

A vírus és a sejt közötti kölcsönhatások

- A vírus kórokozó természetét meghatározza obligát intracelluláris parazita jellege
- vírusfertőzés során létrejön a jellegzetes biológiai egység, a **vírussal fertőzött sejt**, amely a normális sejtektől lényegesen különbözik.

1

A sejt vírusfertőzés iránti fogékonysága függ a sejt és a vírus típusától.

- **produktív fertőzés - permisszív sejtek**
- nem permisszív sejtek - intracellulárisan kimutathatók bizonyos vírusalkotórészek, de nincs víriónprodukción
- **abortív fertőzés** alakulhat ki nem permisszív sejtek fertőzése vagy permisszív sejtek defektív vírussal történő fertőzése esetén
- **restriktív fertőzés** - a vírusok addig vannak jelen a sejtekben, amíg azok permisszívvé válnak
- **latens fertőzés** - a vírusgenom megtalálható az ideiglenesen nem permisszív sejtekben, anélkül, hogy káros hatást fejtené ki.

2

A sejt és vírus közötti kölcsönhatás

- a sejt pusztulása (többnyire a sejt feloldódásában nyilvánul meg)
- a sejtek pusztulása bekövetkezhet egyidejű vírustermeléssel, de anélkül is, hogy a sejt viriont termelne
- túlélés - sajátos egyensúlyi állapot jön létre (a vírus vagy annak alkotórészei jelen vannak a sejtben, és zajlik a vírus teljes vagy részleges replikációs ciklusa)
- A vírusfertőzés következményeként
 - beindul az apoptózis
 - bizonyos vírusok gátolják a programozott sejthalál folyamatait
 - a vírus és a fertőzött sejt kapcsolatának egy sajátos formája a malignus transzformáció.

3

A vírusok és a gazdaszervezet kölcsönhatásai

- A gazdaszervezetben lezajló vírusfertőzéseknek több típusát különböztetjük meg
 - Az akut fertőzésben a vírus viszonylag rövid ideig van jelen a szervezetben, mivel az antivirális immunválasz kiküszöböli
 - A latens fertőzésben az akut szakasz után fertőzőképes vírus nem mutatható ki, de a vírus nem tűnik el a szervezetből, latens állapotban fennmarad és időnként reaktiválódik
 - A krónikus fertőzés során, de az akut szakasz után is, a vírus hosszú ideig folyamatosan kimutatható a fertőzött szervezetben
 - A lassú fertőzések esetén nincsen akut szakasz, a vírus hosszú ideig latens állapotban található a fertőzött sejtekben, és ezután indul be a vírusszaporodás.

4

- A tünetek megjelenésének függvényében
 - apparens (megnyilvánuló) fertőzés
 - inapparens (tünetmentes) fertőzés

5

A vírusbetegségek pathogenézise

6

- A patogenezis azon folyamatok összessége, amelyek a vírusrészecske és a gazdaszervezet közötti kölcsönhatás következtében zajlanak.
- A virális patogenezis eltér minden olyan fertőző betegségtől, amelyet élő mikroorganizmus okoz.
- A vírus sokszorozódásának egyetlen természetes lehetősége csak az élő, fogékony sejtben adott.
- A vírus kórokozó hatása a sejtben belüli szaporodás következménye.
- A vírusfertőzések patogenezise annyiféle, ahányféle vírus és gazdasejt létezik.

7

- A patogenitás fajhoz kötött sajátosság, meghatározásánál a gazdafajt is meg kell nevezni.
- A vírusok a fogékony szervezetet képesek megfertőzni és virulenciájuktól függően megbetegíteni.
- A fertőzés során kialakuló elváltozások jellege attól függ, hogy a vírusreplikáció során milyen sejtkárosodások jönnek létre, illetve milyen típusú a fertőzés.
- A sejtpusztulással járó folyamatok esetén a tüneteket a kieső sejtek hiányából eredő funkciózavar határozza meg.
- Más esetekben a fertőzés következményeként sejtburjánzás jön létre.
- Egyes vírusok okozta fertőzések esetén nem maga a vírusreplikáció károsítja a sejteket, hanem a beinduló immunválasz.

8

A fertőzést létrehozó vírus

- a virulencia jellemző az egyes vírustörzsekre, adott gazdafajnál különböző mértékű megbetegítőképeséget fejez ki.
- a virulencia csökkenthető vagy fokozható
- a virulencia meghatározásában különböző génszakaszok felelősek, például azok, amelyek felszíni struktúrákat kódolnak.
- a fertőző víruspartikulák száma (ha a vírusrészecskék nagyon nagy számban vannak jelen, betegség alakulhat ki akkor is, ha a vírus virulenciája nem kifejezett)

9

A gazdaszervezet szerepe

- A gazdaszervezet vírusfertőzéssel szembeni fogékonyságát számos tényező határozza meg.
 - specifikus sejtfelszíni receptorok
 - életkor
 - az immunrendszer állapota
 - fiziológiás állapotok
 - nem
 - tápláltság
 - a gazdaszervezet genetikai háttere
 - más tényezők: stressz, fáradtság, dohányzás, krónikus alkoholizmus

10

Patogenezis stádiumai

- behatolás a gazdaszervezetbe
- a vírus terjedése a szervezetben
- tropizmus
- sejtkárosító hatás
- vírusürítés

11

Behatolási kapu

- **bőr** – hámsérülés vagy sérülés
- **légutak**
- **gastrointestinális traktus**
- **urogenitális traktus**
- **conjunctiva**
- **transplacentáris**

12

Bőr – hámsérülés vagy sérülés

- papillomavírusok – sérült hámréteg
- toga- és flavivírusok – ízeltlábú vektorok
- lyssa vírus – veszett állat harapásával
- HBV, HCV, HDV, HIV - orvosi beavatkozás során fertőzött tűvel

13

Légutak

- cseppfertőzés
 - herpesvírusok
 - adenovírusok
 - orthomyxo-, paramyxovírusok
 - rhinovírusok.

14

Gastrointestinális traktus

- savrezisztens, az epesavak károsító hatásának ellenálló vírusok.
 - bélre lokalizálódik (adeno-, rota-, Norwalk vírus)
 - szisztémás fertőzés jön létre (enterovírus, HAV)
 - behatolási kapu végbél is lehet – HIV számára, anális közösülés esetén.

15

Urogenitális traktus

- nemi érintkezés útján, hámsérülések révén
 - HIV
 - HPV
 - HHV
 - HBV
 - adenovírus (bizonyos típusok)

16

Conjunctiva

- adenovírus
- enterovírus (bizonyos típusok)

17

Transplacentáris, perinatális

- Rubeola
- CMV
- HHV
- HIV
- HBV
- Parvovírus B19
- Vaccinia

18

A vírus terjedése a szervezetben

- a behatolási kapu közvetlen közelében
 - Influenzavírus
 - Parainfluenzavírus
 - Rhinovírus
 - Coronavírus
 - Rotavírus
 - papilloma vírusok
- a tovaterjedés után érik el a célsejteket

19

- Terjedési módok:
 - lymphogen-haematogen úton
 - idegek mentén terjedve
 - hámsejtek polarizált fertőzése
 - hematogén terjedés

20

- Fontos a vírus és a macrophagok kölcsönhatása:
 - macrophagok inaktíválhatják a vírust (HSV)
 - a vírus szaporodik bennük és szerepet játszanak a vírusok széthurcolásában (HIV, LCM).

21

- Az ér pályából a vírusok háromféle módon juthatnak el a célsejtekhöz:
 - choroid plexus területén kilépnek a véráramból (arbovírusok, mumpszvírus)
 - kapillárisok endothel sejtjei segítségével környező szövetekbe jutnak (picorna-, togavírusok)
 - fertőzött fehérvérsejtek diapedézisével jutnak ki a véráramból (HIV, kanyaróvírus)
- Idegek mentén
 - lyssavírus, HSV, VZV, arbovírusok
 - terjedés sebessége: 2-16 mm/nap.

22

Tropizmus

- vírushatás gazdasejt spektruma.
- **receptorok:** egyes sejtfelszíni struktúrákat több vírus is használhat receptorként, más esetekben a receptor vírusspecifikus
- **koreceptor** – vírusburok és sejtmembrán fúzióját teszi lehetővé (HIV)

23

- **Sejtkárosító hatás**
 - lényeges a vírus szaporodóképessége

24

Vírusűrítés

- bőrlaesiókban jelenlevő vírus – HSV, HPV
- cseppfertőzés – légúti betegségek
- nyál – mumpsvírus, EBV, lyssavírus
- széklet – enterovírusok, rotavírus, HAV (faecal-oralis, ivóvíz)
- vizelet – zoonozisok – arena-, hantavírus
- nemi szervek váladékai – HIV, HBV, HCV, HPV, HHV2
- anyatej, colostrum – HTLV-1, HIV, CMV
- fertőzött vérrel – HBV, HCV, CMV, EBV, HIV, HTLV-1, arbovírusok

25

Az apparens vírusos betegségek lefolyása

- lappangási szakasz (inkubáció) – a vírusnak a szervezetbe jutásától az első tünetek megjelenéséig tart. Változó időtartamú, 1-2 naptól akár több hónapig tarthat.
- prodromális szakasz – a betegségre nem specifikus tünetek (pl. láz) megjelenése jellemzi.
- a jellegzetes tünetek szakasza – kialakulnak a betegség specifikus tünetei
- lábadozás (rekonvaleszcencia) – kedvező esetben, ha a folyamat gyógyulás irányába halad, az akut szakaszt lábadozás követi.
- a fertőző betegség maradéktalanul gyógyulhat, krónikussá válhat vagy kedvezőtlen esetben halálhoz vezethet.

26

A fertőző betegség lefolyása a populáció viszonylatában

- Sporadikus – alacsony számban, időben rendszertelenül jelentkező esetek
- Endémiás – meghatározott helyen, alacsony számban, állandóan előforduló esetek
- Járvány – epidémia – a betegség egy területen időben halmozottan fordul elő
- Pandémia – több kontinensre kiterjed
- Morbiditás – a betegség gyakorisága egy adott populáción belül, meghatározott időszakra vonatkoztatva
- Korspecifikus morbiditás – csak a fogékony populációt figyelembe véve adják meg a gyakoriságot
- Prevalencia – összes betegét számításba vevő morbiditási viszonyszám
- Incidencia – friss eseteket számító morbiditási viszonyszám
- Mortalitás – a fertőző betegségnek a populációra vonatkozó halálozási rátája
- Letalitás – a megbetegedettekre vonatkozó halálozási százalék

27

A szervezet védelmi reakciói vírusfertőzésekkel szemben

- Konstitutív védelmi mechanizmusok
 - Interferon
 - Natural killer (NK-) sejtek
 - Macrophagok
- Vírusspecifikus immunválasz
 - Humorális immunitás
 - Celluláris immunitás

28

Interferonok

- olyan celluláris proteinek, amelyek vírusok vagy más induktorok hatására termelődnek
- 3 típus:
 - α - 20 altípus, főleg B-lymphocyták és monocyták termelik - leukocytá interferon
 - β - egységes, fibroblastok és hámsejtek termelik – fibroblast interferon
 - γ - egységes, T-lymphocyták és NK sejtek termelik – immun interferon

29

- α és β interferon termelését a vírusok közvetlenül indukálják (felszíni antigének, nukleinsav)
- RNS vírusok általában hatásosabb interferon induktorok mint a DNS vírusok.
- γ interferont preszenzitizált T-lymphocyták termelik, vírus vagy más antigénnel történő ismételt expozíció során, NK sejtek interferon termelése citokinekkal indukálható

30

- interferonok általában nem a vírussal fertőzött sejtet teszik rezisztenssé a vírusfertőzéssel szemben, hanem a környező sejtekben indukálnak **antivirális** állapotot.
- az interferon a vírusfertőzést követő néhány órán belül megjelenik, fontos szerep a fertőzés szétterjedésének gátlásában
- antivirális hatáson kívül – sejtproliferációt gátló és immunmoduláns hatás

31

- **Natural killer (NK-) sejtek**
 - képesek felismerni és elpusztítani a vírussal fertőzött sejteket
 - az NK aktivitás hatásos bármely vírusantigént kifejező sejt ellen
 - aktív NK sejtek a vírusfertőzést követő 2. napon kimutathatók
- **Macrophagok**
 - egyes vírusok esetében a phagocytosis jelentősen mérsékeli a viraemiát
 - más vírusok szaporodni tudnak a monocyta/macrophag rendszer sejteiben (CMV, HIV)

32

■ **Humorális immunitás**

- vírusneutralizáló ellenanyagok – felszíni antigénekhez kötődnek, gátolják a fogékony célsejtek fertőződését
- IgA szekretoros ellenanyagok – hámsejtek fertőződésének gátlása
- virolízis – complement kötődésének eredményeképpen
- ADCC – antitest dependens celluláris citotoxicitás (CD16Fc receptorral rendelkező sejtek - NK, monocyta, neutrophil granulocyta)

33

■ **Celluláris immunitás**

- vírussal fertőzött sejtek elpusztítása
- CD4+ és CD8+ T lymphocyták

34

Az immunválasz kikerülésének lehetőségei

- sok vírus immunszuppresszív hatású
- antigén variáció
- látens fertőzés
- immuntolerancia
- MHC-I expresszió gátlása.

35

Vírusinterferencia

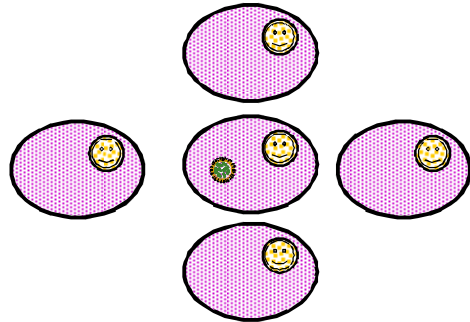
- valamely vírus bejutása a sejtbe megakadályozza ugyanennek a sejtnek más vírussal történő felülfertőzését.
- Lehetséges:
 - ugyanazon vírus különböző változatai
 - ugyanazon vírus élő és inaktivált formái
 - különböző vírusfajták között
- nem specifikus immunológiai jelenség, azonnal kialakul, hatásában fajlagos antigénnek, ellenanyagoknak nincs szerepe

36

- két vírusnak hasonlóak a sejt felszíni receptorai, egymás kötődését akadályozhatják (retro és enterovírusok)
- hatástalanná teszik az adszorpciót a receptor elbontásával (orthomyxovírus)
- egyik vírus gátolja a másik valamely fontos enzimjét
- az első vírussal fertőzés hatására a sejt interferont (interferon) termelhet.
- autointerferencia
- vírusexaltáció

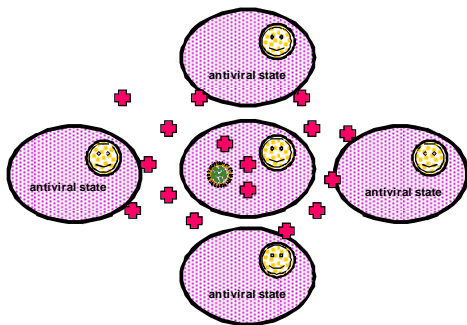
37

INTERFERON



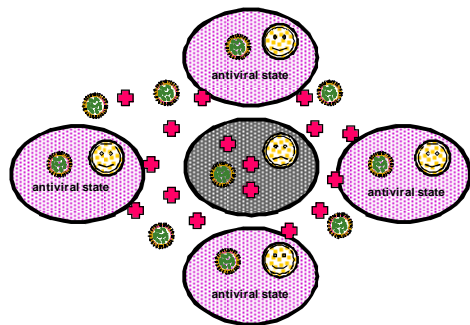
38

INTERFERON



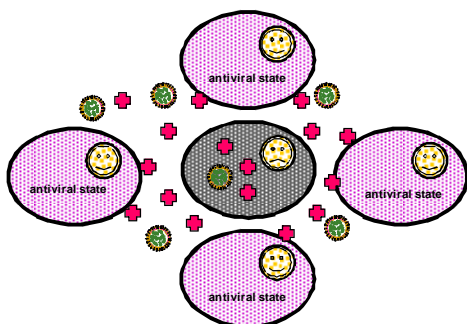
39

INTERFERON



40

INTERFERON



41

A vírusbetegségek kemoterápiája

- jó antivirális szer
 - ne károsítsa a gazdasejtet
 - gátolja a víruszaporodást
 - ne legyen mutagén, teratogén

42

A vírusfertőzésre ható anyagok

- **virucid** anyagok – közvetlenül inaktíválják a vírusokat, vírusfertőzések átvitelének megakadályozása
- **antivirális** anyagok – sejten belüli vírusszaporodást gátolják
- **immunmodulátorok** – gazdaszervezet vírusfertőzéssel szembeni válaszreakcióját módosítják

43

Antivirális hatás

- sejttanyagcsere speciális lépéseinek befolyásolásával gátolni a vírusszaporodást
- a vírusszaporodás speciális, a sejttanyagcserétől eltérő folyamatára ható anyagok

44

Támadáspontok szerint csoportosítás

- Vírusok fogékony sejthez való tapadásának gátlása
- Víruspenetráció és a dekapcidáció gátlása
- Nukleinsavsintézisre ható szerek
- A virionok érésére, összeépülésére ható szerek
- Interferonok – nem közvetlenül antivirális hatásúak, sejtfehérjék termelését stimulálják

45

Antivirális terápia

- HSV
- VZV
- CMV
- HAV, HBV, HCV
- HIV
- Influenza A es B vírusok
- RSV
- Picornavírusok
- (Variola vírus)

46

A vírusbetegségek megelőzése

- **Mesterséges immunizálás**
 - **aktív** (attenuált/inaktivált vírus)
 - **passzív** (immunszérum)
- **Cél**
 - preventív
 - terápiás

47

Aktív immunizálás

- **Vírusvakcinák típusai:**
 - **aktív vírusvakcinák (heterológ, attenuált)**
 - poliomyelitis, morbilli, mumps, rubeola, influenza, adenovírus, rotavírus, sárgaláz
 - **inaktivált vakcinák**
 - poliomyelitis, veszettség, influenza, hepatitis A, vírus okozta encephalitisek
 - **alegység vakcinák**
 - HBs Ag, HPV – VLP-L1 (virus-like particles)
 - **klónozott géneket kifejező vakcinák** (vírus expressziós vektorok, baktériumvektor, plazmidvektor)
 - HBV, influenza, poliomyelitis

48

Forgalomban levő vírusvakcinák

- **Poliomyelitis** (IPV, OPV)
- **MMR** – Morbilli, Mumps, Rubeola (attenuált)
- **Hepatitis-B** (EngerixB, Recombivax, HBs – alegység)
- **Hepatitis-A** (HAVRix, VAQTA – inaktívált)
- **Influenza** (TIV, LAIV)
- **HPV** (Silgard, Gardasil - VLP – L1, 6,11,16,18 – alegység, bivalens – Cervarix)
- **Varicella-zoster** (Varivax, Zostavax – attenuált)
- **Veszétség** (Rabivac, Rabipur – inaktívált)
- **Rotavírus** (Rotarix, RotaTeq – attenuált)
- Sárgaláz, japán B encephalitis és Rift Valley Fever

49

■ Kísérleti stádiumban levő vakcinák

- Herpesvírus vakcinák (HHV1,2, CMV)
- RSV
- HIV vakcinák

50

Passzív immunizálás

- Veszétség immunoglobulin
- Hepatitis B immunoglobulin
- Varicella-zoster immunoglobulin
- Hepatitis A immunoglobulin
- Kanyaró immunoglobulin
- RSV immunoglobulin

51

Protozoonokkal szembeni védelem

- **Természetes védekezés**
 - Macrophagok
 - Granulocyták
 - Cytokinek
 - Trypanosoma, Toxoplasma
- **Adaptív immunválasz**
 - **Humorális**
 - Neutralizáló ellenanyagok, opszonizáló hatás
 - Plasmodium, Toxoplasma, Trypanosoma
 - **Celluláris**
 - CD4+T (interferon – macrophagok aktiválása)
 - CD8+ CTL (fertőzött sejtek elpusztítása)

52

Protozoonok túlélési stratégiái

- **Macrophagokban való élősködés**
 - *Toxoplasma gondii* – gátolja a phagosoma és a lysosoma fúzióját
 - *Trypanosoma cruzi* – phagosoma membránját karosító fehérjét termel
- **Szaporodás az immunrendszerrel elzárt helyen – tokkal körülvevett cystában**
 - *Entamoeba histolytica*
- **Felszíni antigének szerkezetének megváltoztatása**
 - *Trypanosoma cruzi*

53

Férgek elleni védekezés

- **Férgek – több megjelenési forma**
- **Különböző védekezési mechanizmusok**
- **Természetes védekezés**
 - Macrophagok
 - Komplementrendszer aktiválása során felszabaduló mediátorok
- **Adaptív immunválasz**
 - IgE (szöveti hízósejtek aktiválása, gyulladásos mediátorok felszabadulása)
 - Celluláris immunitás – eosinophil granulocyták

54

Immunválasz kikerülése

- Lárvák – tokkal körülvett cysta kialakulása
 - *Trichinella spiralis*, *Echinococcus granulosus*
- Toxikus anyagok – lymphocytákat károsítják
 - *Trichinella spiralis*
- A lárvák bevonják magukat a gazdaszervezet fehérjéivel
- Ellenálló burok kialakítása (ellenanyagok, komplementrendszer és CTL)

55