



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost

INVESTICE  
DO ROZVOJE  
VZDĚLÁVÁNÍ

# The cell biology of rabies virus: using stealth to reach the brain

Matthias J. Schnell, James P. McGettigan,  
Christoph Wirblich,  
Amy Papaneri

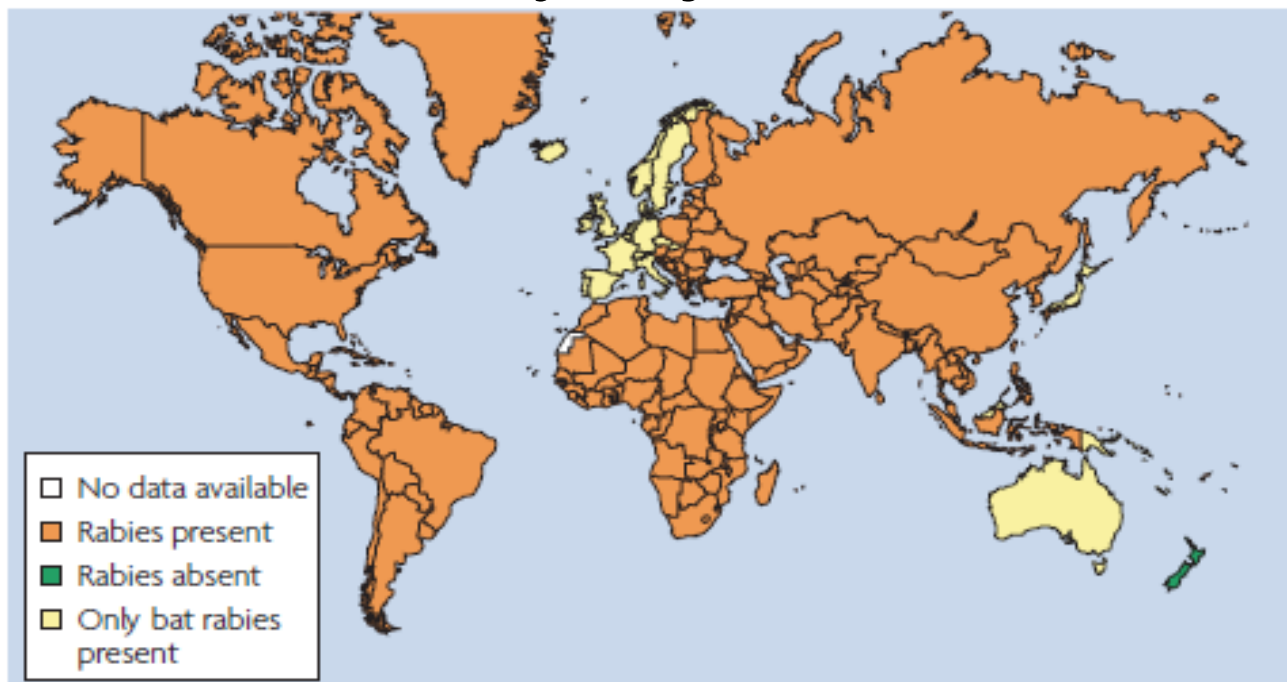
Nikola Skoupá, Kristýna Kolaříková, Agáta Kubíčková

# Historie

- 1802 – George Zinke – vzteklina může být přenosná ze slin vzteklého psa na psa zdravého a tak způsobit nemoc
- Pierre – Victor Galtier – prokázal přenos vztekliny z jednoho zvířecího druhu na jiný
- 1885 – Luis Pasteur – vyvinul první vakcínu proti vzteclině (z míchy nakažených králíků)

# Statistiky

- Rok 2007 – 40 000 – 70 000 mrtvých/rok
- 40 % infikovaných jsou děti

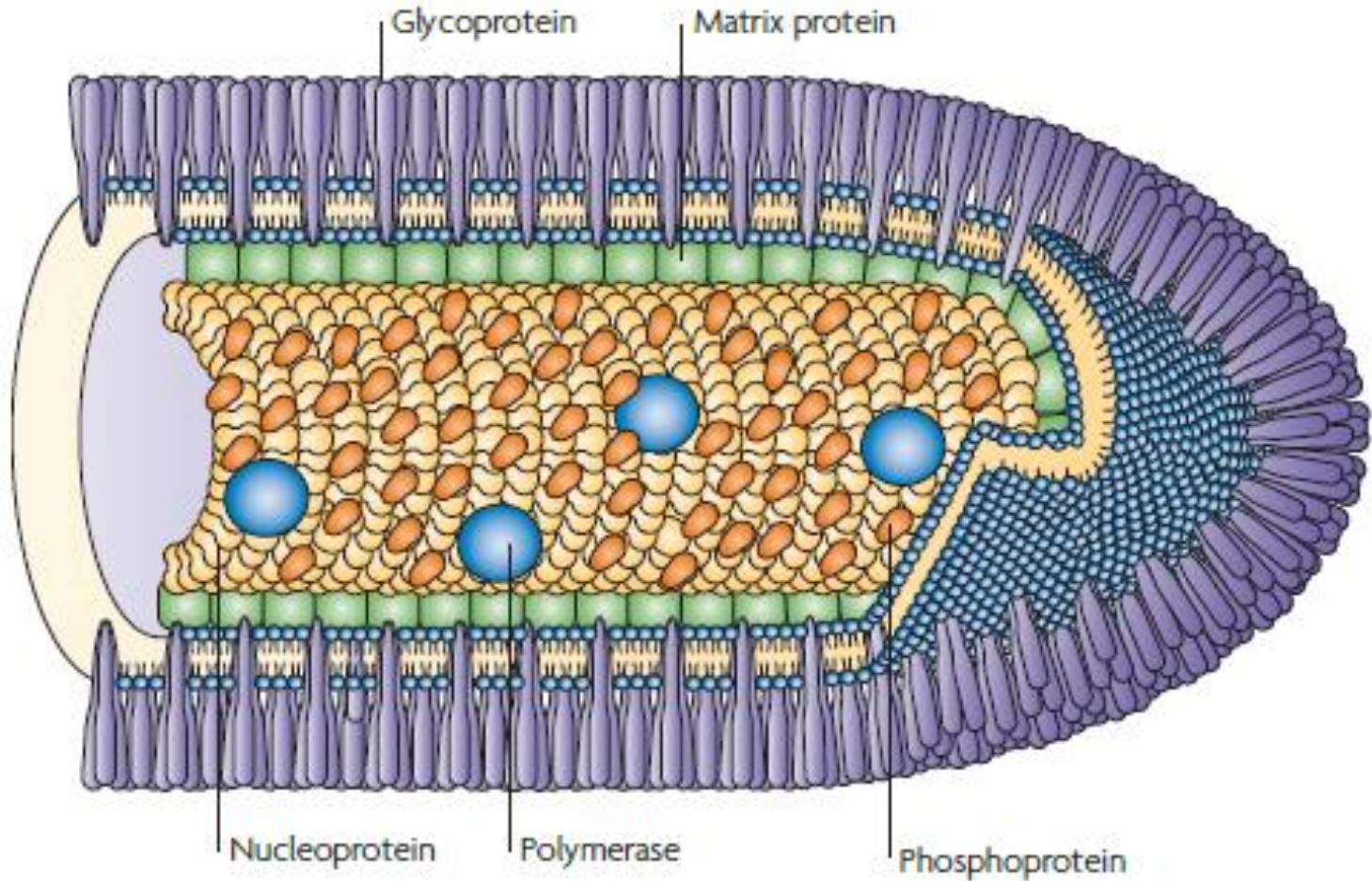


Zdroj: The cell biology of rabies virus:  
using stealth to reach the brain, Nature (8): 53

# Virus vztekliny - struktura

- Rod *Lyssavirus*, rodina *Rhabdoviridae*
- Neurotropní virus
- Malá negativně polarizovaná jednovláknová RNA o velikosti 12 kb, kóduje 5 proteinů
- RNP
- Polymerázový komplex (PC) – fosfoprotein + polymeráza
- Glykoprotein + matrixový protein





Zdroj: The cell biology of rabies virus:  
using stealth to reach the brain, Nature (8): 55

# Klinické projevy

- U člověka – 2 formy – zuřivá (klasická) x tichá (paralytická)
- Zuřivá forma: u 80% infikovaných; křeče svalů, nemožnost polykat (hydrofobie), halucinace, deprese, u zvířat extrémní agrese
- Tichá forma: u 20% infikovaných; slabost, paralýza
- U obou případů se člověk dožívá max. 7 dní

# Životní cyklus

- 3 fáze
- 1. fáze: vazba virové částice na receptor hostitelské buňky, vstup do hostitelské buňky endocytózou, fúze virové a endozomální membrány a uvolnění virového genomu do cytoplazmy
- 2. fáze: zahrnuje transkripci, replikaci a syntézu proteinů
- 3. fáze: sestavení viru, transport do místa pučení, uvolnění zralého viru

# Receptory

- Vazby na receptor hostitelské buňky se účastní glykoprotein
- Není zcela jasné jaké receptory se účastní této vazby
- nAChR, NCAM, p57NTR
- Další kandidáti: karbohydráty, lipidy, gangliosidy



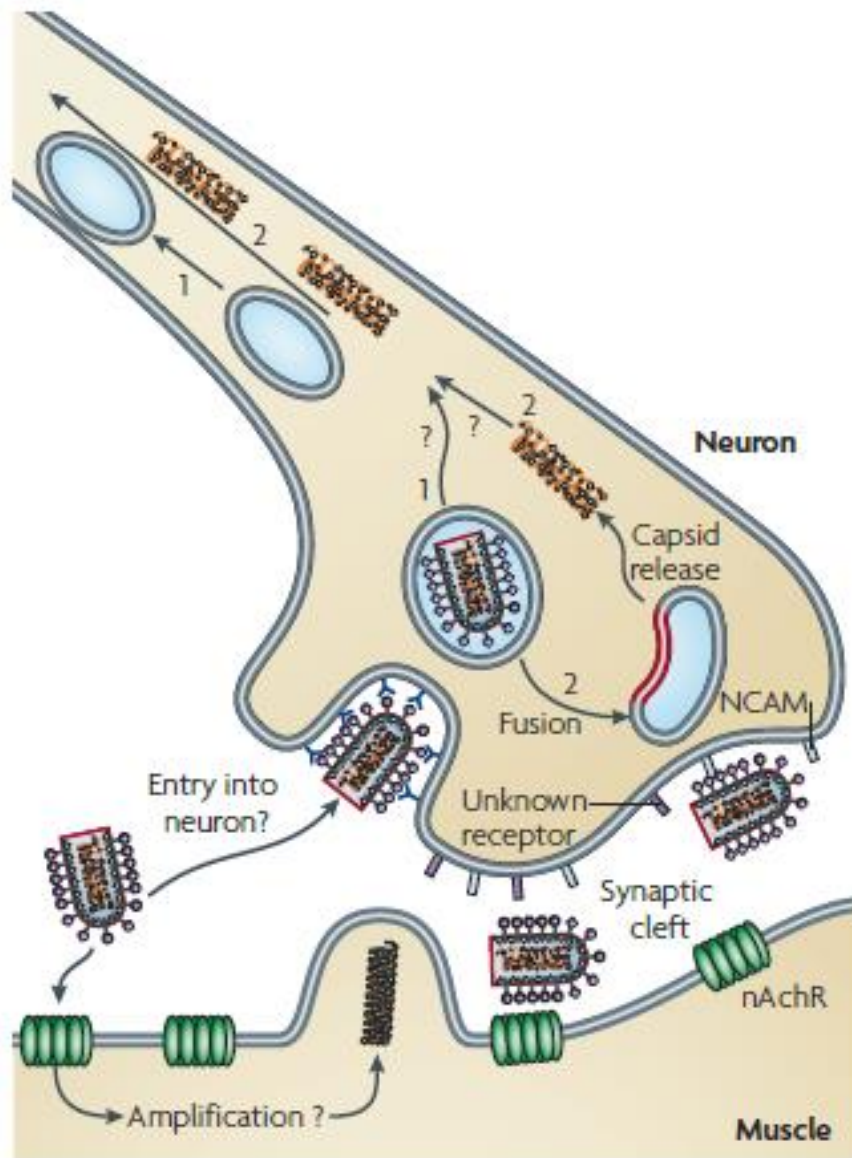
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost

INVESTICE  
DO ROZVOJE  
VZDĚLÁVÁNÍ





Zdroj: The cell biology of rabies virus:  
using stealth to reach the brain, Nature (8): 57

# Intracelulární transport viru

- Interakce fosfoproteinu a dyneinu
- Transport prostřednictvím endozomálního váčku, pro vstup do vezikuly důležitý glykoprotein – určuje směr a hnací sílu transportu
- Různé kmeny viru vztekliny = různé receptory



evropský  
sociální  
fond v ČR



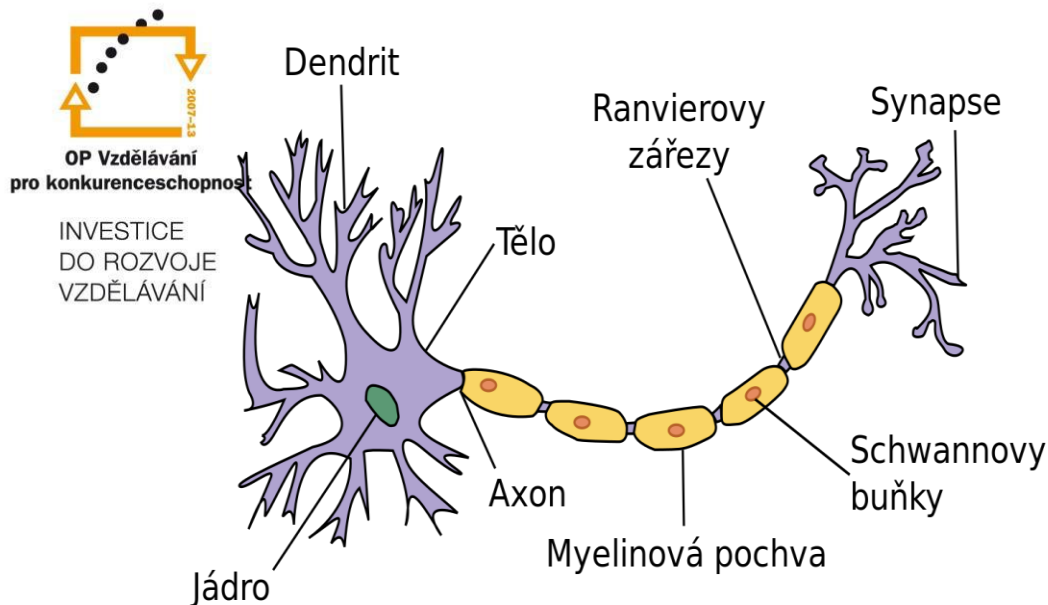
EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

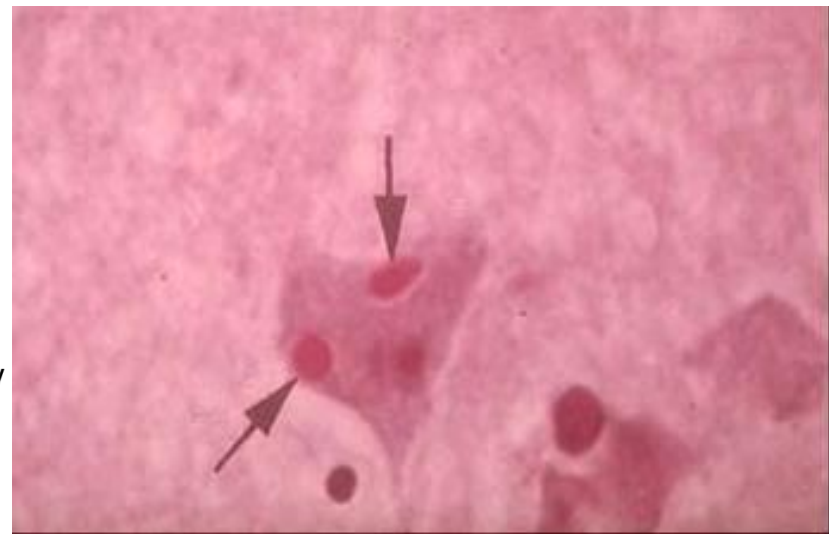
# Replikace, transkripce, proteinová exprese

## V tělech neuronů, v Negriho tělíscích



OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost

INVESTICE  
DO ROZVOJE  
VZDĚLÁVÁNÍ

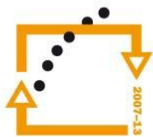


Zdroj:  
<http://training.seer.cancer.gov/anatomy/neurons/tissue.html>

Zdroj: <http://pixgood.com/negri-bodies.html>



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



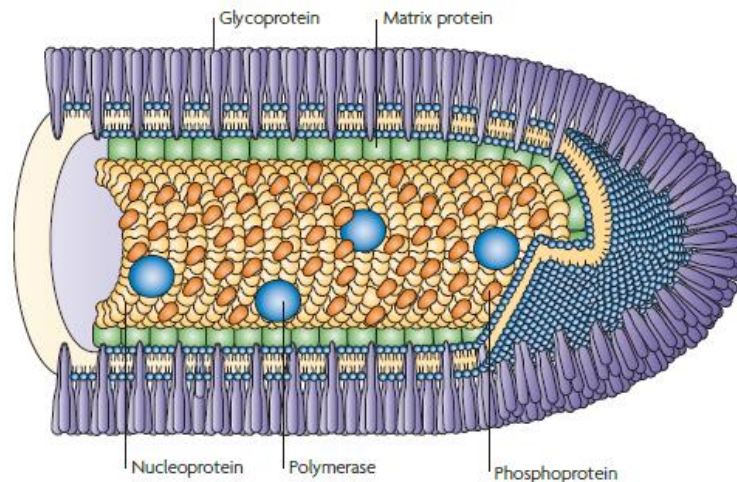
OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost

INVESTICE  
DO ROZVOJE  
VZDĚLÁVÁNÍ

- Negriho tělíska obsahují HSP70 a ubikvitinylované proteiny – funkční struktury replikace
- Používány jako diagnostický marker
- Tvorba Negriho tělísek závisí na receptoru TLR3, který ovlivňuje jejich umístění v buňce

- Transkripce RNA vlákna začíná na 3' konci → vznik krátké leRNA, poté syntéza čepičky a poly(A) konce mRNA
- Model start – stop: Polymerázový komplex zastaví transkripci na signální sekvenci, přeskočí IGR oblasti, poté reiniciace transkripce
- Počet nukleotidů v IGR ovlivňuje výslednou mRNA

- Pokud je v buňce nasyntetizováno dostatečné množství proteinů, přepne se transkripce ve prospěch replikace
- Matrixový protein je důležitý faktor translace – inhibuje translaci mRNA



Zdroj: The cell biology of rabies virus:  
using stealth to reach the brain, Nature (8): 55





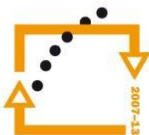
evropský  
sociální  
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



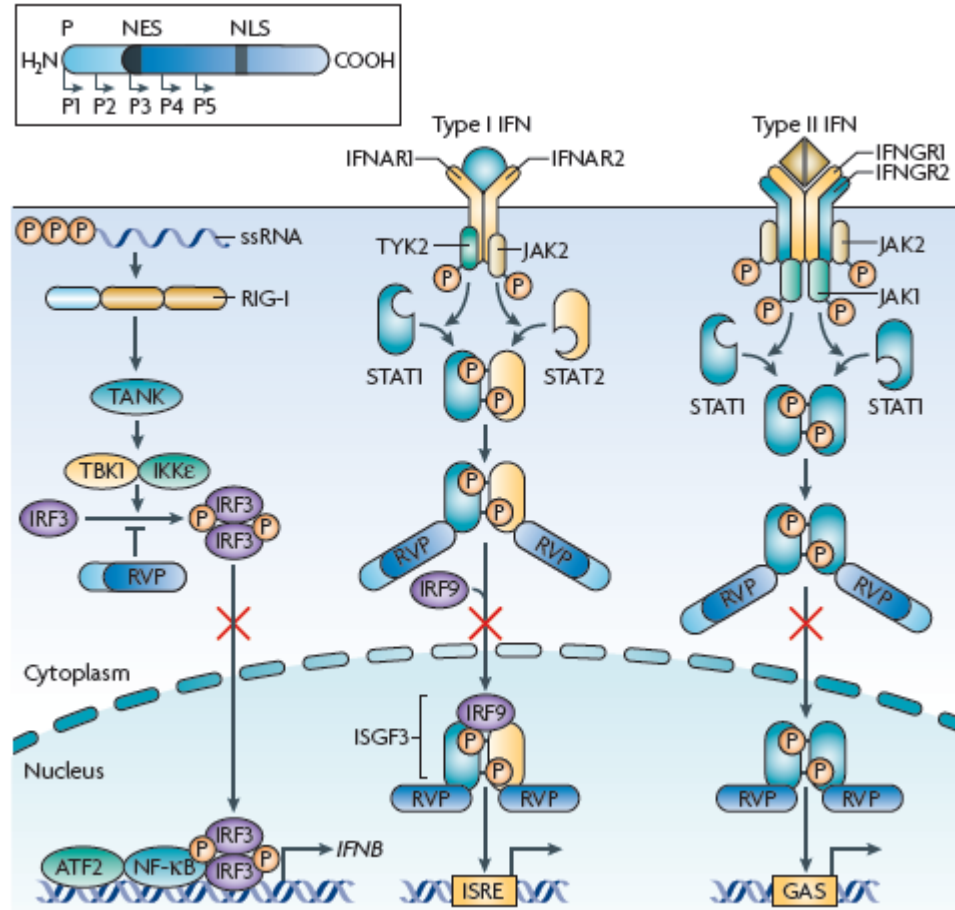
OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost

INVESTICE  
DO ROZVOJE  
VZDĚLÁVÁNÍ

# Skládání virionů a jejich uvolnění z hostitelské buňky

- Samosestavování kapsidy umožněno strukturou matrixových proteinů.
- Motivy bohaté na prolin + globulární doména sousedního matrixového proteinu + zabalovací motivy navázání na genom viru.
- Ribonukleoprotein obklopen cytoplazmatickou membránou - matrixové proteiny a glykoproteiny.

# Vrozená imunitní odpověď hostitelské buňky na infekci virem vztekliny



Zdroj: The cell biology of rabies virus:  
using stealth to reach the brain, Nature (8): 57



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost

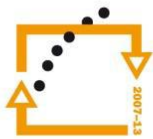
INVESTICE  
DO ROZVOJE  
VZDĚLÁVÁNÍ

# Způsobuje virus vztekliny apoptózu?

- Atenuované kmeny - ↑ glykoproteiny – apoptóza.
- Patogenní kmeny - proteiny ovlivňující homeostázu hostitelské buňky a fúzi synaptických vezikul – nezpůsobují apoptózu.



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost

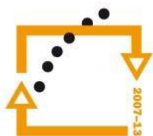
INVESTICE  
DO ROZVOJE  
VZDĚLÁVÁNÍ

# Má indukce syntázy NO vliv na patogenicitu viru vztekliny?

- Pravděpodobně indukce syntázy NO snižuje patogenicitu – permeabilizace hematoencefalické bariéry - usnadněn vstup imunitních buněk do mozku.



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



**OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost**

INVESTICE  
DO ROZVOJE  
VZDĚLÁVÁNÍ

# Závěr

- Díky poznatkům o interakcích mezi virem vztekliny a hostitelskou buňkou mohou být vyvinuty nové terapeutické přístupy.



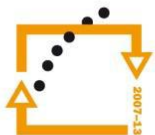
evropský  
sociální  
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



**OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost**

INVESTICE  
DO ROZVOJE  
VZDĚLÁVÁNÍ

# Děkujeme Vám za pozornost.