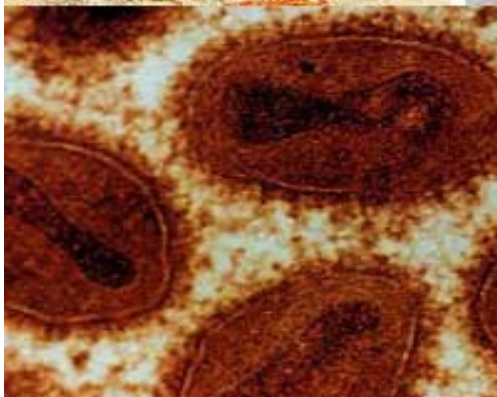
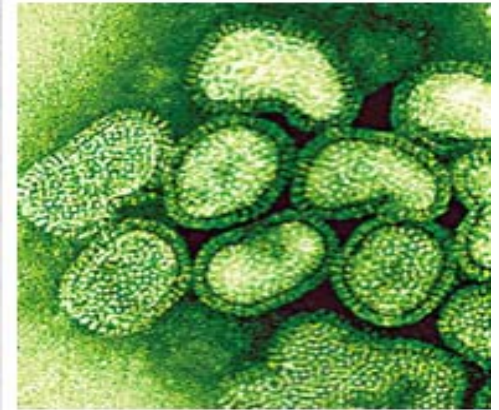


Ιοί :

οι μικρότεροι λοιμογόνοι παράγοντες
(20 nm - 1000 nm, σε μήκος)

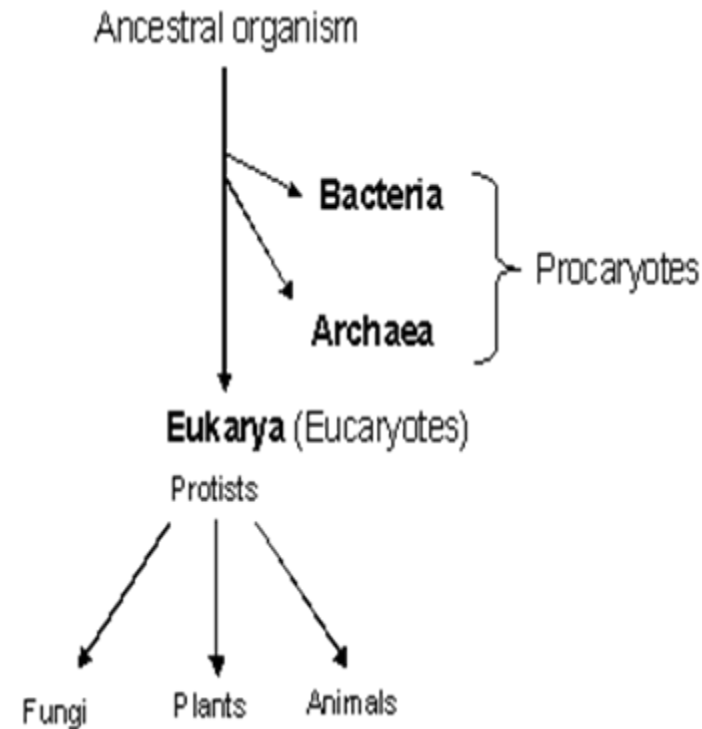


Ιοί - Ιστορικά στοιχεία

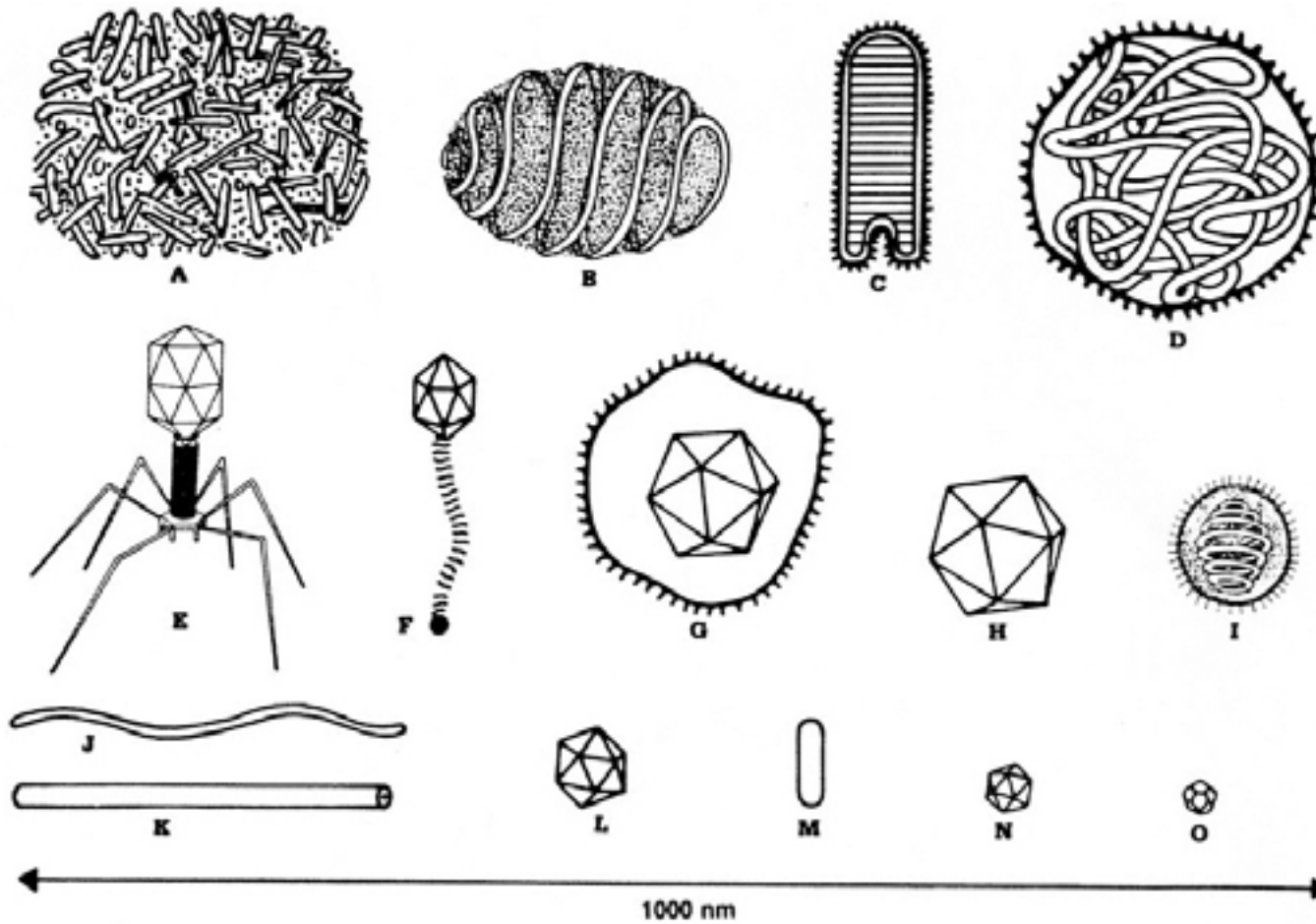
- Μόλις στον 20^ο αιώνα άρχισαν να μελετούνται
 - 1892, Iwanowski, D: Οι πρώτες ενδείξεις όταν μολυσματικοί παράγοντες (ιοί) μπορούσαν και περνούσαν τους μικροβιοκρατείς πόρους του φίλτρου
 - 1935, Stanley, W: απομόνωση του tobacco mosaic virus
 - 1935: ηλεκτρονικό μικροσκόπιο
- Μόλις στις δεκαετίες του '80 και '90 η πρόοδος στη μοριακή βιολογία επέτρεψε την αναγνώριση πολλών ιών
 - HIV, hepatitis C virus (HCV), SARS-associated coronavirus, West Nile virus, metapneumovirus

Ταξινόμηση Μικροοργανισμών

- Ευκαρυωτικά κύτταρα
 - Μύκητες (πρώτιστα)
 - Πρωτόζωα (πρώτιστα)
 - Μετάζωα ή έλμινθες (ζωϊκό βασίλειο)
- Προκαρυωτικά κύτταρα
 - Βακτήρια ή ευ-βακτήρια
 - Αρχαιοβακτήρια
- Ιοί (20-1000 nm)
- Ιοειδή (5 nm)
- Prions (<5 nm)

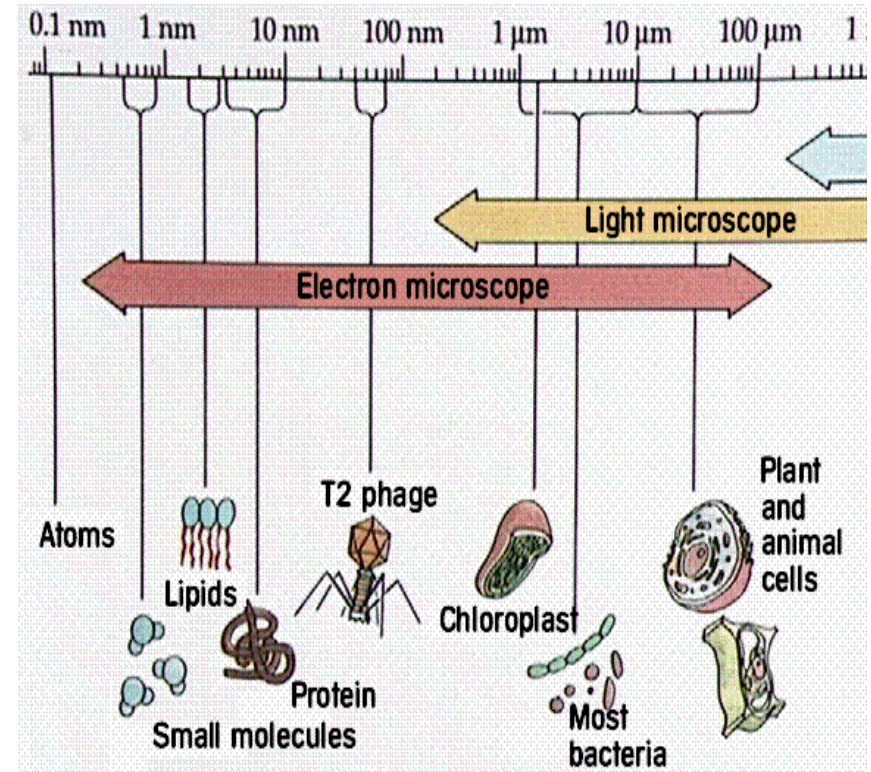
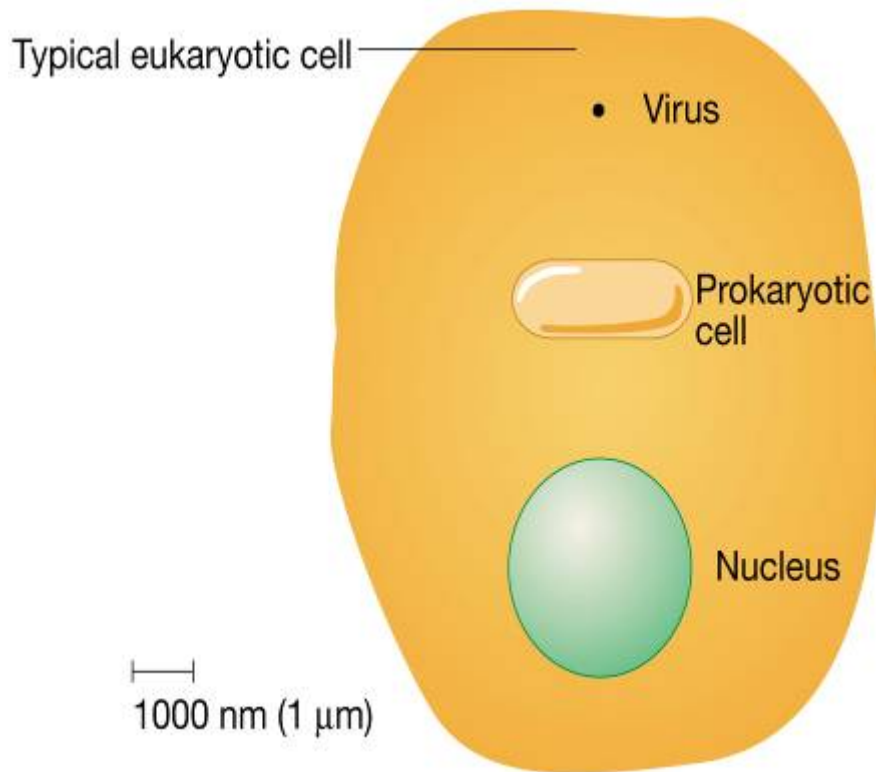


Μέγεθος των ιών



Το μέγεθος των ιών κυμαίνεται από τις μεγαλύτερες πρωτεΐνες μέχρι τα μικρότερα κύτταρα

Μέγεθος των ιών σε σχέση με άλλα κύτταρα



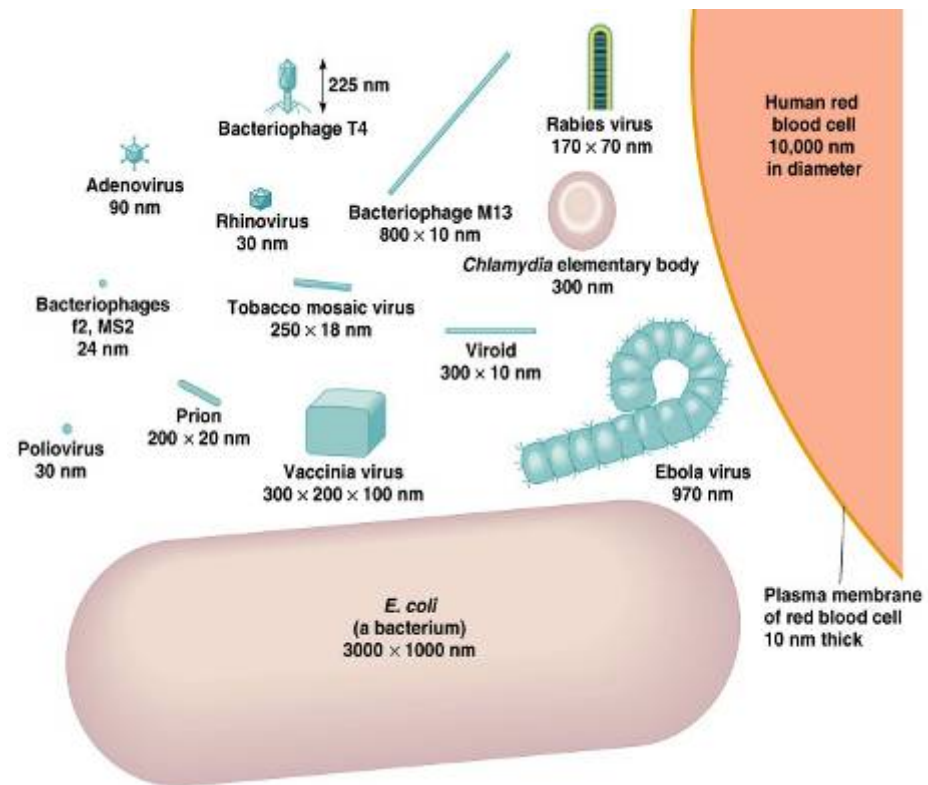
Το μέγεθος των ιών κυμαίνεται από τις μεγαλύτερες πρωτεΐνες μέχρι τα μικρότερα κύτταρα

Οι ιοί είναι διαφορετικοί από τα βακτήρια

- Εκατοντάδες βακτήρια μπορούν να εισέλθουν σε ένα κύτταρό μας, αλλά εκατοντάδες χιλιάδες ιών μπορούν να είναι σε ένα βακτήριο
- Οι ιοί δεν αναπτύσσονται, δεν διαιρούνται, δεν αναπνέουν, δεν τρώνε, δεν ζουν. Πολλαπλασιάζονται μόνο σε ζωντανά κύτταρα
- **Μπορούμε να τους θεωρήσουμε:** από άθροισμα μη ζωντανών χημικών ουσιών μέχρι την απλούστερη μορφή ζωντανού μικροοργανισμού

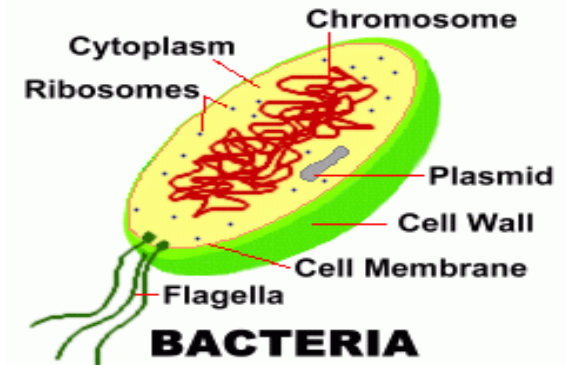
Βασικές ιδιότητες (δεν είναι κύτταρα):

- 1) μικρό μέγεθος 20-1000 nm (δεν φαίνονται στο κοινό μικροσκόπιο)
- 2) Δεν μπορούν να αναπαράγονται αυτόνομα (υποχρεωτικά ενδοκυττάρια παράσιτα)
- **Με ποια μικρά βακτήρια μοιάζουν;**
- **Τις ρικέτσιες**



Σύγκριση ιών με προκαρυωτικά κύτταρα

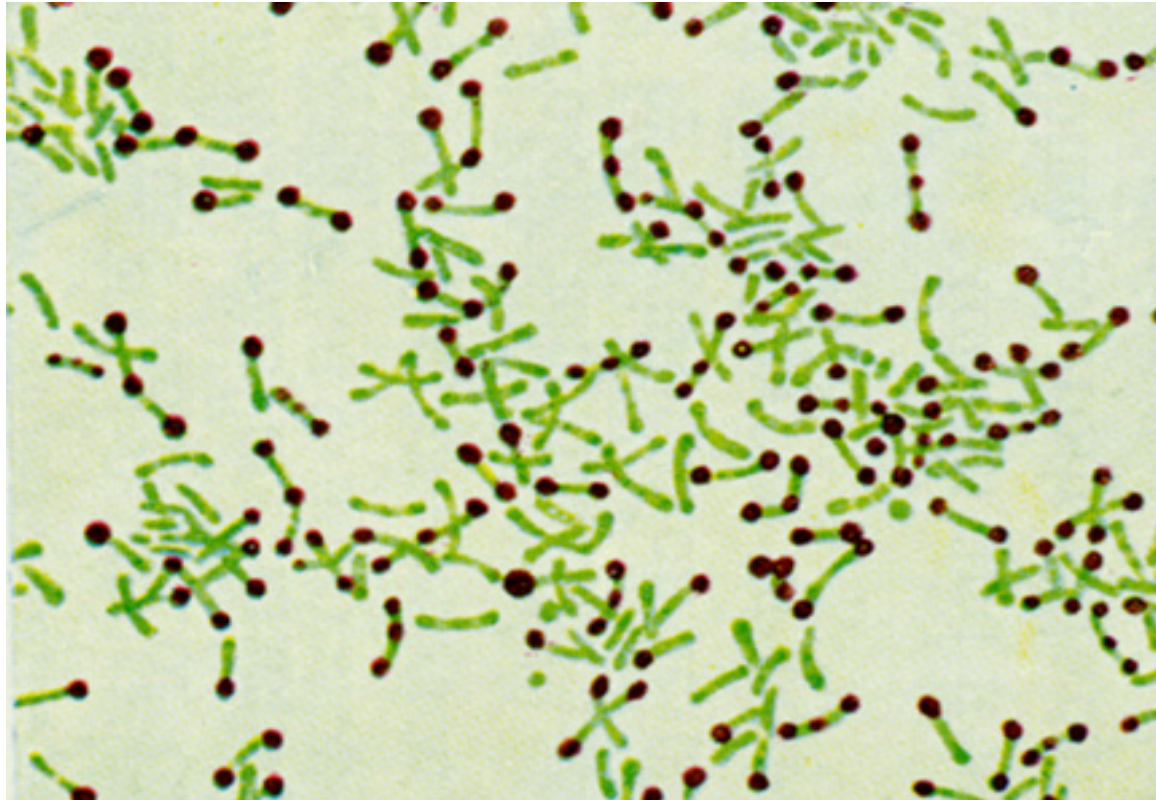
- απλή κατασκευή
- Ένα είδος ϊικού γονιδιώματος (DNA ή RNA)
- Δεν περιέχουν ριβοσώματα
- Έχουν ελάχιστα ή καθόλου ένζυμα: χρησιμοποιούν τα ένζυμα του ξενιστή-ιδιαίτερη σημασία στα **αντιϊικά φάρμακα**
- μεταβολική αδράνεια (δεν μπορούν να συνθέσουν τις πρωτεΐνες τους)
- Πολλαπλασιάζονται μόνο σε ζωντανά κύτταρα
- Πολλαπλασιάζονται με διαφορετικό τρόπο (εκατοντάδες απογόνων ιών)



Σύγκριση ιών με κύτταρα

Χαρακτηριστικό	Ιός	Κύτταρα
Τύπος νουκλεϊκού οξέος	DNA ή RNA	DNA και RNA
Πρωτεΐνες	Λίγες	Πολλές
Λιποπρωτεϊνική μεμβράνη	Έλυτρο σε ορισμένους ιούς	Κυτταρική μεμβράνη σε όλα τα κύτταρα
Ριβοσώματα	Όχι	Ναι
Μιτοχόνδρια	Όχι	Ναι στα ευκαρυωτικά
Ένζυμα	Όχι ή πολύ λίγα	Πολλά
Πολλαπλασιασμός με διχοτόμηση ή μίτωση	Όχι	Ναι

Σχέση των ιών με τα βακτήρια



Το *Corynebacterium diphtheriae* παράγει διφθεριτική τοξίνη και προκαλεί διφθερίτιδα μόνο όταν έχει ενσωματώσει τον βήτα φάγο

Επίδραση φυσικών και χημικών παραγόντων στους ιούς

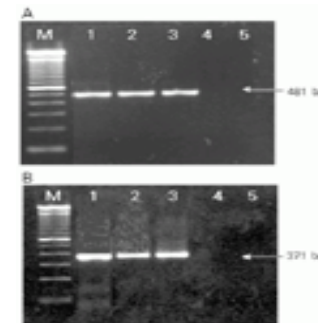
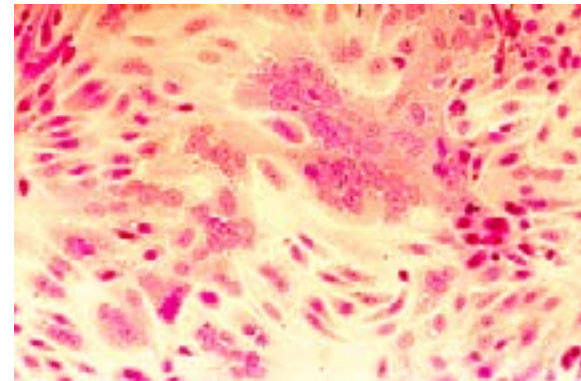
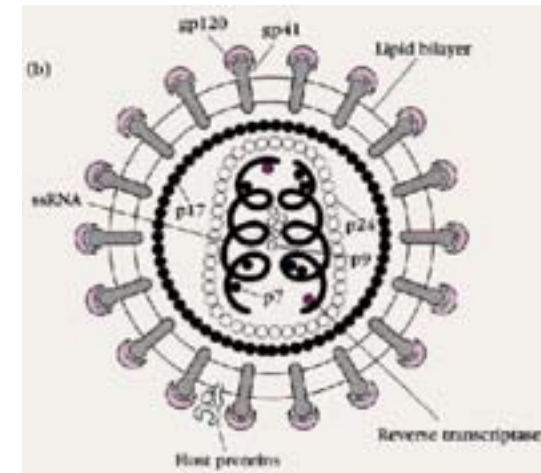
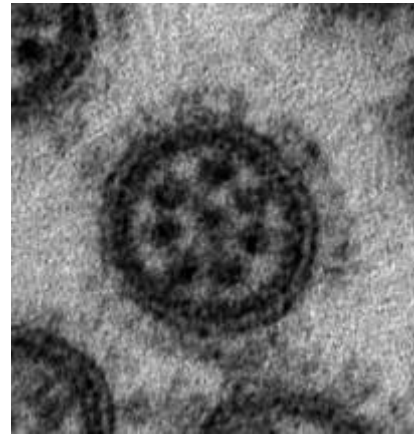
- Θερμότητα: αδρανοποιούνται (56°C 30', 100°C λίγα sec)
- Ψύχος: διατηρούνται στους -40°C, -70°C
- Αφυδάτωση
- Υπεριώδης ακτινοβολία: αδρανοποιούνται σε 30'
- Χλωροφόρμιο και αιθέρας: αδρανοποιούν όσους έχουν έλυτρο
- Οξειδωτικοί παράγοντες (φορμαλδεΰδη, χλώριο, ιώδιο, H₂O₂)
- Φαινόλες (δεν έχουν καλή δράση στους ιούς)
- B-Προπιολακτόνη (στην παρασκευή εμβολίων)
- Απολυμαντικά (χλωρίνη, γλουταρλδεΰδη)

Η δομή των ιών έχει προέλθει από μεταλλάξεις που επιτρέπουν στον ιό:

- Να περνάει από δύσκολες περιβαλλοντικές συνθήκες
- Να περνάει το δέρμα και άλλους φραγμούς
- Να μπορεί να συνδέεται με το βιοχημικό μηχανισμό του κυττάρου ξενιστή και να πολλαπλασιασθεί
- Να διαφεύγει την ανοσιακή απάντηση του ξενιστή

Δομή των ιών

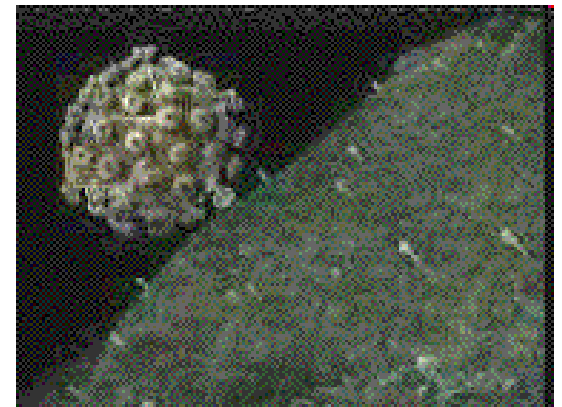
- Περιέχουν DNA ή RNA
- Δεν έχουν κυτταρικό τοίχωμα ή κυτταρική μεμβράνη
- Περιβάλλεται από πρωτεϊνικό περίβλημα 'καψίδιο'
- *Νουκλεοκαψίδιο*: γονιδίωμα & καψίδιο
- Το πυρηνοκαψίδιο μπορεί να περιβάλλεται από λιποπρωτεϊνικό φάκελο (έλυτρο)
- Βίριο: το πλήρες ιϊκό σωματίδιο
- Πρωτεϊνικοί υποδοχείς



Κυτταροπαθολογικές αλλοιώσεις από RSV σε κυτταροκαλλιέργεια

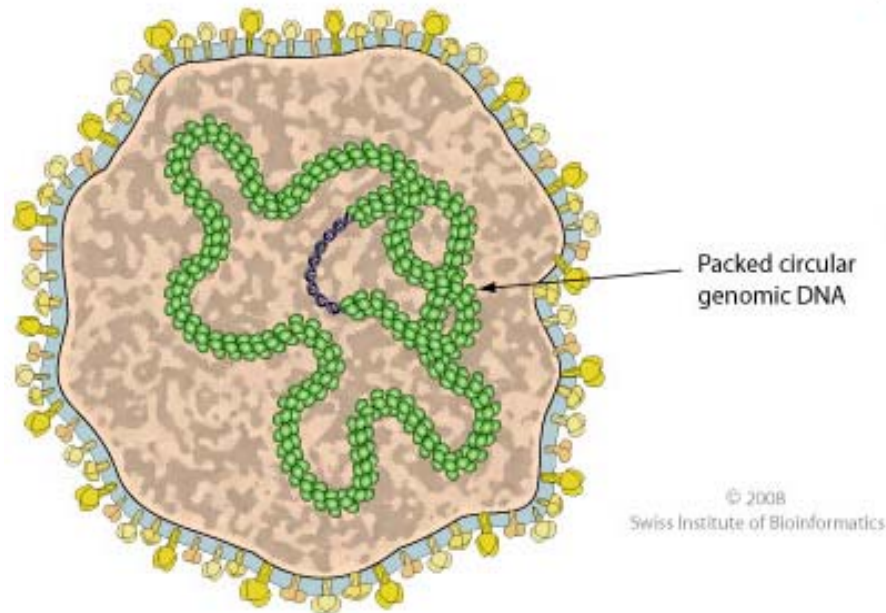
Ιοί και ξενιστές - ειδικοί υποδοχείς

- Οι περισσότεροι ιοί μολύνουν ειδικούς τύπους κυττάρων και μόνο ένα είδος ξενιστή
- Μολύνουν τον άνθρωπο ή τα βακτήρια
- **Βακτηριοφάγοι ή φάγοι:** αλληλεπιδρούν με ειδικούς υποδοχείς στο βακτηριακό κυτταρικό τοίχωμα
- Για να μολύνει ο ιός το κύτταρο-ξενιστή: η εξωτερική επιφάνεια του ιού αλληλεπιδρά με ειδικούς υποδοχείς στην επιφάνεια του κυττάρου (κυτταρική μεμβράνη)- δεσμοί υδρογόνου



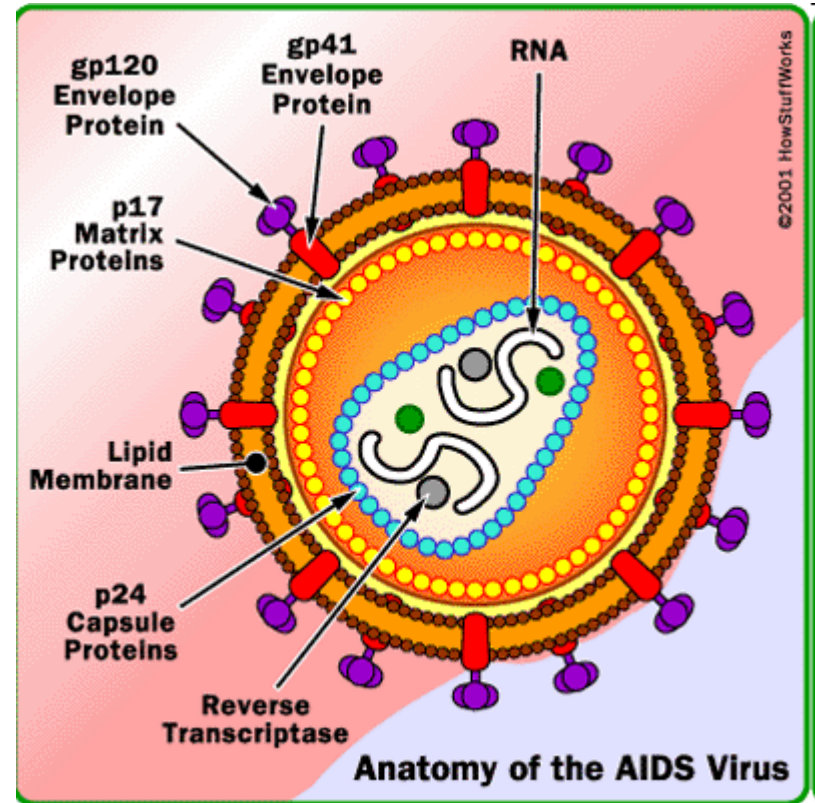
Πυρηνικό οξύ

- RNA (ένα ή περισσότερα μόρια) ή DNA (ένα μόριο)
- μονόκλωνο ή δίκλωνο DNA
- μονόκλωνο ή δίκλωνο RNA
- γραμμικό ή κυκλικό, σε πολλά κομμάτια (influenza)
- Ένα αντίγραφο (μόνο οι retroviruses έχουν 2 αντίγραφα)
- λοιμογόνο ή μη λοιμογόνο (το μη λοιμογόνο DNA μεταγράφεται σε mRNA, το λοιμογόνο RNA μεταγράφεται άμεσα)



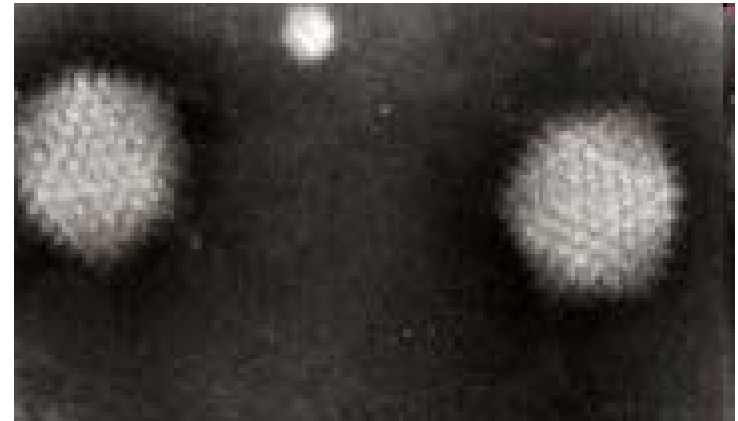
Πυρηνικό οξύ

- Ποιο είναι το ποσοστό του νουκλεϊκού οξέος σε σχέση με το πρωτεϊνικό περίβλημα;
- 1% στον influenza virus έως 50% σε ορισμένους βακτηριοφάγους
- Από πόσα νουκλεοτίδια αποτελείται το νουκλεϊκό οξύ στους ιούς;
- Από λίγες χιλιάδες μέχρι 250.000 νουκλεοτίδια (base pairs)- 250.000 bp



Πρωτεϊνικό περίβλημα ή Καψίδιο

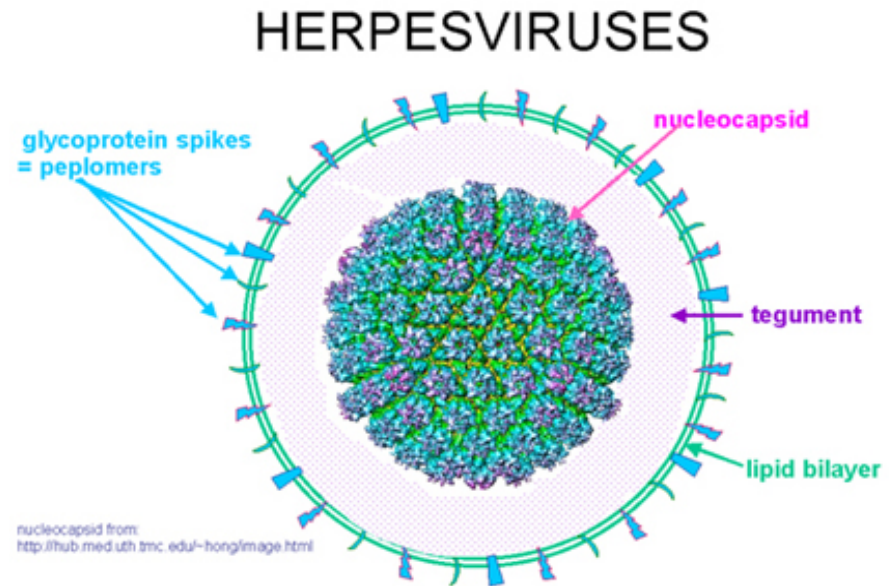
- Προστατεύει από νουκλεάσες του αίματος
- Συμμετέχει στο μηχανισμό προσκόλλησης και διείσδυσης
- Υπομονάδες: **Καψομερίδια**
- Κάθε καψομερίδιο: Πρωτεΐνες
- Μονάδες κατασκευής (μονομερείς ή πολυμερείς **ΠΟΛΥΠΕΠΤΙΔΙΚΕΣ αλυσίδες**)
- **Νουκλεοκαψίδιο**: Γένωμα και πρωτεΐνες καψιδίου



Ίδιες πρωτεϊνικές υπομονάδες:
μειώνεται η ανάγκη για γενετικές πληροφορίες

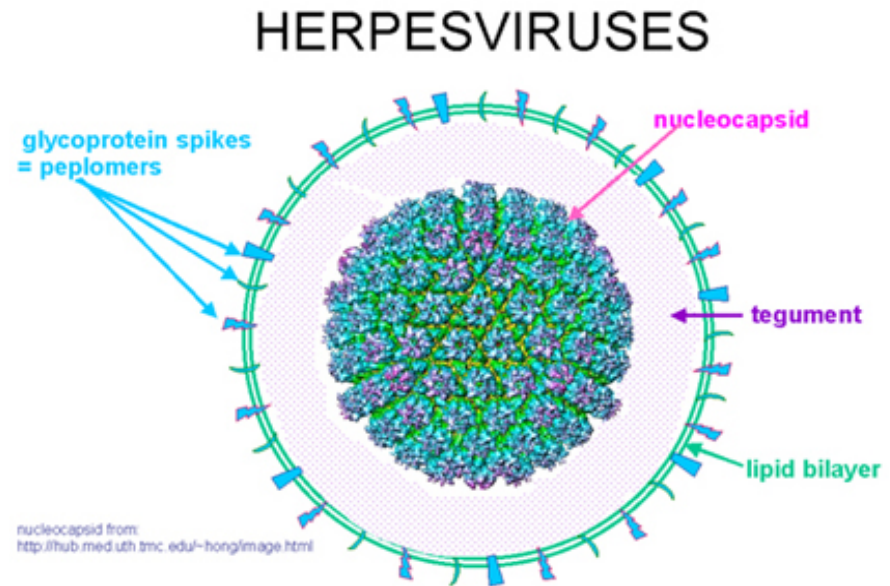
Φάκελος (έλυτρο)

- **λιπιδική στοιβάδα** (από την κυτταρική μεμβράνη - στους herpesviruses από την πυρηνική μεμβράνη)
- **γλυκοπρωτεϊνική στοιβάδα** (από τον ίδιο τον ιό)
- Συμμετέχει στο μηχανισμό προσκόλλησης στους κυτταρικούς υποδοχείς
- Δεν προσφέρει σταθερότητα στον ιό



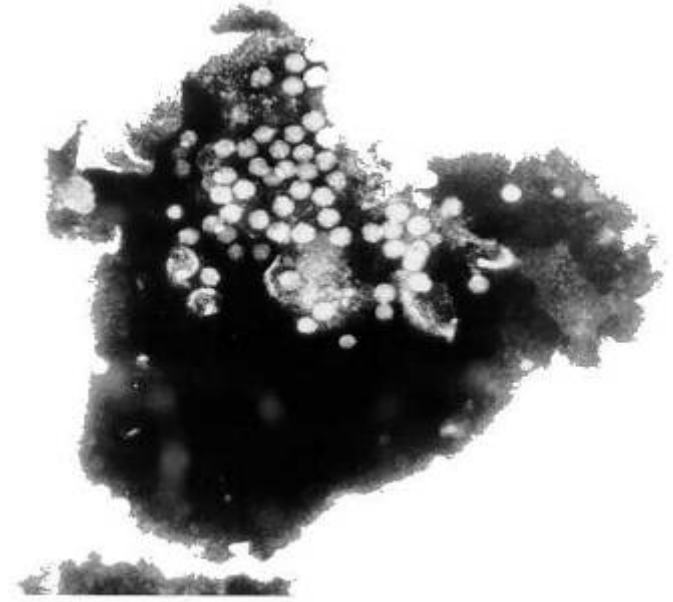
Φάκελος (έλυτρο)

- Προσδίδει αστάθεια στον ιό (ευαισθησία σε: θερμότητα, ξηρασία, απορρυπαντικά, αλκοόλη, αιθέρα)
- Οι ιοί που μεταδίδονται με την κοπρανο-στοματική οδό: δεν έχουν έλυτρο (το καψίδιο προστατεύει από τις νουκλεάσες)
- Οι ιοί που μεταδίδονται με άμεση επαφή (αίμα, σεξουαλική επαφή, τσίμπημα) έχουν έλυτρο

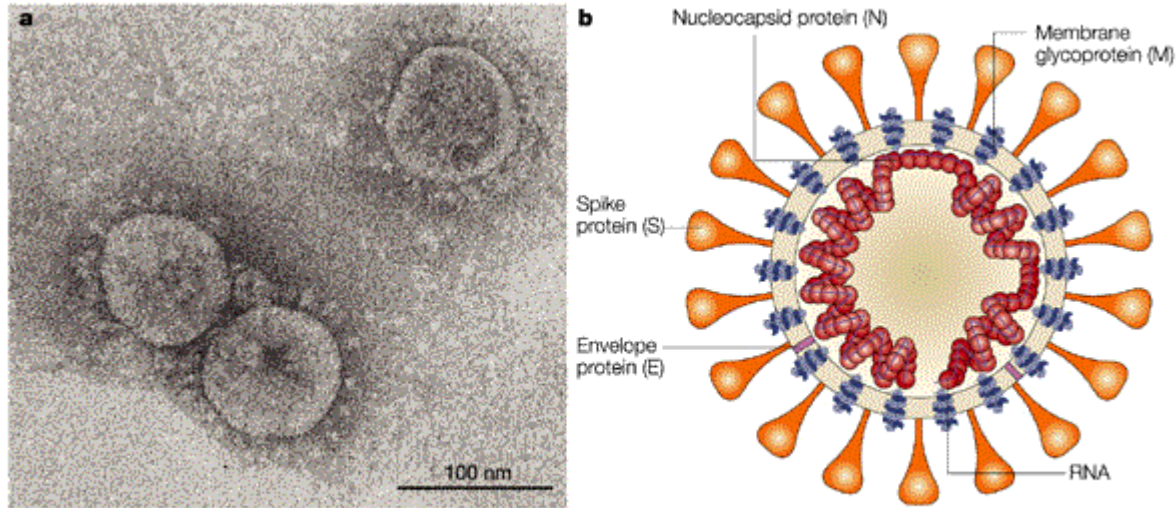


Φάκελος (έλυτρο)

- Γιατί οι ρινοϊοί μεταδίδονται και με τα χέρια σε αντίθεση με τους άλλους αναπνευστικούς ιούς που μεταδίδονται μόνο άμεσα (με σταγονίδια);



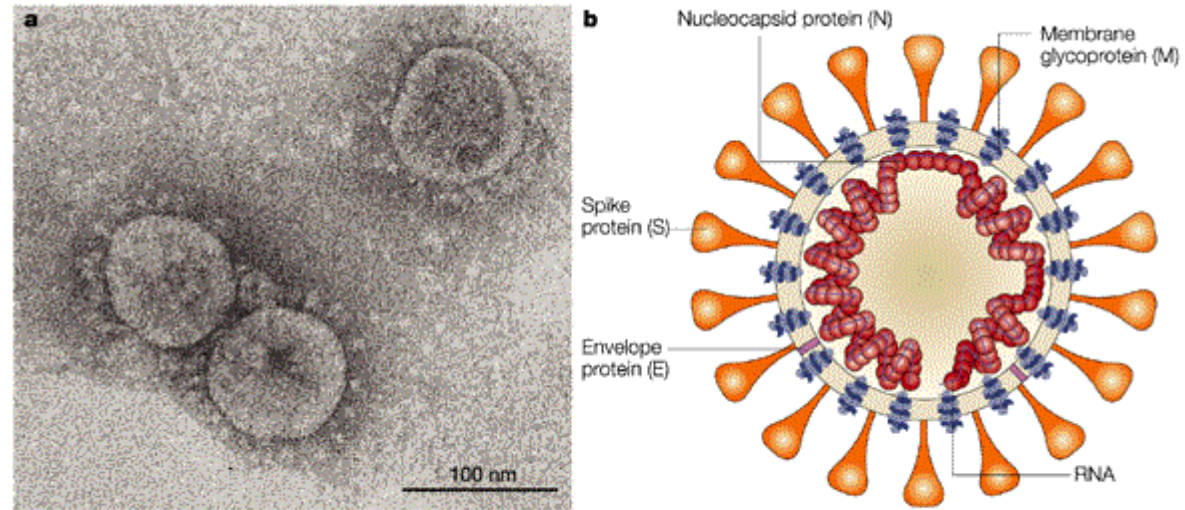
Πρωτεΐνες των ιών



Nature Reviews | Microbiology

- Εξωτερικές πρωτεΐνες
- προστατεύουν το γενετικό υλικό
- Βασικές για τη σύνδεση με τους ειδικούς υποδοχείς των κυττάρων
- Βασικές για τη λοιμογόνο δύναμη του ιού
- **Αντιγόνα** (παραγωγή εξουδερωτικών αντισωμάτων, ενεργοποίηση κυτταροτοξικών Τ κυττάρων)
- Ο στόχος των αντισωμάτων που μας προστατεύουν – μεταλλάξεις (influenza)
- Καθορίζουν τον **ορότυπο** του ιού (τα εμβόλια περιέχουν τους σημαντικότερους οροτύπους), χρησιμεύουν στη **διάγνωση**

Πρωτεΐνες των ιών



Nature Reviews | Microbiology

- Εσωτερικές πρωτεΐνες
- Σχηματίζουν το καψίδιο
- Μερικές είναι ένζυμα (πολυμεράσες)

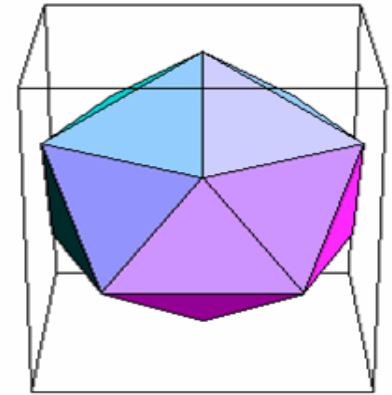
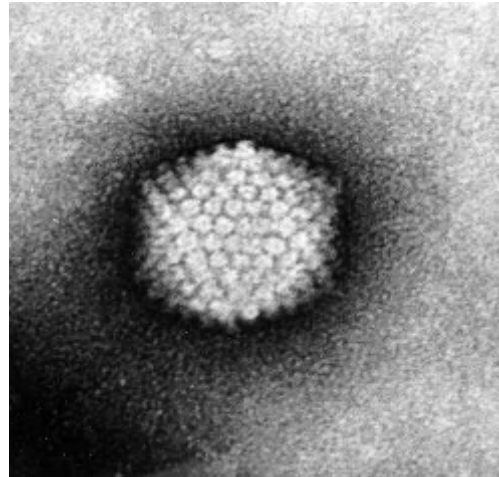
Ένζυμα (συνήθως δεν έχουν οι ιοί)

- Κυτταρικές ή ιϊκές *πολυμεράσες* για την αντιγραφή
- *Πρωτεάσες* για διάσπαση πολυπρωτεϊνών και απελευθέρωση DNA ή RNA από νουκλεοκαψίδιο
- *Ενδονουκλεάσες, λιγάσες* για την αναπαραγωγή

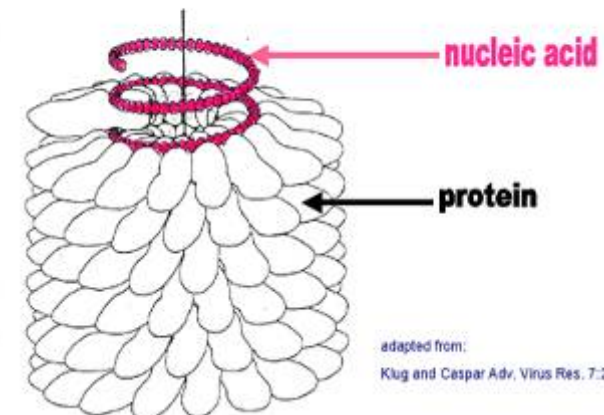
- Ιός ευλογιάς: πολυμεράση
- Ιός ηπατίτιδας Β: πολυμεράση
- Ρετροϊοί: πολυμεράση, πρωτεάση

Συμμετρία των ιών

- Τα καψομερίδια δίνουν στην κατασκευή του ιού τη γεωμετρική του συμμετρία
- 1) Κυβική (πολυεδρική) συμμετρία
- Καψομερίδια σε εικοσάεδρα (20 τρίγωνα)
- σφαιρική μορφή, συνήθως δεν έχουν έλυτρο (φάκελο)
- 2) Ελικοειδή συμμετρία
- πυρηνικό οξύ με επιμήκυνση και περιέλιξη, καψομερίδια κατά μήκος της σπείρας του DNA - ραβδοειδή μορφή, όλοι έχουν έλυτρο

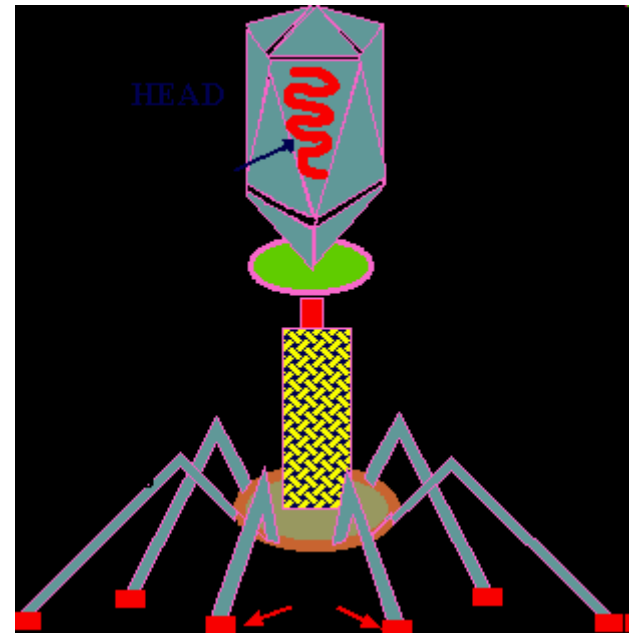
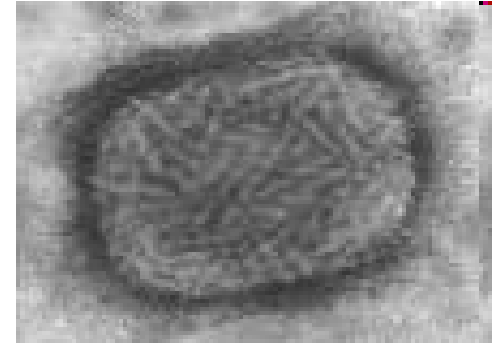


TOBACCO MOSAIC VIRUS

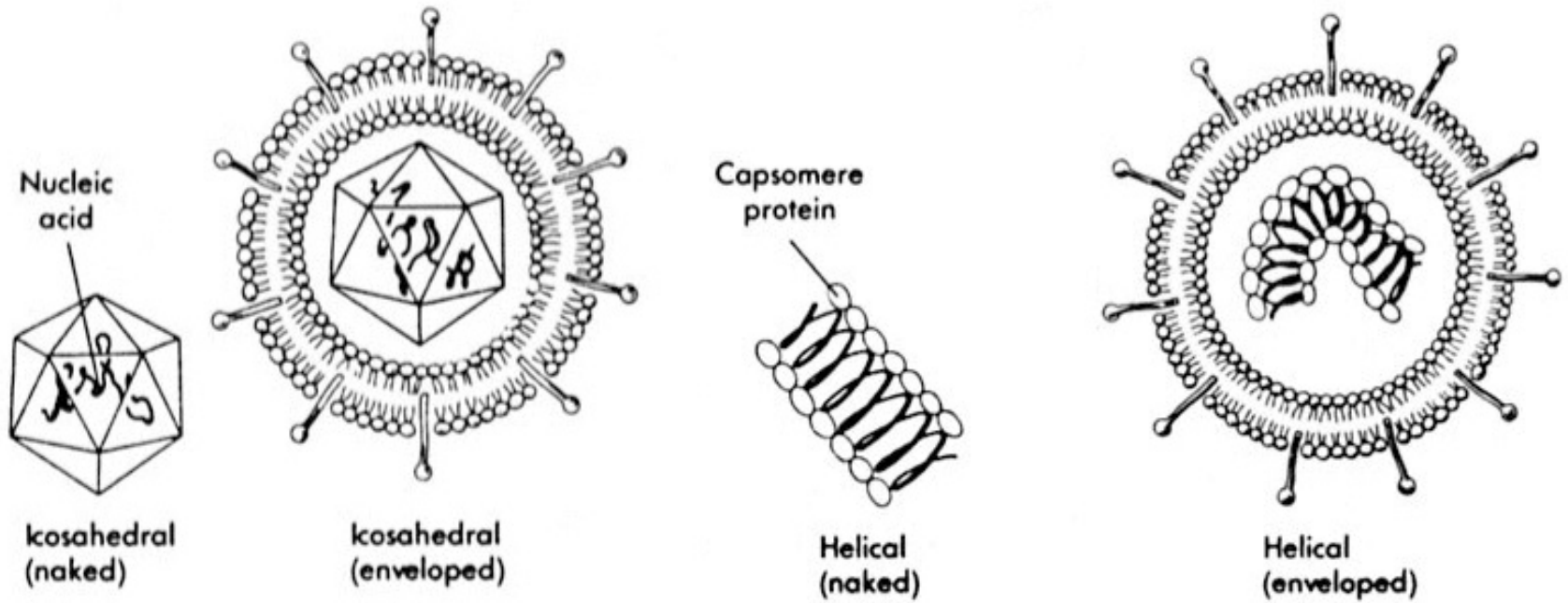


Συμμετρία των ιών

- 3) Σύνθετη συμμετρία
- Ιοί που δεν κατατάσσονται στην κυβική ή ελικοειδή συμμετρία (ροχνίριους)- δεν έχουν ξεκάθαρα καψίδια αλλά στρώματα που περιβάλλουν το γενετικό υλικό,
- ή που έχουν και τις δύο συμμετρίες (βακτηριοφάγοι)- πολυεδρική κεφαλή & ελικοειδή λαιμό



Συνήθεις μορφολογίες στους ιούς



Poliovirus

Herpes virus

Tobacco mosaic virus

Influenza virus

Ταξινόμηση - Ονομασία των ιών

- Έχει σχέση με :
- τη νόσο (ιός της ιλαράς)
- την τοποθεσία (Coxsackie, NY: coxsackie virus, Norwalk, Ohio: norwalk virus)
- το όνομα επιστημόνων (Epstein-Barr virus - EBV)
- Από τον ιστό που απομονώθηκαν 1^η φορά:
(Αδενοειδείς: adenovirus, respiratory-enteric-orphan: reoviruses)
- Σύνθεση DNA από RNA αντίγραφο: retroviruses
- κοινά επιδημιολογικά χαρακτηριστικά (arbo-viruses)

Ταξινόμηση των ιών:

- Βασίζεται στα εξής χαρακτηριστικά :
- Τύπος **γενετικού υλικού** (RNA ή DNA)
- μονόκλωνο ή δίκλωνο
- **Τρόπο πολλαπλασιασμού**
- **Μορφολογικά χαρακτηριστικά**
- σχήμα του καψιδίου
- αριθμός καψομεριδίων
- Μέγεθος καψιδίου
- Παρουσία ή απουσία ελύτρου
- συμμετρία
- ΜΒ
- ύπαρξη ενζύμων
- Τύπο ξενιστή, νόσου (ιοί ηπατίτιδας), ιστών που προσβάλλουν (εντερικοί, αναπνευστικού)
- Αντιγονικές ιδιότητες

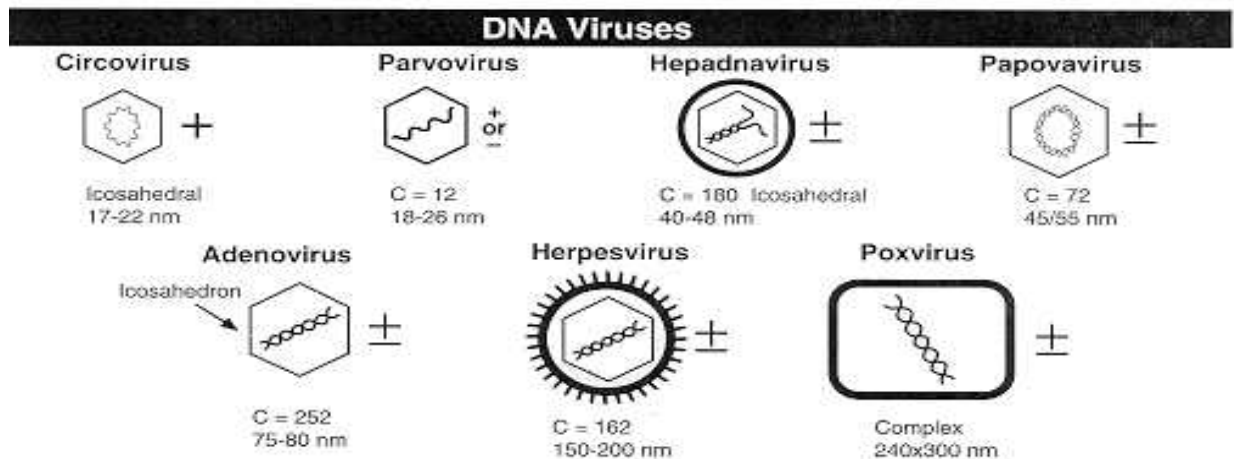
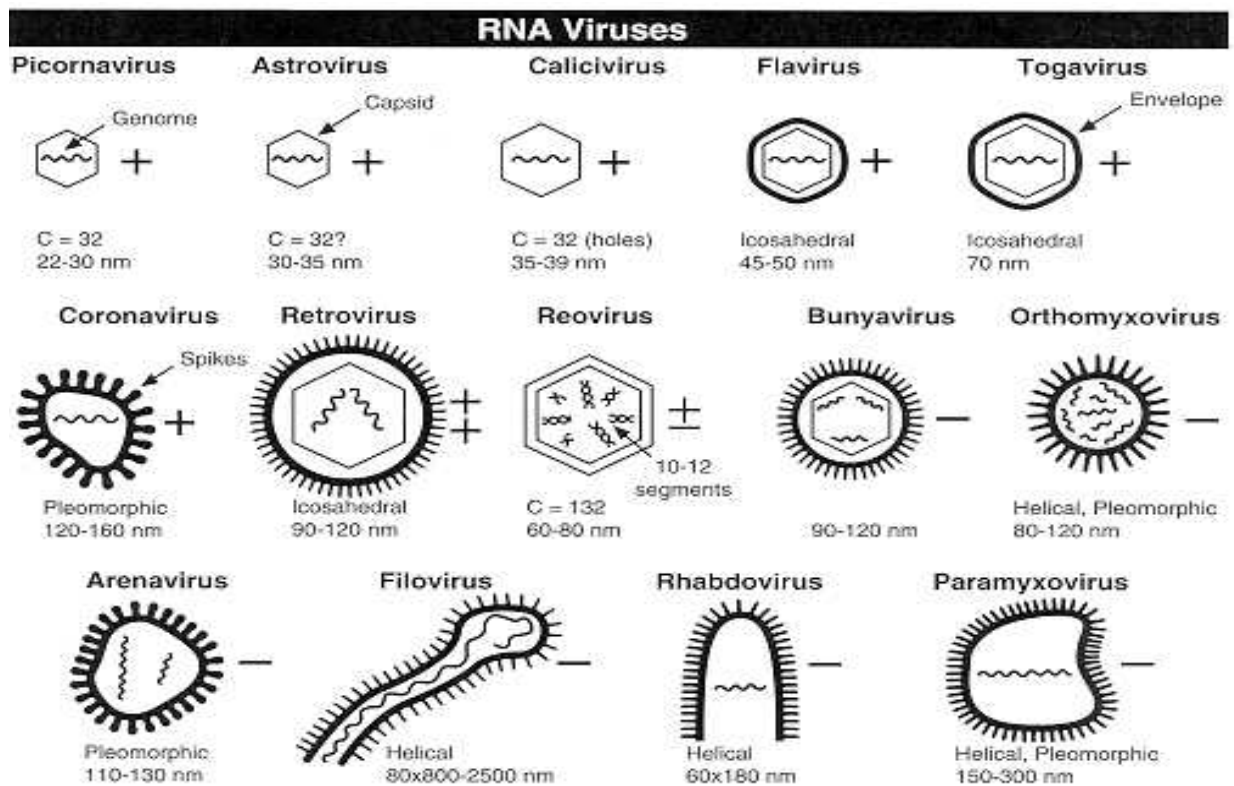
Ταξινόμηση των ιών:

- International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) :
- - *virus*: για το γένος
- - *viridae*: για την οικογένεια
- - *ales*: για την τάξη
- **Viral species**: άθροισμα ιών που μοιράζονται τις ίδιες γενετικές πληροφορίες και εύρος ξενιστών
- Viral species: HIV
- Viral subspecies: HIV-1

Ταξινόμηση των DNA ιών (7 οικογένειες):

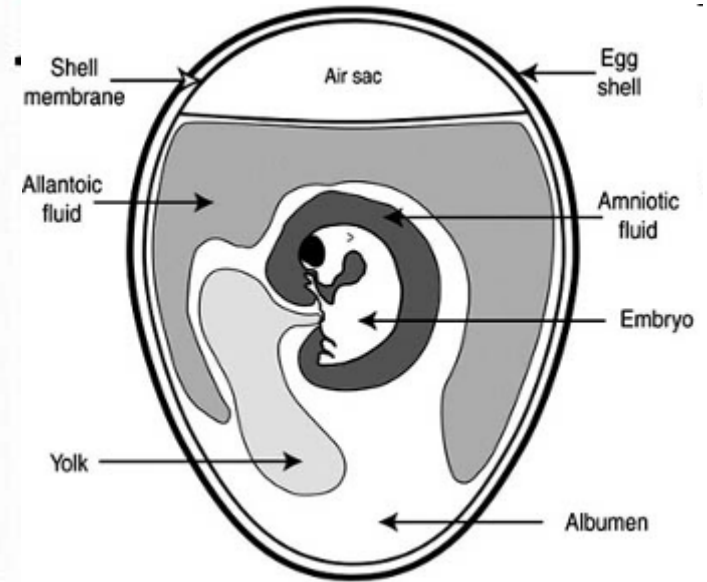
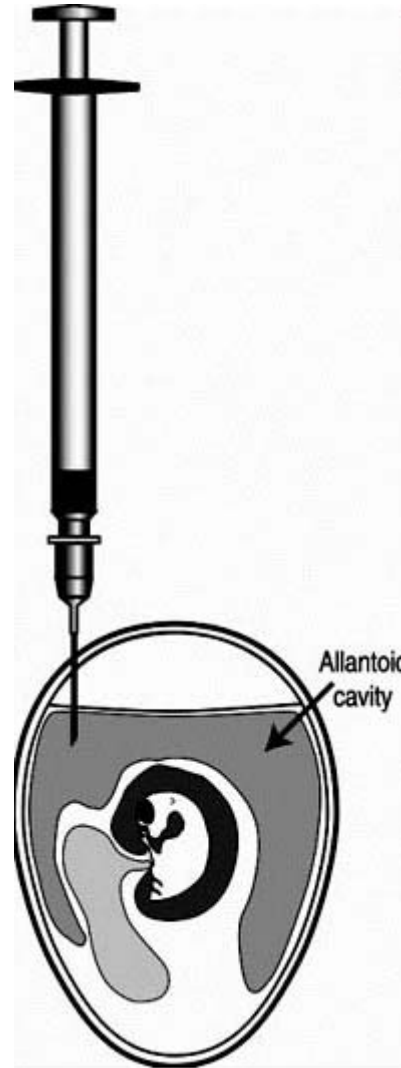
Virus Family	Virus Genus	Virion- naked/ enveloped	Capsid Symmetry	Type of nucleic acid
1. Adenoviridae	Adenovirus	Naked	Icosahedral	ds linear
2. Papovaviridae	Papillomavirus	Naked	Icosahedral	ds circular
3. Parvoviridae	B 19 virus	Naked	Icosahedral	ss linear
4. Herpesviridae	Herpes Simplex Virus, Varicella zoster virus, Cytomegalovirus, Epstein Barr virus	Enveloped	Icosahedral	ds linear
5. Poxviridae	Small pox virus, Vaccinia virus	Complex coats	Complex	ds linear
6. Hepadnaviridae	Hepatitis B virus	Enveloped	Icosahedral	ds circular
7. Polyomaviridae	Polyoma virus (progressive multifocal leucoencephalopathy)	Naked	?	ds circular

Ταξινόμηση των RNA ιών (14 οικογένειες):



Καλλιέργεια των ιών

- Εμβρυοφόρα αυγά όρνιθας: Γονιμοποιημένα αυγά με έμβρυα διαφόρου ηλικίας. Το δείγμα εμβολιάζεται στην πιο κατάλληλη μεμβράνη για την ανάπτυξη του ιού. Αντικατάσταση από κυτταροκαλλιέργειες
- Πειραματόζωα: Μερικοί ιοί καλλιεργούνται μόνο σε πειραματόζωα (ποντίκια, ινδόχοιροι)
- σήμερα χρησιμοποιούνται για την μελέτη της ανοσιακής απάντησης, στη διάγνωση

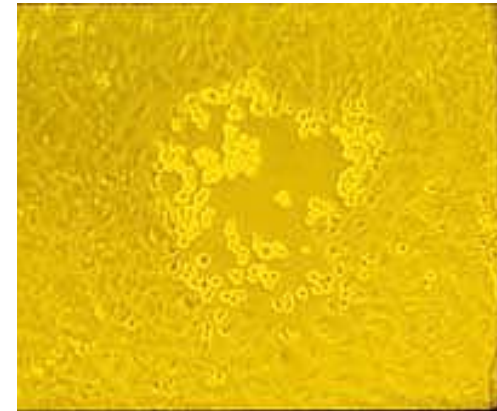


Καλλιέργεια σε εμβρυοφόρα αυγά



Καλλιέργεια των ιών

- Καλλιέργειες κυττάρων: Πλαστικές ή γυάλινες φιάλες με ζωντανά κύτταρα από άνθρωπο ή ζώα και θρεπτικό υλικό (άλατα, ιχνοστοιχεία, αμινοξέα, βιταμίνες, ορός αίματος). Ταπήτιο κυττάρων.
- Οι ιοί προκαλούν χαρακτηριστικές **κυτταροπαθολογικές αλλοιώσεις**
- πρωτογενείς κυτταρικές σειρές (μια μόνο φορά)
- Συνεχείς-διπλοειδικές κυτταρικές σειρές (από νεοπλασματικούς ή υγιείς ιστούς)
- Καλλιέργειες κατάλληλων κυττάρων ανάλογα με τον ιό



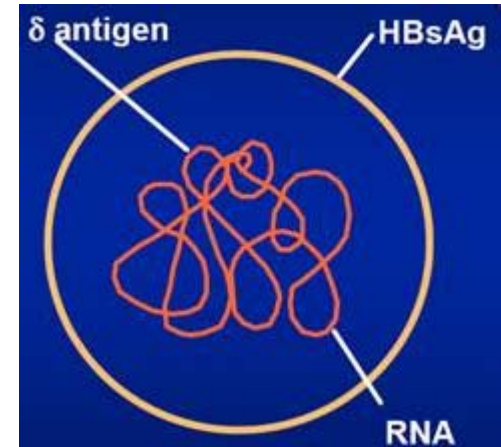
Καλλιέργεια των ιών

- Ανάπτυξη βακτηριοφάγων στο εργαστήριο: Η συγκέντρωση του ιού είναι ανάλογη από τον αριθμό των 'διαυγάσεων' (plaques) που σχηματίζονται στο βακτηριακό καλλιέργημα



Άτυπες μορφές των ιών

- ‘Defective’ viruses: για να πολλαπλασιασθούν χρειάζονται ‘helper’ virus. Έχουν μετάλλαξη ή έλλειψη σε τμήμα του γονιδιώματος. Συμμετέχουν στην ανάρρωση στις ιογενείς λοιμώξεις
- ‘Pseudovirions’: περιέχουν DNA από το ευκαρυωτικό κύτταρο. Μολύνουν κύτταρα αλλά δεν πολλαπλασιάζονται



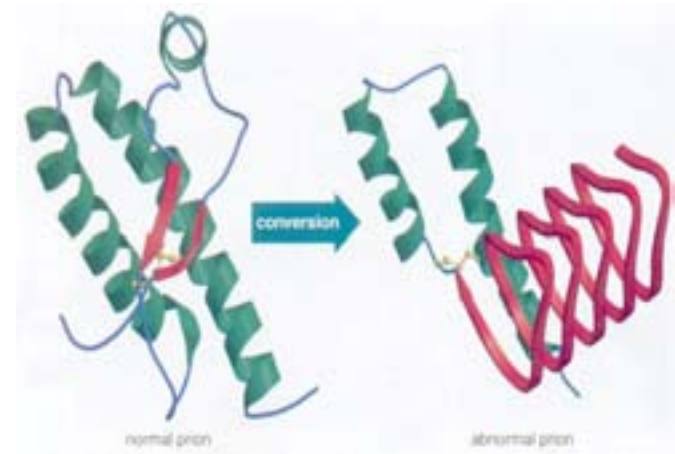
Ιοειδή (viroids)

- Viroids: γυμνό μονής έλικας κυκλικό RNA (300-400 νουκλεοτίδια) - χωρίς καψίδιο ή έλυτρο. Πολλαπλασιάζονται.
- Βρίσκονται μόνο σε φυτικούς ιούς (π.χ. potato spindle tuber viroid). Προκαλούν αλλαγές στο χρώμα και τη σύσταση όπως και άλλοι φυτικοί ιοί (bean mosaic virus, potato yellow dwarf virus)



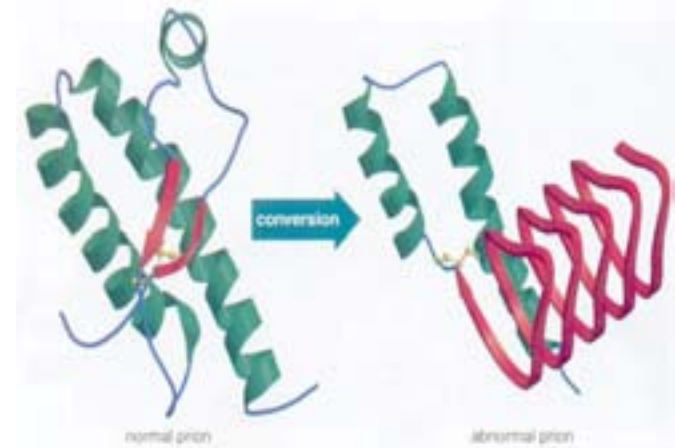
Prions

- Μικρά πρωτεϊνικά λοιμώδη σωμάτια (< 5 nm) χωρίς νουκλεικό οξύ
- κωδικοποιούνται από κυτταρικά γονίδια
- Στα ζώα, 9 νευρολογικά νοσήματα σχετίζονται με prions
- Συνήθως παρατηρούνται σε οικογένειες, κάτι που δείχνει γεννητικό υπόβαθρο



Prions

- Όμως τα νοσήματα δεν είναι μόνο γεννητικά καθορισμένα
- Η νόσος των τρελών αγελάδων μεταφέρθηκε σε ανθρώπους που έτρωγαν κρέας μολυσμένο
- Προκαλούν εκφυλιστικές παθήσεις στο ΚΝΣ (Creutzfeldt-Jacob disease) με κινητικές διαταραχές και προϊούσα πνευματική έκπτωση
- Πολύ μεγάλη αντοχή σε θερμότητα, UV, φορμαλδεΰδη, νουκλεάσες

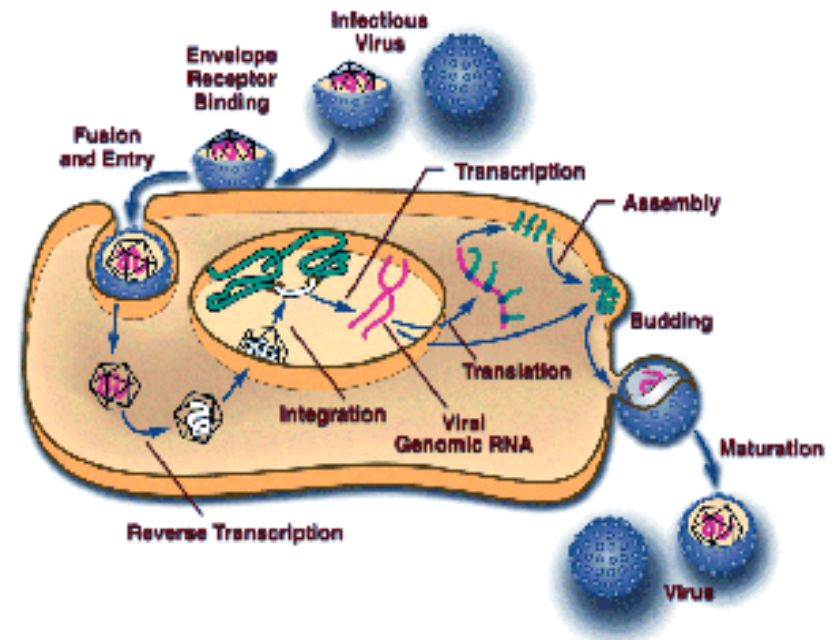


Διαφορές των Prions από τους Ιούς

Χαρακτηριστικό	Prions	Viruses
Nucleic acid	Όχι	Ναι
Πρωτεΐνες	Ναι, κωδικοποιούνται από κυτταρικά γονίδια	Ναι, κωδικοποιούνται από ιϊκά γονίδια
Αδρανοποίηση από UV, θερμότητα	Όχι	Ναι
Εμφάνιση στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο	Επιμήκη	Εικοσάεδρη ή ελικοειδής συμμετρία
Παραγωγή αντισωμάτων	Όχι	Ναι
Δημιουργία φλεγμονής	Όχι	Ναι

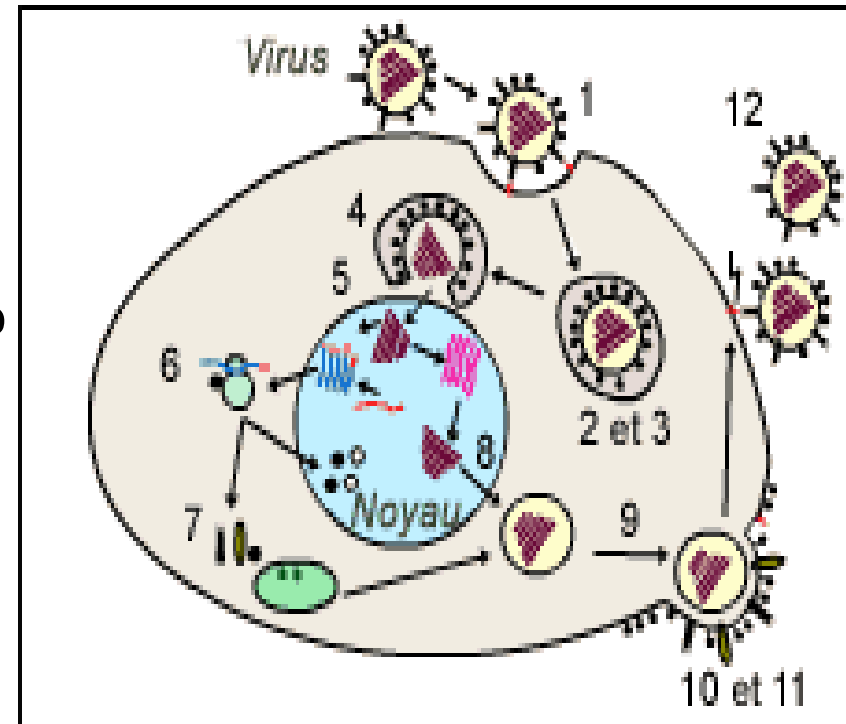
Αναπαραγωγή των ιών στα κύτταρα

- Προϋποθέσεις:
- υποδοχείς στην κυτταρική μεμβράνη
- το κύτταρο να παραμείνει ζωντανό κατά τον πολλαπλασιασμό του ιού
- ειδικό κυτταρικό περιβάλλον: κυτταρικές πρωτεΐνες ενεργοποιούν ιϊκούς προαγωγείς, ενεργοποιείται ο μηχανισμός έκφρασης ιϊκών γονιδίων



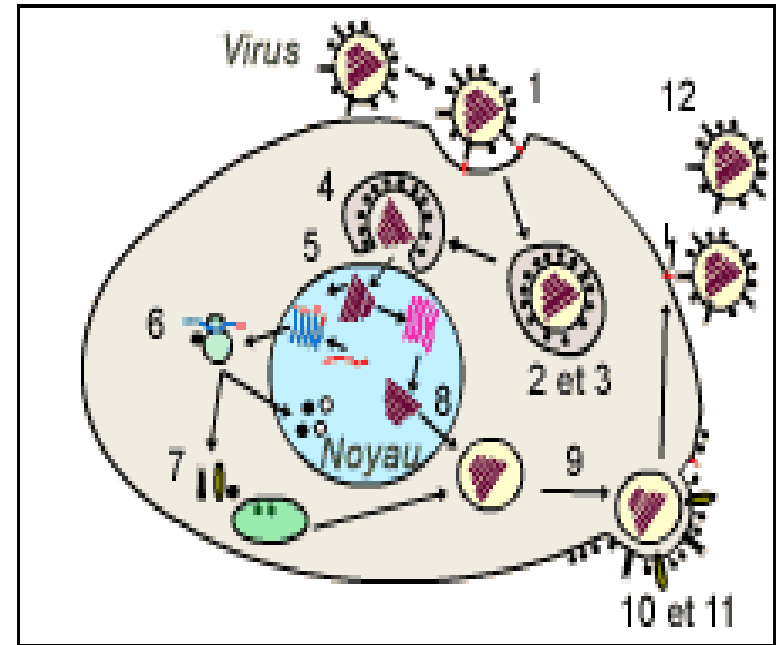
Αναπαραγωγή των ιών στα κύτταρα

- Στάδιο προσρόφησης (absorption)
- Προσκόλληση πρωτεΐνης καψιδίου ή γλυκοπρωτεΐνης ελύτρου σε ειδικούς υποδοχείς
- 500.000 υποδοχείς σε κάθε κύτταρο
- πολλαπλή μόλυνση
- Στάδιο διείσδυσης (penetration)
- **Σε ιούς με έλυτρο:** γλυκοπρωτεΐνες στο έλυτρο προσδιορίζουν τη σύντηξη του ελύτρου με την κυτταρική μεμβράνη
- Νουκλεοκαψίδιο ελευθερώνεται στο κυτταρόπλασμα
- Το έλυτρο παραμένει στην κυτταρική μεμβράνη
- **Σε ιούς χωρίς έλυτρο:** σχηματισμός θυλακίου, πινοκυτταρική ενδοσωματική φυσαλίδα με το σωματίδιο του ιού



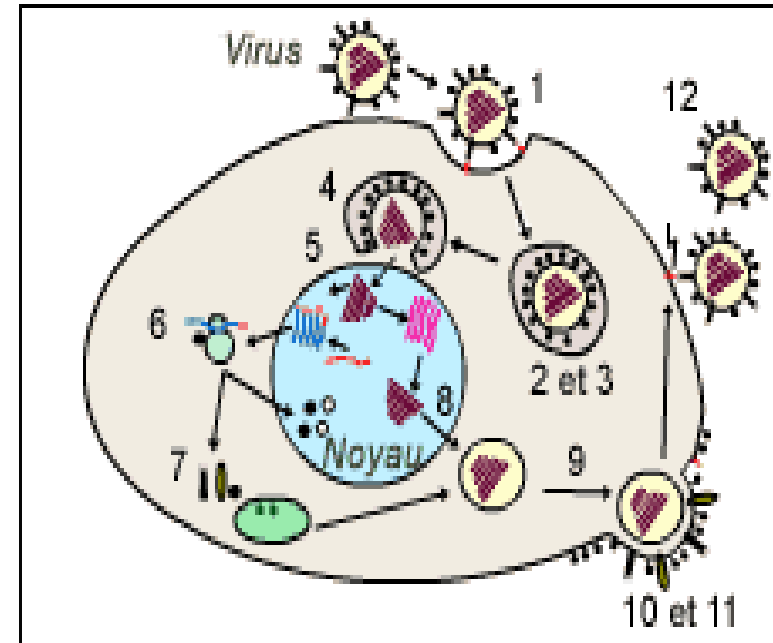
Αναπαραγωγή των ιών στα κύτταρα

- Στάδιο απέκδυσης (uncoating)
- Απελευθέρωση πυρηνικού οξέος από το καψίδιο στο κυτταρόπλασμα από την δράση κυτταροπλασματικών και ιϊκών πρωτεασών
- Στάδιο σύνθεσης
- Αναπαραγωγή πυρηνικού οξέος
- Σύνθεση πρωτεϊνών του ιού (DNA polymerase)- κατευθύνεται από το θυγατρικό πυρηνικό οξύ
- ιϊκο mRNA: εκτρέπει βιοχημικό μηχανισμό κυττάρου
- Σύνθεση DNA ιών:
- Σύνθεση +RNA ιών:
- Σύνθεση καψιδικών πρωτεϊνών



Αναπαραγωγή των ιών στα κύτταρα

- Στάδιο συναρμολόγησης
- Συναρμολόγηση θυγατρικών σωματιδίων του ιού
- Ίση παραγωγή καψιδίων-πυρηνικού οξέος
- ‘Σήματα ενσωμάτωσης’
- Σχηματισμός ελύτρου στην κυτταρική μεμβράνη
- Στάδιο απελευθέρωσης
- Με σύντηξη (σε ιούς με έλυτρο)
- Με κυτταρόλυση (σε ιούς χωρίς έλυτρο)



Ιογενείς λοιμώξεις (μορφές)

- *Αφανείς* (μόνο ειδικά αντισώματα, πηγή διασποράς)
- *Λανθάνουσα κατάσταση* (DNA ιούς)
- *Επανενεργοποίηση του ιού*
- *Ήπιες*
- *Μέτριας βαρύτητας*
- *Μεγάλης βαρύτητας*

Από τι εξαρτάται η πορεία της ιογενούς λοίμωξης;

- Από την ποσότητα του ιού
- Τη λοιμογόνο δύναμη του στελέχους
- Τα κύτταρα στο σημείο της μόλυνσης να είναι προσιτά- επιδεκτικά σε μόλυνση
- Ο ιός θα πρέπει να έχει την ικανότητα προσκόλλησης στους ιστούς του ξενιστή. Η προσκόλληση γίνεται με **επιφανειακούς παράγοντες (συχνά λιποπρωτεΐνες) του ιού** που προσδένονται σε συγκεκριμένους **υποδοχείς (συχνά υδατάνθρακες ή λιπίδια ή πρωτεΐνες) των κυττάρων**
- Ειδική και μη ειδική άμυνα- Οι τοπικοί αντιικοί παράγοντες του ανοσοποιητικού συστήματος (IgA) να είναι ανύπαρκτοι ή παροδικώς απενεργοποιημένοι

Στάδια τυπικής ιογενούς λοίμωξης

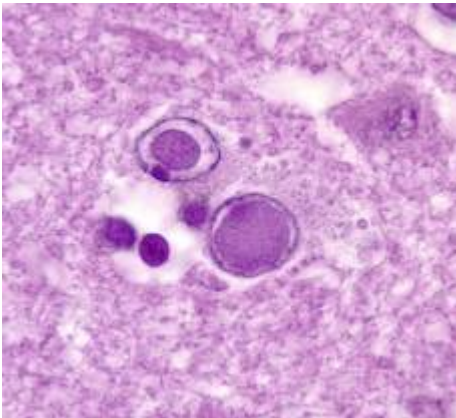
- *Χρόνος επώασης*: ασυμπτωματικό στάδιο
- *Πρόδρομο στάδιο*: μη ειδικά συμπτώματα
- *Ειδική συμπτωματολογία*
- *Περίοδος ανάρρωσης*: αποκαθίσταται η υγεία του ασθενή- σε ορισμένες περιπτώσεις χρόνια λοίμωξη ή λανθάνουσα λοίμωξη

Επίδραση του ιού στα κύτταρα που μολύνει

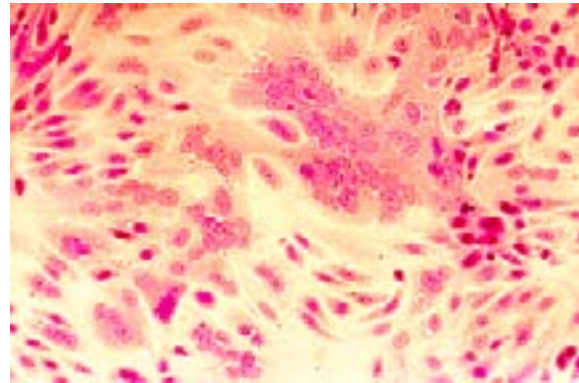
- Μεγάλη διακύμανση στο είδος της αλληλεπίδρασης ιού – κυττάρου: από άμεσο κυτταρικό θάνατο μέχρι συμβιωτική σχέση
- Θάνατος του κυττάρου:
- Η αναστολή της σύνθεσης πρωτεϊνών στα κύτταρα του ξενιστή (λόγω αναστολής του κυτταρικού mRNA) προηγείται και είναι η σημαντικότερη.
- Ακολουθεί η αναστολή της σύνθεσης του κυτταρικού DNA και RNA
- Κατεύθυνση των λειτουργιών του κυττάρου στην αναπαραγωγή του ιού. Συνεχίζεται η σύνθεση των ιϊκών πρωτεϊνών
- Παραδείγματα: ο poliovirus καταστρέφει τα κύτταρα στους κινητικούς νευρώνες → παράλυση
- Ο ιός Ebola καταστρέφει τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων → αιμορραγίες

Επίδραση του ιού στα κύτταρα που μολύνει

- Σχηματισμός πολυπύρηνων γιγαντοκυττάρων: οφείλεται στην είσοδο των ιϊκών πρωτεϊνών στην κυτταρική μεμβράνη
- Πολυπύρηννα γιγαντοκύτταρα με ενδοκυττάρια έγκλειστα- αναζητούνται στα κλινικά δείγματα
- Κυτταροπαθολογικές αλλοιώσεις- η εμφάνιση των μολυσμένων κυττάρων αλλάζει λόγω λύσεων ή σχηματισμών γιγαντοκυττάρων (παρατηρείται στις κυτταροκαλλιέργειες)



HSV έγκλειστα



Κυτταροπαθολογικές αλλοιώσεις από RSV σε κυτταροκαλλιέργεια

Επίδραση του ιού στα κύτταρα που μολύνει

- Μεταμόρφωση του κυττάρου (νεοπλασματικά): λόγω ενεργοποίησης ή εισαγωγής ογκογονιδίων- μη ελεγχόμενη ανάπτυξη, παρατεταμένη επιβίωση, μορφολογικές αλλοιώσεις
- Λανθάνουσα λοίμωξη του κυττάρου και επανενεργοποίηση του ιού
- Αιμοσυγκόλληση ερυθρών αιμοσφαιρίων (ειδικές αιμοσυγκολλητίνες στο καψίδιο του ιού)

Επίδραση του ιού στον ασθενή που μολύνει

- Μεταφορά του ιού και είσοδος στον ξενιστή
- Πολλαπλασιασμός του ιού και κυτταρική βλάβη
- Διασπορά του ιού σε άλλα κύτταρα και ιστούς
- Ανοσιακή απάντηση: ως άμυνα του ξενιστή & ως αιτία των συμπτωμάτων σε ορισμένες ιογενείς λοιμώξεις
- Ο ιός σε λανθάνουσα κατάσταση- σε ορισμένες περιπτώσεις

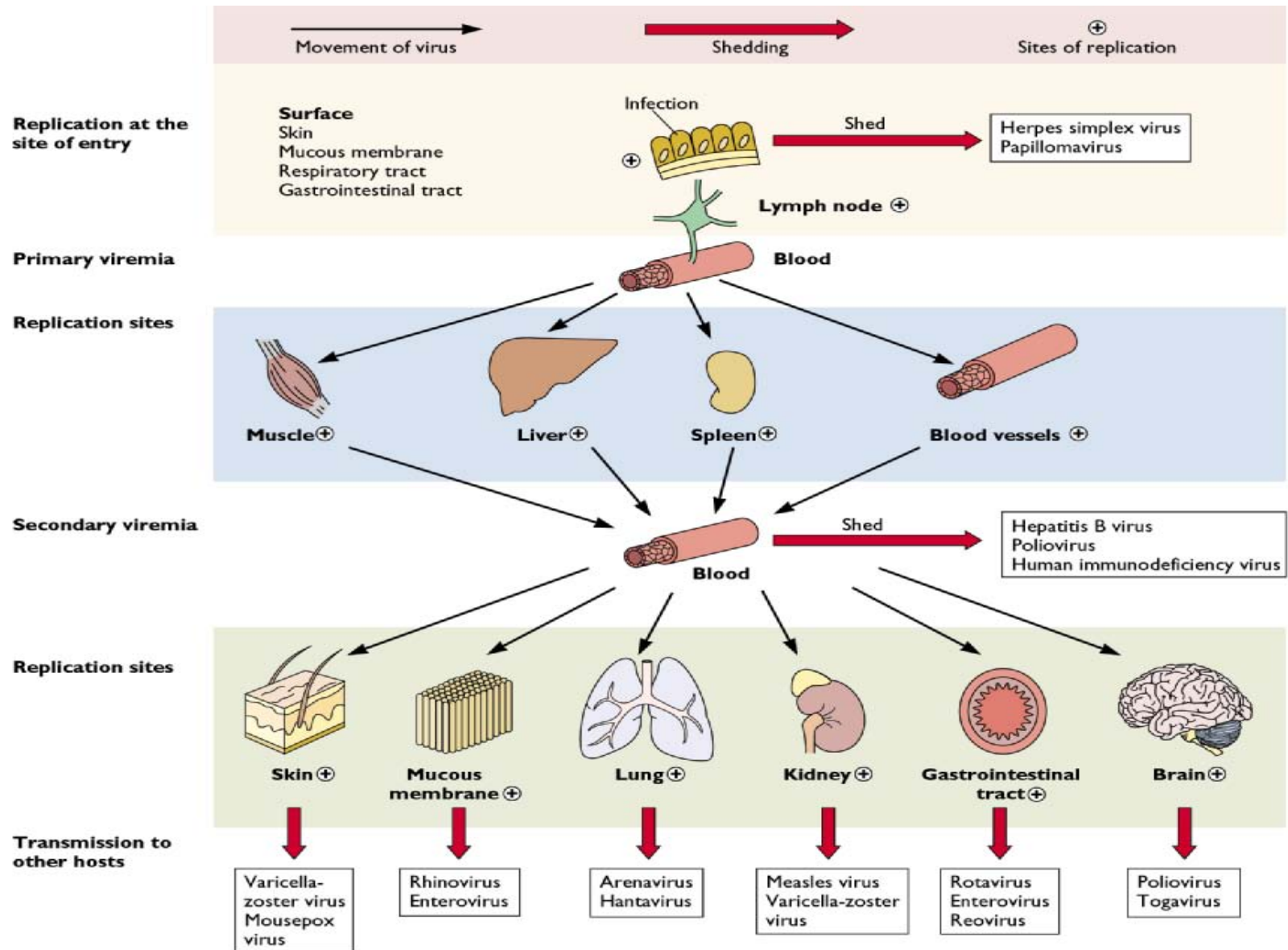
Παθογένεια & Ανοσοπαθογένεια

- Πολλές ιογενείς λοιμώξεις δεν οφείλονται στη βλάβη ή καταστροφή των μολυσμένων κυττάρων αλλά στην ανοσολογική αντίδραση
- **Λεμφοκυτταρική χοριομηνιγγίτιδα (LCM).** Η χορήγηση LCM virus σε ανοσοκατασταλμένα ποντίκια δεν προκαλεί λοίμωξη παρότι ο ιός πολλαπλασιάζεται. Ο κυτταρικός θάνατος οφείλεται στα *κυτταροτοξικά T-κύτταρα* έναντι των ιϊκών αντιγόνων στην κυτταρική μεμβράνη
- **Ηπατίτιδες A, B, C.** Η βλάβη στα ηπατοκύτταρα οφείλεται στα *κυτταροτοξικά T-κύτταρα* που αναγνωρίζουν ιϊκά αντιγόνα στην επιφάνεια των μολυσμένων κυττάρων
- **HBV (αρθρίτιδα), Parvovirus B19 (αρθρίτιδα), RSV (πνευμονία):** Ανοσοσυμπλέγματα μεταξύ IgG Ab & ιϊκών αντιγόνων που εγκαθίστανται στους ιστούς

Είδη ιογενών λοιμώξεων

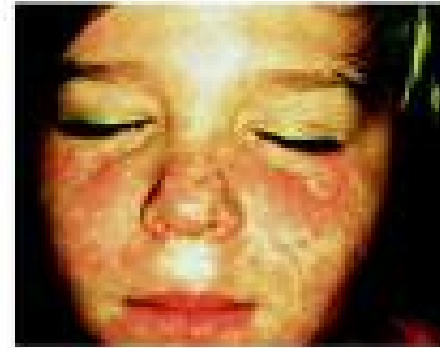
- **Τοπικές** λοιμώξεις
- Συνήθως οι ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού: (Rhinoviruses: κοινό κρυολόγημα, influenza viruses: γρίππη, RSV: βρογχιολίτιδα)
- Papilloma virus: κονδυλώματα
- Rota virus: γαστρεντερίτιδα
- Adenoviruses: κερατοεπιπεφυκίτιδα
- Enteric coronaviruses: γαστρεντερίτιδα

Είδη ιογενών λοιμώξεων- Συστηματικές λοιμώξεις



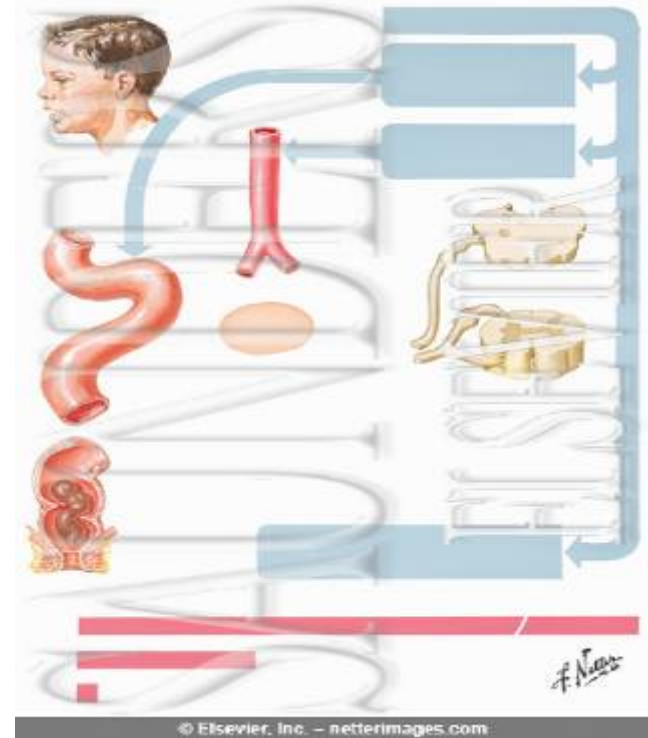
Είδη ιογενών λοιμώξεων

- **Συστηματικές** λοιμώξεις
- Measles: αναπνευστικό – κυκλοφορία – σπλήνας, νεφρά – 2η ιαιμία – δερματικό εξάνθημα



Είδη ιογενών λοιμώξεων

- **Συστηματικές** λοιμώξεις
- Πολυομυελίτιδα: λεπτό έντερο (πολλαπλασιάζεται) – μεσεντέριοι λεμφαδένες (πολλαπλασιάζεται) – ιαιμία – ήπαρ (τροπισμός) – 2η ιαιμία - εμφανίζονται τα πρώτα Abs – ΚΝΣ υψηλοί τίτλοι Abs – νέκρωση κινητικών νευρώνων - μυϊκή παράλυση
- στη φάση της ιαιμίας τα IgG Ab (εμβόλιο) μπορούν να προφυλάξουν από τη λοίμωξη του ΚΝΣ



Είδη ιογενών λοιμώξεων

Συστηματικές λοιμώξεις

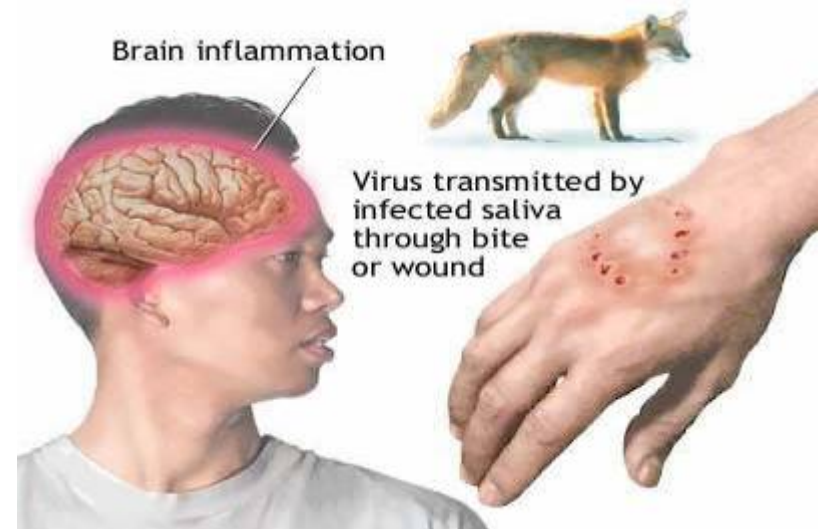
- HSV: δέρμα – νευρικά κύτταρα – γάγγλια τριδύμου (λανθάνουσα λοίμωξη) – επανενεργοποίηση – νευρικά κύτταρα – δέρμα. Δεν εισέρχεται στην κυκλοφορία
- VZV: Τροπισμός για το δέρμα (κατάλληλοι υποδοχείς)
- Rabies: δέρμα – νευρικά κύτταρα – ΚΝΣ (βδομάδες). Εμβόλιο μετά την έκθεση στον ιό
- HIV: διασπορά μέσω μακροφάγων, Τ-κυττάρων
- HBV, polio: ελεύθερος ιός στο πλάσμα.



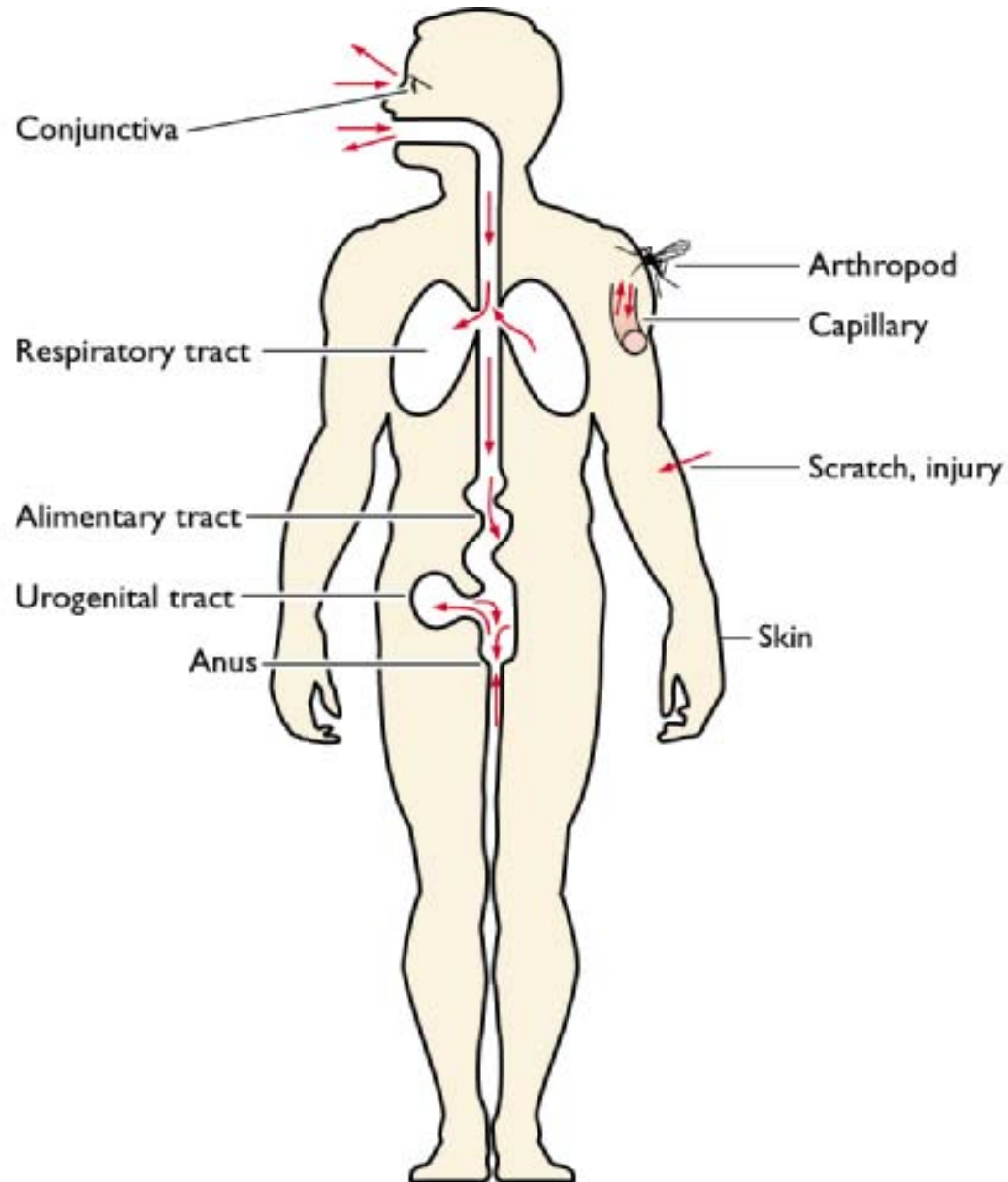
HSV-1 λοίμωξη



VZV λοίμωξη- ανεμοβλογιά



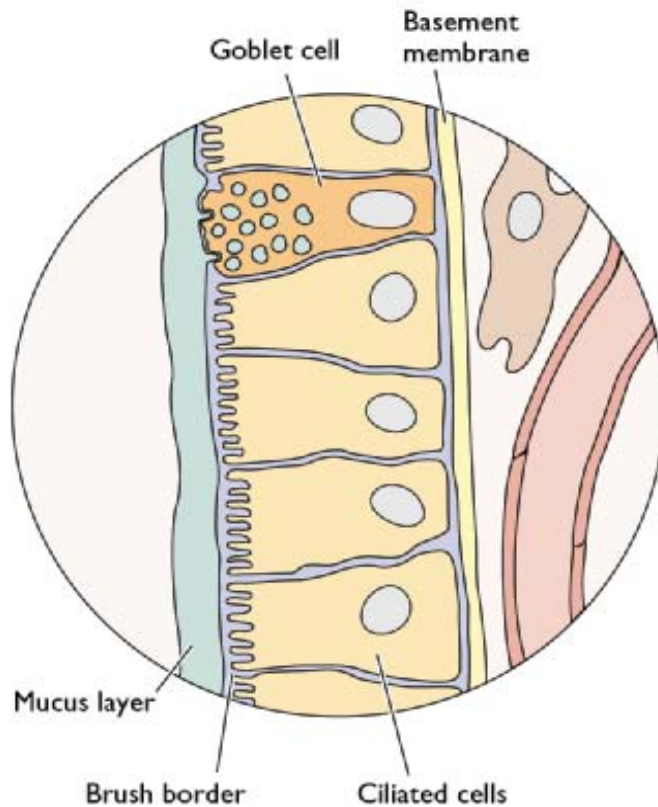
Τρόποι μετάδοσης ιογενών λοιμώξεων



Τρόποι μετάδοσης ιογενών λοιμώξεων

- **A. Οριζόντια μετάδοση (από άτομο σε άτομο)**
- Πύλες εισόδου:
- **1) αναπνευστικό** (influenza, rhino, RSV, VZV, EBV, HSV-1, rubella, measles, mumps, adeno)
- Προστασία: βλέννη, IgA, κυψελιδικά μακροφάγα (ενδοκύττωση ιών και μολυσμένων κυττάρων, εκκρίνουν TNF-a)

Τρόποι μετάδοσης ιογενών λοιμώξεων



Site of replication	Clinical manifestation	Virus
	Rhinitis (common cold)	Rhinovirus Coronavirus Parainfluenza virus Respiratory syncytial virus Influenza virus Adenovirus Herpes simplex virus Epstein-Barr virus
	Pharyngitis	
	Laryngitis	
	Tracheitis	Parainfluenza virus Respiratory syncytial virus Influenza virus Adenovirus
	Bronchitis	
	Bronchiolitis	
	Bronchopneumonia	

Adapted from C. A. Mims et al., *Mims' Pathogenesis of Infectious Disease* (Academic Press, Orlando, Fla., 1995), with permission.

Τρόποι μετάδοσης ιογενών λοιμώξεων

- **A. Οριζόντια μετάδοση (από άτομο σε άτομο)**
- Πύλες εισόδου:
- **2) στοματική-γαστρεντερική οδός** (HAV, polio, rota) (δεν αδρανοποιούνται από χολή, γαστρικό υγρό, IgA, κίνηση).
- Ιοί με έλυτρο σπάνια προκαλούν λοιμώξεις του γαστρεντερικού
- Τοπική μόλυνση (rota) ή μεταφερόμενη σε άλλους ιστούς (polio, hepatitis A)
- Μόλυνση νερού - τροφίμων

Τρόποι μετάδοσης ιογενών λοιμώξεων

- **A. Οριζόντια μετάδοση (από άτομο σε άτομο)**
- Πύλες εισόδου:
- **3) γεννητική οδός**
- papilloma: τοπικές βλάβες
- HSV-2: τοπικές βλάβες, εγκατάσταση στα γάγγλια
- HBV, HIV: συστηματική διασπορά μέσω αίματος και μολυσμένων κυττάρων. Προστασία: χαμηλό pH κόλπου, βλέννα με IgA

Τρόποι μετάδοσης ιογενών λοιμώξεων

- **A. Οριζόντια μετάδοση (από άτομο σε άτομο)**
- Πύλες εισόδου:
- **4) δέρμα** : δραστικός φραγμός για τους ιούς (εξωτερική στοιβάδα νεκρών κυττάρων)
- Μηχανική εκδορά, αμυχές: papilloma, HSV
- Βελόνες: HIV
- Δήγματα αρθροπόδων, κουνουπιών: yellow fever, dengue
- Δήγματα ζώων: rabies
- **5) Επιπεφυκώς**
- HSV, adeno, picorna

Τρόποι μετάδοσης ιογενών λοιμώξεων

- **B. Κάθετη μετάδοση (από τη μητέρα στο παιδί)**
- Διέρχονται τον πλακούντα (CMV, parvovirus B19, rubella)
- Στον τοκετό (HBV, HCV, HSV-2, HIV, papillomavirus)
- Στο θηλασμό (CMV, HTLV-1/2)

Τρόποι μετάδοσης ιογενών λοιμώξεων

Γ. Ζωοανθρωπονόσοι: από ζώα στον άνθρωπο

- 1) Άμεσα από δάγμα ή εκκρίματα ξενιστή (σκύλος, ποντίκια).
- Rabies: από το σκύλο στον άνθρωπο (με δάγμα)
- Hantavirus: από τα ποντίκια στον άνθρωπο (με αεροζόλ ή εκκρίσεις)
- 2) Έμμεσα με έντομα (κουνούπια) από ζώο ξενιστή στον άνθρωπο
- Yellow fever virus: κίτρινος πυρετός
- Dengue virus (flavivirus) : δάγγειος πυρετός
- Ιοί εγκεφαλίτιδας (π.χ. West Nile virus, St. Louis encephalitis virus)

Τρόποι μετάδοσης ιογενών λοιμώξεων

Δ. Ενεργοποίηση λανθάνουσας λοίμωξης

- Ο ιός ενεργοποιείται και πολλαπλασιάζεται
- δεν μεταφέρεται από εξωτερική πηγή

Εμμένουσα ιογενής λοίμωξη

- Σε ορισμένες ιογενείς λοιμώξεις ο ιός ή το γονιδίωμα του παραμένουν στα κύτταρα του ξενιστή
- Μηχανισμοί-θεωρίες:
 - 1) Ενσωμάτωση του ιϊκού DNA στα κύτταρα του ξενιστή (retroviruses)
 - 2) Ανοσοανοχή: δεν σχηματίζονται εξουδετερωτικά Ab
 - 3) Σχηματισμός ανοσοσυμπλέγματος ιού-αντισώματος
 - 4) Εγκατάσταση σε ανοσολογικά απρόσιτη περιοχή (π.χ. εγκέφαλος)
 - 5) Ταχεία αντιγονική ποικιλία
 - 6) Διασπορά από κύτταρο σε κύτταρο χωρίς εξωκυττάρια φάση (έκθεση σε Abs)
 - 7) Ανοσοκαταστολή (π.χ. AIDS)

A. Χρόνια ιοφορία (chronic carrier infection)

- Μετά από: ασυμπτωματική ή οξεία λοίμωξη
- Εκδηλώνεται ως: ασυμπτωματική ή χρόνια λοίμωξη
- Στη χρόνια ιοφορία ο ιός μεταδίδεται
- *Παραδείγματα:*
- Χρόνια ηπατίτιδα από HBV, HCV
- στα νεογνά (rubella, CMV)

B. Λανθάνουσα λοίμωξη (latent infection)

- Ανάνηψη του ασθενούς (διακοπή παραγωγής του ιού)
- Επανενεργοποίηση (παραγωγή ιού)
- Η μοριακή βάση της λανθάνουσας λοίμωξης είναι άγνωστη

- **Herpesvirus group**: στα κύτταρα των αισθητικών νευρικών γαγγλίων
- HSV-1: λανθάνει στα γάγγλια του τριδύμου
- HSV-2: λανθάνει στα ιερά και οσφυϊκά γάγγλια
- VZV: λανθάνει στα γάγγλια του τριδύμου και στα θωρακικά. Η ενεργοποίησή του προκαλεί έρπητα ζωστήρα

B. Λανθάνουσα λοίμωξη (latent infection) - HSV-1 λοίμωξη



FIGURE 21.11 Cold sores, or fever blisters, caused by herpes simplex virus.

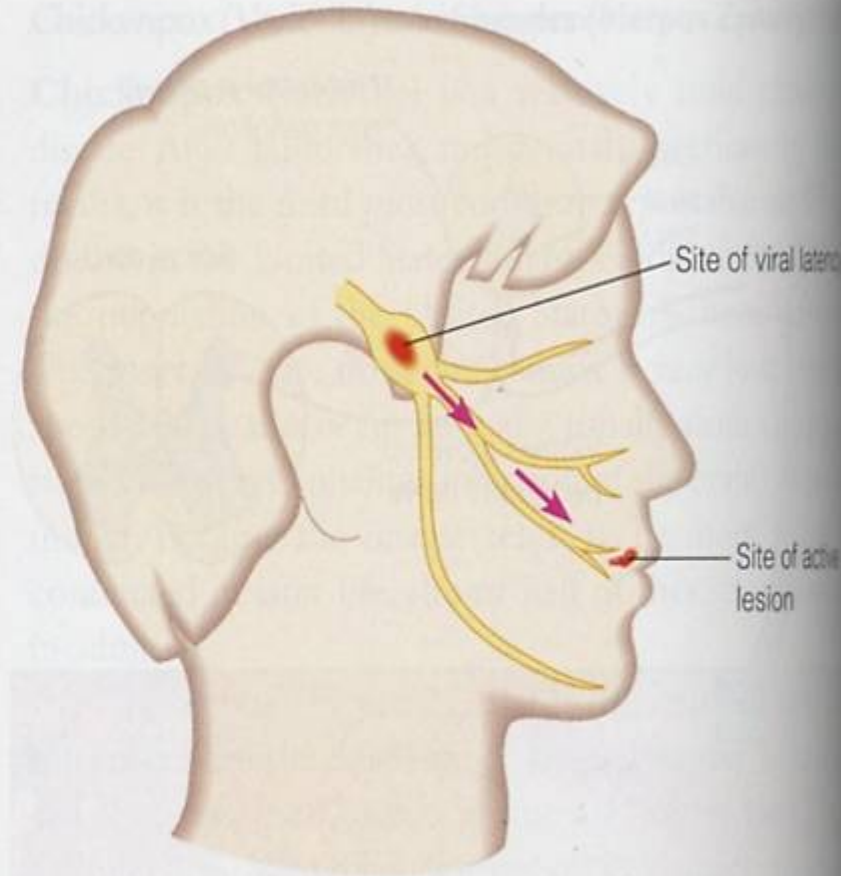
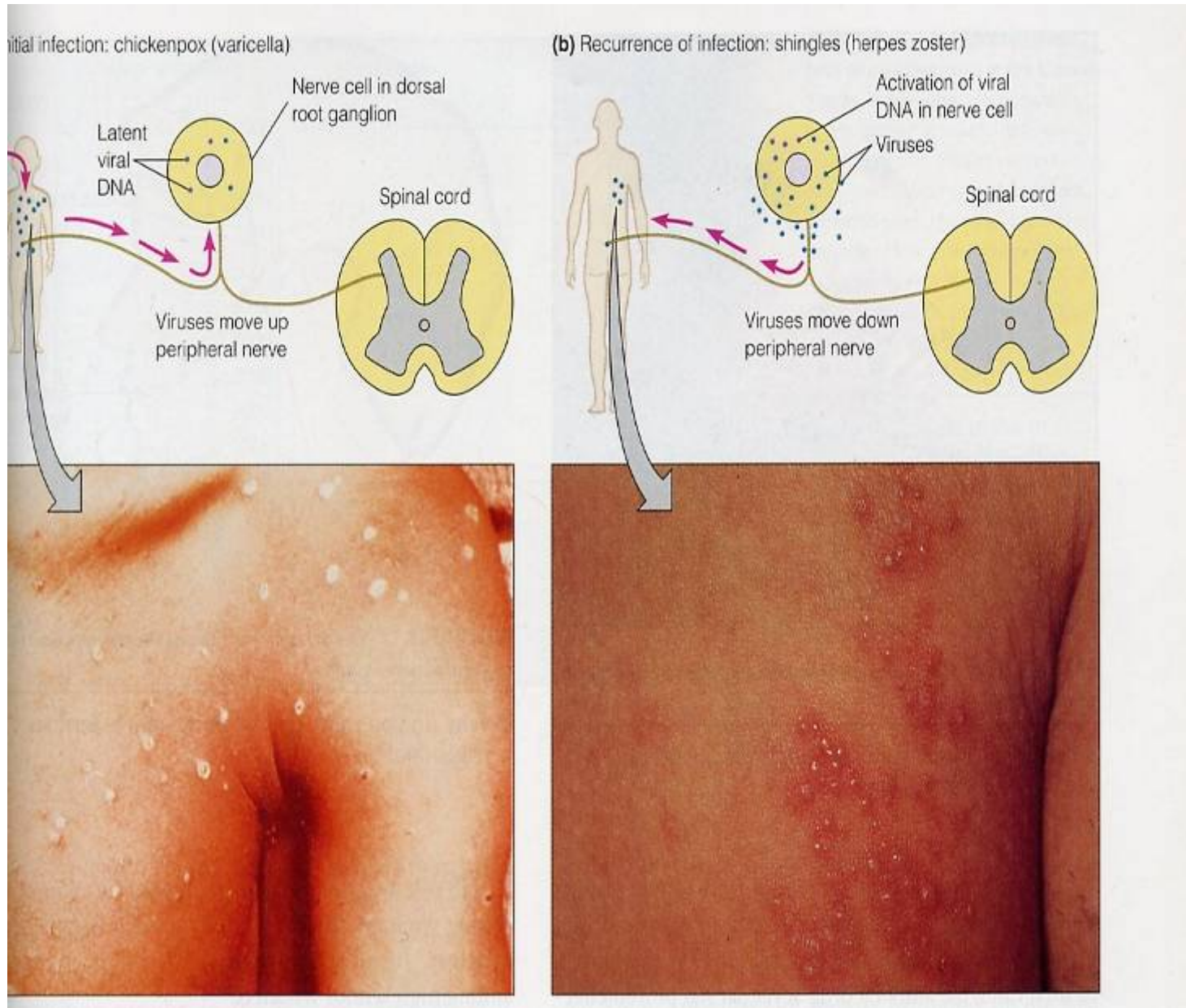


FIGURE 21.12 Site of latency of human herpesvirus type 1 in the trigeminal nerve ganglia.

Why do you think this nerve system is termed

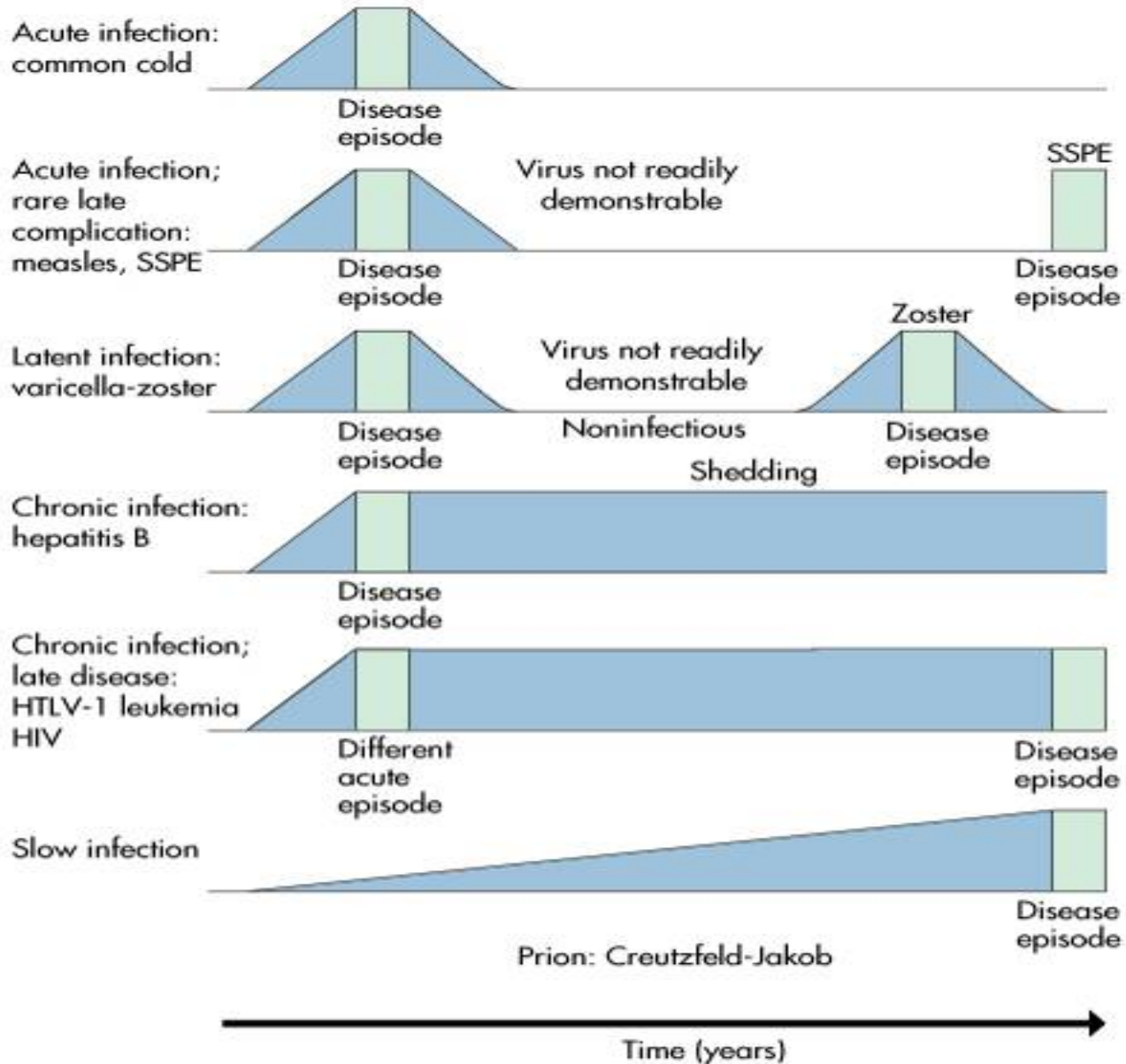
B. Λανθάνουσα λοίμωξη (latent infection) – VZV



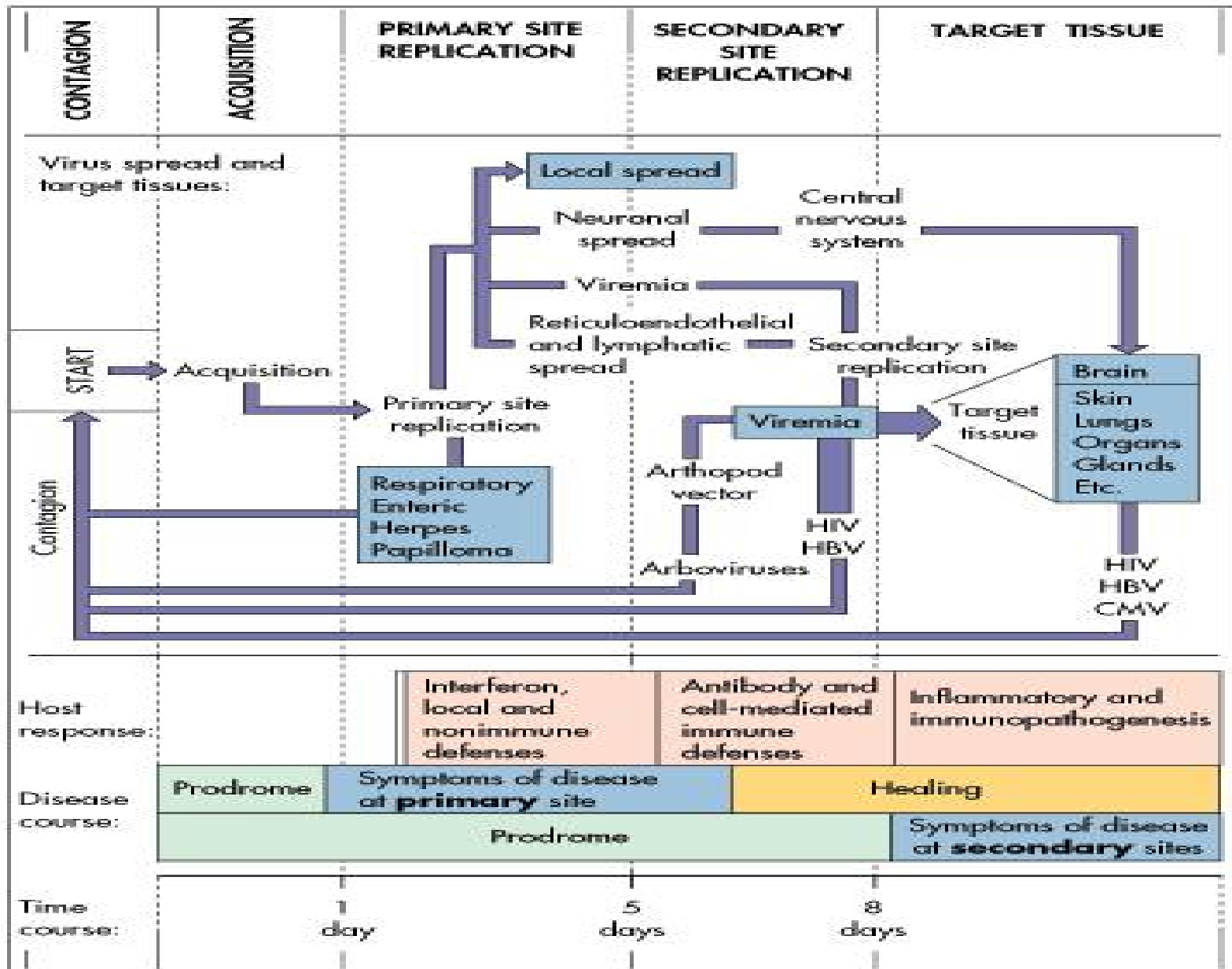
Γ. Βραδεία λοίμωξη (slow virus infection)

- Μεγάλη περίοδος από τη λοίμωξη μέχρι την εκδήλωση της νόσου παρότι ο ιός πολλαπλασιάζεται κανονικά: μεγάλος χρόνος επώασης (χρόνια).
- Ο εγκέφαλος είναι συχνά η εστία αυτών των λοιμώξεων
- **Measles**: υποξεία εγκεφαλίτιδα (πολλά χρόνια μετά την ιλαρά)
- **JC virus**: προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (σε ασθενείς με λέμφωμα ή ανοσοανεπάρκεια)

Πορεία ιογενών λοιμώξεων



Πορεία ιογενών λοιμώξεων

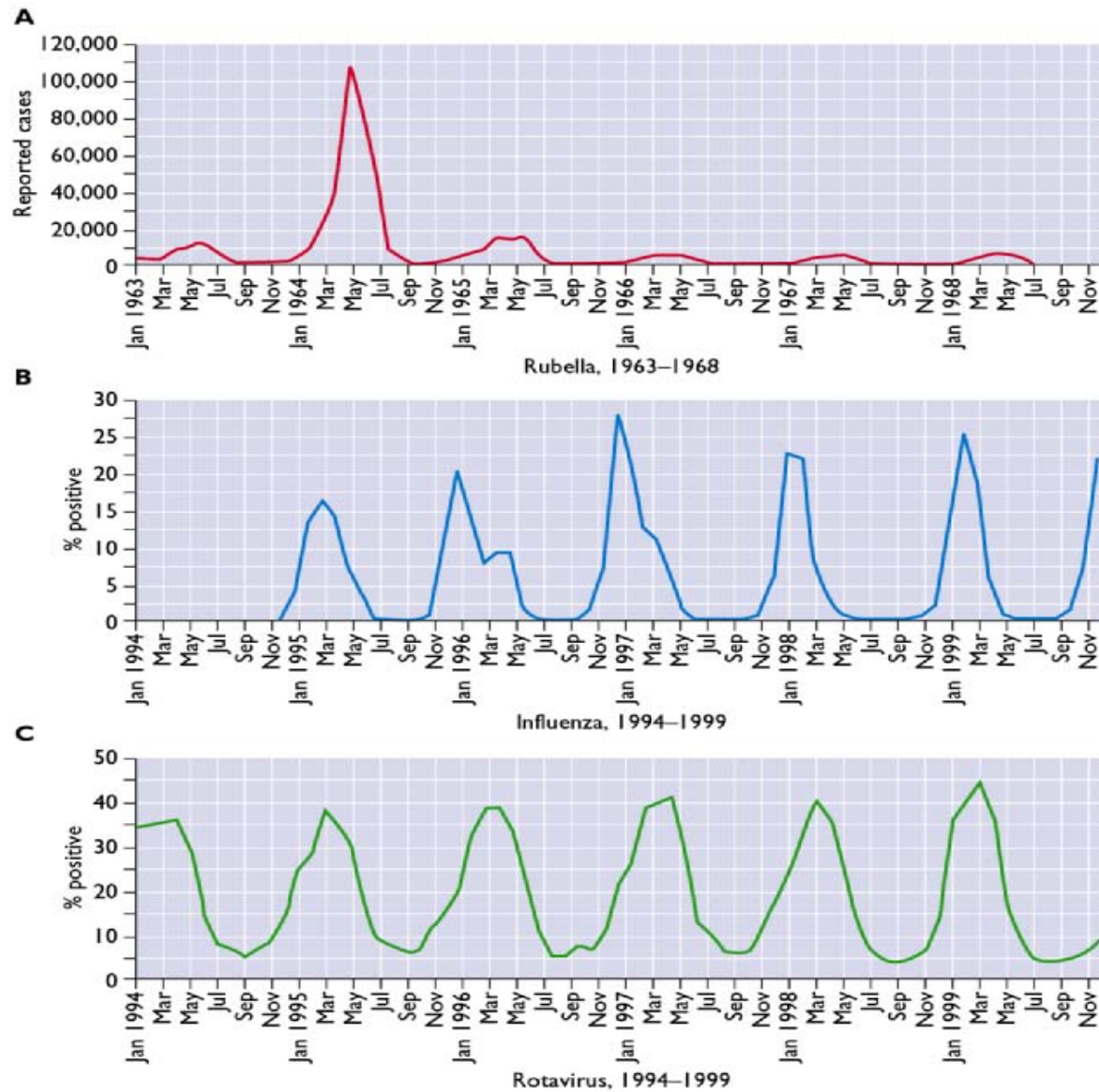


A

B

C

Εποχικές διακυμάνσεις ιογενών λοιμώξεων



Adapted from S. F. Dowell, *Emerg. Infect. Dis.* 7:369–374, 2001, with permission.

Παθογένεια των ιογενών λοιμώξεων

- Παράγοντες που προσδιορίζουν τη λοιμογόνο δύναμη του ιού
- Ο τροπισμός των κυττάρων που προσβάλλονται (ειδική αλληλεπίδραση με κυτταρικό υποδοχέα περιορισμένης έκφρασης, CD4 υποδοχέας για HIV, μεταλλάξεις στους υποδοχείς δεν επιτρέπουν την είσοδο του ιού)
- Οι μεταλλάξεις των ιών (νέες πρωτεΐνες στο καψίδιο, διευκολύνουν την απέκδυση)
- Μεταλλάξεις που αναστέλλουν την παθογόνο δράση (εμβόλια, polio). Δεν έχουν χαρακτηριστεί τα γονίδια

Μηχανισμοί Παθογένειας

- Η ικανότητα ενός ιού να προκαλεί λοίμωξη ονομάζεται **παθογονικότητα**
- Ο βαθμός παθογονικότητας ονομάζεται **τοξικότητα**
 - Η τοξικότητα ενός ιού μπορεί να εκφραστεί με το δείκτη **LD₅₀** που εκφράζει τον αριθμό των ιικών σωματιδίων που σκοτώνουν το 50% των μολυσμένων κυττάρων (σε τεχνητές καλλιέργειες)
 - Κατ' αναλογία ο δείκτης **ID₅₀** εκφράζει τον αριθμό των ιικών σωματιδίων που προκαλούν λοίμωξη στο 50% των κυττάρων που καλλιεργούνται σε τεχνητά μέσα
 - Όσο χαμηλότερες είναι οι τιμές **LD₅₀** ή **ID₅₀** τόσο περισσότερο τοξικός είναι ο συγκεκριμένος ιός

Παθογένεια των ιογενών λοιμώξεων

- Ιικοί υποδοχείς (πρωτεΐνες) για IL-1, TNF. Μπλοκάρουν τη δυνατότητα σύνδεσης τους με ανοσοκύτταρα έναντι των ιών – αυξάνει η λοιμογόνος δύναμη του ιού
- **HIV, CMV**: μειώνει την έκφραση των class I MHC πρωτεϊνών – μειώνεται η δυνατότητα κυτταροτοξικών T-κυττάρων να καταστρέψουν τα μολυσμένα κύτταρα
- **HSV**: αναστέλλει το συμπλήρωμα
- **HIV, EBV, adeno**: συνθέτουν RNA →μπλοκάρει τη φωσφορυλίωση του IF-2 →μειώνεται η δυνατότητα της ιντερφερόνης να μπλοκάρει τον ιικό πολλαπλασιασμό

Παθογένεια των ιογενών λοιμώξεων

- Παράγοντες που προσδιορίζουν την άμυνα του ξενιστή
- *Ηλικία*
- RSV, HBV: βαρύτερη νόσο στα βρέφη
- Ιλαρά, ανεμοβλογιά: επιπλοκές στους ενήλικες
- *Διατροφή*
- υποσιτισμός – κυτταρική ανοσία
- *Κλιματολογικές συνθήκες, κούραση, κάπνισμα, υποκείμενες νόσοι, άγχος, φάρμακα*
- *Γενετικοί παράγοντες*
- HLA-B35: αυξημένος κίνδυνος για AIDS
- HLA-DR2: αυξημένος κίνδυνος ευκαιριακών
- HLA-DR5: αυξημένος κίνδυνος σάρκωμα Kaposi