

Allgemeine Pathologie

Einführung in die Virologie

2. Jahr Vetsuisse Curriculum
FS 2017

cornel.fraefel@uzh.ch

Programm

1. Was sind Viren

- Wie sind sie aufgebaut?
- Wie vermehren sie sich?

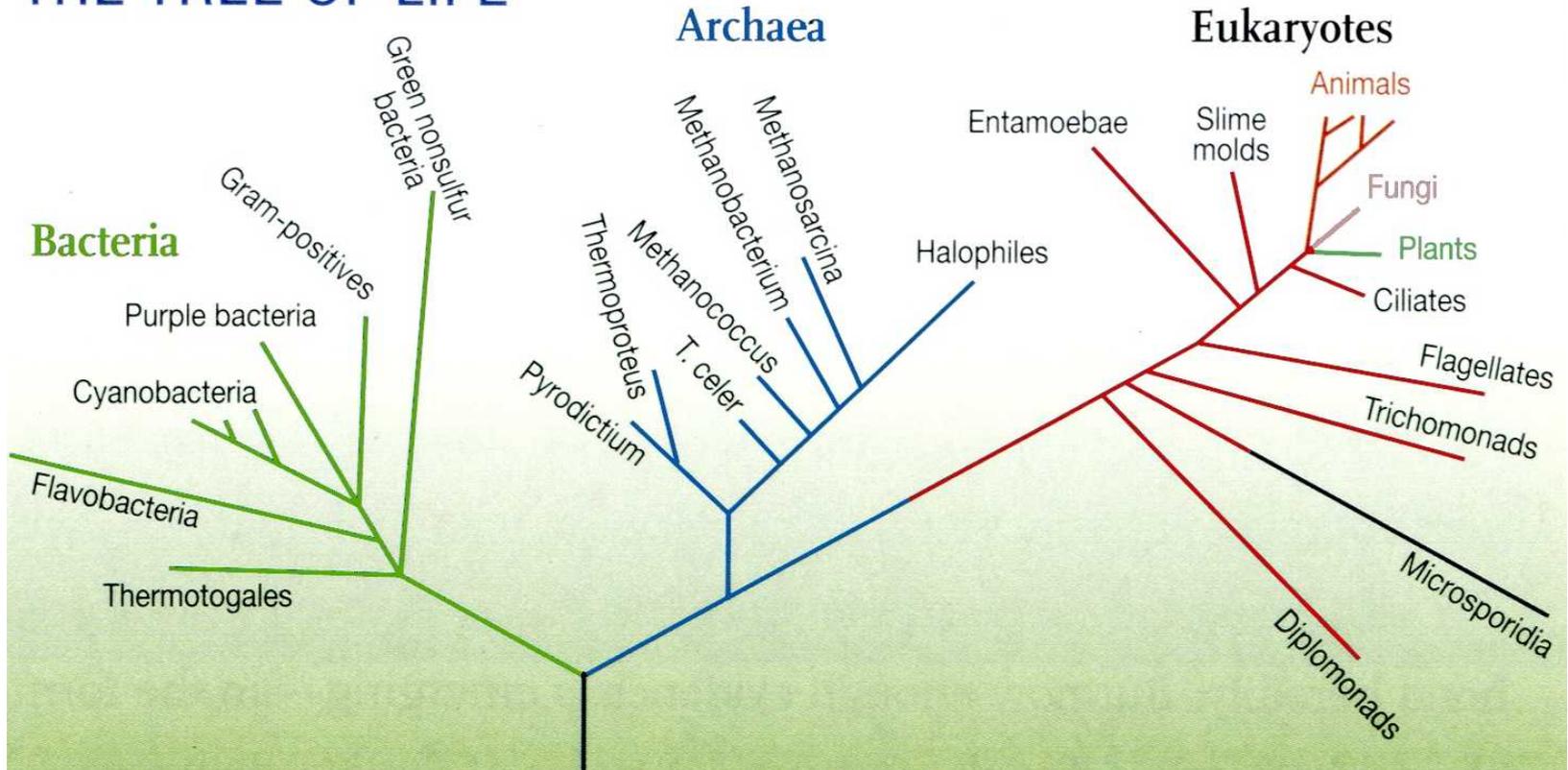
2. Wie machen Viren krank?

1. Was sind Viren?

- Das Virus (lateinisch = das Gift)
- Biologisches Teilchen mit definierter Struktur und nur einer Art von Nukleinsäure (RNA oder DNA), obligater intrazellulärer Parasitismus, verhält sich wie ein Bestandteil der Zelle
- Mobiles Gen in einer Schutzhülle
- Keinen eigenen Stoffwechsel (kein Leben)
- „Bad News in an envelope“

Viren infizieren alle Lebewesen

THE TREE OF LIFE



Andere infektiöse Einheiten

Viroide:

- ringförmige ssRNA
- kein Protein, kein Lipid
- keine mRNA Synthese
- z.T. Ribozymaktivität
- Krankheitserreger bei Pflanzen

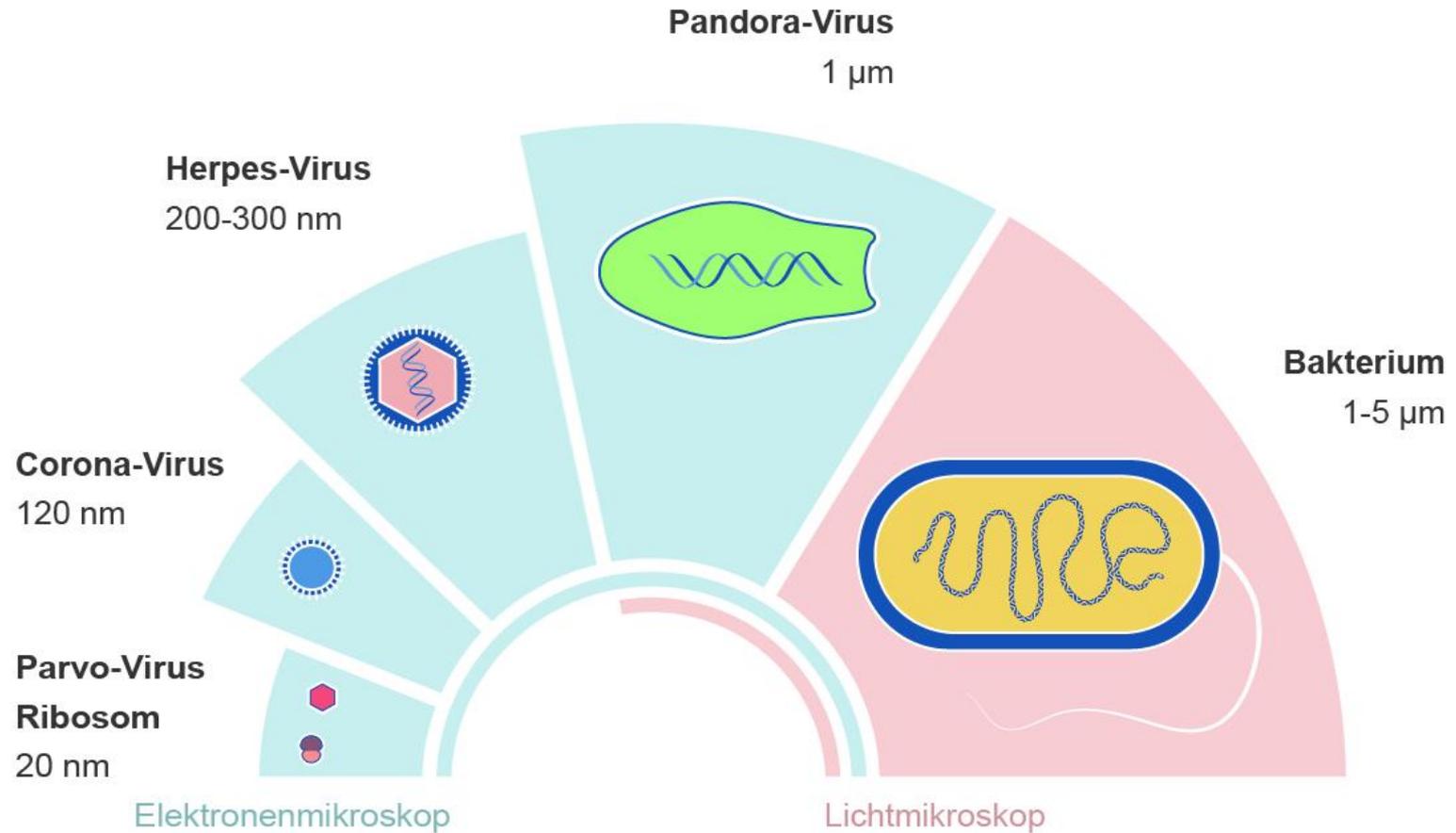
Virusoide:

- ringförmige ssRNA
- Proteinhülle (von Helfervirus kodiert)
- Beispiel: Hepatitis D (Hep B als Helfervirus)

Prionen:

- Infektiöses Protein
- keine Nukleinsäure
- Beispiele: Scrapie, BSE, Kuru, CJD

Die Grösse von Viren

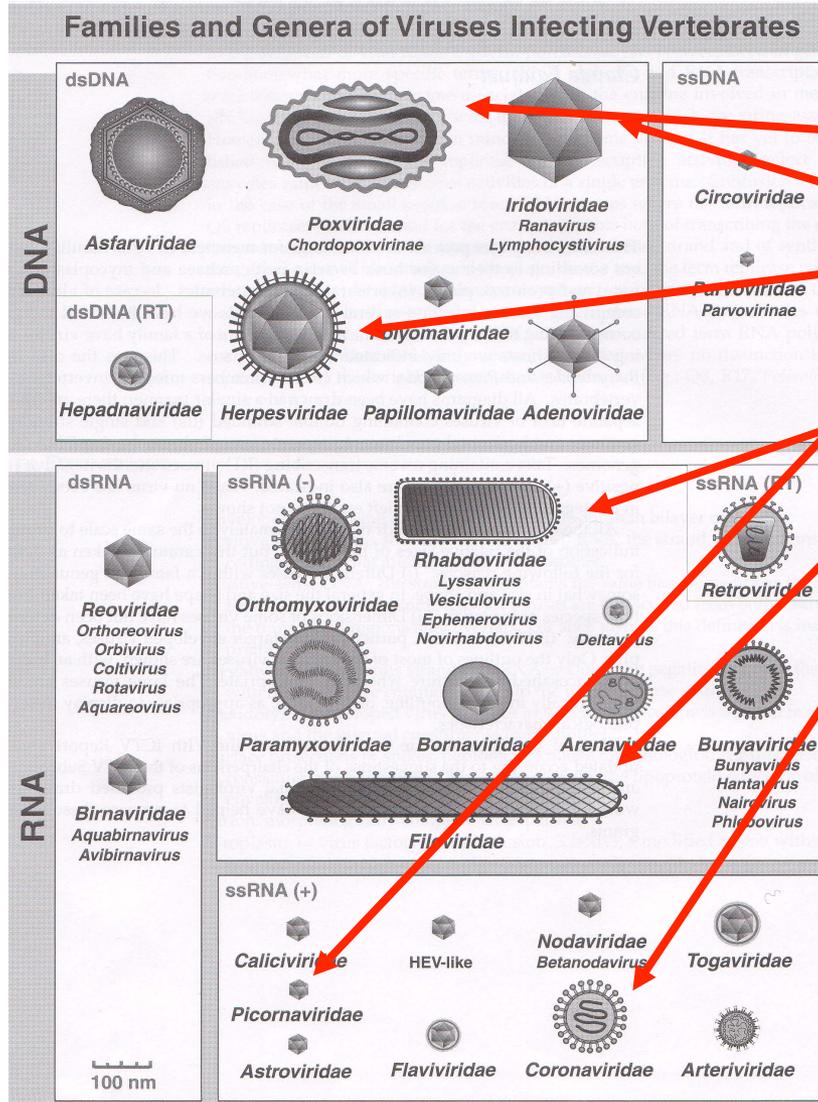


aus Tobler et al, Abb. 2-2

Aufbau und Struktur

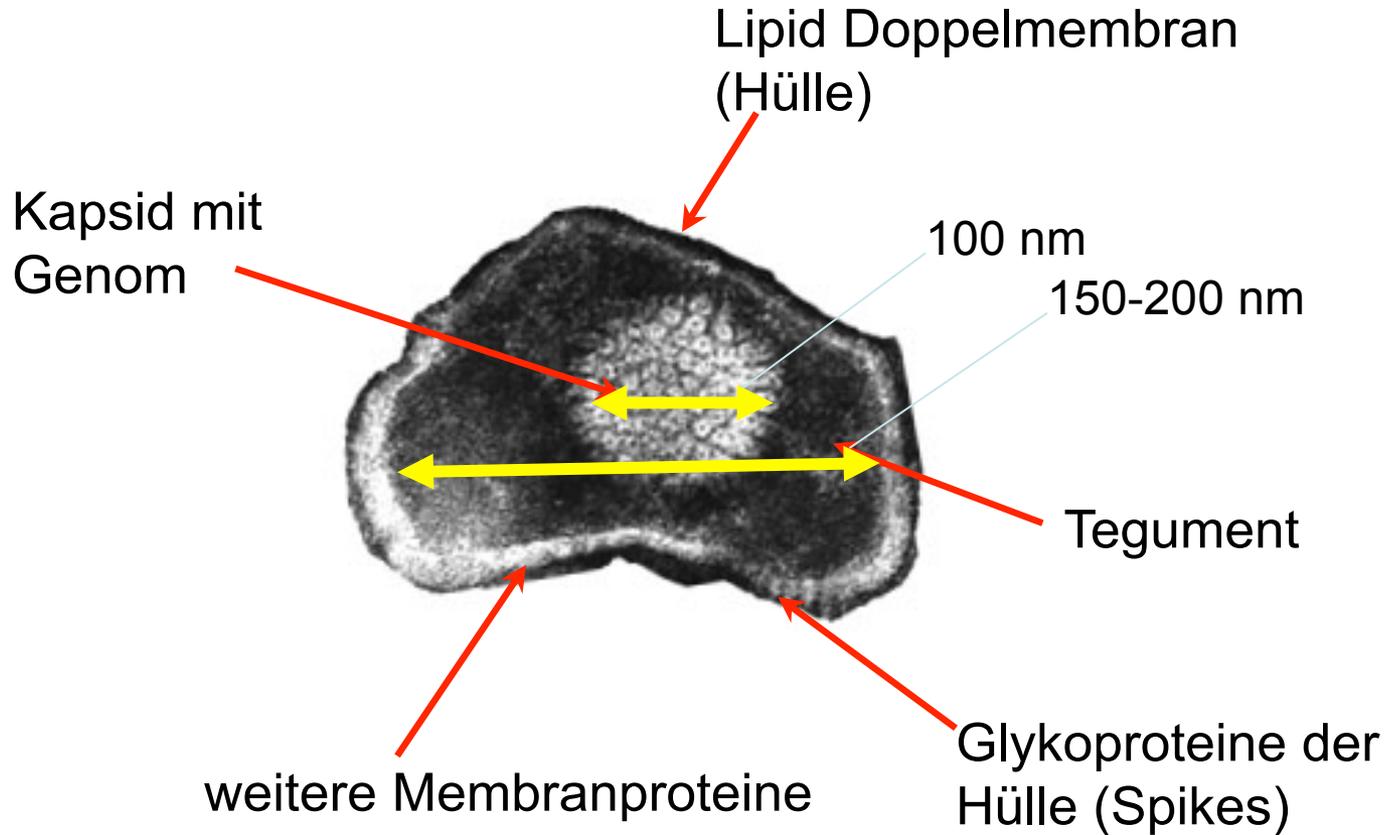
- Klein (20 – 300 nm; Ausnahmen: Pandoraviren bis 1000 nm)
- Nukleinsäure (RNA oder DNA Genom)
- Protein (mit allen möglichen Modifikationen und Funktionen)
- Lipid-Doppelmembran (behüllte Viren)
- Symmetrien (ikosaedral, helikal, komplex)

Drei Strukturtypen

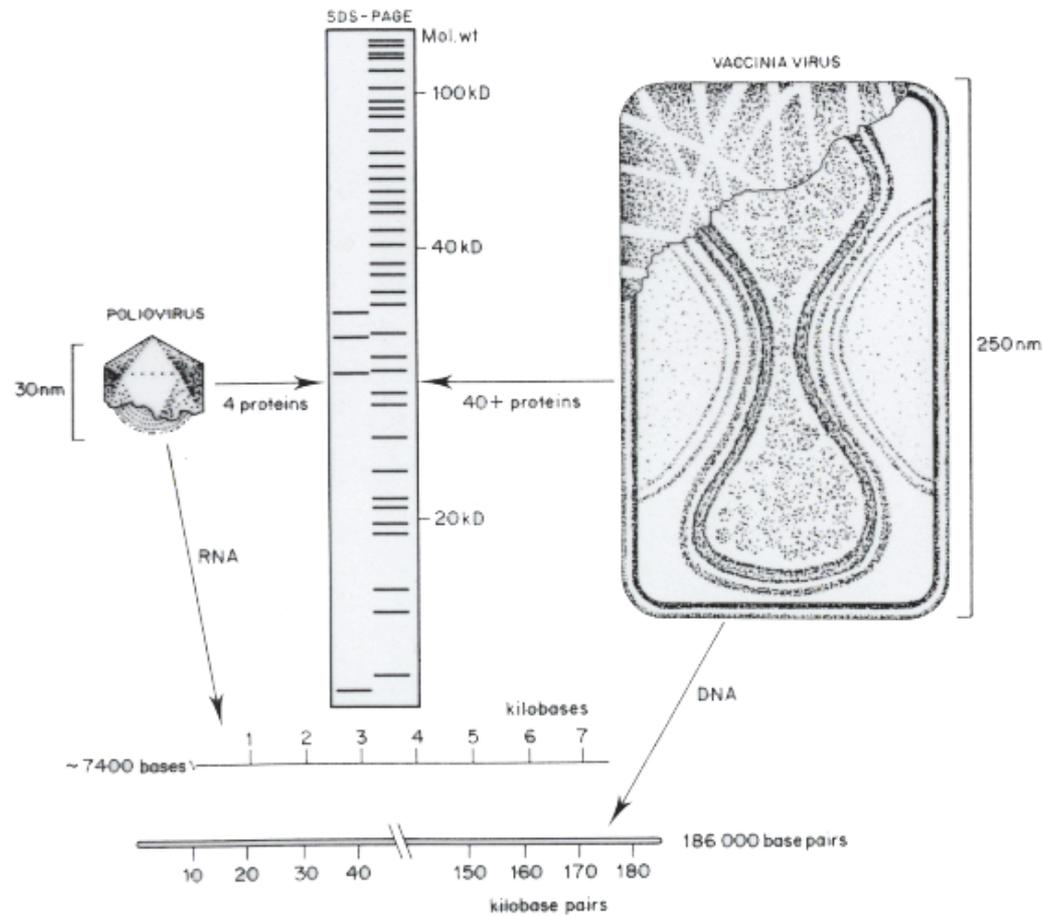


- Komplex
- Ikosahedral
- Helikal

Struktur eines Herpesvirus



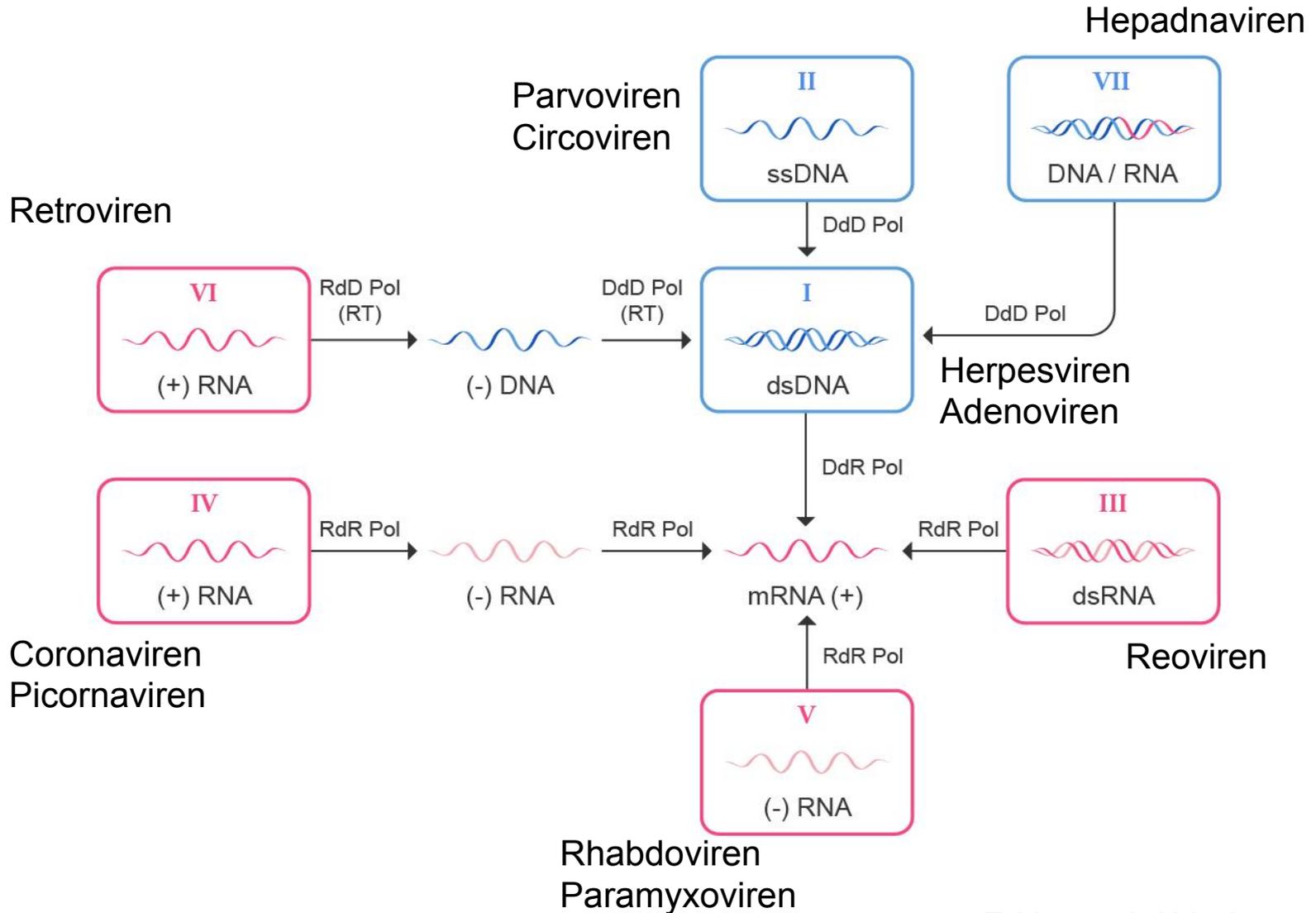
Je mehr, desto grösser ...



Eigenschaften des Virusgenoms

- DNA/RNA
- ds/ss
- Linear/zirkulär
- Polarität: positiv, negativ, ambisense
- Segmentiert (Anzahl)/nicht segmentiert
- Grösse des Genoms, der Segmente
- 5'-CAP/Polypeptid
- 3'-poly(A)
- Nukleinsäure Sequenz

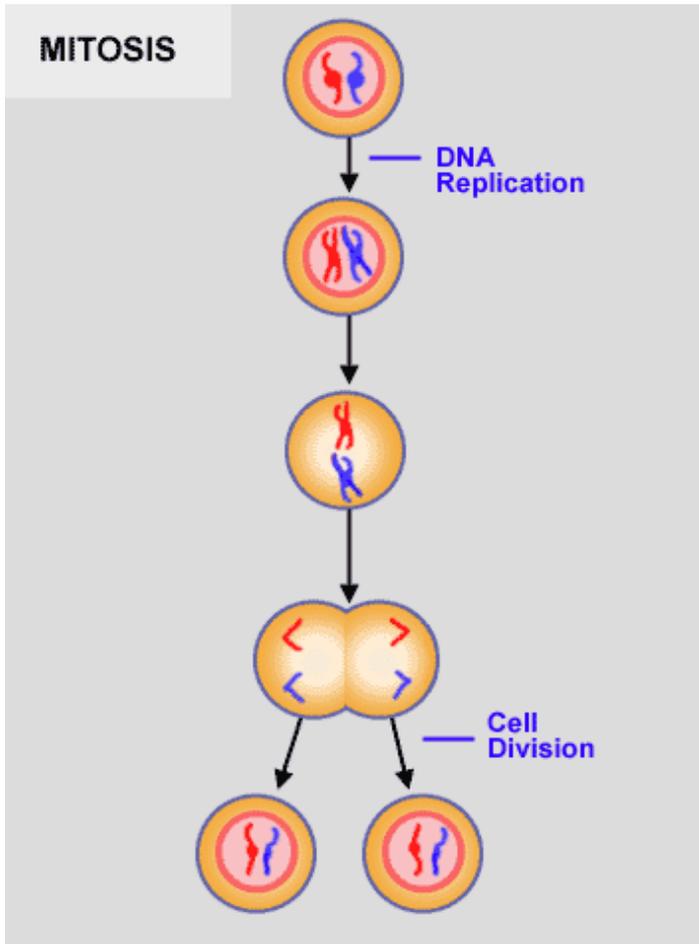
Baltimore Klassifizierung von Virusgenomen



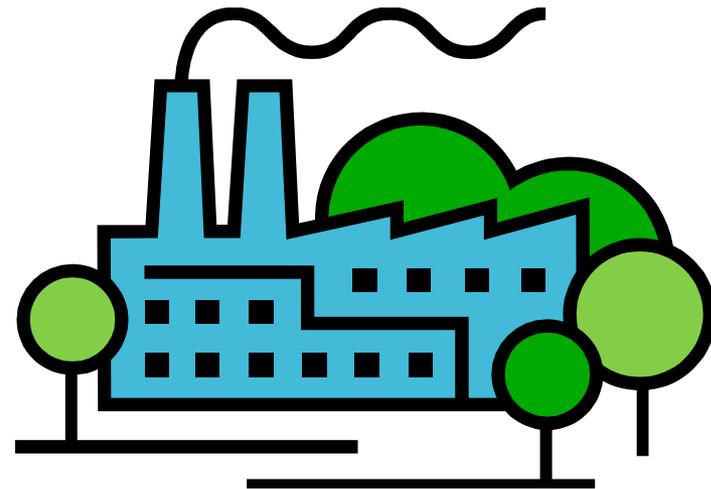
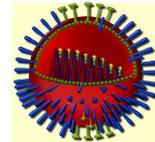
Virusvermehrung

- Ebene der Population
 - Epidemiologie
- Ebene des Organismus
 - Pathogenese
- Zelluläre Ebene
- Molekulare Ebene

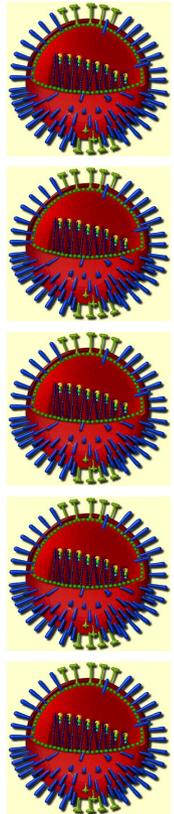
Zellvermehrung/Virusvermehrung



Aus 1 mach 2



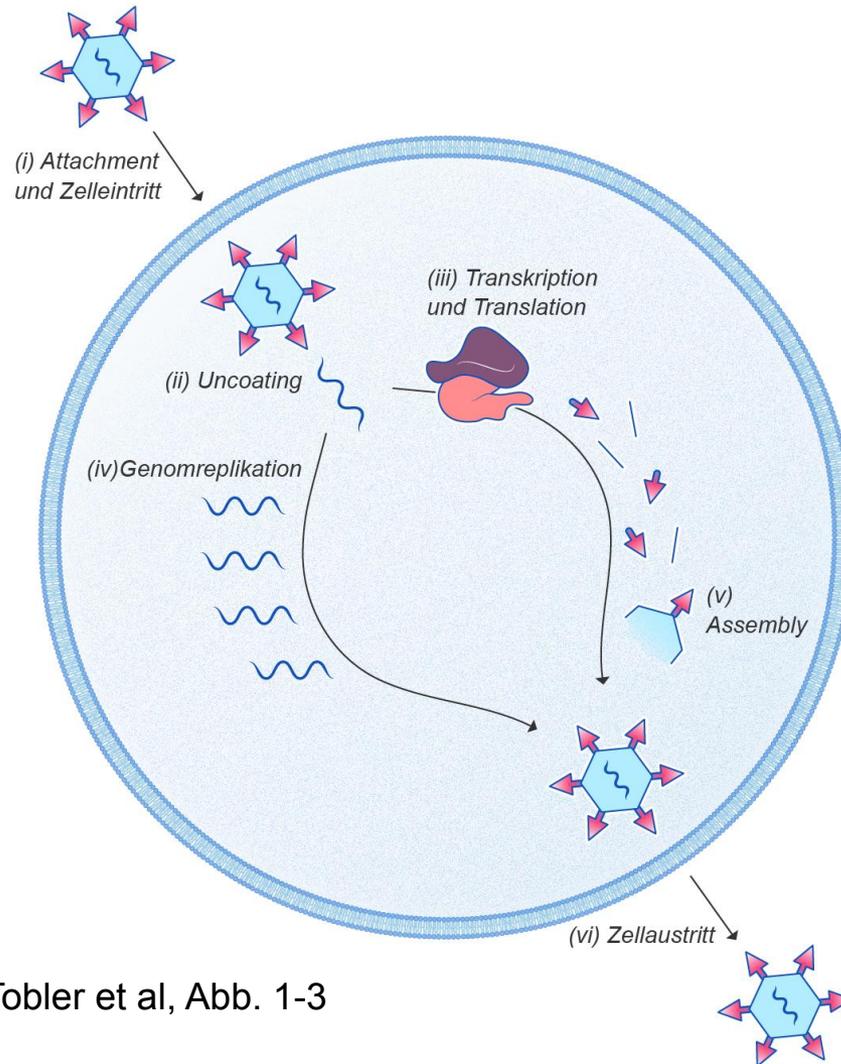
Aus 1 mach 1 Million



Zelluläre Ebene

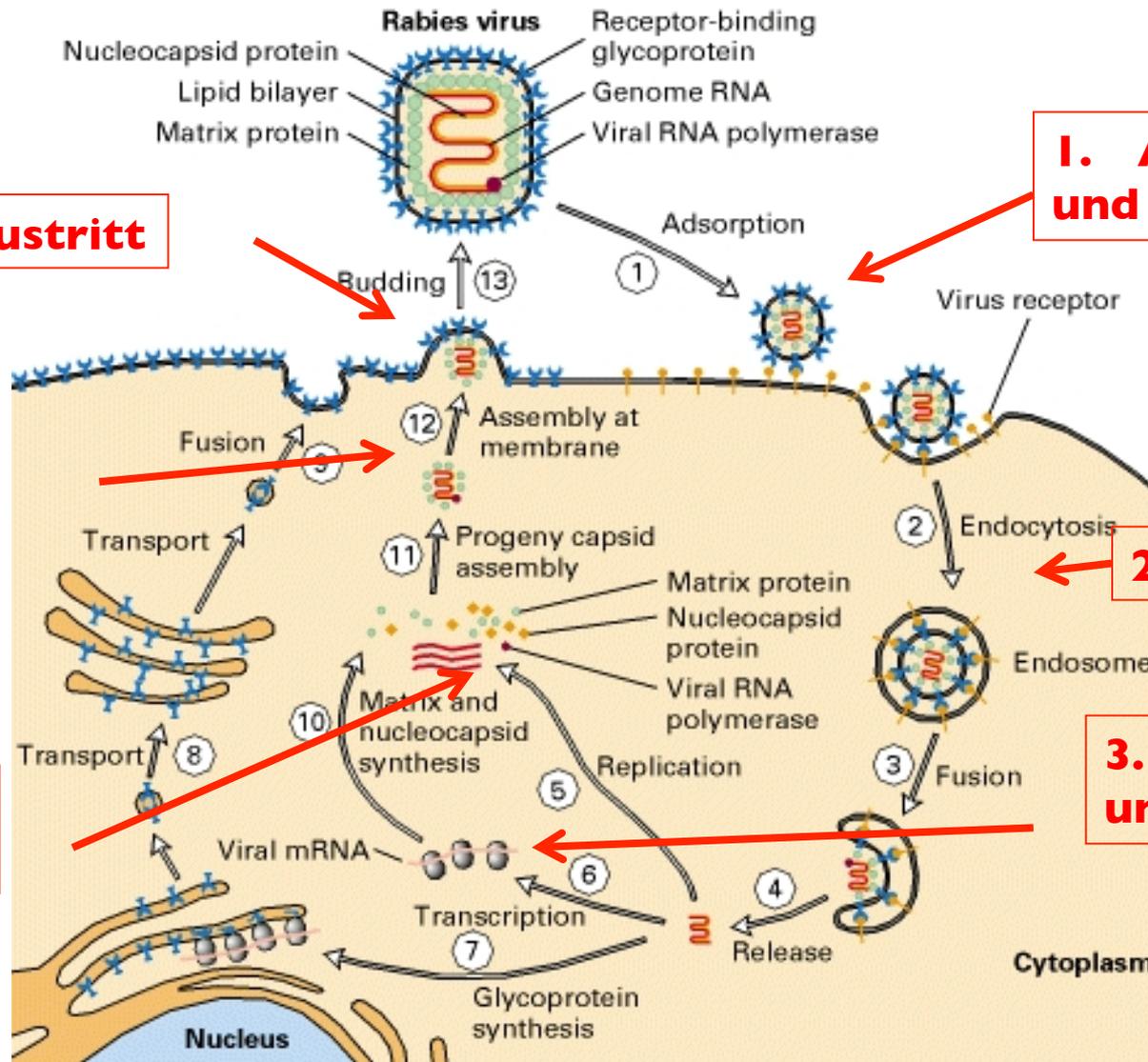
- Adsorption
- Penetration
- Uncoating
- Biosynthese
 - Proteine
 - Genom
- Assembly
- Release

Der Infektionszyklus der Viren



aus Tobler et al, Abb. 1-3

Der Infektionszyklus des Tollwutvirus



1. Attachment und Zelleintritt

2. Uncoating

3. Transkription und Translation

6. Zellaustritt

5. Assembly

4. Genom-replikation

Zusammenfassung (1)

- Viren sind biologische Partikel, welche ein Programm zur eigenen Vervielfältigung in Zellen in sich tragen
- 6 Phasen der Virusreplikation
- Viren kommen in allen Organismen vor (Bakterien, Pilze, Algen, Tiere, Pflanzen)
- Die Virusvermehrung ist von molekularer Ökologie geprägt

2. Wie machen Viren krank?

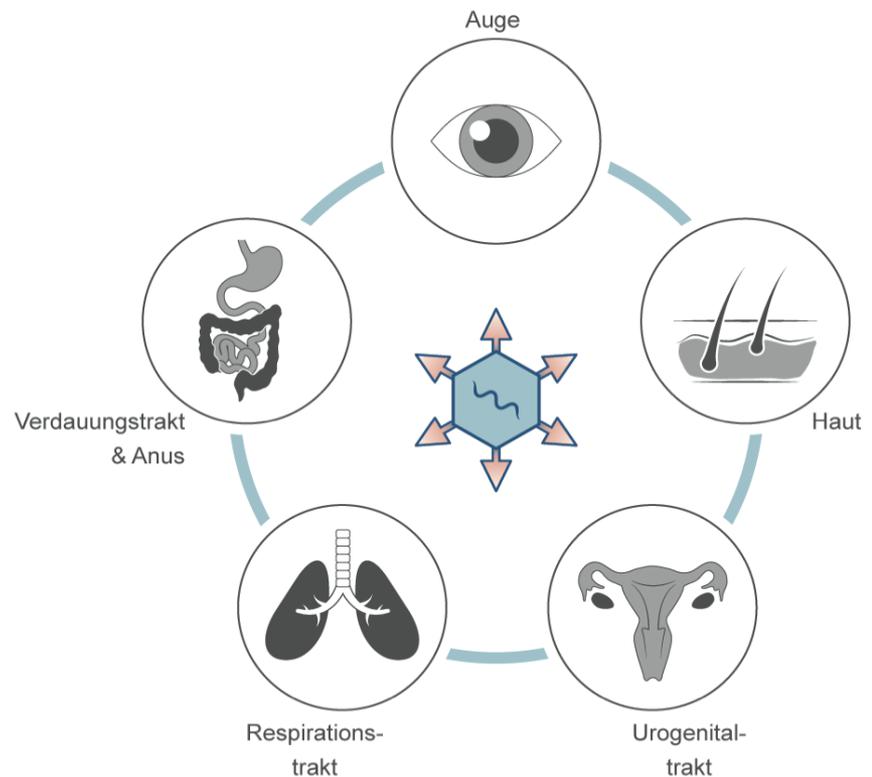
- Pathogenese
 - Infektion des Wirts
 - Barrieren und Abwehr
 - Infektionstypen
 - Transformation

Pathogenese

- Pathogenese: Beschreibung des Wegs, der zum pathologischen Status führt (im Gegensatz zum physiologischen Status)
- Pathogenese von Viren
 - Wie sie in den Organismus gelangen
 - Wie sie sich ausbreiten
 - Wie die Abwehr reagiert
 - Ob sie wieder einen Ausgang finden
 - Ob sie auf dem Weg Schaden anrichten

Eintrittspforten

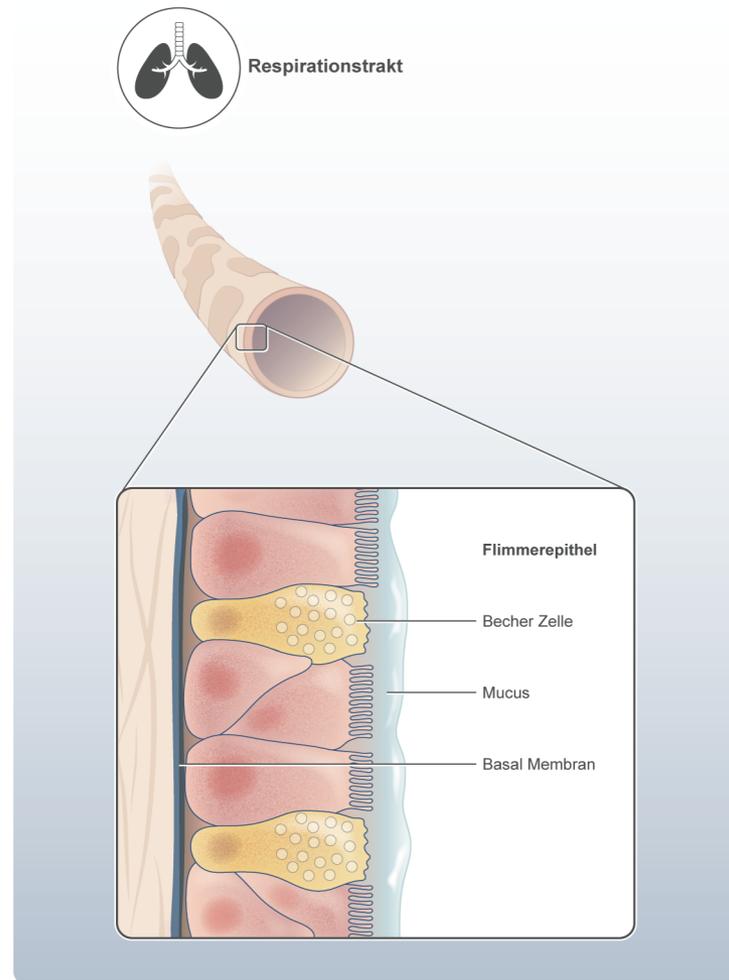
- **Schleimhäute:** Respiratorisch, alimentär, urogenital, Augen, (Haut)
- **Voraussetzung:** Genügend Viren, empfängliche und permissive Zelle, an Abwehr vorbei
- **Lokal or systemisch?**
Intrinsische Eigenschaft der Viren, moduliert durch äussere Gegebenheiten



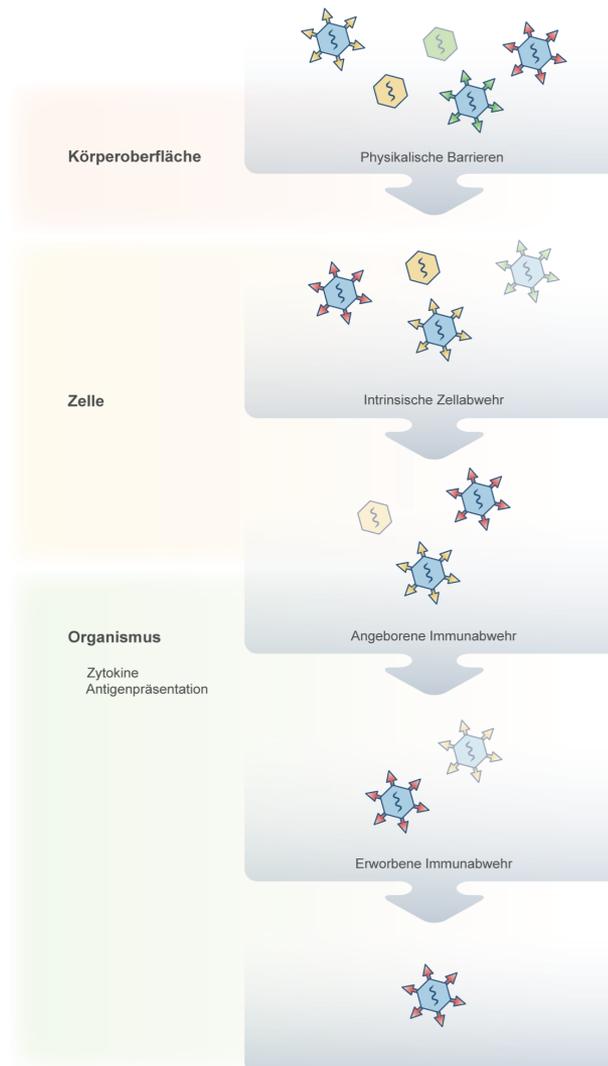
aus Tobler et al, Abb. 7-1

Eintritt über den Respirationstrakt

- Mucus
- Epithelzellen/Becherzellen
- Basalamembran



Barrieren



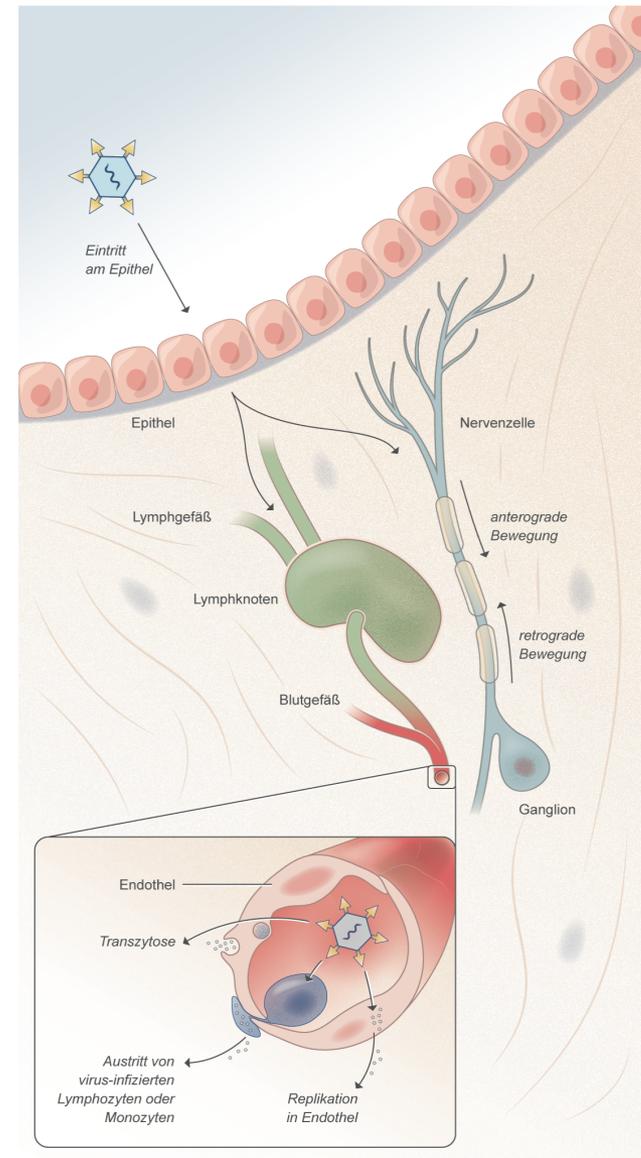
Abwehrmechanismen des Wirts

Zellabwehr	Intrinsische Abwehr-Mechanismen	- Fv1, APOBEC, etc. konstitutiv aktiv, nicht abhängig von Signaltransduktion	
	Angeborene Immunantwort	- Pathogenerkennung: PAMPs/PRRs, Zytokinproduktion, antiviraler Status - Apoptose - RNA-Interferenz	↑ Zytokine ↓
Wirtsabwehr	Immunantwort	- Makrophagen, Dendritische Zellen (Produktion von IFN und anderen Zytokinen, Antigenpräsentation) - NK-Zellen: produzieren Zytokine, detektieren Abwesenheit von MHCI, können infizierte Zellen direkt eliminieren - Komplementsystem: Chemotaxis/Entzündung, Zell-Lyse, Opsonisierung - Entzündungsprozess: Initiation durch Zytokine und Komplement. Veränderung der Durchlässigkeit der Kapillaren, Infiltration von Leukozyten, Apoptose etc.	
	Erworbene Immunantwort	- B-Zellen: differenzieren zu Plasma-Zellen und produzieren Antikörper, Memory-B-Zellen - T-Zellen: Helfer-, Zytotoxische-T-Zellen, Th1-, Th2-, Th17-, Regulatorische-T-Zellen, T-Zell-Rezeptor (TCR), CD8, CD4, Memory-T-Zellen - Antigenpräsentierende Zellen: MHCI, MHCII, (Makrophagen, Dendritische Zellen, andere Zellen)	

aus Tobler et al, Abb. 9-12

Die Ausbreitung

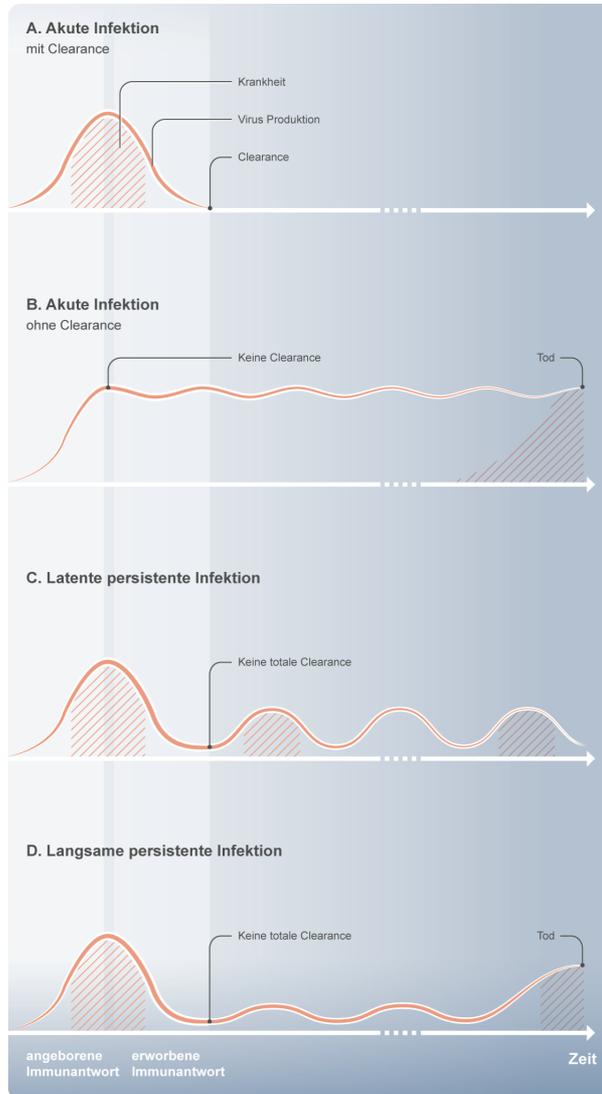
- **Lokal:** Vermehrung auf Eintrittspforte beschränkt
- **Überwinden der BM**
 - Virale Enzyme
 - M-Zellen (im Darm)
 - Transport durch DC
- **Ausbreitung**
 - Lymphgefäße
 - Blutbahn
 - Nervensystem
 - **Systemische Infektion**



Infektionstypen

Produktive Infektion

Abortive Infektion



Rhinoviren
Rotaviren
Influenzaviren

Lymphozytäres Chorio-
Meningitis Virus

Herpesviren

HIV

aus Tobler et al,
Abb. 7-6

Transformierende Infektion

- Spezialfall einer persistenten Infektion
 - Virale Genome integriert
 - Virale Genome episomal
- Infizierte Zellen haben abnormale Wachstumseigenschaften
- Transformierte Zellen sind Vorstufen von Krebs
- Retroviren, Papillomaviren

Zusammenfassung (2)

- Die krankmachenden Eigenschaften von Viren basieren auf dem Weg, den das Virus innerhalb des Organismus einschlägt sowie den dabei betroffenen Zelltypen.
- Moduliert wird die Infektion durch die Auseinandersetzung des Virus mit dem Immunsystem sowie auf direkten und indirekten Schäden, die dabei zustande kommen
- Wir unterscheiden zwischen den folgenden Infektionstypen
 - Abortive Infektion
 - Produktive Infektion
 - Akut
 - Persistent: chronisch vs. latent
 - Transformierende Infektion
- Für das Virus ist eine schwere Krankheit eher von Nachteil als von Vorteil, weil dadurch die eigene Lebensgrundlage beeinträchtigt wird.