

Inovace studia molekulární a buněčné biologie

reg. č. CZ.1.07/2.2.00/07.0354

Investice do rozvoje vzdělávání



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ



OBVSB/Obecná virologie

Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ



Patogeneze virové infekce

Od infekce k nemoci

Prof. RNDr. Milan Navrátil, CSc.

Investice do rozvoje vzdělávání



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ



Cílem je seznámit posluchače s procesem interakce viru a hostitele

Klíčová slova: patogeneze, choroba, onkoviry, profylaxe, terapie

Investice do rozvoje vzdělávání

EVOLUČNÍ KONFLIKT

JE ZÁKLADEM VIROVÉ PATOGENEZE

Hostitel i virus se snaží získat reprodukční výhody

- nové viry se vyvíjejí průběžně
- přirozená selekce preferuje viry s nízkou patogenitou/virulencí (tj. neeradikují hostitele)

JAK POROVNAT SÍLU VIRŮ

Patogenita porovnává sílu chorob vyvolaných různými mikroorganismy (např. virus vztekliny je více patogenní než virus spalniček).

Virulence porovnává sílu chorob vyvolaných různými kmeny téhož mikroorganismu.

PATOGENEZE VIROVÉ INFEKCE

Patogeneze (virové infekce) je proces vyjadřující komplex interakcí mezi virem a hostitelem, jehož výsledkem je nemoc.

Virová patogeneze zahrnuje veškeré pochody a mechanismy, které se podílejí na vzniku choroby, a to na úrovni infikovaných buněk, orgánů a jedinců. Virové infekce často vede ke vzniku klinických příznaků choroby. Patogeneze zahrnuje všechny aspekty virové infekce organismu od vstupu viru do organismu, přes molekulární mechanismy jeho replikace a cytopatologie, až po šíření viru v organismu, interakce s obrannými mechanismy organismů.

PROČ STUDUJEME VIROVOU PATOGENEZI?

1. Vývoj nových vakcín
2. Využití cytokinů a jiných modulátorů imunity
3. Nová generace antivirových léčiv
4. Nové postupy terapie
5. Nová preventivní opatření
6.

CHOROBA

Choroba je škodlivou odchylkou od normálního průběhu fyziologických procesů trvající dostatečně dlouhou dobu, aby se životně důležité funkce narušily nebo zpomalily.

V humánní a veterinární medicíně se uplatňují pro stanovení chorobného stavu organismu určité parametry; normy biologických konstant (např. normální tep, teplota, glykémie, pH krve, sedimentace). Ve fytopatologii obdobné objektivní míry normalnosti (zdraví) chybí.

Za nemocnou se považuje ta rostlina, která má příznaky choroby obvykle pozorovatelné vizuálně. Někteří autoři považují za nemocné všechny infikované rostliny.

PATOGEN A INFEKČNOST

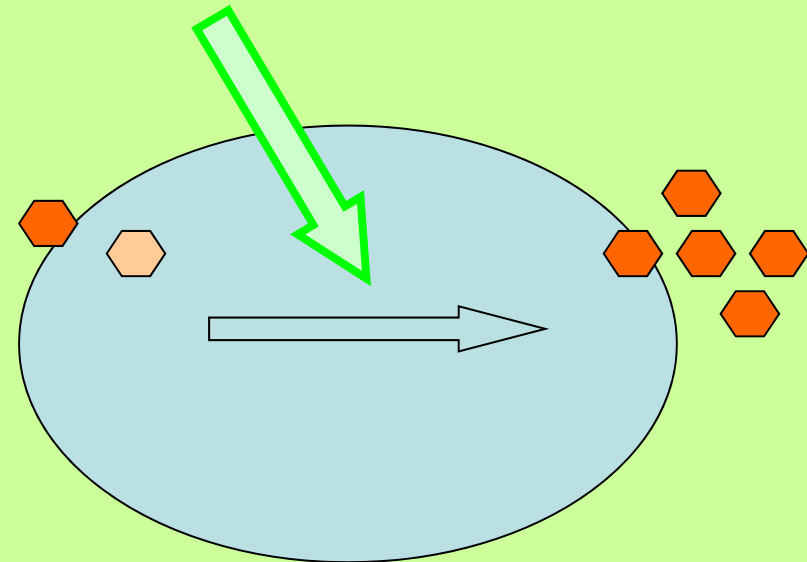
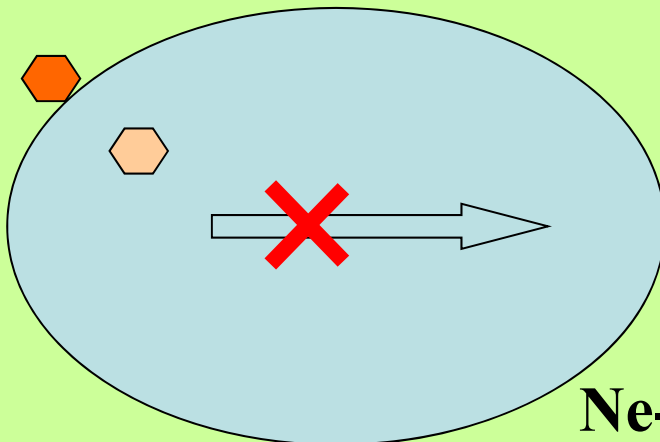
Patogen je buněčný nebo nebuněčný organismus, který je schopen způsobovat chorobu na jednom hostiteli nebo okruhu hostitelů.

Infekčnost je schopnost mikroorganismu způsobovat onemocnění po vniknutí do těla hostitele. V rostlinné virologii tento termín vyjadřují i kvantitu určitého viru v pletivech hostitele, schopnost množit se v něm, ale i stabilitu viru *in vitro* v prostředí mimo hostitele.

REAKCE BUŇKY NA VIROVOU INFEKCI

Produktivní infekce

Vnímavá (permisivní)
buňka



Ne-vnímavá (nepermisivní) buňka

REAKCE BUŇKY NA VIROVOU INFEKCI

Cytocidní produktivní infekce (lytická), při které proběhne kompletní reprodukce virů, buňka je však tak poškozená, že odumírá.

Produktivní infekce bez cytotocidních změn, při které proběhne kompletní reprodukce virů, avšak po jejich uvolnění buňka neodumírá, ale obnovuje svoji funkci.

Perzistentní infekce, během které se virové částice tvoří trvale, nedochází ale k poškození buňky. Pokud se jedná o dělicí se buňky, virus může přecházet do dceřiných buněk (většina rostlinných virů).

REAKCE BUŇKY NA VIROVOU INFEKCI

Neproductivní infekce (latentní), při které virový genom přetrvává v organismu, nové částice se netvoří a exprese virových genů je minimální.

Interakce viru s buňkou vede k její **transformaci**, při které se mění vlastnosti buňky (morfologie, genom, karyotyp) a dochází k poruchám buněčného dělení, diferenciaci a růstu (onkoviry).

Abortivní infekce, při které virus pronikne do buňky, ale vzhledem k absenci některých enzymů nebo faktorů v buňce jsou syntetizovány jen některé složky reprodukčního cyklu viru. Kompletní částice se netvoří nebo jsou defektní.

CYTOPATICKÝ EFEKT

1. Inhibice syntézy buněčných makromolekul
2. Upřednostění syntézu viru specifických makromolekul
3. Aktivace buněčných lyzozómů
4. Změny buněčných mikrofibril a mikrotubulů
5. Přestavba membrán endoplazmatického retikula, jádra a buněčné membrány
6. Imunitní cytolyza



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

CYTOPATICKÝ EFEKT

u rostlin

- 1. Snížení fotosyntézy**
- 2. Zvýšení dýchání**
- 3. Opožděná translokace škrobu (škrobové léze) z infikovaných pletiv, akumulace škrobu a cukrů v infikovaných listech (křehkost, lámavost listů)**
- 4. Produkce virových nukleoproteinů, virové inkluze**
- 5. Zrychlení stárnutí, předčasné stárnutí**
- 6. Snížení koncentrace růstových regulátorů: axinů a giberelinů, zvýšení koncentrace kyseliny abscisové a ethylenu**

PŘÍKLADY MECHANISMŮ PŮSOBENÍ VIRŮ NA HOSTITELE V PRŮBĚHU PATOGENEZE

Cytotoxicita (HSV)

Imunopathogenicita (HBV), Imunosuprese (HIV, CMV)

Produkce toxinů (rotavirus)

Pozměněný růst buňky (transformace, HPV, HHV)

FÁZE VIROVÉ PATOGENEZE

Vstup viru do hostitele

Primární pomnožení

Šíření v hostiteli; buněčný a tkáňový tropismus

Imunní odpověď

Sekundární pomnožení

Celkový výsledek infekce:

Lokalizovaná infekce

Systemová infekce

Poškození buňky

Subklinické infekce (bez projevů)

Akutní infekce

Chronická infekce (persistentní, latentní,
pomalé virové infekce)

Infekce s fatálním výsledkem

Transformace

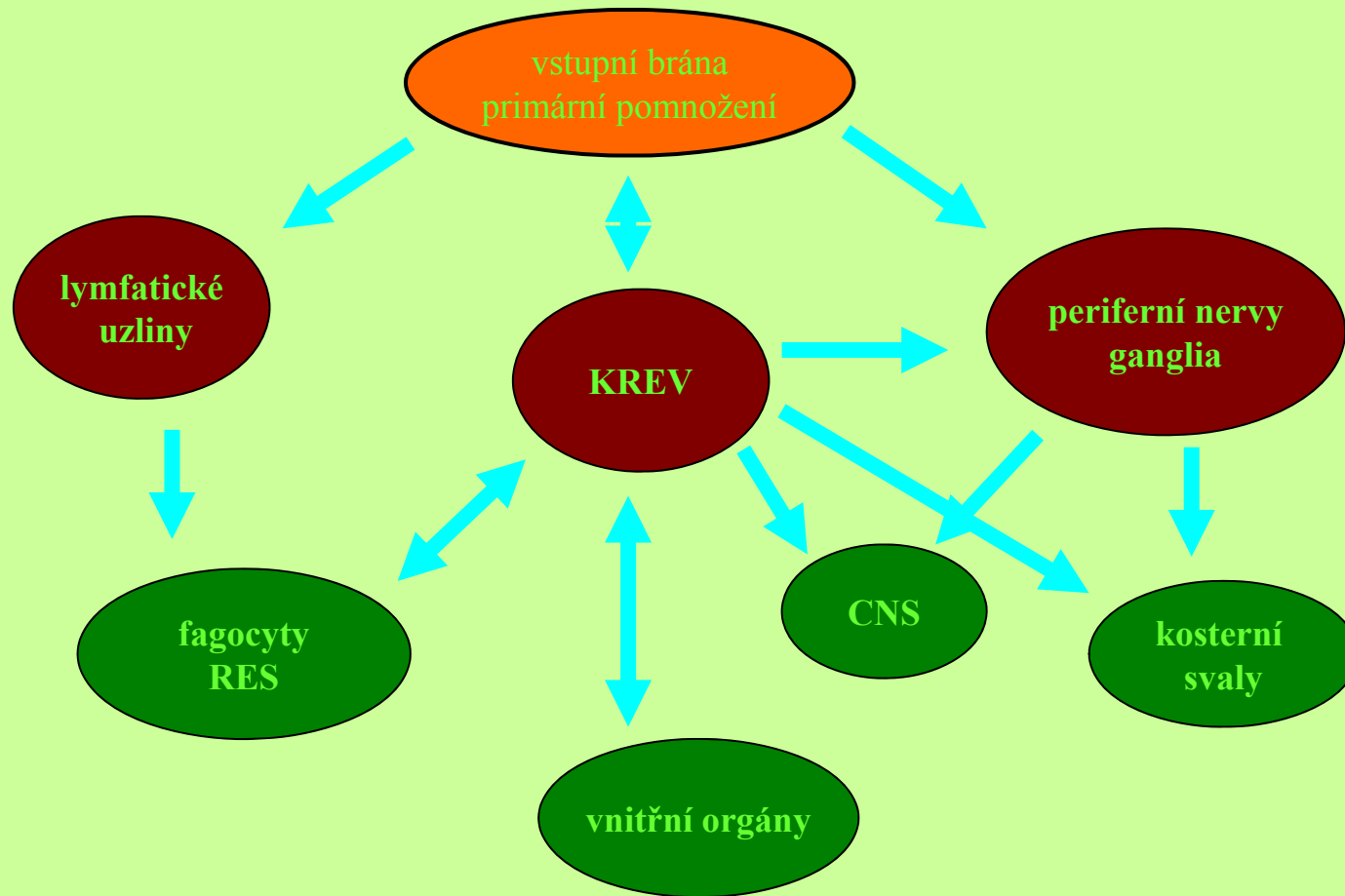
HLAVNÍ VSTUPNÍ BRÁNY

VIROVÉ INFEKCE

- | | |
|-------------------|--|
| 1. Kůže | Herpes, Pox, ARBO |
| 2. Respirační sl. | Rhino, Orthomyx, Paramyxo, Adeno |
| 3. Trávicí trakt | Rota, Pico, Calici, Astro, Hepatitis A |
| 4. Pohlavní sl. | Herpes simplex , HIV, Hepatitis B |
| 5. Spojivka | Rhinovirus, Adenovirus |
| 6. Matka - plod | HIV, CMV, Rubella, HSV |

Transplantace, tranfuze

PROCES PATOGENEZE



PROCES PATOGENEZE

- Primární infekce hostitele spojená s **překonáním** epitelové bariéry.
- Zahájení **množení viru** ve vnímavých buňkách v místě inokulace (primární pomnožení).
- **Překonání** lokálních obraných mechanismů (interakce viru s makrofágy, interferon)
- Přímé **poškození** buněk v místě vstupu
- Zápalová reakce tkáně v místě vstupu.
- Překonání cévní bariéry
- **Šíření** viru krevními a lymfatickými dráhami
- Průnik viru do nervových zakončení

PROCES PATOGENEZE

- Pomnožení viru x **imunitní odpověď**
 - virulence virového kmene
 - tvorba interferonu
 - tvorba protilátek
 - buněčná imunitní odpověď
- **Usídlení viru** v cílovém orgánu
- **Poškození buněk** (tkání) vlivem imunitní cytolyzy
- Vznik imunokomplexů jejich vznik a ukládání
- **Přetrvávání viru** v organizmu
 - statická (neproduktivní) forma latence
 - dynamická forma latence

TKÁŇOVÝ TROPISMUS

- **virové receptory**
- **virové proteiny atakující buňku**
- **tkáňově specifické promotory, zesilovače, aktivátory**
- **místo vstupu a dráhy šíření**
- **hostitelské faktory**

VIROVÁ INFEKCE A NÁDORY

Pokud se viry podílejí na vzniku zhoubných nádorů, nečiní tak izolovaně, ale v součinnosti s dalšími genetickými změnami buněk, které obvykle mají jiný původ.

Jako **nádorové** označujeme **buňky**, které se trvale a nekoordinovaně množí, protože se vyprostily z kontrolních mechanismů, jež regulují jejich růst. Schopnost vyvolat nádorové bujení nezískává buňka najednou, ale v důsledku postupných genetických změn.

Prvotní genetickou změnu buňky označujeme jako iniciaci a zásahy, které ji vyvolávají označujeme jako karcinogeny; mohou být chemické fyzikální a **virové**

ONKOGENY

jsou geny, které kódují proteiny regulující buněčný růst a diferenciaci buňky, a jejich poruchy vedou ke ztrátě růstové kontroly a transformaci buňky normální v buňku nádorovou.

Onkogeny byly objeveny při výzkumu retrovirů.

ONKODNAVIRY

Virové onkogeny v pravém slova smyslu.

- **Produkty onkogenů jsou nezbytné pro množení viru.**
- **Replikace viru obvykle vede ke smrti buňky – transformována může tedy být pouze buňka, ve které se virus nemůže pomnožit.**
- **Buňky transformované viry obsahují virový genetický materiál, který může, ale nemusí být zabudován do buněčných chromozómů.**
- **K transformaci buňky není potřeba celého virového genomu, ale pouze té jeho části, která kóduje onko-protein.**

ONKODNAVIRY

PAPOVAVIRIDAE

Polyomavirus

SV 40

myší polyomavirus

Papillomavirus

benigní nádory kůže a sliznic

ADENOVIRIDAE

HERPESVIRIDAE

EB virus (karcinom nosohltanu)

HSV-2 (karcinom děložního čípku)

HEPADNAVIRIDAE

virus hepatitidy B (nádory jater)

POXVIRIDAE

virus ptačích neštovic

virus králičího fibromu (benigní kož.
nádory)

ONKORNAVIRY

Virové onkogeny odpovědné za nádorotvorný účinek jsou zcizené (pozměněné protoonkogeny).

- Produkty onkogenů se nepodílejí na množení (reprodukcí) viru.
- Replikace viru je obvykle kompatibilní s životností buňky.
- **RETROVIRY** virus Rousova sarkomu
leukemické retroviry

Charakteristické znaky nádorových RNA virů:

- reverzní transkripce virové RNA a integrace virové cDNA do hostitelského chromosomu
- exprese integrovaného proviru
- onkogeny zcizené geny z hostitelské buňky (např. transdukci)
- virová cDNA po integraci do genomu host. buňky může svým promotorem nebo 'enhancerem' aktivovat expresi buněčných onkogenů

OBRANA ORGANISMU VŮČI VIROVÉ INFEKCI

Nespecifické obrané mechanismy

Anatomicko-morfologické

Fyzikální a chemické

Komplement

Záněť

Fagocytóza

Cytokiny, interferon

Specifická protivirová obrana

Imunitní systém, protilátková-humorální
a buněčná obrana

PROFYLAXE A LÉČBA VIROVÝCH CHOROB

Virové vakcíny

Aktivní imunizace

Pasívní imunizace

Terapie virových infekcí

Inhibice adsorbce viru na vnímavou buňku

Zábrana uvolnění virové nukleové kyseliny

Interference s transkripcí a translací vir. genů

Inhibitory DNA polymeráz

Inhibitory RNA polymeráz

Inhibitory reverzní transkriptázy

Interferon alfa

PATOGENEZE ROSTLIN

Patogeneze rostlin zahrnuje řadu následných kroků:

1. **Vstup viru do rostliny**
2. **Rozvoj infekce a reakce hostitelské rostliny**
3. **Průběh choroby**

ROZVOJ INFEKCE A REAKCE HOSTITELSKÉ ROSTLINY

- lokální příznaky infekce
- systémovými příznaky

- chlorotické nebo nekrotické leze
- kroužkovitost, proužkovitost
- listové malformace
- zakrslost

ROZVOJ INFEKCE A REAKCE HOSTITELSKÉ ROSTLINY

- lokální příznaky infekce
- systémovými příznaky

- chlorotické nebo nekrotické leze
- kroužkovitost, proužkovitost
- listové malformace
- zakrslost

ROZVOJ INFEKCE A REAKCE HOSTITELSKÉ ROSTLINY

- nehostitelský vztah
- imunita
- rezistence
- tolerance
- vnímavost
- hypersensitivita

PROTIVIROVÁ OBRANA ROSTLIN

- **Rezistence**
- **RNA interference, umlčování virů**
- **Je známa celá řada proteinů – enzymů, které se objevují (nebo se zvyšuje jejich množství) v buňkách po infekci virem. Jedná se například o peroxidasy, polyfenoloxidasy, ribonukleasy.**
- **PR proteiny (pathogenesis related proteins).**

OZDRAVOVÁNÍ ROSTLIN

- **Meristémová kultura**
- **Termoterapie**
- **Chemoterapie**