

ТЕЦ В.В.

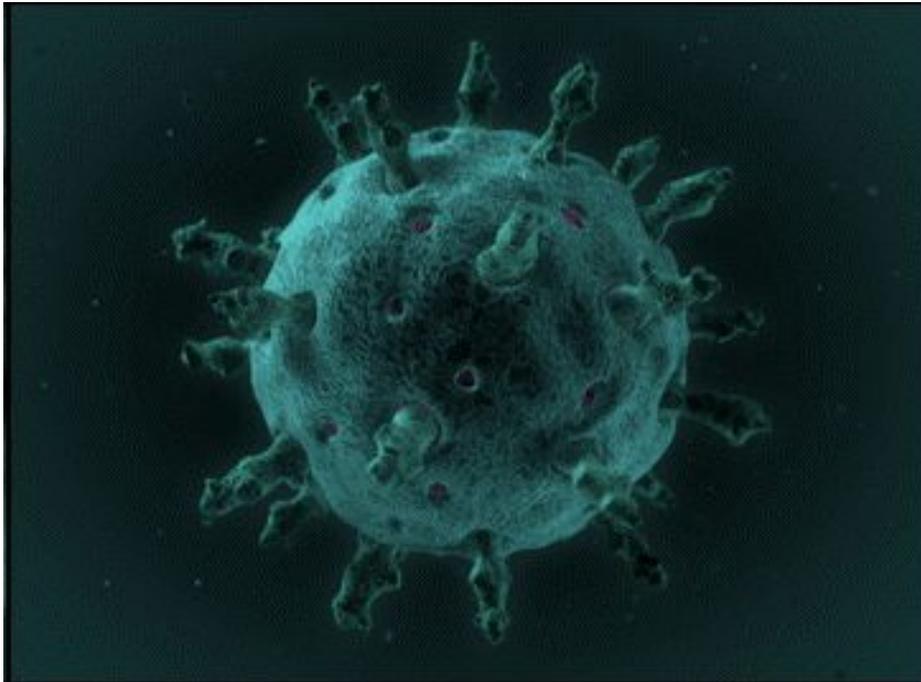
Кишечные вирусные инфекции

2014

Возбудители кишечных вирусных инфекций

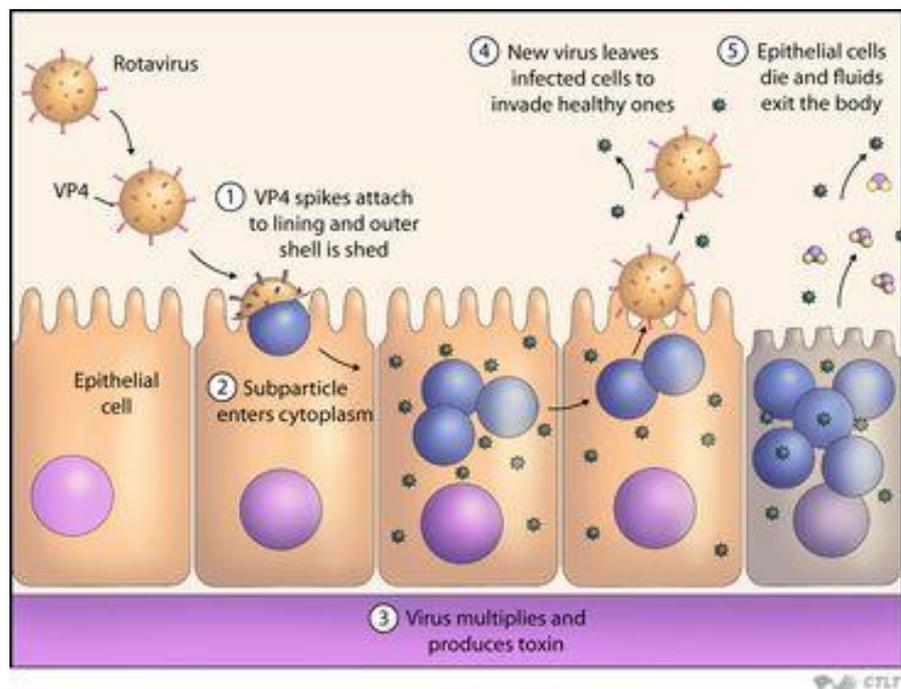
- Семейство – Reoviridae
 - Подсемейство – Sedoreovirinae
 - Род – Rotavirus
 - Вид - Rotavirus A,B,C,D,E
 - Подсемейство – Spinareovirinae
 - Род – Orthoreovirus
- Семейство – Adenoviridae
 - Род – Mastadenovirus
 - Подгруппа F, серотипы 40/41
- Семейство – Caliciviridae
 - Род – Norovirus
 - Род – Sapovirus
- Семейство – Astroviridae
 - Род – Mamastrovirus
 - Вид - Human Astrovirus
 - (серотипы 1-8)
- Семейство – Coronaviridae
 - Подсемейство – Torovirinae
 - Род – Torovirus
 - Вид - Human torovirus
 - Семейство – Picornaviridae
 - Род – Enterovirus
 - Вид – Polio
 - Coxsackie A и B
 - Echo
 - Род – Hepatovirus
 - Вид - Human hepatitis virus A
 - Род – Parechovirus
 - Род – Kobuvirus
 - Вид - Aichi virus

Reoviridae



- Семейство – Reoviridae
Подсемейство – Sedoreovirinae
Род – Rotavirus
Вид - Rotavirus A,B,C,D,E
Подсемейство – Spinareovirinae
Род – Orthoreovirus
- dsRNA 10 фрагментов
- Икосаэдрическая симметрия двухслойного капсида
- Структурные белки:
 - внешние - VP7; VP4 – является вирусным гемагглютинином и формирует «шипы» на поверхности вируса
 - внутренние - VP 1, 2, 3, 6. VP6 – являются антигенными детерминантами.
- Приводит к развитию мальабсорбции и выраженной дегидратации

Ротавирусы, репликация

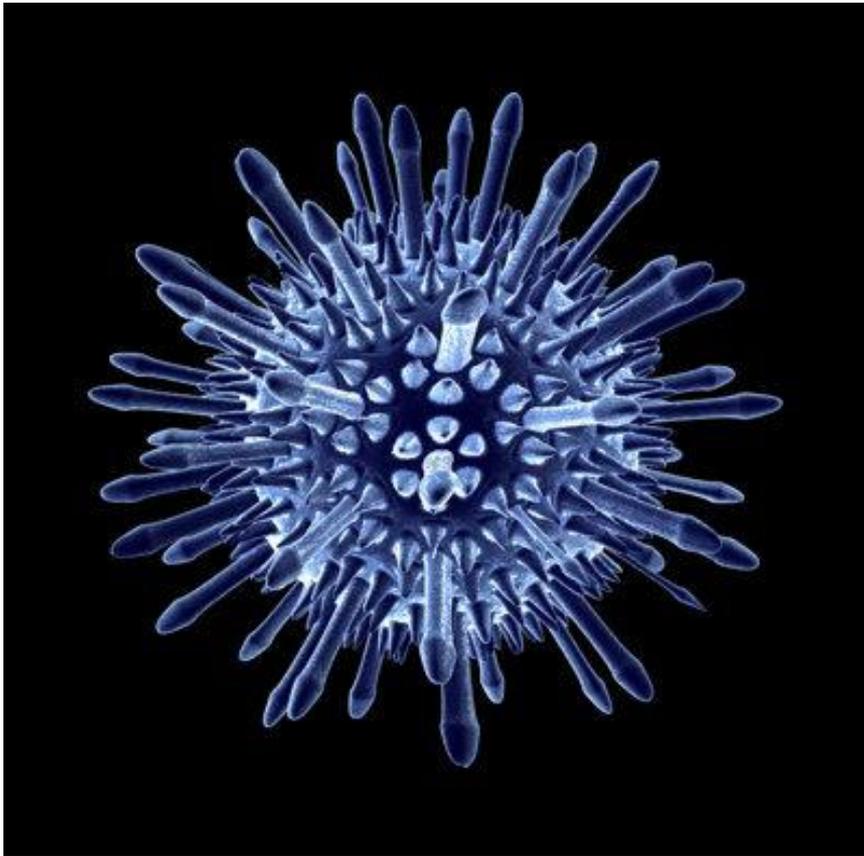


- Проникновение в клетку путём рецепторно-опосредованного эндоцитоза
- VP4 разрывает мембрану эндосомы, VP7 деградирует на субъединицы
- РНК-зависимая РНК-полимераза создаёт иРНК копии вирусной РНК и белков вируса
- Вокруг ядра формируется «вироплазма» белками NSP5 и NSP2, в которой аккумулируются вирусные белки и копии вирусной РНК, там же происходит сборка вируса
- Вирусные частицы мигрируют в эндоплазматическую сеть, где покрываются внешними белками, затем покидают клетку

Ротавирусы, профилактика

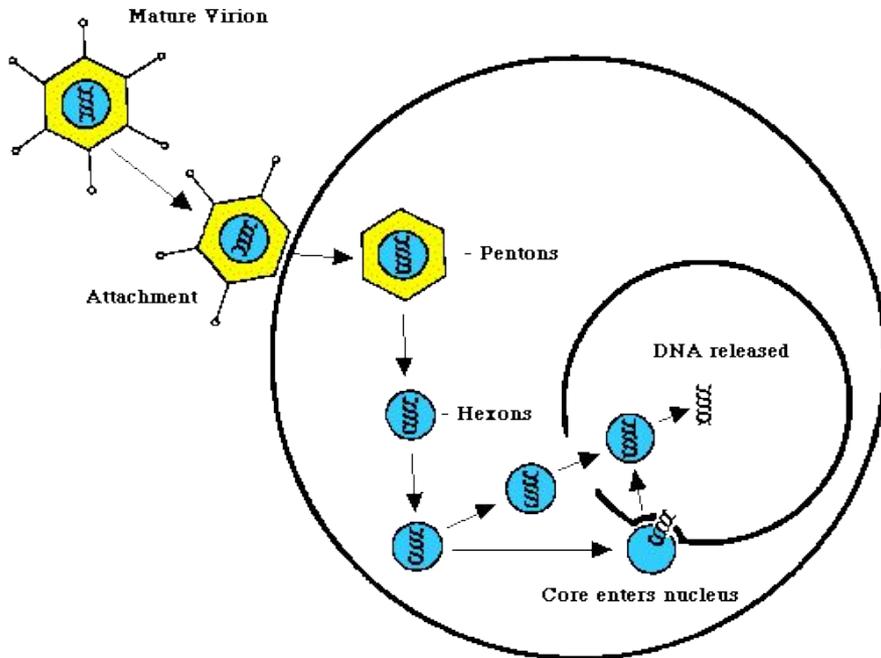
- Живая, рекомбинантная вакцина, состоящая из бычьего ротавирусного штамма WC3, содержащего на поверхности белки G1-4 и P1A ротавирусов, вызывающих заболевания у людей. (Выпущена в 2006 году)
- Применение вакцины снижает число ротавирусных гастроэнтеритов на 98% в первый год, на 71-74% во второй год после назначения
- Живая ослабленная моновалентная вакцина, содержащая G1P8 штамм ротавируса человека (выпущена в 2008 году).
- Вакцина действует в течение 2-х лет после назначения, снижая число случаев тяжёлого течения на 90%, число гастроэнтеритов ротавирусной этиологии любого течения на 79%

Adenoviridae



- Семейство – Adenoviridae
Род – Mastadenovirus
Подгруппа F, серотипы 40/41
- Форма икосаэдра
- dsDNA линейная
- ДНК-зависимая РНК-полимераза
- Комплементсвязывающие Аг (А, В, С и Р)
- Чаще у детей
- Гастроэнтерит, воспаление мезентериальных лимфатических узлов, гепатит, аппендицит, кишечная непроходимость
- Тенденция к более длительному течению инфекции, чем при других вирусных гастроэнтеритах (8-12 дней)
- Инфекция самолимитирующаяся, лечение симптоматическое

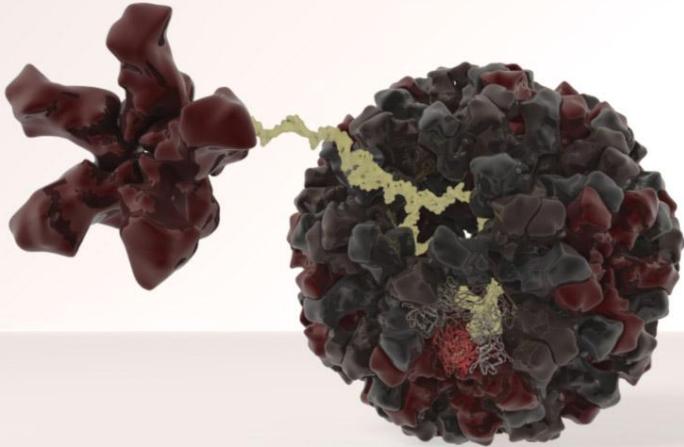
Аденовирус, репликация



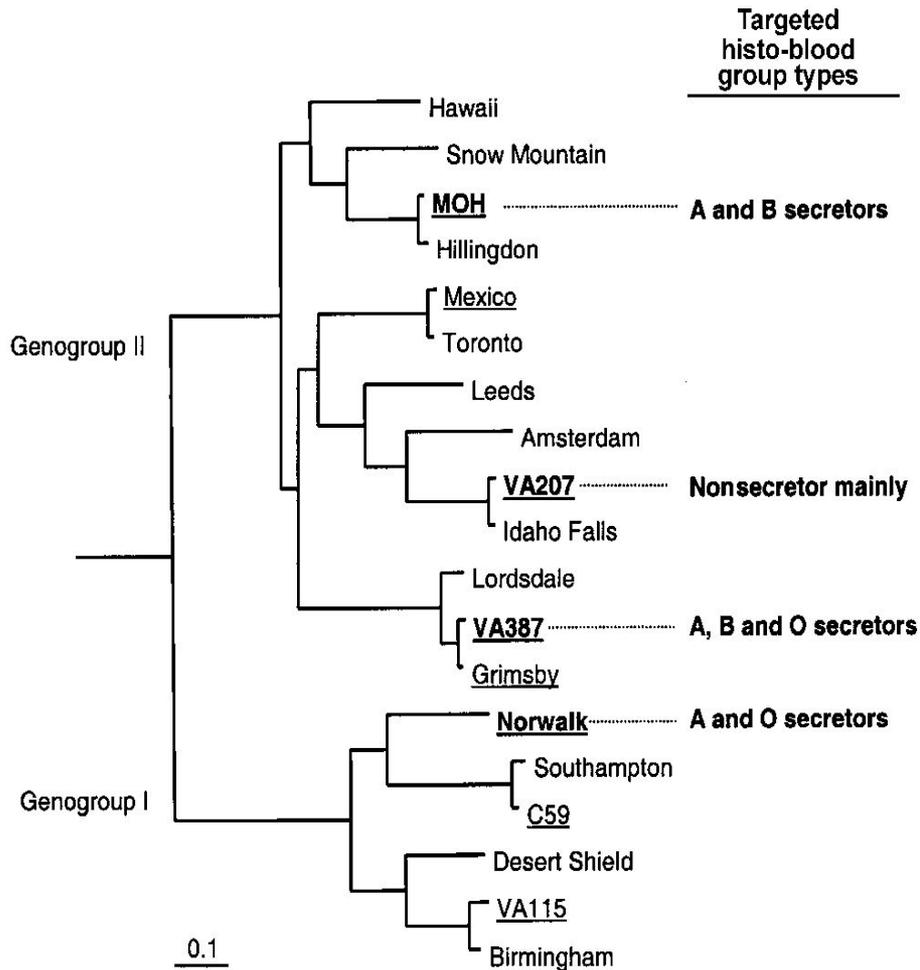
- Прикрепление фибрами к специфическим рецепторам, содержащим сиаловые кислоты, рецепторам гистосовместимости, α 5-интегрин – ко-рецептор
- Эндоцитоз
- Высвобождение вируса из эндосомы, диссоциация участков капсида
- Посредством микротрубочек, вирус транспортируется к ядерной поре, через которую вирусная ДНК попадает в ядро, где связывается с гистонами
- Синтез вирусной ДНК с использованием синтетического аппарата клетки-хозяина, в ядре клетки
- На ранней стадии синтезируются белки вируса и продукты, необходимые для репликации вирусной ДНК, белки ранней стадии блокируют апоптоз и активность интерферона, экспрессию и транслокацию рецепторов гистосовместимости 1-го типа, активируют вирусную ДНК-полимеразу, нарушают экспрессию белков, необходимых для синтеза ДНК клетки
- Затем, происходит репликация вирусной ДНК
- На поздней стадии синтезируются структурные белки, необходимые для формирования вирусной оболочки
- После сборки вирус покидает клетку, вызывая её лизис

Noroviruses

- Семейство - Caliciviridae
- (+)ssRNA, несегментированная
- РНК-зависимая РНК-полимераза
- Репликация вируса остаётся малоизученной, поскольку не удаётся культивировать вирус в клеточных линиях
- Инфекция самолимитирующаяся, лечение симптоматическое
- Специфическая профилактика разрабатывается



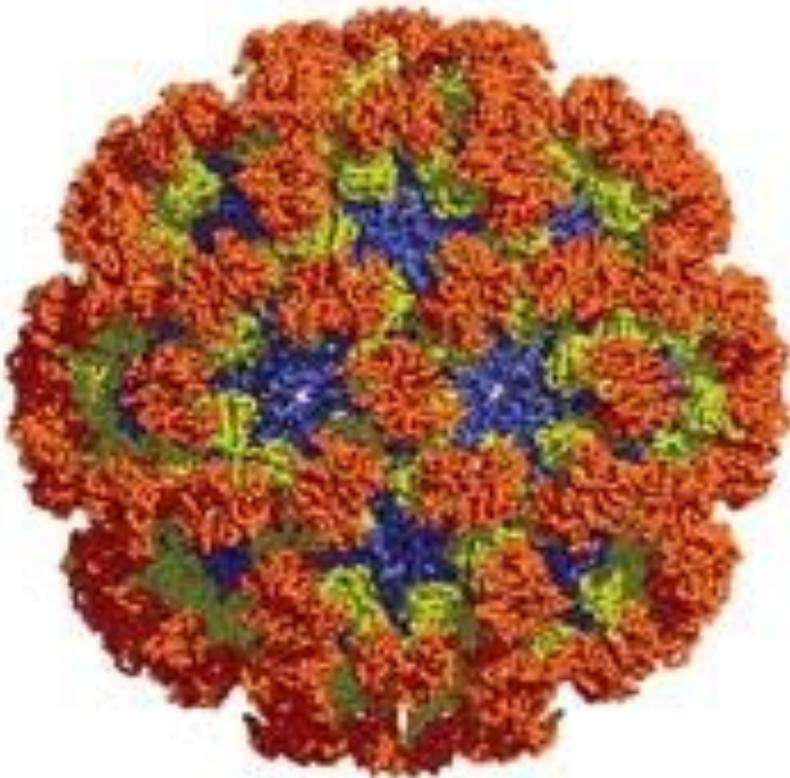
Noroviruses



- Группа вирусов, известных ранее как «Норфолк-подобные» вирусы (вирусные частицы)
- На сегодняшний день 29 генетических кластеров разделены на 5 генетических групп G I–V, из них человека поражают GI и GII
- Вирусы, используют для прикрепления олигосахариды, содержащие антигенные эпитопы системы АВ0 и Льюис, на клетках кишечного эпителия
- Антигены системы АВ0 у 85% людей секретируются в биологические жидкости, норовирусы способны прикрепляться к этим антигенам, в частности в слюне
- В июне 2010г, опубликовано исследование, позволяющее предположить триггерную роль вируса в развитии болезни Крона

Sapovirus

- Семейство - Caliciviridae
- (+)ssRNA
- Генетические группы, вызывающие гастроэнтериты у людей GI, GII, GIV, GV
- Поражает клетки кишечного эпителия
- Репликация изучена плохо
- Лечение симптоматическое
- Специфической профилактики нет



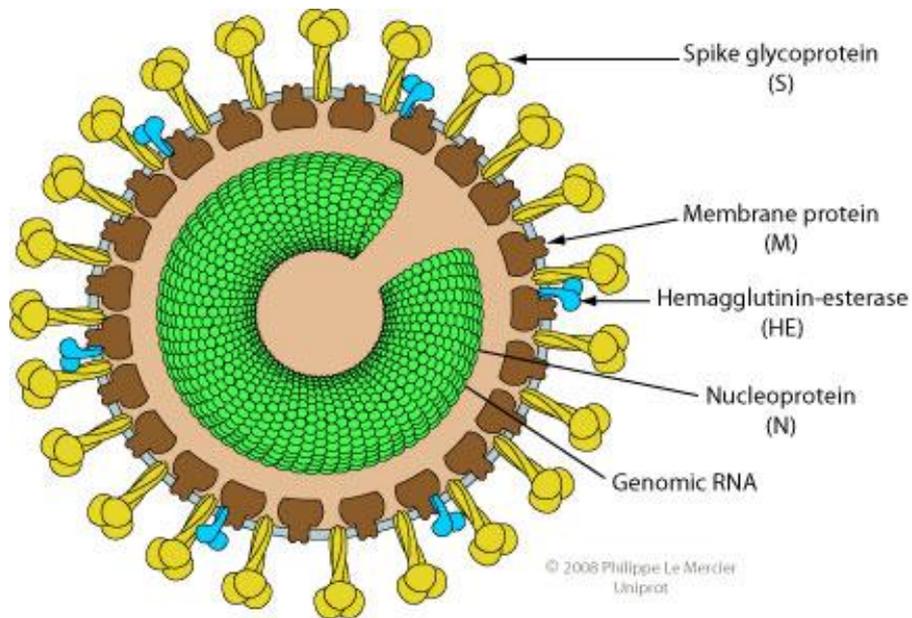
Human Astrovirus



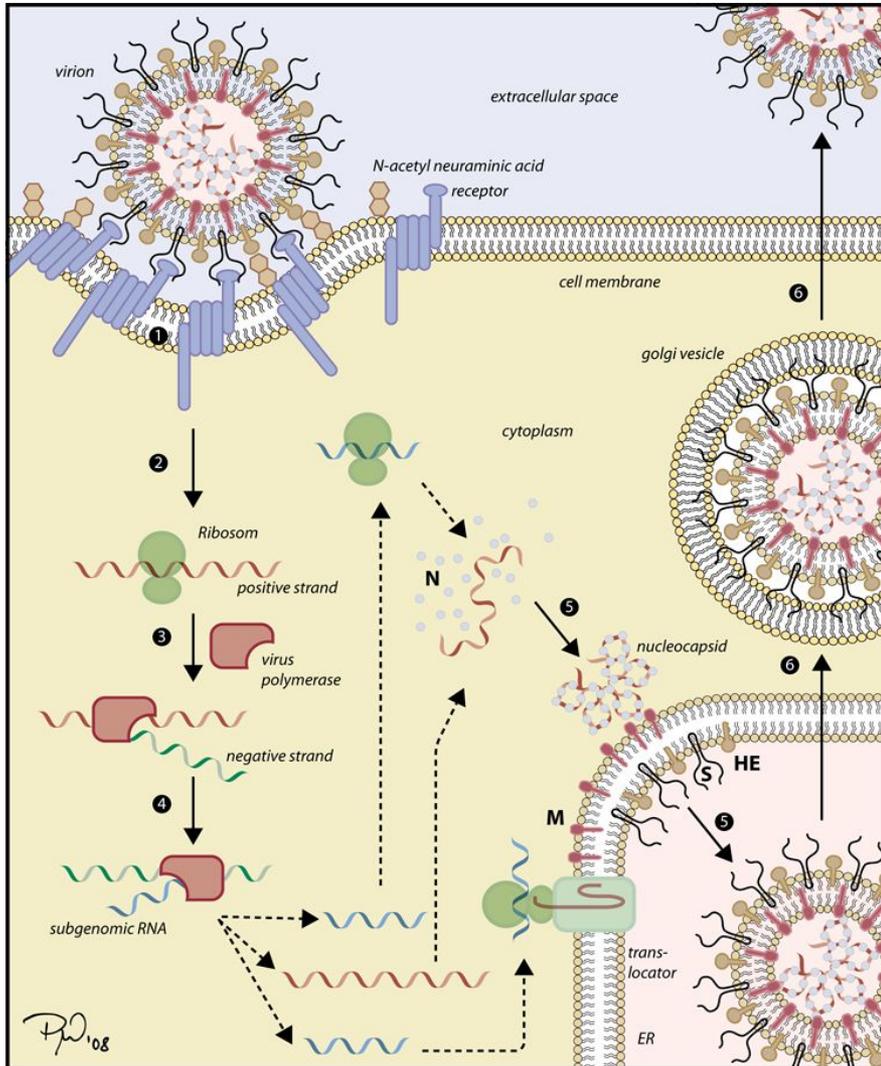
- Семейство – Astroviridae
Род – Mamastrovirus
Вид - Human Astrovirus
- (+)ssRNA
- Икосаэдрическая симметрия капсида
- Репликация происходит в цитоплазме, где синтезируется полипротеин, который затем разделяется на структурные и неструктурные белки
- Преимущественно у детей
- Инфекция самолимитирующаяся, лечение симптоматическое
- Специфической профилактики нет

Human torovirus (Coronaviridae)

- Семейство – Coronaviridae
Подсемейство – Torovirinae
Род – Torovirus
Вид - Human torovirus
- (+)ssRNA
- Спиральный тип организации капсида, суперкапсид
- Белки :
 - S (spike) шип
 - E (envelope) оболочка
 - M (membrane) мембрана
 - N (nucleocapsid) нуклеокапсид
 - HE (hemagglutinin enterase)
гемагглютинин энтереза
- Некротический энтероколит новорожденных
- Лечение симптоматическое, специфической профилактики нет



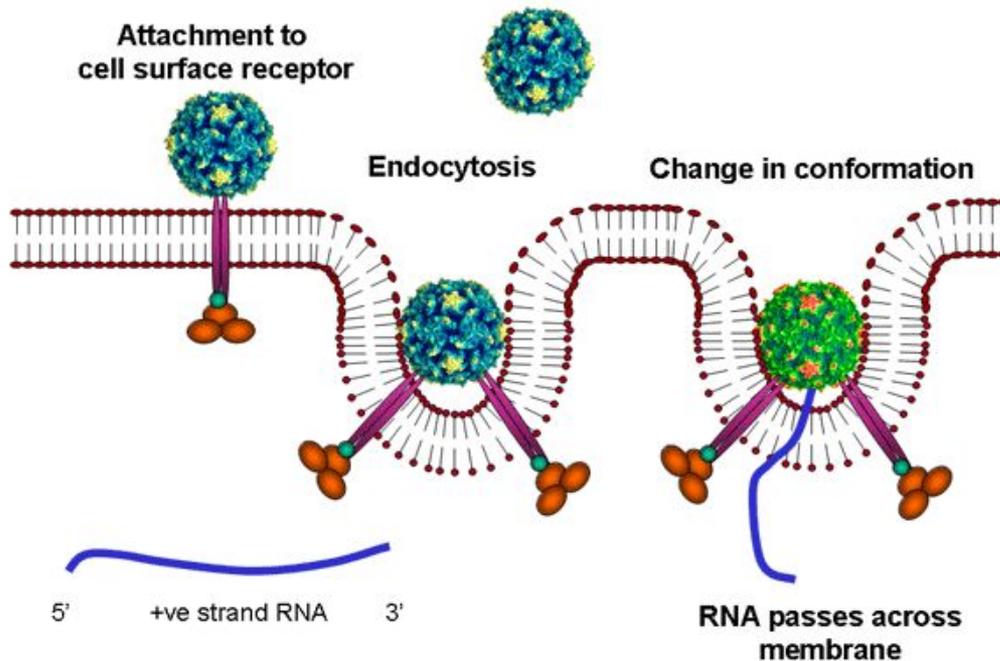
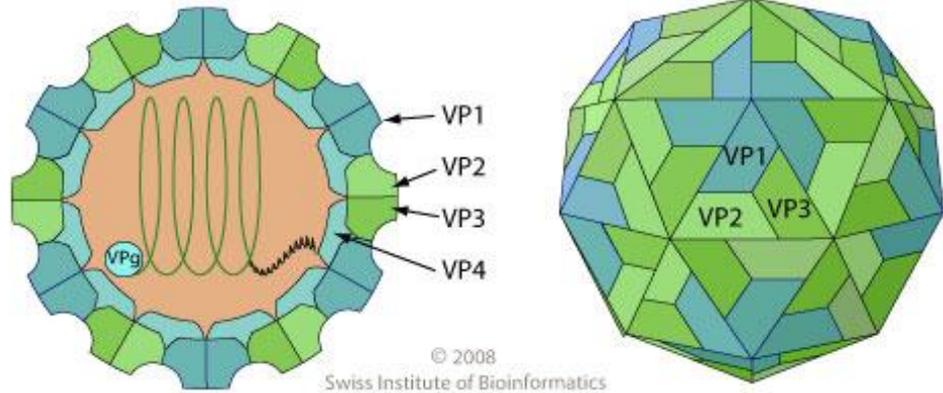
Коронавирус, репликация



- S белок прикрепляется к металлопротеазе и аминопептидазе, HE – к н-ацетилнейраминовой кислоте, которая служит ко-рецептором
- Проникновение в клетку путём эндоцитоза или слияния мембран
- Репликация происходит в цитоплазме
- Первой синтезируется репликаза, которая позволяет использовать для репликации клеточный аппарат (гнездная транскрипция)
- Репликация вирусной РНК и синтез длинного полипротеина, который затем разделяется протеазой, являющейся неструктурным белком вируса
- Сборка вирионов происходит на мембране эндоплазматической сети с почкованием в цитоплазматические вакуоли, откуда вирусные частицы по каналам эндоплазматической сети попадают на наружную поверхность клетки

Picornaviridae

- (+)ssRNA
- Икосаэдрическая форма капсида
- РНК-зависимая РНК-полимераза
- Белок VP4 отвечает за высвобождение вирусной РНК из белков капсида, активируется после прикрепления вируса к клетке



Adapted from S.J. Flint et al. Principles of Virology (2004)
Virus structure: J.Y. Sgro

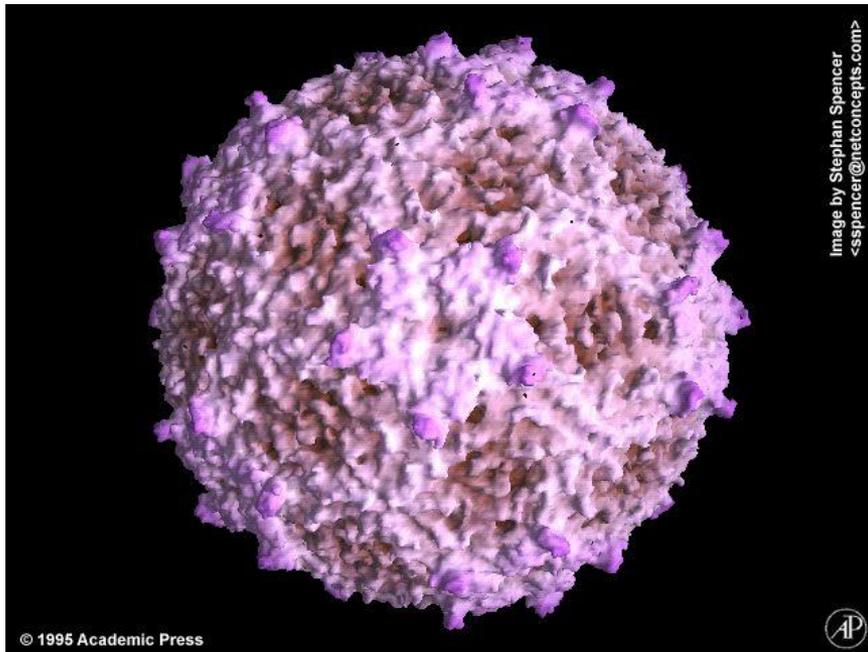
Вирусная РНК прикрепляется к рибосомам клетки, происходит синтез полипротеина, в котором есть участки с протеолитической активностью (цистеиновые протеазы)

Полипротеин разделяется на белки предшественники (P1, P2, P3)

P1 разделяется на VP0, VP1 и VP3, а так же L (leader) белок, функция которого не известна

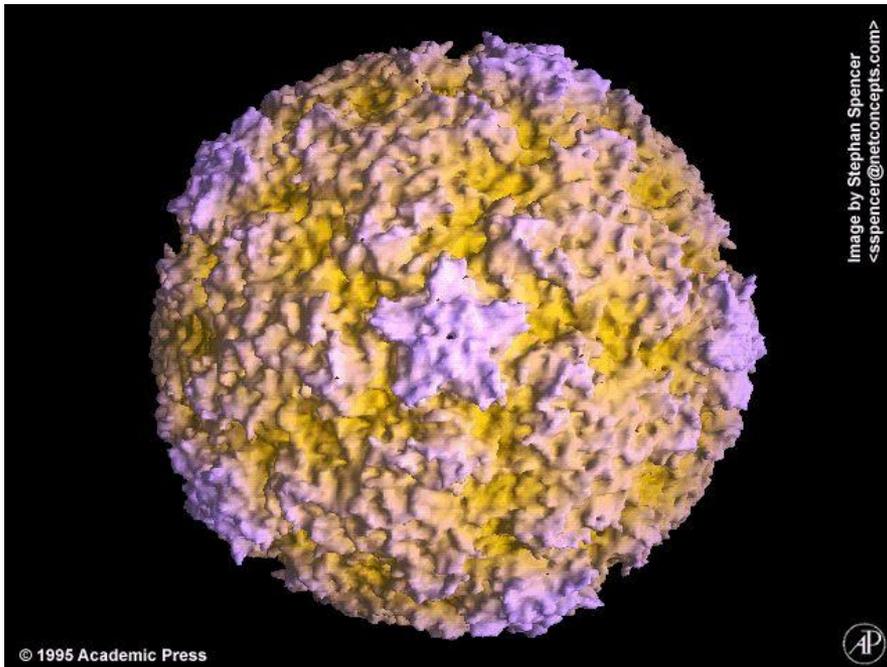
VP0 формирует структурные белки VP2 и VP4

Human Parechovirus (HPeV)



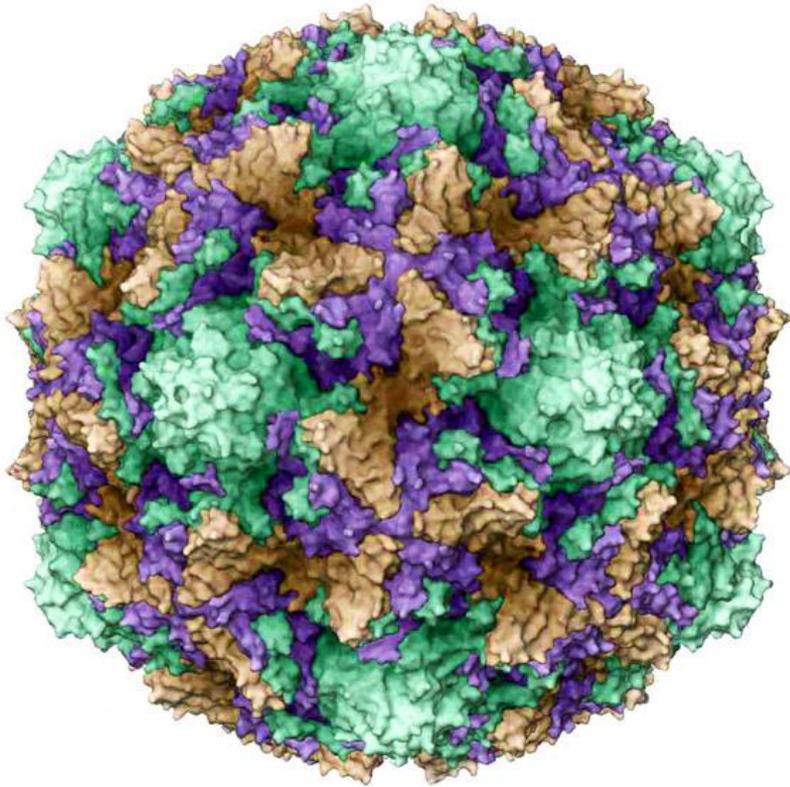
- Семейство – Picornaviridae
- (+)ssRNA
- **Икосаэдрческая** форма капсида
- HPeV-1 (ранее echovirus 22)
- HPeV-2 (ранее echovirus 23)
- HPeV-3 – выделен относительно недавно
- Во время репликации не подавляют синтез белков клетки
- Преимущественно болеют дети
- Специфической противовирусной терапии нет

Kobuvirus



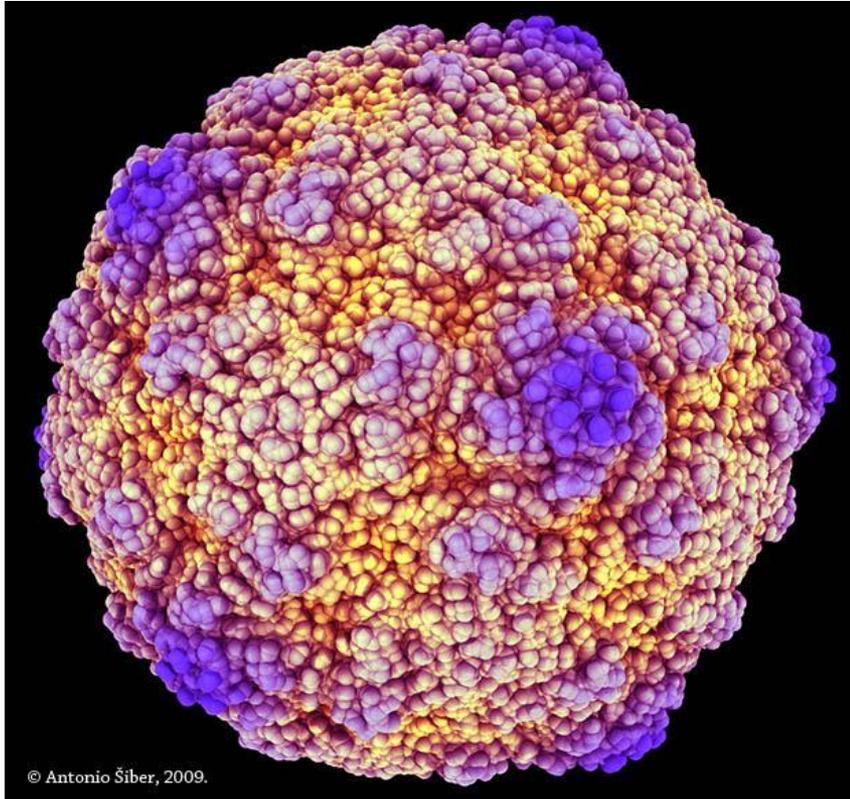
- Семейство – Picornaviridae
- Род – Kobuvirus
 - Вид - Aichi virus
- (+)ssRNA
- Икосаэдрическая форма капсида
- Инфицирование ассоциировано с употреблением устриц
- Протекает относительно благоприятно
- Специфической противовирусной терапии нет

Coxsackie A virus, Coxsackie B virus



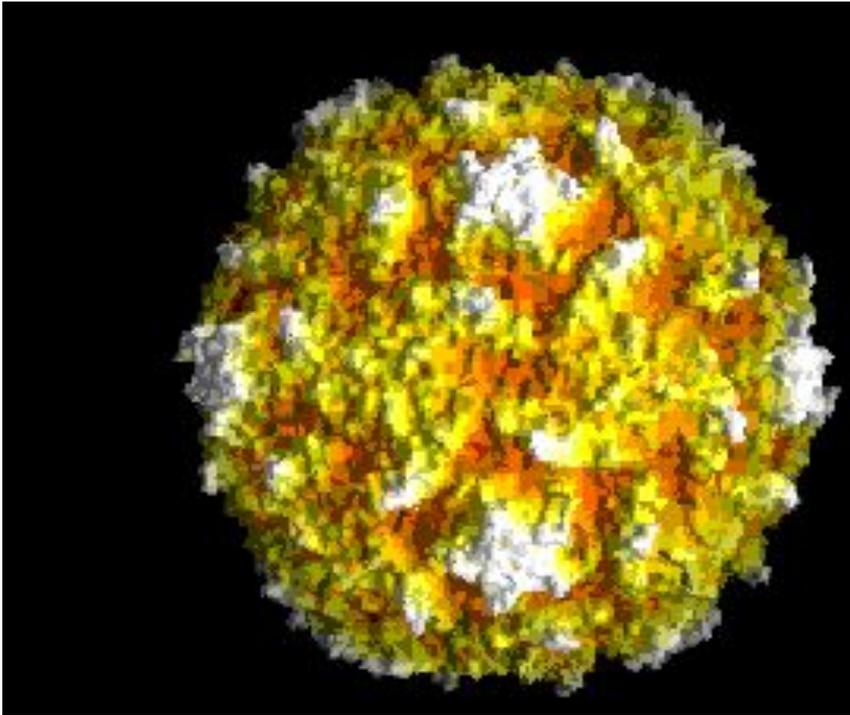
- Семейство – Picornaviridae
- (+)ssRNA
- Икосаэдрическая форма капсида
- Coxsackie A (1-22, 24)
- Coxsackie B (1-6)
- Coxsackie B поражает клетки печени. вызывая гепатит
- Чаще болеют дети, течение тяжёлое, с вовлечением нервной системы (энцефалит, менингит, постинфекционные параличи)

Echovirus



- Семейство – Picornaviridae
- (+)ssRNA
- Икосаэдрическая симметрия капсида
- Характерна транзиторная вирусемия, вторично поражаются костный мозг, печень, селезёнка, ЦНС, лёгкие и сердце
- Течение от бессимптомного до тяжёлого
- Специфической противовирусной терапии нет
- Специфической противовирусной терапии нет

Poliovirus



- Семейство – Picornaviridae
- (+)ssRNA
- Икосаэдрическая форма капсида
- РНК-зависимая РНК-полимераза ($3D^{pol}$)
- Три серотипа PV1, PV2, PV3 различаются капсидными белками, определяющими иммуногенные свойства
- Прикрепляется к CD155 рецептору
- Поражает только человека
- Фекально-оральный механизм передачи
- Выживает в кислой среде желудка
- Очень быстро размножается, иммунный ответ запаздывает

Возбудители вирусных гепатитов

- Семейство – Picornaviridae
Род – Hepatovirus
Вид - Hepatitis A virus
- Семейство – Hepadnaviridae
Род – Orthohepadnavirus
Вид - Hepatitis B virus
- Семейство – Hepadnaviridae
Род - Hepatitis E virus
- Семейство – не классифицировано
Род – Deltavirus
Вид - Hepatitis delta virus
- Семейство - Flaviviridae
Род - Hepacivirus
Вид - Hepatitis C virus

Род - не классифицирован
Вид - GB virus C

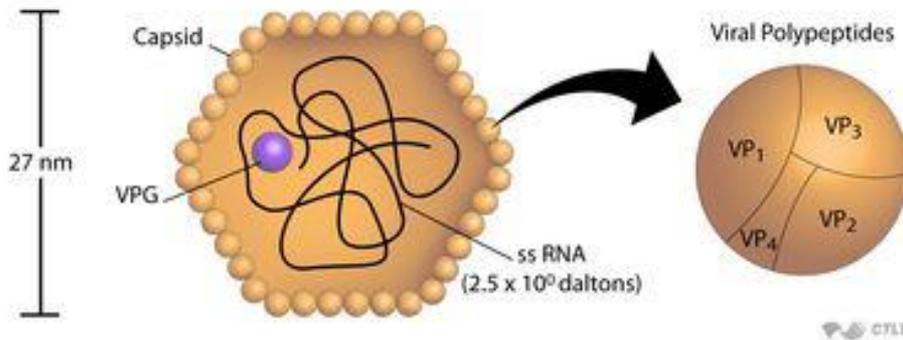
Возбудители вирусных гепатитов

Вирус	A	B	C	D	E	G
Геном	(+)ssRNA	dsDNA	(+)ssRNA	(-)ssRNA	(+)ssRNA	(+)ssRNA
Суперкапсид	Нет	Да	Да	Да	Нет	Да
Механизм передачи	Фекально-оральный	Парентеральный	Парентеральный	Парентеральный	Фекально-оральный	Парентеральный
Хроническая инфекция	Нет	Да	Да	Да	Нет	Да
Канцерогенез	Нет	Гепато - клеточная карцинома			Нет	?
Цирроз	Нет	Да	Да	Да	Нет	?

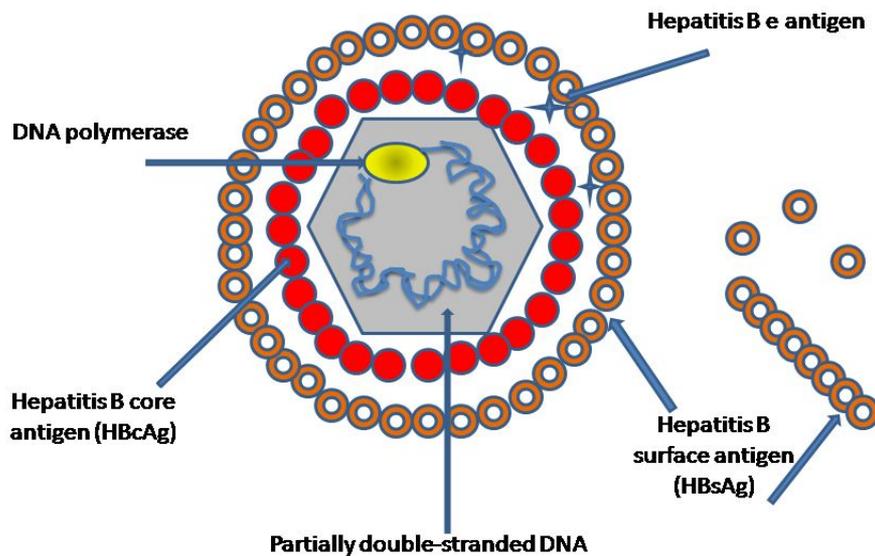
Hepatitis A virus

- (+)ssRNA
- Икосаэдрическая форма капсида
- РНК-зависимая РНК-полимераза
- После попадания в ЖКТ, вирус проникает в кровь, с которой переносится в печень
- Репликация в гепатоцитах и клетках Купфера (тканевые макрофаги печени)
- Для начала трансляции необходим интактный эукариотический фактор инициализации (eIF4G)
- Не нарушает синтез белков клетки, используя её синтетический аппарат
- Вирус - прямой цитотоксичности нет, симптомы обусловлены иммунным ответом
- Вирионы секретируются в желчь, попадая с ней в испражнения
- Инфекция самолимитирующаяся, лечение симптоматическое
- Профилактика – инактивированная вакцина

Hepatitis A Virus - Picornavirus



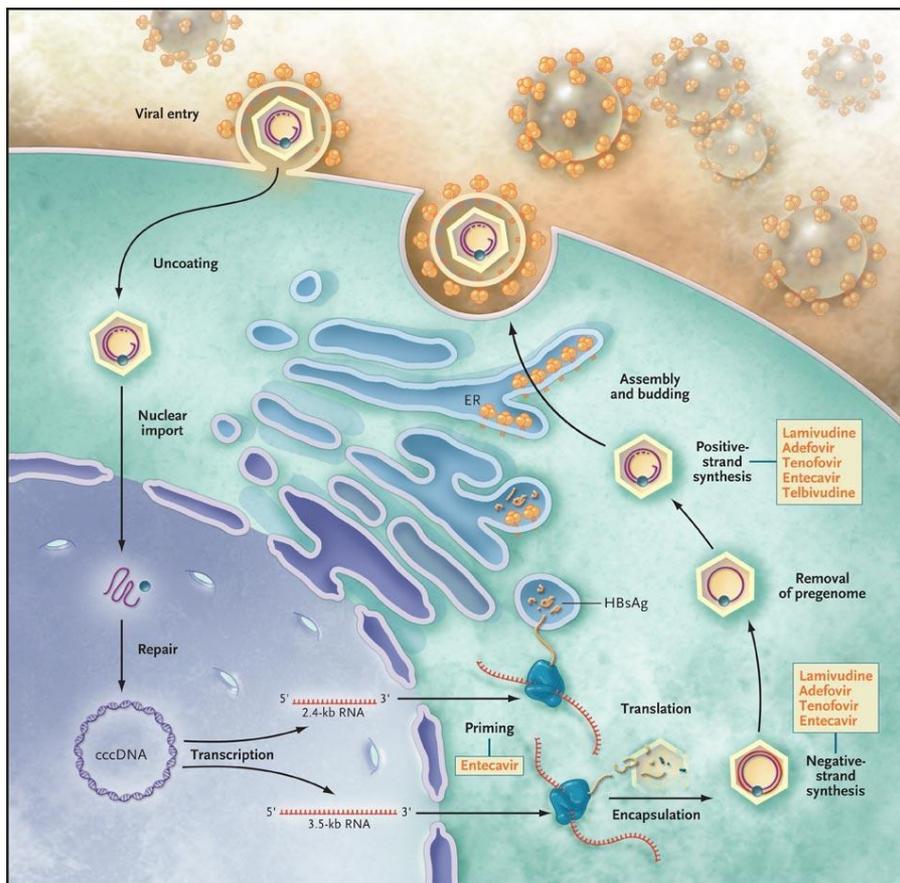
Hepatitis B virus



- Частично dsDNA (незавершённая (+) цепь), кольцевая
- Икосаэдрическая форма капсида
- РНК-зависимая ДНК-полимераза (обратная транскриптаза, ревертаза)
- Суперкапсид
- В суперкапсид встроены белки отвечающие за прикрепление к клетке
- HBsAg (surface – поверхность)
- HBcAg (core – ядро)
- HBeAg (early – ранний), рано появляется в крови, можно определить в острой фазе
- 4 подтипа (adr, adw, ayr, ayw)
- 8 генотипов (A-H)

HBV, репликация

- После прикрепления к рецептору на клетке (?) вирусная оболочка сливается с клеточной мембраной
- Капсид диссоциирует, ДНК-полимераза достраивает геном
- ДНК переносится в ядро, где взаимодействует с гистонами
- Транскрипция с участием клеточной РНК-полимеразы II, с образованием иРНК
- ДНК вируса не встраивается в геном клетки, существуя независимо в виде кольцевой эписомы
- иРНК переносятся в цитоплазму, где на клеточных рибосомах происходит трансляция вирусных белков
- Сборка капсидных белков вокруг (+)РНК
- Внутри капсида происходит транскрипция РНК с участием ДНК-полимеразы, с образованием (-) цепочки ДНК, РНК деградирует под влиянием рибонуклеазы
- Во время нахождения в комплексе Гольджи, происходит транскрипция участка (-) цепочки ДНК с образованием участка(+) цепочки ДНК, там же вирус приобретает HBsAg
- Вирус покидает клетку в оболочке, состоящей из билипидного слоя мембраны клетки
- Вирусные частицы, содержащие РНК или ДНК на разной стадии репликации обнаруживаются в крови, это позволяет предположить, что репликация нуклеиновых кислот не связана однозначно с выходом из клетки
- Так же, в крови присутствуют «пустые» оболочки, состоящие из белков погружённых в билипидную мембрану, постоянно выделяются инфицированной



HBV, лечение

Анти – HBV иммуноглобулин

- показал свою эффективность при применении в ранние сроки после инфицирования
- Вводится новорожденным от HBsAg – позитивных матерей

Интерферон $\alpha 2b$

Пегилированный интерферон $\alpha 2b$ (Рекомбинантный интерферон α , соединённый с полиэтиленгликолем)

- Подавление белкового синтеза в клетке, разрушает фактор инициации синтеза белка с матричной РНК
- Иницирует синтез РНКаз

Ламивудин

- Нуклеотидный аналог, ингибитор обратной транскриптазы

Телбивудин

- Аналог тимедина, L-изомер, ингибитор обратной транскриптазы

Энтекавир

- Аналог гуанина, ингибитор обратной транскриптазы

HBV, профилактика

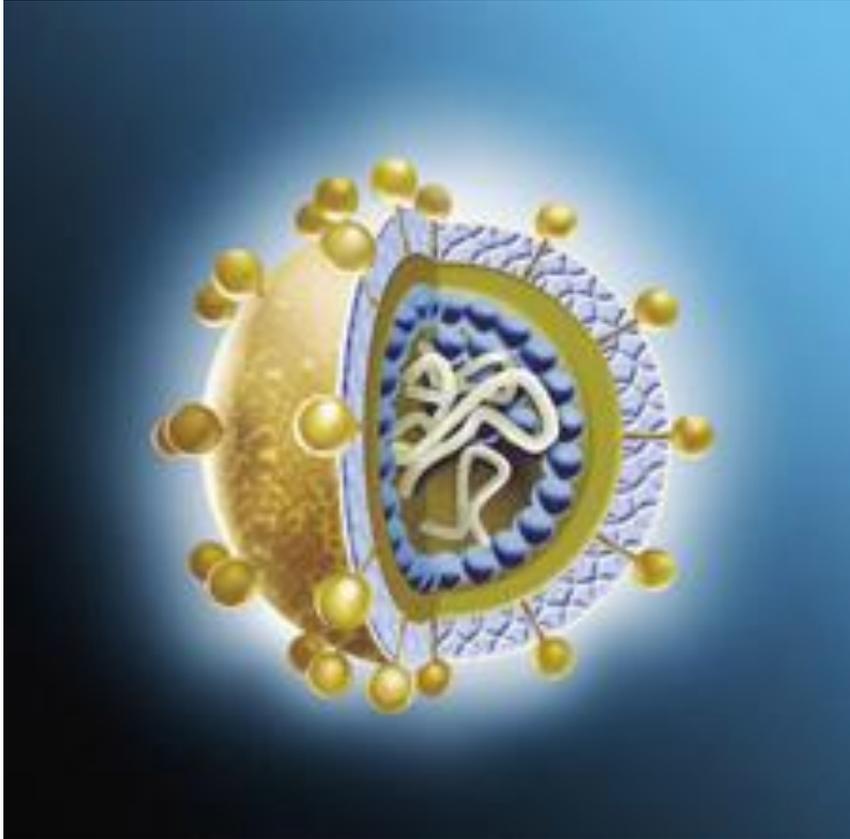
Вакцина

- Рекомбинантная, субъединичная
- Изготавливается путём заражения сахаромидетов плазмидой, содержащей S ген, подтипа adw, кодирующий HBsAg

Реактивация

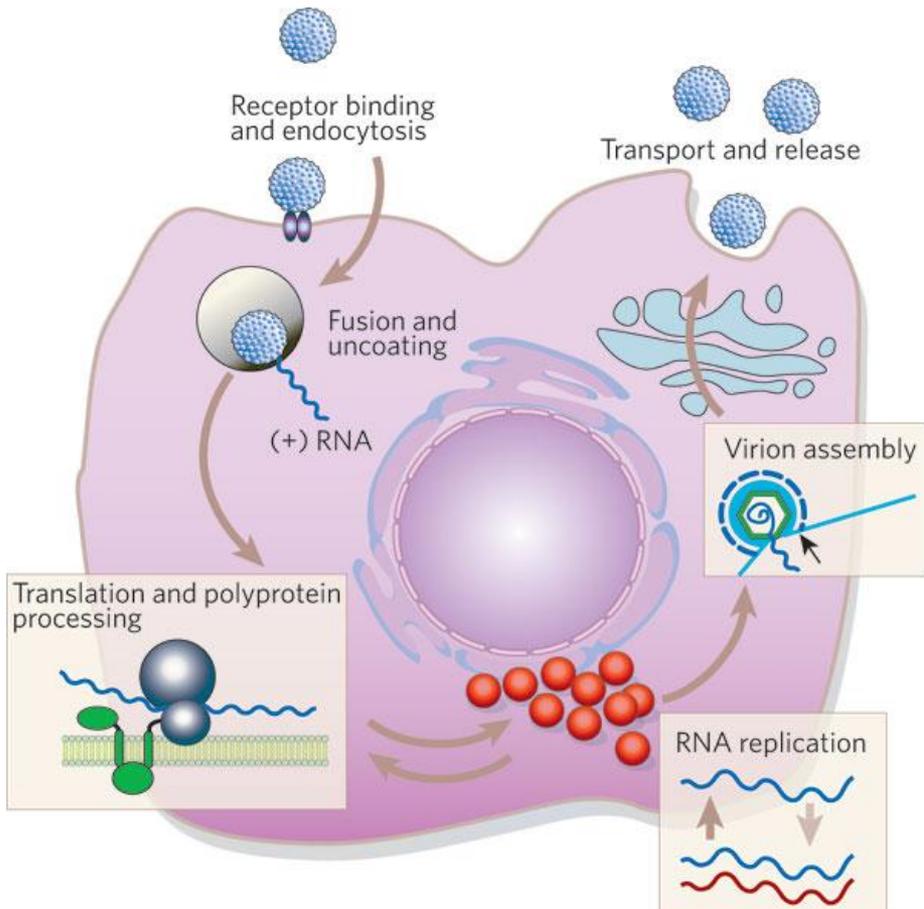
- Приблизительно половина инфицированных сталкивается с реактивацией вируса
- Чаще реактивация происходит у пациентов на фоне снижения иммунитета
- В настоящий момент, общепринятым, является мнение о высоком риске реактивации вируса у пациентов получающих химиотерапию. Считается, что этому способствует угнетение Т - лимфоцитов

Hepatitis C virus, Семейство - Flaviviridae



- (+)ssRNA
- Икосаэдральная форма капсида
- Суперкапсид, в который встроены гликопротеины E1 и E2
- РНК-зависимая РНК-полимераза
- 6 генотипов, каждый из которых разделён на подтипы (1a, 1b, 1c и т. д.), подтипы делятся на квазивиды, основываясь на гетерогенности вируса
- Темп мутирования вируса очень высок, что приводит к постоянному образованию новых вариантов, у одного человека, может одновременно присутствовать до миллиона квазивидов
- Сероконверсия наступает в период от 15 недель до 6-ти месяцев, в редких случаях не наступает вовсе
- Репликация в гепатоцитах и частично, в мононуклеарах периферической крови

НСV, репликация



- Проникновение в клетку путём рецепторно – опосредованного эндоцитоза (CD81, LDL)
- Модификация суперкапсида, капсида и их диссоциация
- Вирусная РНК транслируется на рибосомах клетки с образованием полипротеина, который затем разделяется клеточными и вирусными протеазами на 10 белков (3 структурных, 7 неструктурных)
- Неструктурные белки с геномной вирусной РНК составляют комплекс для репликации, который соединяется с переформированной цитоплазматической мембраной
- Репликаза использует (+)РНК, как шаблон для синтеза промежуточных (-)РНК цепей
- (-)РНК служит шаблоном для создания новой (+)РНК
- Сборка вириона, его секреция на мембрану и выход из клетки

НСV, лечение, профилактика

Пегилированный интерферон $\alpha 2a$

Пегилированный интерферон $\alpha 2b$

Рекомбинантный интерферон α , соединённый с полиэтиленгликолем

- Подавление белкового синтеза в клетке, разрушает фактор инициации синтеза белка с матричной РНК
- Иницирует синтез РНКаз

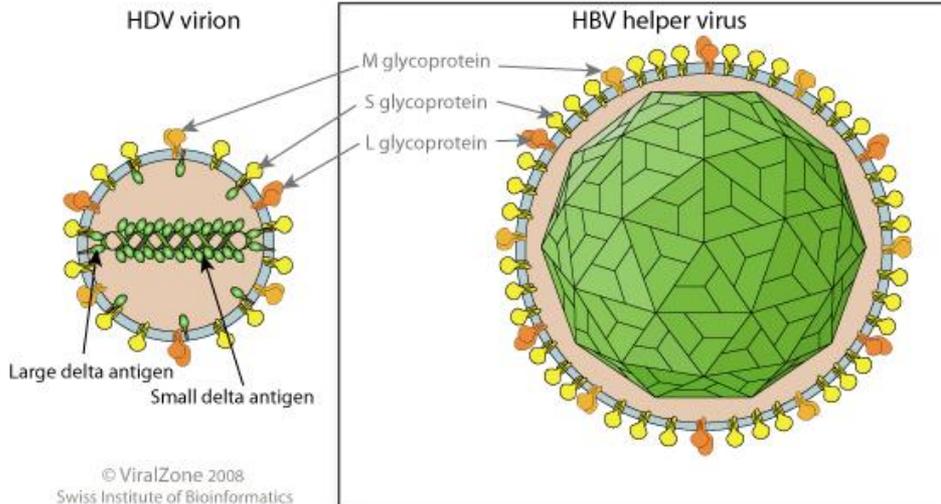
Рибавирин

Предшественник пуриновых оснований

- Встраивается в РНК как аналог аденина или гуанина, индуцируя мутации в вирусной РНК
- Ингибирует РНК-зависимую РНК-полимеразу
- В клетках превращается в моно- и трифосфат. Рибамидил-5'-монофосфат конкурентно ингибирует дегидрогеназу инозинмонофосфата и тормозит синтез вирусных РНК.

- В лечении хронического гепатита С, используется комбинация этих препаратов
- Длительность лечения зависит от генотипа вируса и уровня вирусной нагрузки
- 80% пациентов с генотипом 1 не отвечают на лечение
- При инфицировании другими генотипами, более чем в 50% случаев удаётся достичь элиминации вируса из организма
- Перенесённая/текущая инфекция вызванная одним генотипом, не защищает от инфицирования другим генотипом вируса
- Считается, при инфицировании двумя разными генотипами, один из них вытесняет другой
- Существует очень низкий процент (0.5-0.7% в год, от числа всех инфицированных), у которых элиминация вируса происходит самостоятельно
- Специфической противовирусной

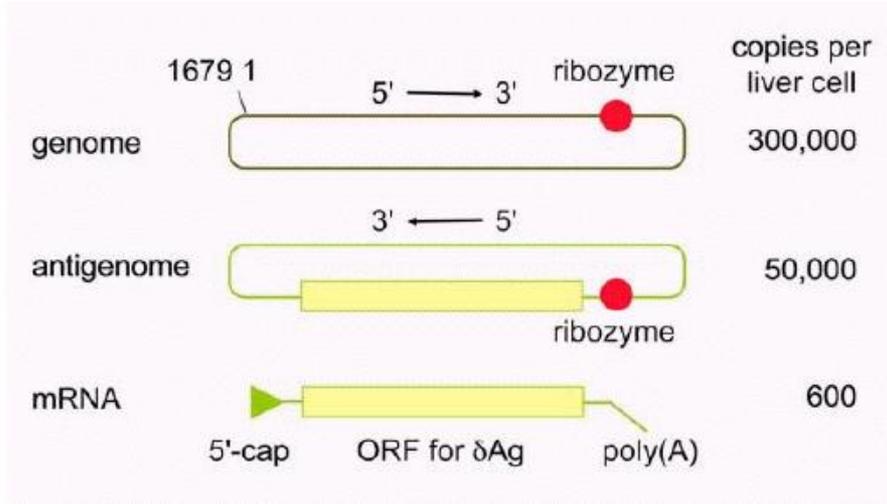
Hepatitis delta virus



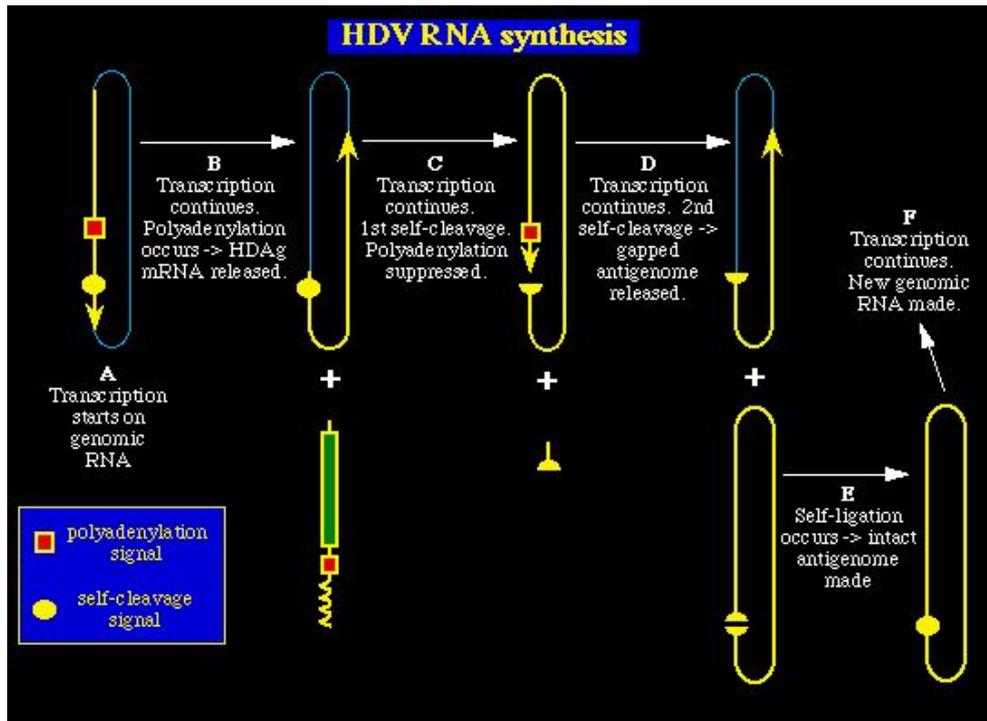
- Вирус – сателлит, по структуре близок к вириодам (вирусам растений)
- (-)ssRNA, циркулярная
- Оболочку вирус получает от HBV
- Рибозим (не кодирующий участок РНК, обладает каталитической активностью)
- 3 генотипа
- Антигены:
 - LδAg
 - SδAg

HDV, репликация

- Прикрепление вируса к рецептору на клетке, в которой находится HBV
- Вирусная оболочка сливается с клеточной мембраной, рибонуклеокапсид высвобождается в цитоплазму и мигрирует в ядро
- Диссоциация капсида
- Транскрипция генома с использованием РНК-полимеразы II клетки
- Образование 2-х типов РНК – циркулярной (+) РНК (антигеномной), и более короткой полиаденилированной, линейной РНК
- (+)РНК (антигеномная) используется как шаблон для новой геномной РНК
- Линейная РНК транспортируется в цитоплазму, где транскрибируется с образованием HDAg.
- HDV единственный вирус с (-)РНК, поражающий человека, который связывает вместе транскрипцию антигеномной и иРНК, для инициации транскрипции обеих РНК используется один сигнал инициации



HDV, репликация



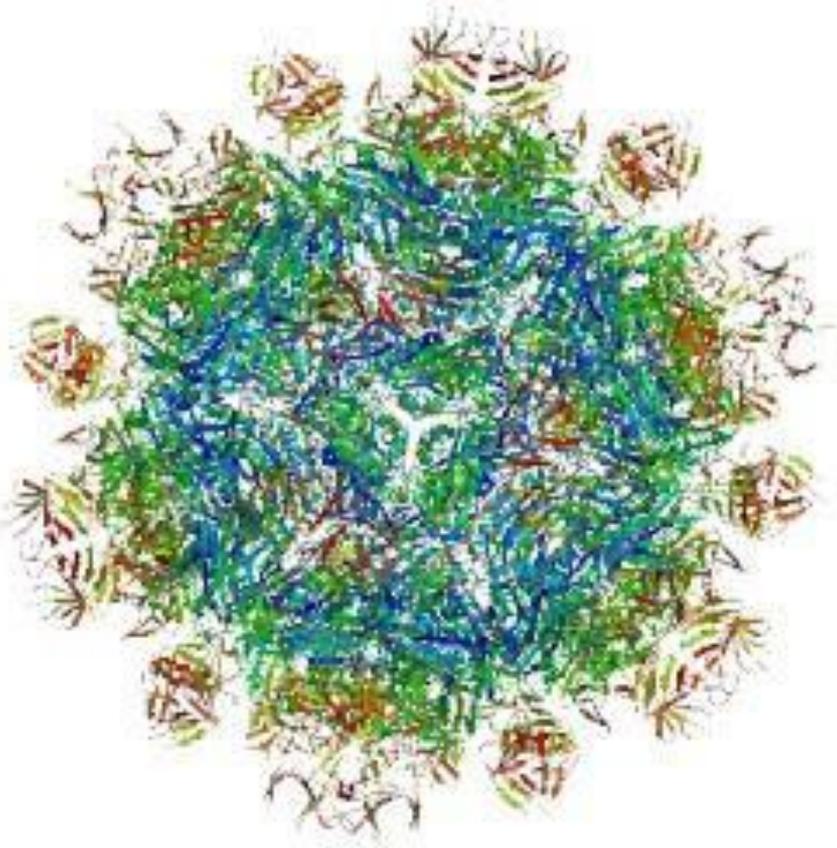
- На первом этапе, транскрипция начинается и продолжается через полиаденилированный участок, и участок самоочищения
- Полиаденилированный участок, при транскрипции образует мРНК
- Антигеномная РНК проходит участок самоочищения, транскрипция продолжается с образованием геномной РНК, полиаденилирование в этот период супрессировано
- Процесс самоочищения препятствует деградации транскрибированного участка
- После транскрипции геномной РНК, происходит второе самоочищение, образуется новая антигеномная РНК
- Антигеномная РНК после самолигирования, с образованием циркулярного шаблона для геномной РНК
- Вирус снова использует ДНК-полимеразу II для новой транскрипции генома
- Для сборки капсида используются белки HBV (HBsAg)

HDV, лечение, профилактика

Вирус гепатита D – ко-инфекция, лечение предусматривает элиминацию из организма вируса гепатита В

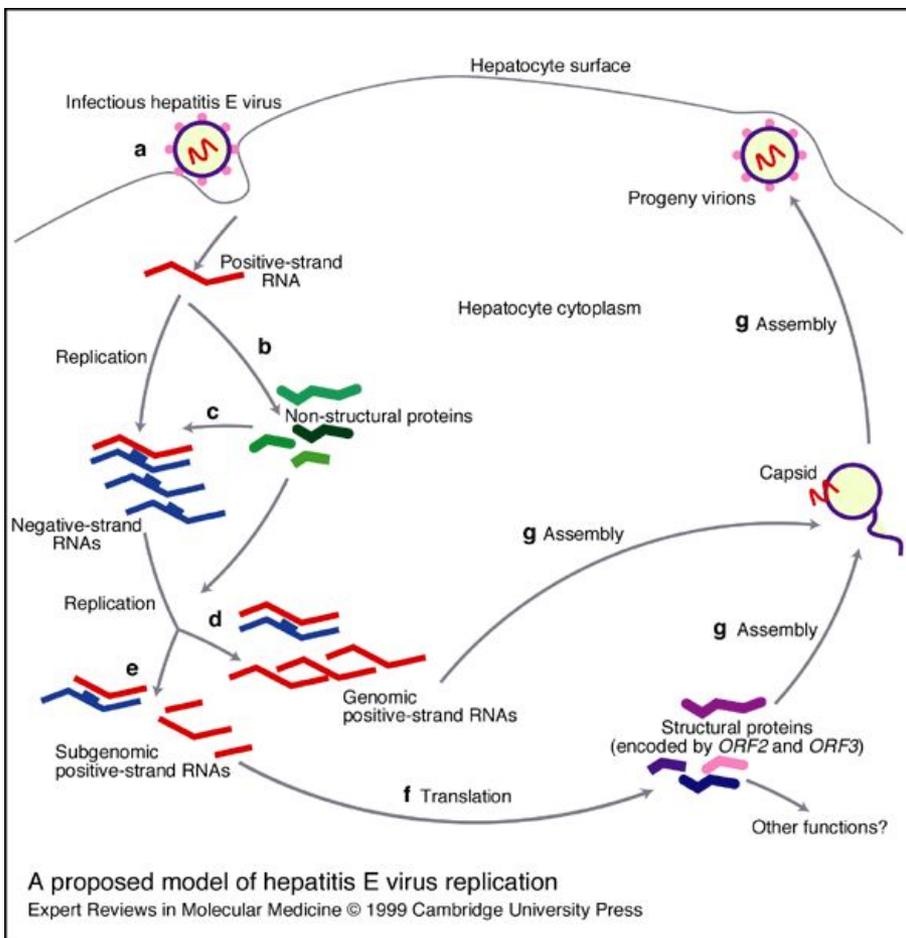
Профилактика – вакцина против гепатита В

Hepatitis E virus, Семейство – Hepeviridae



- (+)ssRNA
- Икосаэдрическая форма капсида
- 4 генотипа
- P1, 3 – вероятно, формируют каналы в мембране клетки
- P2 – «шипы»
- Каждый домен, потенциально обладает сайтом для прикрепления полисахарида, который может выступить в качестве рецептора
- Прикрепление сахара к P1, возможно, ведёт к диссоциации капсида и проникновению в клетку
- Вирус - опосредованная цитотоксичность не определена
- Инфицирование во время беременности, с большей вероятностью, может привести к развитию фульминантной (молниеносной) печёночной недостаточности; смертность среди беременных составляет 20%
- Инфекция самолимитирующаяся, лечение симптоматическое
- Специфическая профилактика разрабатывается

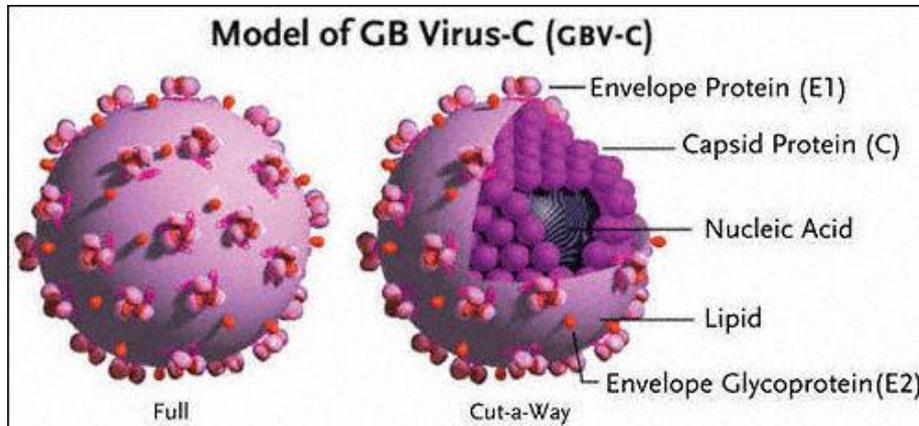
HEV, репликация



- Модель основана на гомологии доменов HEV и других (+)ssRNA вирусов
- После прикрепления к неустановленному рецептору на поверхности гепатоцита, HEV проникает в клетку и высвобождается из капсида (механизм не изучен)
- РНК транслируется в неструктурный полипротеин, который разделяется на функциональные участки, среди которых – метилтрансфераза, протеаза, геликаза и репликаза
- Репликаза использует (+) РНК, как шаблон для синтеза промежуточных (-) РНК цепей
- Предполагается, что синтезируются 2 класса (+) РНК – геномная и субгеномная
- Субгеномная РНК транслируются с образованием рORF2 (открытая рамка чтения белков) вирусные структурные белки кодируются *ORF2* (возможно рORF3 кодируется *ORF3*)
- Субъединицы структурных белков собираются в капсид, в который заключена геномная (+)РНК
- *ORF2*- и *ORF3*-кодируемые белки могут

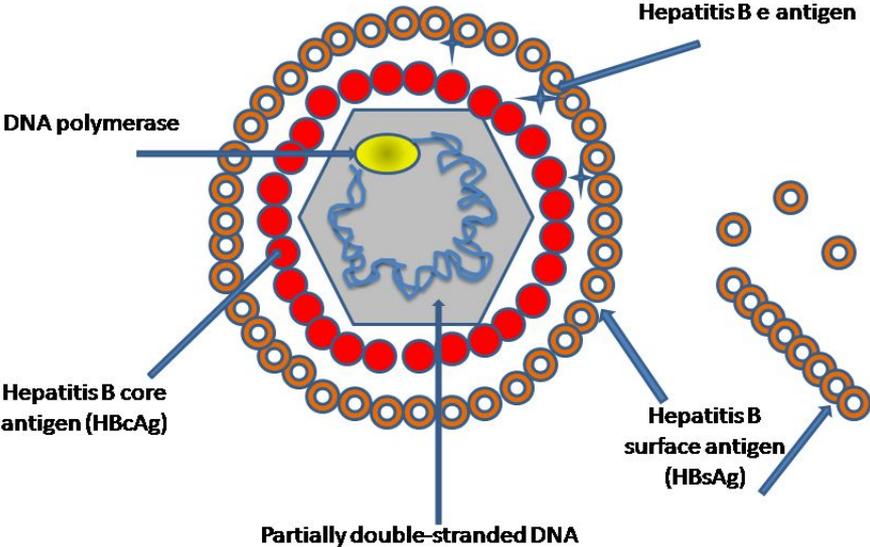
GB virus C

- Семейство - Flaviviridae
- (+)ssRNA
- Белки суперкапсида:
 - E1
 - Гликопротеин E2
- Выделен в 1966 году от хирурга G. Barker (отсюда название вируса GB)
- Идентифицирован в 1995г.
- Другие вирусы этой группы GB virus A, GB virus B поражают обезьян
- После заражения вирусемия сохраняется в течение нескольких лет
- Широко распространён
- У ВИЧ-инфицированных, ко-инфекция GBV-C, улучшает прогноз

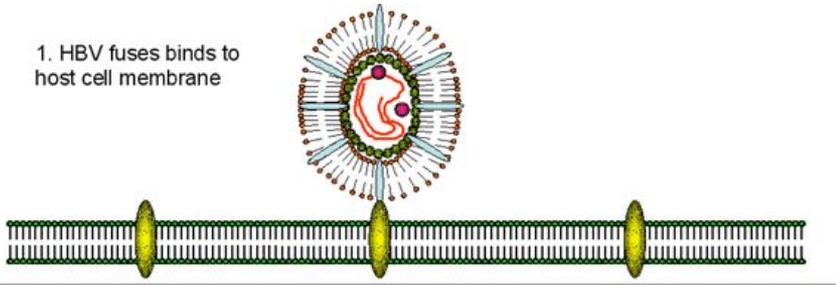


Продолжение следует

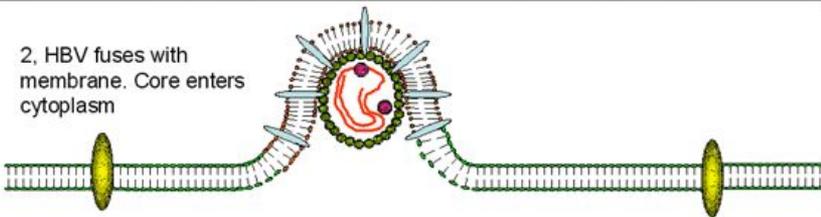
Hepatitis B virus



1. HBV fuses binds to host cell membrane

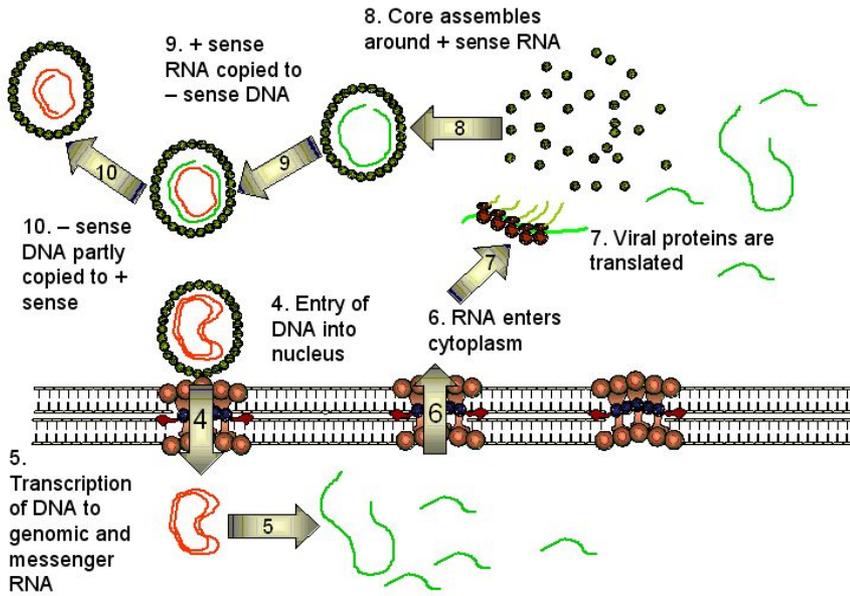


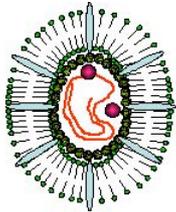
2. HBV fuses with membrane. Core enters cytoplasm



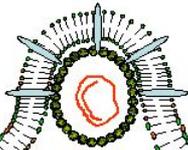
3. Double stranded genome is completed by enzymes contained with the core







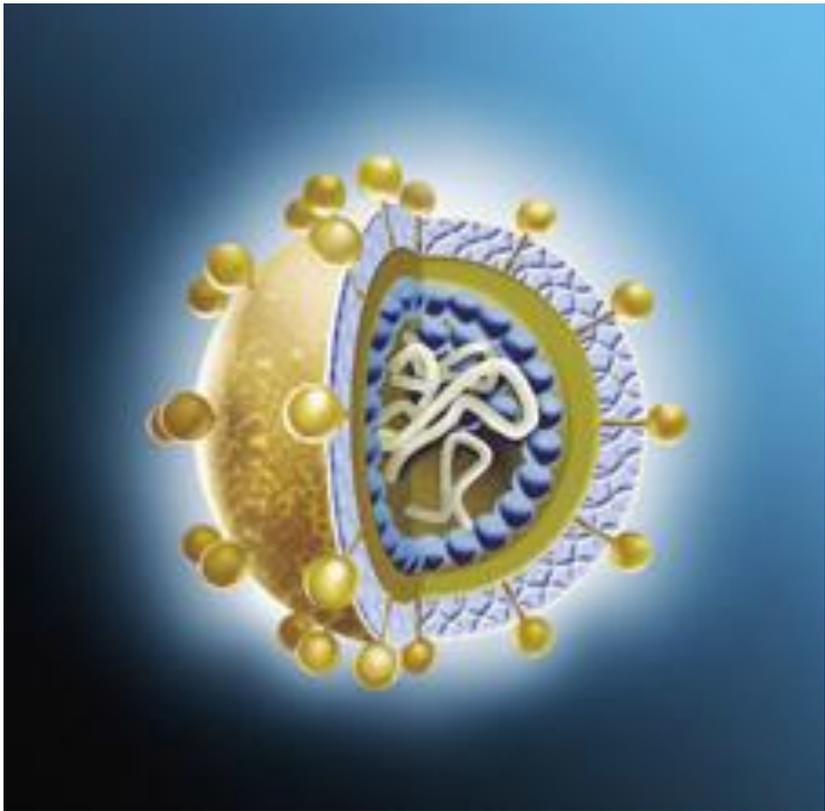
13. Virus with partly double strand DNA leaves the cell

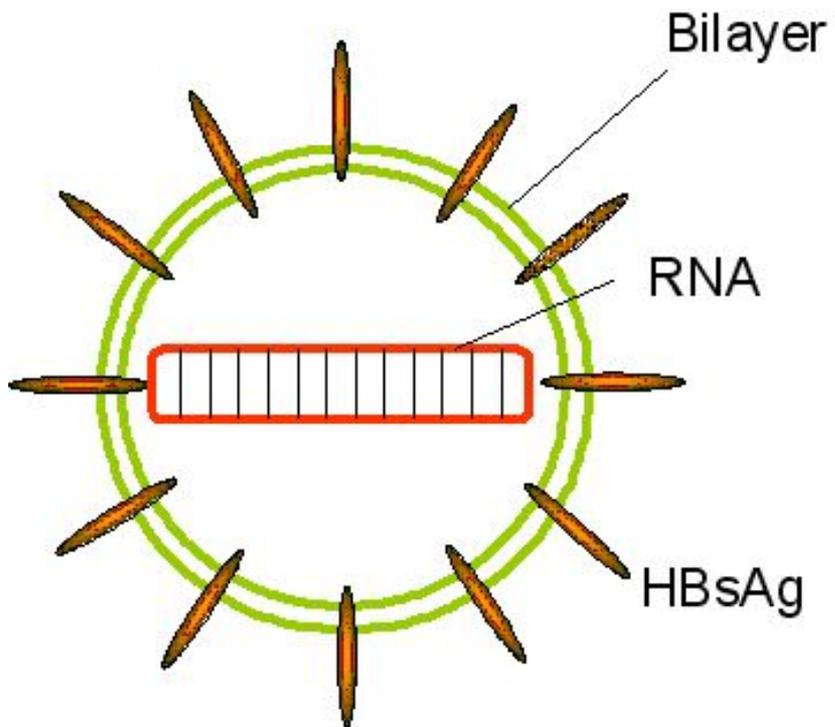


12. Virus buds through host cell membrane



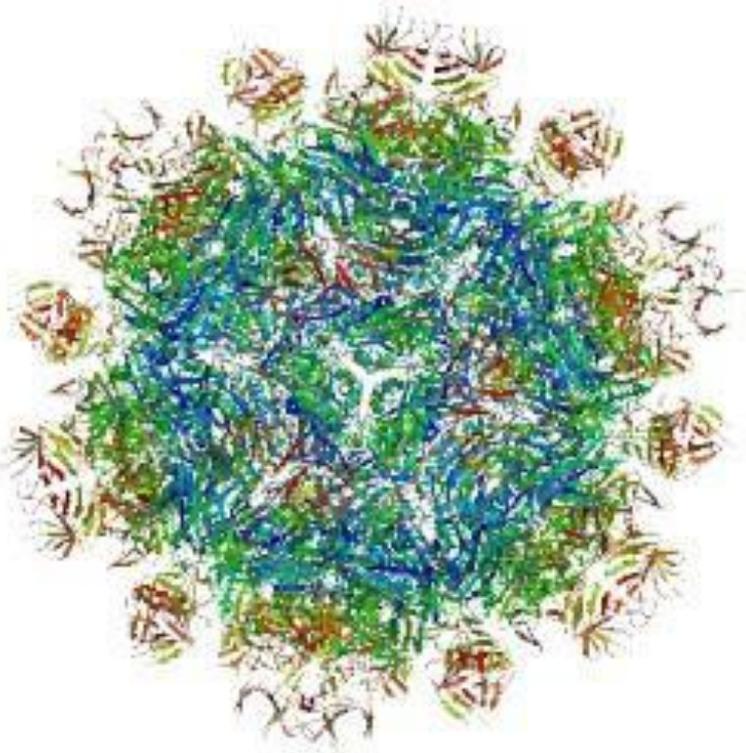
11. Core associates with HbS antigen in cell membrane



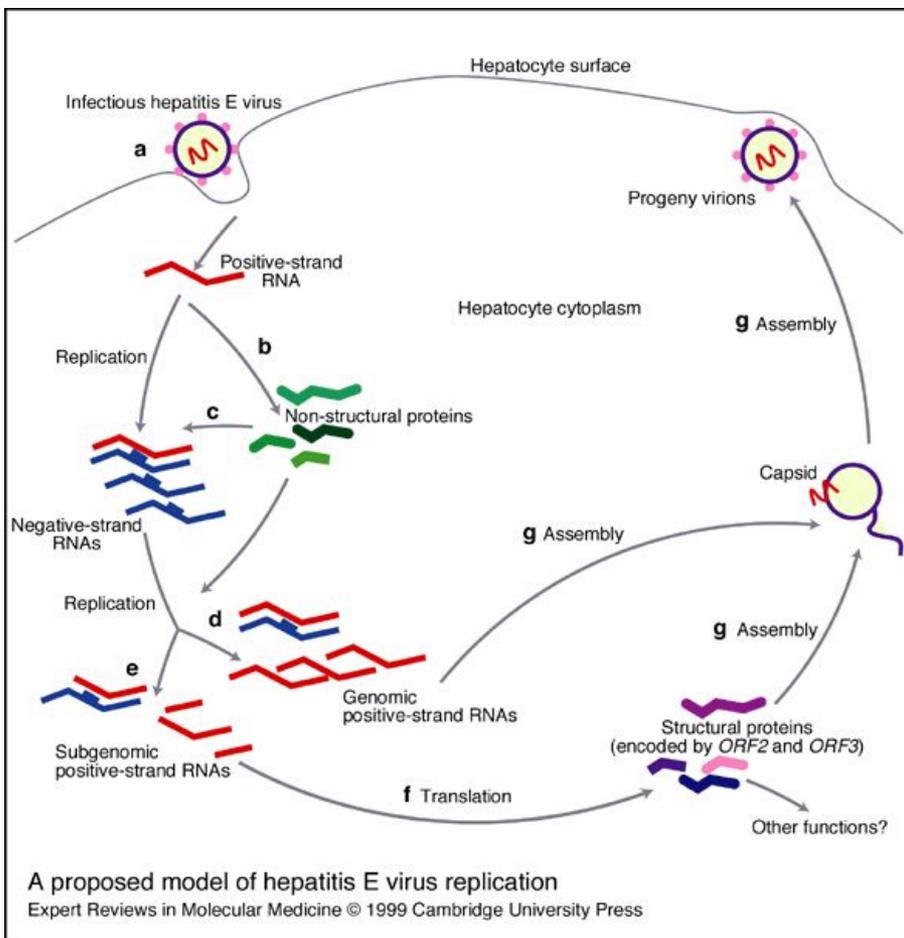


Hepatitis E virus

- (+)ssRNA
- Икосаэдральная форма капсида
- 4 генотипа
- P1, 3 – вероятно, формируют протрузии в мембране клетки
- P2 – «шипы»
- Каждый домен, потенциально обладает сайтом для прикрепления полисахарида, который может выступить в качестве рецептора
- Прикрепление сахараида к P1, возможно, ведёт к диссоциации капсида и проникновению в клетку
- Вирус - опосредованная цитотоксичность не определена
- Инфицирование во время беременности, с большей вероятностью, может привести к развитию фульминантной (молниеносной) печёночной недостаточности; смертность среди беременных составляет 20%
- Инфекция самолимитирующаяся, лечение симптоматическое
- Специфическая профилактика не разработана

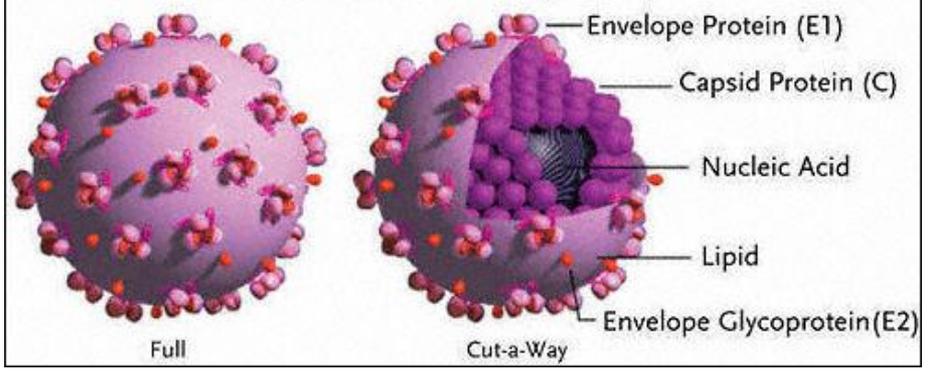


HEV, репликация



- Модель основана на гомологии доменов HEV и других (+)ssRNA вирусов
- После прикрепления неустановленному рецептору на поверхности гепатоцита, HEV проникает в клетку и высвобождается из капсида (механизм не изучен)
- РНК транслируется в неструктурный полипротеин, который разделяется на функциональные участки, среди которых – метилтрансфераза, протеаза, геликаза и репликаза
- Репликаза использует (+) РНК, как шаблон для синтеза промежуточных (-) РНК цепей
- Предполагается, что синтезируются 2 класса (+) РНК – геномная и субгеномная
- Субгеномная РНК транслируются с образованием рORF2 (открытая рамка чтения белков) вирусные структурные белки кодируются ORF2 (возможно рORF3 кодируется ORF3)
- Субъединицы структурных белков собираются в капсид, в который заключена геномная (+)РНК
- ORF2- и ORF3-кодируемые белки могут

Model of GB Virus-C (GBV-C)



История



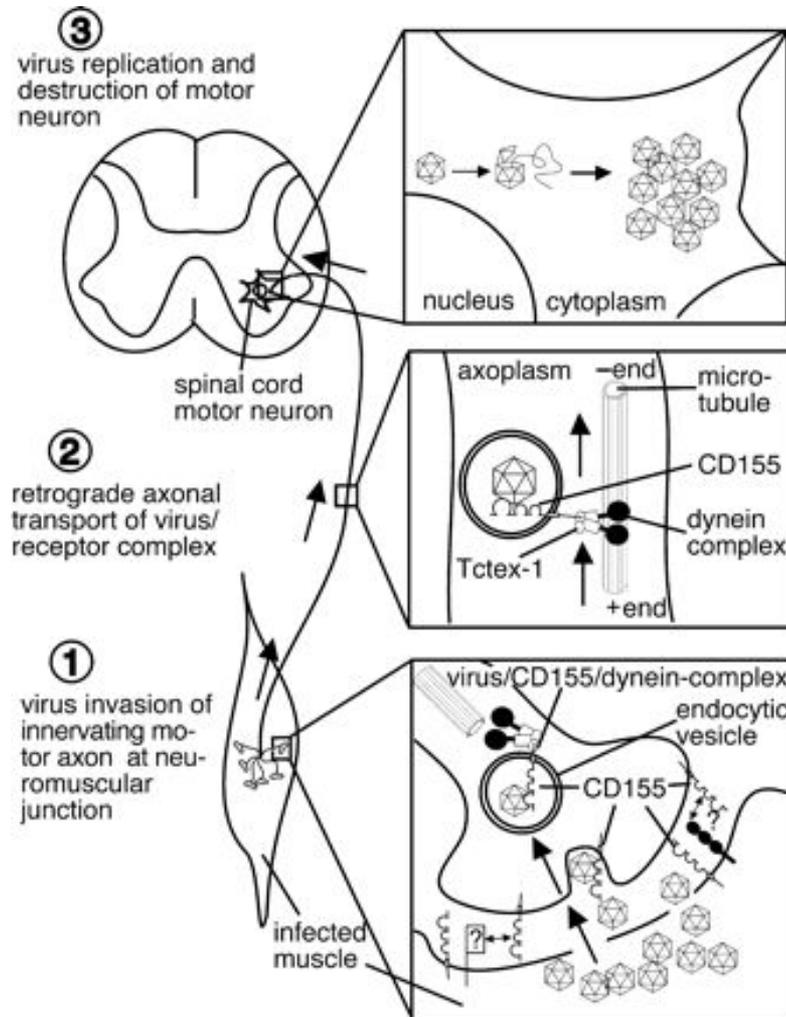
Полиомиелит, течение, исход

Течение	% от всех случаев
Бессимптомное течение	90–95%
Абортивная форма	4–8%
Асептический менингит без параличей и парезов	1–2%
Паралитическая форма:	0.1–0.5%
•Спинальная форма	79% паралитических форм
•Сочетанная форма	16% паралитических форм
•Понтинная форма	
•Бульбарная форма	3% паралитических форм

- Пациенты с абортивной и бессимптомной формой полностью выздоравливают.
- У пациентов с асептическим менингитом симптомы сохраняются от 2-х до 10-ти дней, с последующим полным выздоровлением.
- При паралитических формах:
 - 50% - выздоравливают полностью (поражённые нервные клетки не погибают и постепенно восстанавливают свою функцию)
 - 25% - сохраняют дееспособность (односторонняя атрофия, паралич)
 - 25% - становятся недееспособными (множественные параличи, контрактуры)

В этих случаях нервные клетки погибают и замещаются глией, разница заключается в количестве погибших нервных клеток, уровне поражения
- Исход паралитических форм прямо пропорционален уровню вирусемии и обратно пропорционален уровню иммунного ответа
- Редко, пациенты погибают (паралич дыхательных мышц, диафрагмы)

Предполагаемая модель проникновения полиовируса в ЦНС (исследования проведённые в 2001г.)



- Репликация вируса в мышце
- Воспаление в мышечной ткани способствует увеличению экспрессии CD155
- Вирионы высвобождаются в область нервно-мышечного соединения
- CD155 – рецепторно- индуцированный эндоцитоз на пресинаптической мембране аксона двигательного нейрона
- Комплекс вирус-рецептор взаимодействуя с Tctex-1 (лёгкая цепь динеина – белка, способного перемещаться по системе микротрубочек цитоскелета), направляется к сети микротрубочек аксона, по которой ретроградным током попадает в центр клетки
- Попадание из аксиоплазмы в цитоплазму провоцирует дезинтеграцию капсида
- Вирусная РНК попадает в цитоплазму, процесс репликации вируса, нарушает функционирование клетки, приводя к её гибели
- Может происходить горизонтальная

Полиомиелит, профилактика

Инактивированная вакцина

- Jonas Salk в 1952 году разработал первую инактивированную вакцину на основе трёх штаммов полиовируса: Mahoney(PV1), MEF-1 (PV2), Saukett(PV3), выращенных в культуре клеток почек обезьяны, которые затем инактивировались формалином
- Усовершенствованная инактивированная вакцина выпущена в 1987 г
- Обеспечивает гуморальный иммунитет, препятствуя проникновению вируса в нервную систему, но низкий местный иммунитет
- Препарат выбора в регионах, где нет полиомиелита
- При применении этой вакцины, сохраняется риск возникновения заболевания (непаралитические формы)

Живая аттенуированная вакцина

- Albert Sabin в 1958 году разработал первую живую аттенуированную вакцину, путём пассажа вируса в клеточных культурах мозга крыс при суб-физиологических температурах, при этих условиях, возникала мутация снижавшая способность вируса транслировать свою РНК в клетке (мутация сайта отвечающего за прикрепление к рибосомам)
- В 1963 г., трёхвалентная живая аттенуированная вакцина утверждена для применения
- Обеспечивает местный и, в меньшей степени, гуморальный иммунитет
- Применяется перорально, иммунизированный становится источником распространения ослабленного вируса
- Препарат выбора в регионах, где наблюдаются вспышки полиомиелита

Ятрогенный (поствакцинальный) полиомиелит

- При широком распространении живой аттенуированной вакцины, стало ясно, что вирусы, входящие в её состав, могут, в редких случаях, возвращаться в исходное состояние, проникать в нервную систему, вызывая полиомиелит.
- В связи с этим, в большинстве стран, где длительно нет зарегистрированных случаев полиомиелита, применяется инактивированная, инъекционная вакцина
- В некоторых странах назначение инактивированной вакцины дополняется последующим применением живой аттенуированной вакцины