

MI-F3 - Virus overordnet

- opbygning og funktion af RNA- og DNA-virus, herunder struktur, kapsel, kappe, genomstørrelse, replikation, integration, rekombination, proteinsyntese
- væsentlige kriterier for inddeling af virus i hovedgrupper
- smitteveje, betydningen af kappe og forebyggelse af virusinfektioner
- infektion i cellen: lytisk, latent, kronisk
- spredning i kroppen, herunder akut, kronisk eller latent infektion
- diagnostik af virusinfektioner

Schaechter: 31. Biology of Viruses**Kap 31 Biology of Viruses**

Til forskel fra de andre infektiøse agenter, er virusser intracellulære parasitter, der bruger værtens materiale til at replicere.

De har meget små størrelser, ses med elektronmikroskopi (størrelsesorden med mycoplasma og klamydia), og de kan være meget simple til meget komplekse. De små virusser koder for 3-4 proteiner, mens de store kan kode mere end 100 proteiner og enzymer.

Den kan via værtcellens receptor binde sig til cellen og trænger i cellen enten via endocytose eller penetretion. Inden i cellen syntetiserer den virale proteiner og nukleinsyrer. Ved cellelysen bliver de nye viruspartikler frigjort.

Man kan få infektion med virus enten fra mennesket eller miljø hhv. direkte kontakt eller aerosolerne/gastrointestinalt. Der er altid en inkubationstid, hvor virus replikerer sig, inden udbrud af virus.

Den består af en enkelt eller dobbelt strenget RNA eller DNA omgivet af et kapsid. Nogle virus er omgivet af en ekstra kappe ovenpå kapsidet. Nogle kappe kan indeholde proteiner inkluderende matrix (M) protein, der findes på den indersiden af kappe og er i kontakt med kapsidet. På ydersiden af membranen protruderer glycoproteiner og former strukturer som spikes.

Der findes flere forskellige viral enzymer. Enzymer der laver virus-specifikke mRNA, er en RNA-afhængig RNA polymerase, hvor genomet er RNA, eller DNA-afhængig RNA polymerase med genomet DNA.

Retrovirus indeholder RNA-afhængig DNA polymerase kendt som reverse transcriptase.

Andre enzymer er kendt som capping enzymer, der modificerer viral mRNA ved deres 5' ende ved at tilføje methylguanosine cap, og enzymer der tilføjer polyadenylat ved 3'ende.

Virus replikation

Den første trin ved viral infektion er at hæfte sig fast på værtcellen, adsorption. Adsorption er temperatur uafhængig og kræver ikke energi. Tilhæftningen foregår ved spikes på ydersiden af kappe. Virusser har adskillige receptorer, der giver dem mulighed for at invadere flere forskellige celler. Nogle virusser som f.eks. adenovirus har ikke en kappe. Den trænger ind i cellen via receptor-medieret endocytose og træder ind i cytoplasmaet pakket i endocytiske vesikler. Og dog findes der også virusser der ikke behøver endocytiske vesikler, og trænger bare ind til cytoplasmaet direkte.

Efter virus er kommet ind i cytoplasmaet, frigøres den fra kapsidet, så den er tilgængelige for cellulær transskription og translation. Fjernelse af kapsidet foregår enten spontant eller via værtcellens enzymer.

I celler, der er inficeret af adenovirus, herpesvirus, papillomavirus og polyomavirus, foregår der transskription af viral DNA til mRNA og er afhængige af værtcellens enzymer.

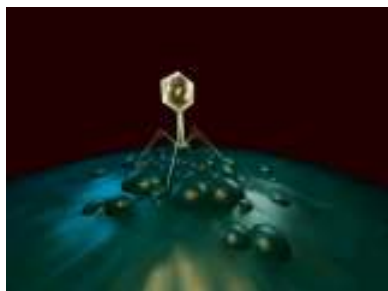
Vira med dobbeltstrenget RNA genom f.eks. rotavirus og reovirus indeholder virus-kodet RNA-afhængig RNA polymerase der transskripterer enkelt-strengt positive-sense RNA ved at bruge negative-sense streng af dobbelt-strengt RNA segment som template.

Vira uden kappe kan blive frigjort fra værtcellen ved lyse af cellen. Lyse af cellen inkluderer hæmning af syntese af cellens makromolekyler, uorganisering af cytoskelettet og ændring af værtcellens membran. Membranens uorganisering kan skyldes øget cellens permeabilitet og frigørelse af proteolytiske enzymer fra lysosomer.

Vira med kappe bliver frigjort ved *budding*. Det behøver ikke være dødelig for værtcellen.

Vira er også i stand til at inducere apoptose af værtcellen. I nogle tilfælde fungerer apoptose også som en antiviral beskyttelse til at reducere virus replikation enten af ødelæggelse af virus-inficerede celler eller af reduktion af inflammatoriske respons pga. infektionen.

Nogle vira kan fremkalde infektionen uden replikationen. Disse kræver dog tilstedeværelse af en anden virus. F.eks. Hepatitis delta virus kræver coinfection med hepatitis b virus (HBV). Uden den kan delta virus ikke fremkalde infektion.



Der findes en anden form for virus, bakteriefag, der inficerer bakterier.

Viral infektion

Man skelner mellem akut infektion, latent infektion og kronisk infektion.

I den akutte infektion replikerer virus mange gange og resulterer i celledød, hvor replikation finder sted. Af eksempler kan der nævnes poliovirus og influenza virus.

I den latente infektion skyldes DNA virus eller retrovirus. Den replikerer sig sammen med værtcellen. Af eksempler kan der nævnes herpes simplex virus type 1. Ved reaktivering af HSV-1 resulterer det forkølelsessår. Latent infektion med retrovirus kan resultere i transformation af cellen, så den bliver til cancer.

Kronisk infektion er ofte forårsaget af RNA virus, hvor virus bliver ved at replikere uden at det forårsager destruktion af værtcellen. Virus er ofte muteret, og immunforsvaret er ikke i stand til at bekæmpe infektionen. F.eks. HBV kan give en kronisk infektion i lever, som med tiden kan resultere i hepatitis og evt. levercancer.

Man kan blive smittet på forskellige måder:

Respiratorisk rute

Smitten sker via aerosoler eller dråber i luften. Det kommer af nys eller hoste. En hoste kan generere op til 90.000 aerosoler og nys kan helt op til 2 millioner. Dog er det ikke alle virus der kan smittes på den måde. Epstein virus kan blive smittet med spyt, og nogle virus kan spredes i dagplejen f.eks. ved at lege med kontaminerede legetøj. Rhinovirus der forårsager almindelig forkølelse, spredes via urene hænder (ukontamineret).

Gastrointestinal rute

Man får viral infektion, når man spiser eller drikker kontaminerede mad eller væske, dårlig hygiejne mm. Man er ellers udstyret med mange forsvarsmekanismer netop til at beskytte os selv med disse infektioner. f.eks. mavesyren kan inaktivere syre-labile virus som rhinovirus. Galden kan ødelægge kappen på flere af virus. Proteolytiske enzymer og antistof IgA beskytter også mavetarmkanalen. Nogle vira kan passage gennem mucosal barriere medieret af M-celler, også kendt som Peyer pathes.

Transkutane rute

Stratum corneum af huden bidrager med beskyttelse mod entre af vira. Nogle vira kan dog komme ind enten via et stik eller bid.

Seksuel rute

Via denne rute er det smitte med CMV, HBV, HSV og HIV der kan forekomme.

Inkubationstid er forskellige for de diverse vira. F.eks. få dage til influenza virus, en uge til varicella, måneder til hepatitis og år til prioner. Det er ikke altid at man kan observere symptomerne.

Vira der spredes gennem nerver er HSV, rabies virus, poliovirus og VZV. Rabies virus trænger ind i nerven gennem motorpladen, bruger acetylkolin receptoren. Rabies inficerer også muskulaturen og spredes gennem motor og sensoriske neuroner til spinalkord. Det olfactoriske system repræsenterer en speciel vej for neural smitte. HVS, poliovirus, rabies virus og nogle andre virusser kan give CNS infektion via denne vej. Denne vej kan muligvis også forklare lokalisation af HSV i orbitalfrontal og medial temporal cortex ved HSV encephalitis.

Værtens forsvarsmekanismer

Både det medfødte og erhvervet immunsystem er involveret i at bekæmpe virus infektionerne. Den vigtigste er den celle-medieret immunitet. Hvis man har defekt i celle-medieret immunitet, men normal kapacitet til at danne antistoffer, tager det lang tid at bekæmpe infektionen. Antistoffer (humoral immunitet) er ikke særlige effektive når det gælder bekæmpelse af en akut viral infektion, men de er vigtige i at forhindre reinfektionen. Fagocytose af neutrofile spiller ikke så stor rolle i bekæmpelse af vira, mens makrofager er meget involveret og kan begrænse spredningen af infektionen i organismen.

Det medfødte system genkender makromolekyler på patogene celler (pathogen-associated molecular patterns). Toll-like receptorer på diverse celler bliver aktiveret af virale komponenter f.eks. dobbelt-strengt RNA og viral glykoprotein, trigger inflammatoriske respons, sekretion af cytokine og interferon og aktiverer det erhvervet immunsystem.

Dræberceller (NK-celler) er en af de første der bliver aktiveret ved viral infektion. De er store granulære lymfocytter, der genkender virus-inficerede celler partikler og dræber dem. De er især vigtige for kontrol af CMV og andre herpes virus infektioner.

T-celler CD8 er også vigtige. De bliver aktiveret ved præsentationen af antigenet via makrofager eller andre antigen-præsenterende celler (MHC klasse I)

Interferoner er kodet af værtceller. Deres syntese er induceret af virusser og andre proinflammatoriske agenter. Interferoner hæmmer virus replikation indirekte ved at inducere syntese af cellulære proteiner der hæmmer proteinsyntese. Der findes 3 slags interferoner: α , β og γ . Leukocytter producerer mere end 1 dosin interferon- α . Fibroblaster og epithelial celler producerer interferon- β , hvor 30 % er homolog til interferon- α . Interferon- γ er induceret af aktivering af T-celler af specifikke antigener.

Vira kan også aktivere både den klassiske og den alternativ vej i komplementsystemet ved fravær af antistoffer. Aktivering af den alternative vej i kombinationen med antistoffer kan lede til lyses af virus med kappe eller virus-inficerede celler. Dog spiller komplementsystemet rolle kun i nogle få viral infektioner hos dyr. Hos mennesket er det ikke essential for bekæmpelse af viral infektioner.

Diagnostisk af virusinfektioner

Påvisning af virus

- **Dyrkning:** det foregår langsom, kræver celledyrkningsfaciliteter og mange celletyper for at diagnosticere alle almindelige forekommende virus. Ikke alle virus kan dyrkes.
- **Antigendetekktion:** den er hurtig, sensitiv, afhængig af antistoffet. Den kræver tilstedeværelse af store mængder virus, er derfor mindre sensitiv end dyrkning. Det er let at udføre.
- **Gen-detekktion (ex: PCR):** hurtig, kan påvise virus, som ikke kan dyrkes eller påvises med immunologiske metoder. Den er til gengæld vanskelig at håndtere, og kræver speciel indrettede rum. Der er risiko for både falsk positive og negative reaktioner.
- **Celle/vævs morfologi:** indirekte bevis for tilstedeværelse af virus. Den kan anvendes sammen med immunologiske eller gen-teknologiske metoder.
- **Elektronmikroskopi**