

# VÍRUSY OBSAHUJÚCE DNA

**vírusový genóm obsahuje informácie, ktoré**

- \*zaistia replikáciu genómu
- \*zabalenie genómu do virionu
- \*zmenu štruktúry a funkcie hostiteľskej bunky

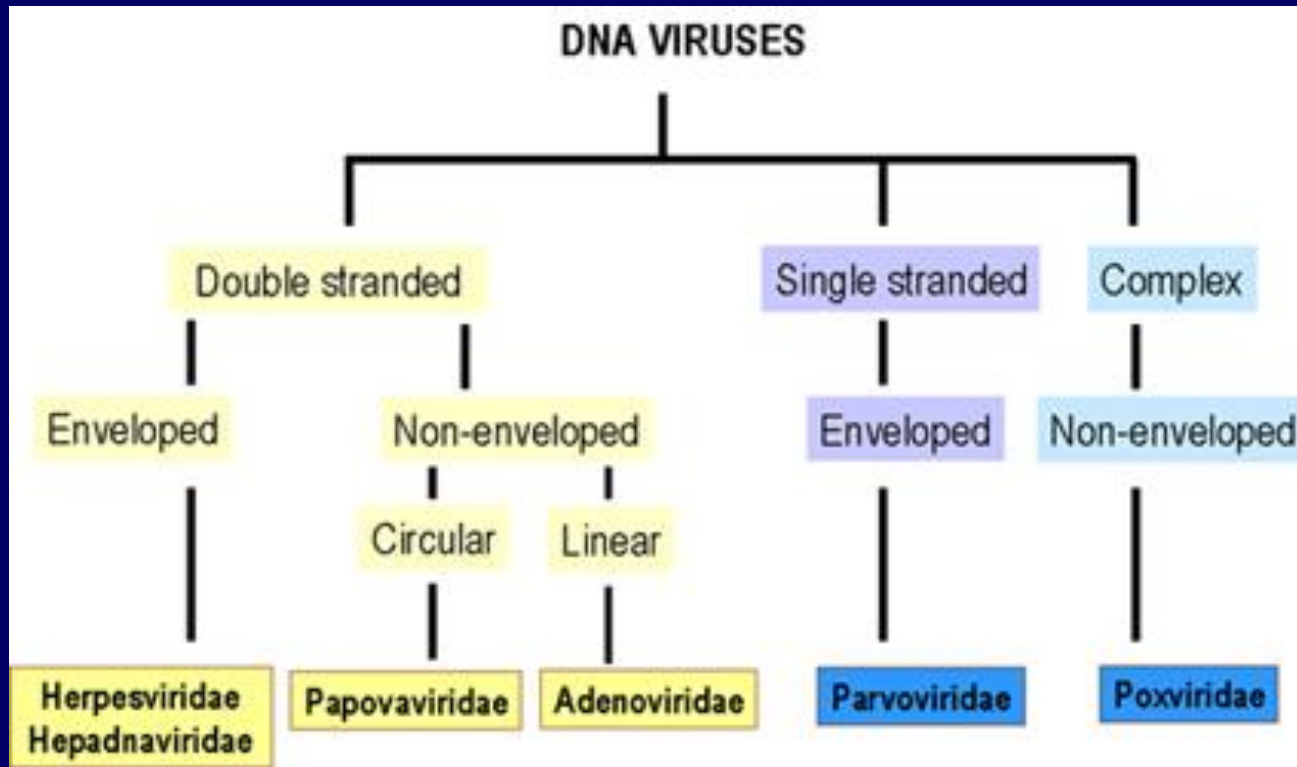
**DNA vírus musí**

- \*vytvoriť mRNA, na základe ktorej vzniknú proteíny prostredníctvom translačných mechanizmov v hostiteľskej bunke
- \*sa replikovať jeho genóm
- \*vstúpiť do jadra - hostiteľské enzýmy pre syntézu mRNA a replikáciu DNA sú intranukleárne

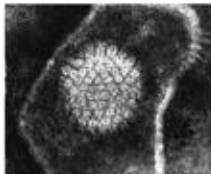
**Nukleárne DNA vírusy** – Papova-, adeno-, herpesvírusy.

**Cytoplazmatické DNA vírusy** – poxvírusy.

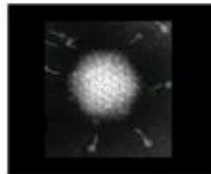
# DNA viruses



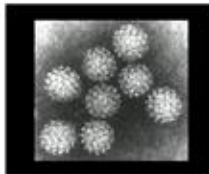
Poxviridae



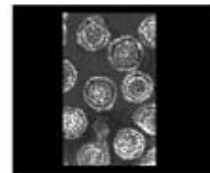
Herpesviridae



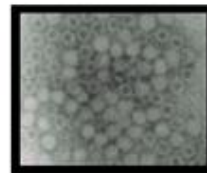
Adenoviridae



Papovaviridae  
human papilloma



Hepadnaviridae



Parvoviridae

DNA Viruses

— 100 nanometers

# PAPOVAVÍRUSY –

**papillomavírusy, polyomavírusy, vakuolizujúci vírus**

*Malé, neobalené, icosahedrálna kapsula, ds (dvojvláknová) cirkulárna DNA, replikácia aj zloženie prebieha v jadre vírusu s lýzou bunky, onkogénna transformácia bunky*

Kapsula je rezistentná na inaktiváciu  
vírus prežíva v hostiteľovi  
asymptomatické šírenie je pravdepodobné

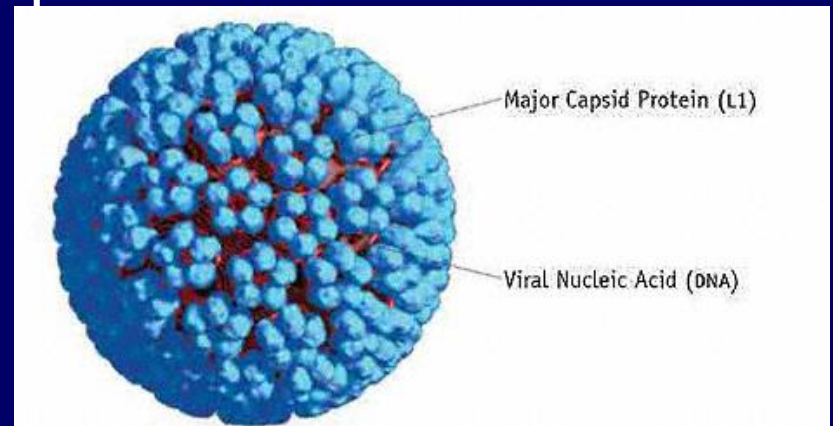
Papillomavírus – bradavice

. HPV súvislosť s Ca cervixu

Polyomavírus

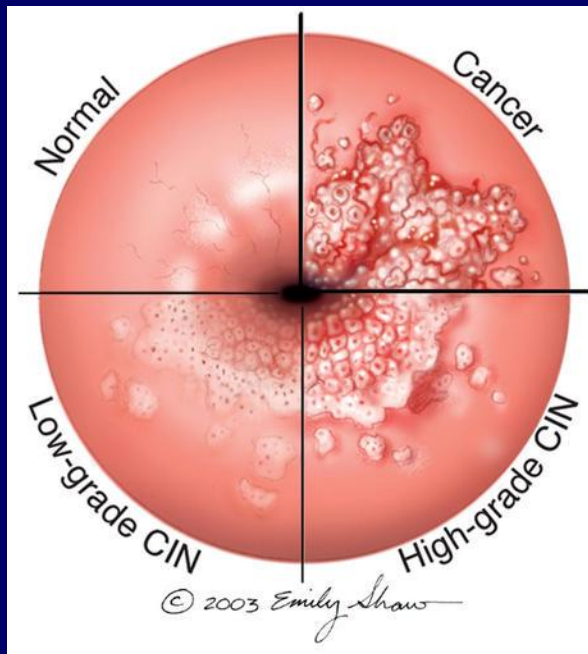
. BK vírus – renálne postihnutie

. JC vírus - multifokálna leukoencefalopatia



# PAPOVAVIRUSES – papillomavirus, polyomavirus, vakuolisating vírus

Papillomavírus HPV - Ca cervix



Polyomavirus

- . BK vírus – obličky
- . JC vírus - multifokálna leukoencefalopatia

# Human papillomavirus HPV

nerastie na tkanivových kultúrach,  
na základe DNA – 58 HPV typov (mukózne a kožné)

tkanivový tropizmus pre kožu a sliznice

– replikuje sa v diferencujúcich sa epiteliálnych bunkách kože a sliznice  
- latentný v bunkách bazálnych vrstiev

Typ ochorenia závisí na type HPV :

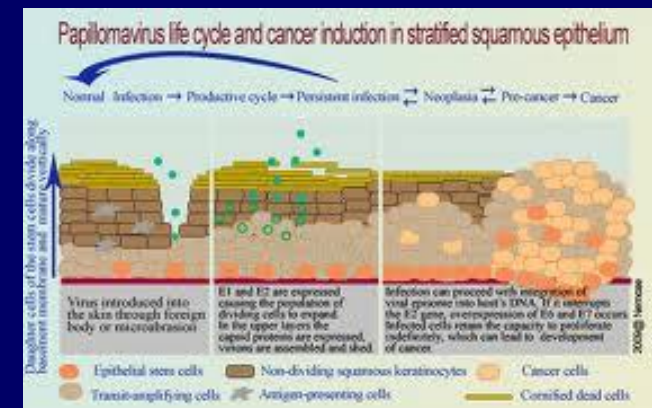
benígne výrastky – bradavice – (spontánna vymiznutie ???)

dysplázia a nádorové zvrhnutie v spolupráci s ďalšími faktormi DNA

niektorých typov HPV je prítomná v chromozóme nádorových bb –  
*onkogénny potenciál HPV 16, 18*

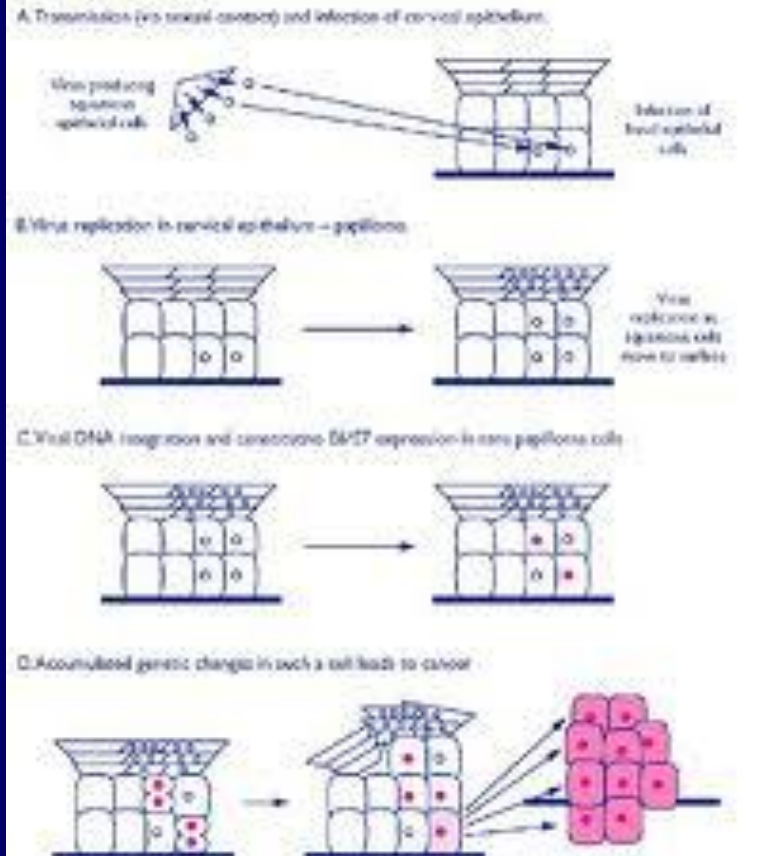
Prenos priamym kontaktom –  
malé trhlčky v koži a sliznici,  
inokulácia pri sexe a prechodom  
infikovanými pôrodnými cestami

Nepriamy prenos – rezistentné – toaletnými potrebami





**Figure 3.2: Human papillomaviruses HPV16/18 and cervical cancer**



A key step in the malignant progression of HPV infection seems to be the accidental integration of viral DNA sequences into the genome of cells in the 'basal' epithelial layer, the cells in which papillomaviruses normally persist as a latent infection.

When the cells move upwards, replication to new virus particles no longer occurs and the normal progress of infection is interrupted. In some cases the integrated viral DNA retains the capacity to express particular early genes (E6 and E7). These become switched on permanently, they continue to produce viral proteins which can drive cell growth.

Secondary genetic changes occurring in these latently-infected proliferating cells can then complete the oncogenic process

This page contains information on the link between the papillomaviruses and certain cancer types.

Papillomaviruses are a family of closely related agents that infect epithelial cells either of the skin or of inner 'mucosal' surfaces.

The virus matches its own life cycle to the life cycle of the epithelial cells and replicates to produce new virus particles just as the cells become 'squamous' and reach the surface of the skin or mucosa. This replication causes warts (papillomas).

Most warts are benign lesions which eventually clear up, for instance common skin warts caused by HPV types 1 and 2 or genital warts caused by HPV 6 and 11. However, other genital lesions can be caused by particular 'high risk' virus types such as HPV 16 and 18.

A small proportion of these can progress to malignant carcinomas, cervical cancer in women being by far the commonest example, but also including many penile, 1, anal, 2, vaginal, 7, and vulval cancers. 8 HPV infection is also linked to laryngeal and oral and pharyngeal cancers, with the strongest association found for oropharyngeal cancer.9-11,20 A study published in December 2011 estimated that around 5,100 cases of cancer in the UK in 2010 were linked to HPV infection.20

Using modern assays, HPV DNA is found in almost 100% of cervical cancer and stage 3 cervical intraepithelial neoplasia (CIN3) samples world-wide 4.

The viruses are sexually transmitted and widespread in human populations; prevalence genital HPV infections in sexually active young women is as high as 40% 5,6.

Co-factors influencing the chances of progression of HPV infection in cervical cancer include cigarette smoking, higher parity, earlier age at first intercourse and immune suppression.12,13 Smoking also appears to interact with HPV in vulval cancer.14 Infection with certain other sexually transmitted infections may also act as a co-factor with HPV infection: A pooled analysis of case-control studies reported almost a doubling in risk of squamous cell carcinoma (SCC) of the cervix among women with evidence of infection with herpes simplex virus-2 (HSV-2) and with HPV DNA in cells compared with women positive for HPV only.15 HSV-2 infection has also been associated with an increased risk of anal cancer,16 vaginal cancer,17 in situ vulval cancer,14 and penile cancer.18 An international multi-centre case-control study reported a 70% risk increase for cervical SCC in HPV-positive women with antibodies to chlamydia trachomatis.19 In addition to HPV prevalence, these factors influence incidence rates of cervical cancer seen in different countries ( **Figure 3.3**) as does the existence of cervical screening programmes.

# Karcinogenéza

- U karcinómov je DNA integrovaná v hostiteľskom genóme
- V premalígnom štádiu sú vírusové genómy v episomálnom štádiu
- Papillomavírusy obsahujú onkogény (E5, E6, a E7 , ktoré sa viažu na produkty tumor supresorových génov: E6 sa viaže na produkt génu p53, E7 na Rb génový produkt



## Klinické prejavy

kožné bradavice (**verucca vulgaris**)

benígne nádory hlavy a krku (**laryngeálny papilom**, orálny papilom, konjunktiválny papilóm),

anogenitálne bradavice (**condylomata accuminata**),

**cervikálna dysplázia** a neoplázia – HPV infekcia – sexuálne prenášaná – charakteristický cytologický obraz steru z cervixu – **koilocytotické bb** – **dysplázia mierna - stredná - ťažká** – *Ca in situ (1- 4roky)*

Diagnostika – histologická,

mikrobiologicky - dôkaz HPV DNA genetickou sondou cervik. steru  
elektromnikorskopicky

Terapia -

spontánna regresia bradavíc, chirurgické odstránenie, rekurencia

# **Polyomavírusy** – BK a JC vírusy ľudí,

Vstup respiračným traktom, infikujú lymfocyty a ľadviny

BK – latentná infekcia ľadvín, JC – infekcia ľadvín, pľúc a RES

U imunokompetentných je replikácia blokováná

U imunokompromitovaných – reaktivácia vírusu v ľadvinách –  
vyučovanie močom a IMC (BK) alebo virémia a infekc CNS (JC) –  
abortívna infekcia – demyelinizácia

MX infikovaných okolo 15.roku

**SV-40** – význam – prvé šarže polio vakcíny boli ním kontaminované  
prenosom z infikovaných bunkových kultúr z opíc – nebol hlásený  
výskyt nádorov súvisiacich s infekciou

Klinické sy – primárna infekcia je asymptomatická, mierna infekcia  
DC, cystitída. Reaktivácia u ID a tehotných,

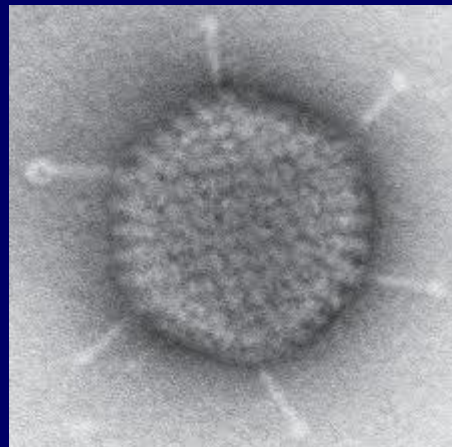
BK infekcia: uretrálna stenóza u transplantovaných, hemorhagická  
cystitída u transplantovaných KD progresívna multifokálna

leukoencefalitída – u AIDS infekcia JC DG:histologicky,DNA sondy,IF

# ADENOVÍRUSY – 100 serotypov / 42 infikuje ľudí, rôzne sy, onkogénny potenciál experimentálne u zvierat (vakcína NIE)

*Ds lineárna DNA, neopúzdrený ikosahedrálly virion, kapsidy pozostávajúca z kapsomér (hexóny a pentóny), na povrchu má vlákna vírusový hemaglutinínový proteín – tkanivový tropizmus a chorobné prejavy,*

Kapsidy sú tvorené v cytoplazme, virion sa replikuje v jadre, agregácia v jadre. Vírus opúšťa buňku až po jej lýze.



# **ADENOVÍRUSY** – 100 serotypov / 42 infikuje ľudí, rôzne sy, **onkogénny** potenciál experimentálne u zvierat (vakcína NIE)

Infikuje epitel respiračného a GI traktu, - *intranukleárne inklúzie* – Dg aerosol, blízky kontakt, fekálne-orálny prenos, prenos na prstoch - pomnoženie, virémia, diseminácia u ID.

Latentná infekcia lymfoidného tkaniva – reaktivácia

Protilátky – ukončenie lytickej infekcie, ochrana pred reinfekciou, Dg

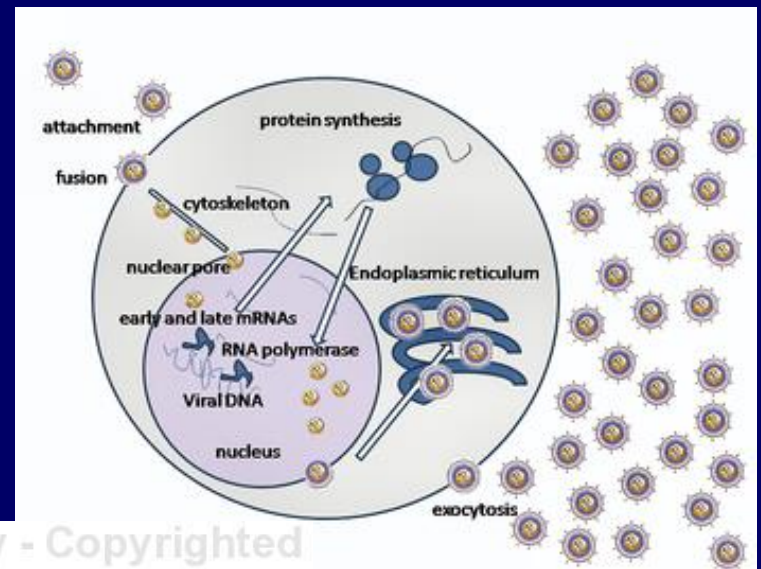
Klinikcké sy u detí **akútna faryngokonjunktiválna horúčka (APC)**  
akútne respiračné infekty, folikulárna konjunktivitída,  
gastroenteritída, hnačka, pertussis like, hemorhgická cystitída,



# HERPESÍRUSY

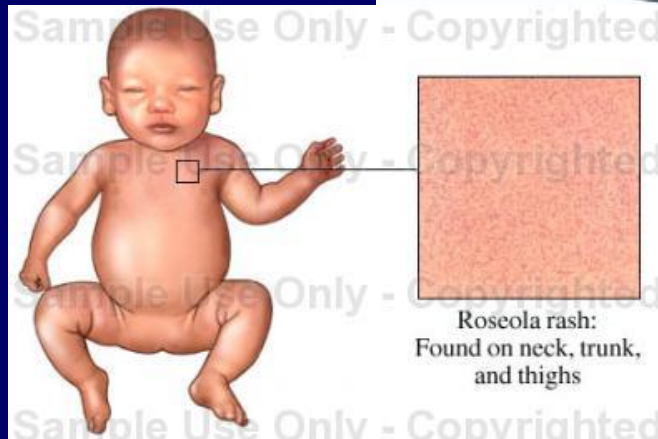
## Alfa herpesvírusy

- HSV 1
- HSV 2
- VZV



## Beta herpesvírusy

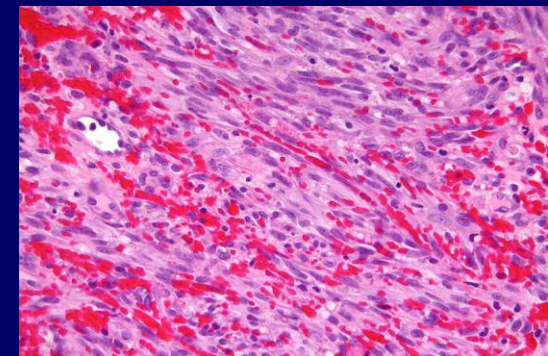
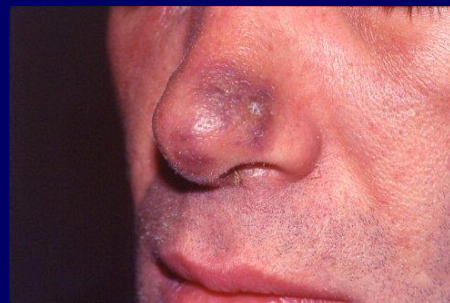
- CMV
  - HHV 6 + HHV 7
- roseola infantum*  
+ *exanthema subitum*



6. nemoc, trojdňová horúčka

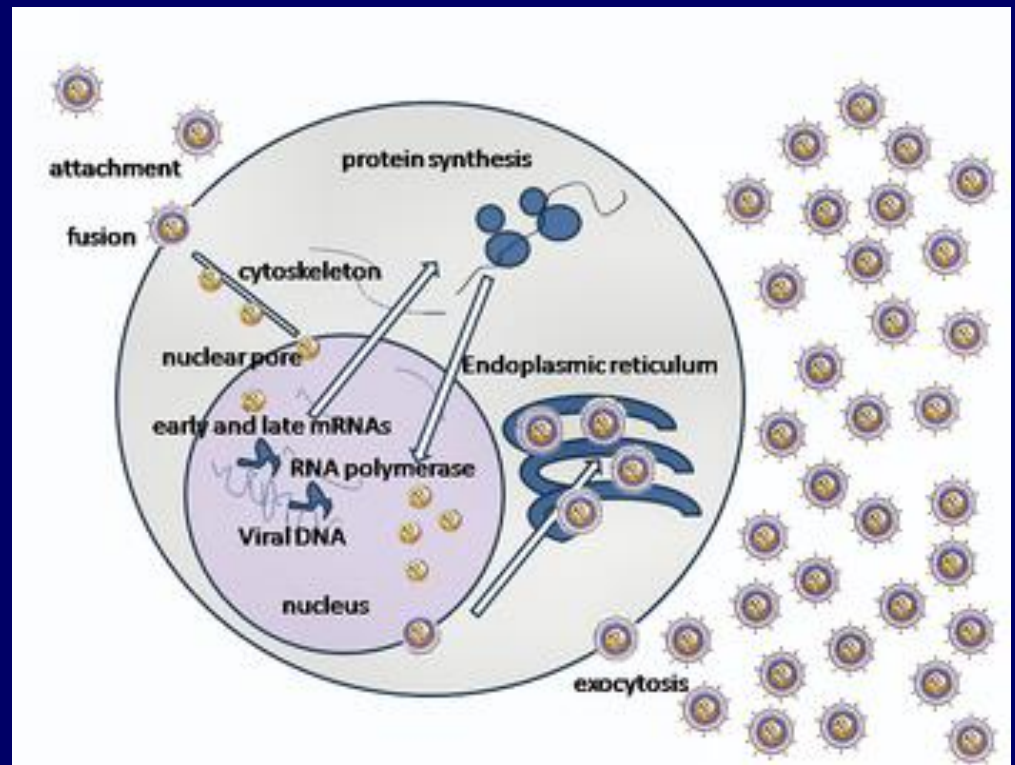
## Gama herpesvírusy

- EBV
- HHV 8 - kaposhiho sarkom





# HERPESÍRUSY



Replikácia genómu – v jadre, kde sa naplní prokapsida DNA , obal získa prechodom cez jadrovú membránu. Opúšťa bunku exocytózou alebo lýzou bunky

Enzýmy podporujúce replikáciu (thimidinkináza, DNA polymeráza) – sa aktivuje len v bunke napadnutej vírusom = **ciele antivírusových liekov**

Spôsobujú lytickú, perzistentnú, latentnú infekciu



# Herpes simplex vírus 1

# Herpes simplex vírus 2

Infikujú viaceré ľudské bunky

- **lytická infekcia** fibroblastov a epitelu-replikácia v mukoepteliálnych b
- **latentná infekcia** neurónov
- **perzistentná infekcia** lymfocytov a maktofágov

Infikovanie priamym kontaktom – tekutina vezikú, sliny, vaginálny sekrét - vezikulárna lézia al. asymptomaticky

Šírenie do priľahlých buniek a inervujúcich neurónov – latentná infekcia

Reaktivácia v dermatome – na tom istom mieste – menej závažné

**Protilátky sú neutralizujúce** - vírus ale uniká šírením od bunky ku bunke a v neuróne.

Vyliečenie závisí od **bunkami sprostredkovanej imunity**.

**HVS 1 aj HSV 2 orálne aj genitálne lézie.**

Prenos HSV 1 – orálny kontakt, autoinokulácia, v mladšom veku

HSV 2 – sexuálny kontakt, autoinokulácia, pri pôrode, sexuálna aktivita

**KLINICKÉ SYNDRÓMY:** boelstivé ale benígne, rekurentné, makula, papula, vezikula, pustula, ulcus, krusta.



**Orálny herpes, herpetická gingivostomatitída**

- rekurentné, faryngitída, stomatitída,

**keratitída** – monookulárna – jazvenie, poškodenie, slepota

herpetické bradavice

**eczema herpeticum** – deti s ekzémom, infekcia poškodenej kože, šírenie a generalizácia

**genitálny herpes** – HSV 2 (MX) – primárne asymptomatická, alebo s teplotou, lymfadenitídou, virémiou. Rekurentný – menej ťažký

**HSV proktitída** – homosexuálni muži

**meningitída** – komplikácia genitálnej infekcie

**encefalitída** – akútne febrilné ochorenie – deštrukcia temporálneho laloku, letálna v 50%

**infekcia novorodencov** – fatálna, HSV 2, - absencia bunkami sprostredkovanej imunity. diseminácia

## **Diagnostika :**

cytologická – balónovité syncytiá, intranukleárne inklúzie

dôkaz antigénu imunofluorescenciou,

DNA in situ hybridizácia z náteru

izolácia vírusu z tekutín – CPE za 1 –3 dni

serológia – pri primoinfekcii serokonverzia.

**Terapia:** nukleotidové analógy a inhibítory DNA polymerázy –

Acyklovir ACV – je aktivovaný thimidínkinázou, pri vážnych dg

foscarnet, vidarbin, idoxiuridin,

# **Varicella zoster vírus – ovčie kiahne a rekurentný pásový opar**

- \*latentá infekcia neurónov a rekurenté ochorenie v dermatóme**
- \*bunkami sprostredkovaná imunita**
- \*charakteristické lézie**

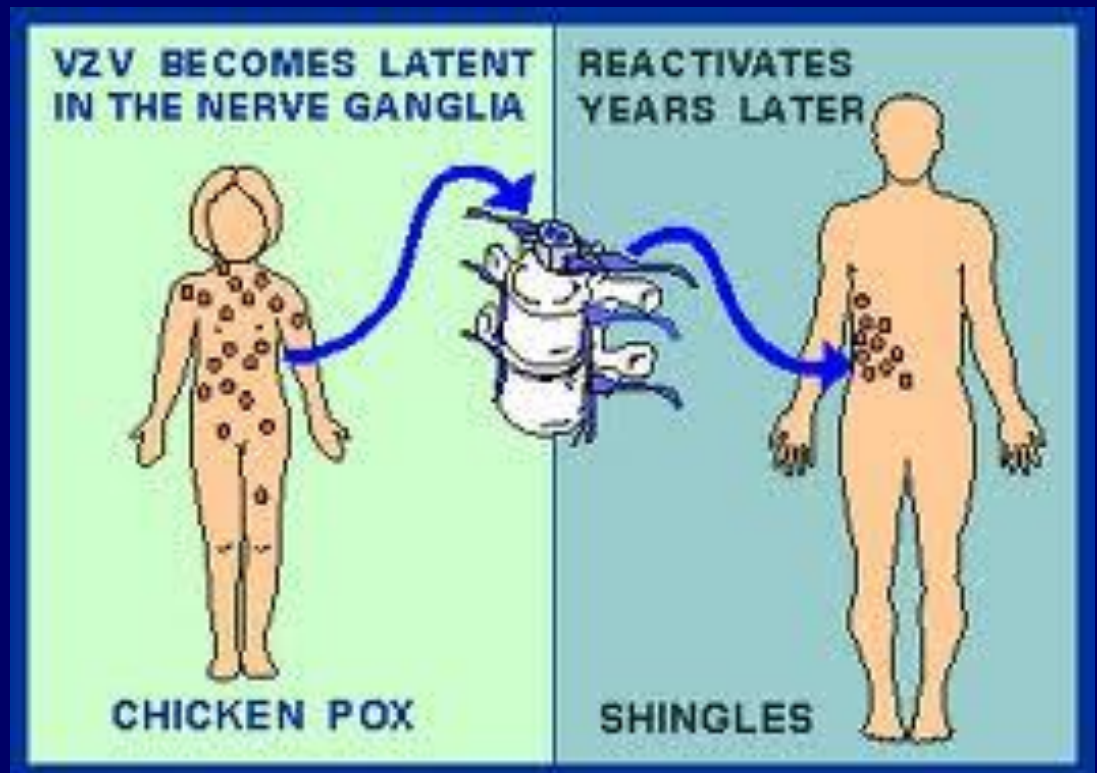
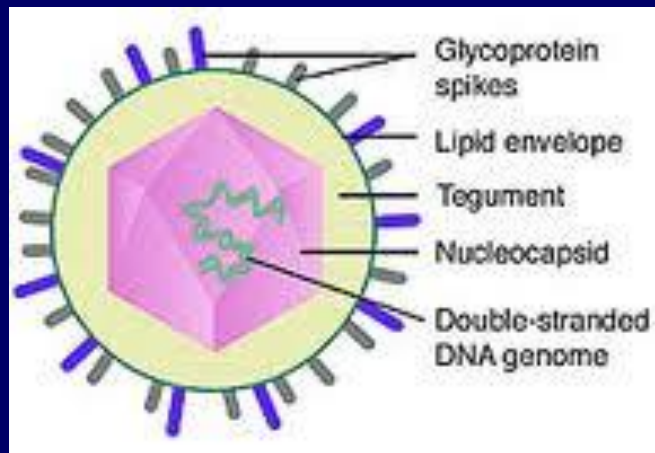
**Prenos dýchacími cestami** (kontakt s kožou pri kiahňach alebo zosteri) – replikácia v DC – virémia – RES – virémia – klinická manifestácia (koža, teplota, rash) – latentná infekcia neurónov a ganglií) – reaktivácia – zoster

**Protilátky** – bránia virémii

**bunková imunita** – ohraničuje progresiu a zabezpečí vyliečenie.

**Výrazná imunitná reakcia u dospelých – ťažší priebeh (pneumónia).**

**Nedostatočná bunková imunita u novorodencov a imunokompromitovaných - diseminácia**







## **Klinika:**

**Primoinfekcia** charakteristické **morfy** kože aj slizníc vo všetkých štádiách, **rash** (vlasatá časť), teplota, trombocytopénia-hemorhagický rash. U dospelých **intersticiálna pneumónia**

**Rekurentné ochorenie** herpes zoster, pásový opar – jediný dermatom, výrazná bolesť – charakteristické morfy – postherpetická neuralgia

U imunokompromitovaných diseminácia do l'úc, mozgu, pečene

## **Diagnostika:**

klinická

cytologická – intranukleárne inklúzie a synciciá

fluorescenčná mikroskopia z kožných lézií - detekcia antigénu

izolácia vírusu – náročná, labilita pri transporte, v štádiu krúst  
negat

serologická - zistenie imunity a dokumentácia aktívnej infekcie

**Therapia:** symptomatická, acyclovir – vyššie dávky

**Očkovanie:** pasívna – VZIG, **aktívna** – živá atenuovaná (u ID)

**Epstein Barrovej vírus - Burkittov lymfóm, infekčná mononukleóza, heterofilné protilátky, mitogén pre B lymfocyty, nazafaryngeálny Ca**

**Tkanivový tropizmus pre B lymfocyty a epiteliálne bb orofaryngu a nazofaryngu**

**3 typy infekcií: replikácia v epiteliálnych bb, latentná infekcia B lymfocytov za prítomnosti Tlymfocytov, stimulácia B lymfocytov**

**Latentná infekcia – genom sa replikuje len pri delení bunky, EBNA  
Lytická infekcia - rozpad bunky, produkcia a uvoľnenie Ag – EA,  
VCA,**

*Infekcia epiteliálnych bb orofaryngu – sliny – lymfatické tkanivo – B lymfocyty – krv. Infikované B lymfocyty – zmena funkcie, zvýšený rast, interakcia s ostatným imunitným systémom - proliferácia T lymfocytov – lymfocytóza, lymfadenopatia, hepatosplenomegália*

**Neprítomnosť funkčných T lymfocytov – chronická infekcia – proliferácia B lymfocytov – lymfóm**

*Prenos slinami – adolescenti (kissing disease) asymptomaticky alebo IM  
EBV asociované neoplazmy – nazofaryngeálny karcinóm v Číne, Africký  
Burkittov lymfóm - geografická distribúcia – kofaktory Imunodeficientní  
pacienti – lymfoproliferatívne ochorenie iniciované EBV – B-lymfómy*

### **Klinické syndrómy:**

**Infekčná mononukleóza:** faryngitída, lymfadenopatia, hepatosplenomegália, únava, atypické mononukleárne leukocyty v náteri, heterofilné protilátky

**Chronická EBV infekcia** cyklická rekurentá choroba, subfebrílie, únava **EBV lymfoproliferatívna choroba** u pacientov s nedostatočnou funkciou T lymfocytov kongeniálne alebo po transplantácii **Burkittov lymfóm** mononukleárny B lymfóm tváre v malarickej oblasti Afriky – EBNA **Nazofaryngeálny Ca v Číne** nádorové bb odvodené z epitelu **vlasovitá orálna leukoplakia** EBV viróza v ústach u AIDS

## Diagnostika –

atypické monocyty – prvý príznak

heterofilné protilátky – nešpecifická aktivácia B lymfo, ktoré produkujú protilátky reagujúce s Paul Bunellovým antigénom na povrchu ovčích, morčacích a hoädzich ery –na konci 1. týždňa až mesiace

EBV špecifické protilátky -

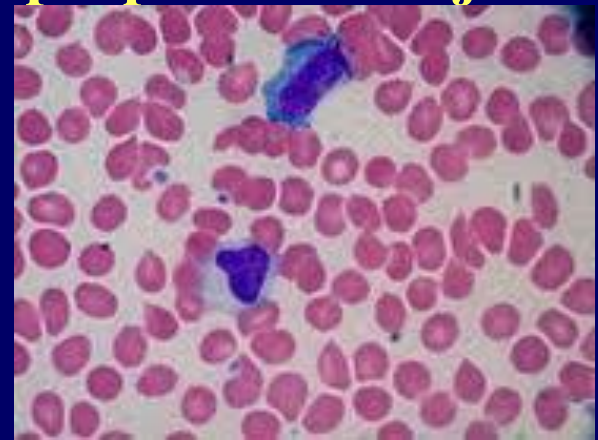
EBV produkuje niekoľko Ag a v organizme sa tvoria protilátky proti nim – diagnostický význam:

**EBV nukleárny Ag – EBNA** – v pozdných fázach infekcie, u latentnej

**Early Ag – EA** – difúzny v cytoplazme (D) - infekčná mononukleóza alebo viazaný v cytoplazme (R) – Burkittov lymfóm

**Kapsulárny antigén – VCA** – neskorý – IgG pri perzistentnej infekcii, IgM prechodný

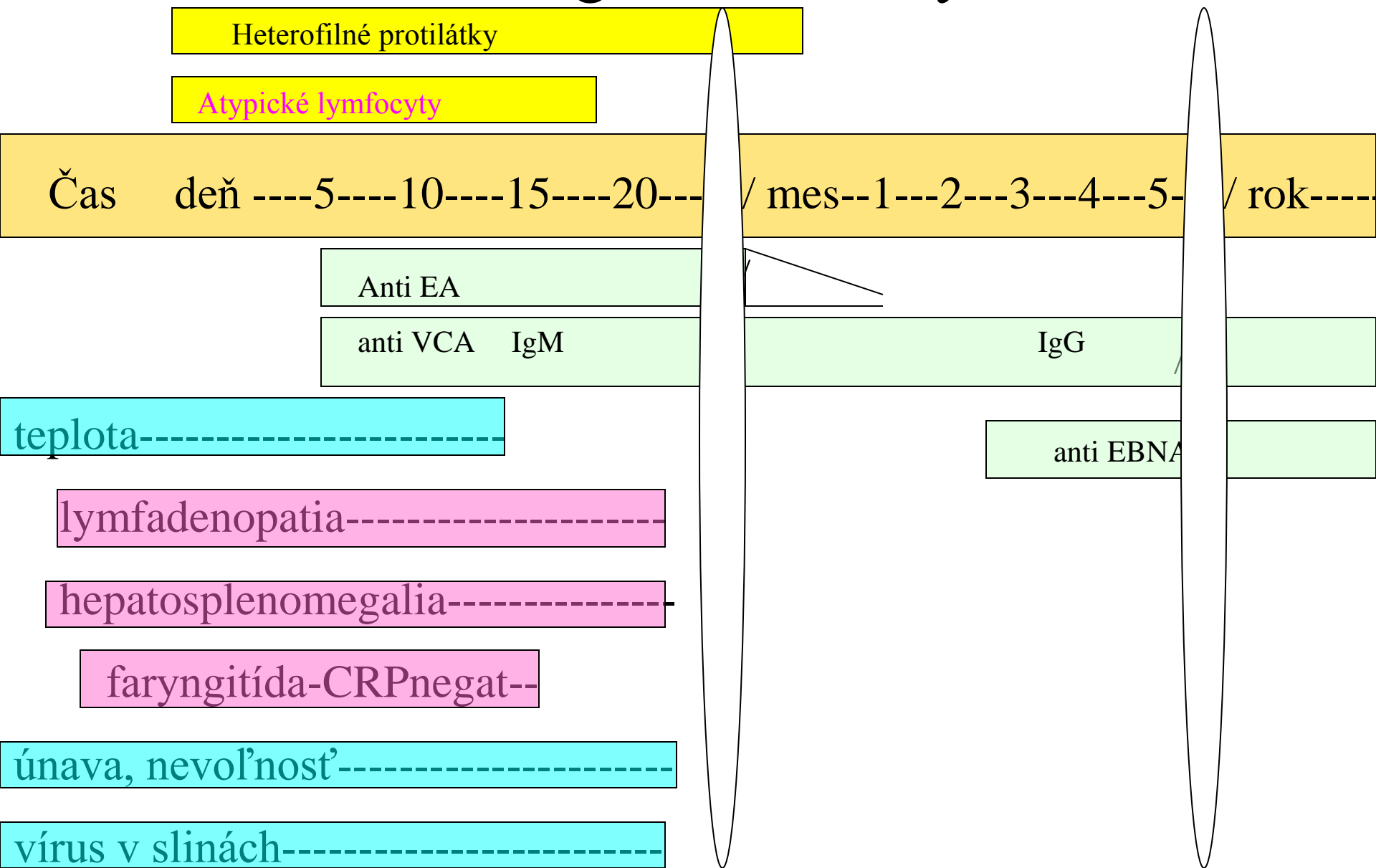
**Terapia.: špecifická neexistuje**



# EBV infekcia-sérologický profil

Klinický stav	Heterofilné	VCA IgM	VCA IgG	EA	EBNA
• Podozrenie	-	-	-	-	-
• Akútna primárna	+	+	+	+/-	-
• Chronická primárna	-	-	+	+	-
• Prekonaná infekcia	-	-	+	-	+
• Reaktivácia	-	-	+	+	+
• Burkittov lymfóm	-	-	+	+r	+
• Nasofaryngeálny Ca	-	-	+	+d	+
• Heterofilné protilátky: IgM protilátky, ktoré rozpoznávajú Paul-Bunellov antigén na ovčích a hovädzích erytrocytoch ale nie na morčacích bb. Ericksonov OCH test - ox cell hemolysis, IM test, Paul Bunell					

# EBV - klinický obraz, laboratórne údaje a sérologické markery





# Cytomegalovírus

bežný ľudský patogén – vysoká premorenosť dospelých –  
asymptomaticky s krátkodobou imunosupresiou  
kongenitálne postihnutie,  
infekcie imunosuprimovaných

Replikuje sa len v ľudských bb – infekcia fibroblastov a makrofágov  
Latentná **infekcia** mononukleárov, stromálnych bb kostnej drene  
reaktivácia pri imunosupresii

**Izolácia** z moču, krvi, thrdla, slín, slz, mlieka, stolice, spermiatu  
transplantovaných tkanív

**Prenos** kongenitálne, orálne, sexuálne, krvnými derivátmi a trasplantátmi

Protilátky len limitujú priebeh, bunková **imunita** je podstatná pre priebeh

## **Klinické syndrómy:**

**Kongenitálna infekcia** – mikrocefalia, i.c. calcifikácie, HSM, rash, mentálna retardácia – primárna infekcia matky v tehotenstve alebo rekurentné ascentdenté ochorenie cervix

**Perinatálna infekcia** – nosičstvo CMV v cervixe , od matky mliekom, u donosených nie je nebezpečné, transfúziou krvi – u nedonosených –pneumónia, hepatitis

**Infekcie dospelých** – prenos slinami, IM bez heterofilných protilátok, premorenosť, sexuálnym kontaktom,

**Prenos transfúziou a trasplantáciou** – asymptomatická infekcia, alebo IM 3-5 tý po trasplantácii

**Infekcia imunokompromitovaných** - oportúnna infekcia, - retinitída, pneumónia, kolitída, ezofagitída

**Diagnostika:** histologicky – bazofilné intranukleárne inklúzie – volské oko – cytomegalické bb, bunkové kultúry – izolácia v.

Serologické - CMV IgG, IgM

**Terapia:** Ganciklovir, prevencia, skríning darcov na seronegativitu

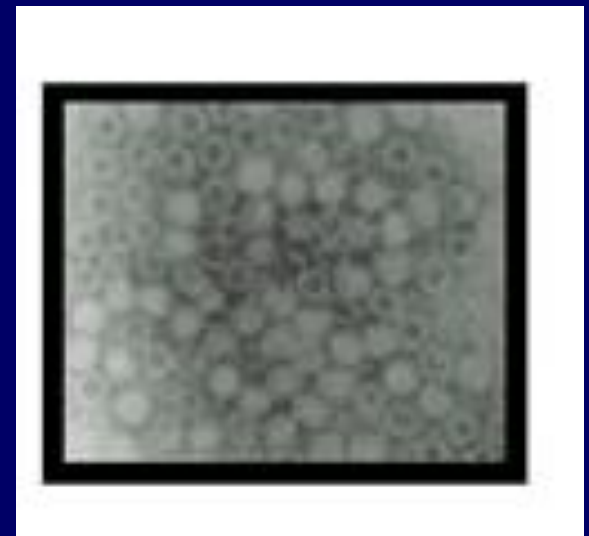
# **PARVOVÍRUS – B 19 – neobalený malý ikozahedrálny virion, ss lineárna DNA**

**Prenos respiračným traktom GIT, aktivuje erytroidné prekurzory buniek v kostnej dreni, virémia a prestupuje placentárnou bariérou – možné potraty - nespôsobujú kongenitálne ochorenie**

**Protilátky – vyliečenie**

**Bifázické ochorenie - chrípkovitá fáza – makuklopapulózny exantém (piata choroba) s rashom a artritídou (CIK)**

**U pacientov s anémiou destabilizácia erytrocytů, aplastická kríza**



# Parvovírus B 19 – charakteristika ochorenia

Výskyt: Neskorá zima a skorá jar, celosvetovo

Veková skupina:

- Deti základných škôl – **piata choroba** – **infekčný erytém**
- Séronegatívne matky - zvýšené riziko fetálnej smrti - infekcia plodu, zničenie prekursorov ery rady, anémia a kongestívne zlyhanie srdca - **hydrops fetalis**
- Nespôsobuje kongenitálne abnormality
- Chronicky anemickí pacienti - **aplastická kríza**

Priebeh:

- 1) virémia - mierne chrípkovité ochorenie(7.-14.deň)
- 2) imunopatologická reakcia - cirkulujúce imunokomplex nefixujúce komplement- rash (18-20. deň), artralgia, artritída - **opakovanie**

# Charakteristika vírusu – Parvovírus B 19

- Veľmi malý **neobalený** vírus tvorený kapsidou, **rezistentný** na inaktiváciu
- obsahuje 1 lineárnu jednovláknovú DNA molekulu
- replikuje sa v mitoticky aktívnych bunkách erytroidnej rady v ich jadre
- vyžaduje DNA polymerázu bunky aby si dotvoril 2 vlákno

# Erytema infectiosum



Viditeľný erytematózny rash 18.-  
20.deň - na tvári „**prefackané líca**“ -  
šíriaci sa na exponované časti - ruky,  
nohy ( v zime len dlane) -perzistuje  
1-2 týždne, **relaps rashu**

**POXVÍRUS – Variola –pravé kiahne, molluscum contagiosum  
– kontaktné ochorenie, nodulárne bradavicovité.**

**DNA vírus replikujúci sa v cytoplazme, ds DNA, veľký virion,**

**Infekcia respiračného traktu – lymfatický systém – virémia  
(diseminácia do kože a orgánov). Kožné morfy, hlboké,  
rovnaké, - od hlavy postupne na končatiny – centrifugálne -  
jazvenie – diseminácia –t'ážký priebeh**

Vakcína - - vírus odvodený zo zvieracích poxvírusov – inokulácia  
scharifikáciou a vtlačením, živá OL – vezikula, pustula – časté  
komplikácie, aj fatálne, riziko pre imunokompromitovaných zo  
šírenia vakcinálneho kmeňa. Eradikácia varioly Ukončenie  
vakcinácie



