

Caractere generale

Infectia cu virus poliomieltic

Se transmite pe cale digestivă. Se replică la nivelul tubului digestiv. Are loc viremie și infecție a SNC. Poliomieltita poate fi spinală sau bulbară.

În 55 un vaccin antipolio inactivat. În 62 un vaccin antipolio viu atenuat.

Variola

incubație, macule, papule, vezicule, pustule, cruste, cicatrici

Variolizare: producerea de imunitate împotriva variolei. Vaccinia este un virus înrudit cu variola. Variolizarea presupune inocularea cu vaccinia la pacienții sănătoși pentru a-i proteja de variola.

Nu are rezervor animal, imunitatea e pe viață, are un singur serotip, contagiozitatea e doar în perioada simptomatică. Are un vaccin eficient.

Virusul variolic este încadrat taxonomic în familia Poxviridae, subfamilia cordopoxvirinae ce conține trei genuri de interes medical:

- orthopox: variola-vaccinia
- parapox (virusul paravaccinal): infectează accidental omul determinând leziuni cutanate nodulare respectiv papulo-vezicale pe mâini și pe față
- molluscipox (molluscum contagiosum): ce produce noduli sau veruci cu centrul ombilicat fiind transmis prin contact direct și pe cale sexuală.

Este un patogen oportunist important la pacienții HIV pozitivi cu imunosupresie severă.

Între speciile genului Orthopoxvirus există similitudini antigenice, ceea ce explică crossimunizarile și protecția încrucișată.

Virusul variolic este un agent infecțios cu potențial bioterorist. Are atât diseminare aerogenă cât și diseminare secundară datorată transmiterii interumane, timp de aproximativ 3 săptămâni (de la apariția leziunilor cutanate până la dispariția lor completă). Infecția are o rată mare a mortalității.

Majoritatea populației este susceptibilă la infecție pentru că în urma eradicării variolei, vaccinarea în masă a fost stopată din 1980. Virusul crește foarte bine pe culturi de celule astfel încât cantități mari pot fi produse relativ ușor deși numai două laboratoare dețin stocuri de virus variolic.

Caractere generale virusuri

1. parazitism strict intracelular: datorat dependenței de sursele de energie ale celulei (virusurile nu au mitocondrii) și de mecanismele de sinteză proteică (nu au ribozomi) ale celulei parazitare. Are mecanism de înmulțire numit replicare virală, produsă numai pe culturi de celule
2. talie nanometrică; structura simplă. Se vizualizează doar la MEC. Dar există și virusuri mari: nucleocitoplasmice AND (poxviridae)
3. insensibile la antibiotice
4. organizare simplă dictată de codificarea informației genetice de o specie unică de acid nucleic: ARN la ribovirusuri și AND la dezoxiribovirusuri.

Structura virusului

- genomul viral: e format doar din ADN sau ARN. Acestea sunt identice cu cele ale omului. Tratamentul afecteaza si acidul nucleic uman. Acidul nucleic este depozitarul infectivitatii virale

- genomul viral codifica proteine structurale care alcatuiesc invelisurile genomului (capsida si anvelopa) responsabile de antigenicitatea virala si proteine reglatorii (cu functie enzimatica), importante in cursul replicarii virale. Numarul proteinelor codificate de genomul virusurilor este foarte diferit.

- proteinele virale: invelisuri: capsida± anvelopa(glicolipoproteica - fabricata din membrana celulei pe care a infectat-o)

Capsida este formata din niste structuri proteice numite capsomere.

Proteinele sunt asamblate de-a lungul acidului nucleic pentru protectia acestuia. Capsida poate sa aiba simetria icosaedrica. Fetele sunt capsomerele, sub forma de hexagon si pentagon. Aceasta aranjare foloseste suprafata minima pentru volum maxim

Capsida este inconjurata la unele virusuri de un al doilea invelis numit anvelopa (peplos), alcatuita din peplomere. Anvelopa este dublu codificata: de genomul viral si de genomul celulei gazda. Anvelopa contine lipide derivate din membrana celulei gazda.

Ciclu replicativ

Este dependenta de o celula gazda, ca sa produca dintr-un virion parental niste virioni identici. Se produce numai in celule susceptibile la infectie virala. Liganzii leaga anumiti receptori celulari, celula devenind gazda de multiplicare.

Fazele ciclului:

1. Faza de eclipsa: adsorbtie, internalizare, decapsidare
2. Faza de crestere logaritmica: sinteza de noi acizi nucleici virali; sinteza de proteine virale timpurii si tardive (structurale)
3. Faza de platou: maturarea proteinelor, asamblarea acizilor nucleici cu proteinele structurale; eliberarea virionilor proeni

1. Virusul recunoaste receptorii si incearca sa patrunda in celula. Invelisurile sunt indepartate si intra in actiune acidul nucleic. Infectivitatea virusului este ecranata. In aceasta eclipsa au rol doar invelisurile.

Are trei etape:

- adsorbtia: virusul trebuie sa se apropie de celula si sa intre in ea; presupune legarea de receptori. Multe dintre virusuri folosesc coreceptori care sunt adjuvanti. Pentru virusuri anvelopate se face un model in punte. Pentru virusurile neanvelopate se face modelul creasta canion. Modificarile conformationale in structura glicoproteinelor permit legarea de coreceptori cu modularea tropismului viral. Receptorii sunt de inalta afinitate si de joasa afinitate

- internalizarea: virusul e in contact cu celula tinta. se apropie si coreceptorii si se creaza o fuziune (mixare intre anvelopa virala si membrana) producandu-se fuziunea intre cele doua celule. Pentru virusuri neanvelopate se face endocitoza (viropexie). Incorporeaza virionul care face o vezicula.

- decapsidarea: eliberarea genomului viral in celula. Este un proces simultan cu internalizarea in care intervin proteaze celulare. In absenta acestor proteaze celula este nesusceptibila sau doar partial permisiva la infectia virala.

2. Replicarea genomul viral si toate efectele vor fi realizate de genomul viral care isi creste cantitatea. Fidelitatea replicarii este mai mare la virusurile ADN comparativ cu cele ARN.

Are loc:

- sinteza proteinelor timpurii (enzimatice)
- sinteza genomului progen
- sinteza proteinelor tardive (structurale)

Replicarea ADN:

- intranuclear
- mediata de polimeraze celulare – dependenta replicarii de ciclul celular
- fidelitate mare a transcrierii

Din genomul ADN

Se face replicare semiconservativa a ADN viral.

O copie a unei gene din ADN este creata. Copia, stocata in ARNm, functioneaza ca o amprenta pentru proteina. ARNm este asamblata impreuna cu cele doua subunitati ale ribozomului. ARNt interactioneaza cu ARNm pentru a se conecta prin codon-anticodon. La nivel ribozomal, ARNt se asociaza cu ARNm, prin corespondenta codon-anticodon. Se porneaza o legatura peptidica intre aminoacizi. Proteina se muta mai la dreapta pentru a face loc urmatorului ARNt care va crea o noua legatura. Apoi lantul de aminoacizi este impachetat pentru a forma o proteina.

Replicarea ARN

Se face printr-un intermediar replicativ dublu spiralat, mediata de polimeraze virus - codificate.

Virusuri ARNss +

- au genom parental ARNm cu debutarea replicarii prin traducerea de proteine
- ARNm viral nu are structura 5' tipica pentru ARNm eucariot, ci o secventa noncodanta cu care patrunde la nivelul ribozomilor celulari (IRES).
- ARNm viral actioneaza ca un transcript monocistronic poliproteic, ulterior clivat in proteine functionale.

Virusuri ARNss -

- > sunt obligatoriu asociate cu transcriptaza virala
- > au replicare intracitoplasmatica, cu exceptia Orthomixoviridae
- > replicarea ARN are loc printr-un intermediar replicativ dublu spiralat de aceeasi lungime ca a genomului parental mediata de polimeraze virus codificate
- I: are loc sinteza prin intermediul replicazei virale, a spirei complementare ARNss cu polaritate pozitiva, in ARNm
- II: virusul sintetizeaza mai multe ARNm monocistronic sau transcriptele primare sunt prelucrate prin splicing de gazda pentru a rezulta mai multe specii de ARNm monocistronic.

3. Asamblarea virionilor si eliminarea lor din celula. Are trei subfaze:

- maturare
- asamblare
- eliberare

In maturare si asamblare intervin chaperonii care dirijeaza asamblarea post-translationala, impachetarea proteinelor si previn agregarea in structuri nefunctionale a lanturilor proteice nou sintetizate. Sunt implicati in transportul transmembranal

Virioporiinele sunt molecule mici hidrofobe codificate de virus ce oligomerizeaza pori in membranele celulelor infectate.

Eliberarea se face prin inmugurire (virusuri anvelopate) sau prin citoliza (virusuri neanvelopate).

Eliberarea determina efectelor citopatice:

- sincitial: HIV, v. Rujeolos, VRS
- picnotic litic: enterovirusuri
- incluzionar: intranuclear acidofil, bazofil; intracitoplasmatic acidofil.

Patogenia infectiilor virale (evolutia ciclica a virozelor)

- transmitere orizontala sau verticala
- la poarta de intrare se produce replicarea primara: incubatie
- diseminarea sistemica: viremica sau septinevritica: apare initierea raspunsului imun: faza prodromala
- replicare secundara la nivelul organului tinta: faza de stare
- dezvoltarea raspunsului imun: convalescenta-vindecare sau persistenta: latentă, cronicizare, transformare

Clasificarea baltimore: strategia expresiei genelor

- ADN dublu spiralat: herpesvirusuri, poxvirusuri
- ADN simplu spiralat: parvovirusuri
- ARN dublu spiralat: reovirusuri
- ARN simplu spiralat (+ 5'-3'): picornavirusuri, togavirusuri; este direct infectios
- ARN simplu spiralat (- 3'-5'): orthomyxovirusuri, rhabdovirusuri
- ARN simplu spiralat RT (retrotranscriptaza): retrovirusuri - HIV
- ADN dublu spiralat RT: hepadnavirusuri VHB

Imunitatea antivirala

Calea viremica este insotita de trecerea prin ganglionii santinela (aici se incearca oprirea diseminarii). Ex: rabia disemineaza pe cale septinevritica.

Prodrom: simptom clinic cand intra in procesele de aparare, sistemele nespecifice.

Raspunsul imun nespecific (innascut):

- efectori umorali: interferoni
- efectori celulari: celule NK

Raspunsul imun specific (dobandit)

- efectori umorali: anticorpi - limfocite B
- efectori celulari: celule imunocompetente - limfocite T/APC

Interferonii:

Sunt citokine secretate de celulele infectate viral:

- alfa: este secretat de leucocite si alte celule
- beta: este secretat de fibroblasti
- delta: este pentru celulele hepatice si epiteliale
- gama: este antitumoral

Au receptori PRR (pattern recognition receptors). Acestia sunt legati de membrana si sunt TLR (toll - like receptors).

Efectele biologice ale IFN:

- antiviral, specific de specie, nespecific fata de virus
- anticelular: inhiba diviziunea celulelor normale si canceroase
- imunomodulator: stimuleaza sau inhiba actiunea altor citokine

Cuplarea IFN la receptori recruteaza tirozinkinaze din familia Janus care fosforileaza proteinele citoplasmatiche STAT. Creste transcriptia producand aparitia unor semnale la nivel nuclear pe genele producatoare de IFN pentru oprirea infectiilor virale. Acestea migreaza in nucleu activand genele inductibile de interferon.

Celulele NK

Actioneaza optim in medii cu concentratii crescute de IFN, cooperand cu acestia. In citoplasma are granule cu enzime pentru distrugerea/degranularea celulelor anormale:

- granule cu porfirine: formeaza pori
- granule cu granzime: distrug membrana

Pe ele exista receptori activatori si inhibitori ai degradarii. Cand exista liganzi pe suprafata celulelor, autnci celula e normala. Cand ceva se transforma, atunci celula este anormala.

Raspunsul imun specific: exista celule imunocompetente ce prezinta receptori pentru determinatii antigenici:

Limfocitele B

Recunosc epitopi conformationali. Au structura in forma de Y cu o zona balama, asemanatoare imunoglobulinei. Odata activate vor determina proliferare clonala. Ele capteaza antigenul solubil, nu si pe cel corpuscular. Nu necesita APC pentru declansarea lor.

Dupa stimularea antigenica, LB parcurg etapele ciclului celular asemanator cu LT -> limfoblastii B care au un nr crescut de molecule MHC2 ceea ce le face APC.

Limfocitele T

Au o structura fara zona balama. Recunosc epitopii liniari. Sunt de trei tipuri:

- LTh: CD4+
- LTr: CD4
- LTc: CD8

Pot recunoaste antigenul fara intermediul moleculei MHC.

Recunosc antigenul dupa structura primara a determinantului antigenic, spre deosebire de LB care recunoaste Ag dupa structura spatiala.

Activarea limfocitelor T se desfasoara in doua etape:

- Ag independenta: are loc stabilirea unor contacte extinse si intime intre suprafetele membranelor ale APC si LT.

- Ag dependenta: stabilirea unor legaturi intre complexul epitop-MHC de pe suprafata APC si binomul TCR-CD4 sau TCR-CD8 de pe suprafata LT.

In cursul raspunsului imun primar intervine IgM cu structura pentamerica ce dau un raspuns rapid. Sunt cele mai active Ig in activarea complementului pe calea clasica. Au actiune aglutinanta pe bacterii si virusuri.

In cursul raspunsului imun secundar intervin IgG cu structura monomerica. Au rol in activarea complementului pe cale clasica si in realizarea imunitatii pasive a copilului nou-nascut.

In cursul raspunsului imun local intervine IgA: forma n=monomerica secretata la nivelul mucoaselor sau in lapte.

Anticorpii sintetizati de plasmocite (limfocitele B activate), actioneaza asupra virionilor liberi extracelulari prin virus-neutralizare. Legarea structurilor superficiale (anvelopa,capsida) ale virionilor, produce modificari conformationale si impiedica adsorbtia, internalizarea si decapsidarea virala, fara eliberare de ADN/ARN; se vor forma complexe antigen-anticorp.

Complexele antigen anticorp activeaza calea clasica a complementului si determina citotoxicitate celulara mediata de anticorpi.

Proteinele virale (mai ales cele din anvelopa sau capsida) nu sunt recunoscute ca atare de TCR, ci prin clivare in peptide, unele vor avea rol determinant in protectie - epitopi dominanti.

Efactorii RIC:

Sunt reprezentati de APC: (LB, celule dendritice, macrofage), LTh (CD4) si LTc (CD8). Epitopii se vor alipi de limfocite.

Celulele dendritice preiau antigenele virale, le iau in structura, disemineaza in sange, de unde ajung in ganglionii limfatici la LT. Celulele dendritice sunt mature, proceseaza si segmenteaza Ag virale si le exprima la suprafata intr-o nisa realizata de MHC; astfel LT naive pot recunoaste antigenele.

Recunoasterea intre Ag si TCR se produce prin fenomenul dublei restrictii.

Fenomenul dublei restrictii:

TCR recunoaste simultan antigenele virale procesate si moleculele complexului major de histocompatibilitate. Lanturi peptidice scurte sunt prezentate de APC intr-o nisa formata din lanturile de proteine care alcatuiesc antigenele MHC.

In fragmentele de MHC, LTh sintetizeaza citokine ce stimuleaza sau inhiba alte celule.

LTc se activeaza cand sunt prezentate Ag cu MHC1 - CD8. LTh se activeaza cand sunt prezentate Ah cu MHC2 - CD4.

LTh1: sunt asociate RIC: toate celulele citotoxice, macrofage, NK. Sintetizeaza fragmentul gama si IL2

LTh2: produc alte interleukine implicate in RIU

LTc: au rol in respingerea grefei

Cand cele 2 tipuri de limfocite s-au secretat produc clone celulare care vor pastra memoria imunologica.

Imunitate:

- pasiva: primim Ag preformati: transplacentar: IgG, seruri umane
- activa: post boala sau post vaccinare

Vaccinul antipolio viu atenuat:

- creste la temperaturi scazute; este o tulpina cu diverse mutatii. Se fac modificari la nivelul ARN si proteinei VP1 ce asigura cuplarea de situs receptor. Baza moleculara a atenuarii este distincta pentru fiecare din cele 3 serotipuri de virus polio. Exista un numar mic de mutatii ce disting tulpina atenuata de serotipul natural.

Vaccinuri vii atenuate:

- Virusuri antigenic inrudite cu agenul etiologic al virozei umane, dar nevirulente pentru om.
- Tulpini virale natural atenuate: prin pasaje seriale la temperaturi suboptimale
- Atenuare in laborator sub selectia unor presori fizici, chimici, biologici

Avantajele vaccinurilor vii:

- induc raspuns imun global (celular, umoral si local)
- raspunsul imun impotriva tuturor antigenelor
- imunogene consecutiv administrarii pe cale naturala
- imunogenitate crescuta dupa prima administrare, imunitate durabila
- capacitate de a disemina de la vaccinati la contactii acestora

Dezavantaje:

- reversie la virulenta
- instabilitate la transport, in absenta frigului
- reactii severe la imunosupresati
- reactogene: grad de atenuare al tulpinilor virale
- interferare de catre virusuri cu care impart acelasi habitat
- contaminarea vaccinului cu agenti criptici din substrat cu potential patogen sau oncogen

Viroze respiratorii

Gripa: febra, astentie, cefalee, mialgii, tuse, faringita, rinita, semne oculare.

Diagnostic virusologic: hemaglutinoinhibarea, recoltare exsudat faringian.

Orthomyxoviridae

Sunt virusuri ARN ss- segmentat, triplu spiralat, unele segmente codifica o transcriptaza. Sunt de tip A, B, C. Sunt anvelopate. Au excrescente: hemaglutinine si neuraminidaza. Alte virusuri care dau infectii virale respiratorii: rhinovirusuri, coronavirus, gripa, parainfluenza, herpesvirus, adenovirus.

Pe baza nucleoproteinei si a proteinei motrice se codifica in A,B,C. Sunt 16 tipuri de HA si 9 de NA.

Hemaglutinina. Are 2 situsuri, unul pentru legare la receptori celulari si unul antigenic. Are si receptori de acid sialic legat cand HA recunoaste receptorul. Recunoasterea de acid sialic este pe celulele ciliate. Se leaga doar daca este clivat segmentul de catre criptaze secretate de celulele Clara (Club). Clivarea HA si activarea infectivitatii produc schimbari conformationale cu expunerea de peptid N terminal HA2. Acidul sialic se leaga de receptori specifici si virusul este endocitat. Edozomul are un pH scazut. Decapsidarea se face sub actiunea proteinei M. Pentru tratament se pot folosi inhibitori ai decapsidarii: amantadina si rimantadina. Se face blocarea canalului ionic al proteinei virale M2 reducand efectul acesteia asupra decapsidarii si modificarii pH-ului intracelular.

Decapsidarea este urmata de sinteza de acizi nucleici si de sinteza de proteine. Sub actiunea transcriptazei se schimba pozitivitatea ARN-ului, acesta devenind pozitiv. Apoi are loc anveloparea prin inmugurire.

Neuraminidaza ajuta la clivarea legaturilor dintre HA si receptorul de acid sialic cu eliberarea virusului. Previne agregarea lor la nivelul membranei celulare, favorizeaza diseminarea infectiei. Inhibitorii de neuraminidaza sunt analogi de N acetil neuramina si blocheaza situsul activ al neuraminidazei. Acestia sunt Oseltamivir si Zanamivir. Sunt prima linie de tratament. Au o eficienta in primele 48 de ore de la debutul simptomatologiei. Se datoreaza multiplicarii. Sunt buni si pentru prevenire la contacti.

Virusurile gripale au mare variabilitate mai ales cele din grupa A. Aceasta se exprima prin:

1. Drifturi antigenice: sunt mutatii punctiforme la nivelul genelor pentru HA si NA. Se datoreaza situsurilor de legare a receptorilor si a anticorpilor foarte apropiati. HA nu se mai leaga la anticorpi. Produce epidemii.

2. Shifturi antigenice: apartin unor noi subtipurii virale. Produce pandemii. Se exercita prin:

- **resortarea genica intre tulpini gripale de la specii diferite:** Epiteliul traheal al porcinelor are ambele tipuri de receptori. Porcii sunt infectati in vivo si in vitro cu virusuri aviare. Replicarea continua a unui virus aviar la porcine duce la selectia unor tulpini ce recunosc preferential receptorii umani. Transferul interspecii si resortarea duc la stabilirea a noi linii de tulpini porcine

- **transferul direct al unor tulpini gripale de la animal la om:** modificari conformationale in structura HA pentru traversarea barierei de specie. Are loc achizitia unor AA bazici suplimentari cu alterarea tropismului tisular si cresterea virulentei. La pasarile domestice gripa poate evolua in 2 forme:

- minora (LPA1), asimptomatica: afecteaza productia de oua

- majora (HAP1), foarte severa, inalt contagioasa

- **re-emergenta unui virus care a determinat epidemii inainte**

Conditii necesare pandemii:

- noutatea antigenica a virusului

- lipsa imunitatii in populatie

- facilitatea transmiterii interumane a noilor tulpini

Vaccinuri antigripale:

1. Vaccin inactivat cu virus intreg sau subunitar - HA. Este virus izolat in OGE folosind lichid alantoidian imbogatit. Este folosit in epidemii sezoniere. Contine doar HA si NA. Este vaccin trivalent si are administrare intranazala.

2. Vaccin viu atenuat cu tulpini reci. Tulpina master atenuata, adaptata pentru crestere la 25°C in care se insera genele pentru HA si NA determinand mutatii stabile. Se foloseste iarna pentru ca are temperatura de actiune de 32-33°C.

Imunizeaza contactii. Poate produce reversie la virulenta, de aceea nu se administreaza la imunosupresati. Vaccinurile sunt reactualizate anual.

Grupe de risc pentru care se recomanda vaccinare:

- persoane cu risc inalt de complicatii: copii, batrani, gravide, bolnavi, cardiaci, pulmonari, hepatici, renali, imunosupresati, obezi.

- persoane care pot transmite infectia: personal medical, membrii familie persoane de risc

- persoane la care se recomanda: turisti, persoane implicate in servicii, copii, studenti, elevi, militari.

Aparitia de tulpini noi noninfectate se produce prin genetica inversa.

Herpesvirusuri

Au latentă: virusul patrunde prin stratul cutanat sau prin mucoasa apoi realizează o replicare activă. Apoi se diseminează pe cale nervoasă unde vor rămâne în stare dormită, în nervii perispinali.

Dacă pacientul face o primă infecție, anticorpii vor exista tot restul vieții. Se recoltează din zona leziunii. Reactivarea se produce prin parasirea situsului de latentă și începerea replicării, care în 90% din cazuri este simptomatică.

Seroconversie: seronegativ - seropozitiv (ai anticorpi). La herpes, seroconversia este pe viață.

În prima etapă sunt ADN-urile cu anvelopă. Anvelopa are capsidă și tegument. Tegumentul are proteine care încep ciclul replicativ primar. Receptorii sunt glicozaminoglicani. Glicoproteina D leagă coreceptorii. Sunt de diverse tipuri și selectează celulele țintă. Coreceptorii pot fi și proteine din creier (producând encefalite și meningoencefalite). Se produc modificări conformationale care induc activarea factorilor de fuziune (anvelopă-membrana celulară).

Proteinele tegumentare:

- VHS: decuplarea sintezei proteinelor celulare cu degradare ARNm celular
- VP16: stimularea sintezei virale

Genomul va începe replicarea.

Faza II: creșterea sintezei acizilor nucleici, replicare logaritmică. ADN-ul viral va fi sintetizat sub formă de 3 tipuri de gene:

- alfa: extrem de timpurii: induc formarea genelor beta
- beta: timpurii: formează proteine enzimatice
- gama: târzii: formează proteine structurale (tardive)

În funcțiune genele alfa, care sunt asociate cu infecția litică. Are loc stimularea de factori virali. Alți factori celulari produc stimularea ciclului replicativ. Genele beta stimulează proteinele enzimatice, ADN polimeraza și timidin kinaza, care determină sinteza de ADN progen (prin modelul semiconservativ). ADN este sub formă de rolling circle.

În final genele gama formează anvelopă, tegumentul și capsidă. Au unele spire cu secvențe unice și unele repetitive. Cele repetitive sunt inverse, adică fac rocadă între ele. Toate virusurile herpetice pot avea izomeri. Ex: VZV cu 2 izomeri. Secvențele repetitive codifică o transcriptază asociată latentei, molecule de ARN exprimate doar în cursul infecției latente (LAT). Această transcriptază inhibă genele alfa și beta blocându-se în stare latentă unde nu declanșează răspuns imun.

După situsul de latentă sunt:

a. Alphaherpesvirinae: nervi spinali și nervi cranieni:

- herpes simplex 1: oral, facial
- herpes simplex 2: genital
- varicelo-zosterian: varicela, zona zoster

b. Betaherpesvirinae: în limfocite T, monocite, organe solide, glande salivare, celule stem

- CMV
- HHV6
- HHV7

c. Gamaherpesvirinae: în limfocite B și endoteliu capilar

- Epstein Barr: mononucleoză
- Kaposi asociat herpesvirus (HHV8)

Alphaherpesvirinae

Au replicare rapidă, citopatogenitate înaltă, reactivări frecvente. Prezintă neurotropism și neuroinvasivitate, putând determina encefalite (în caz de imunosupresie) sau meningite. Efectul citopatic determinat este sincitial.

- HSV1: leziuni în partea superioară: gingivale, conjunctivită, esofag
- HSV2: peranal, genital, fesier

1. HSV1

Primoinfectia determina o gingivostomatita. Apare la copii. Sunt leziuni cu vezicule peribucale si dureroase, eroziuni; apare si febra, inflamatiile ganglionilor laterocervicali. Este foarte contagios. Are transmitere prin contact direc si durata limitata (10 zile).

In cazul reactivarilor apar vezicule peribucale, leziuni de autoinoculare, diseminarea leziunilor, herpes ocular. De obicei apar datorita barbieritului. Se pot produce: panaritiu, flegmon la incheieturile mainii, herpes gladiatorum.

Factorii de reactivare: traumatisme fizice, factori termici, stres. Proteinele implicate in anafilaxie simuleaza proteinele reactivatoare si produc reaparitia.

2. HSV2

Simptome: leziuni veziculare perigenital, perianal. 20% sunt asimptomatice, 60% au simptome pleiomorfe. In secretia vaginala, in celulele preluate, se observa efectul citopatic incluzionar, prin corpici Cowdry A. Are incidenta maxima la varsta activa sexuala. Este cea mai transmisibila boala genituala, prin contact sexual penetrant si nepenetrant. Poate aparea cu sau fara vezicule, la 3 luni de la ultima recurenta.

Are transmitere materno-fetala. Se recomanda cezariana si tratament antiviral deoarece poate produce encefalita la copii.

3. VZV - Varicela

Are transmitere aerogena. Leziunile prezente sunt macule, papule, vezicule. Veziculele disemineaza pe tot corpul. Se produc ulcere, cruste si pielea ramane fara cicatrici. Daca pacientul se scarpina, prin leziunile de grataj, pot ramane cicatrici.

Diferentieri:

* Rujeola: se asociaza cu catar: inflamatie nazala, oculara

* Rubeola: eruptia e mai putin evidenta, maculo-papulara, mai redusa, adenopatie retroauriculara.

Se foloseste vaccin viu atenuat MMR (trivalent) sau vaccin antivariicelilor viu atenuat.

Reactivarea VZV se produce cu aparitia zonei zoster. Este infectioasa pentru cei care nu au facut varicela. Exista si transmitere amterno-fetala: asociata cu leziuni veziculare si necrotice cu encefalita si meningoencefalita. Virusul este activ pe dermatomerul corespunzator cu neuromerul in care sta in latentia.

Durerea in zona zoster e foarte puternica, mai ales daca este pe traseul unui nerv cranian.

Tratament alphaherpesvirinae

Se face cu Aciclovir. Acesta este un inhibitor nucleozidic:

- codonul stop: opreste elongarea cu formare de acizi nucleici si virioni noi
- actioneaza doar in celulele infectate
- nu are actiune pe ADN polimeraza
- prima legatura fosfat este asociata cu timidinkinaza
- dozele sunt in general mari. Se da in 5 doze pe 10 zile
- > derivati: Valacyclovir, Famacyclovi
- recurente sunt tratate cu doze mai mici
- in herpesul genital se poate da tratament profilactic pentru ca apar recurente sub 1/an

Betaherpesvirinae

CMV - citomegalvirus

Nu are citopatogenitate foarte mare. Ciclul replicativ este legat de stadiul mitotic celular. Apare la imunosupresati, transfuzati, transplant, producand pneumonii mortale. La imunocompetenti nu se manifesta. Are transmitere materno-fetala.

Primoinfectia produce malformatii:

- prenatal e teratogen; depinde de trimestrul de sarcina.
- perinatal este cu incluzii citomegalice
- postnatal este asipmtomatica

Efectul citopatic produs este de incluzii in ochi de bufnita.

TORCH: toxoplasma, rubeola, CMV, HSV2. Este o asociere de virusuri cu efect teratogen. Sunt infectii cautate in timpul sarcinii.

Tratament CMV: Ganciclovir, Cidofovir, Foscornet

HHV6: produce roseola infantum (exantem subit). Este o leziune cu febra 1-2 zile. De asemenea se produce sindrom Gianotii-Crusti: infectie acuta cu rash 2-3 saptamani

Gama herpesvirusuri

Epstein Barr virus

In cazul primoinfectiei apare mononucleoza infectioasa asociata cu faringita hiperemiata. Apare adenopatie laterocervicala si periauriculara; gatul este proconsular. Poate fi diagnosticata prin frotiu de sange, pe care apar limfocite mononucleare.

In cazul unei reactivari produce limfom Burkitt, carcinom nasofaringian, boala limfoproliferativa, leucoplazie vilozita a limbii. Acestea se produc doar in cazul unei imunosupresii.

HHV8 - virusul sarcomului Kaposi

Apare la barbati si varstnici ca o tumora simpla. Se produc tumorete de tip sarcom dispersate si numeroase, in asociere cu infectia HIV. Apar noduli sau petesii violacee pe piele, mucoase. Apar hemoragii masive, este o afectiune indicatoare de SIDA.

Latenata in nervii spinali: doar alphaherpesvirinae

Transmitere materno-fetala: CMV, VZV, HSV

CMV: transmitere prin transfuzii si grea de organ, traverseaza placenta.

Hepatite virale

Semnele de hepatita pot avea mai multe etiologii, nu numai virale.

Triada semnelor: icter, urini hiperchrome, hepatomegalie, scaune decolorate, dureri in hipocondrul drept, afectari de tranzit, oboseala. Acestea apar in orice fel de hepatita. Acestea pot fi sau nu prezente in cadrul unei hepatite virale.

Clasificare:

1. In functie de calea de transmitere:

- s-a observat ca hepatita infectioasa este data de transmiterea directa, enterica (fecal-orală). In aceasta categorie sunt hepatitele A si E.
- transmitere parenterala: percutan sau permucos. Este asociata cu sangele si derivate de sange, sexuala si materno-fetala. In aceasta categorie sunt incluse hepatitele B, C si D.

2. In functie de tipul de evolutie:

- acute: leziuni inflamatorii care se vindeca total; Sunt A si E
- cronice: dupa o faza acuta evolutia poate sa fie spre vindecare sau posibilitatea de cronicizare. Aceasta evolutie duce uneori spre fibroza hepatica. Organismul incearca sa refaca tesutul distrus. Poate duce spre ciroza hepatica si carcinom hepatocelular.

Tulpinile F, G sunt variatii ale celor bine-cunoscute.

Exista si virusuri hepatotrope care pot sa afecteze accidental si tesutul hepatic: enterovirusuri (Coxsackie), herpesvirusuri (EBV, CMV, HSV1, VZV), arbovirusuri (virusurile febrei galbene, denga).

Hepatita A:

Face parte din familia Picornaviridae, care este un virus ARNss+ nesegmentat; subgenul este heparnavirus - virusul A; iar din subgenul Caliciviridae - heprnavirus - virusul E.

Patogeneza:

Pacientul se infecteaza pe calea ingestiei. Apoi are loc o prima runda de replicare in tubul digestiv superior. Apoi prin sange ajunge la ficat unde are loc replicarea activa a virusului. Dupa care e eliminat prin bila - intestin - fecale. Contaminarea unor ape sau substante cu fecale duce la raspandirea bolii. Cea mai mare concentratie a virusului este in materiile fecale. Cele mai frecvente epidemii apar legate de alimente contaminate. Virusurile rezista la temperaturi scazute (in gheata), dar si in stridii inghetate sau alte alimente nepreparate.

Pentru inactivare trebuie tinut 3 minute la 85°C. El este rezistent la acizi si baze.

Al doilea mod de transmitere este prin contact direct (saliva), mai ales in comunitatile de copii. De asemenea faptul ca are o perioada mica de viremie prezenta, poate fi transmis si pe cale sanguina; apare frecvent la utilizatori de droguri si la transfuzii frecvente.

Evolutie: in momentul infectarii virusul incepe replicarea in situsurile din TD superior. Virusul are o perioada de incubatie de 25 de zile. Datorita replicarii incepe sa apara simptomatologia; incep sa creasca transaminazele. In aceasta perioada apar anticorpii antiVHA IgM. Ei sunt diagnosticul de hepatita acuta A. Simptomatologia depinde de varsta, cei mai afectati sunt adultii si copiii intre 6-14 ani. In general complicatiile sunt extrem de rare si apar doar in timpul fazei acute. Vindecarea este completa si totul revine la normal. Apar anticorpi antiVHA de clasa IgG care persista toata viata. Inseamna ca hepatita A se face o singura data. Totusi prin vaccinare nu ai imunizare pe viata.

Vaccinurile sunt in general inactivate care contin antigene de VHA si se pot administra preexpunere si postexpunere. Tot postexpunere se pot administra IgG antiVHA protectori, administrati in maxim 14 zile post-expunere, obtinandu-se cel putin o hepatita atenuata.

Hepatite cu transmitere parenterala

Hepatita B

Se transmite parenteral datorita concentratiei cea mai mare din sange, ser si exudatul ranilor. Acest lucru este facut sa fie si mai bine transmis prin faptul ca este foarte rezistent la mediul extern. El rezista la 30°C 6 luni sau -15°C 15 ani. Nu distruge infectivitatea: expunerea la eter, acid, caldura de 98°C 1 minut, 60°C 1 ora. Este distrus prin autoclavare, temperatura uscata, hipoclorit de sodiu, glutaraldehida, formaldehida, iradiere UV. Transmiterea se face prin nerespectarea reglementarilor de preventie din spitale.

Exista hepatita B si in alte lichide, dar mai redusa: lichid spermatic, secretie vaginala, saliva. Prin acestea inca se poate realiza transmiterea, facand-o boala cu transmitere sexuala. Se poate transmite si perinatal si postnatal prin contact direct - saliva.

Pentru evitarea transmiterii nu se vor folosi obiectele de igiena personala de catre doua persoane diferite.

Este un virus ADNds partial, partial circularizat; face parte din familia Hepadnavirus. Are portiuni partial dublu spiralate si partial circulare in sensul ca spirele nu sunt continuu spiralate. Ele sunt considerate a codifica 4 tipuri de Ag virale:

- Gena S codifica proteinele virale care fac parte din anvelope; sunt antigene de suprafata.
- Gena C codifica AgHBc - miez sau antigenele de capsida. In timpul replicarii virale se obtine prin proteoliza limitata si se transforma in AgHBe (epidemic important) asociat cu markeri de infectivitate virala. In timpul replicarii active poate sa transmita infectia dar si evolueaza mai grav.
- Gena P va sintetiza enzimele: ADN polimeraza si reverstrascriptaza.
- Gena X contine gene implicate in transformarea maligna.

Ciclul replicativ al VHB:

- intrarea in hepatocit
- circularizarea ADN viral: in acest moment intra in actiune polimeraza virusului si se va produce ADNccc (circular inchis covalent). Se completeaza spirele incomplete si se formeaza un ADN circular. El este transcris intr-un ARNm. Acesta se numeste ARNm relaxat. El este mai lung pentru ca e format

din toate spiarele completate. Are doua zone: una va fi matrita pentru actiunea RT - pe aceasta catena va fi sintetizat un ADNss- care va forma virionul progen; cealalta parte va juca rol de ARNm si pe el vor fi traduse proteinele virale. In acest moment, ADNul obtinut prin RT va fi introdus si legat cu invelisurile proteice dar si cu AgHBc care va intra in legatura cu proteinele virale.

Se sintetizeaza foarte multe particule de AgHBs, in final in afara de Ag celelalte se sintetizeaza si particule vide - autoasamblari de AgHBs fara a avea capsida si genom viral.

Particula virala completa are 42nm, genom, core si anvelopa.

Productia inalta de AgHBs: sunt expuse la suprafata hepatocitului devenind nonself pentru LTc. Patogenia este asociata cu expunerea antigenelor prin liza imun mediata. AgHBs asigura infectivitatea virusului hepatitei delta (D). El nu isi poate produce antigenele virale proprii. El reuseste sa faca adsorbtie si internalizare prin ajutorul AgHBs.

Aparitia hepatitei D:

- coinfectie: boala acuta severa dar cu risc de cronicizare scazut. VHD este un virus ARN. Apar simptomele si marirea transaminazelor. Sunt prezente antigene HBs si imunoglobuline M antiD si antiB.

- suprainfectie: pe o hepatita mai veche B se creeaza o suprainfectie D. Nu are o faza acuta prea importanta dar riscul de cronicizare este mai mare. Apar anticorpi antiHDV si anti HBc IgG; dar si IgM anti-HDV; este prezent si AgHBs.

Evolutie hepatita B - hepatita cronica B

Daca peste 6 luni de la aparitia hepatitei B, AgHBs nu dispare se poate spune ca este o infectie cronica. Replicarea virala este continua: AgHBe-acidul nucleic viral. Transaminazele sunt persistent sau intermitent crescute. Apare si activitate necroinflamatorie a ficatului.

Evolutia poate fi spre vindecare in functie de varsta, rata de cronicizare scazand odata cu varsta. Simptomatologia este cu atat mai accentuata cu cat individul creste in varsta. Cronicizarea este extrem de mare la nou-nascuti.

Fazele hepatitei B:

- imunotoleranta: exista AgHBs prezent si HBe; transaminazele pot sa fie normale, iar ADN VHB este prezent. Aceasta faza este intensa si de lunga durata la nou-nascut explicand cronicizarea mare. In timpul sarcinii transplacentar nu trece virusul dar trece AgHBe. Totusi nu apare citopatogenitate. Aceasta faza nici nu se trateaza.

- replicarea activa: incepe sa fie recunoscut virionul ca particula non-self; incepe liza imun indusa (cea care produce leziunile); transaminazele sunt crescute, antigenele sunt prezente in sange (HBs, HBe), exista reactie inflamatorie, ADN viral prezent in cantitate mare. Este numita hepatita cronica agresiva.

- faza nonreplicativa: dupa o perioada replicarea intensa este asociata cu supresia replicarii; AgHBs e prezent iar HBe scade. Incarcarea virala este din ce in ce mai mica. Aceasta stare este denumita: purtator de antigen HBs sau hepatita persistenta.

Cronicizarea poate fi asociata cu toleranta initiala si in functie de evolutie poate fi hepatita agresiva cu antigen prezent cu evolutie spre carcinom; dar poate deveni si hepatita cronica persistenta (purtator de HBs).

- Exista hepatite active dar care asociaza absenta de AgHBe, dar cu replicare activa si leziuni inalte hepatice. In general AgHBe este bun pentru diagnostic, dar daca simptomatologia ne spune ca ar fi o hepatita cronica activa se recomanda identificarea ADN-ului viral.

Tratament

Cu cat incarcarea virala, evolutia spre cronicizare este mai mare. Se trateaza hepatitele cronice active cu AgHBe \pm . Nu se trateaza faza de imunotoleranta pentru ca ea evolueaza spre remisie.

Tratamentul se face cu interferon. Acesta are actiune antivirala si antiproliferativa. Interferonul folosit se numeste Peginterferon, care are o molecula de poliethylene glycol care stabilizeaza molecula de interferon si se administreaza saptamanal. Se mai dau si inhibitori ai reverstranscriptazei. Lamivudina este cea mai folosita. Dar mai exista si Adefovir, Entecavir, Telbivudin.

Tratamentul se face cand incarcarea virala este inalta. Trebuie determinata prezenta ADN VHB.

Asocierile intre interferon si inhibitori nucleotidici sau 2 inhibitori nu au determinat rate mai mari de vindecare.

Formele replicative ale genomului viral ramand in nucleul hepatocitelor sub forma ADNccc cu recaderi la intreruperea terapiei sau la imunosupresie.

Prevenirea:

- masuri de preventie fizice

- vaccinare: vaccin recombinant AgHBs. El se administreaza in 3 prize: 0-2-6 luni.

- vaccinare cu Ig anti VHB folosit la 2 zile postexpunere sau la noul nascuti din mame HBs si HBe pozitive

-> de asemenea se previne si hepatita D.

Virusul hepatitic C

El infecteaza aproximativ 200 de milioane de oameni producand o pandemie virala mult mai extinsa decat HIV. Prevalenta mare a hepatitei C se datoreaza transmiterii parenterale, in special prin transfuzii de sange. De asemenea si prin folosirea de droguri injectabile si prin expunere percutana sau mucomembranoasa. Progresia spre hepatita C apare la majoritatea oamenilor infectati VHC (*peste 80%), astfel incat hepatita C cronica a devenit cauza majora de transplant hepatic, iar complicatiile bolii se pot accentua datorita coinfectiei cu alte virusuri.

Virusul hepatitei C prezinta 6 genotipuri si peste 90 de subtipuri. Tintele naturale ale VHC sunt hepatocitele si limfocitele B. Virusul hepatitic C este un virus ARN ss+ care apartine familiei flaviviridae. Poseda o anvelopa cu proiectii din proteine hidrofobe care se imbraca in betalipoproteine plasmatice care ecraneaza antigenicitatea virusului. Seroconversia dupa infectie este tardiva, ceea ce face sa se transmita mai usor prin transfuzii de sange. Transmiterea materno-fetala sau sexuala este minima.

Transmiterea VHC se realizeaza:

- parenteral: transfuzii, transplant, hemodializa, droguri, leziuni accidentale spitalicesti
- perinatal: de la mame HCV pozitive la nastere; rata de infectie mai ridicata la coinfectie cu HIV
- sexual: redus

Replicarea virala este sustinuta chiar si in fazele cronice ale infectiei. Replicarea se realizeaza sub actiunea unei ARN polimeraze ARN dependenta, data de proteina NS5B, a carei fidelitate scazuta de transcriere determina dezvoltarea rapida a quasispeciilor.

Quasispeciile se definesc ca populatii complexe de virioni strans inruditi dar distincti antigenic si genomic care coexista intr-o gazda infectata. Diferite virusuri prezinta variabilitate nucleotidica importanta raspandita de-a lungul intregului genom viral. Proteinele anvelopei sunt codificate de o regiune hipervarabila a genomului.

Proteinele VHC:

- C: capsidara
- E1, E2: al anvelopei; contin epitopi seroneutralizanti
- p7: domeniu hidrofob din E2
- nonstructurale: NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A (inhibitor de interferon), NS5B (ARN polimeraza ARN dependenta)

Mutatiile determina existenta celor 6 genotipuri distincte, care au si diferente intragenotipice (quasispecii). Quasispeciile rezulta din mutatiile in regiunea hipervariabila a genomului, nterferand cu raspunsul imun. Atat imunitatea umorala cat si cea celulara nu tin pasul cu variabilitatea virusului. Noile quasispecii pot reinfecta gazda, fiind o cauza a cronicizarii hepatitei C.

Afectarea hepatica este progresiva pe perioade de timp extrem de variabile. O treime dintre pacientii infectati prezinta o complicatie severa in mai putin de 20 de ani, in timp ce la altii boala nu se agraveaza pentru multa vreme.

Structura:

Este un virus ARN de 9.5kb, apartinand familiei flaviviridae, genul hepacivirus. VHC codifica o singura poliproteina care este apoi procesata in 10 proteine mature, cu functii structurale sau reglatoare. ARN VHC contine un singur cadru deschis de citire (orf) si doua regiuni netraduse la capete (NTR). Regiunea 5 NTR contine situsul intern de intrare in ribozom ce permite legarea ribozomilor rapid in imediata vecinatate a codonului start al orf. Regiunea 5NTR joaca un rol important in replicarea in vivo, fiind o secventa inalt conservata intre genotipurile VHC.

Poliproteina este clivata in proteine unice pe deoparte, de catre o peptidaza semnal a gazdei, rezultand proteina capsidara si cele doua proteine ale anvelopei, iar pe de alta parte de catre proteaze codificate de virus rezultand proteinele nonstructurale.

Pe E2 exista doua regiuni hipervariabile (HVR1, HVR2) care prezinta numeroase modificari ale secventei de AA ca rezultat al presorului imun reprezentat de anticorpii antiVHC. Tot la nivelul proteinei E2 se gaseste situsul de legare pentru CD81, de pe membrana hepatocitelor si limfocitelor B.

Ciclul replicativ al VHC este initiat de legarea VHC de receptorul celular si de un complex lipoproteic si este urmat de internalizarea virusului in hepatocit.

Proteinele nonstructurale au functii de proteaze, helicaza, ARN polimeraza. O regiune NS5A a fost corelata cu raspunsul la terapia cu interferon.

Mecanismele persistentei virale:

Existenta quasispeciilor prin dezvoltarea de mutatii care confera rezistenta la imunitate, mutante cu tropism celular diferit. Variabilitatea VHC explica si intarzierea obtinerii unui vaccin sau aparitia rapida a rezistentei la terapie. Aparitia variantelor VHC cu liganzi peptidici alterati (antagonisti de TCR) asigura un mecanism de cronicizare a infectiei VHC.

Anticorpii neutralizanti sunt specifici impotriva tulpinii sau quasispeciei pentru care au fost sintetizati astfel incat sunt incapabili sa previna aparitia noilor variante si nu pot proteja individul impotriva unei reinfectii.

VHC are capacitatea de a inhiba raspunsul citokinelor de tip LTh1, cum ar fi interferonul gama sau IL2. Dar amplifica raspunsul citokinelor LTh2, IL10 si IL4 cu rol in replicarea virala.

Clearanceul viral este asociat cu un raspuns puternic si specific al limfocitelor T citotoxice si helper. Lipsa raspunsului LTh este asociata cu reaparitia virusului. O imunitate ineficienta a persoanelor ce ajung la infectie cronica VHC este demonstrata de aparitia la om de suprainfectii VHC cu genotipuri diferite.

Persistenta virala este o ceinta fundamentala pentru aparitia hepatitei cronice, dar mecanismele persistentei virale si cele ale injuriilor hepatocitare pot fi diferite.

Raspunsul imun in hepatita virala:

Sinteza anticorpilor anti E1, E2, C se examineaza cu ajutorul ELISA, iar prin detectia raspunsului imun celular se efectueaza testul ELISPOT cu determinarea IFN gama pe splenocite izolate la 4 saptamani dupa inocularea initiala.

Implicarea proteinei core in sensibilizarea LT si in evolutia leziunilor hepatice este sustinuta de prezenta ei in citoplasma limfocitelor infiltrate in spatiul port. Proteina C induce injurii hepatice prin cresterea apoptozei Fas mediate si prin infiltrarea ficatului cu limfocite periferice.

Leziunile hepatice rezulta dintr-un complex intre citopatogenicitatea virala, citotoxicitatea mediata celular, efectele citokinelor si evenimentele apoptotice petrecute la nivel hepatic.

Mecanismele de aparare ale hepatocitelor impotriva infectiei VHC:

- ocuparea receptorilor pentru interferon sau pentru alte citokine este urmata de un status antiviral al celulei
- legarea celulelor NK la celula infectata este urmata de distrugerea acesteia
- prezentarea de catre MHC I a epitopilor virali declanseaza atacul citotoxic al limfocitelor T asupra celulei infectate.

Tratamentul hepatitei C cronice

Vizeaza fie eradicarea infectiei fie stoparea sau intarzierea evolutiei bolii spre fibroza hepatica, ciroza sau cancer.

Cand se initiaza tratamentul:

- transaminaze persistent crescute mai mult de 6 luni
- nivelul ARN VHC detectabil
- modificari histologice la biopsie hepatica de tip necroza sau fibroza sau la FIBROMAX

Raspuns virusologic sustinut: normalizarea transaminazelor si negativarea detectiei ARN HCV prin RT PCR; la 6 luni de la incetarea terapiei.

Sanse mari pentru succesul terapiei exista in cazul: infectii cu genotip 2 sau 3, incarcare virala inaintea inceperii tratamentului <2 milioane de copii, sexul feminin, varsta sub 40 ani, absenta fibrozei portale.

Nonresponder: mentinerea constanta a unui nivel crescut al transaminazelor serice sau detectarea constanta de ARN VHC la pacienti aflati sub tratament.

Recaderea: scaderea initiala a transaminazelor sau ARN VHC urmata de cresterea ulterioara in cursul sau la sfarsitul tratamentului.

Tratamentul care se desfasoara in prezent este o combinatie intre ribavirina si PegIntron (interferon pegylat). Acesta se desfasoara pe o perioada de 6-12 luni. Terapia combinata creste proportia pacientilor care elimina virusul. Raspunsul sustinut este de 30% la pacientii cu genotip Ib si 70% la cei cu genotipurii II sau III. Efectul advers al ribavirinei este anemia. Astfel ca au aparut noi forme de ribavirina: Viraamidin si Levovirin.

Costul terapiei combinate si efectele adverse semnificative scad complianta la tratament.

Ribavirina are rol imunomodulator, creste rata de mutatii VHC si accentueaza apoptoza celulelor infectate.

Interferonul are rol imunomodulator: stimuleaza activitatea citolitica a LT CD8; contribuie la limitarea accesului intralobular al limfocitelor implicate in raspunsul inflamator; cresterea markerilor de activare a macrofagelor; cresterea activitatii celulelor NK.

PegIntron este rezistent la proteoliza ceea ce ii creste timpul de injumatatire. De asemenea are o imunogenitate mai redusa. Pana la urma tratamentul optim ar fi de 48 de saptamani.

Alte directii terapeutice vizeaza fie modularea raspunsului imun prin stimularea sintezei citokinelor LTh1, fie inhibarea replicarii virale prin:

- inhibitori ai enzimelor virus codificate
- oligonucleotide antisens care leaga secvente specifice ale ARN VHC
- ribozime ce catalizeaza ruperea ARN VHC
- transferul de gene care codifica proteine cu rol in intreruperea asamblarii virionilor in hepatocite.

In prezent au aparut inhibitori de proteaza VHC administrati in combinatii cu PegIntron-ribavirina pentru genotipul 1: telaprevir, boceprevir.

HIV

SIDA e ultimul stadiu al infectiei: consta in infectii oportuniste si afectiuni grave care pun in pericol viata pacientului. Virusul produce imunodeficienta.

A aparut la pacienti cu sarcom Kaposi. Sunt asociate la pacienti cu imunosupresie inalta. Au aparut si infectii cu Pneumocystis carinii.

S-a observat ca apare o imunosupresie cu scadere a subsetului de LTh. Initial a fost numit GRID (gay related immune deficiency). S-a observat ca nu numai homosexuali erau pasibili de a face aceasta imunodeficienta, ci si cu transmitere parenterala, sexuala, materno-fetala. In 1983 a fost izolat virusul si a mai fost recunoscut ca LAV/HTLV III/ ARV AIDS associated retrovirus. Face parte din familia retroviridae, genul lentivirinae.

E ARN ss+ reverstranscriptaza.

Dintr-un ARN se poate obtine un ADN pe matrita respectiva folosind reverstranscriptia.

Ciclul replicativ:

Genom ARN ss+ -> Reverstranscriptaza il transforma in ADN proviral apoi integreaza integreaza secventa in ADN celular. Apoi acest ADN va fi si el tradus in proteine exact dupa metodele metabolismului celular. Il face posibil de a fi supus polimerazelor celulare. El va fi transcris intr-un ARN mesager care va fi tradus proteinelor virale, dar acesta va constitui genomul viitorului virus ARN.

Sunt asociate:

- oncovirinae: HTLV I, II
- lentivirinae: HIV
- spumavirinae

Evolutia este de lunga durata.

Genomul HIV:

Are o structura particulara. Toate celelalte retrovirusuri contin in genom gene structurale. HIV mai are si gene reglatorii si de maturare care intervin in ciclul replicativ si stimuleaza enzimele virale. Genele structurale sunt:

- GAG: genele de grup anitgenic; fac sinteza unor proteine subanvelopare: p24 (capsida virala), p17 (proteina matrice; subanvelopara) p7/p9 (nucleocapsida, acopera acidul nucleic).
- POL: complexul polimerazic. Codifica enzimele virale. Sunt: p55 (reverstranscriptaza), p10/p11 (integreaza), p32 (proteaza).
- ENV: codifica proteinele de anvelopa: gp120 (vor lega receptorii de pe celula tinta), gp41 (proteina transmembranara; factor de fuziune), gp160 (precursor).

Infectia HIV se confirma prin Western Blot: punere in contact cu proteinele structurale a serului pacientului.

Virusul HIV mai are si gene reglatorii. Vor interveni in ciclul replicativ ca sa stimuleze infectivitatea virala: REV, TAT, NEF.

Genele de maturatie: VPR, VIF, VPU. Vor stimula formarea noilor virioni si se vor opune mecanismelor celulare care incearca sa limiteze infectia.

Celulele tinta in infectia HIV

Sunt limfocitele Th. Ele au pe suprafata receptorul CD4, caracteristic. In afara de acest lucru, pentru HIV trebuie asociat receptorul ca sa poata infecta respectiva celula. Virusul nu afecteaza celulele care nu au receptor CD4. Si monocitele si macrofagele si celulele dendritice au receptor CD4; acestea fiind APC. Virusul are niste adaptari functionale astfel incat sa infecteze celulele sistemului imun.

Celulele murine transferate cu CD4 nu sunt infectate. Celulele umane mai au un cofactor de legare. S-a observat ca niste chemokine (citokine cu rol de chemotaxie) pot bloca infectia HIV. Daca adaugam intr-o suspensie de celule infectate cu HIV acele chemokine e blocata replicarea virusului. Receptorii sunt coreceptori ai acelor chemokine.

- coreceptorii sunt:

beta C-C: CCR5 de pe macrofage si celule dendritice;

alfa C-X-C: CXCR4 de pe limfocite

- receptor principal CD4

Ciclul replicativ:

1. Eclipsa:

Incepe prin recunoasterea de catre o proteina superficiala virala: gp120. Recunoasterea face ca o ramificatie a gp120 sa produca o modificare conformationala si sa recunoasca coreceptorul. Daca a legat receptorul si coreceptorul, faza de adsorbtie s-a realizat. Alegerea tipului de coreceptor, virusul are posibilitatea sa infecteze predominant unul sau altul dintre subseturi.

In stadiile timpurii ale infectiei apar tulpini HIV macrofagotrope care sunt nonsincitizante si au rata replicativa mai scazuta. In stadiile tardive ale infectiei vor predomina tulpinile limfotrope - CXCR4, sunt sincitizante si cu rata replicativa inalta.

Internalizarea:

HIV este anvelopat. Gp41 joaca rol de factor de fuziune. De aceea intra imediat in actiune si produce fuziunea anvelopei cu membrana celulara si se produce decapsidare.

2. Cresterea logaritmica:

Intra in actiune reverstranscriptaza care transforma ARN viral in ADN, copia complementara a acestuia. In acest moment avem un complex cu o spira ARN si una ADN. Apoi RT va elibera acest ADN monocatenar si o sa-l copieze pe o spira complementara. In urmatoarea etapa vom avea complexul preintegrativ care are o spira ADN sintetizata de RT si cea complementara din modelul semiconservativ. Complexul intra in nucleu, din citoplasma. Aici ajuta integraza, care insera acidul nucleic viral in ADN-ul celulei gazda. Cu ajutorul integrazei si LTR se integreaza in acest ADN.

Sub actiunea factorilor celulari (polimeraza 2 celulara) se vor sintetiza molecule de ADN care vor sintetiza proteinele virale si virioni progeni.

Factorii celulari care se opun replicării virale:

- TRIM5 alfa: încearcă să elimine complexele preintegrative în proteozomi.
- APOBEC3G: enzima: citozindeaminaza. Transformă citozina în uracil; în zona producerii de ADN. Vif blochează APOBEC3G. Complexele preintegrative vor putea acționa.
- VPR va realiza importul nuclear de ADN proviral.
- Tat este transactivator al promoterilor virali
- Rev va produce exportul ARN către citoplasma.

3. Faza de platou

Este asociată cu obținerea unei proteine precursor. Proteaza taie precursorul în bucăți mai mici. Ca o foarfecă taie acest precursor mare proteic în proteinele structurale. Virionii progeni vor fi aglutinați la marginea membranei celulare și vor fi eliberați prin înmugurire.

Este descrisă o proteină, Theterina care este un factor care încearcă să blocheze eliberarea virionilor. În schimb NEF antagonizează Theterina și mai are și alte acțiuni, produce apoptoza celulelor neinfectate viral. De asemenea VPU crește eliberarea virionilor prin inhibarea theterinei și degradează limfocite infectate și produce infectare în jur.

Multe dintre etapele ciclului replicativ vor să fie blocate de tratamente.

Variabilitate

Coreceptorul CCR5 are o deleție de 32 de baze. Unii pacienți au o evoluție lentă care nu evoluează spre SIDA. Ei sunt heterozigoti de CCR5. O alelă este salbatică și una este cu deleție³². Unii au homozigot cu deleție³² pe ambele alele ale genei. Aceștia sunt rezistenți la infecția HIV.

HIV este un virus hipervariabil. RT virală este o enzimă cu rată înaltă de infidelitate. Pot apărea mutații extrem de frecvente la fiecare ciclu replicativ. Virusul HIV are două copii nelegate între ele, are două spine ARN ss+. RT poate să copieze câteodată dintr-o spirală și câteodată din alta. Pot apărea recombinări.

ARN polimeraza 2 celulară poate avea o rată mare de erori. Fiecare virion progen va avea cel puțin o mutație. Această variabilitate se arată prin mai multe tipuri de virusuri:

- HIV1: derivă de la cimpanzeu SIVcpz, a produs epidemia la nivel global și provine din Africa centrală. A fost împărțit în clade de la A-J. Este mult mai înrudit cu SIV.

- HIV2: provine de la o maimuță mică; derivă din SIVmm. Produce o infecție asimptomatică.

Virusurile umane și simiene au un precursor comun. Epidemia a provenit de la maimuțe din Africa, folosite la vânatoare.

Prima tulpină de HIV recoltată a fost în 1959.

Căi de transmitere:

1. Parenteral:

- primirea unei transfuzii de sânge, produse derivate din sânge sau a unui transplant de organe infectate cu HIV. Folosirea în comun cu o persoană

infectata cu HIV a acelor si seringilor sau a altor echipamente si dispozitive care strapung pielea.

- persoanele care isi injecteaza droguri.
- folosirea de obiecte nesterilizate care taie sau strapung pielea daca obiectele au fost folosite de o alta persoana infectata cu HIV. De asemenea utilizarea echipamentelor nesterile pentru piercing, tatuaje, acupunctura sau periuta de dinti.

2. Sexual

- sex fara prezervativ cu o persoana infectata
- secretiile genitale sunt infectioase

3. Materno-fetal

- se transmite rar
- se transmite prin sange si secretii vaginale in timpul nasterii si in timpul sarcinii, prin alaptare
- tratamentul antiviral al mamei in cursul sarcinii si a nou-nascutului reduce riscul de transmitere.

Cum nu se transmite:

- Saliva nu are prezenta de virioni ca atare. Daca nu sunt leziuni la nivelul cavitatii bucale nu se poate lua infectie HIV.
- Prin contact obisnuit
- prin activitati zilnice de joaca sau la serviciu sau stand langa o persoana
- prin picaturi Pfflugger
- prin transpiratie, lacrimi
- prin contact cu pielea, sarut, imbratisare
- prin folosirea in comun a toaletei sau a baii
- prin alimente si bauturi consumate impreuna cu o persoana infectata
- prin tantari

Fereastra serologica este de cateva saptamani pana la 6 luni. Detectia se face prin anticorpi sau a genomului (dar care e foarte scump).

Evolutia naturala a infectiei HIV

1. Infectia primara: la cateva saptamani dupa infectare. Este reprezentata de o clinica pleiomorfa asociata cu un nr de CD4 normal sau scazute tranzitoriu si cu o incarcare virala destul de mare.
2. Asimptomatica: Vom asista la clinica aproape absenta insotita de un nr CD4 progresiv scazut, dar ok, si o incarcare virala de 10^4 .
3. ARC: insotita de scaderea treptata a CD4, apar simptome clinice. Este definit ca infectii oportuniste care nu pun viata in pericol.
4. SIDA: perioada cu infectii oportuniste si tumori care pun in pericol viata pacientului.

Monitorizare: clinic, imunologic (ii evaluam nr de celule CD4+ si care ar trebui sa fie 500-1200/mm³), virusologic.

Din punct de vedere imunologic se poate intalni o inversare a raportului CD4/CD8. Virusologic: se determina incarcarea virala; detectie a acidului nucleic al virusului in sangele pacientului.

1. Infectia primara:

Apare la cateva saptamani dupa infectare. Titrul viral e ridicat (10^6-10^7 copii pe ml plasma). In aceasta perioada virusul se replica. Celulele CD4 inca sunt peste limitele normale. Virusul va infecta preponderent macrofagele (prin receptorul CCR5). Virusul va folosi macrofagele pe post de cal troian.

Macrofagele nu sunt capabile sa distruga antigenul si sa-l prezinte ca pe un antigen denaturat. In aceasta perioada incepe sa poata fi sintetizat si RIU. Primii anticorpi sunt cei anti-gp120, dar pana la aparitia lor pacientul este in fereastra serologic negativa. Aceasta poate dura si 4-6 luni. In acest timp nu prea se detecteaza infectia HIV. In aceasta perioada pacientul este inalt infectios. Singurul mod de detectie este prin detectia de acid nucleic in sange.

Infectia primara este asociata cu o clinica pleiomorfa. Este asemanatoare mononucleozei: faringita, splenomegalie, oboseala, adenopatie. Unii au simptomatologie absenta.

Se poate produce o transfuzie cu sange infectat. Trebuie facuta testare de acid nucleic.

2. Infectia asimptomatica: in aceasta perioada incarcarea virala este mai scazuta. Nr de CD4 incepe sa scada incet, dar apare un raspuns imun puternic. Virionii provin din celule CD4+ infectate recent, activate, in curs de diviziune. Apare un raspuns citotoxic eficient. Productia de novo de limfocite CD4+ compenseaza liza produsa direct de virus si celule CD8. Virusul persista in ganglionii limfatici si celulele dendritice. Limfocitele CD4+ de memorie au ADN proviral integrat. Virusul isi va face niste zone unde va infecta si ganglionii si celulele pentru a forma sanctuare biologice. Multe din celulele de memorie vor avea viata crescuta. Raspunsul imun este inca eficient. Se va putea mentine un setpoint destul de bun la nivelul organismului (concentratie plasmatica a virusului). Daca vom avea un raspuns imun mai slab se va face o progresie mai rapida spre SIDA.

3. ARC: Are ca si caracteristica, replicarea masiva in tesutul limfoid. Vom avea intr-o prima etapa tulpini HIV macrofagotrope. In aceasta perioada incep sa fie selectate tulpinile limfotrope. Acum avem replicare inalta. Acum actioneaza si reverstrascriptaza care produce o rata mare de infidelitate. ARN polimeraza ADN dependenta POLII va realiza modificari genomice crescand variabilitatea. Variabilitatea este asociata cu replicare inalta, selectarea tulpinilor limfotrope si distrugerea suficienta de celulele CD4. Se asociaza o hiperreactivitate imuna generalizata. Se sintetizeaza multe citokine tip helper1 si helper2, cu speranta de a stimula RIU si RIC pentru a tine sub control infectia. La un moment dat turnoverul rapid al CD4 este depasit si nu se mai poate produce atat de mult cat se distruge. Ceea ce va insemna ca vom intra in stadiul de SIDA si in care vom avea *asocierea de setpoint imunologic cu setpoint virusologic*. Nu se va mai mentine un nivel al acestor markeri bun pentru organism.

4. SIDA: se activeaza LTc care sunt si mai stimulate. In aceasta perioada incep sa apara infectii oportuniste. Ele sunt producatoare de hiperreactivitate a raspunsului imun. Titrul viral incepe sa creasca foarte mult. Scad CD4 sub 200. De-a lungul timpului au fost niste clasificari referitoare la simptomele clinice si stadiile imunologice. Limitele pentru CD4 erau 200 pentru SIDA; 200-500 intre; peste 500 normal. Se asociaza o activare cronica a sistemului imun. Infectia CD4 produce activarea lor, se produc citokine si chemokine diverse. Apar raspunsurile imune specifice antiHIV RIU si RIC. In paralel are loc si replicarea HIV ceea ce produce un ciclu replicativ numeros cu toate proteinele specifice HIV cu proteine structurale si nonstructurale. In final apare depletia masiva de CD4 inclusiv la nivelul mucoaselor.

La nivelul oamenilor sanatosi apare GALT (MALT). La HIV+ arata absenta acestor placi de tesut limfoid asociat la nivelul mucoaselor. Poate aparea suprainfectie bacteriana in stadiile in care raspunsul imun nu mai este bun si activarea unor virusuri latente. Se ajunge la epuizare de raspuns imun. Se produce imunosenescenta. Se pot asocia boli cardiovasculare, HTA, fracturi, insuficienta renala, diabet.

Infectii oportuniste:

- herpes facial diseminat
- zona zoster
- reactivarea unui CMV: se asociaza cu retinite si encefalopatii
- leucoplazia vilozita: este o reactivare a virusului Epstein Barr, se asociaza mereu cu SIDA.
- molluscum contagiosum: da o leziune oculara
- papilomatoza: diseminata pe tot corpul
- parotidita cronica
- candidoza: in cavitatea bucala si pe tot tractul digestiv
- aspergiloza: pneumonie
- pneumocystis carinii
- sarcomul Kaposi: HHV8. Aparitia de tumorete vasulare diseminate
- Encefalopatia HIV: HIV associated neurocognitive disorder
- sindromul Wasting: modificari in sistemul digestiv, cu asociere de malnutritie si malabsorbtie

Tratamentul

Strategii terapeutice HAART (cART)

Tratamentul nu este curativ. Tratamentul nu se face monoterapeutic. Se va incerca mentinerea clinica, cresterea calitatii vietii, se va incerca inhibarea replicarii HIV la limite nedetectabile. Sa mentinem raspunsul imun al organismului. Sa mentinem CD4 in limite normale.

Tinte pentru inhibarea replicarii HIV:

1. Inhibarea intrarii in celule:

a. inhibitori de coreceptori, de CCR5. Se obtine scaderea replicarii virale. Mai pot fi inhibitori ai internalizarii.

Blocantul de coreceptori produce schimbari conformationale. Acesta se numeste Maraviroc. El este inhibitor alosteric. Il prinde astfel incat ii distruge conformatia sterica si nu mai poate fi legat de gp120.

b. inhibitori ai fuziunii: Fuzeon: produce replicari ale gp41 care inhiba fuziunea.

2. Inhibarea reverstranscriptazei: pot sa fie analogi nucleotidici sau nucleozidici. Se interpun in formarea lantului de ADN si vor opri sinteza lantului nou format. Se formeaza ADN proviral.

- Inhibitorii non-nucleozidici actioneaza la nivelul situsului catalitic. Enzima nu va mai putea lega ADN si se va opri actiunea enzimei.

Actioneaza ca un codon-stop.

Ex: Zidovutina (AZT); Lamivudina (3TC): poate inhiba si replicarea infectiei VHB.

- Inhibitorii nonnucleozidici: Nevirapine, Efavirenz

3. Inhibitori de integraza:

Inhiba integrarea ADN viral in celula gazda. Sunt de doua tipuri:

- INSTI: inhiba legarea complexului integrativ la nivelul acidului nucleic al celulei tinta; legarea prin capetele lipicioase

- INBI: inhiba legarea integrazei si nu se mai produce integrarea.

Ex: Raltegravir

4. inhibitori de proteaza

Inhiba situsul catalitic al proteazei si nu se mai produc proteine structurale bune.

Ex: Indinavir, Nelfinavir

Strategii terapeutice: Highly Active Anti Retroviral Therapy (HAART)

Se fac asocieri terapeutice. Se dau 2 inhibitori de reverstranscriptaza + 1 inhibitor de proteaza. Se mai da 2 NRTI + 1 NNRTI. Sau 2 NRTI + 1 INSTI.

Se asociaza intodeauna 2 inhibitori nucleozidici de reverstranscriptaza cu alti inhibitori: de proteaza, inhibitor nonnucleozidic de RT, inhibitor de integraza.

Initierea terapiei:

La momentul diagnosticarii infectiei cu HIV. In functie de conditii se considera obligatoriu cand scad CD4 la sub 350, chiar si la peste 350 daca: apar simptome, sarcina inainte trimestru III, boala renala asociata, afectare neurocognitiva, Hodgkin, cancer asociat infectiei HPV. Daca CD4 sunt intre 350-500 se face in cazul coinfectiilor HIV-VHB/VHC sau infectie simptomatica.

Media de supravietuire la inceperea tratamentului este de 12 ani.

Importanta este profilaxia transmiterii materno-fetale. Aceasta nu e o transmitere foarte eficienta. Se coreleaza cu:

- mama cu numar CD4 scazut
- ruperea membranelor: cezariana scade intens riscul transmiterii
- incarcarea virala maxima

Transmiterea se face adesea in cursul travaliului. Dar se poate produce si post-partum prin alaptare.

Profilaxia transmiterii materno-fetale:

1. ACTG 76: AZT in monoterapie: schema in 3 parti: prima data se da femeii gravide AZT, apoi in timpul nasterii si apoi nou-nascutului dupa nastere.
2. HIVNET012: tratament cu nevirapin administrat mamei in timpul travaliului si copilului in primele 3 zile de la nastere. Se scade rata transmiterii la 13%.
3. HAART administrat mamei; scade la sub 3%
4. Cezariana

Profilaxia pre-expunere:

1. CAPRISA 004: gel vaginal cu tenofovir: analog nucleotidic inhibitor al RT. Se foloseste inainte si dupa contactul sexual. Acesta scade si rata infectiei cu HSV2
2. Truvada: tenofovir + emtricitabin: se administreaza la homosexuali si la utilizatori de droguri.

Neuroviroze

Meningita: determinata de enterovirusuri, dar si de herpesvirusuri, paramixovirusuri, arbovirusuri. Encefalita reprezinta afectarea materiei cerebrale. Este produsa de virusul rabic, arbovirusuri, herpesvirusuri, rujeolos, urlian, VZV, gripale.

Meningita virala: apare hipertensiune intracraniana, iritatie meningeana, inflamatie. LCR este clar, fara PMN, cu limfocite si monocite. Apare febra, cefalee, redoarea cefei (opistotonus), greta, varsaturi, fotofobie, bradicardie, varsaturi in jet, nelegate de tulburari intestinale. La sugari apare bombarea fontanelor. Asocierea febra - bradicardie exprima o meningita.

Enterovirusuri - Picornaviridae.

Are transmitere digestiva. Este ARN neanvelopat, rezistent la factori externi. Din aceasta familie fac parte: poliovirusuri, Coxackie, ECHO, enterovirusuri

Patogeneza: are loc intrarea prin aerosoli sau ingestie. Se produce replicarea in amigdale apoi in placile Peyer si eliminate in fecale. Celulele tinta sunt SNC si meninge, iar pentru CoxA si ECHO, este pielea.

Boala mana, picior, gura: leziuni veziculare pe mana, picior si gura, 7-8 zile, la copii, fara febra. Este produsa de CoxA.

Exista si enterovirusuri neclasificate: enterovirusuri 71-PAF care simuleaza poliomielite, cu paralizie flasca.

Poliomielite:

Are transmitere digestiva cu multe infectii subclinice, simptomatologie slaba. Exista si forma non-paralitica. Se elimina prin digestie. Are loc invazia SNC prin traversarea barierei hemato-encefalice, transport axonal retrograd (septinevritica) si prin transport prin macrofage infectate.

Boala majora:

- polio spinala: paralizii acute flasce. Are loc afectarea neuronilor motori, se pastreaza sensibilitatea

- polio bulbara: paralizie muschi respiratori; are rata mortalitatii crescute.

Vaccinuri:

- inactivat SALK

- viu atenuat SABIN

Se imunizeaza portile de intrare.

Vaccinul se obtine prin pasaje seriale, la temperaturi suboptimale, producand mutatii esentiale in IRES. Se destabilizeaza structura secundara a ARN si VP1.

Encefalite

Au simptomatologie progresiva. Produc somnolenta, obnubilare, dezorientare, coma, agitatie, crize convulsive, tulburari sfincteriene si paralizii.

- meningo-encefalita: arbovirusuri

- encefalita acuta: herpesvirus, rujeolos

- encefalo-mielita: virus rabic

Rabia: este o zoonoza. Se produce infectia cu virusul specific care face parte din familia Rhabdoviridae, genul Lyssavirus. Virusul este ARNss- cu forma de glont. Se produce prin muscatura de liliac, vulpi, ratoni, lupi, pisici, caini. Inocularea se produce prin muscatura.

Replicarea:

1. prima replicare are loc la nivelul muscaturii

2. se transmite septinevritic

3. ajung in SNC unde are loc replicarea finala: in paleocortex are loc stimularea comportamentala, iar in cerebel se produc probleme de echilibru

4. apare cu stare prodromala: febra, inapetenta, greta, varsaturi, conturare simptome rabie: hiperestezie in jurul ranii, fotofobie, cefalee, tuse.

Incubatia dureaza de la cateva saptamani la 1 an.

Sindrom neurologic: apare la 2 saptamani si produce hipersalivatie, hiperlacrimare, hiperagitatie, aerofobie, disfagie, hidrofobie, delir. Animalele rabice nu au hidrofobie.

5. ultima faza este de coma si deces cu stop respirator.

Virusul are ca efect citopatic, incluzii intracitoplasmice corpilor Babes-Negri.

Vaccinare:

Virus fix: are aceeasi inoculatie. Se produce un virus care se atenuaza. Se face un vaccin inactivat preparat pe culturi de celule diploide umane. Inocularea se face in jurul rarii cu Ig antirabice, prin procedeul numit seroprofilaxia Babes.

Se pot vaccina si animale prin distributie de carne inoculata antirabic.

Paramixoviridae

Sunt: pneumovirus, morbilivirus (rujeola), paramixovirusuri (urlian, paragripale).

Virusul rujeolos:

Este un virus ARNss-, nesegmentat. Are receptorul CD46/SLAM. Este anvelopat si prezinta pe suprafata HA si un factor de fuziune. Produce rujeola: eritem maculo-papular, febra si triplul catar: conjunctivita, corioza, diaree. Complicatiile sunt date de otita medie, pneumonie, encefalita. Are efect citopatic sincitial cu celule gigante multinucleate si incluzii mixte. Are proteina matrix.

Transmiterea lui se realizeaza respirator. Determina crestere in tesutul limfatic.

Panencefalita sclerozanta subacuta: este o complicatie rara, fatala a rujeolei, aparuta la copii sub 1 an. Se produce o infectie a neuronilor care se extinde la oligodendrocite, astrocite si celule endoteliale fara productie de virioni progeneri. Apar defecte in expresia proteinelor determinata de mutatii punctiforme extensive la nivelul genelor ce codifica proteinele anvelopei HA.

Semnul Koplik: zona albicioasa in dreptul molarului 1.

Examen neurologic: functie cognitiva anormala, functie motorie anormala, miscari coreiforme (sd. Extrapiramidal), mers cu baza de sustinere largita (ebrios).

Examen LCR: turbiditate, hiperproteinemie, glicorahie moderata, pleiocitoza limfocitara, IgG crescute.

Examen anatomopatologic: infiltrat inflamator perivascular, pierderea neuronală corticală, glioză.

Noi paramixovirusuri: Hendra, Nipah.

Virusul urlina produce parotidita epidemica - oreion.

Se foloseste vaccin viu atenuat anti rujeola, rubeola, oreion :MMR

Virusul rubeolos: face parte din familia togaviridae, genul Rubivirus. Are anvelopa lipidica. Nu este grava la copii. Produce malformatii congenitale: cataracta, malformatii cord, surditate.

Principalele complicatii pe care le produce la o persoana adulta sunt meningita si artrita. Oamenii se vaccineaza cu ROR la 12 luni, 7 ani, virus rubeolic la 14 ani.

Arbovirusuri (arthropod-born-virus)

Rezervorul este pasarea sau mamiferele salbatice.

Insecta vectoare: incubatie intrinseca - perioada pentru care replicarea sa asigure titru suficient.

Gazda terminala este omul sau calul.

Virusul West-Nile

Face parte din familia Flaviviridae. Produce infectii epidemice in africa si asia. Se produc boli febrile respiratorii, cefalee, rash, limfadenopatie; rar afectare neurologica, cu meningita si meningoencefalita. Se transmite prin tantari. Se face diagnostic in LCR, identificare prin PCR si seroneutralizare.

Este o viroza emergenta ce se transmite prin pasari migratoare. Transmiterea este prin tantari. Acesta se transmite la tantari peridomestici. Importul tantarilor viruliferi are loc prin fructe, flori exotice. Noi cai de transmitere mai sunt: materno-fetal, transfuzii de sange, transplant de organe.

Caz clinic rabie post-transplant: prin receptori de Ach intra in neuron. Au afinitate diversa pentru transport. Se replica in glande salivare. Produc hidrofobie. Protocolul Milwaukee: coma indusa pentru a permite sistemului imun sa actioneze.

Viroze emergente

Cauze:

sunt implicati 3 mari parteneri: presupun factorii de mediu, virusul si gazda. La nivel de mediu avem perturbarea echilibrului ecologic. Din cauza virusului, gasim sisteme de sanatate disfunctionale subfinantate. Modificarile dependente de gazda:

- sociale: urbanizare: mutare de la sat la oras cu modificare nr de oameni, cresterea densitatii populatiei dar asociati si cu lucrurile pe care omul le ia cu el.
- demografice: migratia, tranzitia, imbatranirea, imunosupresia. Cresterea duratei de viata duc la imunosupresie.
- comportamente: cresterea nivelurilor in mediu urban, traditii, obiceiuri culturale, turism in teritorii exotice, parteneri sexuali multipli, IDU
- perfectionarea diagnosticului

Modificari ale microorganismelor.

1. Aparitia unui agent etiologic nou. Este legat de transmitere zoonotica directa. Dar unele virusuri se pot adapta dupa depasirea barierei de specie: HIV, prioni.

- coronavirusuri SARS
- gripa aviara H7N9
- paramixovirusuri: Hendra, Nipah
- febre hemoragice virale: VHF

SARS: sindromul de detresa respiratorie acuta. Pacientul se prezenta cu o tulburare febrila si o patologie respiratorie. In 2002 a aparut aceasta pneumonie severa atipica (pneumonie virala - nu are secretie purulenta ci una filanta). In 2003 cand un medic a fost la un congres in Hong Kong a impartit infectia la nivel mondial.

Agentul etiologic s-a identificat ca fiind un coronavirus, virus ARN. S-a determinat prin RT-PCR, prin secventiere nucleotidica. Acest coronavirus este un genom nou si a fost denumit SARS coronavirus. El este un virus la care gazda naturala este un animal (lilieci).

Transmiterea la om a fost realizata de la animalul zibeta. Se identifica titruri mari de anticorpi la persoane care lucreaza in pietele in care se comercializeaza alimente exotice.

Coronavirusurile se transmit prin picaturi Pflugger.

Alt coronavirus: MERS. A fost descris la un om din Arabia Saudita. Este legat tot de coronavirus. Acesta nu e identic cu SARS. Prin real time PCR s-a secventiat ca are un genom de 30.1 kb.

S-a observat ca au receptori diferiti (MERS si SARS) pentru intrare in tractul respirator. MERS are transmisibilitate mai mica interumana. Pentru MERS este DPP4, CD26. Pentru SARS, receptorul este enzima de conversie a angiotensinei umane 2 (ACE2). Receptorul CD26 se gaseste pe celulele nonciliate, asociate mucoasei respiratorii.

S-a descoperit ca si in cazul MERS este tot un virus transmis de la animale, prin traversarea barierei de specie. Transmiterea interumana este posibila dar redusa.

Gripa aviara: epidemie nu foarte mare dar foarte dispersata si cu rata de mortalitate crescuta in randul celor infectati.

Paramixovirusuri:

Virusul henra: are simptomatologie severa respiratorie, semne de meningoencefalita. Au aparut prin contact direct cu salivă, transmitere prin secretii respiratorii

Virusul nipah: produce o epidemie de encefalita care apare in conditiile cresterii industriale a porcilor. Clinic se identifica febra, cefalee, deteriorarea rapida a starii de constienta, disfuncții ale centrului vasomotor, Histopatologic apare o vasculita necrozanta cu formare de sincitii, incluzii de tip paramixoviral in neuroni.

Au transmitere interumana.

Febre hemoragice virale

Produc un sindrom multisistemic sever cu deteriorarea sistemului vascular si hemoragii diseminate. Apare o febra mare cu durata lunga. Starea generala este sever alterata (astenie, cefalee, vomă, anorexie, dureri toracice si abdominale). Apar rash hemoragic, purpura, epistaxis, hematemeza, melena, hemoptizie. Rata de mortalitate este foarte mare.

In aceasta categorie sunt incluse Filovirusurile: genom ARNss- nesegmentat de 80 nm si lungime variabila anvelopate. Sunt incluse Ebola si Marburg.

Virusul ebola are un caracter pleiomorf, are filamente lungi.

Virionul prezinta o nucleocapsida inconjurata de anvelopa cu proiectii transmembranare glicoproteice.

Perioada de incubatie e de 4-10 zile. Se intalneste un sindrom pseudogripal: febra, cefalee mialgii. Apar manifestari hemoragice sindrom de sox si limfopenie, neutropenie, trombocitopenie. Replicarea are loc in sistemul reticuloindotelial si plamani. In starea de soc poate aparea CID

Tratament: Favipiravi (inhibitor de ARN polimeraza), BCX4430, Brincidofovir, lamivudina. Dupa boala se evita contactul sexual o luna.

Adaptarea dupa depasirea barierei de specie: unele infectii se modifica si trec la om: HIV. Initial a fost o infectie de la cimpanzeu.

Prioni: sunt proteine care se gasesc obisnuit in neuroni si acre isi modifica structura si functia sub actiunea unor factori. Sunt similari cu virusurile. Au nevoie de celule gazda. Ele nu au acid nucleic. Este foarte rezistent. Sunt denumiti agenti atipici. Nu au ribozomi, nu se pot replica singuri. Sunt extrem de rezistente in mediul extern. Sunt inactivati prin autoclavare, hipocloriti.

Se modifica structura proteica din alfa helix in beta foaie plisata. Toata structura anormala produce neurofibrile. Produce o encefalopatie spongiforma (creier ca un burete). Se depune amiloid care creeaza leziuni distrofice.

Boala se transmite la om prin ingestia carnilor de vaca.

2. Aparitia unei mutante cu virulenta crescuta a unui patogen obisnuit: flavivirusuri (West Nile), enterovirusuri. La acestea nu era asociat nicio boala. Dar dupa disparitia din nisa, au inceput sa apara diverse enterovirusuri care determina paralizii flasce asemanatoare poliomielitei.

3. Aparitia unui recombinant al unui microorganism ce a circulat si anterior in teritoriu fara a determina boala sau fiind asociat unui alt profil patogenic.

In afara de bolile emergente mai exista si boli reemergente.

- rujeola, rubeola, polio

- selectia unor mutante rezistente: apare atat la virusuri cat si la bacterii prin tratamentul care interactioneaza cu virusurile care creeaza mutante rezistente la tratament.

- bioterorism

Virusuri si cancer

Incidenta cancerelor atribuite agentilor infectiosi:

- helicobacter pylori
- HPV: cancer de col uterin
- HBV: carcinom hepatic
- HCV: carcinom hepatic
- EBV: cancer nazofaringian, limfom Burkitt
- HHV8: sarcom kaposi

Carcaterile celulelor transformate

- morfologice: aspect, forma, raport N/C, fara inhibitie de contact, aberatii cromozomiale, telomeraza activa
- biochimice: glicoliza anaeroba, autocrine (nu au nevoie de factori de crestere din exterior), modificari in kinetica mesagerilor secundari (ciclul celular este modificat si celula creste necontrolat)
- antigenice: neoantigene codificate de gazda: antigene oncofetale (ele exista numai la celula embrionara); virusuri: proteine virale timpurii

Telomerele sunt niste capete repetitive la capetele terminale ale cromozomilor. Acestea protejeaza cromozomii de a nu se modifica. Acest capat este in general mentinut in stare normala de catre telomeraza. La om, telomerazele sunt prezente in cantitate mare la celulele care se replica activ. Sunt inalt active in celulele tumorale. Ele sunt, de asemenea, detectabile in multe celule.

In mod normal orice celula are un ciclu celular in care se va divide in 2 celule identice. Ciclul celular normal are doua faze de activitate. In prima parte se sintetizeaza faza S si se duplica ADN; in a doua este mitoză. Mai exista doua faze de repaus: G1 si G2, in care se echilibreaza si se observa cat de bine s-a realizat faza anterioara. Cele doua stadii sa fie echilibrate si rezultatul sa fie unul normal. In acest rezultat normal sunt implicate niste gene protooncogene care sunt normale ale celulei gazda. Ele se pot modifica si se vor dezechilibra producand crestere anormala a celulei. Ex: factorii de crestere, sunt produse de protooncogene. Receptorii pentru factorii de crestere sunt codificate de protooncogene. Diverse kinaze din structura celulei sunt codificate de protooncogene; factorii de transcriptie iar.

Antioncogenele sintetizeaza proteine care se opun sintetizarii unui ADN anormal. Fie opresc ciclul celular intr-o faza si corecteaza ADN apoi se continua. Fie se produce apoptoza inaintea mitozei prin indicatii primite de la nucleu. Ex:

- p53: intervine in momentul in care se petrece ceva anormal
- Rb: pentru retinoblastom.

Exista virusuri care inactiveaza antioncogenele (HPV) dar si virusuri care activeaza aberant protooncogenele: retrovirusuri, EBV, HBV.

Au mai fost descrise niste proteine numite ciclina. Ele cresc numai in perioadele de mitoză. Sunt implicate in sinteza normala de acid nucleic si in diviziunea normala. Exista virusuri care interactioneaza cu acestea: HHV8.

Oncovirinae - retroviridae

Sunt implicate in oncogeneza si sunt:

- a. transformante in vitro si rapid oncogene in vivo
- b. nontransformante in vivo si lent oncogene in vivo

Retrovirusul tipic are capete lipicioase care fac agatarea in celula gazda. Mai are zone gag, pol si env care determina sinteza de proteine structurale.

a. Virusurile transformante au in plus un material suplimentar. Ele au la randul lor oncogene in genomul viral. Codifica niste proteine care pot sa modifice ciclul celular. Genomul ARN va fi reverstranscris care revertranscrie si oncogena virala si va integra in ADN celular inclusiv copia revertranscrisa a oncogenei. In momentul cand se sintetizeaza proteinele virale se vor traduce si oncogenele virale (v-onc) si celulele vor avea un ciclu replicativ modifica.

A fost descrisa gena sarcomului Rous.

Cele mai multe retrovirusuri au oncogena virala in structura, dar aceasta inlocuieste o zona normala din genom. Aceasta implica replicare defectiva.

Trebuie asociat un virus helper.

S-a observat ca oncogenele virale provin din oncogenele celulare. Folosind sondele moleculare, de ex pt gena src, au observat ca sonda se lega atat in virus dar si in diferite celule normale. De fapt aceste oncogene sunt expresii diferite ale aceleasi structuri genetice. Au produs teoria conform careia virusurile ar fi mici zone genetice din genoame superioare. Asadar protooncogenele celulare formeaza oncogenele virale. Oncogenele virale nu au introni. Actioneaza sub actiunea reglatorie a promotorilor virali care vor stimula activitatea lor. Produsul v-onc e exprimat fuzionat cu alte proteine virale. Se produc mutatii sau deletii care altereaza produsul proteic.

Retrovirusuri endogene vor avea gene in adenomul uman in raportul de cel putin 8%.

Intr-o celula normala exista niste protooncogene dar in structura virusurilor exista oncogene v-onc, care introduse intr-o celula este asociat cu diverse activari aberante care produc multe dintre tumorile maligne cunoscute.

- PDGF este asemanator oncogenei sis
- EGFR, HER2 este asociat cu erb B in cancerul de san
- mesageri secunzi corespondenti src
- factori de transcriere asociati aparitia limfoamelor.

Asadar au oncogene si replicare defectiva

b. Oncovirusurile lent transformante nu au oncogena virala in structura. De ex ALV, care are o structura normala. Totusi si el va induce leucoza aviara.

Genomul e RT apoi ADN proviral e integrat in genomul gazdei. S-a observat ca intotdeauna genomul acestui virus se insera in acelasi loc al celulei gazda.

Intrarea in actiune a acestui ADN langa C-myc va produce stimulare oncogenei si aparitia de proliferare aberante. Se numeste oncogeneza prin mutageneza insertionala. ALV se integreaza intotdeauna in acelasi loc.

HTLV

- HTLV1: implicat in leucemii cu celule adulte in diferite zone geografice. Sunt lentoncogene

- HTLV2: produce leucemie cu celule paroase

La aceste HTLV explicatia aparitiei oncogenezei este legata de locul unde se integreaza genomul viral si de asocierea in afara ciclului replicativ caracteristic, de actiunea unor gene reglatorii. Aceste gene reglatorii, denumite Tax, au proprietati de a modifica LTR (capetele lipicioase) si modifica diversele componente ale ciclului celular. Pe de alta parte este importanta asocierea cu CDK: kinaze dependente de ciclina. Asadar nu au oncogene, dar se insera cu LTR in zonele unde sunt oncogenele celulare prin mutageneza insertionala.

Virusuri ADN oncogene **Papilomavirusuri umane - HPV**

Sunt virusuri ADNds care au un genom mic, sunt neanvelopate si au tropism pentru tegumente si mucoase. Exista doua tipuri de infectie:

- litica: va produce virioni progeni. Se produce in celulele permissive in stratul extern. Va fi asociata cu genele early si cu genele late (structurale) asociate cu genele capsidare; dar si cu producerea de genom viral
- persistenta: apare in celulele nonpermissive in stratul bazal si produc transformare. Se vor sintetiza doar doua gene early E6 si E7.
- Se asociaza cu cancerul de col uterin dar si cu cancere din alte zone: anal, vulvar, vaginal, penial, orofaringial, cerebral, tonsilar.

Nu orice infectie cu papiloma va evolua spre carcinom de col uterin.

Infectarea are loc prin microleziuni ale epiteliului infectat si infectia are loc in straturilor superficiale. Se sintetizeaza helicala virala. Se observa ca virusul va fi sintetizat ca epizom in celula infectata. El nu este integrat in ADN celular. Celelalte gene sunt exprimate prin ciclu replicativ viral. Se vor produce noi oncogene.

- Infectia persistenta este asociata cu integrarea genomului in structura celulelor din stratul bazal. Este legata de desfasurare genomului viral. El nu mai este in stare circulara, ca in ciclul litic. Se deschide si sunt distribuite niste regiuni Long Control Repeats care controleaza exprimarea genelor. Sunt exprimate doar doua gene: E6 si E7 asociate cu integrarea genomului viral. Expresia este asociata cu pierderea controlului. Ele interactioneaza cu Rb si cu P53. E6 se va lega de p53 si va produce degradarea acestuia in proteozom si va stimula inhibarea antioncogenei. E7 actioneaza asupra genei Rb careia ii scade functia si va asocia intrarea in ciclul celular.

HPV cu risc oncogen scazut: 6,11 sunt asociate cu papiloame cutanate sau mucoase; condiloma acuminata, displazie cervicala usoara, papilomatoza respiratorie recurenta.

HPV cu risc oncogen inalt: 16, 18. Sunt asociate cu leziuni precursorare low-grade, dar si cu cancer de col uterin. Se mai asociaza cu alte cancere anogenitale si cancere cap-gat.

Asocierea leziunilor diferite: celulele provenite din leziunile sunt asociate cu oncogene scazute.

O infectie cu virus papiloma evolutie:

Are loc contactul sexual. Infectia poate fi asociata cu diferite localizari.

Inseamna ca contactul chiar nepenetrant poate fi asociat cu HPV. Incubatia

este de cateva luni. Autoinocularea cu infectii multiple este posibila. Cam intr-un an se vindeca o leziune cu rata de evolutie scazuta - 10%; 30% evolueaza spre o leziune persistenta. Infectia de peste 10 ani evolueaza spre cancer de col uterin. Exista descrieri o serie de factori care favorizeaza evolutia. Unii sunt factori genetici, imunologici, biologici, hormonal. Prevalenta este mai mare la femei 20-24 de ani. Din aceasta cauza va trebui vaccinare. Este eficienta oricand inaintea inceperii vietii sexuale. Tendinta este inceperea la varsta frageda. Se dau 3 doze la 0-2-6 luni, similar virusului hepatitei B. Vaccinul este un vaccin recombinat. Se ia structura genomica de L1 se introduce intr-o celula care se multiplica rapid si se fabrica proteine L1 multe care se autoassembleaza si se va forma VLP: particule virus like care sunt imunogene fara structura infectioasa.

Vaccinuri:

- Gardasil: este tetravalent pentru genotipurile HPV 16/18 si 6/11.
- Cervarix: pentru cele cu risc oncogen inalt

Vaccinarea nu inlocuieste screening citologic periodic si nu trebuie sa afecteze masurile de profilaxie. Daca exista anomalii citologice se va face diagnostic virusologic. Screening se face o data la 3 ani la femei intre 25-59 ani. Dupa 65 de ani nu este necesar daca inainte au fost negative.

Protooncogenele stimulate de anumite virusuri intra in activare aberanta
Antioncogenele stimuleaza proliferarea atipica

Infectia cu EBV

Transforma limfocitele B umane in vitro. Este un virus transformant. Este asociat cu modificarea structurilor din celula. Este asociat cu limfom Burkitt, carcinom nazofaringian, boala limfoproliferativa post-transplant. Virusul EBV e latent in EBV, asociat cu sinteza de proteine timpurii: factori de crestere autocrini, receptori ai factorilor de crestere, activatori ai unor oncogene celulare.

Limfomul Burkitt este asociat cu vezicule care contin neoantigene. Este asociat in reactivarea infectiei EBV cu o translocatie 8:14. Aceasta zona contine gena C-myc, care e un factor de transcriptie. Aceasta trecere va stimula C-myc care e supraexprimat si modifica ciclul celular.

Neoantigene:

- EBNA: limfom burkitt
- LMP: boala limfoproliferativa
- LTA: carcinom nazofaringian; sunt markeri de evolutie.

Infectie cu hepadnaviridae - VHB

VHB este al doilea carcinogen dupa tutun. Carcinomul hepatocelular este asociat cu infectia cronica cu HBV. Este mai mare cand AgHBs este prezent. Genomul ADN este circularizat initial care este apoi integrat in ADN hepatocitului. Integrarea are loc aleator; e asociat cu deletii, gene care afecteaza ciclul celular, modificari de diversi factori. VHB are niste gene x, transactivatoare ale protooncogenelor. In momentul infectarii si inserarii vor fi stimulate aberant. In afara de modul in care genele x actioneaza, infectia de lunga durata este asociata cu distructii de hepatocite, dupa care organismul

resintetizeaza hepatocite, care se asociaza cu deficite datorita mutatiilor realizate. Carcinomul HC apare dupa ciroza, in evolutie.

Se asociaza cu factori biologici: aflatoxina B1 din alimente cu mucegai; dar si obezitatii, diabet, alcoolism; coinfectie HIV, VHC.

Vaccinarea VHB previne cancerul hepatic.

Infectie cu HHV8 - sarcom Kaposi

Apare la coinfectie cu virus HIV.

Oncogeneza este legata de ciclina. Ciclinele sunt proteien care apar in timpul mitozei. Sunt asociate cu niste kinaze care actioneaza in momentele cheie ale CC. Genele virale sunt omolege unor gene ale ciclinelor. Se sintetizeaza genele virale care vor pierde controlul ciclului prin stimularea cresterii anormale.