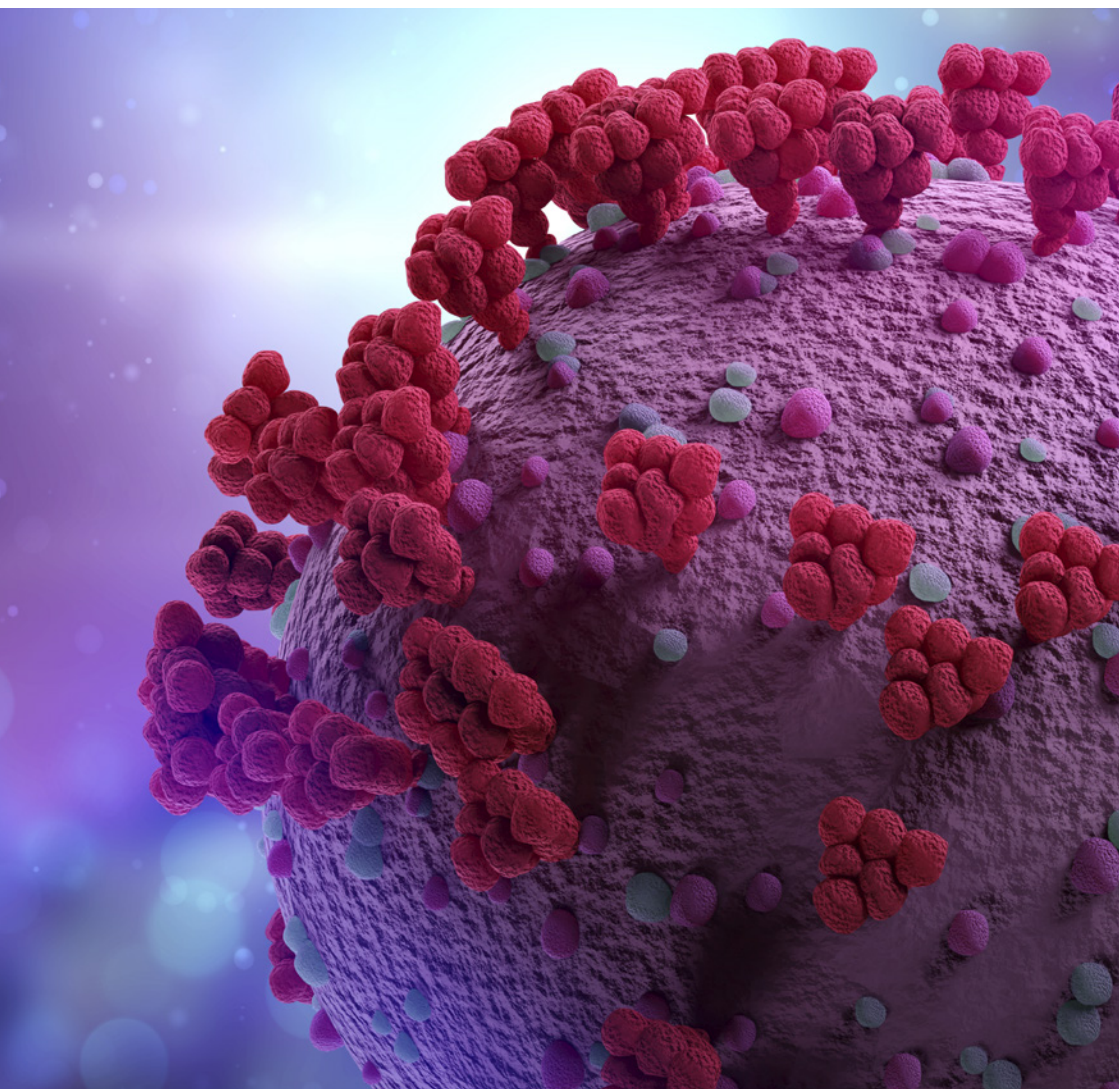
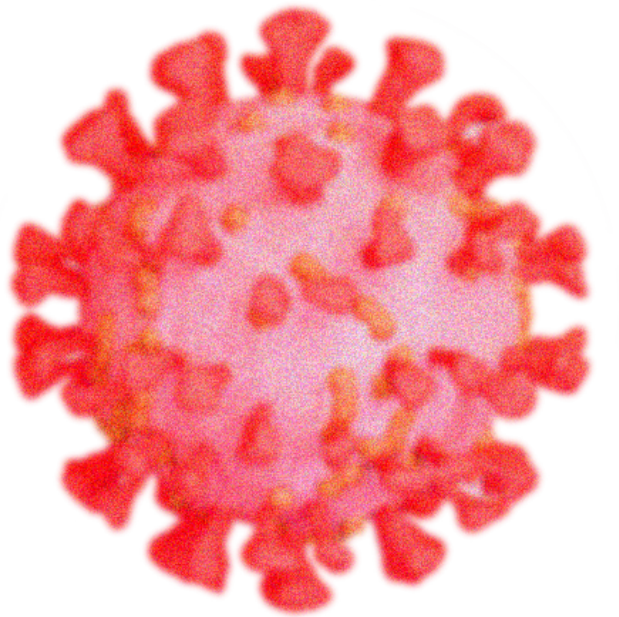


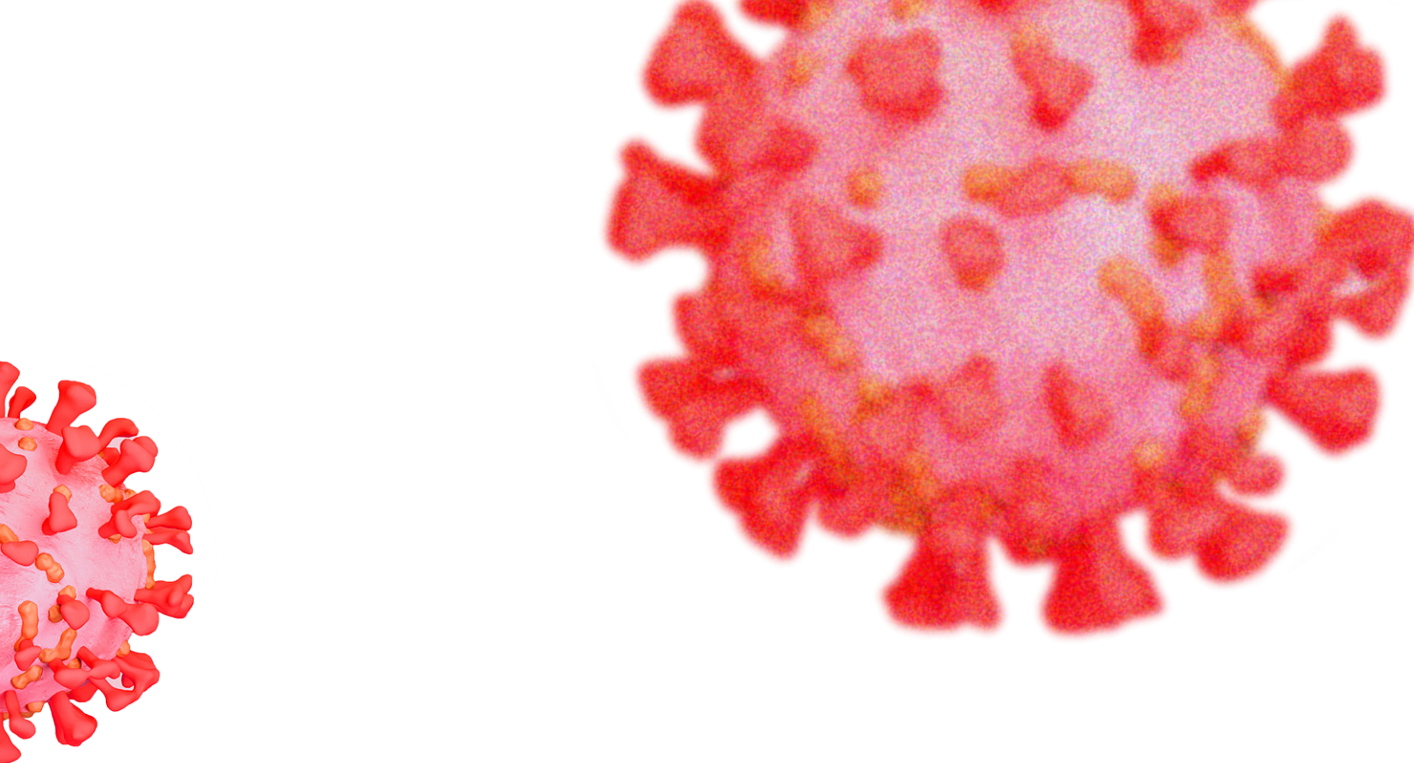
Virusi današnjice – prevencija, dijagnostika i liječenje





Virusi današnjice – prevencija, dijagnostika i liječenje





Virusi današnjice – prevencija, dijagnostika i liječenje

Izdavač: Sveučilište u Zagrebu Prirodoslovno-matematički fakultet,
Biološki odsjek, Zavod za molekularnu biologiju

Urednici: prof. dr. sc. Petra Korać i doc. dr. sc. Danijel Bursać

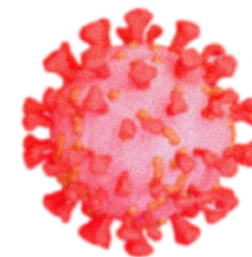
Autori: izv. prof. dr. sc. Tomislava Skuhala, naslovna izv. prof. dr. sc. Snježana
Židovec Lepej, prof. dr. sc. Petra Korać, dr. sc. Valerija Begić, prof.,
Katarina Horvat Pavlov, dr. med., doc. dr. sc. Danijel Bursać, prof. dr. sc.
Dijana Škorić, Ana Bakarić, prof., mr. sc. Zrinka Pongrac Štimac, Ivana
Ozimec, prof.

Dizajn i grafička priprema: Kristina Nakić, Neon dizajn

Ovaj dokument nastao je kroz projekt "Molekularna raznolikost virusa Epstein-Barr"
(IP-2020-02-8961), financiran od Hrvatske zaklade za znanost, kao materijal za
neformalno obrazovanje koje je dio cjeloživotnog obrazovanja.

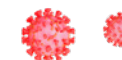
ISBN: 978-953-6076-83-3

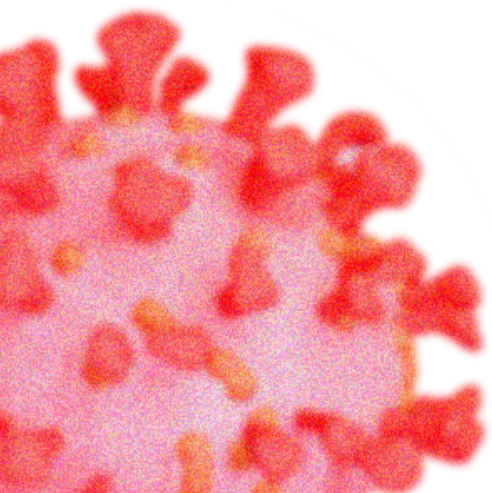
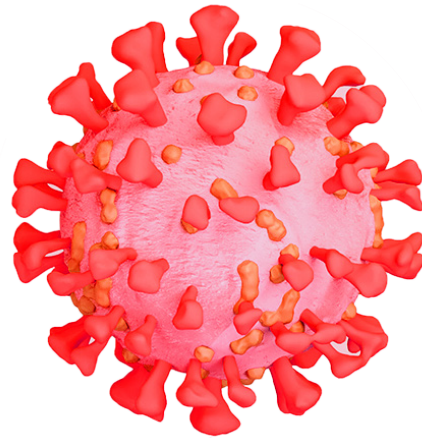




SADRŽAJ

Virus SARS-CoV-2	9
Virusi HIV -1/2	12
Virus Epstein-Barr	14
Molekularna raznolikost virusa EBV	16
Virus HPV u patogenezi malignih bolesti	17
Premaligne i maligne lezije vrata maternice, njihova prevencija, otkrivanje i liječenje	19
Suvremeni pristup istraživanjima virusnih bolesti	23
Primjeri poučavanja za osnovnu školu	25
Važnost prevencije zaraze virusom HPV	26
HIV – uzročnik bolesti AIDS	35
Primjeri poučavanja za srednju školu	45
Bolest poljupca ili mononukleozu	46
Radionica o virusu SARS-Cov-2	52
Bilješke	55





Virus SARS-CoV-2

izv. prof. dr. sc. Tomislava Skuhala

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević",
Mirogojska 8, 10000 Zagreb i Stomatološki fakultet
Sveučilišta u Zagrebu

e-pošta: tskuhala@bfm.hr

Koronavirusi su široko rasprostranjeni među pticama i sisavcima, a domaćin najvećem broju genotipova su šišmiši. Oni su i važni ljudski patogeni te uzrokuju 15-30 % običnih prehlada tijekom uobičajene sezone respiratornih infekcija. Međutim, koronavirusi već su pokazali sposobnost prelaska sa životinja na čovjeka te svoj potencijal za izazivanje težih bolesti u ljudi. Tako je 2003. virus nazvan SARS-CoV u Kini prešao s cibetki na čovjeka te uzrokovao tešku respiratornu bolest SARS (od eng. *severe acute respiratory syndrome*), a 2012. na Arapskom poluotoku virus nazvan SARS-CoV-1 prešao je s deva na čovjeka uzrokujući MERS (od eng. *Middle East respiratory syndrome*). I konačno, u prosincu 2019. godine, u gradu Wuhan u Kini pojavio se virus SARS-CoV-2, uzročnik bolesti COVID-19 (od eng. *coronavirus disease 2019*), uzrokujući pandemiju neviđenih razmjera.

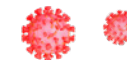
Prirodni rezervoar sva tri virusa je šišmiš, samo što za SARS-CoV-2 nije identificiran prijelazni domaćin, no pretpostavlja se da se radilo o nekim od životinja s wuhanske „mokre“ tržnice uz koju su i početni slučajevi bili epidemiološki vezani. Virus SARS-CoV-2 pokazao je veću sposobnost rasprostranjivanja među ljudima i manju smrtnost.

Epidemiologija bolesti COVID-19

12. ožujka 2020. organizacija Centers for Disease Control and Prevention (CDC) proglasila je pandemiju. Prvi slučaj u Hrvatskoj zabilježen je 25. veljače 2020. Do svibnja 2024. zabilježeno je 775.379.864 potvrđenih slučajeva te 7.047.396 smrti u svijetu. U svibnju 2023. proglašen je kraj pandemije.

Karakteristike virusa SARS-CoV-2

Sama virusna čestica je pleomorfna, naj-





češće okrugla, s karakterističnom krunastom morfologijom vanjskog sloja za koju je odgovoran protein šiljka (S, od engl. *spike protein*) na površini virusne ovojnice. Genom virusa sastoji se od pozitivne jednolančane molekule RNA (+ssRNA, od engl. *positive single stranded RNA*) koja zajedno s nukleokapsidnim proteinom (N) čini ribonukleoproteinski kompleks (RNP). Virusna ovojnica se sastoji od lipidne membrane koja sadrži membranski protein (M), protein ovojnice (E, od eng. *envelope*) i glikoprotein šiljka u obliku trimera (S, od eng. *spike glycoprotein*). Receptor na stanici domaćina za SARS-CoV-2 je angiotenzinski konvertirajući enzim 2 (ACE2, od eng. *angiotensin-converting-enzyme 2*), a on se nalazi na epitelnim stanicama pluća, stanicama endotela arterija, vena, kapilara, tankog crijeva, testisa, bubrega i srca.

Virus se prenosi direktno s čovjeka na čovjeka kapljičnim putem te indirektno rukama i kontaminiranim izlučevinama oboljele osobe.

Klinička slika bolesti COVID-19

Inkubacija bolesti je dulja nego za druge respiratorne viruse te iznosi 2-14 dana (najčešće 4-5 dana). Klinička slika može biti različita, od asimptomskog vironoštva do teške kritične bolesti.

Najčešći simptomi bolesti su: rinoreja i začepljenost nosa (75 %), glavobolja (70-75 %), grlobolja (70 %), kašalj (45-50 %), zimica (40 %), vrućica (35 %), mialgije (30 %), bol ili pritisak u prsima (20-25 %), mučnina i povraćanje (15-20 %), proljev (15-20 %) i umor (15-20 %). Bolesnici se, s obzirom na težinu kliničke slike razvrstavaju u pet kategorija (prema klasifikaciji

Svjetske zdravstvene organizacije (SZO): 1) asimptomatska ili predsimptomatska infekcija; 2) blaga bolest (40 %); 3) srednje teška bolest (40 %); 4) teška bolest (15 %) i 5) kritična bolest (5 %). U laboratorijskim nalazima, osobito u hospitaliziranih bolesnika, često se javlja limfopenija, povišene vrijednosti aminotransferaza i laktatne dehidrogenaze, povišeni upalni parametri (C-reaktivni protein, feritin, fibrinogen) te poremećeni koagulacijski testovi (povišeni d-dimeri). U bolesnika sa srednje teškim, teškim i kritičnim oblikom bolesti javljaju se i promjene na radiogramu pluća.

Dijagnostika bolesti COVID-19

Za detekciju virusa koriste se antigenski i molekularni testovi. Antigenski testovi su testovi direktne detekcije virusnih antigena. Brzi su i jeftini te se mogu lako svugdje provoditi ("point-of-care").

Najviša osjetljivost im je u ranoj fazi bolesti (simptomi < 5 dana). No, osjetljivost im je manja nego kod molekularnih metoda. Molekularni testovi detektiraju RNA virusa SARS-CoV-2. Najčešće se koriste testovi lančane reakcije polimerazom u stvarnom vremenu s reverznom transkripcijom (od eng. *real-time RT-PCR*). Imaju veću osjetljivost od antigenskih testova te su pozitivni i 48 h prije pojave simptoma.

Postoje i serološke metode za detekciju antitijela specifičnih za SARS-CoV-2 u krvi pacijenata, no one se ne koriste za kliničku dijagnostiku bolesti COVID-19.

Liječenje bolesti COVID-19

U liječenju se primjenjuje simptomsko liječenje (suplementacija kisikom, anti-

piretici, antitusici) te antivirusni lijekovi, kortikosteroidi i imunomodulatori.

Od antivirusnih lijekova u Hrvatskoj je dostupan remdesivir i Paxlovid (nirmatrelvir + ritonavir). Oni se indiciraju i u bolesnika s visokim rizikom za progresiju bolesti te u onih s blagim do umjerenim COVID-19. Kako je osnovni patogenetski mehanizam teškog oblika COVID-19 prekomjerna aktivacija imunskog sustava koja dovodi do oštećenja pluća i drugih organa, a javlja se u drugom tjednu bolesti, primjena kortikosteroida (deksametazon, hidrokortizon, metilprednizolon, prednizolon) indicirana je kod bolesnika koji trebaju suplementaciju kisikom i kod teže bolesnih, a kod teško bolesnih indicirana je i primjena imunomodulatora (tocilizumab, baricitinib).

Prevencija bolesti COVID-19

I dalje su važne osobne mjere zaštite od kojih je najvažnija nošenje maski koje dokazano smanjuju prijenos virusa.

Dostupne su maske s različitim stupnjem zaštite, a odabir ovisi o riziku za aktiviranje infekcije. No, danas te mjere nisu tako drastične kao na početku pandemije. Najefikasniji način prevencije je cijepljenje. Cjepiva su napravljena tako da potiču stvaranje antitijela i T-limfocita specifičnih za protein šiljka što onemogućava ulazak virusa u stanice domaćina. Razvijene su četiri vrste cjepiva: mRNA, vektorsko, inaktivirano virusno te podjedinično (proteinsko) cjepivo. U EU odobrena su mRNA-cjepiva, vektorsko i podjedinično cjepivo. Prema podacima SZO, 56 % svjetske populacije provelo je primarno cijepljenje, a 28 % primilo je barem jednu booster dozu. No, s obzirom na

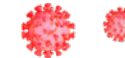
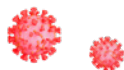
promjenu virusa te trenutnu dominaciju varijante virusa Omikron, sada se koriste samo cjepiva koja su prilagođena Omikronu (mRNA i podjedinično). Očekuje se i dalje prilagođavanje dizajna cjepiva novim varijantama virusa SARS-CoV-2.

mRNA-cjepiva su odobrena za djecu stariju od 6 mjeseci života te podjedinično cjepivo za djecu stariju od 12 godina života. Iako trudnice nisu bile uključene u ispitivanja cjepiva, kasniji podaci o cijepljenim trudnicama ukazali su na sigurnost i učinkovitost prije i tijekom trudnoće, a većina podataka se odnosi na mRNA-cjepiva koja su i najčešće korištena tijekom pandemije.

Daljnja istraživanja virusa SARS-CoV-2

Virus SARS-CoV-2 ima visoku stopu mutacija te se javljaju virusne varijante koje se razlikuju od izvornog virusa SARS-CoV-2. Nove varijante virusa mogu imati povećanu infektivnost i mogućnost izbjegavanja obrambenih mehanizama imunskog sustava domaćina.

Stoga je važno praćenje virusa, osobito varijanti koje izazivaju zabrinutost (VOC, od eng. *variants of concern*), a to su one za koje postoje nedvojbeni dokazi o značajnom učinku mutacija varijante na potencijal prijenosa virusa, težinu kliničke slike i/ili izbjegavanje imunskog odgovora zaražene osobe, te one koje će vrlo vjerojatno utjecati na epidemiološku situaciju u svijetu. Također će biti potrebna daljnja procjena učinkovitosti i sigurnosti cjepiva za dugotrajnu prevenciju. Istraživanja su usmjerena i na pronalazak novih, učinkovitih lijekova za COVID-19 kao i na poboljšanje dijagnostičkih metoda. ■





Infekcija virusom ljudske imunodeficijencije tipa 1: dijagnostika, prevencija, liječenje

naslovna izv. prof. dr. sc. Snježana Židovec Lepej

Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“,
Mirogojska 8, 10000 Zagreb

e-pošta: szidovec@bfm.hr

Virus ljudske imunodeficijencije tipa 1 (HIV-1, od engl. *human immunodeficiency virus type 1*) otkriven je 1983.g. u Institutu Pasteur u Parizu tijekom analize biotata limfnog čvora muškarca koji je bolovao od kronične multiple limfadenopatije tj. bolesti koju danas nazivamo simptomatskom HIV-bolesti.

Virus je svrstan u porodicu *Retroviridae*, rod *Lentivirus*, a bolest koju uzrokuje nazvana je sindromom stečene imunodeficijencije (AIDS, od engl. *acquired immune deficiency syndrome*). Znanstvenici instituta Pasteur, F. Barre-Sinoussi i Luc Montagnier, nagrađeni su 2008.g. Nobelovom nagradom za fiziologiju i medicinu za otkriće ovog virusa.

Infekcija ovim virusom globalna je epidemija, a procjenjuje se da se od početka praćenja epidemiologije infekcije HIV-om tipa 1 pa do 2022. go-

dine u svijetu zarazilo oko 85,6 milijuna osoba te da je čak 40,1 milijuna osoba umrlo od posljedica AIDS-a i oportunističkih bolesti. Organizacija UNAIDS (<https://www.unaids.org>) procjenjuje da je 2022. godine u svijetu oko 39 milijuna osoba živjelo s HIV-om tipa 1 te da je čak 630.000 osoba umrlo tj. 1 osoba svake minute. Usprkos širokoj dostupnosti učinkovite antiretrovirusne terapije (procjenjuje se da se oko 29,8 milijuna osoba u svijetu liječi od infekcije virusom HIV-1), tijekom 2022. godine čak 1,3 milijuna osoba zarazilo se ovim virusom što ukazuje na potrebu razvoja učinkovite prevencije infekcije.

Virus HIV-1 umnožava se u pomoćničkim T-limfocitima (CD4+) pri čemu za vezanje na ciljanu stanicu koristi dvije molekule: receptor (molekula CD4) i koreceptor (kemokinski receptori CCR5 ili CXCR4). Središnji dio replika-

cijskog ciklusa ovog virusa je integracija provirusne DNA u genom domaćinske stanice koja je i osnovni razlog nemogućnosti izlječenja HIV-1 infekcije primjenom antiretrovirusnih lijekova.

Akutna infekcija HIV-om tipa 1 u čovjeka može biti simptomatska (nespecifični simptomi virusne infekcije), ali i bez simptoma pri čemu dolazi do intenzivnog umnožavanja virusa u pomoćničkim T-limfocitima te njihove apoptoze. Nakon aktivacije stečene (specifične) imunosti, nakon nekoliko tjedana od početka infekcije, dolazi do smanjenja kinetike umnožavanja virusa. U zaraženih osoba se uspostavlja kronična tj. doživotna infekcija HIV-om koju karakterizira progresivno smanjenje broja pomoćničkih T-limfocita i pojava posljedične imunodeficijencije. U kliničkom smislu, nakon uspostave kronične infekcije najčešće slijedi period bez simptoma bolesti (u većine zaraženih osoba traje od 2 do 10 godina) tijekom kojeg imunostni sustav kontrolira replikaciju virusa. Nakon iscrpljivanja imunostnog sustava, dolazi do pojave simptomatske HIV-bolesti tj. AIDS-a što uključuje pojavu brojnih oportunističkih bolesti (najčešće infektivne i maligne bolesti) te u konačnici, u neličenih osoba, smrti.

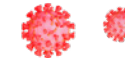
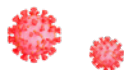
Infekcija HIV-om uspješno se liječi kombinacijom antiretrovirusnih lijekova koji su usmjereni na različite faze replikacijskog ciklusa virusa i dijele se na nekoliko klasa: inhibitori ulaska virusa u stanicu i fuzije virusa i stanične membrane, inhibitori reverzne transkriptaze (nukleozidni/nukleotidni analozi i ne-nukleozidni inhibitori),

inhibitori integraze, inhibitori proteaze, kapsidni inhibitor, a dostupno je i monoklonsko antitijelo specifično za receptor CD4. Suvremene smjernice za liječenje infekcije HIV-om tipa 1 preporučuju primjenu inhibitora integraze jer se tijekom primjene ove klase lijekova rezistencija virusa na antivirusne lijekove pojavljuje iznimno rijetko. Uz inhibitore integraze, koristi se još najmanje jedan, a često i dva lijeka iz klase inhibitora reverzne transkriptaze.

Cilj antiretrovirusnog liječenja jest smanjiti kinetiku replikacije virusa na „nemjerljivu“ razinu tj. na manje od 50 kopija RNA HIV-1 po mL plazme koju nakon reverzne transkripcije mjerimo kvantitativnom lančanom reakcijom polimerazom u stvarnom vremenu. Smanjenje umnožavanja virusa najčešće omogućuje oporavak imunostnog sustava tj. broja pomoćničkih T-limfocita te klinički oporavak osoba koje žive s HIV-om.

Primjena antiretrovirusnih lijekova ne omogućuje izlječenje od HIV-1 infekcije, no može učinkovito spriječiti replikaciju virusa te omogućiti kvalitetan život svim osobama koje se redovito liječe. Antiretrovirusni lijekovi mogu se primjenjivati i u prevenciji zaraze HIV-om tj. kao predekspozicijska profilaksa. Dosadašnji rezultati primjene profilakse u muškaraca koji imaju spolne odnose s drugim muškarcima na globalnoj razini pokazuju iznimnu uspješnost te se očekuje da će u budućnosti imati i značajan utjecaj na epidemiologiju HIV-infekcije u svijetu.

Izlječenje od infekcije HIV-1 iznimno je rijetko i opisano je u svega ne-



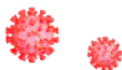


koliko slučajeva. Ono se postiže metodom transplantacije matičnih stanica darivatelja koji su homozigoti za mutaciju $\Delta 32$ CCR5 za koje je karakteristično da nemaju funkcionalni koreceptor za HIV-1 tj. molekulu CCR5 na membrani pomoćničkih T-limfocita.

Ova metoda izlječenja primijenjena je kod HIV-pozitivnih osoba koje su bile liječene transplantacijom zbog malignih bolesti koje su nastale tijekom HIV-infekcije i kod kojih je pronađen odgovarajući darivatelj, homozigot za ovu mutaciju koja je iznimno rijetka. Stoga se ova vrsta izlječenja smatra posebnim

slučajem u infektologiji, no ne predstavlja realnu mogućnost izlječenja HIV-pozitivnih osoba.

Suvremene strategije razvoja u ovom području uključuju i analizu moguće primjene genske terapije ali i drugih metoda tzv. funkcionalnog izlječenja kojim bi se trajno inhibirala virusna replikacija. Usprkos dugogodišnjim istraživanjima, cjepivo protiv infekcije HIV-1 za sada nije dostupno, no nove tehnologije, poput one temeljene na mRNA, daju nadu u razvoj cjepiva koje je nužno za primarnu prevenciju infekcije HIV-1. ■



Virus Epstein-Barr

prof. dr. sc. Petra Korać

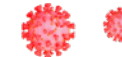
Sveučilište u Zagrebu Prirodoslovno-matematički fakultet, Biološki odsjek, Zavod za molekularnu biologiju, Horvatovac 102a, 10000 Zagreb

e-pošta: petra.korac@biol.pmf.unizg.hr

Virus Epstein-Barr (EBV, od eng. *Epstein-Barr virus*) pripada porodici *Herpesviridae*, rodu *Lymphocryptovirus*. Najčešće se njime zaražavaju djeca i adolescenti, osobito u zemljama s niskim higijenskim standardima. Genom EBV-a čini dvolančana linearna molekula DNA koja se sastoji od 172 kpb (Slika 1). Ona je okružena proteinskom kapsidom, proteinskim matriksom i lipidnom ovojnicom. Glikoproteini u lipidnoj ovojnici omogućavaju vezanje i ulazak virusa u stanice domaćina. U B-limfocitima nakon latentne faze slijedi litički ciklus dok u epitelnim stanicama litički ciklus započinje odmah nakon ulasku u stanicu. Virusni proteini EBNA-2, EBNA-3C i LMP-1 mogu transformirati B-stanice *in vitro*, a pozna-

ta je i uloga EBV-a u razvoju infektivne mononukleoze, malignih tumora poput Burkittovog limfoma, Hodgkinskog limfoma i karcinoma nazofarinksa te multiple skleroze. Organizacija Centers for Disease Control and Prevention na svojim stranicama (<https://www.cdc.gov/epstein-barr/about/index.html>) navodi sljedeće: Većina ljudi zarazit će se EBV-om tijekom života, osobito u djetinjstvu, i neće imati simptome, tj. simptomi se ne mogu razlikovati od drugih blagih, kratkih dječjih bolesti. Simptomi infekcije EBV-om mogu uključivati: umor, vrućicu, upalu grla, natečene vratne limfne čvorove, povećanu slezenu, natečenu jetru i osip. Osobe koje razviju simptome infekcije EBV-om, obično tinejdžeri ili odrasli, oporave se za 2

Dijagnosticiranje infekcije EBV-om može biti izazovno jer su simptomi slični drugim bolestima



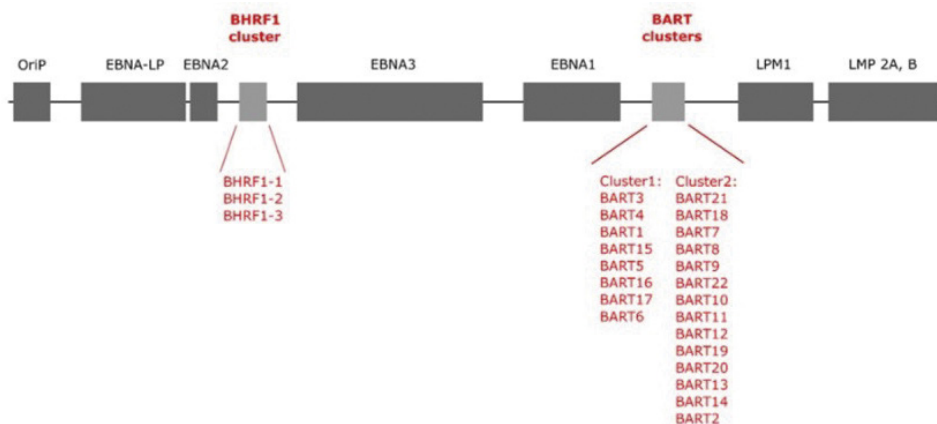


do 4 tjedna. Međutim, neki ljudi mogu osjećati umor nekoliko tjedana ili čak mjeseci, a virus širiti i tjednima. Jednom kada EBV uđe u tijelo, neaktivan je, ali ako se ponovno aktivira, potencijalno je moguće zaraziti druge osobe bez obzira na to koliko je vremena prošlo od prve infekcije.

EBV se najčešće prenosi putem sline: ljubljenjem, dijeljenjem pića i hrane, dijeljenjem čaša za piće, pribora za jelo ili četkica za zube, putem igračaka na kojima je dječja slina i sl. Virus može ostati infektivan na predmetima barem dok su oni vlažni.

Infekcija EBV-om može se potvrditi testom krvi koji otkriva antitijela specifična za taj virus

EBV se također može prenosi krvlju i sjemenom tekućinom tijekom seksualnog kontakta, transfuzijom krvi i transplantacijom organa. Ne postoji cjepivo za zaštitu od infekcije EBV-om, a prevencija je smanjenje kontakta s osobama koje su inficirane. Dijagnosticiranje infekcije EBV-om može biti izazovno jer su simptomi slični drugim bolestima. Infekcija EBV-om može se potvrditi testom krvi koji otkriva antitijela specifična za taj virus. Otprilike 9 od 10 odraslih osoba ima antitijela koja pokazuju da su u nekom trenutku života bili inficirani virusom EBV. ■



Slika 1. Prikaz organizacije genoma virusa EBV (Preuzeto iz Židovec Lepej S et al. Pathogens. 2020.).



Molekularna raznolikost virusa Epstein-Barr u malignim tumorima

dr. sc. Valerija Begić, prof.

OŠ Sesvetski Kraljevec, Školska ulica 10,
10360, Sesvete

e-pošta: valerija.begic@skole.hr

Virus Epstein-Barr (EBV, od eng. *Epstein-Barr virus*) je ljudski gamaherpesvirus tipa 4. EBV je prvi herpesvirus čiji je genom u potpunosti sekvenciran. Genom EBV-a čini linearna dvolančana molekula DNA. Na temelju razlika u genomima virusa EBV koji su nađeni u različitim staničnim linijama EBV se klasificira u dva genotipa i više podtipova. Podjela na genotip EBV-1 (A) i EBV-2 (B) temelji se na polimorfizmu gena *EBNA-2* i *EBNA-3*. Genotipovi 1 i 2 dodatno se klasificiraju u podtipove, najčešće na temelju raznolikosti gena *BNLF-1* i *EBNA-1*. Gen *BNLF-1* pokazuje visok stupanj polimorfizma, osobito na dijelu koji kodira C-terminalni dio proteina LMP-1, što omogućuje podjelu na različite podtipove (genske varijante): *Alaskan*, *B95-8*, *China 1*, *China 2*, *China 3*, *Mediterranean s delecijom (Med+)*, *Mediterranean bez delecije (Med-)* i *North Carolina*. Gen *EBNA-1* također pokazuje polimorfizam na dijelu za C-terminalni kraj proteina EBNA-1.

Na temelju supstitucije aminokiseline na poziciji 487 toga proteina, EBV se može podijeliti u pet osnovnih podtipova (prototipova i varijanti): P-ala, P-thr, V-val, V-leu i V-pro. Osim navedenih podtipova otkrivaju se i nove podvarijante. S obzirom da istraživanja varijacija genoma EBV-a mogu pridonijeti razumijevanju patogeneze bolesti i razvoju terapijskih mehanizama, cilj istraživanja njegove molekularne raznolikosti bio je odrediti podtipove virusa EBV-a u malignim tumorima različitog porijekla i razvojnog stupnja. Iz uzoraka tumorskog tkiva pacijenata oboljelih od Hodgkinovog limfoma, angioimunoblastičnog T-staničnog limfoma i karcinoma nazofarinksa izolirana je DNA. Umnoženi su i sekvencirani specifični fragmenti gena *BNLF-1*, *EBNA-1*, *EBNA-3C* i *EBER*. Analiza sekvencija *EBNA-3C* potvrdila je da su svi uzorci genotip EBV-1, a sekvencije *BNLF-1*, *EBNA-1* i *EBER* prisutnost različitih podtipova kod pacijenata s malignim bolestima. ■





Virus HPV u patogenezi malignih bolesti

Katarina Horvat Pavlov, dr. med.

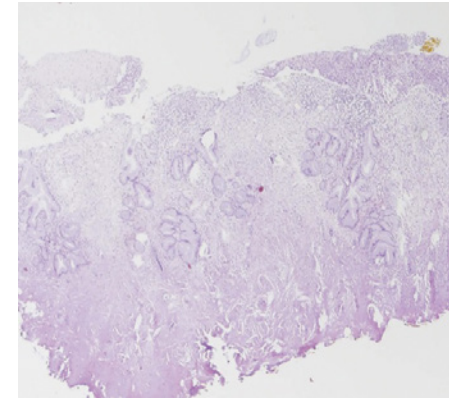
Klinički zavod za patologiju i citologiju, KB Merkur

e-pošta: katarina.horvat@gmail.com

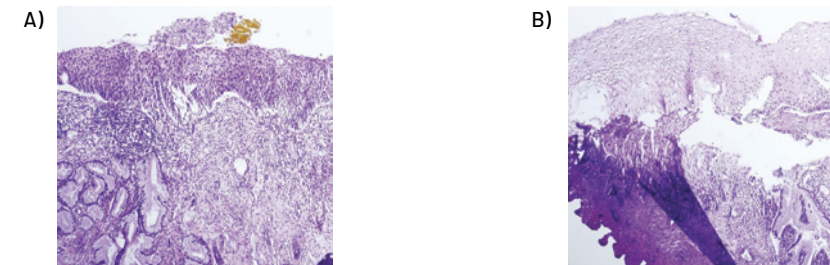
Virus HPV najviše se povezuje s karcinomom vrata maternice. Njegova uloga u nastanku karcinoma pločastih stanica (planocelularni karcinom) vrata maternice je najdulje poznata i najbolje istraжена. U posljednjih 10-tak godina u porastu je i učestalost karcinoma cilindričnih stanica vrata maternice (adenokarcinoma), te se pokazalo da u njegovom nastanku također presudnu ulogu ima infekcija HPV-om.

Dokazano je i da HPV ima ulogu u nastanku karcinoma pločastih stanica i na drugim mjestima u organizmu. Tako je HPV važna karika u nastanku planocelularnih karcinoma stidnice, rodnice, penisa, usne šupljine i anogenitalne regije. Ukoliko se u tumorskim stanicama tih karcinoma dokaže prisutnost HPV-a, oni se nazivaju planocelularnim karcinomima koji su povezani s HPV-om, te čine posebnu skupinu planocelularnih

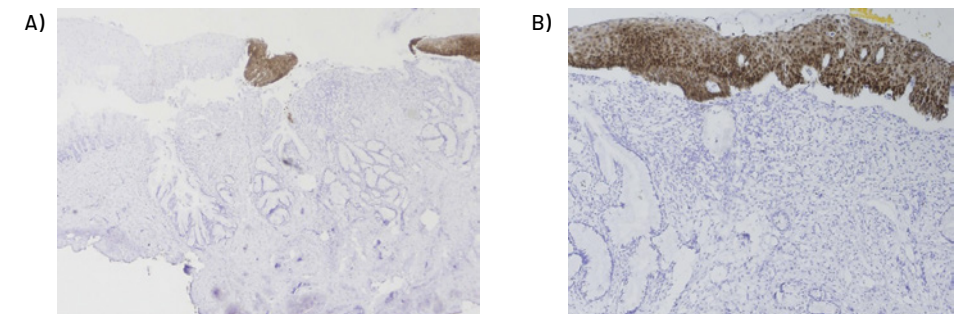
karcinoma čija je prognoza, kao i način liječenja različit od planocelularnih karcinoma čiji nastanak nije povezan s HPV-om. Na temelju toga možemo zaključiti da kod tih tumora eliminacijom virusa, do razvoja tumora ne bi došlo, što se i pokušava postići cijepljenjem. Najčešće se patohistološkom analizom procjenjuje tkivo vrata maternice, nakon što PAPA-test pokaže prisustvo atipičnih stanica. Patohistološkom analizom se utvrđuje postoji li intraepitelna neoplazma (CIN) i kolikog je stupnja, visokog (*high grade*) ili niskog (*low grade*). CIN visokog stupnja uvijek je povezan s infekcijom HPV-om (Slike 2 i 3). Na temelju izgleda stanica možemo posumnjati da je prisutna infekcija HPV-om, no njegovu prisutnost posredno dokazujemo imunohistokemijskim bojanjem (Slika 4), što znači da će se jezgre stanica koje su inficirane obojati smeđom bojom. ■



Slika 2. Biopsija vrata maternice obojena hemalaumom i eozinom. Lijevo se na površini vidi uredan višeslojni pločasti epitel, desno je vidljiv atipični višeslojni pločasti epitel (CIN teškog stupnja).



Slika 3. A) Biopsija vrata maternice obojena hemalaumom i eozinom. Na površini se vidi atipičan višeslojni pločasti epitel, B) Biopsija vrata maternice obojena hemalaumom i eozinom. Na površini prisutan uredan višeslojni pločasti epitel.



Slika 4. Biopsija vrata maternice obrađena imunohistokemijskim bojanjem specifičnim za p16. A) Na površini se vidi uredan višeslojni pločasti epitel. B) Vidljiv je atipični višeslojni pločasti epitel koji je imunohistokemijski obojen pa smeđe obojenje pokazuje prisutnost virusa HPV.





Premaligne i maligne lezije vrata maternice, njihova prevencija, otkrivanje i liječenje

doc. dr. sc. Danijel Bursać, dr. med.

Klinika za ženske bolesti i porode, KB Merkur/Sveučilište Sjever

e-pošta: danijel.cigra@gmail.com

Kontinuirano svjedočimo porastu učestalosti premalignih i malignih lezija vrata maternice, rodnice i vagine u sve mlađoj populaciji žena. Lezije su s vremenom postale značajan javnozdravstveni problem, te se osvijestila pažnja populacije o važnosti redovitih ginekoloških pregleda i citološke obrade.

Citologija vrata maternice (lat. *cervix uteri*) postala je standardni probirni test (eng. *screening*) za karcinom vrata maternice i premaligne lezije (CIS-CIN) uvođenjem Papanicolaouovog razmaza (Papa-testa) još davne 1941. godine.

Papa-test, Papa-razmaz, test po Papanicolaouu ili VCE-obrisak (vagina – cerviks – endocerviks) je brza, jednostavna, bezbolna i neinvazivna medicinska pretraga kojom se uzima obrisak rodnice, vrata maternice i kanala vrata maternice, a u prvom redu služi za



Slika 5. Pribor za uzimanje Papa-testa

rano otkrivanje karcinoma vrata maternice i promjena koje mu prethode (Slike 5 i 6).

Uz Papa-test, metode probira danas uključuju i testove za otkrivanje infekcije raznim tipovima HPV-a,



Slika 6. Uzimanje uzorka za klasični Papa-test



posebice onih visokog rizika, koji, kako je dokazano, imaju središnju ulogu u patogenezi razvoja karcinoma vrata maternice. Infekcija visoko rizičnim sojevima HPV-a (16, 18, 31, 33, 35....itd.) i dugotrajnost infekcije najvažniji su faktori napretka bolesti. Uz produženo trajanje infekcije, najprije dolazi do promjena u građi epitela karakteriziranih njegovim abnormalnostima (cervikalna intraepitelna neoplazija – CIN) koje mogu progredirati (ukoliko se ne liječe) sve do karcinoma vrata maternice.

Preporuke za probir, i sam probir, svakako koriste kod ranog otkrivanja i liječenja promjena. Upravo zbog kvalitetno postavljenih pravila probira, smanjila se učestalost i smrtnost od karcinoma vrata maternice. Koristi i rizici variraju ovisno o dobi, povijesti bolesti i faktorima rizika.

Probirom se mogu otkriti prekursori i rani stadij bolesti za obje vrste karcinoma vrata maternice: karcinom pločastih (skvamoznih) stanica i adenokarcinom. Liječenje prekursora i ranog stadija bolesti može spriječiti razvoj invazivnog karcinoma i smanjiti



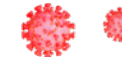
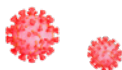
Slika 7. Uzimanje uzorka za ThinPrep PAPA-test (tekućinska citologija)

smrtnost, ali i niz reproduktivnih teškoća s kojima se susreću žene nakon opsežnijih zahvata.

Kada i kome učiniti probir?

Pitanje je vrlo kompleksno i različito se tumači u različitim zemljama i smjernicama za probir i liječenje.

Nekoliko smjernica svjetski značajnih organizacija (ASCCP, ACOG, RCOG itd.) imaju gotovo identična pravila, i u ovom tekstu ćemo se pozvati upravo na njih. Žene u dobi do 21 godine ukoliko su zdrave (imunokom-





petentne i asimptomatske) ne podliježu probiru bez obzira na dob započinjanja spolne aktivnosti. Smatra se da s obzirom na niski postotak karcinoma vrata maternice u ovoj dobi omjer potencijalne štete i koristi probira ide u korist štete u ovoj dobi. Svakako se savjetuje posjet ginekologu s početkom spolne aktivnosti, ali ne i probir.

Probir se preporučuje za sve žene u dobi 21 – 30 godina bez obzira na dob započinjanja spolne aktivnosti ili spolnu apstinenciju. Žene iz brojnih razloga često ne prijavljuju spolnu aktivnost. Od najčešćih razloga možemo navesti socijalne, vjerske, kulturološke razloge, kao i nespremnost/sram da priznaju prethodno seksualno zlostavljanje ili silovanje. Poznato je da se HPV može prenijeti dodirivanjem genitalija preko kože, što pacijentice u velikom broju neće smatrati seksualnom aktivnošću.

Ukratko, probir se vrši kod žena:

- od 21 do <30 godina s normalnim imunostim sustavom i prethodnim rezultatima (ako postoje) koji su svi uredni
- provjera u intervalima svake tri godine
- 30 godina i starijih, s normalnim imunostim sustavom i prethodnim rezultatima koji su svi uredni
- provjera u intervalima svake tri godine

*prema smjernicama ASCCP (eng. The American Society for Colposcopy and Cervical Pathology)

Pacijentice s abnormalnim, ne zadovoljavajućim ili zadovoljavajućim, ali

ograničenim nalazima zahtijevaju češće redovito daljnje praćenje.

Uloga citologije cerviksa

Citologija vrata maternice, često se koristi u kombinaciji s testiranjem na visokorizični ljudski virus papiloma (HPV, od eng. *Human papillomavirus*) za probir karcinoma vrata maternice. Rezultati citologije cerviksa ne mogu se koristiti za postavljanje konačne dijagnoze ili započinjanje liječenja, osim kod iznimno visokog stupnja skvamozne intraepitelne lezije (HSIL, od eng. *High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion*). Umjesto toga, test služi kako bi se utvrdile stanične abnormalnosti povezane s povećanim rizikom za razvoj karcinoma vrata maternice.

Rezultati se koriste za usmjerenje daljnje obrade i procjene, poput kolposkopije i/ili biopsije cerviksa. Odluke o liječenju tada se donose na temelju dijagnostičkih rezultata histološkog pregleda, obično iz kolposkopski usmjerenih biopsija.

Česte su promjene u nomenklaturi koja se koristi za klasificiranje citoloških i histoloških promjena na cerviksu povezane s infekcijom HPV-om i prekanceroznim lezijama. Trenutni sustav klasifikacije za citologiju cerviksa uveden je sa sustavom Bethesda 1988. godine i do sada je nekoliko puta ažuriran (1991., 2001. i 2014.).

Dvije najvažnije kategorije su:

- skvamozna intraepitelna lezija niskog stupnja (LSIL)
- skvamozna intraepitelna lezija visokog stupnja (HSIL)



LSIL (skvamozna intraepitelna lezija niskog stupnja), posebno u mladih žena, najčešće je privremena infekcija HPV-om, dok je HSIL (skvamozna intraepitelna lezija visokog stupnja) vjerojatnije povezan s dugotrajnom infekcijom HPV-om i većim rizikom od napredovanja u prekancerogene lezije kao i konačno u karcinom vrata maternice. Citološke abnormalnosti moraju se dalje procijeniti kolposkopijom i biopsijom.

Interpretacija nalaza

Uzorak se tumači kao "negativan na intraepitelne lezije ili malignost" ili je navedena abnormalnost epitelnih stanica. Izvještavanje o neneoplastičnim nalazima (npr. upala) nije obavezno i izvještava se pod naslovom "ostalo".

Kod nalaza „negativno za intraepitelnu leziju ili malignost“ radi se o uzorku kod kojeg nije utvrđena abnormalnost epitela, dok se kod nalaza „abnormalnih intraepitelnih stanica“ radi o abnormalnostima povezanim najčešće s infekcijom HPV-om i prekancerogenom promjenom ili karcinomom vrata maternice.

Anomalije epitelnih stanica klasificirane su u dvije velike skupine, i to kao pločaste (skvamozne) i žljezdane, dok se one dalje dijele u manje podgrupe (ASC-US, ASC-H, AGC, LSIL, HSIL, CIN1, 2, 3, CIS, AIS). Nalazi koji nisu neoplastični ili su povezani s karcinomom koji nije karcinom vrata maternice zabilježeni su kao "ostali".

Treba svakako imati na umu da prisutnost stanica endometrija kod žene ≥ 45 godina može upućivati na patolo-

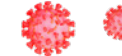
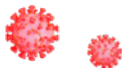
giju tijela maternice. Uzorci mogu imati i dodatne nalaze koje treba opisati, poput zaraznih organizama ili staničnih promjena povezanih s infekcijom, reaktivnih staničnih promjena ili atrofije.

Rizici

Brojni su faktori rizika koji pridonose razvoju bolesti u koje ubrajamo:

- rani početak seksualne aktivnosti (< 20 godina)
- niski socioekonomski status
- višestruki seksualni partneri
- seksualni partner s visokim rizikom
- pozitivna anamneza spolno prenosivih infekcija (npr. *Chlamydia trachomatis*, genitalni herpes, itd.)
- rana dob pri prvom porodu (mlađa od 20 godina) i viši paritet (tri ili više poroda)
- pušenje
- imunosupresija (npr. infekcija HIV-om)

Gotovo 100% žena s invazivnim oblikom bolesti (karcinomom) ima pozitivan nalaz na visokorizične sojeve HPV-a. HPV i karcinom nisu istoznačnice, postoje i brojni drugi vanjski i unutarnji faktori koji utječu na konačni razvoj bolesti (genetski, okolišni, socioekonomski itd.). Incidencija zaraze HPV-om u općoj populaciji je relativno visoka, te je velika vjerojatnost zaraze nekom vrstom HPV-a tijekom života. Usprkos velikoj proširenosti virusa unutar populacije, 85-90 % slučajeva su asimptomski, dok se simptomi razvijaju kod žena čiji se imunostim sustav ne uspije „izboriti“ protiv infekcije.





Kod takvih žena razvijaju se u početku preinvazivne lezije (CIN-CIS). Ove lezije lako se detektiraju redovitim ginekološkim pregledima i Papa-testom, te je njihova terapija minimalno invazivna za organizam žene. Rano otkrivanje premalignih lezija daje veliku šansu za potpuno izlječenje, a neke studije potvrđuju da je od preinvazivnih stadija do razvoja bolesti potrebno čak 7 godina.

Iz svega navedenog, veliko je značenje redovitih pregleda, probira i pravovremenog adekvatnog liječenja.

NAJČEŠĆA PITANJA

1. Koliko često bi trebalo raditi provjeru zbog karcinoma vrata maternice i koje pretrage bi trebalo napraviti?

Koliko često i koje biste testove trebali obaviti **ovisi o vašoj životnoj dobi i zdravstvenoj povijesti:**

- žene u dobi od 21 – 30 godina trebale bi učiniti Papa-test svake 3 godine
- žene u dobi od 30 – 65 godina trebale bi učiniti Papa-test i test za detekciju HPV-a svakih 5 godina (poželjno) ili samo Papa-test svake 3 godine

2. Kada prestati s probirom karcinoma vrata maternice?

- treba prestati s probirom za karcinom vrata maternice nakon 65 godina ukoliko nemate anamnezu umjerenih ili ozbiljnih abnormalnih stanica vrata maternice ili karcinoma

noma vrata maternice, i imali ste ili tri negativna rezultata Papa-testa zaredom ili dva negativna rezultata Papa-testa i HPV-a zaredom u posljednjih 10 godina, a najnoviji test proveden je u zadnjih 5 godina.

Literatura:

- ACOG – Cervical Cancer Screening Guidelines
- RCOG – Guidelines for Cervical Cancer Screening
- ASCCP – screening guidelines

SKRAĆENICE:

HPV – eng. *Human papillomavirus*

ACOG – eng. *American American*

College of Obstetricians and Gynecologists

RCOG – eng. *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*

ASCCP – eng. *The American Society for Colposcopy and Cervical Pathology*

CIS – eng. *carcinoma in-situ*

CIN – eng. *Cervical intraepithelial neoplasia*

LSIL – eng. *Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion*

HSIL – eng. *High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion*

ASC-US – eng. *Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*

ASC-H – eng. *Atypical squamous cells high grade*

AGC – eng. *Atypical glandular cells*

AIS – eng. *Adenocarcinoma in situ* ■



Suvremeni pristup istraživanjima virusnih bolesti

prof. dr. sc. Dijana Škorić

Sveučilište u Zagrebu Prirodoslovno-matematički fakultet, Biološki odsjek, Zavod za mikrobiologiju, Marulićev trg 9a, 10000 Zagreb

e-pošta: dijana.skoric@biol.pmf.unizg.hr

Načini istraživanja virusnih bolesti stubokom su se promijenili u 21. stoljeću čemu smo svjedočili i u nedavnoj pandemiji izazvanoj novim virusom SARS-CoV-2. U roku od nekoliko mjeseci od početka pandemije identificiran je novi virus prije svega zahvaljujući njegovom u potpunosti dešifriranom genomu. To je bilo moguće zahvaljujući već razvijenoj metodologiji visokoprotocnog sekvenciranja (eng. *high-throughput sequencing*, HTS). Prije smo ovu metodologiju češće nazivali sekvenciranjem sljedeće generacije (eng. *next-generation sequencing*, NGS), ali ona nije više nešto što tek dolazi. Postaje istraživačkom svakodnevicom, a pomalo ulazi i u dijagnostički dio viroloških metoda. Zbog tih razloga i boljeg opisa principa me-

tode uglavnom je sada nazivamo HTS. Radi se o nekoliko različitih skupina postupaka koji omogućuju paralelno sekvenciranje ogromne količine nukleinskih kiselina koje se kasnije primjenom bioinformatičkih metoda i moćnih računala uređuju, razvrstavaju i u njima pronalaze poznati ili novi virusni genomi. Jedna od često korištenih instrumentalnih platformi je postupak tvrtke Illumina i ona omogućuje očitavanje milijuna kratkih fragmenata sekvenci od 150 ili 250 baznih parova. Druga platforma koja se dosta koristi, često čak i nabavlja za manje laboratorije, je uređaj tvrtke Oxford Nanopore Technologies koji omogućuje očitavanja jako dugačkih molekula DNA, ili čak RNA. Istraživači ponekad kombiniraju dvije metode što im daje potpu-

Jedna od često korištenih instrumentalnih platformi je postupak tvrtke Illumina





niji uvid u virusne genome koji mogu biti molekule DNA ili RNA vrlo različite građe. Uzorci iz kojih se virusni genomi očitavaju također mogu biti vrlo različiti.

Kako je metodologija vrlo osjetljiva, tj. može se iz malih količina biološkog materijala dobiti znatna količina podataka, polazni materijal mogu biti stanice bilo kojeg oblika života, jer u svima nalazimo viruse, ali i okolišni uzorci npr. tla, vode, zraka, te obrisci s površina. Otkrivanje virusa ovim novim metodama može biti ciljano, poput ciljanih molekularno bioloških postupaka koje i dalje primjenjujemo za otkrivanje sasvim određenih virusa, ali HTS nam omogućuje otkrivanje bilo kojeg virusa u uzorku ili bilo kojeg genoma općenito.

Ovakav neciljani pristup u osnovi je metagenomike, istraživačke subdiscipline koja nam je omogućila sasvim nove uvide u mikrobnii sastav brojnih organizama, životnih zajednica i tipova okoliša. I ranije smo slutili da virusa ima puno više od onih koje poznajemo kao uzročnike bolesti. Procjena je bila da znamo manje od 10 % virusa, a da su ostali još skriveni od nas, odnosno da većinu ne otkrivamo jer sa svojim domaćinima koegzistiraju ne uzrokujući nikakve znakove bolesti. Nove metagenomske metode omogućuju nam da otkrivamo i te „tihe“ dijelove biosfere što pomalo mijenja našu definiciju virusa. Jasno je da se virus ne može umnožiti izvan žive stanice, odnosno ne može opstati bez svog domaćina, ali sve je više virusa za koje znamo da nemaju parazitski odnos s domaćinom. Parazitizam podrazumijeva vrstu suživota (simbioze) gdje jedan partner u odnosu ima od njega korist (virus), a drugi štetu (do-

maćin). Većina virusa u biosferi ne šteti svojem domaćinu. Neutralni su partneri u simbiozi pa možemo govoriti o njima kao mutualistima. Neki čak doprinose preživljavanju domaćina osiguravajući mu izvjesne prednosti pa bismo takav odnos virusa i domaćina mogli nazvati komenzalizmom.

Upravo su nam brojna metagenomska istraživanja omogućila da otkrijemo nove viruse tako da je broj poznatih virusnih vrsta od 2019. do 2022. porastao gotovo dvostruko, sa 6590 na 11265, uz otkrivanje brojnih novih virusnih rodova, porodica i taksonomskih kategorija višeg reda. Osjetljivost metodologije HTS omogućuje nam da zavirimo i u virusnu raznolikost iz daleke prošlosti. O tome svjedoče otkrića nepoznatih virusa iz životinjskih fosila, virusa orijasa iz permafrosta ili, u našem primjeru, iz maslina starih 2200 godina nađenih u amforama iz antičkog brodoloma kraj otoka Pala-gruža. Međutim, HTS nije ni svemoćna ni nepogrešiva metodologija. Svaki pokus zahtijeva dobre kontrole kako bi se eliminirali lažno pozitivni ili lažno negativni uzorci, te potvrde rezultata drugim metodama. Kao svaka tehnološka inovacija, HTS od onih koji je primjenjuju i tumače rezultate zahtijeva puno učenja, razmjene iskustva s kolegama i materijalnih ulaganja. U svakom slučaju, ona postaje nezaobilazna, usmjerava razvoj ostalih postupaka u istraživanju virusa, uključujući strukturnu biologiju, razvoj cjepiva, epidemiologiju, itd. Izvjesno je da ćemo se i ovdje sve više oslanjati na primjenu umjetne inteligencije što će rezultirati novim tehnološkim skokovima i otkrićima. ■



Primjeri poučavanja za osnovnu školu





Važnost prevencije zaraze virusom HPV

Ana Bakarić, prof.

Osnovna škola Malešnica, Ante Topića Mimare 36,
10090 Zagreb

e-pošta: abakaric@gmail.com

Odgojno-obrazovni ishod:

BIO OŠ A.7.2. Povezuje usložnjavanje građe s razvojem novih svojstava u različitim organizama.

Razrada ishoda:

Opisuje viruse kao infektivne čestice koje se mogu umnožavati samo u živome biću. Povezuje životne navike i rizične čimbenike s razvojem bolesti ukazujući na važnost prevencije.

Razred: 7.

Ključni pojmovi: virus, infekcija, HPV, cijepljenje, prevencija.

Opis aktivnosti

UVODNI DIO

U uvodnom dijelu učenici kroz aktivnost „Istina ili laž” provjeravaju ranija saznanja o virusima, virusnim spolno prenosivim bolestima i načinima prevencije. Slaganje s tvrdnjom označavaju palcem prema gore (👍), a neslaganje palcem prema dolje (👎).



Virusi su živa bića.



Uzročnici svih spolno prenosivih bolesti su virusi.



Cijepljenje je oblik zaštite od nekih spolno prenosivih bolesti.



U liječenju od spolne bolesti moraju sudjelovati oba spolna partnera.



Simptomi zaraze kod svih spolno prenosivih bolesti javljaju se ubrzo nakon zaraze.



Redoviti liječnički pregledi smanjuju rizik od razvoja težih oblika spolnih bolesti.



SREDIŠNJI DIO

U središnjem dijelu sata učenici će detaljnije upoznati HPV kao uzročnika bolesti.

Aktivnost 1: Upoznajmo HPV

Učenici individualno čitaju tekst na poveznici:

<https://spolnozdravlje.hr/clanak.php?id=12359> ili sadržaju mogu pristupiti i skeniranjem QR koda, a zatim odgovaraju na priložena pitanja.



Što označava skraćenica HPV?	
Kako se HPV prenosi?	
Koja je razlika između niskorizičnih i visokorizičnih tipova HPV-a?	
Kolika je zastupljenost HPV-a među populacijom odraslih osoba?	





Slijedi izlaganje pojedinaca, rasprava te po potrebi nadopuna izloženog.

Aktivnost 2: Zaraza HPV-om i liječenje

Na stranicama Pliva zdravlje

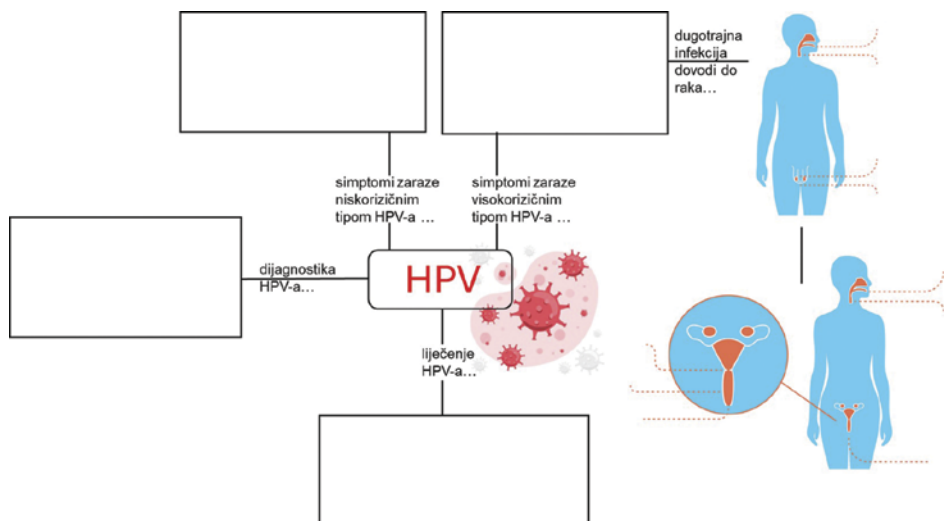
<https://www.plivazdravlje.hr/bolest-clanak/bolest/516/HPV-humani-papilomavirus.html>

i Spolno zdravlje <https://spolnozdravlje.hr/clanak.php?id=12359> proučite simptome zaraze, dijagnostiku i liječenje HPV-a.

Sadržajima možete pristupiti i skeniranjem QR kodova:



Popunite shematski prikaz.



Nakon što ste popunili shematski prikaz, zamijenite svoj uradak s nekim od učenika te međusobno procijenite uratke.

a. Izdvojite i objasnite što je dobro napravljeno u prikazu.

b. Napišite jedan prijedlog za doradu prikaza.

Aktivnost 3: Prevencija HPV-a

Pogledajte video

<https://www.healthforteens.co.uk/health/immunisation/video-5-rumours-about-the-hpv-vaccine/>

te na stranici Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo

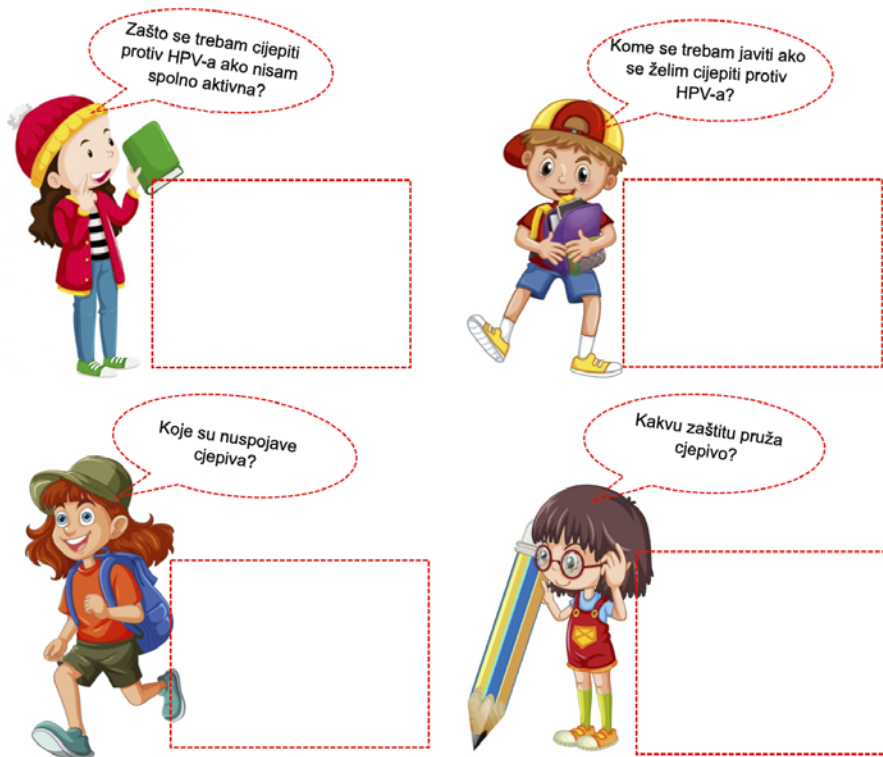
<https://www.hzjz.hr/aktualnosti/cijepljenje-protiv-humanog-papiloma-virusa-hpv/> proučite o cijepljenju protiv HPV-a.

Sadržajima možete pristupiti i skeniranjem QR kodova:



a. Pomognite učenicima sa slike odgovoriti na pitanja koja ih zanimaju.

Odgovore upišite u za to pripadajuće pravokutnike.



b. Osmislite još tri pitanja na temu cijepjenja protiv HPV-a. Pitanja izmijenite s nekim od učenika i odgovorite na njih.

Pitanje 1.

Odgovor:

Pitanje 2.

Odgovor:

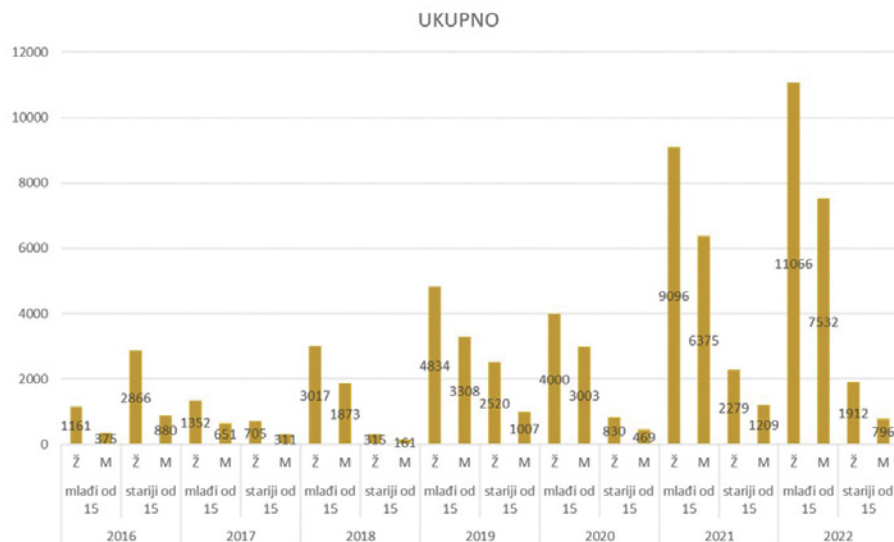
Pitanje 3.

Odgovor:

Slijedi izlaganje odgovora na pitanja, rasprava te po potrebi nadopuna izloženog.

**Aktivnost 4: Statistika, statistika!**

1. Proučite graf koji prikazuje ukupne doze cjepiva protiv HPV-a primijenjene u Hrvatskoj za učenike osnovnih škola, srednjih škola i studente. Odgovorite na pitanja.

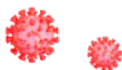


Izvor: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/cijepljenje-protiv-humanog-papiloma-virusa-hpv/#h8>

a. Cijepe li se češće osobe mlađe od 15 godina ili starije od 15 godina?

b. Cijepe li se češće osobe ženskog ili muškog spola?

c. Kako se mijenja brojnost upotrijebljenih doza cjepiva u periodu od 2016. do 2022. godine? Objasni koji su mogući razlozi te pojave.



2. Proučite tablicu koja prikazuje broj slučajeva i broj preminulih od 6 tipova malignih bolesti uzrokovanih zarazom HPV-om.

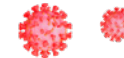
Broj slučajeva, 2019.		Vrat maternice	Vulva	Orofarinks	Anus	Penis	Vagina
	M			56	15	42	
	Ž	269	79	10	22		23
	Ukupno	269	79	66	37	42	23
Broj umrlih, 2020.		Vrat maternice	Vulva	Orofarinks	Anus	Penis	Vagina
	M			47	7	17	
	Ž	126	41	7	3		10
	Ukupno	126	41	54	10	17	10

Izvor: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/cijepljenje-protiv-humanog-papiloma-virusa-hpv/#h8>

a. Koji je maligni tumor, uzrokovan HPV-om, najučestaliji kod žena?

b. Koji je maligni tumor, uzrokovan HPV-om, najučestaliji kod muškaraca?

c. Kod koga je veća smrtnost od posljedica zaraze HPV-om, kod žena ili kod muškaraca?



**ZAVRŠNI DIO – EVALUACIJA****Procijeni svoje znanje o HPV-u.**

Ako znaš odgovoriti na postavljeno pitanje, zaokruži slovo ispred pitanja **ZELENOM** bojom.

Ako ne znaš odgovor, zaokruži slovo **CRVENOM** bojom.

- a. Što je HPV?
- b. Kako se prenosi HPV?
- c. Koje zdravstvene smetnje uzrokuje infekcija HPV-om?
- d. Koja je važnost cijepljenja protiv HPV-a?
- e. Tko i kada se sve može cijepiti protiv HPV-a?
- f. Zašto infekcija HPV-om može dovesti do smrti?
- g. Uklanja li cjepivo u potpunosti rizik od zaraze HPV-om?
- h. Kakav je trend učestalosti cijepljenja protiv HPV-a u RH, posljednjih nekoliko godina?

Zaokruži kakvo je tvoje znanje.

Broj pitanja zaokruženih ZELENOM bojom	Moje znanje
7 – 8	izvrsno je
4 – 6	nije loše, ali može bolje
1 – 3	treba ga poboljšati



HIV – uzročnik bolesti AIDS

dr. sc. Valerija Begić, prof.

Osnovna škola Sesvetski Kraljevec,
Školska ulica 10, 10360, Sesvete

e-pošta: valerija.begic@skole.hr

Odgojno-obrazovni ishod:

BIO OŠ A.7.2. Povezuje usložnjavanje građe s razvojem novih svojstava u različitim organizama.

Razrada ishoda:

Opisuje viruse kao infektivne čestice koje se mogu umnožavati samo u živome biću.

Razred: 7.

Ključni pojmovi: virus, infekcija, HIV, AIDS, imunost.

Opis aktivnosti**Uvodni dio**

U uvodnom dijelu učenici u skupinama raspravljaju o spolno prenosivim bolestima, načinima njihove prevencije, važnosti prepoznavanja simptoma spolno prenosivih bolesti i traženja pomoći u slučaju njihove prisutnosti. Zajedničke zaključke ispisuju u ponuđenu shemu. Predstavnici skupine izlažu zaključke skupine. Tijekom izlaganja jedne skupine preostale skupine označavaju zaključke u kojima se podu-





daraju te ih neće ponavljati tijekom izlaganja, ali i ono s čime se ne slažu u izlaganju neke skupine. Tijekom svog izlaganja nadopunjuju izlaganje prethodne/prethodnih skupina uz navođenje onoga s čime se ne slažu i obrazloženje zašto misle da je navod netočan/zašto se s njim ne slažu.

Što su spolno prenosive bolesti?
Na koji način prevenirati spolno prenosive bolesti?
Zašto je važno znati prepoznati simptome spolno prenosivih bolesti?
S kime mlada osoba treba razgovarati ako uoči da ima simptome neke spolno prenosive bolesti ili neke njoj nepoznate simptome?

Središnji dio

U središnjem dijelu sata učenici će detaljnije upoznati AIDS kao primjer spolno prenosive bolesti.

Učenici prvo individualno čitaju tekst na poveznici

<https://www.zzjzdnz.hr/zdravlje/spolnost-i-zdravlje/sto-je-hiv-a-sto-aids>, kojem mogu pristupiti i skeniranjem QR koda:



Svaki učenik individualno zapisuje što je HIV, a što AIDS te značenje navedenih skraćenica. Slijedi izlaganje pojedinaca, rasprava te po potrebi nadopuna izloženog.

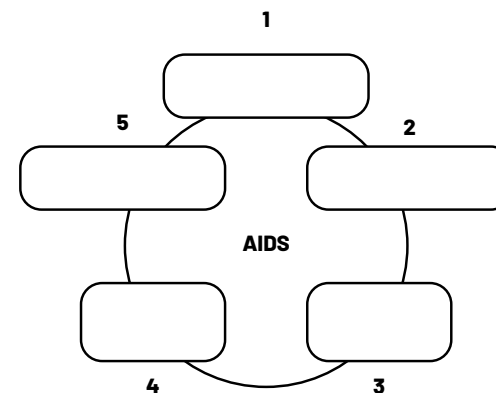


HIV je ...	
AIDS je ...	
Skraćenica HIV znači ...	
Skraćenica AIDS znači ...	

U drugom dijelu učenici rade u skupinama. Svaka skupina ima različit zadatak (skupina 1 – skupina 4). Nakon što svaka skupina odradi svoj zadatak slijedi izlaganje predstavnika skupine. Tijekom izlaganja članovi preostalih skupina pažljivo slušaju i oblikuju najmanje 3 pitanja koja će, vezano uz izlaganu temu, postaviti članovima skupine koja izlaže.

Skupina 1 – Epidemiološki lanac

Epidemiološki lanac prikazuje uvjete nastanka i širenja zaraznih bolesti. Prikažite primjer epidemiološkog lanca za AIDS i odgovorite na pitanja. Pripremite se za izlaganje i odgovaranje na pitanja članova drugih skupina.



a. Kojim članom epidemiološkog lanca možemo prikazati da je AIDS spolno prenosiva bolest?

b. Zašto osobe koje već boluju od neke bolesti imaju veću opasnost od infekcije HIV-om? Kojim je brojem označen član lanca koji to označava?





c. Je li svaka HIV-pozitivna osoba jednako zarazna? Koji član epidemiološkog lanca na to ukazuje?

d. Koji član epidemiološkog lanca može biti oštećena sluznica s obzirom da je mogućnost infekcije u kontaktu sa zaraženom osobom veća kod osoba koje imaju oštećenu sluznicu?

e. Kojim je brojem označen član epidemiološkog lanca kojeg predstavlja HIV-pozitivna osoba?

Skupina 2 – Štitim se kada ...

A) Na stranicama Hrvatske elektroničke medicinske edukacije, <https://bit.ly/HIVinf>, proučite kako se širi virus HIV. Sadržaju možete pristupiti i skeniranjem QR-koda:



Raspravite unutar skupine o mogućnostima sprečavanja infekcije virusom HIV te kojim se postupcima svaki pojedinac štiti od mogućnosti infekcije. Navedite kojim se metodama štitimo od infekcije.

Štitim se kada...



B) Pročitaj priču i odgovori na pitanja.

Evy je 16-godišnja djevojka koja nije imala roditelje. Živjela je na ulici, a novac za preživljavanje zarađivala je prodajući svoje tijelo. Kada se testirala i saznala da je inficirana virusom HIV mislila je da je njezin život završio. Program za pomoć mladima pomogao je Evy da počne ponovno pozitivno razmišljati o svom životu. Dvije godine kasnije počela je zarađivati kao vršnjačka edukatorica pomažući drugim mladim osobama da se zaštite od infekcije virusom HIV.

a. Koja je prednost edukacije koju provode osobe poput Evy?

b. Zašto je važno na vrijeme potražiti pomoć drugih osoba?

c. Što mislite kome se mlade osobe, koje su u sličnoj situaciji kao Evy, trebaju prvo obratiti za pomoć? Zašto?

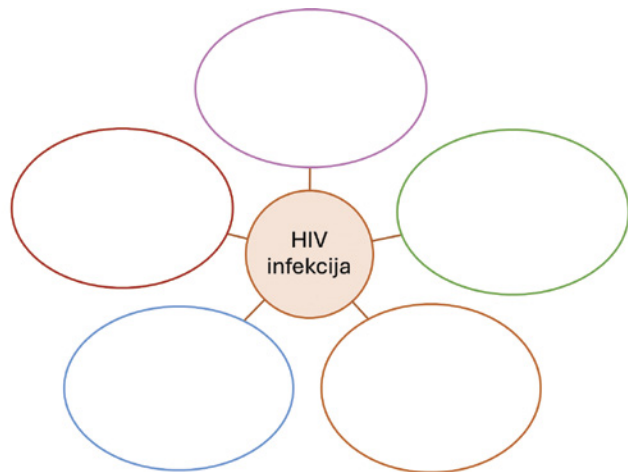
Skupina 3 – Život s HIV-om

Na stranicama Hrvatske elektroničke medicinske edukacije, <https://bit.ly/HIVinf>, proučite postoji li cjepivo protiv HIV infekcije, koji su simptomi HIV infekcije i mogu li se osobe koje imaju AIDS liječiti. Sadržaju možete pristupiti i skeniranjem QR-koda:



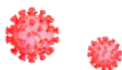
a. Postoji li cjepivo protiv virusa HIV?

b. Dopunite shemu upisujući simptome infekcije HIV-om.



c. Ukratko opišite svoje zaključke o liječenju HIV-pozitivnih osoba.

d. Zašto je kod upale pluća ili neke vrste karcinoma izlječenje teže kod HIV-pozitivnih osoba?



Skupina 4 – AIDS u Hrvatskoj

A) Pročitajte tekst o infekciji virusom HIV i AIDS-u u Hrvatskoj na poveznici <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/epidemiologija-hiv-infekcije-i-aids-a-u-hrvatskoj/> ili skeniranjem QR koda:

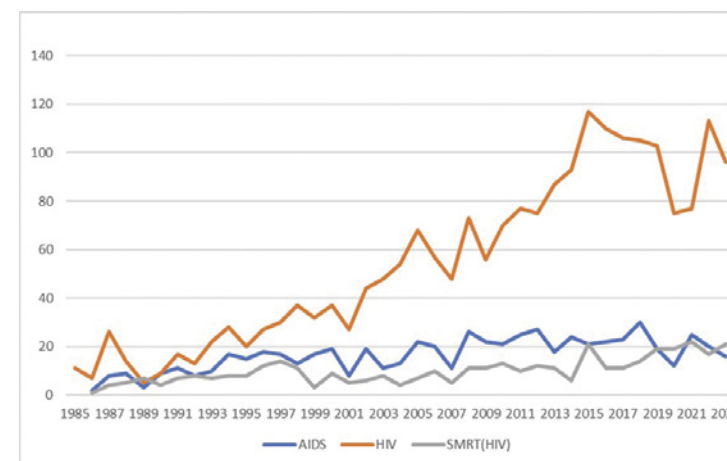


Riješite zadatke.

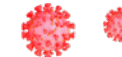
a. Kada je zabilježen prvi slučaj HIV-infekcije u Hrvatskoj?

b. Svrstava li se Hrvatska u zemlje s niskom ili visokom učestalošću HIV-infekcija?

B) Proučite graf koji prikazuje broj HIV-inficiranih osoba, osoba s AIDS-om i broj



Izvor: <https://www.hzjz.hr/>



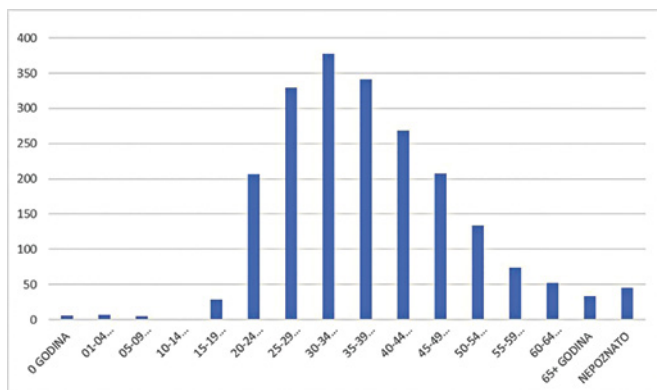


smrtnih slučajeva kao posljedice HIV-infekcije. Odgovorite na pitanja.

a. Obolijevaju li sve HIV-pozitivne osobe od AIDS-a?

b. Zašto kažemo da je broj oboljelih od AIDS-a stabilan te da ima nisku pojavnost?

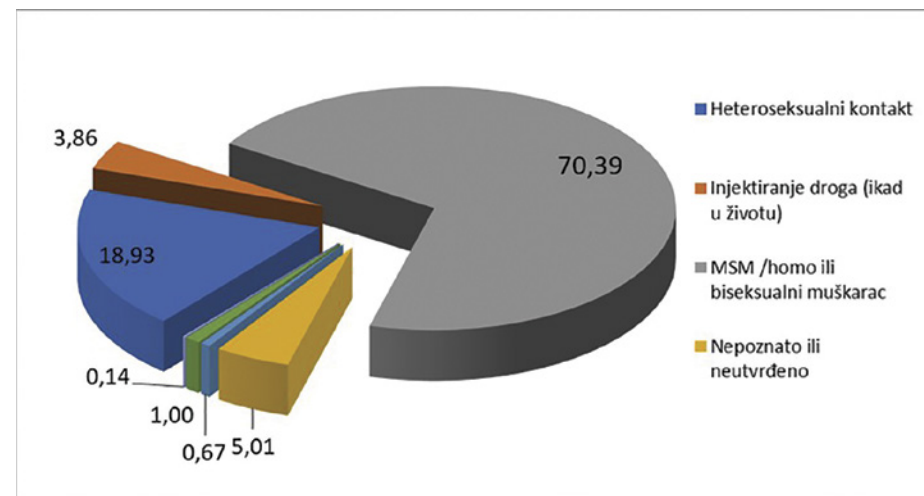
c. Zašto je važno testirati se na HIV ako postoji i najmanja sumnja na infekciju virusom?



c) Proučite graf koji prikazuje dobnu raspodjelu HIV-infekcije. Odgovorite na pitanja.

a. Koje se osobe najčešće inficiraju virusom HIV? Zašto?

b. Može li pravovremena edukacija pridonijeti smanjenju broja zaraženih? Objasni.



Izvor: <https://www.hzjz.hr/>

D) Proučite graf koji prikazuje načine širenja HIV-infekcije. Odgovorite na pitanja.

a. Na koji se način u većini slučajeva prenosi HIV?

b. Na koje je načine moguće smanjiti način rasprostranjanja HIV-a?

c. Smatraš li da bi edukacija pridonijela smanjenju prenošenja HIV-a? Objasni.





Završni dio – evaluacija

Procijeni svoje znanje o HIV-u i AIDS-u.

Za svaku navedenu tvrdnju zaokruži odgovarajući emotikon, ovisno o tome koliko se slažeš s tvrdnjom.

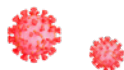
slažem se

djelomično se slažem

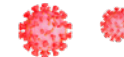
ne slažem se



a. Razlikujem značenje pojmova HIV i AIDS.			
b. Mogu navesti načine prenošenja virusa HIV.			
c. Znam postupke koji štite od infekcije HIV-om.			
d. Mogu navesti simptome koji mogu upućivati na infekciju HIV-om.			
e. Razumijem važnost zaštite od infekcije HIV-om.			
f. Mogu navesti neke posljedice razvoja AIDS-a.			



Primjeri poučavanja za srednju školu





Bolest poljupca ili mononukleoza

mr. sc. Zrinka Pongrac Štimac

V. gimnazija, Ulica Vjekoslava Klaića 1,
10000, Zagreb

e-pošta: zrinkaps@gmail.com

Cilj aktivnosti:

Učenici će upoznati virus Epstein-Barr (EBV, od eng. *Epstein-Barr virus*), osnovnu građu virusa, stanice koje zaražava, način na koji se umnožava, bolesti koje uzrokuje i mjere prevencije.

Razred:

3. razred srednje škole

Odgojno-obrazovni ishodi:

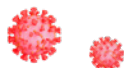
BIO SŠ B.3.2. Analizira posljedice narušavanja homeostaze.

BIO SŠ B.3.3. Analizira životne cikluse stanica povezujući ih s tijekom života organizma.

BIO SŠ D.3.2. Argumentira i preispituje različita mišljenja o etičkim pitanjima u biološkim istraživanjima i primjeni rezultata bioloških otkrića u svakodnevnom životu suvremenoga čovjeka te donosi odluke o vlastitim postupanjima povezanim s njihovom primjenom.

Ishodi aktivnosti:

- opisati uvjete u kojima se širi infektivna mononukleoza pomoću karika epidemiološkog (Vogralikovog) lanca
- opisati osnovnu građu EBV-a



- navesti simptome infekcije EBV-om
- objasniti načine kojima se epidemiološki lanac može prekinuti
- povezati nastanak nekih vrsta malignih tumora s EBV-om

Opis aktivnosti

Organizirati *escape room* u šest koraka, prvih pet koraka neka se odnosi na pet karika epidemiološkog (Vogralikovog) lanca, a 6. korak neka se odnosi na načine kojima se lanac može prekinuti. Učenicima (u manjim skupinama) se mogu podijeliti zadaci u papirnatom obliku, a može se upotrijebiti i neki od digitalnih alata (npr. Genially, koji je dostupan u CARNet-ovom laboratoriju: <https://e-laboratorij.carnet.hr/genially/>).

U slučaju da im se dijele papirnatih zadaci, početi s listićem na kojem se nalazi samo 1. zadatak, a kad odgovore točno na sva pitanja, dati im sljedeći listić s 2. zadatkom. Pravilo vrijedi i za ostale listiće. Organizirati učionicu tako da na različitim dijelovima budu pomagala koja će učenike voditi prema konačnom rješenju i izlazu iz *escape rooma*.

Prva karika epidemiološkog lanca je Izvor zaraze, a u slučaju infektivne mononukleoze uvijek se radi o osobi inficiranoj EBV-om jer je čovjek njegov prirodni domaćin. EBV pripada herpesvirusima (*Human gammaherpesvirus 4*). Otkriven je u Ugandi, a o otkriću je izvijestio časopis Lancet još davne 1964. godine. Kako se infektivna mononukleoza naziva još i bolest poljupca, neka se u 1. zadatku nalazi QR-kod koji će odvesti učenike na stranice YouTube-a gdje će čuti stihove pjesme – It Started With A Kiss (izvođač: Hot Chocolate): <https://www.youtube.com/watch?v=NosS1rpJ7tU>.



Uz QR-kod neka odgovaraju na sljedeća pitanja:

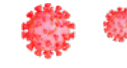
1.1. Koja je zarazna bolest poznata i kao bolest poljupca?

Kao točan odgovor na ovo pitanje priznati „mononukleoza“ ili „infektivna mononukleoza“. Postaviti im i sljedeće pitanje:

1.2. Kako se naziva uzročnik bolesti poljupca?

Točan odgovor je virus Epstein Barr (EBV). Kako bi učenici otkrili da će se *escape room* voditi karikama epidemiološkog lanca treba u prvom zadatku postaviti još jedno pitanje:

1.3. Što čini prvu kariku u nizu uvjeta koji dovode do epidemije?





Točan je odgovor: Izvor zaraze. Ovaj odgovor ujedno upućuje učenike na sljedeći zadatak, drugu kariku epidemiološkog lanca.

Druga karika epidemiološkog lanca je Putovi prijenosa i širenja uzročnika. Prvo pitanje u drugom zadatku neka bude:

2.1. U kojoj se dobnoj skupini pojavljuje ova zaraza u području s boljim higijenskim standardom, a u kojoj dobnoj skupini u području sa slabijim higijenskim standardom? Objasnite svoj odgovor.

Očekivani su sljedeći odgovori: U području s boljim higijenskim standardom zaraza se javlja kod adolescenata, a u području sa slabijim higijenskim standardom češća je kod djece. U objašnjenju učenici trebaju navesti da se EBV prenosi kapljičnim putem, tj. slinom, najčešće poljupcem, dijeljenjem zajedničkog pribora za jelo, pijenjem iz iste boce/čase, igračkama, prljavim rukama i slično (vrlo se rijetko ovaj virus širi tjelesnim tekućinama, iako je utvrđen u spermi, stanicama vrata maternice, u mokraći te u krvi).

Zbog toga je zaraza infektivnom mononukleozom češća kod male djece u području gdje se manje pozornosti posvećuje pranju ruku, dijeljenju igračaka i slično. U područjima višeg higijenskog standarda, djeca su rjeđe zaražena EBV-om i/ili su rjeđe u mogućnosti međusobno prenijeti zarazu pa je bolest češća među adolescentima koji virus šire poljupcima ili pijenjem iz iste boce. Kako bi učenicima olakšali istraživanje, u zadatku ih se može uputiti na relevantne stranice (jedna od njih je primjerice „Hrvatska elektronička medicinska edukacija“ (HeMED): <https://www.hemed.hr/Default.aspx>

ili Kreni zdravo:

<https://krenizdravo.dnevnik.hr/zdravlje/bolesti-zdravlje/mononukleoz-a-bolest-poljupca-uzroci-simptomi-i-liječenje>).

Treća karika epidemiološkog lanca je Mjesto ulaska uzročnika.

U zadatku 3.1. neka učenici na slici koja prikazuje usnu šuplinu i ždrijelo označe najmanje dva dijela koje zaražava EBV.

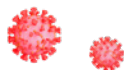
U obzir mogu doći: tonzile, epitel usnog dijela ždrijela (orofarinksa) i žlijezde slinovnice. EBV zapravo zaražava B-limfocite u navedenim dijelovima usta i ždrijela, ali može zaraziti i epitelne stanice.

Pitanje 3.2. neka glasi: U koju skupinu virusa pripada EBV s obzirom na nukleinsku kiselinu?

Točan je odgovor: EBV je DNA-virus. Pomozite učenicima tako da na mjesto na kojem odgovaraju na ovo pitanje bude model DNA ili slika/tablica podjele virusa prema nukleinskoj kiselini koju sadrže, poput npr. slika na poveznici:

<https://microbiologynotes.org/classification-of-viruses-on-the-basis-of-genome/>

Učenici mogu zatim pogledati dio kratkog videozapisa Viral Structure and Functions



na poveznici: <https://www.youtube.com/watch?v=01TetEto1Is> (od 4:07 do 5:26 minute) i odgovoriti na pitanje:

3.3. U čemu se razlikuje umnožavanje virusne DNA i virusne RNA u stanicama domaćina?

Očekivani odgovor je da virusna DNA, poput DNA iz EBV-a, može koristiti DNA-polimerazu stanice domaćina za vlastito umnožavanje, a virusna RNA koristi ribosome domaćinske stanice za sintezu RNA-polimeraze, enzima koji će upotrijebiti za umnožavanje novih virusnih RNA i virusnih proteina. To je i ključ za sljedeći zadatak.

Četvrta karika epidemiološkog lanca je Količina i virulencija uzročnika. Infektivne doze se razlikuju za pojedine uzročnike. Razlikuje se i sposobnost uzročnika da se razmnožava pa će se tako neki uzročnici razmnožavati brže i jednostavnije i lakše dovesti do bolesti.

U pitanju 4.1. pitati učenike: Koliko je dugo EBV infektivan izvan organizma (stanice domaćina)?

U odgovoru se očekuje da učenici napišu da zaraznost EBV-om: nije velika, tj. da brzo postaje nezarazan izvan organizma (za nekoliko sati, odnosno, ostatak će zarazan na podlozi nekog predmeta tako dugo dok je vlažna).

U pitanju 4.2. upitati učenike: Podrazumijeva li se da će osoba zaražena EBV-om nužno biti bolesna (imati infektivnu mononukleozu)?

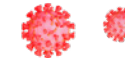
Očekivani odgovor je da neće jer je često riječ o asimptomskoj infekciji, a samo ponekad dolazi do infektivne mononukleoze. U ovom dijelu učenici trebaju upoznati i simptome infektivne mononukleoze, koja čak u ~ 95 % prođe bez komplikacija.

U pitanju 4.3. zatražite učenike da navedu razdoblje inkubacije (30 do 50 dana) i razdoblje trajanja bolesti (oko 6 tjedana), a u pitanju 4.4. neka navedu osnovne simptome infektivne mononukleoze.

U odgovoru se očekuju sljedeći (prvi) simptomi: temperatura, upaljeno grlo, natečeni limfni čvorovi u vratu te umor i slabost. Ostali simptomi koji se navode na relevantnim stranicama su: povećana slezena, natečena jetra, osip, limfocitoza, ali se javljaju naknadno, najčešće u 2. – 3. tjednu.

Napravite tablicu na kojoj učenici trebaju zaokružiti tri prva simptoma infektivne mononukleoze. Navođenje simptoma vodi učenike prema petoj karici epidemiološkog lanca. Peta karika epidemiološkog lanca je Osjetljivost (dispozicija) domaćina. Infekcije EBV-om su vrlo česte i ovaj je virus široko rasprostranjen.

U pitanju 5.1. upitati učenike: U kojoj dobi zaraženi najčešće razvijaju simptome infektivne mononukleoze?





U odgovoru se očekuje da navedu da su primarne infekcije kod mlađe djece u 90 % slučajeva bez simptoma, a infektivnu mononukleozu razvijaju najčešće starija djeca i adolescenti.

U pitanju 5.2. upitati: Postoji li cjepivo protiv EBV-a?

Očekivani odgovor je da cjepivo ne postoji.

U pitanju 5.3. pitati: Što se događa s EBV-om nakon preboljenja bolesti?

Točan je odgovor da nakon preboljenja, osoba ima cjeloživotni imunitet, ali EBV ostaje u organizmu u dormantnom obliku (u memorijskim B-limfocitima). To je poznato kao kronična latentna infekcija, u slučajevima kad je osoba pod stresom ili imunokompromitirana doći će do reaktivacije virusa.

Također u pitanju 5.4. upitati: Kako se liječi infektivna mononukleoz?

Očekivani odgovor sadrži sljedeće: mirovanjem, laganom prehranom, pijenjem mnogo tekućine, korištenjem antipiretika. Ponuditi učenicima različite stvari, npr. prazne kutije različitih lijekova (antipiretika, analgetika, antibiotika...), boce s vodom, fiziološkom otopinom, glukozom, modele (slike) različite hrane i sl., između kojih trebaju odabrati najmanje tri koje odgovaraju točnom odgovoru.

Nakon što su prošli zadatke koji obuhvaćaju karike epidemiološkog lanca, učenici trebaju doći do zaključka kako se lanac može prekinuti.

U pitanju 6.1. pitati: Što je cilj preventivnih postupaka u sprečavanju nastanka epidemije?

U odgovoru se očekuje da učenici navedu kako je cilj prekinuti epidemiološki lanac na bilo kojem mjestu.

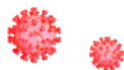
U pitanju 6.2. upitati: Koje mjere prevencije osoba može poduzeti kako bi spriječila zarazu EBV-om?

U odgovoru bi učenici trebali navesti da ne treba dijeliti boce za piće i pribor za jelo te da je važno prati ruke prije jela.

Dodatni zadaci:

7. Pročitajte sljedeći tekst i odgovorite na pitanja u nastavku.

Utvrđeno je da EBV ima i onkogeni potencijal. Povezuje ga se s etiologijom različitih malignih bolesti kao što su Burkittov i Hodgkinov limfom, karcinom nazofarinksa i želuca te posttransplantacijskom limfoproliferativnom bolesti. EBV je prvi herpesvirus čiji je genom – linearna dvolančana molekula DNA – u potpunosti sekvenciran. Na temelju razlika u genomima virusa EBV koji su nađeni u različitim staničnim linijama, EBV se klasificira u dva genotipa i više podtipova. Podjela na genotip EBV-1 (A) i EBV-2 (B) temelji se na po-



limorfizmu gena EBNA-2 i EBNA-3, a klasifikacija na podtipove temelji se na raznolikosti gena BNLF-1 i EBNA-1. EBNA 1 je multifunkcionalni virusni dimerni protein, koji je pronađen u svim malignim tumorima povezanim s EBV-om. Taj je protein važan za održavanje promijenjenog stanja stanice zaražene EBV-om. Protein EBNA-1 ima puno funkcija: regulira aktivnost gena, izvankromosomsku replikaciju virusne DNA, održavanje genoma EBV-a te je važan za vezanje virusne DNA za kromosomsku DNA. Nije do kraja poznata njegova uloga u onkogenezi, ali se eksprimira u tumorima povezanim s EBV-om.

Prijedlog pitanja/zadataka uz tekst:

7.1. Objasnite svojim riječima sljedeće pojmove iz teksta:

- onkogeni potencijal
- etiologija bolesti
- sekvenciranje genoma
- onkogeneza

7.2. Mogu li istraživanja varijacija genoma EBV-a pridonijeti razumijevanju patogeneze bolesti i razvoju terapijskih mehanizama?

7.3. Bi li postojanje neke jednostavne metode utvrđivanja prisutnosti proteina EBNA-1 u stanicama moglo pomoći u ranoj dijagnostici nekih vrsta tumora? Objasni zbog čega.

7.4. Tumori kojih organa su povezani s EBV-om?

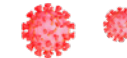
8. Na poveznici: <https://www.hemed.hr/Default.aspx?sid=15734> se nalazi graf koji prikazuje obrazac nalaza seroloških testova za EBV tijekom akutne infekcije. Na temelju grafičkog prikaza odgovorite na sljedeća pitanja:

8.1. Koja se antitijela mogu dokazati u krvi osoba zaraženih EBV-om u prvom tjednu zaraze? (IgM);

8.2. Koja se antitijela mogu dokazati u krvi osoba koje su preboljele infektivnu mononukleozu? (IgG);

8.3. Koja se antitijela mogu doživotno dokazati u krvi zaraženih osoba? (IgG, anti-EBNA 1)

8.4. Čime se može dokazati virusna DNA? (Virusna DNA se može dokazati u limfocitima periferne krvi PCR-om)





Dodatni izvori za učenike:

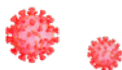
Pliva zdravlje:

<https://www.plivazdravlje.hr/bolest-clanak/bolest/215/Infektivna-mononukleoza.html>

SANSURE - INNOVATING DIAGNOSTICS FOR ALL:

<https://www.sansureglobal.com/what-is-kissing-disease-and-why-does-ebv-screening-matter/>

National Library of Medicine: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>



Escape room: Epidemiološki (Vogralikov) lanac infektivne mononukleoze – radni listići za učenike

1. zadatak: Izvor zaraze

Skenirajte QR-kod i poslušajte pjesmu izvođača Hot Chocolate. Izvor:

<https://www.youtube.com/watch?v=NosS1rpJ7tU>

1.1. Koja je zarazna bolest poznata kao bolest poljupca?

1.2. Kako se naziva uzročnik bolesti poljupca?

1.3. Što čini prvu kariku u nizu uvjeta koji dovode do epidemije?

Točan odgovor na pitanje 1.3. upućuje vas na sljedeći zadatak.

2. zadatak: Putovi prijenosa i širenja zaraze

2.1. U kojoj se dobnoj skupini pojavljuje ova zaraza u području s boljim higijenskim standardom, a u kojoj dobnoj skupini u području sa slabijim higijenskim standardom? Objasnite svoj odgovor. Pomoć potražite na stranicama organizacije HeMED.

Točan odgovor na pitanje 2.1. upućuje vas na sljedeći zadatak.

3. zadatak: Mjesto ulaska uzročnika

3.1. Na slici koja prikazuje usnu šuplinu i ždrijelo označite (X) najmanje dva dijela koja zaražava EBV. Izvor: Cancer Research UK, CC BY-SA 4.0

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Diagram_showing_the_parts_of_the_mouth_CRUK_331.svg

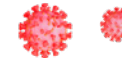
3.2. U koju skupinu virusa pripada EBV s obzirom na nukleinsku kiselinu?

3.3. U čemu se razlikuje umnožavanje virusne DNA i virusne RNA u stanicama domaćina?

Odgovor potražite u videozapisu Viral Structure and Functions (od 4:07 do 5:26 minute). Izvor: <https://youtu.be/Q1TetEto1Is?si=Zor5jVlzbEManwM>

Točan odgovor na pitanje 3.3. upućuje vas na sljedeći zadatak.

4. zadatak: Količina i virulencija uzročnika





4.1. Koliko je dugo EBV infektivan izvan organizma (stanice domaćina)?

4.2. Podrazumijeva li se da će osoba zaražena EBV-om istovremeno biti bolesna (imati infektivnu mononukleozu)?

4.3. Koliko dugo traje inkubacija nakon zaraze EBV-om, a koliko dugo bolest?

4.4. Zaokružite u tablici tri prva simptoma infektivne mononukleoze.

natečena jetra	umor i slabost	limfocitoza	temperatura
natečeni limfni čvorovi u vratu	upaljeno grlo	povećana slezena	osip

Točan odgovor na pitanje 4.4. upućuje vas na sljedeći zadatak.

5. zadatak: Osjetljivost (dispozicija domaćina)

5.1. U kojoj dobi zaraženi najčešće razvijaju simptome infektivne mononukleoze?

5.2. Postoji li cjepivo protiv EBV-a?

5.3. Što se događa s EBV-om nakon preboljenja bolesti?

5.4. Kako se liječi infektivna mononukleozu? Odaberite među ponuđenim predmetima tri koja mogu pomoći u liječenju oboljelih.

Točan odgovor na pitanje 5.4. upućuje vas na sljedeći zadatak.

6. zadatak: Kako prekinuti epidemiološki lanac?

6.1. Što je cilj preventivnih postupaka u sprječavanju nastanka epidemije?

6.2. Koje mjere prevencije osoba može poduzeti kako bi spriječila zarazu EBV-om?

Točan odgovor na pitanje 6.2. je ključ kojim izlazite iz escape rooma. ■



Radionica o virusu SARS-Cov-2

Ivana Ozimec, prof.

Škola suvremenog plesa Ane Maletić, Laginjina 13
10000 Zagreb

e-pošta: ivanaozimec7@yahoo.com

Zadatak za domaću zadaću:

Ukratko istražiti o virusu SARS-Cov-2:

- tip virusa
- naziv
- gdje se prvi puta pojavio
- porijeklo virusa
- načini prenošenja
- prevencija
- simptomi
- zanimljivosti

Na sljedećem nastavnom satu slijedi kratko izvješće po skupinama.

Ukratko o virusu: (očekivani odgovori)

- RNA-virus
- vrsta koronavirusa povezanog s teškim akutnim respiratornim sindromom
- Međunarodni odbor za taksonomiju virusa usvojio je 11. veljače 2020. službeni naziv "teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2" (SARS-CoV-2)

- rani slučajevi bili su povezani s velikom tržnicom morskih plodova i životinja u Wuhanu
- virus ima životinjsko porijeklo (sličnost sa SARS-CoV (79,5 %) i koronavirusom šišmiša (96 %))
- prijenos na ljude vjerojatno se dogodio krajem 2019. godine
- zaraza: kapljičnim putem, dodirom zaraženih osoba i površina
- prevencija: pranje ruku sapunom, poštovati mjere fizičke udaljenost, zaštitne maske, cijepljenje...
- simptomi: povišena tjelesna temperatura, kašalj, otežano disanje, bolovi u mišićima, umor...

Zanimljivosti:

- preliminarna istraživanja pokazuju da virus može ostati infektivan na plastici i čeliku do tri dana, ali ne na kartonu dulje od jednog dana ili na bakru dulje





od četiri sata; virus se inaktivira sapunom, koji destabilizira njegovu lipidnu ovojnicu

Kratak uvod u radionicu:

Za nastanak bolesti potrebno je zadovoljiti određene uvjete. Te faktore prikazuje epidemiološki ili Vogralikov lanac (nazvan prema ruskom epidemiologu i infektologu Gabrijelu F. Vograliku 1887.-1937.). Uvjeti za nastanak infekcije su (poredani nasumičnim redom)

- osjetljivost domaćina
- ulazna vrata zaraze
- izvor zaraze
- brojnost i zaraznost uzročnika bolesti
- putevi rasprostranjivanja bolesti

Zadatak 1: Dobili ste kartice na kojima su uvjeti za nastanak infekcije. Poredajte uvjete po redu koji smatrate ispravnim za tijek zaraze. Rješenje: U nastanku zarazne bolesti i epidemij-skog procesa sudjeluju zajedničkim



djelovanjem sastavnice okoline, osobine uzročnika zarazne bolesti i osobine domaćina.

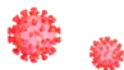
Zadatak 2: Osmislite kratku priču o mogućoj zarazi osobe virusom SARS-Cov-2 tako da po redu opišete svaki uvjet.

Ako bilo koji uvjet nije zadovoljen, Vogralikov lanac će se prekinuti i do infekcije neće doći.

Mogućnosti djelovanja na karike lanca za sprječavanje bolesti COVID-19



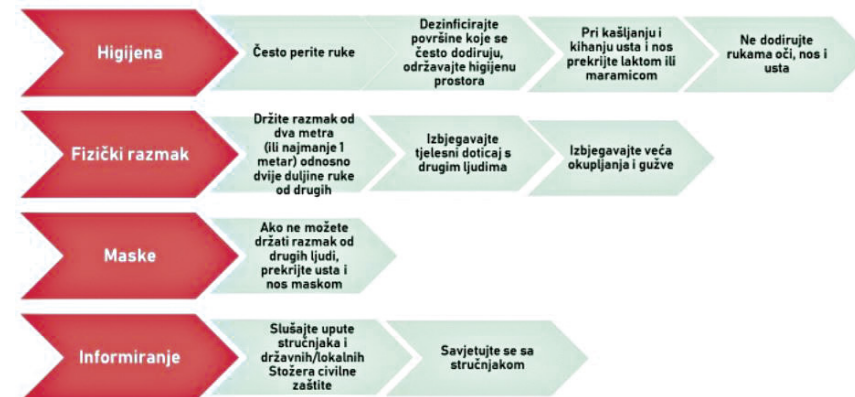
Izvor: <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2020/09/Vogralikov-lanac.jpg>



Zadatak 3: Podijeljeni ste u skupine od 1-5. Svaka skupina odabire uvjet istovjetan broju skupine i opisuje mogućnost sprečavanja zaraze, opisujući zašto zadani uvjet nije zadovoljen.



Savjeti za prevenciju za zaštitu sebe i drugih



Izvor: <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2020/09/Mjere-prevencije-COVID-1.jpg>

