

ВИРУСОЛОГИЈА ДАНАС И СУТРА

Вера ЈЕРАНТ-ПАТИЋ

Институт за јавно здравље Војводине, Нови Сад

КРАТАК САДРЖАЈ

Вирусне инфекције су најчешће болести човека, поготово акутне респираторне инфекције код деце и омладине. Вирусне инфекције горњих делова дисајног тракта доказане су код 77,4% деце, вирусна етиологија бронхитиса утврђена је код 58,6% болесника, пнеумонија код 47,6%, а фебрилна стања праћена лимфаденопатијом код 44,1% болесника. Савремена знања показују да вирусна инфекција не изазива само акутну болест, већ и перзистентне вирусне инфекције, као и да извештајни број вируса може да инкорпорише своју нуклеинску киселину у геном ћелије домаћина, да доведе до реаранжирања ћелијских гена, те до настанка малигнух тумора. Код 21,67% жена са променама на грлићу материце техником хибридизације *in situ* најчешће су били доказани генотипови хуманих папилома вируса 16 и 18, код 8,33% испитаница генотипови 6 и 11, а код 3,33% жена генотипови 31, 33 и 35. Перзистенција вируса може да буде узрок испољавања латентне или хроничне инфекције, као и спорих инфекција централног нервног система изазваних прионима. У перзистенцији вируса важну улогу имају дефектне вирусне партикуле. Вируси играју значајну улогу у разним поремећајима имунолошке хомеостазе организма. Најновија сазнања описана код особа оболелих од SARS показују да индукција TH_2 профила цитокина може да буде одговорна и за смрт оболелих особа.

Кључне речи: вируси; дијагностика; инфекције; неоплазме; неоплазме цервикса; поремећаји имунитета

УВОД

Вирусне болести су најчешће болести човека на почетку 21. века, било као акутне инфекције, било као непосредне или касне последице ових инфекција. Сведоци смо великог повећања броја вирусних болести у свету, међу којима су неке новооткривене последњих деценија: сида, неке од тешких и по живот опасних арбовирусних инфекција праћених енцефалитисом или настанком хеморагијских грозница с реналним синдромом или без њега, нова корона вирусна болест означена као SARS или TAPC итд. Неке од поменутих болести, као што је сида, трајно су обележиле у медицини прелазак 20. у 21. век.

НАЈЧЕШЋЕ АКУТНЕ ВИРУСНЕ ИНФЕКЦИЈЕ И ПРАВЦИ САВРЕМЕНЕ ВИРУСОЛОШКЕ ДИЈАГНОСТИКЕ

Више од 60% свих инфективних болести изазвано је вирусима, али се тај проценат стално увећава, поготово код деце и омладине [1-4]. Ово важи и за акутне инфекције дисајних органа, које се убрајају у најчешћа обољења човека уопште. Ове инфекције су обично вирусне етиологије или су удружене с инфекцијама бактеријама. Одговорне су за скоро две трећине болести у породици које захтевају интервенцију лекара и најчешћи су узрок изостанака с посла или из школе [4]. Акутне инфекције дисајних органа се та-

ТАБЕЛА 1. Правци савремене вирусолошке дијагностике.

TABLE 1. Modern virological diagnostics.

Методe и технике Methods and techniques	
За директно доказивање вируса, вирусних антигена или специфичних вирусних састојака у материјалу испитаника Direct identification of viruses, viral antigens or specific virus components in patient's material	1 Изолација (умножавање) вируса (обично на културама ћелија, ређе на ембрионисаним јајима или на лабораторијским животињама) и њихова идентификација (серолошким путем) Virus isolation (replication) – usually on cell cultures, and serological identification
	2 Електронска и имуоелектронска микроскопија Electron and immunoelectron microscopy
	3 Доказивање вирусних антигена разним серолошким техникама (најчешће техникама флуоресцентне микроскопије, ELISA и другим ензимским тестовима и радиоимунотестовима) Identification of viral antigens using various serological techniques (most commonly fluorescent microscopy, ELISA and other enzyme tests and radioimmunoassays)
	4 Доказивање вирусних нуклеинских киселина у материјалу (технике хибридизације, хибридизације <i>in situ</i> , PCR) и других састојака вируса (блот-тестови) Identification of viral nucleic acids in material (using hybridization techniques, <i>in situ</i> hybridization, PCR) and other components (blot tests)
За индиректно доказивање вирусне инфекције утврђивањем специфичних антитела (њихове количине, динамике у времену и класа – првенствено IgM, IgG и IgA) Indirect identification of virus infection with determination of specific antibodies (their quantity, time dynamics and class – primarily IgM, IgG and IgA)	1 Разне серолошке реакције за доказивање специфичних антитела у серуму (класичне серолошке реакције доказују укупна антитела против одређеног узрочника) Various serologic reactions for identification of specific antibodies in serum (classic serologic reactions specify total antibodies against specific agent)
	2 Доказивање класа антитела, посебно антитела IgM класе (показатеља актуелне инфекције): ултрацентрифугација у сахарозном градијенту, радијална имунодифузија, индиректна флуоресцентна микроскопија, одговарајући ELISA и радиоимунотестови Antibody class identification, particularly IgM class (indicator of acute infection): saccharose gradient ultracentrifugation, radial immunodiffusion, indirect fluorescent microscopy, ELISA and radioimmunoassays

кође налазе на првом месту у групи инфекција на које се троши врло много антимикуробних лекова (антибиотици). Како ни у једној области медицине постављање етиолошке дијагнозе болести на основу клиничке слике у свакодневном раду лекара није тако тешко и непоуздано као код акутних респираторних инфекција, врло често та терапија није рационална, ни оправдана [1, 2, 4]. Наиме, синдроми којима се испољавају акутне инфекције дисајних органа различитог су порекла. Један узрочник може да изазове различите синдроме, али исто тако разни узрочници могу да изазову исти синдром. Због тога анамнестички, клинички, рендгенски и лабораторијски налази, као и епидемиолошка сазнања, могу да буду само почетни путоказ за постављање етиолошке дијагнозе болести, која се може коначно утврдити само у микробиолошкој, односно вирусолошкој лабораторији. Једино тако постављена етиолошка дијагноза обезбеђује адекватно и рационално лечење, чиме се убрзава излечење, а могуће компликације и нежељене последице своде на најмању могућу меру. Такође, може се избећи нерационална примена антибиотика (који не делују на вирусе) [1, 2, 4].

У табели 1 приказани су правци савремене вирусолошке дијагностике. У табели 2 приказани су лабораторијски поступци који се примењују у дијагностиковању вирусних болести. У табелама 3, 4, 5 и 6 приказане су вирусне етиологије инфекција горњих делова дисајног тракта, бронхитиса, фебрилних стања праћених лимфаденопатијом и пнеумонија, како би се показала заступљеност вируса у настанку поменутих синдрома, на које се односи око 80% дијагноза које лекар поставља у свакодневном раду. Вирусна етиологија поменутих синдрома приказана је код 1.320 деце из Новог Сада и околине узраста до 15 година, будући да деца два-три пута чешће оболевају од наведених болести него одрасле особе. Истина, деца су пријемчивија за вирусне инфекције и чешће оболевају, али се ове болести код њих по правилу завршавају без компликација, што није увек случај код одраслих [1, 4, 5].

Резултати поменутог истраживања су показали следеће:

- вирусна етиологија акутних инфекција горњих делова дисајног тракта доказана је код 77,4% испитаника, а статистички значајно највише ових инфекција (81,1%) забележено је код деце узраста 8-15 година ($p=0,007$);
- акутни бронхитиси вирусне етиологије доказани су код 58,6% испитаника, а статистички значајно најчешће (66,0%) забележени су код деце узраста 8-15 година ($p=0,05$);
- вирусна етиологија фебрилних стања праћених увећањем лимфних жлезда (са увећањем јетре, односно слезине, или без увећања ових органа) доказана је код 44,1% испитаника, а статистички значајно најчешће (46,5%) забележена је код деце узраста 8-15 година ($p=0,05$);

- вирусна етиологија пнеумонија доказана је код 47,6% испитаника, а упале плућа биле су чешће код мале деце (64,9%) и деце предшколског узраста (47,0%), него код деце школског узраста (29,5%).

Уопштено посматрајући, најчешћи узрочници свих синдрома, који су приказани у табелама 3, 4, 5 и 6, били су аденовируси.

ПЕРЗИСТЕНЦИЈА ВИРУСА И ПОСЛЕДИЦЕ

Последњих деценија развој техника молекуларне биологије, имунологије, ензимологије и генетског инжењеринга довео је до стицања нових знања о вирусима и нових ставова о настанку вирусних болести, њиховој превенцији, дијагностиковању и лечењу. Вирусна обољења о којима се досад искључиво говорило у оквиру вирусологије представљају само врх леденог брега. Савремена знања показују да вирусна инфекција не изазива само акутну болест, при којој, после оздрављења, вирусне партикуле ишчезавају из ћелије домаћина; данас је познато да вируси могу да успоставе тзв. перзистентне инфекције и да остану у ћелијама после престанка акутне болести [1, 6, 7].

Перзистенција вируса у ћелијама има неколико аспеката. Као прво, може се исказати у виду дуготрајних хроничних инфекција, код којих вирус непрекидно наставља да се размножава и поред имулошке реакције организма [2, 6-8]. Други вид перзистенције вируса јесу латентне инфекције, код којих се после примарне инфекције вирус задржава у организму домаћина у „успаваном” – латентном стању. Када дође до смањења отпорности организма, латентни вируси почињу да се размножавају [9-11]. Посебну врсту дуге перзистенције вируса у организму чине споре инфекције, које увек и једино захватају централни нервни систем (ЦНС).

Будући да имулошке реакције нема или је она слаба, трагало се за узрочницима ових прогресивних енцефалопатија код животиња и људи, те су доказани приони [12-14]. Приони се састоје само од посебне врсте протеина. Нуклеинске киселине код њих нису доказане, те их вирусолози (за разлику од молекуларних биолога) називају врстом дефектних вируса [1, 2, 4, 15-17]. Неки дефектни вируси, као вирус хепатитиса *D*, добро су изучени. Међутим, током дуге размножавања сваке вирусне популације у ћелијама домаћина ствара се и изванредан број ових дефектних вируса [16]. Ове *Di* партикуле у стању су да заштите ћелију од цитоллизе. Сматра се да ови вируси, између осталог, имају важну улогу и у опстанку вируса [2, 4, 16].

Перзистенција вируса омогућава широк спектар интеракција: деловање ћелије домаћина на вирус, што је један од узрока варијабилности вируса, и деловање вируса на ћелију, што доводи до њене трансформације, па и малигне алтерације [2, 18-20]. Перзистенција вируса у ћелији била је управо сазнање које је савре-

ТАБЕЛА 2. Лабораторијски поступци који се користе у дијагностиковању вирусних болести.
TABLE 2. Laboratory procedures used in diagnostics of viral diseases.

Вируси Viruses	Култура ћелија Cell culture	Серолошки тестови Serological tests													Остали тестови Other tests			
		CF	IF	HAI	NT	IP	ELISA	RIH	RIA	LA	IEP	PH	WB	RIP	VAg	PCR	EM/ IEM	H
В. морбила Morbilli v.	○	○	○	○	×	×	○	○	×				×	×	×	*		×
В. рубеле Rubella v.	×	×	×	○	×		○	○	×	○						*		×
Ентеровируси Enteroviruses	○	○			○		○		×							×		×
Риновирус Rhinovirus	○	×		×	×		×											*
В. хепатитиса А Hepatitis A v.	×						○		○						×		*	
В. хепатитиса В Hepatitis B v.	×		×			○	○		○	○	×	○			○	×	○	○
В. хепатитиса С Hepatitis C v.							○		○							×		×
В. хепатитиса D Hepatitis D v.							×		×							*		×
Остали вируси хепатитиса Other hepatitis viruses							×									×	○	×
Коронавирус ТАРС SARS coronavirus	×	×	×	×			○							×	×	○	×	×
В. инфлуенце Influenzae v.	○	○	○	○	×		○	○							○	×		×
В. параинфлуенце Parainfluenzae v.	○	○	○	○	×		○								○			
RSV	○	○	○		×		○								○			
В. заушак Mumps v.	○	○	×	○	○		○	○						×				
HIV 1, 2	○		×				○		×	○			○	×	○	×	×	×
ARBO v.	○	○	○	○			○											
Вирус беснила Rhabies v.	○	×	○		○		○		×					○	*	○	*	
Ротавируси Rotaviruses	×	×	×				○			×	×						○	○
Norwalk							×		×					×			○	
Херпес симплекс 1, 2 в. Herpes simplex 1, 2 v.	○	○	○		○	×	○		×			×	×	×	○	*	○	×
Варичела зостер в. Varicella-zoster v.	○	○	○		○	×	○		×			×		○	*	○	×	×
Цитомегаловирус Cytomegalovirus	○	○	×		×	×	○		×	○		×		○	*	×	×	×
Епстин-Баров в. Epstein-Barr v.	×		○				○		×			×			*			×
Херпесвирус 6 Herpesvirus 6	×		○		×		×		*			×			×			×
Аденовирус Adenovirus	○	○	○	○	○		○		○					○	×	○	×	×
Парвовирус Parvovirus			×				○		○					×	×	×	○	
Поксвируси Poxviruses	×	×	×	×			×		×								○	
Папиломавирус Papilloma v.			○												×	○	○	
Полиомавирус Polyoma v.			○	○			○							×	*	×	×	×
Филовируси Filoviruses	○		○				○		○						×	○	○	
Аренавируси Arenaviruses	○	○	○				○								*		*	

CF – реакција везивања комплемента; IF – индиректни имунофлуоресцентни тест; HAI – инхибиција хемаглутинације; NT – серум-неутрализациони тест; IP – имунопероксидаза-тест; ELISA – Enzyme-Linked Immunosorbent Assay; RIH – радијална имунохемолитизација у гелу; RIA – радиоимунотест; LA – латекс-аглутинативни тест; IEP – имуноелектрофореза; PH – пасивна хемаглутинација; WB – Western blot; RIP – радиоимунопреципитација; VAg – тестови за доказивање вирусних Ag; PCR – реакција ланчаног умножавања; EM – електронска микроскопија; IEM – имуноелектронска микроскопија; H – хибридикација нуклеинских киселина вируса; ○ – рутински тест; × – описани тестови, али ретко коришћени; * – тестови који се развијају

CF – complement fixation test; IF – indirect immunofluorescence test; HAI – hemagglutination inhibition test; NT – neutralization test; IP – immunoperoxidase test; ELISA – Enzyme-Linked Immunosorbent Assay; RIH – radial immunohemolysis assay; RIA – radioimmunoassay; LA – Latex agglutination test; IEP – immunoelectrophoresis; PH – passive hemagglutination; WB – Western blot; RIP – radioimmuno precipitation; VAg – tests for viral Ag detection; PCR – polymerase chain reaction; EM – electron microscopy; IEM – immunoelectron microscopy; H – viral nucleic acid hybridization; ○ – routine test; × – presented, but rarely used tests; * – developing tests

ТАБЕЛА 3. Вирусна етиологија инфекција горњих делова дисајног тракта код 1.320 испитане деце.
TABLE 3. Viral etiology of upper respiratory tract infections in 1320 children.

Узраст (године) Age (years)	Број испитаника Number of subjects	Аденовирус Adenovirus	Вирус параинфлуенце Parainfluenza v.			RSV	Вирус инфлуенце Influenza v.		Укупно Total
			Тип 1 Type 1	Тип 2 Type 2	Тип 3 Type 3		Тип А Type A	Тип В Type B	
			Тип 1 Type 1	Тип 2 Type 2	Тип 3 Type 3		Тип А Type A	Тип В Type B	
<3	100	28 (28.0%)	3 (3.0%)	2 (2.0%)	10 (10.0%)	11 (11.0%)	3 (3.0%)	1 (1.0%)	58 (58.0%)
4-7	210	66 (31.4%)	5 (2.4%)	4 (1.9%)	21 (10.0%)	23 (10.9%)	20 (9.5%)	5 (2.3%)	144 (68.6%)
8-15	1010	358 (35.4%)	39 (3.9%)	22 (2.2%)	120 (11.9%)	120 (11.9%)	110 (10.9%)	51 (5.0%)	819 (81.1%)
Укупно Total	1320	452 (34.2%)	47 (3.6%)	28 (2.1%)	151 (11.4%)	154 (11.7%)	133 (10.1%)	57 (4.3%)	1022 (77.4%)
				226 (17.1%)			190 (14.4%)		

ТАБЕЛА 4. Вирусна етиологија бронхитиса код 520 испитане деце.
TABLE 4. Viral etiology of bronchitis in 520 children.

Узраст (године) Age (years)	Број испитаника Number of subjects	Аденовирус Adenovirus	Вирус параинфлуенце Parainfluenza v.			RSV	Вирус инфлуенце Influenza v.		Укупно Total
			Тип 1 Type 1	Тип 2 Type 2	Тип 3 Type 3		Тип А Type A	Тип В Type B	
			Тип 1 Type 1	Тип 2 Type 2	Тип 3 Type 3		Тип А Type A	Тип В Type B	
<3	100	25 (25.0%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	5 (5.0%)	9 (9.0%)	0	0	42 (42.0%)
4-7	120	38 (31.7%)	5 (4.2%)	2 (1.7%)	7 (5.8%)	11 (9.2%)	2 (1.7%)	0	65 (54.2%)
8-15	300	106 (35.3%)	16 (5.4%)	6 (2.0%)	22 (7.4%)	40 (13.4%)	6 (2.0%)	2 (0.7%)	198 (66.0%)
Укупно Total	520	169 (32.5%)	23 (4.4%)	9 (1.7%)	34 (6.5%)	60 (11.5%)	8 (1.5%)	2 (0.4%)	305 (58.6%)
				66 (12.7%)			20 (0.4%)		

ТАБЕЛА 5. Вирусна етиологија фебрилних стања са лимфаденопатијом код 1.120 испитане деце.
TABLE 5. Viral etiology of febrile conditions followed by lymphadenopathy in 1120 children.

Узраст (године) Age (years)	Број испитаника Number of subjects	Аденовирус Adenovirus	Епстин-Баров вирус Epstein-Barr virus	Укупно Total
<3	70	20 (28.6%)	1 (1.4%)	21 (30.0%)
4-7	200	71 (35.5%)	6 (3.0%)	77 (38.5%)
8-15	850	310 (36.5%)	86 (10.1%)	396 (46.5%)
Укупно Total	1120	401 (35.8%)	93 (8.3%)	494 (44.1%)

мену вирусологију у свету издвојило ван оквира микробиологије, учинивши да данас вирусологија буде заступљена у скоро свим гранама медицине, од имунологије и генетике до онкологије.

ОНКОГЕНИ ПОТЕНЦИЈАЛ ВИРУСА И ОДРЕЂИВАЊЕ ГЕНОТИПОВА ХУМАНОГ ПАПИЛОМА ВИРУСА ХИБРИДИЗАЦИЈОМ *IN SITU*

Оно што је представљало најзанимљивије откриће из области вирусологије јесте сазнање да вируси могу своју нуклеинску киселину да инкорпоришу у геном ћелије (у ћелијску ДНК). У таквом облику, као провируси, остају у ћелији дуже, не показујући никакве видљиве активности. Ћелија се размножава нормално, а ћелије ћерке садрже у свом геному инкорпорирану провирусну ДНК. Ово може да доведе до реаранжирања ћелијског генома и разних промена, од којих је најтежа малигна трансформација ћелија, односно настанак малигну тумора изазваних вирусом [21, 22].

Рак је сложено молекуларно обољење у чијем настанку учествује велики број фактора. При том, уз канцерогене факторе, међу којима су и вируси, зна-

чајну улогу игра и имунолошки систем (отказивање механизма имунолошког надзора услед разних разлога) [2, 23].

Трансформишуће вирусне инфекције доводе до измене у ћелијама у којима је вирус, при чему долази до промена њихових фенотипских особина. Јавља се губитак контактне инхибиције приликом размножавања таквих ћелија, што за последицу има инвазивно и инфилтративно ширење тумора, са каснијим метастазирањем услед разношења крвљу и лимфом. Измена ДНК индекса (услед анеуплоидије) у односу на нормалне (диплоидне) ћелије може се одредити тзв. *flow* цитометријом. Истовремено, у трансформисаним ћелијама настају нови – туморски антигени. Туморски антигени изазвани вирусима су, бар на почетку, добри трансплантациони антигени (када се на почетку раста тумор пренесе лабораторијској животињи као алогени или као изотрансплант, стварају се цитотоксични Т-лимфоцити) [1, 2, 23]. Имуни систем организма може да препозна такве туморске антигене и да трансформисане ћелије одбаци помоћу механизма имунолошког надзора (обично контактним уништавањем помоћу цитотоксичних Т-лимфоцита, уколико циљна – туморска ћелија није обложена фацитилирајућим антигелима). Механизмима имунолошког надзора спречава се изванредан број повреме-

ТАБЕЛА 6. Вирусна етиологија пнеумонија код 1.320 испитане деце.
TABLE 6. Viral etiology of pneumonia in 1320 children.

Узраст (године) Age (years)	Број испитаника Number of subjects	Аденовирус Adenovirus	Вирус параинфлуенце Parainfluenza v.			RSV	Вирус инфлуенце Influenza v.		Укупно Total
			Тип 1 Type 1	Тип 2 Type 2	Тип 3 Type 3		Тип А Type A	Тип В Type B	
<3	494	115 (23.3%)	1 (0.2%)	3 (0.6%)	42 (8.5%)	155 (31.4%)	5 (1.0%)	0	321 (64.9%)
4-7	363	121 (32.9%)	2 (0.5%)	6 (1.6%)	17 (4.6%)	6 (1.6%)	18 (4.9%)	3 (0.8%)	173 (47.0%)
8-15	453	116 (25.3%)	0	0	3 (0.6%)	3 (0.6%)	10 (2.2%)	3 (0.6%)	135 (29.5%)
Укупно Total	1320	352 (26.7%)	3 (0.2%)	9 (0.7%)	62 (4.7%)	164 (12.4%)	33 (2.5%)	6 (0.4%)	629 (47.6%)
				74 (5.6%)			39 (2.9%)		

них, почетних и појединачних трансформација ћелија у организму. Међутим, антигени тумора убрзо губе ту своју особину, па овако промењене ћелије даље измићу механизмима имунолошког надзора [2, 23].

Испитивањима нуклеинских киселина здравих и малигних ћелија и нуклеинских киселина вируса помоћу савремених техника (*Polymerase Chain Reaction* – *PCR*, у комбинацији са методама хибридикације) било је могуће да се мапирају геноми и детаљно изуче разни гени. Анализирањем појединих региона нуклеинских киселина и њихових функција (кодирајуће, регулаторне, надзорне над функционисањем репресије и дерепресије одређених гена) доказани су ћелијски и вирусни онкогени. Известан број аутора сматра да су ћелијски онкогени (који се у нормалним ћелијама налазе у фази репресије) у ствари вируси инкорпорисани током процеса еволуције у ћелијску ДНК [23, 24].

Вирусни онкогени неких вируса су већ добро познати. Добили су своје тачне локације унутар мапе вирусног генома, као и одређене називе. На пример, код породице *Retroviridae*, јединих РНК вируса с онкогеним потенцијалом, доказане су у геному три типичне генске секвенце: *gag*, *pol* и *env*. *Pol* ген кодира ензим-реверзну транскриптазу, која конвертује вирусну РНК у једноланчану комплементарну ДНК. Накнадном репликацијом створена дволанчана ДНК уграђује се у геном ћелије као циркулаторна провирусна ДНК. *Gag* и *env* секвенце кодирају вирусне протеине, који такође имају извесну улогу у онкогенези. Анализа генома онковируса породице *Retroviridae* инкорпорираниог у геном трансформисане ћелије показала је да су ови вируси изгубили гене репликације. На њиховом месту налази се секвенца вирусне нуклеинске киселине названа вирусни онкоген, која поседује малигни потенцијал. За настанак малигне алтерације неопходно је да дође до експресије онкогена [24, 25].

Осим вируса породице *Retroviridae* (јединих РНК вируса с онкогеним потенцијалом), међу ДНК вирусима онкогени потенцијал имају представници следећих породица: *Papillomaviridae* (хумани папилома вируси – *HPV*), *Herpesviridae*, *Adenoviridae* (само код животиња – хрчкова), *Hepadnaviridae* (вирус хепатитиса В) и неки животињски вируси из породице *Poxviridae*. Онкогени потенцијал једино није доказан за ДНК вирусне представнике породице *Parvoviridae* (породица ДНК вируса са једноланчаном ДНК). Онкогени по-

тенцијал доказан код толико породица ДНК вируса (у односу на само једну породицу РНК вируса) разумљив је, пошто ДНК вирусима није потребан посебан ензим (као што је реверзна транскриптаза) да би свој ДНК геном инкорпорисали у ДНК ћелије.

Код ДНК вируса с онкогеним потенцијалом генетским манипулацијама доказано је да инкорпорисање вируса у геном ћелије у неким случајевима води ка фузији са ћелијским генима, који зато бивају структурно и функционално измењени. Под дејством вируса ћелијски онкогени се трансформишу у активне онкогене. После интеграције и фузије вирусне ДНК са ћелијском ДНК престаје размножавање вируса. Од генетских информација вируса преписују се само оне које су одговорне за синтезу туморских антигена и за трансформацију ћелија [26, 27].

Да би се пратили аберантни догађаји приликом експресије онкогена, као и улога и значај онкопротеина у свим овим збивањима, користе се културе ћелија, најчешће континуиране линије цервиксног карцинома (*CaSki*, *SiHa*, *Hela*). Ради анализе постојања вируса и вирусног генома у ћелијама, примењују се технике хибридикације (*Southern blot* за ДНК и *Northern blot* за РНК вирусе) уз *PCR* методе [26-28].

Током изучавања онкогеног потенцијала *HPV* приступа се експресији појединих гена ових вируса. Као експресиони вектори и њихове експресионе средине користе се прокариотски и еукариотски системи. Као прокариотски експресиони вектор користе се обично вектори *pEx* серије, типични за температурно осетљиве сојење *E. coli*, а од еукариотских експресионих вектора користи се Бакуло вирус, који је типичан за ћелије инсеката [28].

Податке добијене испитивањем онкогеног потенцијала вируса није лако интерпретирати, а вирус није увек могуће доказати расположивим методама. Зато су оваква истраживања, нарочито раније, дуго трајала и често била без резултата. Тек увођење нових, савремених метода за доказивање нуклеинских киселина вируса (чак и када су инкорпорирани у геном ћелије) омогућило је боље резултате и стицање нових података о вирусима и канцерогенези [2, 24, 29]. *PCR* и технике хибридикације омогућили су не само сигурно откривање вирусног генома у трансформисаним ћелијама, већ и умножавање секвенци нуклеинске киселине вируса и њихово детаљно испитивање [30, 31].

У табели 7 приказани су сопствени резултати откривања одређених генотипова *HPV* техником хибридизације *in situ* у 80 препарата узетих с промена на грлићу материце жена из наше средине. Истовремено су приказане и хистолошке промене уочене у ћелијама у којима су доказани одређени генотипови *HPV*.

HPV изазивају разне бенигне и малигне израштаје на кожи и слузници уста, ларинкса, аногениталне регије. С онкогенезом су повезани следећи генотипови *HPV*: 16, 18, 30, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 57, 58 и 59 [24, 27]. Узорци ткива узети са места лезије на грлићу материце фиксирани су формалином, калупљени у парафину, бојени хематоксилин-еозином (*HE*), серијски сечени као за патохистолошка испитивања, а затим коришћени за хибридизацију *in situ* ради доказивања следећих генотипова *HPV*: 16, 18, 31, 33, 35 (повезани са малигним трансформацијама), односно 6 и 11 (неризични).

За процењивање да ли је реч о интраепителној неоплазми (или не) примењени су следећи критеријуми: типичне хистолошке и цитолошке промене, удружене с анеуплоидијом у површном епителу. У свим узорцима добијеним биопсијом и одабраним за доказивање вирусне ДНК *HPV in situ* (у ћелијама узетим са грлића материце) утврђена је коилоцитоза, патохистолошки показатељ вирусне инфекције.

Хибридизација *in situ* за доказивање секвенци ДНК појединих генотипова *HPV* извођена је помоћу *HPV*-ДНК проба обележених биотином. Очитавање се заснивало на колориметријској хибридизационој техници *in situ*. Откривање комплекса ДНК пробе обележене биотином и комплементарне секвенце генома *HPV* визуелизовано је применом конјугата алкалне фосфатазе, која се специфично везује за пробу. Дефосфорилизација супстрата 5-бромо-4-хлоро-3-индофосфата у присуству нитроблу-тетразолијума доводи до таложења љубичастог преципитата на положају присутне (везане) пробе. То је значило позитиван резултат на постојање вирусне ДНК одређених типова *HPV* у ћелијама (*in situ*). Тест је укључио три посебне групе проба за откривање *HPV* генотипова: *HPV* 6 и 11, *HPV* 16 и 18, као и *HPV* 31, 33 и 35,

затим позитивну ДНК пробу специфичну за хуману секвенцу ДНК генома и негативну ДНК пробу специфичну за плазмидски вектор (вектор *pBR322* ДНК обележен биотином).

Резултати истраживања су показали да су генотипови *HPV* 16, 18, 31, 33, 35, 6 и 11 доказани у 33,33% исечака с промена на грлићу материце жена из наше средине. Генотипови 6 и 11 (који нису повезани с малигном трансформацијом) доказани су у 8,33% узорака. Генотипови *HPV* 16 и 18 доказани су у 21,67% узорака, а генотипови 31, 33 и 35 само у 3,33% исечака.

Оваква испитивања требало би да буду рутински део прегледа, како би се уочила корелација типова *HPV* с одређеним лезијама гениталне регије означеним као бенигне промене, преканцерозе и малигне лезије. Тако би се створили услови за израду програма спречавања настанка, раног откривања и лечења малигнух тумора. Надајмо се да ће људски род успети да реши проблем контроле рака и да ће славити победу и на овом сложеном путу за медицину и биологију. Додатну наду буди и вакцина против *HPV*. Уосталом, редовне контроле жена генеративног доба и трудница на вирусе који имају тератогени ефекат (оштећују плод у трудноћи уколико се акутна вирусна инфекција мајке преко постељице пренесе на плод у првом тромесечју трудноће – у периоду органогенезе, тј. у време када ћелије плода још не могу да стварају интерферон као сопствену одбрану од вируса) показале су позитивне ефекте [2, 32].

УЛОГА ВИРУСА У ПОРЕМЕЋАЈИМА ИМУНОЛОШКЕ ХОМЕОСТАЗЕ И ПОСЛЕДИЦЕ

Суочени с многоструким и испреплетаним механизмима имуне одбране домаћина, који су додатно међусобно повезани, регулисани и подстицани лучењем имуноцитокина, солубилних супстанци чија је улога у имуним реакцијама – како се данас зна – изузетно велика, чак до те мере да могу да доведу до суштинске промене тока и исхода имуне реакције (поготово уз садејство додатних костимулаторних деловања, адхе-

ТАБЕЛА 7. Резултати откривања одређених генотипова *HPV* техником хибридизације *in situ* и патохистолошке промене уочене у ћелијама грлића материце.

TABLE 7. Results of detection of certain HPV genotypes using hybridization technique *in situ* and pathohistological transformations identified in cells (cervix uteri lesion).

Број испитаних Number of subjects	Хибридизација Hybridization	Генотип <i>HPV</i> HPV genotype	Кератоза / Keratosis				
			Коилоцити Koilocytes	Нетипичне митозе Atypical mitosis	Паракератоза Parakeratosis	Дисплазија Dysplasia	Хиперплазија Hyperplasia
10	2	16, 18	+	+	+	-	+
9	2	31, 33, 35, 16, 18	+	+	+	+	-
6	3	16, 18	+	+	-	+	-
11	4	16, 18	+	+	-	-	+
8	3	6, 11	+	-	+	-	-
4	2	6, 11	+	-	-	-	-
10	2	16, 18	+	-	-	-	+
2	0	0	+/-	-	-	-	+/-

+/- – почетне промене; +/- – initial changes

живних костимулаторних молекула итд.), вируси, као облигатни интраћелијски паразити, показују следеће механизме избегавања имуног одговора:

- способност сопствене променљивости (ову особину имају, пре свега, вируси са сегментираним геномом – нарочито *HIV* и *virus influenzae*), чиме „преваре” имуни систем домаћина;
- инкорпорисање генома вируса у геном ћелије, успостављање провирусног стања са престанком размножавања у ћелији, односно изазивање латенције вируса, чиме се бар привремено вирус штити од имуног система;
- стварање дефектних вирусних партикула (при дужем размножавању вируса у ћелији), при чему дефектни вируси конкуришу зрелим и репродуктивно способним вирусним партикулама за ћелије домаћина и неопходне ћелијске ензиме, после чега се смањује број зрелих репродуктивно способних вириона и њихов подстицај имуног система бива мањи; тако се вирус не савлада потпуно и прелази у перзистентни облик инфекције;
- стварање профила цитокина током имуне реакције (посебно током *T-B* кооперације, што је обавезна реакција на већину тзв. тимус-зависних антигена), тако да излучени цитокини, уместо да допринесу ефикасном имуном одговору, доводе до заказивања адекватне реакције и одговарајуће одбране организма домаћина [33].

Оваква појава недавно је описана у првој фази *HIV* инфекције, када још има довољно CD_4 лимфоцита помагача (енгл. *helper*) и када је вирус још у њима у виду провирусне ДНК (још се не репликује). Занимљиво је да је слична појава доказана и код новог вируса који је узрочник *SARS*, познатог под именом *SARS coronavirus*, мада између ова два вируса нема никакве вирусолошке сличности. Док је *HIV* сегментираним геном (врло променљив), *SARS coronavirus* није променљив. Убраја се у вирусе који код људи и животиња изазивају сасвим благе инфекције горњих делова дисајног тракта и благе гастроинтестиналне инфекције. *SARS coronavirus* нема ни особину да укршта (рекомбинује) људске и животињске вирусе, као што, на пример, постоји рекомбинација код вируса инфлуенце А између људских и животињских или птичјих вируса, при чему може да настане нови подтип хуманог вируса инфлуенце А, за који нема имунитета у популацији, када је могућа појава пандемије грипе.

Дакле, нови *SARS coronavirus*, који нема ниједну особину тзв. вируса опасног по живот, ипак је изазвао тешку клиничку слику код оболелих особа и велики број смртних исхода. Наиме, после почетне фазе болести са благим тегобама дисајног и дигестивног тракта, долазило је до привремене ремисије, после чега је вирус изазвао неповољан обрт имуне реакције (слично као и *HIV* у почетној фази). Реч је, наиме, о лучењу цитокина TH_2 профила, након чега су следиле тешке интерстицијалне пнеумоније с респираторном инсуфицијенцијом, акутним дистрес син-

дромом и смрћу болесника. Овакав обрт у трећој фази код особа оболелих од *SARS* последица је потпуно неадекватног имуног одговора на вирусну инфекцију услед индукције излучивања TH_2 профила цитокина од стране CD_4 *T* лимфоцита („хелпера”) у тзв. *T-B* кооперацији. У TH_2 групу цитокина убрајају се, између осталог, интерлеукини (*IL*) 3, 4, 5 и 10. Ефекат њиховог деловања је усмеравање имуног одговора више ка хуморалном (познато је да је најадекватнији одговор на вирусну инфекцију ћелијски – разарање вирусима заражене ћелије CD_8 *T* лимфоцитима). Чак ни индуковани хуморални одговор није адекватан. Наиме, *IL-4* изазива стварање антитела *IgE* класе (а делимично и *IgG₄* поткласе) од стране плазма ћелија, *IL-5* изазива еозинofilну инфилтрацију, а *IL-10* супримира стварање цитокина TH_1 профила, тј. *IL-2*, *IL-3* и гама интерферона, чије би лучење у имуном одговору било адекватно. *IL-2* је главни аутокрини и паракрини фактор специфичне клонске пролиферације *T* лимфоцита. То значи да повећава број CD_4 и CD_8 лимфоцита специфичних за антиген и значајно повећава цитотоксично деловање CD_8 *T* лимфоцита на ћелије заражене вирусом, уз истовремену индукцију пролиферације *B* лимфоцита и подстицање L_0 лимфоцита у њиховом антивирусном деловању (што чини и гама интерферон). Поред тога, гама интерферон активира ћелије које презентују антиген, повећава све њихове функције у процесу боље фагоцитозе, обраде и презентације антигена и, што је веома важно, повећава број *HLA* молекула класе *I* и *II* на површини ћелија, на којима се имуном систему презентују ендогени антигени (на *HLA* молекулима класе *I*) и екзогени антигени (на *HLA* молекулима класе *II*). Поред тога, TH_1 група цитокина подстиче стварање *IgG* поткласа антитела које везују комплемент (уз *IgM* антитела, која такође активирају комплемент класичним путем активације). Тако цитокини TH_1 профила потпомажу брзу презентацију антигена – вируса, као и њихову адекватну елиминацију, подстицајући све механизме одбране, пре свега ћелијске и адекватне хуморалне. За разлику од ових цитокина, цитокини TH_2 групе – иако не постоји прави изостанак имуног реаговања домаћина – чине то реаговање неадекватним.

Антитела *IgE* класе не везују се директно с антигеном (нема неутрализације вируса), нити активирају комплемент (нема лизе, опсонизације, ни фагоцитозе, тј. елиминације узрочника овим процесима). Пошто због супресорског деловања *IL-10* нема подстицаја специфичној клонској пролиферацији *T* лимфоцита, цитотоксичној активности CD_8 лимфоцита и L_0 лимфоцита, а нема ни активације ћелија које презентују антиген у свим њиховим функцијама, нити се повећава број *HLA* молекула класе *I* на површини ћелија заражених вирусом (на којима би оне требало да прикажу имуном систему вирусне антигене), излучени цитокини TH_2 профила изазивају потпуно неадекватну и сасвим неефикасну имуну реакцију, иако особа није имунолошки дефицитарна и

има све потребне ефекторне механизме имуног система. Занимљиво је да је стварање TH_2 профила цитокина једина сличност између *HIV* и *SARS coronavirus*, уз фаталан исход болести у обе ове вирусне инфекције [34-39].

Поремећај имунолошке хомеостазе под дејством вируса (који је обично привремен) може да настане и услед потпуне или абортивне репликације одређених вируса у лимфоцитима и макрофагима (ћелијама које презентују антиген), деловањем вируса или солубилних фактора које они излучују на ћелије укључене у процес фагоцитозе, или инхибирањем активности гена *HLA* комплекса одговорних за синтезу молекула класе *I*, односно молекула класе *I* и *II* на површини ћелија [33, 40]. Смањена активност гена *HLA* комплекса одговорних за синтезу антигена класе *I* и *II* (на којима се *T* лимфоцитима приказују ендогени и екзогени антигени) доказана је код вируса *Herpes simplex*, вируса инфлуенце и аденовируса. Због тога су, а не само због оштећења трепљастог респираторног епитела вирусном инфекцијом, после вирусне болести честе секундарне бактеријске инфекције [40].

После инфекција уопште, па и вирусних инфекција које су биле теже, дуго трајале и биле праћене лучењем инфламаторних цитокина, локални фагоцити, активирани цитокинима као костимулаторним факторима, могу да на адекватан начин почну да имуно систему приказују сопствене унутарћелијске имуногене из ћелијског детритуса који су дотад били секвестирани (скривени од имуног система), те на њих није настала толеранција током унутарматеричног развоја у тимусу (процесом негативне селекције), као што је то случај с осталим сопственим антигенима (на које имуни систем у нормалним условима постнатално не реагује). Зато после тежих вирусних инфекција у организму може почети аутоимунa реакција. Исто тако, таложењем имуних комплекса (вирус и специфична антитела) може се јавити болест имуних комплекса, што често доводи до већих оштећења него сама вирусна инфекција (нпр. вирус хепатитиса *B*) [1, 2, 33, 40].

Вирус морбила се репликује у CD_4 (сматра се и у CD_8), L_0 и у *B* лимфоцитима и тада долази до промена у мембрани и оштећења рецептора ових ћелија, па оне привремено показују смањен одговор на антигене и митогене. Смањена је активност ћелија „природних убица“ (енгл. *natural killer cells* – *NK* ћелије), L_0 лимфоцита, регулаторна функција CD_4 лимфоцита, али и улога свих поменутих ћелија у ефекторним функцијама имуног система. Знатно је смањено и стварање *IL-2* у акутној фази болести [40].

Епстин–Баров (*Epstein–Barr*) вирус инфицира *B* лимфоците. После испољавања вирусних антигена на површини заражених лимфоцита (на молекулима класе *I HLA*) цитотоксични *T* лимфоцити „убијају“ такве *B* лимфоците контактном деструкцијом. Постоји поликлонска активација и пролиферација лимфоцита, што доводи до лучења неспецифичних

антитела, настанка вироцита, смањеног имуног одговора лимфоцита на антигене и повећане осетљивости домаћина према инфективним агенсима [33, 39-43].

Цитомегаловирус (*Cytomegalovirus*) продире у *T* лимфоците и моноците. Лимфоцити показују смањени одговор на антигене и јавља се пролазна имуносупресија. Међутим, активност L_0 лимфоцита остаје непромењена [40].

Herpes simplex virus се умножава у *T* лимфоцитима само ако су они активирани антигеном или митогеном. Већ је речено да овај вирус смањује активност гена *HLA* комплекса одговорних за синтезу антигена класе *I* и *II*. Стварање цитокина, а посебно *IL-2*, смањено је, као и лучење антитела према другим антигенима [9, 40].

Вириси врло често користе и различите унутарћелијске механизме којима избегавају напад нашег имуног система и онемогућавају његову одбрамбену улогу. *Herpes simplex* и цитомегаловирус инхибирају преношење вирусних пептида тако што својим протеинима онемогућују то преношење помоћу *TAP* молекула. Последица је мали број молекула *HLA* класе *I* презентованих на површини ћелија. Затим, аденовирус и цитомегаловирус могу да задрже молекуле *HLA* класе *I* у ендоплазматском ретикулуму, спречавајући експресију вирусних антигена. Такође, цитомегаловирус може да изазове разградњу молекула *HLA* класе *I*. Због тога су истраживања поменутих и молекула *TAP1* и *TAP2*, који учествују у том преношењу, веома важна, како би се сазнали сви механизми и процеси који учествују у њиховом настанку, процесу њиховог преношења до ћелијске мембране и презентацији на површини ћелије, са надом да ће допринети бољем лечењу вирусних инфекција [5, 33].

HIV првобитно инфицира CD_4 лимфоците и моноците – макрофаге (ћелије које презентују антиген) и тада долази до смањења броја CD_4 лимфоцита (када почне фаза репликације вируса у ћелији, тј. када *HIV* изађе из провирусног стања, током којег је мировао у зараженој ћелији у виду провирусне комплементарне ДНК) и промене индекса $CD_4:CD_8$ лимфоцита. Настаје лучење цитокина TH_2 профила, што уз смањену активност CD_4 лимфоцита чини и CD_8 лимфоците нефункционалним у одбрани, као и *NK* ћелије, ћелије које презентују антиген и *B* лимфоците. На површини CD_4 лимфоцита повећан број рецептора за *IL-2* доводи до лимфомске пролиферације [33, 40].

Функционалну активност лимфоцита привремено смањује инфекција вирусом хепатитиса *A*, вирусом рубеле (смањује се функционална активност само *B* лимфоцита), теже инфекције изазване ентеровирусима (утичу само на *T* лимфоците, што је у корелацији са тежином клиничке слике) и инфекције вирусом инфлуенце [40].

Аденовирусни протеин *E29* смањује активност цитотоксичних *T* лимфоцита, а фибрилари протеин аденовируса има имуносупресивно деловање (инхибира гена *HLA* одговорне за синтезу молекула кла-

се *I*). Протеин *E15* ретровируса смањује стварање *IL-2*, протеин *E17* инактивира *IL-2*, док протеини неких тумора индукованих вирусима из ове породице оштећују рецепторе за интерлеукине, чиме изазивају имуносупресију која погодује преживљавању тумора. Стварање цитокина привремено инхибира протеин *H* и *F* вируса параинфлуенце и *G* протеин вируса везикуларног стоматитиса. Сви ови механизми доводе до слабије или јаче изражене имуносупресије. Она погодује вирусу и траје одређено време у акутној и у реконвалесцентној фази инфекције, али се код неких вирусних инфекција задржава и после тога [2, 33, 40].

Инфекција фагоцитних ћелија, које, осим фагоцитозе, имају улогу у презентацији антигена и посебно у лучењу имунорегулаторних супстанци и костимулаторних цитокина, има различит ефекат, зависно од тога да ли вируси инфицирају фагоците цитолитичком или тзв. спором инфекцијом, или се потпуно или абортивно репликују у њима. Ако при том вирус избегне деловање дигестивних ензима макрофага и умножи се у њима, макрофаги својом миграцијом доприносе дисеминацији вируса. Функцију фагоцита могу више или мање да оштете вирус инфлуенце, *Herpes simplex virus*, вирус параинфлуенце и цитомегаловирус, смањујући концентрацију рецептора *Fc* на мембрани фагоцита и инхибирајући фузију фагозома и лизозома, што је неопходно за процес дигестије фагоцитованих микроорганизама, те тако настане стање у којем је могуће дуже преживљавање фагоцитованих узрочника. Вирус инфлуенце, полиовирус, *LCM* вирус и цитомегаловирус инхибирају стварање интерлеукина од стране ових ћелија (посебно *IL-1*, што изазивају *LCM* вирус и цитомегаловирус).

Неки вируси инхибирају експресију гена *HLA* одговорних за синтезу молекула класе *II*, односно *I* и *II*, тако да оштећују функцију антигене презентације (на молекулима класе *II HLA* присутним на површини ћелија које презентују антиген), док други вируси (вирус денге) користе молекуле класе *II* као рецепторе. Вирусна инфекција може да доведе и до поремећаја у дистрибуцији и функцији моноцита и полиморфонуклеарних леукоцита (*virus influenzae*, *virus morbilli*). Лимфоцитопенија у акутној фази неких вирусних инфекција може да буде последица редистрибуције лимфоцита под дејством вируса (аденовируси, вирус инфлуенце и параинфлуенце). Епстин–Баров вирус, који инфицира и прекурсоре *B* лимфоцита, спречава њихову диференцијацију у плазма-ћелије, док неки *ARBO* вируси, лучећи своје протеине, значајно утичу на пролиферацију и диференцијацију лимфоцита у ефекторне ћелије имуног система [2, 33, 39, 40].

Сматрало се да су вирусне инфекције често повезане с аутоимуним обољењима људи и да разни вируси могу да изазову аутоимуне болести на различите начине: поликлонском активацијом лимфоцита (што могу и бактерије), разарањем ћелије (цитопатогени ефекат вируса) и ослобађањем унутарћелијских структура у ванћелијске просторе, променом у пре-

познавању (услед уграђивања вирусних антигена у ћелијску мембрану, што изазива реакцију против постојећих сопствених антигенских компоненти), антигенском мимикријом и ектопичном индукцијом *HLA* антигена (путем интерферона). Вируси могу да делују и директно, изазивањем инфекције, а последице инфекције могу да буду функционална оштећења одређених субпопулација регулаторних ћелија. Већ је речено да инфекција може да доведе до измене локалног ткива са могућим ослобађањем сопствених секвестрираних антигена, поликлонске активације лимфоцита, појачаног лучења цитокина, ангажовања ћелија које презентују антиген с ефикасним костимулаторним сигнаlima [33, 44].

Као могући узрочник аутоимуне болести наведен је Епстин–Баров вирус, посебно због своје способности да утиче на ћелије имуног система. Овај вирус делује као поликлонски активатор *B* лимфоцита, стимулишући лучење имуноглобулина, и подстиче стварање реуматоидног фактора. Серуми болесника с реуматоидним артритисом садрже антитела која препознају антигене вируса. Постоје у екстракту *B* лимфобластичне линије, која је инфицирана Епстин–Баровим вирусом [1, 2, 33]. *T* лимфоцити оваквих особа имају смањену способност да супримирају трансформацију *B* лимфоцита подстакнуту овим вирусом [1, 2].

Многи други вируси (*Paramixovirus*, вируси хепатитиса, цитомегаловирус, *coxsackie* вируси, ретровируси,...) могу да изазову пролазно стварање аутоантитела током природне инфекције. Неки од њих доводе и до имунопатолошких промена (као у аутоимуним болестима). Наиме, васкулитис и гломерулонефритис током ових вирусних инфекција изазвани су првенствено имуним комплексима [33, 39, 40, 44, 45].

Мада су у серуму болесника са системским лупусом откривена антитела на разне вирусе у повишеном титру, као, на пример, антитела против вируса морбила, ти налази се сматрају последицом хипергамаглобулинемије код ових болесника. Нека истраживања су покушала да повежу парвовирусе са настанком реуматоидног артритиса, али нису дала довољно аргумената за такав закључак. Исто се односи и на Епстин–Баров вирус. У серуму болесника оболелих од системског лупуса доказан је повећан ниво интерферона алфа, који се разликује од нормалног алфа интерферона јер је осетљив на киселу реакцију и инактивира се на *pH* -2. Интерферон стварају леукоцити у реакцији на вирусне, али и на невирусне агенсе и друге стимулансе. Међутим, значај налаза овог интерферона код болесника са системским еритематозним лупусом није утврђен. Такође није потврђена ни корелација овог налаза са симптомима и прогнозом аутоимуне болести [33].

Испитивања изведена на лабораторијским мишевима са синдромом лупуса показала су да вируси могу учествовати у стварању имунопатолошких лезија, али да они нису примарни узрок болести. Описано је и да вирус лимфоцитарног хориоменингитиса, поли-

ома вируси и неки ретровируси подижу титар анти-нуклеарних антитела код оболелих животиња. У порасту су била и друга аутоантитела, а забележено је и повећано стварање имуних комплекса, што значи да је настало погоршање аутоимуне болести [33, 40].

Извесно деловање у аутоимуним обољењима имају и други инфективни агенси, односно запаљењски процес уопште. Међутим, деловање вируса је највише испитано.

ЗАКЉУЧАК

Вирусна обољења су најчешће болести човека на преласку из 20. у 21. век. Пошто један вирус може да изазове различите синдроме, а исто тако разни вируси могу да изазову исти синдром, етиолошка дијагноза болести може се утврдити само у вирусолошкој лабораторији, правилним избором одговарајућег лабораторијског поступка у оквиру савремене вирусолошке дијагностике. Разни видови перзистенције вируса у ћелији после престанка акутне вирусне инфекције омогућавају низ интеракција вируса и ћелије домаћина. Једна од њих је и трансформација ћелије у малигну, односно онкогенеза изазвана вирусима. Стални надзор и адекватно тумачење имунолошких промена током вирусних инфекција неопходни су у свакодневном раду с особама оболелим од разних болести чији су узročници вируси. Посебну пажњу треба обратити на поремећаје имунолошке хомеостазе које изазивају тзв. нови вируси (*HIV* и *SARS coronavirus*), код којих имunosupresija изазвана вирусима постаје основни узрок леталног исхода обољења.

ЛИТЕРАТУРА

- Zuckerman AJ. Clinical Virology. 2nd ed. New York: John Wiley; 1990. p.643.
- Jerant-Patić V. Medicinska virusologija. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1995. p.537.
- Arya S, Gallo R. Human immunodeficiency virus. Proc Natl Acad Sci 1988; 85:9753-7.
- Bang F, Luttrell C. Factors in the pathogenesis of virus diseases. Adv Virus Res 1991; 8:199-244.
- Yamamoto T, Otari S, Shiraki H. A study of the evolution of viral infection. Acta Neuropathol 1995; 5:288-306.
- Fox JP, Hall CE, Elveback LR. Epidemiology – Man and Disease. London: Collier-Macmillan; 1990. p.253-69.
- Fields BN. Virology. 2nd ed. New York: Raven Press; 1990. p.521.
- Burnet FM. Principles of Animal Virology. 2nd ed. New York: Academic Press; 1990. p.493.
- Rawls WE. Herpes simplex virus. In: Feilids B, editor. Virology. New York: Raven Press; 1982. p.527-61.
- Saral R. Menagement of mucocutaneous herpes simplex virus infections in immunocompromised patients. Am J Med 1988; 85(2A):57-60.
- Pejin D. Transplantacija kosne srzi u bolesnika sa teškim oblikom aplastične anemije. Bilten za hematologiju i transfuziologiju 1990; 17-1:404-7.
- Wills PR. Induced frameshifting mechanism of replication for an information-carrying scrapie prion. Microb Pathog 1989; 6:235-49.
- Williams ES, Young S. Spongiform encephalopathy of Rocky Mountain elk. J Wildl Dis 1982; 18:465-71.
- Westaway D, Goodman PA, Mirenda CA, MacKinley MP, Carlson GA, Prusiner SB. Distinct prion proteins in short and long scrapie incubation period mice. Cell 1987; 51:651-62.
- Cole CN, Smoler D, Wimmer E, Baltimore D. Defective interfering particles of poliovirus. I. Isolation and physical properties. J Virol 1991; 7:478-85.
- Dimmock NJ, Barrett AD. Defective viruses in diseases. Curr Top Microbiol Immunol 1986; 128:55-84.
- Holland JJ. Defective interfering viruses. In: Wagner RR, editor. The Rhabdoviruses. New York: Plenum Press; 1987. p.297-360.
- Weiss R, Teich N, Varmus H, Coffin J. RNA tumor viruses, supplements and appendices. London: Cold Spring Harbor; 1990. p.193-200.
- Bassin RH, Noda M. Oncogene inhibition by cellular genes. Adv Viral Oncol 1987; 6:103-27.
- Bishop JM. The molecular genetics of cancer. Science 1987; 235:305-11.
- Bister K. Multiple cell-derived sequences in single retroviral genomes. Adv Viral Oncol 1986; 6:45-70.
- Bishop JM. Cellular oncogenes and retroviruses. Annu Rev Biochem 1983; 52:301-54.
- Piljac G. Rak (Klinička onkologija). Zagreb: Medicinska knjiga; 1977. p.998.
- Jerant-Patić V. Rak i virusi. In: Kulauzov M, editor. Nova saznanja u preventivnoj medicini. Novi Sad: Medicinski fakultet; 1995. p.105-54.
- Zur Hausen Gissmann ZL, Schlehofer JL. Viruses in the etiology of human genital cancer. Prog Med Virol 1984; 30:170-86.
- Shokri-Tabibzadeh SLG, Koss J, Mohnar S, Rommey. Association of human papillomavirus with neoplastic process in the genital tract of four women with impaired immunity. Gynecol Oncol 1981; 12:5129-40.
- Seedorf K, Oltersdori T, Kramme G, Rowekamo W. Identification of early proteins of the human papillomaviruses type 16 (HPV16) and type 18 (HPV18) in cervical carcinoma cells. EMBO J 1987; 6:139-44.
- Wagner D, Ikenberg H, Boehm N, Gissmann L. Identification of human papillomaviruses in cervical swabs by deoxyribonucleic acid in situ hybridization. Obstet Gynecol 1986; 64:767-72.
- Tooze J. The DNA tumor viruses, molecular biology of tumor viruses. 2nd ed. New York: Cold Spring Harbor; 1991. p.423-39.
- Olive DM, Simsek M, Al-Mufti S. Polymerase chain reaction assay for detection of human HPV. J Clin Microbio 1989; 27:1238-42.
- Čupić M, Lazarević I, Knežević A, Stanojević M. Konvencionalni i molekularni metodi u dijagnostikovanju i nadzoru virusnih infekcija. Srp Arh Celok Lek 2007; 135(9-10):589-93.
- Roberton DM. Studies of infection in childhood [MD thesis]. Dunedin, NZ: University of Otago; 1999. p.188-205.
- Jerant-Patić V. Imunologija. Novi Sad: Medicinski fakultet; 2000. p.695.
- Coffman DE, Cohen S. Role of lymphokines in control of virus diseases. Book of abstracts of 8th International Congress of Virology, Berlin, 1990; p.17.
- Navas-Martin S, Weiss SR. SARS: learned from other coronaviruses. Viral Immunol 2003; 16(4):461-74.
- Nichols J, Dong XP, Jiang G, Peiris M. SARS: clinical virology and pathogenesis. Respirology 2003; 8(Suppl):S6-8.
- Rest JS, Mindel DP. SARS associated coronavirus has a recombinant polymerase and coronaviruses have a history of host shifting. Infect Gen Evol 2003; 3(3):291-25.
- Rota PA, Oberste MS, Monroe SS, et al. Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. Science 2003; 300(5624):1349-9.
- Jerant-Patić V. Medicinska virusologija. Novi Sad: Ortomediks; 2007. p.587.
- Jerant-Patić V. Viruses today and tomorrow (editorial). Med Pregl 2000; 53:547-58.
- Krštić Lj. Medicinska virusologija. Beograd: Grafopan; 2005. p.276.
- Čupić M, Lazarević I, Kuljić-Kapulica N. Onkogeni virusi i njihova uloga u nastanku tumora. Srp Arh Celok Lek 2005; 133(7-8): 384-7.
- Brkić S. Herpes virusne infekcije. Novi Sad: Ortomediks; 2005. p.247.
- Hirsch MS, Proffitt MR. Auto-immunity in viral infections. In: Notkins AL. Viral Immunology and Immunopathology. New York: Academic Press; 1975. p.419-434.
- Oldstone MBA. Virus neutralization and virus-induced immune complex disease. In: Melnick JL. Progress in Medical Virology. Vol. 19. Basel: Karger; 1975. p.84-199.

VIROLOGY TODAY AND TOMORROW

Vera JERANT-PATIĆ

Institute for Public Health of Vojvodina, Novi Sad

ABSTRACT

Virus infections are the most common human diseases, particularly acute respiratory infections (mostly in children and young adults). Virus infections of the upper respiratory tract in children are proved in 77.4%, viral bronchitis in 58.6%, viral pneumonia in 47.6% and febrile conditions with lymphadenopathy in 44.1% patients. Current studies show that virus infections can cause not only acute, but also persistent virus diseases. A certain number of viruses are able to incorporate their nucleic acid into the genome of the host-cell, leading to rearrangement of the cell genes and formation of malignant tumors. In women with cervical changes, by application of hybridization technique in situ, the most frequently identified virus genotypes are human papilloma viruses 16 and 18 (in 21.67%), genotypes 6 and 11 in 8.33% and genotypes 31, 33 and 35 in 3.33% examined women. Viral persistence can cause manifestations of latent or chronic infections, as well as prion-caused slow infections

of the central nervous system. Defective particles play an important role in maintaining viral persistence. Viruses are important agents involved in various disorders of the immunological homeostasis of the organism. Recent knowledge described in SARS infected patients indicates that induction of the so-called TH₂ cytokine profile can be responsible for death of infected patients.

Key words: viruses; laboratory procedures in diagnosis of virus diseases; infection; neoplasms; cervical neoplasms; immunological homeostasis disorders caused by viruses

Vera JERANT-PATIĆ
Institut za javno zdravlje Vojvodine
Bulevar oslobođenja 40, 21000 Novi Sad
Tel.: 021 6338 920
E-mail: verapatic@gmail.com