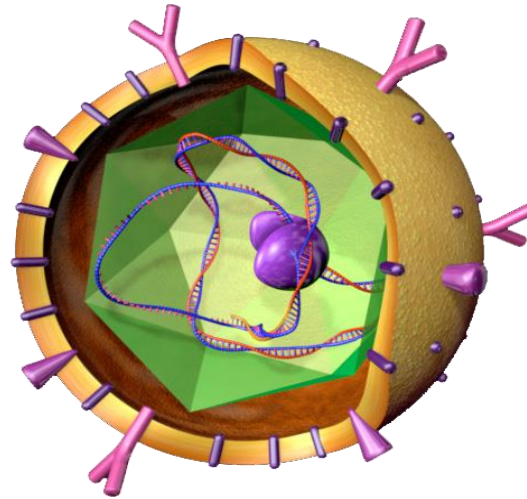


Các virus DNA



PGS. TS. *Cao Minh Nga*

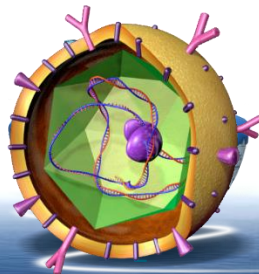
Khoa Y - ĐH Y Dược TP. HCM

Module “*Miễn Dịch – Đề Kháng – Ký Chủ*”



Mục tiêu bài học

1. Liệt kê 6 họ virus DNA gây bệnh ở người.
2. Nêu đặc điểm cấu trúc, kháng nguyên, bộ gen và tính chất vi sinh học của các virus DNA gây bệnh ở người.
3. Trình bày các yếu tố độc lực của virus DNA và vai trò của các yếu tố này trong cơ chế bệnh sinh.



Nội dung

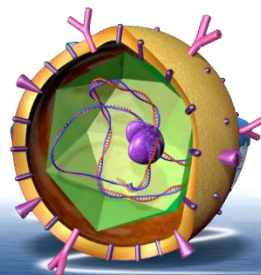
I. Mở đầu

II. Các virus DNA gây bệnh ở người

III. Đặc điểm cấu trúc, kháng nguyên, bộ gen và tính chất vi sinh học của virus DNA

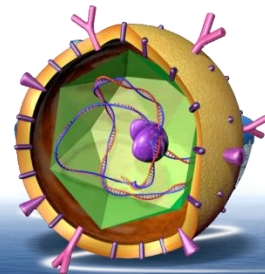
IV. Các yếu tố độc lực của virus DNA và vai trò trong cơ chế bệnh sinh

V. Kết luận



I. Mở đầu

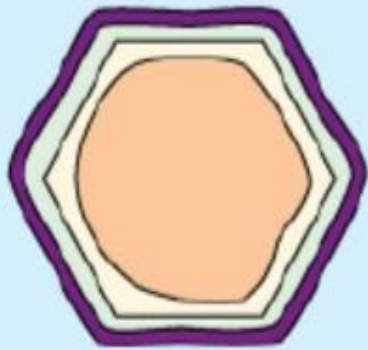
- ❖ Có 6 họ virus DNA, mỗi họ đều có virus gây bệnh ở người.
- ❖ Các virus DNA gây các thể bệnh nhiễm virus khác nhau.
- ❖ Đã phòng ngừa & loại trừ được **1** bệnh nhiễm virus nguy hiểm: bệnh đậu mùa do virus đậu mùa gây ra.
- ❖ Các virus DNA gây bệnh thường gặp nhất: HBV, HPV
- ❖ Đã có vaccin phòng ngừa hiệu quả một số bệnh nhiễm virus DNA (*virus đậu mùa, HBV, HPV, VZV*).



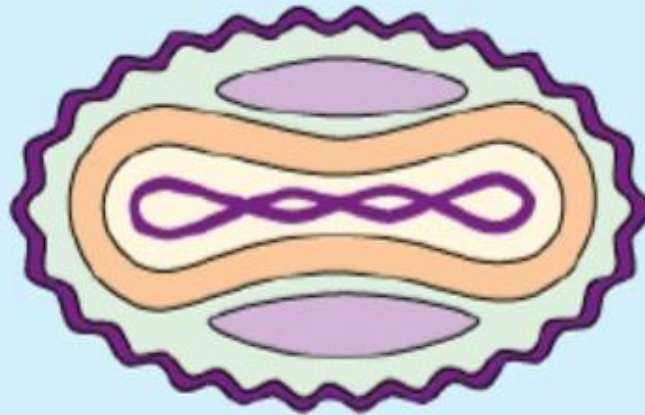
II. Các virus DNA gây bệnh ở người

DNA viruses

dsDNA



"African swine fever-like viruses"



Poxviridae



Iridoviridae

dsDNA (RT)



Hepadnaviridae



Herpesviridae



Polyomaviridae



Papillomaviridae



Adenoviridae

ssDNA



Parvoviridae



Circoviridae

Câu hỏi clicker trước khi vào bài

Các virus gây bệnh dưới đây đều là virus có sợi đôi DNA và có màng bọc, NGOẠI TRỪ

- A. Variola virus**
- B. Varicella virus**
- C. Corona virus**
- D. HBV**
- E. HSV**



Đặc điểm của các họ virus DNA gây bệnh ở người

S TT	Họ virus (-viridae)	Sợi DNA	Màng bọc	Capsid	Kích thước (nm)	Gây bệnh chính	Nuôi cấy	Vaccin
1	Poxviridae	Đôi	+	Phức tạp	200-300	Đậu mùa	+	+
2	Parvoviridae	Đơn	-	Đa diện	18-26	Bệnh nhẹ	-	-
3	Papovaviridae (Papillomavirus Polyomavirus)	Đôi	-	Đa diện	45-55	Mụn cóc, Khối u, ...	- +	+ -
4	Herpesviridae	Đôi	+	Đa diện	150-200	Thủy đậu, ...	+	+ (Thủy đậu)
5	Adenoviridae	Đôi	-	Đa diện	60-90	Viêm họng, kết mạc, ...	+	+
6	Hepadna- (HBV)	Đôi, có 1 phần đơn	+	Đa diện	42	Viêm gan B	-	+

II. Các virus DNA gây bệnh ở người (tt)

- | | |
|--------------------------|-------------------------------|
| 1. Poxvirus: | Variola virus (virus đậu mùa) |
| 2. Parvovirus (ssDNA): | virus B19 |
| 3. Polyomavirus: | JC virus, BK virus |
| 4. Human papillomavirus: | HPV |
| 5. Herpesvirus: | HSV, VZV, CMV, EBV, ... |
| 6. Adenovirus | |
| 7. Hepadnavirus: | HBV |

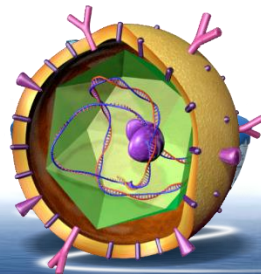
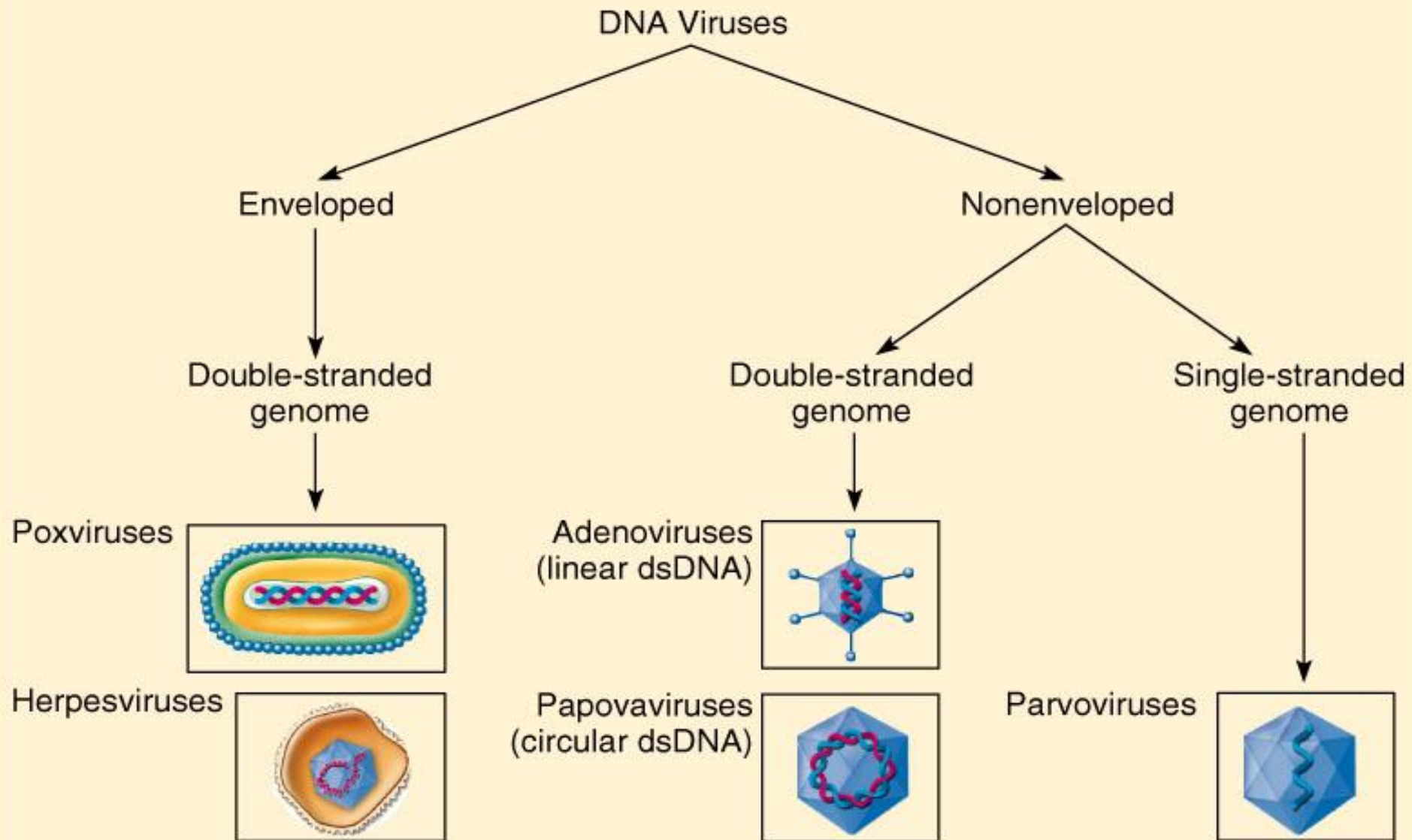
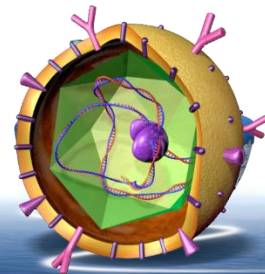


TABLE 6.2 Medically Relevant DNA Virus Groups

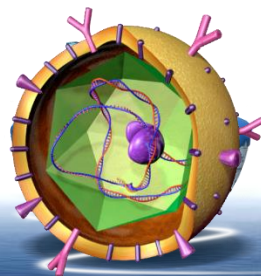
Adapted from: *Poxviridae* from Buller et al., National Institute of Allergy & Infectious Disease, Department of Health & Human Services.

II. Các virus DNA gây bệnh ở người *theo hệ cơ quan*

1. Hệ hô hấp: adenovirus, virus B19
2. Hệ tiêu hóa: **HBV**, adenovirus
3. Da – Niêm mạc: virus đậu mùa, **HPV**, herpes virus,
adenovirus, virus B19
4. Hệ thần kinh: **herpes virus**, JC virus
5. Nhiễm virus bẩm sinh: **CMV**, virus B19, JC virus, BK virus
6. Sinh u, ung thư: **HPV, HBV, EBV**, JC virus



III. Đặc điểm cấu trúc, kháng nguyên, bộ gen và tính chất vi sinh học của virus DNA

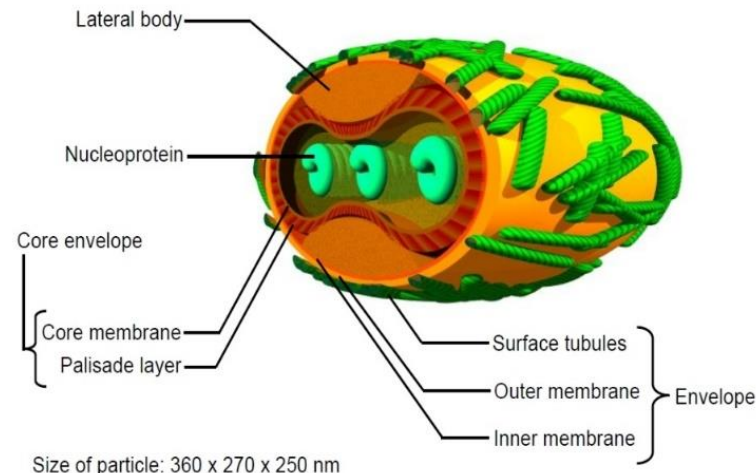


III. 1. Virus đậu mùa (Variola virus)

- ❖ **Poxviridae:** ký chủ là người, ĐV có vú, chim.
- ❖ **Cấu trúc:** phức tạp nhất, hình elip hoặc hình viên gạch.
 - Kích thước lớn nhất, $\approx 400 \times 230 \times 150\text{nm}$,
 - **Màng bọc** quanh lõi + 2 thể bên.
Mặt ngoài có nhung mao virus.
 - Thành phần hóa học \approx vi khuẩn.
 - **Có chung kháng nguyên (KN) nucleoprotein**
 - Lõi: genome lớn, thẳng, ds DNA (130–375kbp).



Cut-away structure of a Poxvirus (e.g. Vaccinia)



III. 1. Virus đậu mùa (tt)

❖ Genome:

- phần lớn trình tự nucleotid của virus đậu vaccine (192 kb) và virus đậu mùa (186 kb): giống nhau,
- chỉ \neq biệt nhỏ ở những đầu tận bộ gen.

❖ 150 trong số 187 protein có trình tự giống nhau giữa 2 virus;

❖ 37 protein còn lại: \neq nhau

hoặc đặc hiệu cho virus đậu mùa,
thể hiện tính độc của virus.



III. 1. Virus đậu mùa (tt)

❖ Miễn dịch (MD):

Virus \in giống *Orthopox*: có KN giống nhau \rightarrow khó $\Delta \neq$.

KN: ổn định, không thay đổi \rightarrow có 1 typ huyết thanh

Nhiễm 1 loại virus \rightarrow tạo ĐƯ MD với \forall thành viên \neq

Nhiễm virus đậu mùa \rightarrow ĐƯ MD bảo vệ cơ thể

chống tái nhiễm hoàn toàn.

\rightarrow Chích ngừa vaccin đậu mùa: tạo MD ≥ 5 năm.



III. 1. Virus đậu mùa (tt)

❖ Sức đề kháng:

nhạy cảm: (-) ether (**khác với** virus có màng bọc ≠).

(+) acid, formalin, tia UV, tác nhân oxy hóa

Bền với t⁰: (+) 56°C / 2h, (-) 60°C > 15p, 70°C > 5 p.

Đông khô / t⁰ phòng: tồn tại 1 năm.

Ấm ướt: (-) 60°C > 10 p.

- #### **❖ Nuôi cấy:**
- virus nhân lên / bào tương TB KC
 - màng niệu đệm phôi gà, TB linh trưởng, TB người



III. 1. Virus đậu mùa (tt)

❖ Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) công bố: đã loại trừ được bệnh đậu mùa vào năm 1977. Nguyên nhân:

1. Vaccine đậu mùa xuất hiện rất sớm – năm 1798.

Tính chất vaccine: ổn định, an toàn.

2. Người là ổ chứa và là ký chủ duy nhất.

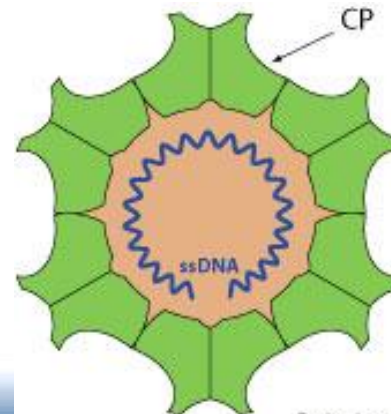
3. Không cần phải chích ngừa với qui mô lớn / toàn cầu.

❖ Hiện nay: virus đậu mùa vẫn còn là
nguy cơ cho chiến tranh sinh học.



III. 2. Parvoviruses

- ❖ Thuộc họ Parvoviridae → Gây bệnh cho người: virus B19
- ❖ Cấu trúc hình khối đa diện, đối xứng với 32 capsomer
- ❖ Kích thước rất nhỏ, 18-26 nm. (-) màng bọc,
- ❖ Capsid: có 2 loại protein (VP1, VP2)
- ❖ Có protein không cấu trúc NS1: là protein gây độc.
- ❖ Genome: **1 sợi đơn DNA**, kích thước 5,6 kb.
- ❖ **Gây bệnh:** bệnh nhẹ.
ban đỏ, đau khớp, thiếu máu mạn
ở người suy giảm MD,
phụ nữ có thai.



© 2010
Swiss Institute of Bioinformatics

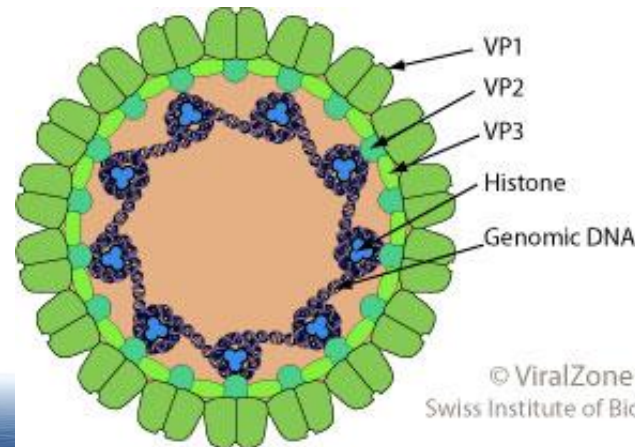


T=1

III. 3. Polyomaviruses

- ❖ Thuộc họ Papovaviridae.
- ❖ Cấu trúc hình khối, đối xứng với 72 capsomer
- ❖ Kích thước nhỏ, 45 nm. (-) màng bọc,
- ❖ Genome: *dsDNA khép kín*, kích thước 5 kb.
- ❖ Capsid: có 3 loại protein (VP1, VP2, VP3)
- ❖ Virus nhân lên chậm trong nhân TB
- ❖ Các Polyoma virus gây bệnh / người:

JC virus, BK virus.



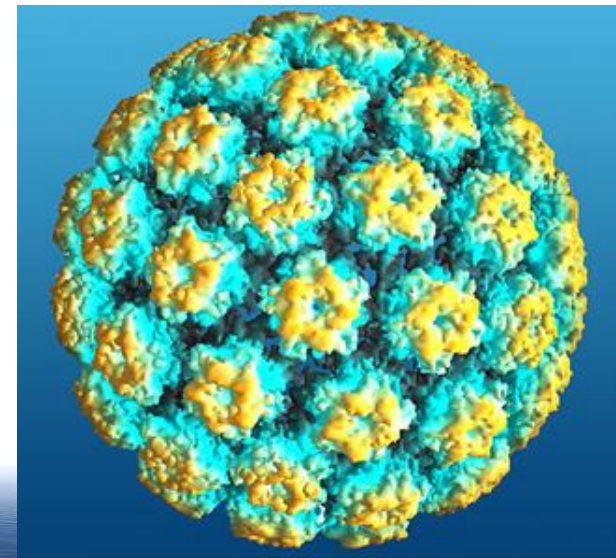
© ViralZone 2010
Swiss Institute of Bioinformatics

T=7d

III. 4. Human papillomavirus (HPV)

❖ **HPV: gây nhiễm cho người** ∈ **Thuộc họ Papovaviridae**

- Papillomas: u nhú (*papilla* = nipple, *oma* = tumor).
- là virus nhỏ, 2R = 50-55nm, (-) màng bọc,
- nucleocapsid đối xứng xoắn ốc, capsid đa diện (72 capsomer)
- dsDNA dạng vòng
- **có tính hướng biểu mô**
→ mụn cóc & u nhú



III. 4. HPV (tt)

* **Bộ gen** của HPV chứa ≈ 8.000 cặp base, phân thành 3 vùng:

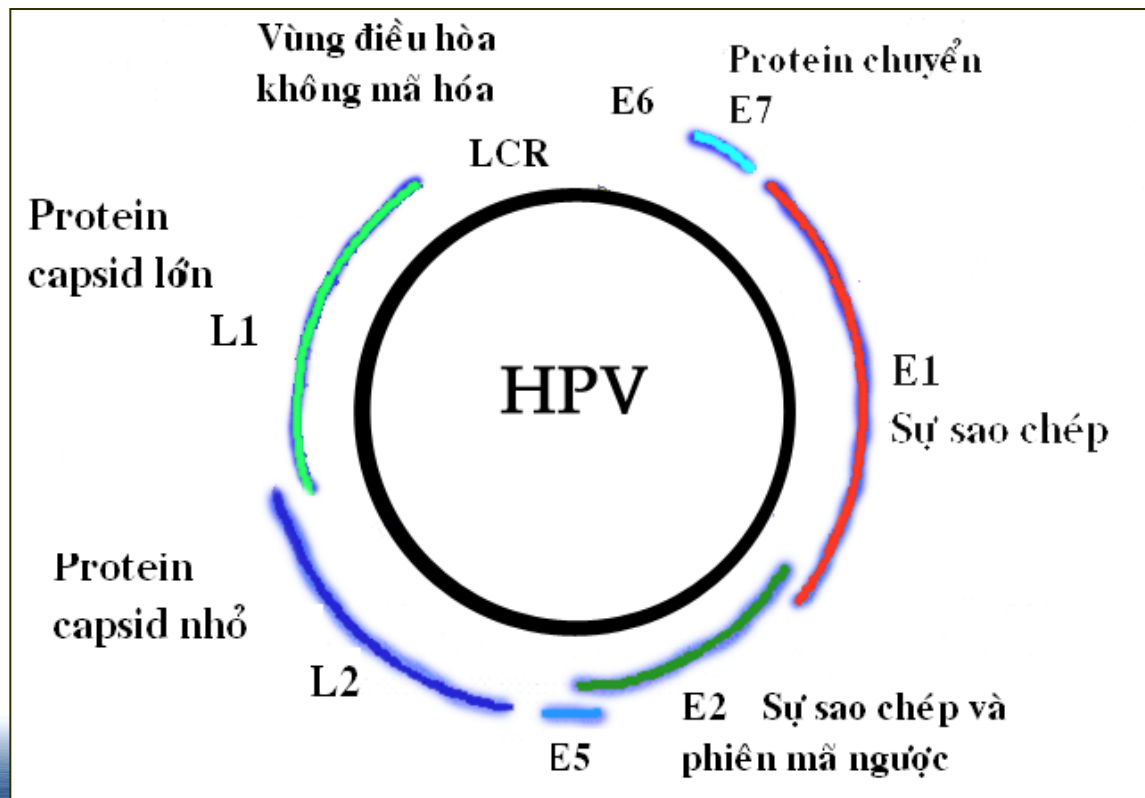
- Vùng điều hòa dài LCR (Long Control Region): chiếm 10% chiều dài bộ gen, là vùng biến động nhất.

- Vùng gen sớm:

7 gen (E1 \rightarrow E7).

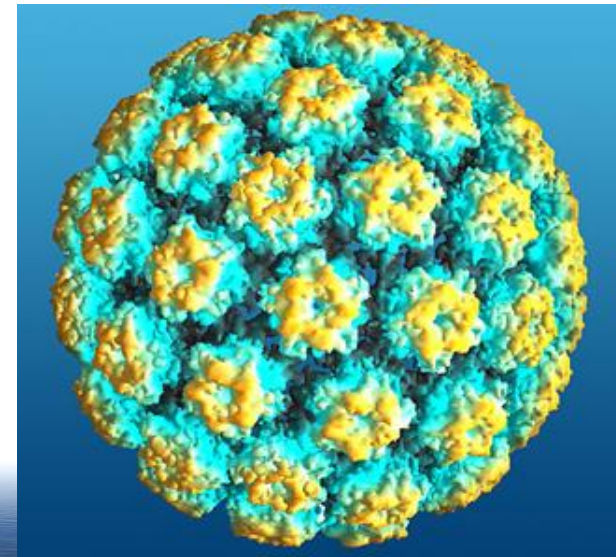
- Vùng gen muộn:

2 gen (L1 và L2).



III. 4. HPV (tt)

- ❖ **Genotype HPV:** có gần 200 genotypes,
 - định typ dựa trên trình tự nucleic acid: nếu khác biệt > 10% → type mới, 2-10% → subtype, < 2% → biến thể (variant)
 - số của type (1, 2, 3, ...) dựa trên thứ tự phát hiện, KHÔNG liên quan đến sự phát triển chủng loại (phylogeny)
- ❖ **Sự đề kháng:**
 - HPV bền với nhiệt và nơi khô ráo.
 - tồn tại / TB biểu mô chết bong ra → tiếp tục gây nhiễm.
- ❖ **Chu kỳ tăng trưởng:** chưa rõ
- ❖ **Nuôi cấy:** chưa được
- ❖ **Vaccin:** sản xuất bằng công nghệ di truyền.



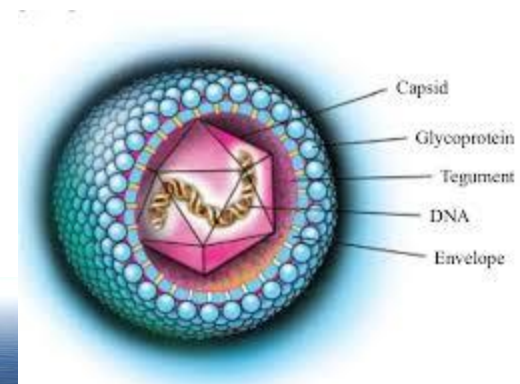
III. 5. Herpesvirus

❖ Đặc điểm chung:

- Kích thước 100-200nm. Màng bọc (+), có các gai glycoprotein
- Capsid hình khối, 162 capsomere.
- dsDNA, dạng thẳng (124–235kb).

❖ Phân loại: có các loại Herpesvirus gây bệnh khác nhau

- **HSV** (*Herpes Simplex Virus*): mụn rộp
- **VZV** (*Varicella-Zoster Virus*): thủy đậu, zona
- **CMV** (*Cytomegalo Virus*): khuyết tật bẩm sinh
- **EBV** (*Epstein-barr Virus*): ung thư mũi – hầu



III. 5. Herpesvirus

❖ Miễn dịch:

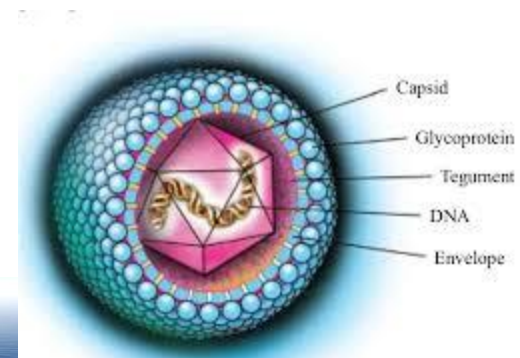
- MD thu được: MD dịch thể và MD TB
- **Một người chỉ mắc Varicella 1 lần**
nhưng có thể bị Zoster dù đã có MD đối với Varicella.
- Zoster thường xảy ra chỉ một lần. ↑ do tuổi già, suy giảm MD.

❖ Nuôi cấy được trên tế bào.

❖ Xét nghiệm (XN) Δ: nuôi cấy, MDH, SHPT

❖ Phòng ngừa: vaccin hiệu quả cho VZV

(ngừa bệnh thủy đậu / trái rạ)



III. 6. Adenoviruses

Phân lập được từ các tuyến (*tiếng Hy Lạp: aden = tuyến*)

1. Cấu trúc:

- Đối xứng hình cầu, Kích thước 80 - 110 nm, (-) màng bọc.
- Capsid: 252 capsomère.
- dsDNA thẳng.

2. Kháng nguyên: kết hợp bổ thể, ngưng kết hồng cầu, trung hòa.

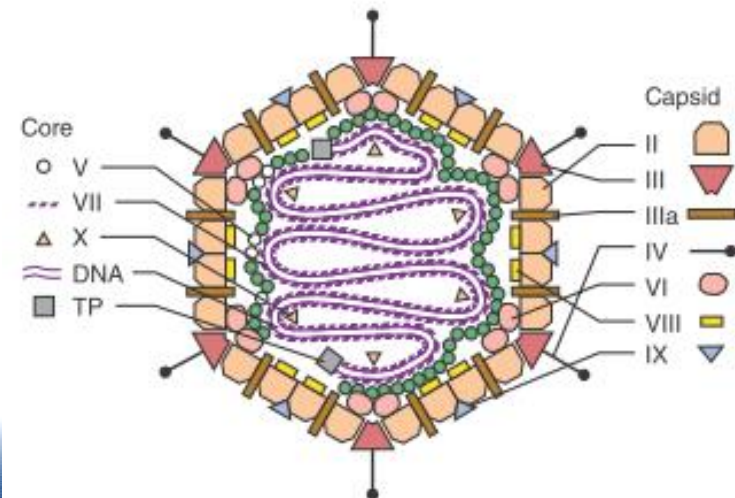
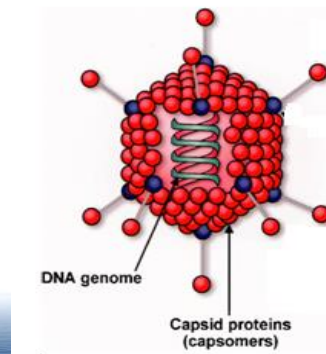
3. Sức đề kháng: tương đối bền vững,

(-) cảm thụ: ether,

chloroform

tồn tại: 36°C / 14 ngày

4°C / 7 ngày.



III. 6. Adenoviruses (tt)

4. Nuôi cấy được trên TB.

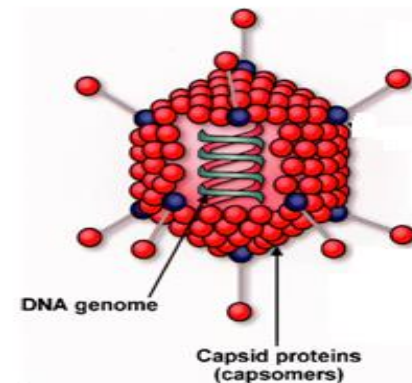
5. Miễn dịch

- Nhiễm virus → tạo MD hiệu quả và lâu dài, chống tái nhiễm: nhờ kháng thể (KT) trung hòa đặc hiệu týp.
- KT mẹ bảo vệ trẻ **KHÔNG** nhiễm virus nặng/đường hh.
- Người lớn có KT chống lại các týp gây bệnh nặng.

6. Gây bệnh: viêm mắt, đường hô hấp, đường tiêu hóa, tiết niệu

7. XN Δ: nuôi cấy virus, MDH, SHPT

8. Phòng ngừa đặc hiệu: vaccine (khi có nguy cơ)



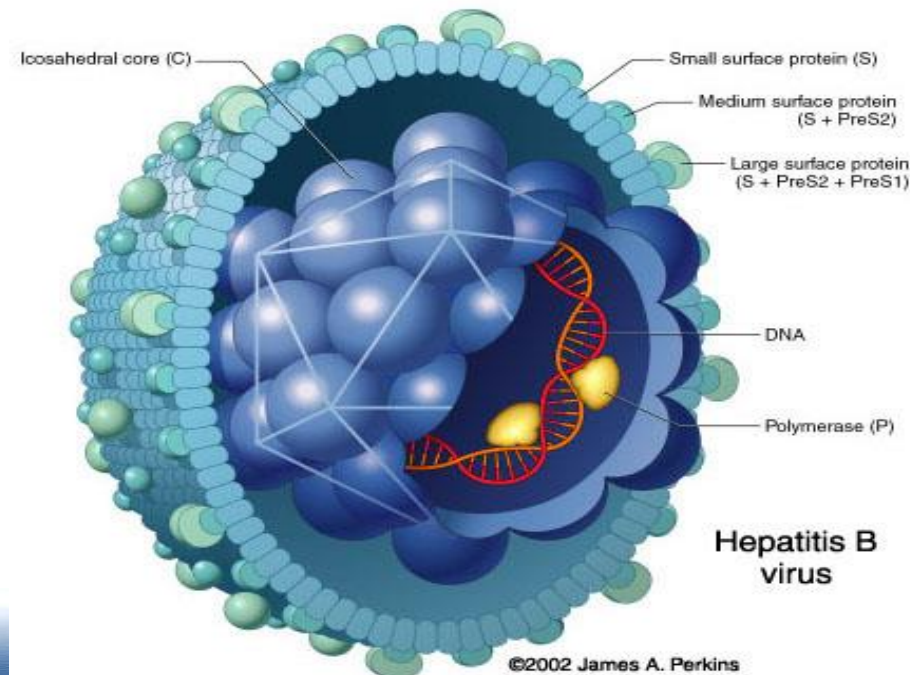
III. 7. Hepadnavirus (HBV)

❖ **HBV** (*hepatitis B virus*) ∈ họ Hepadnaviridae,

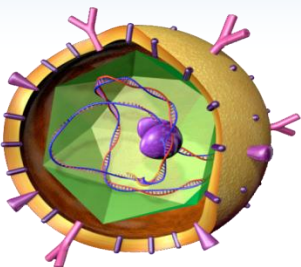
gây bệnh viêm gan B

❖ **1883: bệnh viêm huyết thanh.**

❖ **1965: Blumberg → HBsAg**
(Hepatitis B surface Antigen)

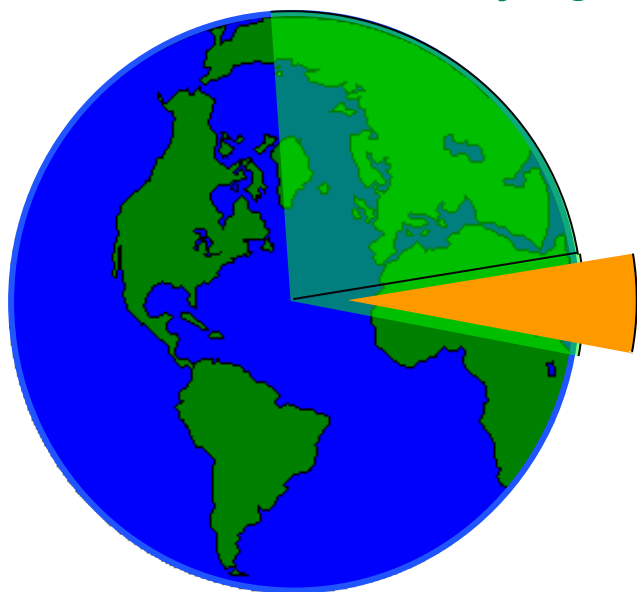


Ý nghĩa toàn cầu của nhiễm HBV

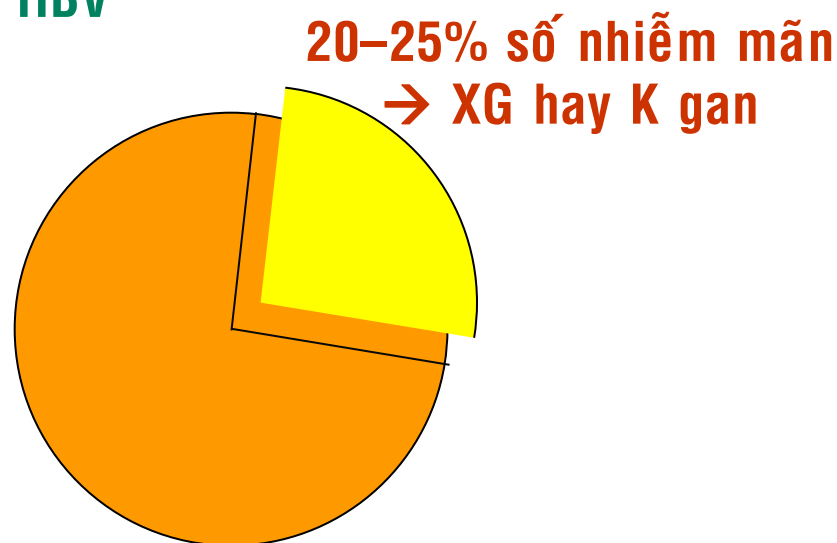


- $\approx 1/2$ dân số thế giới / vùng nhiễm HBV \uparrow

≈ 2 tỷ người đã nhiễm HBV



Dân số thế giới:
6 tỷ



300–400 triệu người
nhiễm HBV mạn



III. 7. HBV (tt)

❖ Cấu trúc và thành phần:

- Quan sát dưới KHV e-: 3 dạng cấu trúc (tiểu thể)

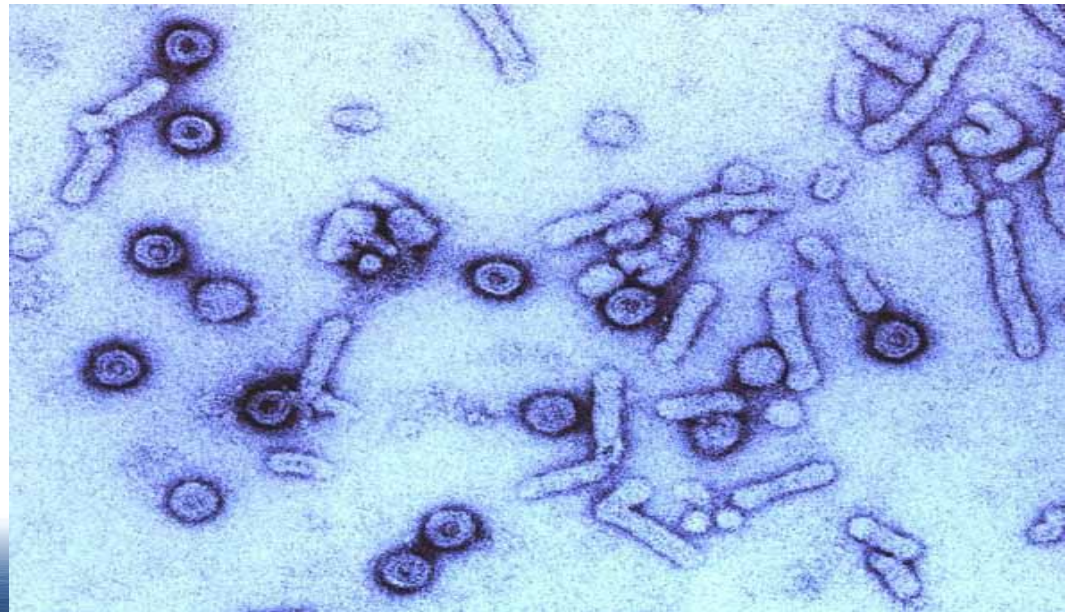
+ hình cầu ($d = 22\text{nm}$): chiếm đa số.

+ hình ống hoặc hình sợi ($d=22\text{nm}$) nhưng dài (200nm).

❖ Chính là HBsAg

được sản xuất dư thừa

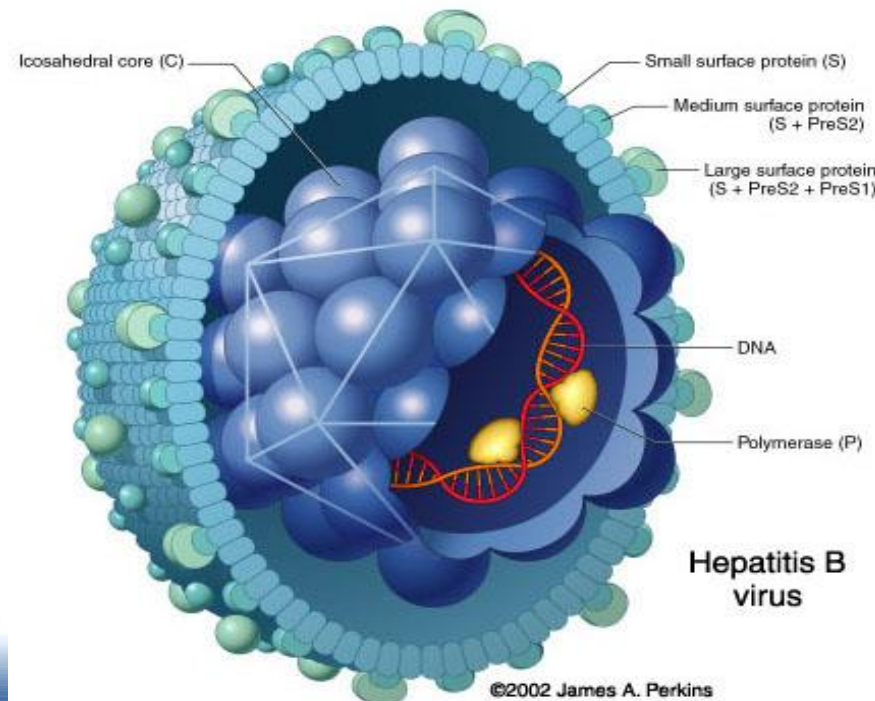
ở bào tương TB gan.



III. 7. HBV (tt)

❖ Cấu trúc và thành phần:

- **Virion** hoàn chỉnh hình cầu, d=42nm (tiểu thể Dane).
- **Màng bọc (+): chứa HBsAg**, bao quanh lõi nucleocapsid.
- **Lõi virus (core): chứa**
 - + **HBcAg (KN lõi)**
 - + **HBeAg (KN hòa tan)**
 - + các men DNA polymerase, proteinkinase.
- **Genome DNA dạng vòng**



III. 7. HBV (tt)

❖ Cấu trúc và thành phần:

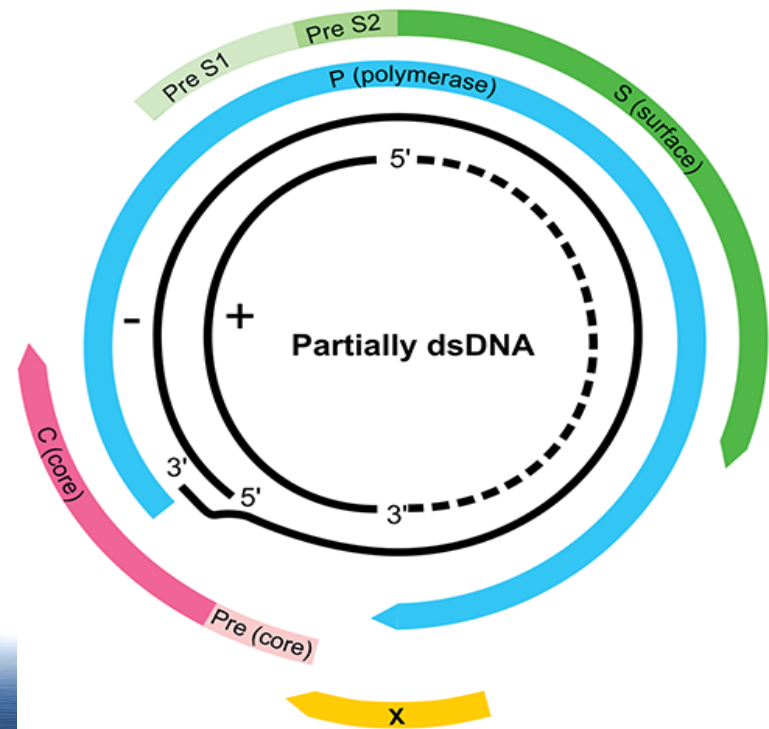
- **Genome:** dsDNA dạng vòng \emptyset khép kín,
chiều dài 3.200 nucleotide, MW = 2×10^6 dalton.

- HBV có 90–98% trình tự nucleotide \approx .

- có 7 genotyp là A, B, C, D, E, F và G.

genotyp HBV \neq

→ ý nghĩa lâm sàng (LS) \neq .



III. 7. HBV (tt)

❖ **Sức đề kháng:**

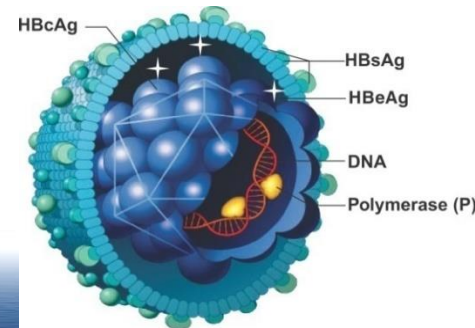
- Kháng : cồn và ether.

- Nhạy cảm: 56⁰C / 30' hoặc 100⁰C /10', formaldehyd, tia UV.

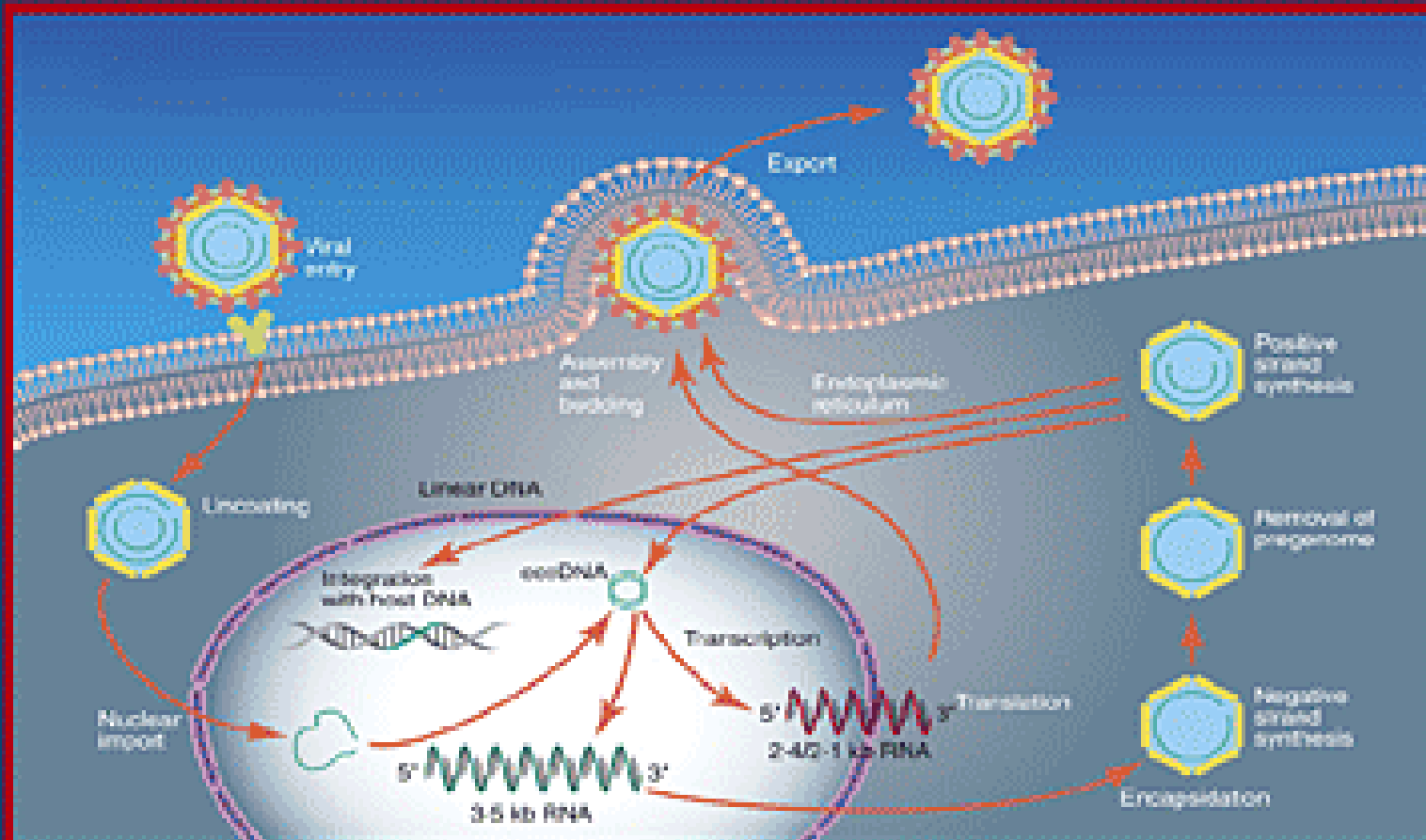
chiếu tia UV vào huyết tương và các sản phẩm máu khác KHÔNG phá hủy được HBsAg.

❖ **Nuôi cấy trên TB: chưa được.**

❖ **Vaccin phòng ngừa: vaccine tái tổ hợp.**



Replication of the hepatitis B virus



- cccDNA is the template for viral replication; persists long term
- cccDNA explains inactive carriership and capacity to reactivate
- Not directly targeted by antiviral therapy

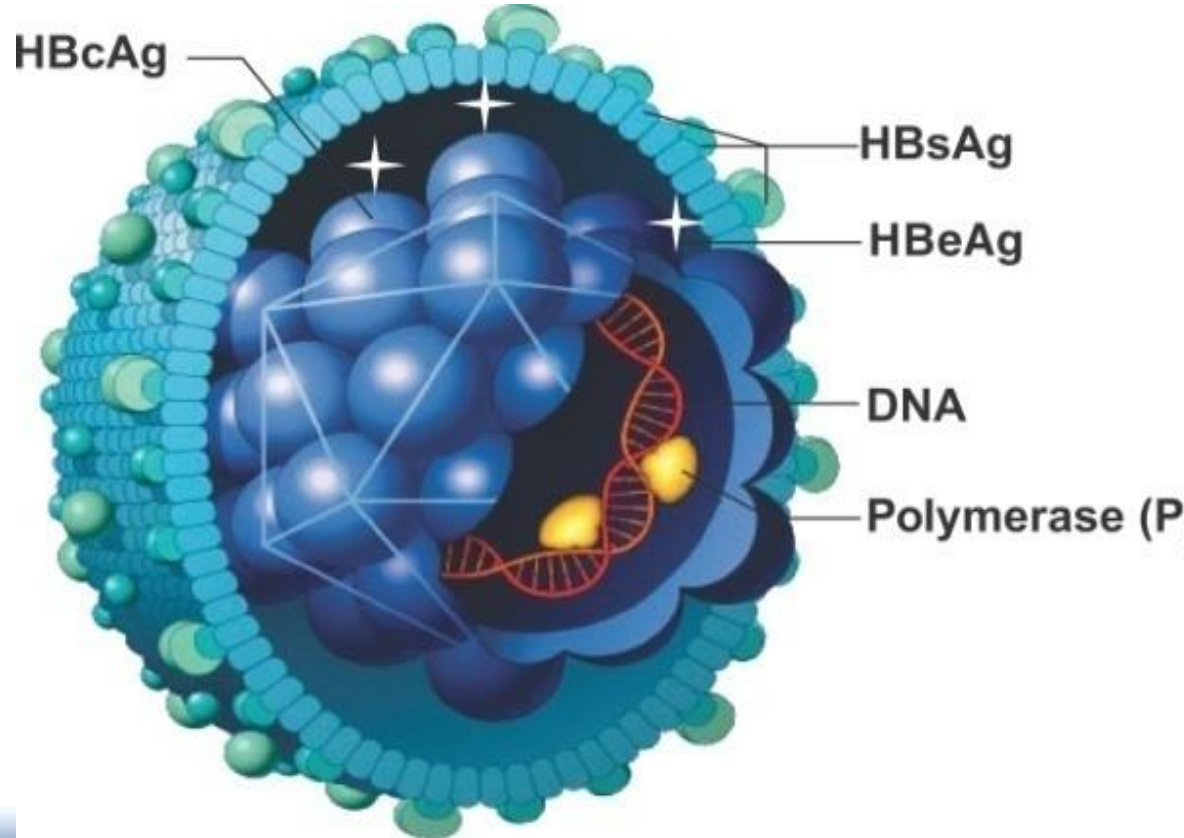
III. 7. HBV (tt)

❖ Tính KN:

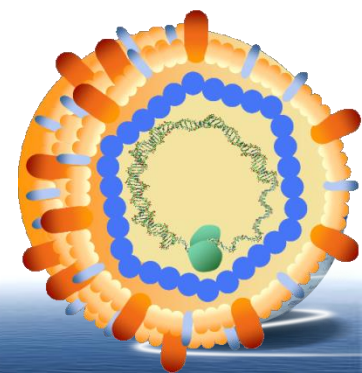
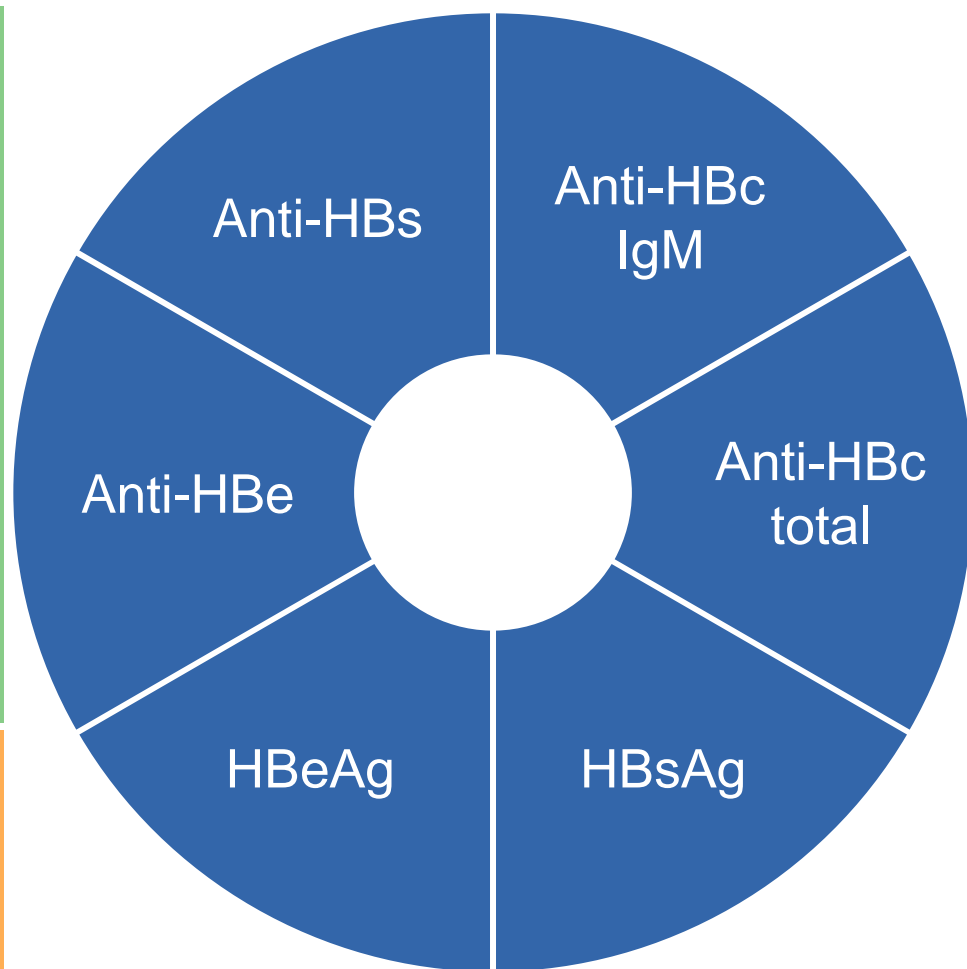
1. HBsAg: KN bề mặt
2. HBcAg / **CHỈ** hiện diện trong gan
3. HBeAg

→ Tạo 3 kháng thể (KT):

1. Anti-HBs (KT bảo vệ),
2. Anti-HBc (IgM, IgG)
CÓ trong huyết thanh
3. Anti-HBe

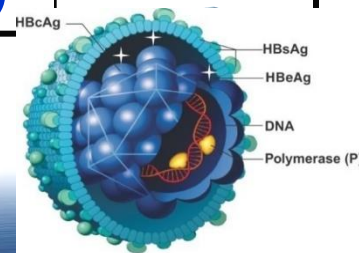


Các dấu ấn miễn dịch của HBV

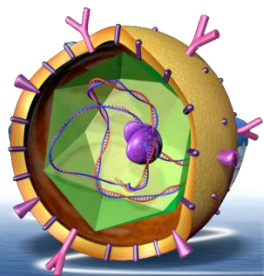


Dấu ấn MD trong các thể lâm sàng

Dấu ấn	Viêm cấp	Khởi bệnh	Viêm mạn	(-) h / động	Thể ẩn	Tiêm ngừa
HBsAb	--	+	--	--	+/-	+
HBcAb	+ (IgM)	+	+	+	+/-	--
HBeAg	+	--	+/-	--	+/-	--
HBeAb	--	+	+/-	+	+/-	--
HBV-DNA	+	--	+	+	+	--
			($>10^{4-5}$)	($<10^4$)	($<10^3$)	



IV. Các yếu tố độc lực của virus DNA & Vai trò trong cơ chế bệnh sinh



IV. Yếu tố độc lực & cơ chế bệnh sinh

1. Protein bám dính: xác định các thụ thể virus / TB KC

Protein bề mặt virus → bám dính và xâm nhập vào TB KC → độc lực

- Protein gây độc của variola virus → bệnh đậu mùa: tử vong 30%,
di chứng ↑ nếu còn sống

- Protein KHÔNG cấu trúc NS1 của parvovirus:

cũng là protein gây độc, dù chỉ gây bệnh nhẹ

- Protein của polyomavirus (JC virus & BK):

cũng là yếu tố quyết định độc lực.



IV. Yếu tố độc lực & cơ chế bệnh sinh (tt)

2. Hướng tính:

❖ Là khả năng gây nhiễm cho 1 nhóm TB KC nhất định. VD: HBV, HPV

❖ Được xác định bởi:

+ các thụ thể có sẵn trên bề mặt TB KC

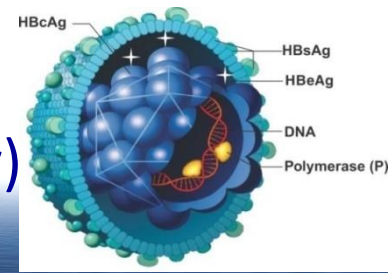
+ là bước tiếp theo sau bám dính: gen virus điều khiển biểu hiện.

VD: genome virus JC biểu hiện đặc hiệu TB → giúp virus bám dính vào

TB TK đậm ít nhánh & phá hủy bao myelin ở người suy ↓ MD

→ gây bệnh não bạch cầu đa ổ tiến triển (PML)

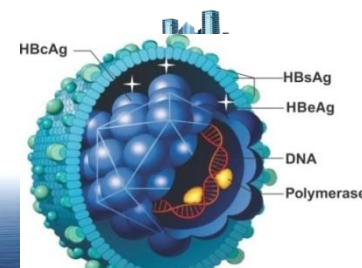
(Progressive multifocal leuco – encephalopathy)



IV. Yếu tố độc lực & cơ chế bệnh sinh (tt)

3. Gây bệnh bằng đáp ứng MD: HBV

- HBV xâm nhập vào cơ thể, theo đường máu → gan.
- Các KN của HBV (HBsAg, HBcAg, HBeAg) và HLA-I trên TB gan bị nhiễm được lympho T gây độc TB (CTL) nhận diện.
- **CTL trực tiếp chống lại các epitope của HBV và có thể diệt luôn TB gan.**
- Kháng thể chống virus xuất hiện → kết thúc quá trình nhiễm virus và phản ứng viêm gan.
- Nếu virus vẫn tiếp tục nhân lên → giai đoạn mạn tính,
- Giai đoạn tích hợp: HBV-DNA tích hợp vào DNA của TB gan → Viêm gan mạn, K biểu mô TB gan.



IV. Yếu tố độc lực & cơ chế bệnh sinh (tt)

4. Nhiễm virus kéo dài: có thể là

❖ **Nhiễm mạn:** virus phóng thích kéo dài

VD: Nhiễm virus rubella & CMV bẩm sinh, Nhiễm HBV, HPV mạn.

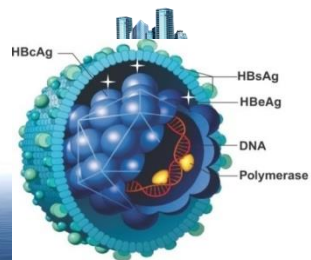
❖ **Nhiễm tiềm ẩn:** duy trì bộ gen virus/TB KC nhưng virus KHÔNG sao chép. VD: herpes virus.

Nguyên nhân: do có cơ chế né tránh ĐƯMD của KC, bằng cách:

- thay đổi KN
- mã hóa protein → ↓ khả năng ĐƯMD của KC
- hệ MD khó xâm nhập vào vị trí nhiễm virus.

❖ **Nhiễm chậm:** thời kỳ ủ bệnh ↑↑, virus tiếp tục nhân lên

❖ **Nhiễm KHÔNG rõ hoặc chưa có biểu hiện LS.**



IV. Yếu tố độc lực & cơ chế bệnh sinh (tt)

5. Yếu tố nguy cơ cao gây ung thư: HPV & HBV

❖ **HPV:** Có > 40 typ HPV gây nhiễm ở niêm mạc / người

- type “nguy cơ thấp” (NCT): ↓ / K

Gây mụn cóc và khối u lành tính do genome HPV tồn tại độc lập với genome tế bào KC.

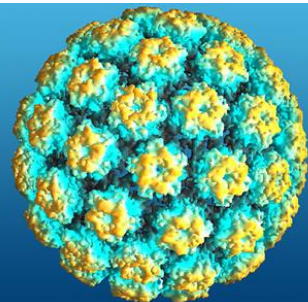
- type “nguy cơ cao” (NCC) : ↑ / K hoặc ≈ type / K

Do DNA-HPV tích hợp /DNA TB ký chủ

→ thay đổi cấu trúc bộ gen HPV + rối loạn phân chia TB

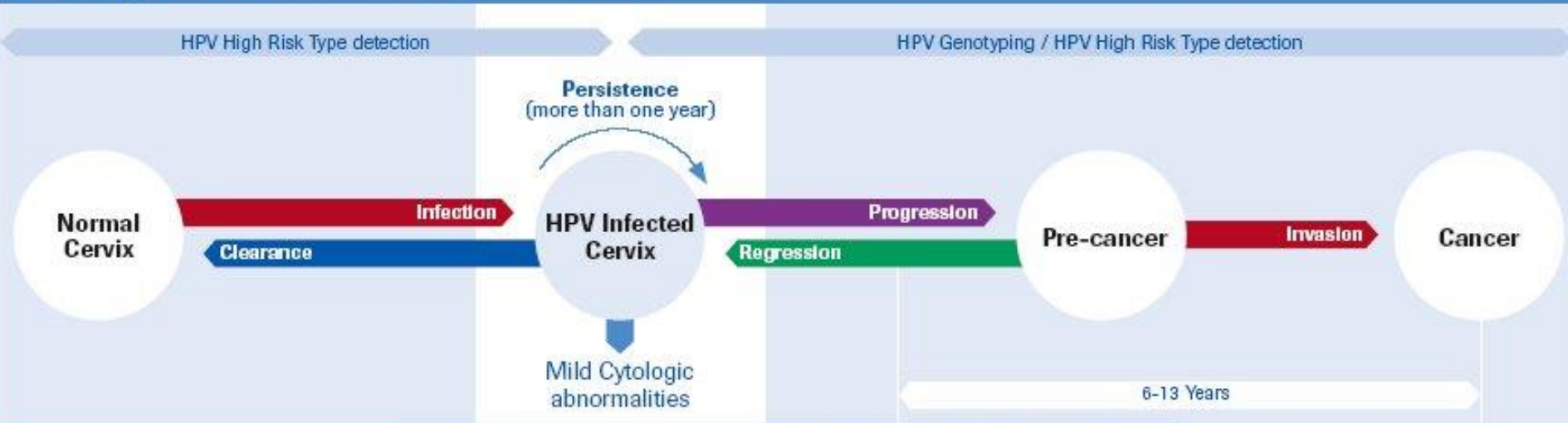
→ gen E1 và E2 mất khả năng ức chế gen E6 và E7

→ ↑ chuyển sản TB hình thành các khối u ác tính.

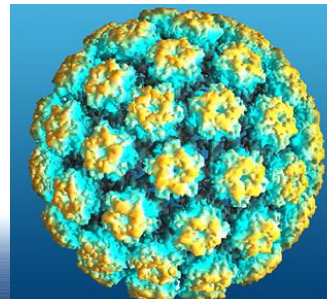


Diễn tiến quá trình nhiễm HPV

HPV Progression to cervical cancer



Susanne K Kjaer, Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study, BMJ VOLUME 325 14 SEPTEMBER 2002



IV. Yếu tố độc lực & cơ chế bệnh sinh (tt)

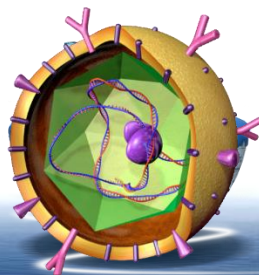
5. Yếu tố nguy cơ cao gây ung thư (tt): HPV & HBV

❖ *HBV:*

DNA của HBV tích hợp vào DNA của TB gan

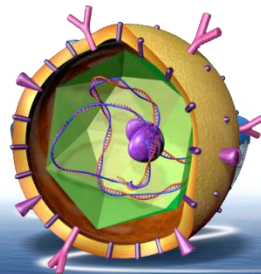
→ Rối loạn phân chia TB gan

→ Ung thư biểu mô TB gan.



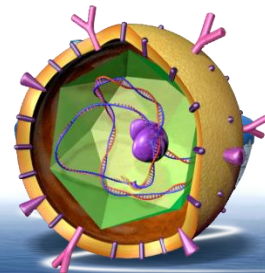
V. Kết luận

- ❖ Các virus DNA gây nhiều loại bệnh nhiễm virus khác nhau.
- ❖ Các phương pháp xét nghiệm chủ yếu:
 - miễn dịch học
 - sinh học phân tử
- ❖ Đã có vaccin phòng ngừa hiệu quả các bệnh truyền nhiễm nguy hiểm (đậu mùa, thủy đậu, viêm gan B, ung bướu do HPV).



Tài liệu tham khảo chính

1. PGS. TS. Cao Minh Nga. *Virus đậu mùa, Virus viêm gan B, HPV*. Trong cuốn: *Virus y học*. Chủ biên: Cao Minh Nga. Nhà xuất bản Y học – Chi nhánh TP. HCM. 2016. Tr. 58-63, 146-148, 223-227.
2. PGS. TS. Lý Văn Xuân. *Adenovirus*. Trong cuốn: *Virus y học*. Chủ biên: Cao Minh Nga. Nhà xuất bản Y học – Chi nhánh TP. HCM. 2016. Tr. 117-121.
3. TS. BS. Hoàng Tiến Mỹ. *Virus Herpes*. Trong cuốn: *Virus y học*. Chủ biên: Cao Minh Nga. Nhà xuất bản Y học – Chi nhánh TP. HCM. 2016. Tr. 201-201.
4. Satsh Gupte. DNA viruses. In: The Short Textbook of Medical Microbiology. 10th Edition. JAYPEE BROTHERS MEDICAL PUBLISHER. 2010. p 295-301.
5. Joseph J. Esposito and, Frank Fenner. Pathogenesis and Control of Viral Diseases (Chapter 30). In: Medical Microbiology 27th Edition. Jawetz, Melnick, & Adelberg's. Mc Graw Hill LANGE, 2016. p 421-440.



Thanks for your attention!

Mọi ý kiến đóng góp và câu hỏi thắc mắc
xin liên hệ qua email:

pgscaominhnga@yahoo.com



dreamstime.com

