

Wirus zapalenia wątroby typu A (HAV, ang. *Hepatitis A virus*) to wirus z rodziny *Picornoviridae*. Zawiera genom w formie (+)ssRNA oraz nieosłonięty kapsyd o symetrii ikozaedralnej. Są to najmniejsze ze wszystkich wirusów hepatotropowych, ich wirion ma średnicę ok. 27 nm.

Cykl replikacyjny wirusów zapalenia wątroby typu A jest taki jak większości wirusów, które mają genom typu RNA; zachodzi w cytoplazmie i jest podobny do cyklu innych pikornawirusów (więcej informacji w rozdz. 3.6 – Pikornawirusy). Do zakażenia wirusem HAV dochodzi na drodze fekalno-oralnej, głównie przez przewód pokarmowy, podczas spożycia zakażonych produktów (woda, żywność) lub przez kontakt z wydzielinami chorego.

Wirus HAV dostaje się do krwioobiegu przez nabłonek części ustnej gardła lub jelit, a następnie do wątroby, gdzie ulega replikacji (namnożeniu) w hepatocytach i komórkach Kupffera (wątrobowe makrofagi).

Po zakończeniu cyklu replikacyjnego, wirusy potomne są wydzielane do żółci i uwalniane w stolcu. HAV jest wydalany w dużych ilościach ok. 11 dni przed pojawieniem się objawów lub przeciwciał IgM przeciw HAV we krwi.

Okres inkubacji HAV wynosi od 2 do 4 tygodni (średnio 21 dni) i jest najkrótszy wśród wirusów wątrobowych. Po tym czasie pojawiają się objawy choroby, choć czasami zakażenie przechodzi bezobjawowo. Dzieje się tak u 90% dzieci do 5. roku życia. Osoby dorosłe chorują pełnoobjawowo, a symptomy choroby są nasilone (ryzyko ciężkiego przebiegu wirusowego zapalenia wątroby typu A – WZW A, wzrasta wraz z wiekiem). Najczęstszymi objawami zakażenia wirusem wątrobowym typu A są: nudności, wymioty, biegunka, osłabienie, senność, bóle głowy, brak apetytu, żółknięcie skóry i twardówek oczu, gorączka, powiększenie wątroby i ból brzucha.

Na całym świecie ok. 1,5 mln osób rocznie zakaża się wirusem HAV. Śmiertelność jest niska i obejmuje mniej niż 0,5% zakażonych. Ryzyko śmierci z powodu ostrej niewydolności wątroby po zakażeniu HAV wzrasta wraz z wiekiem i wtedy, kiedy osoba cierpi na przewlekłą chorobę wątroby. W 2015 r. ostre zapalenie wątroby typu A było przyczyną śmierci 11 200 osób. Najbardziej na zakażenie wirusem HAV narażeni są mieszkańcy krajów rozwijających się: Azji, Afryki i Ameryki Południowej. Wynika to ze złych warunków sanitarnych panujących na tych obszarach, niewystarczającej ilości czystej wody i z ograniczonego dostępu do szczepionek.

Wirus ten nie ma właściwości onkogennych i prowadzi najczęściej do ostrego zapalenia wątroby (WZW A).

Przed zakażeniem wirusem HAV można chronić się stosując szczepienia (dotyczy to zwłaszcza osób często podróżujących) i przestrzegając zasady higieny.

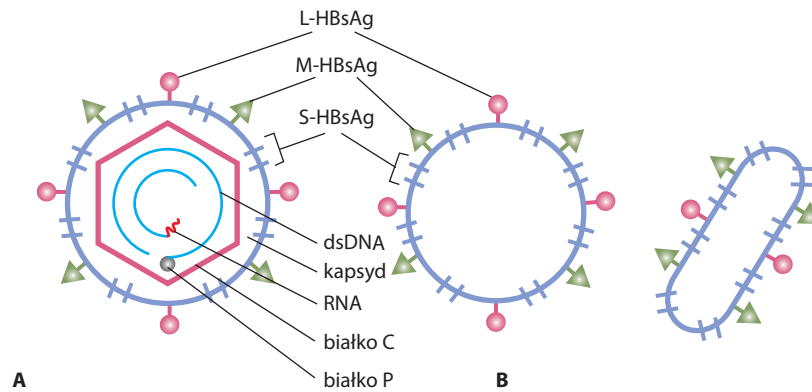
Pikornawirusy mogą także powodować zapalenia wątroby kaczek. Znane są dwa wirusy DHV 1 i 2 (ang. *Duck virus hepatitis*). Chore zwierzęta są bardzo słabe, z trudem się poruszają, nie utrzymują równowagi, leżą z charakterystycznym skrzyśnięciem głowy w bok i do tyłu. Śmiertelność wśród młodych ptaków, do 3. tygodnia życia, może sięgać 95%.

Wirus zapalenia wątroby typu B (HBV, ang. *Hepatitis B virus*) należy do rodziny *Hepadnaviridae*, rodzaju *Orthohepadnavirus* i jest najlepiej poznanym patogenem z grupy wirusów wątrobowych. Hepadnawirusy zakażają nie tylko komórki ludzkie, ale także zwierzęce. Należą tu wirusy zapalenia wątroby: świstaka amerykańskiego – WHV (ang. *Woodchuck hepatitis virus*), wiewiórki ziemnej – GSHV (ang. *Ground squirrel hepatitis virus*), kaczki pekińskiej – DHBV (ang. *Duck hepatitis B virus*) oraz czapli siwej – HHBV (ang. *Heron hepatitis B virus*). Wszystkie wirusy z tej rodziny mają podobny cykl replikacyjny.

Hepadnawirusy według klasyfikacji Baltimore'a należą do grupy VII wirusów. Ich materiał genetyczny stanowi DNA, który ulega replikacji przy użyciu odwrotnej transkryptazy, dla której matrycą jest RNA komplementarny do nici genomowej DNA.

Wirion hepadnawirusów ma kształt kolisty o średnicy 42 nm. W jego skład wchodzi otoczka osłaniająca kapsyd, który zawiera wirusowy DNA i białko P (polimerazę). W otoczce wirusowej znajdują się trzy rodzaje glikozylowanych białek, powszechnie zwanych antygenami powierzchniowymi (HbsAg, ang. *hepatitis B virus surface antigen*): małym (S), średnim (M) i dużym (L) (rys. 4.1A). Białka M i L są dłuższymi wersjami białka S, które występuje w wirionie w największej ilości. Proteina S stanowi od 30% do 50% białek powierzchniowych, natomiast białka L i M stanowią odpowiednio 5–15% i 1–2% masy białek powierzchniowych. Białko L jest także mirystylowane na końcu N. Modyfikacja ta nie jest niezbędna do prawidłowego składania wirionu, ale wpływa na infekcyjność wirusa. Miejsce odpowiedzialne za adsorpcję wirusa do komórki znajduje się na końcu N białka L.

Kapsyd ma symetrię ikozaedralną i składa się z białka C (ang. *core protein*), zwanego inaczej antygenem rdzeniowym (HbcAg, ang. *hepatitis B core antigen*), którego strukturę tworzy wiele α -helis. Koniec karboksylowy tego białka jest silnie zasadowy ze względu na obecność licznych reszt argininowych i odpowiada za wiązanie genomu wirusa.



Rys. 4.1. Struktura wirionów HBV. A – cząstki HBV infekcyjne. Wirion zawiera otoczkę lipidową, w której znajdują się wirusowe glikoproteiny o właściwościach antygenowych (HBsAg), określanych jako antygeny: mały (S), średni (M) i duży (L). Pod osłonką znajduje się kapsyd zbudowany z białka C zwanego inaczej antygenem rdzeniowym (HbcAg). Genom wirusa stanowi DNA. Na końcu 5' nici (+)DNA jest cząsteczka RNA, a na końcu 5' nici (-)DNA białko P (polimeraza). B – cząstki HBV nieinfekcyjne; składają się z lipidów i białek otoczki, ale nie zawierają nukleokapsydu. Część z nich ma kształt sferyczny, a część podłużny

[Na podstawie: Ryu W.-S., *Molecular Virology of Human Pathogenic Viruses*. Academic Press, Elsevier, San Diego, USA 2017. https://en.wikipedia.org/wiki/Hepatitis_B_virus]

U osób zakażonych wirusem HBV w krwiobiegu obserwuje się obecność nie tylko infekcyjnych wirionów, ale także dużą liczbę cząstek nieinfekcyjnych, uwalnianych z zainfekowanych komórek wątroby. Cząstki te składają się z lipidów i białek otoczki, ale nie zawierają nukleokapsydu. Część z nich ma kształt sferyczny, a część podłużny. Ich liczba przewyższa liczebność kompletnych cząstek wirusowych (rys. 4.1B). Powstawanie takich nieinfekcyjnych cząstek to najprawdopodobniej jedna ze strategii unikania odpowiedzi immunologicznej przez wirusy. Powstające podczas zakażenia przeciwciała przeciw HBV mogą być „wyłapywane” przez niefunkcjonalne cząstki wirusowe, chroniąc w ten sposób dojrzałe wirusy.

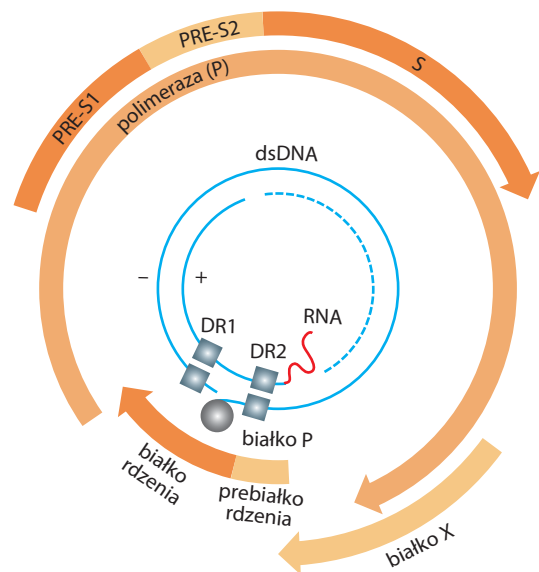
Genom hepadnavirusów składa się z dwóch nici DNA, z których jedna jest niepełna, stąd DNA występuje w formie częściowo jedno-, a częściowo dwuniciowej i ma kolistą konformację. Za utrzymanie formy cyrkularnej odpowiadają końce 5' obu nici DNA, zawierające komplementarne względem siebie sekwencje z wprost powtórzonymi 11-nukleotydowymi odcinkami, zwane jako DR1 i DR2 (DR, ang. *direct repeat element*). Genom hepadnavirusów jest bardzo mały, zawiera 3,2 tpb i jest jednym z najmniejszych genomów wśród wszystkich wirusów wątrobowych.

Genom zawiera 4 otwarte ramki odczytu, kodujące 7 białek wirusowych: C (antygen rdzeniowy), P (polimeraza), S (antygeny powierzchniowe: L, M, S) oraz białko regulatorowe X (HBx) o właściwościach onkogennych (rys. 4.2).

Docelowym miejscem replikacji wirusa wątrobowego typu B są komórki wątroby, czyli hepatocyty, a cykl replikacyjny tych wirusów rozpoczyna się w jądrze

komórkowym, natomiast synteza DNA genomowego i formowanie wirionów potomnych przebiega w cytoplazmie.

W procesie adsorpcji hepadnavirusów do błony infekowanej komórki bierze udział wirusowy antygen powierzchniowy, białko L oraz siarczan heparanu. Ostatnio odkryto, że w procesie tym bierze również udział receptor występujący na powierzchni hepatocytów zwany kotransporterem taurocholatanu sodu (NTCP, ang. *sodium taurocholate co-transporting polypeptide*). Polipeptyd ten należy do systemu transportu kwasów żółciowych, zlokalizowanego na błonie



Rys. 4.2. Schemat genomu wirusa HBV. Na rysunku zaznaczono rejony DNA kodujące białka wirusowe. Opis w tekście

[Na podstawie: Ryu W.-S., *Molecular Virology of Human Pathogenic Viruses*. Academic Press, Elsevier, San Diego, USA 2017]