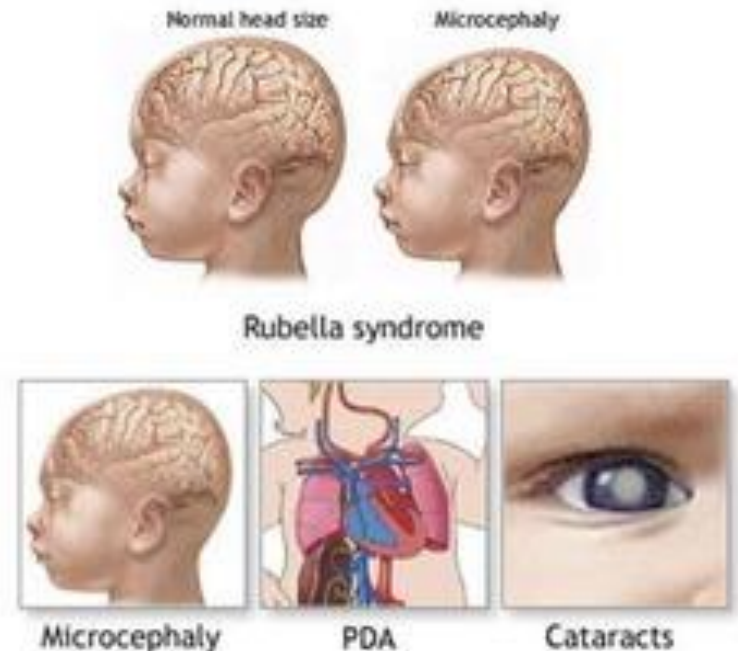
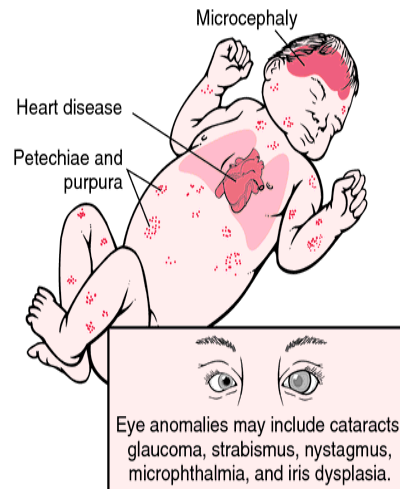


# *Rubella* вирус -компликације-

- Компликације ретке.
- Енцефалопатија - 6 дана након појаве осипа.
  - (главобоља, повраћање, укочен врат, конвулзије)
  - Потпуни опоравак
- Друге компликације изузетно ретке орхитис, неуритис, паненцефалитис
- **Прогресивни рубела паненцефалитис**
- Ретко обољење ултимативно се завршава смртним исходом
- Обично удружен са конгениталном рубелом

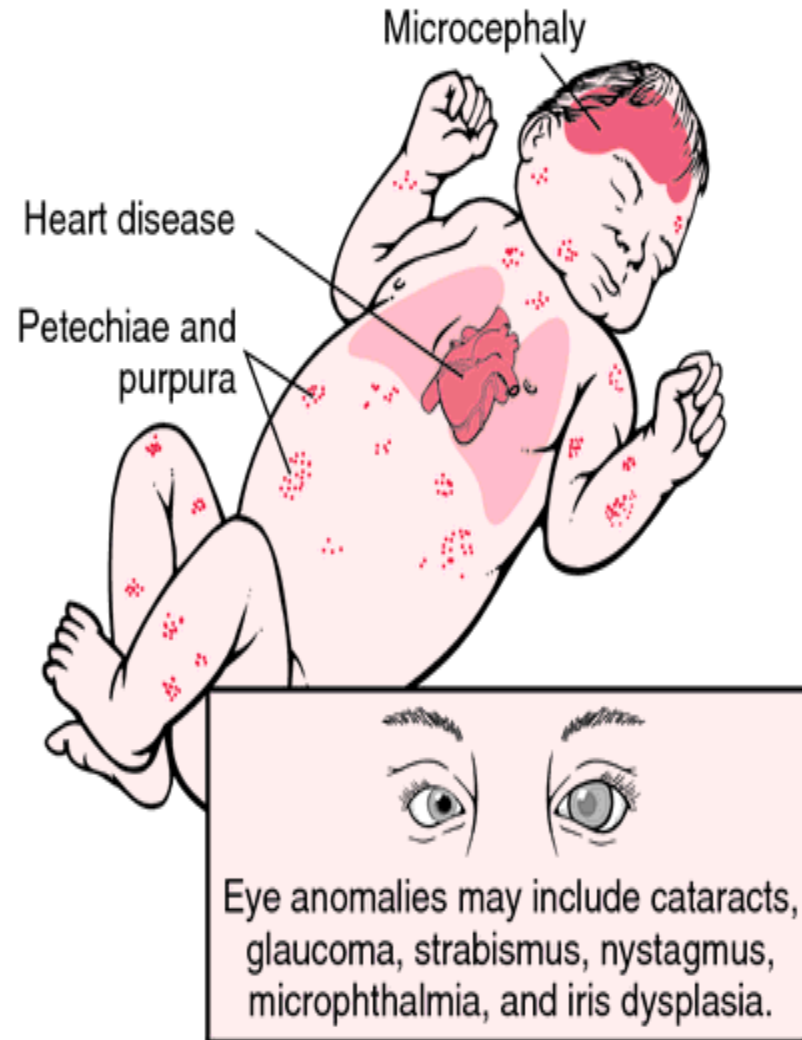
# Конгенитална рубела

- Губитак слуха
- Дефекти срца (дуктус артериозус)
- Очни проблеми ([катаракта](#), глауком, микрофталмија)
- Неуролошки проблеми (ретардација, [микроцефалија](#))
- Тромбоцитопенијска пурпура
- Хепатомегалија
- Спленомегалија



# Конгенитална рубела

- Ризик је највећи у првим недељама трудноће
- Код неимунизованих мајки инфекција у првом триместру у 80% случајева даје секвеле
- Вирус инфицира плаценту, а затим и фетус
- Вирус перзистира у организму и годину дана након рођења - назофарингеални секрет, урин, фецес
- У 20% случајева се јављају додатне компликације као дијабетес, недостатак хормона раста, очне лезије



# Дијагноза и превенција

- 50% инфекција пролази асимптоматски
- Развијена болест често пролази недијагностикована
- Други вируси дају сличне клиничке манифестације
- parvovirus, arbovirus, enterovirus-picornavirus, adenoviruses, EBV
- Изолација вируса
- Серологија (IgM)

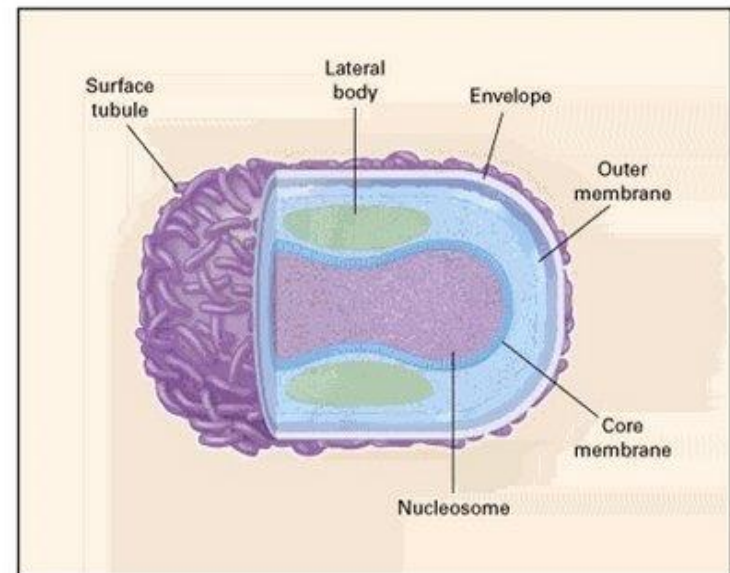
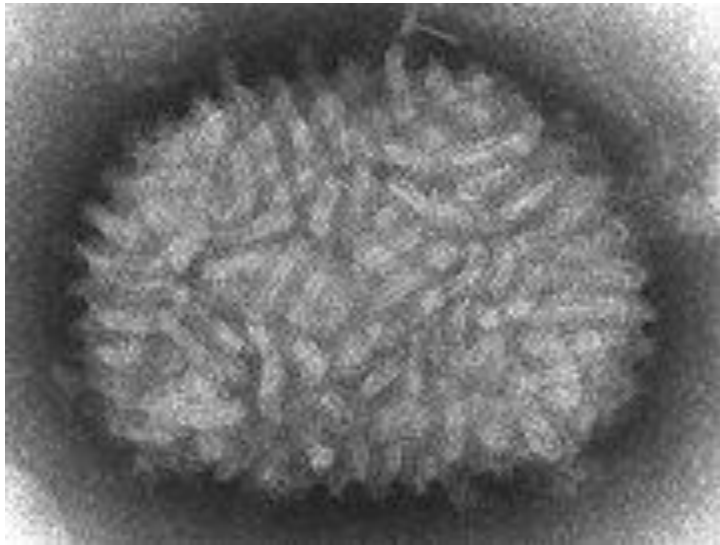
- Жива-атенуисана вакцина
- Доживотан имунитет - један серотип А
- Важно је да се жене вакцинишу пре прве трудноће
- Вакцина је контраиндикована код трудница
- Ако је оболела трудница IgM позитивна- прекид трудноће



# Фамилија *Poxviridae*

## *Variola* вирус

- Највећи и најкомплекснији вируси
- Могу се видети светлосним микроскопом
- Комплексна симетрија, овални облик
- Језгро и латерална тела
- На спољашњој површини шиљци



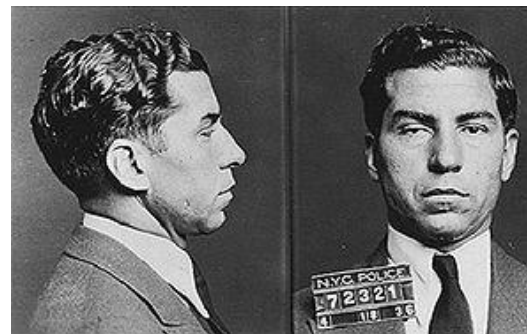
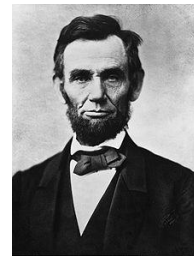
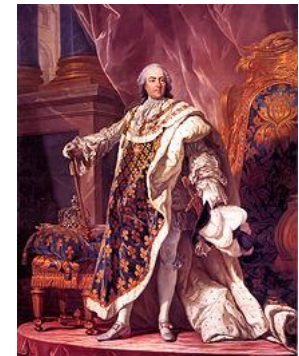


# *Variola* вирус



- Изазивач великих богиња (*Variola vera*, smallpox)
- Египатске мумије 3000 год. пне
- Први писани извори – Кина 1122 год. пне, Индија 1500 год. пне
- Европа – VII век
- Јужна Америка – XVI век
- Северна Америка – XVII век
- XVIII век – ендемска болест у целом свету

- Рамзес V
- Петар II
- Хенри VIII
- Елизабета I
- Мери од Шкотске
- Луј XV
- Моцарт
- Бетовен
- Џорџ Вашингтон
- Бик који седи
- Абрахам Линколн
- Лаки Лућано



# *Variola* вирус

- Човек је једини резервоар вируса
- Вариола је врло контагиозно обољење
- Вирус је стабилан у спољашњој средини, може дуго опстати на одећи или другим предметима и изазвати инфекцију
- Најчешће се преноси респираторним путем
- Прележана вариола оставља трајни имунитет

# *Variola* вирус -патогенеза-

- Улазна врата су мукозне мембране горњег респираторног тракта
- Примарна мултипликација у регионалном лимфном ткиву
- Пролазна виремија и инфекција ћелија Мо/Мф свуда у организму
- Секундарна мултипликација у ћелијама Мо/Мф
- Секундарна, интензивнија виремија
- Клинички манифестна болест

# *Variola* вирус

## -КЛИНИЧКА СЛИКА-

- Инкубација траје око 12 дана
- Почетак болести је обично нагао
- Висока температура, грозница, малаксалост, болови у мишићима, главобоља
- Макулопапулозна оспа се најпре јавља на букалној и назофаренгиалној слузници, а затим и на лицу и телу





# *Variola* вирус

## -КЛИНИЧКА СЛИКА-

- Карактеристична дистрибуција лезија – највише су изражене на лицу, а ређе на труп
- Промене на кожи почињу у виду **макула**, које прелазе у **папуле**, а затим у **везикуле**
- У другој недељи болести промене прелазе у **пустуле**, некад хеморагичне
- Осушене пустуле прелазе у **крусте** које пролазе остављајући **ожиљке**
- Сличне промене се јављају и на слузокожи усне дупље и горњег дела респираторног тракта





# *Variola* вирус

## -КЛИНИЧКА СЛИКА-

- Клиничка слика вариоле, ток и исход зависе од вируленције вируса и имунског статуса оболелог
- Болест се може манифестовати као:
  - ❖ Вариола мајор – тежа форма болести, смртност 30-50%
  - ❖ Вариола минор – блажи облик болести, морталитет <1%
  - ❖ Пурпура вариолоса – хеморагични тип, висок морталитет
  - ❖ Малигни тип – лезије у равни коже које се спорије развијају, висок морталитет

# Дијагноза и превенција

- Узорак из кожних лезија
  - Идентификација антигена из лезија
  - Доказивање антитета у крви
- 
- Метисазон је једини хемотерапеутик од значаја против Поксвируса, међутим ефикасан је у профилакси, али не и у лечењу већ постојеће болести
  - Вакцина
  - Сматра се да је 1977. године вирус искорењен
  - Људи се више не вакцинишу против овог вируса, тако да се сматра да би се он могао користити као биолошко оружје

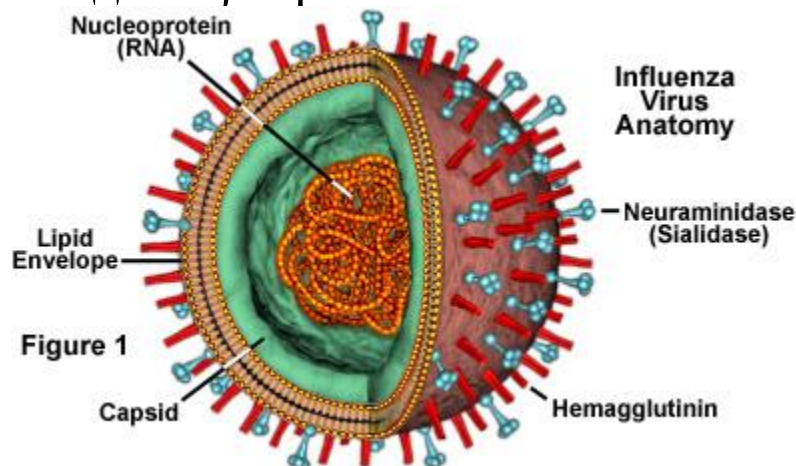
# Фамилија *Orthomyxoviridae*

## *Influenza* вирус

- RNA геном вируса Influenza A састоји се од 8 сегмената који кодирају 12 протеина
- Вируси Influenza тип B или C се доста разликују од вируса Influenza тип A (као и међусобно)
- Омотач вируса је липидна двослојна мембрана која води порекло од ћелије која “производи вирус” у коју су инсертовани вирусни хемаглутинин-**HA** и неураминидаза-**NA**
- Само Influenza A вируси имају подтипове, на основу варијације HA и NA молекула. Тренутно је регистровано 16 HA и 9 NA подтипова.

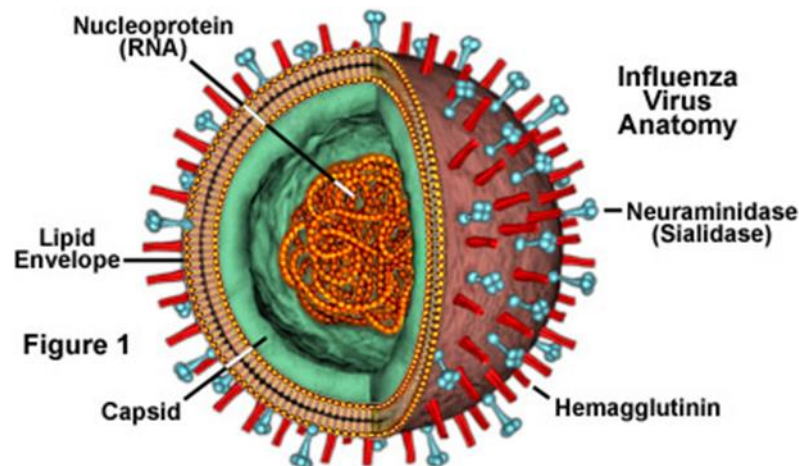
# Хемаглутинин

- Хемаглутинин је гликопротеин
- Пролази кроз липидну мембрану тако да се већи део (глава), који садржи бар 5 антигенских домена, презентује на спољашњој површини
- Хемаглутинин је укључен у **везивање вируса за рецепторе** на ћелији домаћина и **главни је антиген за неутралишућа антитела**
- НА је лиганд који се везује за сијалинску киселину (*N*-ацетил неураминску киселину) и индукује пенетрацију унутрашњег дела вирусне честице, тако што се фузионише са мембраном
- Његова варијабилност је одговорна за континуирану еволуцију вируса и појаву епидемија и пандемија грипа



# Неураминидаза

- Неураминидаза (NA или N) је такође гликопротеин, који се налази на површини вируса
- Молекул NA презентује свој главни део на спољашњој површини вируса, пролази кроз цео липидни двослој и има мали реп у цитоплазми
- NA је одговорна за **ослобађање вириона-потомака са површине ћелије** и **продирање вируса кроз муцински слој респираторног епитела**. Такође је **значајан антиген вируса инфлуенце**



# *Influenza*



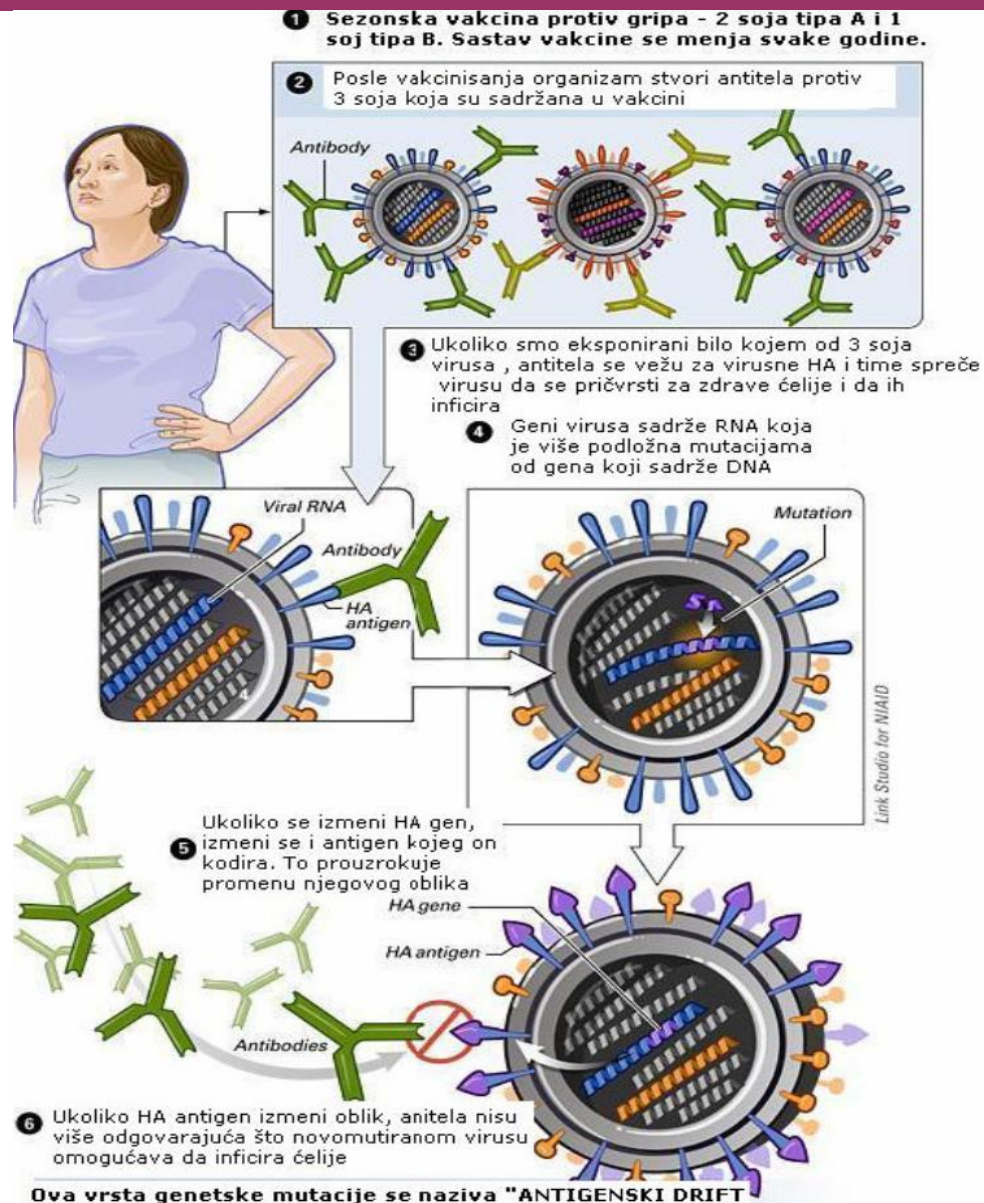


# Антигенски дрифт

- Нови епидемијски сојеви инфлуенце А јављају се сваких 1-2 године, стварањем одабраних тачкастих мутација на два површинска гликопротеина: хемаглутиниру (HA) и неураминидази (NA).
- Имунски одговор на HA/NA антигене подразумева производњу неутралишућих антитела, што је основа за резолуцију инфекције и стварање имунитета у популацији.
- Варијације антигена настале овим мутацијама онемогућавају везивање неутралишућих антитела, те такви промењени сојеви могу да избегну одбрамбене механизме домаћина, што омогућава да се нови сој вируса шири у неимуној популацији.
- Ове мутације представљају молекуларно објашњење за сезонске епидемије инфлуенце током зиме у умереним климатским зонама.
- Овај феномен назива се **антигенски дрифт** или **антигенски отклон**.

# Антигенски дрифт

- Антигенски дрифт је последица мутација HA и NA протеина
- Антигенски дрифт је одговоран за настанак епидемије

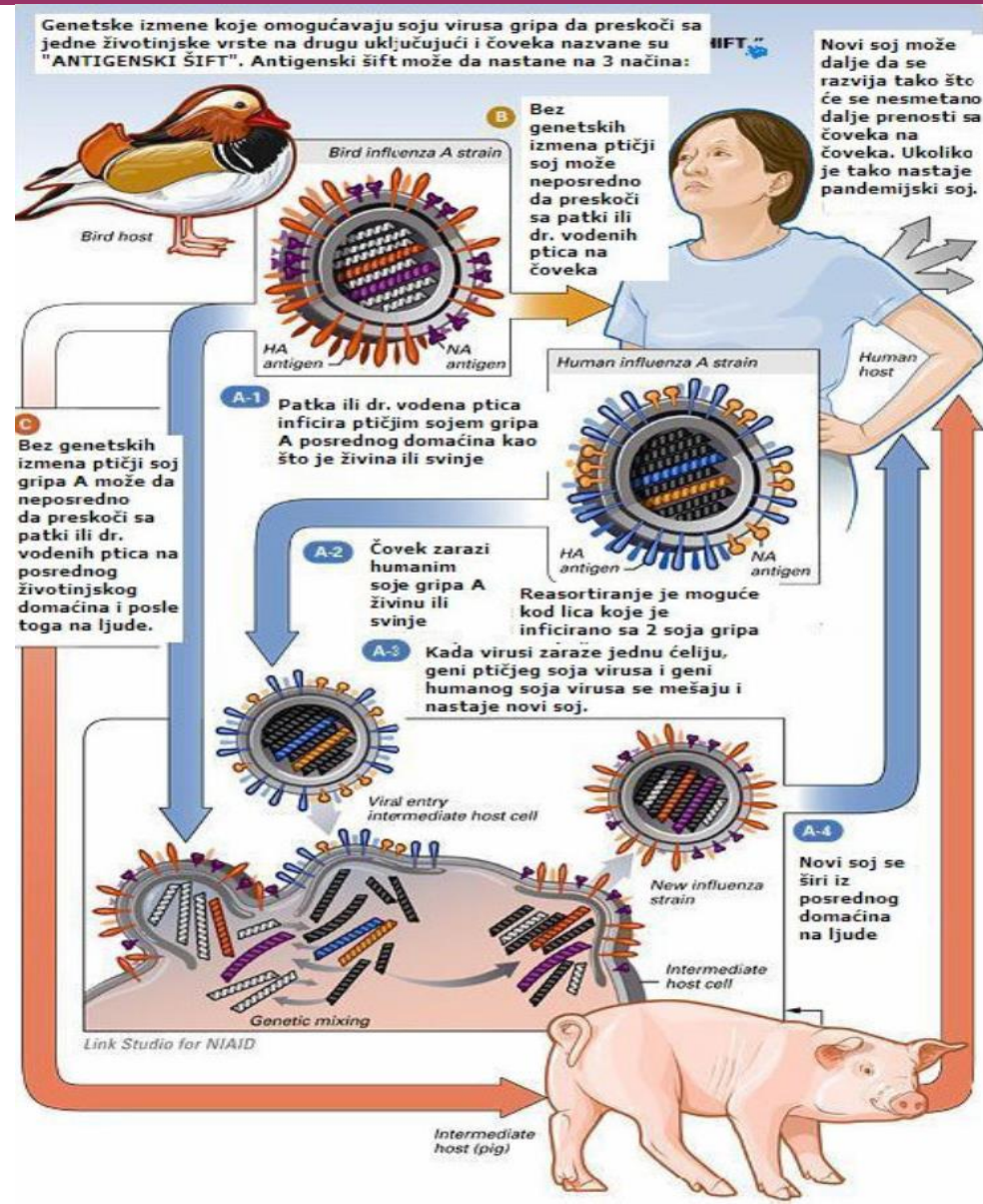


# Антигенски шифт

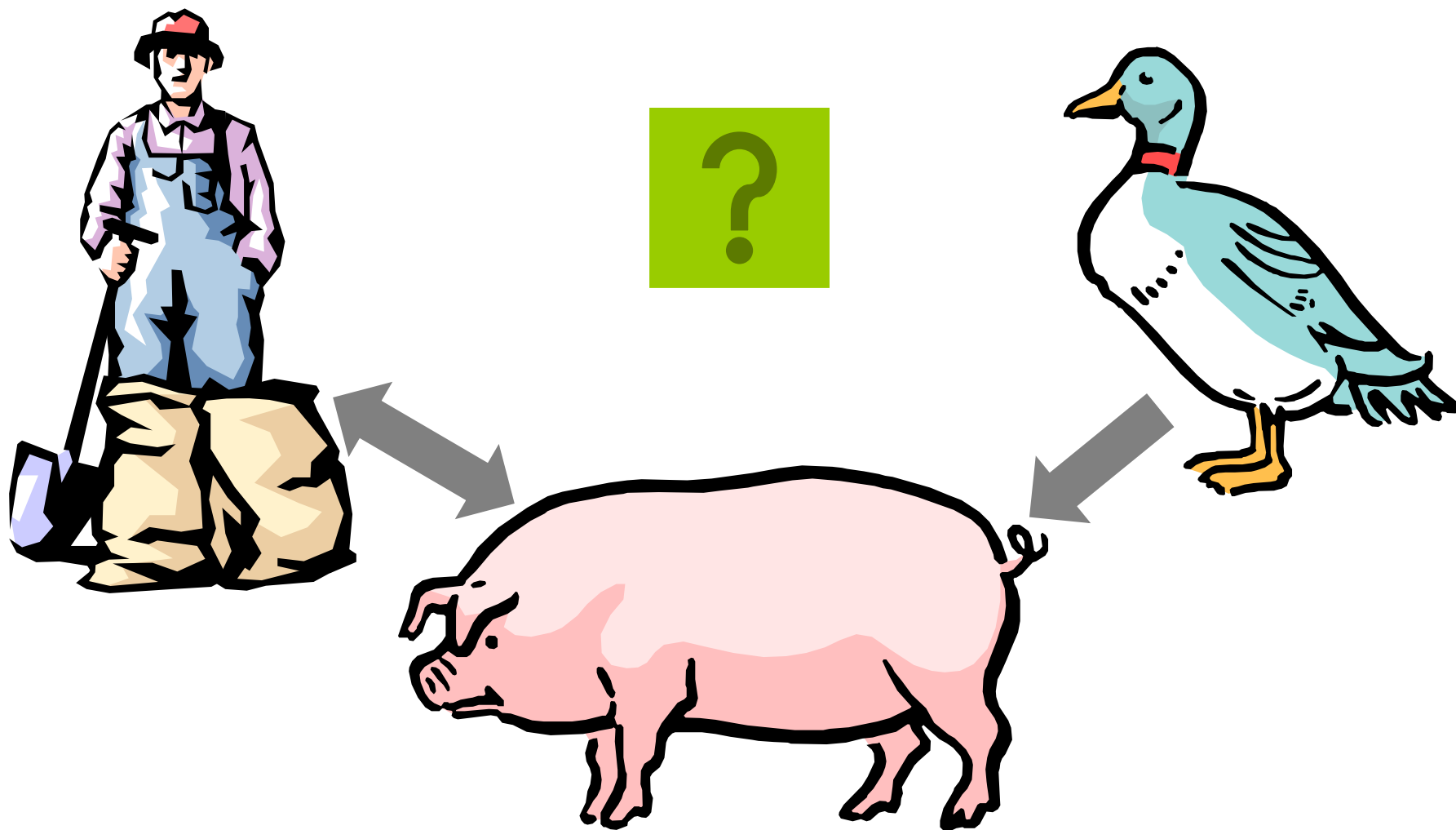
- Антигенски шифт или антигенски помак је последица одабира нових HA/NA протеина из природне популације и одговоран је за настанак пандемија
- Ова промена резултује појавом нових HA/NA протеина и може се догодити услед:
  - преуређивања сегментираног генома два родитељска вируса
  - постепене мутације једног животињског вируса.
- Да би настало преуређивање, и вирус кандидат за нову пандемију, обично птичјег порекла, и већ циркулишући људски вирус, тј. H3N2 или H1N1, морају да инфицирају исту ћелију домаћина (свиња).
- Унутар ћелије, гени оба вируса се размењују, на пример када се H1 замени са H5, што резултује настанком новог вируса.

# Антигенски шифт

- Антигенски шифт је последица одабира нових HA/NA протеина из природне популације
- Антигенски шифт је одговоран за настанак епидемија и пандемија



Где настају “нови” НА и НА?





# Антигенски шифт

- Крајем првог светског рата, око 50 милиона људи је умрло од од Шпанског грипа, а милиони су имали тешку форму болести. Током пандемије 1918, Influenza A вирус, **H1N1** подтип постао је и остао доминантан до 1957
- Током наредних 11 година, од 1957 до 1968, циркулише **H2N2** вирус (Азијски грип)
- Од 1968, Хонг Конг подтип (**H3N2**) постаје доминантан. H1N1 вирус се поново појављује 1977 и циркулише заједно са H3N2 вирусом до данас
- 1968., нов HA (H3) заменио је H2 HA, и PB1 ген је такође промењен. Вероватно су ова два гена преузета из птичјег грипа, док су преосталих 6 гена из H2N2.
- Априла 2009., појавио се нови H1N1 вирус, кога је Светска Здравствена Организација прогласила пандемијским. Овај **пандемијски H1N1** вирус такође је настао прераспоређивањем (реаранжирањем) пет гена из свињског вируса (укључујући HA и NA), два гена из птичјег и један ген хуманог вируса Influenza-e.



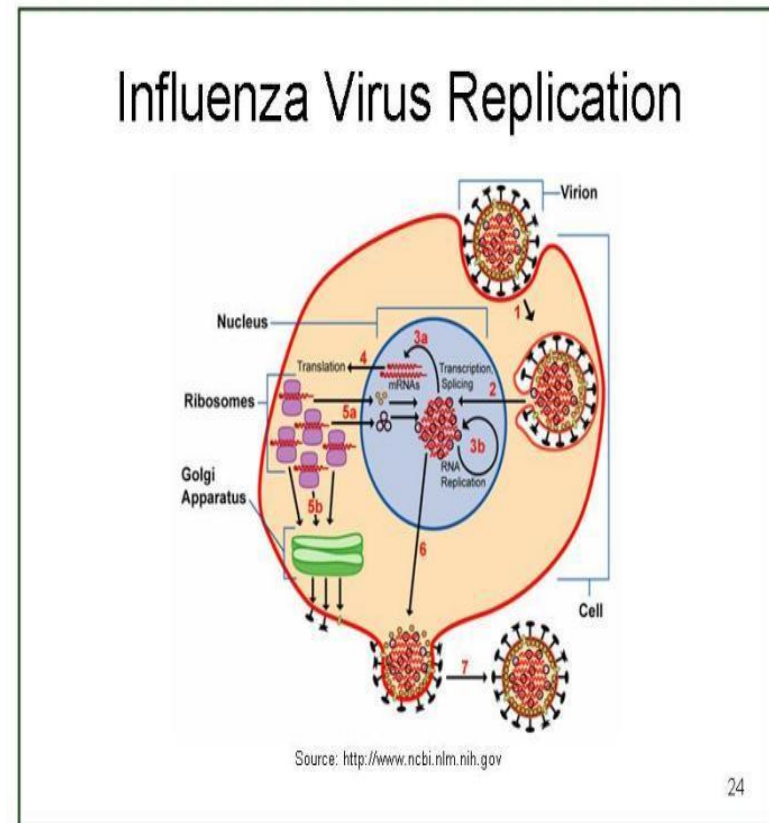
# Начин преношења и ширење

- Флигеовим капима и директним контактом
- Вирус инфицира слузницу горњих и доњих партија респираторног тракта
- Виремија и инвазија ткива ван респираторног тракта су ретке.
- Прво инфицира ћелије без цилија
- Специфичан рецептор је терминална сијалинска киселина везана за галактозу



# *Influenza* вирус -ширење и умножавање-

- Везивање НА за специфични рецептор → улазак вируса у ендоцитозну везикулу → спајање вирусног омотача и везикуле
- М2 → улазак  $H^+$  јона из везикуле у унутрашњост вируса → скидање омотача вируса и ослобађање вирусних генских сегмената
- Ове процесе инхибирају амантадин и римантадин
- Улазак у једро → транскрипција и репликација RNA *Influenza* вируса
- Склапање и пупљење вирусних честица кроз цитоплазматску мембрану



# *Influenza* вирус -оштећење ткива-

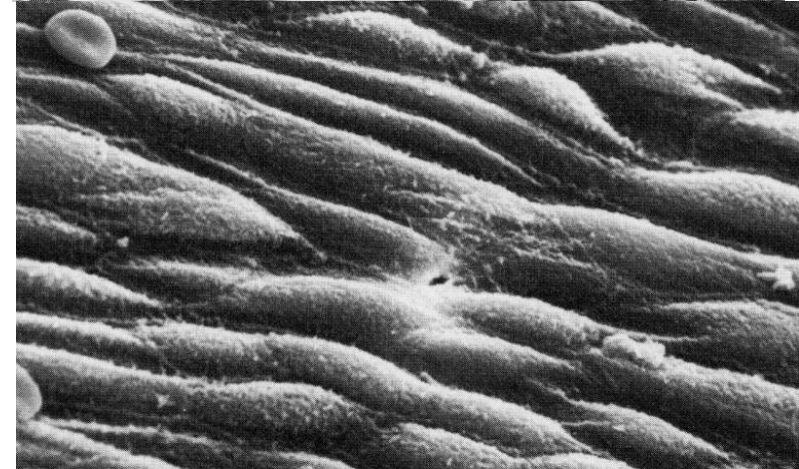
- Нарушена је функција респираторног епитела самом инфекцијом
- Едеми као последица запаљења
- Инфилтрација мононуклеара у Lamina propria-у
- Хеморагија и безвадушна плућа и некротизирајући трахеобронхитис и бронхиолитис
- Директан цитопатогени ефекат
- Компликације
  - примарна вирусна пнеумонија
  - секундарна бактеријска пнеумонија и запаљење средњег уха
  - Рејов синдром- едем мозга и масна дегенерација јетре

# Компликације- оштећење епитела

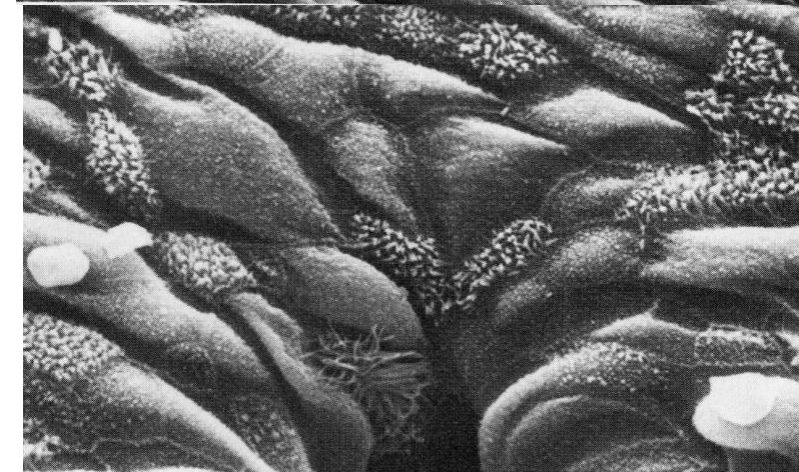
нормална трахеална мукоза



3 дана након инфекције



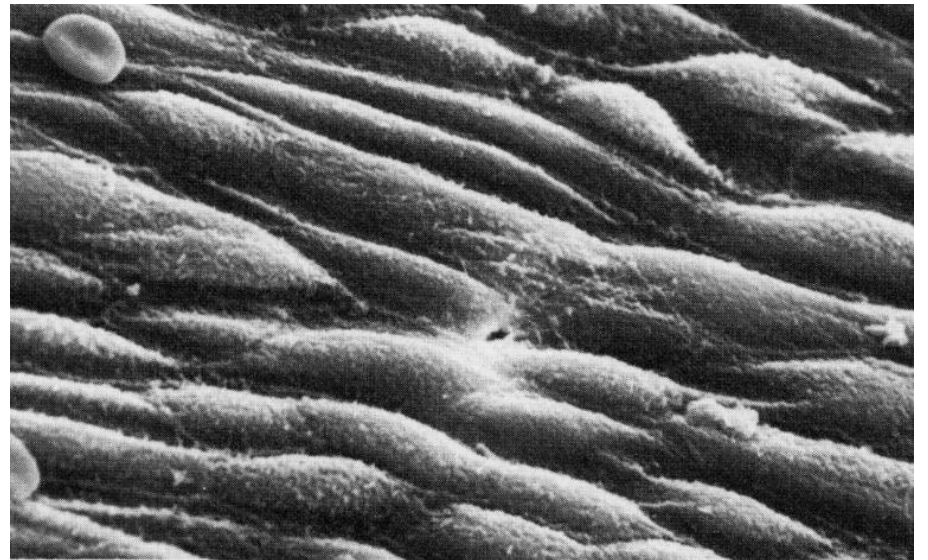
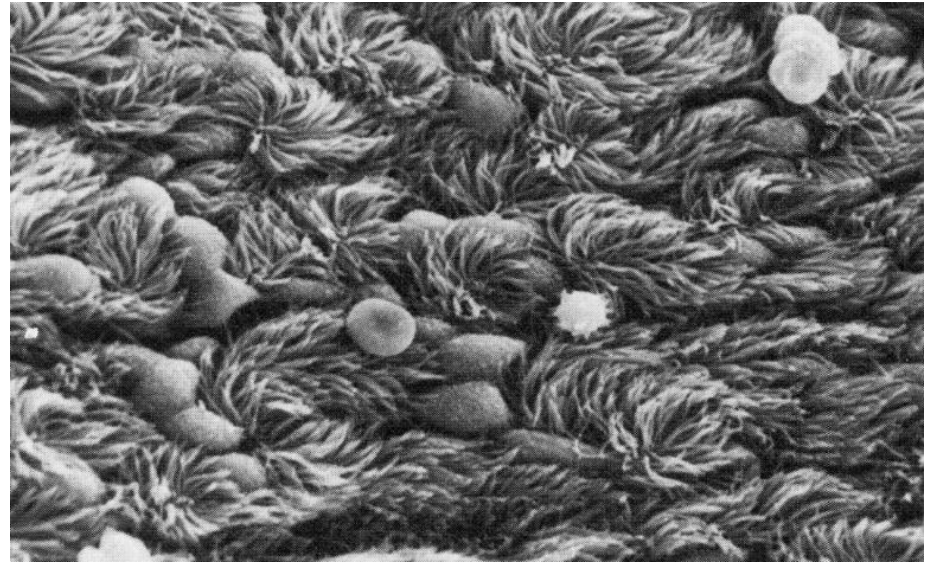
7 дана након инфекције





# оштећен епител

- Смањена способност уклањања микроорганизама
- Повећан ризик од бактеријских инфекција
- Веома ретко виремија



# Дијагноза, терапија и превенција

- Изолација вируса из клиничких узорака, укључујући спутум и брис носа и ждрела
  - Детекција антигена, RT-PCR за детекцију вирусне RNA
- Грип се често лечи само симптоматски
  - Амантадин и римантадин су ефикасни само против Influenza A вируса
  - Инхибитори NA као што су оселтамивир и занамивир су ефикасни у терапији и Influenza A и B вирусних инфекција, а могу се користити и профилактички
  - Инактивисана је третирана формалдехидом. Вакцине се инјектирају интрамускуларно и ниво ефикасности је 60-90% код здраве деце и одраслих. Инјекција може проузроковати локалну реакцију, док инактивисана вакцина не може да изазове симптоме налик грипу
  - Жива, атенуисана вакцина индукује локалан одговор на слузокожи, јер се апликује назалним спрејом.