

# Наставна јединица 15

**АРБОВИРУСИ И ВИРУСИ ХЕМОРАГИЈСКИХ ГРОЗНИЦА  
ПАТОГЕНИ ХУМАНИ РЕТРОВИРУСИ  
ВАКЦИНЕ**

# Арбовируси и вируси хеморагијских грозница

- Више од 400 различитих вируса изазива зоонозе широм света. Резервоари ових вируса су инсекти и нижи кичмењаци
- Вируси који изазивају зоонозе припадају RNA фамилијама вируса (*Togaviridae*, *Flaviviridae*, *Bunyaviridae*, *Reoviridae*, *Arenaviridae* и *Filoviridae*)

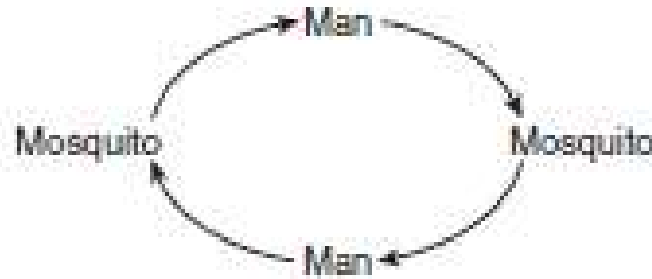
У већини случајева вируси изазивачи зооноза су имена добили по називу места где су први пут изоловани (на пример вирус *St. Louis* енцефалитис) или према болести коју изазивају (вирус жуте грознице)

Деле се у две групе:

- **вируси који се преносе артроподама**, зглавкарима који сишу крв (комарци, крпељи, мушице из рода *Phlebotomus*) - **арбовируси**
- **вируси који се не преносе артроподама** (преносе се респираторним путем (инхалацијом екскрета заражених животиња), преко конјунктива или директним контактом са зараженим животињама)

# Арбовируси -епидемиологија-

- Урбана денга и градска жута грозница се лако преносе између људи и комараца



- Животни циклус осталих арбовируса укључује и друге кичмењаке, углавном мале сисаре, птице и мајмуне

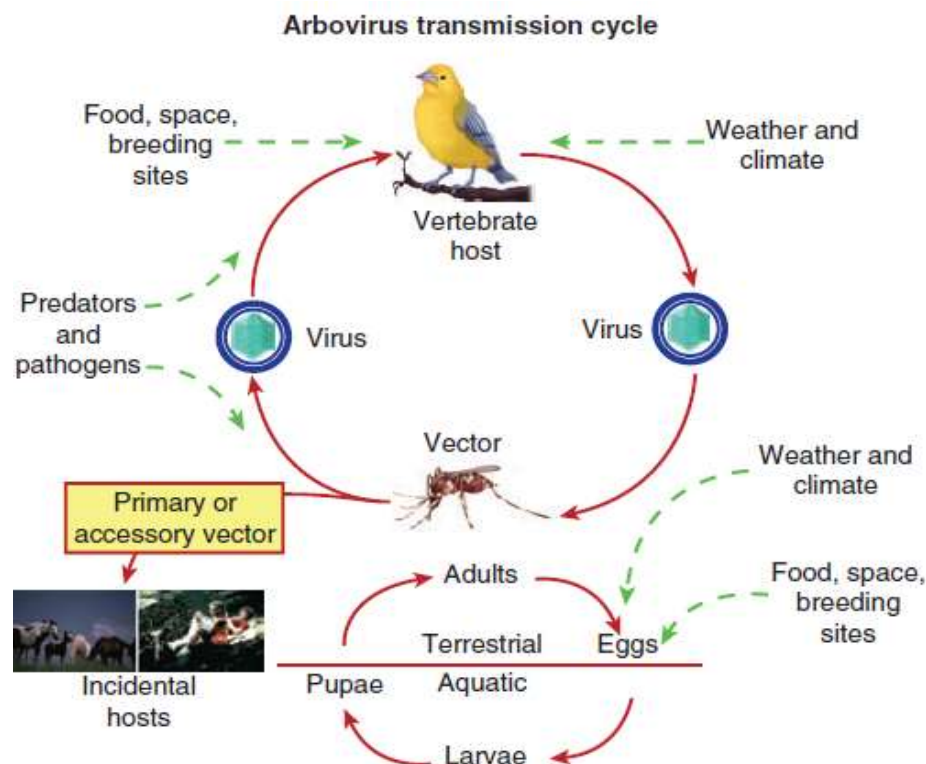


- Инфекција се преноси инфицираним артроподама (убодом комарца или мушице)
- Инфекција артропода може да се преноси са генерације на генерацију трансоваријалном трансмисијом (инфекција самих артропода је обично латентна и не изазива било какво оштећење)

# Арбовируси -епидемиологија-

Инфицирани кичмењаци су извор новог ширења вируса

Последице преношења инфекције са артроподе на осетљиве кичмењаке су варијабилне



- ❖ Пролазна виремија је карактеристика инфекција у којима домаћини нису резервоар инфекције (углавном људи и виши кичмењаци, коњи и мачке)
- ❖ Уколико се виремија одржава дужи период, недељама и месецима (у неким нижим кичмењацима) онда је такав кичмењак веома важан резервоар за континуирану трансмисију

# Арбовируси -патогенеза-

- Након убода заражених артропода настаје виремија и репликација вируса у ендотелним ћелијама и мононуклеарним ћелијама

Арбовируси изазивају три типичне клиничке манифестације:

1. **Асептички менингитис или менингоенцефалитис**  
(менингеални и периваскуларни мононуклеарни инфилтрат, дегенерација неурона и понекад деструкција потпорних структура неурона)
2. **Оштећење јетре** (некроза хепатоцита, дегенеративне промене у реналним тубулима и миокарду, микроскопске хеморагије у мозгу, недостатак фактора коагулације – крварења)
3. **Хеморагијска грозница**

# Арбовируси

## -патогенеза хеморагијских грозница-

Хеморагијска грозница је највише је изучавана у случају денге

- У некомпликованој денга грозници јављају се промене у малим крвним судовима коже (оток ендотелних ћелија, периваскуларни едем и мононуклеарни инфилтрат)
- Тежа денга се компликује шоком кога карактеришу периваскуларни едем и ефузије у шупљине као што је плеура и хеморагије. У слезини и лимфним чворовима се јавља хиперплазија лимфног ткива, док се у јетри уочавају поља фокалне некрозе
- Патофизиологија је повезана са **повећаном пермеабилношћу крвних судова** и **дисеминованом интраваскуларном коагулацијом** која се касније компликује дисфункцијом јетре и костне сржи, па се смањује продукција тромбоцита и продукција фактора коагулације у јетри
- Главне абнормалности у крвним судовима су углавном провоциране циркулишућим **комплексима вирус-антитело који активирају комплемент**, па следи ослобађање вазактивних амина

# Специфични арбовируси

# Западни коњски енцефалитис вирус

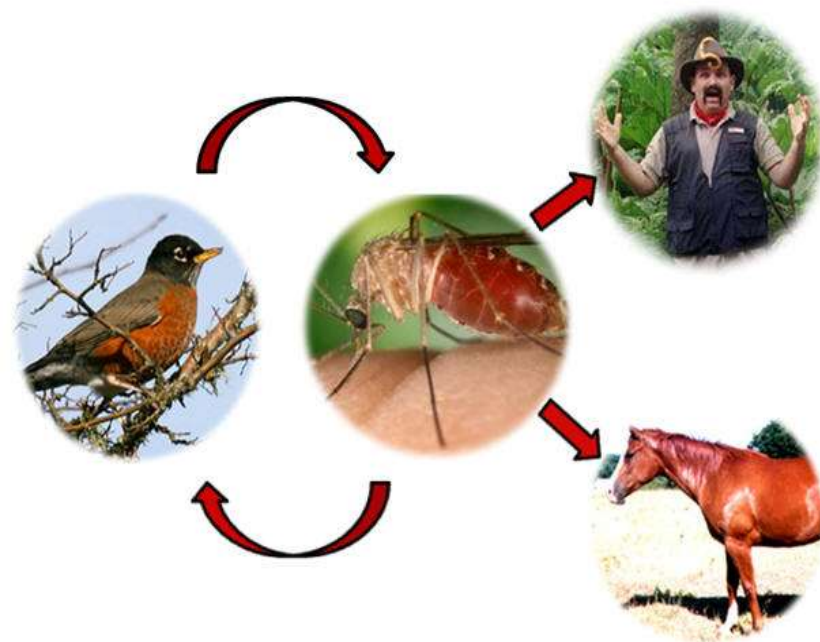
- Припада роду *Alphavirus* фамилији *Togaviridae*
- Преноси уједом комарца *Culex tarsalis*
- Инфекција код људи је углавном ендемска
- Коњи и људи су крајњи домаћини осетљиви на инфекцију – у 1:1000 инфицираних јавља се клинички манифестна болест
- Међутим, код млађих особа болест може бити веома тешка
- Болест може да варира од благог, неспецифичног и афебрилног стања до **септичког менингитиса** и **тешког енцефалитиса** (стопа морталитета је 5%)





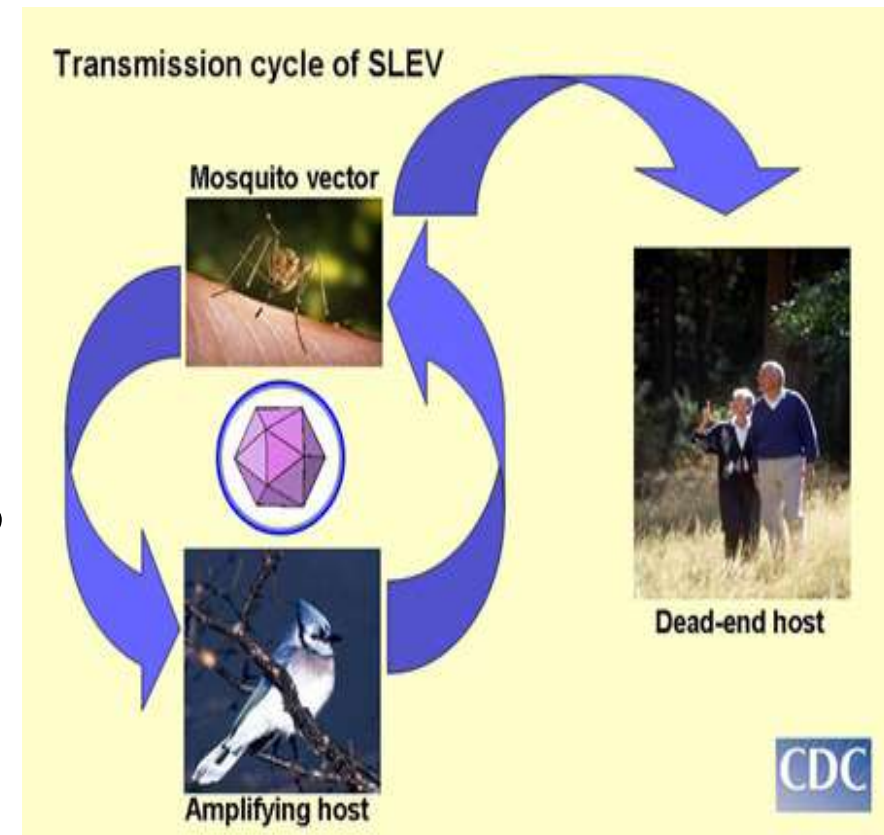
# Источни коњски енцефалитис вирус

- Припада роду *Alphavirus* фамилији *Togaviridae*
- Преноси уједом комарца *Culiseta melanura*
- Преноси са комарца на коње и птице (повремене епидемије код људи)
- Изазива **тежак енцефалитис** код коња и дивљих птица
- Стопа морталитета код људи је од 33 до 55% без обзира на узраст, а тешке секвеле су веома честе



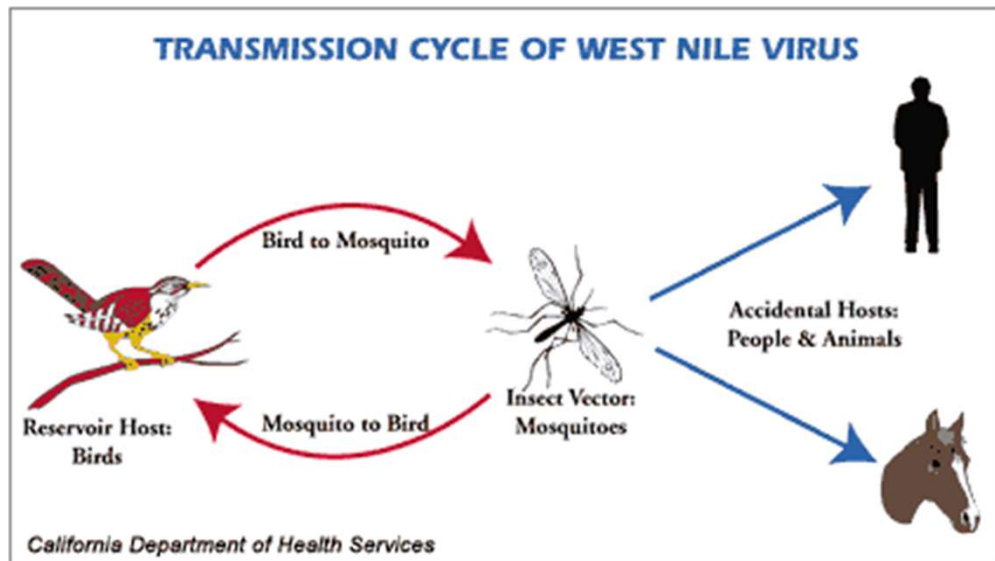
# *St. Louis* енцефалитис вирус

- Припада фамилији *Flaviviridae*
- Преноси уједом комарца *Culex tarsalis*
- Инфицира коње, али код њих не изазива болест
- Спектар болести код људи је сличан као у западном коњском енцефалитису
- Највећи морбидитет и морталитет дешава у око 40. године

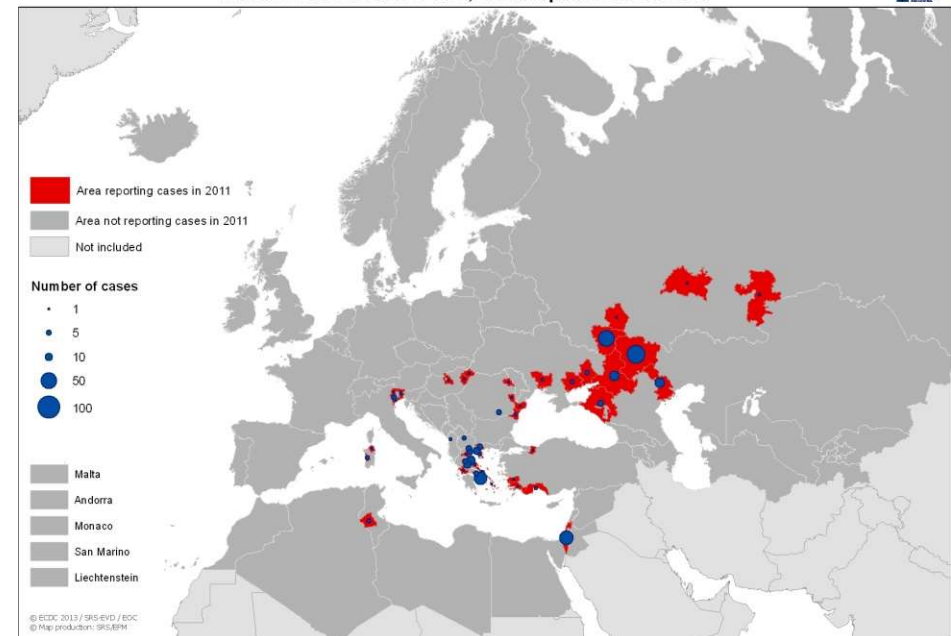


# West Nile вирус

- Припада фамилији *Flaviviridae*
- Преноси уједом комарца а резервоари су птице
- Може да се пренесе и трансфузијом, трансплантатом и са мајке на дете
- По уједу комарца, вирус се репликује у Лангерхансовим ћелијама коже
- Период инкубације траје 3-14 дана, у просеку 3-7 дана, потом следи виремија и ширење вируса на периферне органе, некад и ЦНС



Reported cases of West Nile fever for the EU and neighbouring countries  
Transmission season 2011; latest update: 05/06/2013



# *West Nile* вирус -клиничке манифестације-

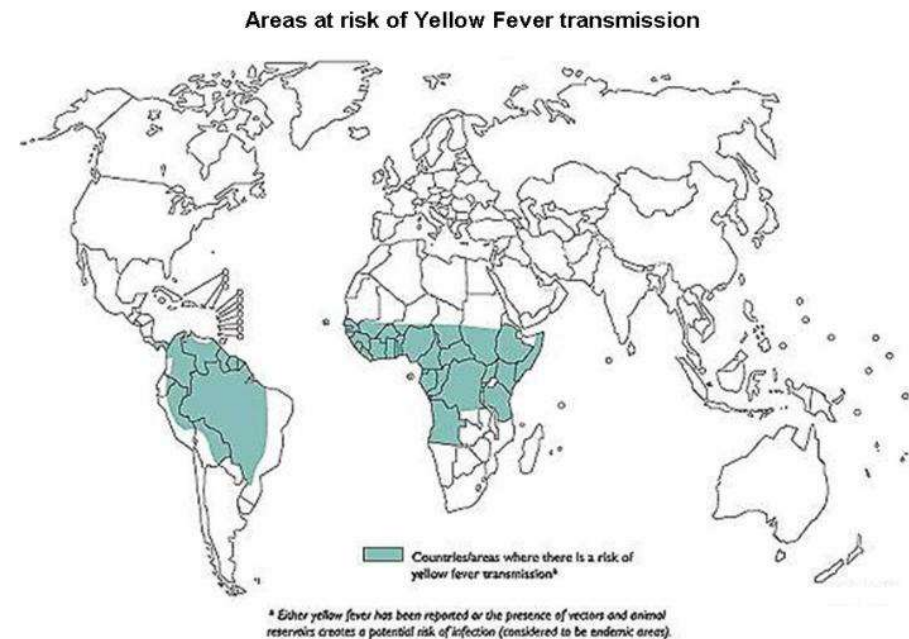
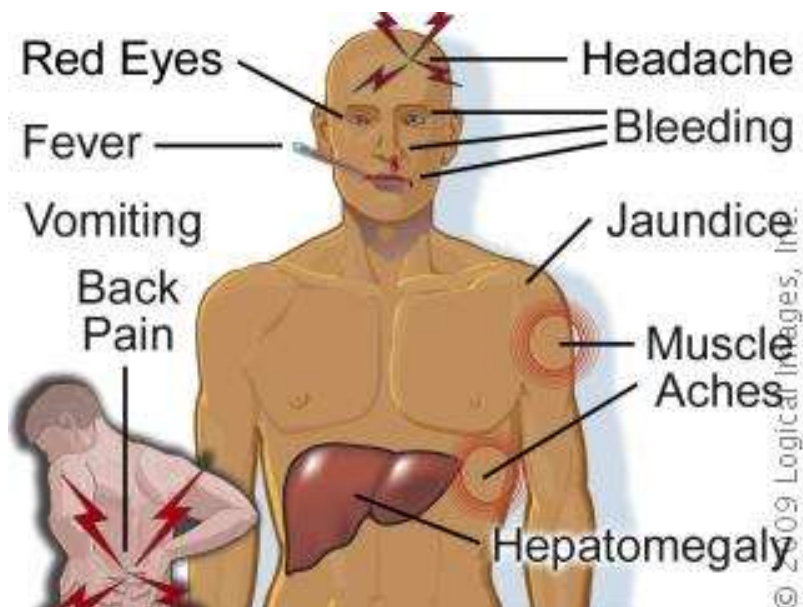
- 1) **асимптоматска инфекција** (80% инфицираних људи и нема симптома)
- 2) ***West Nile* грозница** (грозница, главобоља, бол у мишићима; оспа по кожи у половини случајева, углавном на грудном кошу, леђима, горњим екстремитетима; генерализована лимфаденопатија; фарингитис и гастроинтестинални симптоми (мука, повраћање, абдоминални бол); болест траје 3 до 6 дана; деца углавном имају блажу болест него одрасли)
- 3) **тешка *West Nile* болест** (јавља се у 1/150 инфицираних људи; вирус у овим случајевима улази у ЦНС и изазива асептички менингитис, менингоенцефалитис, енцефалитис или *West Nile* полиомијелитис, нарочито код старијих особа, што у неким случајевима може да се заврши смрћу; симптоми укључују главобољу, грозницу, укочен врат, дезоријентацију, кому, тремор, конвулзије, слабост мишића, парализу; траје недељама и може да изазове трајно оштећење, а у неким случајевима смрт; јавља се код старијих од 50 година и имунодефицијентних)



# Жута грозница



- Припада фамилији *Flaviviridae*
- Преноси уједом комарца *Aedes aegypti*
- Клинички се болест карактерише наглом појавом грознице, дрхтавице, главобоље и хеморагије, што може да прогредира до повраћања са гастричном хеморагијом, брадикардијом, жутицом и шоком
- Уколико се болесник опорави од акутне епизоде, нема дуготрајних секвела

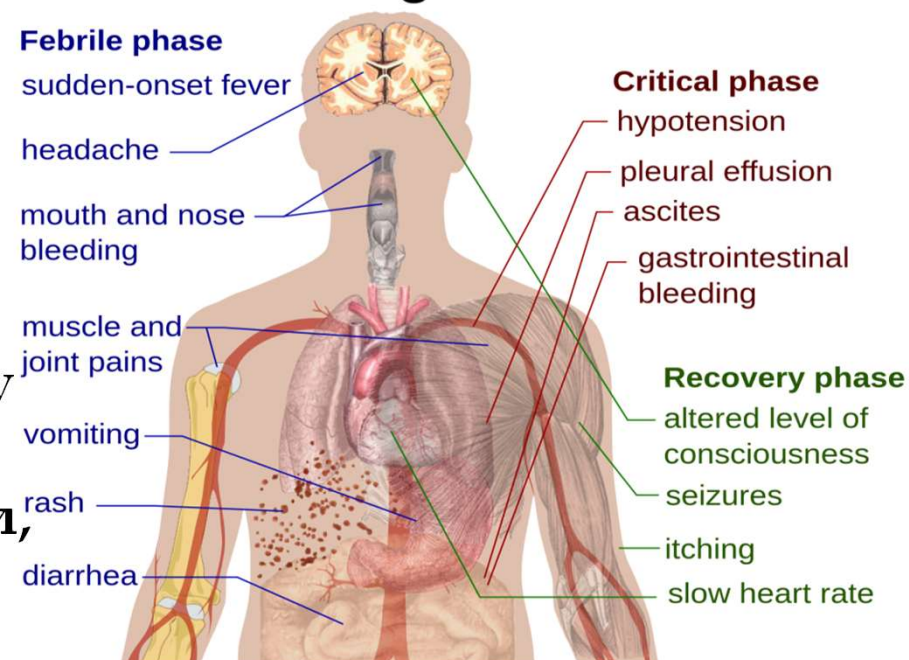


# Денга

- Припада фамилији *Flaviviridae*, има 4 серотипа
- Преноси уједом комарца *Aedes aegypti*
- Познати циклус трансмисије подразумева пренос човек-комарац-човек, мада су могући и шумски циклуси где су укључени мајмуни
- Инкубација траје 4-10 дана, а симптоми трају 2-7 дана
- Карактеристике болести су: **грозница, раш, бол у леђима, глави, очима и иза очију, мишићима, зглобовима, костима, некада и блага крварења у носу, деснима, петехије**
- Нарочито на Далеком Истоку, денгу могу да карактеришу појава шока, плеуралних ефузија, абдоминални бол, повраћање и хеморагија која може да заврши смрћу. Болест је тежа код деце

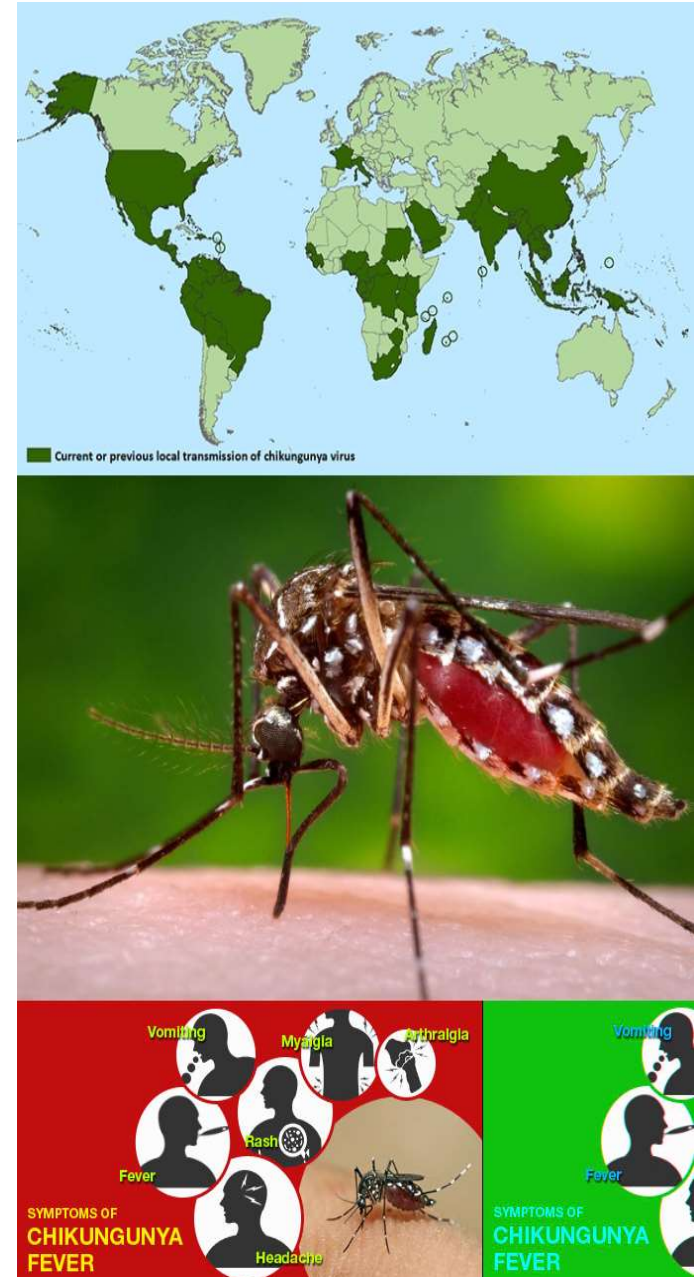


Symptoms of  
**Dengue fever**



# Чикунгуња вирус

- Припада роду *Alphavirus* фамилији *Togaviridae*
- Преноси уједом комарца *Aedes aegypti*
- Распрострањен је у Азији, Африци, Јужној Европи, Карипским острвима
- Опстаје у шумском циклусу у приматима као резервоарима
- Период инкубације је између 2-12 дана
- Болест се карактерише наглим нападом **грознице** коју прати **тешка мијалгија** и **полиартритис**
- Симптоми обично трају једну недељу, али мускулоскелетни поремећаји могу да перзистирају месецима
- Болест обично није фатална и нема специфичног третмана нити вакцине



# Вириси који изазивају зоонозе, а не преносе се векторима

*Arenaviridae*

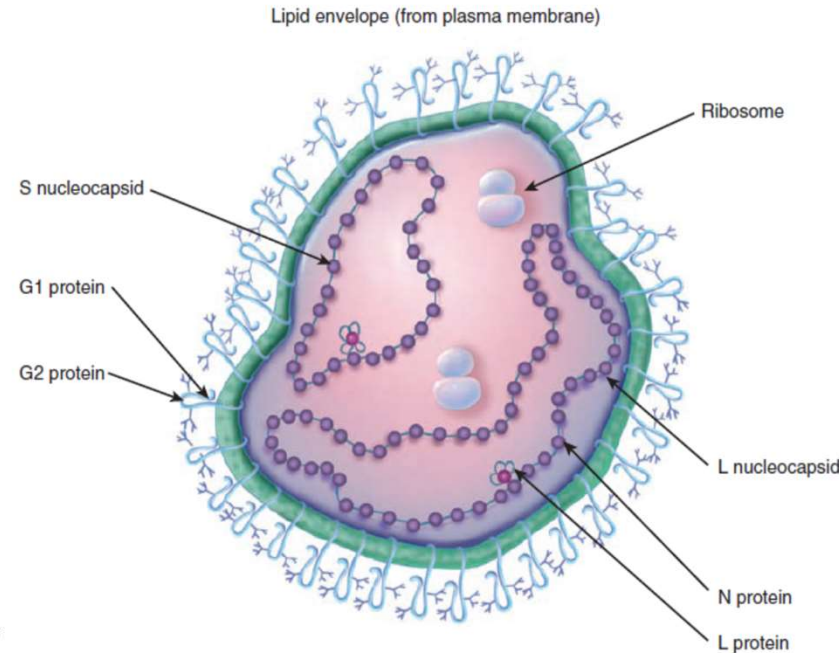
*Filoviridae*

*Bunyaviridae (Hantavirus)*



# Arenaviridae

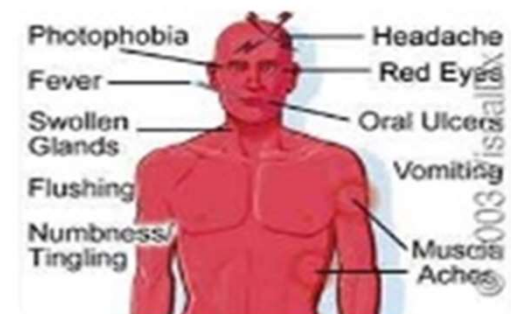
- Имају омотач
- Бисегментирани су, садрже велики једноланчани (L), негативни и мали (S) (-/+) RNA ланац
- Имају 2 одвојена нуклеокапсида L и S у које су упаковани сегменти RNA
- Омотач садржи два вирусна гликопротеина, G1 (интерреагује са ћелијским површинским рецептором ( $\alpha$ DG)) и G2
- Вирион садржи и рибозоме домаћина у унутрашњости који му дају гранулиран изглед



- *Lassa* вирус у Западној Африци
- *Junin*, *Machupo*, *Guanarito* и *Sabia* вирус у Јужној Америци
- Преносе се секретима инфицираних глодара
- Код људи изазивају хеморагијске грознице

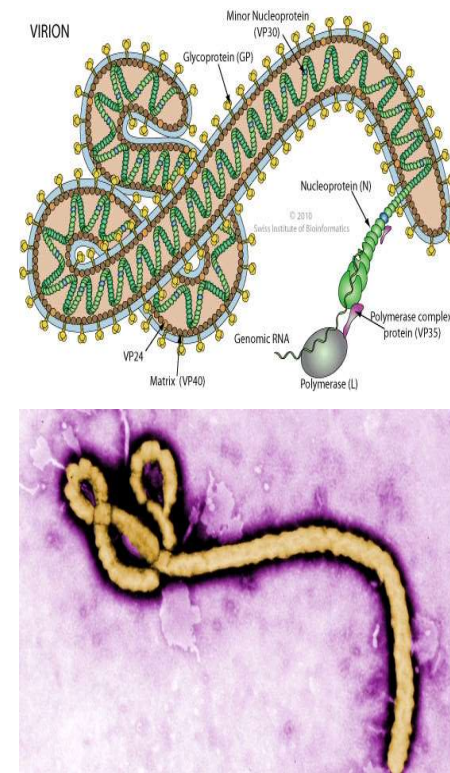
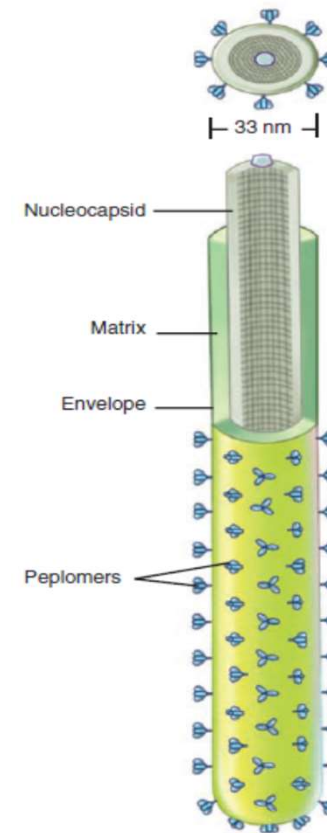
# *Arenaviridae* -хеморагијске грознице-

- Преносе се **са инфицираних глодара на људе**, али је ретко могуће и **ширење са човека на човека контактом са секретима и телесним течностима**
- Постоје случајеви и увезених вируса у неендемска подручја (велики ризик од ширења инфекције)
- Клинички их карактерише **грозница удружена са хеморагијама**, шоком, неуролошким поремећајима, брадикардијом
- **Lassa грозница** је углавном праћена хепатитисом, миокардитисом, фарингитисом и акутном појавом глувоће (стопа морталитета - 10-50%)



# Filoviridae

- Хеморагијске грознице изазивају два вируса: **Marburg** (1967. епидемија у Југославији) и **Ebola** (1975. епидемија у Северној Африци)
- Имају омотач, једноланчаниу негативну RNA и нуклеопротеин је хеликсне симетрије (филоморфни изглед вириона)
- Изазивају **зоонозе** (резервоар су углавном мали сисари, углавном глодари)
- Велики љиљци су природни домаћини за *Ebola* вирус
- Кад се вирус пренесе са животиње на људе, онда је **интерхумани пренос** вероватнији вид ширења инфекције, углавном **при блиском контакту са телесним течностима инфицираних особа**





# Marburg и Ebola

## -клиничке манифестације-

- Период инкубације је 2-21 дан, у просеку 10 дана
- Прве манифестације су сличне грипу главобоља, грозница, болови у мишићима и зглобовима, грлу, дијареја, повраћање и болови у стомаку
- Може да се јави макулопапулозна осипа црвене боје, штупцање и **унутрашње и спољашње крварење**
- Особе које развију тешку болест имају хеморагију у дигестивном тракту и другим местима
- Развија се **шок и инсуфицијенција бројних органа**
- Смртност изузетно велика



# *Marburg* и *Ebola* -патогенеза-

- *Marburg* вирус репликује у васкуларним ендотелним ћелијама и изазива некрозу ових ћелија. *Ebola* вирус се репликује веома брзо и прекида синтезу ћелијских протеина и имунски одговор
- И специфичну и неспецифичну имуност супримирају углавном због инфекције моноцита и макрофага
- Секреторни GP *Ebola* вируса интерреагује са неутрофилима, инхибира њихову рану активацију и омогућава вирусу да инфицира моноците и макрофаге и да изазове ћелијско оштећење
- Ослобађање цитокина је огромно, а последица су инфламација и грозница
- Поред тога, улаз вируса у ендотелне ћелије изазива оштећење васкуларног ендотела што доприноси хеморагичној грозници

# *Bunyaviridae (Hantavirus)*

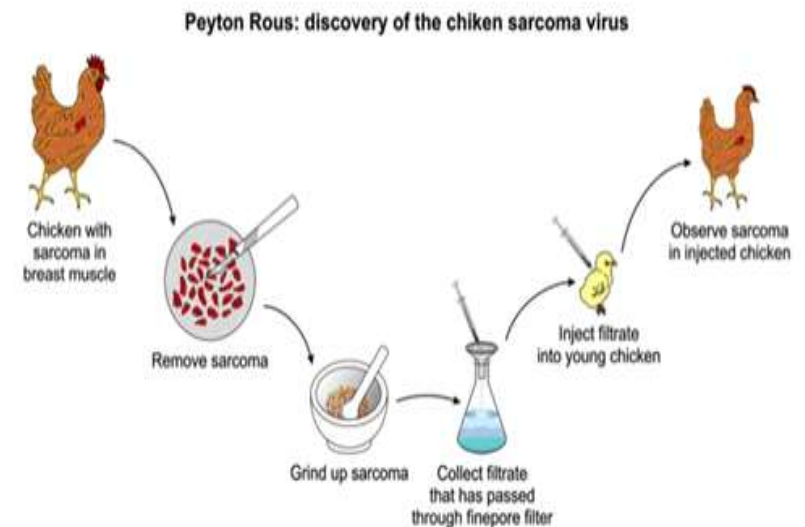
- Једини *Bunyavirus* који изазива зоонозе, а не преноси се артроподама
- Изазива два клиничка облика:
  - 1) *Hantavirus* хеморагијска грозница
  - 2) *Hantavirus* пулмонални синдром
- Резервоар инфекције су глодари
- Вирус се преноси на људе углавном инхалацијом инфицираних секрета глодара, преко конјунктива или директним контактом оштећене коже

# ХУМАНИ РЕТРОВИРУСИ

<b>HTLV-1</b>	<b>HTLV-2</b>
<b>HIV-1</b>	<b>HIV-2</b>

# Историја ретровирологије

- Комплексна повезаност између вируса и тумора – улога вируса у настанку тумора
- Први откривени ретровирус 1911. – RSV (*Rous sarcoma virus*) – узрочник тумора код пилића који се могу пренети путем туморског екстракта
- *Peyton Rous* – Нобелова награда 1966. године



The filtration step proved that the tumorigenesis was not due to a primitive transplantation-like effect.



# Историја ретровирологије

## Реверзна транскриптаза

*Супротно основним начелима молекуларне биологије*

Генетска информација  
записана у молекулу РНК

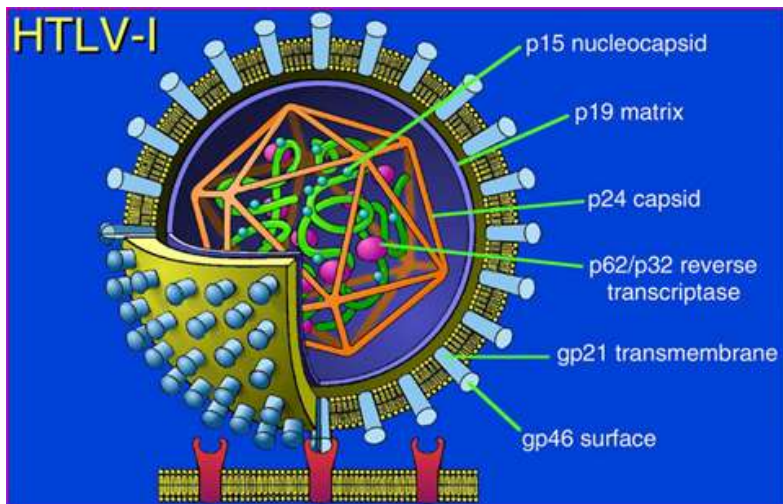


Синтеза комплементарне ДНК која се на крају интегрише у геном ћелије домаћина (провирус), прелазни облик у репликативном циклусу вируса

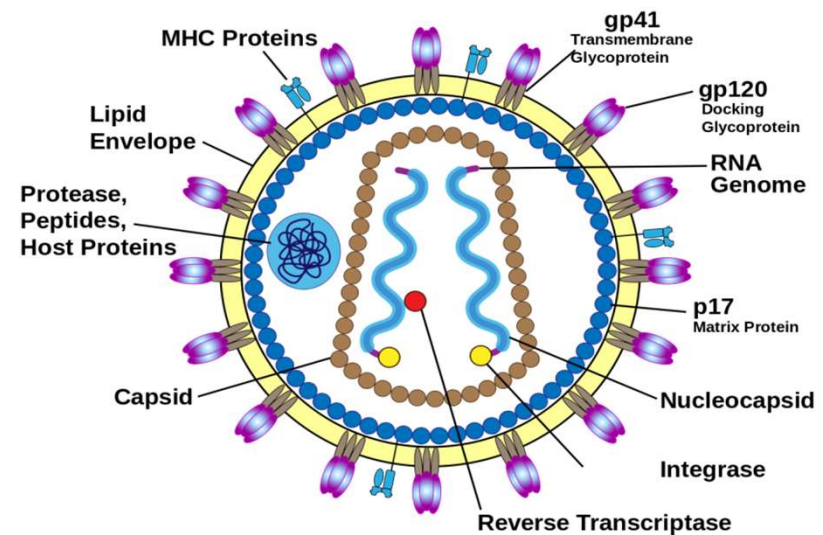
# Историја ретровирологије

- Раних 1960-их - вирус мачје леукемије
- 1986. – вирус мачје имунодефицијенције – сличан HIV-у
- Од 1980. – изоловане су и описане две групе ретровируса способних да изазову болести код људи

## HTLV-1 и HTLV-2

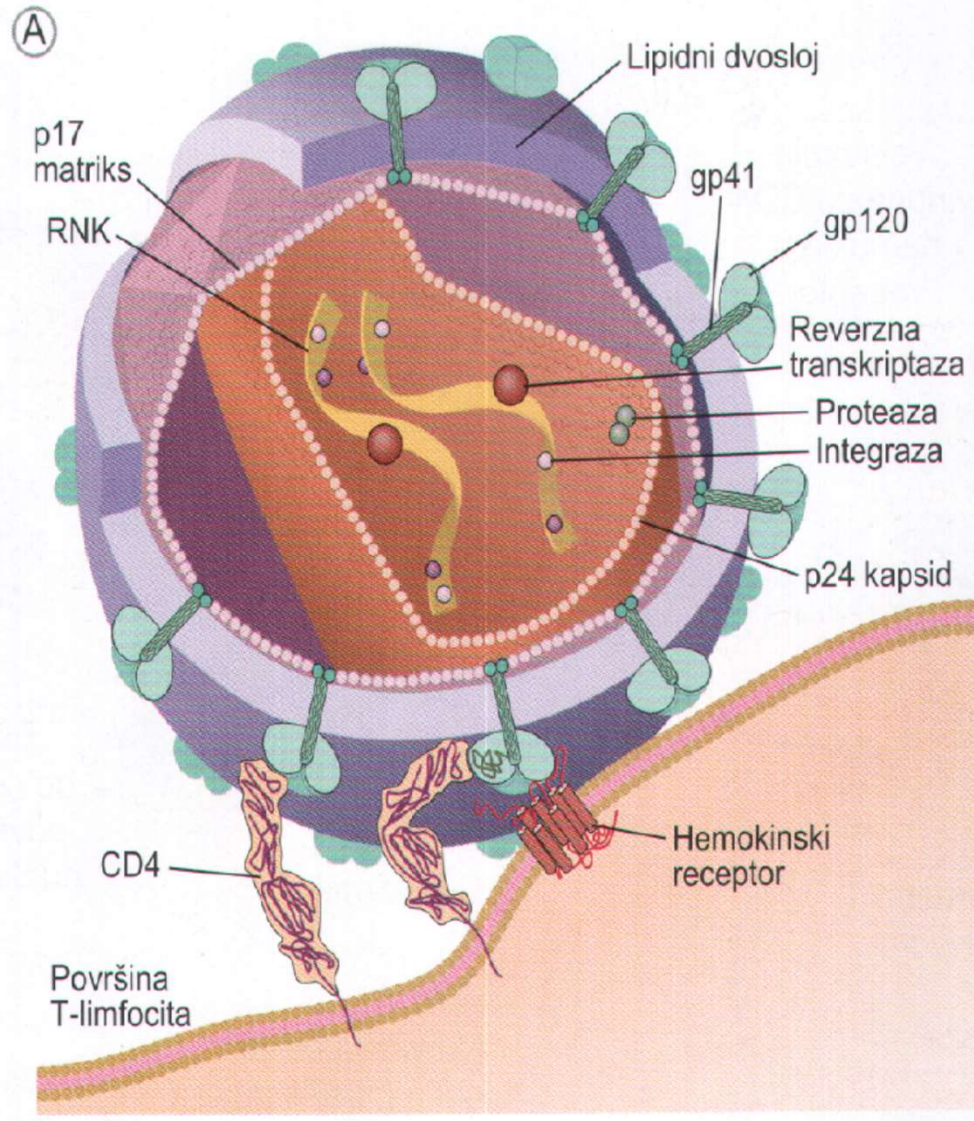


## HIV-1 и HIV-2



# HIV

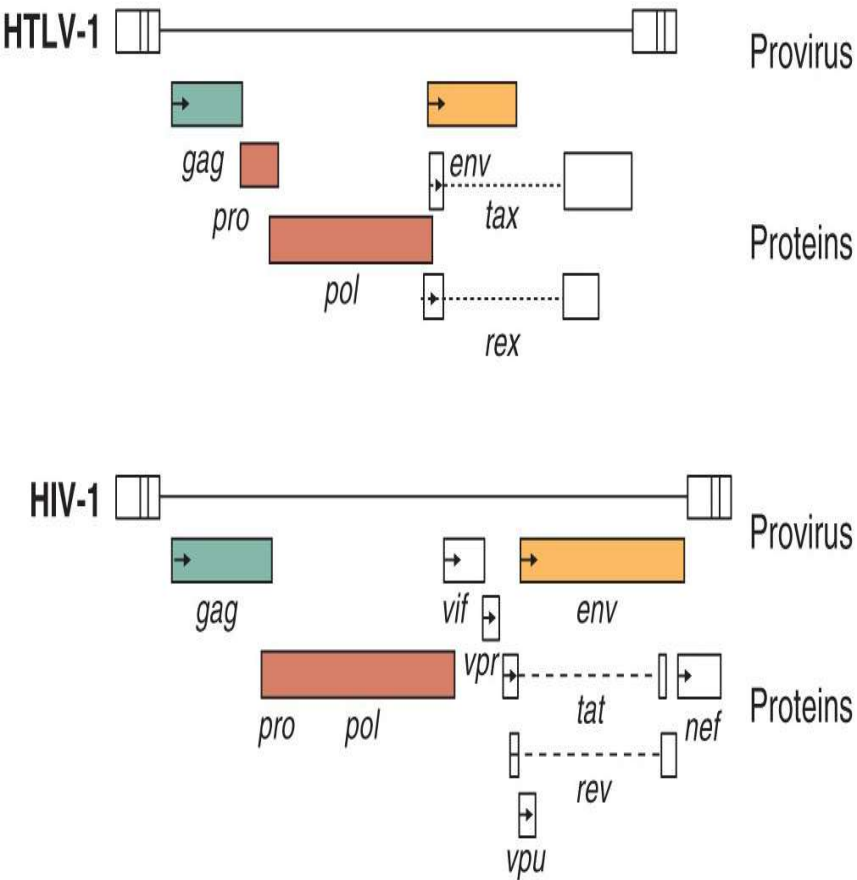
## Грађа вириона



- Мали, сферичан вирус окружен липидним омотачем
- Гликопротеини вирусног омотача: **gp120** и **gp41**
- Икозаедарни капсид: **p24** и матриксни протеин **p17**
- Геном садржи два идентична молекула РНК
- Геному су придружени ензими **реверзна транскриптаза**, **интеграза** и **протеаза**

# HIV

## Структура генома



Четири вирусна гена су неопходна за репликацију ретровируса:

- **Gag ген** кодира неколико основних (*Gag*) протеина вирусног омотача
- **Pol ген** кодира реверзну транскриптазу или РНК-зависну ДНК полимеразу (*Pol*), ензим одговоран за репликацију генома, као и **интегразу**, ензим потребан за интеграцију вирусне ДНК у геном ћелије домаћина
- **Env ген** кодира два гликопротеина вирусног омотача **gp120** и **gp41**
- **Pro ген** кодира протеазу неопходну за цепање *Gag* и *Pol* протеина и стварање њихове активне форме

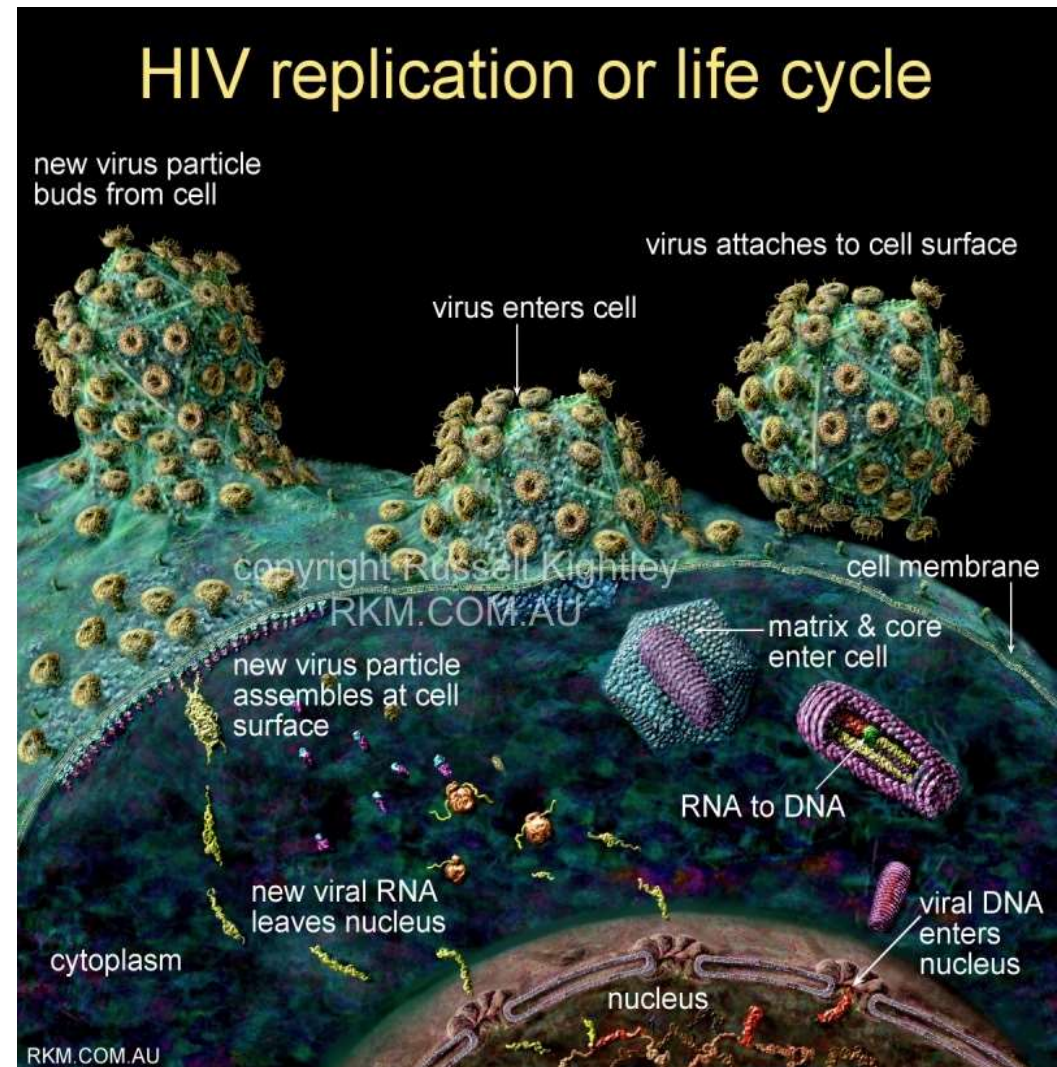
HIV садржи најмање шест других гена који кодирају протеине који су важни у регулацији сложене репликације вируса



# HIV

## -улазак у организам домаћина-

- Путем инфицираних ћелија, као што су макрофаги, лимфоцити или сперматозоиди или као слободна вирусна партикула
- Кроз микроабразије на површини слузокоже, продором кроз интактну кожу након убода иглом или кроз неоштећене површине мукоза

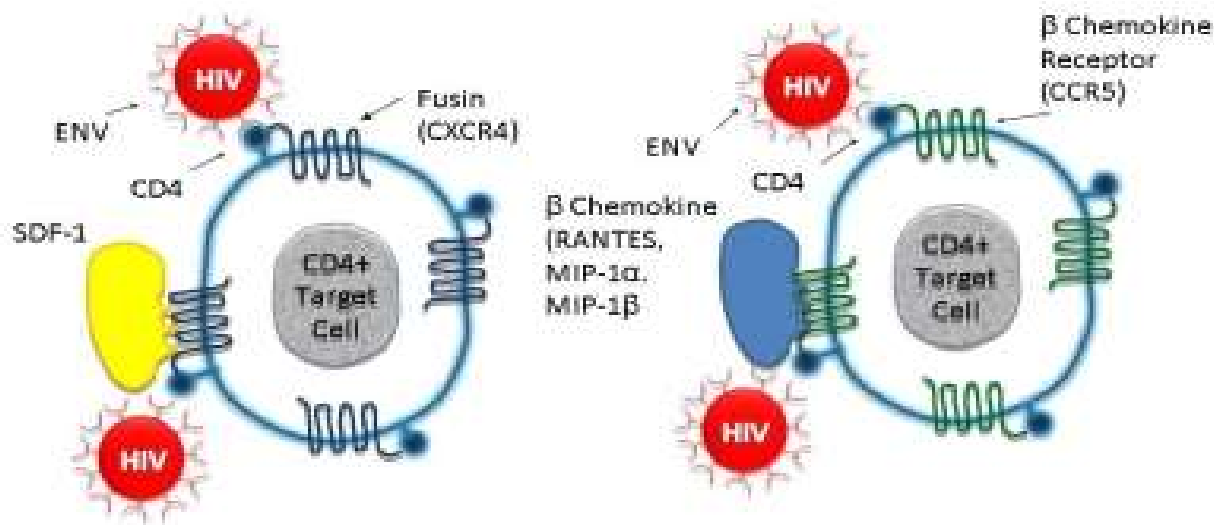


# HIV

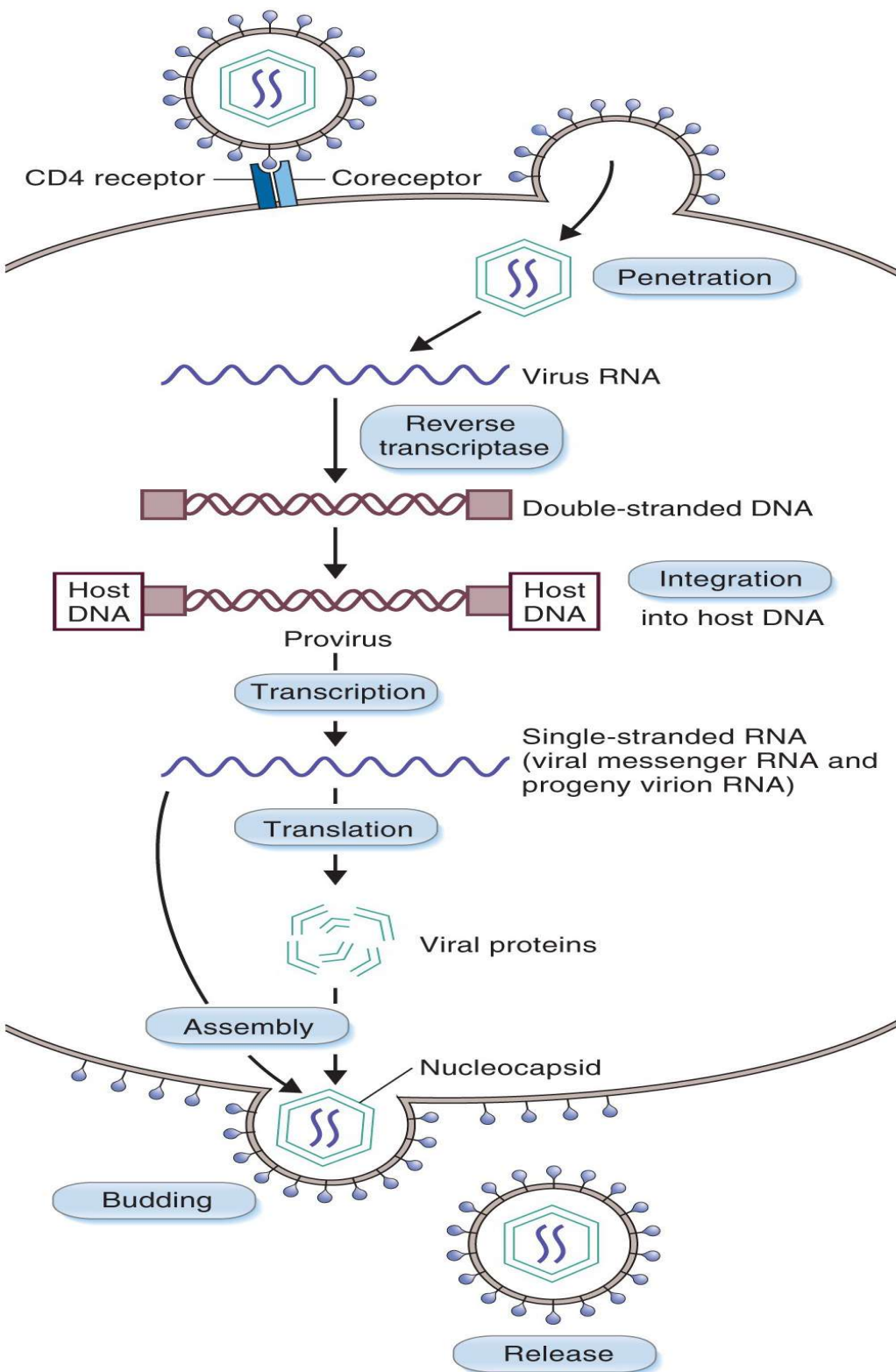
## -ширење у организму домаћина-

- Иако HIV може инфицирати више типова ћелија, две главне групе ћелија у организму служе као мете за инфекцију: **помагачки Т лимфоцити** и макрофаги, који експримирају **CD4 молекул** и одговарајуће корецепторе за HIV (рецептори за хемокине, CXCR4 и CCR5)
- Ове ћелије даље транспортују вирус у ткива у којима су иначе заступљене у великом броју (лимфни чворови, слезина, крв и телесне течности)

### HIV receptor + coreceptors



# HIV -репликација-

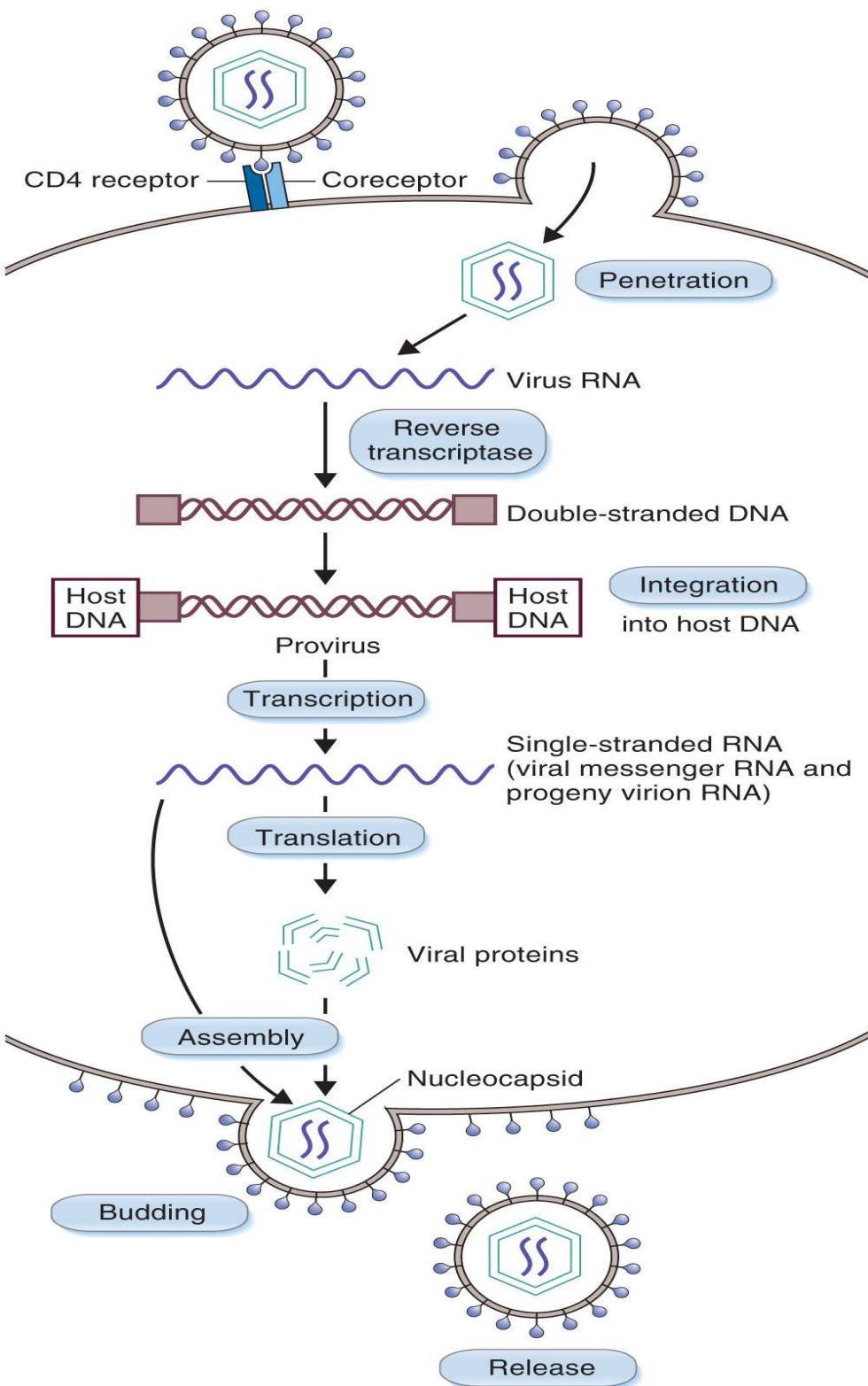


- **Везивање (адсорпција):** HIV се везује за **CD4** молекул преко гликопротеина омотача **gp120**. Након везивања за CD4 молекул, gp120 се везује за један од два корецепторска молекула (**CCR5** или **CXCR4**), што омогућава чврсто везивање вируса за ћелијску мембрану и конформационе промене протеина gp41 доводећи у везу његов хидрофобни домен са ћелијском мембраном
- **Фузија** вирусног омотача са ћелијском мембраном је олакшана хидрофобном интеракцијом између протеина **gp41** и мембране циљне ћелије. Вирусно језгро, које садржи геномску РНК и молекуле реверзне транскриптазе, се ослобађа у цитоплазму



# HIV

## -репликација-



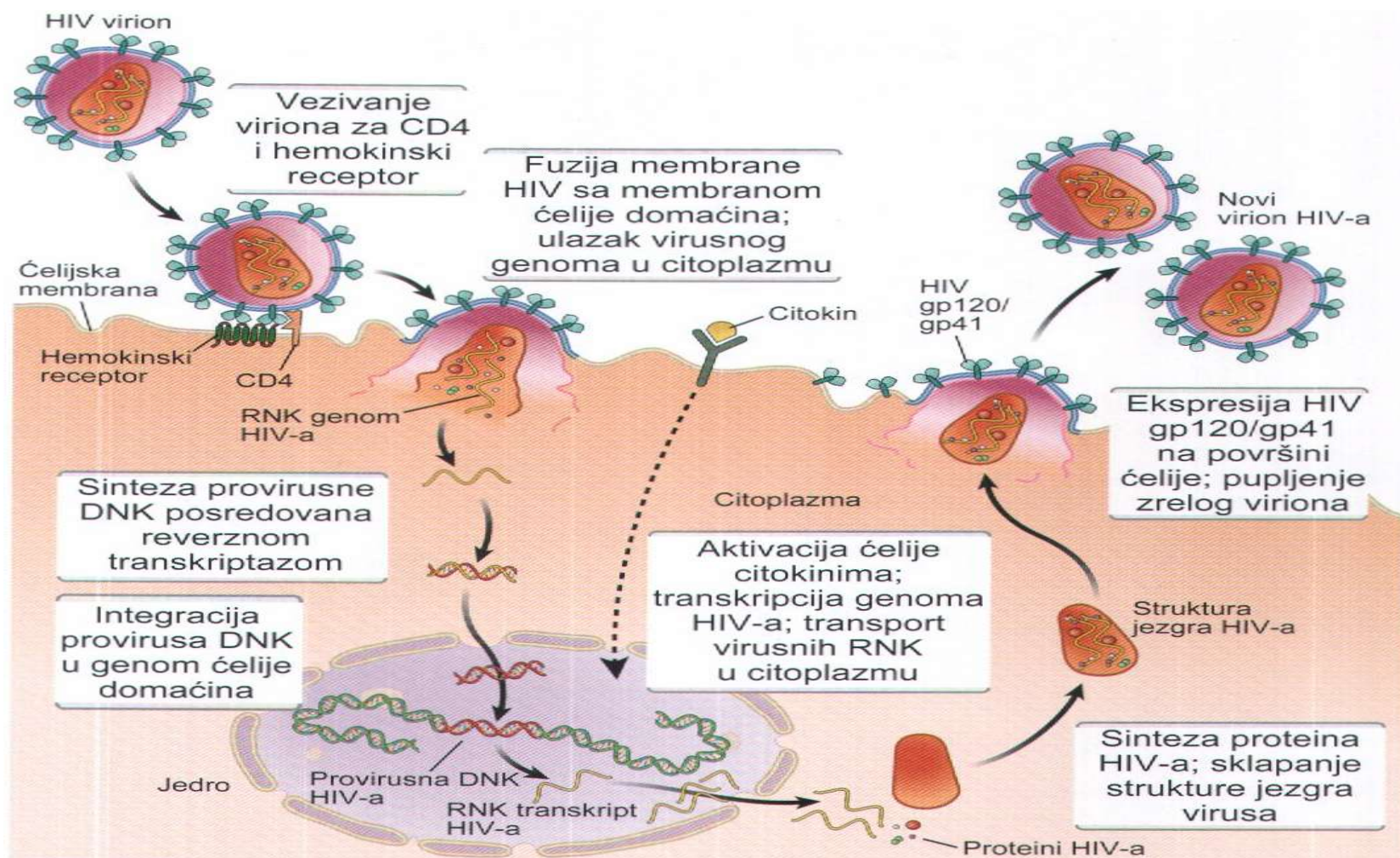
- **Синтеза ДНК: Реверзна транскриптаза** је ензим одговоран за синтезу двоструког ДНК ланца који је комплементаран молекулу РНК вирусног генома. Делови на крајевима геномске РНК се двоструко копирају, тако да на сваком крају новосинтетисане ДНК постоје специфичне секвенце тзв. **дугачки терминални поновци (енгл. Long terminal repeat, LTR)**
- **Интеграција:** ДНК се затим транспортује до једра и интегрише у геном ћелије домаћина уз помоћ вирусне интегразе, која спаја крајеве LTR секвенце за ДНК ћелије домаћина. У интегрисаном стању, вирусни генетски материјал се назива **провирус**. Провирус је аналоган ћелијском гену, преноси се на ћерке ћелије након деобе



# HIV

## -репликација-

- Синтеза нових вируса - у "**продуктивној фази**" инфекције вирусна ДНК се транскрибује у иРНК уз помоћ ћелијске ДНК-зависне РНК полимеразе. Сигнали за синтезу вирусне РНК налазе се у LTR секвенцама. Неки од новосинтетисаних вирусних РНК молекула користе се као иРНК за синтезу вирусних протеина, док се остали инкорпорирају у геном нових вириона
- Склапање и ослобађање вириона



# HIV

## -латенција и реактивација-

- **Латентна фаза** - инфициране ћелије садрже провирус, али не експримирају вирусну РНК или вирусне протеине

*Након инфекције лимфоцита HIV-ом и интеграције провируса, инфективни процес може бити заустављен и поново експлозивно активиран након одређеног времена од стране другог стимулуса*

Тачније, уколико дође до **активације инфицираног Т лимфоцита, макрофага или дендритске ћелије** неким спољашњим стимулусом (инфекција), ћелија одговара транскрипцијом већег броја сопствених гена и продукцијом цитокина

Неповољна последица нормалног заштитног одговора је **активација провируса**, што индукује стварање вирусних РНК и протеина

*Исход је експлозивна продукција вируса и брза смрт заражене ћелије*

# HIV

## -латенција и реактивација-

HIV провируси садрже промотере који индукују експресију вирусних гена када су HIV инфициране ћелије стимулисане антигеном или инфициране неким другим микроорганизмима

HIV експримира макромолекуле који регулишу експресију вирусног генома и функционишу као солубилни фактори:

- ***Tat* протеин (активатор транскрипције)** убрзава и појачава транскрипцију интегрисане вирусне ДНК уз помоћ РНК полимеразе домаћина
- ***Rev* протеин (регулатор експресије вирусних гена)** промовише транспорт вирусних РНК из једра у цитоплазму

# Како HIV избегава имунски одговор домаћина?

- **Nef протеин (негативни ефектор)** смањује експресију МНС молекула I класе на површини ћелије, блокира апоптозу, појачава инфективност вируса
- **Vif протеин (фактор вирусне инфективности)** поништава инхибиторне ефекте ћелијских компоненти
- **Vpr протеин (вирусни протеин)** промовише деструкцију CD4 и утиче на ослобађање вириона

# Како HIV избегава имунски одговор домаћина?

- Продукти вирусних гена могу бити релативно невидљиви за имунски систем
- Вирус може да маскира или промени свој антигенски репертоар – **антигенска варијација**
- Вирус се примарно репликује у лимфним чворовима, где ћелије имунског система специфичне за антигене вируса не мигрирају слободно



# HIV

## -антигенска варијација-

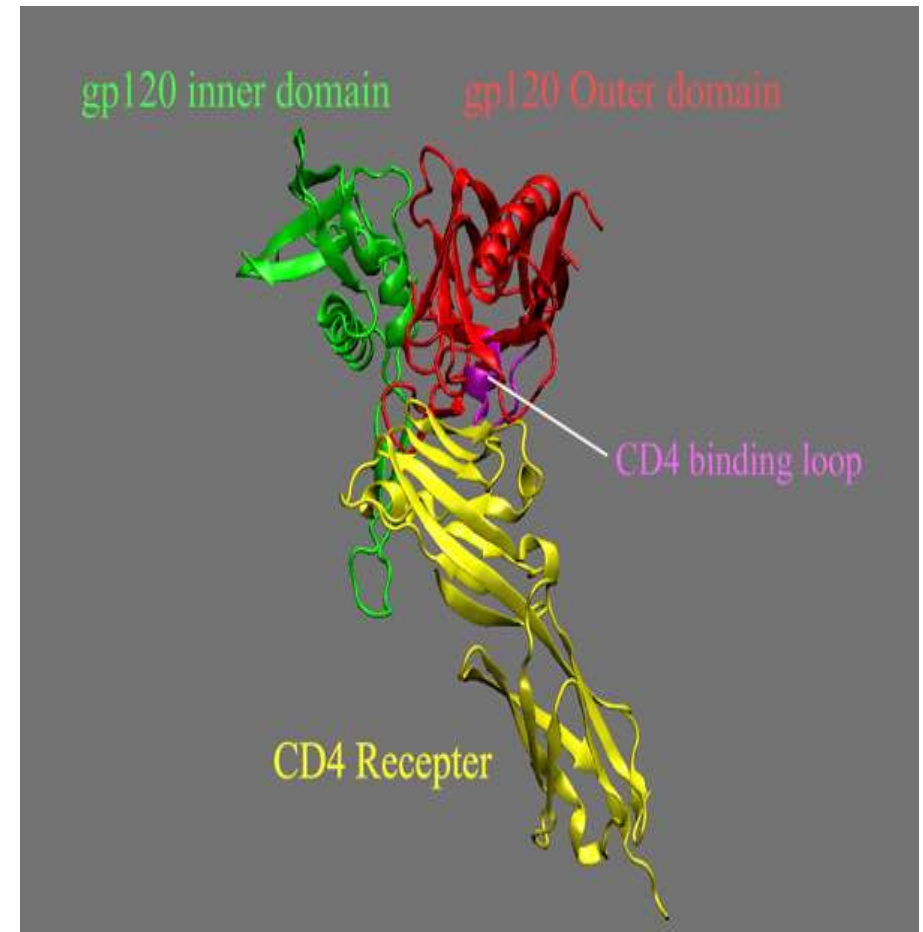
*HIV избегава имунски одговор домаћина тако што мења велике површинске антигене*

- Гени који кодирају унутрашње вирусне протеине (*gag* и *pol*) показују релативну стабилност
- *Env* ген подлеже бројним мутацијама које индукују варијабилност у површинским гликопротеинима *gp41* и *gp120*

# HIV

## -антигенска варијација-

- Секвенце gp120 површинског гликопротеина, укључене у интеракције са ћелијским рецепторима морају бити генетски конзервиране
- Конзервиране секвенце се могу сакрити и тиме заштити од неутралишућих антитела угљенохидратним ланцима и хиперваријабилним регионима



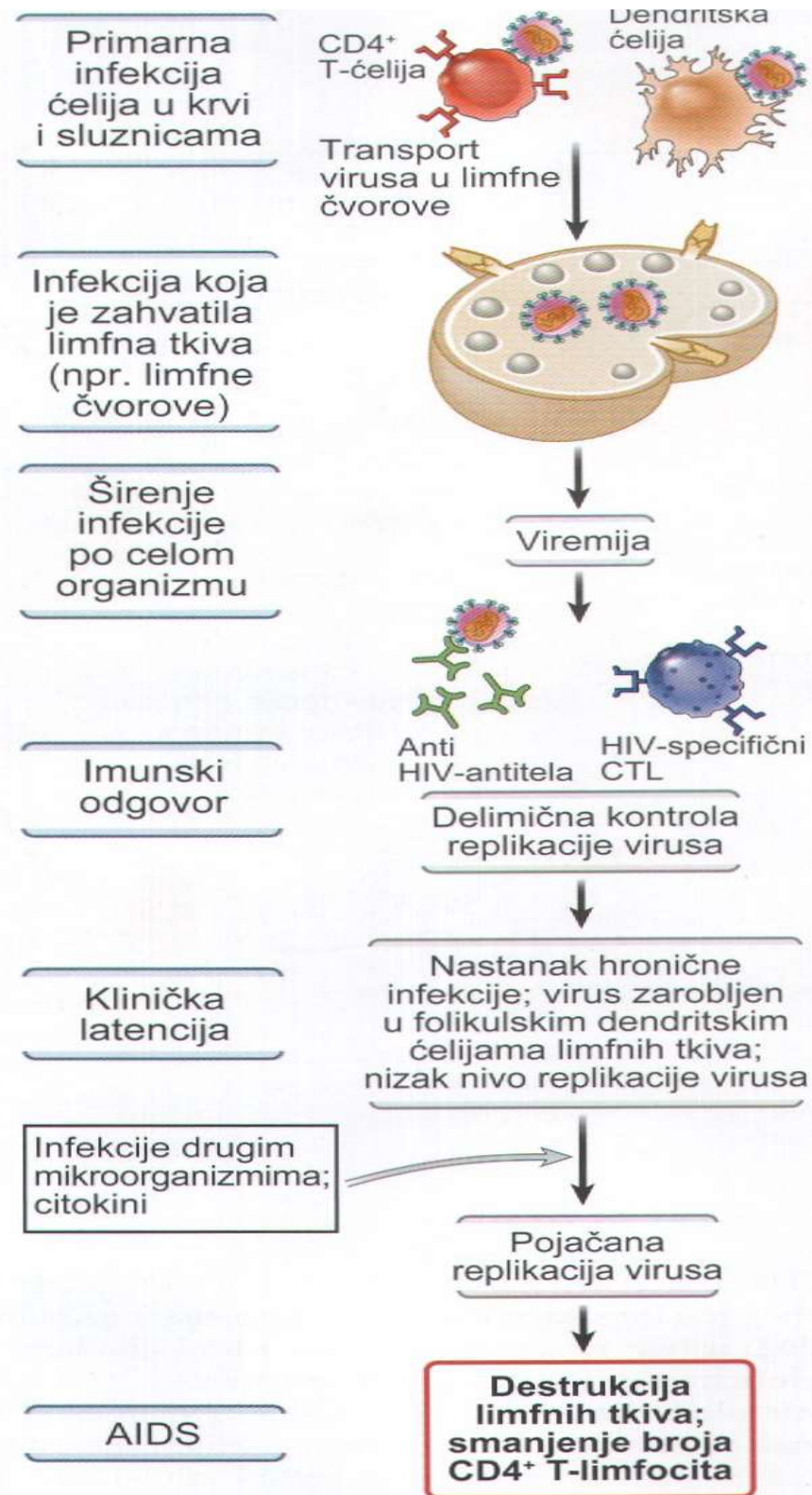


# HIV

## -патогенеза болести-

### Инфекција и деплеција помагачких Т лимфоцита

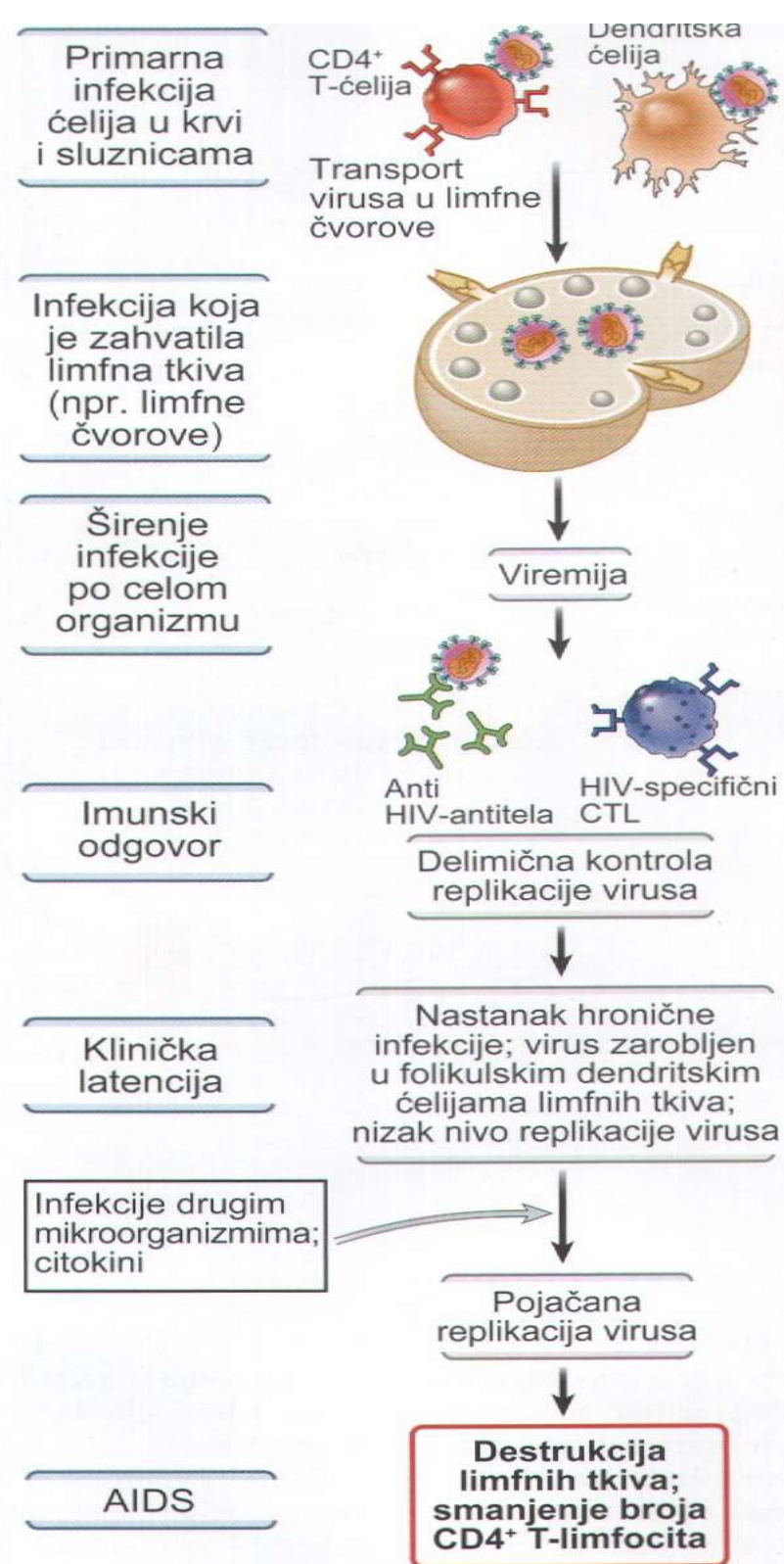
- Молекул CD4 се такође може наћи на мембранама других ћелија: моноцити и макрофаги (поремећаји фагоцитозе), NK ћелије, неки В лимфоцити, ћелије глије и Лангерхансове ћелије (важне за успостављање инфекције)
- Ове ћелије такође могу бити заражене вирусом и бити уништене у процесу репликације вируса или служити као резервоар за латенцију вируса



## Оштећење ткива

### Акутна HIV инфекција

- Вирус инфицира ћелије које експримирају CD4 молекул у локалним слузокожама, а онда брзо успоставља инфекцију у локалним лимфним ткивима
- У наредних неколико дана, **локална репликација** је ограничена на ћелије присутне на месту продора вируса. У већини случајева, број локалних осетљивих ћелија се смањује и инфекција "изумире" на месту почетне инокулације
- Ипак, цитокини и хемокини, продуковани као део примарног имунског одговора, регрутују додатне компоненте имунског система
- Уколико локална вирусна репликација још увек траје у моменту миграције ћелија имунског система, стичу се услови за даљу вирусну репликацију, а инфекција се шири и постаје самоодржива



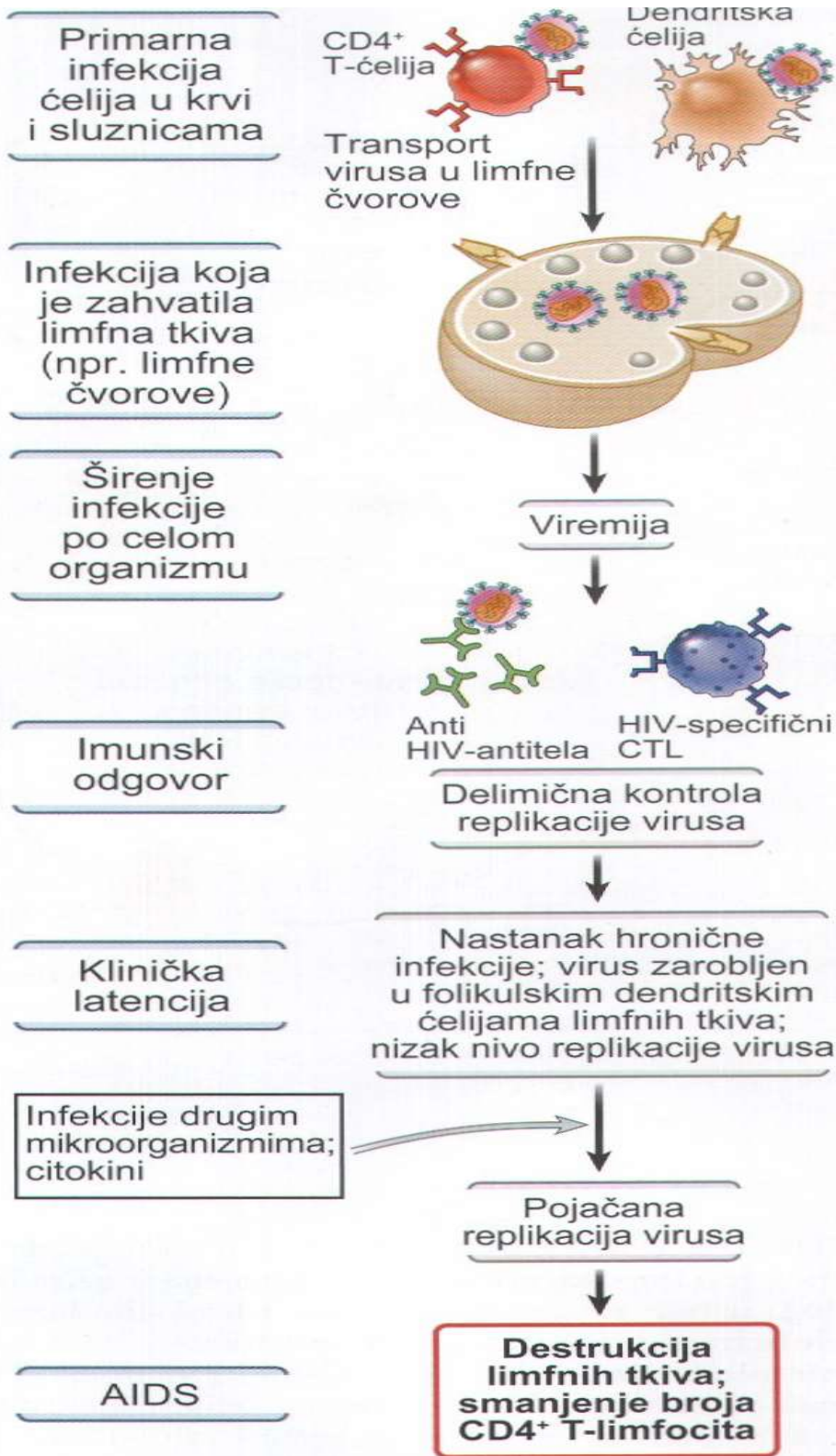


...

Након инфекције на месту уласка, **вирус се брзо шири системски**, до удаљених органа лимфног ткива и централног нервног система (ЦНС). У овој фази вирус показује **највећи ниво репликације у читавом току болести** и појављује се у гениталним секретима-могућност трансмисије је велика

У првим недељама од почетка инфекције, специфични цитотоксички Т лимфоцити се појављују у периферној крви и лимфном ткиву, а убрзо након тога, у плазми се могу детектовати неутралишућа антитела

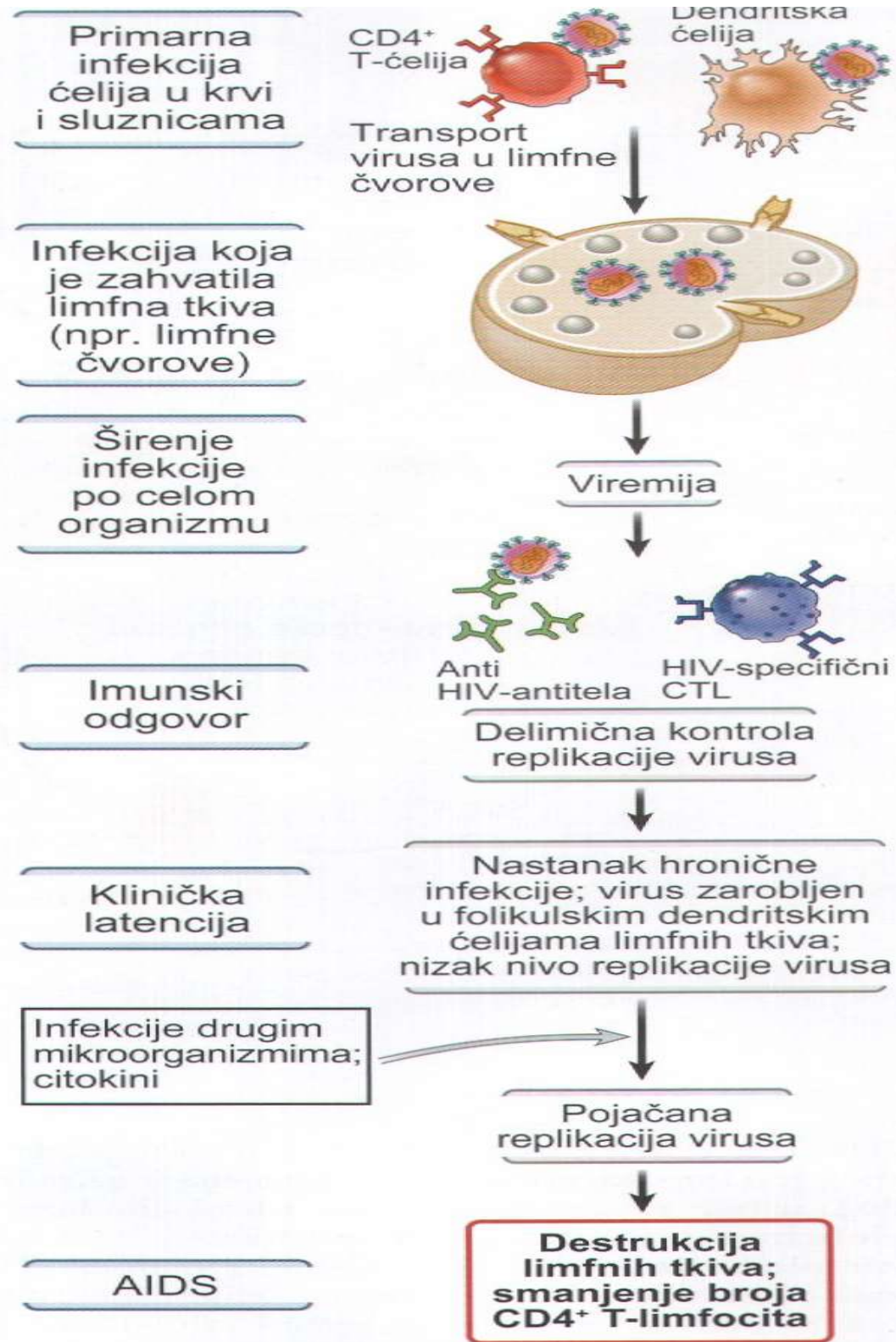
Током овог периода брзе вирусне репликације, инициран је доживотни процес генерисања вирусне разноликости, а **домаћин је суочен са изазовом развоја имунског одговора против патогена који се брзо мења**



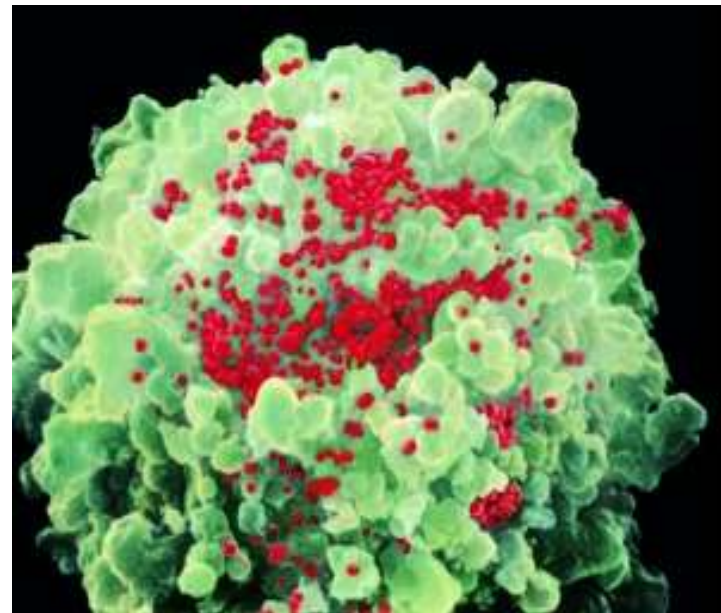
...

Након првих неколико месеци од инфекције, успоставља се баланс између вирусне репликације, ефекторских имунских механизма и расположивих ћелија за репликацију вируса, а инфекција улази у **латентну фазу** током које је инфицирана особа без симптома

Након почетне фазе инфекције HIV-ом, вирусна репликација се ограничава углавном на лимфне органе где су главна мета активирани CD4<sup>+</sup> T лимфоцити и 99% вирусне репликације се одиграва у њима

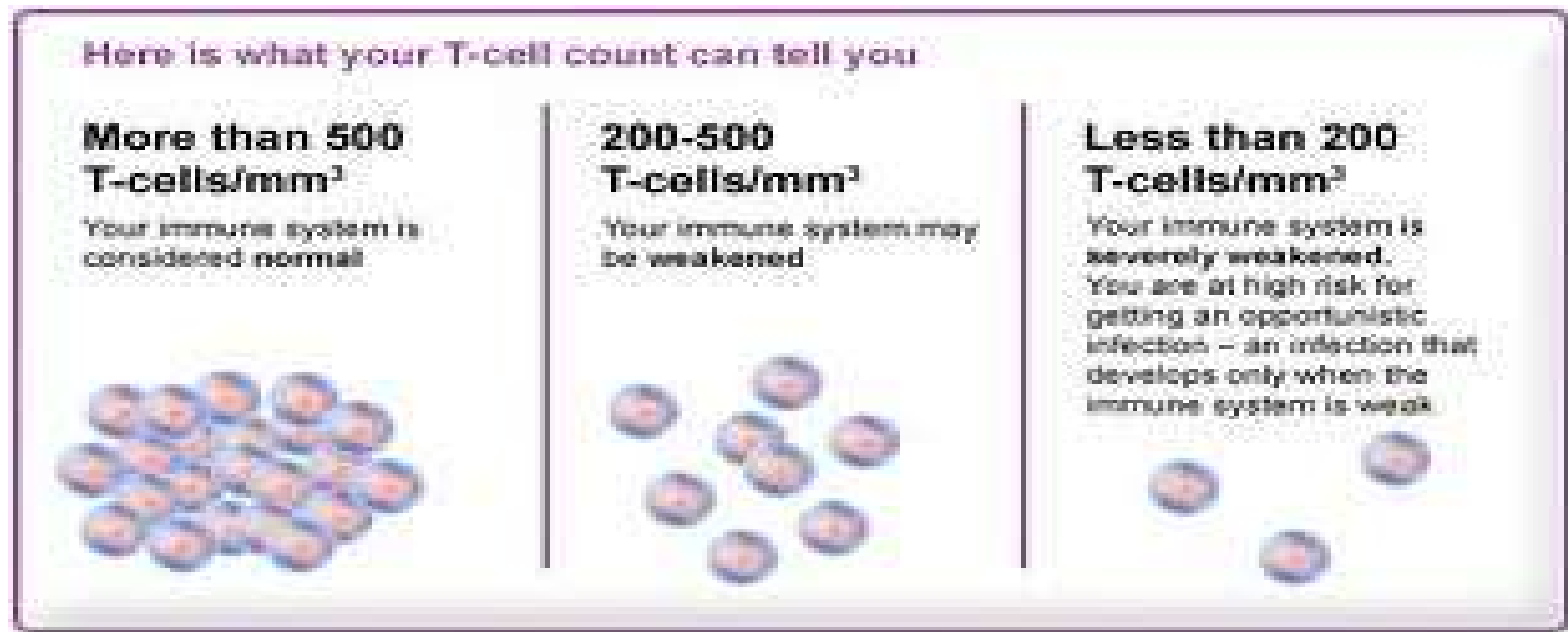


# Оштећење ткива



- Ћелије инфициране HIV-ом могу бити **директно уништене у процесу вирусне репликације** или **ефекторским механизмима специфичног имунског одговора** (цитотоксичким Т лимфоцитима или цитотоксичношћу зависном од антитела)
- Губитак CD4<sup>+</sup> Т ћелијске популације утиче на настанак прогресивне имунодефицијенције, што на крају резултира појавом опортунистичких инфекција и малигнитета
- Иако постоје индивидуалне варијације, трајање асимптоматског периода пре појаве AIDS-а је око 10 година





- Особе са **узнапредовалим AIDS-ом** обично имају мање од 200 CD4<sup>+</sup> Т лимфоцита у mm<sup>3</sup>
- Ризик од инфекција је највећи у **терминалним фазама AIDS-а**, када број CD4<sup>+</sup> Т лимфоцита падне на мање од 50 ћелија/mm<sup>3</sup>
- Серијска мерења броја CD4<sup>+</sup> Т лимфоцита служе за процену ризика од инфекција и представљају водич за спровођење антиретровирусне терапије

**Ниво репликације вируса**



**Број копија РНК HIV-а у плазми**



**Прогресија болести**

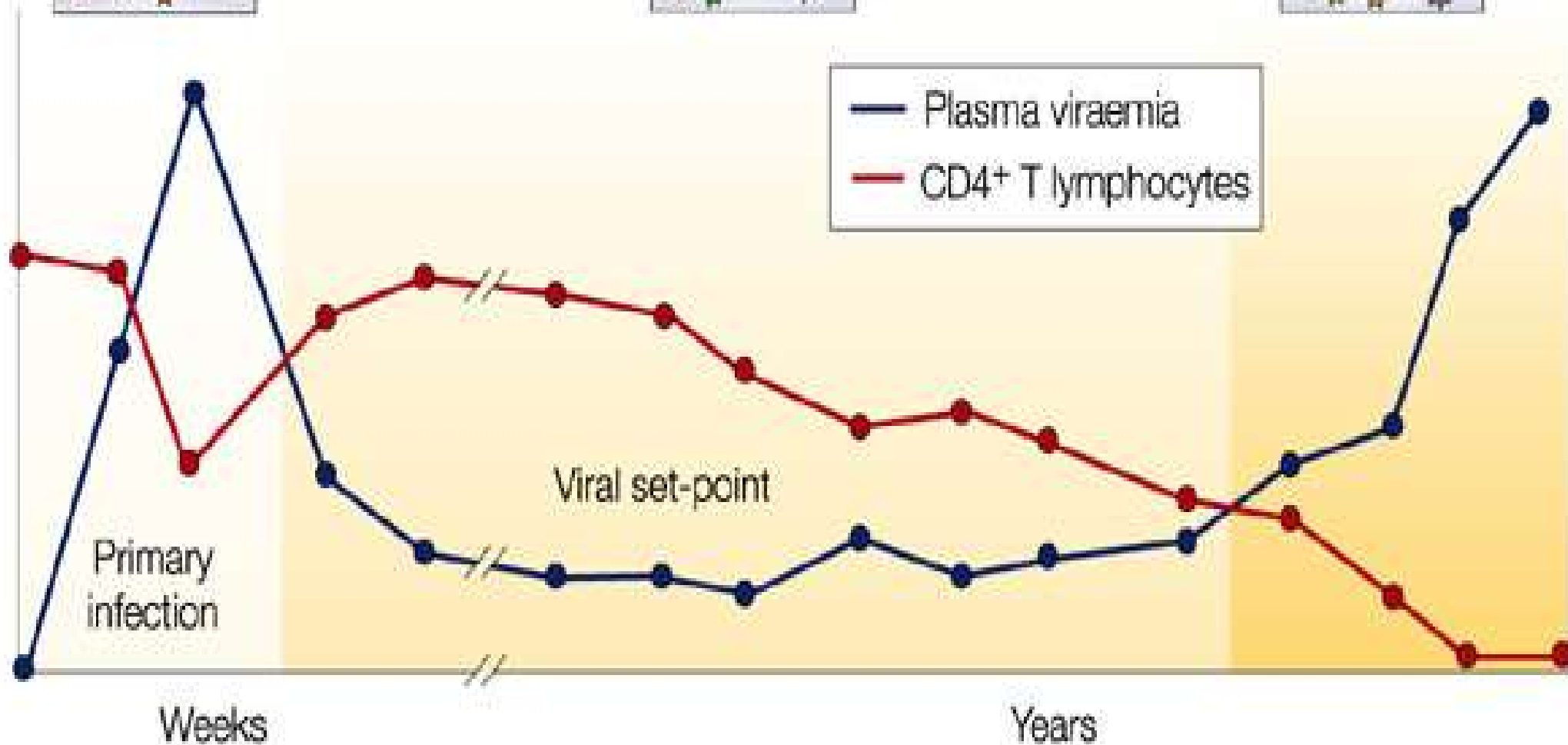
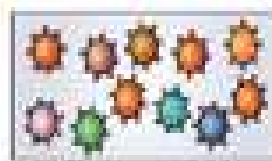
Особе са **високим нивоом вирусне РНК** ( $10^5$  копија/ml или више) су у **већем ризику од прогресије болести** у року од неколико година, док инфициране особе са **нижим нивоом** ( $<10^4$  копија/ml) остају у асимптоматском периоду 10 година или дуже

Increasing viral diversity →

**Acute**

**Chronic**

**AIDS**



# Синдром стечене имунодефицијенције (енгл. *Aquired Immunodeficiency Syndrome,* AIDS)

Две карактеристике чине AIDS јединственом  
међу заразним болестима:

*то је смртоносна болест,  
а већина њених разорних симптома нису  
резултат директног деловања узрочника  
болести*

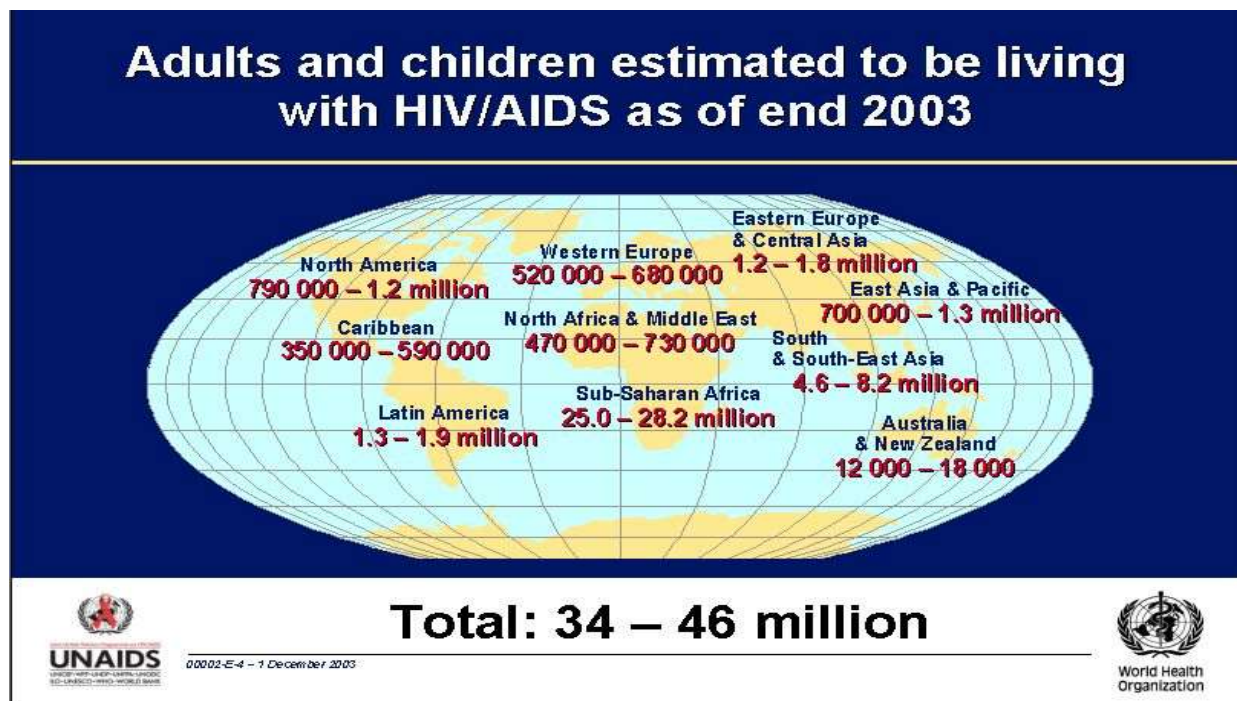
**AIDS је скуп клиничких обољења, пре свега опортунистичких инфекција и малигнитета, која се јављају као последица деструкције имунског система од стране HIV-а**

**Синдром је терминална манифестација HIV инфекције која се догодила много година раније (10 и више година)**



# AIDS - ПАНДЕМИЈА

- Процењује се да у свету има више од 34 милиона људи који су инфицирани HIV-ом, око 70% је у Африци и 20% у Азији
- Овом обољењу је приписана смрт више од 30 милиона људи у свету, а годишња смртност сада достиже број од око два милиона

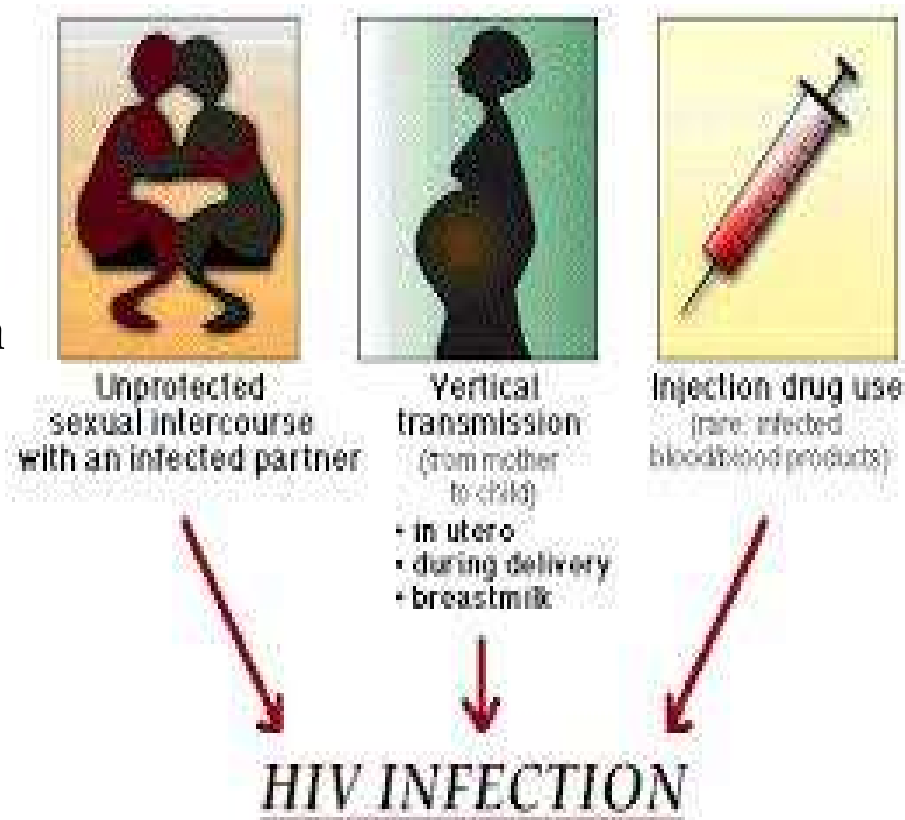


- Нажалост, само 10% људи који живе са HIV-ом у свету има приступ антиретровирусној терапији

# Трансмисија HIV-а

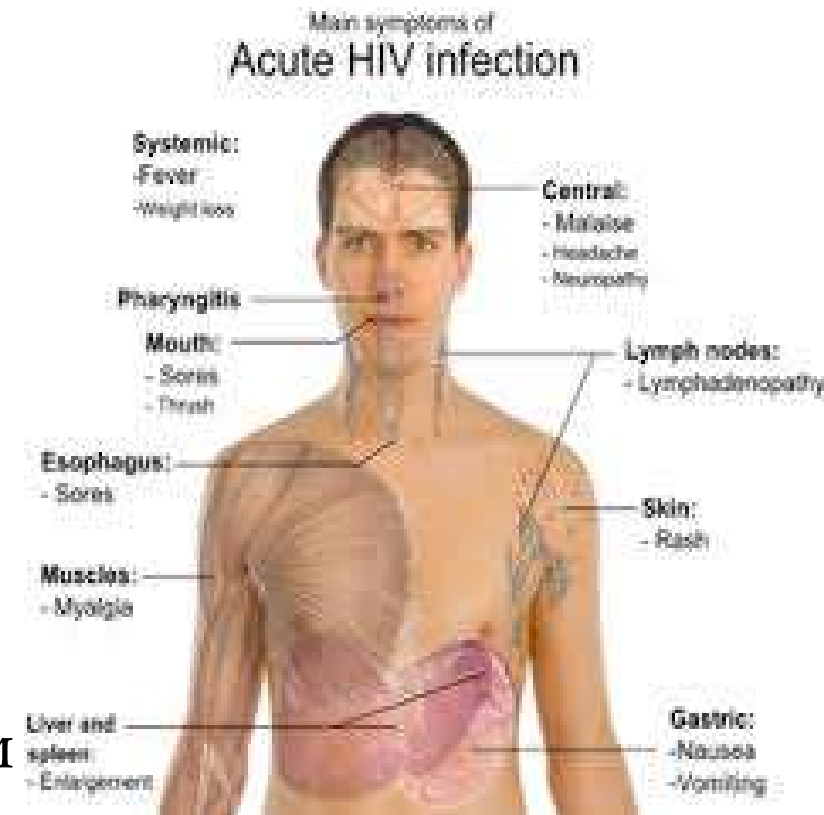
HIV се примарно преноси директном инокулацијом заражене крви или телесних течности у тело домаћина

- Сексуални контакт - друге полно преносиве болести, посебно генитални улкуси, су повезани са повећаним ризиком од трансмисије HIV-а, вероватно као последица нарушеног интегритета коже или слузнице
- Трансмисија путем заражене крви и крвних продуката
- Интравенска злоупотреба наркотика
- Вертикална трансмисија
- Професионална изложеност – здравствени радници



# Рана акутна HIV инфекција

- ✗ У 50 до 90% особа, акутна болест се јавља 2 до 4 недеље након инфекције
- ✗ У већини случајева, једини симптоми су повишена температура и благи бол у грлу
- ✗ Мањи број оболелих може имати грозницу, мијалгије, летаргију, фарингитис, артралгије, лимфаденопатију, макулопапулозни осип или асептични менингитис
- ✗ Акутна болест обично траје од 3 до 14 дана и по правилу долази до потпуног опоравка, чак и код пацијената са неуролошким компликацијама



# Дијагноза HIV инфекције

- **Одређивањем вирусне РНК, РСР методом**, HIV инфекција се може открити у рано у току инфекције, али се због цене, не користи као скрининг тест, осим уколико лекар сумња на акутну инфекцију
- Уместо тога, HIV инфекција се обично дијагностикује **детекцијом циркулишућих антитела на вирусне антигене**

*Свако присуство анти-HIV антитела се мора сматрати активном инфекцијом која се може пренети другима*

# Дијагноза HIV инфекције -серолошки тестови-

*Специфична анти-HIV антитела се обично појављују 6 до 12 недеља после инфекције*

- У ретким случајевима инфициране особе не развијају антитела неколико месеци или година након излагања вирусу - **лажно негативни серолошки тестови на HIV**
- Поред тога, неки пацијенти у терминалним фазама AIDS-а могу имати **негативне серолошке тестове** (вероватно због тешке дисфункције В лимфоцита)



# Дијагноза HIV инфекције -серолошки тестови-

## ELISA тест:

- веома сензитиван тест ( $> 99\%$ ), али није у потпуности специфичан, тако да су лажно-позитивни резултати могући – неопходна верификација позитивног налаза

## *Western blot:*

- сензитиван и специфичан метод за детекцију анти-HIV антитела, али је скуп и захтева доста времена да би се користио за основне потребе скрининга



# Дијагноза HIV инфекције PCR тест

*Сензитивна и специфична метода за  
рано откривање инфекције када још  
није дошло до појаве специфичних  
анти-вирусних антитела*

## Најчешће се користи за:

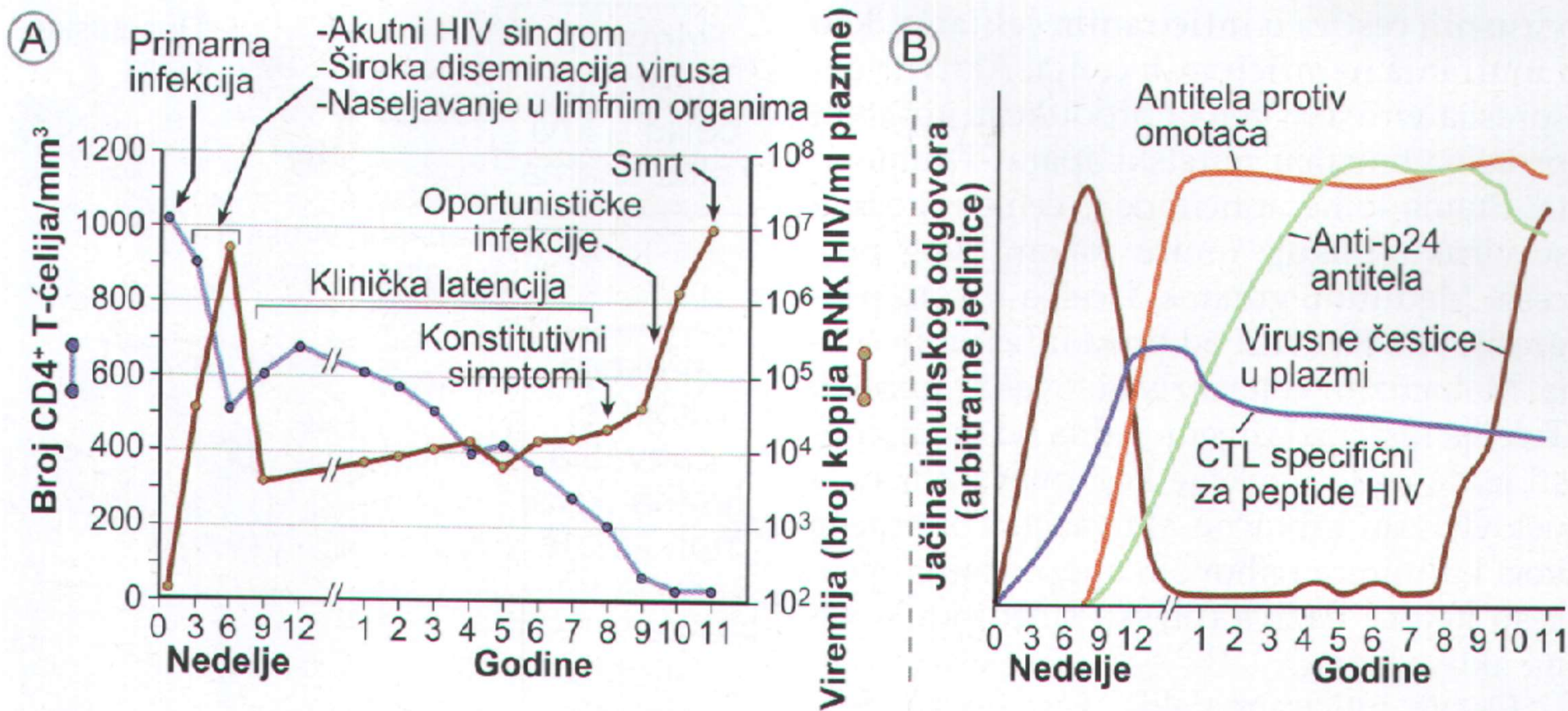
- процену потребе и ефикасности антиретровирусне терапије
- идентификацију деце заражене HIV-ом, која су рођена од стране HIV-позитивних мајки, када присуство антитела мајке може компликовати серолошке дијагностичке тестове

# Дијагноза HIV инфекције

## -остали дијагностички тестови-

- **P24** је антигенски протеин вирусног језгра, а његово присуство означава активну вирусну репликацију. Међутим, у већ успостављеној инфекцији, овај антиген се не може детектовати у серуму свих болесника и зато је мање користан
- HIV се може култивисати из лимфоцита већине заражених особа, али је овакав тест технички тешко изводљив и најчешће се користи само у истраживачке сврхе

# Последице инфекције HIV-ом



HIV infekcija je stanje aktivacije imunskog sistema sa visokim prometom između virusa i CD4<sup>+</sup> T limfocita, koji se dešava svakodnevno do trenutka iscrpljivanja limfocitne rezerve organizma

## Стање пацијената у току прогресије HIV инфекције и одлука о започињању антиретровирусне терапије се рутински процењују на три начина:

- клиничком проценом стања која су у вези са HIV инфекцијом или AIDS-ом
- одређивањем броја CD4<sup>+</sup> Т лимфоцита
- квантификовањем нивоа вирусне РНК



# Прогресија инфекције у AIDS

- **Латентни период** (од неколико месеци до више од 15 година) - инфициране особе најчешће немају никаквих симптома болести и осећају се здравим

## Могуће манифестације:

- локализована или генерализована лимфаденопатија
- рекурентна мукокутана кандидијаза
- афтозне улцерације у устима, власаста леукоплакија (EBV)
- хематолошке цитопеније
- вирусни хепатитис
- кожане промене - сува кожу или свраб, себороични дерматитис, екцем, фоликулитис, псоријаза, херпес зостер

# Клиничке манифестације AIDS-а

- "Болести удружене са AIDS-ом " су најчешће инфекције изазване интрацелуларним патогенима које контролише целуларни имунски одговор
- Ове инфекције су чешће резултат ендогене реактивације жаришта инфекције него новостечених инфекција

# Болести удружене са AIDS-ом

- Мултипле или рекурентне бактеријске инфекције (две у периоду од 2 године) код деце испод 13 година старости: септикемија, пнеумонија, менингитис, инфекција кости или зглоба или унутрашњи апсцес чији је изазивач *H. influenzae*, стрептокок или друге пиогене бактерије
- Кандидијаза једњака, душника, бронхија или плућа
- Дисеминована кокцидиомикоза
- Екстрапулмонарна криптококоза
- Хронична криптоспоридиоза, са дијарејом која траје више од 1 месеца
- Инфекција цитомегаловирусом
- Мукокутана инфекција изазвана херпес симплекс вирусима која перзистира дуже од 1 месеца
- HIV енцефалопатија
- Дисеминована хистоплазмоза
- Изоспоријаза, са дијарејом која траје више од 1 месеца

- • •
- Капоши сарком
- Примарни лимфом мозга
- Нон-Хоџкин лимфом В лимфоцита или непознатог фенотипа, укључујући Буркиттов лимфом
- Лимфоидна интерстицијална пнеумонија код деце млађе од 13 година
- Дисеминована микобактеријска инфекција (која није изазвана *M. tuberculosis*)
- Екстрапулмонална туберкулоза
- *Pneumocystis jiroveci* инфекција
- Прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија
- Рекурентне инфекције изазване салмонелом
- Токсоплазмоза мозга

Свака од ових болести ових болести индикује дијагнозу AIDS-а  
у присуству лабораторијских доказа о присуству HIV  
инфекције

# Инфекције плућа

Пнеумонија чији је изазивач  
*Pneumocystis jiroveci* (PCP)

- Најчешћа опортунистичка инфекција повезана са AIDS-ом и јавља се у 25 до 60% пацијената
- Типични симптоми су повишена температура, кашаљ и кратак дах
- Повезана је са стопом морталитета од 10 до 20% случајева који развију иреверзибилну респираторну инсуфицијенцију
- Примена специфичне антиретровирусне терапије и анти-PCP терапија је побољшала квалитет живота и дужину преживљавања





# Гастроинтестиналне инфекције

- **Кандидијаза** уста и ждрела, кандидијаза једњака, праћена болом и отежаним гутањем са последичним губитком телесне масе
- **CMV** типично изазива дисеминовану болест праћену виремијом. Захватање дебелог црева може за последицу имати интензивне абдоминалне болове и дијареју
- Гастроинтестиналне симптоме могу изазвати и малигнитети као што су **Капоши сарком** или **лимфом** желуца или дебелог црева



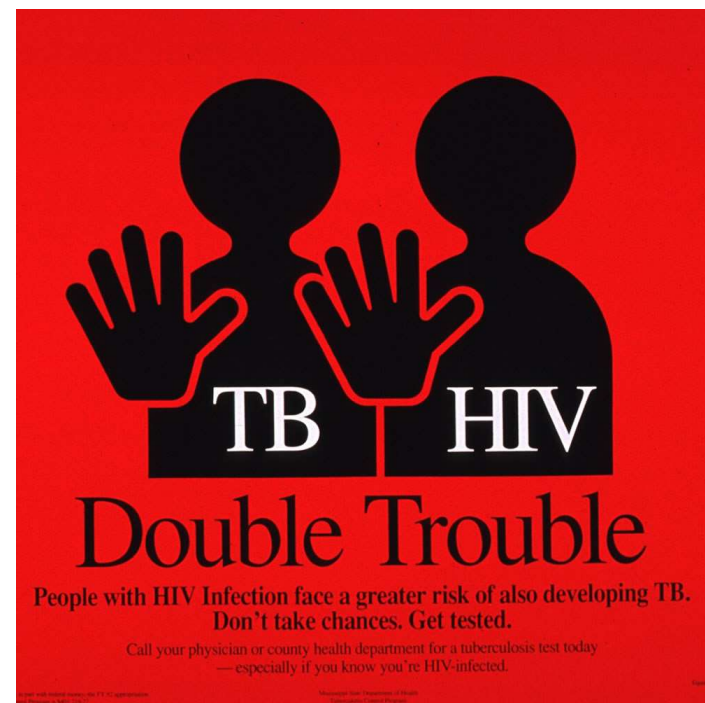
Дијареја је чест проблем код пацијената са  
узнапредовалим AIDS-ом и може бити озбиљна и  
тешка за дијагностику и лечење

**Може бити изазвана великим бројем агенаса:**

- CMV и други вируси
- цревне *Gram*- бактерије као што су *Salmonella* и *Shigella spp.* (са пратећом бактеријемijом)
- болничке инфекције - *Clostridium difficile*
- инфекције микобактеријама (нарочито *Micobacterium avium* комплекс) пре свега танког и дебелог црева праћене малапсорпцијом и дијарејом
- цревни паразити као што су *Giardia*, *Isospora*, *Criptosporidium* и *Microsporidium spp.*

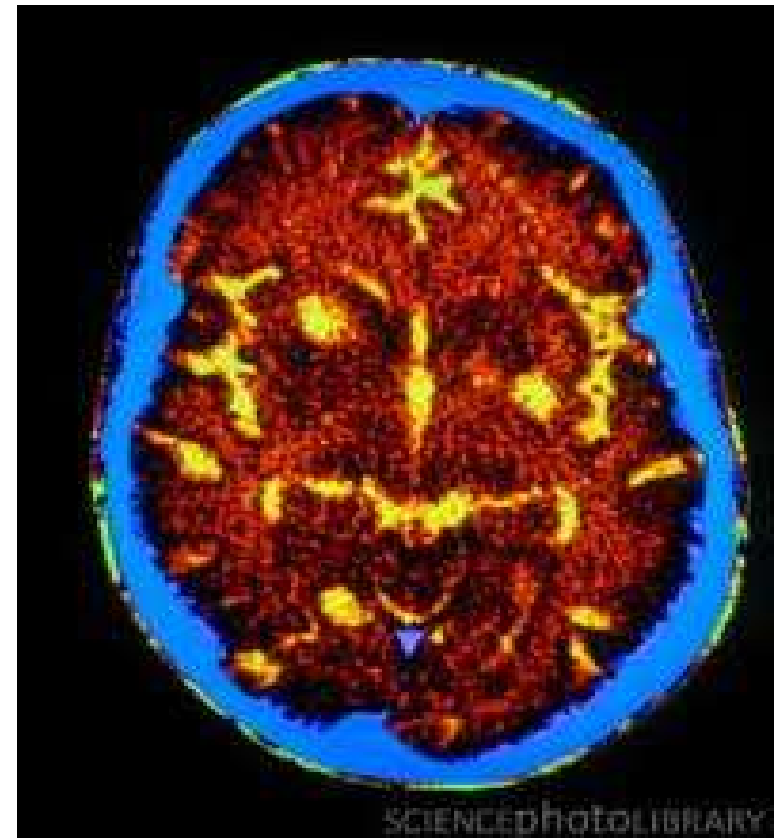
# Микобактеријске и гљивичне инфекције

- Туберкулоза плућа која може да се дисеминује и манифестује лимфаденитисом, хепатитисом или менингитисом
- Дисеминована инфекција изазвана *M. avium* комплексом (МАС): грозница, ноћно знојење, губитак телесне масе, спленомегалија, хепатомегалија и дијареја
- Слични симптоми се виђају код болесника са дисеминованим гљивичним инфекцијама, као што је хистоплазмоза и кокцидиомикоза



# Инфекције нервног система

- *Cryptococcus neoformans* – менингитис
- Реактивација инфекције паразитом *T. gondii* типично изазива мултифокалну инфекцију мозга. Пацијенти могу имати главобољу, конфузију или епилептичне нападе
- CMV изазива ретинитис и повремено енцефалитис



# Директне манифестације HIV инфекције

- HIV нефропатија - протеинурија, нефротски синдром и бубрежна инсуфицијенција
- Миопатија и миозитис
- Кардиомиопатија
- Мршављење



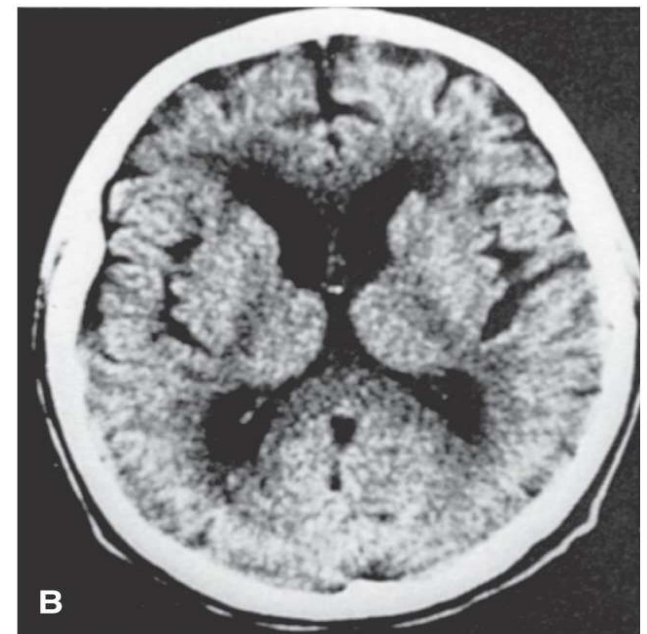
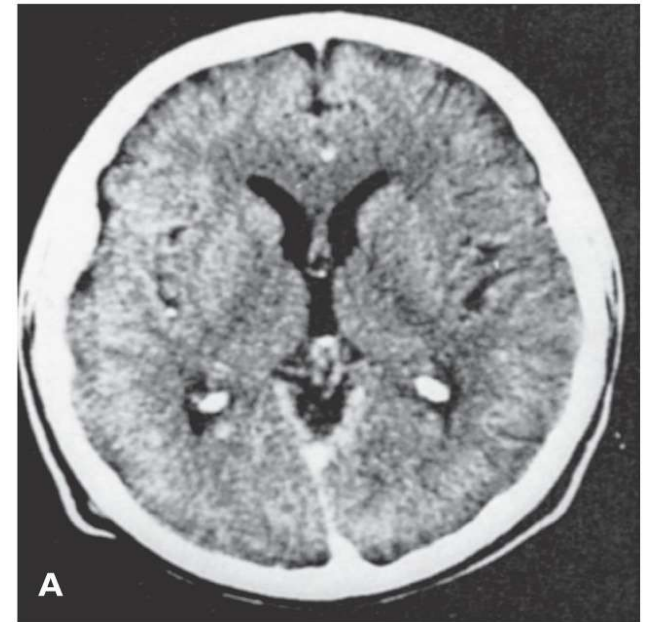
# Онколошке манифестације узнапредовалог AIDS-а

- **Капоши сарком** (HHV-8) - локализована лезија коже без појаве значајних симптома. Тешки случајеви Капоши саркома се манифестују као широко дисеминоване лезије, са захватањем лимфних чворова, гастроинтестиналног тракта и плућа
- Хоџкинов и нон-Хоџкинов лимфом (инфекција EBV)
- Малигне трансформације повезане са инфекцијом HPV



# Неуролошке манифестације у узнапредовалом AIDS-у

- Најчешћи неуролошки проблеми изазвани су самим HIV-ом
- Акутна примарна инфекција може бити удружена са компликацијама као што су асептични менингитис, енцефалитис, мијелитис или инфламацијске неуропатије као што је *Guillen-Barre* синдром
- У каснијим фазама болести, пацијенти могу имати периферне неуропатије, моторне или сензорне неуролошке испаде
- Најчешћа форма неуролошког обољења је HIV-удружена енцефалопатија праћена прогресивном деменцијом



# HIV инфекција код деце

- Трансмисија је обично вертикална (са мајке на плод), а инфицира се 13 до 40% беба HIV-позитивних мајки
- Комбинована антиретровирусна терапија током последња два триместра трудноће и током порођаја може да смањи стопу преноса на мање од 2%
- HIV инфекција код деце има сличан ток са прогресивном имунодефицијенцијом, рекурентним опортунистичким инфекцијама и неуролошким манифестацијама. Међутим, прогресија болести може бити много бржа код одојчади

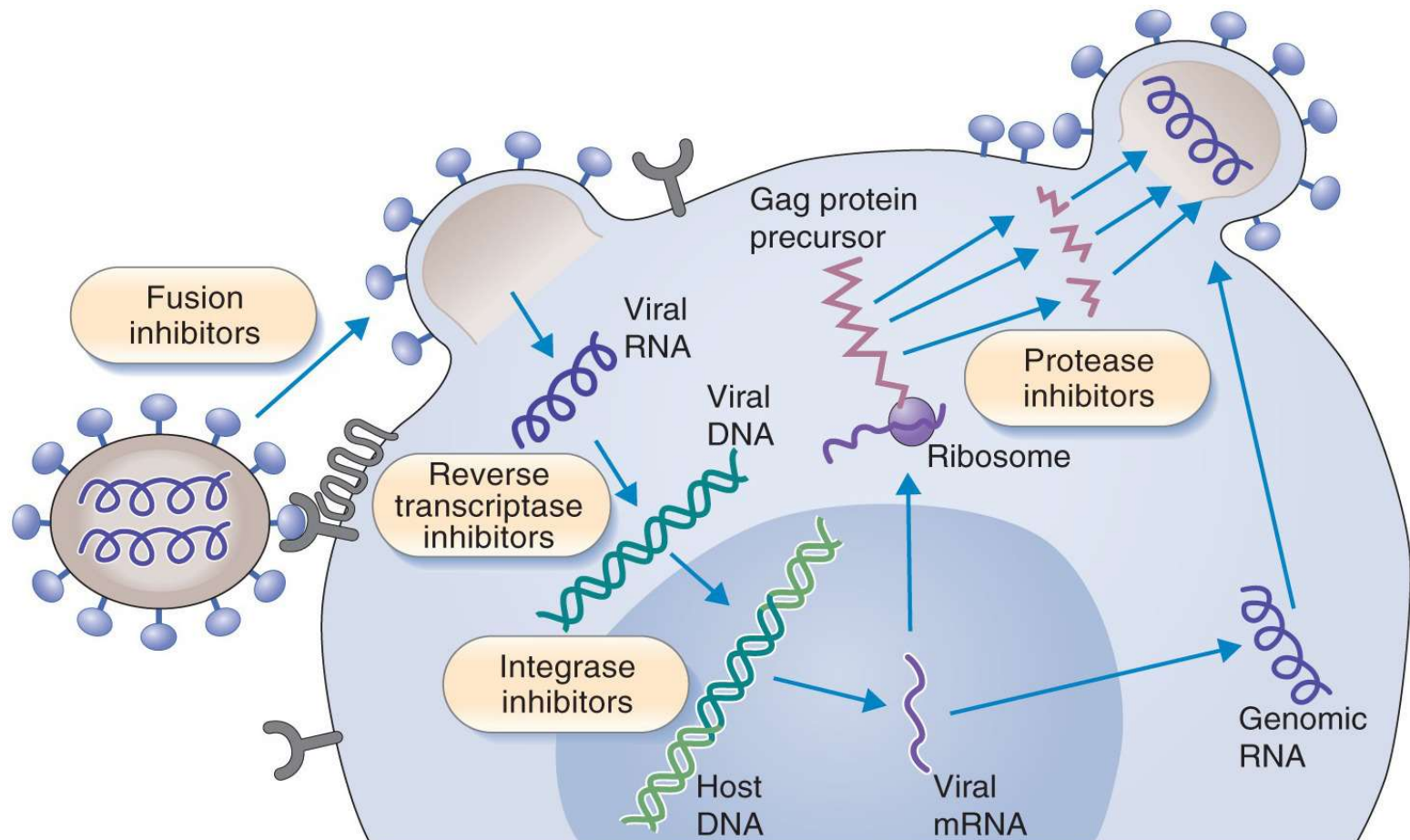


# Лечење HIV позитивних пацијената

- Антиретровирусна терапија је променила HIV инфекцију од фаталне до хроничне болести
- Едукација пацијента и околине
- Подршка

# Антиретровирусна терапија

Ефикасни лекови који делују у различитим тачкама животног циклуса вируса: везивање за CCR5 (корецептор), фузија вирусног омотача, ретровирус специфична ДНК полимераза, интеграција у геном домаћина и вирусна протеаза





# Антиретровирусна терапија

*Лечење HIV инфекције подразумева комбинацију лекова у циљу постизања синергизма и одлагања појаве резистенције*

**“Високо активна антиретровирусна терапија” (HAART)**

нпр. два инхибитора реверзне транскриптазе и један инхибитор протеазе

Профилактика инфекција - антибиотици



# HIV - Превенција

- Најбољи приступ за контролисање AIDS-а је превенција трансмисије HIV-а
- Редован скрининг особа са ризиком од HIV инфекције
- HAART терапија – смањен ризик за трансмисију
- Развој ефикасне вакцине

# Вакцине



Постоји ли други начина за стицање имуности (меморијских лимфоцита)?

Имуност се може стећи инфекцијом (природни пут) или вакцинацијом.

Вакцине су ослабљени или мртви микроорганизми (или њихови делови) који индукују развој меморијских лимфоцита.

Како вакцине омогућавају стицање имуности (меморијских лимфоцита) без разбољевања, представљају посебно погодну заштиту од веома опасних заразних болести.

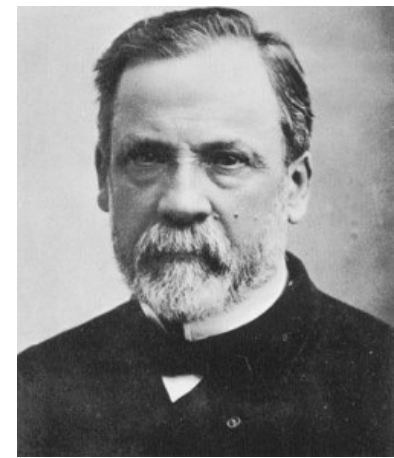


Прва вакцина : **против великих богиња**

**Едвард Џенер** (1749 - 1823)

**1796:** Џејмс Фипс примио прву вакцину

1798: “An Inquiry into the Causes and Effects of the Variolae Vaccinae, a Disease Discovered in some of the Western Counties of England, particularly Gloucestershire, and Known by the Name of the Cow Pox”



## Прве бактеријске вакцине

Луј Пастер (1822 – 1895)

1879: вакцина за заштиту живине од  
кокошије колере

1881: вакцина за заштиту крава од  
антракса

1885: вакцина против беснила  
Јозеф Мајер



# Имунски одговор који индукују вакцине

## серумска антитела (IgG и IgM)

за **екстрацелуларне бактерије**  
(опсонизација, фагоцитоза, комплемент),  
бактеријске **егзотоксине** (неутрализација)  
и **вирусе**

## мукозна антитела (IgA)

за **екстрацелуларне бактерије**  
(инхибиција адхеренције) и **вирусе**

**ћелијска имуност (Т лимфоцит -  
макрофаг)** за **интрацелуларне бактерије**  
и **вирусе**

# Идеална вакцина

**Ефикасна** - високо имуногена и обезбеђује комплетну и дуготрајну (доживотну) заштиту

**Природна** – безболна и једнократна апликација

**Безбедна** - без нежељених реакција

**Стабилна**

**Јефтина**

# Безбедност вакцина - нежељене реакције

токсичне/инфламацијске реакције

локалне, системске

инфекције

имунопатолошке реакције

реакције преосетљивости

# Безбедност вакцина - нежељене реакције

## Ограничења и проблеми због вакцина

Инактивисане вакцине – микроорганизми нису адекватно убијени

Атенусани микроорганизми могу да се трансформишу у дивљи тип и поврате вируленцију (нпр. polioviruses типови 2,3)

Инклузија токсичног материјала (нпр. тифус, велики кашаљ)

Контаминација анималним вирусима

Контаминација протеинима јаја (хиперсензитивност, алергија)

Крос реакција са сопственим (аутоимунске болести)

## Ограничења и проблеми због пацијента

Имунодефицијенција (живи микроорганизми могу изазвати озбиљна обољења)

Локална инфламаторна реакција, често на адјуванс

Преосетљивост на вакцину (нпр. тетанус)

Интерференција између вакцина које се дају истовремено (не увек)

# Врсте вакцина

## 1. Живе

- атенуисане
- вирулентне
- рекомбинантне

## 2. Мртве

- Инактивисане  
цели  
микроорганизми
- Субјединичне  
пурификоване  
синтетске  
рекомбинантне

## 3. ДНК вакцине



# Врсте вакцина

Тип вакцине (антигена)	Примери
Живе вакцине	Велике богиње, морбили, мумпс, рубела, полиомијелитис (Сејбинова вакцина), жута грозница, варицела, BCG, колера, рота вирус
Мртве (инактивисане) вакцине које садрже <b>целе</b> узрочнике	Беснило, инфлуенца, полиомијелитис (Салкова вакцина) хепатитис А, пертусис, тифус, колера
Мртве (субјединичне) вакцине које садрже <b>антигенске</b> фрагменте (протеинске, полисаха-ридне, коњуговане)	Meningococcus, Pneumococcus, H. influenzae, хепатитис В, тетанус, дифтерија, пертусис
ДНК вакцине	*Инфлуенца, HIV

\*Вакцине у експерименталној фази испитивања

# Карактеристик изазваног имунског одговорае

## Живе вакцине

добар хуморални и ћелијски имунски  
одговор

добра имунска меморија

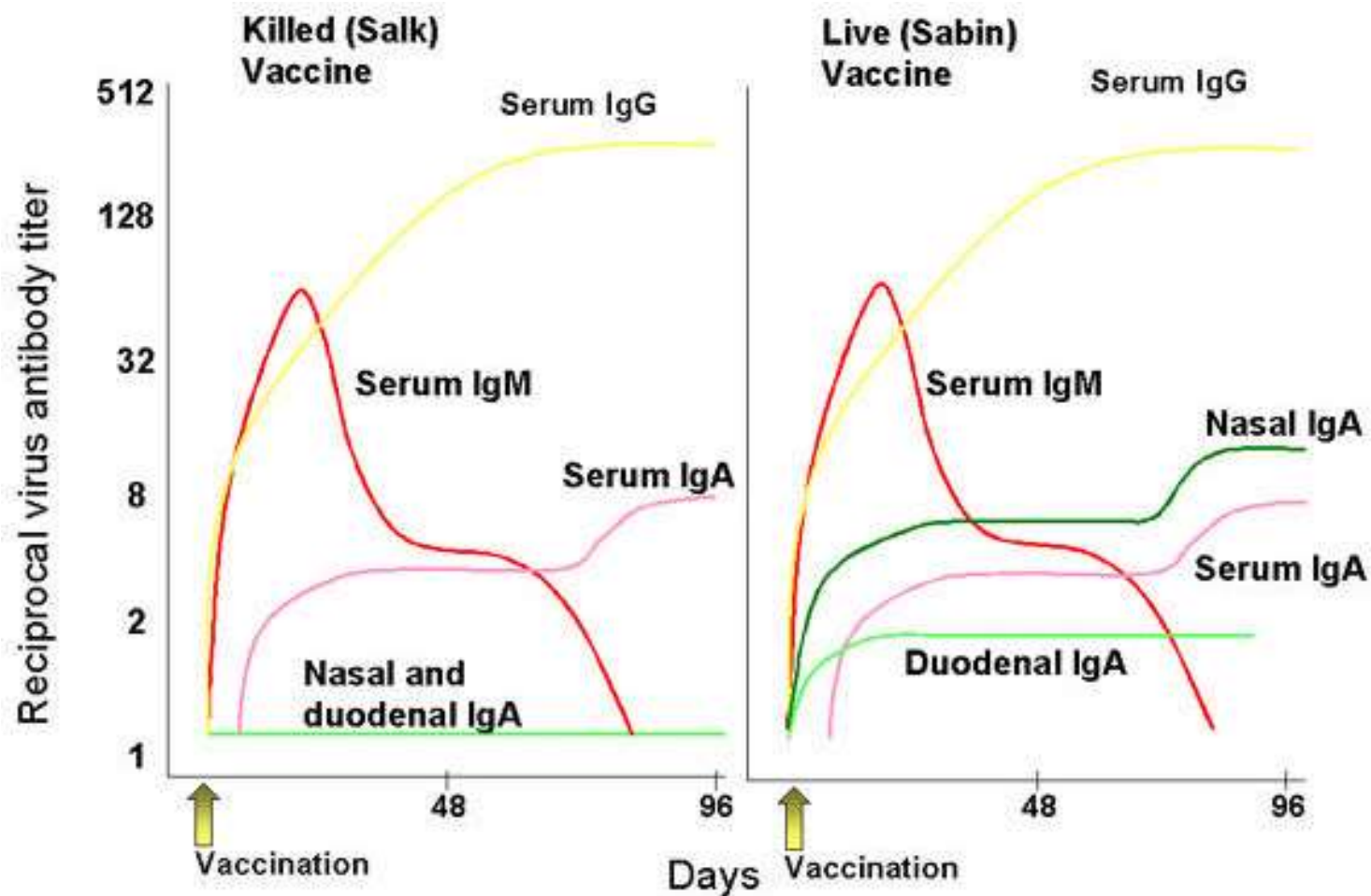
имунски одговор који следи природну  
инфекцију

## Мртве вакцине

добар хуморални имунски одговор

варијабилно: ћелијски имунски одговор и  
имунска меморија

# Карактеристике изазваног имунског одговора



# Живе атенуисане вакцине

Садрже живе, али ослабљене микроорганизме који су изгубили вируленцију, а сачували антигеност

## предности

- активирају и хуморални и ћелијски имунски одговор
- дају се тако да имитирају природан пут инфекције
- стимулишу продукцију интерферона
- добра и дуготрајна заштита
- довољан је мали инокулум
- адјуванс није потребан

## недостаци

- проблем атенуације и безбедности
- могућност повратка вируленције
- интерференција са вирулентним вирусима
- имунодефицијенције и трудноћа !
- стабилност

# Живе вирулентне вакцине

Слична антигенска грађа сродних вируса омогућава  
индукцију унакрсног имунског одговора

- *v. vaccinia*/*v. variolae*
- мајмунски/хумани ротавируси



# Живе рекомбинантне вакцине

- Векторске вакцине
  - *Садрже живе авирулентне вирусе (векторе) у које је инсертован ген вирулентног вируса одговоран за синтезу протективног антигена*
    - У геном вектора се клонира ген одговоран за синтезу кључног антигена.
      - Најчешћи вектори: *v. vaccinia* и други покс вируси
    - Као вакцина се даје **вектор са рекомбинантним геномом**
    - У вакцинисаном организму вектор се умножава и синтетише довољну количину антигена
    - Вакцине против HBV, HSV

# Мртве вакцине

**инактивисане вакцине**, које садрже **целе** инактивисане микроорганизме и **субјединичне вакцине** које се састоје од **антигенских** фрагмената микроорганизама.

## предности

- прави се од потпуно вирулентног микроорганизма
- стабилност
- безбедност

## недостаци

- тип и трајање заштите
- потребан већи број доза
- потребан адјуванс

# Адјуванси

Повећавају имуногеност антигена и користе се као адитиви у инактивисаним вакцинама

Адјуванси повећавају ефикасност (антигеност) вакцине стимулацијом и активацијом Toll-like рецептора

Сами по себи, неки цитокини као што су IL-1, IL-2 и IFN- $\gamma$ , могу имати адјувансну активност

# Инактивисане вакцине

Применом физичких или хемијских поступака се уништава инфективност вируса, али се задржава њихова имуногеност

## Недостаци:

Стимулишу продукцију неутралишућих антитела али у nižем титру од живих вакцина

Индукују слаб целуларни имунски одговор

Не индукују локални имунски одговор

Краткотрајан имунитет

# Субјединичне вакцине

Садрже пречишћене и концентрисане антигене  
микроорганизама

## Предност:

Нешкодљиве

## Недостаци:

Слабија имуногеност

Не индукују целуларни имунски одговор



# Субјединичне протеинске вакцине

## Дифтерија

ТОКСОИД (анатоксин)

*Corynebacterium diphtheriae*

## Тетанус

ТОКСОИД (анатоксин)

*Clostridium tetani*

## Пертусис

ТОКСОИД (анатоксин), адхезини

*Bordetella pertussis*

# Токсоиди као антигени у вакцинама

Токсоиди су хемијски и температурно модификовани бактеријски токсини који су **изгубили токсичност**, а **задржали антигеност** (дифтерија, тетанус, пертусис)

С обзиром да токсоиди имају мање антигенских детерминанти, ефикасна имунизација захтева **понављане дозе вакцинације** у детињству, као и ревакцинације на сваких 10 година током живота

# Субјединичне полисахаридне вакцине

У превенцији инфекција које изазивају **инкапсулиране**  
бактерије

Састав: **полисахариди капсуле**

*Haemophilus influenzae* тип b

*Streptococcus pneumoniae* 23 серотипа

*Neisseria meningitidis* 4 серотипа (A, C, Y, W135)

# Полисахариди као антигени у вакцинама

- **Т независни антигени:** имунски одговор увек има карактеристике **примарног** одговора
- **Изостаје:**
  - стимулација Т лимфоцита односно кооперација Т - Б лимфоцита;
  - промена класе Иг;
  - сазревање афинитета имунског одговора;
  - имунска меморија;

# Субјединичне конјуговане вакцине

полисахаридни Аг + протеински носач

протеински носачи:

- токсоид токсина *C. diphtheriae*
- токсоид токсина *C. tetani*

# Субјединичне конјуговане вакцине

У превенцији инфекција које изазивају:

*Haemophilus influenzae* тип b



обољевање 95-100%

*Streptococcus pneumoniae* - 7 серотипова



обољевање 95%

*Neisseria meningitidis* - 2 серотипа



обољевање 92%



# Комбиноване вакцине

Састоје се од комбинације неколико токсоида  
или инактивисаних патогена који се дају  
симултано

**MMR** – Morbilli, Mumps, Rubella

**DiTePer** – Diphtheria, Tetanus, Pertussis

# Субјединичне рекомбинантне вакцине

Садрже пречишћене антигене добијене  
рекомбинантним техникама

- *In vitro* експресија појединачних гена за протективне антигене
  - Инсерција гена који је одговоран за синтезу кључног антигена у геном експресионог вектора (бактерије или кваснице).
  - Клониран вектор у *in vitro* условима производи велике количине антигена који се затим пречишћава.
  - Као вакцина се даје пречишћени антиген
  - Актуелна вакцина против хепатитис В вируса

# DNA вакцине

- Унос НЕ АНТИГЕНА већ ГЕНА микроорганизама
  - конструкција ДНК плазмида који садржи ген одговоран за синтезу кључног Аг
  - трансформацијом га преузима бактерија
  - умножавање бактерије и амплификација плазмида
  - пречишћавање плазмидске ДНК
  - унос у циљне ћелије (миоцити, кератиноцити)
  - транскрипција и транслација циљног гена
- Вакцинисани организам развија имунски одговор на хетерологни протеин који стварају његове сопствене ћелије

# DNАвакцине- предности

- Плазмиди се могу добити лако и у великим количинама
  - Јефтино
- ДНК је стабилна
  - Складиштење и транспорт олакшани
- ДНК секвенце се могу лако изменити
  - Брз одговор на промене инфективног агенса
- Протеин антигена се у нашим ћелијама пост-транслационо модификује на исти начин као у току природне инфекције
  - Такав антиген је бољи од антигена који се производе у експресионим векторима у *in vitro* условима
- Могу се користити мешавине плаزمида
  - Комбиноване вакцине
- Плазмид се не репликује и кодира само протеин од интереса
  - Нема имунског одговора на векторски микроорганизам
- Антиген се презентује у склопу ГХК молекула прве класе
  - Индукција CTL

# DNA вакцине

- Потенцијална интеграција плазмида у геном
  - Инсерциона мутагенеза
  - Индукција аутоимунског одговора
  - Индукција имунолошке толеранције на антиген

	ВИРУСИ	БАКТЕРИЈЕ	ГЉИВЕ	ПАРАЗИТИ
Вакцине у општој употреби	Poliomyelitis	Difteria Tetanus Pertussis		
	Morbili Mumps Rubella	BCG (у неким земљама)		
	Hepatitis B			
Вакцине које се дају особама које су у повећаном ризику од обољевања	Influenza	BCG		
	Жута грозница	Тифус		
	Hepatitis A	Pneumococcus		
	Rabies	Meningococcus		
	Varicella-zoster virus	Haemophilus		
		Anthrax		
Вакцине које још нису доступне за употребу	Adenovirus	Staphylococcus	Candida	Маларија
	Rhinovirus	Streptococcus	Pneumocystis	Leishmania
	Herpes virusi	Gonococcus		Schistosomiasis
	Respiratory syncicial virus (RSV)	Syphilis		Filaria
	HIV	Лепра		



# Ефикасност вакцина против честих инфективних болести

Bolest	Maksimalan broj slučajeva (godina)	Broj slučajeva u 2014.	Procentualna promena
Difterija	206.939 (1921)	0	−100
Male boginje	894.134 (1941)	669	−99,93
Zauške	152.209 (1968)	737	−99,51
Veliki kašalj	265.269 (1934)	10.631	−95,99
Poliomijelitis (paralitički oblik)	21.269 (1952)	0	−100
Rubela	57.686 (1969)	2	−99,99
Tetanus	1.560 (1923)	8	−99,48
<i>Haemophilus influenzae</i> tip B	oko 20.000 (1984)	34	−99,83
Hepatitis B	26.611 (1985)	1.098	−95,87

Смањење инциденце инфективних болести против којих су направљене ефикасне вакцине

Преузето из: Abul K Abbas. *Cellular and molecular immunology*. Elsevier 2019.