

HERPES



Mgr. Marie Vilánková

Lidské tělo

- Soubor buněk = základní funkční jednotka
- Propojeny pojivem – mezibuněčná hmota – produkt buněk – vazivo, chrupavky, kosti, tekutiny

Tkáně: soubor buněk stejného typu (nervová, svalová, epitel ...)

Orgány: skládají se z tkání, tvoří soustavy orgánů.

Buňka

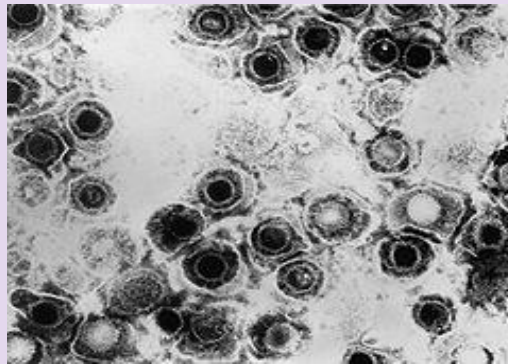
- **Buněčná membrána**: dvojitá vrstva fosfolipidů s molekulami bílkovin
- **Organely**: cytoplasma, jádro, mitochondrie, endoplasmatické retikulum ...
- **Imunitní buňky**: putují po těle
- **Bakterie**: samostatné buňky – extracelulární (výjimky chlamydie, mycobacterie, borrelioza...)
- **Viry**: pouze zabalená informace

Herpes

- Řečtina: herpein = plížit se
- Celkem: 80 druhů herpesvirů
- U člověka: 8



<http://www.skindsight.com/child/herpesSimplexVirusHSV.htm>



herpes simplex virus

http://en.wikipedia.org/wiki/Herpes_simplex_virus



<http://www.ordinace.cz/clanek/opar-8211-herpes/>

Skupina herpesvirů

Alfaherpesvirinae

- Simplexvirus - human herpes 1, 2 simplexvirus, (HSV1,HSV2) – virus herpes simplex
- Varicellovirus - Human herpes3 varicellovirus (VZV) - virus varicella zoster

Betaherpesvirinae

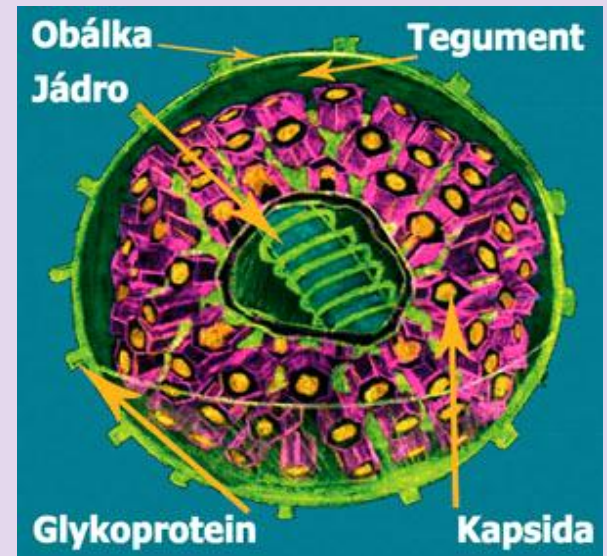
- Cytomegalovirus - human herpes 5 cytomegalovirus - CMV
- Muromegalovirus - myší cytomegalovirus 1
- Roseolovirus - human herpes 6,7 roseolovirus (HHV6, HHV7)

Gammaherpesvirinae

- Lymfokryptovirus - human herpes 4 lymphocryptovirus - vir Epstein-Baarové EBV
- Rhadinovirus - human herpes 8 rhadinovirus (HHV8)

DNA viry

- Viry střední velikosti
- **Kapsida**: dvouvláknová DNA a kubická proteinová kapsida 162 hexagonálních kapsomer
- **Tegument** mezi obalem a kapsidou: proteiny a enzymy
- **Obal**: lipidový s glykoproteiny
- **Velký genom**: 84 proteinů a další enzymy (transkript LAT)

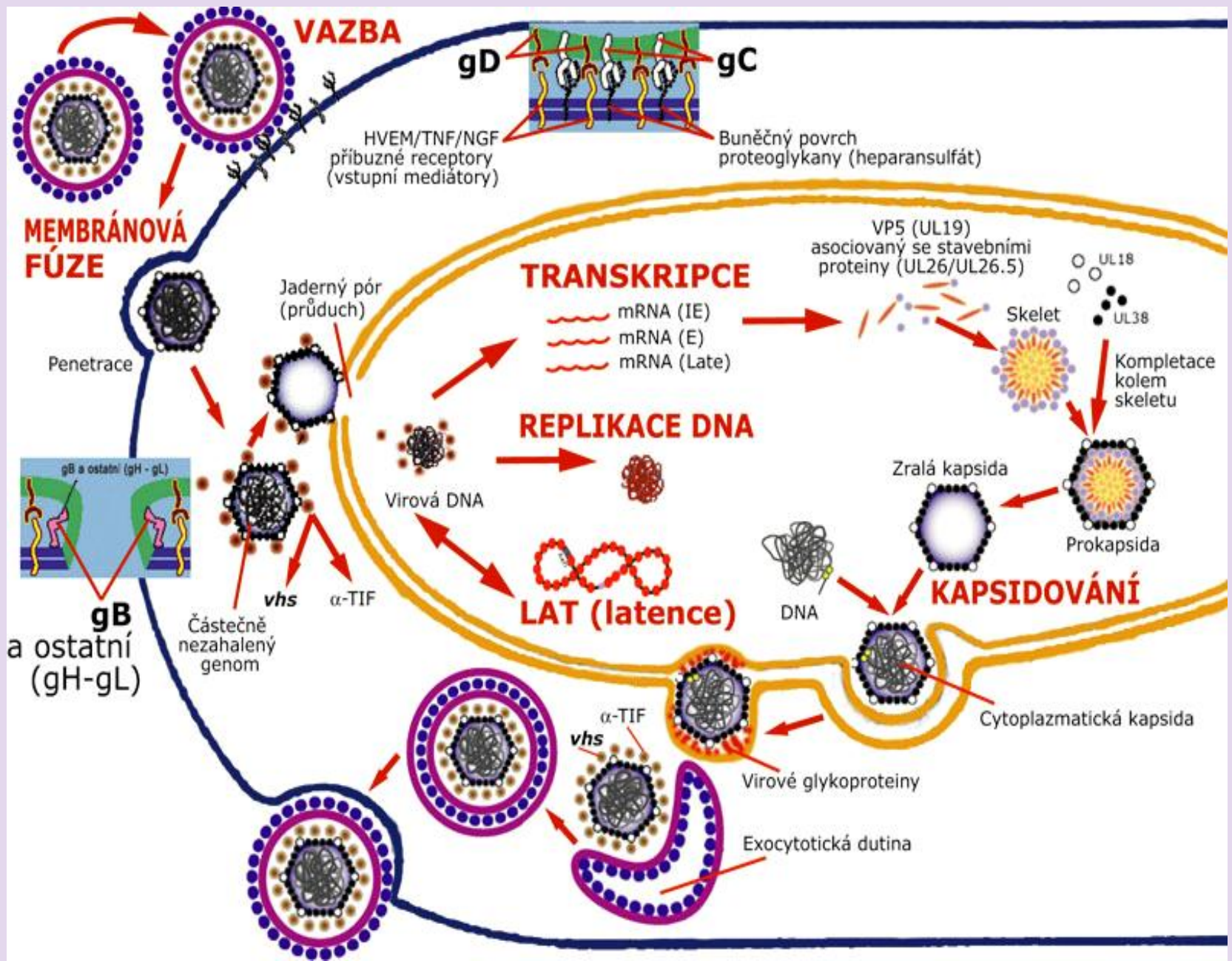


DNA virus

<http://lupidon.info/Virologie.htm&usg>



Replikace je krátká: 12 - 18 hodin

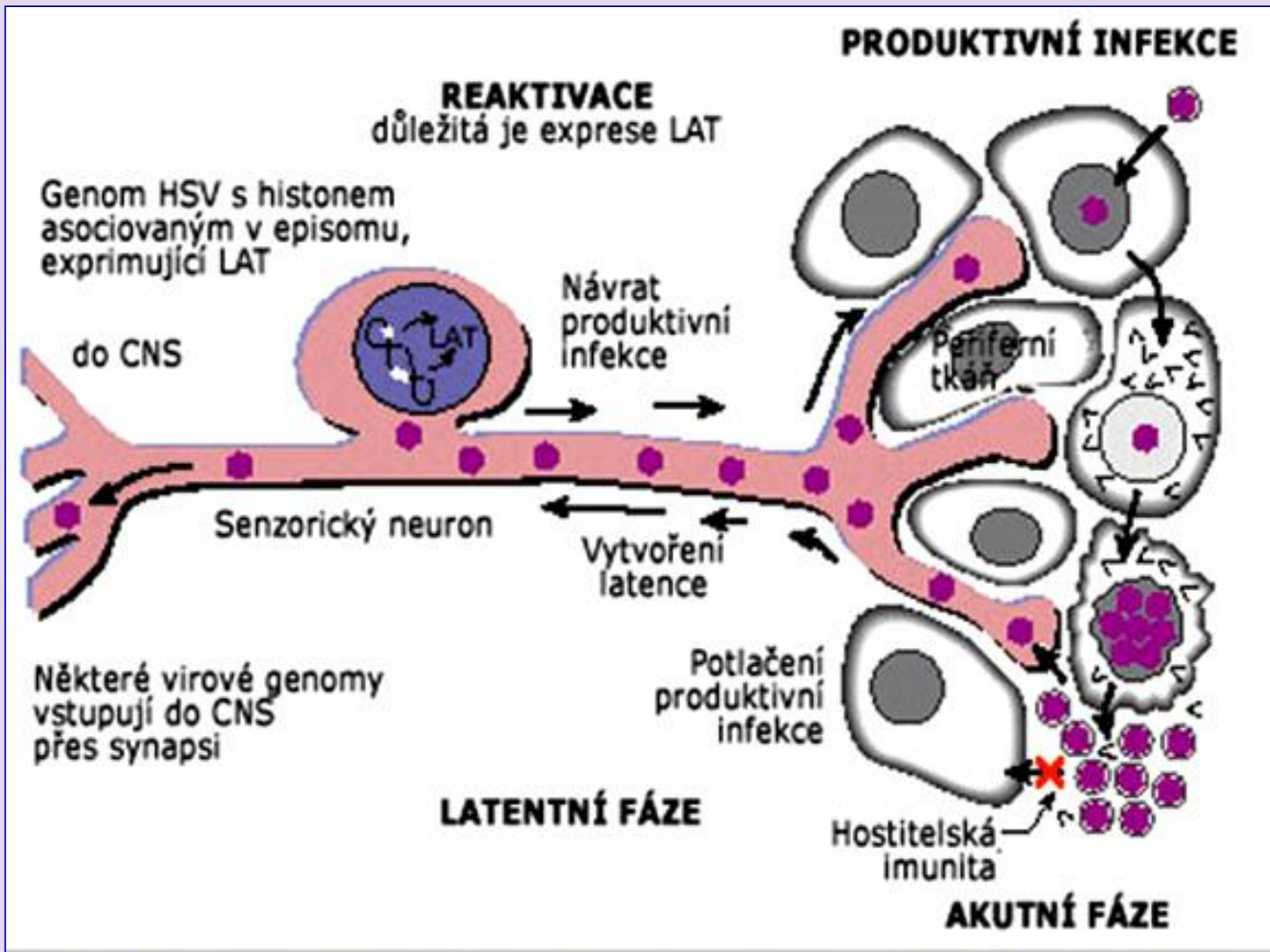
- **Částice viru ulpí na buňce** ➡ obal a tegument se spojí s membránou ➡ do buňky vstupuje nahá nukleokapsida, která se rozpustí ➡ DNA jde do jádra, kopíruje se, tvoří se proteiny a regulační polypeptidy (určují typ infekce – transaktivací účinek na jiné infekce) ➡ záleží na typu a stavu buňky ➡ uvolní se nukleokapsida ➡ obalí se ➡ opouští buňku ➡ infikuje další buňky.
- **Spojování buněk** – balónová degenerace
- **Protein vhs-UL41** vypne syntézu proteinů v hostitelské buňce (kromě neuronů- rezistentní vůči vhs)



Latentní infekce

Tři fáze: vznik – uchování – reaktivace

- **Vznik latence**
- **Nákaza**: průnik virionů do nemyelinizované zakončení sensorických nervů, které inervují místo infekce  nedojde k rozpadu buňky  vir cestuje do buněčného těla neuronu (sensorická ganglia – mícha, hlavové nervy, může přejít do CNS)
- **Uchování**
- **Virový genom**: kruhovitá forma (episom)
- **Zastavení přepisu genů** – kromě LAT (latentní RNA) inhibice apoptózy a autofagie.



Reinfekce

- **Novotvorba viru**
- **Aktivace**
 - samotným virem
 - situací z vnějšku (chlad, teplota, UV záření, emocionální poruchy, trauma, menstruace, těhotenství, poruchy zažívání)
- **Syntéza prostaglandinů E2**

Neuroimunitní osa

- **Nervový, hormonální, imunitní systém:** komunikují přes receptory (hormony, neurotransmittery, cytokiny), zajištěna homeostáza.
- **Porušení homeostázy:** externí nebo vnitřní stimul, produkce signálních molekul ➡ **modulace ostatních systémů.**
- **Stresové životní události:** potlačují T a B lymfocyty i NK buňky.
- **Stresové hormony** (glukokortikoidy): povzbuzují metabolismus – zajistit rychlou energii; snížení počtu im.buněk (monocyty, lymfocyty)

Pokusy na myších – reaktivace:

- UV záření – 41%
- bránění pohybu – 8%
- bránění pohybu + UV – 43%
- sociální reorganizace
 - podřízené – 30 % dominantní 86%
- sociální reorganizace + UV
 - podřízené - 45% dominantní 100%

**Psychosociální stres
je velmi významný spouštěč !**

Výkonné nástroje imunity

© ECC s.r.o.
Všechna práva vyhrazena



www.bioweb.genezis.eu/bunka/fyzlologia/

- **Fagocytóza**: požití patogenu (částice, buňky) a jeho rozpuštění uvnitř buňky
- **Komplement**: osmotická lýza (rozpad buňky)
- **Cytolytické buňky**: usmrcují buňky jedovatými střelami
- **Apoptóza**: řízený rozpad vlastní buňky (signál zvenčí nebo zevnitř)
- **Nekróza**: patologický proces – uvolnění enzymů, cytokinů – řetězová reakce

Imunita a Herpes

- **Místo nákazy:**
 - fagocytóza HS vir.kapsid makrofágy a dendritickými buňkami
 - prezentace antigenu: aktivace T lymfocytů (ThCD4 a TcCD8)
 - Th lymfocyty** - uvolňují cytokiny, aktivují a přitahují makrofágy a NK-buňky, dávají signál B lymfocytům, Tc lymfocytům
 - B lymfocyty** - vznik protilátek
 - Tc lymfocyty** - rozpad buněk – imunitní reakce
- **Slabá nebo poškozená T- buněčná imunita:** časté HSV onemocnění
- **Slezina:** tvorba T lymfocytů, jejich vyžívání

Protilátky

- Neutralizace - blokují viriony v extracelulárním prostoru
- Oponizace - **označují buňky ke zničení** (komplement, fagocytoza)

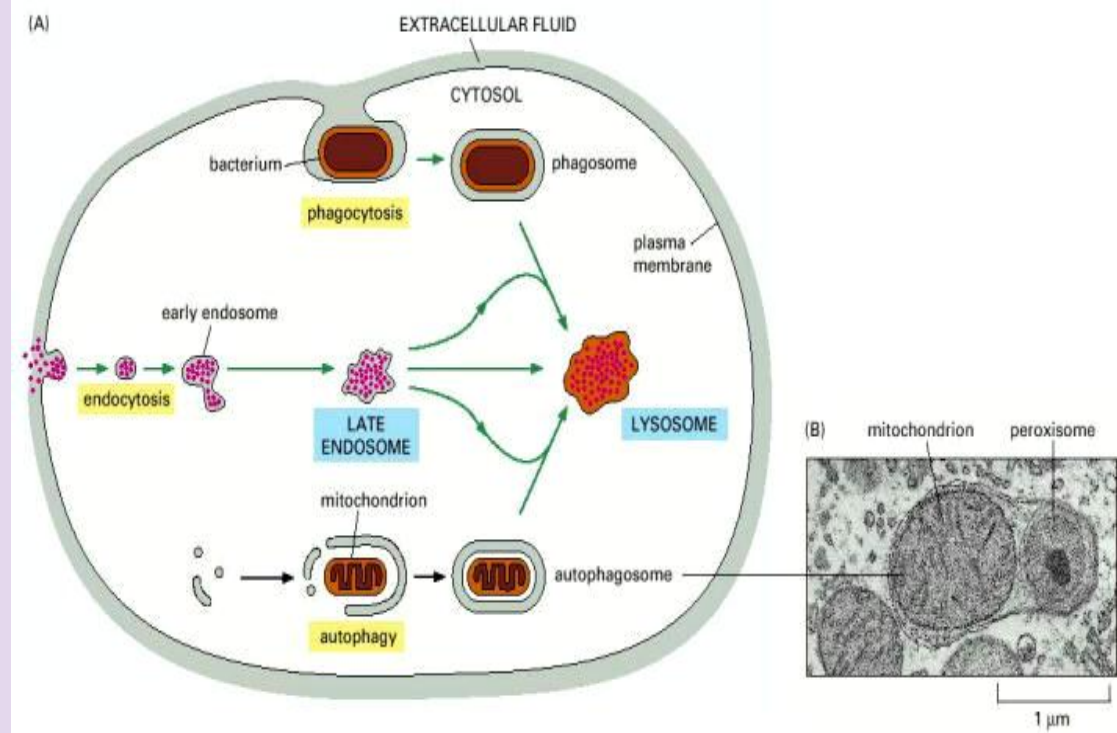
Imunoglobulin má Fc vazbu – váže část komplementu nebo receptor fagocytující buňky

- **HSV blokuje FC receptory** – vytváří glykoproteiny gE a gI (homologné sekvence se savčími Fc získaná evoluční rekombinací)
- **HSV blokuje opsonizaci – není fagocytóza**
- **HSV blokuje komplement (glykoprotein gC)**
- **Nechrání před vlastní reinfekcí herpesvirem – pouze před nákazou zvenčí**

Zbývá apoptóza a cytolytické buňky

- Prezentace vnitřních peptidů na buněčnou stěnu – imunitní dohled.
- Transportní protein TAP – „vrátný“ pro transport.
- **HSV** produkuje protein ICP4 – naváže se na TAP – **zamezí se vystavení virových částí** – T lymfocyty (CD8 zabiječské) nepoznají, že uvnitř je vir.
- **HSV má mimořádné schopnosti vyhnout se imunitní odpovědi!**
- Apoptóza – blokuje jí v nervové tkáni, v imun. buňkách

Autofagie



<http://udmp.lf1.cuni.cz/web2/bc/ch13f35.jpg>

- Recyklace dlouho žijících molekul a organel buňky
- HSV tvoří neurovirulentní protein ICP34.5
- **Zastavuje autofagii** (obnova buněk) – příčina vzniku neurodegenerace!

Herpes simplex

- **HSV1** – obličej, ústa, oči (infikováno 60 - 80% populace – nákaza v dětství)
- **HSV 2** – převážně genitálie (7 - 80%, Evropa 8 - 15%)
- **Oba dva** – kožní nákazy, oči, neonatální herpes, encefalitida
- **Akutní fáze** – replikace v epitelu (infekce vede k rozpadu buněk)
- **Balónovité zdužené buňky** – na kůži praskající puchýřky (mezi pokožkou a škárou), na sliznici afty; skupinka puchýřků – zakalení obsahu, krusta
- **Syndromy** – svědění, bolestivost, brnění, horečka, malátnost,
- **Inkluzivní tělíčka** – v játrech

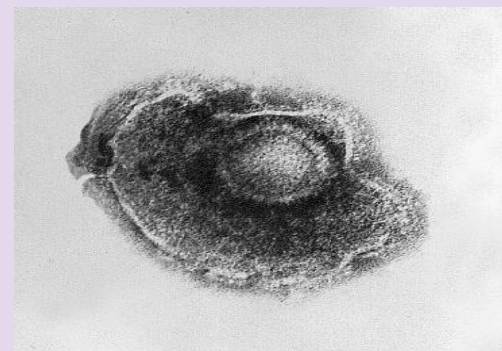
Virus Varicella Zoster

- Plané neštovice, pásový opar
- Proniká respiračním traktem: regionální uzliny – přenos krví – játra, slezina – pomocí lymfocytů monocytů se dostává do kůže a sliznic → typická vyrážka
- Komplikace – pneumonie, encefalitida
- Svědění – aktivace komplementu imunokomplexy



Herpes zoster intercostalis

<http://www.solen.cz/pdfs/med/2009/01/09.pdf>



Varicella zoster virus

http://cs.wikipedia.org/wiki/Soubor:Varicella_%28Chickenpox%29_Virus_PHIL_1878_lores.jpg

EB – virus Epstein a Barrové

Lymfokryptovirus

- Děti: velmi často bezpříznaková infekce
- **Mladiství: infekční mononukleóza**
- Vstup ústy: lytická infekce
- **Zánět uzlin**: nejprve jako angina, pak postihuje vnitřní žlázy – slezina, játra, uzliny
- Horečka, bolesti hlavy, končetin, nechutenství, slabost
- **Napadá B-lymfocyty** – velmi silná reakce buněčné imunity (Tc) – mechanické poškození jater
- Latence – B lymfocyty, epitel nosohltanu a slinné žlázy
- **Lymfomy** – nádory lymfatického systému

EB – ničitel imunity

- Produkuje vIL-10 (80%) identický s lidským – blokuje aktivitu interferonů (další virové nákazy)
- **Potlačuje dělení T-buněk (imunoprese)**
- **Napadá B-lymfocyty** – poruchy protilátkové imunity – polyklonární aktivátor – vznik různých autoprotilátek – revmatoidní faktor, antinukleární, antimitochondriální...

Dobrá imunita: T-lymfocyty a NK zničí změněné buňky

Snížená buněčná imunita (slezina!!!) – **autoimunita**
rekurentní latentní aktivace – únava, subfebrilie, bolesti kloubů, alergie, zvětšení uzlin, zánět hltanu

CMV - cytomegalovirus

- **Enormní zvýšení infik. buňky a jádra**
- **Většinou bezpříznaková infekce**, perzistence, zdrojem je člověk – v tělesných tekutinách
- **Vstup:** sliznice respirační, zažívací, urogenitální – přenos pomocí krevních leukocytů po těle
- **CMV se nejlépe množí v epiteliálních buňkách slinných žláz a ledvinných tubulů**
- **Latence** – monocyty, makrofágy, epitel slinných žláz, močové cesty
- **Imunokompromitování:** závažný průběh – plíce, játra, jícen, střevo, sítnice

CMV - cytomegalovirus

- **Imunosupresivní účinky:** častější bakteriální, mykotické a virové superinfekce
- **Infekce v těhotenství:** i z reaktivace – přenos na plod, velmi závažné (např. poruchy mentálního vývoje), pozdní příznaky – hluchota
- **Možnost nákazy přes mateřské mléko**
- **CMV se podílí** na mozkových nádorech, ateroskleróza, vznik autoimunitních onemocnění (zkřížená imunitní reakce)

Závěr

- Preparát **Herpeson** (zahrnuje všech 8 typů), možno objednat EB virus, CMV
- Okruh sleziny: **VelienHelp**, **VelienDren**
- Perif. nervový systém: **NeuroDren**
- Lymfatický systém - **LymfateX**
- Jaterní okruh – **LiverDren**, **Liverhelp**

