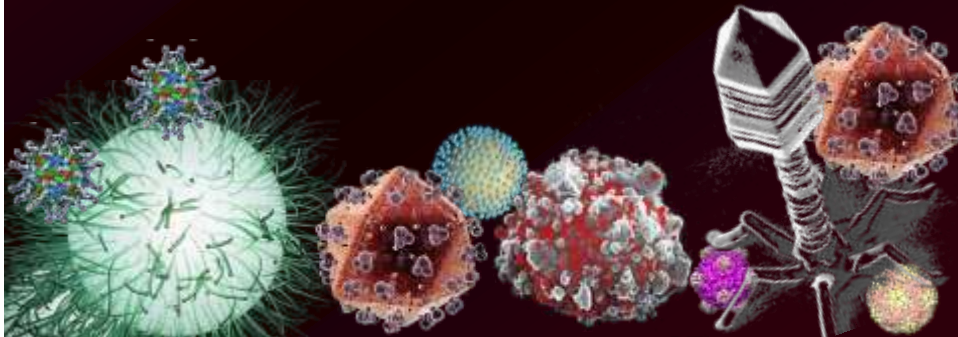
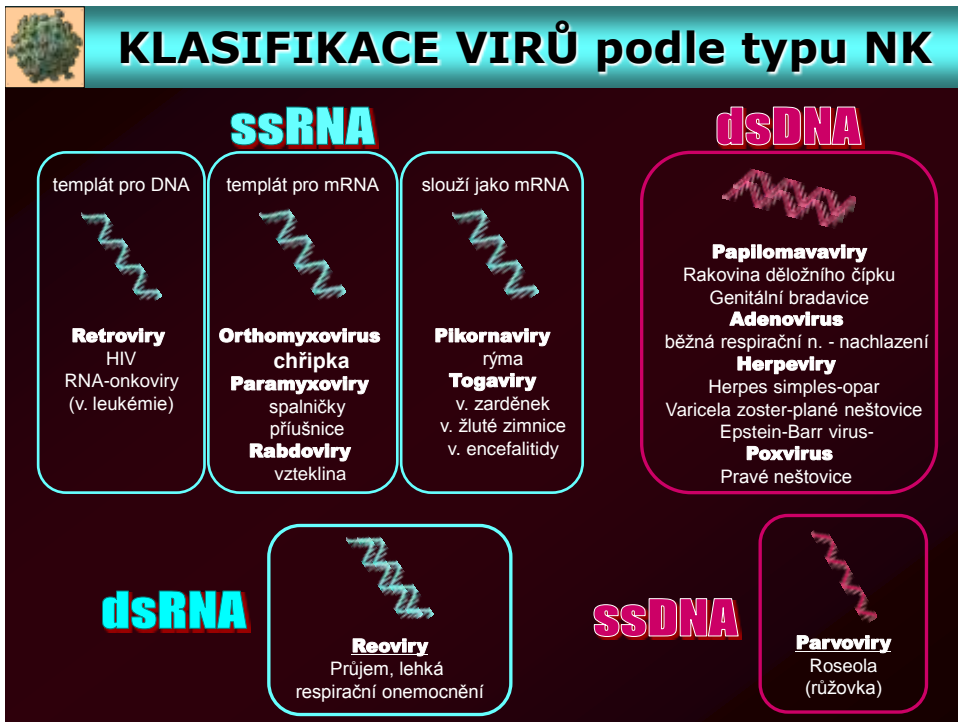




VIRY – obecná charakteristika

- velmi malé nebuněčné formy života (~20-900nm)
- obligátní intracelulární parazité
- mají vlastní NK schopnou ovládnout genetický mechanismus hostitelské buňky
- nemetabolizují, nerostou, nedělí se







VIRUS CHŘIPKY – obecná charakteristika



- čeleď Orthomyxoviridae
- „- RNA“ obalený virus
- oválný tvar
- velikost: 80 nm

Pozn.

Anglický název „influenza“, zkráceně „flu“ je odvozen od slova „influenzas“ (vliv) – věřilo se, že astrologické vlivy mají význam při šíření nemoci.



VIRUS CHŘIPKY – symptomy


Akutní respirační onemocnění, přenášené z osoby na osobu kapičkami slin vznikajícími při kašlání

SYMPTOMY:

- horečka
- bolest hlavy
- únava, malátnost
- bolesti svalů a kloubů
- suchý kašel
- bolest v krku
- kýčání
- podrážděné oči
- zimnice



ZÁKLADNÍ TYPY chřipkových virů

Typ A		<p>Vysoká variabilita Lehčí sezónních respirační onemocnění, i vážnější nemoci, epidemie a pandemie</p>
Typ B		<p>Lehčí typy sezónních respiračních onemocnění; Nižší schopnost mutací</p>
Typ C		<p>Lehčí typy sezónních respiračních onemocnění; Nižší schopnost mutací</p>





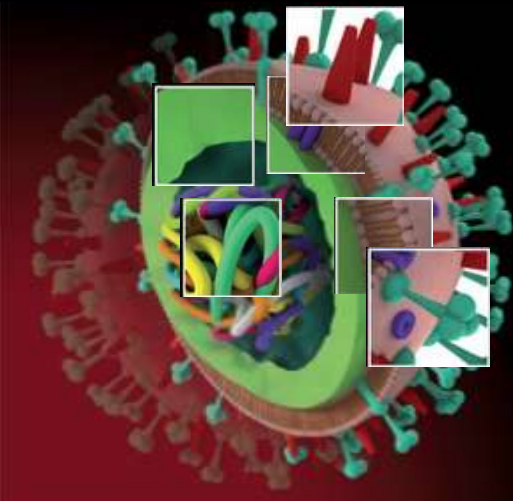
Chřipkové viry TYPU A

Specifické vlastnosti:

- RŮZNÍ HOSTITELÉ (savci vč. člověka, ptáci)
- RŮZNÉ CÍLOVÉ TKÁNĚ (horní a dolní dýchací cesty, trávicí trakt aj.)
- Četné BODOVÉ MUTACE (tzv. **antigenní drift**)
- RE-ASORTMENT segmentů RNA při infekci jedné buňky dvěma různými viry (tzv. **antigenní shift**)

Podle povrchových glykoproteinů dále klasifikujeme do podtypů: H1-H15, N1-N9

Virus chřipky TYP A: chemické složení



LIPIDOVÁ DVOJVRSTVA
(z napadené buňky)

IONTOVÝ KANÁL

MATRIXOVÝ PROTEIN
(klíčová role při tvorbě kapsidy)

MOLEKULY RNA
(9 jednovláknových molekul RNA kódujících 11 typů proteinů virionu)

HEMAGLUTININ (kód H)
(povrchový protein, shlukuje červené krvinky)


NEURAMINIDÁZA (kód N)
(povrchový protein, pomáhá novým virionům vstoupit a opustit hostitelskou buňku)

HEMAGLUTININ (H)

Transmembránový protein vystupující z povrchu viru

(Název je odvozen od schopnosti shlukovat erythrocyty)

- Hemagglutinin se specificky váže na membránové glykoproteiny hostitelských buněk
- Je známo více jak 15 typů hemagglutininů u viru chřipky (H1, H2...atd.)
- Různé typy hemagglutininů jsou specifické ke konkrétním glykoproteinům určitých tkání resp. živočišných druhů



SPECIFICITA HEMAGLUTININU

H1

H2

H3

H5

Specifické ke sliznici horních (α 2-6) a dolních (α 2-3) dýchacích cest

Specifické k trávicí sliznici ptáků: Vazba α 2-3

Kyselina sialová
↑
galaktóza

Kyselina sialová
↑
galaktóza

α 2-6

α 2-3

α 2-3

NEURAMINIDÁZA – obecná charakteristika

Povrchový membránový protein

(Synonyma: sialidáza, acetylneuraminidáza, acetylneuraminyl hydroláza)

VLASTNOSTI-FUNKCE:

Enzym, štěpící glykosidické vazby mezi terminální kyselinou sialovou a subterminálním cukrem, nejčastěji galaktózou v oligosacharidech, glykoproteinech a glykolipidech

VÝSKYT:

- Savčí buňky, hl. v lyzozomech – podílí se na degradaci glykoproteinů (pozn. Vrozený defekt neuzaminidázy vede ke vzácné tzv. „střádací chorobě“ sialidáze)
- Povrch řady virů – např. v. chřipky (Orthomyxoviridae)

NEURAMINIDÁZA u virů chřipky

Povrchový membránový protein „faktor virulence“
(Synonyma: sialidáza, acetylneuraminidáza, acetylneuraminyl hydroláza)



FUNKCE při chřipkové nákaze:

- Štěpení hlehu dýchací sliznice (obnažením se stávají buňky pro virus přístupnější)
- Štěpení kys. sialové z obalu při uvolňování nově se tvořícího viru (nezbytné k oddělení nových virionů a zároveň proti shlukování oddělených virů)

<http://www.pharmasquare.org/flash/Tamiflu.html#Virus>
Animace: princip účinku antivirotik typu Tamiflu

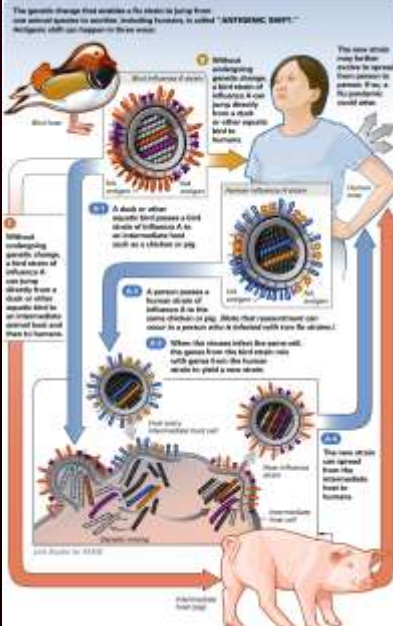
TAMIFLU web <http://www.tamiflu.com/>



VIRUS CHŘIPKY – antigenní posun (rekombinace)

Virus ptačí chřipky H5N1

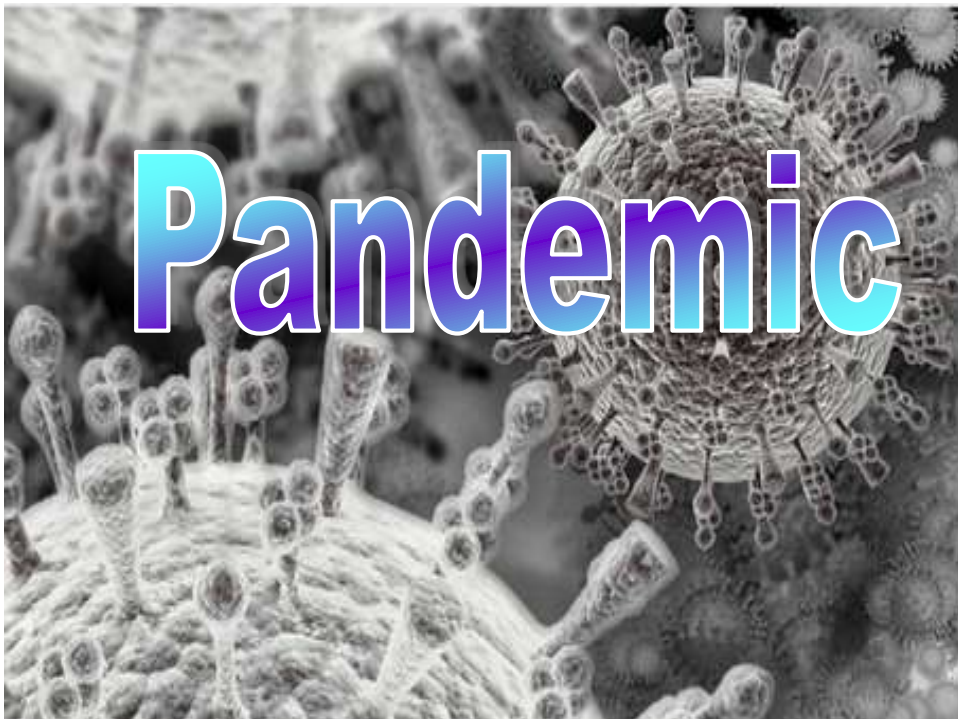
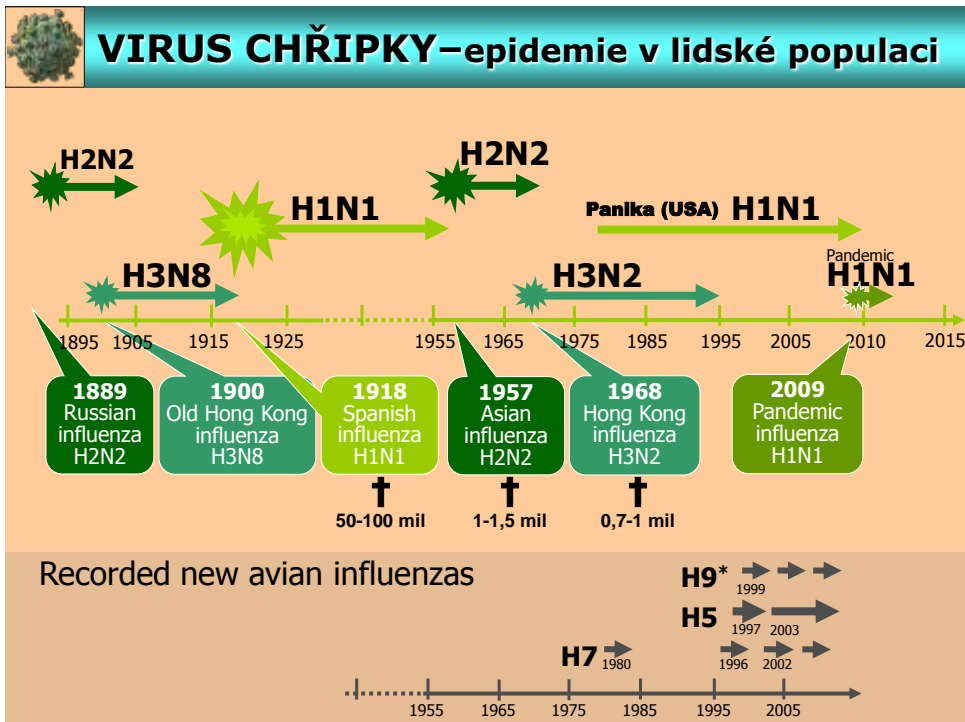
Prase je možným hostitelem jak lidských tak ptačích virů. Pokud se v jedné buňce hostitele sejde více typů virů, může dojít k rekombinaci a vzniku nového typu viru s antigeny, proti kterým nejsou v populaci hostitele protilátky



Viry napadající člověka:

H1..
H2..
H3..

Virus mexické (prasečí, nové) chřipky H1N1





Pandemic H1N1/09 - synonyma

- Mexická chřipka
- Prasečí chřipka
- Nová A(H1N1) chřipka

English speaking countries:

- swine influenza (SI)
- new flu
- pig flu



H1N1/09 – PANDEMIE ?

- Nová genetická kombinace
- Infikuje lidskou populaci s možností těžšího průběhu onemocnění (např. zápal plic)
- Snadno se šíří mezi lidmi
- Zasahuje více kontinentů



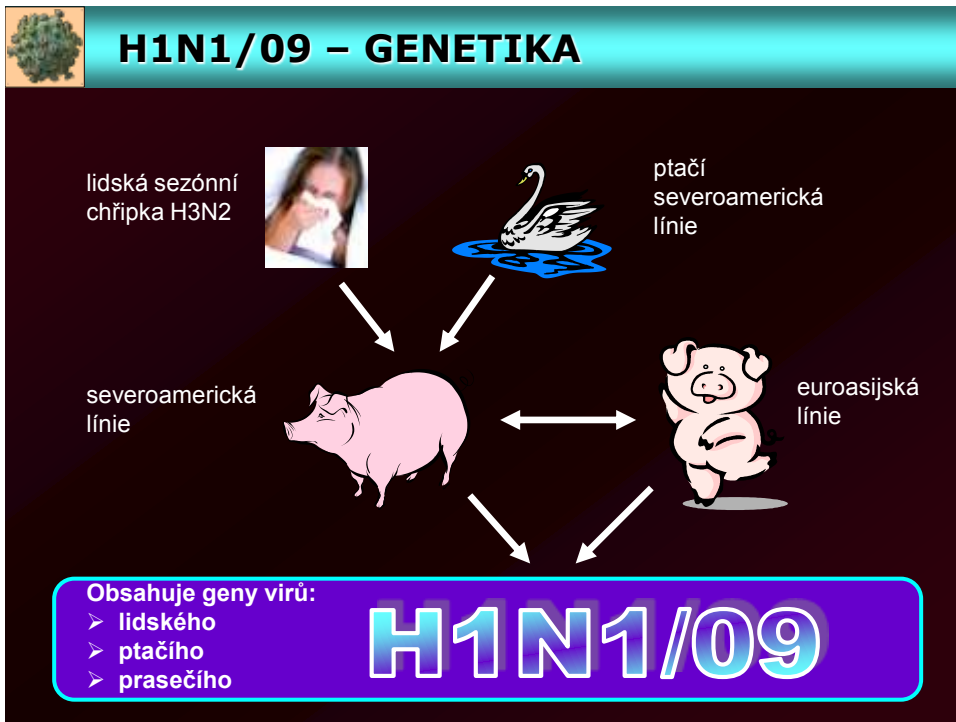
Důležité informace
a upozornění SUKL



Pandemie chřipky

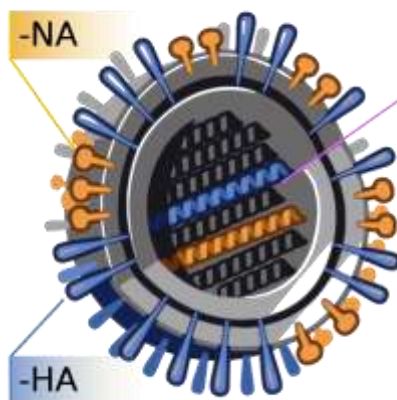











Pandemický webový
portál



Pandemic H1N1/09

8 genes



- | | | |
|---------------|--|---|
| 1. HA | HA – hemagglutinin – prase(H1) |  |
| 2. NA | NA – neuraminidáza – prase (N1) |  |
| 3. PA | PA – RNA polymeraza podjednotka PA – ptačí |  |
| 4. PB1 | PB1-RNA polymeraza podjednotka PB1– lidská |  |
| 5. PB2 | PB2- RNA polymeraza podjednotka PB2– ptačí |  |
| 6. NP | NP-nucleoprotein – prase |  |
| 7. M | M-Matrix protein M1, M2 – prase |  |
| 8. NS | NS – non-struktural protein
NS1 – prase
NEP – nuklear export protein – prase | 
 |

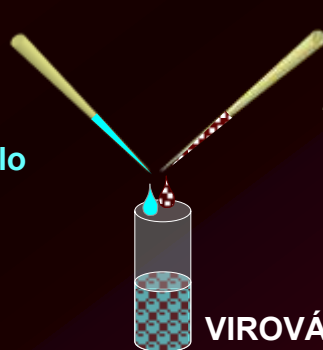


Chřipkové vakcíny – obecné složení

Obsahují:

- štěpené inaktivované viry
- Před použitím se míchají s „rozpuštědlem“, jehož součástí je adjuvans (zvyšuje efektivitu imunitní odpovědi popř. snižuje množství potřebného viru)

Rozpuštědlo
(adjuvans)



Inaktivované
viry

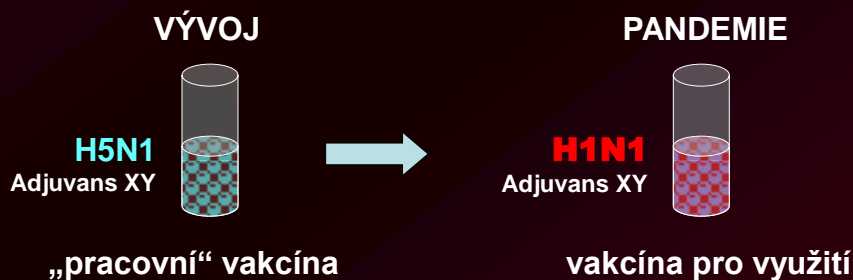
VIROVÁ VAKCÍNA



Pandemické vakcíny

Tzv. mock-up vakcíny

- vyvíjí se před vznikem pandemie s náhradním kmenem blízkým potenciálnímu pandemickému viru (H5N1)
- Po objevení se pandemického viru se jím nahrazuje původní virus, použitý při vývoji vakcíny (při zachování adjuvans)



ADJUVANS v chřipkových vakcínách

SKVALEN

Přirozená látka živočišného a rostlinného původu (metabolická dráha cholesterolu)
 U člověka se vyskytuje v mozku i periferním nervovém systému aj.
 Skvalen můžeme přijímat např. v olivovém oleji (má příznivé antioxidační účinky)

SKVALEN ASO₃ je jako adjuvans použit ve vakcínách

- PANDEMRIX (firmy GlaxoSmithKline)
- FOCETRIA (firmy Novartis)

Přítomnost skvalenu ve vakcínách je podle řady odborných zdrojů kontroverzní.

Kromě iniciace tvorby antivirových protilátek, mohou vznikat protilátky proti skvalenu ve vakcíně, tak proti skvalenu přirozeně se nacházejícímu v těle.

To může být příčinou autoimunitních onemocnění



SKVALEN: pro a proti

Pochybnosti o riziku použití skvalenu v očkovacích vakcínách se objevily v souvislosti s vakcinací proti antraxu (vojáci ve válce 1990-1991 v Perském zálivu) U válečných veteránů se objevila řada závažných zdravotních problémů. (tzv. nemoc zálivu – Gulf War Syndrome).

U nemocných byly prokázány protilátky proti skvalenu.

O přítomnosti skvalenu ve vakcíně proti antraxu a přímé souvislosti s výskytem anti-skvalen protilátek a nemoci zálivu informují odborné časopisy:

Experimental and Molecular Pathology, Vol. 73, 19-27 (2002)

Dynamic Chiropractic, Vol. 18, Issue 24 (2000)

Autoimmune Technologies:

<http://www.autoimmune.com/GWSTGen.html>

http://www.whale.to/vaccine/h1n1_weapon.html

Video-souvislost GWS a vakcíny proti antraxu obsahující skvalen

<http://www.youtube.com/watch?v=UE0peSVQWFo>

<http://www.militarycorruption.com/squalene.htm>

Stanovisko GlaxoSmithKline-výrobce vakcíny Pandemrix proti viru H1N1/09 - vyjádření o bezpečnosti vakcíny obsahující skvalen

<http://qsk.cz/pandemicka-chripka/otazky-a-odpovedi.html>



Vakcíny v rámci EU a České republiky

Léky v rámci EU schvaluje:



Výbor pro humánní léčiva CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) <http://www.emea.europa.eu/htms/general/contacts/CHMP/CHMP.html>

Evropské lékové agentury EMEA (The European Medicines Agency).

<http://www.emea.europa.eu/htms/aboutus/emeaoverview.htm>

- CELVAPAN (fy Bartex)
- FOCETRIA (fy Novartis)
- PANDEMRIX (firmy GlaxoSmithKline)

Vakcína v ČR: PANDEMRIX



SKVALEN jako adjuvans





RTUŤ jako ADJUVANS ve vakcínách

RTUŤ:

Vakcíny proti chřipce obsahují thimerosal-antiseptickou látku obsahující rtuť (25-30 μ g v jedné dávce vakcíny). Rtuť se přidává do vícedávkových balení vakcín jako konzervans (zabraňuje mikrobiální kontaminaci vakcíny po jejím otevření).

Thiomersal (**INN**) (C₉H₉HgNaO₂S), or sodium ethylmercurithiosalicylate, commonly known in the United States as thimerosal, is an [organomercury](#) compound (approximately 49% [mercury](#) by weight) used as an [antiseptic](#) and [antifungal agent](#).

Podle WHO je povolená norma rtuti 0,1 μ g / kg hmotnosti za den!!!

Vliv rtuti na živý organismus:

http://www.zbynekmlcoch.cz/info/ostatni_obory/otrava_intoxikace_rtuti_priznaky_projevy_lecba_prevence_amalgam.html

http://wiki.medik.cz/wiki/Intoxikace_olovem_a_rtut%C3%AD

<http://hygiena.gastronews.cz/tezke-kovy-v-zivotnim-prostredi-a-jejich-vliv-na-lidsky-organismus>



SÚKL – webový portál, navigace

Státní Ústav pro Kontrolu Léčiv (SÚKL)

<http://www.sukl.cz/>



SÚKL: navigace – složení léků

Databáze léků

Jméno léku:

Vyhledat

SÚKL: navigace – složení léků

SPC léku:

Info pro veřejnost ve zvoleném jazyce vč. CZ:



SÚKL: navigace – složení léků



**Info pro veřejnost
ve zvoleném jazyce vč. českého:**



PREVENCE chřipky



- ❑ Jediné místo proniknutí viru chřipky H1N1 do organismu je sliznice horních resp. dolních cest dýchacích. **Prevence: základní hygiena rukou a obličeje; omezení kontaktu rukou s obličejem**
- ❑ Virus potřebuje min 1-2 dny k invazi do buněk a iniciaci onemocnění. **Prevence: proplachování nosu a úst slanou, popř. ústní vodou (např. Listerin).**
- ❑ V žaludku virus nepřežije. **Prevence: pitím většího množství teplých nápojů zvyšujeme pravděpodobnost spláchnutí do zažívacího traktu**

Dr. Vinay Goyal

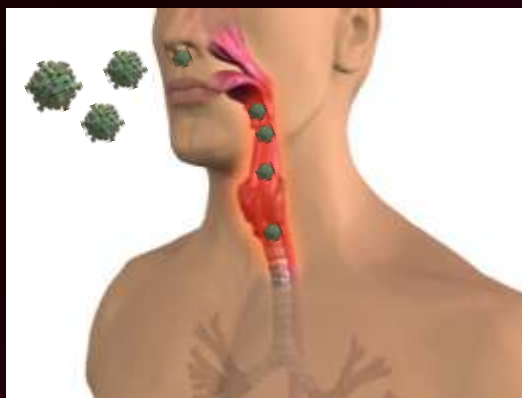
<http://www.livewellamerica.org/blog/?p=478>

Centers for disease control and prevention

<http://www.cdc.gov/h1n1flu/>

TAMIFLU web

<http://www.tamiflu.com/>





Varicella zoster VZV : obecná charakteristika



- čeleď Herpesviridae
- podčeleď: Alphaherpesvirinae
- „ds DNA“ (lineární nesegmentovaná)
- obalený virus
- velikost: 150-200 nm



Původce onemocnění:

- **Plané neštovice**
- **Pásový opar**



Plané neštovice („Varicella“)

- primární akutní forma nákazy *Varicella zoster*
- infekční virové onemocnění, typické pro dětský věk
- šíří se kapénkovou nákazou
- po odeznění akutní fáze → latentní fáze v nervových gangliích (při reaktivaci vyvolává pásový opar)



- V dětství mírný průběh: vyrážka doprovázená svěděním a horečkou
- U dospívajících má infekce těžší průběh
- Zvláště nebezpečná pro těhotné hl. v pokročilé fázi těhotenství



Pásový opar (Herpes zoster)

- reaktivovaná sekundární nákaza virem *Varicella zoster*
- „probuzení“ VZV při lokálním poškození příslušného nervového ganlia při oslabení obranyschopnosti (např. stres) popř. při imunosupresi

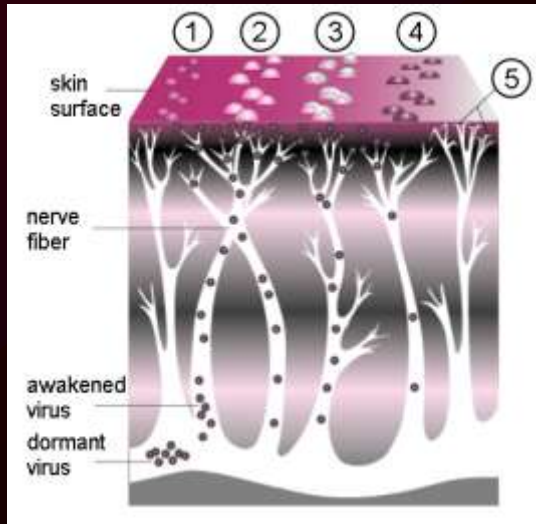


- Výsev puchýřků v oblasti kůže, inervované postiženým nervem
- Nejčastěji v oblasti břicha, zad a hrudníku





Pásový opar – fáze infekce



1. Drobné hrbolky
2. Přeměna hrbolků v puchýřky
3. Puchýřky naplněné lymfou praskají
4. Postupné překrytí otevřených puchýřků strupy
5. Vznik puchýřků je někdy způsoben poškozením periferních nervů (Postherpetic neuralgia - PHN)





Herpes simplex HSV : obecná charakteristika

- čeleď Herpesviridae
- podčeleď: Alphaherpesvirinae
- „ds DNA“, obalený virus
- způsobuje slizniční vředy a kožní puchýřky
- nákaza je celoživotní, opakující se v cyklech; vakcína neexistuje



Původce onemocnění:

- HSV-1 (HHV-1 Human Herpes v.)
opar (typicky na rtech)
- HSV-2 (HHV-1 Human Herpes v.)
genitální opar
- BoHV-2 (Bovine Herpes v.)

HSV cyklus: <http://darwin.bio.uci.edu/~faculty/wagner/movieindex.html>



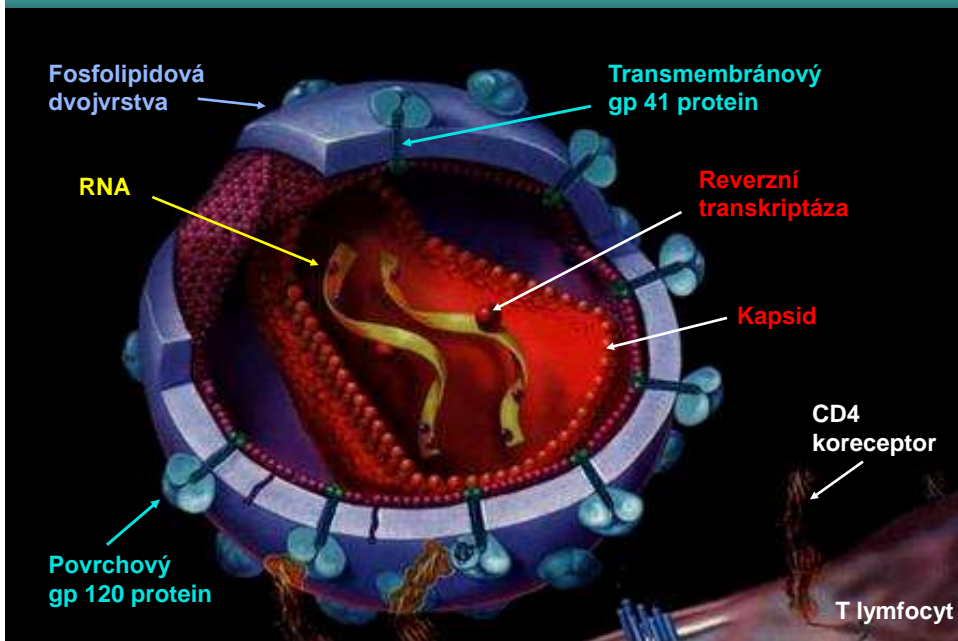
RETROVIRY (+RNA)

Human Immunodeficiency
Virus

HIV x AIDS

Acquired Immune Deficiency Syndrome
(nemoc, způsobená virem HIV)

RETROVIRY (+RNA): HIV



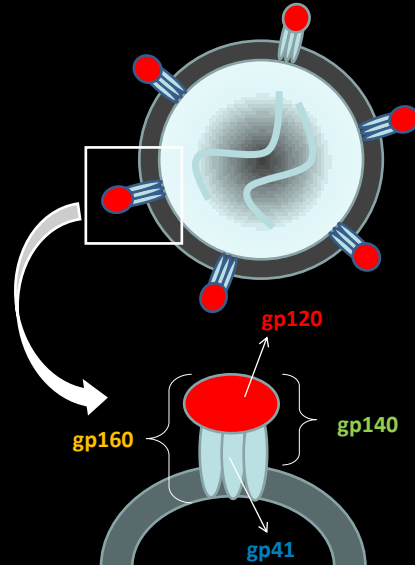
Povrchové glykoproteiny viru HIV

gp160 - komplex glykoproteinů, který zprostředkovává přichycení HIV k T-lymfocytům. Tvořený dvěma řetězci – povrchový protein **gp120** a transmembránový protein **gp41**

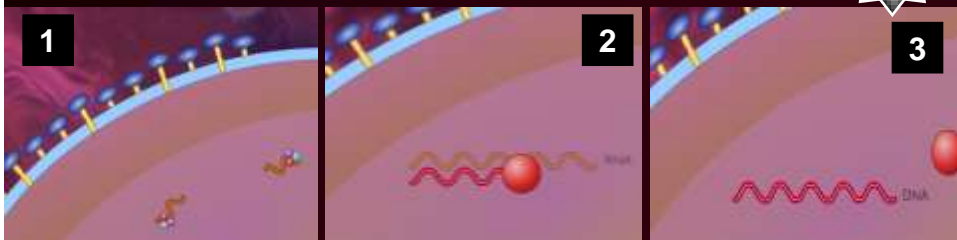
gp120 - povrchový protein, na kterém jsou specifická vazebná místa, která zprostředkovávají kontakt mezi virem a CD4 receptorem T-lymfocytů.

gp41 - transmembránový protein

gp140 - ektodoména – povrchová vysoce afinitní část celého komplexu → celý **gp120** + část **gp41**. Je to místo se všemi potenciálními neutralizačními epitopy.

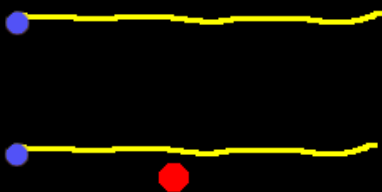


4a. REPLIKACE: +RNA RETROVIRY



+RNA vlákno virové je přepsáno reverzní transkriptázou (součást virionu) do komplementárního vlákna DNA. Vzniká přechodně hybridní RNA-DNA dvouvlákno a následně odbouráním RNA vlákna jen ssDNA.

Jedna z metod léčby infekce HIV



Virová RNA

Virová reverzní transkriptáza
Přepisující RNA do DNA

Látka blokující reverzní
transkriptázu

4b. REPLIKACE: +RNA RETROVIRY

7

8

9

Cirkulární ddDNA vstupuje do jádra hostitelské buňky a je zabudována do jejího genomu. Zabudovanou DNA v hostitelském genomu nazýváme provirovou DNA nebo provirus.

10

11

12

Přepisem provirové DNA pomocí buněčné RNA polymerázy vzniká mRNA a také nová virová RNA.

4c. REPLIKACE: +RNA RETROVIRY

13

14

15

Translace probíhá v cytoplasmě. Primárním produktem jsou polyproteiny, které jsou proteázami štěpeny na konečné funkční peptidy.

Jedna z metod léčby infekce HIV

Nově syntetizované virové polyproteiny
Proteázy štěpící primární produkty translace

Látka blokující proteázy

Zpět na přehled



Papilomaviry

- ◆ čeleď Papillomaviridae
- ◆ „ds DNA“, nebalené viry
- ◆ napadají epitel kůže a sliznic (keratinocyty) savců, ptáků, plazů
- ◆ popsáno více než 100 typů
- ◆ z hlediska lidského zdraví má význam cca 40 typů



Human papilomavirus HPV

- Nejčastější pohlavně přenosné onemocnění (přenos pohl. stykem, popř. z rukou či úst)
- Řada infekcí probíhá asymptomaticky
- Některé typy vyvolávají kožní bradavice (hl. na genitáliích, konečníku popř. na končetinách)



Human papilomavirus HPV – rizikové typy

Některé typy mají schopnost v hostitelských buňkách (vagina, zevní rodidla, děložní čípek) vyvolat abnormální změny, jež mohou iniciovat nádorové bujení.

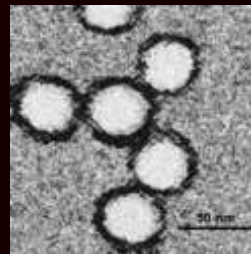
Z hlediska onkogenního rizika dělíme HPV viry do dvou skupin:

- **Vysoce rizikové typy:**
16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82
- **Nízko rizikové typy:**
6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 89

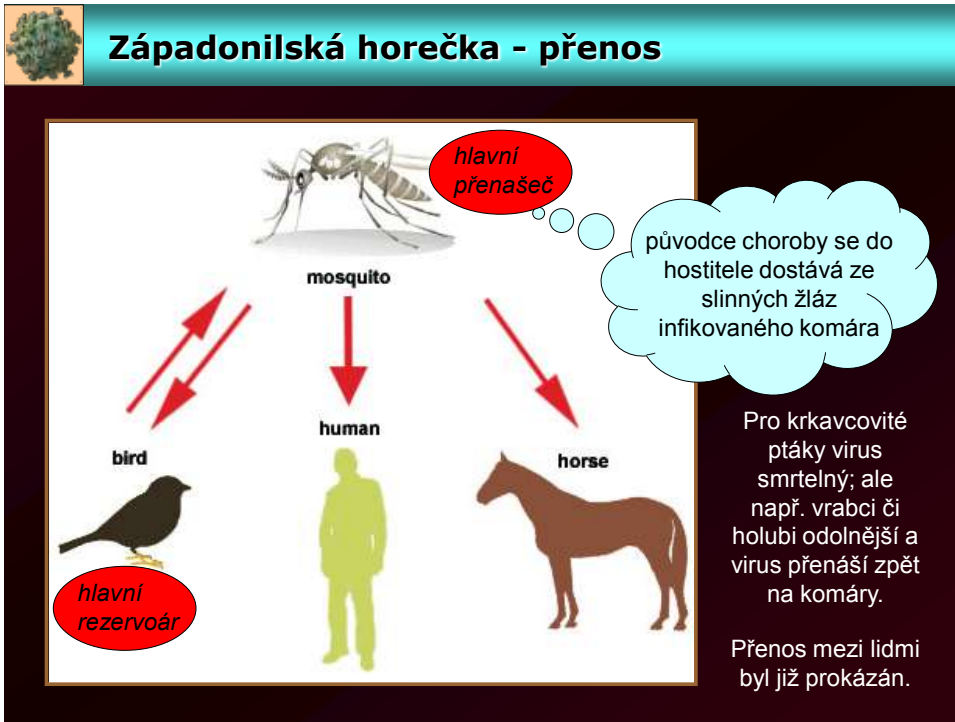


Západonilská horečka

- Původce choroby: West Nile virus-WNV (čeleď Flaviviridae)
- (+)ssRNA
- Přenos komáry



- Průběh většinou asymptomatický popř. chřipkové příznaky
- U menšího počtu nakažených – ohrožení života (meningoencefalitida)



- ### Západonilská horečka - šíření
- Západonilský virus poprvé izolován v r. 1937 (Uganda)
 - epidemie v Evropě v 60. letech (J. Francie, J. Rusko)
 - následně šíření do dalších zemí
 - 1999: choroba se poprvé dostala do Severní Ameriky (stěhovavé ptactvo, transport komárů s nákladem ovoce)
 - vzácně i v ČR (poslední případ z r. 1997, J. Morava, povodně – 5 infikovaných)