

Viry replikující se pomocí reverzní transkripce



Osnova přednášky:

- 1) **Viry replikující se pomocí reverzní transkripce**
- 2) **Retroviridae – +ssRNA viry replikující se přes dsDNA intermediát**
- 3) **HIV / AIDS**
- 4) **Retroviry a nádory**
- 5) **Další důležité patogeny z čeledi Retroviridae**
- 6) **Hepadnaviridae – dsDNA viry replikující se přes RNA intermediát**
- 7) **HBV**

Osnova přednášky:

- 1) Viry replikující se pomocí reverzní transkripce**
- 2) Retroviridae – +ssRNA viry replikující se přes dsDNA intermediát
- 3) HIV / AIDS
- 4) Retroviry a nádory
- 5) Další důležité patogeny z čeledi Retroviridae
- 6) Hepadnaviridae – dsDNA viry replikující se přes RNA intermediát
- 7) HBV

Viry replikující se pomocí reverzní transkripce

- 1) Důležité lidské patogeny**
- 2) Infekční agens způsobující nádorová onemocnění**
- 3) Důležití hráči v evoluci eukaryotního genomu**
- 4) Zajímavý molekulárně biologický systém**
- 5) Extrémně důležité biotechnologické procesy**

Trocha historie...

- 1911** – zhoubné bujení buněk je možné vyvolat infekčním (virovým) agens (Peyton Rous)
→ **RSV** – Raus sarcoma virus
- 1950s** - genom RSV je tvořen +ssRNA
- 1960s** – genomová RNA RSV není infekční, nejde nalézt RNA replikační intermediát RSV
- v infikovaných buňkách lze RSV najít v DNA formě
- formulace **provirové teorie** (Temine, Baltimore – 1975 Nobelova cena)
← vycházejí z práce českého virologa Jana Svobody (UMG)
- 1970s** - využití reverzních transkriptáz v molekulární biologii
- 1980s** - první pacienti s **AIDS**, začátek AIDS pandemie
- retrovirus **HIV** je původcem AIDS
- identifikace non-A hepatitid a **HBV** jako infekční agens



Jan Svoboda

Trocha taxonomie...

Baltimore class VI - Positive-sense single-stranded RNA viruses that replicate through a DNA intermediate

→ HIV, HTLV, RSV...

→ genom – +ssRNA, replikace pře **dsDNA intermediát integrovaný v genomu** hostitelské buňky

→ infekční onemocnění (imunodeficiency), rakovinné bujení

Baltimore class VII - Double-stranded DNA viruses that replicate through a single-stranded RNA intermediate

→ HBV

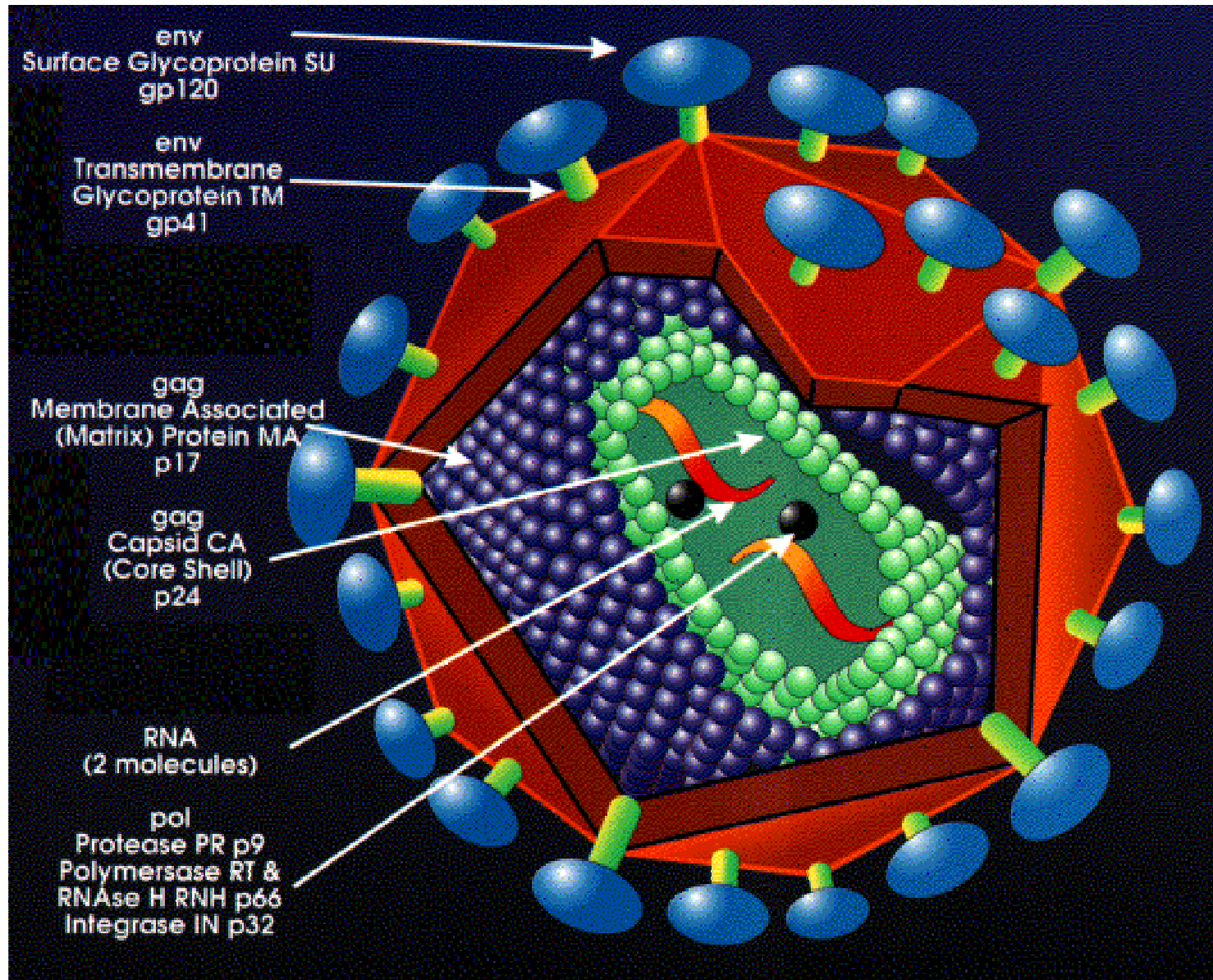
→ genom – **dsDNA v cytoplasmě** infikovaných buněk, replikace přes **+ssRNA intermediát**

→ infekční onemocnění, rakovinné bujení

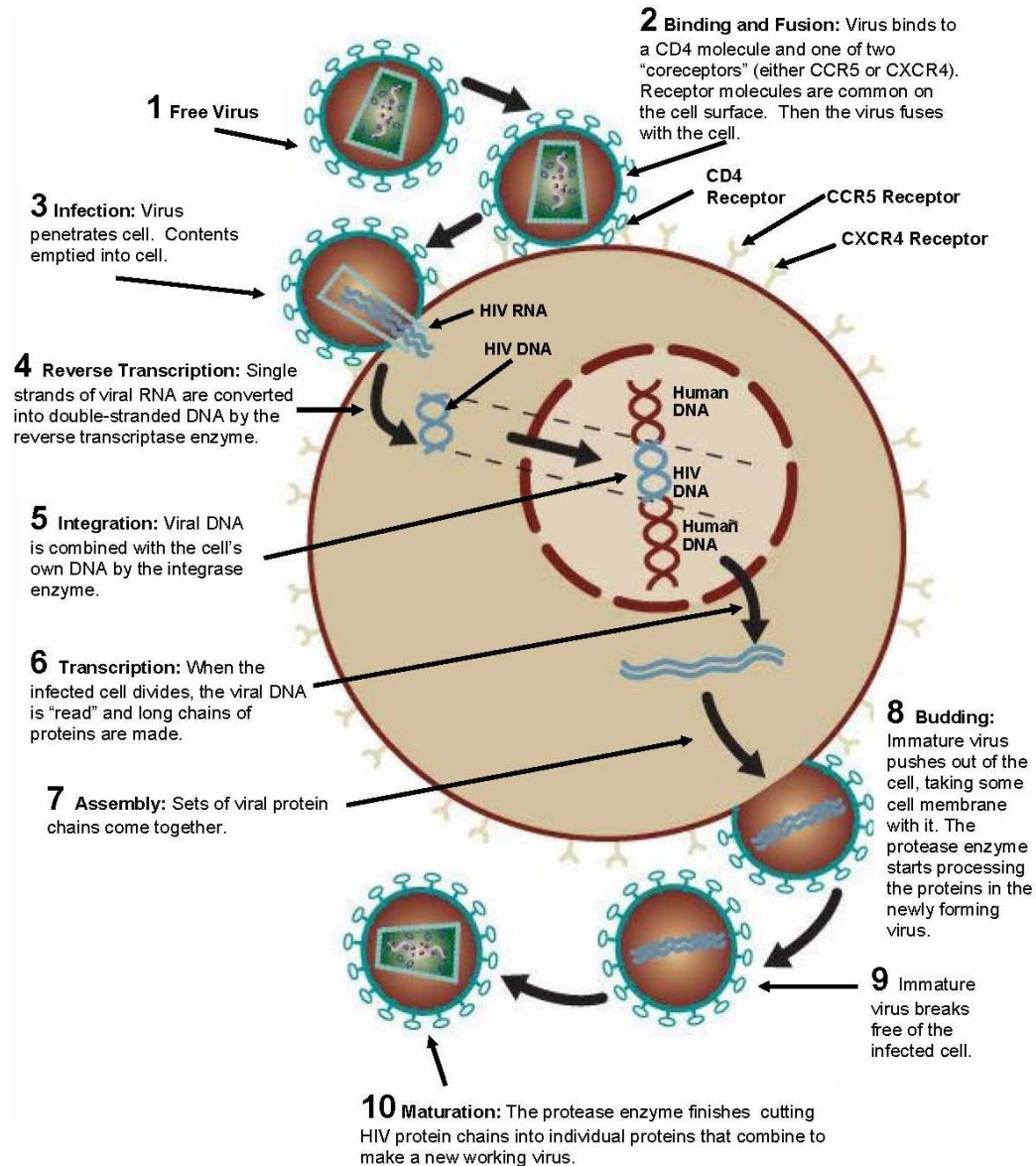
Osnova přednášky:

- 1) Viry replikující se pomocí reverzní transkripce
- 2) Retroviridae – +ssRNA viry replikující se přes dsDNA intermediát**
- 3) HIV / AIDS
- 4) Retroviry a nádory
- 5) Další důležité patogeny z čeledi Retroviridae
- 6) Hepadnaviridae – dsDNA viry replikující se přes RNA intermediát
- 7) HBV

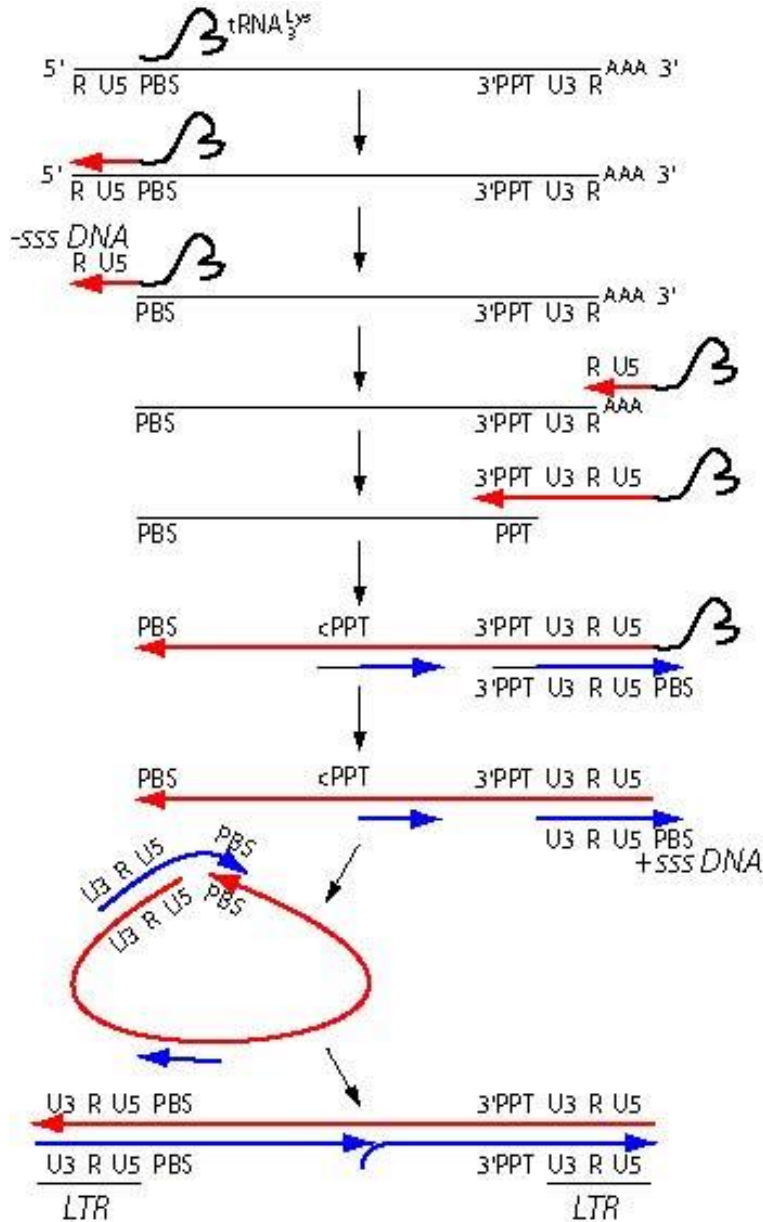
Struktura retrovirového virionu



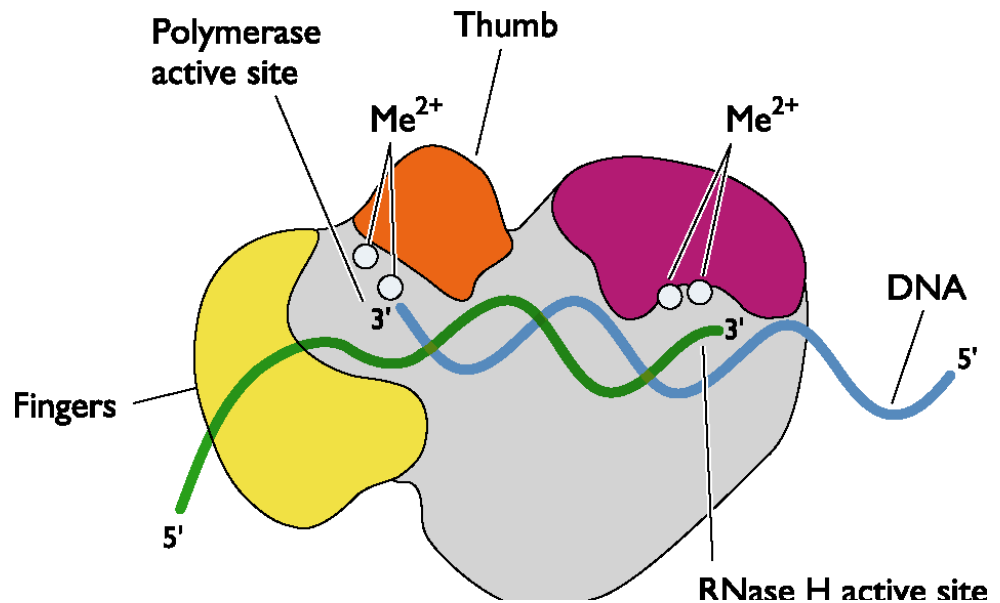
Replikační cyklus retrovirů



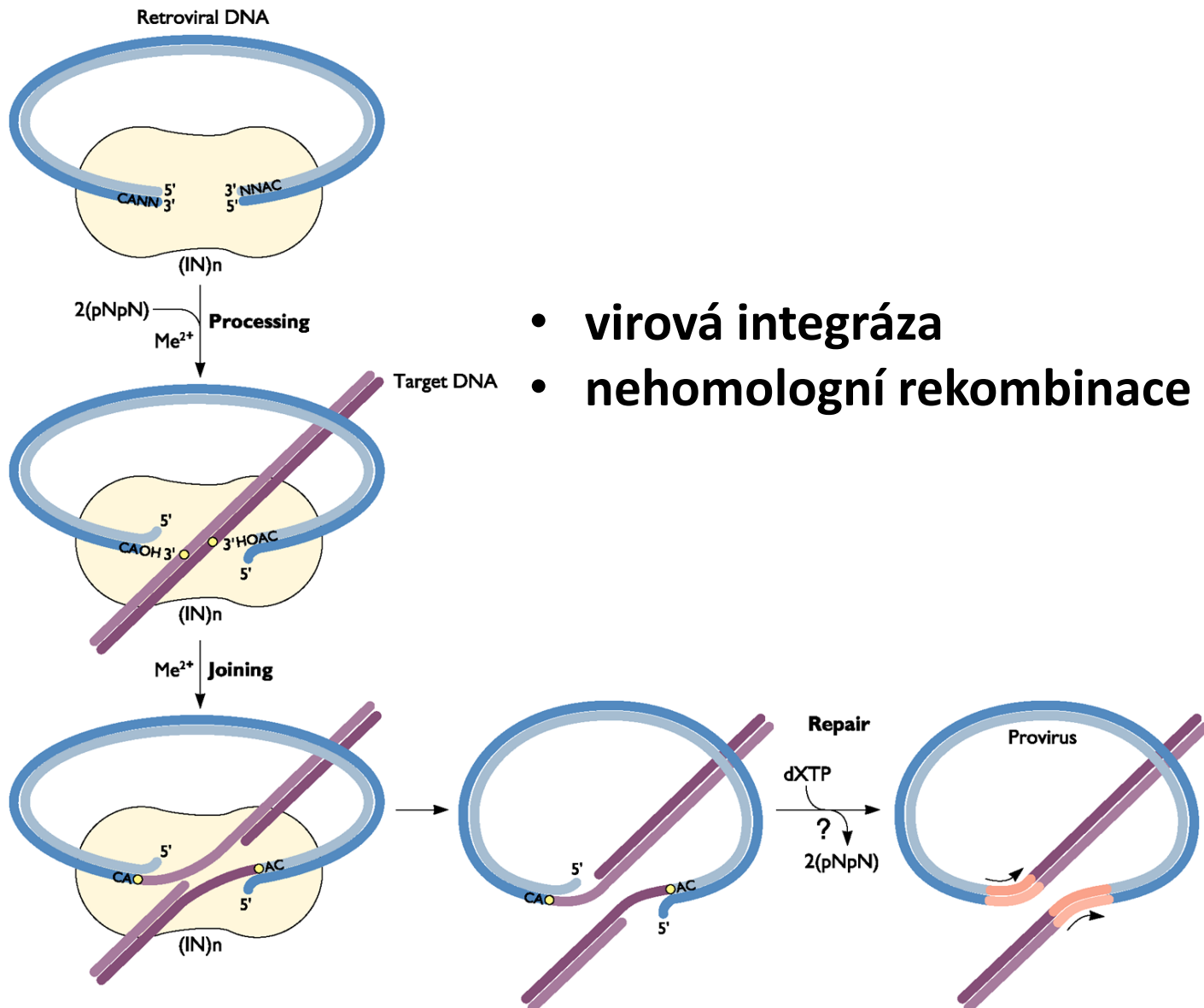
Reverzní transkripce



- ← virová reverzní transkriptáza
- primer – buněčná tRNA (ve virionu)
 - templát RNA i DNA
 - + RNáza H



Integrace do hostitelského genomu



- virová integráza
- nehomologní rekombinace

Transkripce virových mRNA

- promotor ve virových LTR (U3)

← buněčná

RNA pol II

← capping

← splicing

← polyA

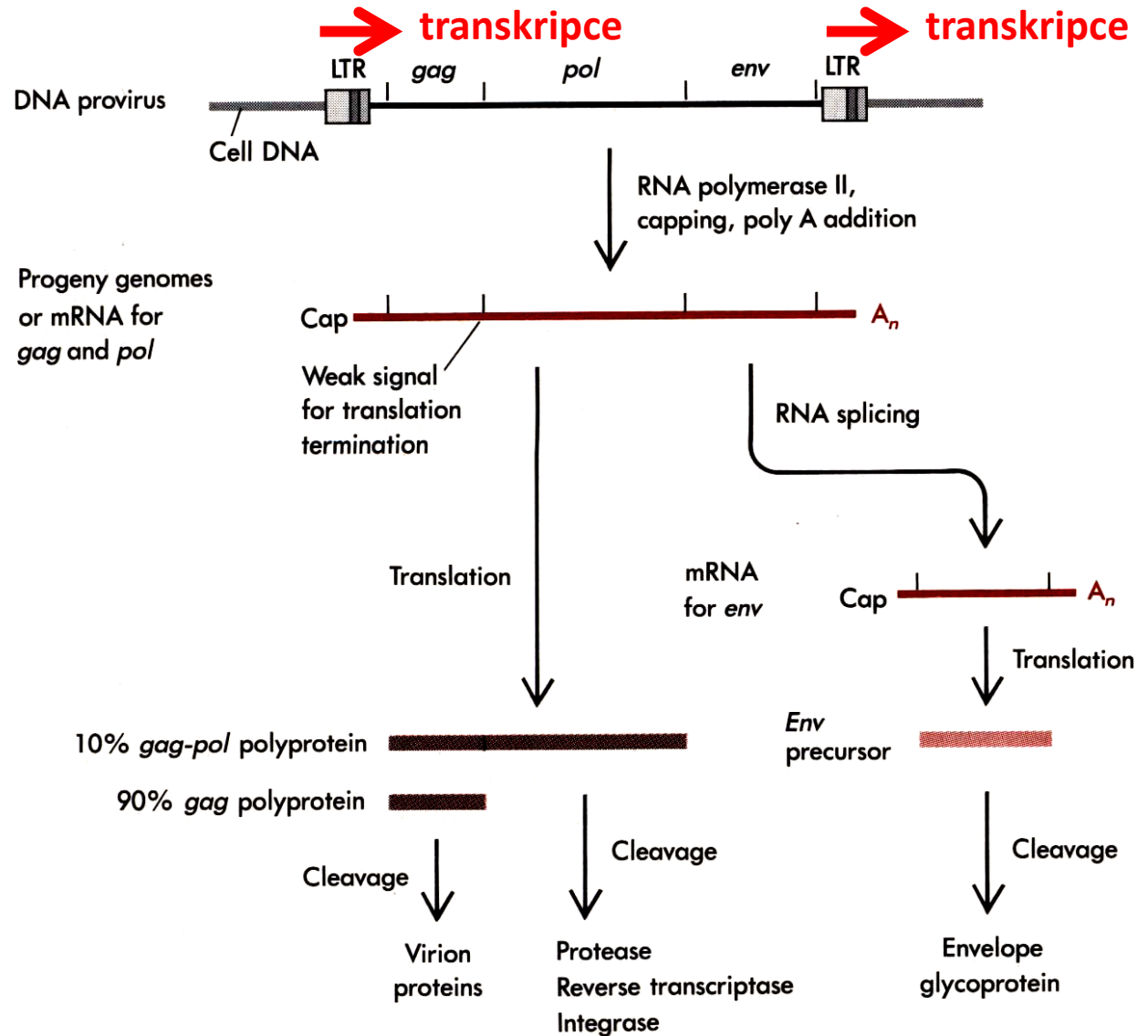
→ různě

sestřižené

mRNA s

různou

funkcí



Retroviry a eukaryotický genom

← retrotranspozóny, integrované latentní proviry

- až 80% eukaryotického genomu

→ důležité pro: plasticitu genomu, epigenetické regulace, vývojové regulace (Mu-ERV – pluripotence myších embryonálních buněk, syncytin) ...

Classification		Structure	TSD	Code	Occurrence
Order	Superfamily				
<i>Class I (retrotransposons)</i>					
LTR	<i>Copia</i>	→ GAG AP INT RT RH →	4-6	RLC	P, M, F, O
	<i>Gypsy</i>	→ GAG AP RT RH INT →	4-6	RLG	P, M, F, O
	<i>Bel-Pao</i>	→ GAG AP RT RH INT →	4-6	RLB	M
	<i>Retrovirus</i>	→ GAG AP RT RH INT ENV →	4-6	RLR	M
	<i>ERV</i>	→ GAG AP RT RH INT ENV →	4-6	RLE	M
DIRS	<i>DIRS</i>	↔ GAG AP RT RH YR ↔	0	RYD	P, M, F, O
	<i>Ngaro</i>	→ GAG AP RT RH YR → → →	0	RYN	M, F
	<i>VIPER</i>	→ GAG AP RT RH YR → → → →	0	RYV	O
PLE	<i>Penelope</i>	↔ RT EN →	Variable	RPP	P, M, F, O
LINE	<i>R2</i>	— RT EN —	Variable	RIR	M
	<i>RTE</i>	— APE RT —	Variable	RIT	M
	<i>Jockey</i>	— ORF1 — APE RT —	Variable	RIJ	M
	<i>L1</i>	— ORF1 — APE RT —	Variable	RIL	P, M, F, O
	<i>I</i>	— ORF1 — APE RT RH —	Variable	RII	P, M, F
SINE	<i>tRNA</i>	— — —	Variable	RST	P, M, F
	<i>7SL</i>	— — —	Variable	RSL	P, M, F
	<i>5S</i>	— — —	Variable	RSS	M, O

Retroviry jako vektory

← virové geny nahrazeny transfekovanými geny, zachování virových UTR

→ propagace vektoru v buňkách, které kódují virové enzymy → packing vektorové RNA

→ virová partikule obsahuje všechny virové proteiny, ale ne RNA, která by je kódovala

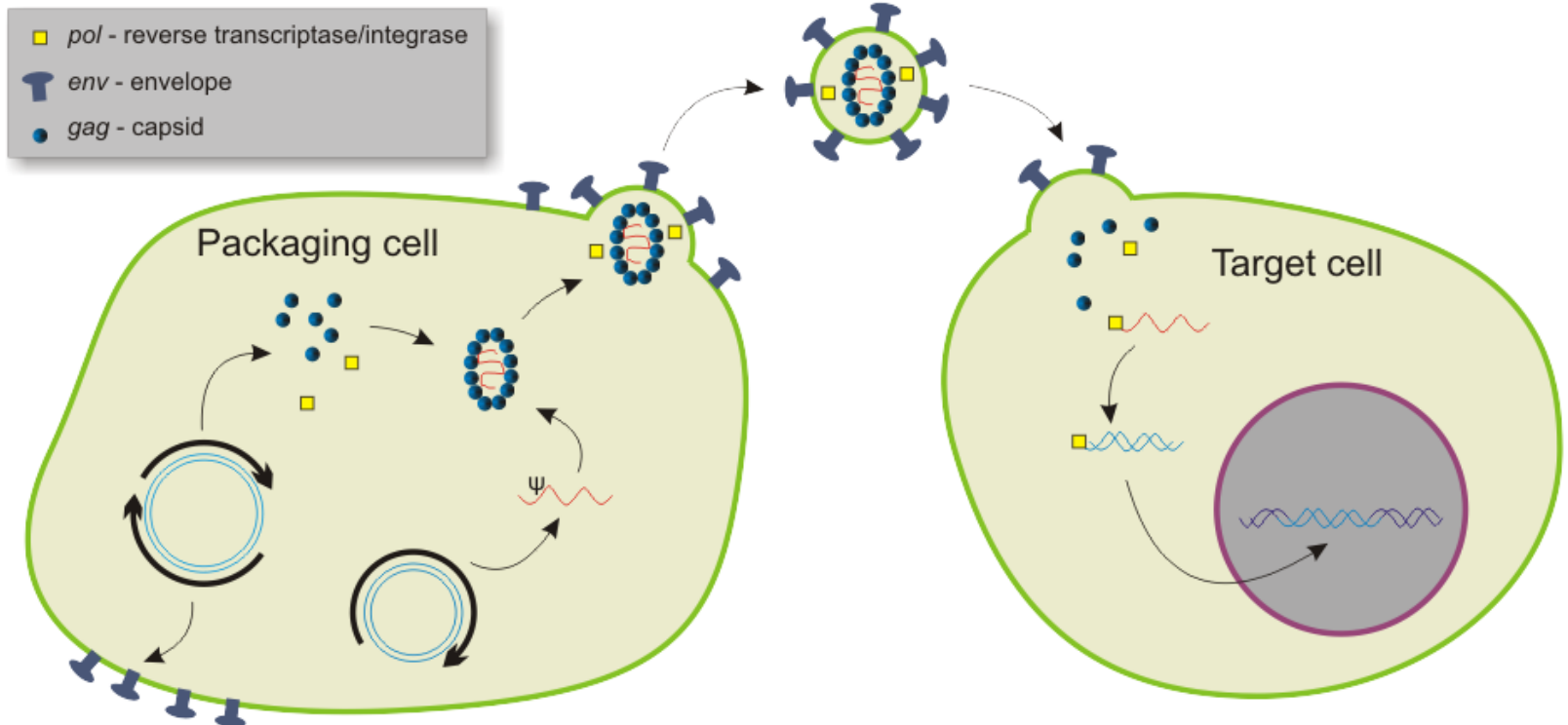
→ infekce cílových buněk

→ reverzní transkripce a integrace transgenu do hostitelského genomu

+ efektivní, levné, účinné, snadné, trvalé

- nelze předem určit místo integrace

- RIZIKO NAKAŽENÍ (=TRANSFORMACE) I SAMOTNÉHO EXPERIMENTÁTORA!!!



Osnova přednášky:

- 1) Viry replikující se pomocí reverzní transkripce
- 2) Retroviridae – +ssRNA viry replikující se přes dsDNA intermediát
- 3) HIV / AIDS**
- 4) Retroviry a nádory
- 5) Další důležité patogeny z čeledi Retroviridae
- 6) Hepadnaviridae – dsDNA viry replikující se přes RNA intermediát
- 7) HBV

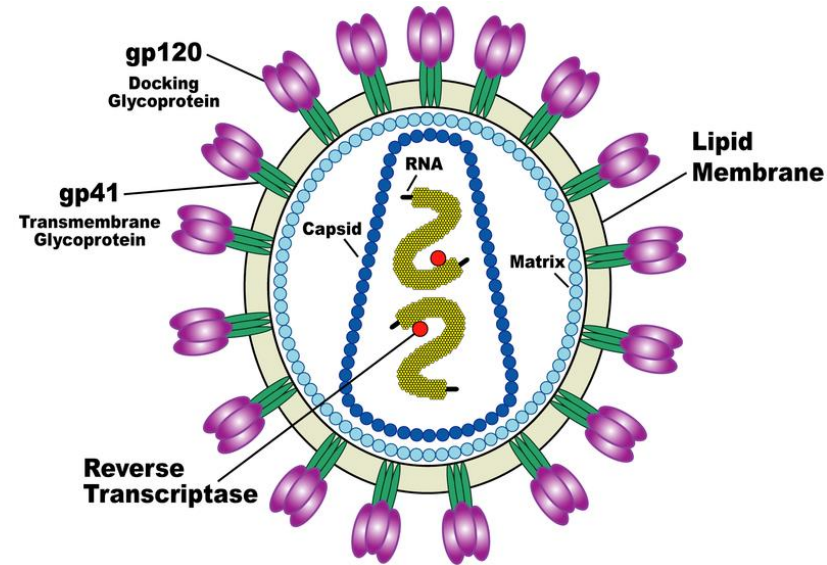
HIV a AIDS

HIV = Human Immunodeficiency Virus
- dva rozdílné druhy – HIV1, HIV2

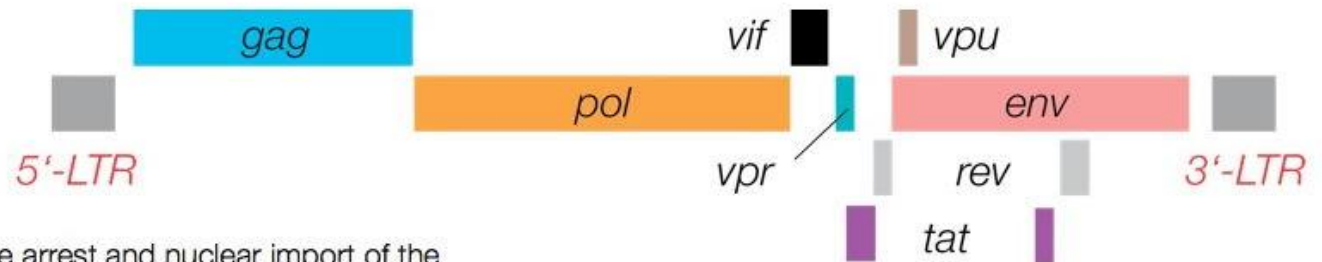
AIDS = Acquired ImmunoDeficiency
Syndrome

HIV struktura virionu, genom a proteom

- kapsida 120 nm v průměru
- +ssRNA genom caa 10.000nt dlouhý
- 7mG cap na 5' konci a polyA na 3' konci
- kóduje 8 genů (gag, pol, env, vif, vpr, vpu, rev a tat)



The HIV genome



vpr: G2 cell cycle arrest and nuclear import of the preintegration complex

nef: down-regulation of cell surface CD4 and MHC class I

vif: virion infectivity factor

vpu: enhancement of virion release and CD4 degradation

tat: trans-activator of HIV promoter

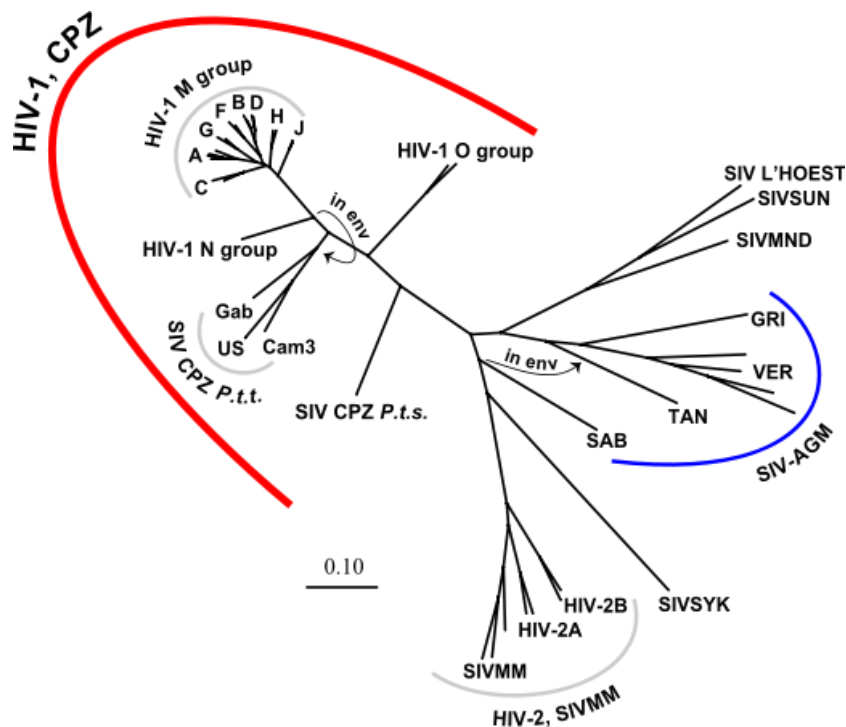
rev: nuclear export of late, unspliced RNA

HIV1 a HIV2

HIV1 – vysoká infektivita i virulence, celosvětové rozšíření, původ od šimpanzího viru

- dá se rozdělit do 5 skupin (M, N, O, P, RCV)
- skupina M má několik podskupin (A-K)

HIV2 – nízká virulence i infektivita, rozšířen jen v Africe, původně u mangabejů



Přenos HIV

1) Sexuální přenos

- nejčastější způsob přenosu (až 80%)
- rizikovou skupinou jsou homosexuální muži (drobná poranění při análním styku)
- poševní sekret může HIV částečně inaktivovat

2) Přenos krví (transfuze, drogový uživatelé)

- přenos transfúzí je dnes už vzácný ← pečlivé kontroly (pozor na diagnostické okno!!!)
- rizikové nitrožilní užívání drog – narkomani jsou nejohroženější skupinou

3) Přenos z matky na dítě

- riziko přenosu z HIV pozitivní matky na dítě až 30%
- léčbou anti-retrovirotiky a císařským řezem jde snížit na méně než 1%
- Možnost přenosu mlékem - HIV pozitivní ženy by neměli kojit

Virus se nešíří kapénkovou infekcí, slinami ani pomocí vektorů (členovci atd.)

PREVENCE!!! – vhodným chováním jde riziko přenosu téměř eliminovat

HIV infekce

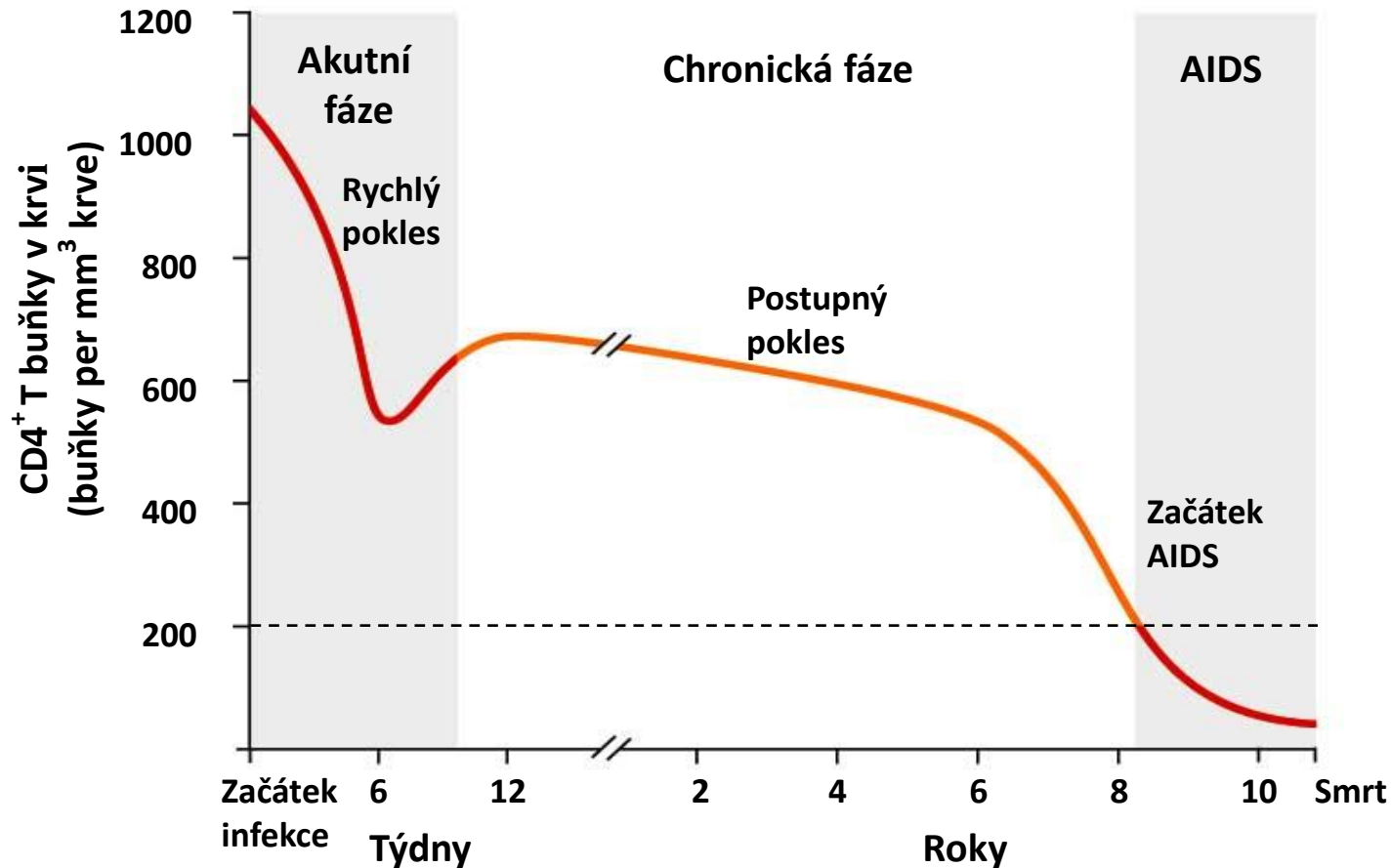
- HIV infikuje: CD4+ T lymfocyty, makrofágy, mikroglie a dendritické buňky
- vstup do buňky receptorem zprostředkovanou endocytózou
 - virový glykoprotein gp120 interaguje s buněčným CD4
 - koreceptory – CCR5 (makrofágy), CXCR4 (T lymfocyty),

HIV2 je promiskuitnější na koreceptory

- CCR5- Δ 32 mutace
 - asi 1% bílé populace
 - homozygoti s touto mutací jsou imunní vůči infekci některými kmeny HIV1
 - heterozygoti mají pomalejší nástup AIDS

Průběh HIV infekce

- postupné odumírání buněk imunitního systému
- změny v zastoupení jednotlivých kmenů
 - časná fáze – převažuje kmen R5 (preferuje infekce makrofágů přes CRC5)
 - pozdní fáze - převažuje kmen X4 (preferuje infekce T buněk přes CXCR4)



AIDS

- koncentrace T lymfocytů klesá pod kritickou hladinu (cca 200 buněk/mm³ krve)
- infikovaný se stává velmi citlivý k infekcím (většinou umírá na jinak banální infekci)
- **NEBEZPEČNÉ JSOU I LATENTNÍ PATOGENI, KTERÝMI JE INFIKOVÁNA VĚTINA POPULACE (herpesviry, toxoplazma aj.)**

AIDS – doprovodné infekce

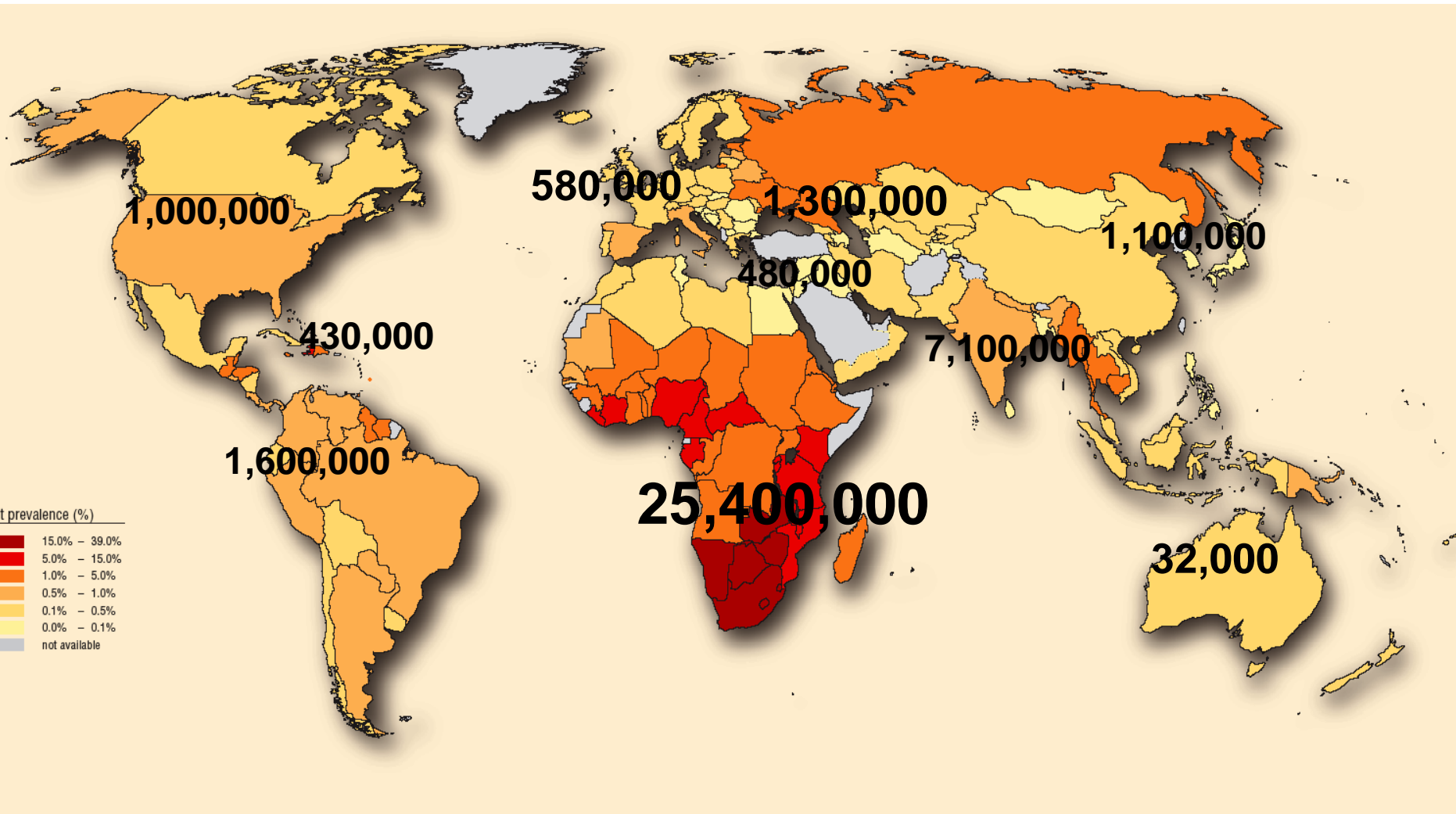
→ herpesviry



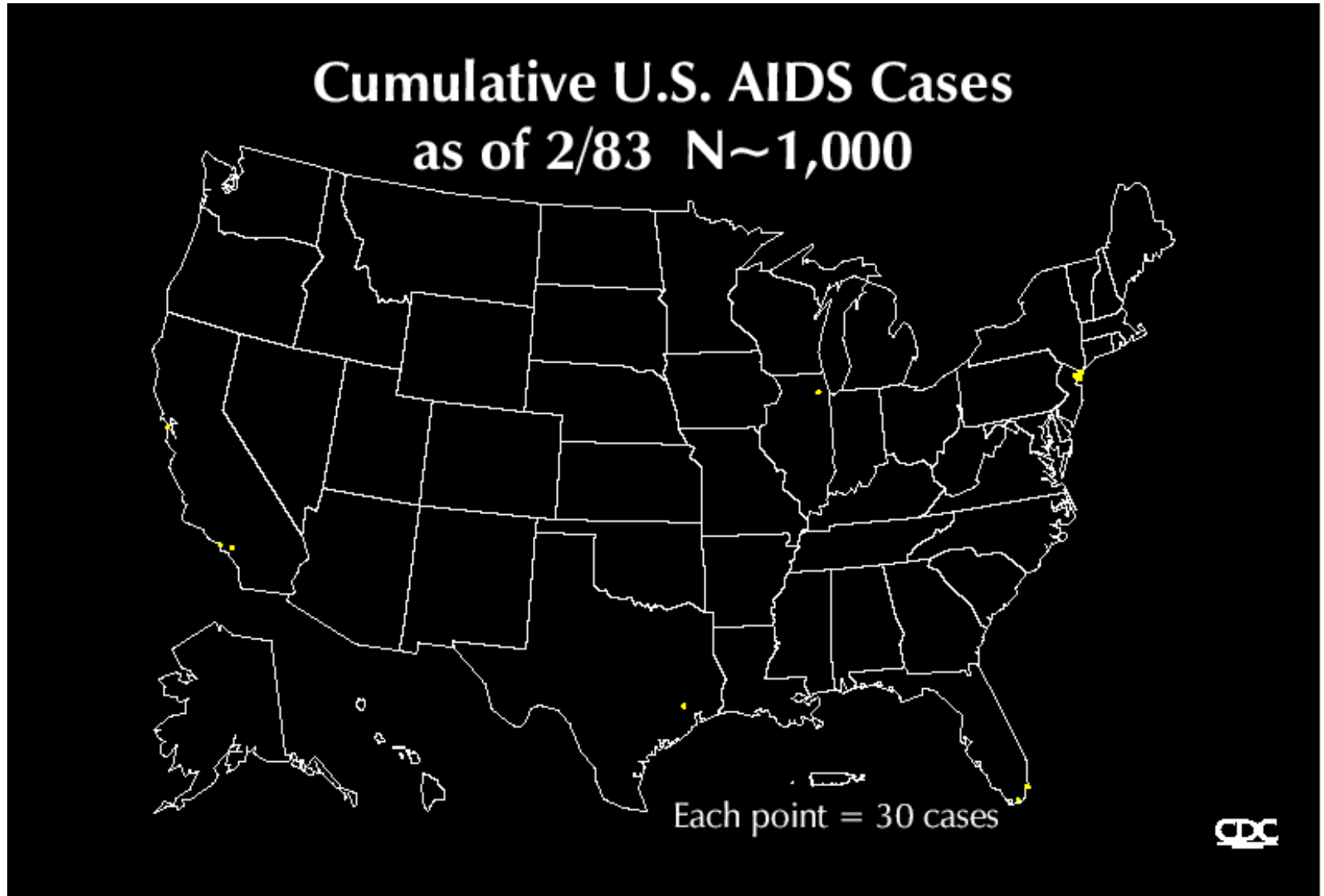
→ kandidózy



HIV pandemie (stav z roku 2005)

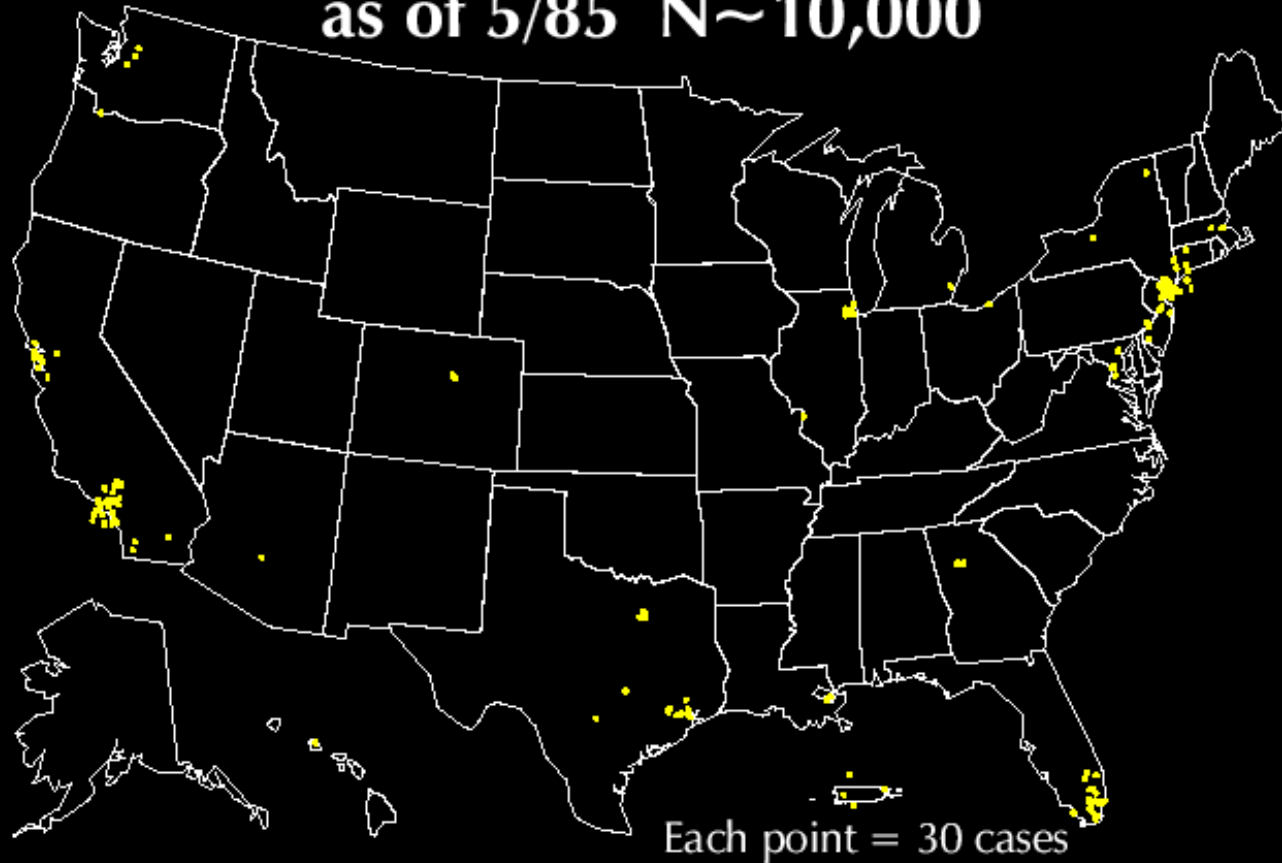


HIV pandémie v USA

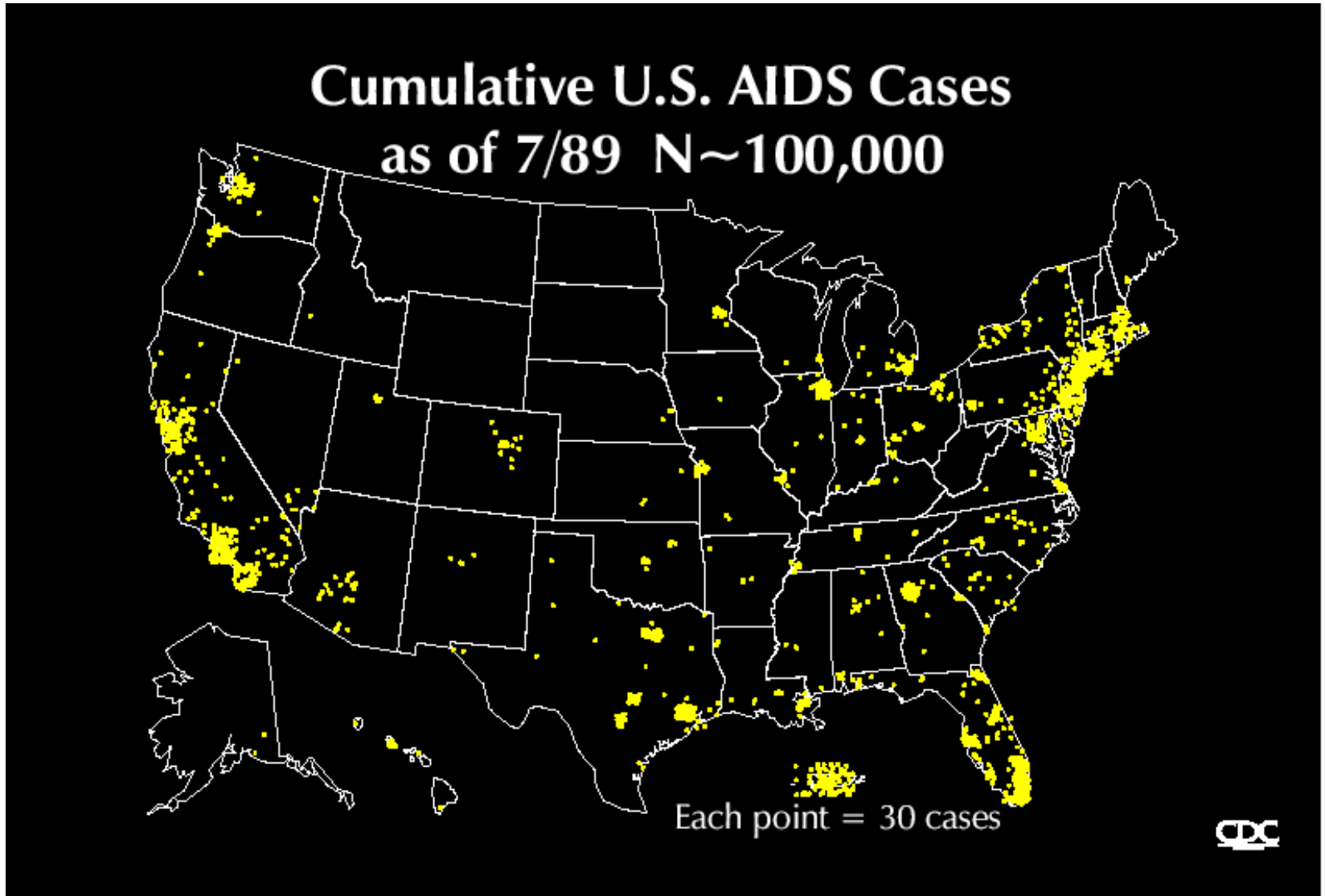


HIV pandémie v USA

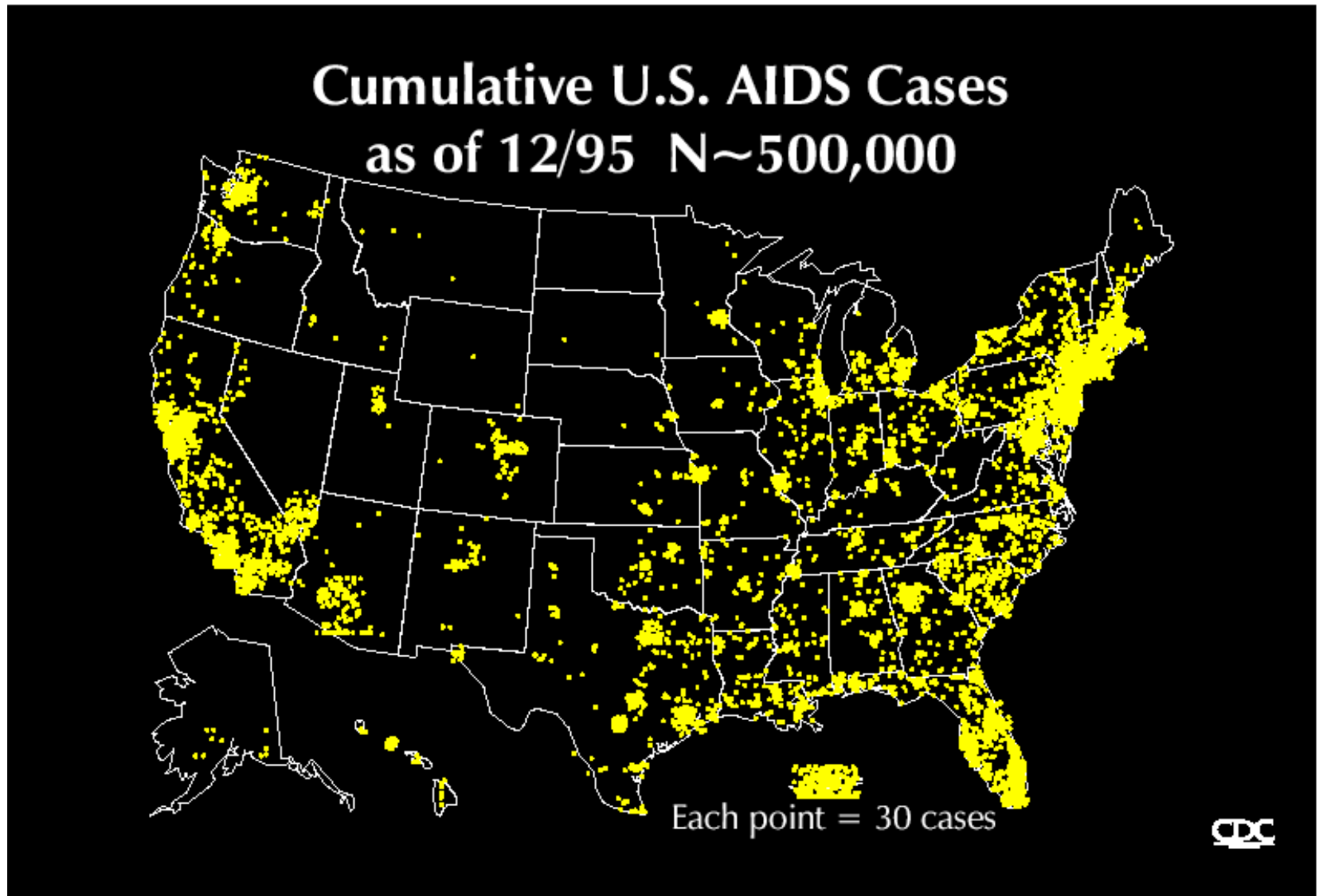
Cumulative U.S. AIDS Cases
as of 5/85 $N \sim 10,000$



HIV pandémie v USA



HIV pandémie v USA



Boj s HIV pandemií

1) Detekce

2) Prevence

3) Vakcinace

4) Léčba

(umíme, skoro umíme, neumíme)

Detekce HIV

Imunologické metody (ELISA, westernblot)

- většinou detekce protilátek proti virovým obalovým proteinům
- vysoká senzitivita (až 99,7%) i specificita (98,5%)
- **DIAGNOSTICKÉ OKNO MEZI INFEKČÍ A VYVINUTÍM PROTILÁTEK!!!!**
 - většina lidí vyvine protilátky do 30 dnů, 97% do 3 měsíců a 100% do 12 měsíců
 - důležité při testech pro krevní transfúze, dárcovství spermatu atd.
- v současné době se vyvíjejí i point-of-care testy – zatím nespolehlivé

Molekulárně biologické metody

- detekce virové RNA/DNA (PRC, qRT-PCR, southernblot, nothernblot)
- zkrácení diagnostického okna až na 4 dny

Prevence

KLÍČOVÁ V BOJI S HIV!!!

- ← omezení rizikového sexuálního chování (promiskuita)
- ← důsledné používání ochrany
- ← neužívat nitrožilně drogy (nebo alespoň ne stejnou jehlou, ze stejné lžičky atd.)
- ← pečlivé testování krevních konzerv a podobného materiálu
- ← hygiena v lékařských zařízeních (jednorázové pomůcky)
- ← (separace nakažených – morálně velmi problematické (díky bohu))

Vakcinace proti HIV

- **intenzivní snaha o vývoj vakcíny**
- několik velkých testů různých kandidátních vakcín (většinou koktejl antigenů)
 - **NEÚSPĚŠNÉ** – skupiny očkované pokusnou vakcínou měly za dobu trvání testu podobnou nebo dokonce vyšší pravděpodobnost infekce HIV než skupiny očkované placebem

Léčba HIV

HIV infekci je v současné době **možné velmi účinně léčit** ale je **téměř nemožné ji vyléčit.**

v současné době má při řádné léčbě pacient naději přežít až několik desítek let!!!
(neléčený maximálně 10, ale spíše méně)

Léčba HIV

- výrazné zlepšení délky a kvality života!!!



**6 měsíců terapie
Zlepšení kvality a prodloužení života**

Léčba HIV

- **zaměřená na omezení replikace viru**
- molekulární terče pro léčbu HIV jsou virové proteiny
 - obalové proteiny – zamezení vstupu viru do buňky
 - reverzní transkriptáza – zastavení replikace viru
 - integráza – znemožnění integrace virové DNA do genomu hostitele
 - **virová proteáza** – zamezení processingu virových proteinů

x HIV rychle mutuje a snadno získává rezistenci proti léčbě!!!

Léčba HIV – inhibitory reverzní transkriptázy

Nucleoside **r**everse **t**ranscriptase **i**nhibitors **NRTIs**

Nukleosidové inhibitory reversní transkriptázy

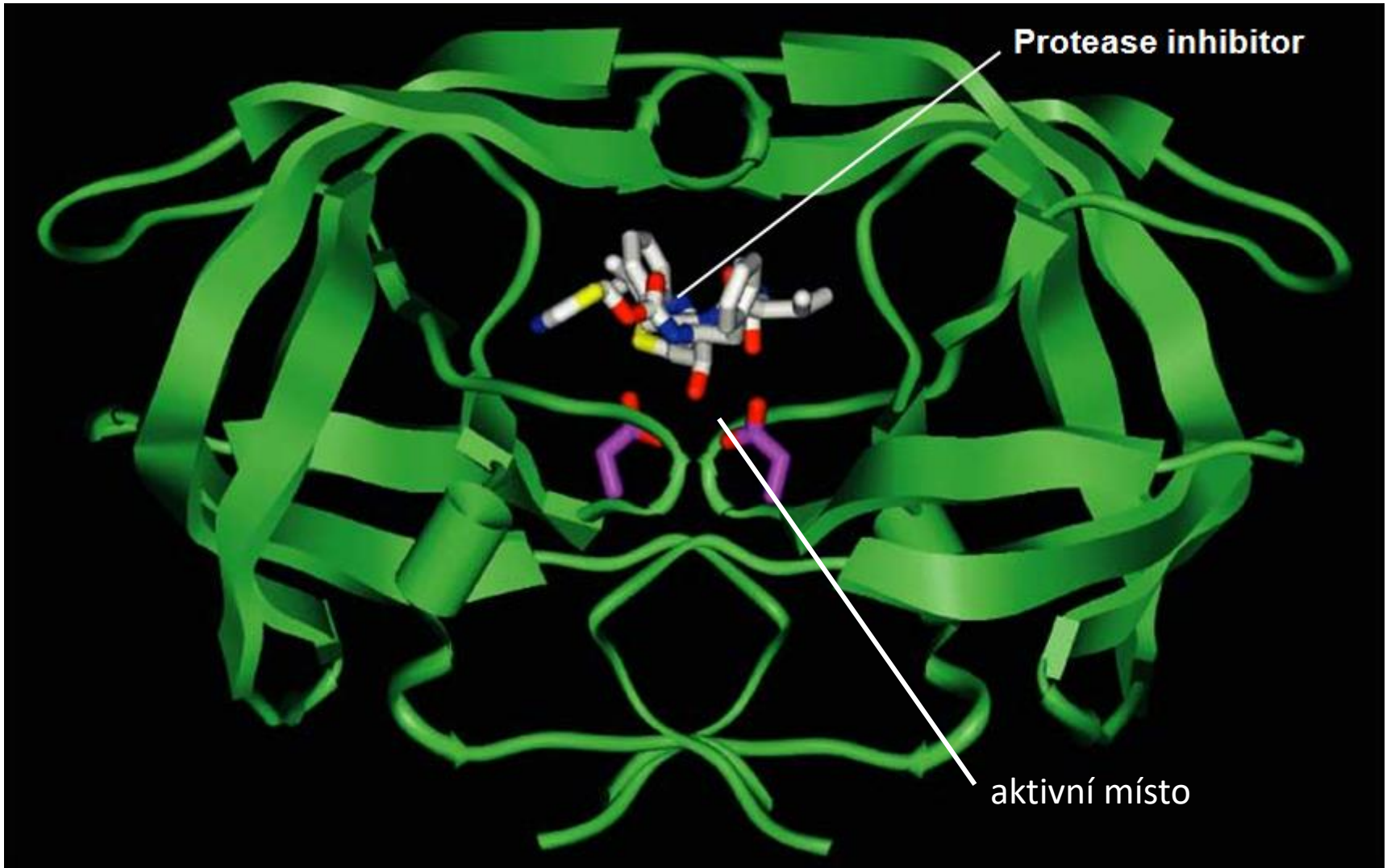
→ ddC, ddI, 3TC, ZDV, d4T, Abacavir, FTC, **Tenofovir**

Non-**n**ucleoside **r**everse **t**ranscriptase **i**nhibitors
NNRTIs

Ne-nukleosidové inhibitory reversní transkriptázy

→ Nevirapine, Efavirenz, Delavirdine

Léčba HIV – inhibitory virové proteázy



Léčba HIV – inhibitory virové proteázy

- Indinavir,
- Saquinavir,
- Ritonavir,
- Nelfinavir,
- Lopinavir/ritonavir,
- Amprenavir,
- Fosamprenavir,
- Tipranavir,
- Atazanavir...

Léčba HIV – inhibitory virové proteázy

- NEJÚČINNĚJŠÍ PREPARÁTY PROTI HIV PROTEÁZE NA SVĚTĚ VYVINUL **PROF. ANTONÍN HOLÝ (ÚOChB) (1936 – 2012)**

Klíčové objevy profesora Antonína Holého

Cidofovir

schválený v roce 1996 jako lék
Vistide pro léčbu očních infekcí
pacientů s AIDS

Tenofovir

schválený v roce 2001 jako lék
Viread k léčení nemoci AIDS

Adefovir

je základem léku Hepsera,
schváleného v roce 2002 pro léčení
chronické hepatitidy B

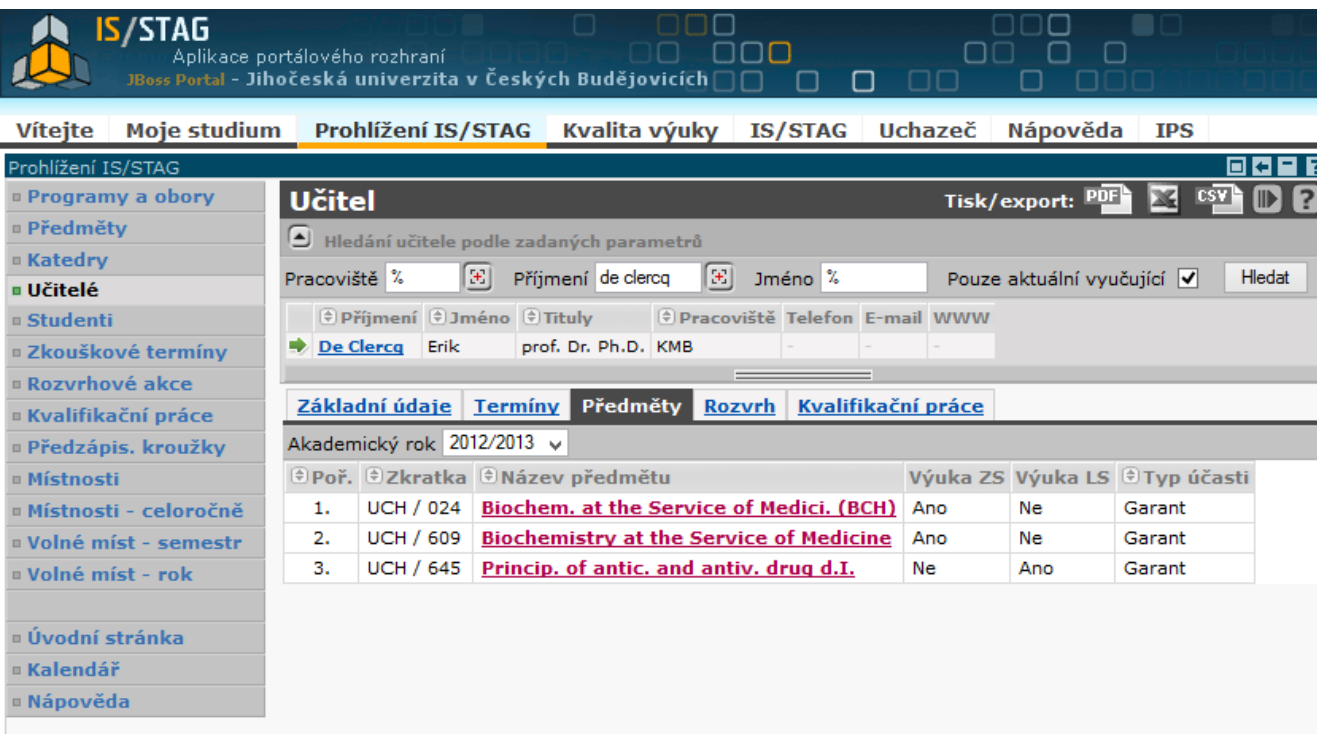
Prof. RNDr. Antonín HOLÝ, DrSc

- ◆ **Narozen:** 1. září 1936 v Praze
- ◆ **Mezinárodní ocenění:** Descartova cena Evropské unie za vědecký výzkum, Mezinárodní cena laureátky Nobelovy ceny Gertydy Elion za práce v oboru protivirové chemoterapie, čestná medaile National Cancer Institute Tokyo.
- ◆ **Česká ocenění:** medaile Akademie věd České republiky Za zásluhy o vědu a lidstvo, Čestná medaile Ústavu organické chemie a biochemie, Státní cena za chemii
- ◆ Je členem redakčních rad několika vědeckých časopisů, místopředsedou Vědecké rady Akademie věd a předsedou Grémia pro vědecký titul „doktor věd“.



Léčba HIV – inhibitory virové proteázy

- PROF. ANTONÍN HOLÝ A JEHO KOLEGA PROF. ERIK DE CLERCQ BYLI ZA SVOJI PRÁCI NA INHIBITORECH RŮZNÝCH VIRŮ NĚKOLIKRÁT NAVRŽENI NA NOBELOVU CENU!!!
- PROF. ERIK DE CLERCQ PŘEDNÁŠÍ KAŽDOROČNĚ NA PŘF JČU!!!



IS/STAG
Aplicace portálového rozhraní
JBoss Portal - Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích

Vítejte | **Moje studium** | Prohlížení IS/STAG | Kvalita výuky | IS/STAG | Uchazeč | Nápověda | IPS

Prohlížení IS/STAG

Učitel Tisk/export: PDF CSV ?

Hledání učitele podle zadaných parametrů

Pracoviště % Příjmení de clercq Jméno % Pouze aktuální vyučující Hledat

Příjmení	Jméno	Tituly	Pracoviště	Telefon	E-mail	WWW
De Clercq	Erik	prof. Dr. Ph.D.	KMB	-	-	-

Základní údaje | **Termíny** | Předměty | Rozvrh | Kvalifikační práce

Akademický rok 2012/2013

Poř.	Zkratka	Název předmětu	Výuka ZS	Výuka LS	Typ účasti
1.	UCH / 024	Biochem. at the Service of Medici. (BCH)	Ano	Ne	Garant
2.	UCH / 609	Biochemistry at the Service of Medicine	Ano	Ne	Garant
3.	UCH / 645	Princip. of antic. and antiv. drug d.I.	Ne	Ano	Garant

UNIVERSITY OF SOUTH BOHEMIA IN ČESKÉ BUDĚJOVICE
BIOLOGY CENTRE OF THE ACADEMY OF SCIENCES OF THE CZECH REPUBLIC

are inviting you cordially to attend a

CHRISTMAS LECTURE


given by the *most esteemed guest*:

PROFESSOR ERIK DE CLERCQ, D.M., PH.D.

Rega Institute for Medical Research, Catholic University Leuven, Belgium
Visiting Professor and Doctor *honoris causa* of the University of South Bohemia. Lifelong workmate and friend of Prof. Antonín Holý (+ 2012), both having the outstanding merit achieved in modern antiviral research.

ANTIVIRAL DRUG DEVELOPMENT

ON WEDNESDAY DECEMBER 19, AT 10:00AM
IN B-2 LECTURE HALL
OF THE BLAŽKA PAVILLON AT THE FACULTY OF SCIENCE



Léčba HIV

Poměrně účinná

Náročná, drahá, mnoho vedlejších účinnků!!!

CRIXIVAN^{®*} (indinavir sulfate) (400 mg)



Denní dávka inhibitorů HIV proteáz

Viracept[®] (nelfinavir mesylate) (250 mg)



Norvir[®] (ritonavir) (100 mg)



Agenerase[™] (amprenavir) (150mg)



Fortovase[®] (saquinavir) (200 mg)



Léčba HIV

HAART: Highly Active Antiretroviral Therapy
= kombinace mnoha anti-virotik s různými účinky



Léčba HIV – vedlejší účinky

- NRTIs: mitochondrial dysfunction
- ddC, ddl, d4T: neuropathy
- d4T, ddl: hepatic steatosis, lactic acidosis
- ddl: pancreatitis
- ZDV: anemia
- d4T: fat atrophy
- Abacavir: hypersensitivity reaction
- Tenofovir: renal failure
- NNRTIs: rash, liver toxicity
- PIs: fat redistribution, insulin resistance, hyperlipidemia
- Indinavir: renal stones
- Nelfinavir: diarrhea

Úspěšná léčba HIV

Post-expoziční profilaxe

- nutná velmi rychle po kontaktu s virem (**max. do 72h**)
- vysoké dávky běžných antiretrovirotik
- těžké vedlejší účinky
- velmi vysoká šance na úplné vyléčení

Pozdější vyléčení

- téměř nulové šance na úplné vyléčení
- známo jen několik pacientů, kteří se úplně vyléčili (většinou spojeno s leukemií, k vyléčení došlo po intenzivním ozařování, kompletním odstranění kostní dřeně a následné transplantaci)

Osnova přednášky:

- 1) Viry replikující se pomocí reverzní transkripce
- 2) Retroviridae – +ssRNA viry replikující se přes dsDNA intermediát
- 3) HIV / AIDS
- 4) Retroviry a nádory**
- 5) Další důležité patogeny z čeledi Retroviridae
- 6) Hepadnaviridae – dsDNA viry replikující se přes RNA intermediát
- 7) HBV

Transformace nádorových buněk způsobená retroviry

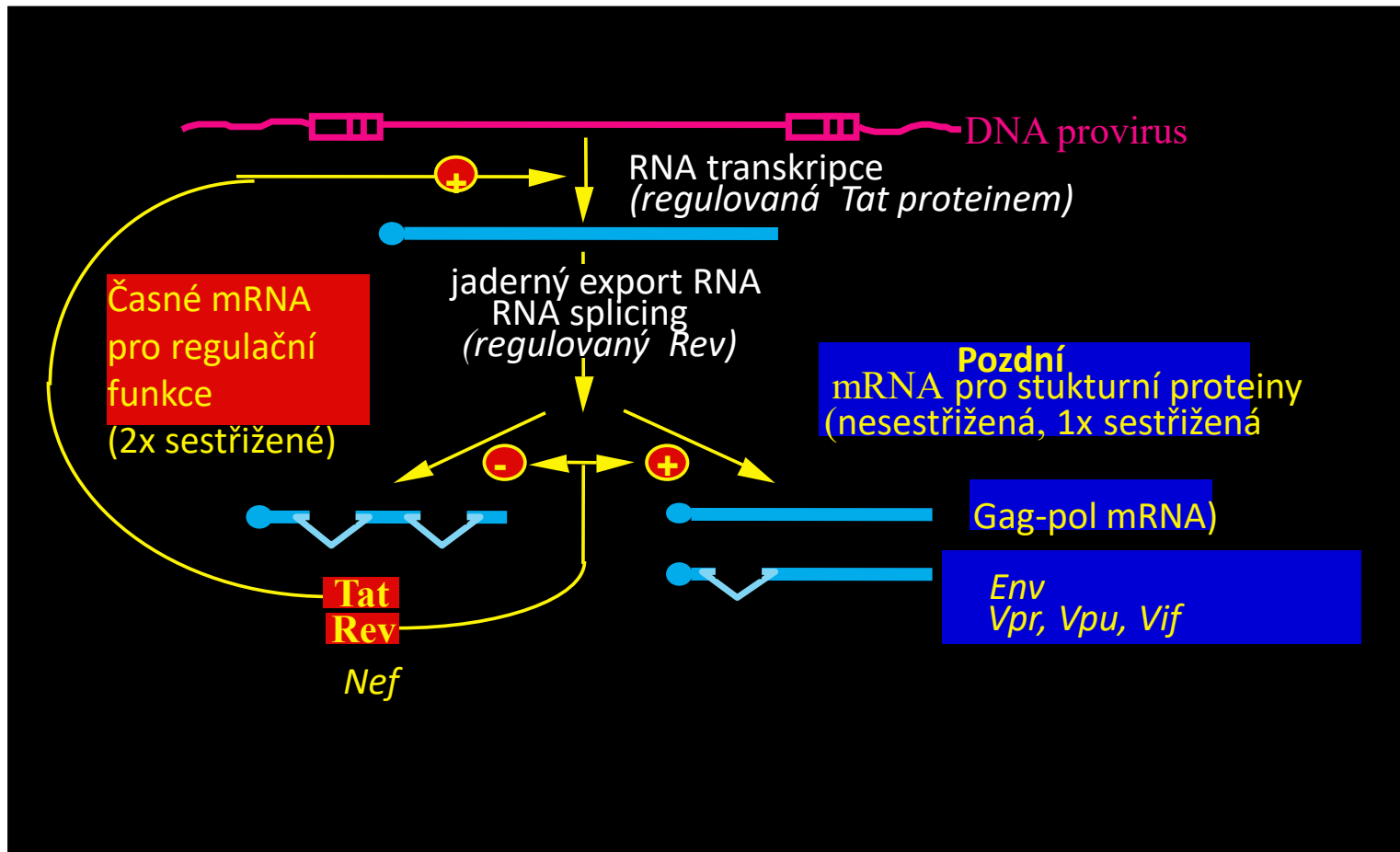
Retroviry jsou často spojeny s nádory!

Způsoby transformace zapříčiněné retroviry:

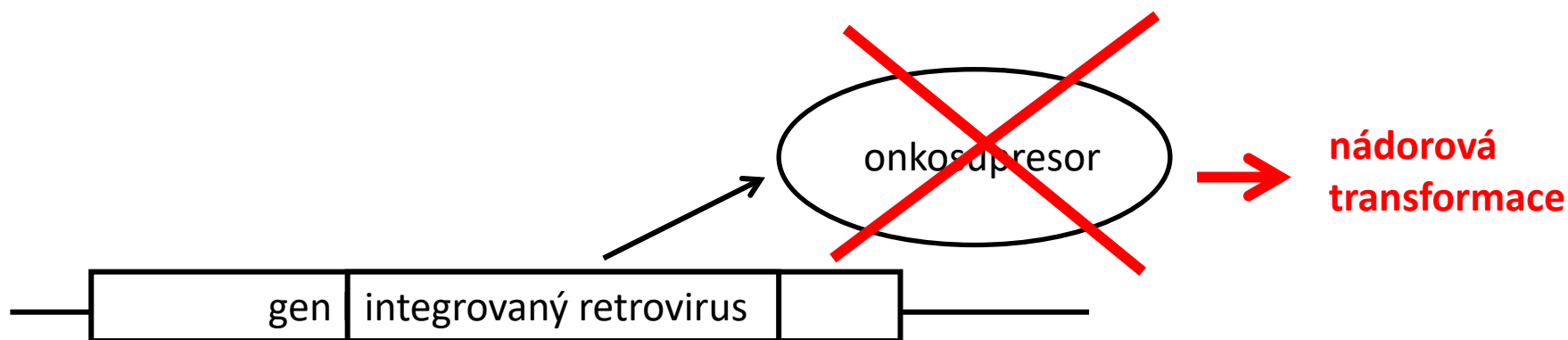
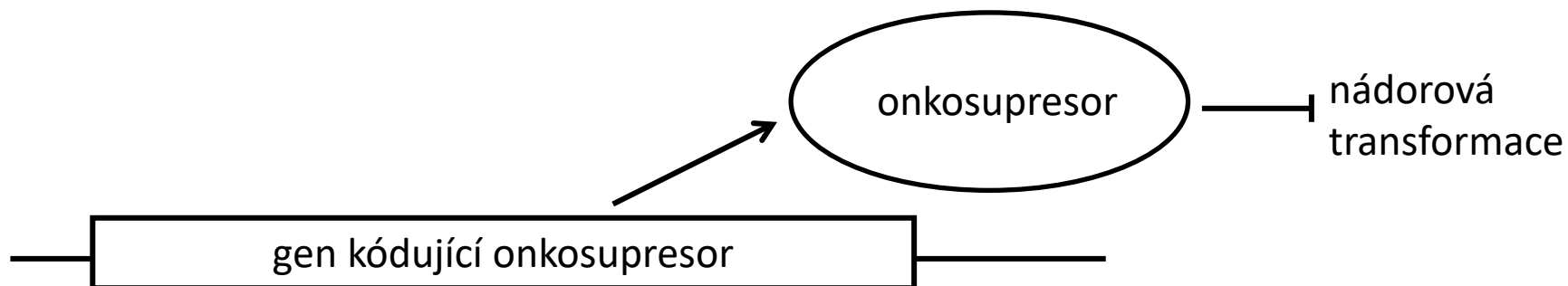
- 1) retrovirové transaktivátory
- 2) Inaktivace buněčných onkosupresorů inzercí proviru
- 3) Aktivace exprese buněčných onkogenů pomocí retrovirových LTR
- 4) Exprese virových onkogenů

Retrovirové transaktivátory

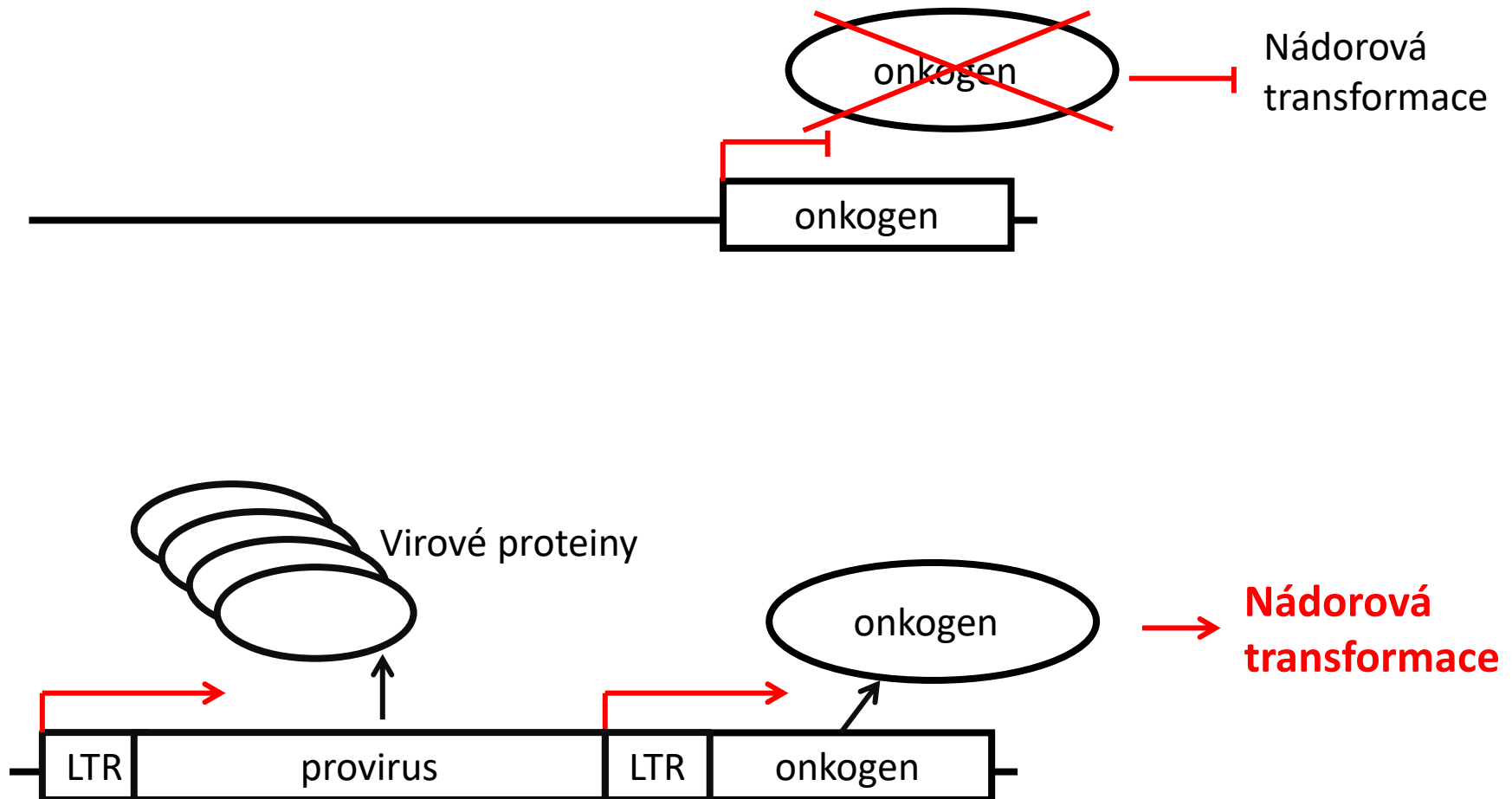
- posilují aktivitu virových promotorů (např. Tat a Rev u HIV)
x mohou posilovat i aktivitu některých buněčných promotorů
→ disbalanc a první impuls ke vzniku nádorové buňky



Inhibice buněčných onkosupresorů



Aktivace buněčných onkogenů



Expresse virových onkogenů

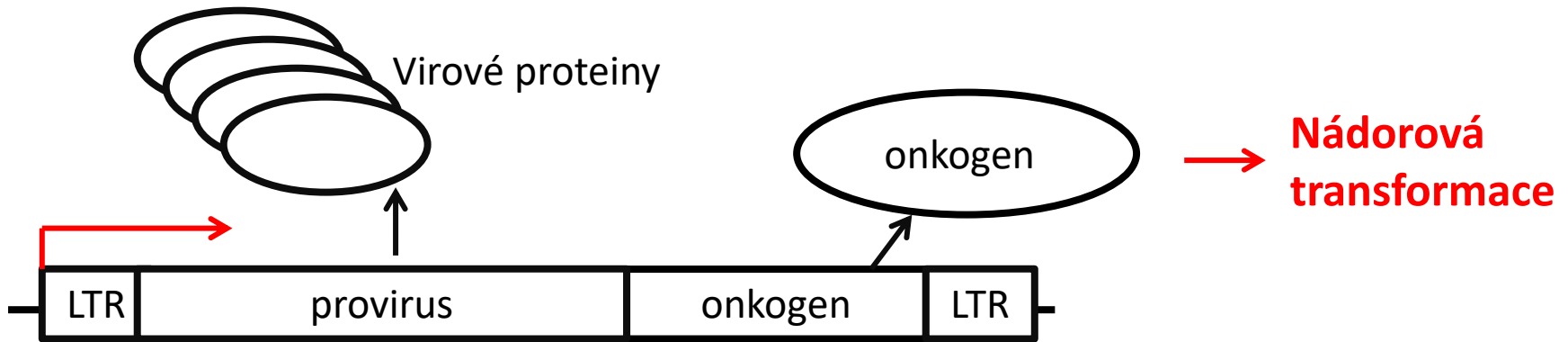
→ akutně onkogení retroviry

• naštěstí ne příliš časté

• většinou defektní viry, které si sebou do partikule během poslední replikace zbalili i buněčný onkogen, ten zmutoval a je permanentně aktivní

• např. RSV

• **infekce takovýmto virem vede ve 100% ke vzniku nádoru!!!**



Mammalian transducing retroviruses

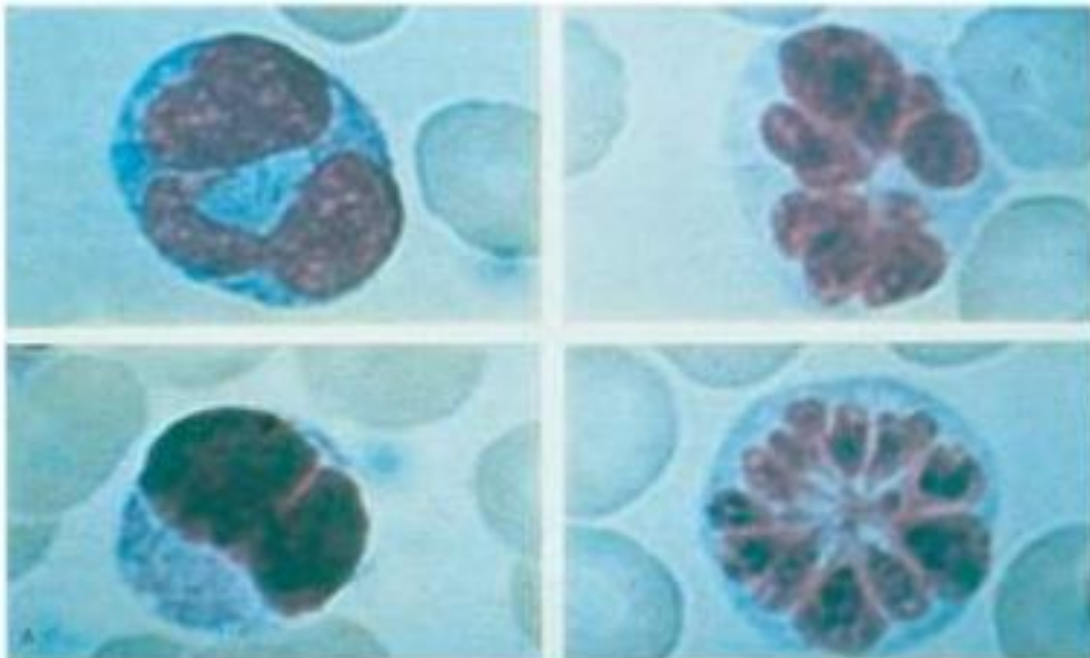


Osnova přednášky:

- 1) Viry replikující se pomocí reverzní transkripce
- 2) Retroviridae – +ssRNA viry replikující se přes dsDNA intermediát
- 3) HIV / AIDS
- 4) Retroviry a nádory
- 5) Další důležité patogeny z čeledi Retroviridae**
- 6) Hepadnaviridae – dsDNA viry replikující se přes RNA intermediát
- 7) HBV

Human T leukemia virus (HTLV 1, 2)

- přenos – podobný jako u HIV
- dříve lokální výskyt – Japonsko, Etiopští Židé, západní Indie
- dnes po celém světě – cca 15 miliónu infikovaných
- inkubační doba až desítky let
- vyvolává monoklonální nádory, které se ale liší u každého pacienta
- virové transaktivátory – tax a rex (jako tat a rev u HIV)

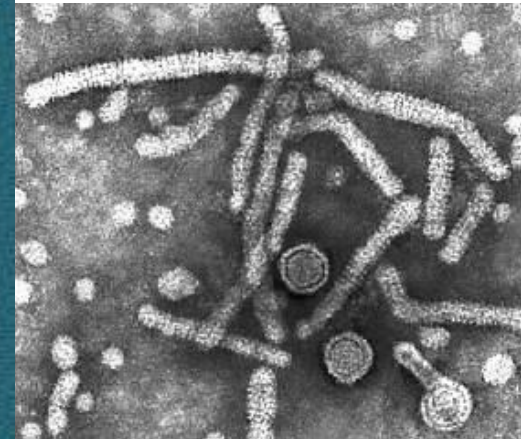
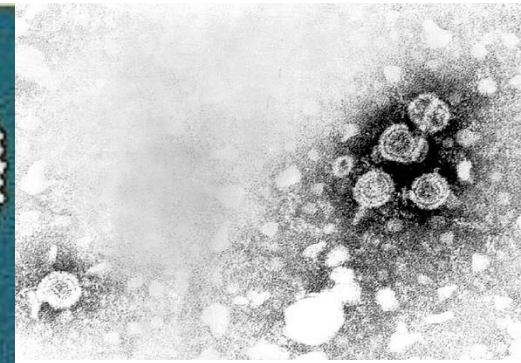
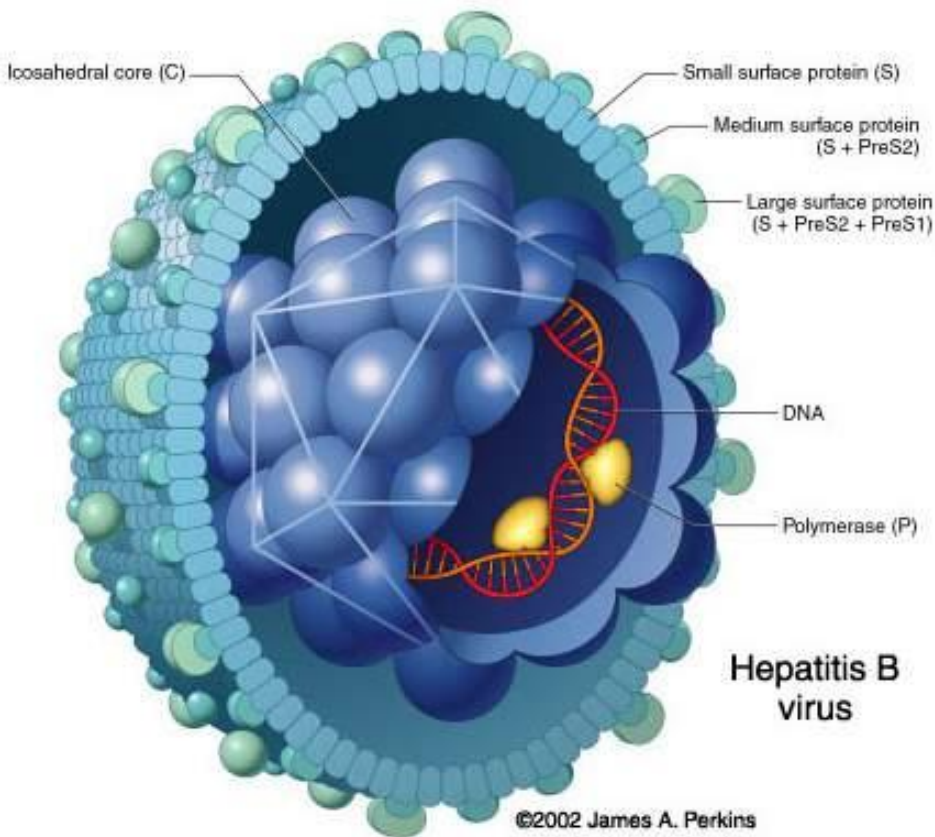


Osnova přednášky:

- 1) Viry replikující se pomocí reverzní transkripce
- 2) Retroviridae – +ssRNA viry replikující se přes dsDNA intermediát
- 3) HIV / AIDS
- 4) Retroviry a nádory
- 5) Další důležité patogeny z čeledi Retroviridae
- 6) Hepadnaviridae – dsDNA viry replikující se přes RNA intermediát**
- 7) HBV

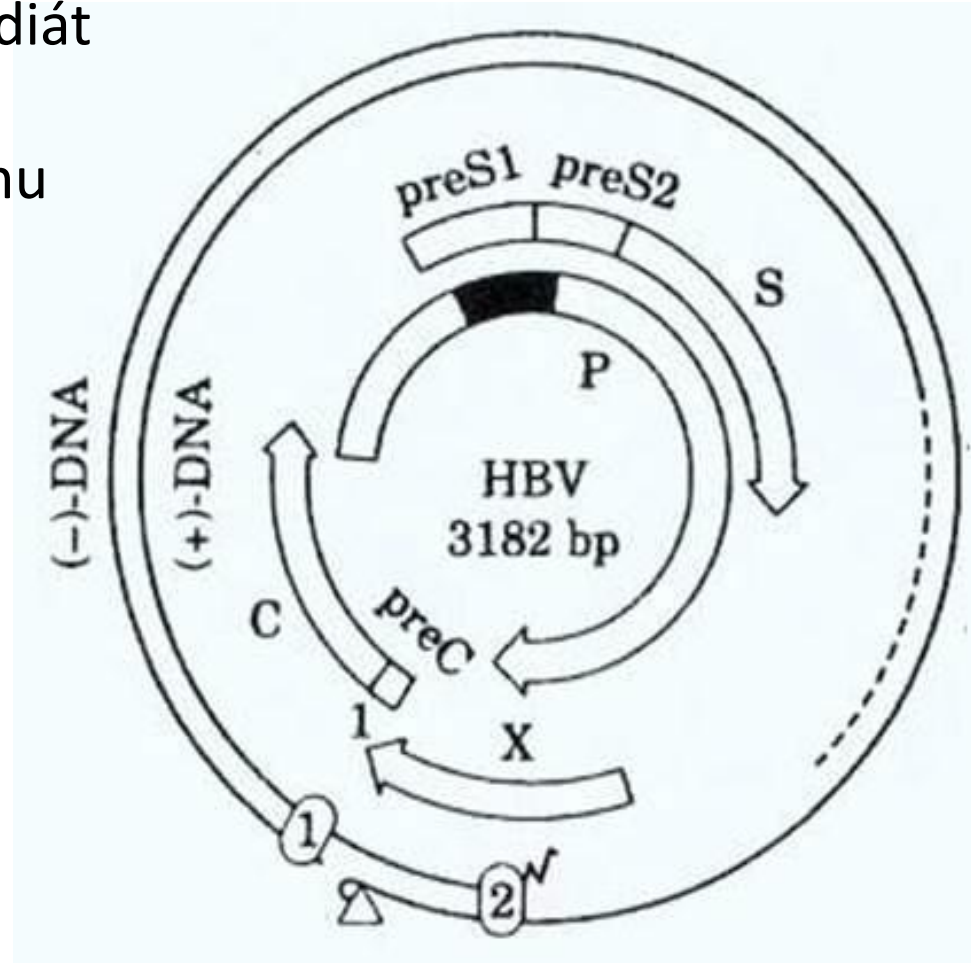
Hepadnaviridae - virion

- obalené viry, kapsida o průměru 42nm
- často tvoří prázdné partikule (průměr 22nm), které vysycují protilátky ze séra infikovaných



Hepadnaviridae - genom

- dsDNA genom o velikosti cca 3200bp
- replikace přes +ssRNA intermediát
- vysoká kódující kapacita genomu



Hepadnaviridae – životní cyklus

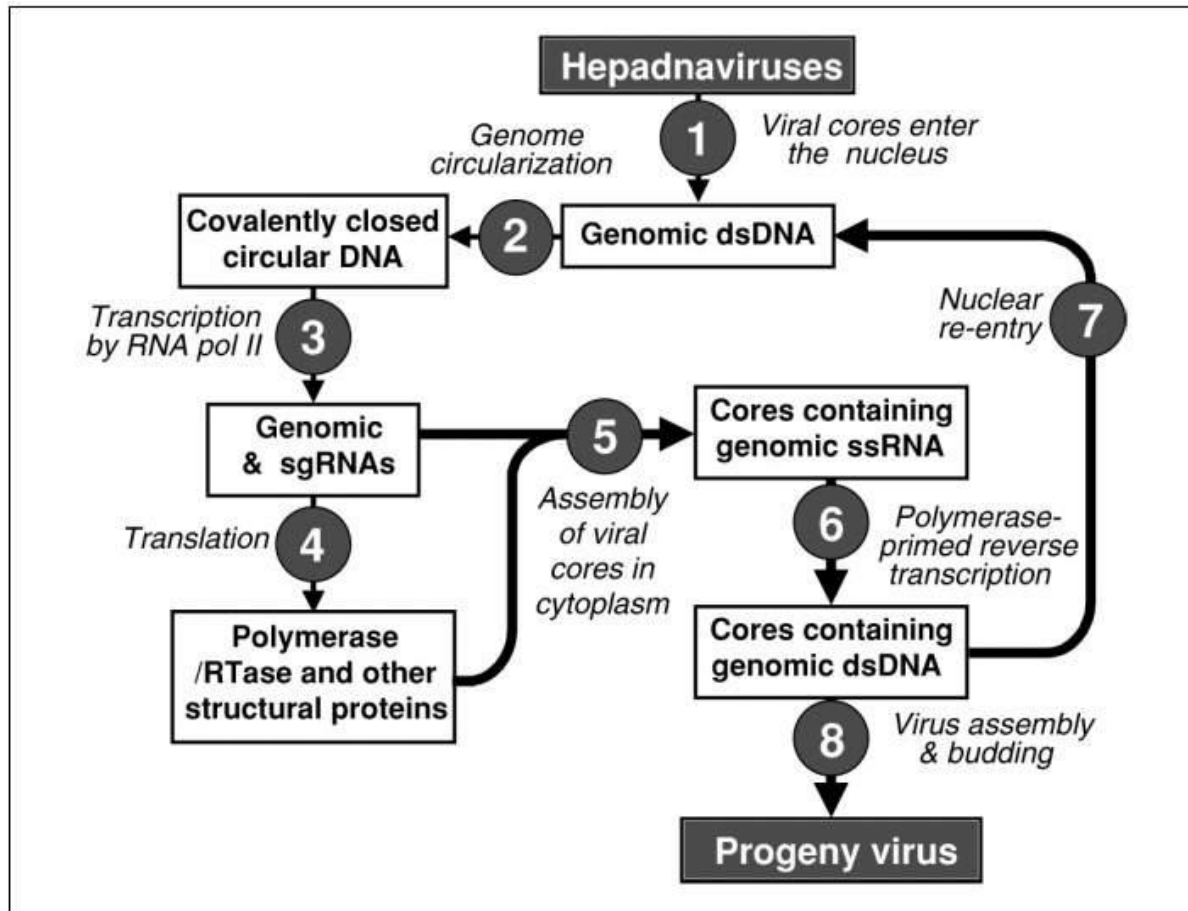


Figure 5.8 Replication scheme of hepadnaviruses. After entry and partial uncoating, viral cores migrate to the nucleus, where the gapped dsDNA genome is repaired and ligated into a covalently closed circle (steps 1 and 2). In this form, the genome is transcribed by cellular RNA polymerase II (step 3) to produce terminally redundant pregenomic RNA and subgenomic (sg) mRNAs for the virus structural and nonstructural proteins (step 4). In the cytoplasm, the viral DNA polymerase/reverse transcriptase (RTase) and core proteins associate with the pregenomic RNA to form immature cores (step 5) that mediate polymerase-primed reverse transcription to produce gapped dsDNA genomes (step 6). Progeny cores either return to the nucleus to add their dsDNA to the template pool (step 7) or mature into progeny virions by budding into the endoplasmic reticulum (step 8). For further details, see Chapter 76. ds, double stranded; ss, single stranded.

Osnova přednášky:

- 1) Viry replikující se pomocí reverzní transkripce
- 2) Retroviridae – +ssRNA viry replikující se přes dsDNA intermediát
- 3) HIV / AIDS
- 4) Retroviry a nádory
- 5) Další důležité patogeny z čeledi Retroviridae
- 6) Hepadnaviridae – dsDNA viry replikující se přes RNA intermediát
- 7) HBV + HDV**

HBV = Hepatitis B virus

- 2×10^8 (0.2 miliardy) nosičů HBsAg protilátky
- replikace v hepatocytech (buňky jaterního parenchymu)
- výskyt i v ledvinách, slinivce, slezině, kůži, krvi, spermatu, slinách
- cesty přenosu podobné jako u HIV
- výrazně (až 200x) vyšší infektivita než HIV

→ akutní záněty jater – může být bezpříznakový i hepatitida s velmi závažným průběhem

→ persistentní infekce → chronická hepatitida

→ cirhosa jater

→ hepatocelulární karcinom = nejčastější nádorové onemocnění u mužů

HBV hostitelské buňky neusmrcuje - destrukce hepatocytů je následek imunitní odpovědi (infikované buňky jsou terčem cytotoxických CD^{8+} T lymfocytů)

perinatální infekce dětí - 90% doživotní persistentní infekce (jižní + rovníková Afrika; jihovýchodní Asie)

Průběh infekce HBV

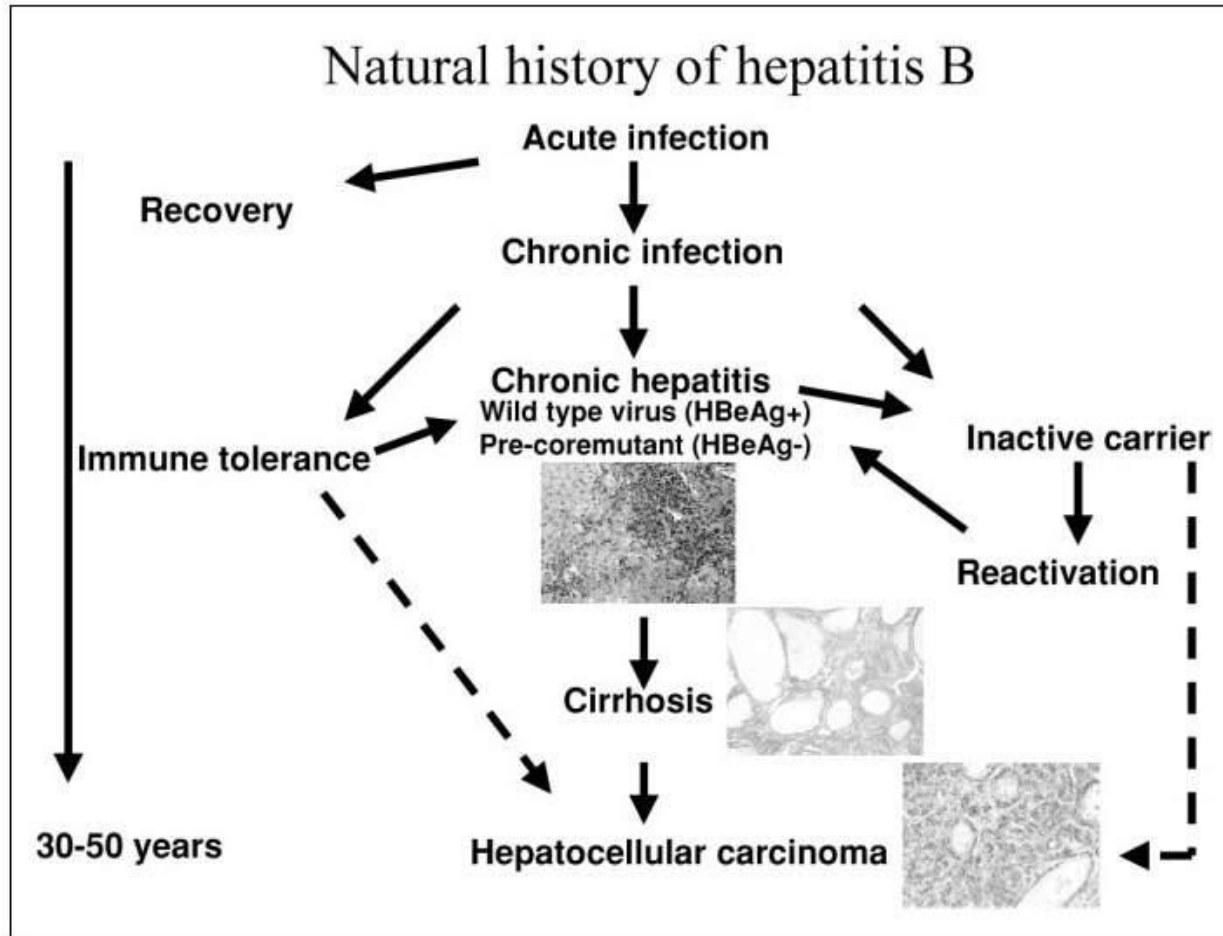
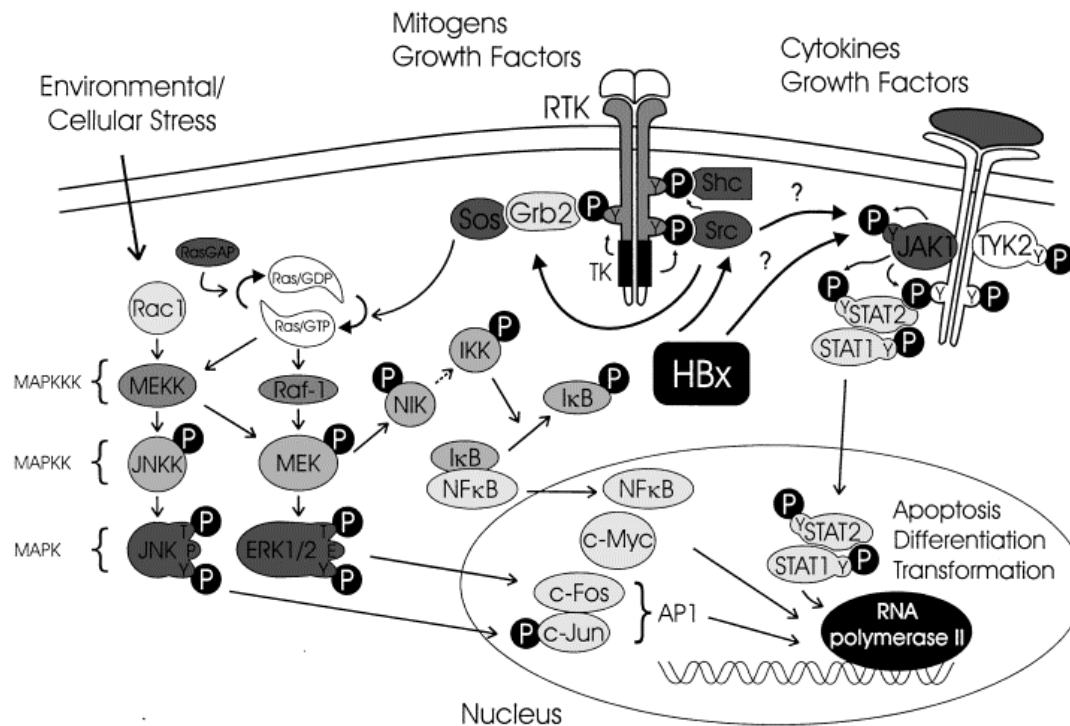


Figure 76.15 Following acute infection approximately 95% of adults and 5% to 10% of newborns recover, the remainder evolve toward chronic viral infection. Depending on the vigor of the immune response, chronic infection can follow several phases, including immune tolerance, chronic hepatitis, and the inactive carrier state. However, these phases may not be stable over time, implying that patients may evolve from one phase to the other. The major risk of chronic hepatitis is the evolution toward cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Although the risk may be significantly lower, patients in the immunotolerance phase or in the inactive carrier state may still develop a hepatocellular carcinoma, implying that long-term monitoring of patients who are chronically infected is required. The mean duration of infection before the development of hepatocellular carcinoma is approximately 30 to 50 years.

HBV a hepatocelulární karcinom

- 1) Virový transaktivátor HBx aktivuje expresy buněčných onkogenů
 - 2) kvůli úbytku jaterních buněk se organizmus snaží navodit zvýšenou proliferací živých buněk
+ velmi aktivní činnost imunitního systému (mnoho volných kyslíkových radikálů)
- vyšší pravděpodobnost vzniku nádoru



HBV – léčba a prevence

specifická léčba HBV neexistuje

– jen podpůrná léčba během akutní infekce

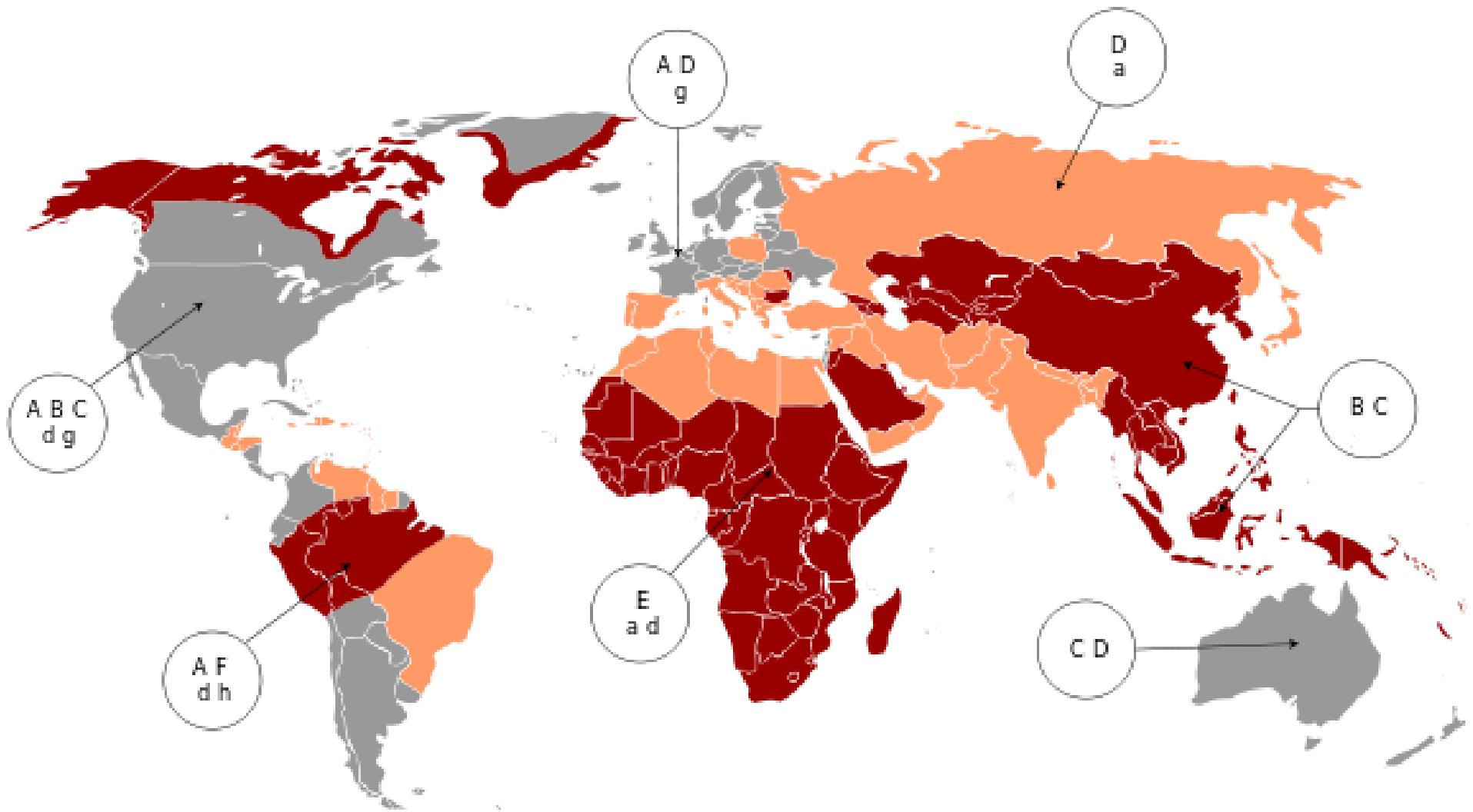
existuje velmi účinné očkování!!!!

- celoživotní ochrana!!!
- povinné pro pracovníky ve zdravotnictví
- doporučené pro lidi cestující do rizikových oblastí

důležitá je prevence rizikového chování!!!

- podobně jako u HIV
- promiskuita, nechráněný sex, vnitřilní drogy, krevní transfuze...

Prevalence HBV



HDV = Hepatitis delta virusoid

Virusoid = krátká molekula dsRNA, která je na obou koncích spojena do kruhu

- většinou nekóduje žádné proteiny
- plně odkázán na pomoc hostitelského viru („parazit parazita“)

HDV = Hepatitis delta virusoid

- přenášen v kapsidách tvořených HBV
 - HDV je vždy v koinfekci s HBV (HBV nemusí být vždy v koinfekci s HDV)
- HDV zhoršuje průběh hepatitidy!!!

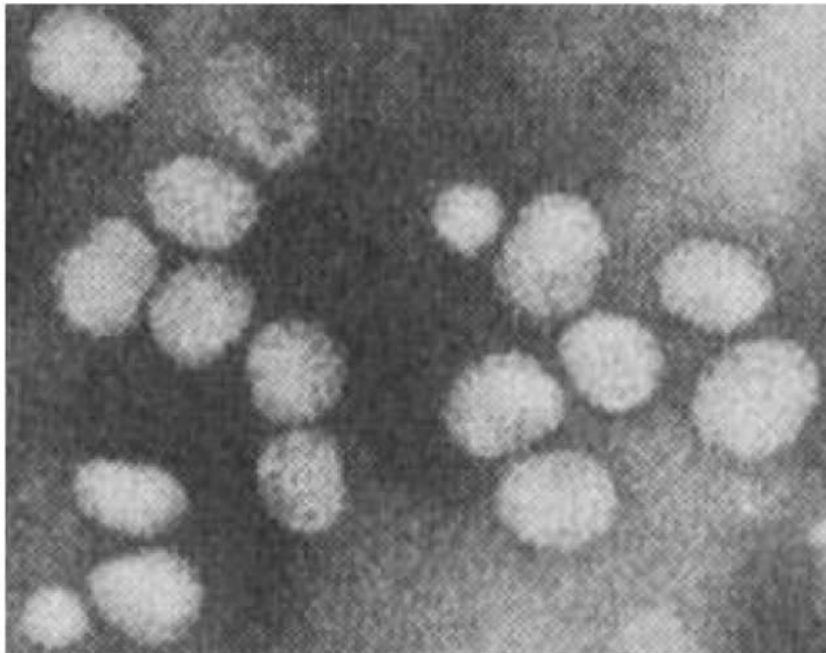


Figure 77.1 Electron micrograph of negatively stained particles enriched for hepatitis delta virus (HDV). The predominant form was a 35 to 37 nm particle. (Adapted from ref. 89, with permission.)

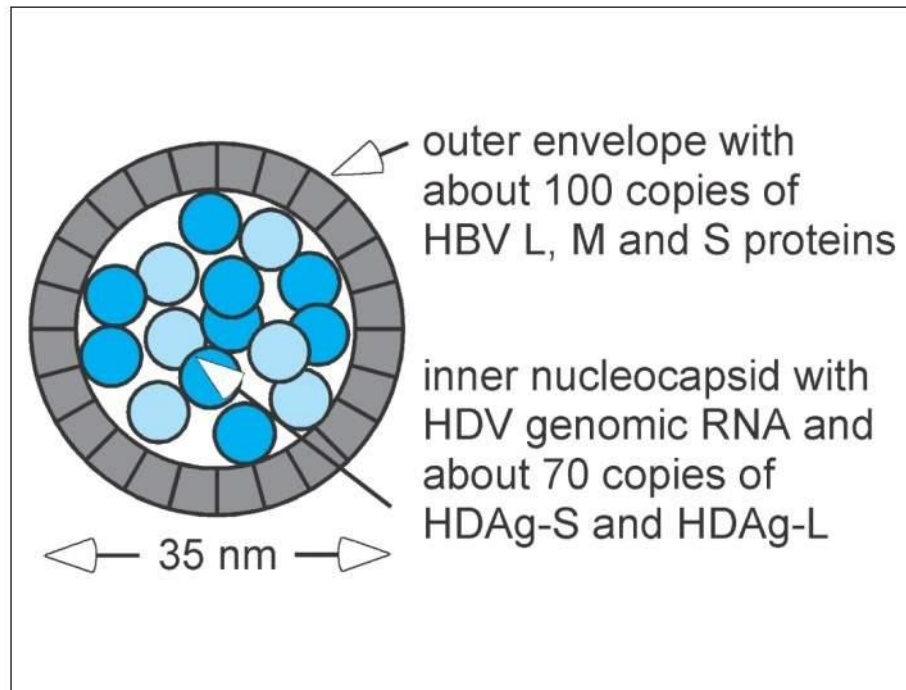


Figure 77.2 Representation of hepatitis delta virus (HDV) with an indication of outer envelope proteins provided by HBV and inner nucleocapsid, a ribonucleoprotein composed of HDV genomic RNA and hepatitis delta antigen (HDAg). HBV, hepatitis B virus.

Prevalence HDV

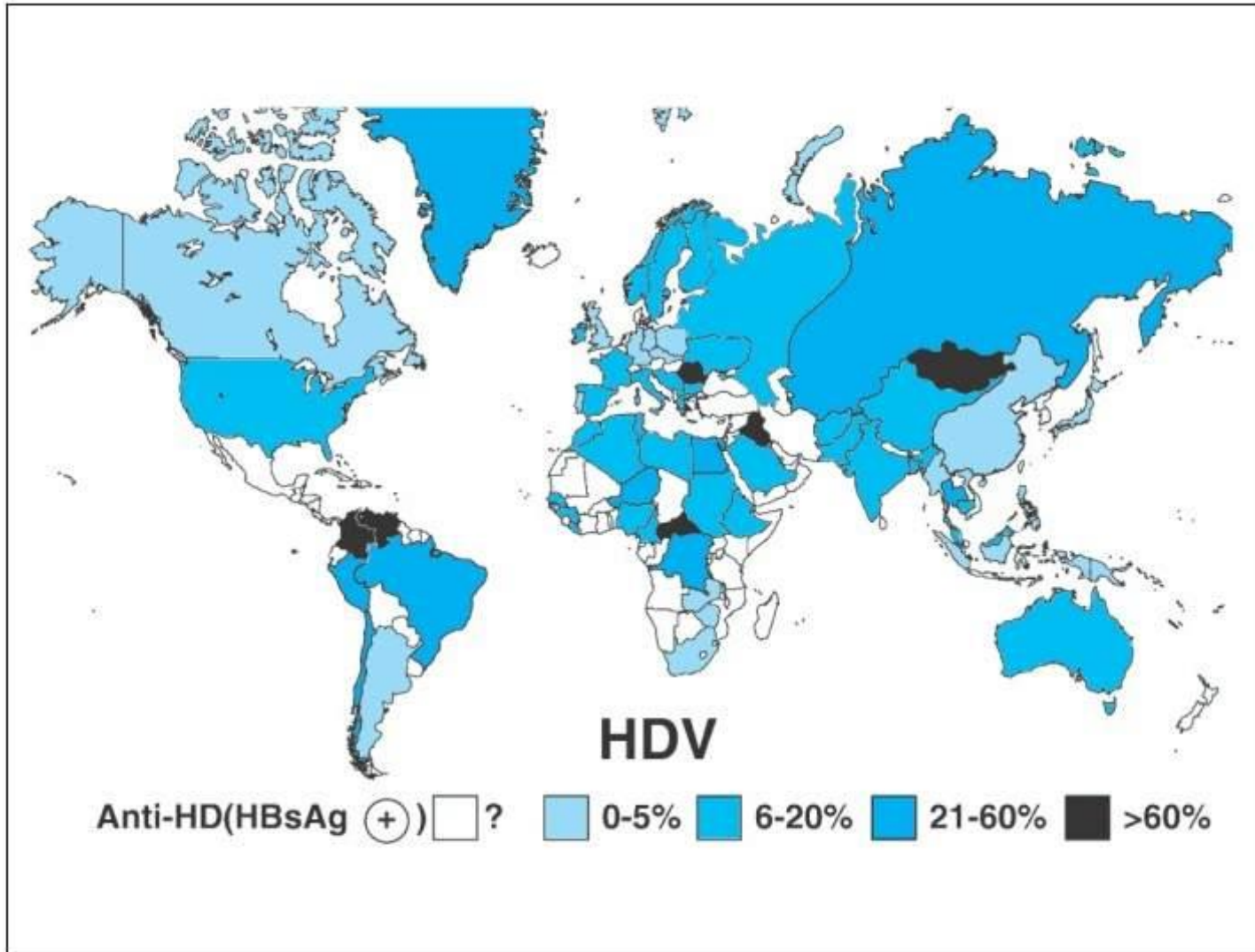


Figure 77.8 The worldwide distribution of hepatitis delta virus (HDV) infection as measured by the prevalence of anti-HD in hepatitis B surface antigens (HBsAg)-positive individuals with acute or chronic hepatitis.

HDV = Hepatitis delta virusoid

- replikace genomu systémem valivé kružnice
- vystřížení jednotlivých úseků a ligace konců HDV ribozymem
(ribozym = RNA enzym = RNA s katalytickými schopnostmi)

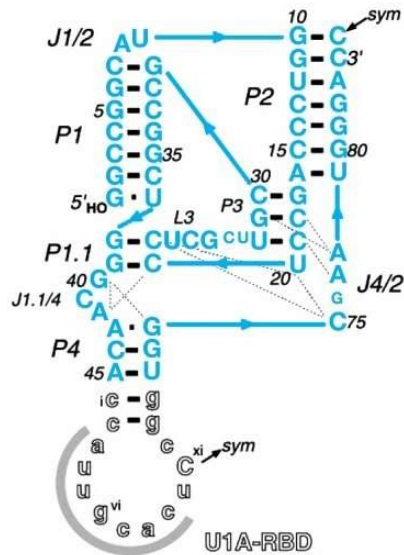


Figure 77.6 Secondary structure of the hepatitis delta virus (HDV) genomic ribozyme domain. Ferre-D'Amare et al. (53,55) obtained crystals of this 85 nucleotide RNA by replacing a nonessential region with a U1A-RBD (indicated in gray), a short domain that could be bound by the RNA-binding protein A1. A cocrystal was thus made and the total structure determined. This simplified two-dimensional representation is based on that structure. Stems of Watson and Crick base pairing are indicated by P. Intermediate joining regions are indicated by J. The ribozyme is known to cleave at the site immediately 5' of the shown RNA, at what corresponds to position 685/686, in the genome numbering of Kuo et al. (55). (Adapted from ref. 36, with permission.)

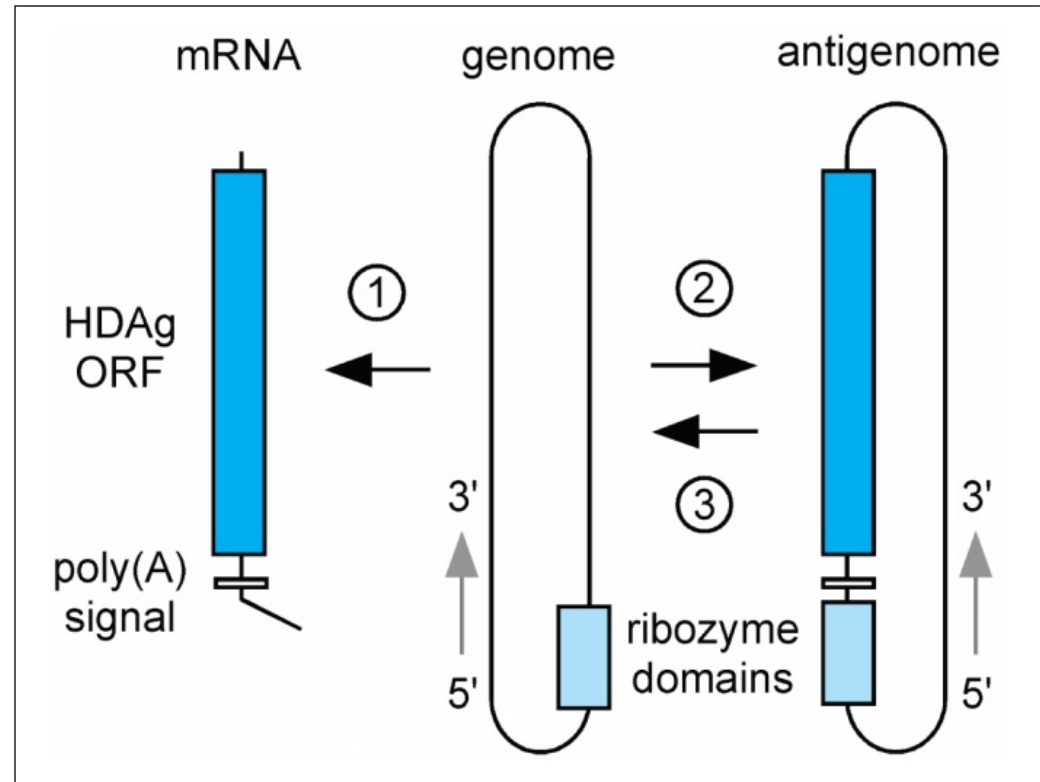
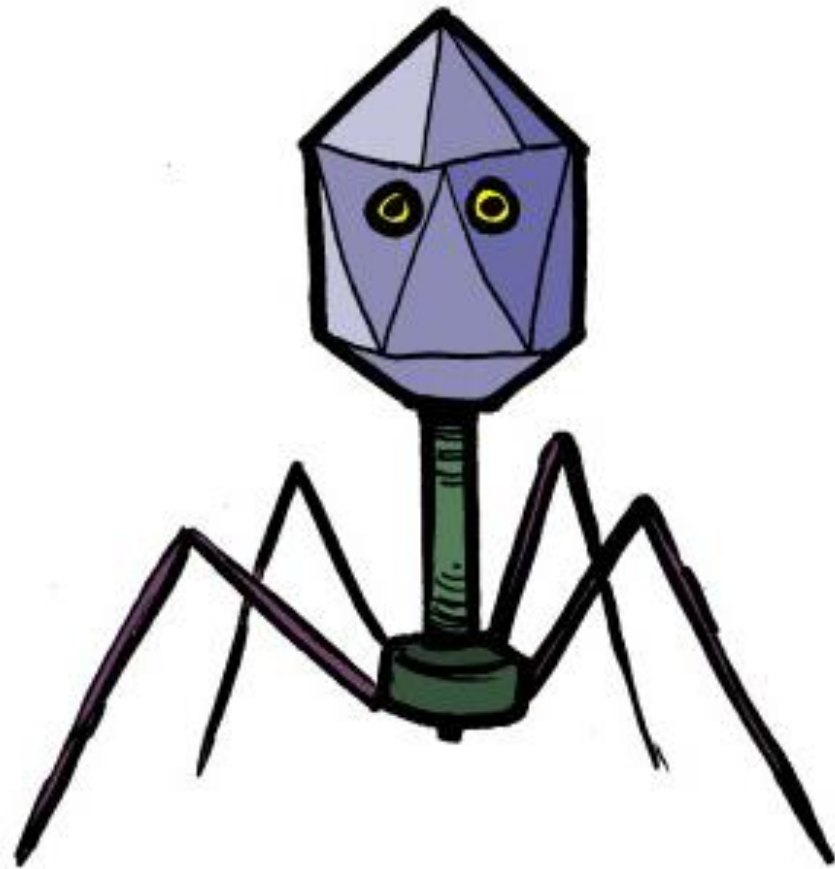


Figure 77.5 The three processed hepatitis delta virus (HDV) RNA and how they accumulate during genome replication. The circular genome and antigenome are drawn to indicate the ability of these RNA to fold into an unbranched, rodlike structure. The so-called rolling-circle replication is as follows: 1: The circular genomic RNA acts as the template for transcripts that are processed to become the 5'-capped and 3'-polyadenylated messenger RNA (mRNA) for HD antigen (HDAg). 2: The genome can also act as template for transcripts that proceed more than once around the template. Such multimeric, linear RNA have at least two copies of the antigenomic ribozyme can be cleaved to release unit-length linear RNA, which in turn are ligated, possibly by a host enzyme (86), to produce new circular antigenomic RNA. 3: Similarly, the new antigenomic RNA can act as the template for the transcription of multimeric, linear RNA, which are processed to produce new genomic RNA circles. The RNA polymerase(s) used in these transcription events definitely includes host RNA polymerase II. It might be that factors associated with this RNA-directed transcription, posttranscriptional RNA processing, or ultimate RNA stability differ in step 1 relative to steps 2 and 3. The HDAg-S may play one or more essential roles in the RNA-directed transcription and processing (22).

Osnova přednášky:

- 1) Viry replikující se pomocí reverzní transkripce
- 2) Retroviridae – +ssRNA viry replikující se přes dsDNA intermediát
- 3) HIV / AIDS
- 4) Retroviry a nádory
- 5) Další důležité patogeny z čeledi Retroviridae
- 6) Hepadnaviridae – dsDNA viry replikující se přes RNA intermediát
- 7) HBV + HDV



Virus



Retrovirus