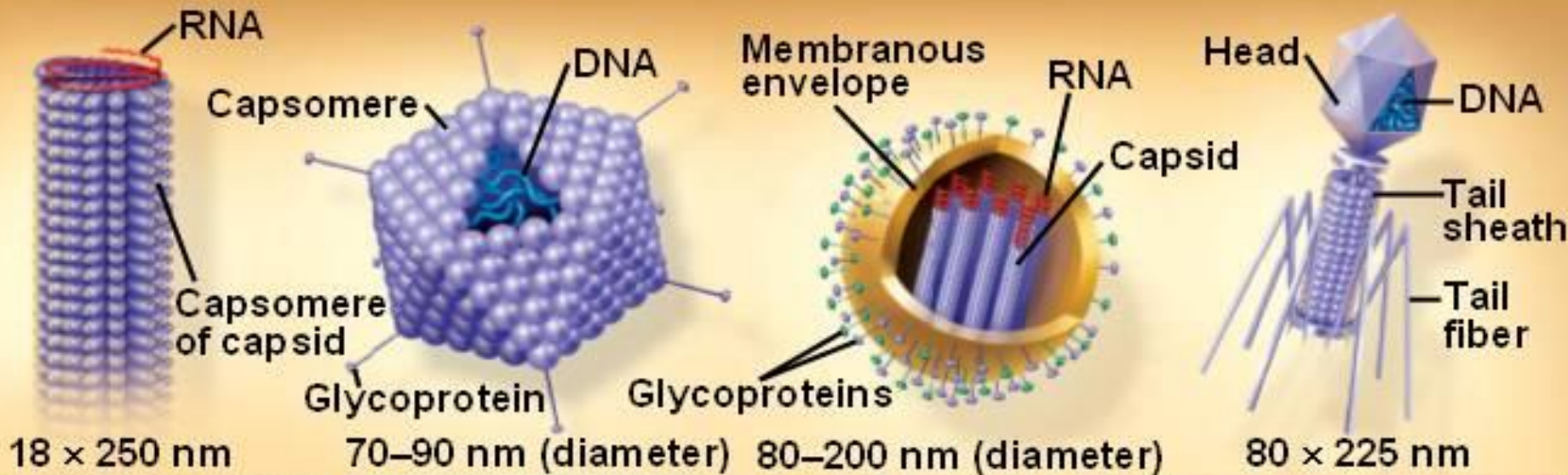


Παθογένεια ιογενών λοιμώξεων



Παθογένεια ιογενών λοιμώξεων

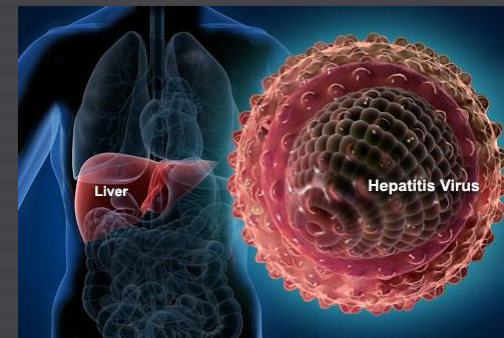
- Οι ιοί προκαλούν νόσο εφ' όσον διαπεράσουν τους φυσικούς φραγμούς και τον έλεγχο του ανοσολογικού συστήματος
- - Είτε καταστρέφουν τα κύτταρα βασικών οργάνων
 - Είτε επάγουν καταστρεπτική ανοσολογική απόκριση
- - Το ανοσολογικό σύστημα είναι η καλύτερη θεραπεία αλλά συμβάλλει στην παθογένεια της λοίμωξης.

Παθογένεια ιογενών λοιμώξεων

- Η εξέλιξη της λοίμωξης καθορίζεται από τη δράση ιού-ξενιστή
- Η **λοιμογόνος δύναμη** του ιού εξαρτάται από :
 - Δόση
 - Στέλεχος του ιού (genetics)
 - Οδός ενοφθαλμισμού - πύλη εισόδου
- **Παράγοντες του ξενιστή**
 - Ηλικία
 - Ανοσοκαταστολή
- Ένα λοιμογόνο στέλεχος προκαλεί σημαντική νόσο
- Ένα μη λοιμογόνο ή εξασθενημένο στέλεχος δεν προκαλεί νόσο ή προκαλεί ήπια νόσο

Παθογένεια ιογενών λοιμώξεων

- Μία νόσος προκαλείται από **περισσότερους** ιούς οι οποίοι έχουν **κοινό τροπισμό**
 - Ηπατίτιδα, κοινό κρυολόγημα, εγκεφαλίτιδα
- Ένας ιός προκαλεί ποικίλλες λοιμώξεις
 - HSV
 - στοματίτιδα, φαρυγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα....



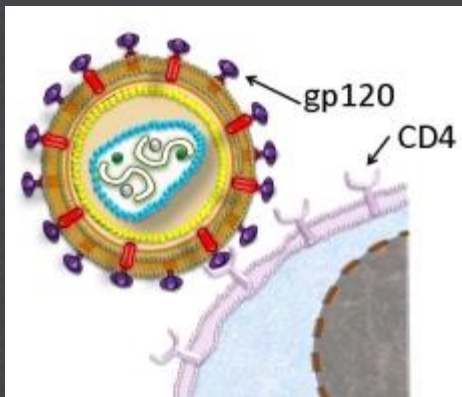
Φάσεις ιογενούς λοίμωξης

- Φάση επώασης
 - Ασυμπτωματική
 - Μη ειδικά συμπτώματα, πρόδρομα συμπτώματα
 -
- Συμπτωματική φάση
 - Ιστική καταστροφή
 - Συστηματική δράση του ιού
 - Ανοσολογική αντίδραση
- Φάση αποδρομής

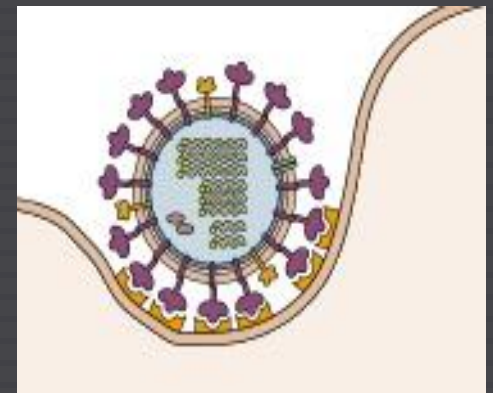


Παθογένεια ιογενών λοιμώξεων

- Ο ιός πολλαπλασιάζεται στο κύτταρο το οποίο:
 - Εκφράζει **υποδοχείς** για τον ιό
 - Διαθέτει τους **βιοσυνθετικούς** μηχανισμούς για τον πολλαπλασιασμό του ιού



□ ΤΡΟΠΙΣΜΟΣ



Ο τροπισμός καθορίζει και τη νόσο

Virus	receptor	cell type
HIV	CD4	Th cells
EBV	CR2	B cells
Influenza	sialic acid	many cell types
Rhinovirus	ICAM-1	many cell types
Poliovirus	poliovirus receptor	neurons
Measles	CD46	many cell types
HHV6	CD46	many cell types

Πύλη εισόδου του ιού

□ Ο ιός εισέρχεται στον ξενιστή και στοχεύει σε συγκεκριμένα κύτταρα

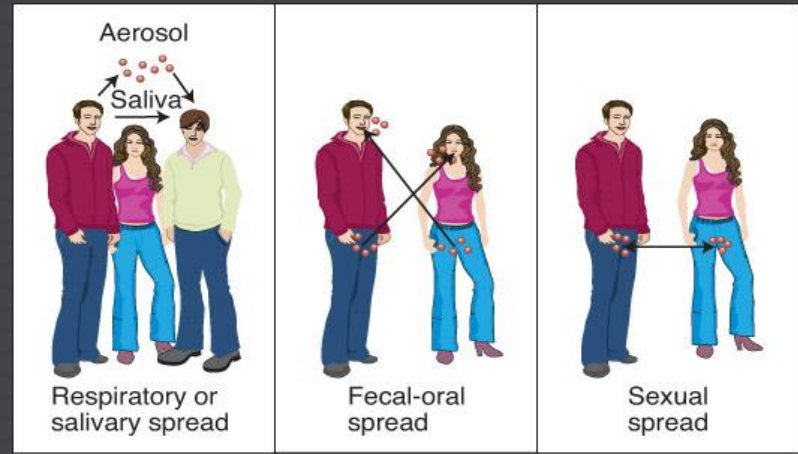
□ Αναπνευστικό

□ Γαστρεντερικό

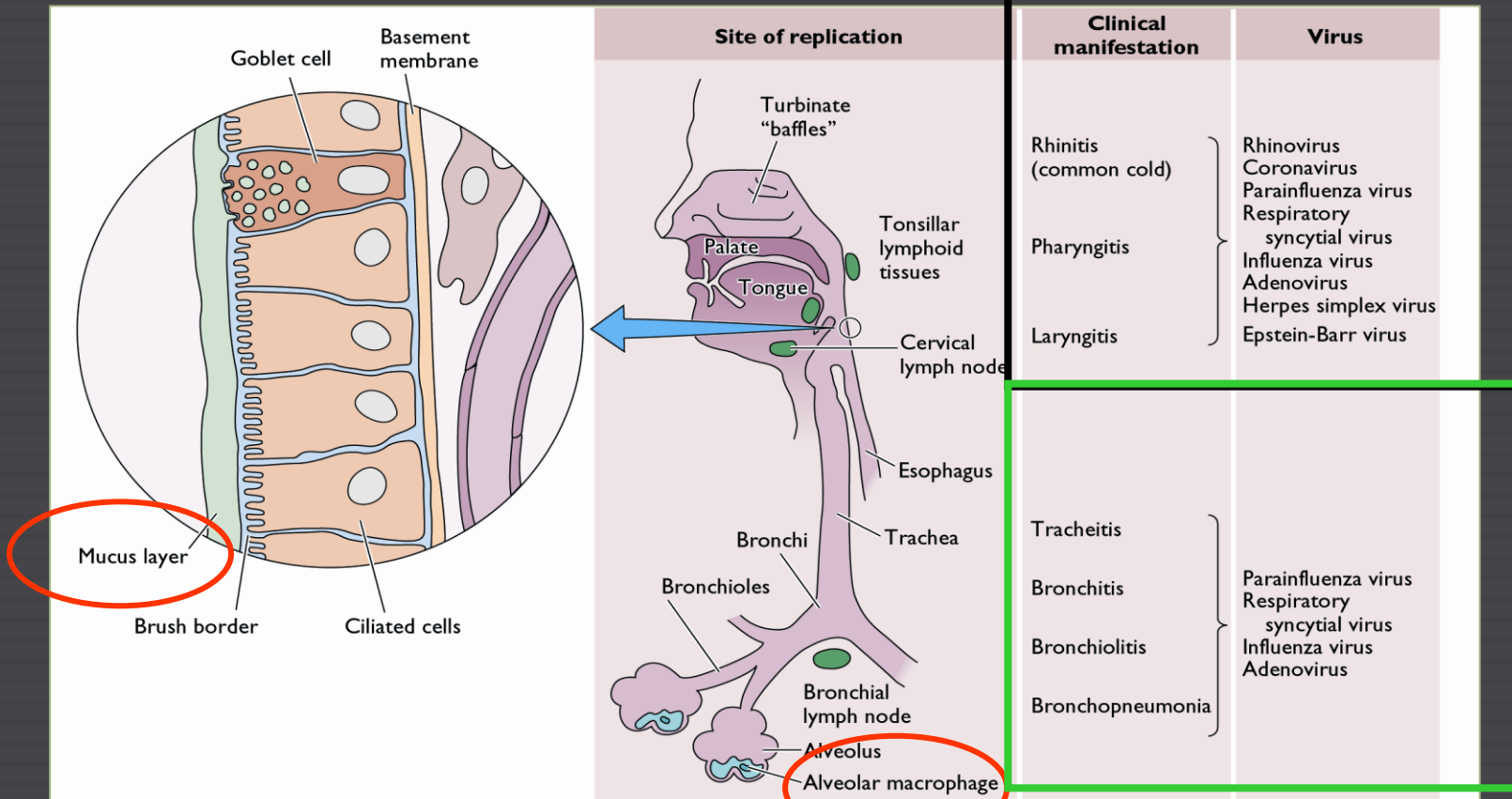
□ Γεννητικό

□ Επιπεφυκότας (μάτια)

□ Δια μέσου του πλακούντα—τερατογόνο δράση



Είσοδος από αναπνευστικό



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

Είσοδος του ιού

□ Γαστρεντερικό

- Τροφές, νερό, άμεσα με τα χέρια
 - Κοπρανοστοματική οδός
- Επιβιώνουν στο χαμηλό pH του στομάχου
- Π.χ Ηπατίτιδα Α

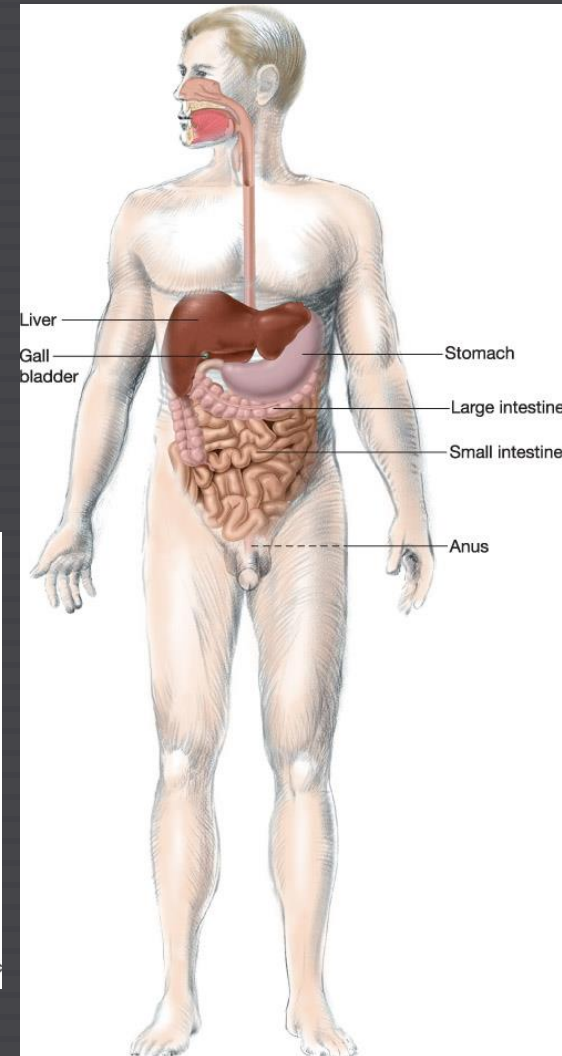
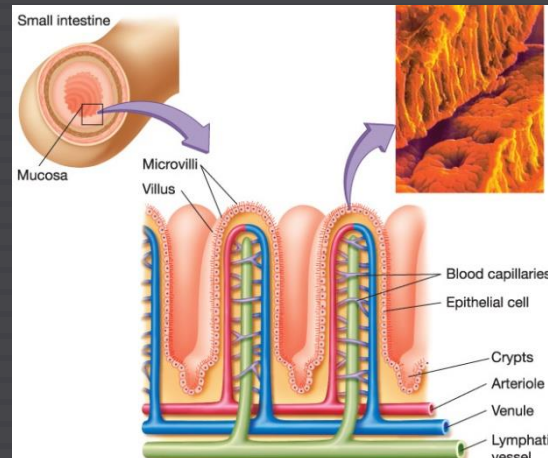


TABLE 6-4**Viruses That Initiate Infection via the Gastrointestinal Tract**

Virus	Symptoms
<u>Rotavirus</u>	*Gastroenteritis, dehydrating diarrhea, nausea, vomiting
Sapovirus	*Gastroenteritis, rotavirus-like illness in children
Norovirus	*Gastroenteritis, diarrhea, nausea, acute vomiting
Astrovirus	*Gastroenteritis, watery diarrhea (usually short in duration)
Enteric adenoviruses	*Gastroenteritis, prolonged diarrhea, nausea, vomiting
<u>Poliovirus</u>	Severity of symptoms vary: Mild symptoms include fever, nausea, vomiting and abdominal pain; severe symptoms include paralysis, difficulty swallowing, and muscle wasting
<u>Hepatitis A</u>	Short, mild flu-like illness, jaundice
Other adenoviruses	Usually symptomless
Some enteroviruses	Usually symptomless

*Inflammation of the lining of the membrane of the stomach and intestines.

Είσοδος του ιού

□ Ουρογεννητικό

■ ΣΜΝ- STDs

- HIV, Papilloma warts, Herpes

TABLE 6-5

Examples of STDs Caused by Viruses

Virus	Symptoms/Disease
HIV-1 and HIV-2	AIDS
Hepatitis B	Liver damage, possibly cancer
Hepatitis C	Liver damage, possibly cancer
Herpes simplex-2	Herpetic lesions of cervix and urethra
Papillomavirus	Genital warts, possibly cancer

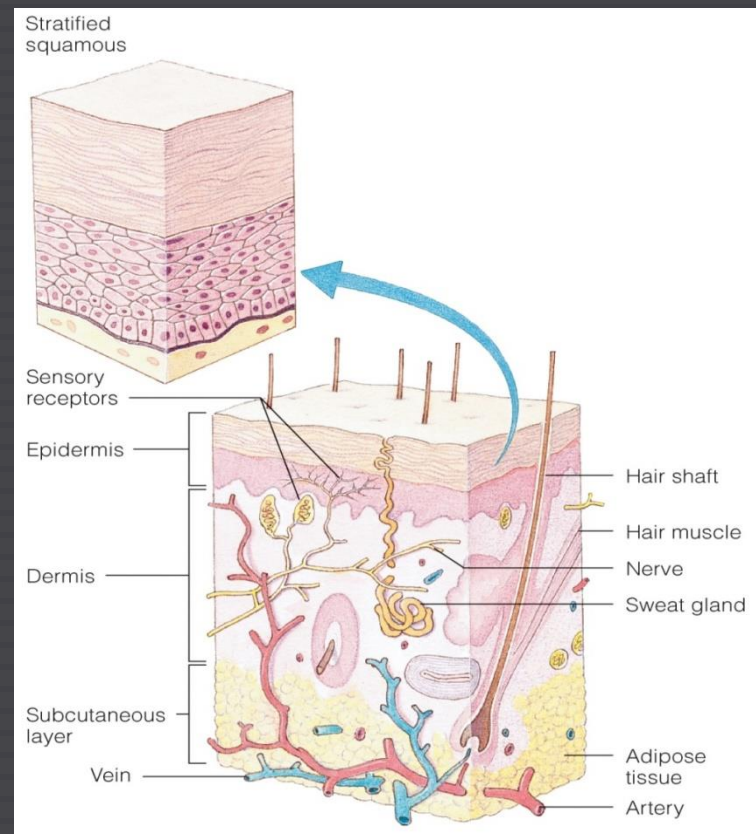
Είσοδος του ιού

- Επιπεφυκίτις
 - ▣ Σπάνια οδός
 - ▣ Βλάβη του οφθαλμού



Άλλες πύλες εισόδου

- Δέρμα
- Μεταμοσχεύσεις
- Μεταγγίσεις αίματος
- Ιατρογενής



Κύκλος της λοίμωξης

- **Πολλαπλασιασμός τοπικά**
 - Τα συμπτώματα συνοδεύουν τον τοπικό πολλαπλασιασμό
- **Εξέλιξη:**
 - Παραμένει στην αρχική εντόπιση
 - Διασπείρεται σε άλλα σημεία
 - Αιματογενώς-ιαιμία
 - Λεμφογενώς
 - Νευρώνες
 -

Κύκλος της λοίμωξης

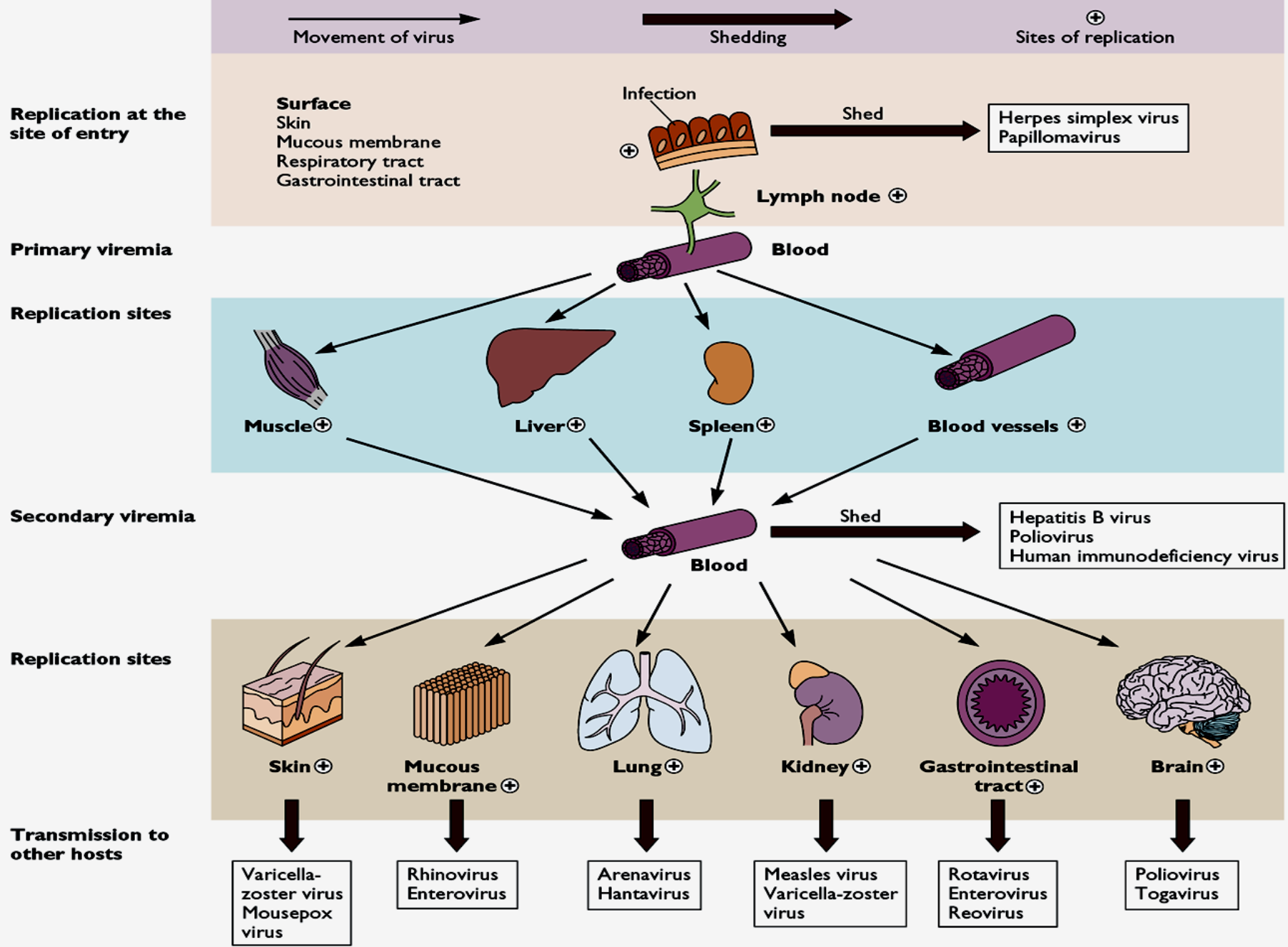
- Ιαιμία
 - Ελεύθερος στο πλάσμα
 - Σε λεμφοκύτταρα και μακροφάγα
 - Αδρανοποίηση
 - Πολλαπλασιασμός και μεταφορά σε άλλα όργανα
- Πολλαπλασιασμός του ιού σε μακροφάγα, στο ενδοθήλιο των αγγείων και ήπαρ
 - δευτερογενής ιαιμία

Cell-associated and Plasma Viremia

Table 14.5 Cell-associated and plasma viremia^a

Cell type	Virus	Duration of viremia
Monocyte/macrophage	Dengue virus	Acute
	Rubella virus	Persistent
	Measles virus	Acute
	Lymphocytic choriomeningitis virus	Persistent
	Human immunodeficiency virus	Persistent
	Cytomegalovirus	Acute
	Mousepox virus	Acute
B lymphocyte	Murine leukemia virus	Persistent
	Epstein-Barr virus	Persistent
T lymphocyte	Human immunodeficiency virus	Persistent
	Human T-lymphotropic virus type 1	Persistent
	Human herpesviruses 6 and 7	Acute
Erythrocyte	Colorado tick fever virus	Acute
Neutrophil	Influenza virus	Acute
Free in plasma	Poliovirus	Acute
	Yellow fever virus	Acute
	Hepatitis B virus	Persistent

^aThe cell associations may not play a role in pathogenesis.



Adapted from N. Nathanson (ed.), *Viral Pathogenesis* (Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, Pa., 1997), with permission.

Κυτταροπαθογένεια

- Εκτρωτική λοίμωξη – αποτυχημένη -Abortive infection
- Λυτική - Καταστροφή του κυττάρου
- Επιμένουσα –Λοίμωξη χωρίς κυτταρικό θάνατο
 - Χρόνια - μη λυτική, παραγωγική
 - Λανθάνουσα –περιορισμένη σύνθεση ιϊκών πρωτεϊνών, όχι πλήρης σύνθεση του ιού
 - Υποτροπιάζουσα
 - Transformation-μεταμορφωτικές

Κυτταροπαθογένεια

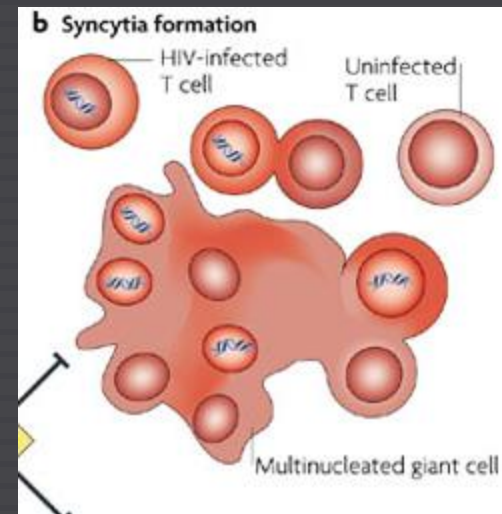
- Το είδος της λοίμωξης καθορίζεται
 - ▣ από το είδος του ιού
 - ▣ από το είδος του κυττάρου στόχου
- **Μη δεκτικά-διαπερατά κύτταρα** : Δεν επιτρέπουν τον πολλαπλασιασμό ενός τύπου ιού
- **Δεκτικά-διαπερατά κύτταρα** : Επιτρέπουν τον πλήρη πολλαπλασιασμό του ιού
- **Ημιδεκτικά κύτταρα** : Επιτρέπουν κάποια βήματα πολλαπλασιασμού του ιού

Λυτικές λοιμώξεις

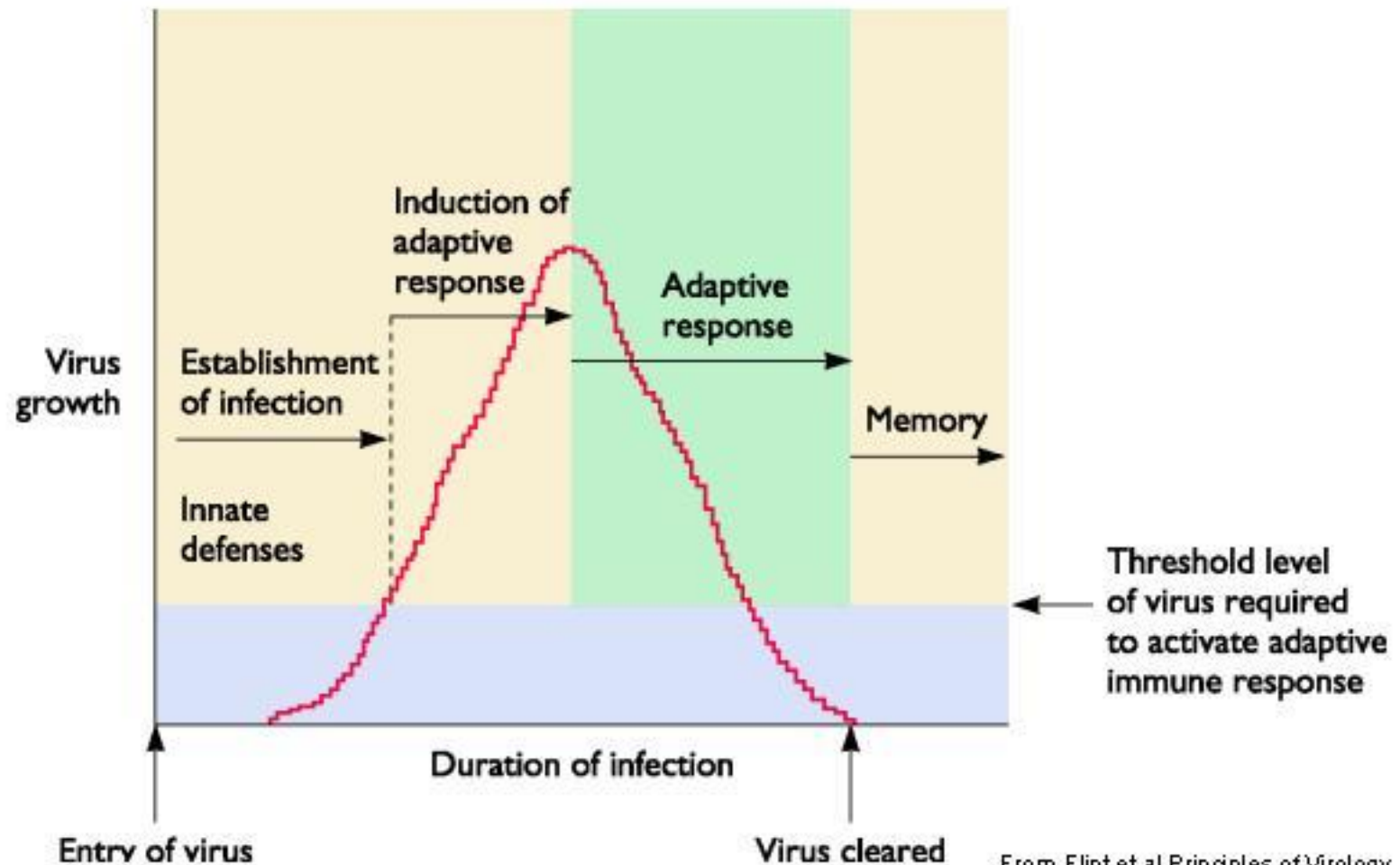
- Ο ιός καταστρέφει τα κύτταρα
 - 1. Αναστολή σύνθεσης μακρομορίων του κυττάρου
 - HSV
 - Παράγουν πρωτεΐνες που αναστέλλουν τη σύνθεση DNA, mRNA
 - Παράγουν ουσίες που αποδομούν το DNA του ξενιστή
 - **POLIO** : Αναστολή πρωτεϊνοσύνθεσης
 - Παραγωγή αποικοδομιτικών ενζύμων και τοξικών προϊόντων

Λυτικές λοιμώξεις

- **2. Ανοσολογική κυτταρόλυση :**
 - έκφραση Ag του ιού
- **3. Σχηματισμός συγκυτίων Herpes, HIV**
- **4. Απόπτωση**



The course of a typical acute infection



Μη λυτικές λοιμώξεις

□ Επιμένουσα λοίμωξη

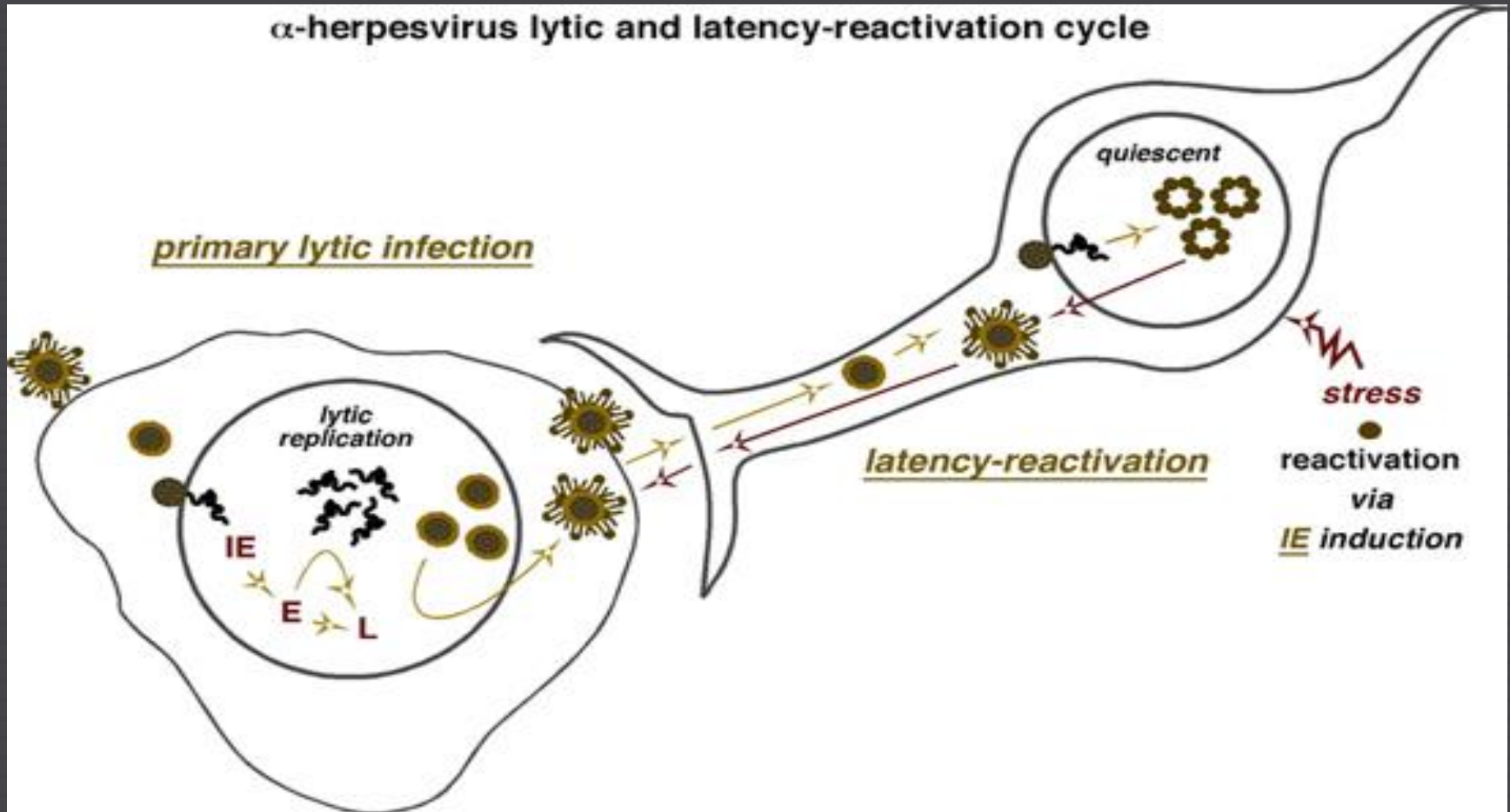
- Δεν καταστρέφεται το κύτταρο
- Ο ιός απελευθερώνεται αργά από το κύτταρο με **εξωκυττάρωση** ή με **εκβλάστηση** (ελυτροφόροι ιοί)

□ Λανθάνουσα λοίμωξη

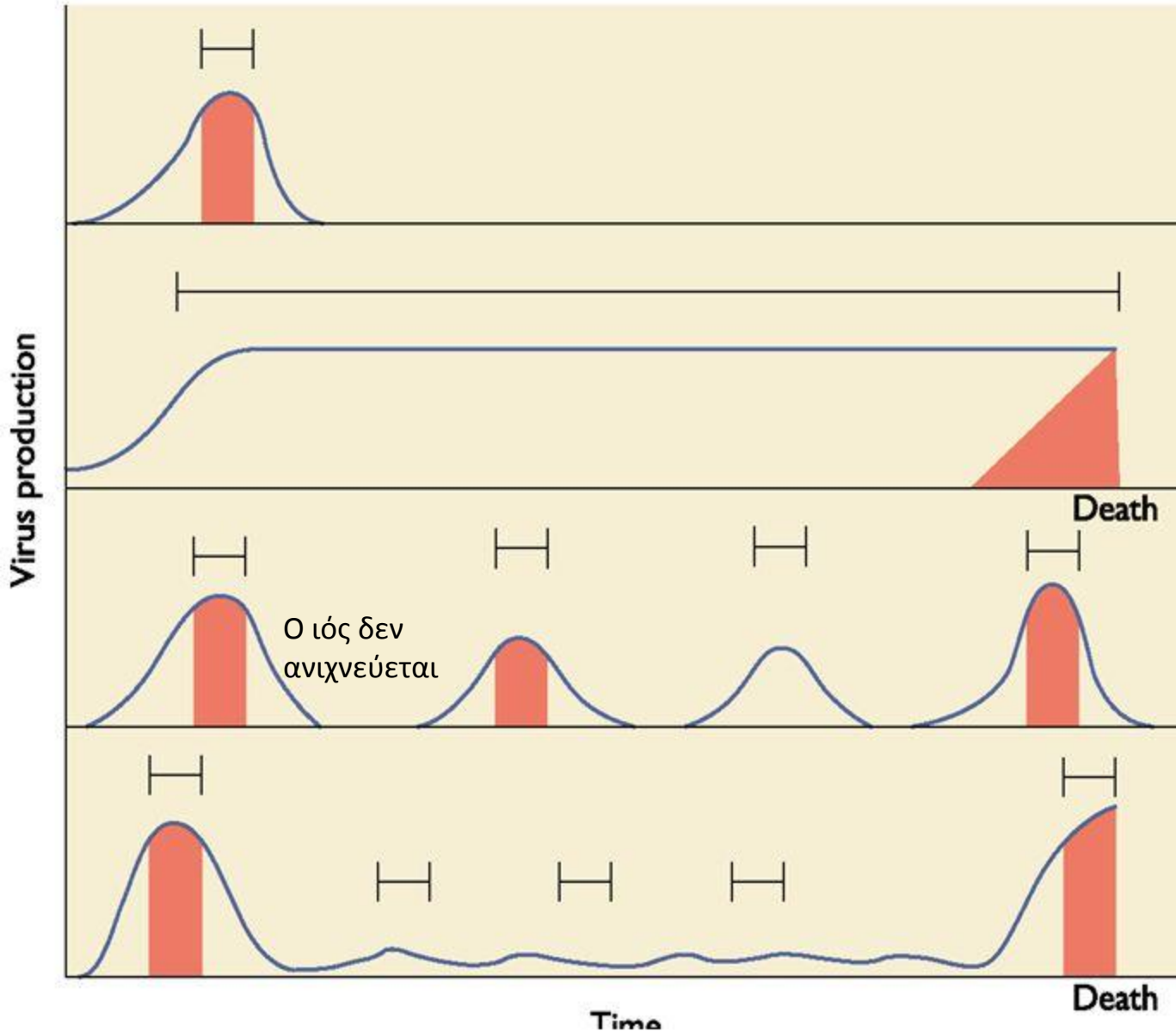
- Το κύτταρο δεν διαθέτει όλους τους μηχανισμούς για την μεταγραφή όλων των γονιδίων του ιού

Λανθάνουσα λοίμωξη:

περιορισμένη σύνθεση ιϊκών πρωτεϊνών



General patterns of infection



Acute infection

- Rhinovirus
- Rotavirus
- Influenza virus

Persistent infection

- Lymphocytic choriomeningitis virus

Latent, reactivating infection

- Herpes simplex virus

Slow virus infection

- Measles SSPE
- Human immunodeficiency virus

Ογκογόνοι ιοί

□ Ογκογόνοι RNA viruses

□ Retroviridae

- HTLV 1

- HTLV 2

□ Ογκογόνοι DNA Viruses

□ Adenoviridae

□ Herpesviridae

□ Poxviridae

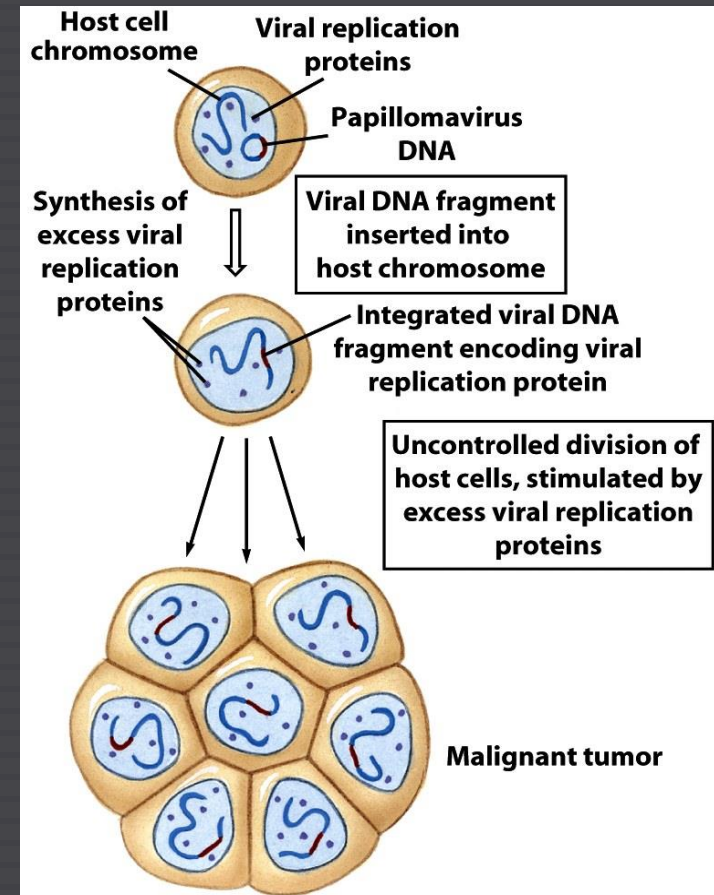
□ Papovaviridae

□ Hepadnaviridae

Ογκογόνοι ιοί

Μηχανισμοί

- Ενεργοποίηση **growth-stimulating** γονιδίων
- Αναστολή** του μηχανισμού ελέγχου του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της σύνθεσης του DNA
- Αναστολή** της απόπτωσης



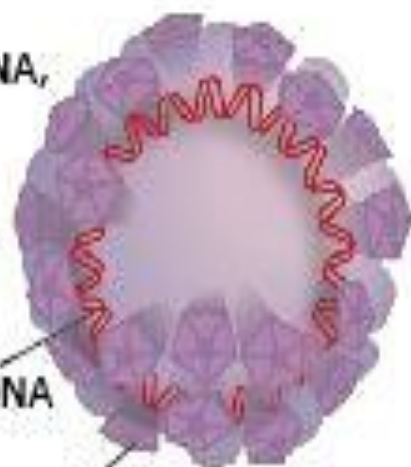
Ογκογόνοι DNA ιοί

- **Semipermissive κύτταρα** : εκφράζονται μόνο ορισμένα γονίδια του ιού αλλά δεν παράγεται ο πλήρης ιός
- Συνήθως το DNA του ιού ενσωματώνεται στο χρωμόσωμα του ξενιστή
 - **Papilloma virus** : αναστέλλει πρωτεΐνες που ρυθμίζουν την κυτταρική ανάπτυξη : p53
 - **Epstein-Barr virus** : ενεργοποιεί την έκφραση του *bcl*-ογκογονιδίου το οποίο προλαμβάνει την απόπτωση

HPV – human papilloma virus

HPV has a circular, double stranded DNA, protected by capsid proteins.

More than 100 HPV-types are known. HPV16 and 18 cause 70% of all cervix cancers.



Virus DNA

Capsid protein

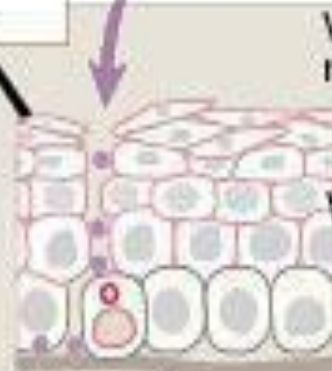
Cervix

Infection by HPV

~90% heal within two years

HPV DNA integrated into tumour cell DNA

Infection by HPV
HPV infects epithelial cells in the cervical mucosa. HPV DNA integrates into the cellular genome when causing cancer.

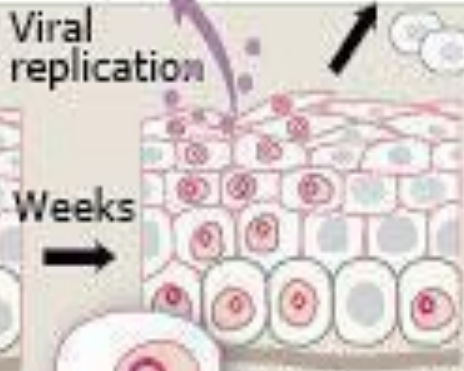


Infected basal cell

Weeks

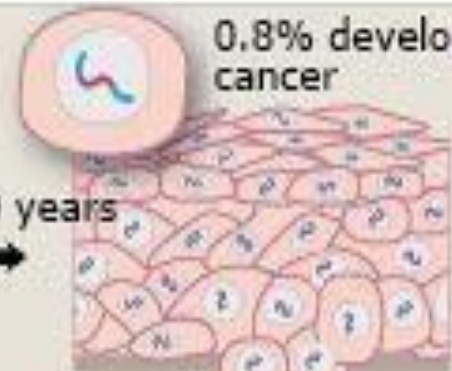


HPV in epithelial cells



Viral replication

10-30 years



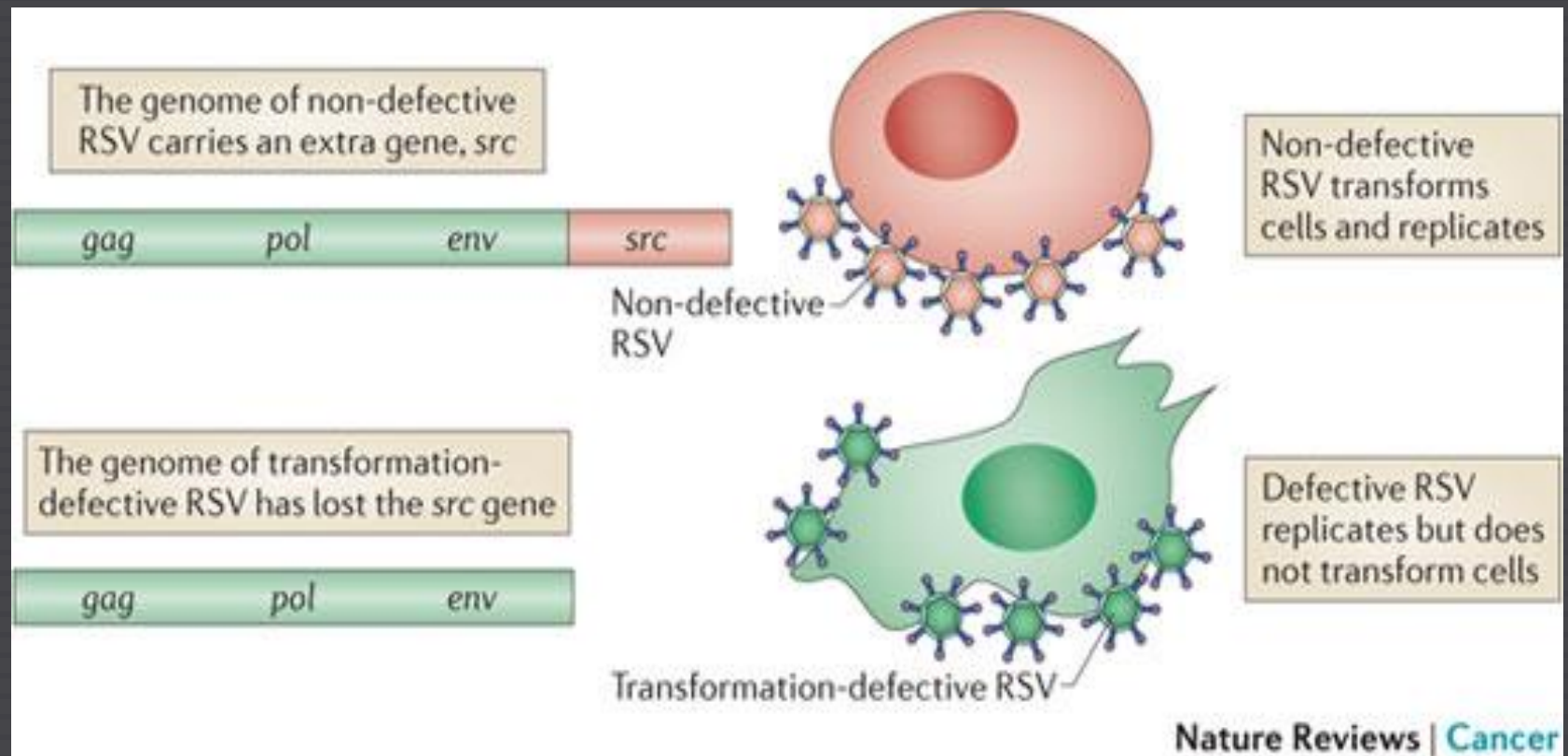
Invasive cancer

0.8% develop cancer

Ογκογόνοι RNA ιοί

- Κωδικοποιούν πρωτεΐνες ογκογονιδίων, ίδιες με τις κυτταρικές πρωτεΐνες που ελέγχουν την κυτταρική διαίρεση
 - *Sis, ras, src, mos, myc, fos*
- Κωδικοποιούν **growth-regulating μεταγραφικούς παράγοντες**
 - Human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)

Rous sarcoma virus (RSV)



Components of the Immune System

Nonspecific

Specific

Humora

Cellular

Humoral

Cellular

complement,
interferon,
TNF etc.

macrophages,
neutrophils
NK cell

antibodies

T cells; other
effectors cells

Ανοσολογική απόκριση του ξενιστή στις ιογενείς λοιμώξεις

- **Μηχανισμοί φυσικής ανοσίας**
 - Πυρετός
 - Παραγωγή ιντερφερόνης, άλλες κυτταροκίνες
 - Μακροφάγα
 - Δενδριτικά κύτταρα
 - Κύτταρα φυσικοί φονείς (NK)
- **Σκοπός** : να περιορίσουν τοπικά τον πολλαπλασιασμό και την εξάπλωση του ιού
- Συνήθως επαρκούν για τον έλεγχο της λοίμωξης

Ανολογική απόκριση του ξενιστή στις ιογενείς λοιμώξεις

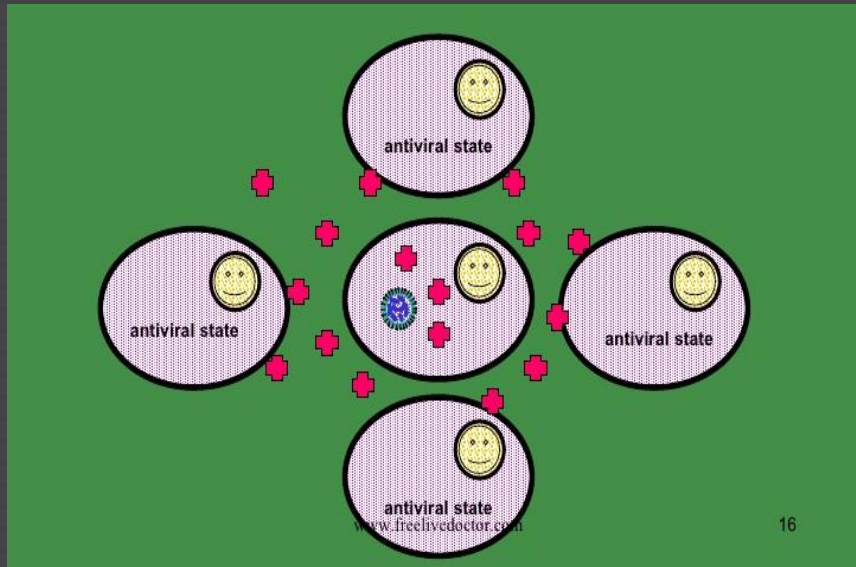
- **Ειδική** ανοσιακή απάντηση
- **Πρώιμη** τοπική ανοσολογική απάντηση
 - TH1
- Αντισωματική απάντηση
- Ανοσολογική μνήμη

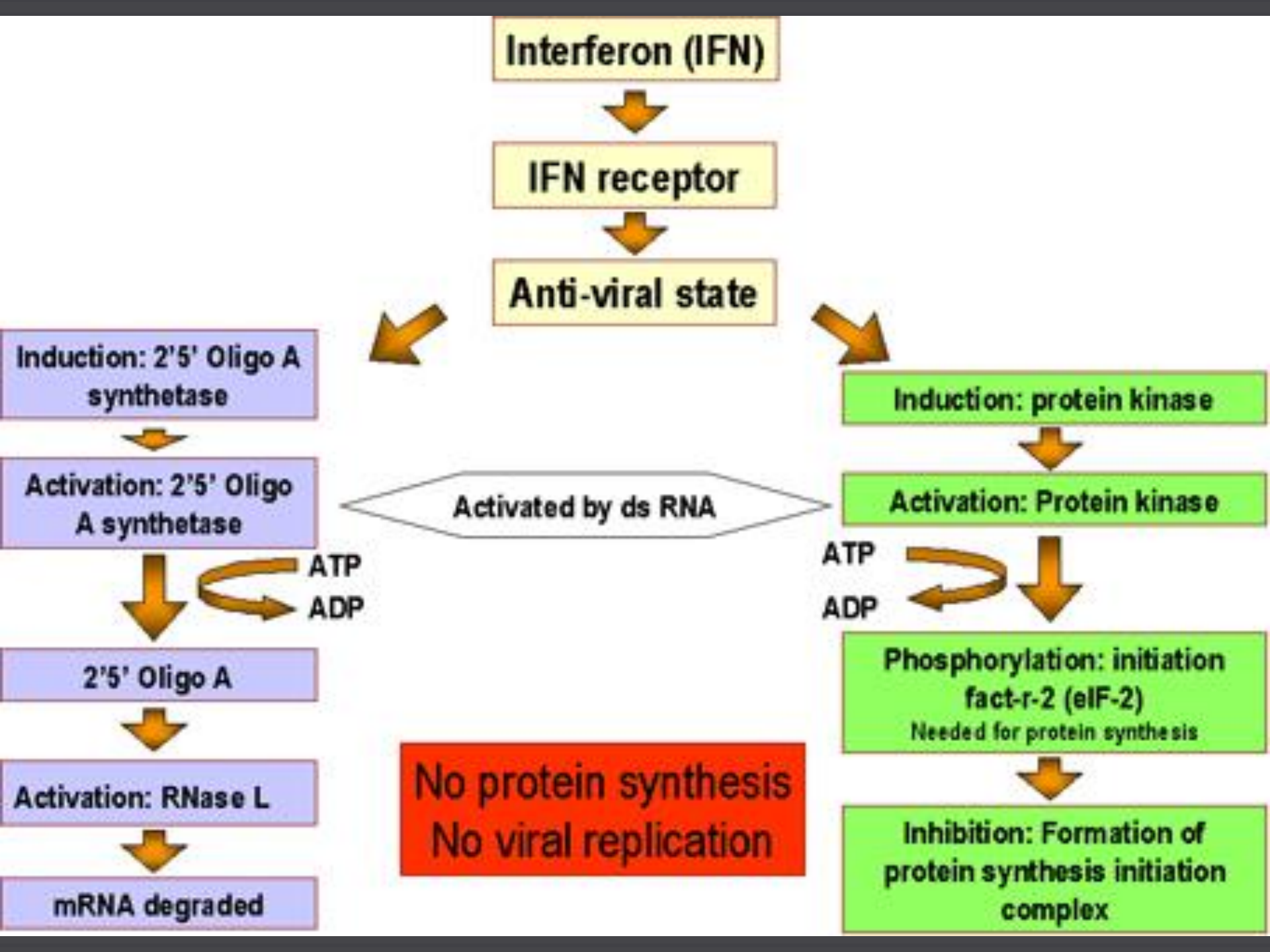
Φυσική ανοσία

- Ο ιός ενεργοποιεί την παραγωγή ιντερφερόνης(INF).
 - Οι ιντερφερόνες είναι αντιικές πρωτεΐνες που παράγονται από διάφορους τύπους κυττάρων σε απάντηση ιογενούς λοίμωξης
 - **INF α** από leucocytes
 - Β-λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα, μακροφάγα και ανώριμα δενδριτικά
 - **INF β** από ινοβλάστες
 - **INF γ** από natural killers (NK) cells και ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα

Κύριος επαγωγέας INF-α και β είναι το dsRNA, το οποίο σχηματίζεται ως ενδιάμεσο προϊόν της αντιγραφής των RNA ιών ή τον σχηματισμό του mRNA για μερικούς DNA ιούς

Ιντερφερόνη





Interferon (IFN)

IFN receptor

Anti-viral state

Induction: 2'5' Oligo A synthetase

Activation: 2'5' Oligo A synthetase

2'5' Oligo A

Activation: RNase L

mRNA degraded

Activated by ds RNA

Induction: protein kinase

Activation: Protein kinase

Phosphorylation: initiation fact-r-2 (eIF-2)
Needed for protein synthesis

Inhibition: Formation of protein synthesis initiation complex

No protein synthesis
No viral replication

Ανολογική απόκριση του ξενιστή στις ιογενείς λοιμώξεις

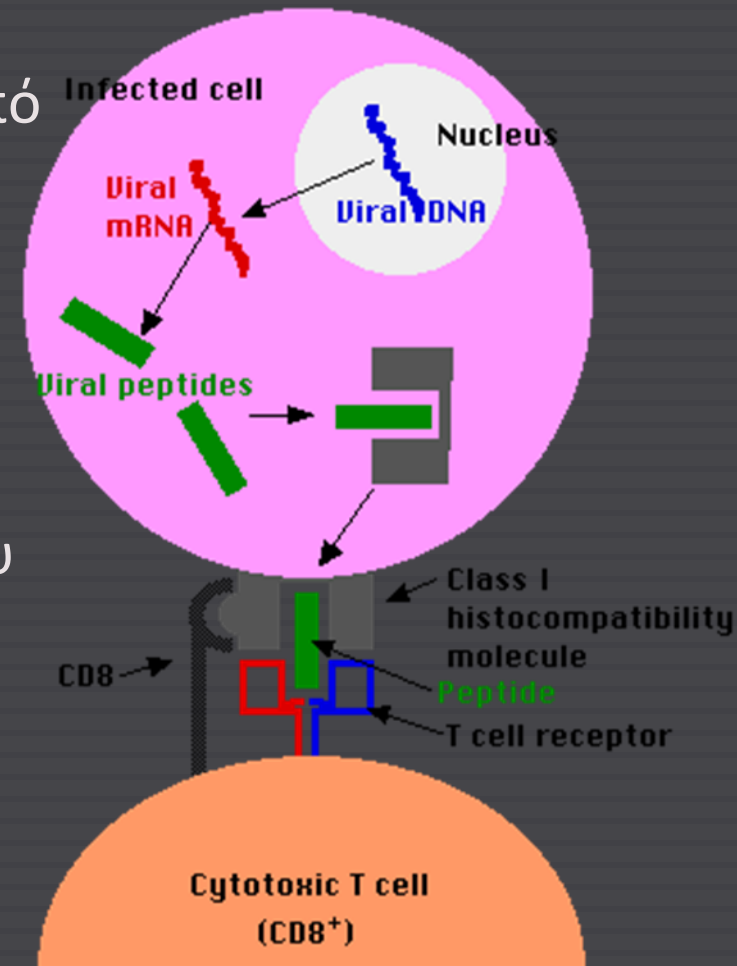
- Ιντερφερόνη : interferes with
 - Ενεργοποιεί τα NK κύτταρα
 - απομάκρυνση των μολυσμένων κυττάρων
 - Αυξάνει την αντιγονοπαρουσίαση αυξάνοντας την έκφραση των MHC αντιγόνων
 - Ενεργοποιεί την ειδική ανοσιακή απάντηση
 -
 - Προστατεύει τα παρακείμενα κύτταρα από τη μόλυνση

Ανολογική απόκριση του ξενιστή στις ιογενείς λοιμώξεις

□ Ο ιός και τα ιϊκά στοιχεία που απελευθερώνονται παραλαμβάνονται από τα δενδριτικά κύτταρα

□ Μετακινούνται στα λεμφοζίδια

□ Παρουσιάζουν τα αντιγόνα (MHC I) του ιού στα CD8 λεμφοκύτταρα



CD8⁺ T and CD4⁺ T

Τα μακροφάγα αποδομούν και παρουσιάζουν τα ιικά αντιγόνα (MHC II) στα CD4 T λεμφοκύτταρα

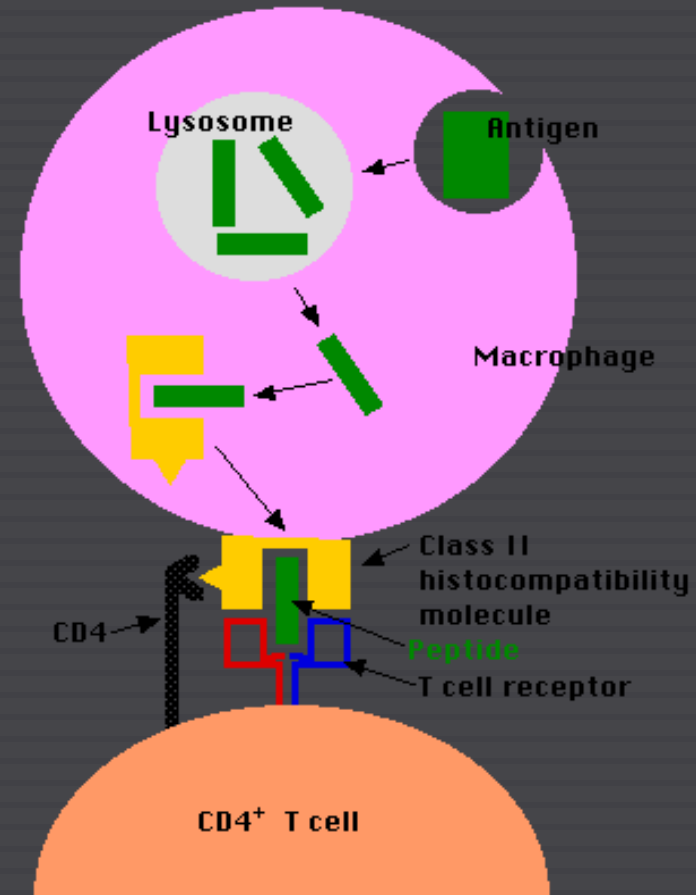
Ενεργοποίηση των **T helper** λεμφοκυττάρων

Παραγωγή ειδικών κυτταροκινών (TH1 απάντηση)

Τα αντιγόνο-παρουσιαστικά κύτταρα παράγουν **IL-1, IL-6, TNF**

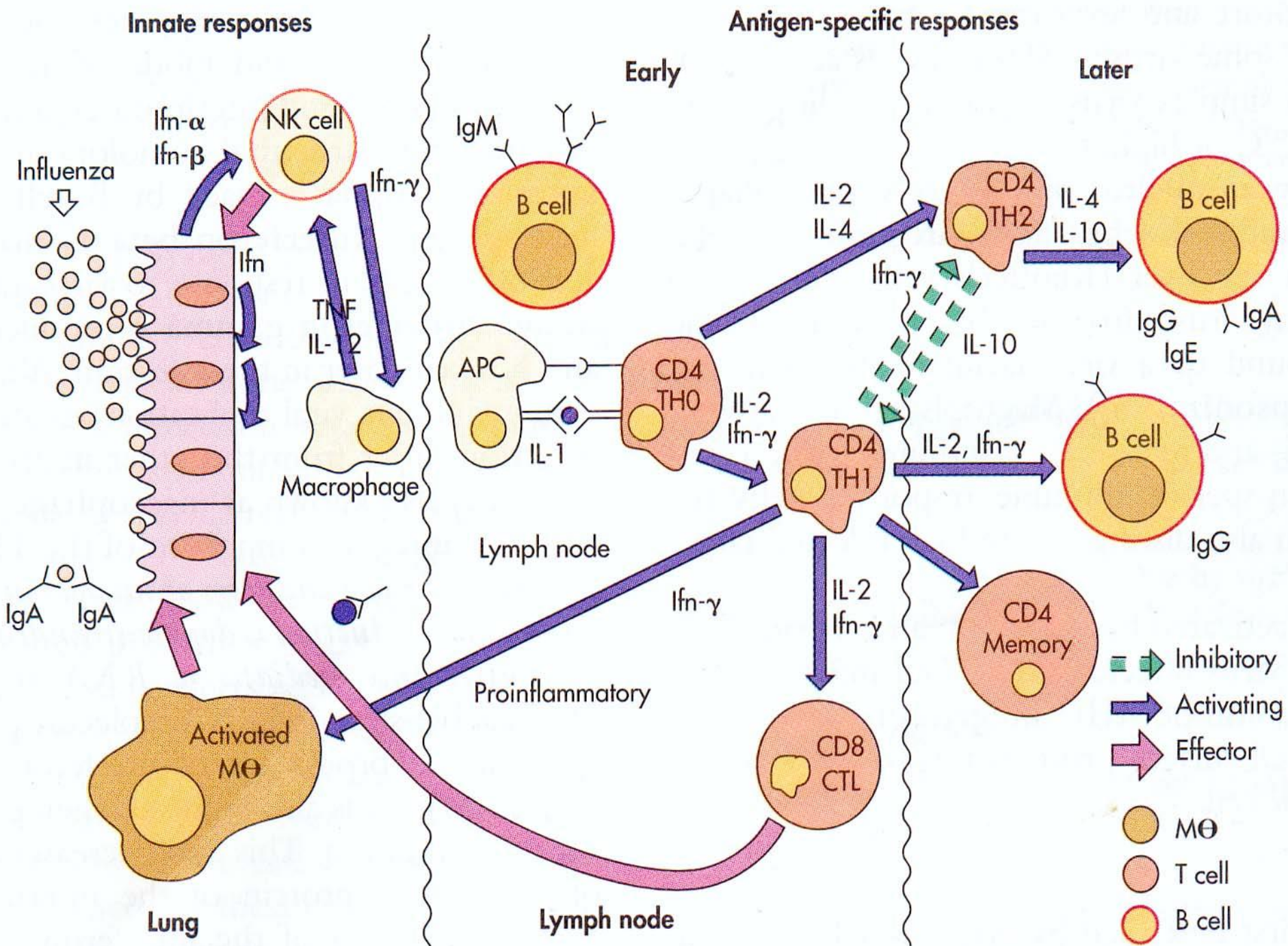
Πυρετός

IL-12



Ανολογική απόκριση του ξενιστή στις ιογενείς λοιμώξεις

- Παραγωγή αντισωμάτων
 - IgM
 - 3 μέρες μετά τη λοίμωξη
 - πρωτολοίμωξη
 - IgG
 - IgA
- Τα **CD8** κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα εμφανίζονται μαζί με τα IgG αντισώματα



Ίαση

- Ο ιός και τα μολυσμένα κύτταρα απομακρύνονται από τον οργανισμό
 - Η φυσική ανοσία και η ιντερφερόνη συνήθως περιορίζουν την λοίμωξη
 - Τα αντισώματα είναι δραστικά σε εξωκυττάριους ιούς
 - δραστικά σε κυτταρολυτικούς ιούς
 - περιορίζουν την εξάπλωση του ιού με ιαιμία
 - Η κυτταρική ανοσία απαιτείται για τη λύση των μολυσμένων κυττάρων σε μη λυτικές λοιμώξεις και σε λοιμώξεις με ελυτροφόρους ιούς

Ανοσοπαθολογία

Ανοσοπαθογένεια	Μεσολαβητές	Παραδείγματα
Συμπτώματα ιογενούς συνδρομής	INF, κυτταροκίνες	Αναπνευστικοί ιοί
Νόσος ανοσοσυμπλεγμάτων Τύπου III αντιδ. υπερευαισθ.	Abs, C	HBV, Rubella
Αιμορραγική νόσος	T, Abs, C	Κίτρινος πυρετός, Δάγγειος, Ebola
Μεταλοιμώδης κυτταρόλυση	T	Ιοί με έλυτρο-ιλαρά
Ανοσοκαταστολή		HIV, CMV, Measles, Influenzae

Ανοσοπαθολογία

- Τα παιδιά διαθέτουν μειωμένες ανοσολογικές αντιδράσεις
 - ▣ Ηπιότερα συμπτώματα σε σχέση με ενήλικες σε ορισμένες ιώσεις
 - Ιλαρά, παρωτίτιδα, EBV, VZV
 - Ηπατίτιδα Β
 - Ήπια ή καθόλου συμπτωματολογία



Χρονιότητα

Μηχανισμοί αποφυγής του ανοσολογικού συστήματος

- Χυμική ανοσία
 - Αποφυγή των αντισωμάτων
 - Herpes viruses : λανθάνουσα λοίμωξη
 - Retroviruses : κυτταροκυτταρική λοίμωξη
 - Αντιγονική ποικιλία
 - *Influenzae virus*
 - HIV
 - Αναστολή του C
 - HSV δέσμευση της γλυκοπρωτεΐνης C στο C3

Μηχανισμοί αποφυγής του ανοσολογικού συστήματος

- **Αναστολή παραγωγής ιντερφερόνης**
 - Hepatitis B virus
 - Epstein-Barr virus

- **Αναστολή της δράσης ιντερφερόνης**
 - Adenovirus
 - Herpes simplex virus

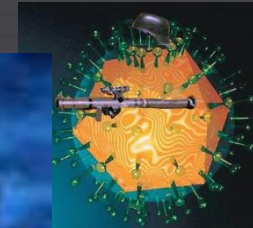
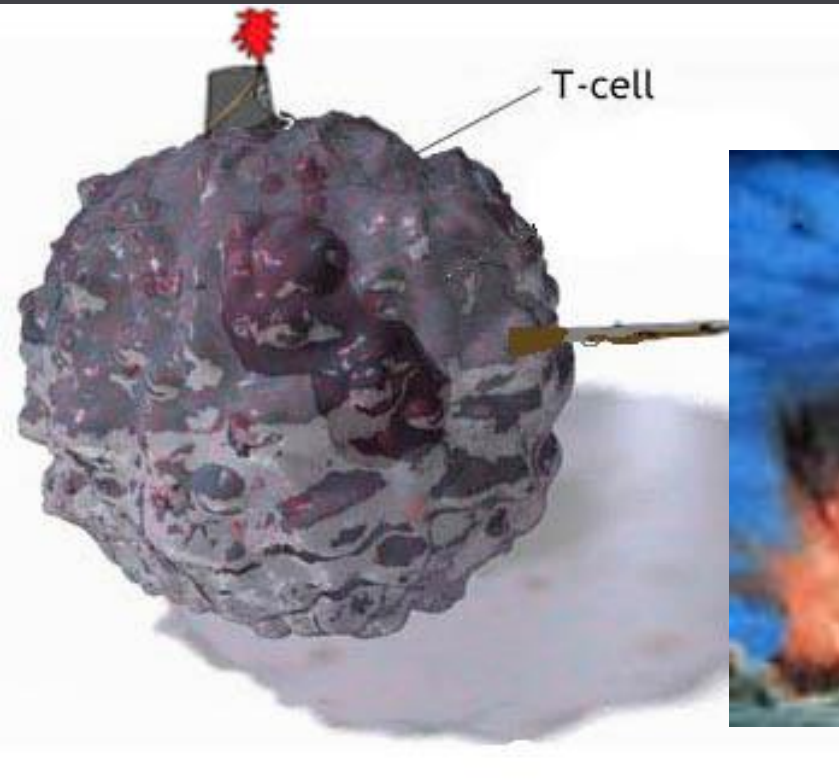
Μηχανισμοί αποφυγής του ανοσολογικού συστήματος

- Διαταραχή της **κυτταρικής ανοσίας**
 - Διαταραχή της λειτουργίας των δενδριτικών κυττάρων
 - Measles
 - Hepatitis C virus
 - Διαταραχή της λειτουργίας των **λεμφοκυττάρων**
 - Herpes simplex virus
 - HIV
 - Measles

Μηχανισμοί αποφυγής του ανοσολογικού συστήματος

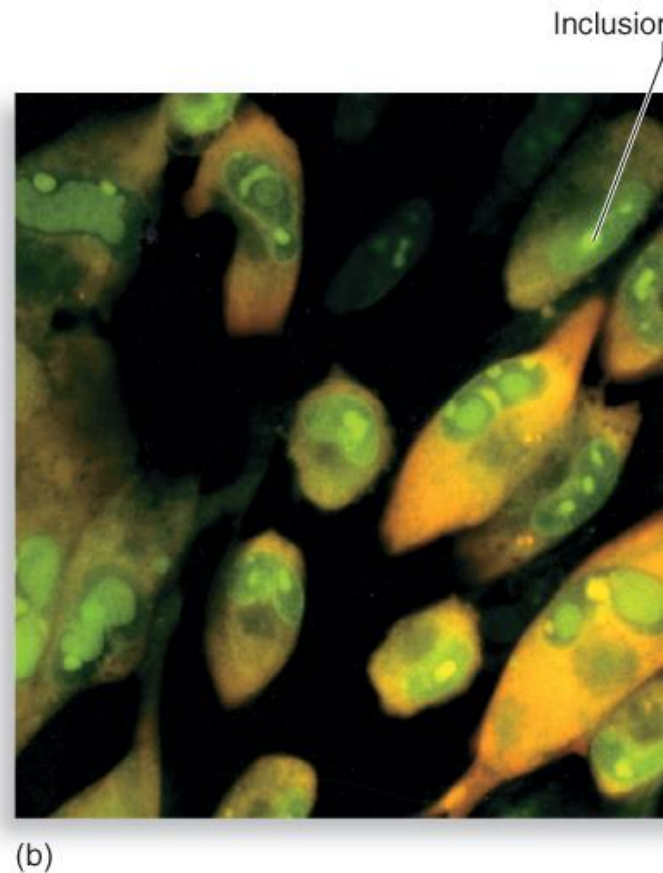
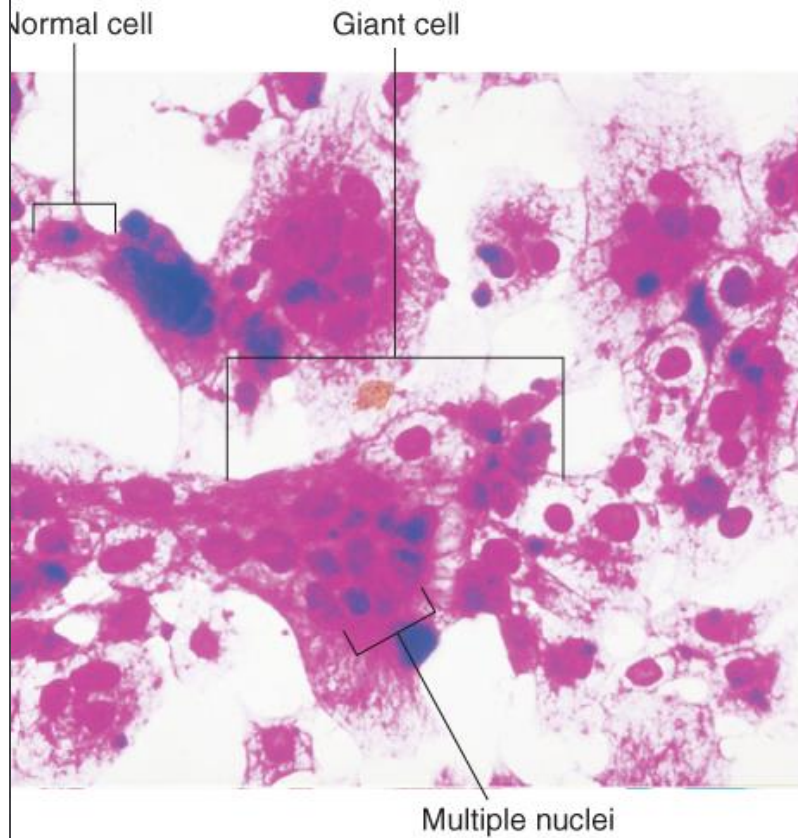
- **Μειωμένη παρουσίαση των αντιγόνων**
 - **Adenovirus 12**
 - Αναστολή των ΜHC I μορίων
 - **CMV**
 - Αναστολή των ΜHC I μορίων και της β2- μικροσφαιρίνης
 - **Herpes simplex virus**
 - Αναστολή των ΜHC I μορίων

The constant battle between our body and invaders...



Εργαστηριακή διάγνωση των ιογενών λοιμώξεων

- Περιγραφή της κυτταροπαθολογικής δράσης στα κύτταρα
- Ανίχνευση των ιϊκών σωματιδίων με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο
- Απομόνωση και ανάπτυξη του ιού
- Ανίχνευση των ιϊκών στοιχείων π.χ. πρωτεΐνες, ένζυμα, γονιδίωμα
- Ανοσολογική απάντηση στον ιό-αντισώματα



© Patricia Barber/Custom Medical Stock, Massimo Battaglia, INeMM CNR, Rome, Italy

Κυτταρολογικά

Χαρακτηριστικές κυτταροπαθολογικές αλλοιώσεις:
σηματισμός κενοδοπίων, συγκυτίων, εγκλείστων ή
λύση των κυττάρων

Ανίχνευση των ιϊκών σωματιδίων με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο

- Εξειδικευμένα εργαστήρια
- Ανοσοηλεκτρονική μικροσκοπία
 - προσθήκη ειδικού αντισώματος → συσσωμάτωση των κυττάρων

Απομόνωση και ανάπτυξη των ιών

- Τρεις μέθοδοι
 - Πειραματόζωα
 - Εμβρυοφόρα αυγά
 - Κυτταροκαλλιέργειες

Ανάπτυξη των ιών σε πειραματόζωα

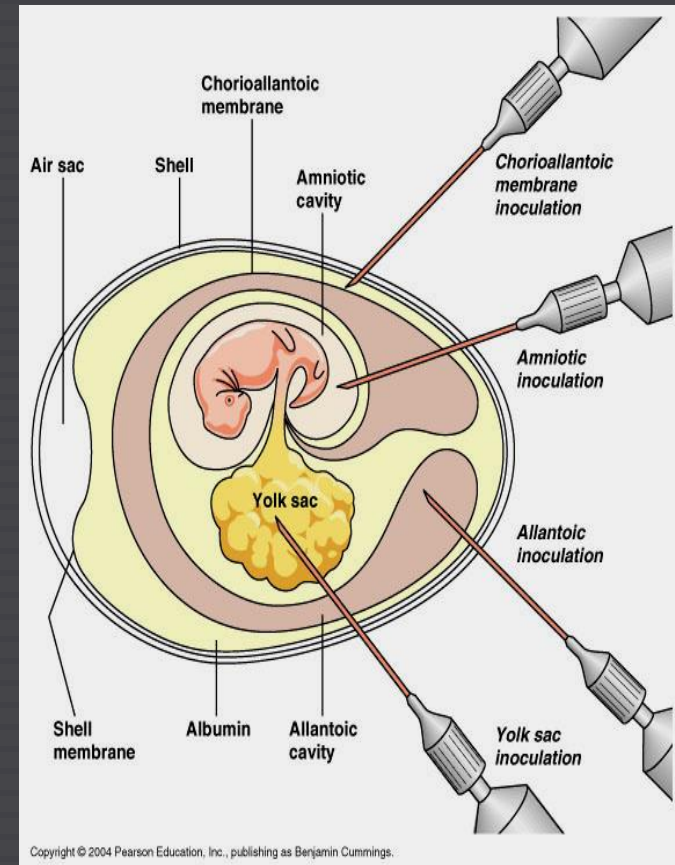
- Ωρισμένοι ιοί αναπτύσσονται **μόνο** σε πειραματόζωα
 - Mice, rats, rabbits, και guinea pigs
 - Χρησιμοποιείται για διαγνωστικούς σκοπούς
 - Λύσσα
- Ωρισμένοι ιοί δεν αναπτύσσονται σε πειραματόζωα
 - HIV-1

Ανάπτυξη σε εμβρυοφόρα αυγά

□ Εμβρυοφόρα αυγά

□ Τέσσερις τύποι ενοφθαλμισμού

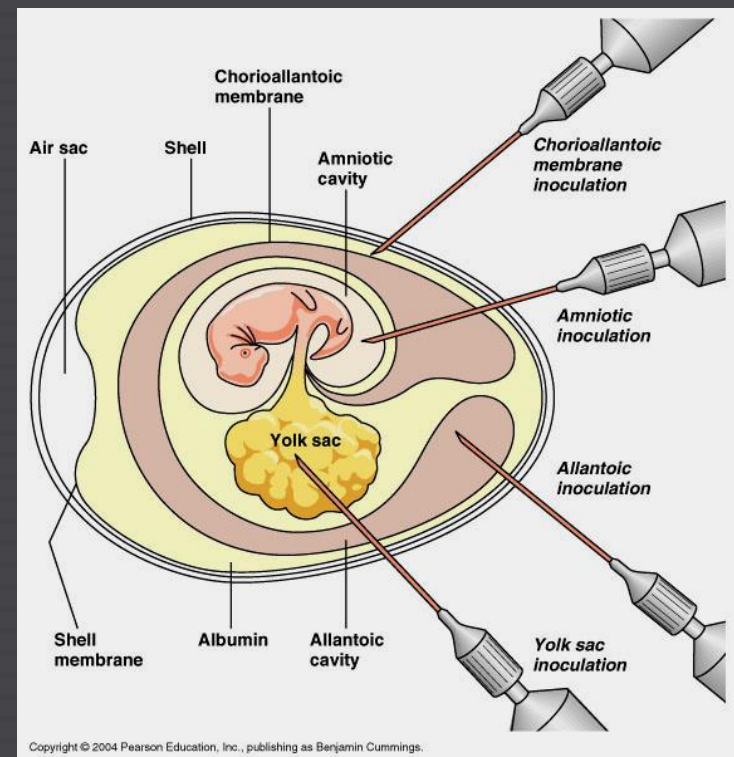
- **Yolk sac**
- **Allantoic**
- **Amniotic**
- **Chorioallantoic**



Ανάπτυξη σε εμβρυοφόρα αυγά

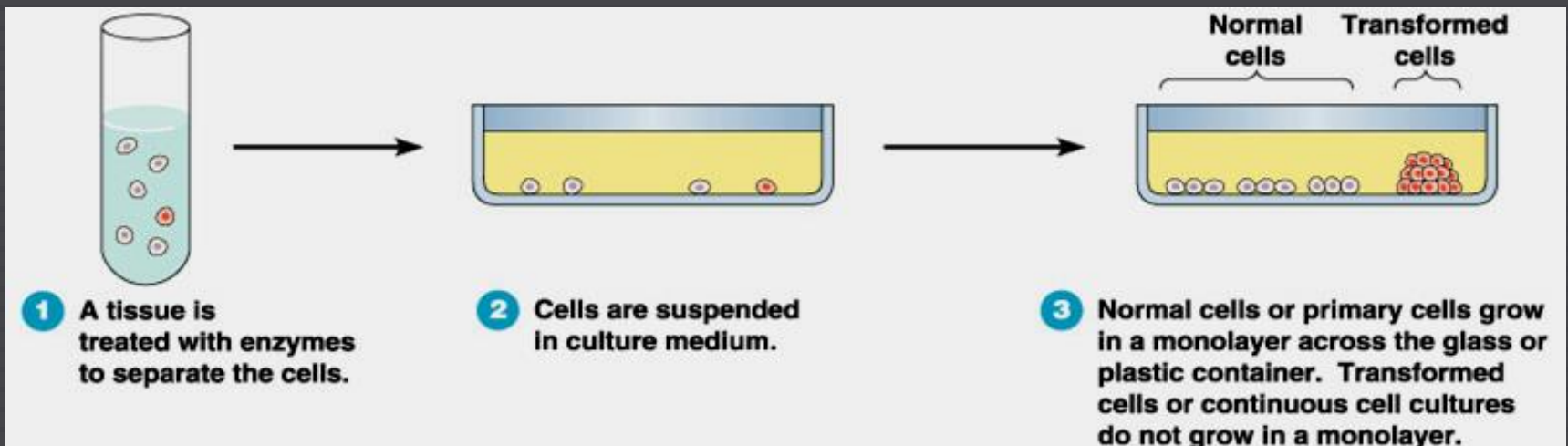
■ Ανάπτυξη του ιού:

- Θάνατος του εμβρύου
- Βλάβες των κυττάρων του εμβρύου
- Τυπικές βλάβες στις μεμβράνες



Ανάπτυξη των ιών σε κυτταροκαλλιέργειες

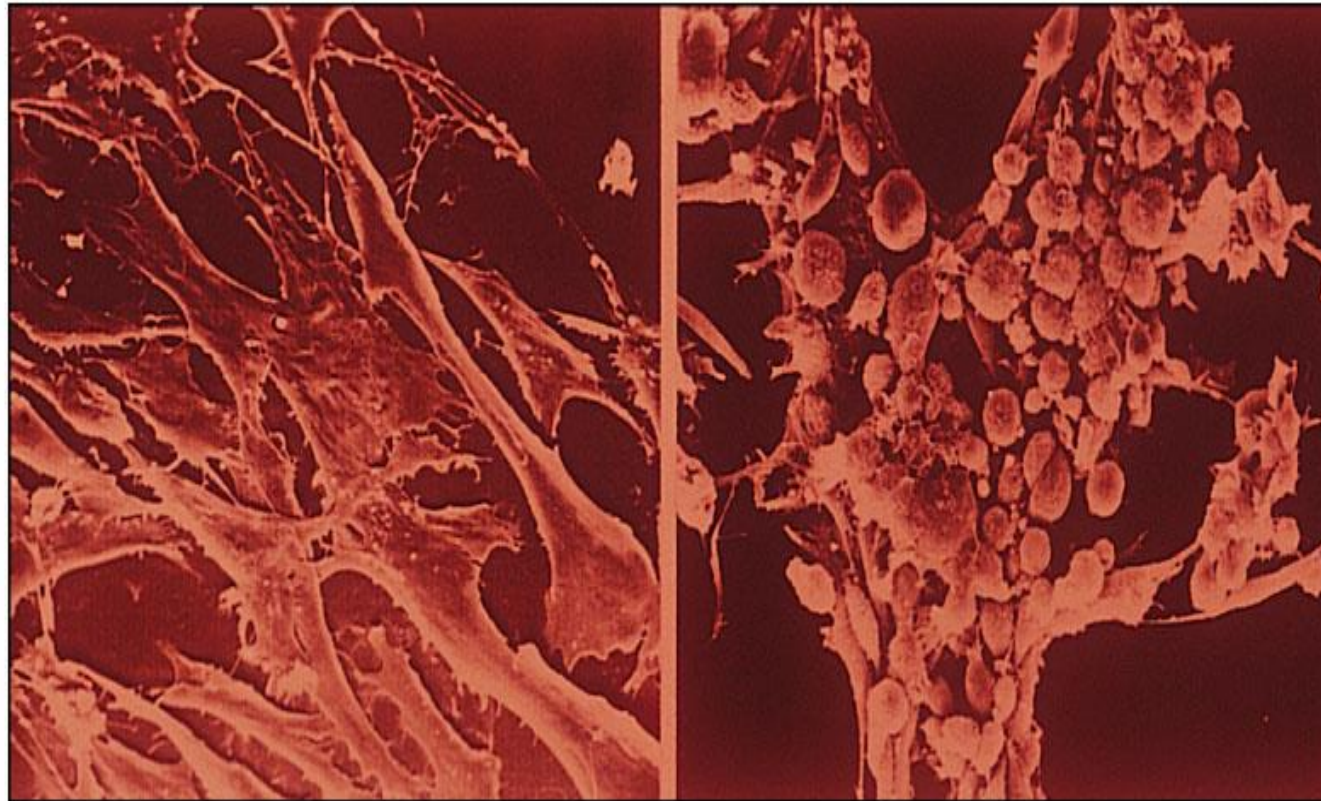
- Τα κύτταρα φυσιολογικά αναπτύσσονται σε μονοστιβάδες (monolayer)
- **Κυτταροπαθολογικές αλλοιώσεις (CPE – cytopathic effect)**



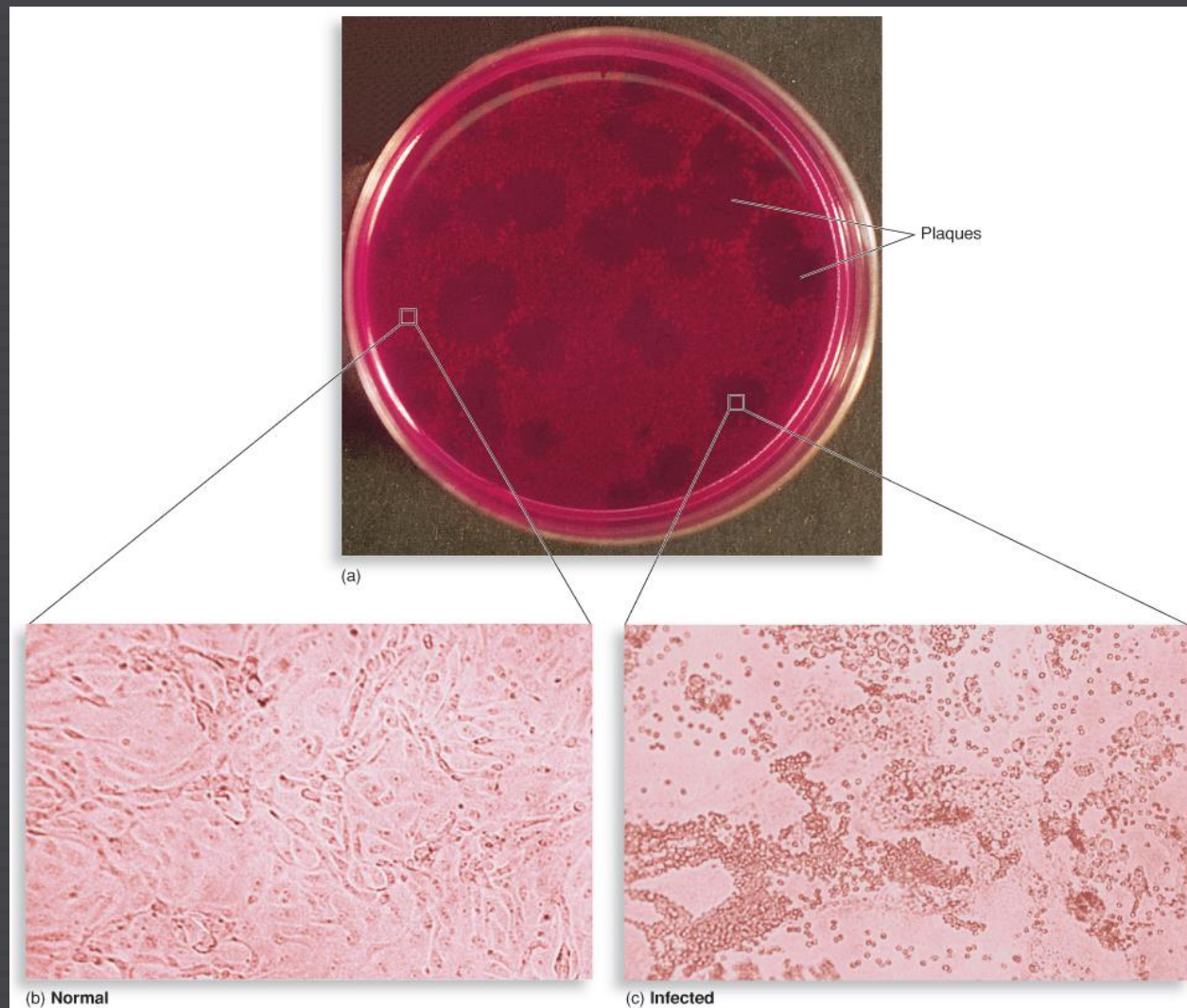
Κυτταροπαθόγόνος δράση

Φυσιολογικά

Μολυσμένα



Κυτταροπαθόγόνος δράση



Ανίχνευση πρωτεϊνών-ενζύμων του ιού

- Βιοχημικές μέθοδοι
- Ανοσολογικές μέθοδοι
- Μοριακές μέθοδοι
 - Ανάστροφη τρανσκριπτάση : ρετροϊός

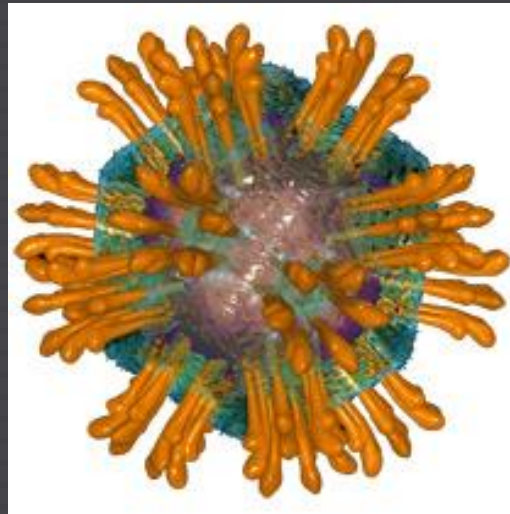
Ανίχνευση των γενετικού υλικού του ιού

- Μοριακές μέθοδοι
 - In situ hybridization
 - PCR, reverse transcription PCR (RT-PCR)
 - Real - time PCR: ποσοτική

Ορολογικός έλεγχος

- Χυμική ανοσιακή απάντηση
 - Ειδικά **IgM** αντισώματα
 - Ειδικά **IgG** αντισώματα
 - Ειδικά **IgA** αντισώματα

Θεραπεία ιογενών λοιμώξεων

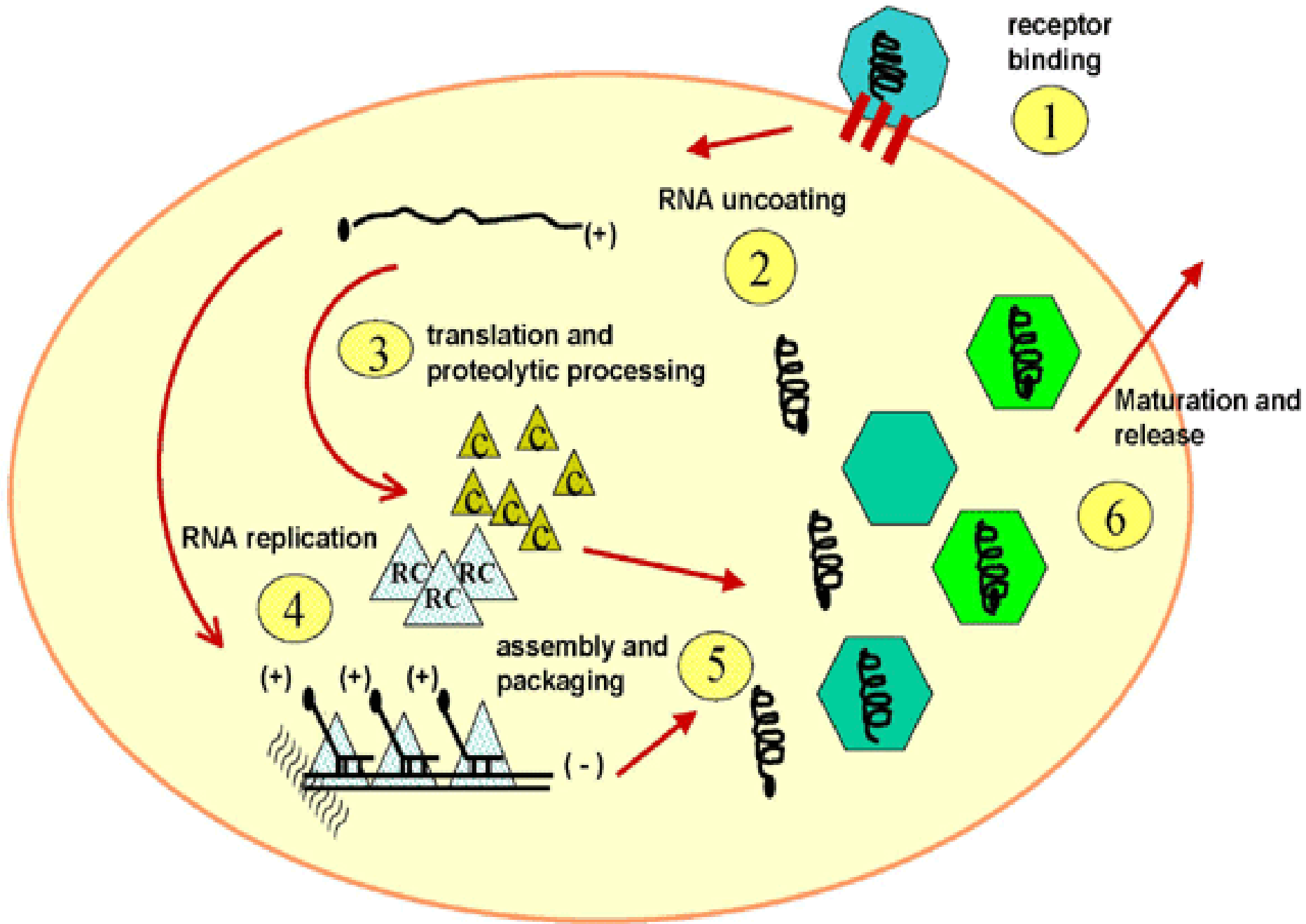


Θεραπεία ιογενών λοιμώξεων

- Τα περισσότερα αντικά στοχεύουν σε ιικά ένζυμα ή δομές σημαντικές για αναπαραγωγή
- Η δράση περιορίζεται σε συγκεκριμένη οικογένεια
- Χορηγούνται σε ώσεις με υψηλή θνητότητα και νοσηρότητα
- Η αντοχή αρχίζει να αποτελεί πρόβλημα

Σημεία δράσης

- Προσκόλληση του ιού
- Είσοδος του ιού
- Μεταγραφή
- Μετάφραση
- Σχηματισμός ιϊκών σωματιδίων



1. Προσκόλληση

- **Εξουδετερωτικά αντισώματα**
 - Παθητική ανοσοποίηση
- **Ανταγωνιστές του υποδοχέα**
 - Πεπτίδια ή σάκχαρα ανάλογα του υποδοχέα ή της πρωτεΐνης του ιού που δεσμεύεται στον υποδοχέα
 - Πεπτίδια ανάλογα της **gp120** πρωτεΐνης του HIV ή του **CD4** μορίου των T λεμφοκ.

2. Είσοδος και απελευθέρωση του γενετικού υλικού

□ Amantadin, rimantadine

- Υδρόφοβες αμίνες εξουδετερώνουν το όξινο pH και αναστέλλουν την απελευθέρωση του γενετικού υλικού
 - Δραστικές στον **ιό της γρίπης**

□ Tromantadine

- Παράγωγο της αμανταδίνης
 - Δραστική στον **HSV**

■ **Pleconaril**

- Δραστική στους picorna

■ **Enfuviride**

- HIV

3. Σύνθεση mRNA

- Όχι καλός στόχος
- Guanidine
 - Αναστέλλουν την σύνθεση του RNA των **picorna** ιών
- Ribavirin
 - Αναστέλλει την σύνθεση των νουκλεοτιδίων πολλών ιών
- Interferon
 -

4. Πολλαπλασιασμός του γονιδιώματος

- Στόχοι : Οι **ικές DNA πολυμεράσες** των ερπητοιών και η **ανάστροφη μεταγραφάση** του HIV
- **Ανάλογα νουκλεοτιδίων :**
 - Τροποποιημένα νουκλεοτίδια
 - Αναστέλλουν τα ένζυμα της μεταβολικής οδού των πουρινών ή πυριμιδινών
 - Αναστέλλουν την **πολυμεράση** που συμμετέχει στον πολλαπλασιασμό του DNA

Acyclovir, Valacyclovir, Penciclovir, Famciclovir

- Αναστέλλουν τη **σύνθεση του DNA**
 - Ανάλογο της γουανοσίνης ή δεοξυγουανοσίνης
- Πρόσληψη από το μολυσμένο κύτταρο
 - Φωσφορυλιώνεται από την κινάση της θυμιδίνης του ιού σε **acyclovir monophosphate**
 - Κυτταρικά ένζυμα τη μετατρέπουν σε **acyclovir triphosphate**
- Η φωσφορυλιωμένη μορφή **αναστέλλει την DNA πολυμεράση του ιού**

Acyclovir (Zovirax®)

- **Χορήγηση**
 - Τοπικά
 - Από το στόμα,
 - Ενδοφλέβια
- **Δραστικό:**
 - Herpes simplex 1 και 2
 - Varicella-zoster virus
 - Epstein-Barr Virus (λιγότερο)
- Θεραπεία για συστηματικές και λοιμώξεις του ΚΝΣ

Valacyclovir (Valtrex[®])

- **L-valyl** εστέρας που παράγεται από το acyclovir
 - Γρήγορα μετατρέπεται σε **acyclovir**
 -
- Χορήγηση μόνο από το στόμα
- Δράση: ίδια με το **acyclovir**

Famciclovir (Famvir®)

- Κυκλικό ανάλογο της γουανοσίνης
 - Μετατρέπεται σε **penycyclovir** στο ήπαρ και έντερο
- Χορήγηση από το στόμα
- Δράση:
 - **HSV 1 και 2**
 - **VZV**
 - **EBV**
- in vitro δράση στον HBV

Ganciclovir

- Ανάλογο της ακυκλοβίρης
- Αναστέλλει την **DNA** πολυμεράση
- **Δραστικό**
 - **CMV** (10X σε σχέση με το acyclovir)
 - **EBV** (10X σε σχέση με το acyclovir)
 - **HSV/VZV** (ίδια με το acyclovir)
 - **Human Herpesvirus 6**

Foscarnet

- **Trisodium phosphonoformate hexahydrate**
 - Δεν απαιτεί την **thymidine kinase**
 - Δραστικό σε στελέχη **HSV** που δεν παράγουν το ένζυμο
- Δεν επηρεάζει την **κυτταρική πολυμεράση**
- **Αντοχή** : μετάλλαξη στην **DNA polymerase**
 - Δεν κάνει διασταυρούμενη αντοχή με το **ganciclovir**

Azidothymidine-AZT

- Ανάλογο της **θυμιδίνης**
- Αναστέλλει την **ανάστροφη μεταγραφάση**
 - 100X σε σχέση με την πολυμεράση του κυττάρου
- Δραστικό : HIV

Ribavirin

- **Ανάλογο της γουανοσίνης**
- **Δράση:**
 - **Λοιμώξεις με RSV** (βρογχοπνευμονία σε παιδιά)
 - **Influenza**
 - **Ιλαρά**
 - **HCV** (με ιντερφερόνη)

5. Αναστολείς πρωτεϊνοσύνθεσης

□ Ιντερφερόνες

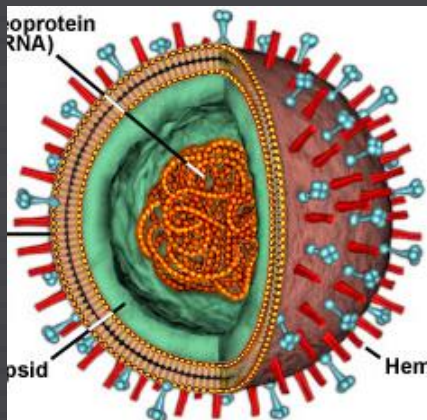
- Αλλαγές σε μολυσμένα κύτταρα ώστε να είναι ανθεκτικά στον ιό
- Επάγουν ενζυμικές δραστηριότητες → antiviral state
 - Πρωτεΐνες που αναστέλλουν τη σύνθεση του RNA
 - Πρωτεΐνες που διασπούν το ιικό DNA
 - Πρωτεΐνες που αναστέλλουν το mRNA
 - Διαταραχές στην κυτταρική μεμβράνη → αναστολή της απελευθέρωσης των ιικών σωματιδίων

Interferon Alfa

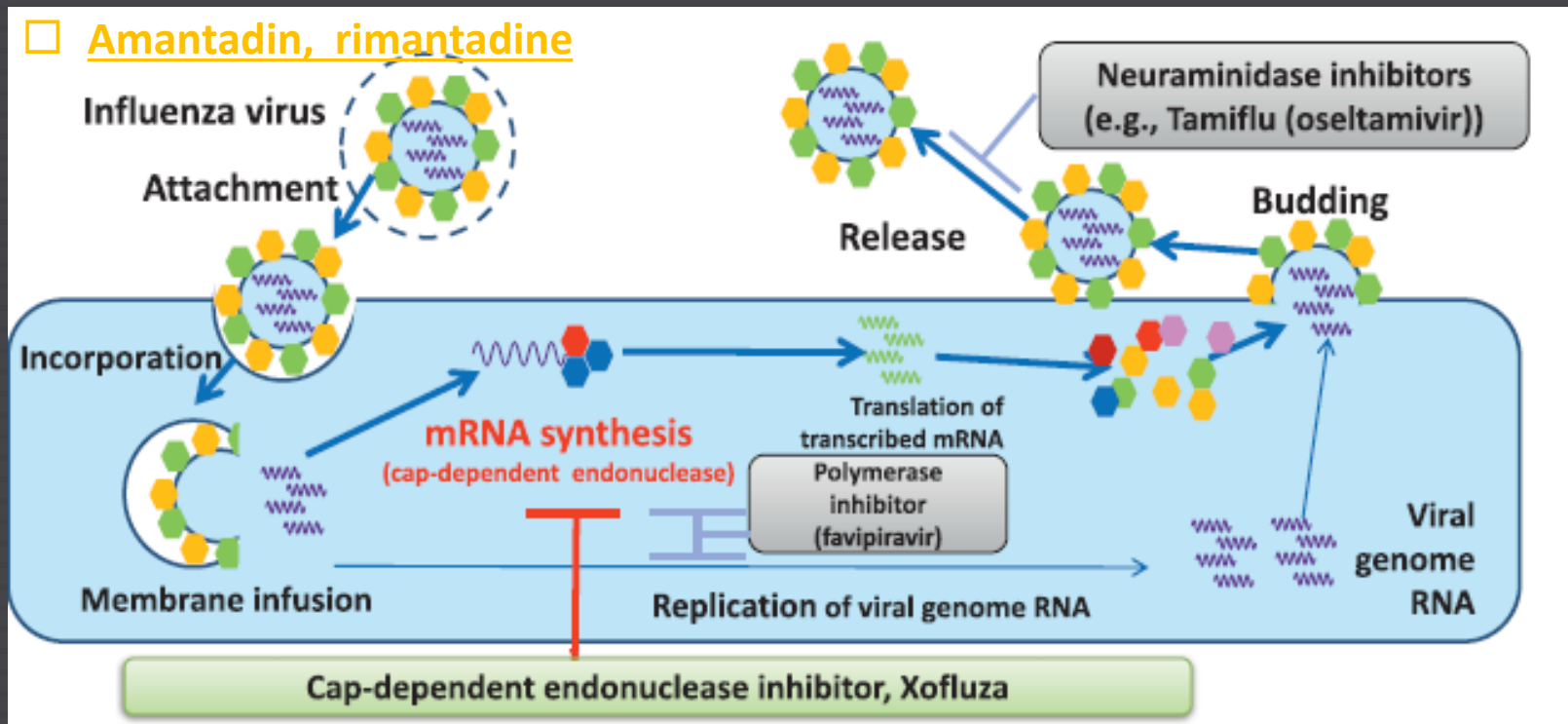
- HBV
- HCV
- Herpes
- HIV
- Papillomavirus
- Respiratory Viruses
- SARS coronavirus

6. Σχηματισμός και απελευθέρωση των ιϊκών σωματιδίων

- **Saquinavir, ritonavir, indinavir**
 - ▣ Αναστέλλουν την πρωτεάση του HIV
- **Zanamivir (Relenza), Oseltamivir (Tamiflu)**
 - ▣ Αναστέλλουν την νευραμινιδάση του ιού της γρίπης



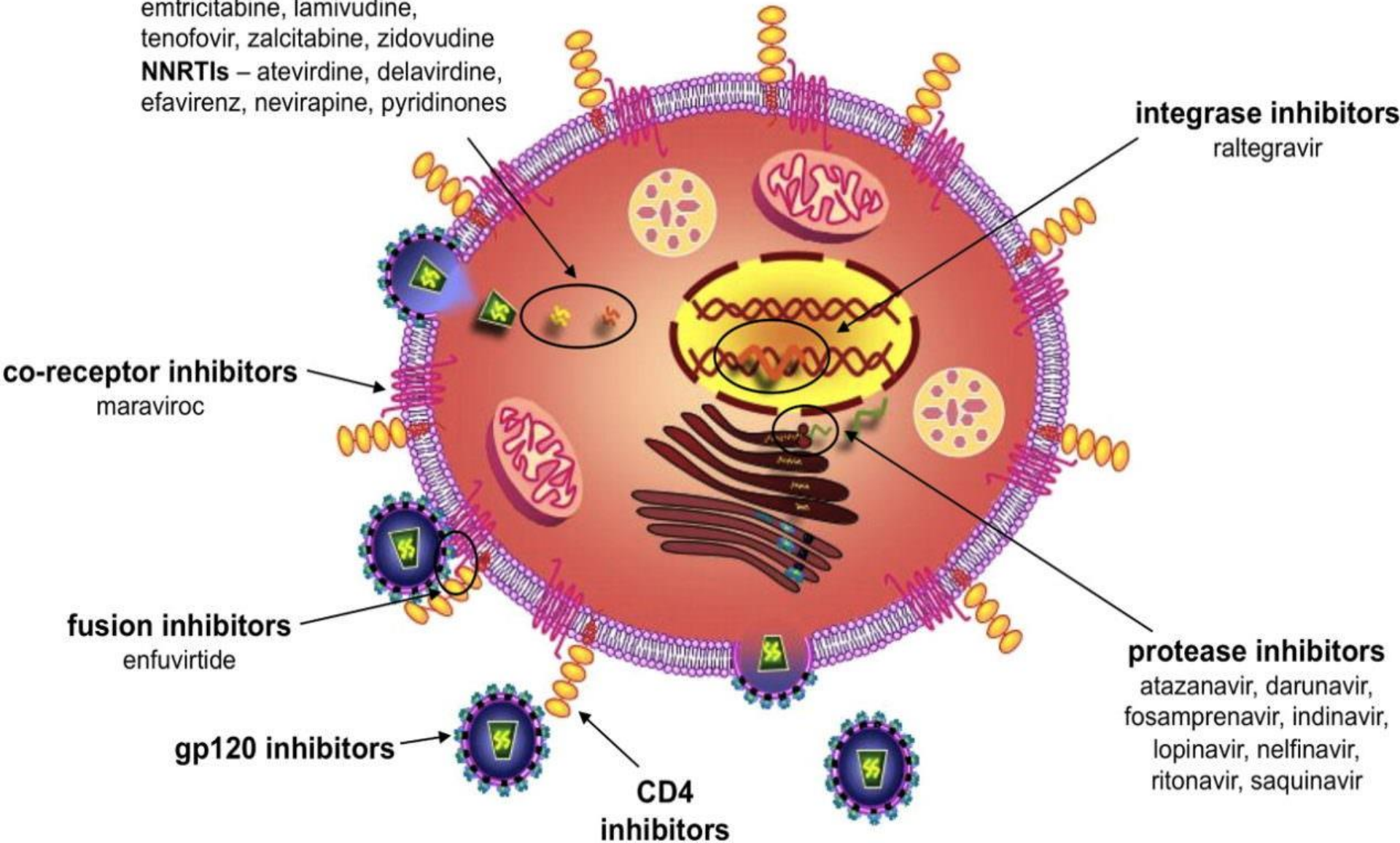
□ Amantadin, rimantadine



The US Food and Drug Administration (FDA) has approved baloxavir marboxil tablets (Xofluza, Shionogi) for the treatment of acute uncomplicated influenza in people age 12 years and older who have been symptomatic for no more than 48 hours.

reverse transcriptase inhibitors

NRTIs – abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, tenofovir, zalcitabine, zidovudine
NNRTIs – atevirdine, delavirdine, efavirenz, nevirapine, pyridinones



integrase inhibitors
raltegravir

co-receptor inhibitors
maraviroc

fusion inhibitors
enfuvirtide

gp120 inhibitors

CD4 inhibitors

protease inhibitors
atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir