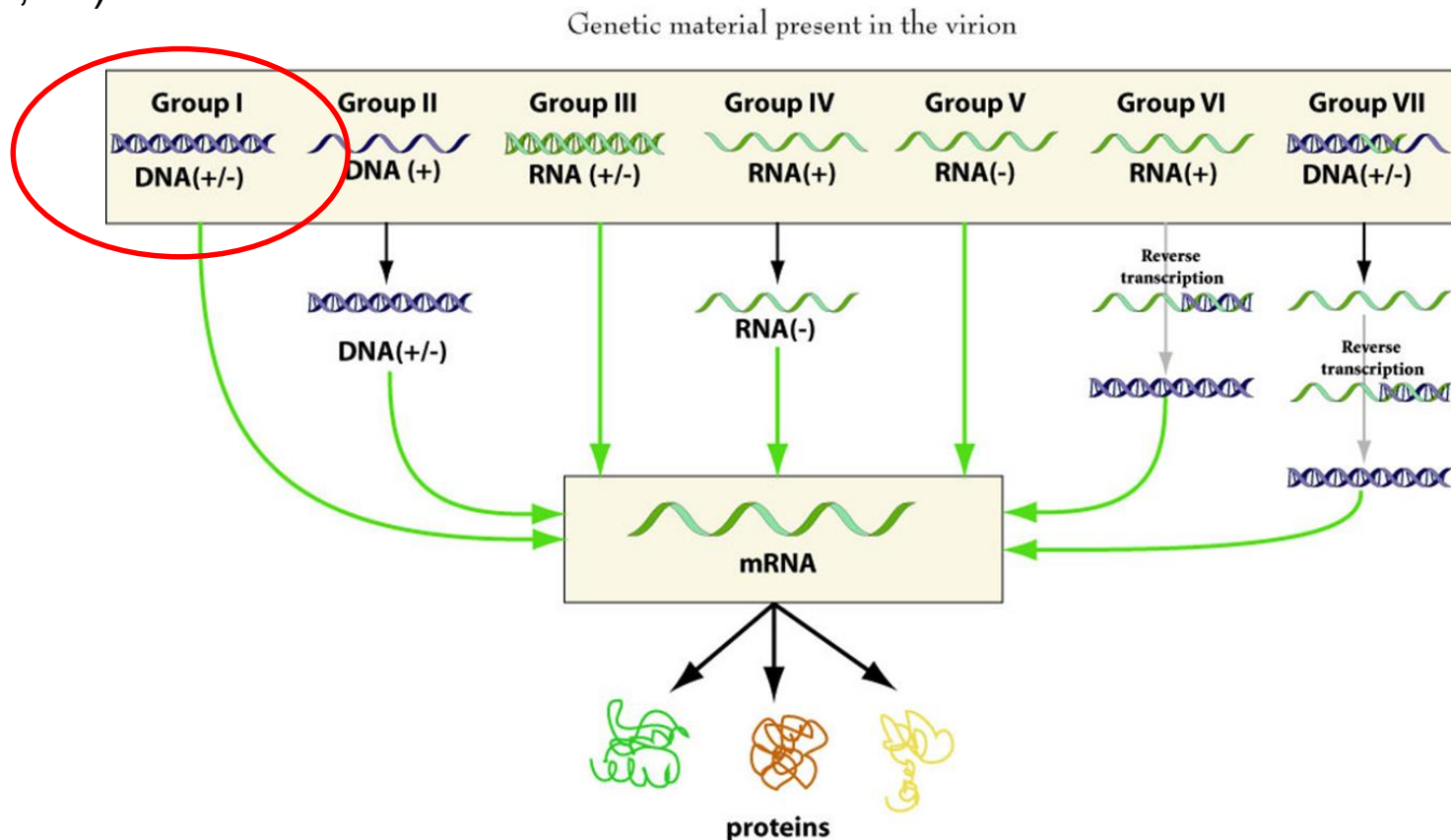


MUNI
SCI

třída 1. ds DNA viry

Klasifikace dle Baltimora

- poprvé definována v roce 1977
- zařazuje viry do 7 skupin na základě **způsobu replikace/transkripce (vztahu k mRNA)** a **typu genomu** (DNA, RNA, ss, ds)



Obecná charakteristika DNA virů

- oddělení exprese genů do **časné** a **pozdní** fáze
- variabilita ve struktuře i velikosti genomu (2kb-375kb)
- menší DNA viry kompletně závislé na host. buňce
- velké DNA viry (asfaviry, poxviry) více nezávislé
- většinou se jedná o antroponózy

TABLE 28.1 DNA Viruses of Animals^a

Virus family	Genome	Genome size (kb)	Virion morphology	Source of DNA polymerase	Source of RNA polymerase	Site of replication
<i>Parvoviridae</i>	ss linear	4–6	Naked, icosahedral	Host	Host	Nucleus
<i>Circoviridae</i>	ss circular	1.8–3.8	Naked, icosahedral	Host	Host	Nucleus
<i>Anelloviridae</i>	ss circular	3.8	Naked, icosahedral	Host	Host	Nucleus
<i>Polyomaviridae</i>	ds circular	5	Naked, icosahedral	Host	Host	Nucleus
<i>Papillomaviridae</i>	ds circular	8	Naked, icosahedral	Host	Host	Nucleus
<i>Adenoviridae</i>	ds linear	35–36	Naked, icosahedral	Viral	Host	Nucleus
<i>Herpesviridae</i>	ds linear	120–240	Enveloped, icosahedral capsid	Viral	Host	Nucleus
<i>Poxviridae</i>	ds linear ^b	130–375	Enveloped, complex	Viral	Viral	Cytoplasm
<i>Asfariviridae</i>	ds linear	170–190	Enveloped, icosahedral capsid	Viral	Viral	Cytoplasm

^aMany of these families contain members that infect a wide range of organisms.
^bEnds of the molecule are linked (single-stranded circle upon denaturation).

I. Třída dsDNA viry

Podčelad'	Rod	Druh, typový zástupca	Choroba (poznámka)
	Orthopoxvirus	Vírus varioly Vírus vakcínie	Kiahne Živý oslabený vírus používaný ako očkovacia látka pre človeka; infekčný pre králiky, dobytok a byvolov (buffalopox)
	Parapoxvirus	Vírus orf	Uzly dojičov
	Molluscipoxvirus	Vírus <i>molluscum contagiosum</i>	<i>Molluscum contagiosum</i>
	Yatapoxvirus	Opičí vírus Tana (Yaba)	Tanapox (kiahne opíc)
	Leporipoxvirus	Vírus myxomatózy	
	Capripoxvirus	Poxvírus oviec	
	Avipoxvirus	Poxvírus hydiny	
	Suipoxvirus	Poxvírus ošípaných	
Alphaherpesvirinae¹	Simplexvirus	Herpes simplex vírus 1 (HSV-1) alebo herpesvírus ľudí 1 (HHV-1) Herpes simplex vírus 2 (HSV-2) alebo herpesvírus ľudí 2 (HHV-2)	Pľuzgiere a zápaly na koži a na slizniciach (stomatitída, keratitída), výnimočne encefalitída, herpes novorodencov, pneumónia, hepatitída, ezofagitída <i>Eczema herpeticatum</i>
	Varicellovirus	Vírus varicella-zoster (herpesvírus ľudí 3)	Detské (ovčie) kiahne Herpes zoster (po reaktivácii)
Betaherpesvirinae	Cytomegalovirus	Ľudský cytomegalovírus (CMV) alebo herpesvírus ľudí 5 (HHV-5)	Vrodené chyby novorodencov, malformácie mozgu u plodu, cytomegalická inklúzna choroba novorodencov, pneumónia, hepatitída, syndróm posttransfúznej mononukleózy, syndróm infekčnej mononukleózy, sialoadenitída
	Roseolovirus	Herpesvírus ľudí 6 Herpesvírus ľudí 7	<i>Exanthema subitum</i>
Gammaherpesvirinae	Lymphocryptovirus	Vírus Epsteinov-Barrovej (EB) alebo herpesvírus ľudí 4 (HHV-4)	Infekčná mononukleóza (IM), rekurentná tonzilitída, hepatitída, Burkittov lymfóm, nazofaryngálny karcinóm ² . Syndróm lymfoproliferácie viazaný na chromozóm X (XLP), lymfómy z B-buniek, klasická forma Hodgkinovej choroby ³
	Rhadinovirus	Herpesvírus ľudí 8 vírus Kaposiho sarkómu (KSHV)	Kaposiho sarkóm Angiofolikulárna hyperplázia lymfatických uzlín Lymfoproliferatívny syndróm (LPD, imunoblastický lymfóm ⁴)

Čeľad	Podčeľad	Rod	Druh, typový zástupca	Choroba (poznámka)
<i>Adenoviridae</i>		Mastadenovirus	Adenovírus ľudí A, B, C, D, E a F (51 sérotypov)**	Faryngitída, konjunktivitída, pneumónia, tracheobronchitída hepatitída, cystitída
		Aviaadenovirus	Adenovírus hydiny	
<i>Papillomaviridae</i>		Alphapapillomavirus	Papilomavírus ľudí 2, 6, 7, 16, 18, 26, 32, 34, 53, 54, 61, 71	Rôzne druhy kožných bradavíc (<i>verruca</i>), <i>condyloma acuminata</i> , papilóm laryngu, papilómy dlaždicového epitelu,
		Betapapillomavirus	Papilomavírus ľudí 5, 9, 49	preinvazívne formy neoplázie
		Gammapapillomavirus	Papilomavírus ľudí 4, 48, 50, 60, 88	kŕčka maternice (CINI až CINIII), karcinóm kŕčka
		Mupapillomavirus Nupapillomavirus (Papillomavirus)	Papilomavírus ľudí 1, 63 Papilomavírus ľudí 41 (23 druhov, vyše 96 genotypov)	maternice, karcinómy kože najmä v oblasti krku a tváre alebo anogenitálnej krajiny
<i>Polyomaviridae</i>		Polyomavirus	Vírus JC, vírus BK	Progresívna multifokálna encefalopatia (PML), hemoragická cystitída pri imunosupresii a po transplantáciách; nádory mozgu ⁵

¹ Sem patrí aj vírus Marekovej choroby kurčiat (*Gallid herpesvirus 2*) a vírus infekčnej laryngitídy kurčiat (*Gallid herpesvirus 1*), ktoré sú prototypové vírusy samostatných rodov.

² Vzťah k vírusu EB je veľmi pravdepodobný.

³ Vzťah k vírusu EB je možný.

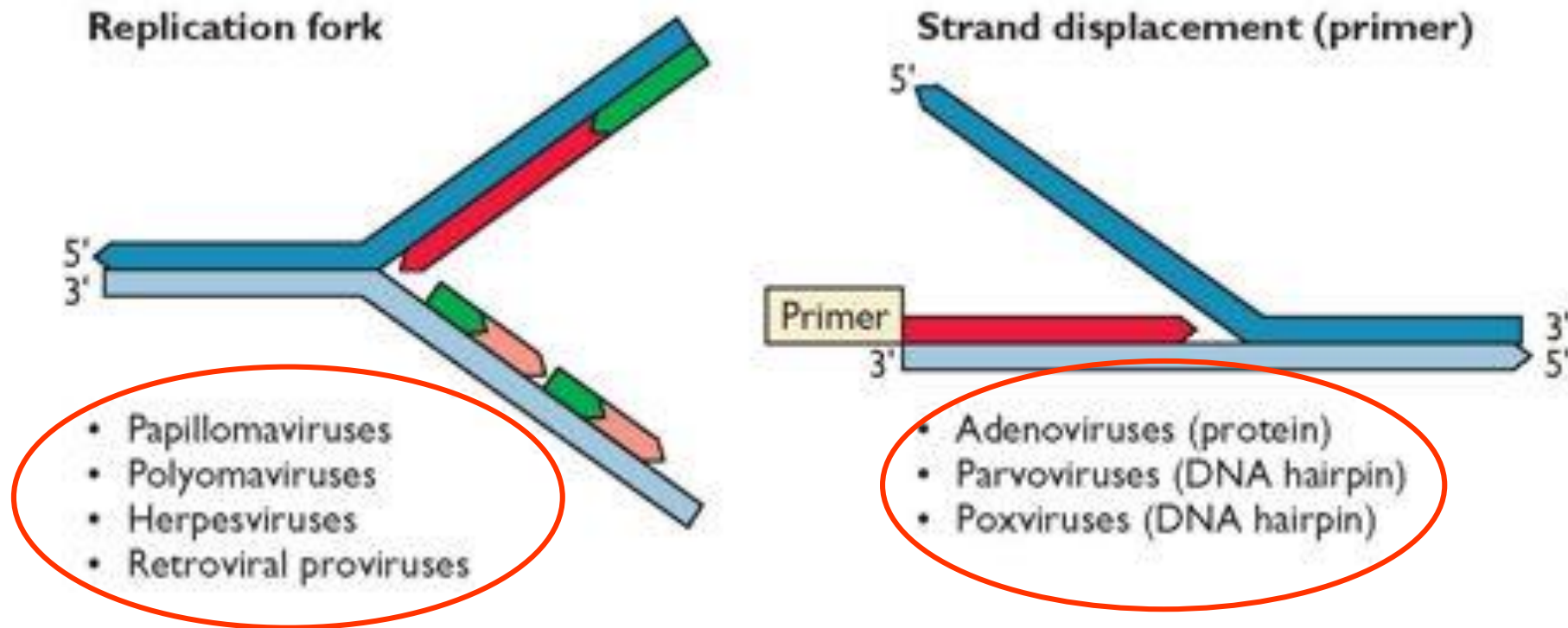
⁴ Lymfóm nie Hodgkinovho typu (starší názov: body cavity based lymphoma – lymfóm telesnej dutiny, napríklad v mediastíne); možná je koinfekcia vírusu EB a HIV alebo pri imunosupresii.

⁵ Predpokladané niektorými autormi.

* Okrem niektorých výnimiek nie sú uvedené početné vírusy spôsobujúce ochorenia zvierat, ktoré sú významné pre veterinárnu medicínu. Napríklad medzi ortopoxvírusy patria: vírus kiahní kráv (*cowpox*), tiav (*camelpox*), opíc (*monkeypox*) a vírus ekromélie (*mousepox*). Podobné obmedzenia platia aj pre iné rody a čeľade.

** Nové druhy adenovírusov ľudí (porov. kap. 15).

Schéma replikačního mechanismu u dsDNA virů



Některé dsDNA viry (herpesviry) kódují geny na obou řetězcích (nelze rozlišit na +/-), zatímco jiné (papillomaviry) kódují všechny své geny na jednom řetězci

Čel: *Herpesviridae*

hostitelé: obratlovci

Buněčné receptory: heparansulfát

Onemocnění obratlovců: HHV-1, HHV-2, HHV-3, HHV-4, HHV-5, HHV-6, HHV-7, HHV-8

dsDNA viry (Baltimore třída I.), obalené, sférické, pleomorfní (T16 ikozaedrální symetrie, kapsid má 162 kapsomer)

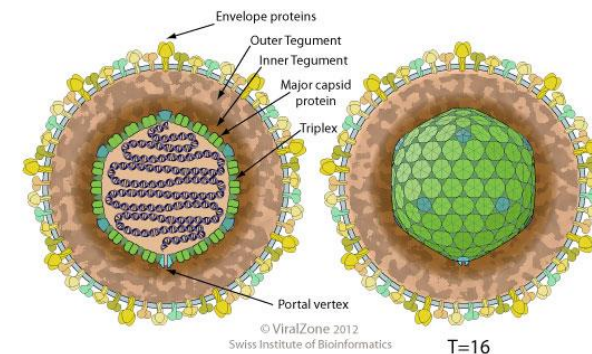
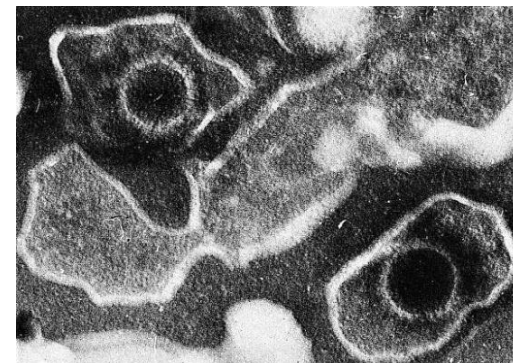
lineární genom, velikost 125-290kb, kóduje 70-140 proteinů

Herpesviry kódují mnoho nestrukturních proteinů (aktivace transkripce, syntéza virové DNA,

blokace metabolismu host. buněk, **interference s obrannými mechanizmy hostitele**)

Tři základní strukturní proteiny: kapsid, tegument, obal

Jádra infikovaných buněk obsahují typické eosinofilní inkluze



Strategie replikace u herpesvirů (1/2)

V JÁDŘE

(1) Produktivní (lytický) cyklus:

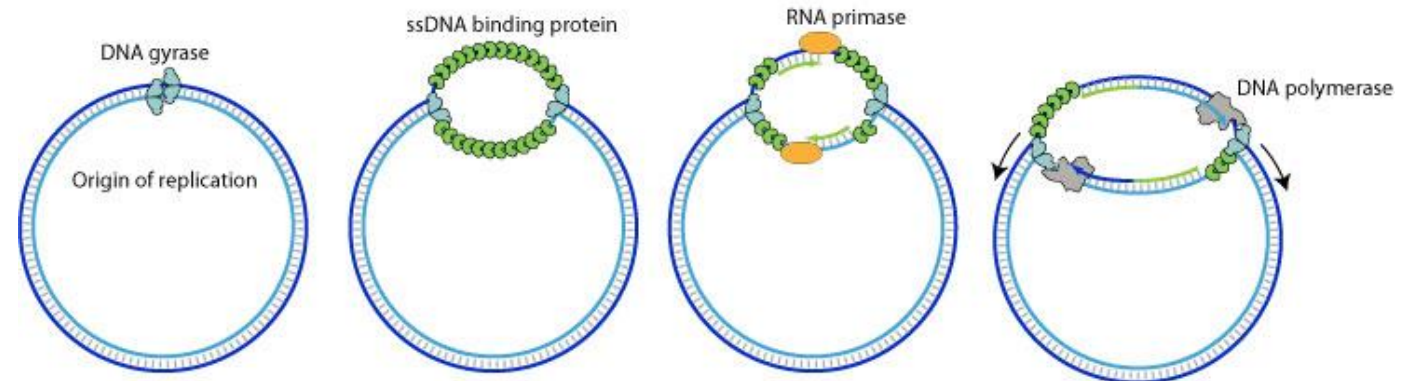
Attachment and entry (2 možnosti-záleží na typu host. buňky)

- a) připojení viru přes virový gB, gC, gD a gH proteiny k buněčným receptorům (heparansulfát) způsobí endocytózu a následnou fúzi obalu viru s membránou endozómu
- b) dojde k fúzi obalu viru s plazmatickou membránou buňky
 - fúze s cytoplaz. mem. způsobí uvolnění proteinů dřene a tegumentu do cytoplazmy
 - transport nukleokapsidu podél mikrotubulů k jádru, po navázání k nukleopóru dojde ke konformačním změnám a DNA je uvolněna skrze nukleopór do jádra
 - konce dsDNA se kovalentně uzavřou do kružnicové molekuly a spojí s buněčnými histony
 - geny exprimovány ve třech fázích (**hostitelskou RNA polymerázou**):

Velmi časná (immediate early) – transkripční faktory pro E a L fázi **Časná (early)** – role při replikaci dsDNA **Pozdní (late)** –
strukturní proteiny

Replikace u herpesvirů

Bidirectional DNA replication: initiation

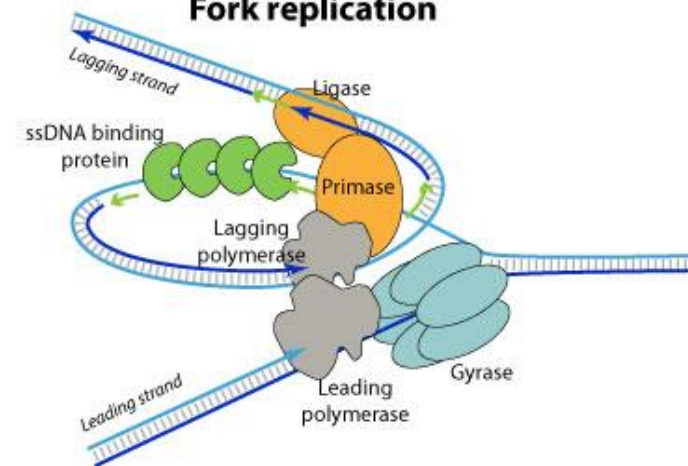


replikace genomu (**bidirectional replication** - viz obrázek)

syntéza kopií lineárního konkatemeru

transkripce pozdní mRNA hostitelskou polymerázou, tvorba strukturních proteinů

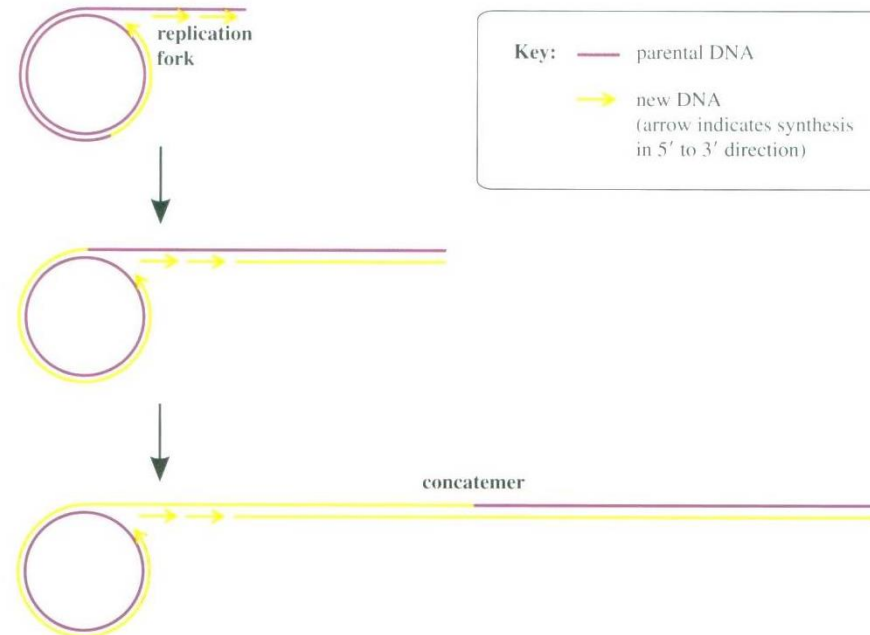
Fork replication



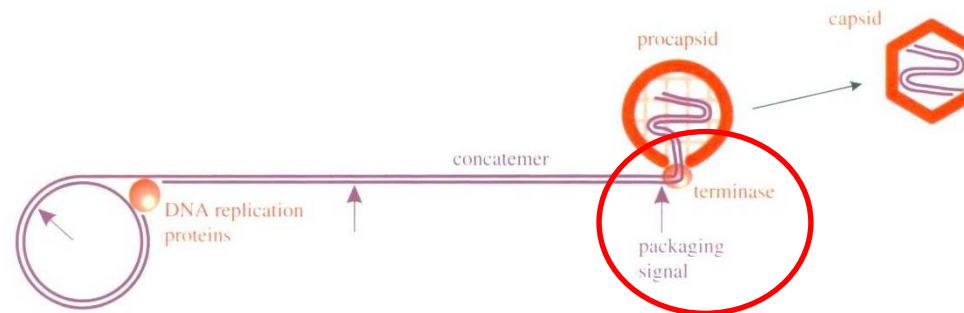
Replikace u herpesvirů (2/2)

- proteiny tegumentu, kapsidové proteiny a 'scaffold' proteiny se shromažďují v prostoru replikace, kde se sestavuje prokapsid
- DNA vstupuje do prokapsidu přes tzv. portál
- prokapsid obsahuje celou genomickou dsDNA, která je vyštípnuta z konkatemeru **terminázou** (komplex proteinů), rozeznávající tzv. packaging signal (**DNA sekvence**)
- nukleokapsid získává v jádře proteiny tegumentu a pučí skrze vnitřní membránu do perinukleárního prostoru, kde dostává dočasný obal
- tento obal fúzuje s vnějším obalem jáderné membrány a uvolňuje nukleokapsid do cytoplazmy
- přidají se další proteiny tegumentu
- sestavování obalu viru v tzv. viral factories
- obal viru je syntetizován na drsném ER a transportován do GK
- obal virion získá pučením do měchýřku odvozeným z GK
- obalený virion putuje ve vezikulu k plazmatické membráně, kde fúzuje membrána vezikulu s plazmatickou membránou a virus je uvolněn z buňky exocytózou

Tvorba konkatemeru a začlenění do kapsidu

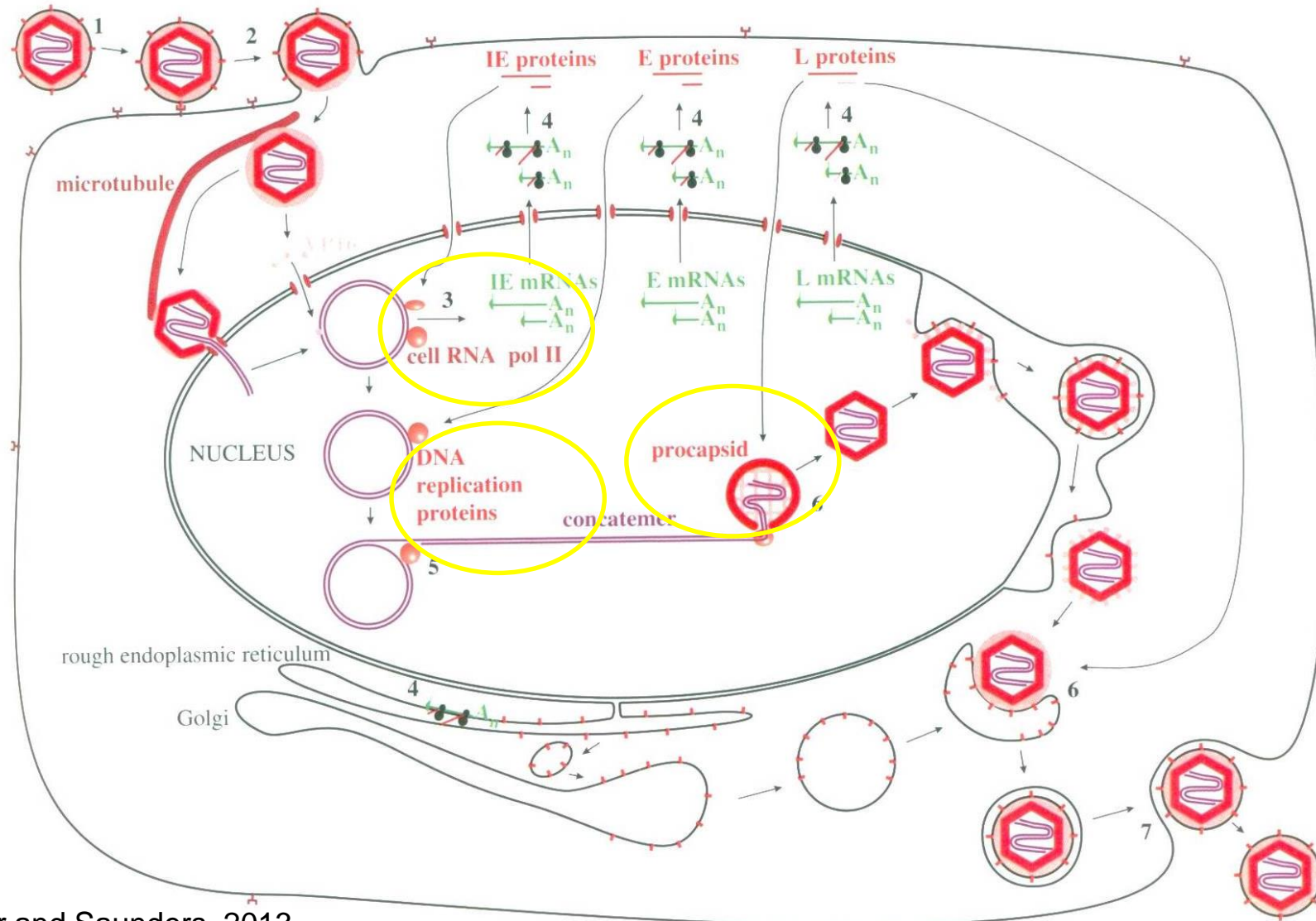


Formation of a concatemer. See Figure 7.5 for earlier stages of rolling circle replication of DNA. C the fates of the two parental strands of DNA.



Carter and Saunders, 2013

Schéma replikace u herpesvirů (shrnutí)



Latentní cyklus u herpesvirů

- genom je udržován v jádře hostitelské buňky
- u většiny herpesvirů je genom přítomen v mnohačetné kopii jako cirkulární DNA (episomálně), ale např. u HHV-6 je genom integrován do buněčného chromozomu
- během latence je genom „vypnutý“, ale může docházet k transkribování některých regionů a syntetizování některých proteinů, **nedochází však k produkci virionů**

Příklady:

HSV-1 během latence nejsou syntetizovány proteiny, ale jsou syntetizovány RNA, (LAT=latency associated transcripts- dávají vznik microRNA, které se podílejí např. na inhibici apoptózy a tím přežívání infikovaných neuronů)

EBV latence v B-buňkách, které se čas od času dělí, virus proto musí syntetizovat proteiny potřebné k udržení kopií genomu při dělení buňky

Reaktivace replikačního cyklu: spouštěna imunosupresí hostitele

Přehled lidských herpesvirů

celkově známo asi 80 druhů herpesvirů, u člověka 8 druhů

latentní (perzistentní) rekurentní infekce

člověk jediný rezervoár viru (kromě opičího B herpes viru), promořenost populace 50-100%

Alfaherpesvirinae

Simplexvirus HHV-1, HHV-2 lidský herpesvirus 1,2 (HSV1, HSV2)

Varicellovirus HHV-3 lidský herpesvirus 3 (VZV)

Betaherpesvirinae

Cytomegalovirus HHV-5 lidský herpesvirus 5 (CMV)

Roseolovirus HHV-6, HHV-7 lidský herpesvirus 6,7 (HHV6, HHV7)

Gammaherpesvirinae

Lymfokryptovirus HHV-4 lidský herpesvirus 4 (EBV)

Rhadinovirus HHV-8 lidský herpesvirus 8 (HHV8)

Herpes simplex

Klinické manifestace infekce HSV	
Obvykle HSV-1	akutní gingivostomatitida herpes labialis akutní a opakovaná keratitida eczema herpeticatum encefalitida
Obvykle HSV-2	infekce novorozenců herpetická paronychia traumatický herpes diseminovaná infekce u imunodeficientních pacientů
Obvykle HSV-1 nebo HSV-2	akutní a opakovaný herpes genitalis meningitida

sérologicky podobné, 80% identita genomu

Herpes simplex 1, 2

velmi rozšířené onemocnění s mnohotvárným klinickým obrazem (od vezikul až po zánět mozku)

Primoinfekce - replikace virů v místě zánětlivých změn a následná migrace viru do regionálních nervových ganglií, kde viru perzistuje celoživotně. Při reaktivaci (translokace viru do periferie 1cm/hod.). Při diseminaci krevní cestou vznikají hemoragické nekrózy v játrech, plicích nebo mozku.

Přenos: kapénkově, přímo kontaktem (sekrety nemocných a nosičů) nebo kontaminovanými prsty, případně předměty, HSV-2 pohlavním stykem nebo perinatálně

Inkubační doba: 2-12 dní (u genitální formy 2-7 dnů)

Klinický obraz: u 90% osob proběhne primoinfekce asymptoticky, jinak:

1. herpetická gingivostomatitida (malé děti-prvotní setkání s herpetickou infekcí) – horečka, bolestivé puchýřky na sliznici dutiny ústní, hypersalivace, regionální lymfadenitida

- opakovaná infekce herpes labialis (vezikula na rtech, nosu, tváři či zevním uchu) - nejčastější rekurentní infekce

2. tonzilofaryngitida (u adolescentů)

3. herpetická keratokonjunktivitida - výsev puchýřků na víčkách a okolní kůži s lymfadenopatií, až ulcerace nebo perforace rohovky, progresivní a akutní nekróza sítnice,

oční herpes infekce je významnou příčinou ztráty zraku nebo redukce zraku v rozvojových zemích

Herpes simplex virus 1, 2

4. herpes genitalis, perianalis, analis – v 70 až 95% případů je původcem onemocnění HSV-2

Manifestace lézemi u žen na vulvě, perineu, vagině a děložním čípku, u mužů na penisu. Provázené teplotou, bolestmi hlavy, malátností, nechutenstvím (po dobu 2 a více dnů).

U 10% primoinfekcí aseptická meningitida nebo sakrální radikulomyelitida, provázeno radikuloneuritidou (bolest při močení, retence moče, obstipace, impotence)

5. traumatický herpes - bránou vstupu poraněná kůže, popáleniny, poranění (herpetické paronychium, panaritium, herpes gladiatorum)

6. eczema harpeticatum/Kaposiho variceliformní dermatitida – herpetická vezikula v místě postižení ekzémem nebo chronickou dermatitidou (těžký klinický stav provázený

vyšokou teplotou a lymfadenitidou

7. akutní nekrotizující encefalitida – hemoragická nekróza temporálního mozku (velmi těžké onemocnění (dvoufázové), začátek chřipkovité příznaky, posléze vzestup

teploty, bolest hlavy, psychické poruchy (halucinace, změny chování a osobnosti), křeče, parézy, obrna okohybných nervů, edém mozku, u dětí velmi rychlý průběh.

8. generalizovaná infekce HSV – u imunosuprimovaných, nejtěžší forma infekce, postižení vnitřních orgánů (jícen, žaludek, játra, nadledvinky, slezina, ledviny, CNS), provázeno i

změnami na kůži

9. Herpetická esofagitida – retrosternální bolest při polykání (příčina úporné škytavky)

Herpes simplex 1,2

10. herpetická pneumotitida – komplikací při herpetické tracheobronchilitidy (neléčená forma 80% smrtnost)

11. herpetická infekce novorozenců – téměř 70% vyvoláno HSV-2 (perinatálně)

12. fetální infekce HSV – v prvním trimestru (potrat, nezralost plodu, předčasný porod, malformace)

Nejčastější příznaky: vyrážka, nízká porodní váha, chorioretinitida, mikrocefalie, kalcifikace mozku, někdy diseminovaná infekce, 60% dětí s příznaky HSV má postižení CNS

Generalizovaná infekce se projeví během 5. dne života (těžká sepsa, letargie, zvracení, anorexie, cyanóza, koagulopatie)

13. erythema multiforme – po proběhlé HSV infekci. Alergická odpověď na opakovanou HSV infekci s typickým kožním nálezem a ulceracemi.

Diagnostika: přímý průkaz virové DNA (PCR), průkaz specifických IgM protilátek, EM, kultivace TK, u CNS infekcí: vyšetření mozkomíšního moku PCR, vzestup IgM v likvoru, EEG, CT, MRI

Prognóza: záleží na věku, klinické formě a stavu pacienta. Vysoká mortalita u novorozenců se systémovým onemocněním, pacienti s herpetickou encefalitidou

Léčba: aciklovir, foscarnet

Vakcíny: Lupidon (genitální opar) - jako imunoprolaxe



HHV-3 varicella-zoster 2 klinické formy (plané neštovice a herpes-zoster)

Onemocnění: **plané neštovice**

Akutní vysoce nakažlivé onemocnění s papulovezikulární vyrážkou (u dětí obvykle bez komplikací, u starší populace těžší průběh)

Přenos: virus se šíří vzdušnou cestou a jeho zdrojem je nakažený člověk

Inkubační doba: 11-21 dnů (průměr 7-12 dnů)

Klinický obraz: nejprve zvýšená teplota, prvním významným důkazem generalizovaný pleomorfní exantém (postupně makula, papula, vezikula, pustula) a současně nové výsevy během dalších 2-4 dnů

U těhotných riziko - v prvním trimestru kongenitální vrozený syndrom (vady končetin, lebky, zjizvení kůže plodu), nákaza v posledních 2-3 týdnech těhotenství-neonatální varicela (mateřské Ab), nákaza 2-5 dní před porodem viscerální varicela (není kryto Ab matky, těžký stav)

Komplikací bývá sek. bakt. infekce, krvácivé projevy

Primární varicelózní pneumonie (u 20-30% dospělých), myokarditida, perikarditida, hepatitida, glomerulonefritida, orchitida, artritida, hepatocerebrální syndrom

Diagnostika: klinický obraz, epidemiologická anamnéza, izolace viru s kožních eflorescencí, sérologie IgM

Léčba: symptomatická (antihistaminika, antipyretika), těžký průběh u imunosuprimovaných a v graviditě (aciklovir)

Prevence: karanténa, hyperimunní globulin, vakcinace (Varilrix-dětské onkologické pacienti), priorix-tetra



<http://www1.lf1.cuni.cz/~hrozs/elern01/syhfm1.htm>

HHV-3 varicella-zoster

Onemocnění: **pásový opar (herpes zoster)**: zánětlivé onemocnění spinálních ganglií a zadních kořenů míšních nervů projevující se kožní erupcí a provázené výraznou bolestivostí

Etiopatogeneze: po primární generalizované infekci (varicela), zůstává v latentní formě v dorzálních spinálních gangliích a reaktivací vyvolává herpes-zoster.

Epidemiologie: výskyt sporadický, celoroční, **60% onemocnění u osob starších 45 let**, zoster méně nakažlivý než varicela.

Inkubační doba: 3-7 dnů

Klinický obraz: během 1-4 dnů erupce puchýřků, lokalizace odpovídá průběhu periferních nervů, které mají vztah k dorzálním gangliím, vezikuly se hojí krustami během 1-3 týdnů

Výskyt nejčastěji v bederní a hrudní krajině, vzácně postižen i trojklanný nerv

Komplikací je akutní neuralgie a postherpetická neuralgie (po zhojení kožních projevů)

U imunosuprimovaných zoster primárně diseminovaný nebo generalizovaný (hemoragické a nekrotické projevy)

Léčba: symptomatická, vitamin B, aciklovir (Zovirax, Herpesin, Provirsan), valaciklovir (Valtrex), kortikoidy (encefalitida, purpura, pneumonie)

Prevence: očkování proti varicele by mohlo snížit incidenci HZ v pozdějším věku. U starší generace je jedinou prevencí očkování živou atenuovanou vakcínou (ZOSTAVAX)

HHV-4 (EB virus)

Onemocnění: **infekční mononukleóza** - akutní onemocnění provázené horečnatým stavem a pseudomembranózní angínou, krční lymfadenopatií, hepatosplenomegálií a nálezem atypických lymfocytů v krvi

Epidemiologie: sporadický výskyt (malé epidemie-školy, internáty, dětské domovy), socioekonomické podmínky (Afrika 100%, u nás 50% dětí před 5. rokem), **u většiny probíhá infekce subklinicky**

Etiopatogeneze: napadá B-lymfocyty hostitele, reaktivace subklinická

Přenos: virus vylučován slinami ('kissing disease'), přenos přímým kontaktem, zdrojem nákazy je nemocný člověk i zdravý nosič (u 15-25% zdravých EBV séropozitivních lze v orofaryngeálním sekretu detegovat virus), možný přenos transfúzí.

Souvislost s přenosem Burkittova lymfomu (Afrika) a nasofaryngeálního karcinomu (latentní infekce)

Inkubační doba: 14 dnů (2-6 týdnů)

HHV4 (EB virus)

Klinický obraz: horečka (39-40°C), krční nález (faryngitida až těžká pseudomembranózní angína), lymfadenitida (uzliny krční, podčelistní, axilární, inguinální), Holzelovo znamení (petechiální enantém měkkého patra), Bassův příznak (oboustranný periorbitální edém-oteklá víčka), bolesti hlavy, anorexie, únava, myalgie, hepatosplenomegalie

Komplikace: hematologické komplikace (anémie, trombocytopenie, neutropenie), ruptura sleziny, CNS (encefalitida, polyradikuloneuritida, neuropatie, aseptická meningitida), myokarditida, perikarditida, pneumotitida, chorioretinitida, krvácení z tonzil

Diagnostika: klinický obraz, hematologie, biochemie (elevace sérových aminotransferáz), průkaz IgM, krční příznaky podobné diftérii

Terapie: symptomatická, klid na lůžku, hepatoprotektiva, vitaminy, ATB (při superinfekci), kortikoidy (šokové stavy)

HHV-5 (Cytomegalovirus)

Onemocnění: **cytomegalovirová infekce**: virové onemocnění probíhající od subklinických forem, přes syndrom infekční mononukleózy, k diseminovaným infekcím (imunosuprimovaní) až k závažným kongenitální poškozením

Epidemiologie: zdrojem nákazy nemocný člověk nebo nosič, CMV je možno izolovat z krve, slin, moči nebo postižených orgánů. Promořenost populace kolísá (rozvojové země - 10%, ve vyspělých zemích 10-50% bez infekce v dospělosti)

Přenos: kapénkově, kontakt, pohlavní cestou, krevní transfúzí, mateřským mlékem, z matky na plod

Inkubační doba: 20-60 dnů

HHV- 5 (Cytomegalovirus)

Klinický obraz:

- (1) primoinfekce u zdravých pacientů (obvykle subklinicky)**, komplikace hepatitida, pneumonie, hemolytická anémie, syndrom IM (febrilie 3-6 týdnů, lymfadenitida, tonzilitida)
- (2) primoinfekce u imunosuprimovaných** - závažná horečka, hepatitida, pneumonitida, kolitida, encefalitida, retinitida, leukopenie, trombocytopenie, u příjemců kostní dřeně - CMV pneumonie (85% smrtost), u AIDS retinitida nebo generalizované onemocnění
- (3) vrozená CMV u dětí – cytomegalická nemoc** (kongenitální inkluzní nemoc-příznaky podobné toxoplazmóze – hepatosplenomegalie, mikrocefalie, meningoencefalitida, mozkové kalcifikace, hydrocefalus, oční léze, psychická retardace, trombocytopenická purpura-příčina opakovaných abortů a porodů mrtvých dětí
- (4) postnatální infekce** – většinou asymptomatická infekce, nebo s příznaky IM

Diagnostika: průkaz IgM (ELISA), izolace nebo PCR detekce viru (krev, sliny, moč, likvor), histopatologie (inkluze)

Terapie: u imunokompetentních symptomatická (antipyretika, hepatoprotektiva), u imunosuprimovaných antivirotika (ganciklovir, foscarnet, cidofovir), hyperimunní globulin Cytotect (profylaxe a léčba u imunosuprimovaných, nedonošené děti)

HHV-6 (typ A a B)

Onemocnění: **šestá nemoc, exanthema subitum, roseola infantum**

Epidemiologie: primoinfekce u dětí mezi 1. a 3. rokem (60-90% infikováno)

Přenos: kapénkově (sliny), intrauterinní a perinatální přenos, virus prokázán v genitálním traktu žen, mateřském mléce, moči i slinách

Etiopatogeneze: lymfotropní virus, primární infekce na sliznicích orofaryngu, afinita k CD4+ buňkám (makrofágům a T-lymfocytům) i nervové tkáni,
možnost perzistence a reaktivace

Inkubační doba: 5-12 dnů

Klinický průběh: u imunokompetentních jedinců asymptomaticky

exanthema subitum (u batolat a kojenců-benigní horečnaté onemocnění, po poklesu teploty se objeví vyrážka na trupu a končetinách, vynechává obličej, a rychle mizí, někdy průjem, febrilní křeče, lymfadenopatie

Syndrom infekční mononukleózy u dospělých mírnější forma, vzácně fulminantní hepatitida nebo generalizovaná infekce

HHV-6 může být příčinou rejekce transplantovaných orgánů a pneumonie u příjemců kostní dřeně

Diagnostika: průkaz DNA v periferní krvi (u neuroinfekcí v likvoru, průkaz IgM (ELISA-nízká specificita zkřížené reakce s CMV, HHV-7), **při diferenciální**

diagnostice možná záměna se spalničkami a zarděnkami

Léčba: symptomatická, u imunodeficientních pacientů ganciklovir, cidofovir, foscarnet



Infekce vyvolané viry HHV-7 , HHV-8

HHV-7: lidský herpesvirus 7

poprvé izolován v roce 1990 z CD4+ lymfocytů od zdravých jedinců

Přenos: slinami

Klinický průběh: k primoinfekci dochází v dětství (nejčastěji 2. až 5. rok života), asymptomatická infekce

horečnaté onemocnění podobné exanthema subitum, vzácněji způsobuje hepatitidu, IM, encefalitidu nebo pyitiriasis rosea

HHV-7 reaktivuje ostatní herpetické viry

HHV-8: lidský herpesvirus 8

poprvé izolován z buněk Kaposiho sarkomu

prokázán v mononukleárech periferní krve, v endoteliálních a vřetenovitých buňkách Kaposiho sarkomu, v neurogangliích KS, v buněčných

lymfomech

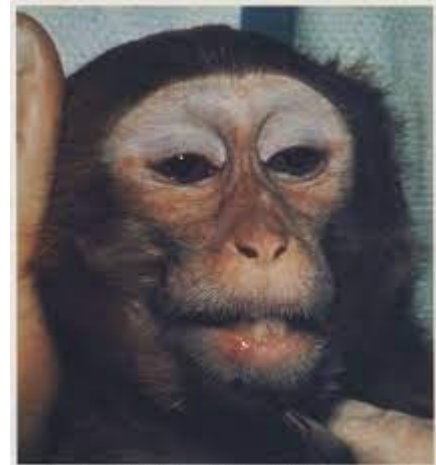
Tropismus k B buňkám (podobá se EBV)

Přenos: pohlavní cestou (izolace z mužského semene), krví, kapénkově (sliny, nosní sekret) u dětí



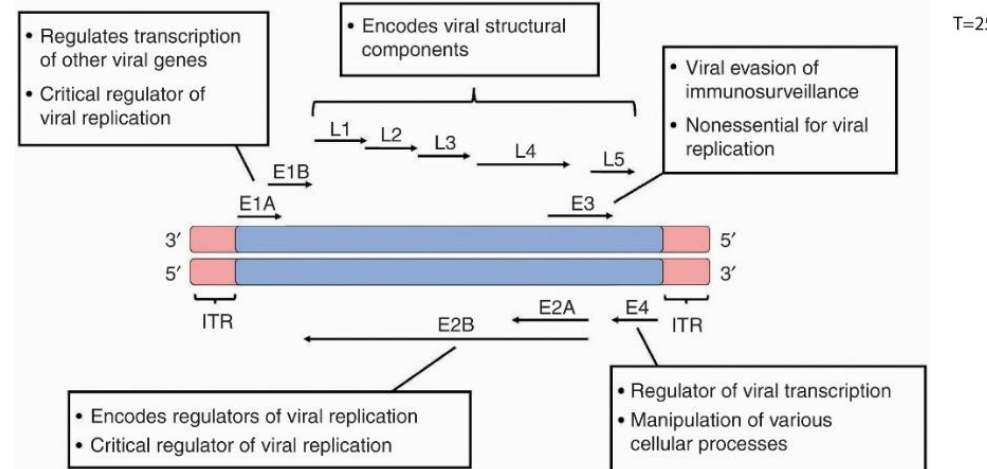
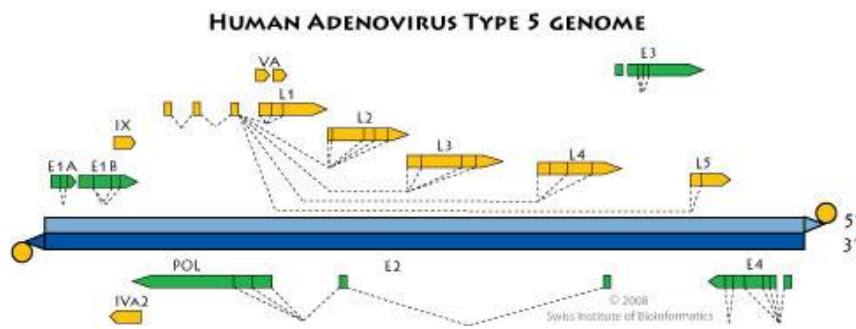
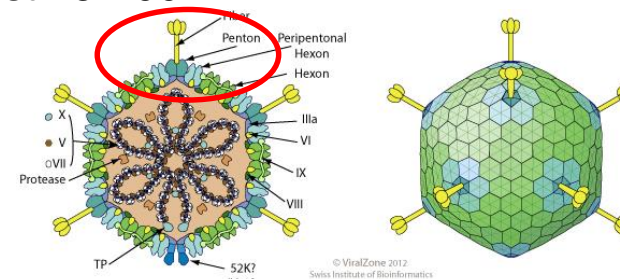
Herpes virus simiae (opičí B herpes virus)

- zoonóza!
- přenos: blízký kontakt, poškrábání, pokousání
- zdroj: opice (makak)
- riziko: typicky infekce ošetřovatelů opic v laboratorních provozech
- Onemocnění: nespecifické příznaky (horečka, únava, bolest hlavy, svalů a kloubů), při progresi onemocnění neurologické příznaky gradující až v meningitidu nebo encefalitidu (vysoká smrtnost infekce)



Čel: *Adenoviridae*

- hostitelé: obratlovci
- onemocnění: respirační infekce (bronchitida, pneumonie), gastroenteritidy, keratokonjunktivitidy, močový trakt (cystitidy)
- tropismus: buňky cylindrického epitelu (dých. cesty, nosohltan, spojivka, močový měchýř, střevo)
- přenos: kapénky, fekálně orální
- dsDNA virus (třída I.), neobalený, ikozaedrální symetrie T25 (252 kapsomér), velikost 75-100nm
- na kapsidu přítomné velké vláknité výběžky (knobs)
- genom 35-36 kb, nesegmentovaný
- kóduje 11-12 strukturních proteinů



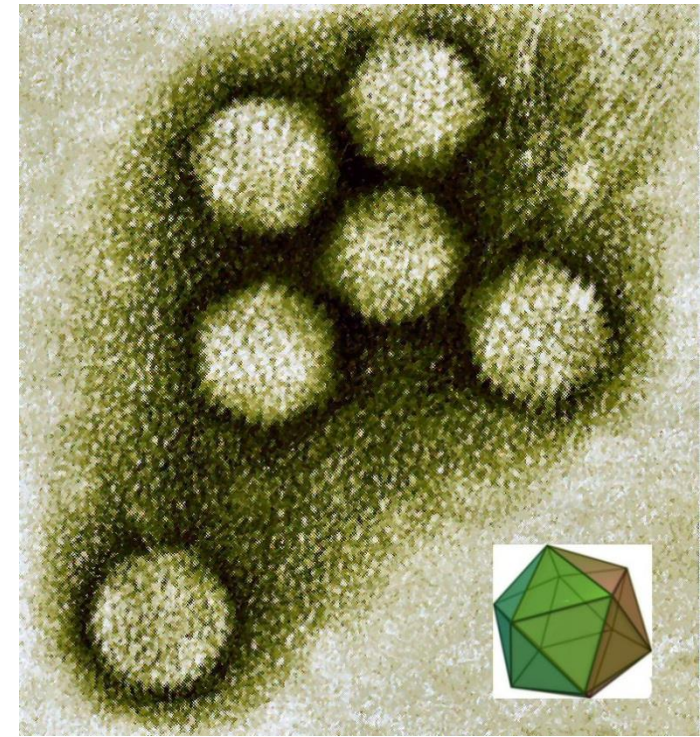
Strategie replikace u adenovirů

replikace v jádře host. buňky

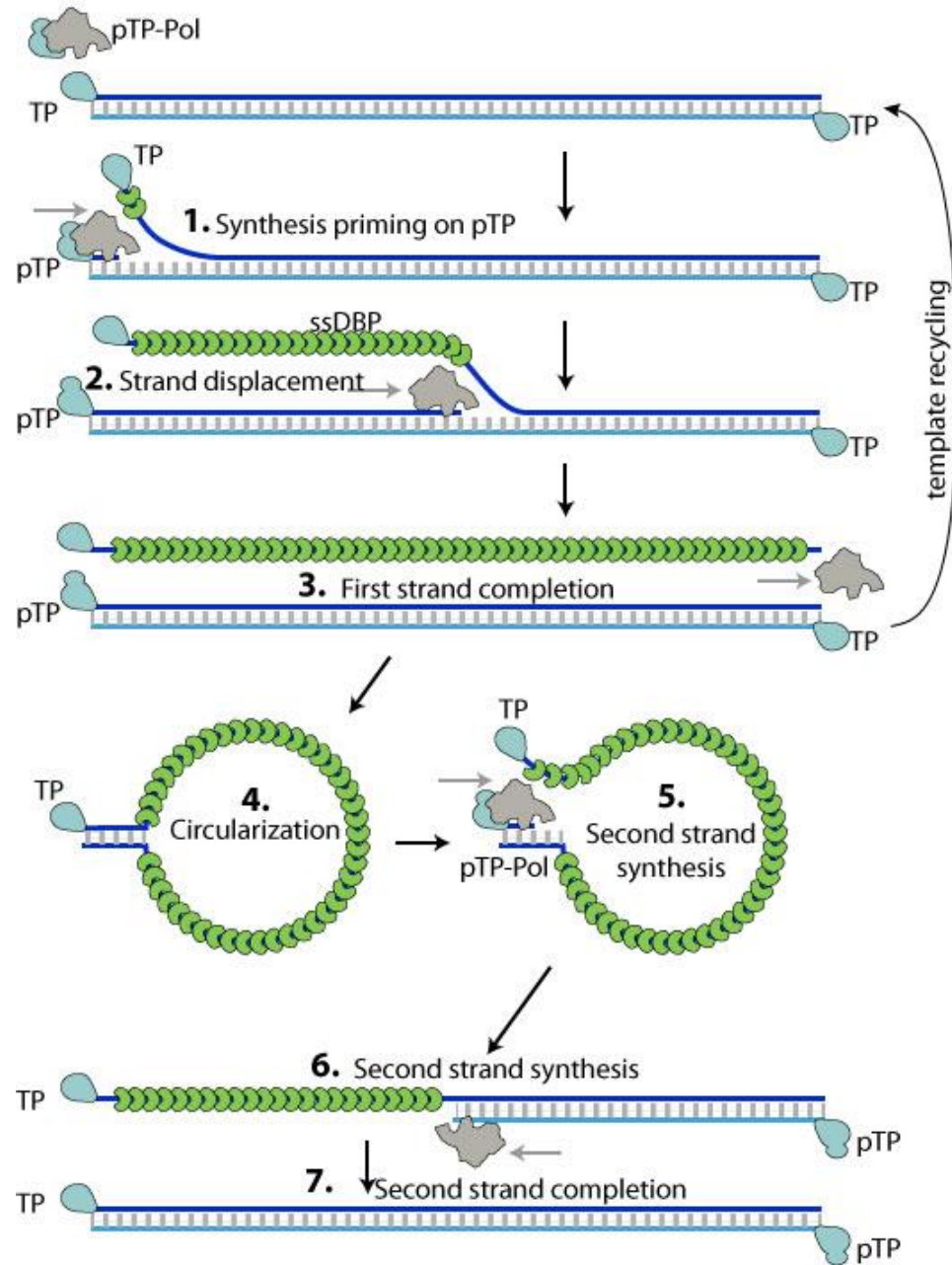
všechny geny jsou transkribovány **hostitelskou RNA polymerázou** (host's replication machinery)

REPLIKACE

1. adsorpce virových glykoproteinů na receptory host. buněk spouští proces endocytózy
2. narušení endozómu lytickými proteiny uvolní virový kapsid
3. penetrace viru do jádra hostitelské buňky
4. transkripce časných genů host. RNA polymerázou
5. replikace virové DNA v jádře (**DNA strand displacement**)
6. sestava nových virionů v jádře
7. uvolnění virionů z buňky lýzou



Adenovirus strand displacement replication



Infekce vyvolané adenoviry

51 antigenních typů

Onemocnění: **respirační a oční infekce**

Přenos: kapénkově, přímo kontaktem -z oka do oka (kontaminované ručníky)

Adenoviry typu 1, 2,5 a 6 mají afinitu k lymfatické tkáni - infekce horních cest dýchacích u malých dětí

Adenovirus typ 3 – v létě při koupání v bazénech

Adenovirus typ 4 a 7 - infekce horních cest dýchacích u dospělých

Inkubační doba: 10 dní (3-14 dní)

Klinický projev: nejčastějšími projevy jsou faryngitida a konjunktivitida, horečka, bolest hlavy, krku, svalů, nechutenství, otok a zarudnutí hltanu a mandlí, zvětšené krční uzliny

Pneumonie (typ 3,4,7) Infekce dolních cest dýchacích u batolat (typ 7) Encefalitidy, meningoencefalitidy (typ 7) Epidemická keratokonjunktivitida (typ 8, 19 a 37) oboustranné postižení rohovky a poruchy zraku

Diagnostika: KFR, VNT, izolace viru na TK (výtěr nosohltanu, stolice, moč), IF, EM (stolice)

Léčba: symptomatická, u závažných případů ribavirin

Prevence: perorální vakcína typ 4 a 7 (prevence epid. resp. infekcí u vojáků)

Infekce enteroadenoviry

Infekce střevního traktu

Přenos: fekálně-orální cestou

Sérotypy:

Adenovirus 40 a 41 (zvažuje se účast sérotypů 1, 2, 3 a 5)

Epidemiologie: vzácné, kolem 100 případů ročně v ČR

Klinický průběh: akutní gastroenteritida (děti do 2 let), lehčí průběh než rotavirové infekce

Diagnostika: latex-aglutinační reakce, ELISA

Léčba: symptomatická

Čel: *Polyomaviridae*

hostitelé: savci (SV40), ptáci

tropizmus: respirační, ledvinová nebo mozková tkáň

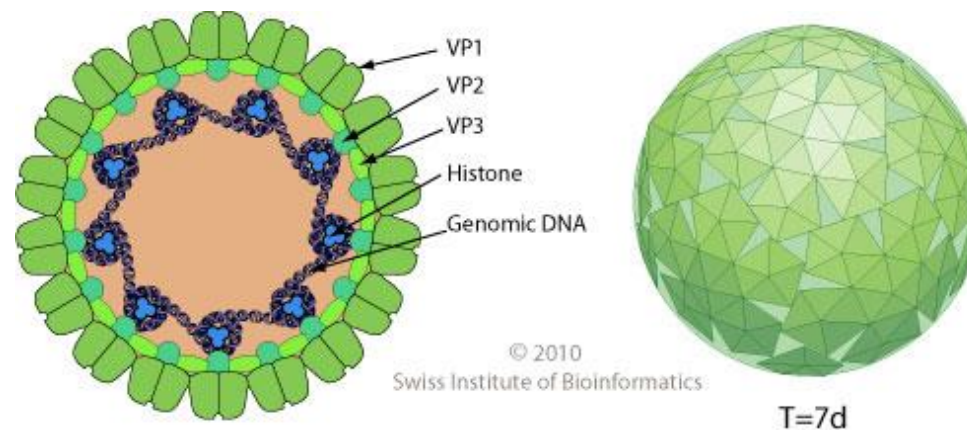
buňčné receptory: sialová kyselina

cirkulární dsDNA, **neobalený**, velikost 40-50 nm, ikozaedrální symetrie T7

Genom: 5000 bp, kóduje 3 strukturální bílkoviny kapsidu

a 1 nestrukturní bílkovinu **T-antigen** (regulační protein-**napomáhá replikaci virové DNA** - **za určitých okolností může aktivovat syntézu buněčné DNA**)

u lidí se mohou polyomaviry aktivovat v podmínkách oslabené imunity - úloha v patogenezi nádorů mozku

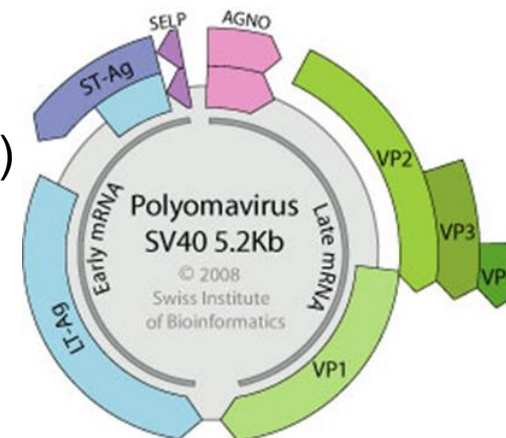


Strategie replikace u polyomavirů

Replikace probíhá v jádře

1. adsorpce virových glykoproteinů na receptory host. buněk spouští proces endocytózy
2. virion putuje přes ER, kde host. disulfidizomeráza mění strukturu kapsidu
3. virion putuje do cytoplazmy (“ERAD pathway“- endoplasmic reticulum associated degradation)
4. ztráta proteinu VP1 a import genomické DNA do jádra host. buňky
5. transkripce časných genů **host. RNA polymerázou**
6. replikace virové DNA
7. transkripce pozdních genů kódujících strukturní proteiny (VP1, VP2, VP3)
8. sestavení nových virionů ve “viral factories“
9. uvolnění virionů lýzou host. buňky

Může také dojít k integraci dsDNA do chromozómu hostitelské buňky, což může vést ke zvýšené aktivitě buňky a zahájení nádorového procesu

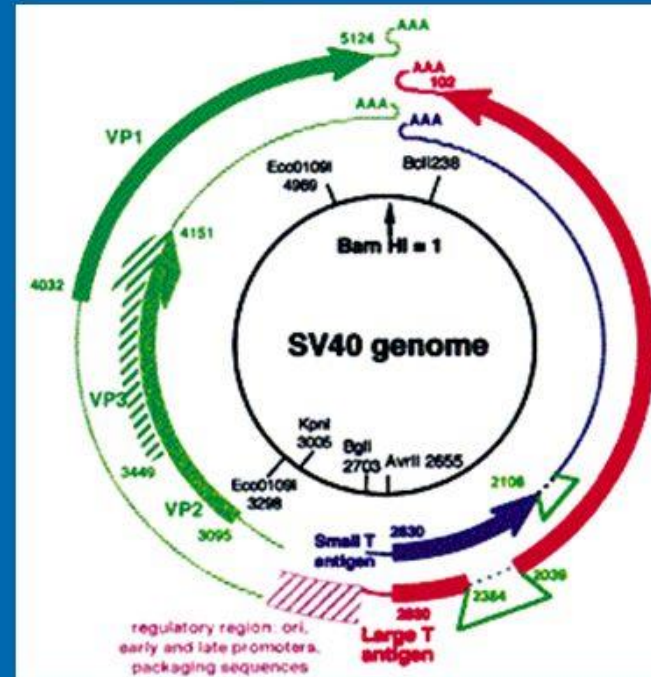
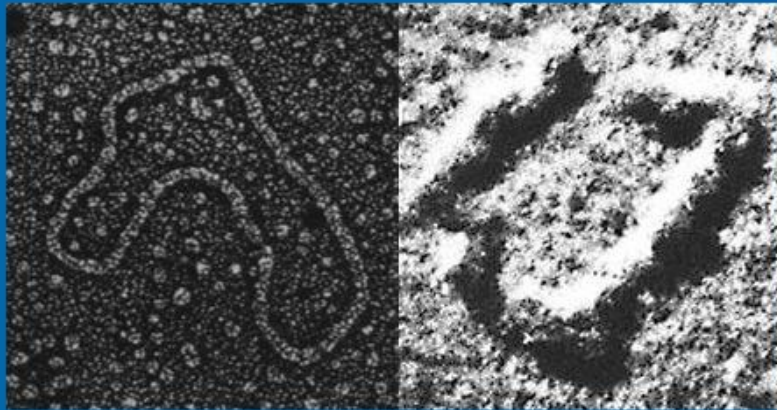


Polyomavirus (SV40) Genome Map and Proteins

Early Proteins

Large T antigen - Multifunctional protein

Small t antigen - Involved in the stimulation of cell proliferation



Late Proteins

Agnoprotein - Facilitates perinuclear-nuclear localization of VP1.

VP1 - Major capsid protein; capable of self-assembly into capsids.

VP2 - Minor capsid protein (myristoylated).

VP3 - Minor capsid protein (co-linear with the VP2 C-terminal region).

Ori - (Origin of Replication) - DNA sequence originating DNA synthesis – at control region.

Infekce vyvolané polyomaviry

souvislost mezi viry této čeledi a nádorovým bujením

většina infekcí probíhá latentně a aktivuje se při oslabení imunitního systému

Nejznámější polyomavirus SV40 (opičí vakuolizující virus)

Onemocnění: **BK a JC viry**

Epidemiologie: běžné, promořenost až 80% populace (USA)

většinou asymptomatické infekce, postihují dýchací cesty a ledviny

u těžce imunosuprimovaných (po transplantaci, chemoterapii) vážné infekce:

JC virus: progresivní multifokální leukoencefalopatie s fatálním průběhem

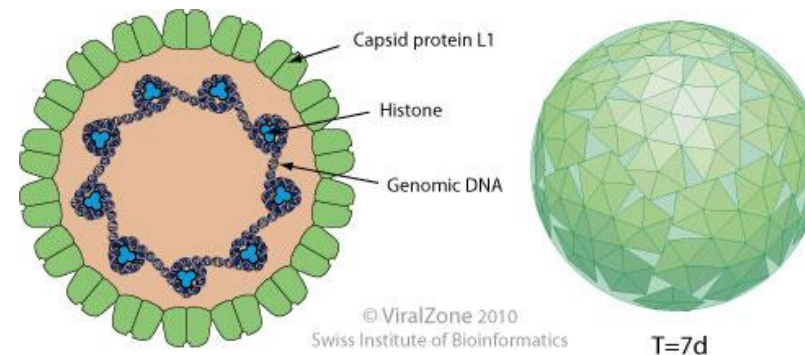
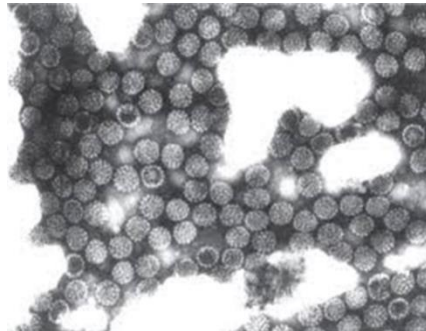
BK virus: těžké infekce močových cest a štěpu u pacientů po transplantaci ledvin

Diagnostika: CT, MRI, analýza mozkomíšního moku (biopsie)

2008: nový polyomavirus izolován z kožního karcinomu

Čel: *Papillomaviridae*

- dříve společná čeleď s *Polyomaviridae* (*Papovaviridae*)
- hostitelé: obratlovci
- tropizmus: epitel kůže a slizničních membrán (strikní tkáňový tropismus)
- buněčný receptor: pravděpodobně ze skupiny heparansulfátových proteoglykanů
- přenos: sexuální nebo blízký kontakt (kontaminované povrchy nebo předměty)
- onemocnění: bradavice, nezhoubné kožní nádory (papillomy), zhoubné nádory (karcinom děložního čípku (HPV vakcína))
- **neobalený**, ikozaedrální T7 (72 kapsomer), velikost 60 nm
- Genom: cirkulární ds DNA (třída I.), 8kb, asociovaná s buněčnými histony a komplexy podobnými chromatinu
- kóduje 2 strukturální proteiny (L1 a L2) a 7-8 nestrukturních proteinů (reg. funkce), **některé se váží na host. DNA (E5, E6 a E7) a zasahují do regulace syntézy buněčné DNA**
- **virová DNA přetrvává v buňce jako epizomální cirkulární DNA (latence) a nebo je integrována do genomu (onkogeneze)**



Strategie replikace u papillomavirů

Replikace probíhá v jádře:

ve 2 odlišných fázích, které jsou spojeny s diferenciací epitelálních buněk

a) **Plazmidová replikace** - replikace virové DNA současně (synchronně) s chromozómem

hostitelské buňky v bazální vrstvě epitelu

1. adsorpce virových glykoproteinů na receptory host. buněk spouští proces endocytózy – tvorba vezikul

2. transport do jádra a obnažení virové DNA

3. transkripce časných genů a translace časných proteinů (E1-E7)

4. replikace virové DNA v jádře

b) **Vegetativní replikace** – v keratinocytech, které nepodléhají syntéze buněčné DNA, probíhá

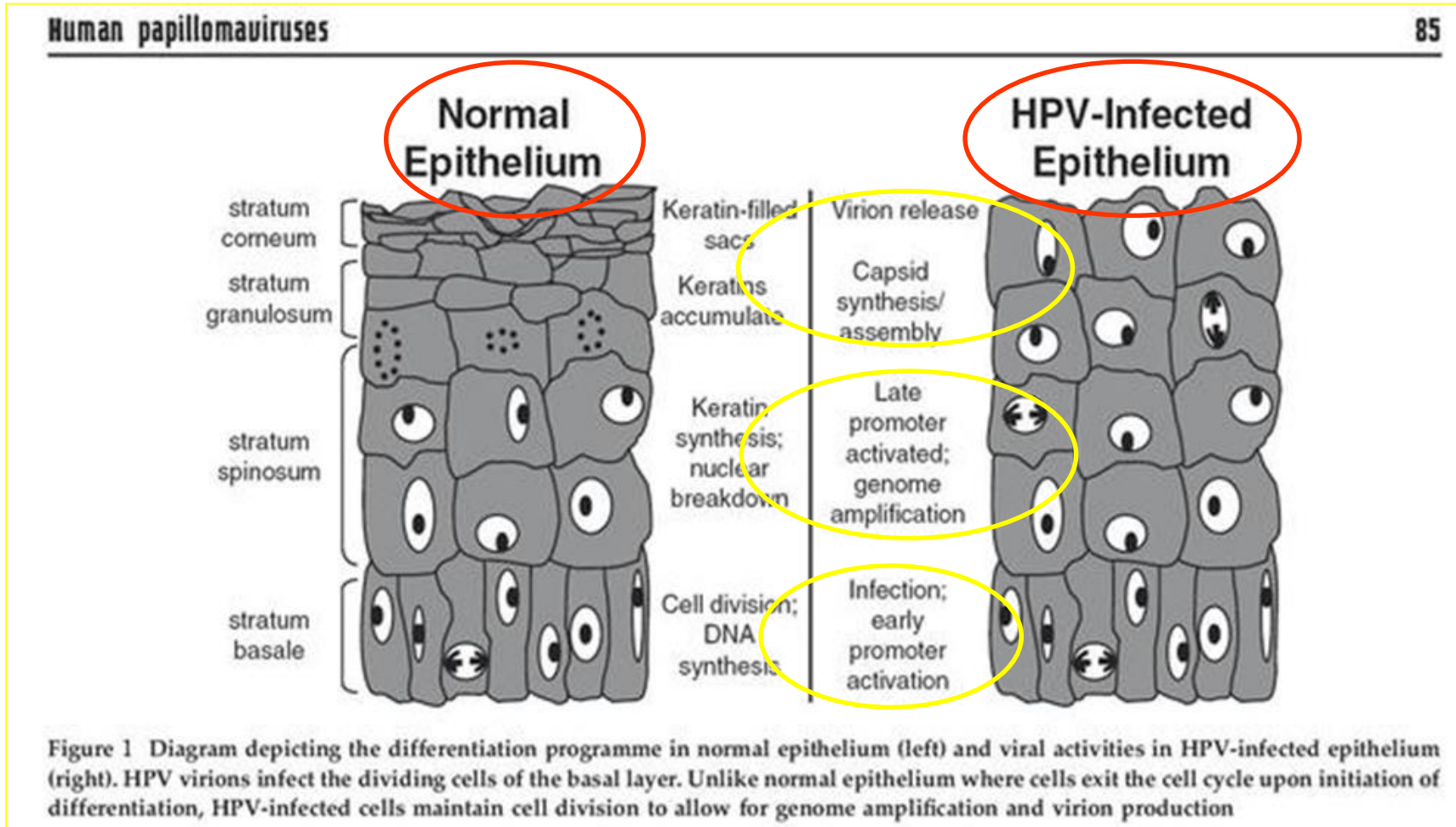
syntéza kapsidu s aktivní produkcí virionů

tvorba kapsidových proteinů L1 a L2

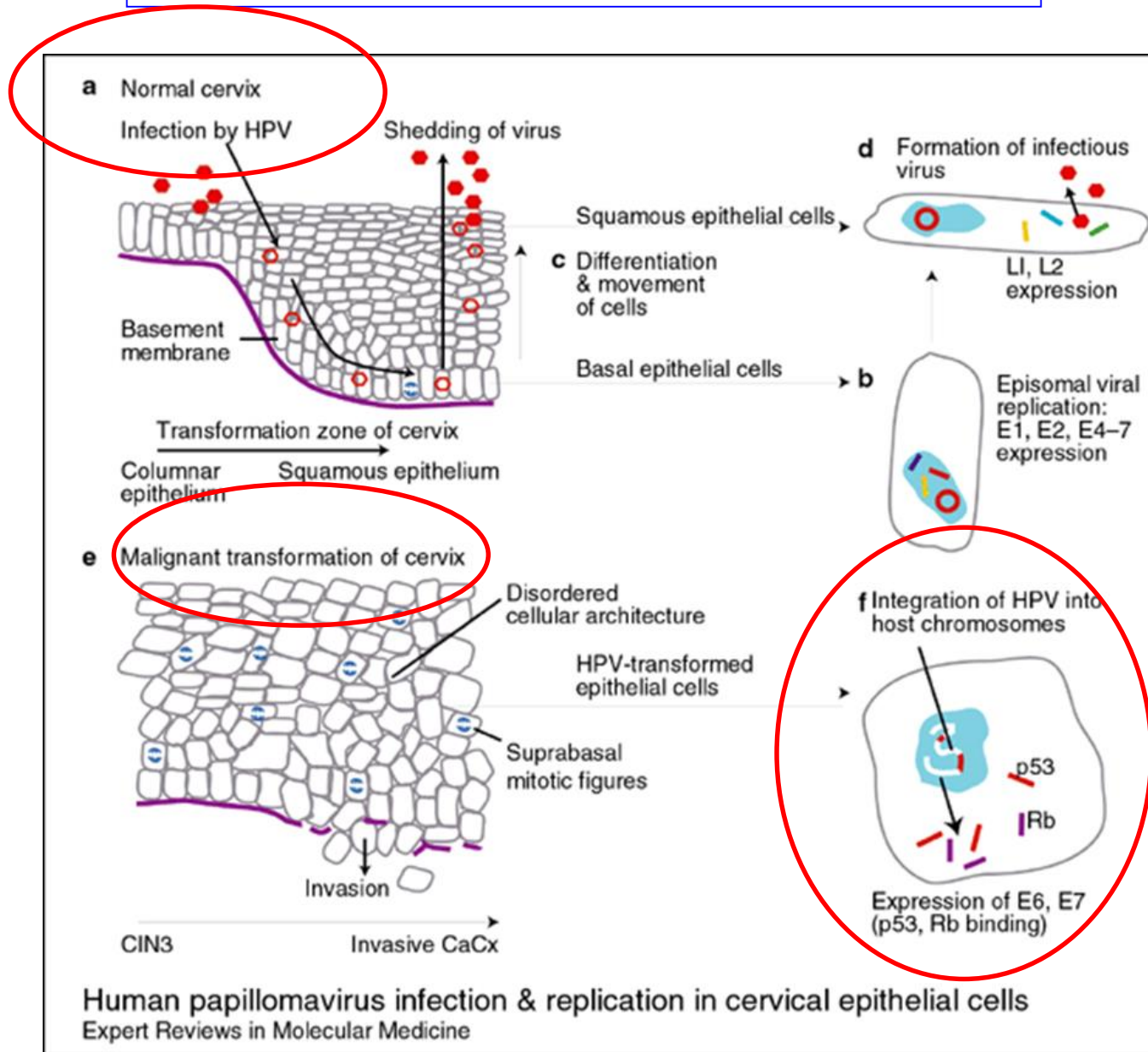
sestavování kapsidu a uvolnění z buňky



Normální vs. infikovaná buňka epitelu



Transformace u papillomavirů





Papillomaviry u obratlovců

primáti, kopytníci (fibromy, fibropapillomy, fibrosarkomy), šelmy, hlodavci, vačnatci, ptáci...

DRUHOVĚ SPECIFICKÉ



Fig. 2: Giraffe 2 euthanased in the vicinity of Skukuza rest camp. Note the presence of multiple nodular fibropapilloma lesions in the skin of her neck, head and ears.



3: Cape mountain zebra female with massive submandibular sarcoid.



Infekce vyvolané papillomaviry

Více než 100 genotypů, z nichž 40 se šíří pohlavní cestou, 15 onkogenních, liší se vzhledem a lokalizací lézí

Onemocnění: typické lokální infekce (kožní a genitální bradavice)

Epidemiologie: předpokladem přenosu drobná traumata kůže nebo sliznice, často infekce získána při návštěvě plaveckých bazénů (i děti)

Přenos: **přímý kontakt** (zdrojem infekce jsou oloupané epitelie a keratinocyty, které se mohou přenášet předměty kontaminovanými sekrety nebo přímým kontaktem),

sexuálně

Klinický průběh: na infekci má výrazný vliv imunitní stav hostitele, rozsáhlé a časté jsou bradavice během stavů, kdy je potlačena funkce T-lymfocytů (gravidita, imunosuprese, HIV infekce), kdy protilátky vznikají, ale nemají ochrannou funkci

Druhy onemocnění:

verruca plantaris (chodidlo), v. vulgaris (ruce, prsty), v. planae (paže, obličej, kolena), neoplazie (kůže), hyperplazie epitelu (dutina ústní), laryngeální papilomatóza (hrtan), condylomata accuminata (anus, genitál), atypie cervikální sliznice (děložní hrdlo)

Diagnostika: histologie, cytologie, EM, DNA hybridizace

Léčba: bradavice většinou spontánně vymizí, jinak lokální terapie, kryoterapie, laserové nebo chirurgické odstranění

Prevence: 2 očkovací látky - SILGARD (6, 11, 16, 18) a CERVARIX (16,18)

vysoce rizikové typy, které bývají nejčastější příčinou změn genitální sliznice vedoucích až ke karcinomu, patří HPV genotypu **16, 18**, 31, 33, 45, 52 a 58

Čel: *Poxviridae*

hostitelé: obratlovci včetně člověka (*Chordopoxvirinae*), členovci (*Entomopoxvirinae*)

široký buněčný tropismus – schopny infikovat širokou škálu hostitelských buněk

virus pravých neštovic: eradikace (1977), molluscum contagiosum, opičí neštovice

obalený, cihlovitý až ovoidní tvar (220-450 nm/140-260nm)

lineární dsDNA genom (třída I.): 130-375kb, kóduje až 200 bílkovin

viriony se tvoří v cytoplazmě (VIROPLAZMA)=oblast replikace virové DNA, nacházejí se zde částice v různých fázích vývoje

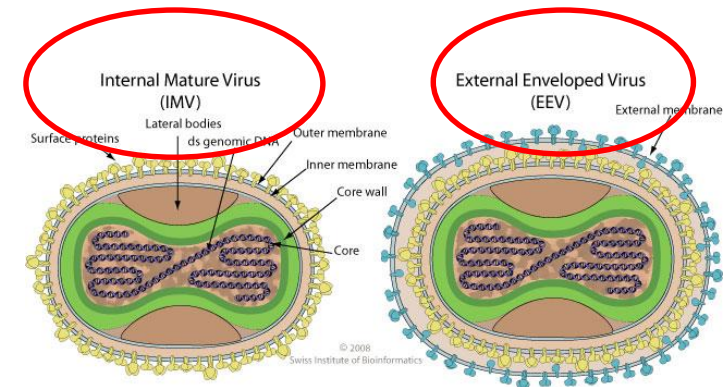
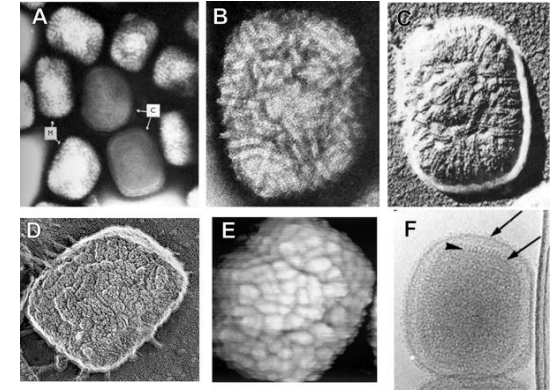
dva druhy virových částic:

- 1) **Intracellular mature virus (IMV)** - lýze buňky
- 2) **Extracellular envelope (EEV)** - pučení

poxviry jsou relativně nezávislé na host. buňce – vlastní enzymy pro replikaci a transkripci!!!

u poxvirů se nevyskytuje latentní či perzistentní infekce

řada proteinů interferuje s imunitním systémem hostitele



Strategie replikace u poxvirů

Probíhá v cytoplazmě

1. spojení virových receptorů s glykosaminglykany host. buňky spouští endocytózu a vstup do host. buňky a následně fúzi membrány endozómu a virového obalu NEBO
2. fúze viru s cytoplazm. membránou a uvolnění dřeně viru do buňky
3. **časná fáze**-transkripce časných genů pomocí **virové RNA polymerázy** (30 min. po infekci buňky)
4. kompletní obnažení virové DNA
5. **intermediární** fáze-replikace genomické DNA (100 min. po infekci buňky)
6. **pozdní fáze**-transkripce pozdních genů, které kódují strukturní proteiny (140 min. až 48 h po infekci buňky)
7. sestavování virionů ve “viral factories - vriroplazma“ (**virion dozrává do IMV**) a je uvolněn při lýze buňky nebo získá další dvojitou membránu a **vypučí jako EEV**

Infekce vyvolané poxviry

Onemocnění: **pravé (černé) neštovice** (lat. *variola*, angl. smallpox)

ERADIKOVÁNO (1979) - poslední případ Somálsko (700 expertů WHO)

Přenos: kapénkově (aerosol) - vysoce kontagiózní - sliznice dých. traktu

Klinický obraz: dvě klinické formy - variola minor (3% smrtnost) a variola major (30% smrtnost; hemoragická, maligní)

Inkubační doba: 7-17 dní

(1) Chřipkovité příznaky (horečka, malátnost, nausea, zvracení, bolest svalů) 2 dny

(2) Neštovičné příznaky – na kůži, sliznici nosu a úst, obličej, ruce, předloktí - potom trup

nejprve makuly, posléze papuly, pustuly a nakonec krusty (**pacient infekční po celou dobu výskytu vyrážky**)

Dlouhodobé následky: slepota, zohyzdění

Historie, epidemiologie:

decimace původních indiánských kultur v Americe

ještě v roce 1967 onemocnělo 15 miliónů lidí a 2 milióny nich zemřeli, u nás poslední ohnisko v roce 1924, neštovice vymizely nejdříve v Latinské

Americe (1971), po značných potížích pak v Indii (1975). nakonec zůstala Afrika (poslední ohniska Etiopie a Somálsko)

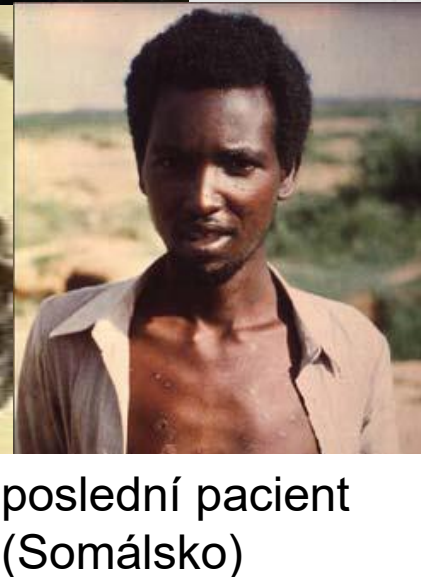
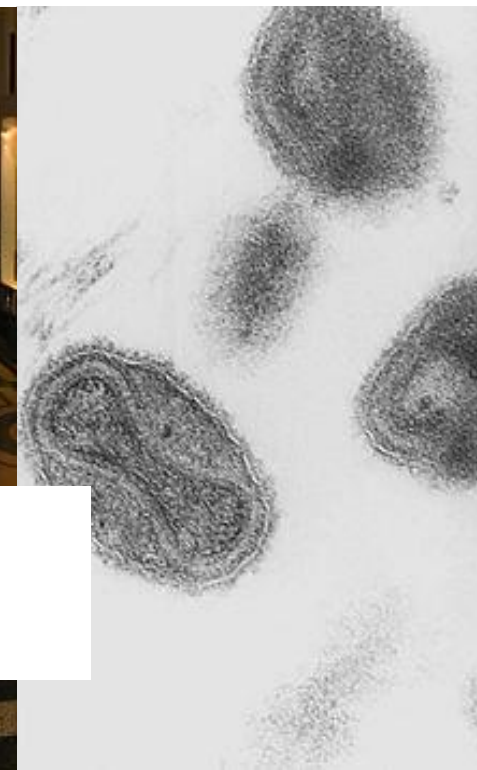
MUNI SCI



variola



doc. Ježek
WHO expert při
eradikaci neštovic



poslední pacient
(Somálsko)

Poxviridae

Onemocnění: *Molluscum contagiosum* (4 typy: MCV-1, MCV-2, MCV-3, MCV-4)

Přenos: úzký kontakt (ručník, oděvy), sliny, **MCV-2 pohlavním stykem**

Inkubační doba: týden až 6 měsíců

Klinický obraz: onemocnění kůže (vyjíměčně sliznic), bradavičnaté útvary o velikosti 2-5 mm, někdy větší, množství 10-100, někdy bakteriální infekce-zhnisané

U dospělých napadení genitálií, spodní část břicha, bedra, vnitřní strana stehen, výskyt také u imunosuprimovaných pacientů

Epidemiologie: výskyt především u malých dětí (2-12 let riziková skupina)

přenos velmi často v bazénech, saunách a veřejných sprchách

Léčba: seškrab (skalpelem), zmrazení, lokální cytostatika

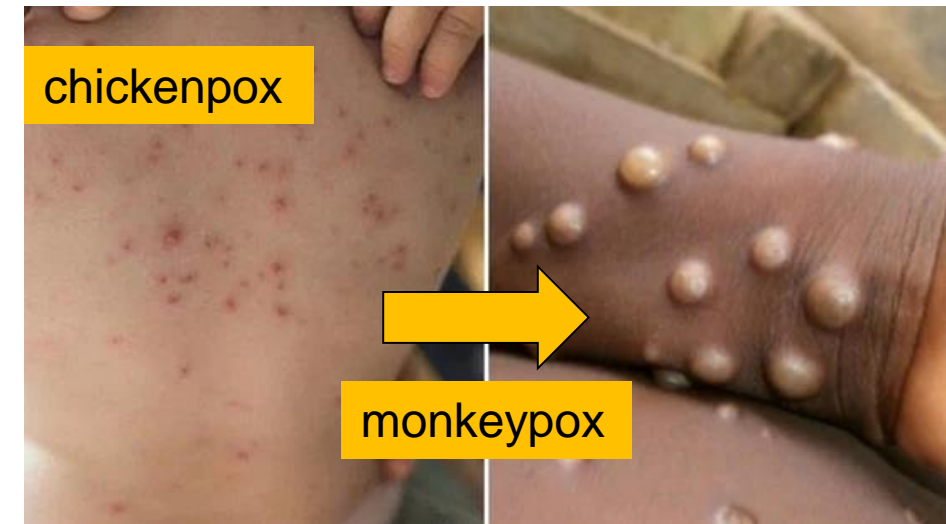
Diagnostika: mikroskopicky (barvení Giemsa-inkluzní tělíčka), EM, imunohistochemie, PCR, není dostupný animální model pro studium infekce **Diferenciální diagnostika – nutné odlišit např. neštovice, herpes simplex, papillomaviry**

Rozšíření: celosvětově, vyšší incidence v tropech



Opičí neštovice

- primárně zoonóza (endemický výskyt v Africe)
- rezervoár: hlodavci (veverky, krysy, primáti), opice
- přenos: kontakt (včetně sexuálního, kontaminované prádlo, povlečení), aerosol
- 2022- antroponóza (celosvětový epidemický výskyt)
- onemocnění: horečka, bolest hlavy, vyrážka, lymfadenopatie



Genus	Host details	Tissue tropism	Entry details	Release details	Replication site	Assembly site	Transmission
Yatapoxvirus	Monkeys; baboons	None	Glycosaminoglycans	Lysis; budding	Cytoplasm	Cytoplasm	Contact; insects
Suipoxvirus	Swine	None	Glycosaminoglycans	Lysis; budding	Cytoplasm	Cytoplasm	Unknown
Parapoxvirus	Humans; mammals	None	Glycosaminoglycans	Lysis; budding	Cytoplasm	Cytoplasm	Zoonosis; contact
Orthopoxvirus	Humans; mammals	None	Glycosaminoglycans	Lysis; budding	Cytoplasm	Cytoplasm	Variola virus; Respiratory; contact; zoonosis
Molluscipoxvirus	Humans	None	Glycosaminoglycans	Lysis; budding	Cytoplasm	Cytoplasm	Sex; contact
Leporipoxvirus	Lagomorphs; squirrels	None	Glycosaminoglycans	Lysis; budding	Cytoplasm	Cytoplasm	Arthropods; contact
Gammaentomopoxvirus	Insects	Hemocytes; fat bodies	Glycosaminoglycans	Lysis; budding; occlusion	Cytoplasm	Cytoplasm	Unknown
Crocodylidpoxvirus	Crocodiles	None	Glycosaminoglycans	Lysis; budding	Cytoplasm	Cytoplasm	Unknown
Cervidpoxvirus	Deer	None	Glycosaminoglycans	Lysis; budding	Cytoplasm	Cytoplasm	Unknown
Capripoxvirus	Sheep; goat; cattle	None	Glycosaminoglycans	Lysis; budding	Cytoplasm	Cytoplasm	Arthropods; contact
Betaentomopoxvirus	Lepidoptera insects; orthoptera insects	Hemocytes; fat bodies	Glycosaminoglycans	Lysis; budding; occlusion	Cytoplasm	Cytoplasm	Unknown
Avipoxvirus	Birds	None	Glycosaminoglycans	Lysis; budding	Cytoplasm	Cytoplasm	Arthropods; aerosol
Alphaentomopoxvirus	Monkeys; baboons	None	Glycosaminoglycans	Lysis; budding; occlusion	Cytoplasm	Cytoplasm	Contact; insects

Další dsDNA viry a jejich spektrum hostitelů

Baculoviridae (členovci-dvoukřídlí, motýli, koryši)

Ascoviridae (hmyz)

Corticoviridae (baktérie)

Ampullaviridae (archea)

Guttaviridae (archea)

Bicaudaviridae (archea)

Clavaviviridae (termofilní archea)

Fuselloviridae (termofilní archea)

Globuloviridae (archea)

Lipothrixviridae (archea)

Rudiviridae (archea)

Hytrosviridae (Glossina)

Asfaviridae (prasata)

Iridoviridae (bezobratlí, obojživelníci, ryby) *Ranavirus* - globální hrozba pro obojživelníky, ryby, plazi

Mimiviridae (améby)

Phycodnaviridae (řasy)

Nimaviridae (koryši)

Plasmoviridae (mykoplazmata)

Polydnaviridae (parasitické vosičky)

Tectiviridae (G- baktérie)

