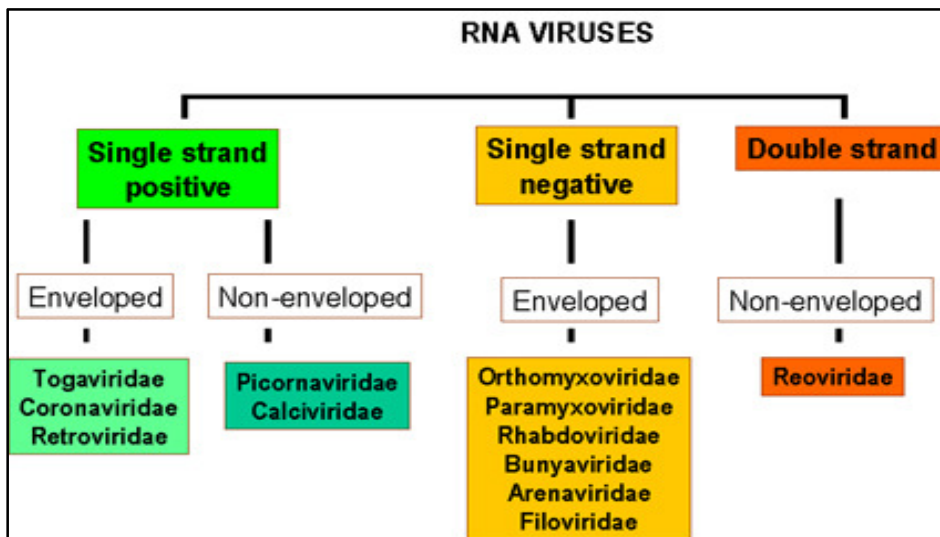
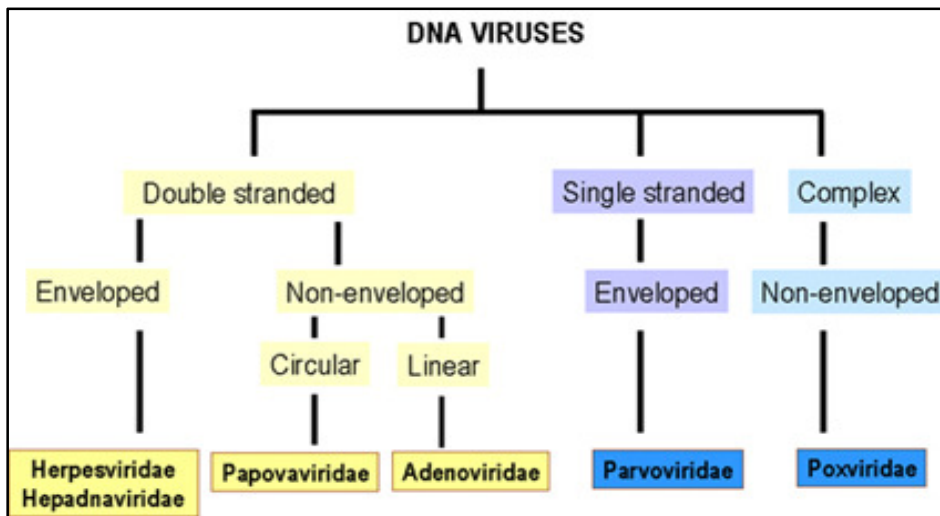


# Kliininen mikrobiologia 1: Virologia

## Virusten luokittelu



## Virusten lisääntyminen

- Soluun tarttuminen
- Soluun tunkeutuminen
- Genomin vapautuminen
- Virusgenomin ekspressio ja monistuminen
- Viruspartikkelien kokoaminen
- Viruspartikkelin vapautuminen

## Virusten inaktivoituminen

- Lämpötila
- pH
- Säteily
- Kemikaalit (lipidiliuottimet ja detergentit vaipallisiin viruksiin, muihin kloori, kloramiini ja formaldehydi)

## Virusreseptoreina toimivia molekyylejä

- Immunoglobuliinit (CD4: hiv, CAR: adenovirukset)
- Integriinit (pikorna-, adeno- ja hantavirukset)
- Komplementin toimintaan liittyvät (tuhkarokko, enterovirukset)
- Hiilihydraatit (siaalihappo: influenssavirukset)

## Virusten alkuperä: teorioita

- Regressio (intrasellulaaristen parasiittien degeneratiivisia muotoja)
- Progressio (solun nukleiinihappokomponentteja jotka ovat kehittäneet itsenäisen replikaatiokyvyn)
- Ko-evoluutio (virukset kehittyneet rinnan muiden mikrobien ja eliöiden kanssa)

# Virukset taudinaiheuttajina

## Tartuntatavat

- Suora kontakti (iholta, limakalvot)
- Väliaineen kautta (ruoka ja juoma, veri)
- Ilmateitse (isoille viruksille pisaratartunta läheltä, pienille aerosolitartunta kauempaa)
- Vektorit (hyönteiset)

## Virusinfektio elimistössä

- Paikallinen: kudosaivario rajoittuu infektiokohtaan ja sen ympärille
  - o Hengitystiet (rhino, influenza, parainfluenza, corona), GI-kanava (rota), iho (papillooma)
- Yleistynyt: viremia ja leviäminen eri puolille elimistöä
  - o Hematogeeninen leviäminen: plasmassa (togavirukset, picornavirukset) tai veren valkosoluissa
  - o Leviäminen hermosolujen kautta (rabies ja herpesvirukset)
- **Viremia** = viruksen tuotanto ja ”syöttö” verenkiertoon”
- **Viruksen tropismi** = mitä elimet ja solutyypit virus pystyy infektoimaan; ratkaisee pitkälti infektion kliinisen kuvan

## Host factors

- Ikä
  - o Lapsilla vaikeampi infektio: tuhkarokko, RSV, rota, WEE
  - o Aikuisilla vaikeampi infektio: varicella, sikotauti, polio, EBV, hepA
  - o Selityksiä:
    - Immuunivasteen komponenttien kypsyminen
    - Solujen kypsymiseen liittyvä alttiuden muutos (esim. hermosoluissa)
    - Kudosten kehittymiseen liittyvät muutokset (esim. hengitysteissä)
- Ravitsemus
  - o Proteiini puutos -> vaikea tuhkarokko
  - o Seleenin puutos -> alttius coxsackievirusmyokardiitille
  - o A-vitamiinin puutos -> vaikea RSV, tuhkarokko
- Tupakointi (Vaikea influenssa (värekarvatoiminnan puutos) )
- Rasittava liikunta (Polio, coxsackievirusmyokardiitti)
- Geneettiset tekijät (reseptori- ja MHC-polymorfismi)

## Infektio solutasolla

- Soluun tunkeutumisen pitää olla mahdollista (spesifinen reseptori)
  - o Geneettinen polymorfismi (yksilölliset erot)
- Solun pitää sallia viruksen lisääntyminen
  - o Virusspesifiset ”enhancer”-elementit
  - o Aktivoitunut vs. lepäävä solu, esim. tuhkarokko replikoituu lymfoblasteissa

## Infektio elimistössä

- Akuutin infektion jälkeen
  - o Virus häviää elimistöstä infektion jälkeen tai virus jää persistoivaksi
    - Rajoittunut sytopaattinen efekti
    - Genomin pitkäaikainen säilyminen soluissa
    - Elimistön immuunivasteen välttäminen
      - Viruksen mahdollinen reaktivaatio

# Pikornavirukset

## Enterovirukset

- Poliovirukset (tyypit 1, 2 ja 3)
  - o Subkliininen infektio 90-95%
  - o Aborttiivinen infektio 4-8% (lievä flunssan kaltainen infektio)
  - o Vaikea sairastuminen 1-2% (менингиитти, velttohalvaus, poliomyeliitti, hengityshalvaus)
  - o Rokotteena IPV (aiheuttaa seerumin IgG-vasteen) ja OPV (aiheuttaa IgA-tuotannon suoliston limakalvoille)
- Coxsackievirukset (A- ja B-ryhmät)
- Echovirukset (32 tyyppiä)
  - o Aiheuttavat sytopaattisen muutoksen soluviljelmässä
- Enterovirukset 68-72
  - o Enterovirus 70: hemorraginen konjunktiviitti
  - o Enterovirus 71: meningiitti, enkefaliitti, paralyttinen tauti, enterorokko
  - o Enterovirus 72: alunperin hepatiitti A
- Enterovirusten aiheuttamat taudit
  - o Paralyttinen tauti (poliovirukset, enterovirus 71)
  - o Meningiitti (kaikki enterovirusryhmät)
  - o Kuumeinen infektio ilman spesifisiä oireita (kaikki enterovirusryhmät)
  - o Enterorokko (foot, mouth and hand disease) (yleensä coxsackie A-ryhmä)
  - o Herpangina (coxsackie A-ryhmä)
  - o Epideeminen pleurodynia I. Bornholmin tauti (coxsackie B-ryhmä)
  - o Myokardiitti (coxsackie B-ryhmä)
  - o Hengitystieinfektiot ("flunssa") (useat enterovirukset)
  - o Vastasyntyneen yleistynyt infektio (coxsackie B ja echovirukset)
  - o Konjunktiviitti (coxsackie A24, enterovirus 70)
  - o Pankreatiitti (coxsackie B-ryhmä)
- Enterovirusten diagnostiikka
  - o PCR: nopea tulos, tieto enteroviruksesta
  - o Viruseristys: serotyyppitys
  - o Vasta-aineet: IgM, IgG

## Rinovirukset

- Taudeilla lyhyt itämisaika
- Leviävät hengitysteiden kautta
- Immuunisuojan teho ja kesto epäselviä
- Oireena tavallisesti "flunssa"
- Rinovirus ei lisäänty yli 33°C:n lämpötilassa -> rajoittuu ylempiin hengitysteihin

## Hepatovirukset (HAV)

## Parechovirukset

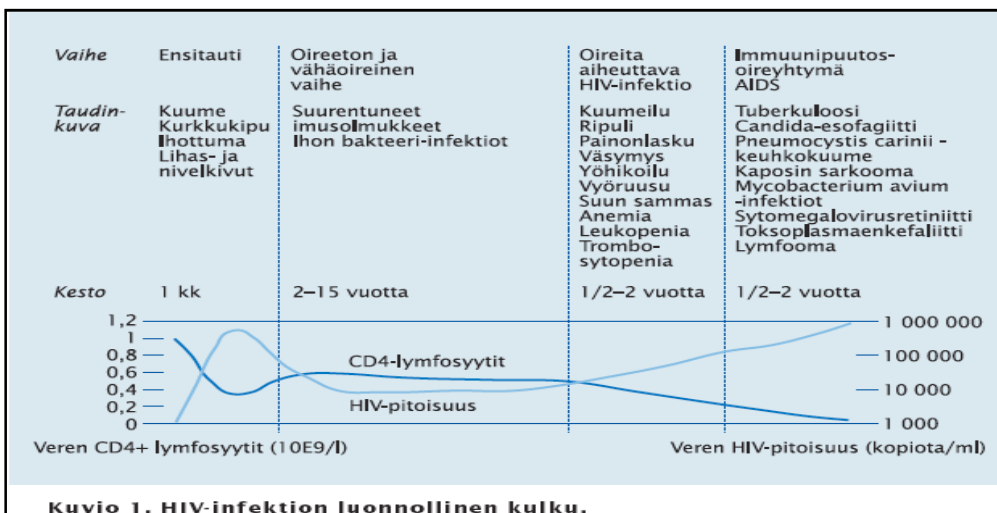
## Aftovirukset (FMDV)

## Retrovirukset

- Informaatio suuntautuu retrogradisesti RNA:sta DNA:han
- Lentivirukset
  - o HIV1, HIV2
  - o Erilaisia eläinten immuunikatovirusia jne
- HTLVI
  - o Ihmisen T-soluleukemia (lymfotrooppinen) virus
- Spumavirukset

## HIV

- AIDS kuvattiin sairautena v. 1981; HIV1 eristettiin 1984
- Läheinen apinan vastaavalle virukselle, josta kehittynyt ilm. 1900-luvun alkupuolella
- Tyypillistä T-soluvälitteisen immunitetin suppressio, opportunistiset infektiot, sekundääriset neoplasmat sekä neurologiset sairaudet
- HIV-viruksen tarttuminen ja lisääntyminen ihmisessä
  - o Virus sitoutuu CD4+T-solun pintaan gp120-vaippaproteiinilla
  - o Sitoutuminen muuttaa gp120:n niin että se sitoo myös solun kemokiini-koreseptoreja
  - o Tämä sitoutuminen vapauttaa gp41:ää, joka saa aikaan viruksen internalisaation (virus sulautuu isäntäsolun solukalvoon ja vapauttaa sisältönsä solun sytoplasmaan)
  - o Viruksen RNA-genomi vapautuu ja käänteistranskriboidaan kaksijuosteiseksi cDNA:ksi
  - o cDNA matkaa nukleukseen viraalisten integraasien kanssa ja integroidaan solun genomiin (= provirus), ts. viruksen DNA kopioituu T-solun DNA:han
  - o T-solujen aktivaatio käynnistää proviruksen transkription; tämä puolestaan aktivoi virionin mRNA:n tuottoa ja HIV-genomiin kuuluvien mRNA:n tuottoa
  - o Vaippaproteiinit matkaavat solukalvolle, ja muut virusproteiinit ja viruksen genomisen RNA muodostavat nukleokapsideja
  - o Uusia viruspartikkeleita irtaantuu solusta saaden matkalla ympärilleen lipidivaipan ja glykoproteiineja
- Infektoituneet aktivoituneet solut tuottavat virusta välittömästi ja kuolevat; plasman viruksista valtaosa on peräisin näistä soluista.
- Lepäävät infektoituneet solut alkavat tuottaa virusta vasta aktivoiduttuaan immuunistimulaation kautta
- HIV-infektion kulku
  - o HIV kolonisoi lymfaelimiä; T-soluja tuhoutuu ja T-solumuisti kärsii
  - o Infektoituneet monosyytit ja makrofagit ovat immuuneja HIVin tuho vaikutuksille, ja ne toimivat virusvarastoina (virukset voidaan siirtää niistä T-soluihin tai kuljettaa niissä keskushermostoon)



Kuvio 1. HIV-infektion luonnollinen kulku.

- HIVin laboratoriodiagnostiikka
  - o Serologia
    - EIA-seulontatesti
    - Varmistustesti (immunoblot)
  - o Viruksen osoittaminen
    - Antigeeninosoitus (varhaisvaiheen detektio)
    - PCR (genomin osoitus ja kvantitointi, hoidon seuranta)
- AIDSin hoito
  - o Ensimmäinen tehoava lääke tsidovudiini (AZT), ongelmana resistenssin kehitys
  - o Nykyään hoitona kombinaatioterapia:
    - 2 käänteiskopioijainhibiittoria ja proteaasiinhibiittori
    - Synergistisesti vaikuttavat lääkkeet
- HIV-tartuntojen preventio
  - o Riskikäyttäytymisen välttäminen
  - o Verenluovuttajien ja verivalmisteiden seulonta
  - o Raskaudenaikainen AZT-hoito HIV-positiivisilla naisilla vähentää sikiön infektoriskiä 70%
  - o Inokulaatio-onnettomuuksien hoito
  - o Rokotteiden kehitystyö intensiivistä

## Herpesvirukset

- Jaetaan kolmeen luokkaan:
  - o Alfaherpesvirukset (HSV-1, HSV-2, VZV)
  - o Betaherpesvirukset (CMV, HHV-6, HHV-7)
  - o Gammaherpesvirukset (EBV, HHV-8)
- Vaipallisia viruksia
- Kaksijuosteinen DNA-genomi useissa osissa
- Aiheuttavat joko latentin tai persistoivan infektion
- Reaktivaatiot liittyvät usein immunosuppressioon

### Herpes simplex (HSV-1 ja HSV-2)

- Antigeenisesti hyvin voimakkaasti ristireagoivia
- Genitaalierpes yleensä HSV-2, muut yleensä HSV-1
- Leviävät syljen, kyynelien ja muiden eritteiden välityksellä
- Primaari-infektio useimmiten lieväoireinen tai subkliininen
- Viruksen reaktivoitumista 45-60%:lla infektoituneista, yleisemmin HSV-2:lla.
- Keskimäärin 1,6 reaktivoitumista/ vuosi; laaja yksilöllinen vaihtelu
- Patogeneesi
  - o Primaari-infektion aikana virus leviää paikallisesti ja myös lyhytaikaisesti veren kautta
  - o Seuraavassa vaiheessa virus aiheuttaa latentin infektion spinaalisissa ganglioissa
  - o Reaktivaatio (aiheuttajana esim. fyysinen tai psyykinen stressi, kuume, bakteeri-infektiot, säteily (UV), menstuaatio)
- Kliininen taudinkuva
  - o Akuutti gingivostomatiitti
    - Yleisin primaariherpeksen manifestaatio, kestää n. 2 viikkoa
    - Haavaumat suussa ja huulilla, ienkipua, kaulan imusolmukkeet turvonneet
  - o Herpes labialis (yskänrokko)
    - Oraaliherpeksen reaktivaatio
    - Prodromaalioireet, joita seuraa papulat ja rakkulat

- Okulaarinen herpes
  - Primääri Herpes keratitis: dendriittiset haavaumat
  - Rekurrentti herpeskeratiitti
  - HSV-konjunktiviitti
  - Iridosykliitti, chorioretiniitti ja kaihi
- Genitaalierpes
  - Leesio primäärinen tai uusiutumisen aiheuttama
  - Affektoituneita alueita voivat olla penis, vagina, cervix, anus, vulva, rakko, sakraaliset hermot, selkäydin ja meningit
  - Usein tautiin liittyy dysuria sekä sekundäärisiä bakteri- ja hiivatulehduksia
- Ihoherpes muilla alueilla
- Meningiitti
- Enkefaliitti
- Neonataalinen I. vastasyntyneen herpes
  - Insidenssi 1:4000– 1:10000
  - Lapsi saa infektion yleensä synnytyskanavasta
  - Riski suurin kun synnyttäjällä aktiivi primaarinen genitaalierpes
  - Taudinkuva vaihtelee lievästä paikallisesta iholeesiosta fataaliin disseminoituneeseen tautiin
  - Yleisimmin affektoituvat levinneessä taudissa maksa, lisämunuaiset ja aivot
  - Enkefaliitti useimmiten fataali; henkiinjääneillä kroonisia vammoja
  - Asikloviiri pitäisi aloittaa nopeasti kaikissa epäillyissä tapauksissa
  - Ehkäisy: Sektio jos synnyttäjällä aktiivi genitaalierpes
- Herpeksen laboratoriodiagnoosi
  - Suora antigeenin osoitus rakkulasta
  - PCR, erityisesti enkefaliitissa
  - Viruksen eristys pikaviljelyllä
  - Serologia (ei merkitystä akuutissa infektiossa)

## Varicella Zoster –virus (VZV)

### **Vesirokko**

- Endeeminen, epidemioina leviävä tauti
- Lapsella infektio yleensä 2-8 ikävuoden välillä
- Erittäin tarttuva; 90% kontakteista sairastuu
- Vyöruusua (VZV-aktivaatio) esiintyy tasaisesti
- Patogeneesi
  - Infektoi hengitysteiden kautta, virus lisääntyy lymfaattisessa kudoksessa
  - Ihottuma n. 14-21 päivää inkubaation jälkeen; ihottuma alkaa vartalolta ja leviää raajoihin
  - Primääri-infektion jälkeen pysyy latenttina aivohermojen tai posterioristen hermojuurien ganglioissa
  - Reaktivaatio: vyöruusu hermojuuren hermottamalla ihoalueella
- Komplikaatiot
  - Tauti pahempi aikuisiällä sairastettaessa
  - Yleisin komplikaatio rakkuloiden sekundaarinen bakteri-infektio
  - Vakavia, harvinaisia komplikaatioita viruspneumonia, enkefaliitti ja hemorraginen vesirokko

## Herpes zoster (vyöruusu)

- Virus aktivoituu juurigangliossa ja leviää iholle, yleensä yhden dermatomin alueelle
- Esiintyy yleisimmin yli 50-vuotiailla
- Iholla rakkuloita; usein intensiivinen kipu (postherpeettinen neuralgia)
- Komplikaatiot (enkefaliitti, yleistynyt herpes zoster) harvinaisia

## Synnynnäinen ja vastasyntyneen VZV-infektio

- Synnynnäinen primääri-infektio tapahtuu raskauden aikana
  - o Harvinainen, usein vaikea taudinkuva ja pneumonia
  - o 3% riski sikiön infektoitumiseen
  - o Ihon arpeutumista, raajojen hypoplasiaa, keskushermosto- ja silmävaurioita; johtaa usein kuolemaan lapsuudessa
- Vastasyntyneellä vaihtelee lievästä vaikeaan levinneeseen infektiin
  - o Lapsi on immuuni mikäli äidillä on VZV:n aiheuttama ihottuma viikkoa ennen synnytystä
  - o Zoster-immunoglobuliinihoitoa käytetään synnyttäjille joilla on varicellakontakti sekä vastasyntyneillä joilla varicella viikkoa ennen synnytystä tai 2 viikkoa sen jälkeen

## Muuta VZV:stä

- VZV:n diagnoosi
  - o Useimmiten kliininen kuva riittää diagnoosiin
  - o Antigeenin osoitus rakkuloista
  - o Likvorin PCR enkefaliittiepäilyissä
  - o Serologia: IgM akuutissa infektiossa, IgG immuniteetin merkinä
- VZV:n hoito
  - o Asikloviiri (immunosuppressiopotilaat, yli 50-vuotiaat potilaat neuralgian välttämiseksi)
  - o Valasikloviiri, famsikloviiri
- VZV:n preventio
  - o VZV-hyperimmunoglobuliini: altistuneille vastasyntyneille ja immunosuppressiopotilaille
  - o Rokotus: immunosuppressiopotilaille

## Sytomegalovirukset (CMV)

- Infektioi tehokkaasti ihmisen ja aiheuttaa kroonisen infektion; leviää syljen ja muiden eritteiden kautta
- Reaktivoituu ajoittain, myös reinfektioita tapahtuu
- Kliininen taudinkuva
  - o Synnynnäinen infektio (Cytomegalic inclusion disease)
    - Yleisin synnynnäinen infektio (0.3-1.0%)
    - Yleisin kehitysvammaisuuden aiheuttaja Downin syndrooman jälkeen
  - o Reaktivaatiot tai reinfektiot
    - Immunosuppressiopotilaille: pneumoniitti, retiniitti, enkefalopatia
- Laboratoriodiagnoosi
  - o Biopsia (inkluusiokappaleet)
  - o Veren antigeenimääritys
  - o Kvantitatiivinen PCR
  - o Virusviljely / pikaviljely
  - o Serologia (IgM, IgG)
- Hoito ja preventio
  - o Hoito immuunivajavuustiloissa: gansikloviiri, foscarnaatti
  - o Elimenssiirrosta CMV-positiivisen siirännäisen välttäminen CMV-negatiivisilla vastaanottajilla

## Epstein-Barrin virus (EBV)

- Transmissio syljen mukana: suuteleminen! (ns. ”pusutauti”)
- Infektion jälkeen ihminen jää elinikäiseksi kantajaksi, ja virusta tuotetaan nielussa jatkuvasti pieniä määriä kaikilla seropositiivisilla
- Immuunijärjestelmä rajoittaa viruksen leviämistä
- Assosioituu useisiin tauteihin joko varsinaisena syyinä tai myötävaikuttavana tekijänä
- Tautiassosiaatioita:
  - o Infektiöosi mononukleosi
    - Primäärinen infektio lapsena yleensä oireeton
    - Nuoruusiässä 50% sairastuu mononukleosiin
    - Yleensä itsestään rajoittuva tauti
    - Kuume, lymfadenopatia, splenomegalia, (hepatiitti)
  - o Mononukleosi
    - Diagnoosi: heterofiiliset vasta-aineet, IgM ja verokuva
    - Komplikaatiot: pernanrepeämä, nielutukkeuma ja meningoencefaliitti
  - o Burkittin lymfooma
    - Endeeminen vain alueilla, missä on myös malariaa (trooppinen Afrikka ja Papuan Uusi-Guinea); malariainfektio on kofaktori mahdollisesti immunosuppression kautta
    - Esiintyy useimmiten 3-14 vuotiailla lapsilla; EBV-geenejä ja antigeenejä soluissa; potilailla korkeat EBV vasta-ainepitoisuudet
  - o Nasofaryngeaalinen karsinooma
    - Yleinen Etelä-Kiinassa
    - EBV-genomia ja -antigeenia syöpäsoluissa; potilailla korkeat EBV vasta-ainepitoisuudet
    - EBV-infektion lisäksi geneettiset tekijät ja muut ympäristötekijät tärkeitä
- EBV ja immuunipuutostilat
  - o Virus aktivoituu immuunivajavuuden kehityttyä
  - o Lymfoproliferatiivisia tiloja ja lymfoomia
  - o Riskiryhmässä elinsiirto- ja AIDS-potilaat
  - o X-kromosomiin kytekyvä lymfoproliferatiivinen syndrooma aiheuttaa suuren osan mononukleosiin liittyvästä kuolleisuudesta

## HHV-6

- Betaherpesvirus, läheistä sukua CMV:lle
- Aiheuttaa vauvarokon (exanthema subitum)
  - o Ihottuma puhkeaa muutaman päivän kuumeen jälkeen
- Reaktivaatioita immuunivajavuustiloissa ja elintensiirtopotilailla
- Diagnoosi vasta-ainetestillä, IgM ja IgG.

## HHV-7

- Hyvin läheinen HHV-6:lle; samantapaisia reaktivaatiotaudinkuvia

## HHV-8

- Gammaryhmän herpesvirus, läheistä sukua EBV:lle
- Aiheuttaa Kaposin sarkoomaa
- Tavallinen Välimeren alueella, harvinaisempi Pohjoismaissa



# Zoonosivirukset

## Rabies

- Vaipallinen virus, joka pystyy infektoimaan laajasti eläimiä
- Virusinfektion kulku:
  - o Virus siirtyy elimistöön eläimen pureman kautta ja replikoituu puremakohdan lihaksissa
  - o Virus siirtyy retrogradisen kuljetuksen kautta ja infektoi ääreishervoja
  - o Virus replikoituu dorsaalissa juuriganglioissa ja matkaa selkäydintä myöten aivoihin
  - o Virus siirtyy hermostossa muihin kudoksiin kuten silmiin, munuaisiin sekä sylkirauhasiin
- Kliininen kuva
  - o Itämisaika 20-90 vrk, joskus yli puoli vuotta
  - o Ensioireet epäspesifisiä (kuume, levottomuus, huonovointisuus, kutina puremakohdassa)
  - o Enkefaliitti-paralyysioireet, keskushermostoärsytys -> hydrofobia ja hypersalivaatio
- Diagnostiikka
  - o Histopatologia: Negrin kappaleet (vain 70% tapauksista)
  - o Antigeeninosoitus
  - o Virusviljely: soluviljelmät ja inokulaatio vastasyntyneen hiiren aivoihin
  - o Serologia: vasta-aineet ilmestyvät hitaasti; yleensä positiiviset kliinisten oireiden ilmestyessä
- Preventio ja hoito
  - o Preventio ennen altistusta: rokote (riskiryhmille)
  - o Altistumisen jälkeiset toimenpiteet: eläinten tarkkailu ja tutkiminen, haavan revisio, immunoglobuliinihoito, rokotus
  - o Kliinisissä taudeissa lähes 100% kuolleisuus (vain 2 raportoitua eloonjäämistapausta)
- Rabiesrokotteet: hermokudosvalmisteet, ankan alkiorokote, ihmisen diploidisolurokote
- Rabioksen kontrolli: villikoirien kontrolli, rokotukset, karanteeni; villieläimille syöttirokotteet

## Hantavirukset

- Vaipallisia RNA-viruksia, jotka aiheuttavat verenvuotokuumeita
  - o HFRS: munuaisoireiset verenvuotokuumeet
  - o HPS: hantaviruskeuhko-oireyhtymä
- Viruksia esim. Hantaan virus, Dobrava, Saaremaa, Seoul, Puumala, Sin Nombre ja Andes
- Hantavirusinfektion taudinkuva
  - o Keskeisenä tekijänä kapillaarien ja pienten verisuonten seinämien vaurioituminen
    - Vasodilataatio, kongestio ja verenvuodot
  - o Laajasti levinneitä elinvaurioita
    - Alussa kuumeinen vaihe (yhtäkkäinen alkua)
    - Hypotensiivinen vaihe (alkaa n. 5. päivänä)
    - Oligurinen vaihe (alkaa 9. päivänä, munuaisten toiminnanvajausta)
    - Diureettinen vaihe (12.-14. päivänä)
    - Toipumisvaihe (voi kestää 4 kuukautta)
- Myyräkuume (nephropathia epidemica)
  - o Aerosolitartuntana metsämyyrän eritteistä
  - o Yleisin syyllä ja alkutalvella, itämisaika 2-4 viikkoa
  - o Kuume, päänsärky, pahoinvointi, ohimenevät näköhäiriöt
  - o Oliguria, proteinuria, hematuria, mahdolliset keuhko-oireet
  - o Laboratoriodiagnostiikka: serologia (IgM-testi ja IgG:n affiniteetti)
- Hantaviruskeuhko-oireyhtymä
  - o Keuhkopöhö munuaisvaurion asemasta
  - o Korkea kuolleisuus (n. 40%)

## Filovirukset

- Vaipallisia RNA-virusia jotka aiheuttavat verenvuotokuumeita; korkea kuolleisuus
- Tartunta myös ihmisten välillä eritteistä; luonnollinen isäntäeläin tuntematon
- Marburg ja Ebola

## Arenavirukset

- Vaipallisia jyrsijöiden levittämiä RNA-virusia jotka aiheuttavat verenvuotokuumeita
- LCMV: lymfosyyttinen koriomeningiittivirus
- Lassakuume (Afrikassa)
- Junin ja Machupo (Etelä-Amerikassa)

## Arbovirukset

- Niveljalkaisvektoreina toimivat hyttiset/moskiitot, punkit sekä hietasääsket
- Isäntinä toimivat linnut, siat, apinat ja jyrsijät
- Arbovirusten jaottelu ja taudit
  - o Flaviviridae (keltakuume, dengue, Japanin ja Länsi-Niilin enkefaliitti, puutiaisenkefaliitti (TBE))
  - o Togaviridae (hevosenkefaliitti, Semliki Forest, Sindbis (Pogostan tauti))
  - o Bunyaviridae (Krimin-Kongon verenvuotokuume, hietasääskikuume, Rift Valley Fever)
- Puutiaisaivokuume (TBE)
  - o Flavivirus, vektorina puutiainen
  - o Viikko puutiaisen pistosta lievä kuume ja infektiioireet
  - o 3-21 vrk myöhemmin keskushermosto-oireet ja korkea kuume n. 10 vrk
    - Meningoenkefaliitti mahdollinen (3-13% tapauksista kroonisia oireita)
  - o Diagnoosi: serologia (IgM-vasta-aineet)
  - o Preventio: suojautuminen punkinpuremilta vaatetuksella; tehokas rokote saatavissa
- Keltakuume
  - o Flavivirus, vektorina hyttynen
  - o Urbaani- ja viidakkomuoto
  - o 3-6 vrk:n itämisaika, jonka jälkeen oireina kuume, vilunväristykset, päänsärky ja myalgia
  - o Maksa- ja munuaisvauriot, verenvuodot, sokki
  - o Kuolleisuus 10-30%
  - o Ehkäisy: elävä heikennetty rokote, karanteeni, hyttyspopulaatioiden tuhoaminen
- Dengue
  - o Maailmanlaajuisesti tärkein arbovirusinfektio
  - o Hyttysten levittämä flavivirus, 4 eri serotyyppiä
  - o Kuume, lymfadenopatia, myalgia, nivelkivut, päänsärky, makulopapillaarinen ihottuma
  - o Myös verenvuotoja, hemorraginen Dengue-syndrooma tai Dengue-shokkisyndrooma
  - o Toistuva infektiot altistaa immunologisilla mekanismeilla vakaville komplikaatioille
- Länsi-Niilin virus
  - o Hyttysten levittämä flavivirus, väli-isäntänä linnut
  - o Aasiassa, Afrikassa ja Välimeren alueella; 1999 alkaen levisi Pohjois-Amerikkaan
- Pogostantauti
  - o Togaviridae-heimon Sindbisvirus
  - o Hyttysten levittämä ihottuma-artriitti
  - o Itämisaika noin viikon, esiintyy erityisesti Itä- ja Keski-Suomessa
  - o Diagnoosi serologisesti (IgM- tai IgG-nousu)

## Kasvainvirukset

- Virus syövän aiheuttajana – mahdollisia mekanismeja:
  - o Aiheuttaa solun transformaation pahanlaatuiseksi
  - o Estää immuunivasteen toiminnan ja syöpäsolujen eliminaation
- Ihmisen kasvainviruksia
  - o Papilloomavirukset (HPV): Kohdunkaulan syöpä, anaali-, perianaali-, vulva- ja penissyöpä
  - o Hepatiitti B ja C: Hepatooma
  - o Epstein-Barrin virus: Burkittin lymfooma
  - o HHV-8: Kaposin sarkooma
  - o HTLV-1: Leukemia
- Papilloomavirukset
  - o Pieniä, vaipattomia DNA-virusia
  - o Suuri määrä virustyyppejä joista vain osa liitetty kasvaimiin
  - o Infektoivat ihon tai limakalvojen epiteelisoluja basaalisolukerroksessa
  - o Voivat integroitua isäntäsolun kromosomiin
  - o Virusgenomia kasvainsolussa; kasvaimen syntyyn tarvitaan kuitenkin myös muita tekijöitä
  - o Etenkin HPV 16 ja 18 liitetty kohdunkaulan syöpään; tartunta yleensä sukupuoliyhteydessä

## Prionitaudit

- Ryhmä neurodegeneratiivisia letaaleja sairauksia jotka siirtyvät prionomateriaalien välityksellä
- Esim. spongiforminen enkefalopatia ja amyloidikasautuma
- Patologisen prioniproteiinin ominaisuuksia: pyrkii aggregoitumaan, ei liukene detergenteihin, resistentti proteaasikäsittelylle
- Patologisen prioniproteiinin primäärirakenne on identtinen normaalin vastineensa kanssa, mutta niiden avaruudellisessa rakenteessa on eroja
- Patologiset proteiinit muuntavat normaalit proteiinit kaltaiseksi (tämän reaktion katalyyysiin vaikuttanee perinnöllinen alttius)
- Eläinten prionitauteja: skrapi, naudan spongiforminen enkefalopatia ("hullun lehmän tauti")
- Ihmisen prionitauteja
  - o Kuru
    - Pikkuvaivo-oireistoa joka johtaa vuoden sisällä kuolemaan
  - o Creutzfeldt-Jacobin tauti
    - Yleensä 60-70-vuotiailla
    - Multifokaaleja oireita, johtavat dementiaan ja kuolemaan
    - Iatrogeninen i. siirtynyt neurokirurgisten instrumenttien ja kasvuhormonivalmisteiden kautta
  - o Variantti CJD
    - Potilaat nuoria, keski-ikä n. 30 vuotta
    - Alkuoireet psykiatrisia
    - Plakkeja isoivojen kuorikerroksen takaraivolohkossa ja pikkuaivoissa
    - Patologista prioniproteiinia myös keskushermoston ulkopuolella (imukudos, valkosolut)
  - o Perinnölliset prionitaudit
    - Pohjautuvat prioniproteiinin mutaatioihin
    - Eri mutaatiot aiheuttavat erilaisia taudinkuvia
    - Tautimutaation taudinkuvaa muokkaavat myös geenin muut polymorfismit
  - o Fataali familiaalinen insomni

## Synnyttäiset ja sikiökautiset virusinfektiot

- Sikiökautisia virusinfektioita: rubella, CMV, parvovirus, VZV, enterovirukset, HIV, HTLV-1, hepatiitti C ja B
- Peri- ja neonataalisia virusinfektioita: HSV, CMV, enterovirukset, HIV, hepatiitti B ja C, HTLV-1
- Vihurirokko
  - o Vaipallinen togavirusryhmän pisaratartuntana leviävä RNA-virus
  - o Makulopapulaarinen ihottuma, lymphadenopatia, kuume, niveleireet
  - o Sikiövauriot:
    - 0-12 viikkoa: 100% infektoituu, suuria epämuodostumia, spontaani abortti n. 20%
    - 13-16 viikkoa: kuurous ja retinopatia n. 15%:lla
    - 16 viikon jälkeen: pieni riski kuuroudesta ja retinopatiasta
  - o Synnyttäminen rubellasyndrooma (CRS)
    - Kaihi, sydänefektit ja sensorineuraalinen kuurous
    - Mahdollisia transienteja seurauksia: matala syntymäpaino, trombosytopenia, hepatiitti, hepatosplenomegalia, luuvauriot, hemol. anemia, meningoencefaliitti, pneumoniitti
    - Mahdollisia pysyviä seurauksia: diabetes mellitus, tyreoidiitti, retinopatia, mikroftalmia
  - o Preventio: rokotus; alttiiden henkilöiden seulonta ja seuranta -> abortit
  - o Laboratoriodiagnoosi: EIA-serologia (IgM, IgG-nousu)
- Parvovirusinfektiot
  - o Vaipattomia DNA-viruksia
  - o Lisääntyvät luuytimen kantasoluissa, aiheuttaa parvorokon (erythema infectiosum)
  - o Parvorokon komplikaatiot: hematologiset komplikaatiot, keskenmeno ja pitkittyneet niveleireet

## Virusripulit

- Rotavirukset
  - o Vaipattomia RNA-viruksia, aiheuttavat 50-80% virusripuleista
  - o Endeemisiä, mutta aiheuttavat epidemioita
  - o Oireet vakavimpia pienissä lapsissa; kuolleisuus korkea aliravituissa lapsissa
  - o Inkubaatioaika 1-2 vrk, äkkinäinen alku: oksentelu ja ripuli, mahdollinen lievä kuume
  - o Diagnoosi antigeenin osoituksella ulosteesta
- Enteeriset adenovirukset (serotyypit 40 ja 41)
  - o Samankaltainen taudinkuva kuin rotaviruksella
  - o 7-15% endeemisistä tapauksista
  - o Diagnoosi antigeenin osoituksella ulosteesta
- Kalivirukset
  - o Sapovirukset
  - o Norovirukset
    - Aiheuttavat selkeitä epidemioita
    - Lyhyt inkubaatioaika; pieni määrä virusta riittää tartuttamaan
    - Säilyvät pitkään ympäristössä, esim. vesistöissä
    - Äkillinen alku, tauti kestä yleensä 12-24 tuntia
    - Diagnostiikka: PCR, antigeenien osoitus (ongelmana suuri kantojen välinen variaatio)
- Astrovirukset
  - o Vaipattomia RNA-viruksia
  - o 5-10% lasten ripuleista
  - o Yleensä lievä taudinkuva

# Hepatiitti

	Hepatiittityyppi				
	A	B	C	D	E
<b>Viruksen lähde</b>	uloste	veri	veri	veri	uloste
<b>Transmissio</b>	Läheinen henkilökohtainen kontakti, ruoka/juoma	Seksi, verikontakti, perinataalinen kontakti	Veren- tai kudoksensiirto, IV-huumeet, hemodialyysi, neulanpisto-onnettomuudet, seksi & kumppanien lukumäärä, HCV-positiivien äiti synnytyksessä)	IV-huumeet, seksi	Ulosteiden kontaminoima vesi  (Henkilöiden välisessä kontaktissa tartuntariski hyvin pieni)
<b>Krooninen infektio</b>	-	kyllä	kyllä	kyllä	-
<b>Preventio / profylaksia</b>	Rokotus Immunoglobuliinit	Rokotus (tehokas) HBV-immunoglobuliini Luovuttajien seulonta Suojatoimenpiteet	Luovuttajien seulonta, Riskikäyttäytyminen Suojatoimenpiteet  Suojaavaa vasta-ainetta ei todettu	Immunisaatio Kroonista HBV-infektiota sairastavien valistus	Puhdas juomavesi  Normaalit IG-valmisteet eivät estä tautia
<b>Inkubaatioaika</b>	30 päivää	60-90 päivää	40-50 pv	20-50 pv	40 pv
<b>Kliiniset piirteet</b>	Keltaisuus: <6v: <10% 6-14v: 40-50% >14v: 70-80%  Ei-krooniset komplikaatiot fulminantti, kolestaattinen ja relapsoiva hepatiitti	Keltaisuus: <5v: <10% >5v: 30-80%  - Ak. mortaliteetti 0,5%-1% - Kr. infektio 30-90% 5 v:n sisällä - Ennenaikainen kuolleisuus maksasairauksien vuoksi 15-25%	- Keltaisuus 30-40% - Kr. hepatiitti 70% - Persistentti infektio: 85-100%	Koinfektio HBV:n kanssa (vaikea akuutti infektio, pieni kroonistumisriski)  Superinfektio (HBV:n aikaisemmin infektioimilla)	Kuolleisuus: Kaikkiaan 1-3% Raskaana olevat naiset 15-25%  Taudin vaikeusaste lisääntyy iän myötä
<b>Krooniset komplikaatiot</b>	-	Maksataudit (persistoiva hepatiitti, aktiivinen hepatiitti, maksakirroosi, hepatosellulaarinen karsinooma)	Kuin HBV-infektiossa; komplikaatioiden frekvenssi matalampi	Superinfektioissa kr. infektio; vakavan kr. maksataudin riski suuri	
<b>Laboratorio-diagnostiikka</b>	Akuutti infektio: HAV-IgM-vasta-aineen läsnäolo  Sairastettu infektio: HAV-IgG-vasta-aineen läsnäolo	Anti-HBcIgM (ak. inf.) Anti-HBcIgG (inf. joskus sairastettu) HbeAg (viruksen akt. replikaatio käynnissä, suuri tartuttavuus) Anti-Hbe (inf. virusta ei enää tuoteta)  HBV-DNA (viruksen akt. replikaatio käynnissä, virusmäärän tarkka mittaus hoidon tehon seuraamiseksi)	Anti-HCV-vasta-aine (positiivinen vasta 4 viikkoa infektion jälkeen)  HCV-RNA (esim. PCR, erityisesti hoidon seuraamiseen + akuutin vaiheen diagnoosiin)		
<b>Hoito</b>		Interferoni alfa Lamivudiini (käänteiskop. entsyymien inhibiittori)	Interferoni alfa (kr. akt. hepatiittia sairastaville); 50% teho, parantuvilla 50% relapsitod.näk. Ribaviriini?		
<b>Muuta</b>		Viruksen konsentraatio korkea veressä, seerumissa ja haavaeritteessä; kohtalainen spermassa, vaginan eritteissä ja syljessä			Epidemioita lähinnä kehitysmaissa

# Influenssa ja respiratoriset virustaudit

## Influenssavirus

- Vaipallinen RNA-virus; kolme tyyppiä (A, B, C)
- Influenssa A -virus
  - o Tauti yleisimmin lievä kuumeinen sairaus, lihaskivut tyypillisiä
  - o Kuolinsyynä komplikaatiot (huonokuntoisilla henkilöillä, virus/bakteeripneumonioid)
  - o Antigeeninen muuntelu (shift) tapahtuu hemagglutiniini (H)- ja neuraminidaasi (N)-proteiineissa
  - o Ainakin 24 alatyppiä, ihmisessä vain H1, H2- ja H3-virukset ovat aiheuttaneet epidemioita
  - o Laboratoriodiagnoosi: antigeenidetektio, PCR, viruseristys, serologia (retrospektiivinen diagnoosi)
- Hoito
  - o Amantadiini ja rimantadiini
    - Estävät influenssa A –viruksen lisääntymistä (eivät vaikuta B-virukseen)
    - Varhaisvaiheessa aloitettu hoito lyhentää taudin kestoa ja vaikeusastetta
    - Resistenssi kehittyy helposti
  - o Neuraminidaasijäät (sialihappoanalogit): tsanamiviiri ja oseltamiviiri
- Ehkäisy
  - o Inaktivoitua trivalenttia ”subunit”-rokotetta saatavissa influenssa A- ja B-tautiin
    - Rokotteessa kolme viruskantaa, kannat tarkistetaan vuosittain WHO:n toimesta
  - o Rokotetta suositellaan kroonisesti sairaille, vanhuksille ja terveydenhoitohenkilöstölle
  - o Myös amantadiinia voidaan käyttää profylaksiin

## Antigeeninen drift ja shift demonstroituna hemagglutiniinilla (H)

- Ihmisellä P on influenssakanta A:n aiheuttama infektio, ja hänen elimistönsä tuottaa vasta-aineita kanta 1:n H:ta vastaan. Kun P saa uuden tartunnan influenssakanta A:stä, vasta-aineet sitoutuvat virusten H:hon ja estävät niitä infektoimasta soluja; P on siis immuuni kanta A:lle. Influenssavirus mutatoituu usein; kanta A:stä tulee kanta B, jossa P:n vasta-aineiden tunnistamat H:n epitoopit on tuhottu. Kanta 2 pystyy siis infektoimaan P:n soluja. Torjuakseen kanta B -infektion P:n on käytävä läpi uusi primäärinen immuunivaste ja kehitettävä sitä vastaan omat vasta-aineensa.
- Kun sekundääriseen isäntään (esim sika S) tulee yhtä aikaa kahden kannan influenssaviruksia (C, peräisin linnuilta ja D, peräisin ihmisiltä), niiden RNA-segmentit yhdistyvät ja tuloksena on rekombinanttiviruskanta E. Kanta 5:n hemagglutinaatioekspressio on hyvin erilainen kuin alkuperäisillä D-kannan ihmisviruksella. Kanta 5 pystyy siis tartuttamaan hyvin ihmisiä.
- Antigeenisen shiftin selittäviä teorioita
  - o H- ja N-geenien uudelleen ryhmittyminen ihmisen ja linnun virusten kesken perustuen kolmannen osapuolen infektiioon
  - o Piilossa olleen kannan paluu
  - o Lintuinfluenssan asteittainen adaptaatio ihmisväestössä leviämiseen

## Parainfluenssavirus

- Vaipallinen RNA-virus, läheinen sikotautivirukselle
- Taudinkuva
  - o Yleisin Croup, ”pseudokruppi”
  - o Muita esim. bronkioliitti, pneumonia, trakeobronkiitti, ”flunssa” (Coryza)
- Hoito
  - o Spesifistä antiviraalista hoitoa ei käytettävissä; ei rokotetta
  - o Höyryhengitys, paikalliset adrenaliinisuihkeet, kortisoni

## Respiratory Syncytial Virus (RSV)

- Vaipallinen pneumovirusiin kuuluva RNA-virus
- Luokitellaan A- ja B-ryhmiin
- Molemmat alatyypit kiertävät jatkuvasti ja aiheuttaa yleensä vuosittaisia epidemioita
- Aiheuttaa imeväisikäisille vakavia alempien hengitysteiden infektioita; vastuussa 50-90% bronkioliittitapauksista ja 4-50% bronkopneumoniatapauksista
- Vanhemmissa lapsissa ja aikuisissa tauti paljon lievempi (bronkiitti, "flunssa")
  - o Riskiryhmissä lapset, joilla on synnynnäinen sydänvika, keuhkosairaus tai immunovajavuus tai jotka saavat immunosuppressiivista hoitoa
- Hoito ja preventio
  - o Ei rokotetta; ribaviriiniä käytetty USA:ssa
  - o RSV-immunoglobuliinia voi käyttää suuressa sairastumisriskissä oleville lapsille

## Ihmisen metapneumovirus

- Taudinkuva kuten RSV
- Vaikea viljellä, diagnostiikka perustuu PCR-tekniikkaan
- n. 15% tavallisista flunssista
- n. 10% infektioista vaikeampia (vinkuna, dysapnea, pneumonia, bronkiitti, bronkioliitti)

## Adenovirus

- Vaipaton DNA-virus; 47 serotyyppiä ja 6 alaryhmää (A-F)
- Taudinkuva serotyypistä riippuen:
  - o Faryngiitti, faryngokonjunkttiivinen kuume, akuutti respiratorinen tauti, pneumonia, follikulaarinen konjunktiviitti, epideeminen keratokonjunktiviitti, pertussuksen kaltainen syndrooma, akuutti hemorraginen kystiitti, akuutti infantiili gastroenteriitti, intussuskeptio, meningiitti, vakavat taudit immunovajavuustiloista (esim. AIDS) kärsivillä
- Ei spesifistä hoitoa; rokote "Adult Respiratory Distress Syndrome"-tyyppistä taudinkuvaa vastaan

## "Flunssa"virukset

- 1/3 – 1/2 kaikista hengitystieinfektioista
- Rinovirukset 30-50%
- Koronavirukset 10-30%
- Muita adenovirukset, enterovirukset, RSV, metapneumovirus, influenssavirukset ja parainfluenssa

## Koronavirukset

- Vaipallinen RNA-virus joka aiheuttaa ylempien hengitysteiden tulehduksia
- SARS
  - o Maailmanlaajuinen epidemia 2002-2003, 750 kuollutta (9%)
  - o Korkea tarttuvuus, hoitohenkilökunta suuressa riskissä
  - o Vanhukset ja kroonisesti sairaat suuressa riskissä, lapsissa tauti subkliininen
  - o Ei spesifistä hoitoa, sairastuneiden eristäminen

# Virustautien immunologiaa

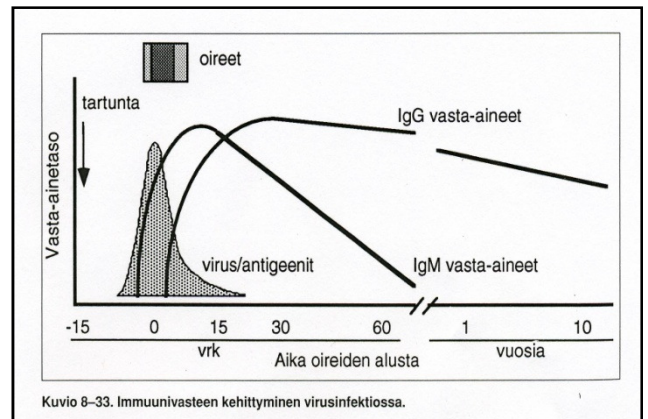
## Immuunivaste virusta kohtaan

### Merkitys elimistön puolustautumisessa

- Spesifinen immuunivaste virusinfektiossa:
  - o Soluvälitteinen vaste: merkitys virusinfektion eliminaatiossa korostuu, koska virukset ovat intrasellulaarisia patogeeneja
  - o Humoraalinen vaste: vasta-aineet rajoittavat viruksen leviämistä ja estävät infektion
- Immunovajavuustiloihin liittyvät vaikeat infektiot
- Soluvälitteisen immunitetin vajavuustilat: tuhkarokko, herpesvirukset
- Vasta-ainepuutokset: enterovirukset (polio)
- Viruksilla menetelmiä immuunivasteen välttämiseksi tai immuunijärjestelmän inhiboimiseksi
- Välttäminen: virus piiloutuu immuunivasteelta
  - o Infektio immuunijärjestelmän ulottumattomissa
  - o Latentti infektio (virusgeenejä ei ekspressoida)
  - o Antigeenisten rakenteiden muuntelu
- Inhibiatio: virus estää immuunijärjestelmän indusoitumista tai sen toimintaa
  - o Kateenkorvan infektio (toleranssin induktio)
  - o Spesialisoituneiden APC-, T- tai B-solujen tuhoaminen
  - o Spesifisten immuunijärjestelmän toimintaa estävien proteiinien tuotto

### Merkitys diagnostiikassa

- Immuunivasteen havaitseminen:
  - o Vasta-aineiden mittaaminen
    - IgM varhain, IgG myöhemmin
  - o Spesifisen T-soluvasteen mittaaminen
  - o Akuuttiin virusinfektioon liittyvien molekyylien havaitseminen
    - Interferoni alfa/beta
    - MxA-proteiini



Kuvio 8-33. Immuunivasteen kehittyminen virusinfektiossa.

## Viruksen vaikutus immuunijärjestelmään

### Autoimmuunireaktiot

- Autovasta-aineet ovat yleisiä virusinfektioissa
- Monoklonaaliset virusvasta-aineet reagoivat usein kudoksetta kohtaan
- Ristireagoivat T-solukloonit tunnistavat viruksia ja omia kudoksia
- Autoimmuunitaudit
  - o Systemiset: kudosaaurioita koko elimistössä
    - LED, Sjögrenin syndrooma
  - o Elinspesifiset: yhden elimen kudosaurio
    - Tyypin 1a diabetes: haiman saarekkeiden betasolut
    - Addisonin tauti: lisämunuaisen kuori
    - MS-tauti: keskushermoston myeliini



## Immuunivasteeseen liittyvät kudonvauriot

- Immunologiset kudonvauriomekanismit (Coombsin ja Gellin luokitus)
  - o I Anafylaktinen reaktiotyyppi
    - Muodostuu IgE-vasta-aineita tiettyjä antigeeneja vastaan
    - IgE:t sitoutuvat mast-soluihin tai basofiileihin -> anafylaksis, atooppinen ihottuma
  - o II Sytolyttinen reaktiotyyppi
    - Komplementti ja vasta-aineesta riippuvat tappajasolut
    - Muodostuu vasta-aineita sisäisille tai ulkoisille antigeeneille
    - Altistaa solut fagosytoosille tai hajoamiselle
  - o III Immunokompleksien välittämä reaktio
  - o IV Soluvälitteinen reaktio (viivästynyt yliherkkyys)
    - Välittäjänä herkistyneet T-lymfosyytit
- Infektioon liittyviä autoreaktiivisten solujen aktivaatiomekanismeja
  - o Molekulaarinen samankaltaisuus
  - o Superantigeenit
  - o Autoantigeenien tehostunut prosessointi ja presentaatio
  - o "Sivustakatsoja"-aktivointi (bystander activation)
  - o Lymfotrooppisen viruksen aiheuttama lymfosyyttiaktivaatio

## Immunoterapia

### Immuunivasteen muokkaaminen

- Immunostimulaatio (rokotukset)
- Immunosuppressorilääkkeet
  - o Antihistamiinit
    - H1-histamiinireseptorin salpaus
    - Estävät histamiinin vapautumisen aiheuttamat oireet allergioissa
    - Sivuvaikutukset väsymys, ataksia ja huimaus + antikolinergiset vaikutukset
  - o Adrenaliini
    - Stimuloi sydäntä ja kohottaa verenpainetta
    - Akuuttien tilanteiden hoidossa (anafylaktinen shokki, kurkunpään ödeema)
  - o Kortikosteroidit (esim. hydrokortisoni)
    - Rasvaliukoisia aineita jotka sitoutuvat reseptoreihinsa sytosolissa ja aiheuttavat DNA:ssa reseptorien sitoutumisen promoottorikohtiin
    - Moduloivat monien geenien transkriptiota
    - Laaja immunosuppressiivinen ja anti-inflammatorinen vaikutus
      - Tulehdusvälittäjien (sytokiinit, prostaglandiinit ja NO) tuotannon vähentäminen
      - Inhiboivat tulehdussolujen migraatiota tulehduspaikalle inhiboimalla adheesiomolekyylien ekspressiota
      - Promotoivat leuko- ja lymfosyyttien apoptoosia
- Non-steroidiset immunosuppressiiviset lääkkeet
  - o Sytotoksiset
    - Syklofosfomidi: alkyloi DNA:ta, voimakas ja epävaka aine
  - o Antimetaboliitit
    - Metotreksaatti: estää DNA:n synteesiä häiritsemällä thymidiinin synteesiä
  - o Antiproliferatiiviset
    - Azatiopriini: estää solussa puriinien biosynteesiä
  - o T-soluaktivaatiota estävät
    - Siklosporiini ja takrolimuusi: estävät IL-2-geenin aktivaatiota

- Muita immunosuppressiivisia menetelmiä
  - Plasmanvaihto
    - Plasmaa korvataan fysiologisella suolaliuoksella; kiertäviä tekijöitä poistetaan
    - Akuutin vaiheen hoito
  - Monoklonaaliset vasta-aineet ja sytokiinien antagonistit
    - Anti-TNF-alfa (Infliximab) nivelreumassa
    - Anti-CD20 B-solulymfoomassa
  - Sytokiinit
    - Interferoni alfa: Useissa kasvaimissa, hepatiitti B ja C
    - Interferoni beta: MS-taudin hoito
    - Interferoni gamma: eräät primäärit immunovajavuustilat, esim. CGD
- Syövän immunoterapia
  - Immunosuppressioon liittyy lisääntynyt kasvainriski
  - Ongelmana regulatoristen järjestelmien aiheuttama kasvainspesifisen vasteen heikkeneminen
  - Tuumorispesifinen vasta-aine sidotaan toksiiniin tai radionuklidiin; päästyään soluun sisälle toksinen osa irtoaa vasta-aineesta proteolyysin kautta