



ВИЧ

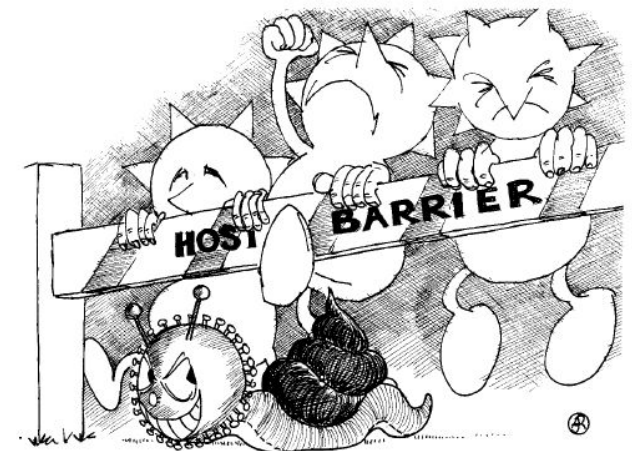
ПРИОНЫ

СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2015

Olga.Punchenko@mail.ru

Медленные инфекции

- подострый склерозирующий панэнцефалит (вирус кори);
- врожденная краснуха;
- прогредиентная форма клещевого энцефалита;
- **синдром приобретенного иммунодефицита;**
- лимфоцитарный хориоменингит;
- лихорадка Ласа;
- бешенство;
- рассеянный склероз;
- амиотрофический боковой склероз;
- болезнь Паркинсона;
- прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия;
- **прионовые инфекции.**



SLOWLY BUT SURELY PAST THE HOST BARRIER

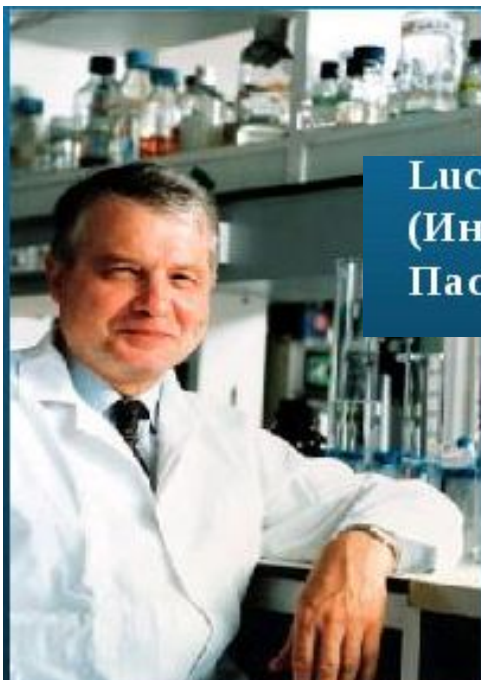
ВИРУС ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА



DON'T WORRY—IT'S ONLY A VIRUS!

ВИЧ-инфекция - болезнь, вызываемая вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), хроническое заболевание, характеризующееся специфическим поражением иммунной системы, приводящим к медленному ее разрушению вплоть до формирования синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД), приводящего инфицированного ВИЧ к быстрой гибели.

История открытия ВИЧ 1983-84 год



Luc Montagnier
(Институт Луи
Пастера, Франция).



Robert Gallo
(Национальный
институт здоровья,
США).

LAV – Lymphadenopathy Associated Virus

HTLV-3 – Human T-lymphotropic Virus 3

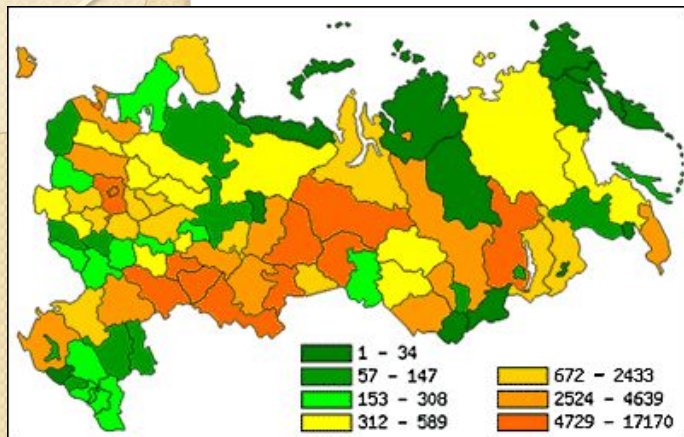


HIV – Human Immunodeficiency Virus

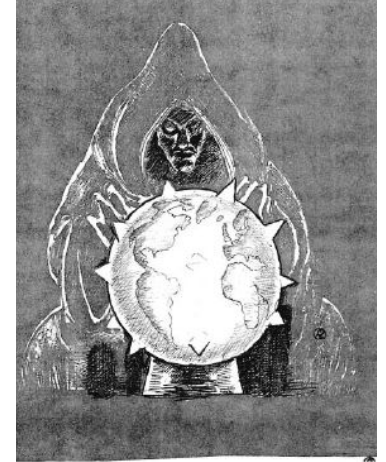
Нобелевская премия по физиологии и медицине – 2008

Премия, присужденную «за открытие вируса иммунодефицита человека» («for their discovery of human immunodeficiency virus»), разделили Франсуаза Барре-Синусси из Института Пастера в Париже и Люк Монтанье, который раньше также работал в Институте Пастера, а в настоящее время возглавляет основанный при его участии Всемирный фонд исследования и предупреждения СПИДа при ЮНЕСКО.





Ситуация по ВИЧ



A GLOBAL CHALLENGE

В РФ на начало 2015 года официально зарегистрировано

- 636 979 случаев ВИЧ-инфекции, из них детей до 15 лет – 5426;
- больных СПИДом – 1957, из них детей – 213;
- умерло 150 000.

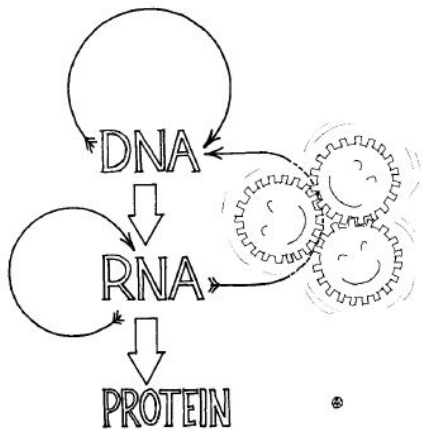
В США :

- более 900 000; более половины умерли. Каждый год выявляют 56 500 новых случаев.

В мире растет число людей, живущих с ВИЧ-инфицированными (по разным данным, от 35 до 41 млн человек). Каждый день инфицируется 6 800 человек, из них 68% - в Африке.

Таксономия ретровирусов

Семейство	Подсемейство	Род	Представители
Retroviridae	Oncovirinae	Alpharetrovirus	Вирусы лейкоза, саркомы птиц
		Betaretrovirus	Вирус рака молочной железы мышей
		Gammaretrovirus	Вирусы саркомы и лейкемии мышей, кошек, приматов
		Deltaretrovirus	T-лимфотропные вирусы человека
		Epsilonretrovirus	Вирус саркомы кожи
Lentivirinae	Lentivirus	ВИЧ-1, ВИЧ-2 , вирус иммунодефицита обезьян (а также кошек, КРС), вирус Меди-Висна овец	
Spumavirinae	Spumavirus	Пенящиеся вирусы человека и обезьян	



Строение ВИЧ

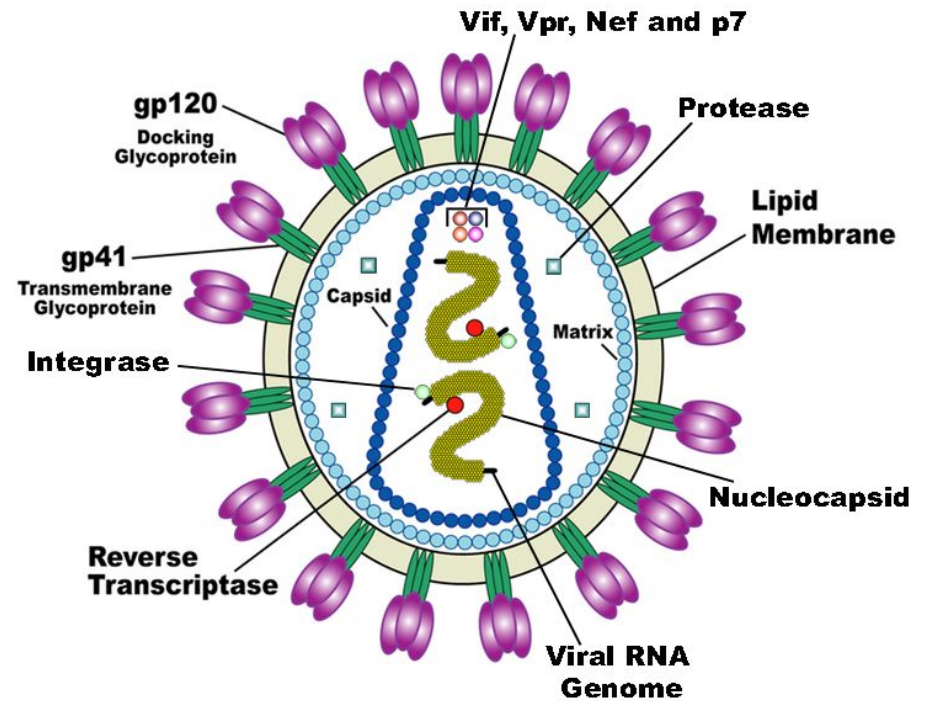
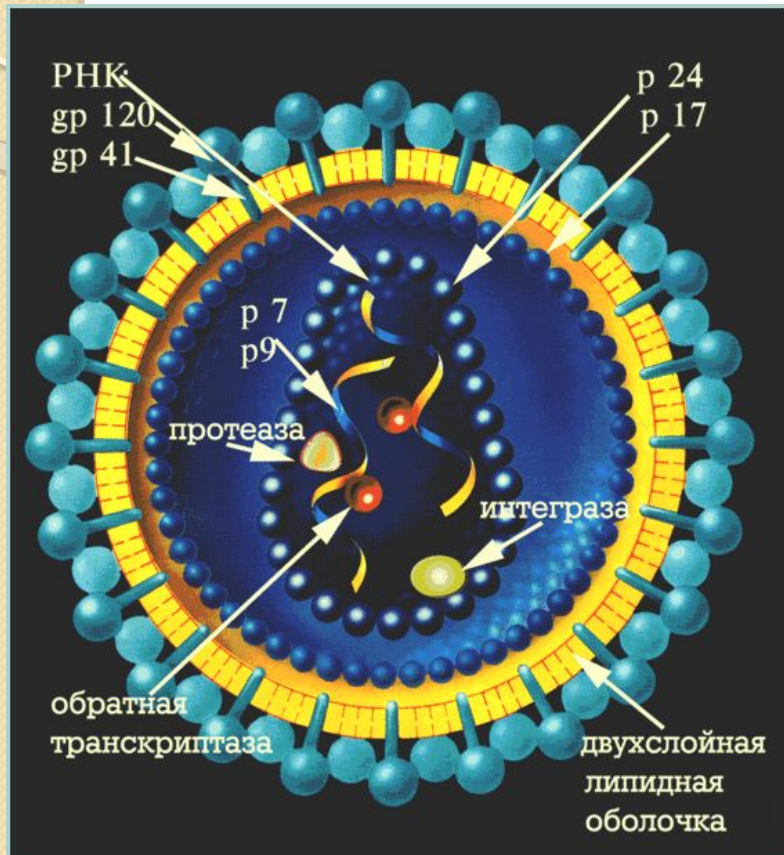
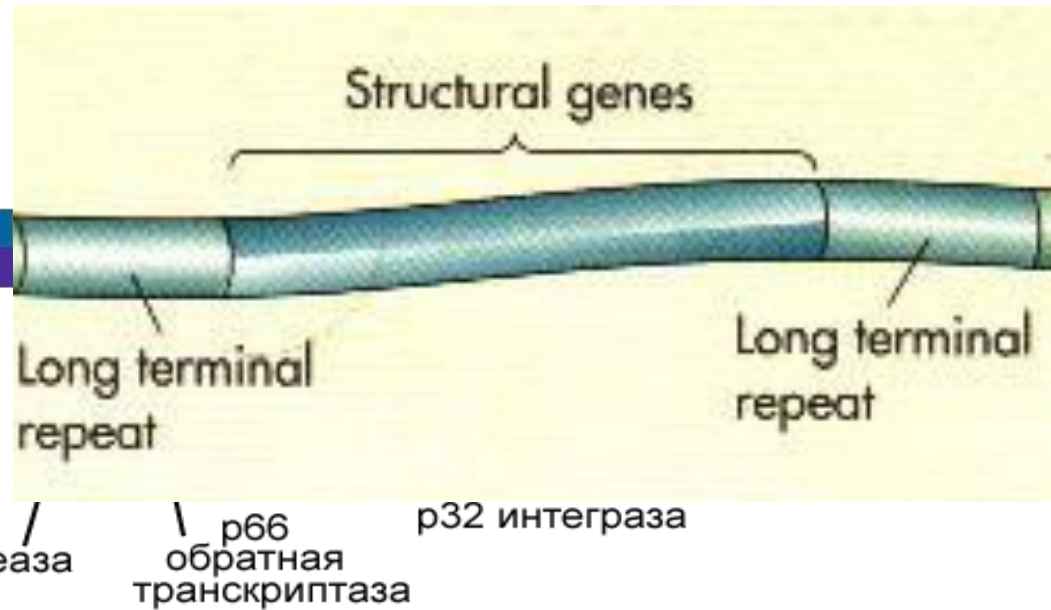
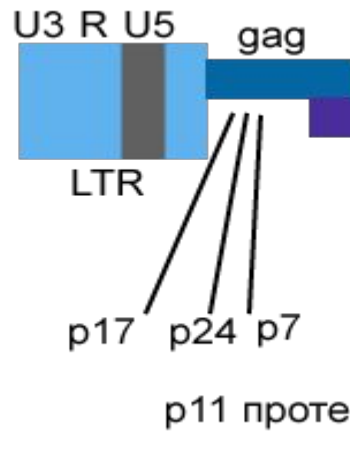
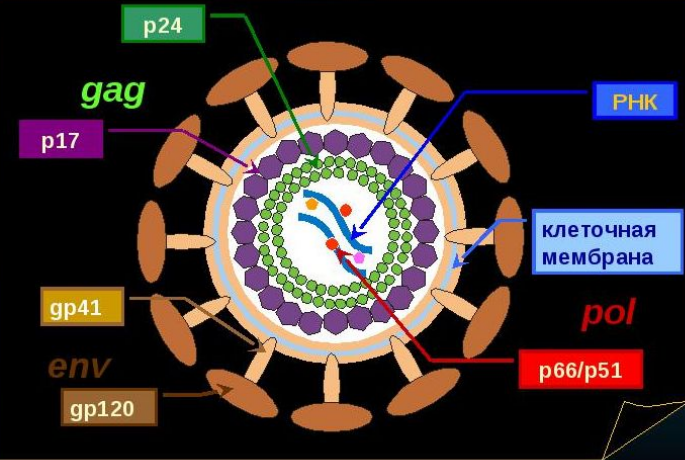


Схема генома ВИЧ



gag (группоспецифические антигены) – кодирует белки капсида, которые синтезируются в виде пробелка
env (envelope – оболочка) – кодирует белки суперкапсида
pol (полимераза) – кодирует белок-предшественник, в результате процессинга которого получается несколько ферментов

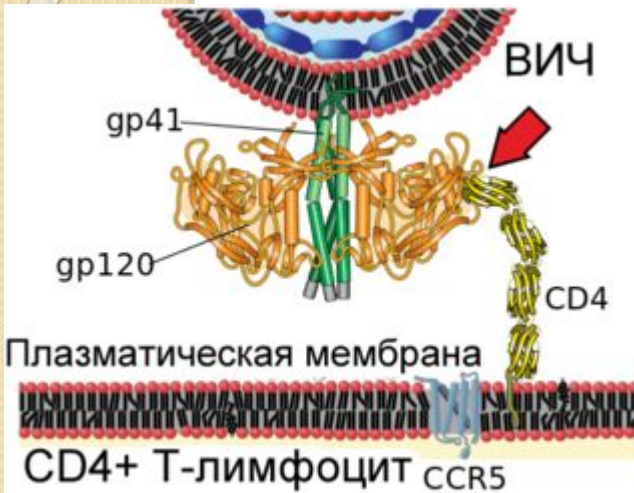
УДК 616.98:578.82

СУПОТНИЦКИЙ М.В. ВИЧ/СПИД-ПАНДЕМИЯ — ПРОБЛЕМА, ТРЕБУЮЩАЯ ПЕРЕОСМЫСЛЕНИЯ К 30-летию открытия вируса иммунодефицита человека

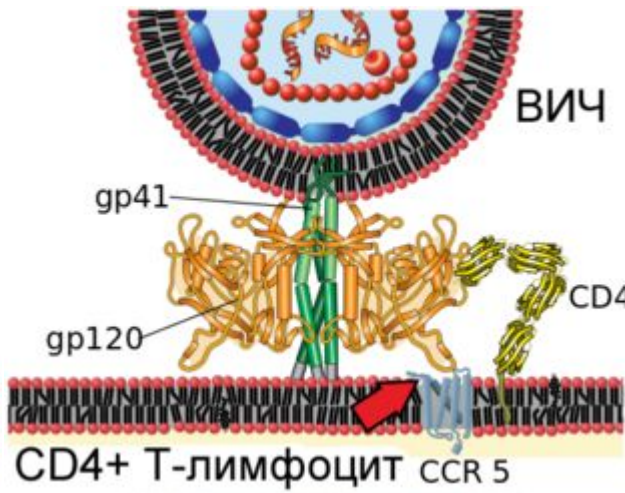
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

- **tat** (transactivator of transcription) — кодируемый им белок является наиболее активным регулятором, обеспечивающим усиление в 1000 раз репликации вируса и регулирующий экспрессию клеточных генов;
- **rev** (regulator of expression of virus proteins) — кодируемый им белок избирательно активирует синтез структурных белков вируса, обеспечивает экспорт из ядра длинных молекул вирусной РНК. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции он замедляет синтез регуляторных белков;
- **nef** (negative regulatory factor) — при взаимодействии с LTR кодируемый им белок замедляет транскрипцию вирусных генов. Синхронная функция nef и tat регулирует репликацию вируса таким образом, чтобы она не приводила к гибели клетки-хозяина. Экстрацеллюлярный белок Nef увеличивает миграцию моноцитов, тем самым способствуя распространению по организму ВИЧ и прогрессированию болезни;
- **vif** (virion infectivity factor) — кодируемый им белок необходим для образования функционально полноценных вирусов в определенных типах клеток на поздней стадии инфекции;
- **vpr** — кодируемый им белок вызывает остановку клеточного цикла. Vpr включается в новые вирусы в большом количестве, способен в некоторой степени усиливать экспрессию генов ВИЧ и нарушать экспрессию отдельных клеточных генов;
- **vpr** для ВИЧ-1 (vpx для ВИЧ-2) — кодируемый им белок разрушает комплекс gp120/CD4; снижает экспрессию CD4; способствует высвобождению вируса; усиливает продукцию вируса в клетке

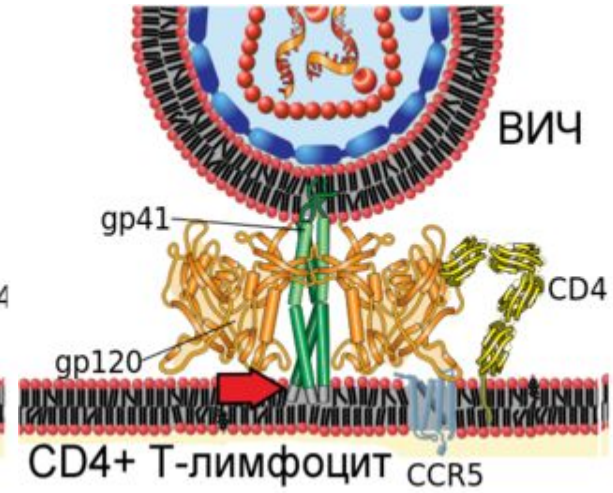
Механизм проникновения вируса в клетку



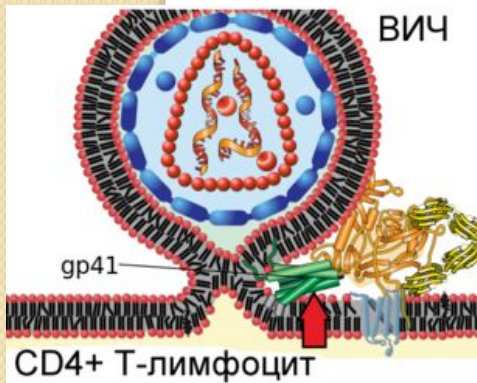
Взаимодействие вирусного белка gp120 с клеточным рецептором CD4 (указано красной стрелкой)



Конформационные изменения вирусного белка gp120 обеспечивают связывание с клеточным рецептором CCR5 (указано красной стрелкой)

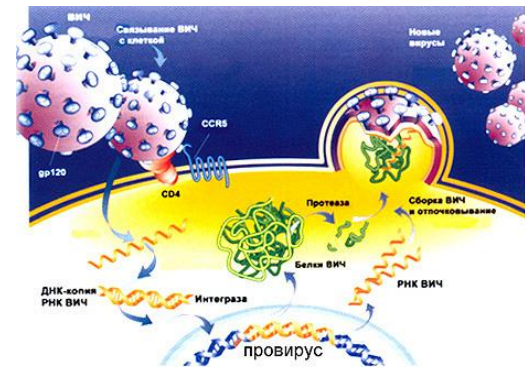
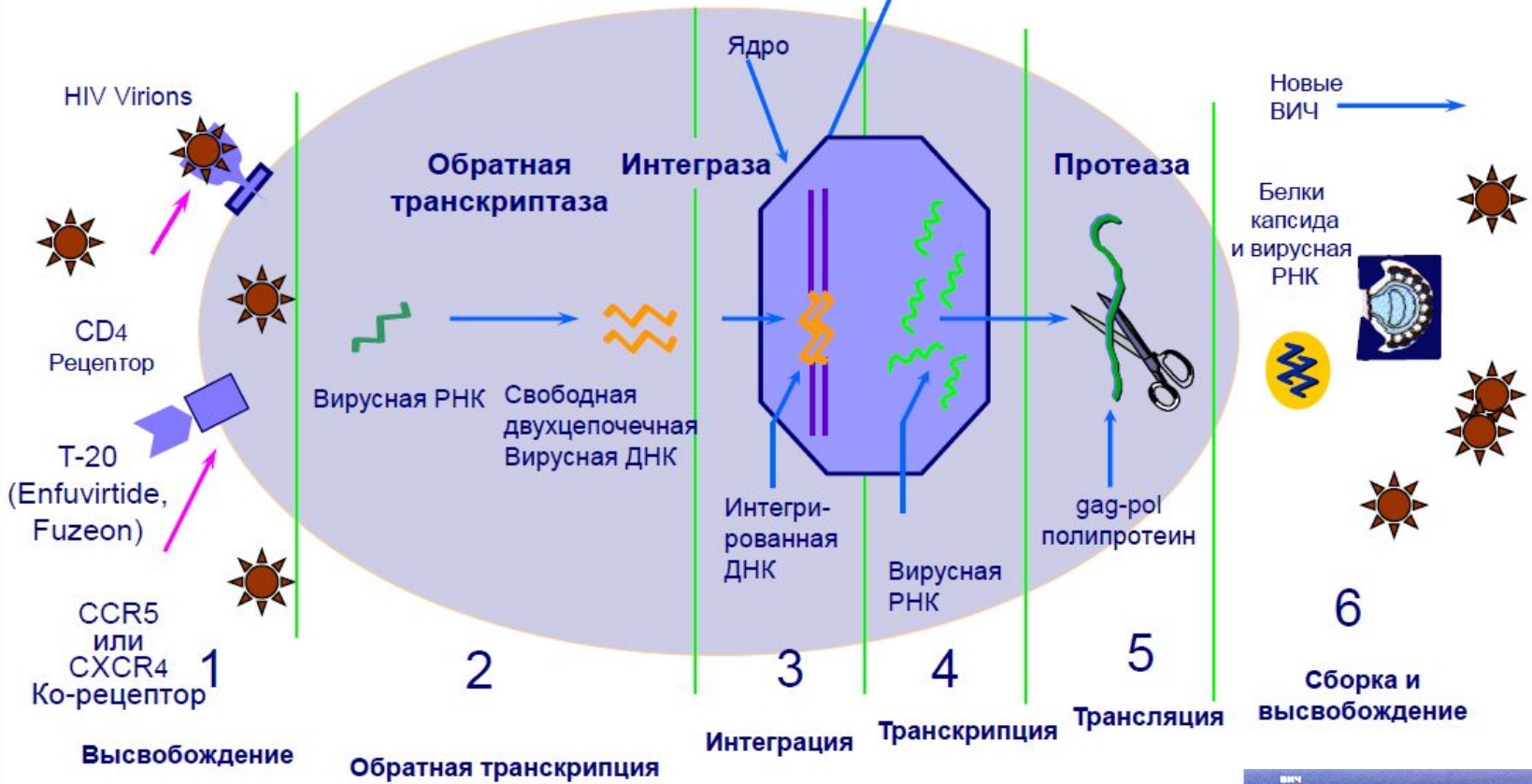


Концевые участки вирусного белка gp41 проникают в плазматическую мембрану клетки (указано красной стрелкой)



Вирусный белок gp41 подвергается значительным конформационным изменениям (указано красной стрелкой), что приводит к сближению и слиянию мембран вириона и клетки

Жизненный цикл ВИЧ



Механизм поражения иммунной системы вирусом:

- Гибель Т-лимфоцитов при массивном отпочковывании вируса
- Образование симпластов из «больных» и «здоровых» Т-лимфоцитов
- Уничтожение нормальными киллерами «больных» Т-лимфоцитов
- Уничтожение нормальными киллерами Т-лимфоцитов с присоединенным белком gp120
- Снижение активности макрофагов и комплемента
- Аутоиммунные нарушения



ВИЧ-инфицированная клетка

Устойчивость ВИЧ

- Во внешней среде сохраняется в течение нескольких часов.
- В жидкостях, содержащих большое количество вирусных частиц (кровь, эякулят) - в течение **14 дней**.
- В замороженной сыворотке крови - несколько лет.
- Гибнет при нагревании до 56 С в течение 30 мин.
- При 70-80 С инактивируется через 10 минут.
- 70% раствор этилового спирта, 0,5% раствор гипохлорита натрия, 1% раствора глутаральдегида, 3% раствора перекиси водорода, 5% раствор лизола, эфир, ацетон – инактивируют вирус.
- Вирус ВИЧ **мало чувствителен** к ионизирующей радиации.



Группы риска

- Инъекционные потребители психоактивных веществ.
- Лица, перенесшие инвазивную терапию (в том числе трансфузия крови, гемодиализ, плазмаферез, стоматологическая помощь).
- Медицинские работники (для хирургов возможность заражения составляет 1%).
- Лица, подвергающиеся инвазивным рутинным действиям (обрезание, татуировка, пирсинг).
- Лица, ведущие беспорядочный половой образ жизни (гомо- и гетеросексуалы).
- Дети, рожденные ВИЧ-положительными матерями



<http://xn----9sbegbrlboatla8hf.xn--p1ai/%D0%B2-%D0%B8-%D1%87/spid-ne-spit.html>

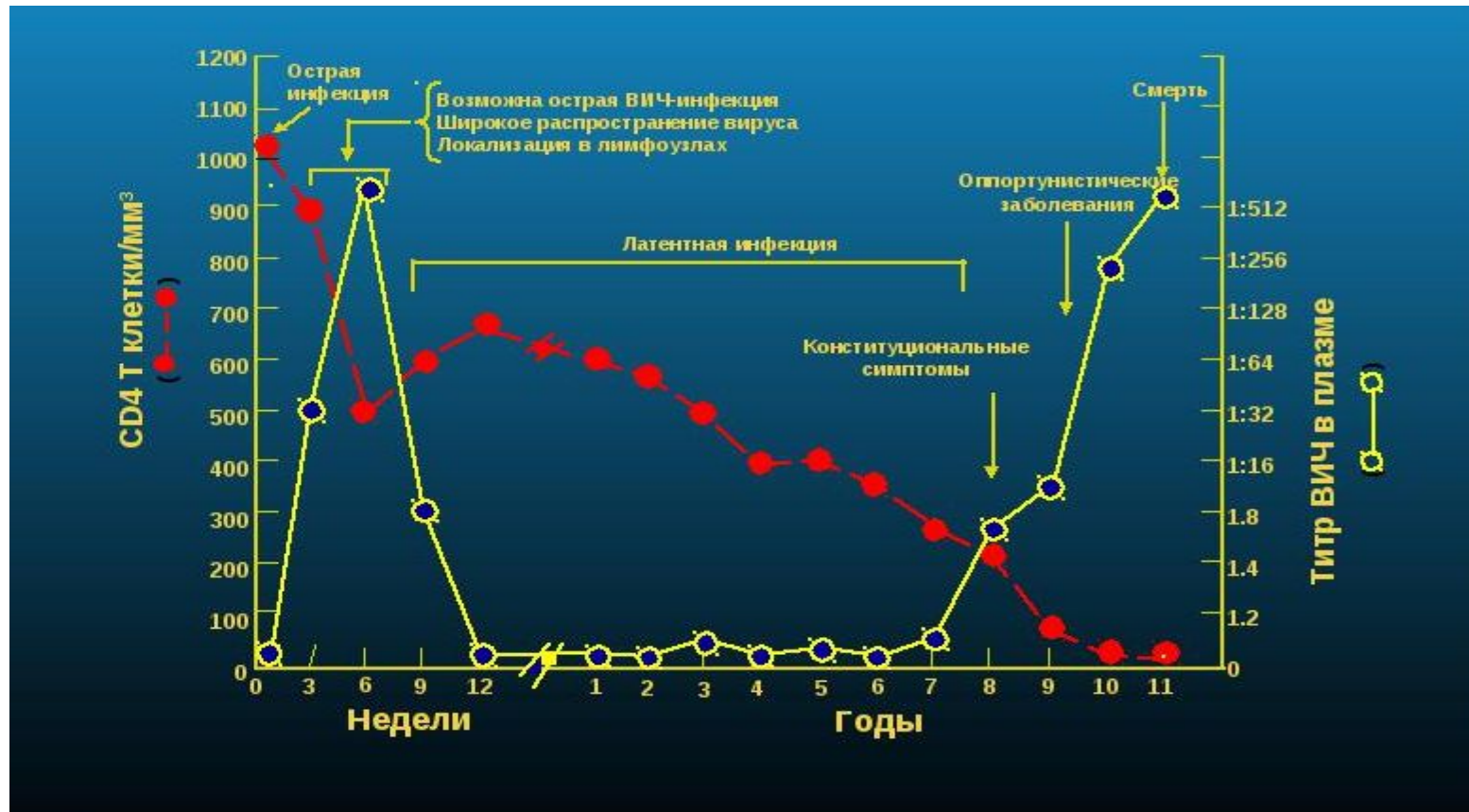


Вероятность передачи ВИЧ при однократном контакте

- **80-100%** - при переливании крови или ее компонентов, зараженных ВИЧ;
- **13-50%** - от ВИЧ-инфицированной матери новорожденному ребенку (естественные роды и грудное вскармливание);
- **1-2%** - от ВИЧ-инфицированной матери новорожденному ребенку, если мать проводит профилактические мероприятия, включая химиотерапию;
- **1-70%** - при инъекционном употреблении наркотиков одним шприцем с ВИЧ-инфицированным;
- **0,03-0,3%** - при уколах иглой, на которой есть следы крови, содержащей ВИЧ;



Течение ВИЧ-инфекции



1. Острое заболевание
2. Бессимптомное течение
3. Ранняя симптоматика
4. Поздняя симптоматика
5. Прогрессирующая инфекция

Для ВИЧ характерны:

- Оппортунистические инфекции
- Опухоли
- Поражение ЦНС

Грибковые поражения кожи



Oral hairy leucoplakia

Herpes zoster

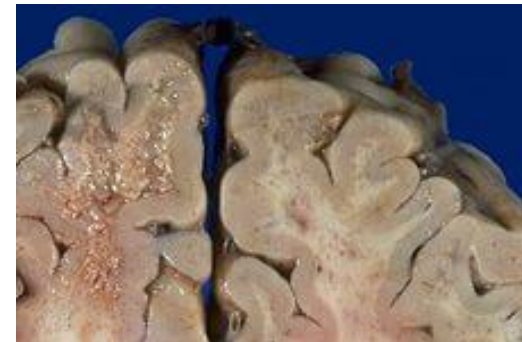
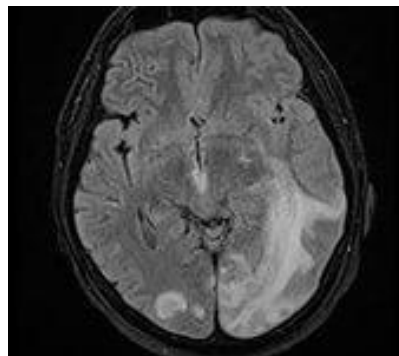


Поражение ЦНС

- Патоморфологически выявляют атрофию вещества мозга с характерными спонгиозными изменениями (губчатость мозгового вещества) и демиелинизацией в разных структурах.

Клиническая картина

- Для ВИЧ-деменции характерно замедление психомоторных процессов, невнимательность, снижение памяти, жалобы на забывчивость, медлительность, трудности в концентрации внимания и трудности в решении задач и чтении. Часто отмечают апатию, снижение спонтанной активности и социальную отгороженность. В некоторых случаях заболевание может выражаться в атипичных аффективных расстройствах, психозах или припадках. В период развёрнутой картины деменции возможны также грубые аффективные расстройства, расстройства влечений и регресс поведения в целом. При преимущественной локализации процесса в лобной коре формируется вариант деменции с мориоподобным (дурашливым) поведением.



Клинический диагноз базируется на следующих симптомах:

- Слабость, недомогание, повышенная утомляемость при обычной нагрузке, прогрессирующая усталость;
- Немотивированное похудание;
- Немотивированная лихорадка более 1 месяца, самокупируемая;
- Длительная диарея;
- Увеличение лимфатических узлов.

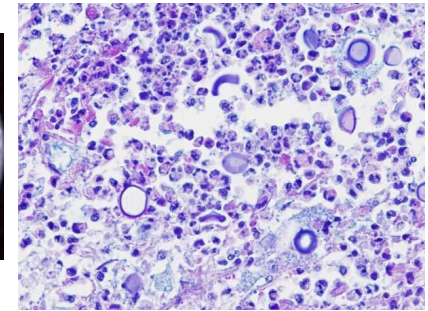
Необходимо тщательно собирать анамнез (гриппоподобное заболевание, сыпь, увеличение узлов; выявление маркеров поражения органов, что зависит от CD4: грибковые и герпетические поражения кожи (ранний иммунодефицит), кондиломы (глубокий иммунодефицит). У заключенных первым проявлением бывает туберкулез, у наркоманов – тяжелые пневмонии с развитием сепсиса, неврологической симптоматики.

Стадия СПИД ставится на основании любого проявления:

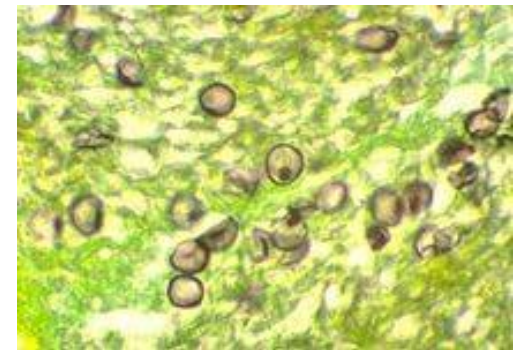
Саркома Капоши



Криптококковый менингит



Пневмоцистная пневмония



Маркеры СПИД

- Снижение количества Т лимфоцитов CD4+ (норма 1000/мл)
- Снижение соотношения CD4+/CD8+ ниже 0,9 (норма 1,5)
- Нарушение функции моноцитов и макрофагов
- Резкое повышение активности NK

ВИЧ-инфекция – вызов человечеству. Есть ли шансы победить заболевание ?

ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Министерства здравоохранения РФ

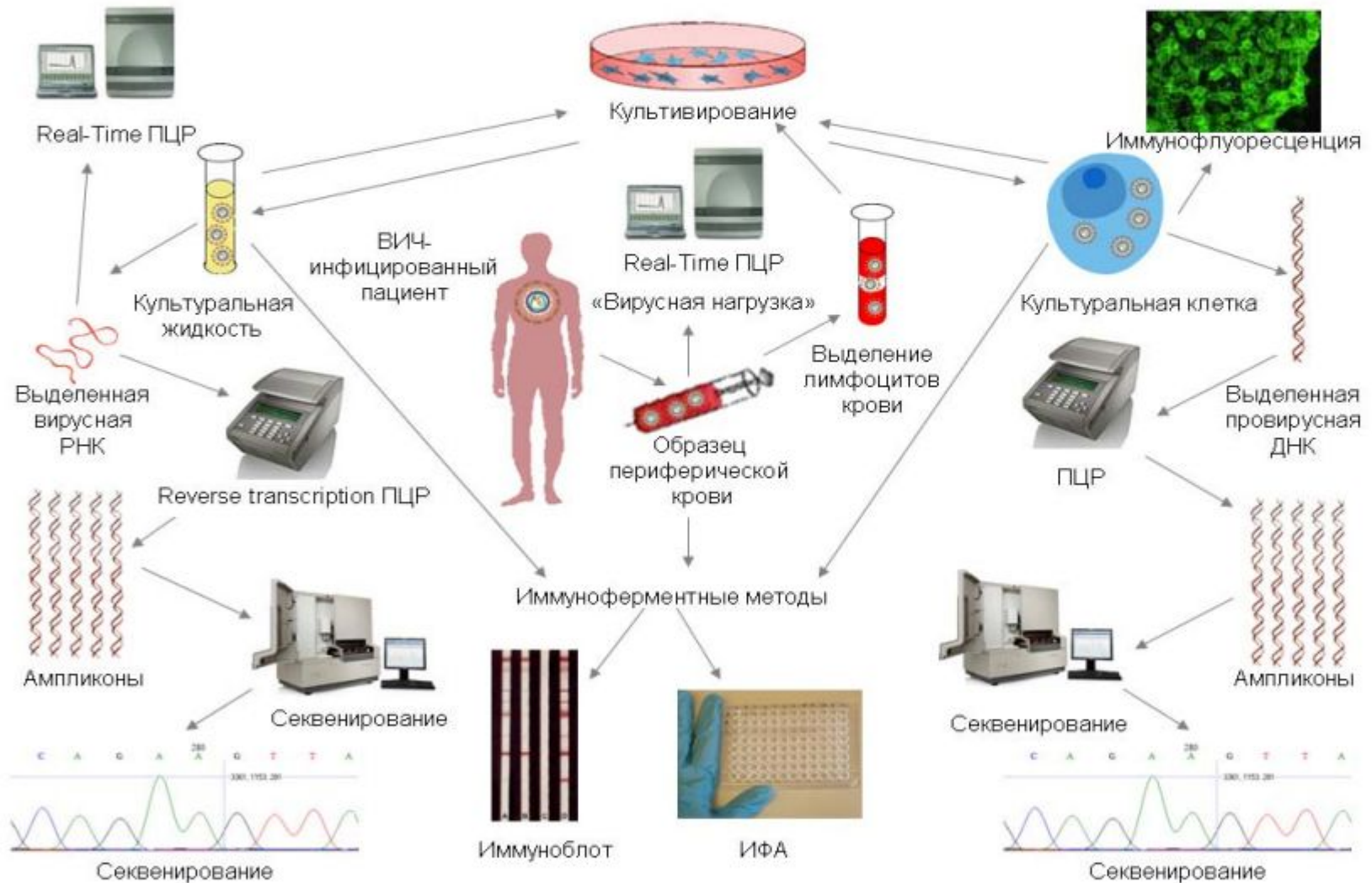
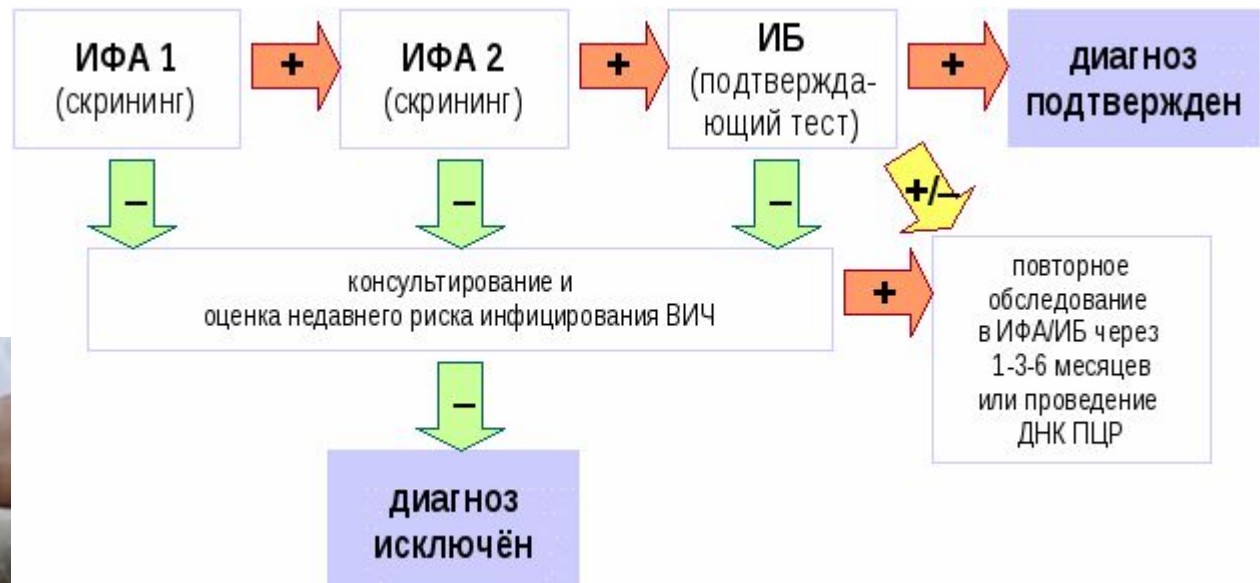


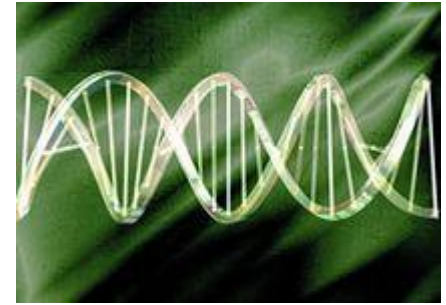
Рисунок 7. Алгоритм работы с ВИЧ в лабораторной практике.

Диагностика ВИЧ

- **Основной метод лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции- определение антител к ВИЧ с помощью ИФА: наиболее ранний срок – 2 недели от момента заражения. 90-95% положительных ответов - через 3 месяца**
- **Чувствительность 99,5%**



Диагностика ВИЧ



ПЦР –диагностика:

Применяется для ранней диагностики ВИЧ-инфекции (1-3 мес.после заражения).

Диагностика ВИЧ-инфекции у новорожденных из группы риска.

Показания и контроль эффективности АРВТ

Иммуноблот



Лечение: применение монотерапии нецелесообразно в связи с малой эффективностью и развитием резистентности вируса в первые 3 месяца от начала лечения. Используют 3- или 4-компонентную схему = высокоактивная антиретровирусная терапия

мишень	механизм действия	препарат
ревертаза	нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы	ламивудин, зидовудин, диданозин, тенофовир
	ненуклеозидные ингибиторы	невирапин, этравирин
протеаза	ингибция	дарунавир, индинавир
слияние и проникновение	ингибитор	маравирок
интеграза	ингибитор	ралтегравир



Побочные эффекты: тошнота, рвота, смена настроения, головная боль, нарушение функции почек, липоатрофия, анемия, повреждение нервных окончаний.....

НАДЗОР ЗА РАСПРОСТРАНЕНИЕМ ШТАММОВ ВИЧ, РЕЗИСТЕНТНЫХ К АНТИРЕТРОВИРУСНЫМ ПРЕПАРАТАМ

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. МР 3.1.5.0075/1-13

- Антиретровирусная терапия (АРТ) является этиотропной терапией ВИЧ-инфекции. На современном этапе АРТ не позволяет полностью элиминировать ВИЧ из организма больного, но останавливает размножение вируса, что приводит к восстановлению иммунитета, предотвращению развития или регрессу вторичных заболеваний, сохранению или восстановлению трудоспособности пациента и предотвращению его гибели. Основным критерием эффективности АРТ является подавление размножения вируса, что выражается в снижении вирусной нагрузки до неопределяемого уровня. Эффективная противоретровирусная терапия одновременно является профилактической мерой, снижающей опасность пациента как источника инфекции. Кроме того, в настоящее время активно применяются методы постконтактной и доконтактной химиопрофилактики АРВ-препаратами.
- Антиретровирусные (противоретровирусные) препараты подавляют размножение ВИЧ, но не способны уничтожить генетический материал вируса, интегрированный в ДНК клетки человека, поэтому не позволяют достигнуть полного излечения от ВИЧ-инфекции.
- Резистентность (устойчивость) ВИЧ - это способность ВИЧ проникать в человеческие клетки и размножаться в присутствии антиретровирусных препаратов. Снижение чувствительности ВИЧ к АРТ обусловлено возникновением мутаций в генах-мишенях АРВТ (кодирующих нуклеотидные последовательности ревертазы, протеазы, интегразы, поверхностных и структурных белков).
- Резистентные штаммы ВИЧ могут возникнуть за счет развития мутаций вируса у пациентов, принимающих антиретровирусную терапию (приобретенная резистентность), или быть переданы неинфицированным ранее людям от лиц, у которых такие штаммы присутствуют (первичная, передаваемая резистентность).

НАДЗОР ЗА РАСПРОСТРАНЕНИЕМ ШТАММОВ ВИЧ, РЕЗИСТЕНТНЫХ К АНТИРЕТРОВИРУСНЫМ ПРЕПАРАТАМ

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. МР 3.1.5.0075/1-13

- Резистентность ВИЧ возникает в том случае, если воздействие АРВ-препаратов недостаточно для подавления репликации ВИЧ. Факторы, способствующие развитию резистентности, ВОЗ разделяет на четыре категории:
 - 1. Факторы, связанные с АРВ-препаратами и схемами терапии (неправильно подобранные схемы терапии, неверная дозировка, взаимодействие с иными лекарственными препаратами, сложные для приема схемы).
 - 2. Факторы, связанные с вирусом (высокая репликативная активность вируса, наличие у пациента резистентных штаммов до начала АРТ и вероятное наличие у некоторых субтипов ВИЧ более низкого барьера к выработке резистентности).
 - 3. Факторы, связанные с пациентом (нарушение режима приема антиретровирусных препаратов при АРТ (приверженность), в том числе в связи с наличием других заболеваний, детским возрастом, боязнью стигмы и дискриминации и т.п.).
 - 4. Факторы, связанные с организацией лечения (системы закупок и поставок АРВ-препаратов, дефицит кадров, неразвитая инфраструктура, снижение доступа для пациентов к различным видам медицинской помощи и т.п.).

УДК 616-085+616.98

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ВИРУСА ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА К АНТИРЕТРОВИРУСНЫМ ПРЕПАРАТАМ

²А.Н.Поляков, ¹В.В.Рассохин

¹СПб ГУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»

²Представительство компании «Виив Хэлскер» в России, Москва, Россия

HAART AND HIV RESISTANCE TO ANTIRETROVIRAL DRUGS HIV RESISTANCE TO ANTIRETROVIRAL DRUGS

²A.N.Poliakov, ¹V.V.Rassokhin

¹Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

²Moscow Office of ViiV Health Care Co., Moscow, Russia

© А.Н.Поляков, В.В.Рассохин, 2010 г.

Цикл репликации ВИЧ занимает всего шесть часов, при этом появляется 10 миллиардов вирусных частиц, из них 10 миллионов имеют хотя бы одну мутацию. У каждого ВИЧ инфицированного циркулирует ряд популяций и псевдовидов ВИЧ, каждый из которых имеет генетические и фенотипические отличия

Таблица 2

Механизм развития устойчивости на фоне разных классов антиретровирусных препаратов

Класс препаратов	Механизм развития резистентности
НИОТ	Нарушение встраивания нуклеотидов: M184V, K65R и комплекс Q151M нарушают способность ОТ включать определенные нуклеотиды в строящуюся цепочку ДНК Вырезание нуклеотидов: TAM позволяют АТФ прикрепить ОТ к терминальному участку цепочки ДНК, в который был встроен тимидиновый аналог, прервавший дальнейшее построение ДНК. Затем АТФ вырезает дефектный нуклеотид из вирусной ДНК и ОТ возобновляет построение цепи ДНК
ННИОТ	Мутации устойчивости влияют на тот участок ОТ, к которому происходит присоединение ННИОТ. Некоторые мутации влияют на присоединение ННИОТ непрямым путем, изменяя позицию или ориентацию аминокислот, вовлеченных в прямой контакт с ингибитором ОТ. Этравирин — это аналог пиримидина, и его объемная структура позволяет ему связываться с ОТ в различных формах, что способствует более плотному соединению препарата с ферментом, даже в присутствии некоторых мутаций (K103N).
ИП	Мутации в гене протеазы ВИЧ, изменяющие структуру активного центра, с которым связываются ИП или изменяющие последовательность аминокислот в отдаленных участках и меняющие общую структуру протеазы, нарушают встраивание ИП в полость протеазы и приводят к устойчивости вируса
Ини	Процесс интеграции провирусной ДНК в геном клетки состоит из 4 этапов: ассамблея, 3'-процессинг, включение цепочки вирусной ДНК и репарация. Ингибиторы интегразы связываются с активным центром фермента и нарушают 3'-процессинг или непосредственно встраивание провирусной ДНК. Мутации, приводящие к изменениям в активном сайте интегразы, приводят к нарушению связывания препаратов с ферментом
Ингибиторы фузии	Мутации, приводящие к изменениям в консервативном участке 36–38 и замены аминокислот в положении 39–45 в участке HR1 gp41 предотвращают связывание с энфувиртидом
Антагонисты CCR5 корцептора	Изменения в участке V3 петли дают возможность вирусу распознавать корцептор даже с измененной пространственной структурой после связывания с антагонистами CCR5. Однако в клинической практике большее значение имеет способность вируса связываться с корцептором CXCR4

Сокращения: ОТ — обратная транскриптаза, НИОТ — нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, ННИОТ — нунуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, ИП — ингибиторы протеазы, Ини — ингибиторы интегразы, TAM — мутации на фоне приема аналогов тимидина (A3T, d4T), АТФ — аденозинтрифосфат, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота.



Основные причины смерти в развитых странах (использование высокоактивной антиретровирусной терапии)

Причина смерти	%
СПИД	32
Заболевания печени	14
Неустановленные причины	13
Злокачественные опухоли, не ассоциированные с ВИЧ	12
Сердечно-сосудистые заболевания	11
Неестественные причины	9
Другие инфекции	7
Панкреатит	1
Заболевания почек	1

Just **25%** of people with HIV
are successfully keeping
their virus under control
through treatment; **75%** are not





Профилактика



- **Специфическая** (вакцинация) – отсутствует
- **Базисный режим профилактики мед. работникам:**
зидовудин 0,6 г/сут в 2-3 приема + ламивудин 0,15 г каждые 12 ч.
- **Неспецифическая**

>1 MILL ARE LIVING WITH HIV IN THE U.S.

1 IN 5 LIVING WITH HIV



ARE UNAWARE OF THEIR INFECTION

1 декабря – всемирный день борьбы со СПИДом



Cyanide and Happiness © Explosm.net

перевод gotnobrains

- Расшифрованы 264 фрагмента области гена *pol* исследованных вариантов ВИЧ, в котором локализуется большинство мутаций устойчивости к антиретровирусным препаратам.
- Разработан набор реагентов для определения тропизма ВИЧ-1 субтипа А (наиболее распространенного в Российской Федерации варианта ВИЧ) в рутинной диагностической практике. Созданный набор является единственным в мире набором реагентов для диагностики *in vitro*, позволяющим с помощью генотипической методики определить вирусный тропизм. На свойстве тропности к рецептору CCR5 основано действие современного эффективного препарата маравирок для лечения ВИЧ-инфекции. Проводится эпидемиологическое исследование тропизма ВИЧ-1 субтипа А среди пациентов, не получавших АРВТ и имеющих опыт применения АРВТ, в частности маравироком. У пациентов с различной степенью иммуносупрессии выявлены вирусы с различной тропностью: CCR5 - преимущественно тропные к желудочно-кишечному тракту, CXCR4 - преимущественно тропные к клеткам крови, и вирусы со смешанной тропностью CCR5/CXCR4.
- Изучение региональных особенностей ВИЧ-инфекции с учетом данных генотипирования, субтипového состава ВИЧ, филогенетического анализа позволили устанавливать эпидемиологические сети передачи ВИЧ при различных проявлениях эпидпроцесса. Показано учащение заноса на территории Южного и Северокавказского федеральных округов ранее не встречавшихся на юге Российской Федерации форм ВИЧ 1 (субтип F, рекомбинантные формы - CRF02AG, CRF02AG/A1, CRF03AB), которые ранее получали преимущественное распространение в странах Африки, Средней Азии, а также Восточной Сибири. Полученные данные в контексте интенсификации миграционных процессов могут свидетельствовать о расширении эпидемиологических сетей и увеличении вероятности заноса на территорию юга Российской Федерации новых форм ВИЧ.

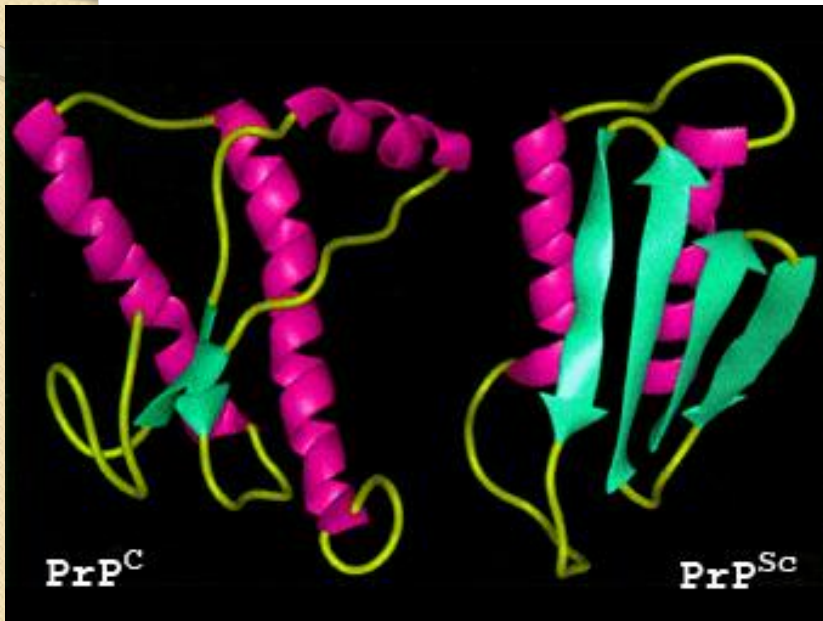
(англ. *prion* от *protein* — «белок» и *infection* — «инфекция»; 1982, Стенли Прузинер)

ПРИОНЫ

— ОСОБЫЙ КЛАСС ЧИСТО БЕЛКОВЫХ, НЕ СОДЕРЖАЩИХ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ, ИНФЕКЦИОННЫХ АГЕНТОВ, ВЫЗЫВАЮЩИХ ТЯЖЁЛЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ЧЕЛОВЕКА И РЯДА ВЫСШИХ ЖИВОТНЫХ , ИЛИ МЕДЛЕННЫЕ ИНФЕКЦИИ.



Строение приона

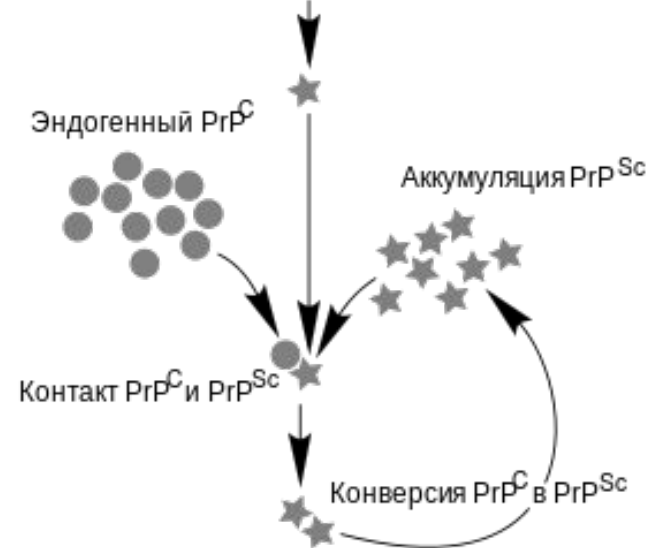


Возможные источники
первичного PrP^{Sc} :

Спонтанно возникший PrP^{Sc}

Конверсия мутантного PrP^C в PrP^{Sc}

Инокуляция PrP^{Sc}



История изучения прионов

год	событие
1730	Ранние описания заболевания овец в Центральной Европе
1950	Куру в Новой Гвинее
1960	Опыты по заражению обезьян Куру и БКЯ
1980	Смерть 60 пациентов от БКЯ в результате использования необеззараженного инструмента и 85 после применения гормонов человеческого происхождения
1982	Stanley Prusiner ввел термин «прион». Он удостоился Нобелевской премии в 1997 г
1985	Идентифицирован инфекционный белок. 180 тыс коров были уничтожены из-за коровьего бешенства
1996	Появился новый вариант , связанный с британской говядиной. В течение апреля 2005 г 155 больных погибли

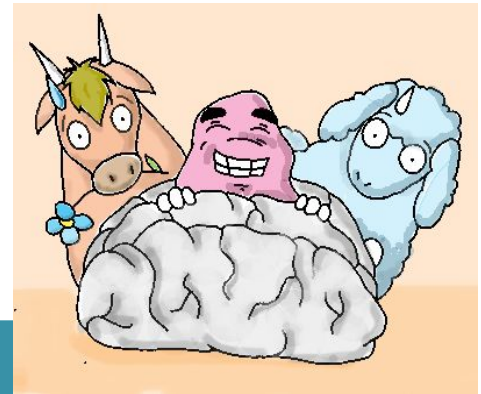


Устойчивость во внешней среде

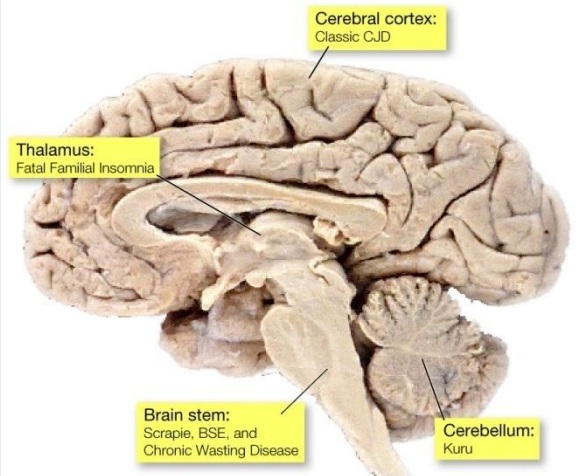
- Для прионов характерен необычно высокий уровень резистентности к химическим и физическим факторам, нетипичный даже для термостабильных белков. Прионы стабильны при температуре 90 °С в течение 30 мин и инактивируются только при автоклавировании в течение 30 мин при 135 °С. Инфекционные молекулы прионов гидрофобны и имеют выраженную тенденцию к агрегации между собой и с клеточными белками и структурами. Прионы (PrP^{Sc}) резистентны к следующим физическим воздействиям и реагентам: альдегидам, нуклеазам, органическим растворителям, неионным и ионным детергентам, ультрафиолетовому облучению и ионизирующей радиации.



Заболевания, вызываемые прионами



Хозяин	Заболевание
Овцы, козы	Скрейпи
Коровы, кошки, страус	Губчатая энцефалопатия / коровье бешенство BSE or Bovine Spongiform Encephalopathy
Норки	Трансмиссивная энцефалопатия
Человек	<p>Болезнь Крейтцфельдта-Якоба (ятрогенная, спорадическая, наследственная)</p> <p>Синдром Герстмана-Штраусслера-Шейнкера</p> <p>Фатальная семейная бессонница</p> <p>Куру</p>



КУРУ: «смеющийся» , «дрожащий от страха»

Куру была первой болезнью из группы прионных, инфекционность которой была доказана экспериментальным заражением обезьян биологическим материалом, полученным от людей. Куру — эндемическая медленная инфекция, встречающаяся в восточной части о. Новая Гвинея. Заболевание было выявлено у племён народности форе, которые практиковали обычаи ритуального каннибализма. Представители данных племён, включая детей, употребляли в пищу мозг своих предков без термической обработки. Когда традиции каннибализма были упразднены законодательным порядком, заболеваемость на острове резко упала, и в конце XX века случаи заболевания регистрировались только у лиц, родившихся до 1956 г., когда произошла официальная отмена каннибализма. Заболевание может начаться в возрасте от 5 до 60 лет и старше. Инкубационный период длительный, от 5 до 30 лет (в среднем 8,5 лет). Центральный клинический симптом этого заболевания — прогрессирующая мозжечковая атаксия. Затем присоединяются дизартрия, тремор головы, неконтролируемый смех. Заболевание длится от 4 мес до 3 лет. ЭЭГ обычно не изменена. На вскрытии выявляют атрофию мозжечка, преимущественно червя. Микроскопически также наибольшие изменения локализуются в мозжечке. Они выражаются в утрате нейронов, глиозе и амилоидных бляшках.

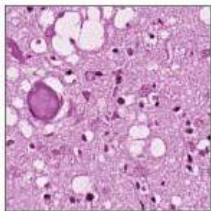


Болезнь Крейтцфельдта-Якоба

Протекать в организме болезнь Крейтцфельдта-Якоба может в 4 разных формах:

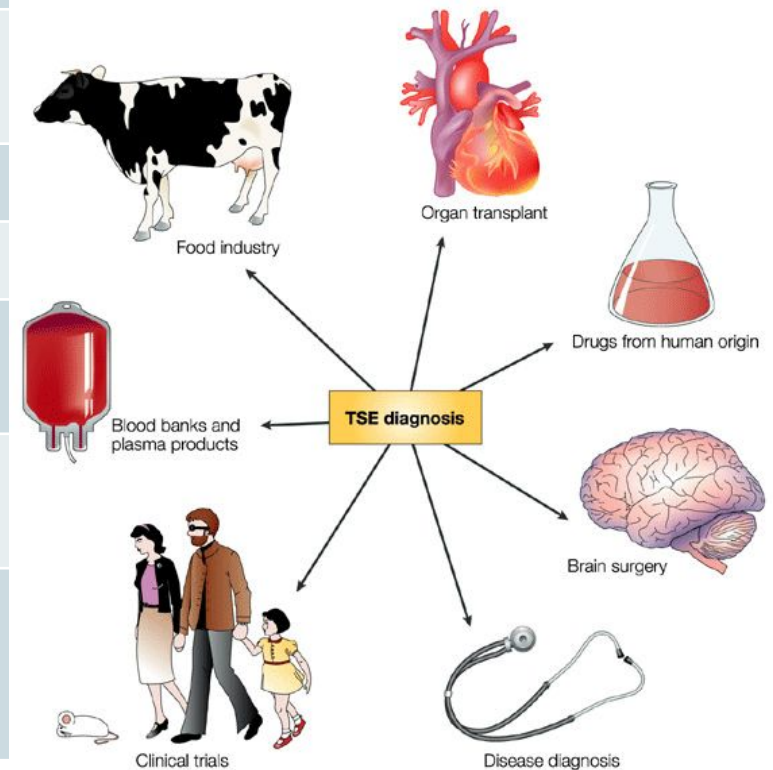
- Обычная либо спонтанная форма заболевания, при которой прионы появляются совсем спонтанно, без тривиальных наружных на то событий. Этой форме заболевания подвергаются, в основном, люди старшей возрастной группы.
- Генетическая или наследная форма.
- Ятрогенная форма заболевания. Эта форма заболевания Крейтцфельдта-Якоба возникает исключительно в случаях инфицирования через хирургические инструменты, во время трансплантации тканей, или через определенные, уже зараженные лекарственные препараты.
- Новая форма заболевания. Поражает человека после употребления им в пищу инфицированного мяса быков или коров. Поражению этой формой заболевания подвержены люди до 30 лет и после пятидесяти.

Изменения в головном мозге



Ятрогенные случаи болезни Крейтцфельдта-Якоба

источник	число случаев
Гормон роста (соматотропин)	94
Гонадотропный гормон	4
Роговица (пересадка)	3
Печень (пересадка)	1
Нейрохирургический инструмент	4
Электроды для стереоЭЭГ	2
Трансплантация твердой мозговой оболочки	69



СИНДРОМ ГЕРСТМАННА-ШТРАУССЛЕРА-ШЕЙНКЕРА

- — редкое семейное заболевание, которое относят к генетически обусловленным формам спонгиозных энцефалопатий с аутосомно-доминантным типом наследования (мутации гена PRNP). Заболевание регистрируют с частотой 1 случай на 10 млн населения. Клинические проявления болезни регистрируют на 3-м или 4-м десятилетии жизни. В отличие от БКЯ деменция может не проявляться. Начальные проявления болезни — мозжечковые нарушения. В зависимости от локализации мутации в PRNP, в развернутой стадии болезни могут доминировать мозжечковые или экстрапирамидные расстройства, паралич зрения или глухота и слепота. Продолжительность болезни 4-5 лет.

СЕМЕЙНАЯ СМЕРТЕЛЬНАЯ БЕССОНИЦА

- — редкое заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу. При этом заболевании регистрируют мутацию в 178-м кодоне, которую также регистрируют и у больных БКЯ. Какое заболевание будет развиваться, зависит от того, какая аминокислота находится в положении 129: если метионин, то развивается семейная смертельная бессонница, если валин, то развивается БКЯ. К 2003 г. описано 26 семей из итальянских и итало-американских семей. Заболевание может дебютировать в возрасте от 25 лет до 71 года и имеет переменное по длительности течение (от 6-13 мес до 24-48 мес). Основные клинические признаки заболевания: некурабельная бессонница, утрата циркадных ритмов, двигательные расстройства и деменция. К ранним симптомам относят вегетативные нарушения: изменения потоотделения и саливации, запоры, гипертензию, тахикардию, тахипноэ, иногда лихорадки. Спонгиозные поражения в коре головного мозга встречаются редко, преимущественно они локализируются в ядрах таламуса.

Alzheimer's disease

Healthy
Brain

Severe
AD



One side is your brain. The other side is your brain on prions.

ДИАГНОСТИКА ПРИОННЫХ ИНФЕКЦИЙ

- Стандарт диагностики прионных болезней не разработан.
- **ЭЭГ.** Установлено, что у 60-80% больных БКЯ выявляют 0.5-2,0 Гц генерализованные двух-трёхфазные комплексы, повторяющиеся с частотой 1 раз в секунду (сходные характеристики ЭЭГ бывают и при других патологиях головного мозга). Однако негативный результат ЭЭГ не может служить основанием для отмены диагноза БКЯ.
- **МРТ** имеет невысокую диагностическую значимость, так как у 80% обследованных регистрируют неспецифические сигналы. Тем не менее МРТ позволяет выявить атрофию мозга, выраженность которой усугубляется по мере прогрессии заболевания.
- **ИФА.** Возможно проведение теста на наличие нейроспецифического белка. Данное исследование демонстрирует хорошую чувствительность и специфичность при спорадических случаях БКЯ как на ранних, так и на поздних стадиях заболевания.
- **Молекулярно-генетические исследования.** В настоящее время разработаны методы иммуноблоттинга с применением моноклональных антител (МКА-15В3), позволяющих распознавать PrP^{Sc} и PrP^C. Применяют методы ПЦР, позволяющие проводить секвенирование генома человека и анализ локализации мутаций гена PRNP.
- **Биологические методы диагностики.** Трансгенные мыши, несущие ген, кодирующий нормальный PrP человека, рекомендованы ВОЗ для тестирования инфекционной активности материалов, подозрительных на контаминацию прионами.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

