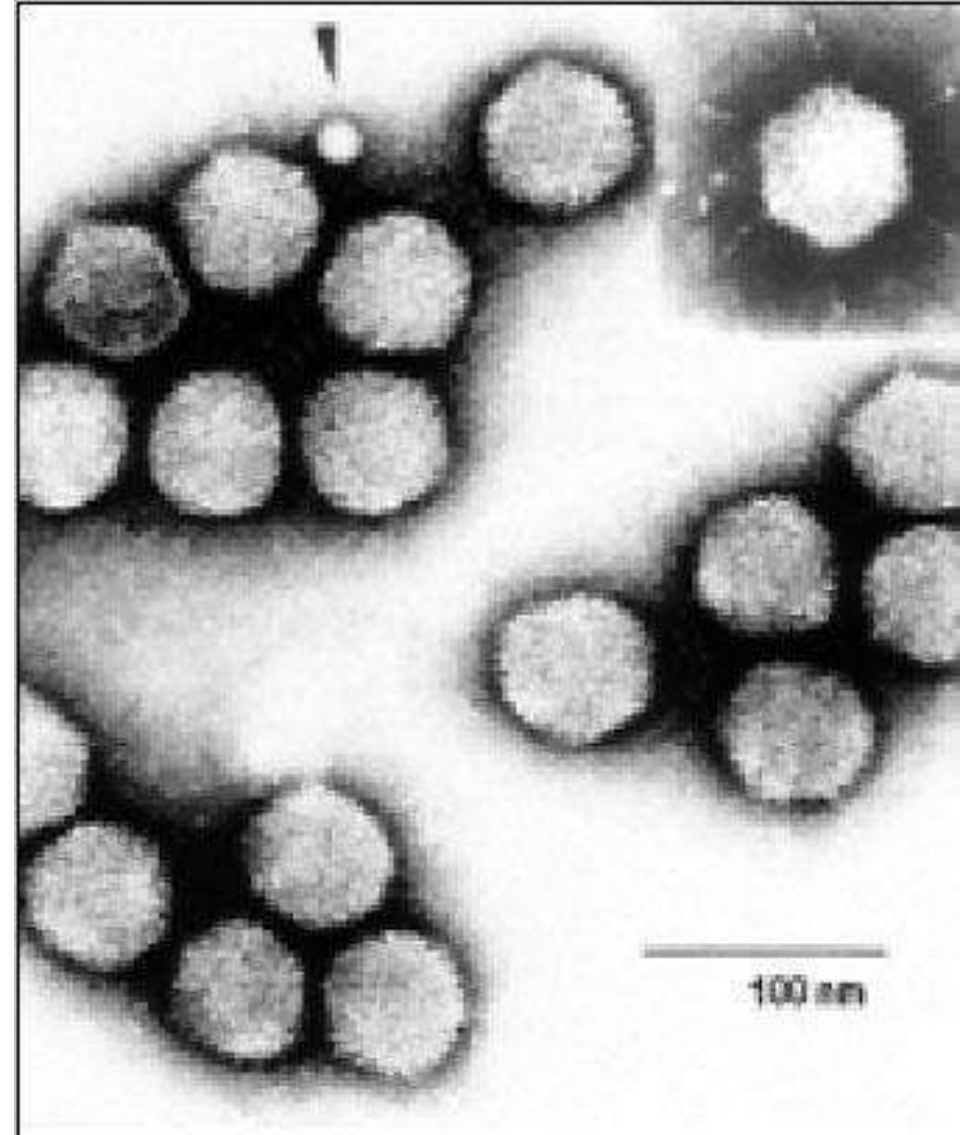


Οι αδενοϊοί ως αίτιο παιδιατρικών λοιμώξεων και ως μέσο μεταφοράς γονιδίων

Δημήτρης Καφετζής
Καθηγητής Παιδιατρικής

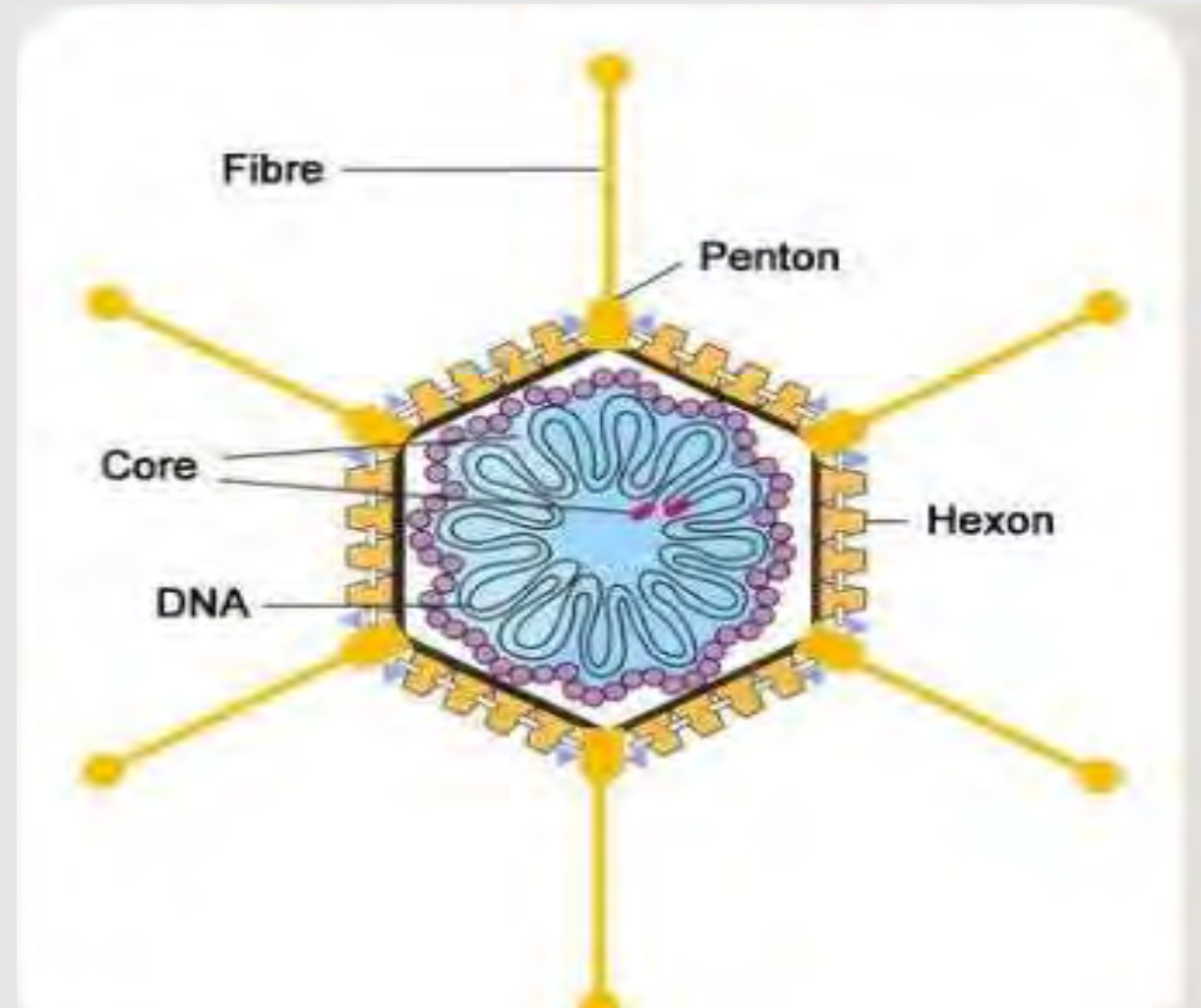
Αδενοϊοί (Adenovirus, HAdV)

- DNA ιοί, απομονώθηκαν δεκαετία του 1950 από αδενικό ιστό
- Ιδιαίτερα ανθεκτικοί ιοί
- Επιβιώνουν επί μακρόν εκτός ξενιστή
- Ανευρίσκονται σε άνθρωπο και ζώα
- Ενδημούν καθ' όλο το έτος
- Σημαντικοί παράγοντες εμπύρετων νοσημάτων σε μικρά παιδιά



Μορφολογία των αδενοϊών

- Το καψίδιο περιλαμβάνει 252 καψομερίδια τακτοποιημένα σε εικοσάεδρα με 20 τριγωνικές πλευρές και 12 κορυφές
- 240 αποκαλούνται έξον
- 12 αποκαλούνται πέντον

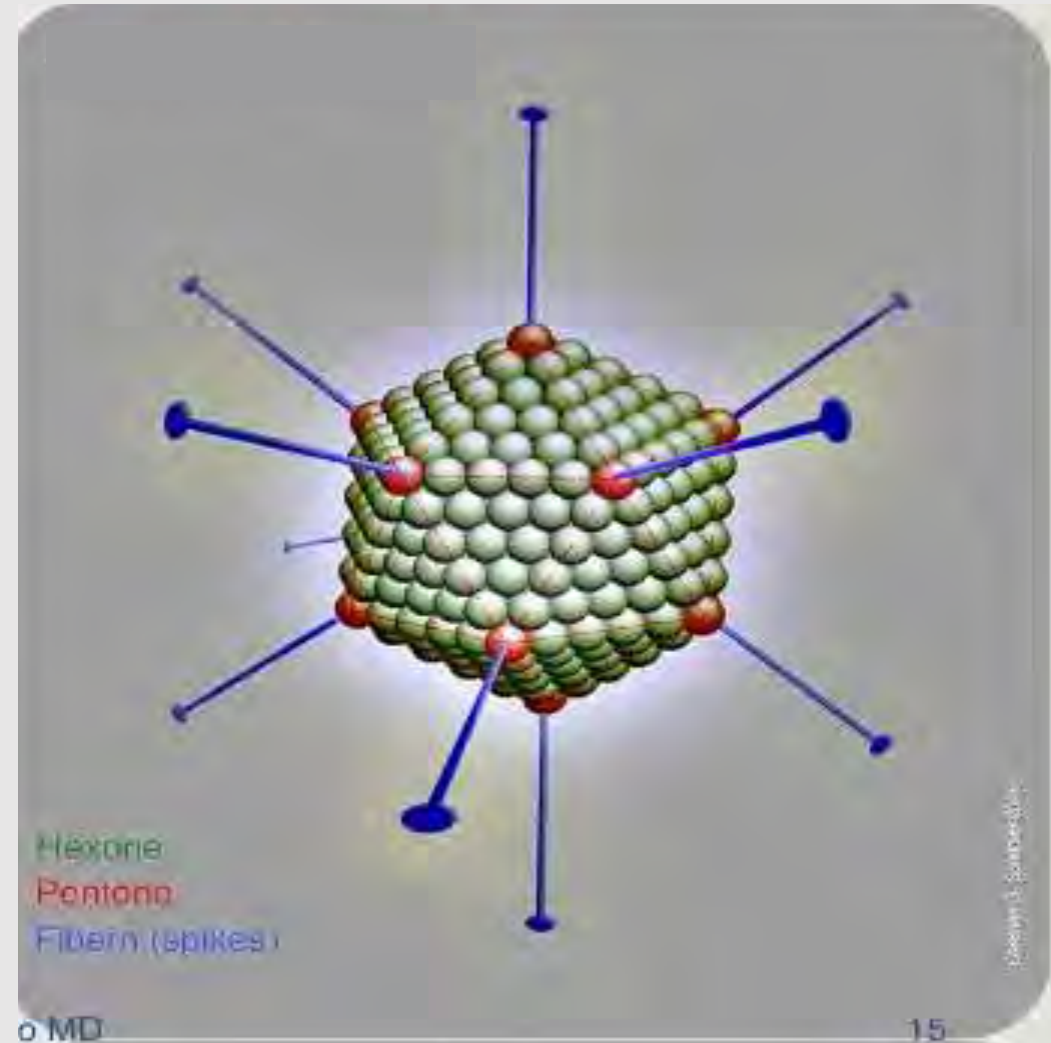


Ταξινόμηση

- ❖ Περιλαμβάνονται δύο γένη
 - *Mastadenovirus*
 - Προσβάλλουν μόνο θηλαστικά
 - *Aniadenovirus*
 - Προσβάλλουν μόνο πτηνά
- ❖ Τα ογκογόνα ανθρώπια στελέχη, ορότυποι 12, 18 και 31 προκαλούν σάρκωμα όταν χορηγηθούν σε νεογέννητα hamsters

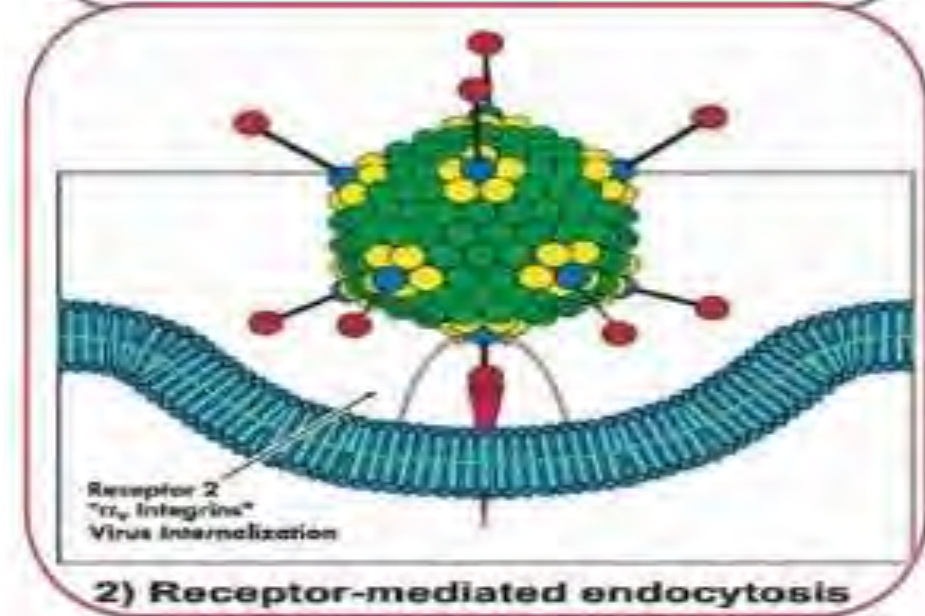
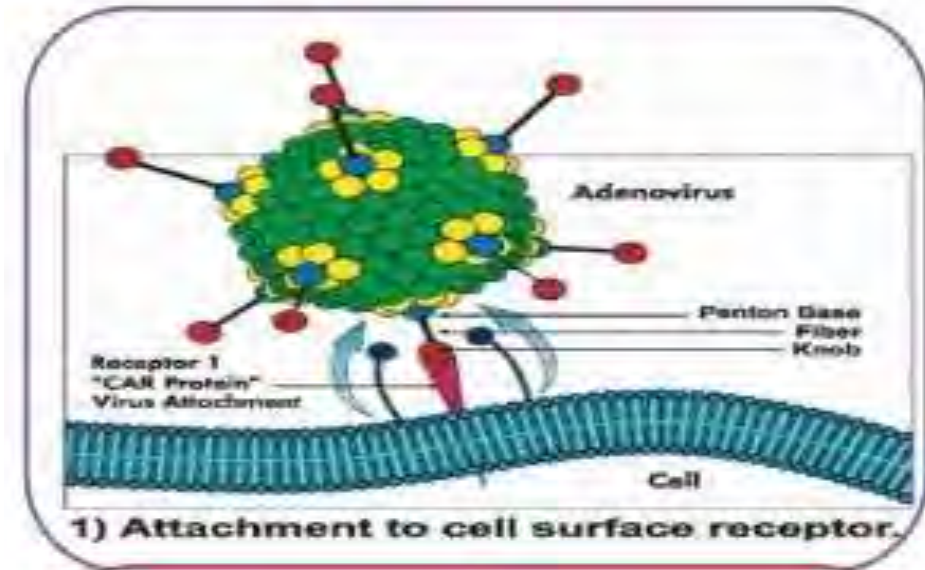
Συσχέτιση οροτύπων ΗΑdV με κλινικές εκδηλώσεις

- ❖ Οι διαφορές οροτύπων στην ίνα, το εξόνιο και το πεντόνιο συμβάλλουν σε κλινικές εκδηλώσεις που σχετίζονται με τον ορότυπο
- ❖ Η κλινική εκδήλωση κάθε οροτύπου καθορίζεται από τον τροπισμό των κυττάρων προς διάφορους κυτταρικούς υποδοχείς
- ❖ Τροποποιημένη παθολογία προκαλούν τα φυσικώς ανασυνδυασμένα στελέχη (περιέχουν ίνες του ενός και εξόνιο άλλου ορότυπου)



Πολλαπλασιασμός του αδενοϊού

- ❖ Οι αδενοϊοί προσδένονται στην επιφάνεια του κυττάρου με τα νήματα (fibers) που διαθέτουν, διεισδύουν στο κύτταρο και απεκδύουν το ιικό DNA
- ❖ Το ιικό DNA μεταφέρεται εντός του πυρήνα του κυττάρου και αρχίζει αναπαραγωγικό κύκλο
- ❖ Η DNA-εξαρτώμενη RNA πολυμεράση του ξενιστή μεταγράφει τα πρώιμα γονίδια, οδηγώντας στον σχηματισμό λειτουργικού mRNA



Παθογένεση των αδενοϊών

- **Σημαντικοί παράγοντες εμπύρετων νοσημάτων σε μικρά παιδιά**
- **Συχνότερα:** λοιμώξεις του ΑΑΣ (φαρυγγίτιδα, ρινίτιδα) αλλά και πνευμονία, βρογχίτιδα, λαρυγγίτιδα
- **Λιγότερο συχνά:** ανάλογα με τον ορότυπο, προκαλούν λοιμώξεις του γαστρεντερικού, οφθαλμών, ουροποιογεννητικού (κυστίτιδα) και νευρικού συστήματος
- **Αυτοϊάσιμες:** οι περισσότερες από τις λοιμώξεις, όμως συμβαίνουν και θανατηφόρες, ιδιαίτερα σε ανοσοκατεσταλμένα παιδιά ή ενήλικες
- **Μεταφορείς ξένων γονιδίων:** για γονιδιακή θεραπεία και για ανοσοποίηση έναντι όγκων και ορισμένων λοιμώξεων (HIV-1 και ελονοσία)

Ανοσοποίηση

- **Οι αδενοϊοί είναι ανοσογονικοί:** προκαλούν παραγωγή εξουδετερωτικών αντισωμάτων, κυρίως κατά της πρωτεΐνης έξον
- **Τα αντισώματα προστατεύουν:** από τον συγκεκριμένο ορότυπο
- **Διαγνωστικά αντιγόνα εργαστηρίων:** παρουσιάζουν διασταυρούμενη ευαισθησία για όλους τους αδενοϊούς
- **Η κυτταρική ανοσία κατά των ιών είναι η σημαντικότερη**
 - Επί διαταραχής της κυτταρικής ανοσίας = σοβαρότερες λοιμώξεις
- **CD4+ T κύτταρα μνήμης ειδικά για το αδενοϊό:** ανιχνεύονται στους υγιείς ενήλικες και διαθέτουν διασταυρούμενη δράση έναντι διαφορετικών οροτύπων

Πρωτεΐνες του αδενοϊού ρυθμίζουν την απάντηση του ξενιστή στη λοίμωξη

- **Παραγωγή πρωτεϊνών:**
 - Μείωση της φλεγμονής κατά τη διάρκεια της οξείας λοίμωξης
 - Συμβολή στη πρόκληση χρόνιων λοιμώξεων
- **Στα προσβεβλημένα από αδενοϊούς κύτταρα έχουν διαπιστωθεί:**
 - Μηχανισμοί αποδιοργάνωσης των μη ειδικών και ειδικών φλεγμονωδών απαντήσεων
- Οι αδενοϊοί ανέπτυξαν μηχανισμούς αποφυγής των αντιδράσεων του ξενιστή, **πρόκειται για σημαντικούς τρόπους προσαρμογής του ιού**

Χρόνιες ή επιμένουσες λοιμώξεις

- **Στα κόπρανα:** Μετά οξεία λοίμωξη οι αδενοϊοί ανευρίσκονται για εβδομάδες και σε ανοσοκατεσταλμένους για μήνες
- **Σε δέκτες μεταμόσχευσης μυελού των οστών:** μπορεί να συμβεί ενεργοποίηση ενδογενών αδενοϊών και λοίμωξη (όπως και με τους ερπητοϊούς)
- **Σε κυτταροκαλλιέργειες αμυγδαλικού ιστού:** αδενοϊοί ανιχνεύονται επί μακρόν και παραμένουν στα CD4+ T κύτταρα από αμυγδαλές
- **Σε εντερικά λεμφοκύτταρα:** αδενοϊικό DNA ανευρίσκεται συχνά
 - Αδενοϊικό DNA ανιχνεύθηκε με PCR από εντερικό ιστό σε 21 από 58 χειρουργικά δείγματα και σε 31% δειγμάτων γαστρεντερικών βιοψιών σε παιδιά
- **Τα λεμφοκύτταρα των αμυγδαλών και του εντέρου είναι σημαντικές δεξαμενές αδενοϊών**

Επιδημιολογία Λοιμώξεων από Αδενοϊούς

Παγκόσμια κατανομή, όχι εποχική

- **Βρέφη και παιδιά:** 5 με 10% εμπύρετων νοσημάτων
- **Πλειονότητα παιδιών ≤ 10 έτη:** τεκμηριωμένη προηγούμενη λοίμωξη
- **Όλοι οι ενήλικοι:** ορολογική τεκμηρίωση προηγούμενης λοίμωξης
- **Παιδιά βρεφονηπιακών σταθμών και άτομα που συμβιών:** οι αδενοϊοί επικρατούν
- **Ενδονοσοκομειακή μετάδοση:** τεκμηριωμένη
- **Επιδημίες:** συμβαίνουν σε κλειστές ή συνωστισμένες κοινωνίες

Μετάδοση των Αδενοϊών

- Μέσω σταγονιδίων, δια της οδού **κοπράνων - στόματος** και **επαφή με μολυσμένα αντικείμενα**
- Κατά τον τοκετό: νεογνά μολύνονται από τις κολπικές εκκρίσεις
- Ενδομήτρια λοίμωξη: τεκμηριωμένη με PCR σε εμβρυϊκό ιστό
- Μεταμόσχευση νεφρών και ήπατος: τεκμηριωμένη λανθάνουσα επιβίωση των ιών
 - Οι αδενοϊοί επιβιώνουν επί μακρόν σε επιφάνειες
 - Είναι ανθεκτικοί στα απολυμαντικά λιπιδίων, επειδή δεν φέρουν περίβλημα
 - Απενεργοποιούνται με θερμότητα, φορμαλδεΰδη ή λευκαντικό (υποχλωριώδες νάτριο)

Adenovirus Genome in the Placenta: Association with Histological Chorioamnionitis and Preterm Birth

- 71 preterm and 122 full term placentas were studied
- Adenovirus genome was detected in 29 (40.8%) of preterm cases and in 25 (20.5%) of the full term controls (OR =2.6; 95% CI, 1.4-5.1; 31 P=0.002)
- Detection of adenovirus in preterm placentas was significantly higher compared to full term particularly in the lower gestational age
- 37 preterm and 21 full term placentas were also selected for paraffin inclusion and histological examination
- Chorioamnionitis was present more frequently in preterm adenovirus-positive placentas compared to preterm adenovirus negative placentas (75% vs 36%; P=0.03) as well as compared to term adenovirus-positive placentas (75% vs 19%; P=0.003)
- **This study demonstrates that adenovirus infection of the placenta is associated strongly with histological chorioamnionitis and preterm birth**

Επιπολασμός οροτύπων

- Οι ορότυποι ενός είδους μοιράζονται παρόμοιες βιολογικές ιδιότητες στο επίπεδο του DNA
 - Τα είδη B, ορότυποι 11, 34 και 35 προκαλούν αιμορραγική κυστίτιδα
 - Τα είδη D ορότυποι 8, 19 και 37 σχετίζεται με την κερατοεπιπεφυκίτιδα
- 2003 - 2016 μελέτη 1497 δειγμάτων, 82% από αναπνευστικό: αδενοϊός σε 1283 (86%), συνηθέστεροι ορότυποι 3, 2, 1, 4, 7 και 14
 - Διαπιστώθηκε ετήσια διακύμανση στη συχνότητα των οροτύπων
 - CDC (2014): Καθιέρωσε Εθνικό Σύστημα Αναφοράς Τύπου Αδενοϊού (NATRS) σε κλινικά εργαστήρια για τη μελέτη της επιδημιολογίας των αδενοϊών

Νεοσύλλεκτοι ΗΠΑ

- **Από 1971, ζων εξασθενημένο εμβόλιο, οροτύπων 4 (Ομάδα E) και 7 (Ομάδα B)** με εντερική επικάλυψη, χορηγούμενο από το στόμα
- Αποτελεσματικό, αλλά η παραγωγή του εμβολίου διακόπηκε το 1996
 - Ευπάθεια και λοιμώξεις από αδενοϊό αυξήθηκαν στους στρατιωτικούς
- Θάνατοι αναφέρθηκαν, κυρίως από πνευμονία με ή χωρίς συνοδό εγκεφαλίτιδα
- **Νέος ζων εξασθενημένος αντιαδενοϊκός εμβολιασμός το 2011 κατά των οροτύπων 4 και 7**
 - Χορήγηση PO, στις ηλικίες από 17 έως 50 ετών
 - Φέρεται ως **δύο δισκία**, λαμβάνονται μαζί δια καταπόσεως, όχι μάσηση ή τεμάχιση
 - Αποτέλεσμα: δραματική μείωση των επεισοδίων

Ορότυποι από νεοσυλλέκτους

- **Δύο μελέτες το 2004 και 2006 σε 341 και 584 φαντάρους:**
 - Διαπίστωσαν ευπάθεια και λοιμώξεις από τους ορότυπους 4 και 7
 - Οροθετικότητα = 97% στο τέλος της μελέτης, (ορότυπος 4: 93%), αύξηση της ομάδας B και οροτύπων 3, 7, 21 και κυρίως του **14** που προκάλεσε επιδημίες
- **Ο ορότυπος 14:** πρωτοπεριγράφηκε στην Ολλανδία το 1955 και παραλλαγή αυτού εμφανίστηκε το 2005 στις ΗΠΑ
 - **Ο 14 αναφέρθηκε σε 140** περιπτώσεις και ευθύνεται για σοβαρή πνευμονία σε φαντάρους και πολίτες εκ των οποίων 38% νοσηλεύθηκαν (17% σε ΜΕΝ) και 5% πέθαναν
- **Αντισώματα** κατά του ορότυπου 7 παρέχουν κάποια διασταυρούμενη προστασία για τον 14

Hoke CH Jr, et al MSMR 2012; 19:2.

Radin JM, et al. Clin Infect Dis 2014; 59:962.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC).MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2007; 56:1181

Κλινική Παρουσίαση Λοίμωξης από Αδενοϊό

- Εξαρτάται από την ηλικία, το αμυντικό σύστημα, τον ορότυπο
 - Σοβαρή λοίμωξη: ορότυποι 7, 5, 21 και 14
 - Αναπνευστικό: ορότυποι 1, 2, 3, 5, 7
 - Πεπτικό: 40, 41
 - Αιμορραγική κυστίτιδα σε παιδιά: 11, 21
 - Επιδημική κερατοεπιπεφυκίτιδα: 8, 9, 37
 - Οξεία επιπεφυκίτιδα: 3, 4, 11
 - 1^ο έτος ζωής: 1, 2, 5 και 6
 - Σχολική ηλικία: 3, 7, 14
 - Ενήλικοι: 4, 8, 19
 - Μεταμοσχεύσεις: 34, 35

Οξύ Αναπνευστικό Νόσημα

- Μπορεί να εμφανιστεί σε νέους, ειδικά κάτω από συνθήκες κόπωσης και συγχρωτισμού (π.χ. σε στρατόπεδα)
- Πυρετός, φαρυγγίτιδα, βήχας, βραχνάδα, επιπεφυκίτιδα
- Πνευμονίτιδα μπορεί να εκδηλωθεί και να οδηγήσει σε θάνατο
- Επιδημίες οξείας αναπνευστικής νόσου: ορότυποι 4 και 3, 7, 11, 14, 21.
- Ο ορότυπος 4 μπορεί να προσβάλει φυσιολογικούς ενήλικες

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2007; 56:1181

Vento TJ, et al. J Infect Dis 2011; 203:1388

Louie JK, et al. Clin Infect Dis 2008; 46:421.

Οι Αδενοϊοί στο Αναπνευστικό

- **Εμπύρετο νόσημα του αναπνευστικού**
Συχνό αίτιο στα παιδιά (ορότυποι 1-7)
 - Συνήθης διάρκεια πυρετού 5 – 7 ημέρες
 - Επιμονή συμπτωμάτων έως 2 εβδομάδες
 - Βακτηριακές επιλοιώξεις μπορεί να συμβούν
- **Συνάχι**
- **Μέση Ωτίτιδα** — Συχνή εκδήλωση σε παιδιά < 1 έτους. Ωστόσο, η παρουσία του αδενοϊού σπάνια αναζητείται
- **Βρογχίτιδα** — Σύνδρομο σαν κοκκύτη, βροχιολίτιδα ή/και εξάνθημα



Φαρυγγίτιδα - Αμυγδαλίτιδα

- Μπορεί να συνδυάζεται με **επιπεφυκίτιδα, λαρυγγοτραχειίτιδα, βρογχίτιδα** ή και **πνευμονία**
- Πυρετός, ναυτία, κεφαλαλγία, μυαλγία, κοιλιακό άλγος
- Διαφοροδιάγνωση από στρεπτοκοκκικής αιτιολογίας φαρυγγοαμυγδαλίτιδα
- **Οι αδενοϊοί είναι από τα συχνότερα αίτια αμυγδαλίτιδας σε μικρά παιδιά**



Πνευμονία

- Από παιδιά με πνευμονία, ορότυποι : 1, 2, 3, 4, 5, 7, 14, 21, και 35
- **Σοβαρή πνευμονία με επιπλοκές:** Οροομάδα Β- ορότυποι 3, 7, 14,
- **Oregon 2014 – Αδενοϊός 7** προκάλεσε σοβαρό αναπνευστικό πρόβλημα στην κοινότητα
 - 198 προσβλήθηκαν, 136 (69 %) νοσηλεύθηκαν, 18% χρειάστηκαν μηχανικό αερισμό, 5 πέθαναν
 - 2638 νοσηλευόμενα παιδιά με πνευμονία: 15% απομονώθηκε αδενοϊός
 - Ο αδενοϊός δεν ήταν το αίτιο της πνευμονίας σε όλα τα παιδιά που απομονώθηκε, ιδιαίτερα στα ≥ 2 ετών

Pacini DL, et al. J Infect Dis 1987; 156:920.

Dominguez O, et al. Pediatr Infect Dis J 2005; 24:733.

Sarkkinen H, et al. J Infect Dis 1985; 151:444.

Εξωπνευμονικές επιπλοκές

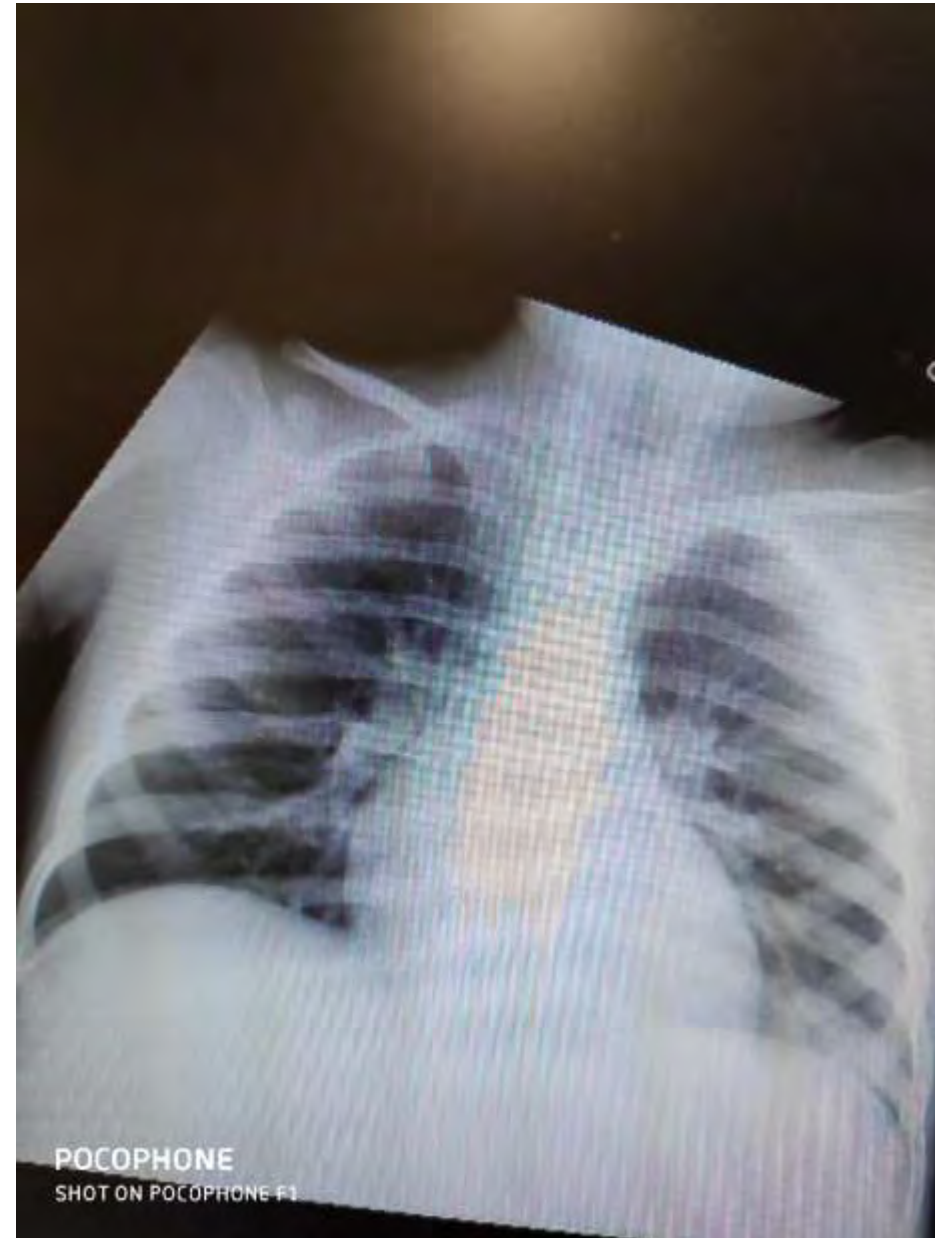
- Η πνευμονία είναι σοβαρότερη στα βρέφη από όσο στα παιδιά και μπορεί να συνοδεύεται από λήθαργο, διάρροια και εμέτους
- **Επί πνευμονίας, οι επιπλοκές περιλαμβάνουν:**
μηνιγγοεγκεφαλίτιδα, ηπατίτιδα, μυοκαρδίτιδα, νεφρίτιδα, ουδετεροπενία και διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη

Similä S, et al. Acta Paediatr Scand 1970; 59:310.
Wadell G, et al. Am J Epidemiol 1980; 112:619

Πνευμονία από αδενοϊό

- **Εικόνα ιογενούς πνευμονίας:** συνήθως διάχυτη-αμφοτερόπλευρη
- **Νεκρωτική βρογχίτιδα, βρογχιολίτιδα, πνευμονία:** διήθηση μονοπύρηνων κυττάρων, υαλώδεις μεμβράνες και νέκρωση ιστών
- **Πρόοδος μοριακών τεχνικών διάγνωσης:** αναγνώριση και διαφοροδιάγνωση πνευμονίας από αδενοϊό σε ανοσοεπαρκή & ανοσοανεπαρκή άτομα

Άτυπη πνευμονία από αδενοϊό σε κορίτσι 3,5 ετών.
Νοσηλεύθηκε στην Παιδιατρική Metropolitan 1 – 4
Μαρτίου 2019



Άτυπη Πνευμονία από Αδενοϊό σε παιδί 4 ετών

Νοσηλεύθηκε στην Παιδιατρική Metropolitan
15 – 19 Φεβρουαρίου 2019

- **Νεογέννητα και βρέφη με υποκείμενη νόσο** κινδυνεύουν από θανατηφόρο πνευμονία από αδενοϊό
- **Ο πνευμονιόκοκκος** συχνά επιπλέκει τις ιογενείς πνευμονίες
- **Επιπλοκές σε μικρά παιδιά:** βρογχεκτασία και αποφρακτική βρογχιολίτιδα σε συχνότητα μεγαλύτερη από άλλους ιούς



Οφθαλμοί

- **Φαρυγγοεπιπεφυκτιδικός πυρετός:**
(κλασικό αδενοϊικό σύνδρομο)
- Περιλαμβάνει καλοήθη θυλακική επιπεφυκίτιδα μαζί με εμπύρετη φαρυγγίτιδα και τραχηλική αδενίτιδα
- Το σύνδρομο παρουσιάζεται σε θερινές κατασκηνώσεις σε συνδυασμό με πισίνες
- Οι **αδενοϊοί Β**, ορότυποι **3** και **7**, είναι τα πιο συχνά, έχουν περιγραφεί και από τα είδη Β, C, D και E



Επιδημική κερατοεπιπεφυκίτιδα (ΕΚΕ)

- **Σοβαρότερη**, ορομάδα D- οροτύποι 8, 19, και 37 :
 - Αμφοτερόπλευρη επιπεφυκίτιδα
 - Προωτιαία αδενίτιδα
 - Οδηγεί σε ανάπτυξη **επώδυνης θόλωσης του κερατοειδούς**
- Η νόσος αυτοπεριορίζεται
 - Σπάνια οδηγεί σε μόνιμη βλάβη του κερατοειδούς
 - Μπορεί να παραταθεί έως 4 εβδομάδες
 - Προκαλεί σοβαρό πόνο, θολή όραση και αδυναμία εργασίας
- Μετάδοση στα ιατρεία και νοσοκομεία από χέρια οφθαλμιάτρου, μολυσμένα όργανα ή οφθαλμικές σταγόνες
- Ορότυπος 8 : προκάλεσε επιδημία σε ΜΕΝ, νεογέννητα, προσωπικό, γονείς και συγγενείς. Χέρια του προσωπικού έφεραν τον ιό



Birenbaum E, et al. Arch Dis Child 1993; 68:610.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC).MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2013; 62:637.

Massey J, et al. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2016; 65:382.

Azar MJ,et al. Am J Ophthalmol 1996; 121:711.

Γαστρεντερικό – Διαρροϊκό Σύνδρομο

- **Μικρά παιδιά:** 5 με 10% των διαρροϊκών συνδρόμων από ορομάδα F, ορότυποι 40, 41 (31 σπανιότερα)
- Άλλοι ορότυποι δεν έχουν τεκμηριωμένα αποτελέσει αίτιο γαστρεντερίτιδας, αλλά έχουν συσχετιστεί με μεσεντέρια λεμφαδενίτιδα
- **Βρέφη:** προκαλείται διάρροια για 8 – 12 ημέρες
- Ο ιός ανιχνεύεται και μετά την ίαση επί μήνες
 - Και σε βρέφη νοσηλευόμενα στον ίδιο χώρο χωρίς συμπτώματα
 - Ανεύρεση του ιού δεν είναι πάντα διαγνωστική
- **Εντερικοί αδενοϊοί** οδηγούν σε ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις

Ουροποιογεννητικό

- **Οξεία αιμορραγική κυστίτιδα σε παιδιά:** Ορομάδα B- ορότυποι 11 και 21 έχουν ενοχοποιηθεί
 - Είναι αυτοϊάσιμο νόσημα, συχνότερο στα αγόρια και δεν συνοδεύεται από πυρετό ή υπέρταση
- **Ενδιαφέρον:** διαφοροδιάγνωση από άλλα νοσήματα των νεφρών (σπειραματονεφρίτιδα)
- **Ενήλικες:** ορομάδα D- ορότυποι 19 και 37 έχουν ενοχοποιηθεί για ουρηθρίτιδα
- **Ανοσοκατεσταλμένοι:** οι αδενοϊοί B- ορότυποι 11, 34, και 35 προκαλούν αιμορραγική κυστίτιδα και νεφρίτιδα

Mufson MA, Belshe RB. J Urol 1976; 115:191.

Harnett GB, et al. Med J Aust 1984; 141:337.

Swenson PD, et al. J Clin Microbiol 1995; 33:2728.

Ito M, et al. Hum Pathol 1991; 22:1225.

Νευρικό Σύστημα

- Σποραδικά έχουν αναφερθεί μηνιγγίτιδα και εγκεφαλίτιδα σε παιδιά με λοίμωξη από αδενοϊό
- Η εμπλοκή του νευρικού μπορεί να είναι **πρωταρχική εκδήλωση** ή **επιπλοκή σοβαρής πνευμονίας**, ειδικά αν πρόκειται για αδενοϊό B-ορότυπο 7

Ηπατίτιδα

- Είναι τεκμηριωμένη επιπλοκή σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα
- Συχνότερη ορομάδα C- ορότυπος 5
- Η ηπατίτιδα από αδενοϊό αποτελεί ιδιαίτερο πρόβλημα σε παιδιά που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση ήπατος, όπου συχνά είναι θανατηφόρος
- Μελέτη 89 περιπτώσεων ηπατίτιδας από αδενοϊό :
 - 48% σε δέκτες ηπατικού μοσχεύματος
 - 21% σε δέκτες μεταμόσχευσης αιμοποιητικών κυττάρων

Διάχυτη διεισδυτική λοίμωξη από αδενοϊό

- **Παιδιά:** ανοσοκατεσταλμένα και σπανιότερα ανοσοεπαρκή
- **Ενήλικες:** όταν έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση μυελού ή συμπαγών οργάνων
- **Ο ελεύθερος αδενοϊός μπορεί να προσβάλει σχεδόν κάθε όργανο** (πνευμονία, κολίτιδα, ηπατίτιδα, νεφρίτιδα και εγκεφαλίτιδα)
- Ανασκόπηση: 440 παιδιά με λοίμωξη από αδενοϊό
 - 2,5% εμφάνισαν διάχυτη λοίμωξη
 - 54% ήταν ανοσοκατεσταλμένα
 - 73% θνητότητα (83% ήταν ανοσοκατεσταλμένα)

Μυοκαρδίτιδα

- Σε δύο σειρές μελέτης της μυοκαρδίτιδας στα παιδιά, οι αδενοϊοί ήταν η συχνότερη αιτία ιογενούς μυοκαρδίτιδας, σε 60% των διαγνώσεων με PCR
- **Άλλα νοσήματα**
 - Μυοσίτιδα συνοδευόμενη από ραβδομύλυση
 - Αρθρίτιδα : Λιγότερες από 10 περιπτώσεις έχουν περιγραφεί

Bowles NE, et al. J Am Coll Cardiol 2003; 42:466.

Wright J, et al. JAMA 1979; 241:2420.

Meshkinpour H, Vaziri ND. West J Med 1982; 137:130.

Λοιμώξεις σε ανοσοκατεσταλμένους

Αναδρομική νοσοκομειακή μελέτη σε παιδιά με μεταμόσχευση

- Διάμεσος χρόνος λοίμωξης από μεταμόσχευση: **1,6 μήνες**
- Όλοι οι θάνατοι αφορούσαν παιδιά με μεταμόσχευση μυελού
- Έχει περιγραφεί ποικιλία συνδρόμων
- Πρόβλημα: η ενδογενής επαναδραστηριοποίηση του ιού και η εμμένουσα λοίμωξη
- Σε **Δέκτες Μεταμόσχευσης** : Όλο το φάσμα των λοιμώξεων από αδενοϊούς

Νεογέννητα - AIDS

- **Νεογέννητα:**
- Όταν η λοίμωξη είναι γενικευμένη: συνήθως ήταν θανατηφόρος
- Παρουσίαζαν προβλήματα από το αναπνευστικό και ασταθή θερμοκρασία σώματος
- Όταν τα σημεία ήταν εντοπισμένα, όλα επιβίωσαν
- **Ασθενείς με HIV λοίμωξη:** Επικρατούσα ορομάδα B, ορότυποι 11, 34, και 35. Από τα κόπρανα επικρατούσε η D, ορότυποι 43 με 49 και 51

Ronchi A, et al. J Pediatr 2014; 164:529.
Horwitz MS, et al. Ann N Y Acad Sci 1984; 437:161.
Hierholzer JC, et al. J Infect Dis 1988; 158:804.
De Jong JC, et al. Clin Microbiol 1999; 37:3940.

Πιθανή συσχέτιση με την παχυσαρκία

- Ζώα υπό λοίμωξη με **ομάδα D- ορότυπο 36** παρουσιάζουν αυξημένο σωματικό βάρος
- Σε πολλές μελέτες με ανθρώπους διαπιστώθηκε το ίδιο φαινόμενο με τον ίδιο ιό, όχι όμως σε όλες
- Πιθανές εξηγήσεις:
 1. Υπάρχει συσχέτιση
 2. Η ευπάθεια στον ιό οφείλεται στην παχυσαρκία
 3. Παρουσία αστάθμητων παραμέτρων

Ponterio E, Gnessi L. *Viruses* 2015; 7:3719.

Xu MY, et al. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94:e2357.

Shang Q, et al. *Obesity (Silver Spring)* 2014; 22:895.

Voss JD, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:E1708

Λήψη δειγμάτων ανίχνευσης του ιού

- Τα δείγματα πρέπει να λαμβάνονται από το προσβεβλημένο όργανο
- Μεγάλη αποβολή ιών:
 - Λαιμός: 1-3 ημέρες
 - Λαιμός, κόπρανα, οφθαλμός σε φαρυγγοεπιπεφυκτιδικό πυρετό: 3-5 ημέρες
 - Οφθαλμός σε κερατοεπιπεφυκίτιδα: 2 εβδομάδες
 - Λαιμός και κόπρανα σε παιδιά με λοίμωξη αναπνευστικού: 3-6 εβδομάδες
 - Ούρα, λαιμός και κόπρανα σε ανοσοκατεσταλμένους: 2 – 12 μήνες

Διαγνωστικός Έλεγχος

Συχνότερα χρησιμοποιούμενος

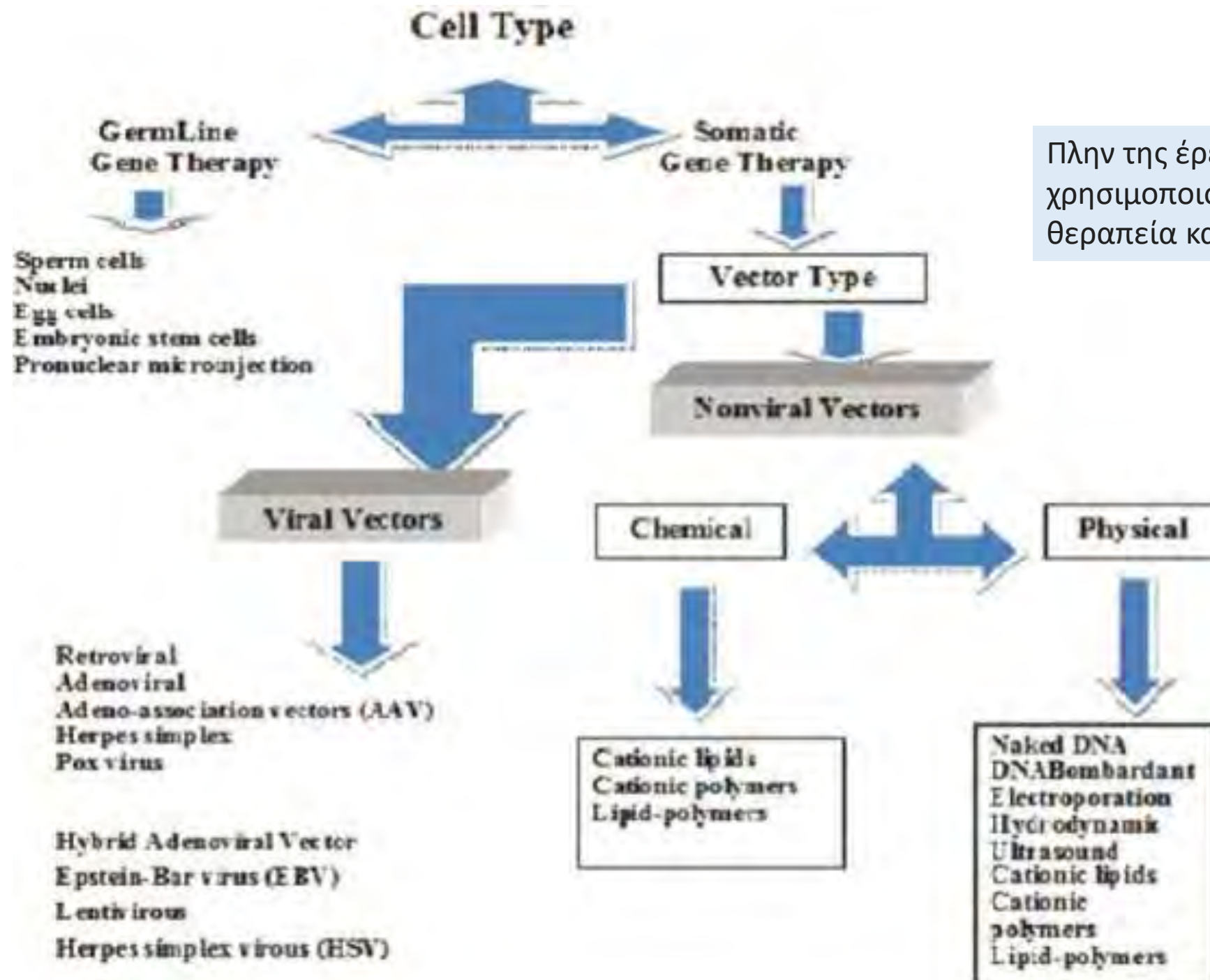
- Ανίχνευση του ιού σε κυτταροκαλλιέργειες
- Ανίχνευση ειδικών αντιγόνων των αδενοϊών
- Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR)
- Ορολογικές εξετάσεις
- Ηλεκτρονική μικροσκόπηση
- ELISA
- Latex agglutination
- Η τυποποίηση των αδενοϊών πραγματοποιείται συνήθως με αιμοσυγκολλητικές μεθόδους ή με αδρανοποίηση μέσω ειδικών αντιορών

Θεραπεία λοίμωξης από αδενοϊό

- Οι περισσότερες λοιμώξεις είναι αυτοϊάσιμες, θεραπεία μόνο υποστηρικτική
- Σε σοβαρές λοιμώξεις (νεογέννητα, ανοσοκατεσταλμένοι) δοκιμάζονται τα αντικά
- **Cidofovir**: βοηθάει ,αλλά είναι νεφροτοξικό
- **Brincidofovir**: λιπιδιωμένος εστέρας του cidofovir, λιγότερο νεφροτοξικός, δοκιμάζεται
- **Ganciclovir**: περιορισμένη δράση κατά του αδενοϊού
- **Ανοσοθεραπεία: Η υπογαμμασφαιριναιμία έχει συνδεθεί με σοβαρή λοίμωξη από αδενοϊό**
 - Ενδοφλέβια χορήγηση γ-σφαιρίνης στις περιπτώσεις αυτές έχει βελτιώσει την έκβαση
- Η εξαρτώμενη από τα T κύτταρα ανοσία είναι κριτικής σημασίας στην έκβαση λοίμωξης από αδενοϊούς μετά από μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων

Ιοί μεταφορείς (Viral vectors)

- Χρησιμοποιούνται από μοριακούς βιολόγους για μεταφορά γενετικού υλικού εντός κυττάρων
- Γίνεται in vivo σε ζωντανό οργανισμό ή in vitro σε κυτταροκαλλιέργεια
- Οι ιοί διαθέτουν μοριακούς μηχανισμούς για μεταφορά του δικού τους γονιδιώματος στα κύτταρα που προσβάλλουν
- Η μεταφορά γονιδίων ή άλλου γενετικού υλικού μέσω φορέα, ονομάζεται μεταγωγή (transduction) και τα κύτταρα δέκτες, μετασχηματισμένα (transduced)
- Στη δεκαετία του 1970: Paul Berg χρησιμοποίησε τροποποιημένο ιό SV40 που περιείχε DNA από τον βακτηριοφάγο λ για να μολύνει κυτταροκαλλιέργεια νεφρού πιθήκου



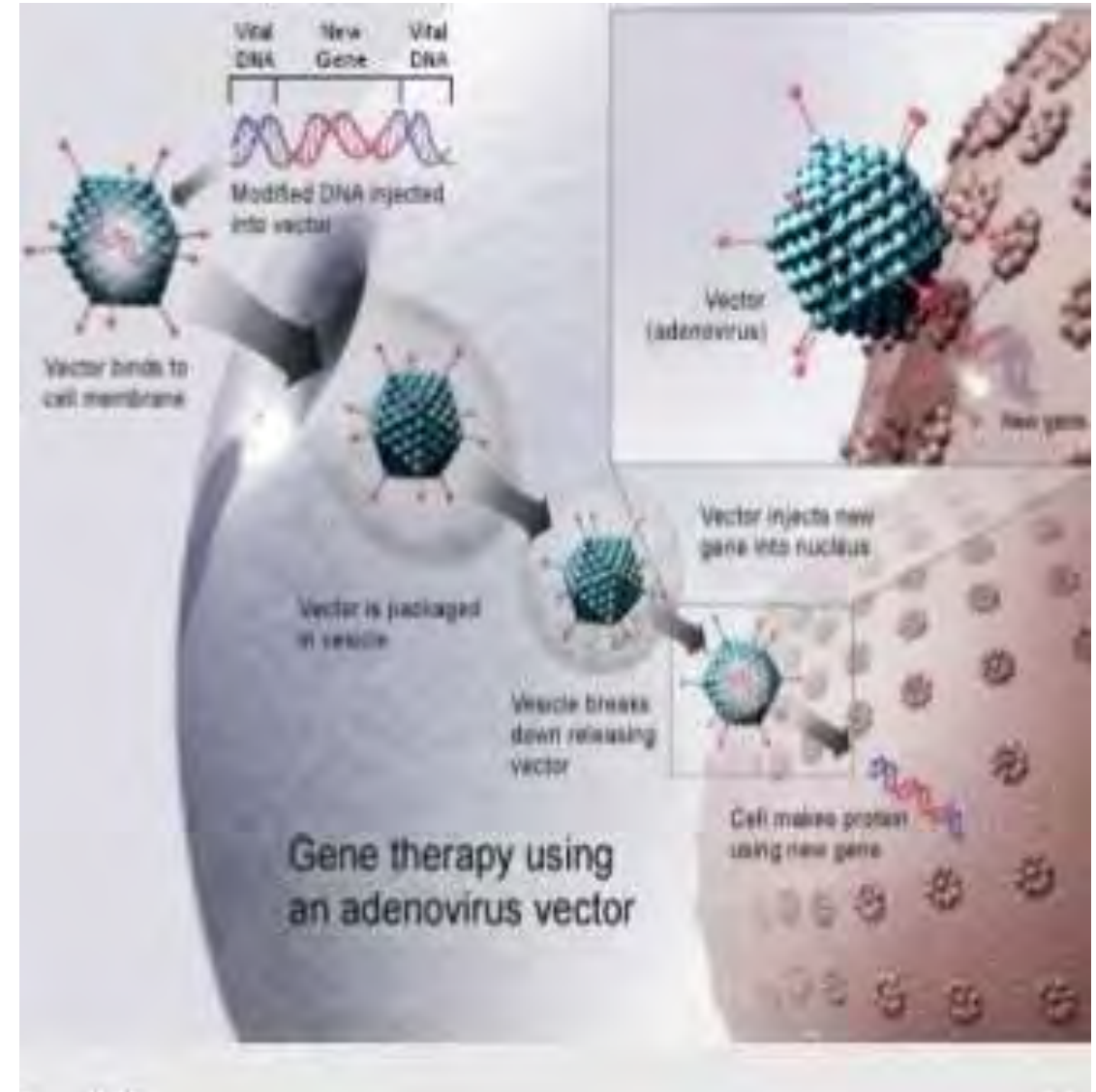
Πλην της έρευνας, οι ιοί μεταφορείς χρησιμοποιούνται για γονιδιακή θεραπεία και ανάπτυξη εμβολίων

Ιδιότητες των ιών μεταφορέων

- **Ασφάλεια:** Αν οι ιοί-φορείς είναι παθογόνοι, διαγράφεται μέρος του ιικού γονιδιώματος, κρίσιμο για την αναπαραγωγή του
 - Τέτοιος ιός μπορεί να προσβάλλει τα κύτταρα, αλλά θα απαιτηθεί βοηθητικός ιός για να παράσχει τις πρωτεΐνες που λείπουν για την αναπαραγωγή του
- **Χαμηλή τοξικότητα:** Ο ιός θα πρέπει να προκαλεί ελάχιστονες επιδράσεις στη φυσιολογία των κυττάρων που προσβάλλει
- **Σταθερότητα:** Οι γενετικά ασταθείς ιοί αποκλείονται
- **Εξειδίκευση στον τύπο κυττάρων που προσβάλλει:** Οι περισσότεροι προσβάλλουν μεγάλο εύρος κυτταρικών τύπων
 - Μερικές φορές προτιμάται το αντίθετο (τροποποίηση του ιικού υποδοχέα, ώστε να στοχεύει συγκεκριμένο είδος κυττάρου=pseudotyped)
- **Ταυτοποίηση:** Στον ιό φορέα τοποθετούνται γονίδια που βοηθούν την ταυτοποίηση των κυττάρων που τα προσλαμβάνουν
 - Τα γονίδια αυτά ονομάζονται δείκτες (markers) π.χ. οι δείκτες αντοχής στα αντιβιοτικά

Οι αδενοϊοί ως φορείς στη γονιδιακή θεραπεία

- Νέο γονίδιο εισάγεται στον αδενοϊό- μεταφορέα
- Ο αδενοϊός χρησιμοποιείται για να εισάγει το τροποποιημένο DNA στο κύτταρο του ανθρώπου
- Αν η προσπάθεια είναι επιτυχής, το νέο γονίδιο θα προκαλέσει παραγωγή λειτουργικής πρωτεΐνης



Ρόλος των αδενοϊών ως φορέων στον εμβολιασμό και στη γονιδιακή θεραπεία

- Οι αδενοϊοί μπορούν να προσβάλλουν κύτταρα, τόσο σε φάση πολλαπλασιασμού, όσο και σε φάση ηρεμίας
- Έτσι, διαθέτουν την ιδιότητα στόχευσης ποικιλίας κυτταρικών σειρών διαφορετικών ιστών, αλλά και νοσούντων κυτταρικών σειρών

Δυνατότητες που παρέχονται από τον αδενοϊό

- **Αδρανοποίηση του ιού:** Στον ιό είναι δυνατή η μηχανική αφαίρεση της ικανότητας αναπαραγωγής με την αφαίρεση ουσιαστικών γονιδίων
- **Φορέας υλικού:** συγκεκριμένα γονίδια μπορούν να εισαχθούν στον ιό
 - Στόχος: διόρθωση μεταβολικών, ενζυματικών ή συνθετικών διαταραχών του ξενιστή
- **Αντικαρκινική χημειοθεραπεία:** Αυτοκτονικά γονιδιακά συστήματα που μετατρέπουν μη τοξικά προφάρμακα σε δραστικά χημειοθεραπευτικά έχουν χορηγηθεί μέσω αδενοϊικών φορέων απευθείας σε καρκινικά κύτταρα
- **Εμβόλια:** η μεγαλύτερη πρόκληση στην μέσω ιών γονιδιακή θεραπεία, είναι η ανοσοποίηση κατά αυτού του ιδίου ιού-φορέα

Ανακοπή του κύκλου αναδιπλασιασμού κατά την ογκογένεση σε τρωκτικά

- Κατά τη διάρκεια της ογκογένεσης, ο κύκλος αναδιπλασιασμού ανακόπτεται από το αδενοϊικό DNA που ενσωματώνεται στο DNA του κυττάρου του ξενιστή
- Ακολούθως, ο αδενοϊός παράγει ισχυρές πρωτεΐνες E1A που διατηρούν στη ζωή τα πρωτεύοντα κύτταρα των τρωκτικών, μεταβάλλοντας την κυτταρική μεταγραφή, οδηγώντας τελικά σε απορρύθμιση της απόπτωσης και κακοήθους μετασχηματισμού

Τι παρέχει κάθε ιός για να είναι χρήσιμος σαν φορέας

- Retroviruses: Περιέχουν αντίστροφη μεταγραφάση (Reverse transcriptase)
- Lentiviruses: Ικανότητα να ενσωματώνονται στο γονιδίωμα των μη διαιρούμενων κυττάρων
- Adenovirus- μειονεκτήματα:
 - Το αδενοϊικό DNA δεν ενσωματώνεται στο γονιδίωμα και δεν αναδιπλασιάζεται κατά τη διάρκεια της κυτταρικής διαίρεσης
 - Οι άνθρωποι έχουν εξουδετερωτικά αντισώματα
 - Διερευνώνται αδενοϊοί που δεν προσβάλλουν τον άνθρωπο
- Adeno-associated viruses:
 - Άγνωστο αν προκαλεί νόσο
 - Προκαλεί ήπια ανοσοαπόκριση
 - Μολύνει διαιρούμενα και μη κύτταρα
 - Ενσωματώνει το γονιδίωμά του σε αυτό του κυττάρου ξενιστή.
 - Μπορεί να φέρει μόνο 5kb, σημαντικά μικρότερη χωρητικότητα