



# Microbiology

Subject :

Lec no : 27

Done By : Tabark Aldaboubi

وَقُلْ رَبِّ زِدْنِي عِلْمًا



# Pathogenesis of viral infection

**Virology Lecture 3**

**Ashraf Khasawneh**

Faculty of Medicine

The Hashemite University



# Terminology



- Communicability: Ability of virus to shed into secretions  
ولما يصير الفيروس Shed into secretion شوبصير! يجري غيره  
مثل measles كم نسبتا!! 95%
- Localized infection: infection limited to site of entry  
the virus only infect the target cell doesn't go the circulation example: common cold, Influenza
- Disseminated infection: spread throughout the body  
مثل Poliovirus // بروج بجل replication على ال Primary location في بروج على Lymph nodes في الدم في other organ
- Primary viremia: site of entry > regional LN > blood
- Secondary viremia: site of entry > regional LN > blood > organs (liver, spleen) blood  
واحدة على another organ  
Papilloma virus

# Primary Replication



- **Having gained entry to a potential host, the virus must initiate an infection by entering a susceptible cell. This frequently determines whether the infection will remain localized at the site of entry or spread to become a systemic infection**

# Secondary Replication



- Occurs in systemic infections when a virus reaches other tissues in which it is capable of replication, e.g. Poliovirus (gut epithelium - neurons in brain & spinal cord) or Lentiviruses (macrophages - CNS + many other tissues). If a virus can be prevented from reaching tissues where secondary replication can occur, generally no disease results.



## Localized Infections:

### Virus:

### Primary Replication:

Rhinoviruses

U.R.T.

Rotaviruses

Intestinal epithelium

Papillomavirus  
es

Epidermis

## Systemic Infections:

### Virus:

### Primary Replication:

### Secondary Replication:

Enteroviruses

Intestinal epithelium

Lymphoid tissues,  
C.N.S.

Herpesviruses

Oropharynx or  
G.U.tract

Lymphoid cells, C.N.S.

Enterovirus

مثل

Polio virus → Direct contact → Pharynx replication  
و بروج على GI ثم ال Lymph ثم على الدم ثم  
Nerves system و سبب شلل

نسبة اليربوع عندهم الفيروس لل CNS و سبب شلل 90 - 95 %

كوتونج (الارقام مش صحیحة من كمتال)  
60% viral infection (sub clinical)  
40% symptomatic

لنا في الله  
ظن  
لا يخيب



# Spread Throughout the Host

- Apart from direct cell-cell contact, there are 2 main mechanisms for spread throughout the host:
- via the bloodstream
- via the nervous system

ذكر هالنتظتين  
وحكا ما رح  
شرح عندهم





# via the bloodstream

فَسَقَّ عَنْهَا

(د. بوبيرجورد الي منزلينو اللعنة)

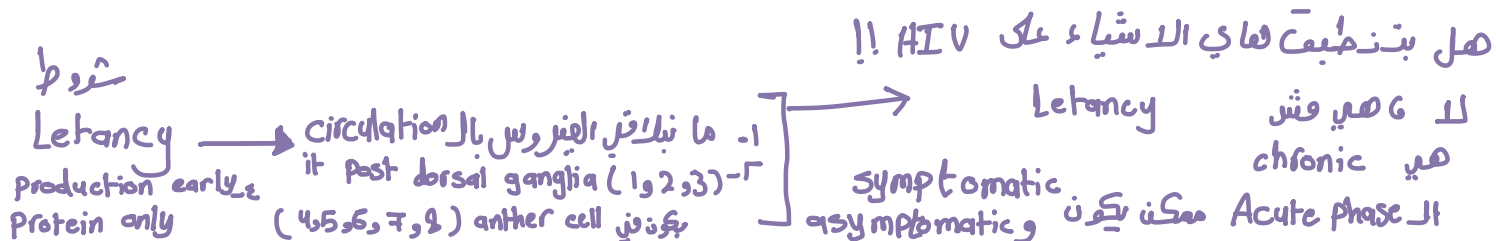
د. بوبيرجورد النادى حكا اقرأوهم .

- Virus may get into the bloodstream by direct inoculation - e.g. Arthropod vectors, blood transfusion or I.V. drug abuse. The virus may travel free in the plasma (Togaviruses, Enteroviruses), or in association with red cells (Orbiviruses), platelets (HSV), lymphocytes (EBV, CMV) or monocytes (Lentiviruses). Primary viraemia usually proceeds and is necessary for spread to the blood stream, followed by more generalized, higher titer secondary viraemia as the virus reaches other target tissues or replicates directly in blood cells



# via the nervous system

- spread to nervous system is preceded by primary viraemia. In some cases, spread occurs directly by contact with neurons at the primary site of infection, in other cases via the bloodstream. Once in peripheral nerves, the virus can spread to the CNS by axonal transport along neurons (classic - HSV). Viruses can cross synaptic junctions since these frequently contain virus receptors, allowing the virus to jump from one cell to another





# Virulence and cytopathogenicity

- Virulence: the ability of the virus to cause disease in infected cell (IF the encounter with the virus going to lead to Clinicle infection or symptom? No)
- Persistent infection
  - Latent infection, lysogeny
  - Chronic infection → Continuous replication, regeneration, 30% infected
- Permissive cells allow production of virions and/or transformation  
regeneration وجودين death بمبير فيه // hepatitis B : مثال  
virus entry into the cell → The virus has the ability to support reproduction of the virus
- Virulent viruses Kill target cell and cause disease (productive response)  
permissive ← Liver cell لا يدخل hepatitis على الـ cell  
Non permissive ← Kidney cell " " " "
- Nonpermissive cells permits cell transformation only
- Abortive infection no virus replication, early viral proteins cause cell death  
is the effect can be seen in the target cell after viral infection! التغييرات الي بتغير بالخلية بعد الـ بالسلالة تحقق
- Cytopathic effect

## Virulence and cytopathogenicity

### • Virulence: the ability of the virus to cause disease in infected cell

عنا نوعين من الفيروسات حسب ال virulence ال  
الاول virulence و التي بسبب امراض في حالة اصابك عدوى منه  
الثاني non-virulence و التي ما بصيك منه امراض في حالة اصبحت فيه

### • Persistent infection

عنا مصطلح ال persistent infection و التي معناه انه يستمر لمدة طويلة  
المصطلح اللي عكسه ال acute infection  
و التي يستمر لمدة قصيرة من 5 ل 7 ايام مثال عليه الانفلونزا

- Latent infection, lysogeny ال persistent ممكن يكون اما chronic و التي يستمر لسنوات  
مثل ال hepatitis B/C and HIV
- Chronic infection

او بتكون latent اللي بتتميز انه اول اشي راح تظهر ك acute phase. تقعد كم من يوم و ممكن تسبب اعراض او ما تسبب  
subclinical infection اذا المريض كان asymptomatic بنسبى العدوى  
بعدها الفيروس ما يطلع برا الجسم بروح بتخبى جوا ال dorsal ganglia  
زي ما حكينا فوق انه بنشوفه هذا الحكي ب Herpes Simplex 1, 2 and Varicella zoster virus  
بتكون متخبية على شكل episome ( اللي هو circular piece of DNA اما بتكون عليها كل الجينوم ناع الفيروس او جزء منه )  
بهذا ال form الفيروس بس بقدر ينتج ال early enzymes و ما بقدر ينتج ال structural و مشان هيك ما راح يقدر يستنسخ  
حاله و يصل كامن و حامل لحد ما يحي اشي يعمل reactivation الة و يعمل infection مرة ثانية للانسان

### • Permissive cells allow production of virions and/or transformation

برضو عنا مصطلحين هون ال permissive cells و ال non-permissive cells  
ال permissive هي الخلايا اللي بتسمح للفايروس انه بتكاثر فيها و ينتشر للخلايا المجاورة و بسبب عدوى الها

### • Virulent viruses Kill target cell and cause disease (productive response)

لما احكي productive response يعني الخلية قاعدة بتنتج فيروسات

### • Nonpermissive cells permits cell transformation only

اما ال non ما بتسمح للفايروس انه بتكاثر لانه ما حيقدر يصنع ال structural proteins و لكن راح بقدر يصنع ال early  
enzymes اللي راح تسبب ب transformation لل genetic material

### • Abortive infection no virus replication, early viral proteins cause cell death

ال infection اللي ما بقدر الفيروس يصنع فيه غير ال early enzymes بسميه ال abortive infection

### • Cytopathic effect

ال cytopathic effect هي التغيرات اللي بعملها الفيروس لما يفوت ع ال target cell او التغيرات اللي بتصير عالخلية من ال  
infection  
راح نحكيهم بالاسلايد الجاي

سبا عد  
على  
الفهر  
ال



# Cytopathic effects- virus-induced damage to cells

1. Changes in size & shape
2. Cytoplasmic inclusion bodies → *جزء من ال capsid*
3. Nuclear inclusion bodies \*
4. Cells fuse to form multinucleated cells
5. Cell lysis *Fusion وهو طالع بوخذ جزء وبرجع يوضد الفاقد بس وهو داخل نمل envelope the virus (cell membrane) receptor الخلية التي جنبها عليها*
6. Alter DNA *Fusion بصير receptor (جزء من ال cell membrane) glycoprotein attachment بين ال بصير نية*
7. Transform cells into cancerous cells
8. **Virokines and viroreceptors: DNA viruses; cell proliferate and avoid host defenses**

H.W

نبحث  
عنه

cytomegalo virus



\* (DNA virus) herpesviridia 5 فئو رعم  
you can see in nucleus and cytoplasm

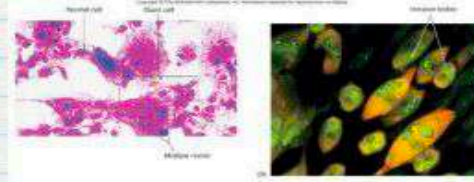
\* اذا سبوف nucleus ففكر بـ DNA

اذا سبوف Cytoplasm بـ RNA Virus  
Pox or Virus

\* virus replication isn't efficient process → الفئو رعم دفل هنع ال structural protein و DNA

\* هرپس وئرديا هنع ال capsid protein بقر استغلال !! لا مثل هرپس وئرديا

## Cytopathic effects- virus-induced damage to cells

**1. Changes in size & shape****2. Cytoplasmic inclusion bodies****3. Nuclear inclusion bodies**

شو قصدنا بال inclusion bodies ??

همه عبارة عن viral proteins بالذات ال structural و بما انه ال spikes صغار فاحنا قصدنا عن ال capsids اللى ضلوا بالسيتوبلازم او بالنواة

ال virus replication غالبا مش عملية دقيقة 100% يعني لو الفيروسات انتجت structural proteins راح تستخدم منهم

تقريبا 60% مثلا و الباقي ما راح تستخدمه و بضل بالسيتوبلازم و النواة

طيب شو اللي بحدد اذا راح تكون بالسيتوبلازم ولا بالنواة ؟

حسب احنا اذا بنحكى عن DNA virus راح يكونوا بالنواة باستثناء ال pox virus

و برضو لو بنحكى عن ال RNA virus راح يكونوا موجدين بالسيتوبلازم باستثناء ال HIV و influenza

**4. Cells fuse to form multinucleated cells**

الخلايا ممكن تتحد مع بعض و تكون giant cell او بتسميها syncytia

ممكن تصير لما enveloped virus يدخل ع الخلية عن طريق fusion mechanism مثل ال HIV virus

اللي بيصير انه envelope عليها ال glycoprotein اللي بتربط على receptors معينة موجودة ع ال cell membrane تاخ الخلية هسه لما بقوت الفيروس بال fusion mechanism يدمج ال envelope تاخته اللي عليها ال glycoprotein مع ال cell membrane تاخ الخلية يعني الخلية راح يصير عندها ع ال cell membrane ال glycoproteins و ال spikes و اللي راح تربط ع ال receptors للخلايا المجاورة و بتكون عندي ال giant cell

**5. Cell lysis**

ال cell lysis لما الخلية تطبل قادرة تتحمل الفيروس اللي بنفسم جواتها لانه يستهلك من مواردها زي ما قلنا من ال cell membrane او ال ER فالخلية بتتحلل

**6. Alter DNA****7. Transform cells into cancerous cells**

غالبا بعملوها ال DNA viruses لانه حكينا اغلب الفيروسات ال DNA بتتحكم بال cell cycle و بتجبر الخلية تتدخل ال S phase

**8. Virokines and viroreceptors: DNA viruses; cell**

proliferate and avoid host defenses

لسباعه ←

على

الفهم

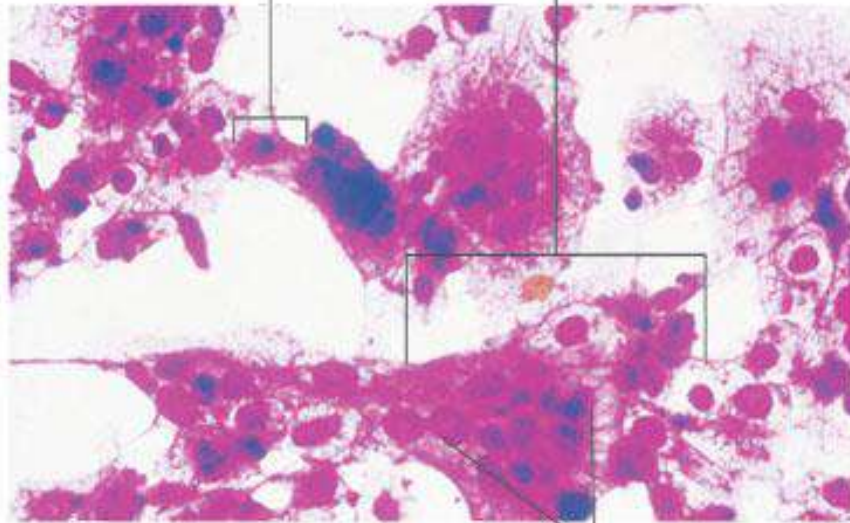
# Cytopathic changes in cells



Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.

Normal cell

Giant cell

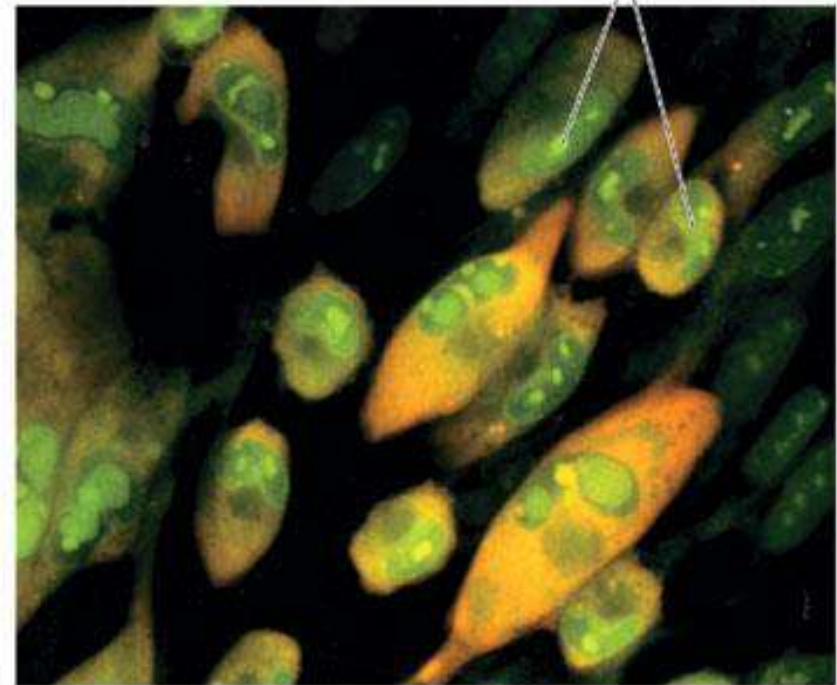


(a)

Multiple nuclei

*multinucleated Giant cell*

Inclusion bodies



(b)





**TABLE 6.4**

**Cytopathic Changes in Selected Virus-Infected Animal Cells**

Virus	Response in Animal Cell
Smallpox virus	Cells round up; inclusions appear in cytoplasm
Herpes simplex	Cells fuse to form multinucleated giant cells; nuclear inclusions (HIV)
Adenovirus	Clumping of cells; nuclear inclusions
Poliovirus	Cell lysis; no inclusions
Reovirus Rota Virus	Cell enlargement; vacuoles and inclusions in cytoplasm
Influenza virus	Cells round up; no inclusions
Rabies virus العوماشو لالزم اللولوا Cleansing of wound with the water and soap	No change in cell shape; cytoplasmic inclusions (Negri bodies)
HIV	Giant cells with numerous nuclei (multinucleate)

you need with every dog bits (vaccine)

# Patterns of viral infection



- **Inapparent infection( Subclinical infection)** ما سبوف ابي symptom
- **Apparent infection:**
  - Acute infection
  - Persistent Infection

**Chronic infections** hepatitis B,C

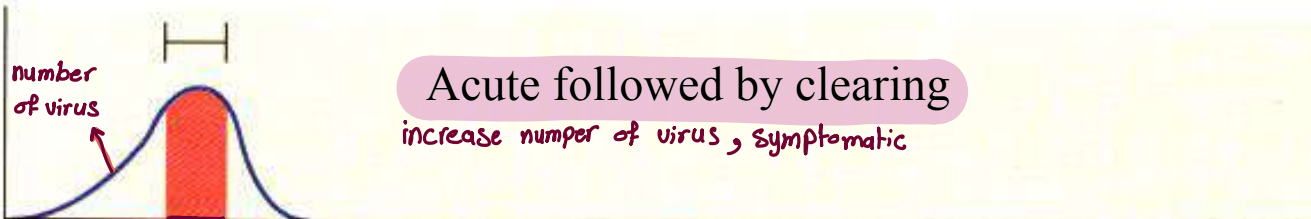
← ما بناقتي فيروصن كاعل. **Latent Infection**

**Slow chronic virus infections**

# Patterns of viral infection

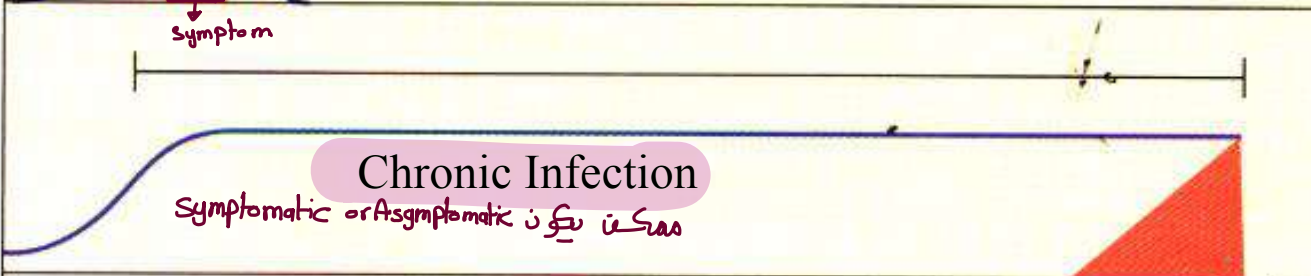


Virus production



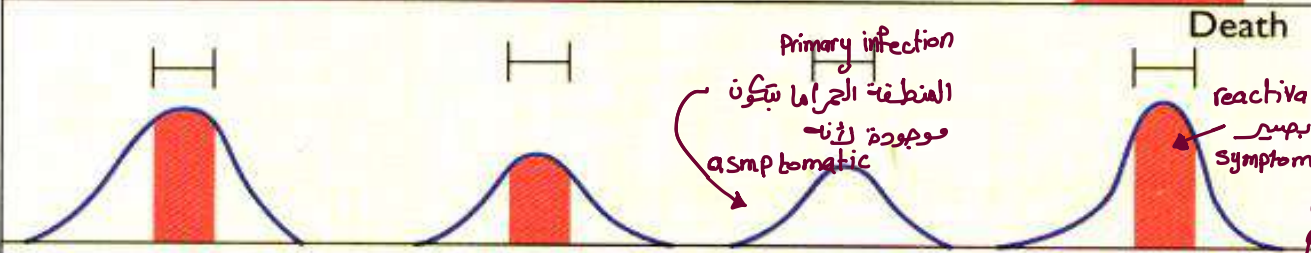
**Acute followed by clearing**  
 increase number of virus و symptomatic

- Acute infection
- Rhinovirus
  - Rotavirus
  - Influenza virus



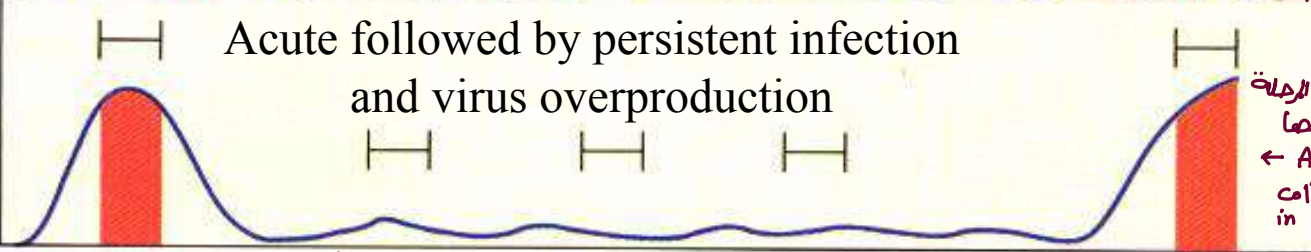
**Chronic Infection**  
 Symptomatic or Asymptomatic ممكن ان يكون

- Persistent infection
- Hepatitis B & C



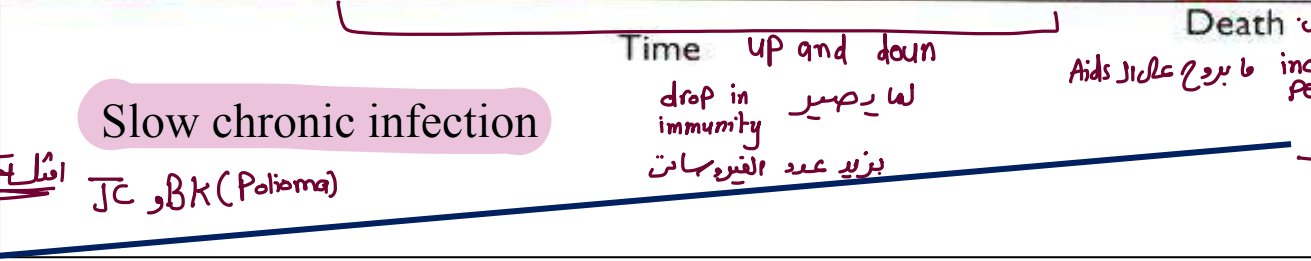
Primary infection  
 المنطفة الجراما بتكون موجودة لانا  
 asymptomatic  
 reactivation  
 بيسير  
 Symptomatic

- Latent, reactivating infection
- Herpes simplex virus
- لا يظهر ال Fever plester بتكون مش  
 Primary infection



**Acute followed by persistent infection and virus overproduction**

- Slow virus infection
- Measles virus SSPE
  - Human immunodeficiency virus
- ماي الراجلة بيسببها  
 ← Aids  
 collabes in immunity



**Slow chronic infection**  
 BK و JC

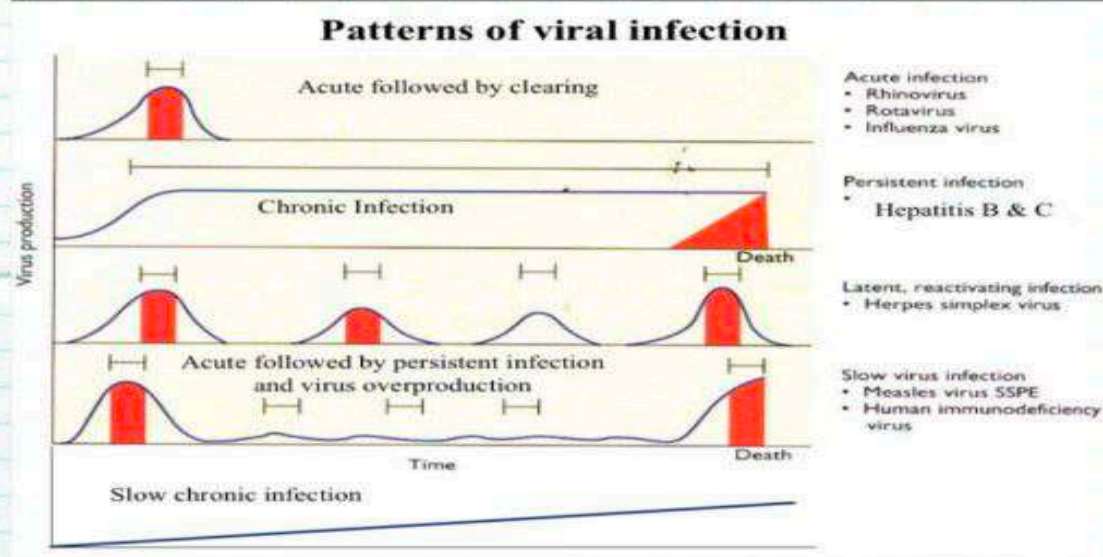
Time up and down  
 drop in immunity  
 لما بيسير  
 بزيد عدد الفيروسات

Death  
 جند مجيب من الناس  
 بظلمه بال incubation period  
 Aids ما بروج على ال

بتكونا يوخذوا  
 immunocompromised drug

→ سباعد  
على  
الفهم

1  
2  
3  
4  
5



- Acute infection
  - Rhinovirus
  - Rotavirus
  - Influenza virus
- Persistent infection
  - Hepatitis B & C
- Latent, reactivating infection
  - Herpes simplex virus
- Slow virus infection
  - Measles virus SSPE
  - Human immunodeficiency virus

المناطق التي لونها احمر بالرسمات يعني في اعراض للمرض ع المريض  
الخط الازرق هو انتاج الفيروس و نموه لما نوصل للقمة يعني اعلى اشي و بعدها يموت

1-Acute viral infection :

الفيروس يقوت ع جسم الانسان و ينقسم من اول ما يقوت الجسم لحد قبل الخط الاحمر هاي هي ال incubation period بعدها المريض راح يبلش يطلع عليه الاعراض و بعدها ال production of the virus يبصير يخف لحد ما يوقف و الفيروس يختفي ع الكامل من الجسم

2-chronic infection :

الفيروس يقوت عالجسم و ممكن بسبب acute phase و بعمل symptoms من البداية بس غالبا لما نحكي عن hepatitis B and C ما يبصير معه هاي ال phase و المريض ما يعرف انه معه الفيروس و يكون معه subclinical infection و عدد الفيروسات بضل يزيد لحد ما يثبت و بعمل plateau بال graph و بعد سنين من تدمير خلايا الكبد راح تبلش تطلع اعراض لانه خلايا الكبد قادرة ع تجديد نفسها و غالبا يموتوا المرضى بهذا الفيروس لانه حلقة قتل الخلايا و اعادة تكوينها راح تؤدي لfibrosis بال liver و اللي يبصير بعد فترة hepatocellular carcinoma

3- latent reactivating infection:

غالبا ال primary infection يكون asymptomatic بعدها الفيروس بروح يتخبي جوا ال dorsal ganglia و ما راح بصيرله clearance زي رقم 1 و اللي راح يظلي الفيروس موجود بالجسم مع احتمالية انه يصير له reactivation عن طريق التعرض لل UV او يصير stress او trauma

4-Acute followed by persistent infection and virus overproduction :

احسن مثال هو ال HIV virus التي يكون عنده incubation period التي بتكون حوالي 4-6 اشهر و بعدها المريض ممكن يصير عنده اعراض لمرض بتكون strong influenzas like infection بعدها الفيروس راح يقل و لكن ما حيتفي بالصورة الخط قاعد بطلع و ينزل هذا يعني انه جهاز المناعة بقوى و بضعف اذا طلع يعني جهاز المناعة ضعف اما اذا نزل جهاز المناعة صار اقوى راح يقعد الوضع هيك لمدة سنين بهاي الفترة ممكن المريض يموت قبل ما الفيروس يعمل ال effect تاغه باخر stage المريض يكون كون ال aids و لازم نفرق بين ال HIV infection و aids في ال aids جهاز المناعة تاغ المريض اتدمر كلياً و ال cd4 اقل من 200 اما بفترة HIV infection ال cd4 اكثر من 200 و جهاز المناعة موجود و بعمل وظائفه

5-Slow chronic infection :

مثل ال polyomavirus و العدوى تاغتها بتصل غير مكتشفه الا اذا عملنا فحص بها سنين لحتى يتم اكتشافها او تعطي اعراض

# Chronic Infection



- Virus can be continuously detected ; mild or no clinical symptoms may be evident.

Chronic infection;  
late disease:  
HTLV-1 leukemia



Disease  
episode

Chronic infection:  
hepatitis B

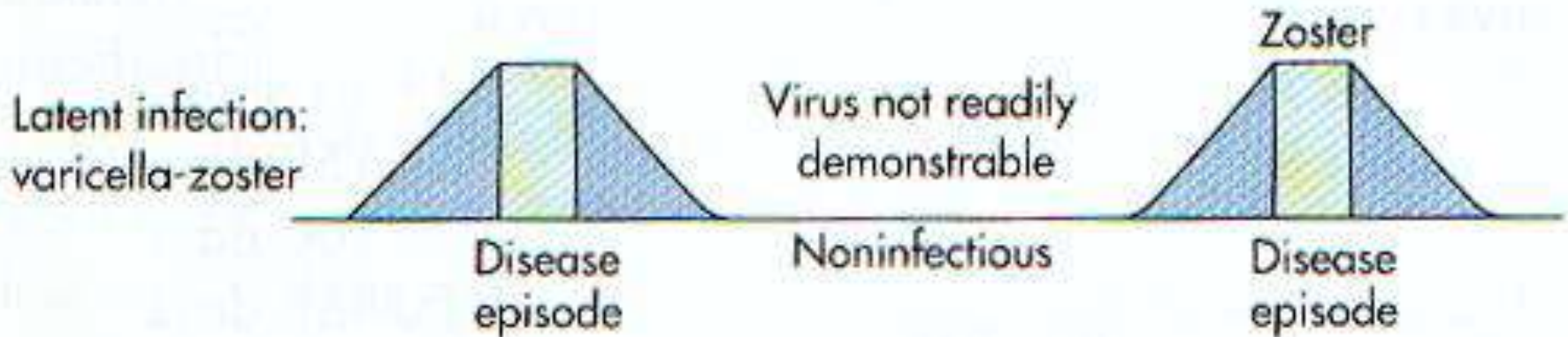


Disease  
episode

# Latent infection



The Virus persists in an occult, or cryptic, form most of the time. There will be intermittent flare-ups of clinical disease, infectious virus can be recovered during flare-ups. Latent virus infections typically persist for the entire life of the host



# Slow virus infection



- A prolonged incubation period, lasting months or years, during which virus continues to multiply. Clinical symptoms are usually not evident during the long incubation period .

Slow infection;  
JC papovavirus:  
progressive  
multifocal  
leukoencephalopathy



Disease  
episode



TABLE 46-1 Virus-Cell Interactions *In Vivo*

Types of Infection	Fraction Cells Infected	Cell Death	Infectious Virus	Schematized Mechanism	Disease Examples	Controlling Mechanism
Acute Cytocidal	All	+	+		Influenza Poliomyelitis Togavirus encephalitis	None
Persistent Chronic diffuse	All	0	+		<p><i>Congenital Rubella</i> → Transmitted from mother to Fetus</p> Lymphocytic Choriomeningitis	Noncytotoxic viruses
Chronic focal	Few	+	+		<p>جاي من كرتة adenoid زوائد لحمية لأخه بس علوا على ازالة هاي الزوائد قبل الفولك ل 18 سقور</p> Adenovirus infections	Antiviral substances (e.g., antibody, interferon)
Latent	Few	0 (during latency) + (with reactivation)	+		Varicella-zoster Herpes simplex	Not known



# Overall fate of the cell



- The cell dies in **cytotoxic** infections  
this may be **acute** (when infection is brief and self-limiting) or **chronic** (drawn out, only a few cells infected while the rest proliferate)-Cytotoxic effect  
*hepatites B,C*
- The cell lives in **persistent** infections  
this may be **productive** or **nonproductive** (refers to whether or not virions are produced) or it may alternate between the two by way of **latency** and **reactivation** - Steady state infection

- (HHV-1) human herpes virus 1 = Herpes Simplex 1
- (HHV-2) human herpes virus 2 = Herpes Simplex 2
- (HHV-3) human herpes virus 3 = Vericella zoster (responsible for chickenpox , shingles )
- (HHV-4) human herpes virus 4 = Epstein-Barr virus (causes infectious mononucleosis or kissing disease .
- (HHV-5) human herpes virus 5 = Cytomegalovirus (mostly seen in immunocompromised or those with chronic illnesses ) .
- (HHV-6 and 7) human herpes virus 6 and 7 cause roseola infantum, exanthem subitum in children mostly in HHV-6 / HHV-7 associated also with respiratory tract illnesses fever diarrhea vomiting .
- HHV-8 = Kaposi sarcoma cause blackish discoloration lesion of the skin in AIDS patient.

هذا الحكي الذي حكاه الدكتور عن انواع ال HSV  
كمان نقطة انه ال 1 , 2 و ال Vericella zoster هذول الثلاثة ع خلاف باقي الانواع ما بطلعوا من الجسم  
اللي بعملوه انه بروجوا بنخبوا جوا ال ganglia لحد ما يصير لهم reactivation  
و بعدها برجعوا ينتقلوا عن طريق ال axonal transport

طلبهم  
الدكتور  
←  
بالعجائز  
العائبة  
S



صوتنا  
@hollyday