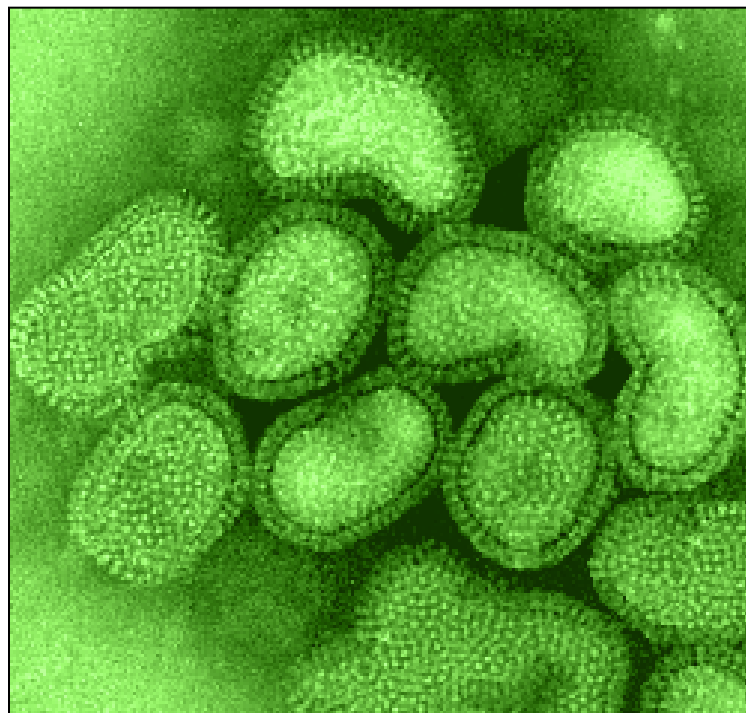


Univerza v Ljubljani
Veterinarska fakulteta

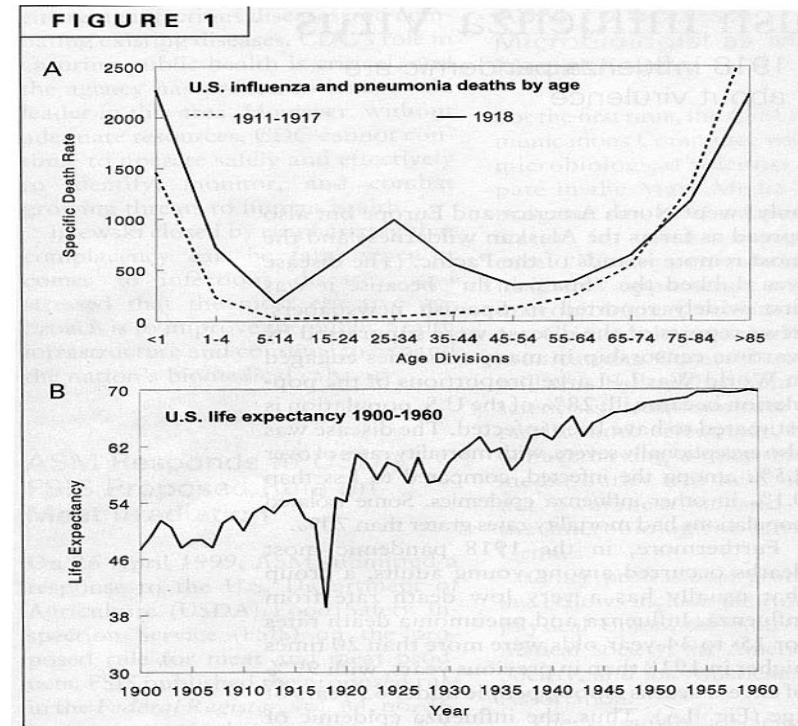
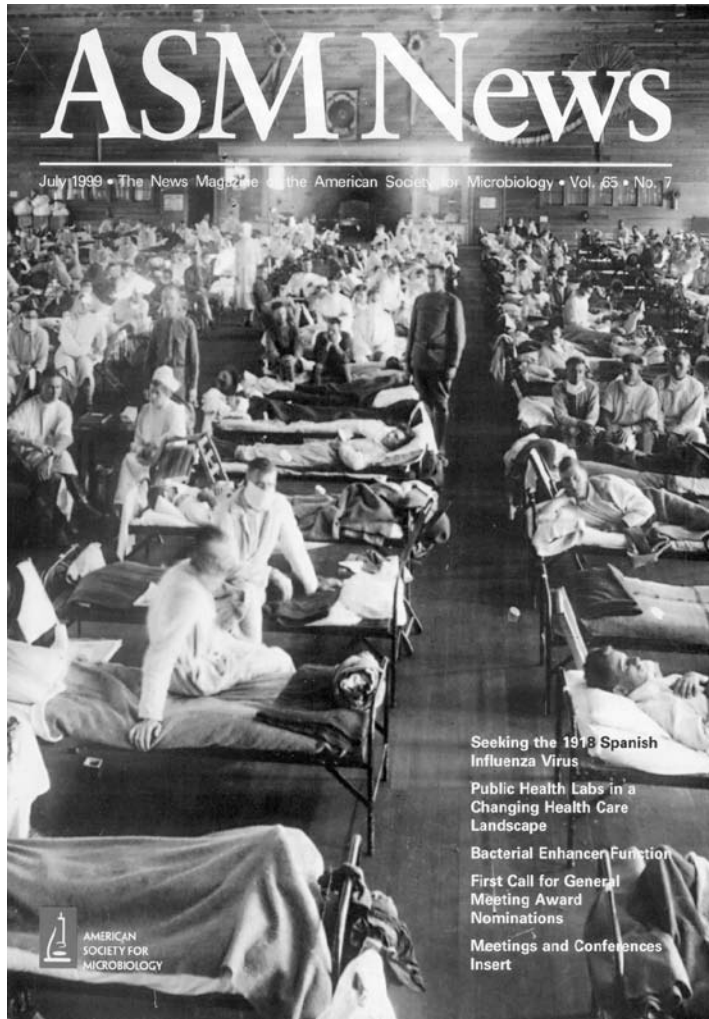
Splošna virologija - specialni del:

Influenca

Jože Grom



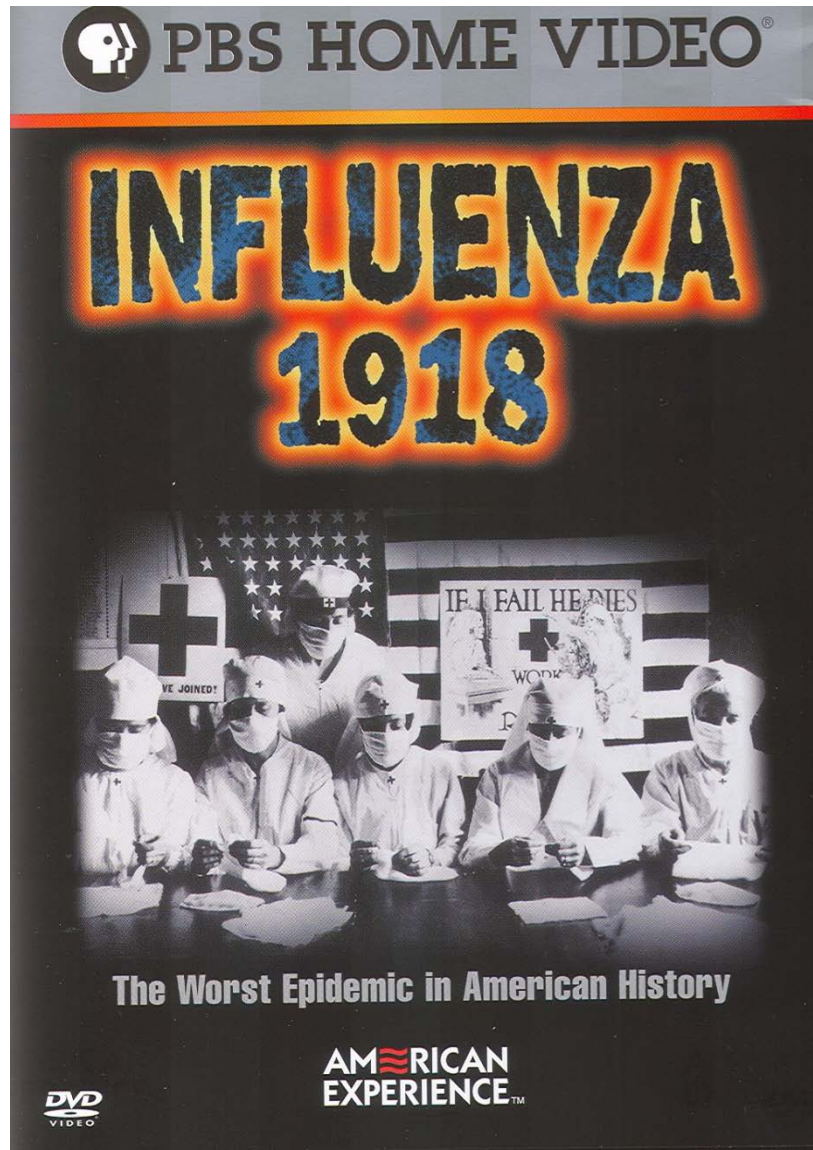
Velika pandemija influence leta 1918



Število mrtvih leta 1918

20 do 50 milijonov ljudi

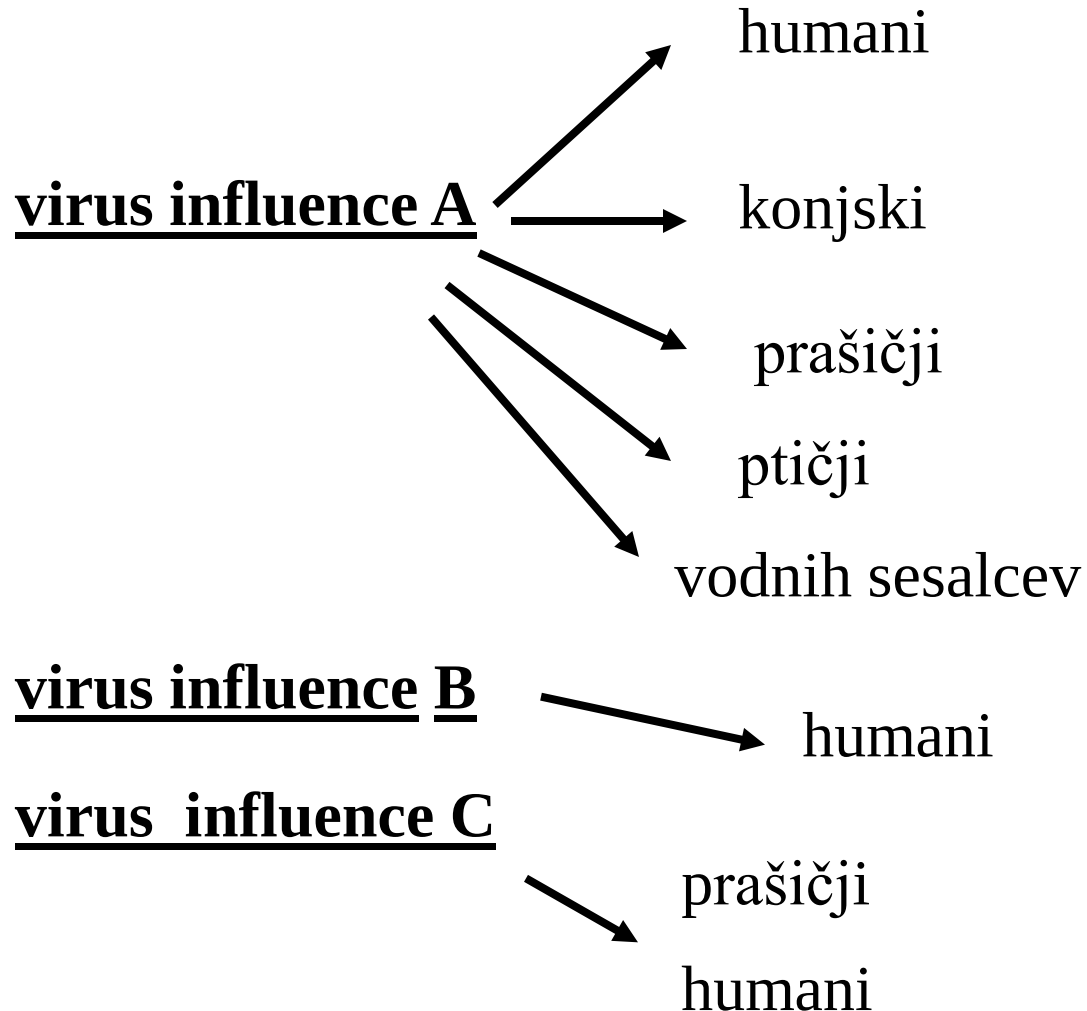
Velika pandemija influence leta 1918



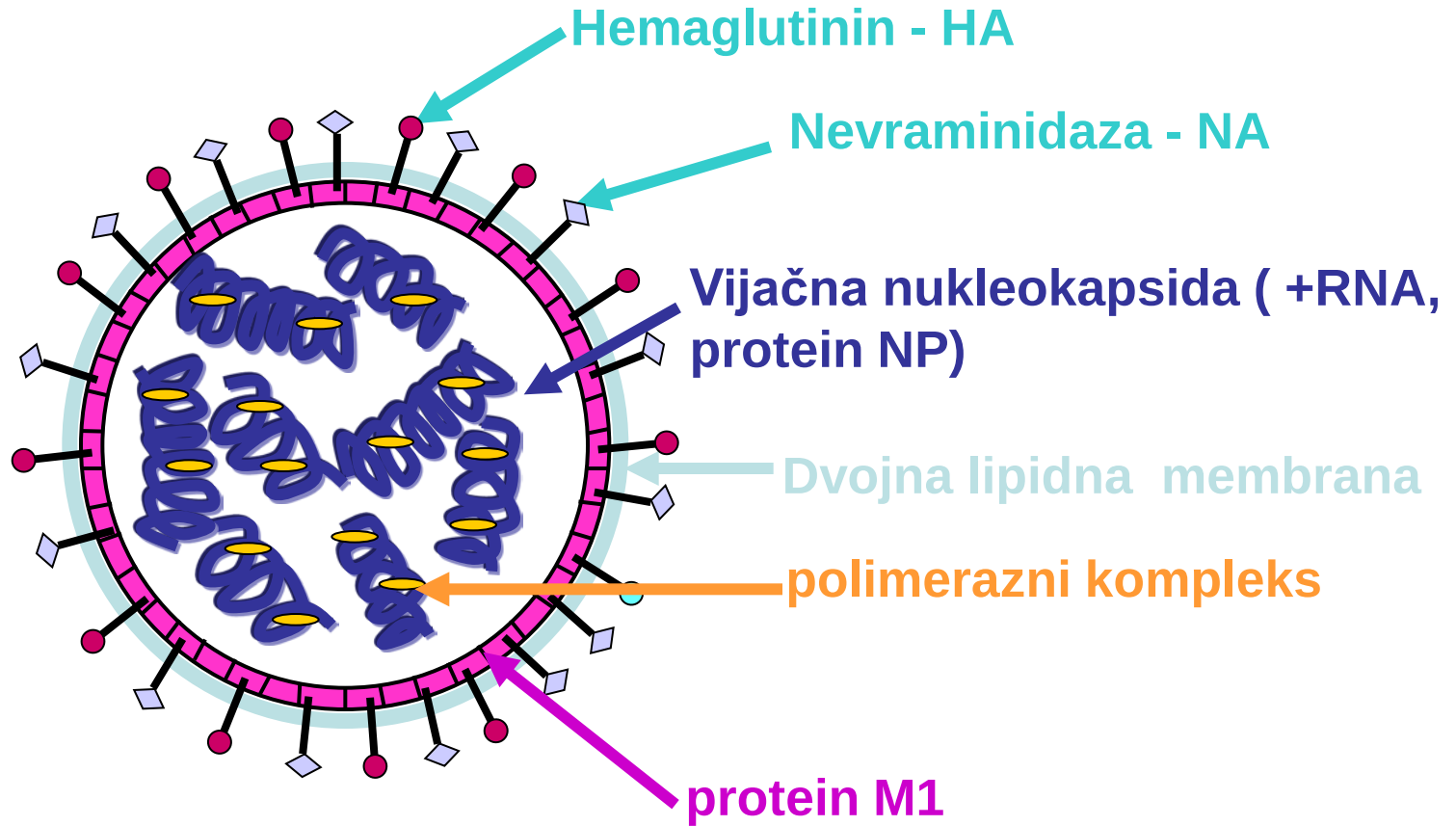
Velika pandemija influence leta 1918



Družina Ortomiksoviridae



Ortomiksovirusi



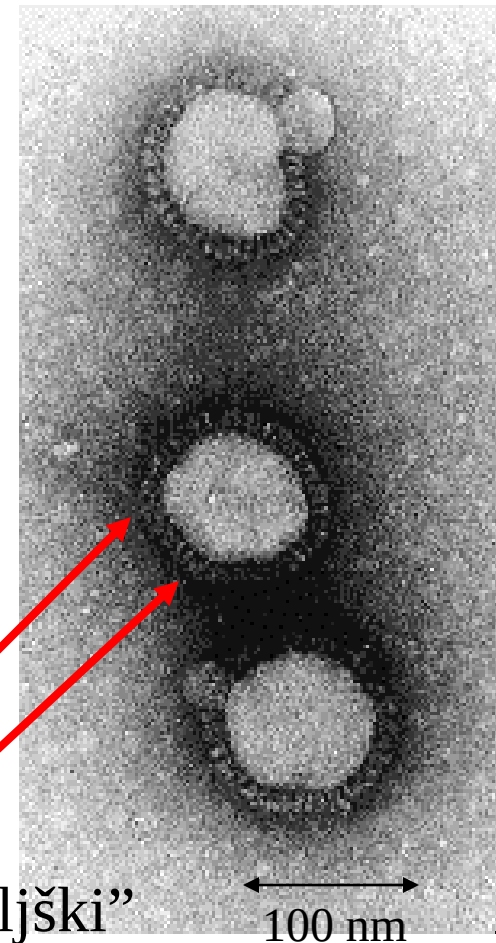
Tipi virusa: A, B, C : NP, protein M1
subtipi: HA in NA

Virus influenza

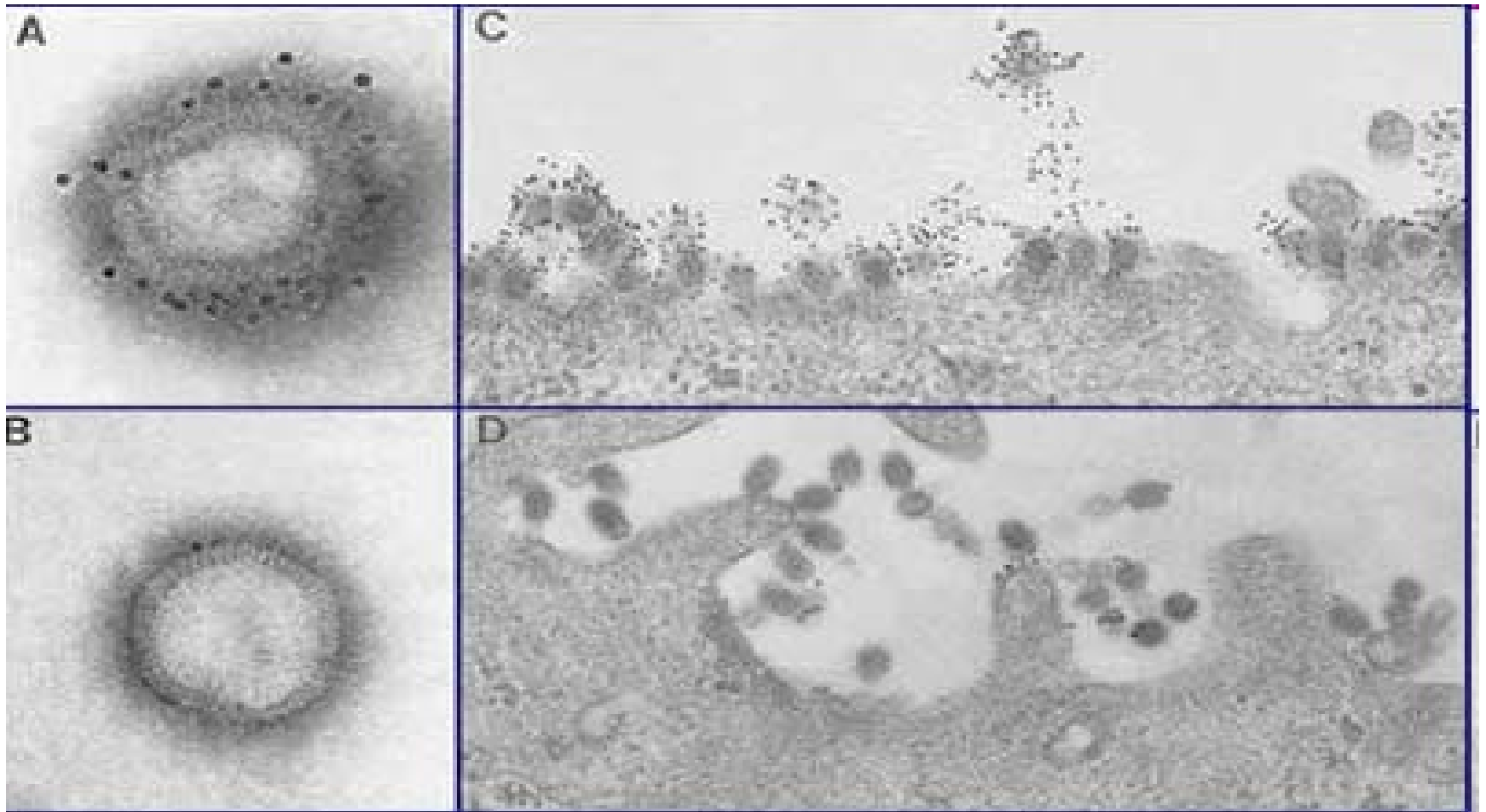


nukleokapsida
(fragmenti RNA
zaviti v protein)

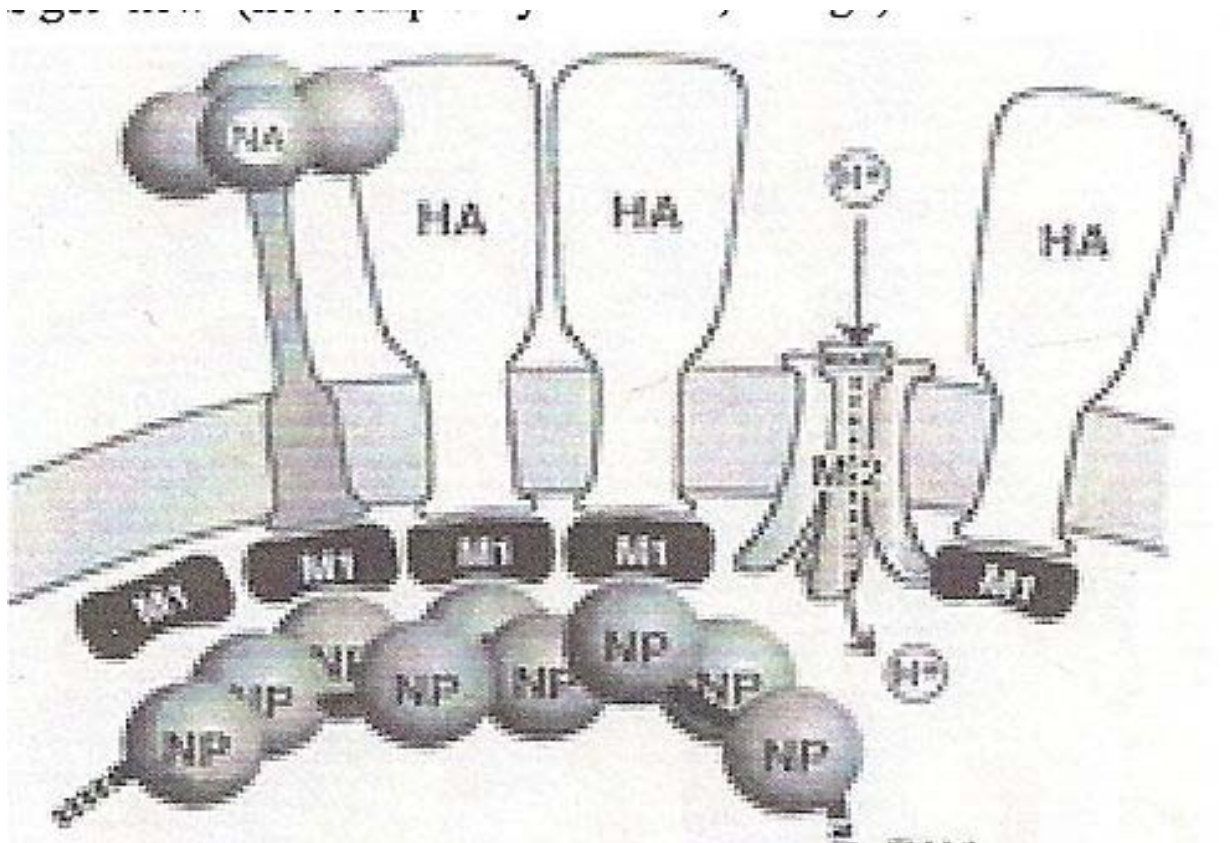
ovojnica
hemaglutininski in
neuraminidazni “podaljški”
v ovojnici



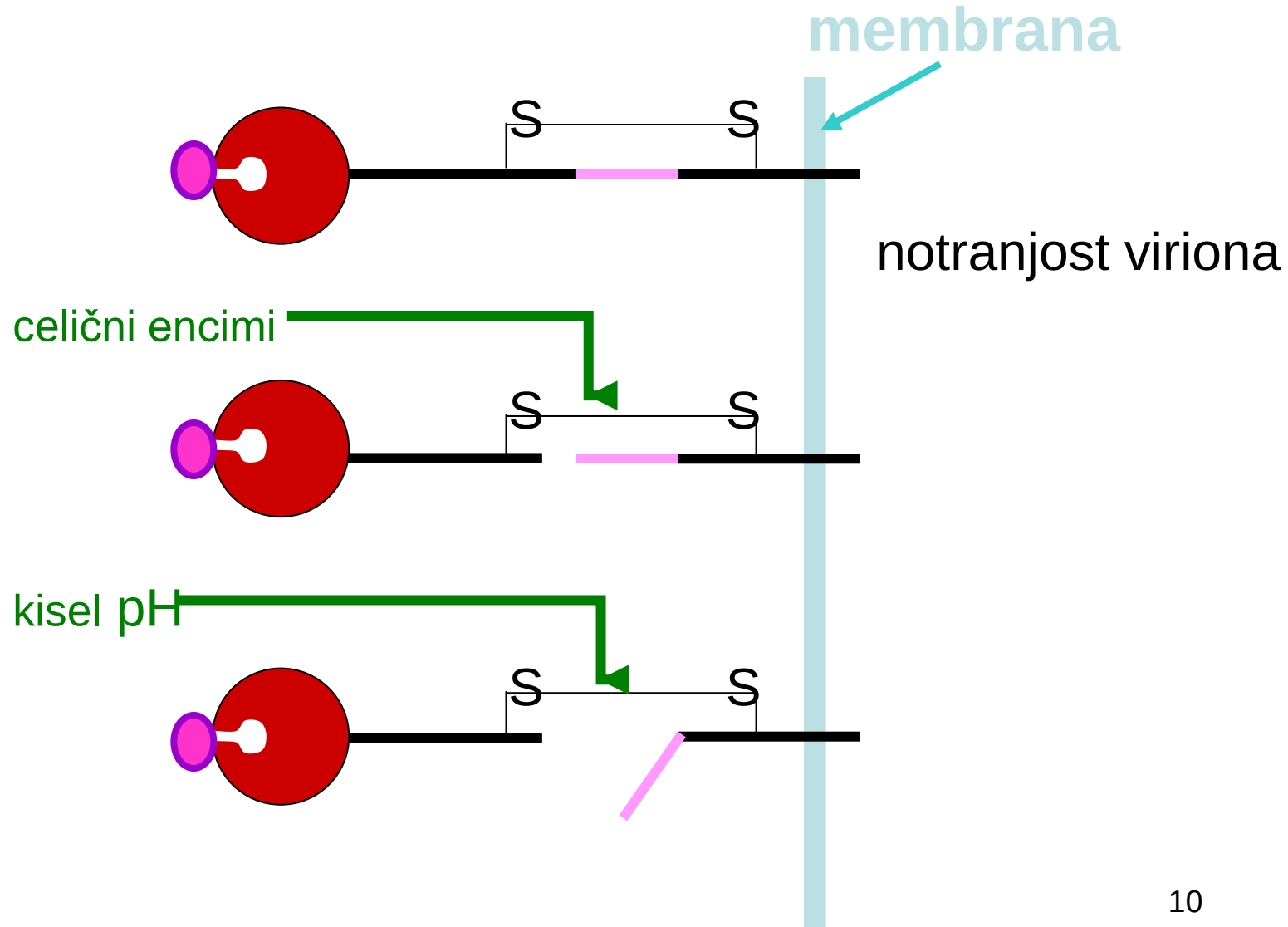
Fotografije virusa influence z EM



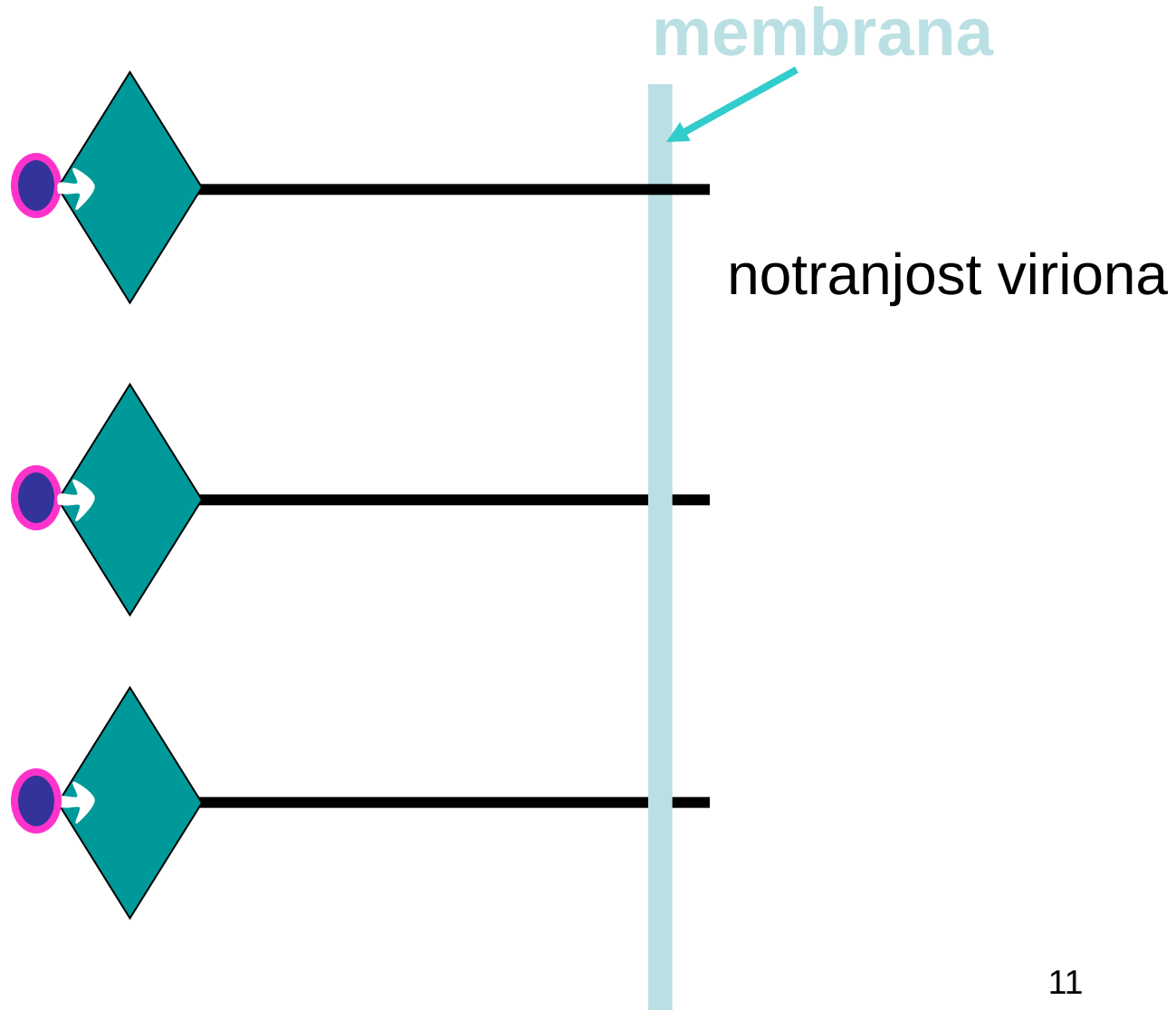
Hemagglutininski in nevraminidazni podaljški (peplomeri)



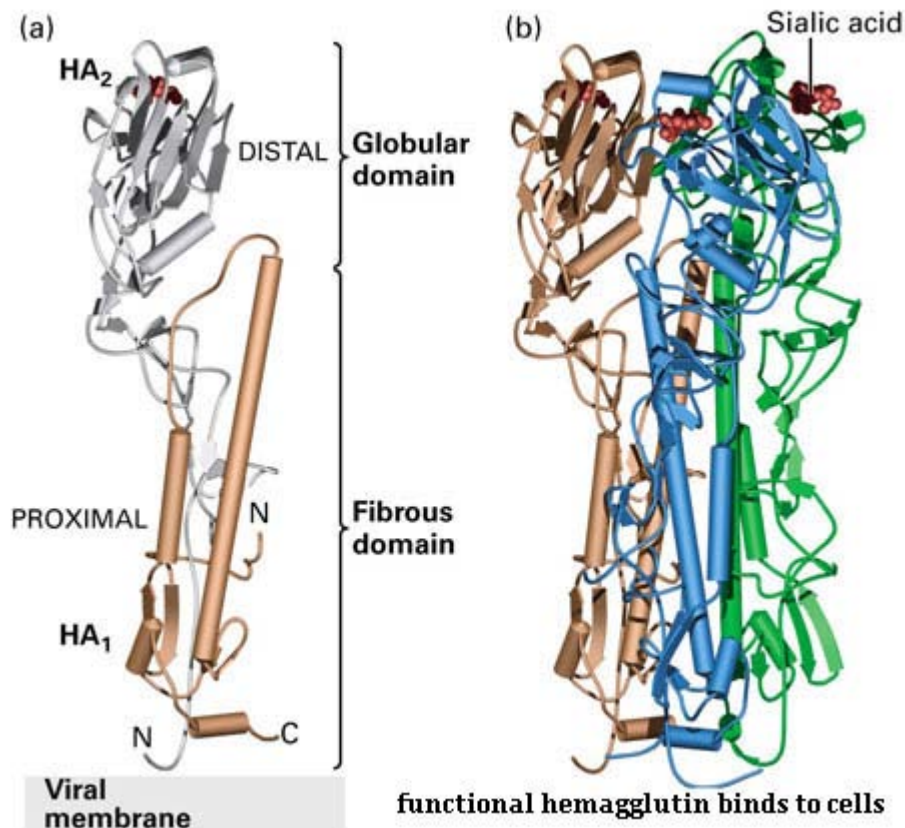
Protein HA - pritrjevanje, fuzija



Protein NA - nevraminidaza



Hemagglutinin virusa influenzae



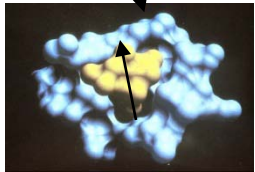
Hemagglutininski protein virusa influenzae je sestavljen iz 3 podenot, vsaka podenota je sestavljena iz 2 verig. 3 verige tvorijo HA-1 in 3 ostale verige tvorijo HA-2.

Antigenška variabilnost hemaglutininov

- Na hemaglutinskem monomeru so določili 4 - 5 glavnih antigenških mest
- Obstajajo dokazi, da že ena sama zamenjava aminokisline znotraj teh antigenških regij lahko privede do pojava novih “escape” mutant – novih sevov vsako leto. Večje spremembe lahko povzročijo tvorbo zelo virulentnih sevov.

Hemagglutininski in nevraminidazni receptor

Sialična kislina
na receptorju



mesto
vezave
receptorja

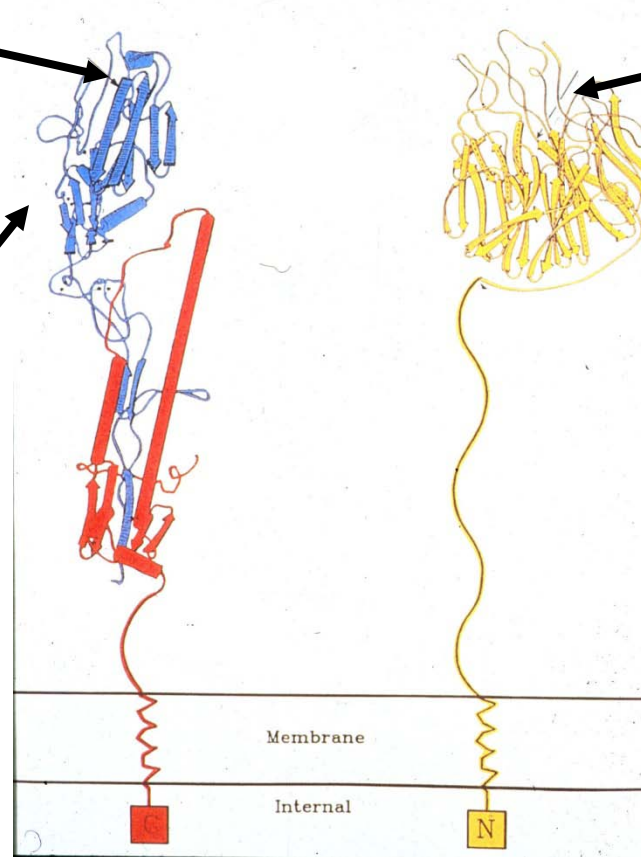
variabilne
zanke

HA

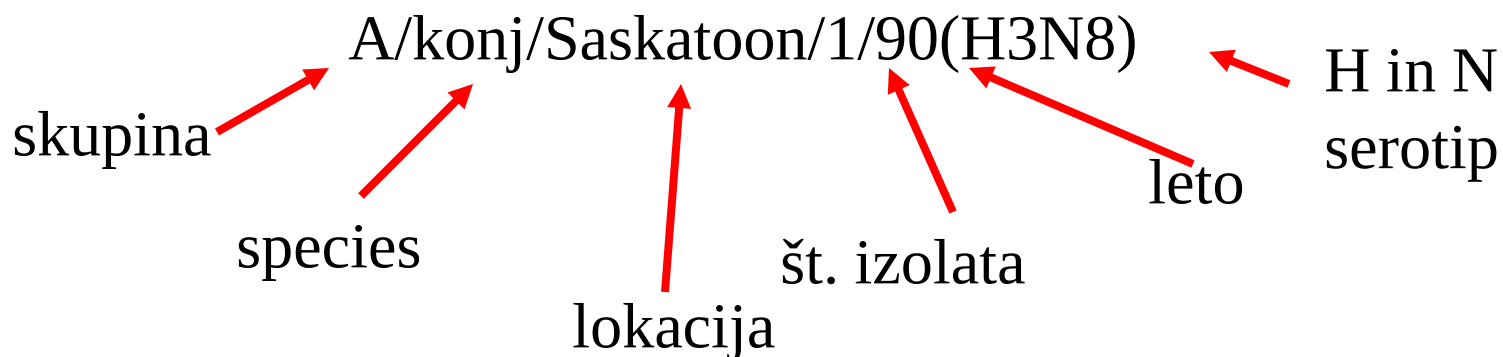
N

aktivno mesto

variabilne
zanke

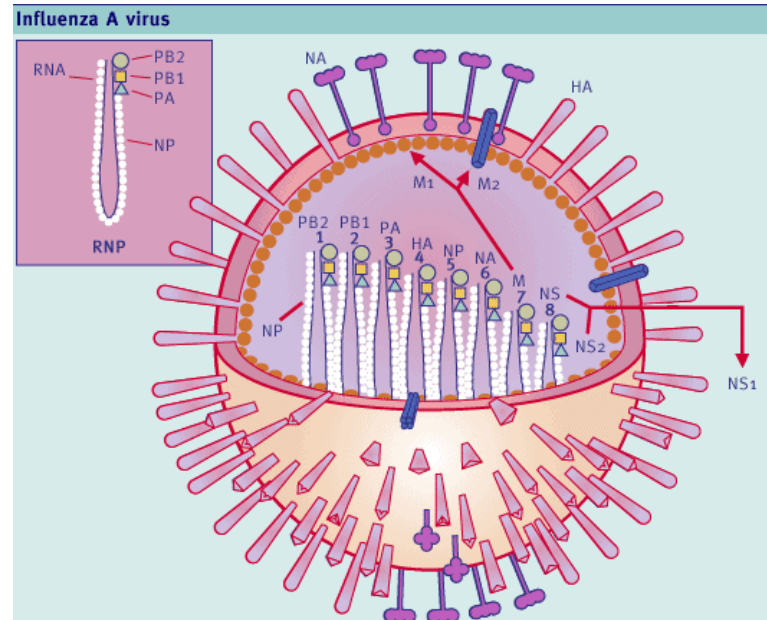


Nomenklatura virusov influence



- A/konji/Praga/1/56(H7N7)
- A/perutnina/Hong Kong/1/98(H5N1)
- A/prašiči/Lincoln/1/86(H1N1)

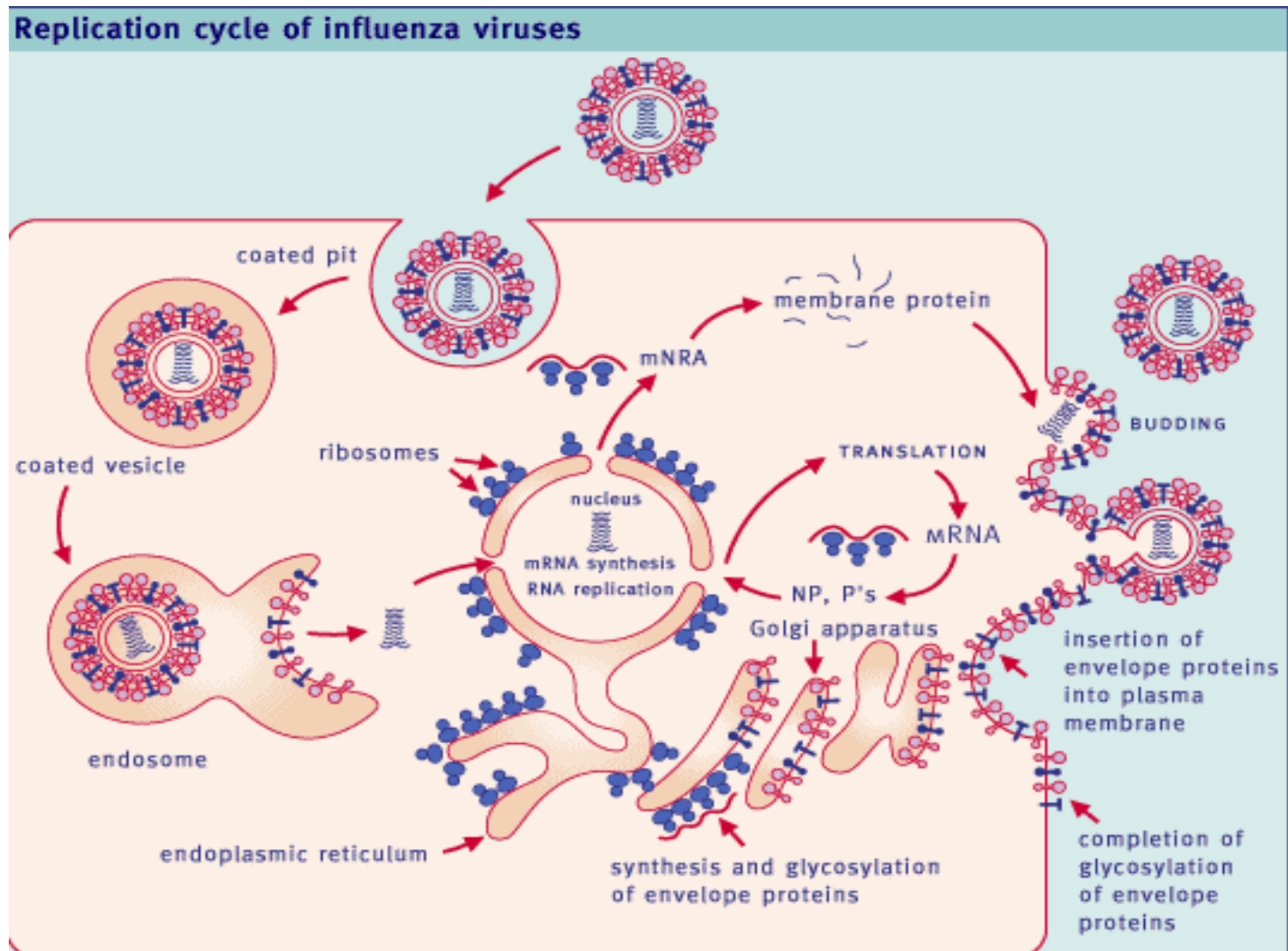
Virus influenza A in geni virusa, ki kodirajo posamezne proteine



Influenza A virus gene segments and encoded proteins

RNA segment	Nucleotides	Protein	Amino acids	Molecules per virion
1	2341	polymerase PB2	759	30-60
2	2341	polymerase PB1	757	30-60
3	2233	polymerase PA	716	30-60
4	1778	haemagglutinin HA	566	500
5	1565	nucleoprotein NP	498	1000
6	1413	neuraminidase NA	454	100
7	1027	matrix protein M1	252	3000
		matrix protein M2	97	20-60
8	890	non structural protein NS1	230	-

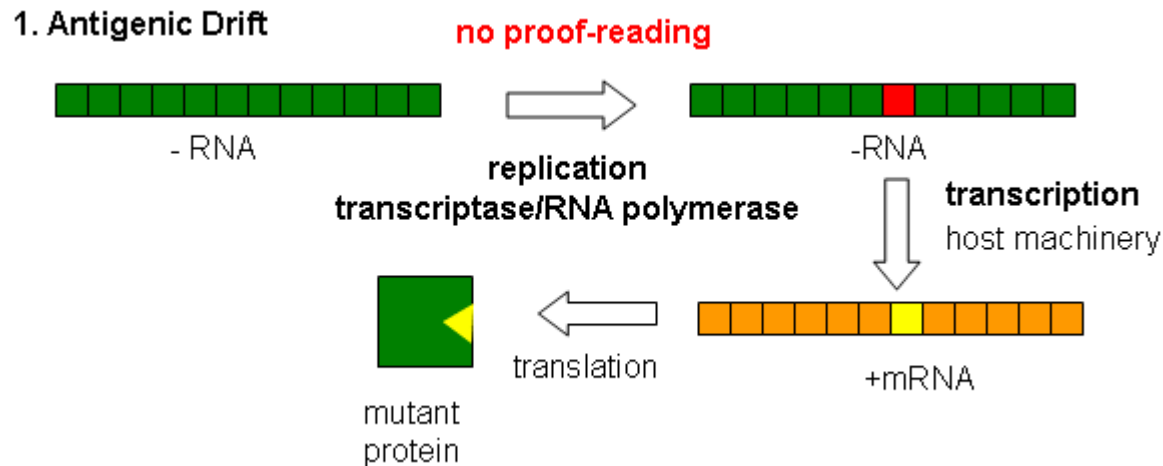
Pomnoževanje virusa influence v celici



Stopnja mutacij pri virusih z RNA

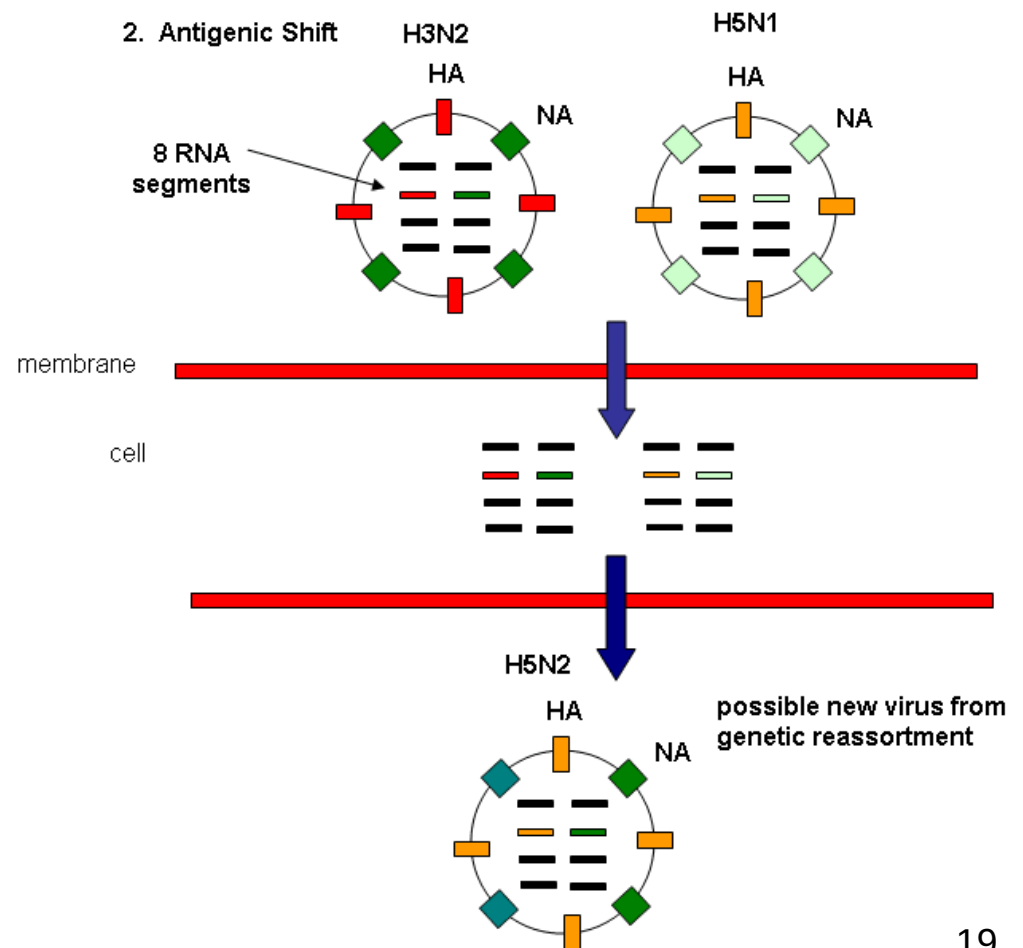
Ker v celicah ni nadzorovalnih eksonukleaz RNA in virusi z RNA nimajo popravilnega mehanizma za odstranjevanje napačnih nukleotidov, je stopnja mutacij pri razmnoževanju virusov RNA višja (10^{-3} do 10^{-6}), kot pri DNA virusih (10^{-8} do 10^{-11}).

Antigenski odmik (angl. drift) je posledica točkovnih mutacij v virusnem genomu in sproži pojav novih sevov z malenkostno spremenjeno zgradbo proteina HA.

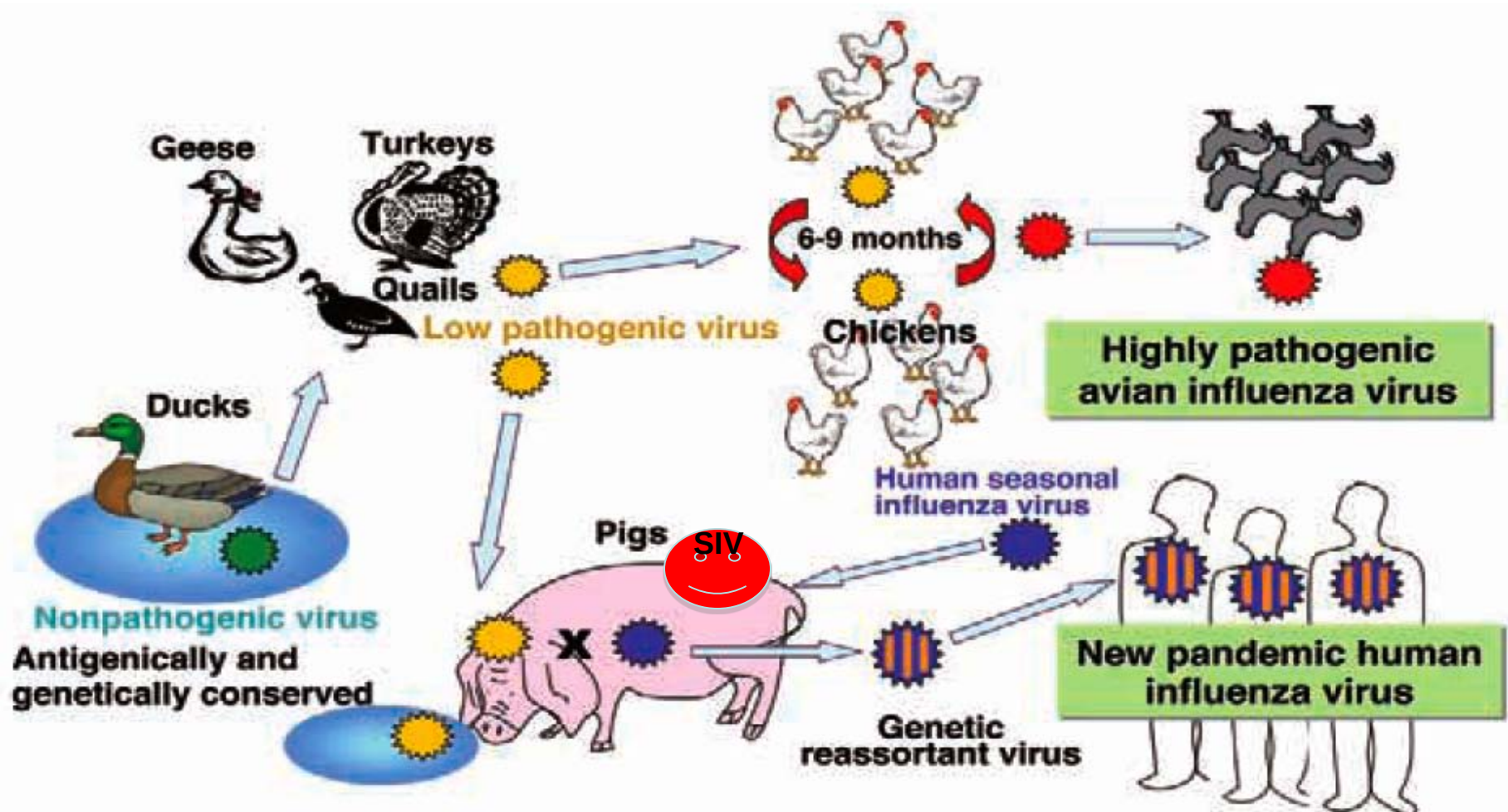


Večje antigenske spremembe virusa influence

Antigenski premik (angl. shift) je posledica genetske rekombinacije (angl. genetic reassortment), pri kateri si različni virusi influence (človeški in živalski) izmenjujejo genomske segmente, ki kodirajo HA in NA. Nastanejo podtipi virusa s povsem novimi glikoproteini HA in NA. Ker živali ali ljudje nimajo protiteles proti tem novim podtipom virusa influence, se hitro širijo in povzročajo nove epidemije.



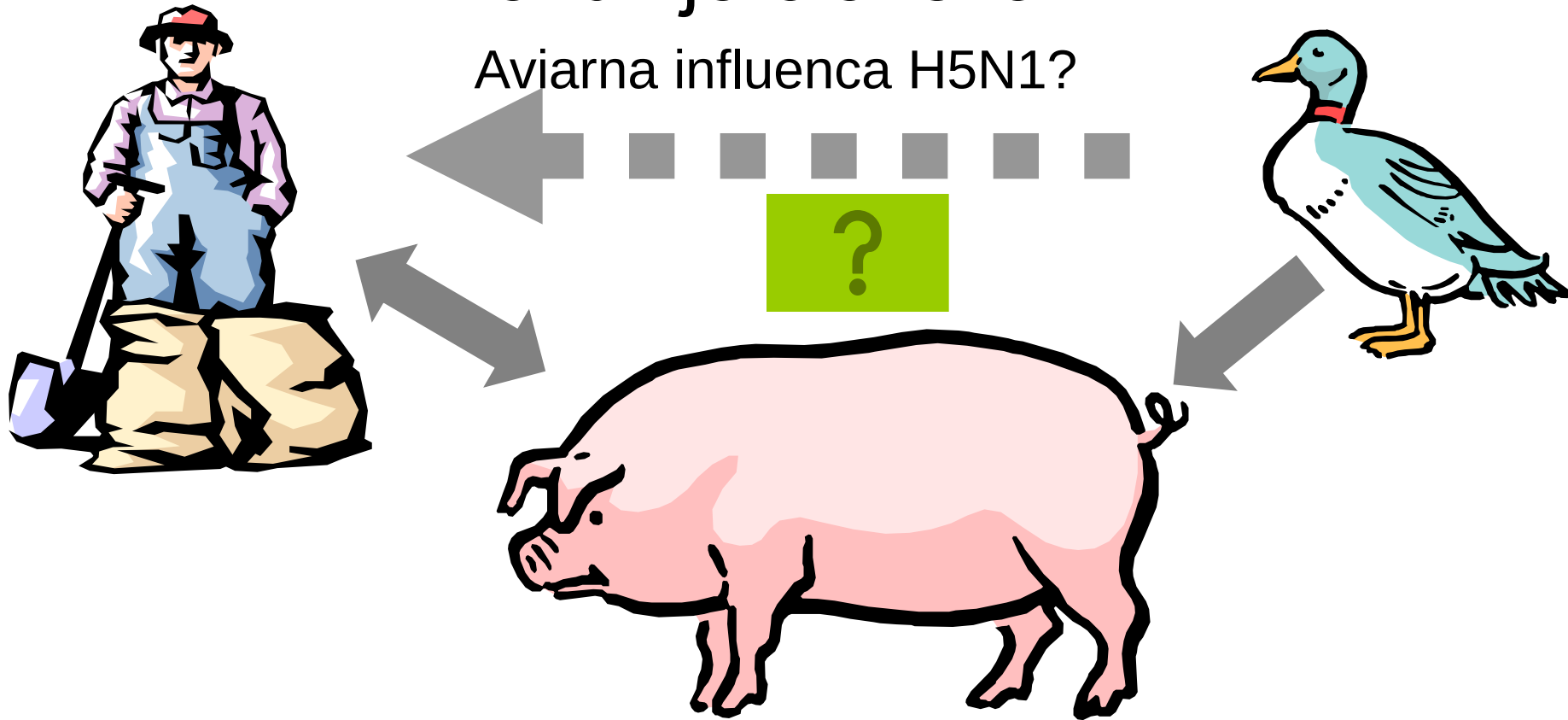
Genetske rekombinacije (angl. genetic reassortment) – nastanek novih sevov influence



Kako pride do “novih” H in N sevov ?

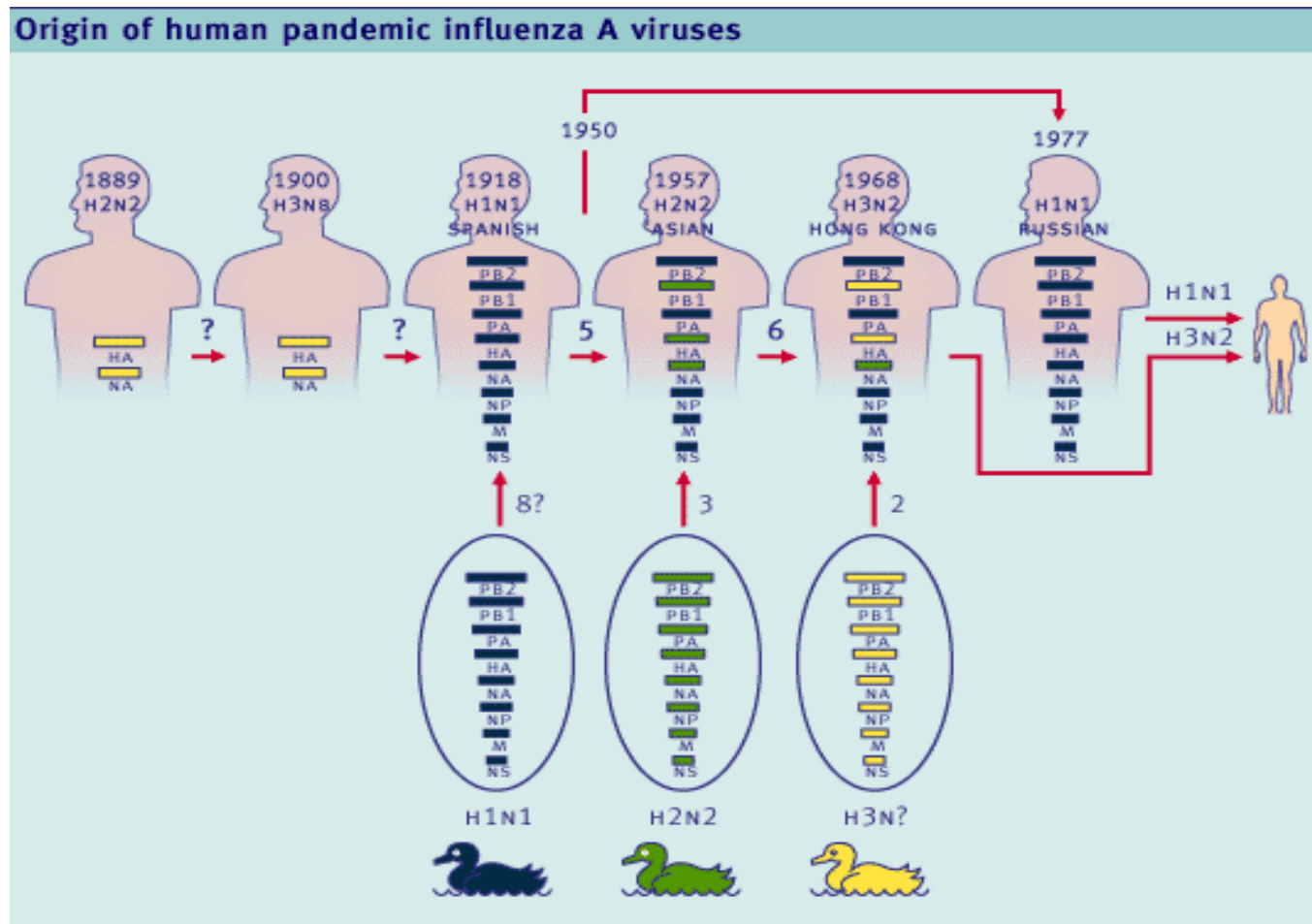
- ali lahko ‘novi’ sevi influence neposredno okužijo človeka

Aviarna influenza H5N1?

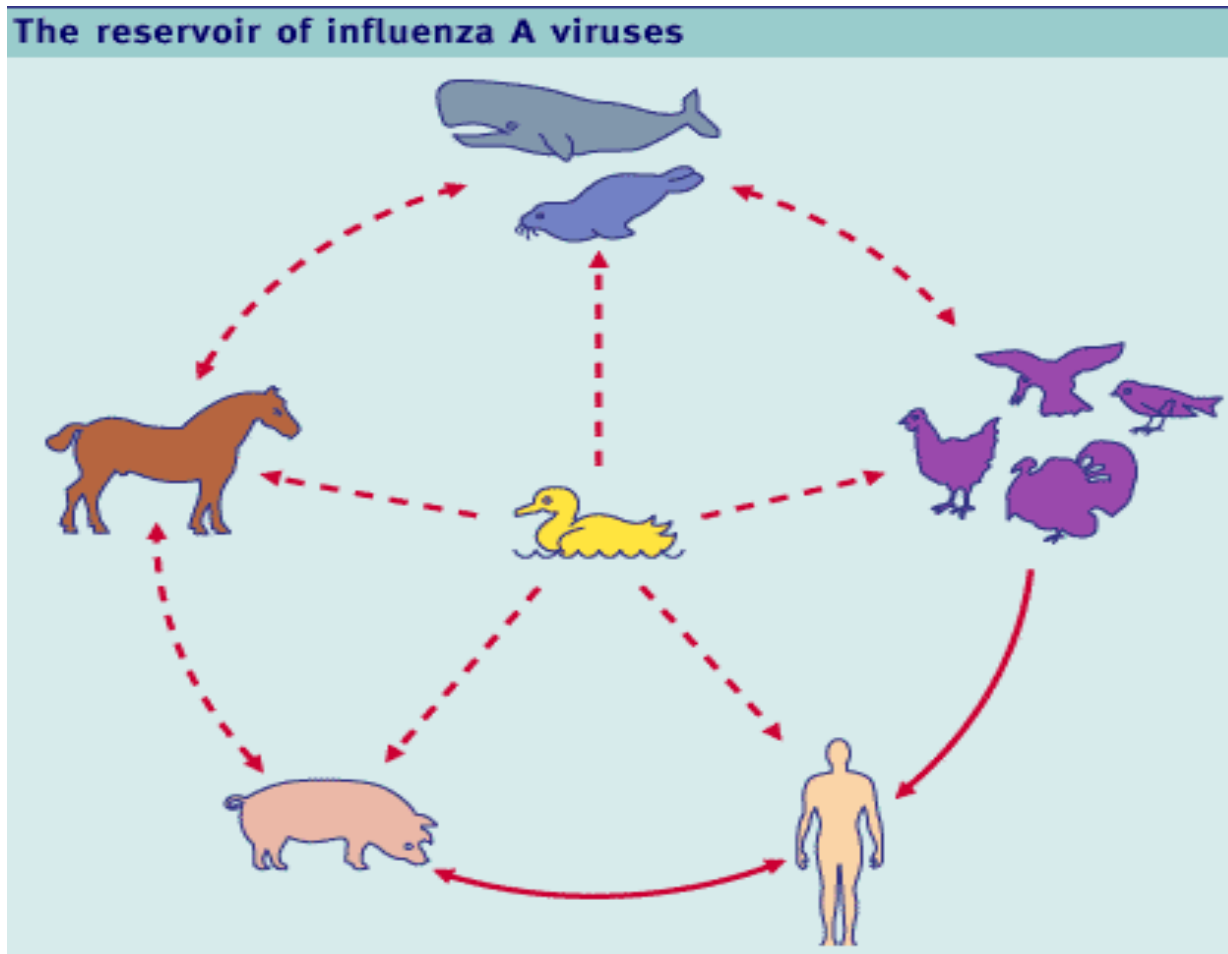


Pri pticah poznamo 13 tipov H in 9 tipov N. Prašiči se lahko okužijo z aviarno, humano in prašičjo influenco. Hkrati se lahko okužijo n.pr. z virusom aviarne in humane influence. V celicah, ki so hkrati okužene z dvema različnima virusoma lahko pride do genetske rekombinacije.

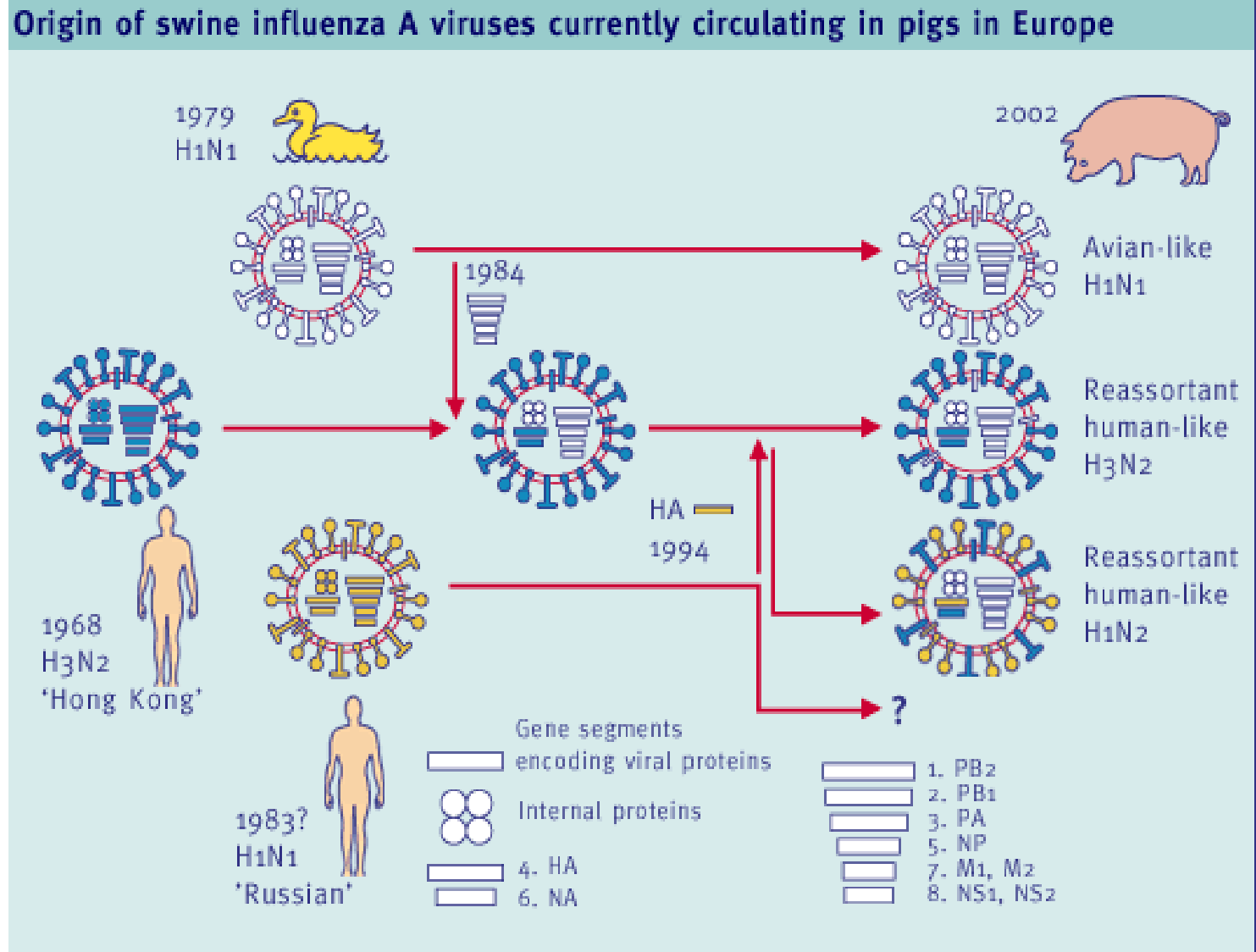
Izvor pandemskih sevov influence pri človeku



Živali, ki so lahko rezervoar virusa influenze



Izvor virusa influenza A in virusni sevi, ki krožijo med prašiči v Evropi



Glavne migracijske poti ptic selivk – možnih prenašalcev sevov aviarne influence



MIGRATORY BIRDS' FLYWAYS

- Black Sea/Mediterranean
- Central Asia
- East Asia/Australian
- East Africa/West Asia
- East Atlantic

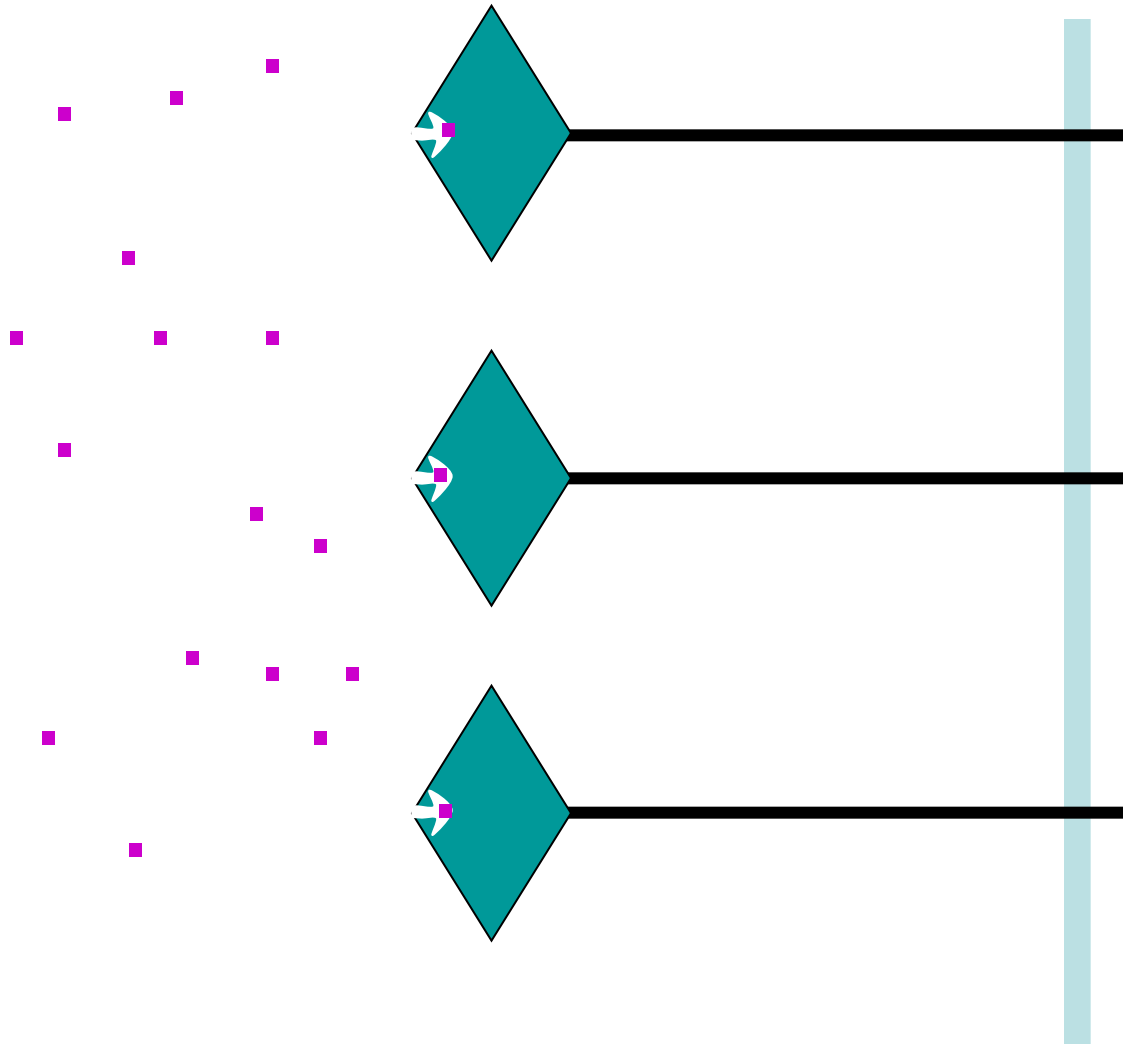
COUNTRIES AFFECTED

- Locations of H5N1 outbreaks
- Countries with outbreaks

Zdravljenje s protivirusnimi učinkovinami

- RIMANTADIN (M2) – protein matriksa
 - tip A , zdravilo je potrebno v začetku okužbe
- AMANTADIN (M2) – protein matriksa
 - tip A , zdravilo je potrebno v začetku okužbe
- ZANAMIVIR (RELENZA) (NA) - nevraminidaza
 - tip A in B, zdravilo je potrebno v začetku okužbe
- OSELTAMIVIR (TAMIFLU) (NA) – nevraminidaza
 - tip A in B, zdravilo je potrebno v začetku okužbe

Protein NA - nevraminidaza



Kapljična infekcija

Preventiva:

- pogosto umivanje rok, razkuževanje rok
- Kihanje, kašljanje v papirnati robec, ki ga nato zavržemo



Cepiva

- IZBEREJO GLAVNE ANTIGENSKE TIPE
 - LETOŠNJE SEZONSKO CEPIVO:
 - tip A - H1N1
 - tip A - H3N2
 - tip B
 - Vsako leto izberejo tisto varianto podtipa virusa, ki nudi najboljšo zaščito.
- PANDEMSKO CEPIVO: H1 N1 - 2009
- Celvapan
- Focetria
- Pandemrix

Hvala za vašu pozornost

