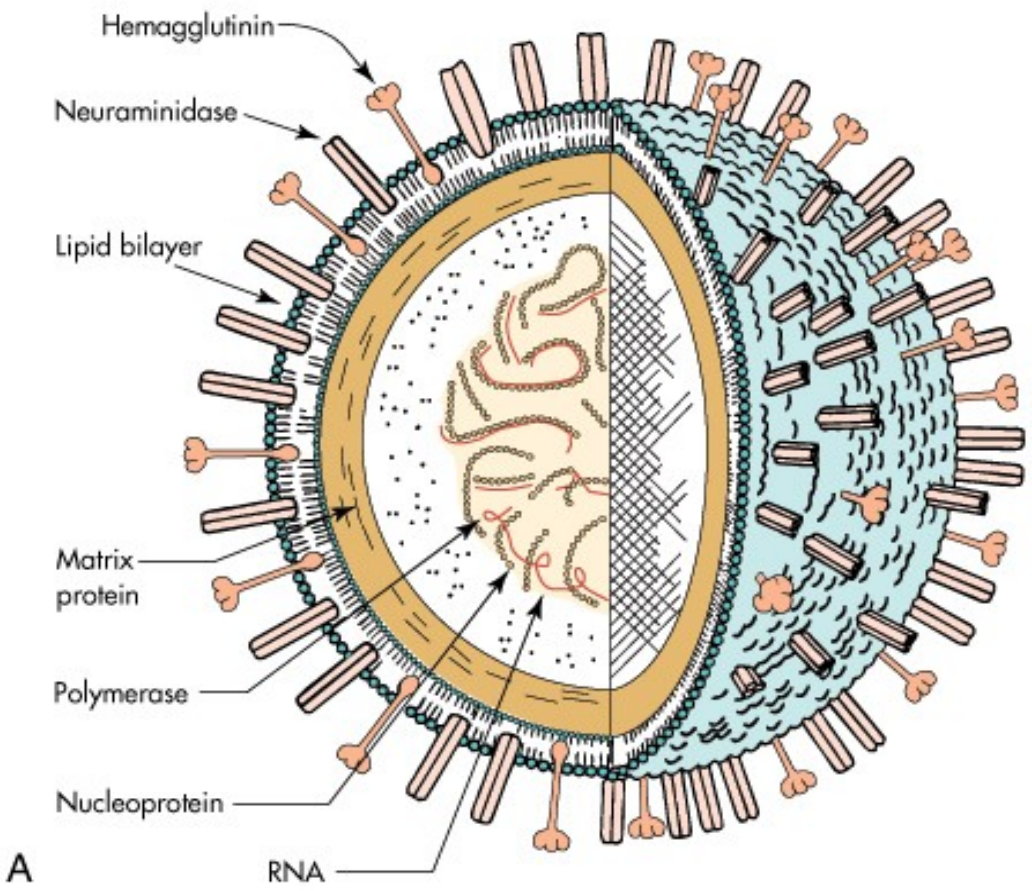
MUNI
SCI

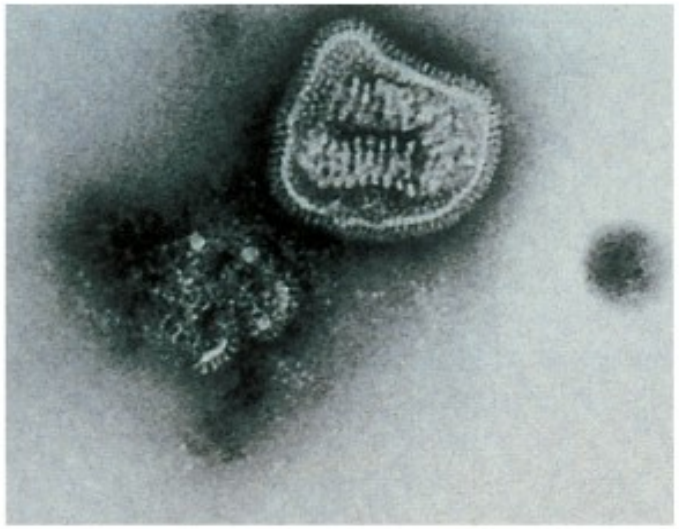
Chřipka

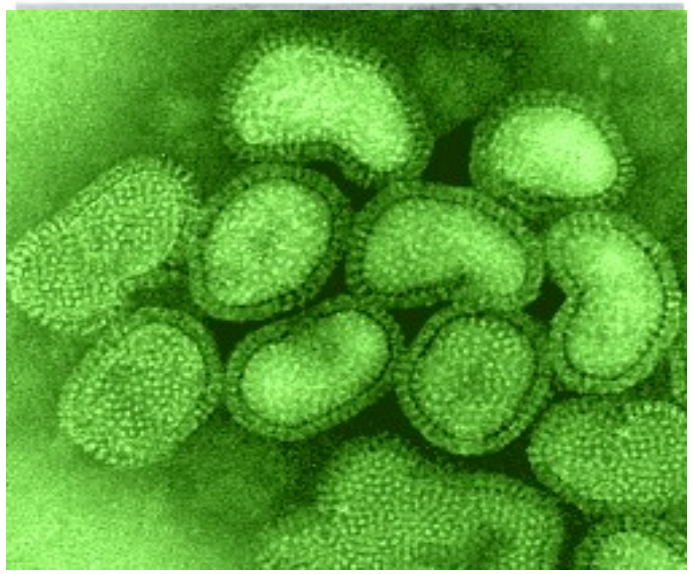
Influenza virus

Financováno Evropskou unií
NextGenerationEU
NÁRODNÍ PLÁN OBNOVY
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Influenza A virion







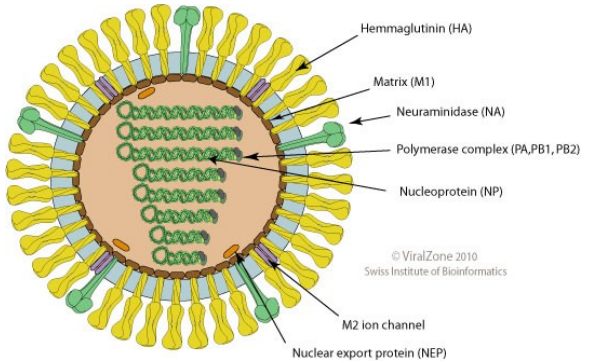
Virion diameter *c.*100 μm

MUNI SCI

Čel: *Orthomyxoviridae*
Influenza virus

- hostitelé: ptáci, prase, člověk, kůň, pes a další obratlovci
- tropizmus: epitel respiračního traktu (savci), epitel intestinálního a respiračního traktu (ptáci)
- buněčné receptory: kyselina N-acetylneuraminová (kys. sialová)
- velikost 80-120 nm, obalený, segmentovaný (-)ssRNA lineární genom (13,5 kb)
- jediný (-)ssRNA virus replikující se v jádře
- 8 segmentů (velikost segmentu 890 až 2340 nt) kódujících 11 proteinů

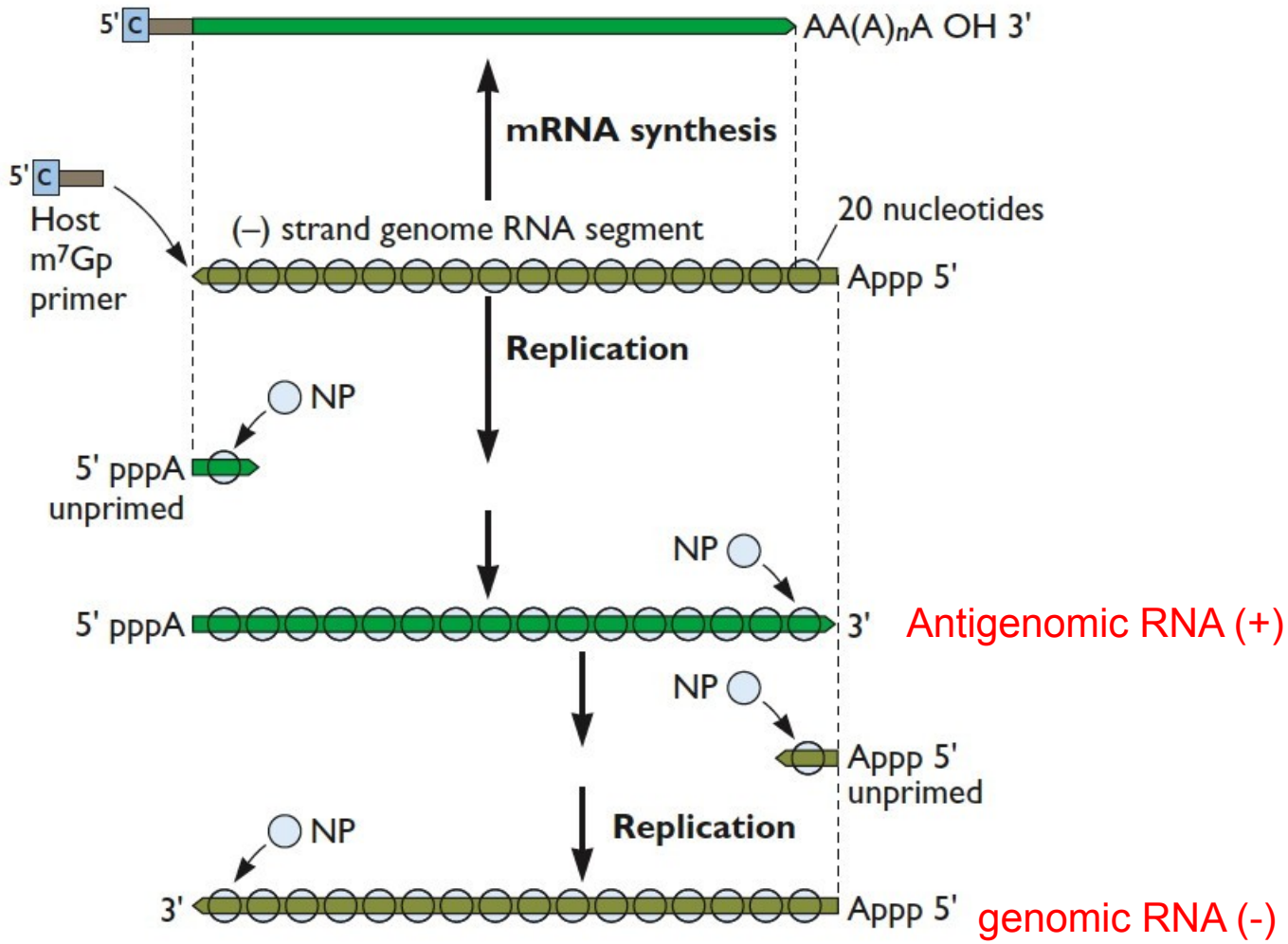
  - u viru chřipky C pouze 7 segmentů



- každý RNA segment tvoří ribonukleoprotein (RNP komplex)
- Taxonomie: *Influenzavirus* A (člověk, prase, ptáci, kůň, netopýr, pes), B (člověk, mořští savci), C (člověk, prase), D (prase, dobytek)
- součástí virionu jsou i buněčné proteiny tubulin a cyklophilin A

MUNI SCI

Influenza virus (transkripce a replikace)



MUNI
SCI

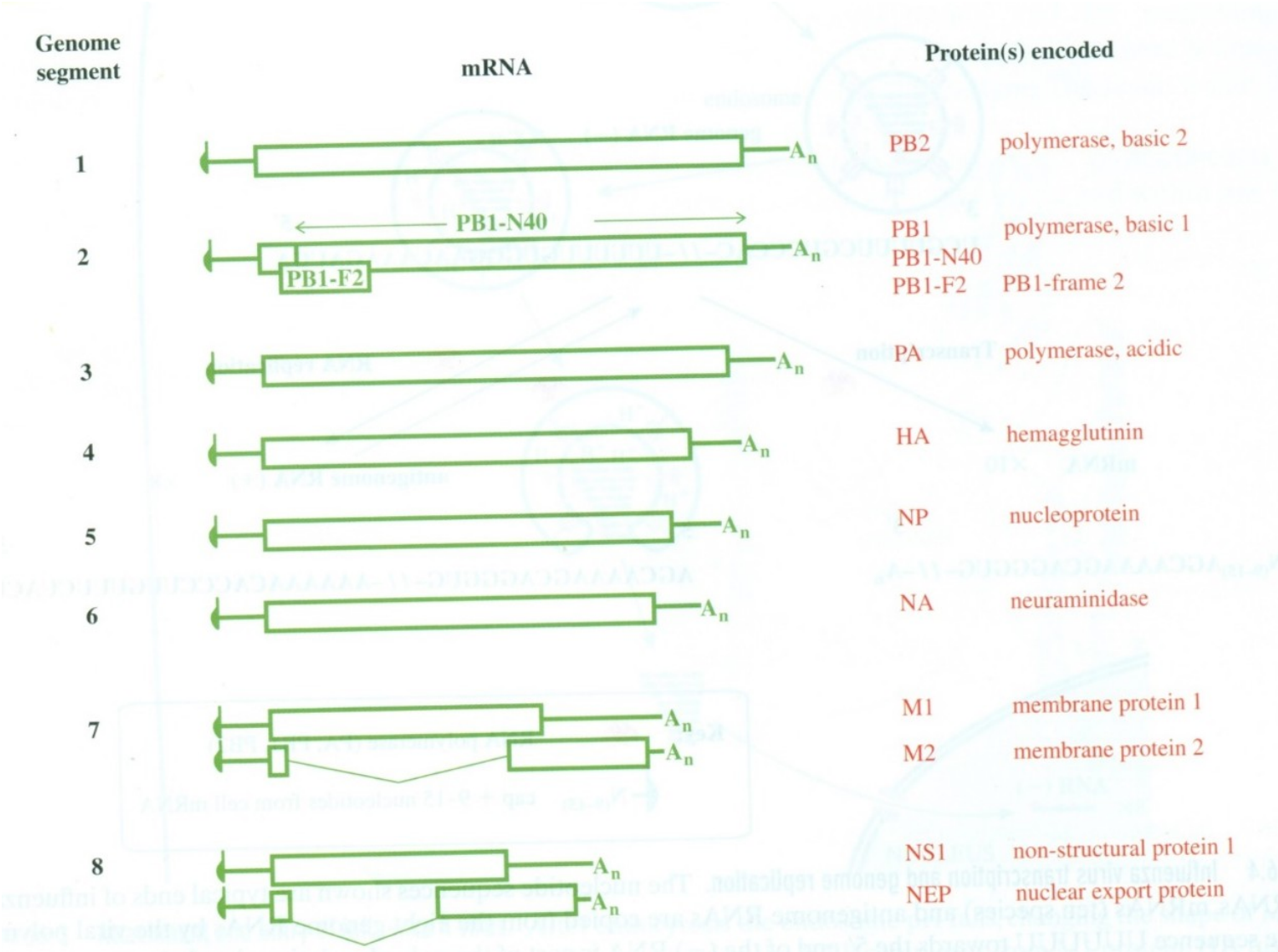
Strategie replikace u influenza viru

Replikace probíhá v jádře

1. virus se spojí hemaglutininem (HA1) k receptoru kys. sialové host. buňky a spustí endocytózu
2. acidifikace uvnitř endozómu (změna konformace M2-pumpování H+, strmé snížení pH) způsobí fúzi obalu viru s membránou endozómu – RNP komplex putuje k jádru
3. transkripce genomických segmentů virovou RNA polymerázou produkuje mRNA
4. současně replikace antigenomic (+)ssRNA jako templát pro syntézu nových (-)ssRNA
5. Obalové proteiny (HA, NA, M2) jsou translatovány na ER a transportovány do GK, kde probíhají postranslační modifikace (M2 plní opačnou roli než při vstupu do buňky-pumpuje H+ ven, aby nedošlo ke konformačním změnám HA komplexu
6. zbylé proteiny jsou syntetizovány na volných ribozomech v cytoplazmě
7. sestavení viru a pučení na plazmatické membráně (RNP komplex se akumuluje pod CM, stejně jako transmembránové proteiny HA, NA, M2, M1 protein se váže na CM, ′packaging signal′ umožní integraci osmi RNA segmentů do nového virionu
8. po vypučení viru přes CM je virus spojen s receptory přes HA, dokud neuraminidáza neodštěpí receptor a virus opustí buňku

MUNI SCI

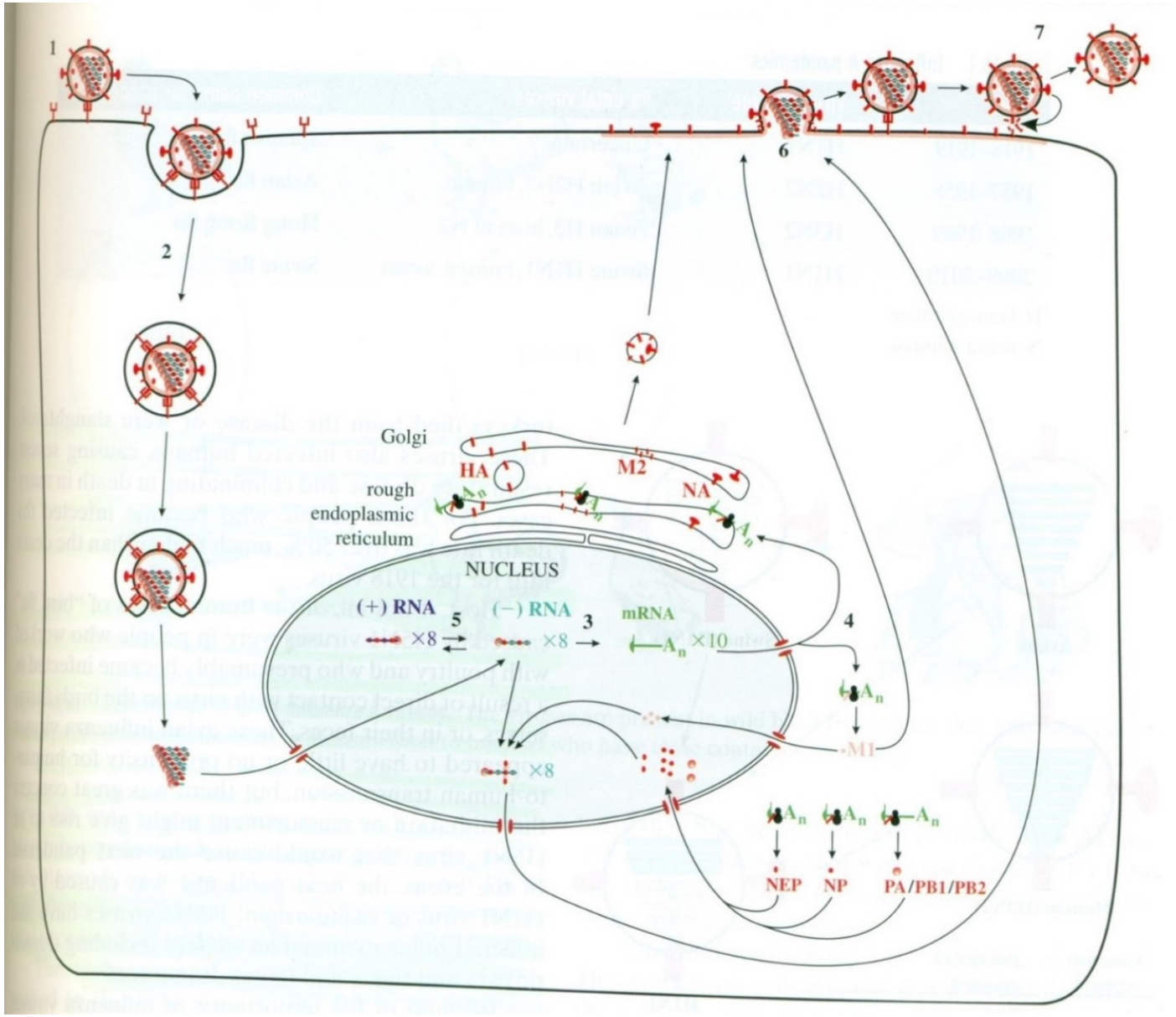
Organizace genomu viru chřipky



Carter and Saunders, 2013

MUNI SCI

Strategie replikace viru chřipky (shrnutí)



Carter and Saunders, 2013

MUNI SCI

Infekce vyvolané orthomyxoviry

Chřipka A (lidé a zvířata), B (lidé, sporadická onemocnění s lehčím průběhem), C-nezařazen, D-

Pandemie člověka:

AH1N1(1918) – španělská, zemřelo až 40 mil. lidí

AH2N2 1957/58 ('asijská' chřipka,) >1 mil. lidí

AH3N2 1968/70 ('hongkongská' chřipka,) >1 mil. lidí

AH1N1 1977 ('ruská' chřipka)

všechny pandemické kmeny měly vloženy do svého genomu charakteristické úseky genomu ptačích chřipkových virů; vznikly tedy reasortací ptačích a savčích kmenů při koinfekci vnímavého hostitele (obvykle prasete jako tzv. 'mixing vessel').

Epidemiologie: sezónní charakter, epidemie (více jak 2000 nemocných na 100 000 obyvatel), v ČR podlehne chřipce 2000-3000 osob ročně

5-15% akutních infekcí hor. cest dýchacích, avšak až 80% komplikací

Patogenita: určována povrchovými antigeny:

Hemaglutininy H (18 subtypů) – vazba na povrch vnímavých buněk hor. cest dýchacích (H1, H2 a H3 u lidí)

Neuraminidáza N (11 subtypů) - umožňuje vniknutí viru do cytoplazmy a po syntéze nových virionů také opuštění hostitelské buňky

Antigenní drift – drobná změna ve struktuře některých povrchových antigenů, kombinace H a N zůstává shodná (sezónní charakter)

Antigenní shift – úplná změna antigenu H nebo N nebo obou – nepromořená populace-pandemie, interval asi 20 let

MUNI SCI

Infekce vyvolané orthomyxoviry

Přenos: kapénkově (vysoce nakažlivé onemocnění)

Inkubační doba: od vniknutí do organizmu k prvním příznaků trvá 24 až 48 hodin (nakažený člověk je zdrojem infekce ještě před vznikem prvních příznaků)

Klinický obraz: náhlý začátek - vysoká horečka (i přes 40°C, zimnice, bolest hlavy, svalů a kloubů), bolestivý suchý kašel, nechutenství, u malých dětí zvracení, průjem, někdy febrilní křeče

Komplikace: primární virová pneumonie (při srdečním onemocnění), bakteriální superinfekce pneumokoky nebo hemofily (záněty středouší u dětí nebo obličejových dutin u dospělých, bakteriální pneumonie), myokarditida

Rizika: osoby starší 65 let (s chronickým onemocněním), gravidní ženy, imunokompromitovaní lidé

Prevence:

(1) Vakcinace – inaktivovaná trivakcína (2 subtypy chřipky A a 1 subtyp chřipky B), každoročně, složení se mění na základě cirkulujících kmenů, obvykle 1 dávka

(2) Hygiena – mytí rukou, výměna kapesníků, izolace pacienta

MUNI SCI

Infekce vyvolané orthomyxoviry

Diagnostika: izolace viru na TK nebo kuřecích embryích (výtěr z nasofaryngu), určení kmenů (HIT), sérologie (KFR, HIT), RT-PCR

Léčba: symptomatická (paracetamol, antitusika)

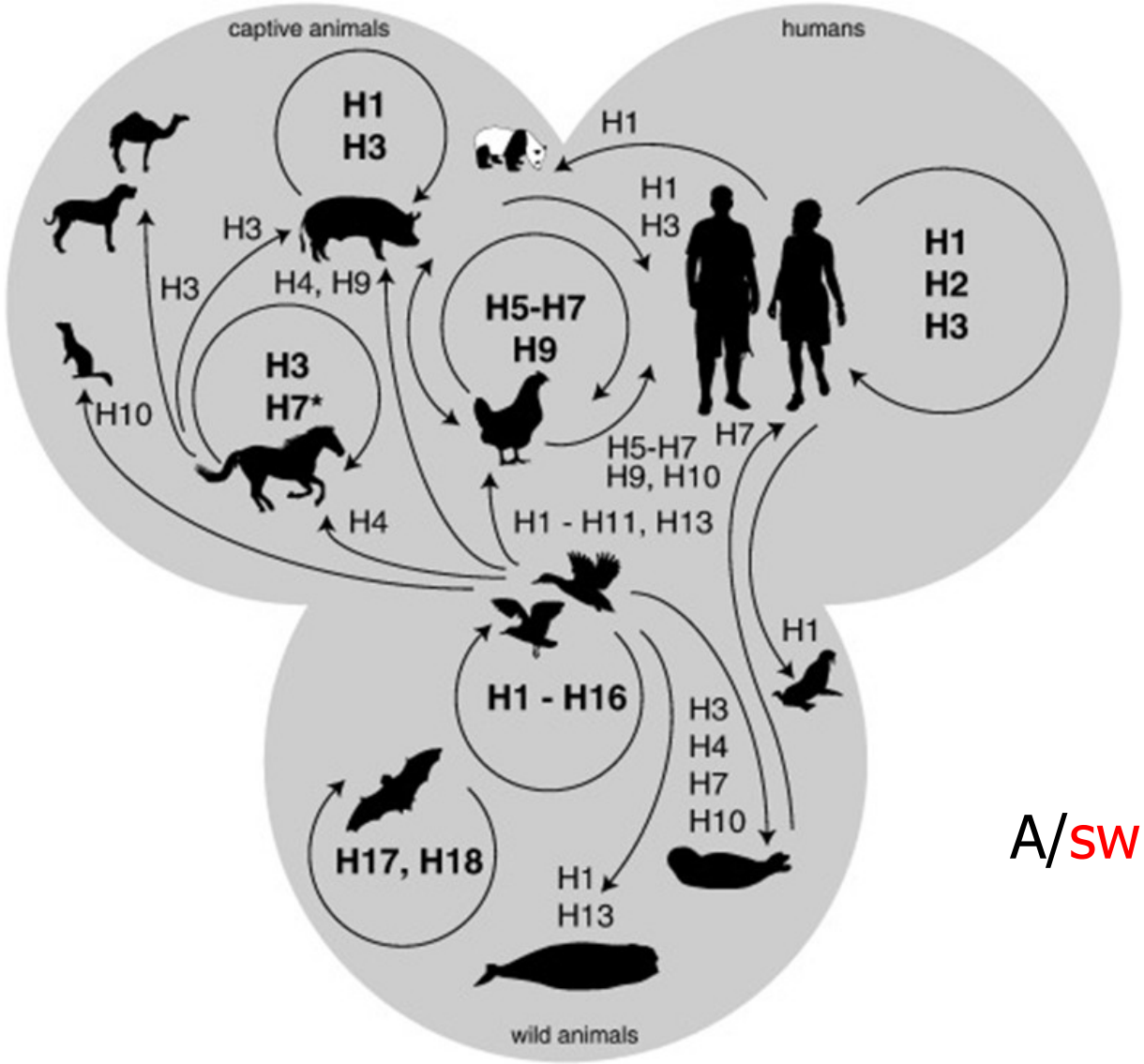
Antivirotika (léčba/profylaxe): léčba nejpozději do dvou dnů od počátku onemocnění

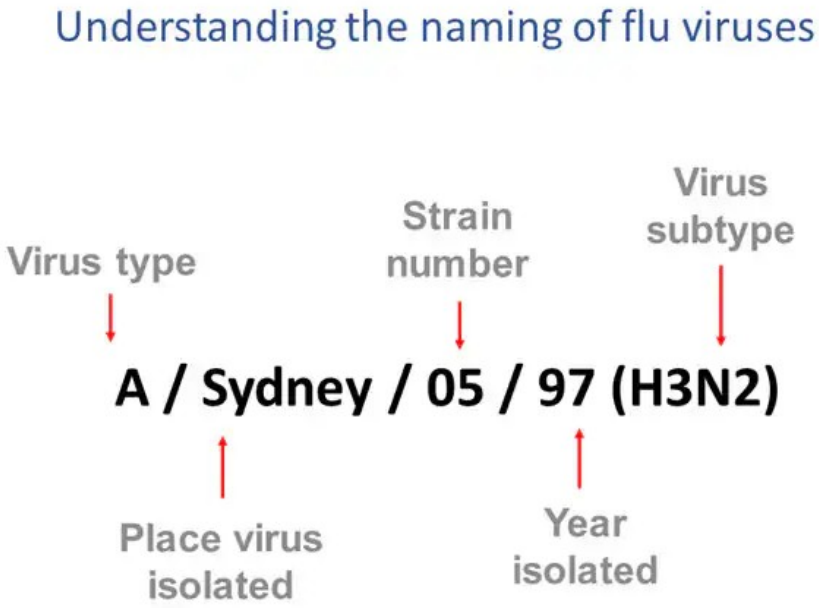
(1) Blokátory proteinového kanálku M chřipkového viru A- zástava replikace virů
(2) Inhibitory neuraminidázy – znemožňují virům opustit hostitelskou buňku (zanamivir-Relenza/inhalátor/dospělí; Oseltamivir-Tamiflu/tobolky/děti)

Národní protipandemický plán – organizační opatření, jak postupovat v případě vzniku chřipkové pandemie (pandemická vakcína, zásoba antivirotik a jejich distribuce)

MUNI
SCI

Hostitelé chřipky ve vztahu k hemaglutininu

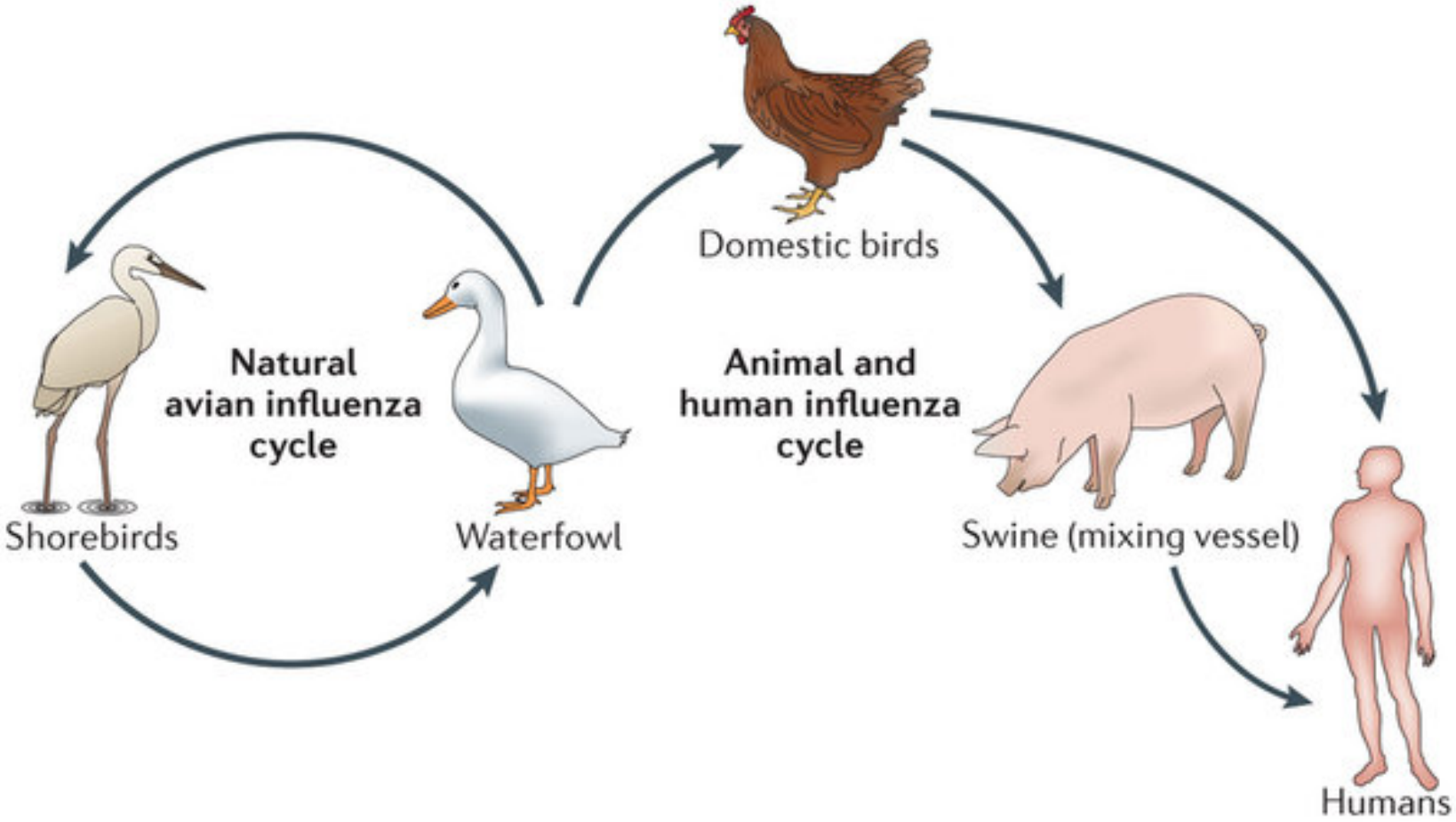




A/swine/South Dakota/152B/2009 (H1N2)

MUNI SCI

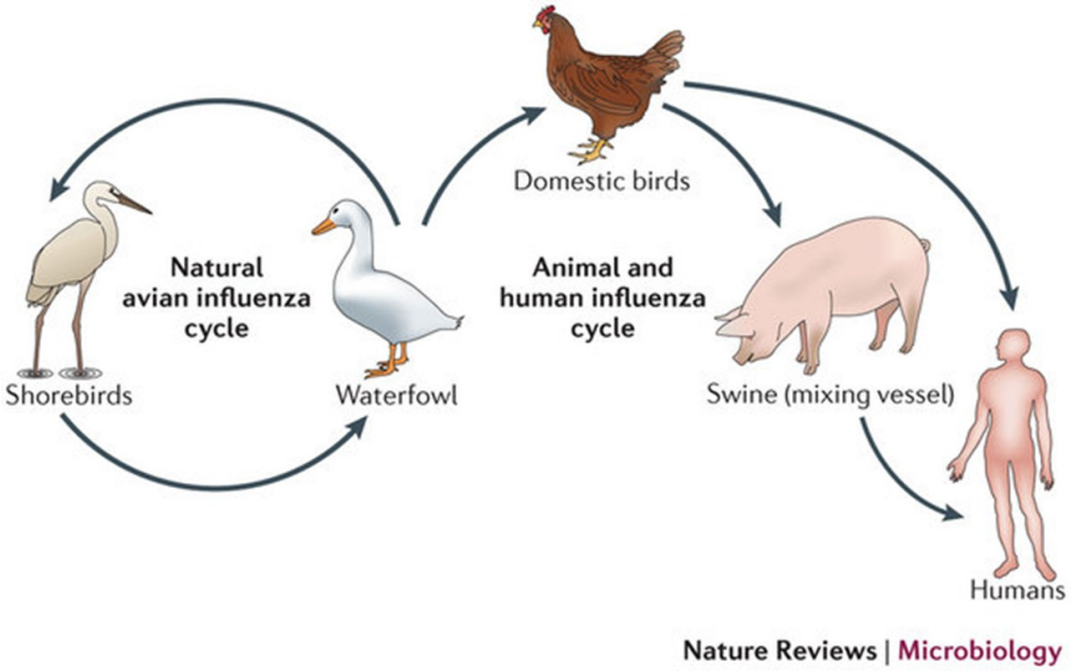
Cirkulace chřipky u obratlovců



MUNI
SCI

MUNI
SCI

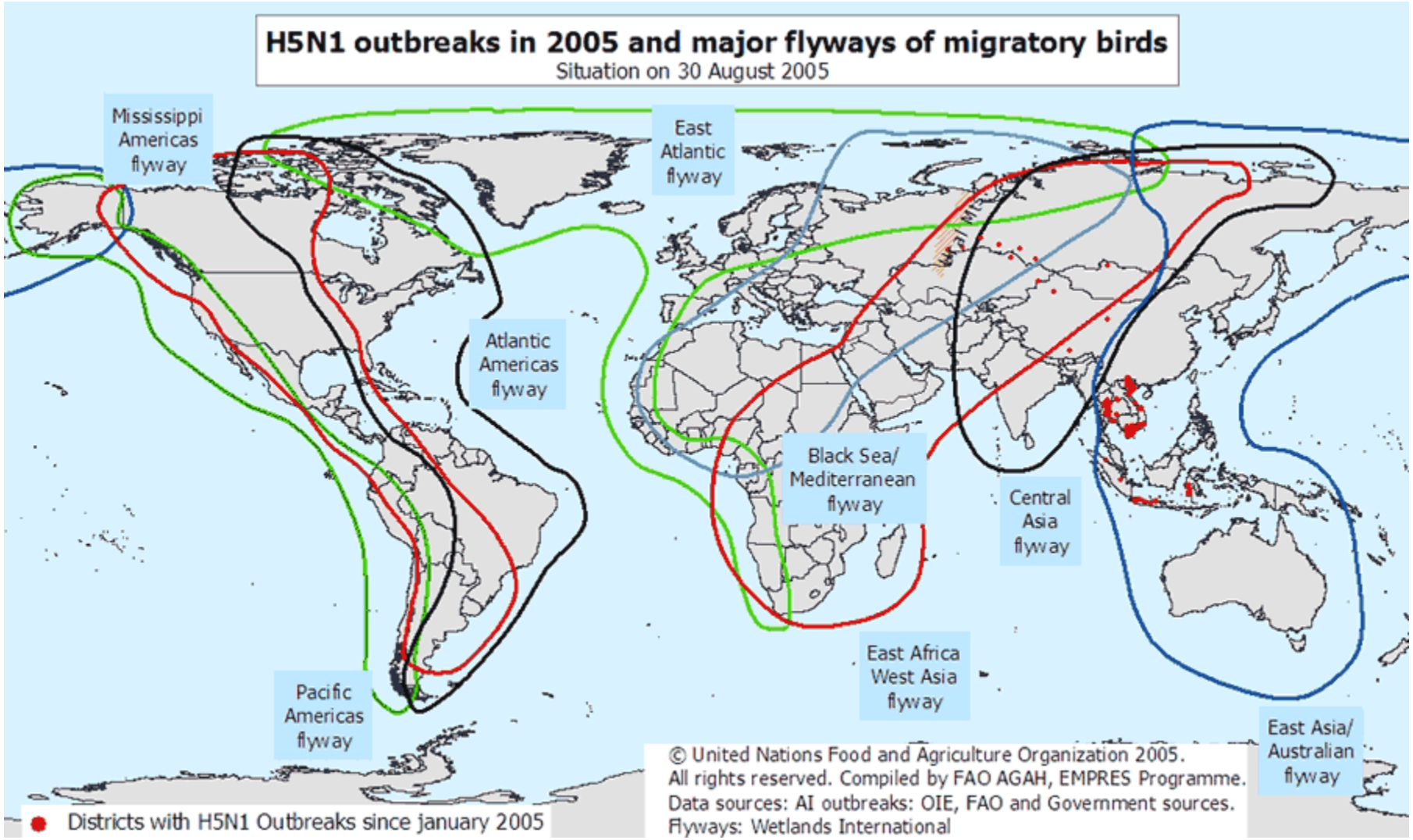
Cirkulace chřipky u obratlovců



Mixing vessel

Foto:profimedia.cz

Role of migratory birds in spread of H5N1



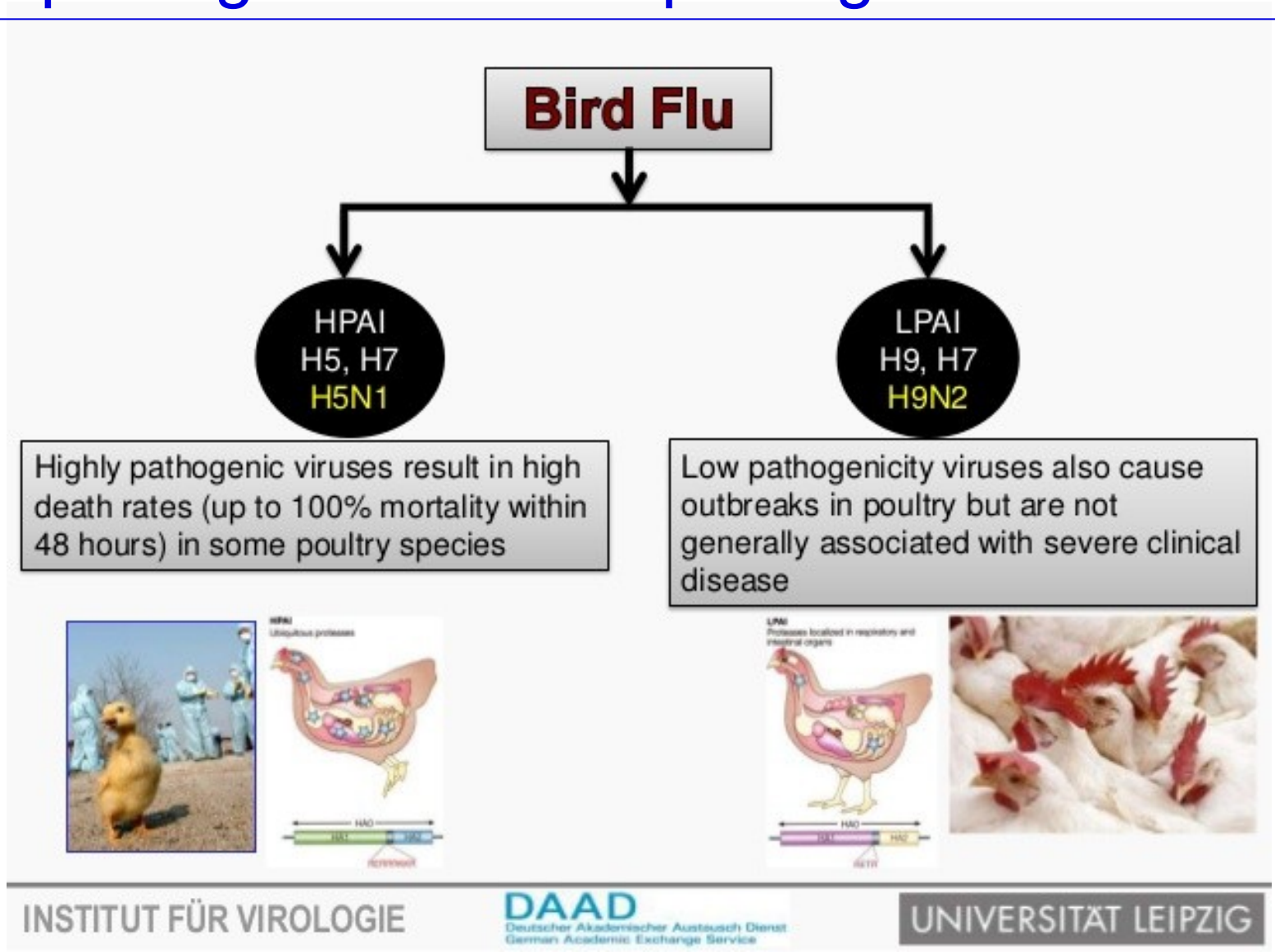
MUNI SCI

Live animal (wet) markets

Dlouhodobé epidemické a pandemické riziko představuje úzký kontakt lidí s drůbeží, prasaty a dalšími obratlovci v jihovýchodní Asii (společné příbytky, kontakt mezi ptáky a prasaty).

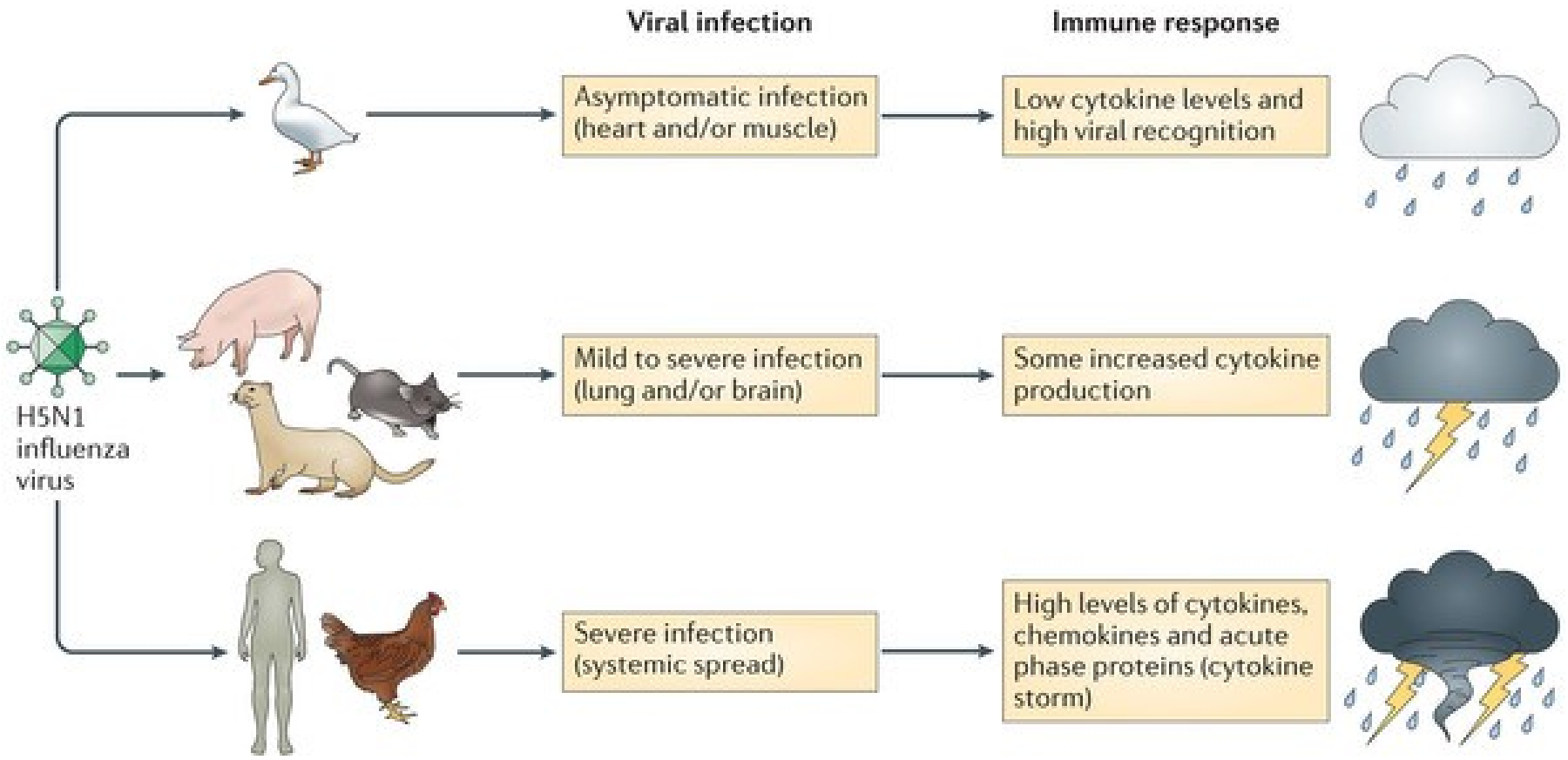
MUNI SCI

High pathogenic and low pathogenic bird influenza



MUNI SCI

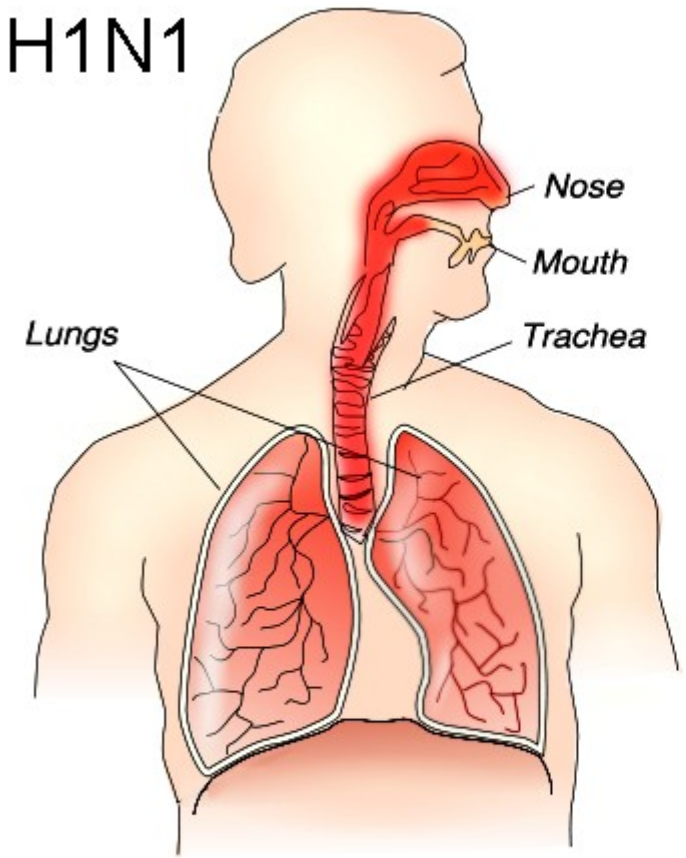
Response of immune system to H5N1 infection



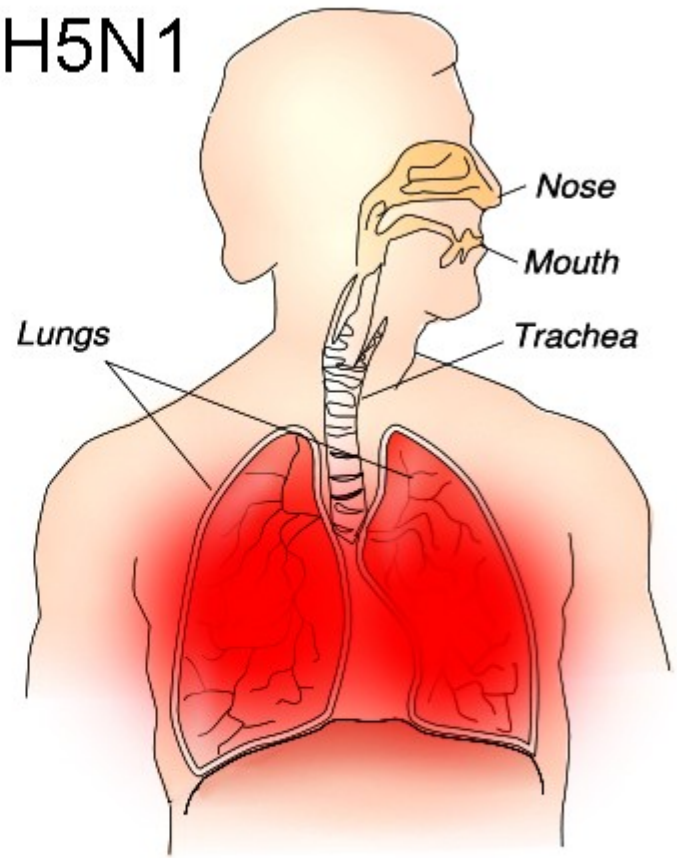
Nature Reviews | Immunology

MUNI SCI

Rozdíl v klinické manifestaci u H1N1 a H5N1



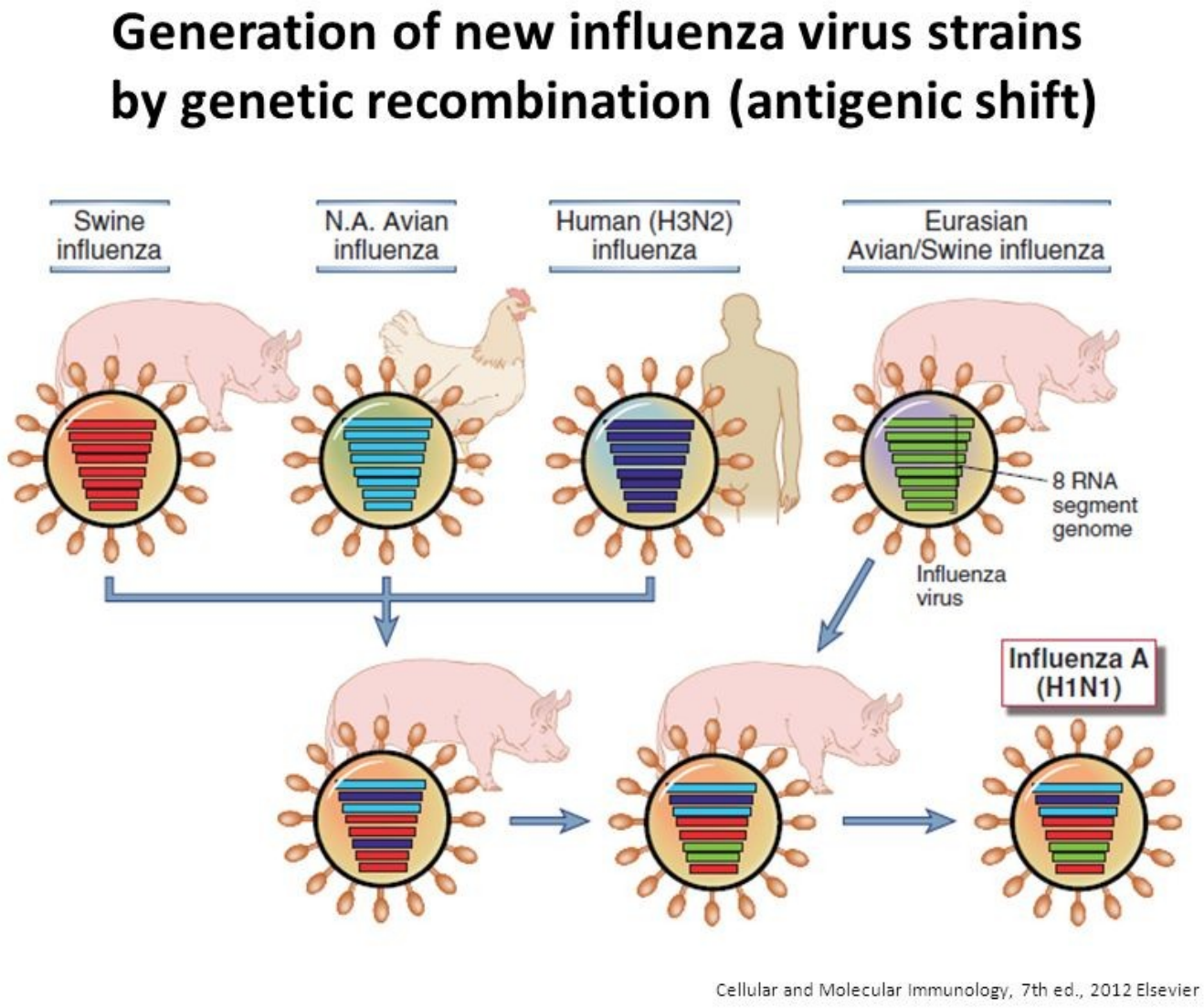
Easily spread
Rarely fatal



Spreads slowly
Often fatal

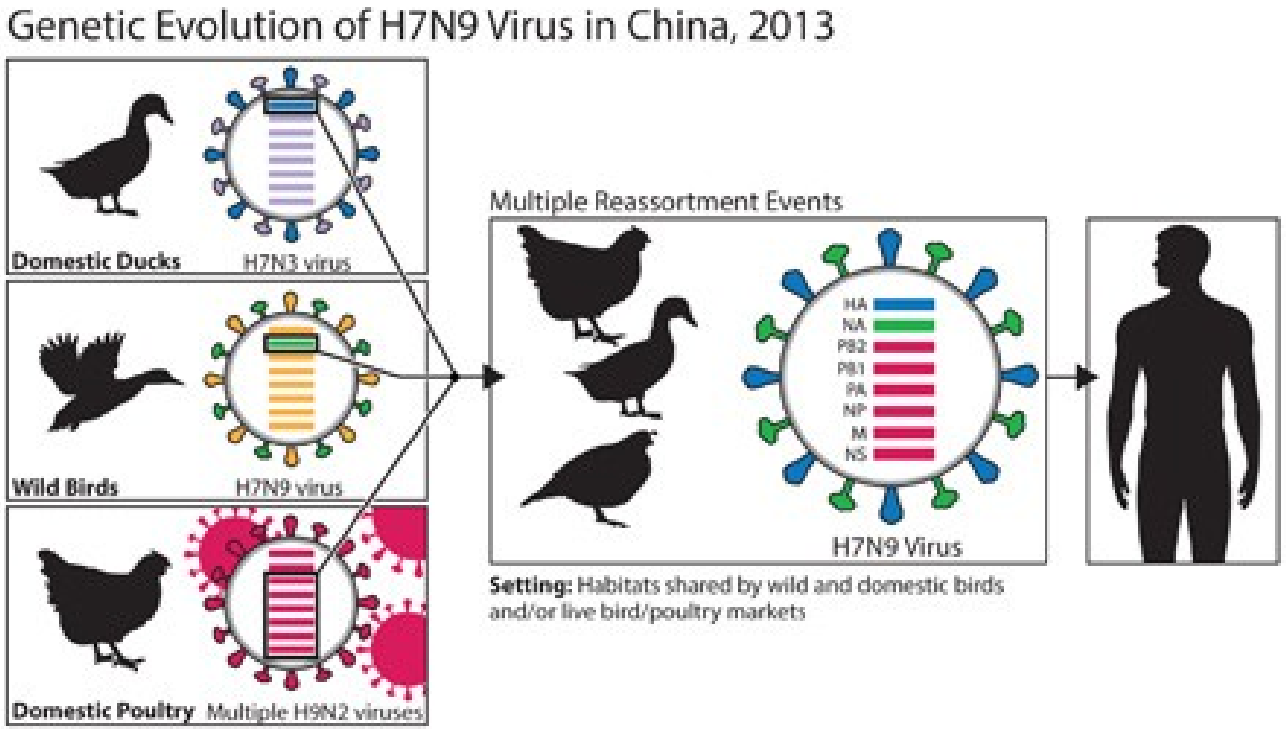
MUNI
SCI

Evolution of H1N1 (2009)



MUNI SCI

Evolution of H7N9 (2013)



The eight genes of the H7N9 virus are closely related to avian influenza viruses found in domestic ducks, wild birds and domestic poultry in Asia. The virus likely emerged from "reassortment," a process in which two or more influenza viruses co-infect a single host and exchange genes. This can result in the creation of a new influenza virus. Experts think multiple reassortment events led to the creation of the H7N9 virus. These events may have occurred in habitats shared by wild and domestic birds and/or in live bird/poultry markets, where different species of birds are bought and sold for food. As the above diagram shows, the H7N9 virus likely obtained its HA (hemagglutinin) gene from domestic ducks, its NA (neuraminidase) gene from wild birds, and its six remaining genes from multiple related H9N2 influenza viruses in domestic poultry.

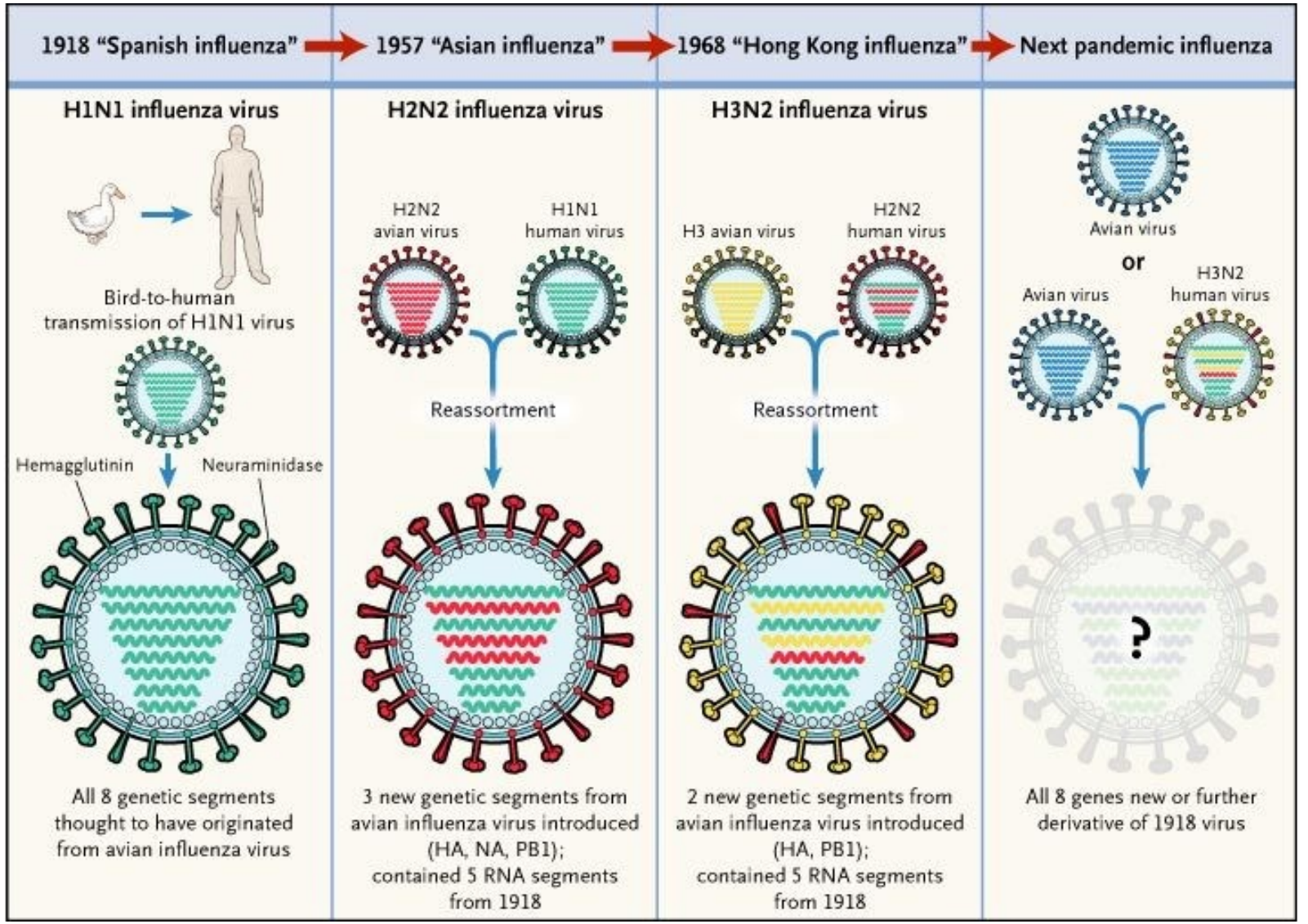
Centers for Disease Control and Prevention
National Center for Immunization and Respiratory Diseases

MUNI SCI

Precautions (safety measures): H7N9, hospital, China

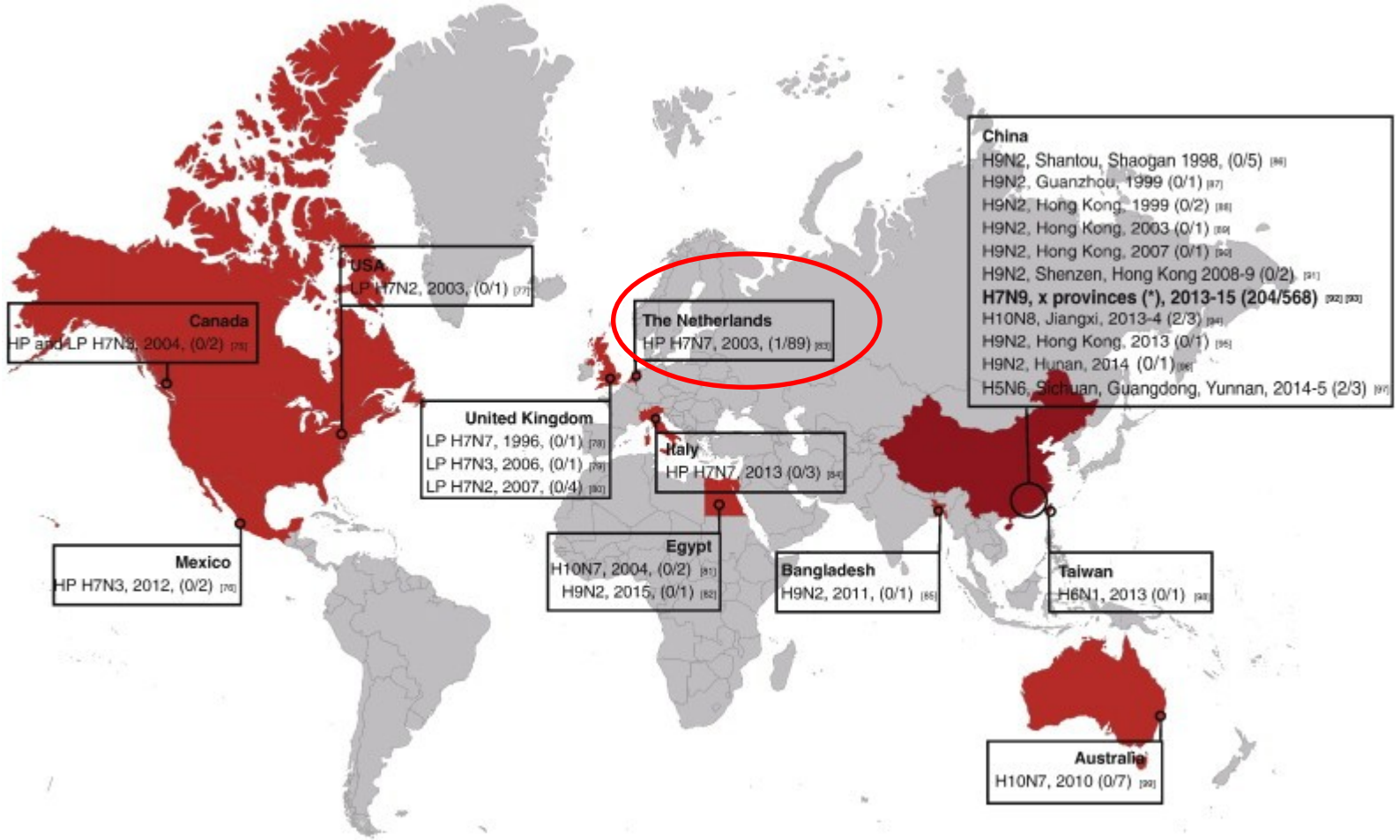
MUNI
SCI

Influenza pandemics (history)



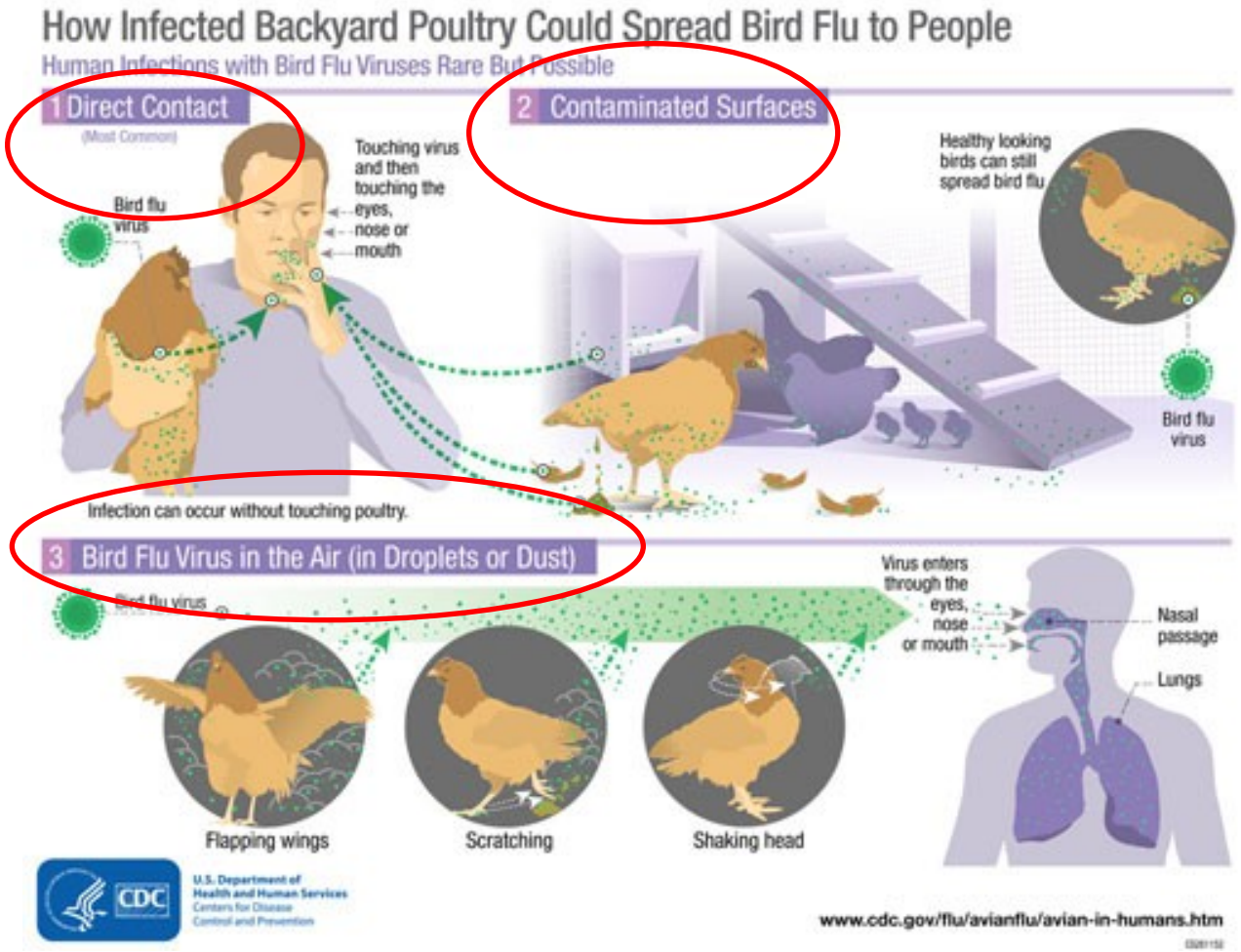
MUNI SCI

Výskyt H9N2, H7N7, H5N6



MUNI SCI

Source of infection



MUNI SCI

Preventive measures: 'culling'

MUNI
SCI

Chřipka H1N1: porovnání pandemických kmenů

1918: španělská chřipka **2009: mexická (prasečí) chřipka**

1918: 50 mil. obětí

2009: 18 tis. obětí (přes 70 zemí)

Zdroj H1N1 (1918): formalínem fixovaná plicní tkáň, oběť chřipky (Aljašský permafrost) - reverzní genetika

Společné: mladí zdraví lidé ('cytokine storm')

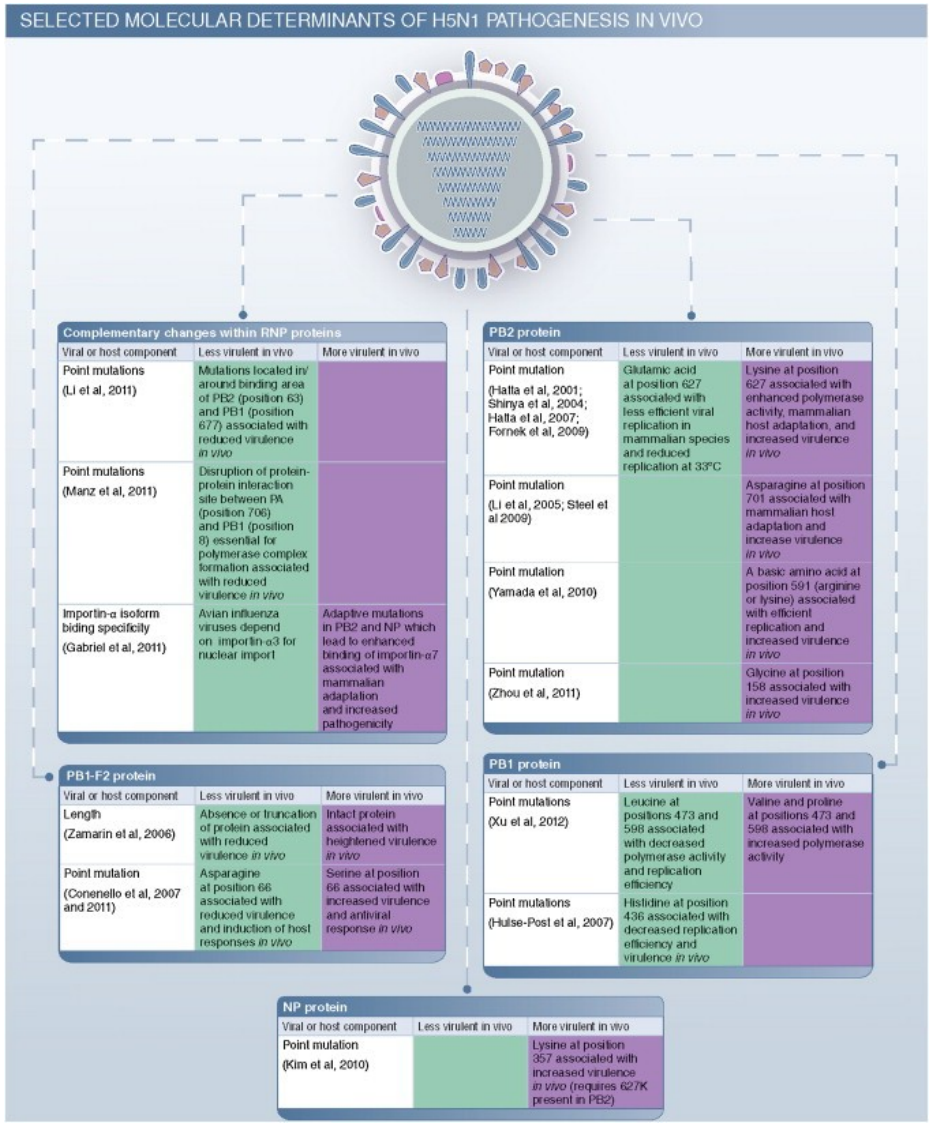
Rozdíl: H1N1 (2009) – gastrointestinální diskomfort a zvracení u 40% případů

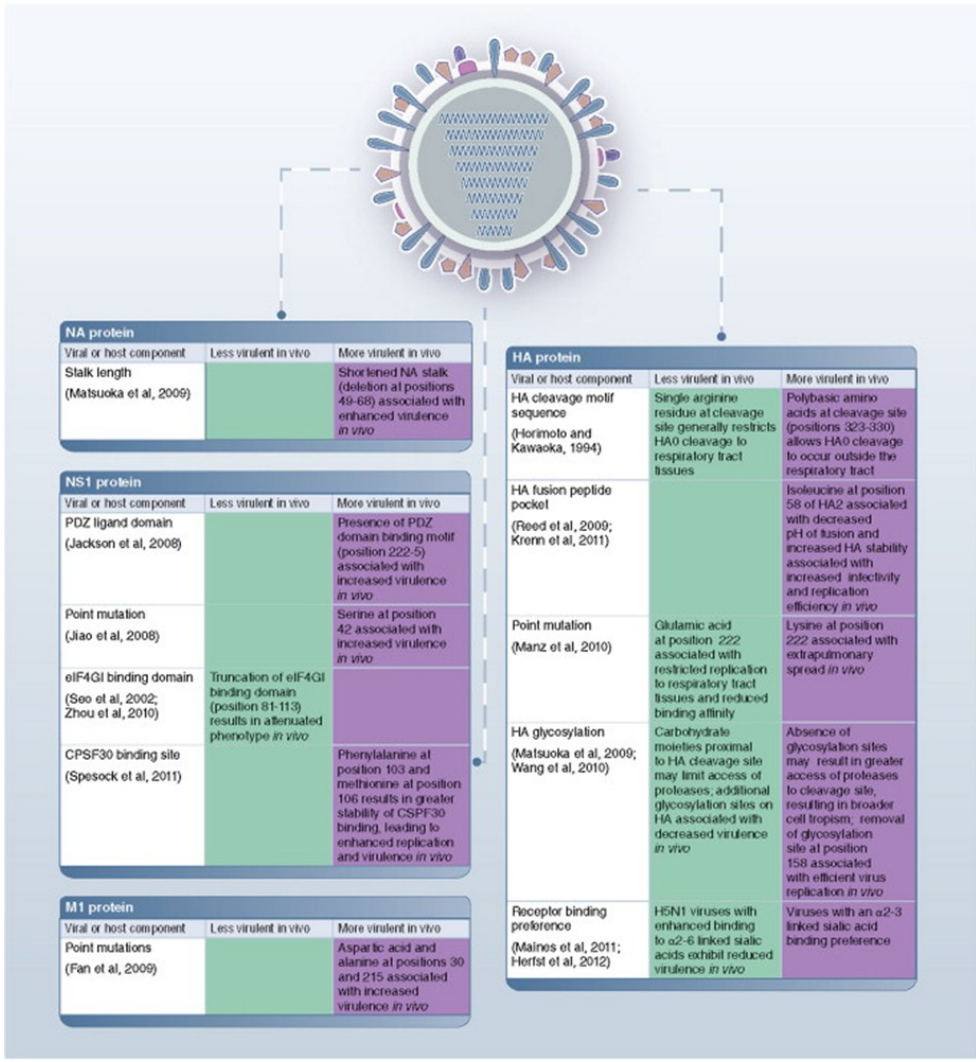
Genetický rozdíl/změny v AMK: hemaglutinin, neuraminidáza a polymeráza (PB1, PB2 proteiny)

- výrazně přispěli k významné virulenci španělské chřipky
- HA (1918) se efektivněji váže na alfa2-6-glykan receptor kys. sialové než jiné pandemické kmeny- vazebná kapacita HA k receptoru kys. sialové je klíčové z hlediska patogenity
- efektivní kooperace mezi povrchovými HA a NA
- PB1 (1918) - vyšší transkripční aktivita

MUNI SCI

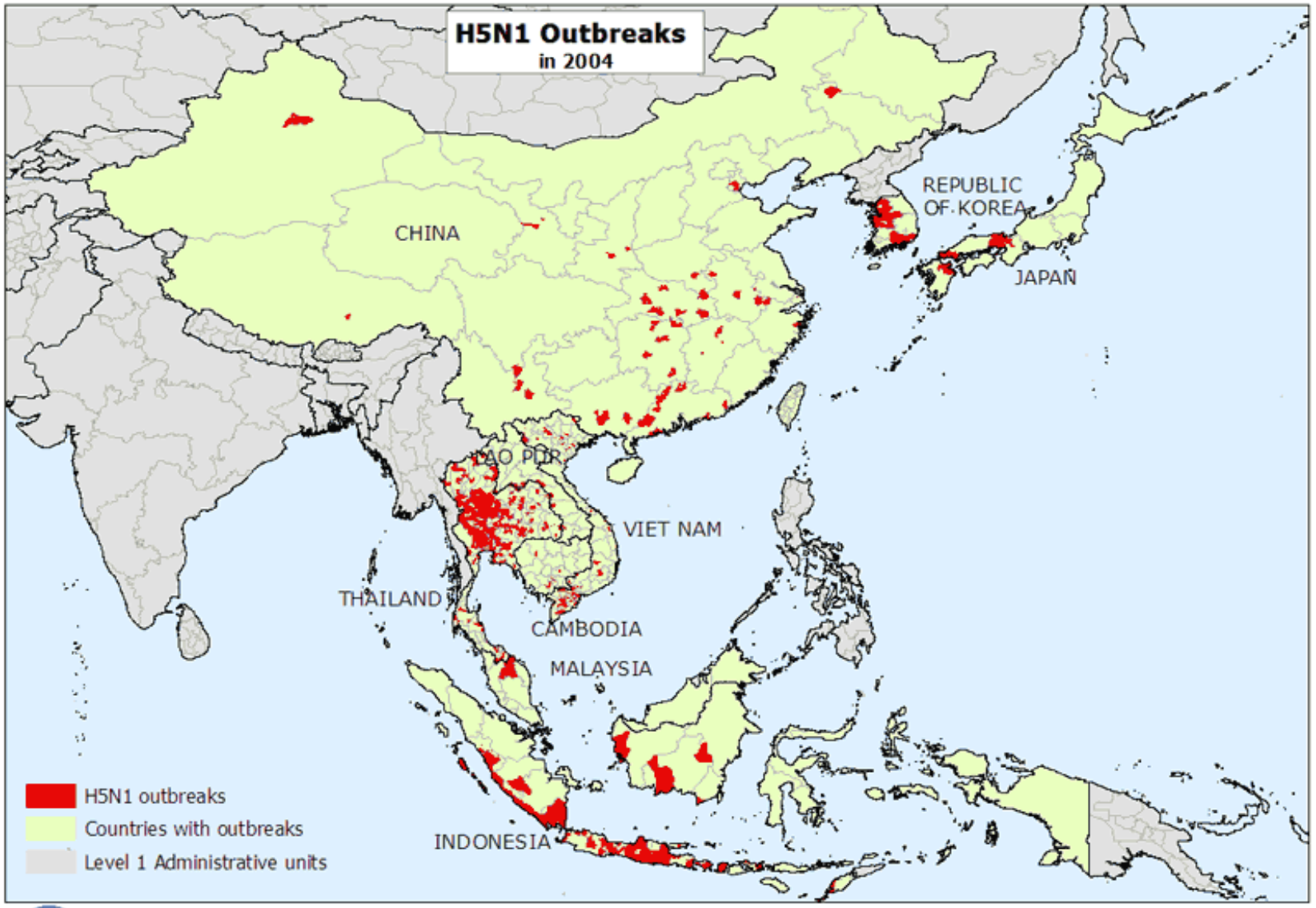
Molecular determinants of H5N1 pathogenesis *in vivo*





MUNI SCI

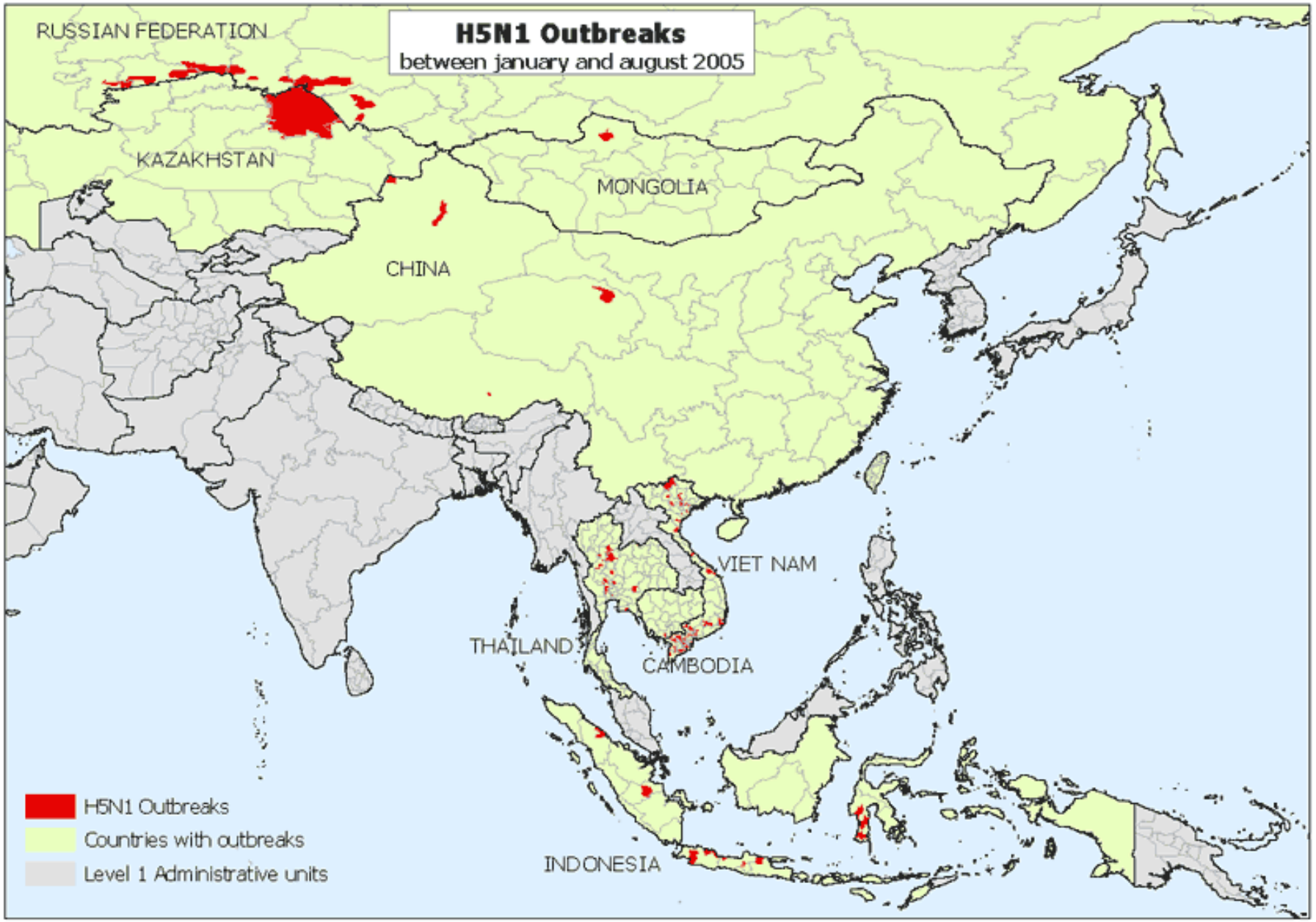
HPAI klinické projevy



This map represents the districts or provinces that experienced outbreaks of H5N1 type of Avian Influenza between January and December 2004. The original data have been collected and aggregated at the most detailed administrative level and for the units available for each country.

Data source: OIE, FAO and Government sources

MUNI SCI

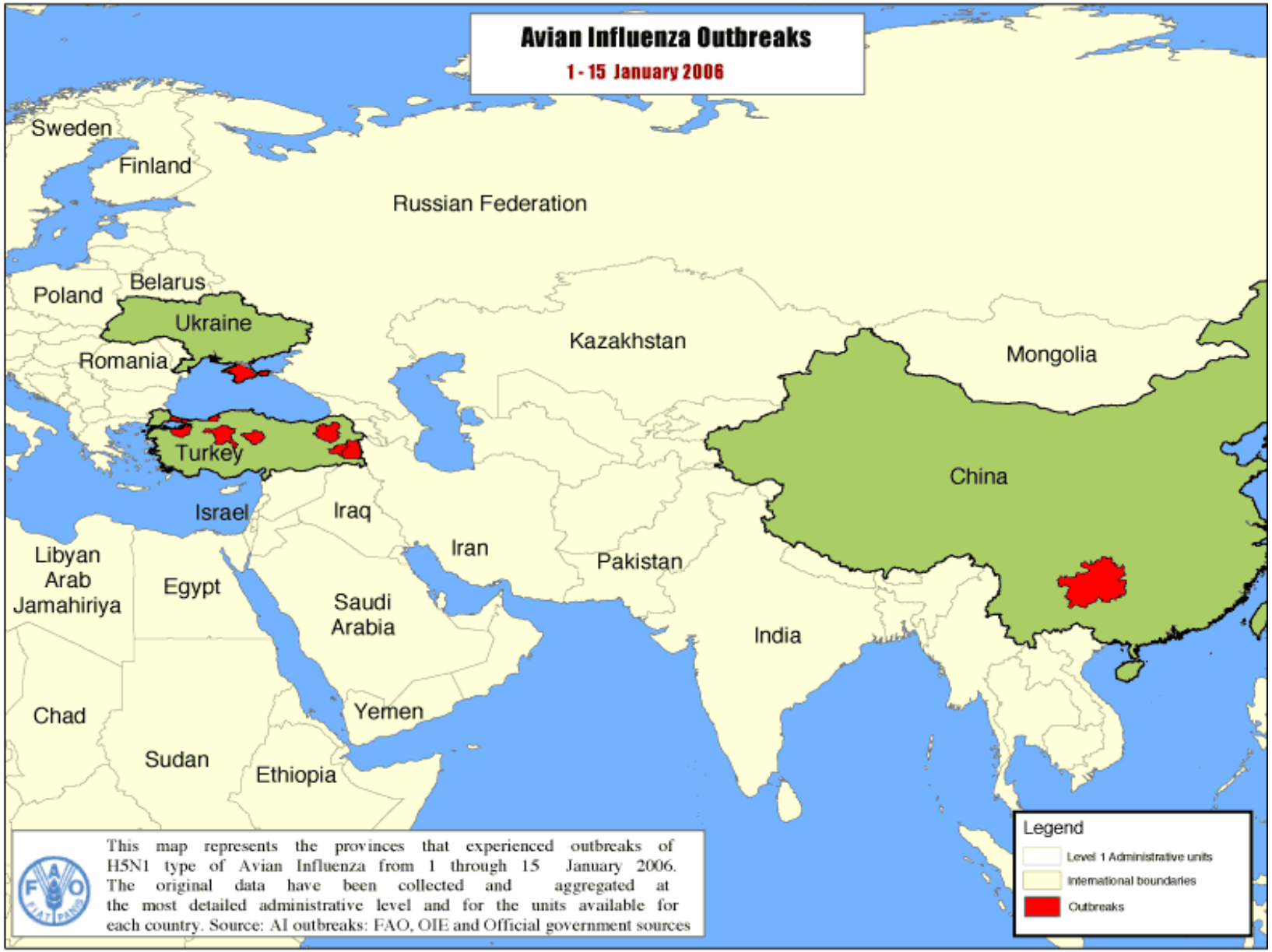


This map represents the districts or provinces that experienced outbreaks of H5N1 type of Avian Influenza since January 2005 (map updated to 31 August 2005). The original data have been collected and aggregated at the most detailed administrative level and for the units available for each country.

Data source: OIE, FAO and Government sources

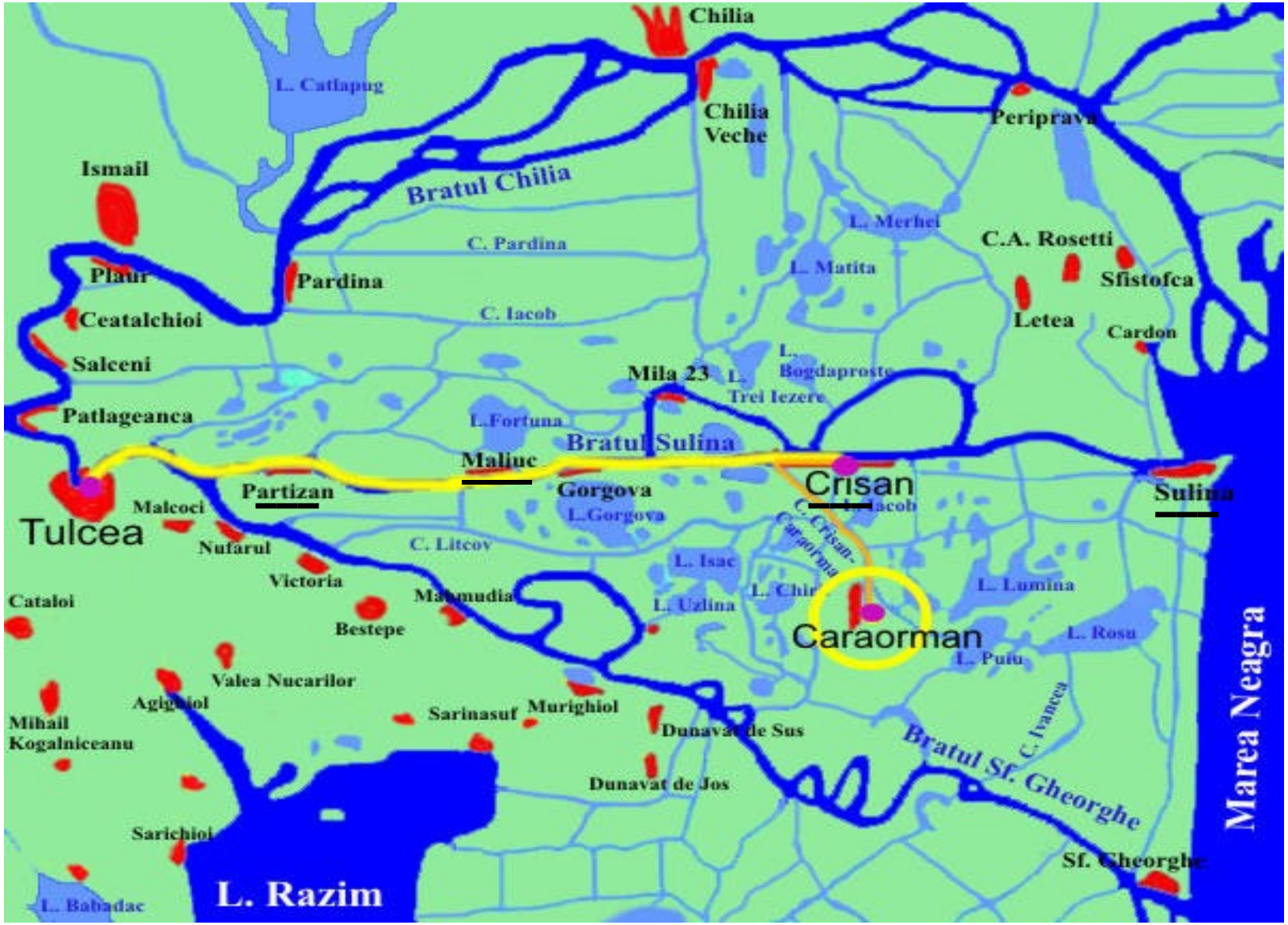
MUNI SCI

HPAI, January 2006



MUNI SCI

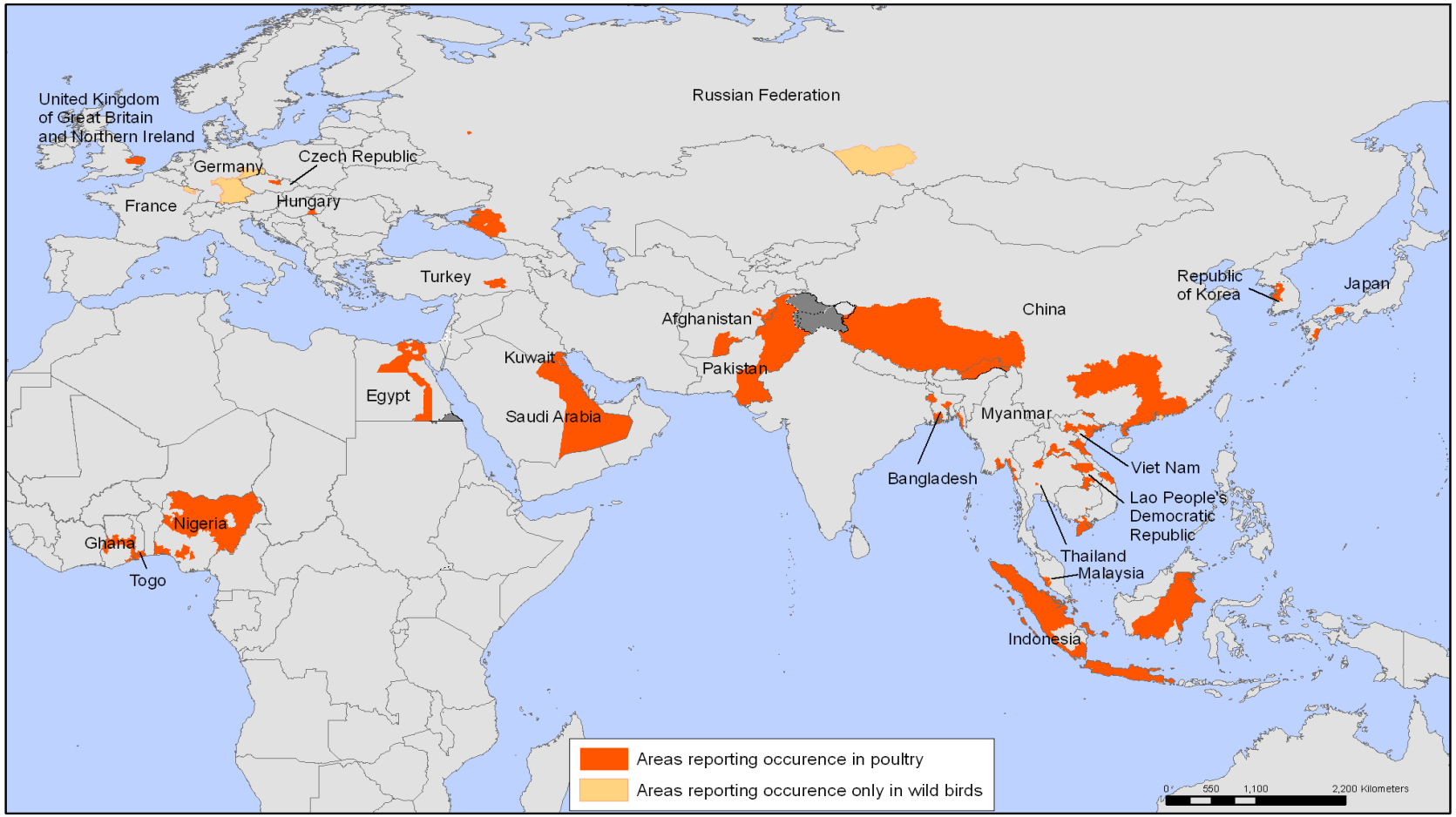
HPAI v Dunajské deltě, říjen 2005



MUNI SCI

H5N1, leden až červen 2007

Areas reporting confirmed occurrence of H5N1 avian influenza in poultry and wild birds between January and June 2007



World Health Organization

© WHO 2007. All rights reserved

The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Organisation for Animal Health (OIE) and national governments

Map Production: Public Health Mapping and GIS
Communicable Diseases (CDS) World Health Organization

MUNI SCI

První případ HPAI H5N1 v Česku: labuť v Hluboké n.Vlt., 27. březen 2006

Summary of the H5N1 spread chronology (as of 31 January 2006)

- Since 1996: HPAI H5N1 virus circulates in SE. Asia
- Since late 2003: circulation greatly activated in that area
- April-May 2005: Qinghai + Xinjiang provinces, N.China
- July 2005: Novosibirsk region, Asian Russia
- July to August 2005: Kazakhstan, Tibet, Mongolia
- August 2005: Altai, Kurgan, Omsk, Tyumen regions, Asian Russia, and Chelyabinsk region in southern Ural (at the limits of Europe)
- October 2005: Turkey, Romania, Croatia, European Russia, Crimea
- November 2005: Kuwait
- January 2006: Cyprus, Iraq, Saudi Arabia

MUNI SCI

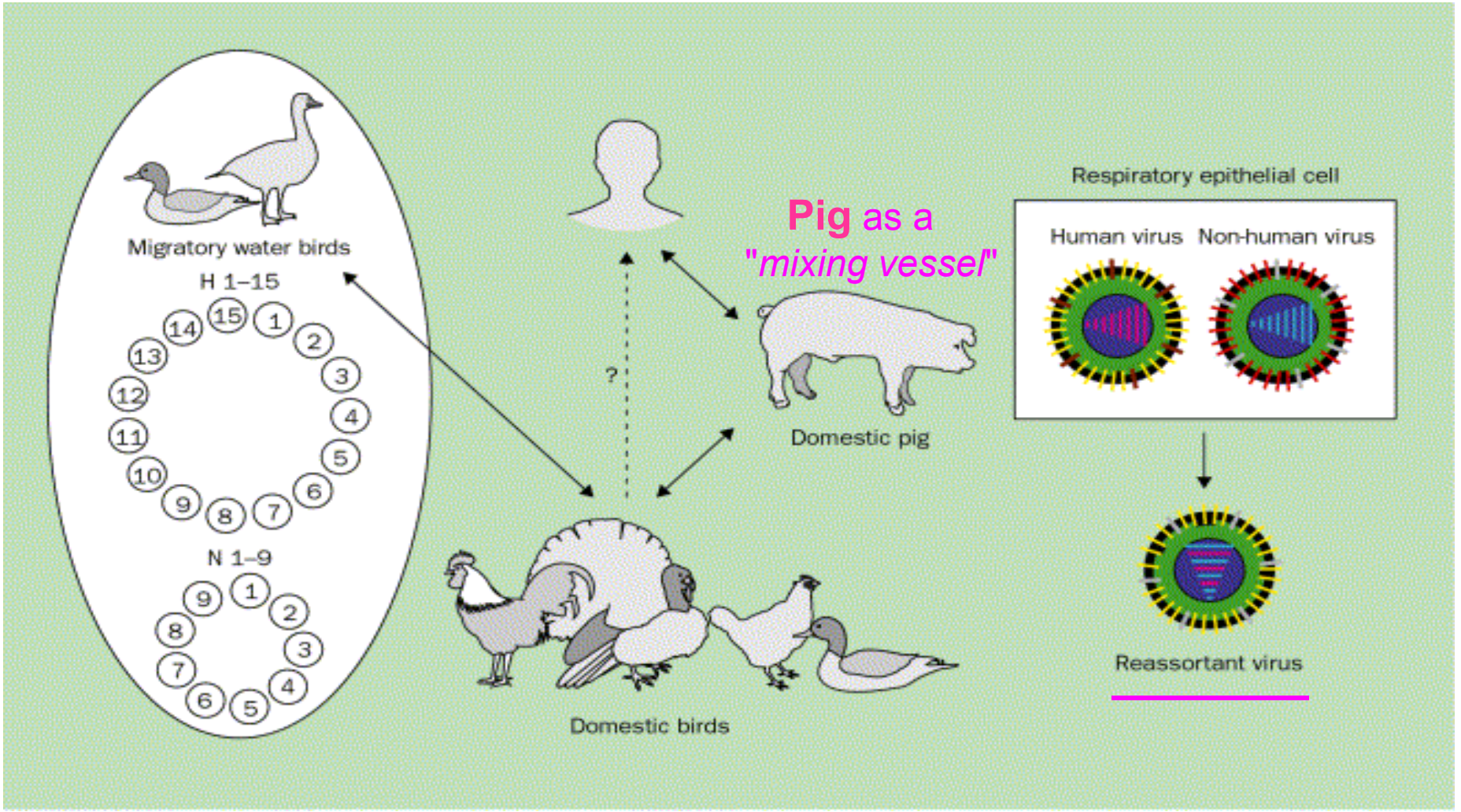
HPAI risk for humans: live poultry markets

Long Bien Market, Hanoi, Vietnam 2002

T. Uyeki (CDC)

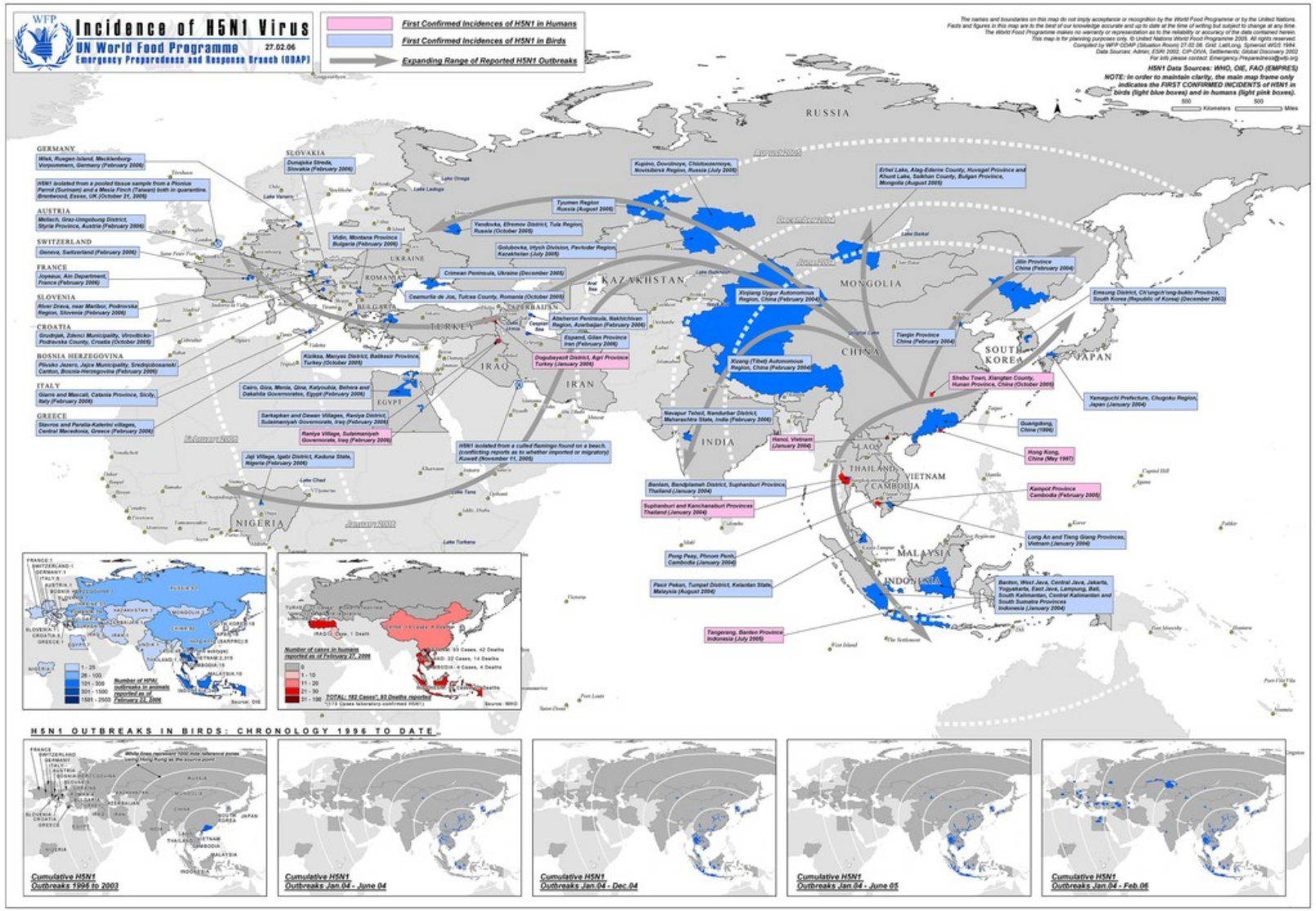
Origin of pandemic influenza

(Nicholson et al. 2003)



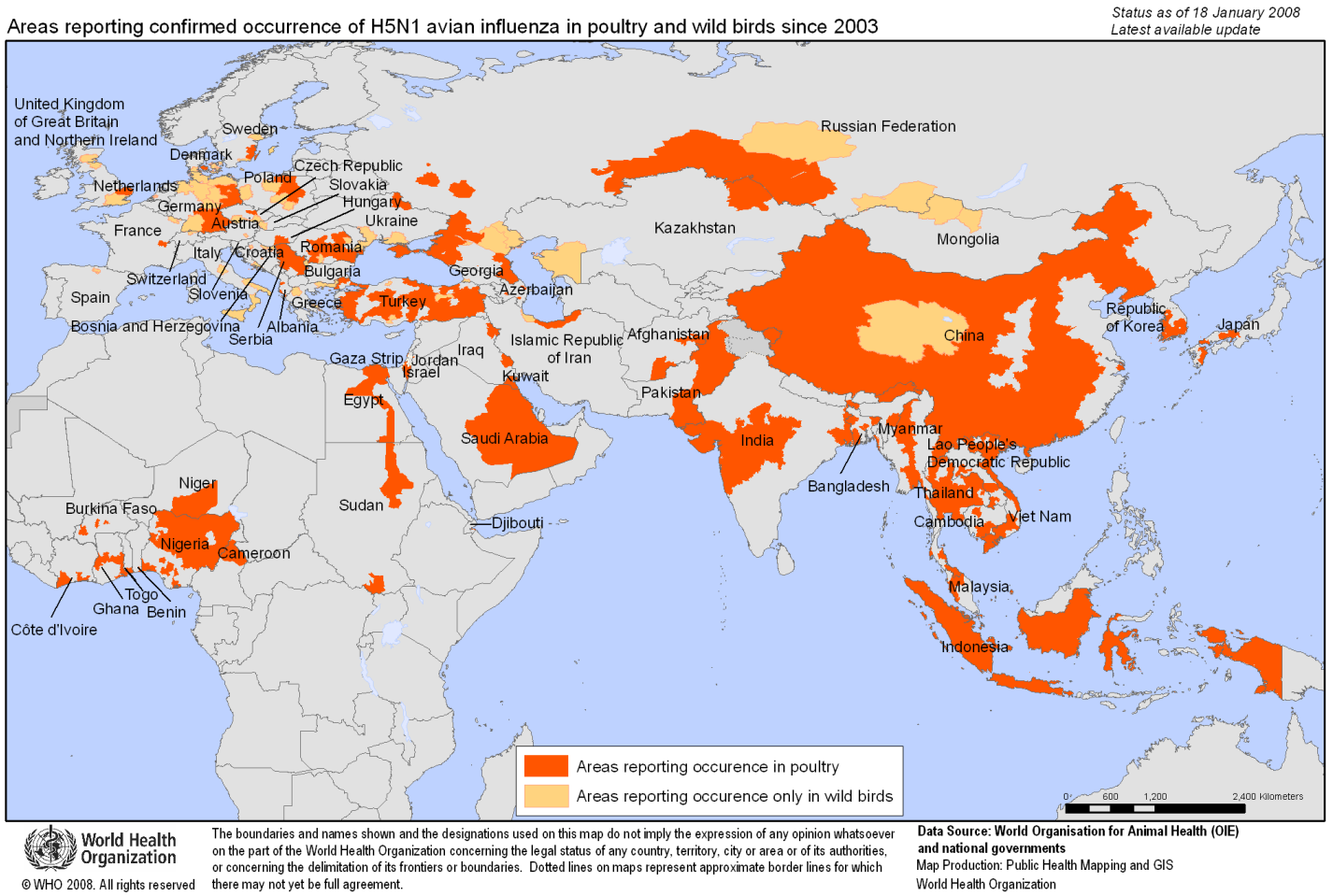
MUNI
SCI

Worldwide circulation of H5N1



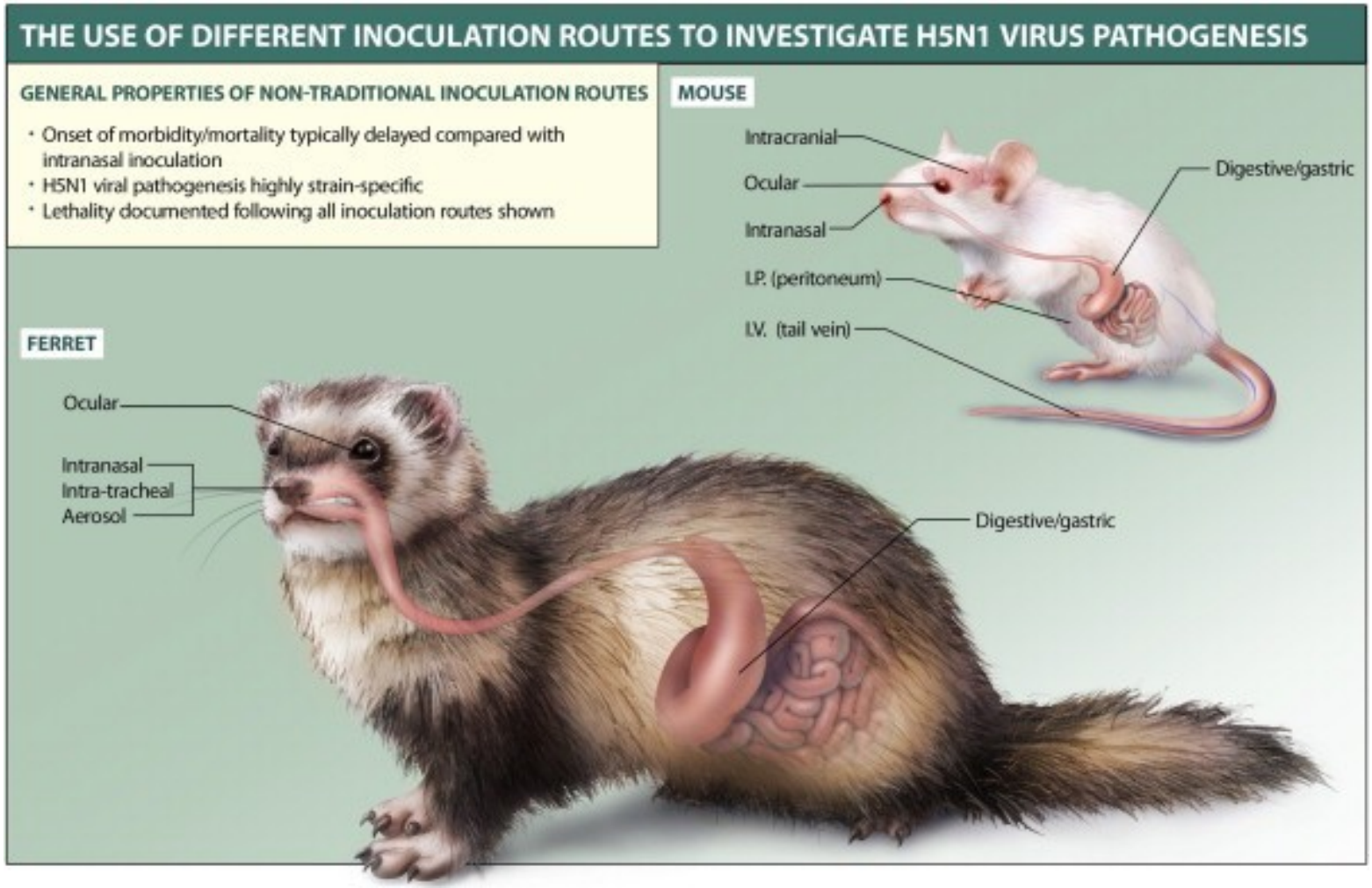
MUNI SCI

Cirkulace H5N1



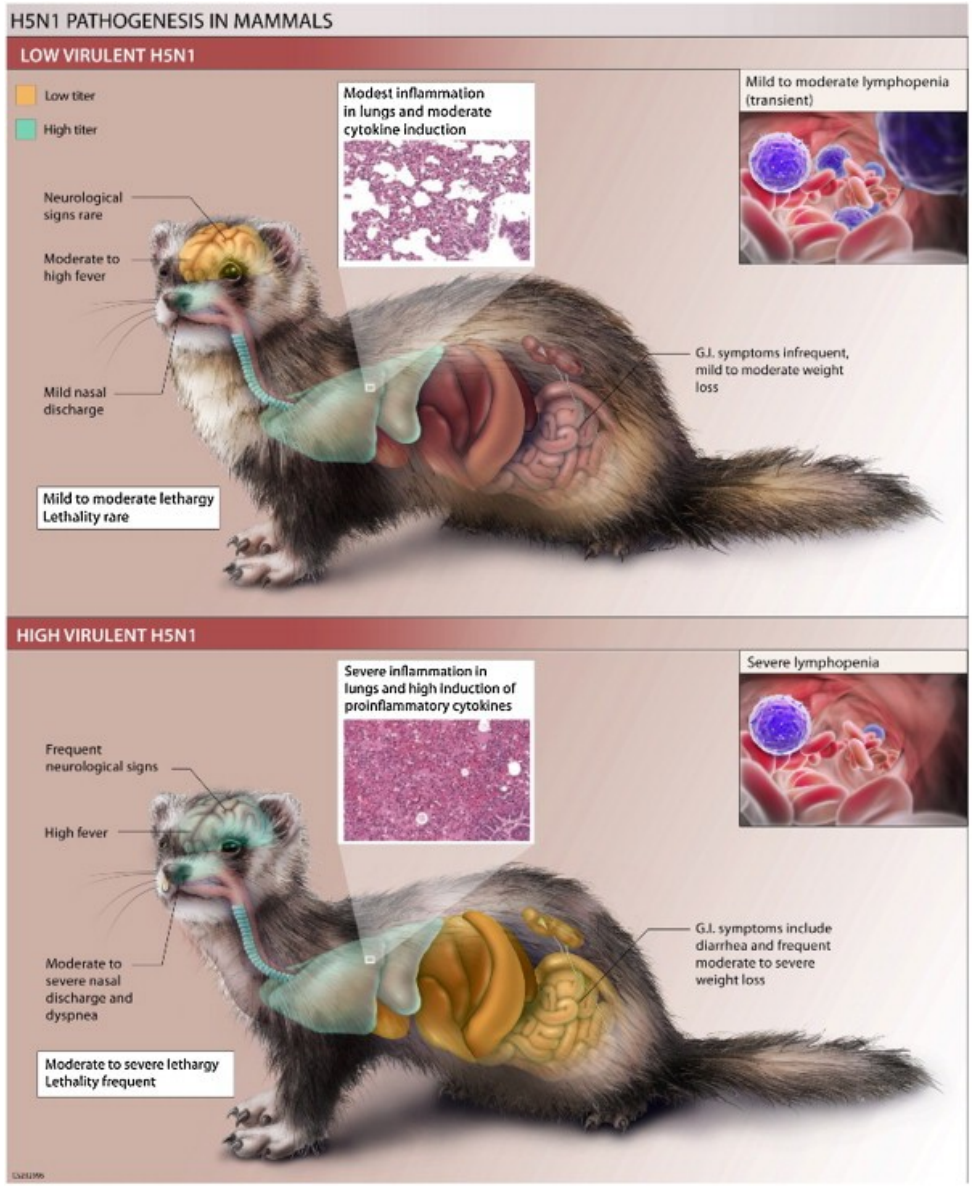
MUNI SCI

Animal model for experimental infection of influenza viruses



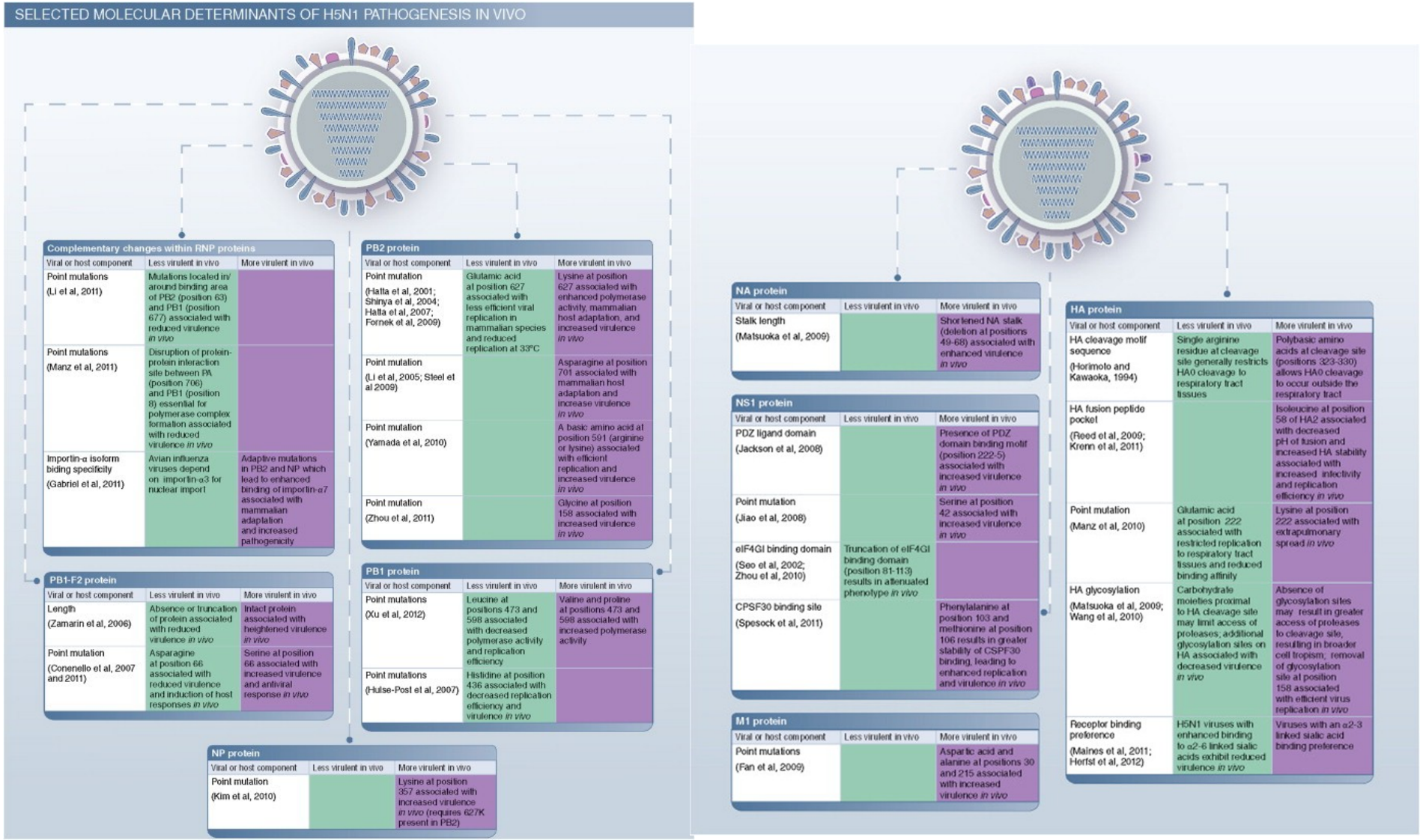
MUNI SCI

H5N1 in experimental model



MUNI SCI

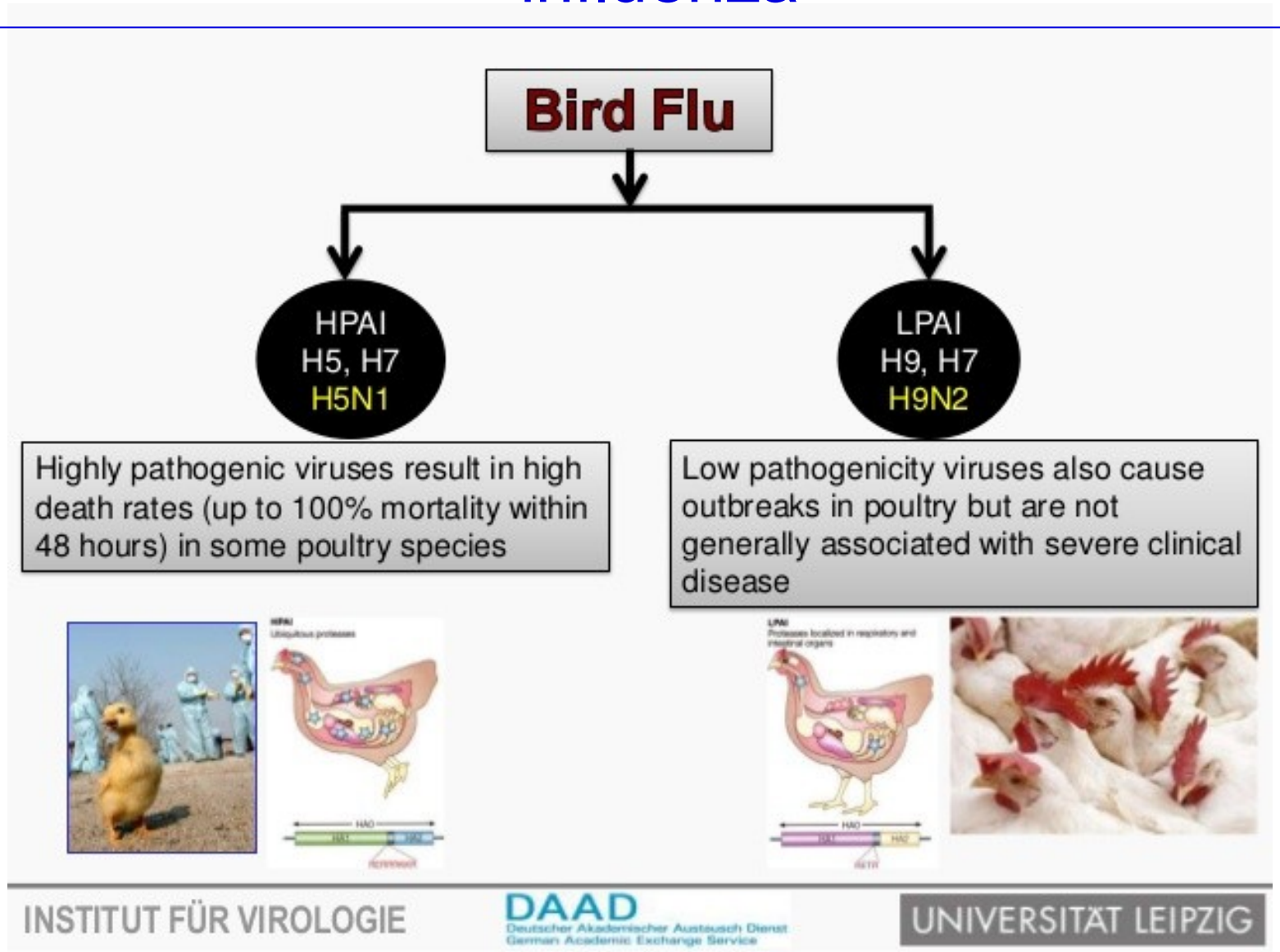
Molecular determinants of H5N1 pathogenesis *in vivo*



Live bird (poultry) markets

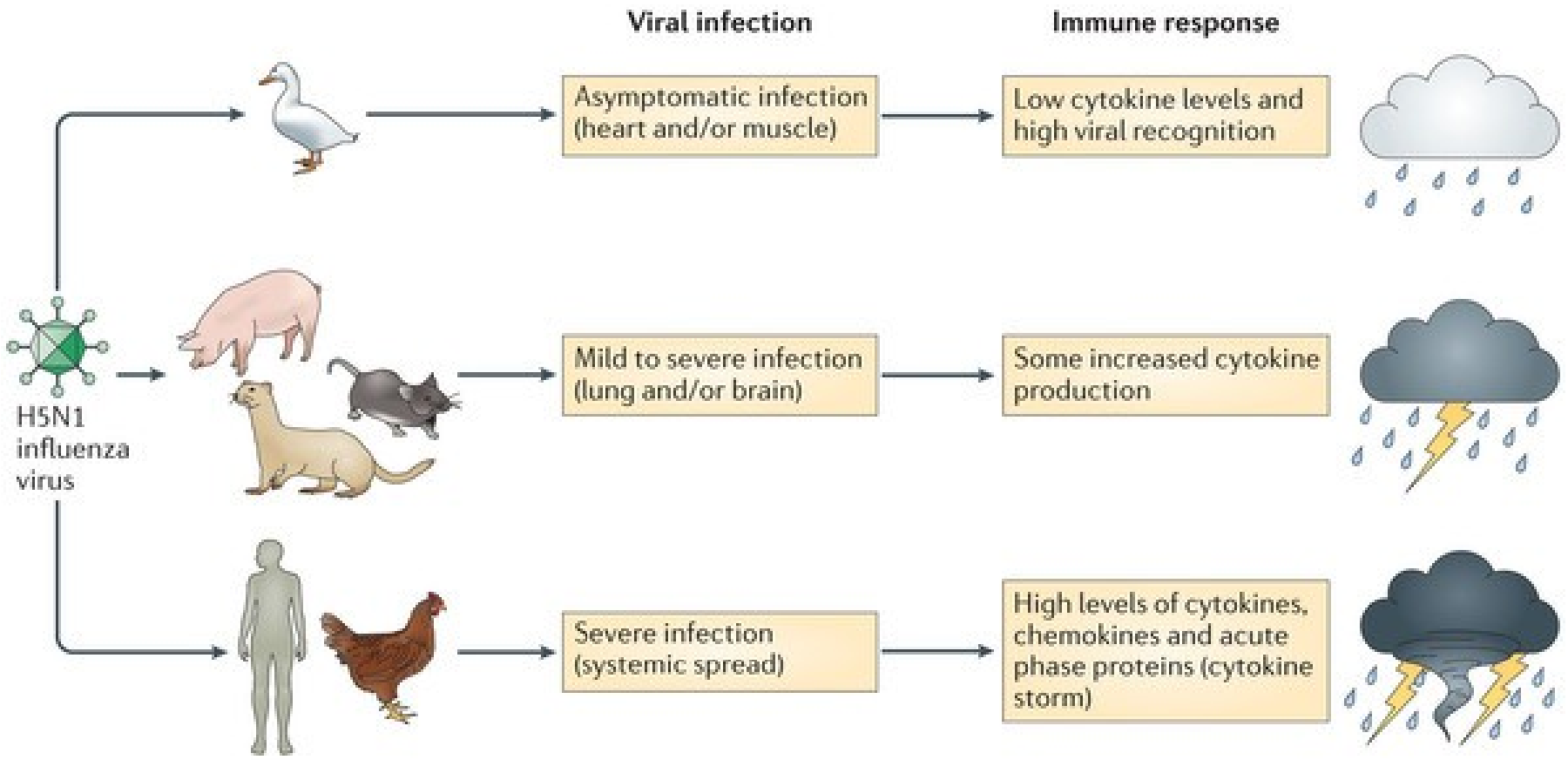
MUNI
SCI

High pathogenic and low pathogenic bird influenza



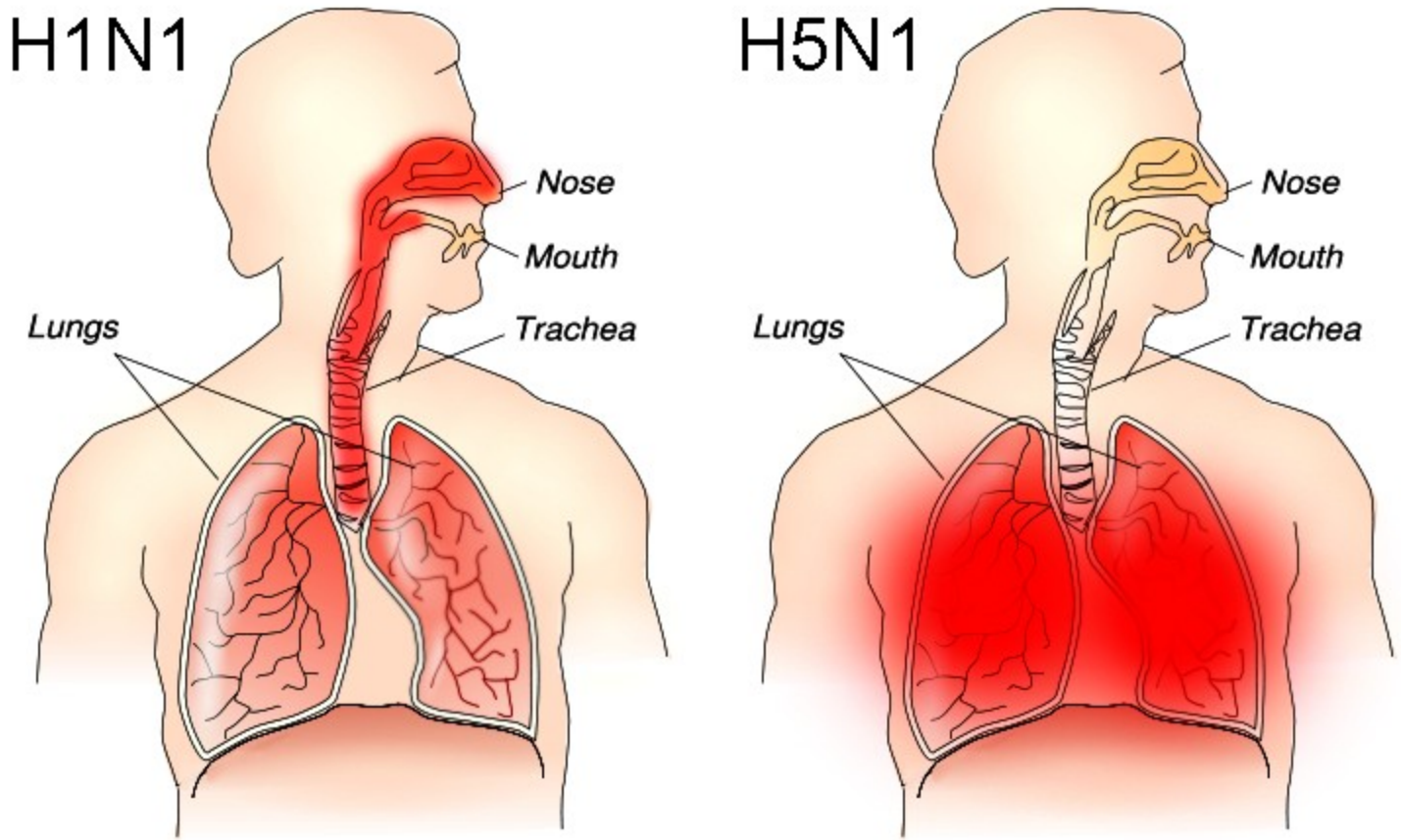
MUNI SCI

Response of immune system to H5N1 infection



Nature Reviews | Immunology

MUNI SCI

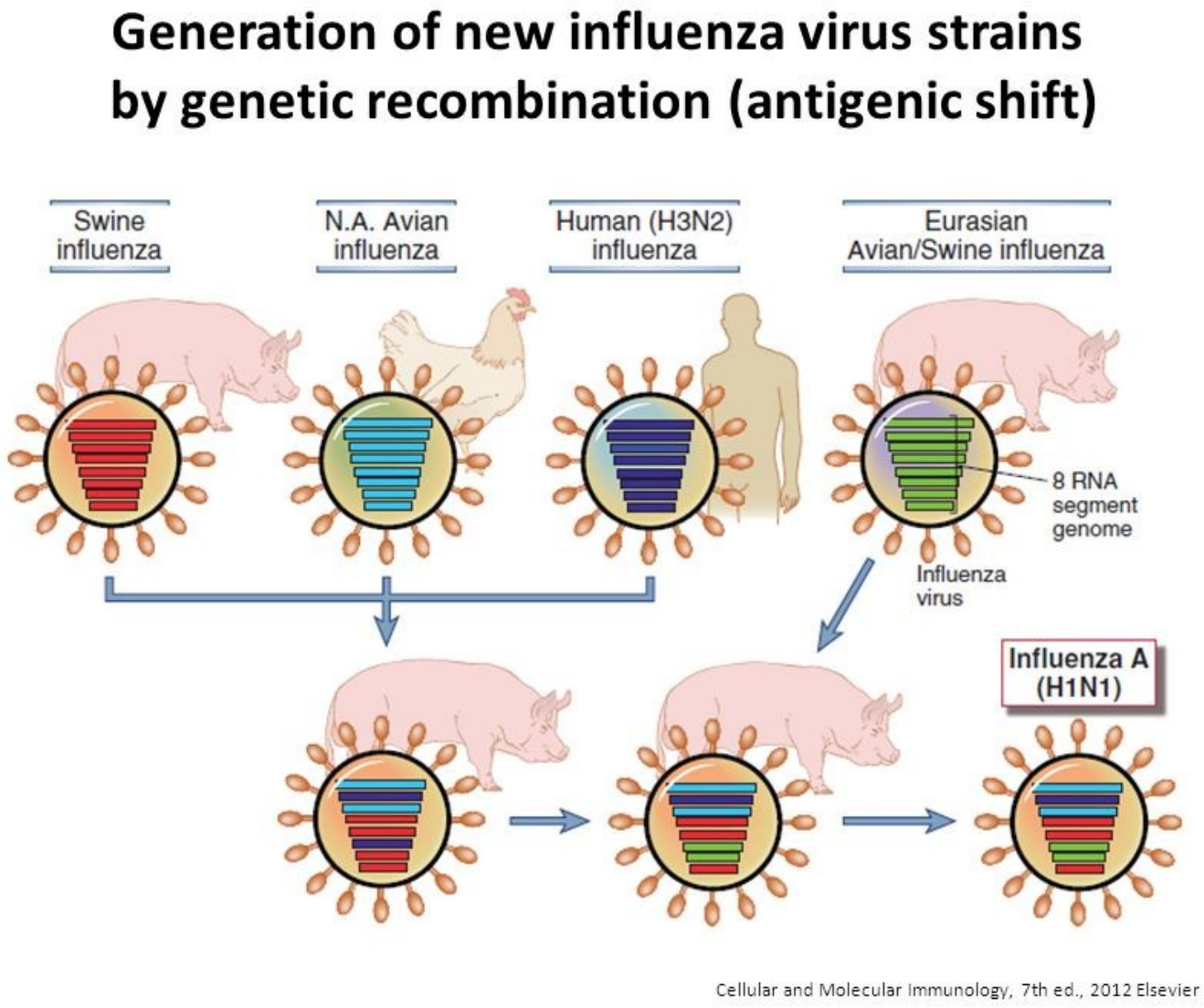


Easily spread
Rarely fatal

Spreads slowly
Often fatal

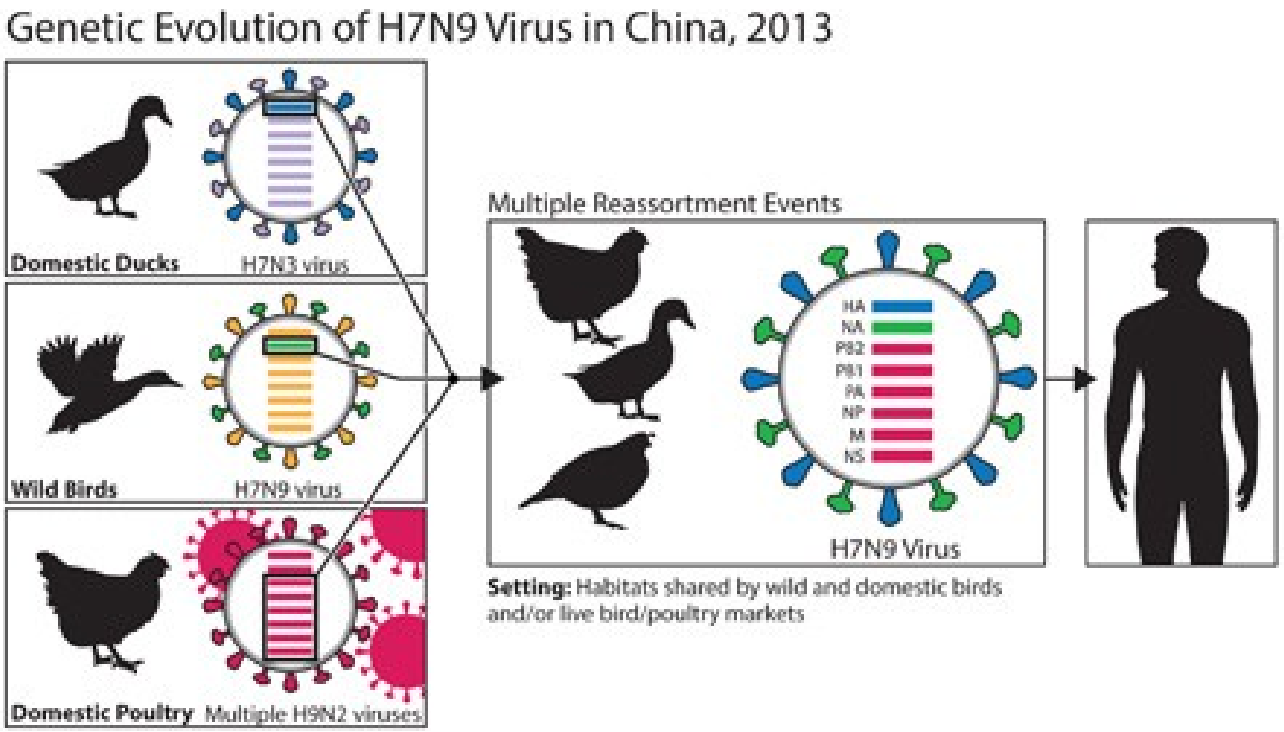
MUNI
SCI

Evolution of H1N1 (2009)



MUNI SCI

Evolution of H7N9 (2013)

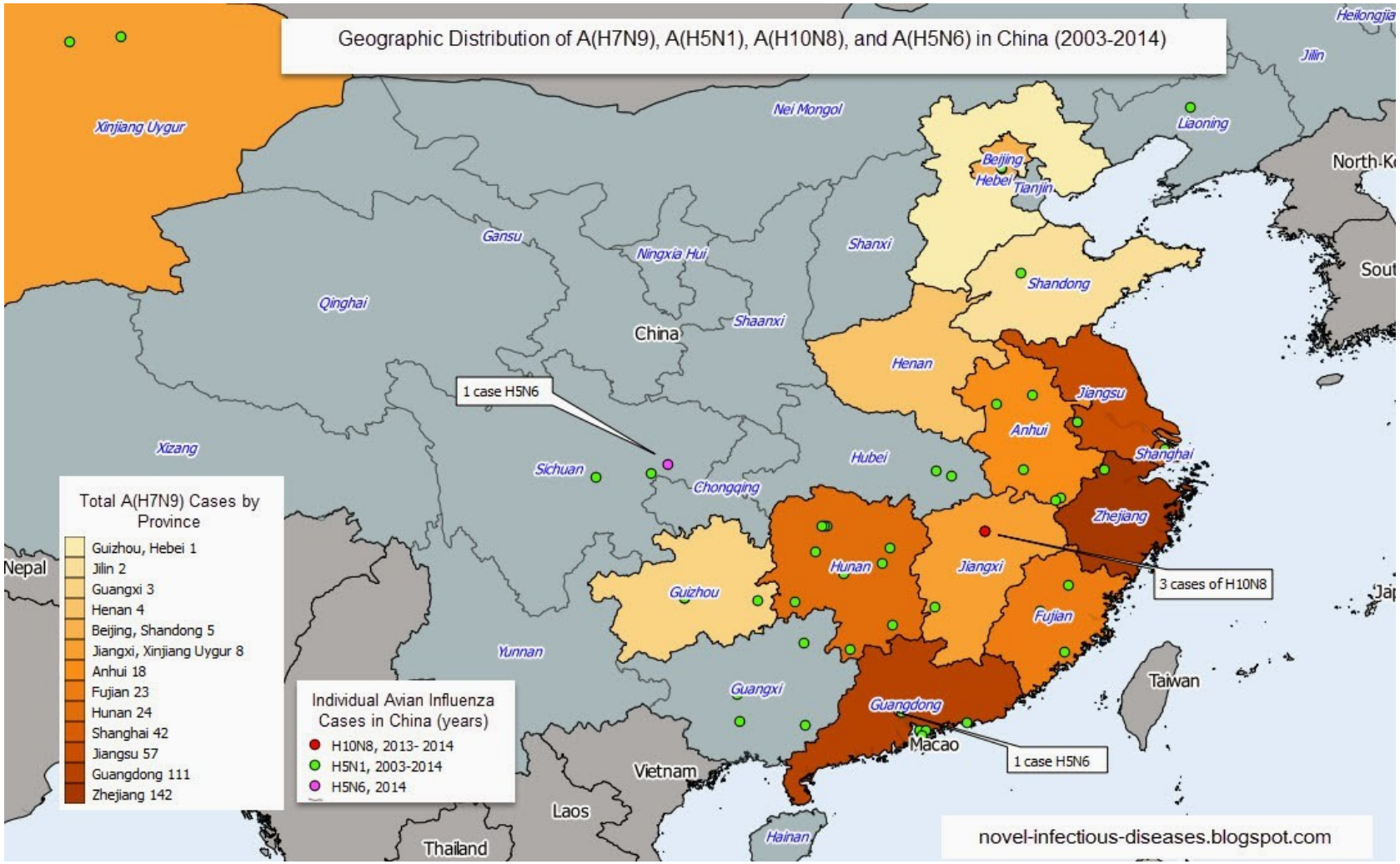


The eight genes of the H7N9 virus are closely related to avian influenza viruses found in domestic ducks, wild birds and domestic poultry in Asia. The virus likely emerged from "reassortment," a process in which two or more influenza viruses co-infect a single host and exchange genes. This can result in the creation of a new influenza virus. Experts think multiple reassortment events led to the creation of the H7N9 virus. These events may have occurred in habitats shared by wild and domestic birds and/or in live bird/poultry markets, where different species of birds are bought and sold for food. As the above diagram shows, the H7N9 virus likely obtained its HA (hemagglutinin) gene from domestic ducks, its NA (neuraminidase) gene from wild birds, and its six remaining genes from multiple related H9N2 influenza viruses in domestic poultry.

Centers for Disease Control and Prevention
National Center for Immunization and Respiratory Diseases

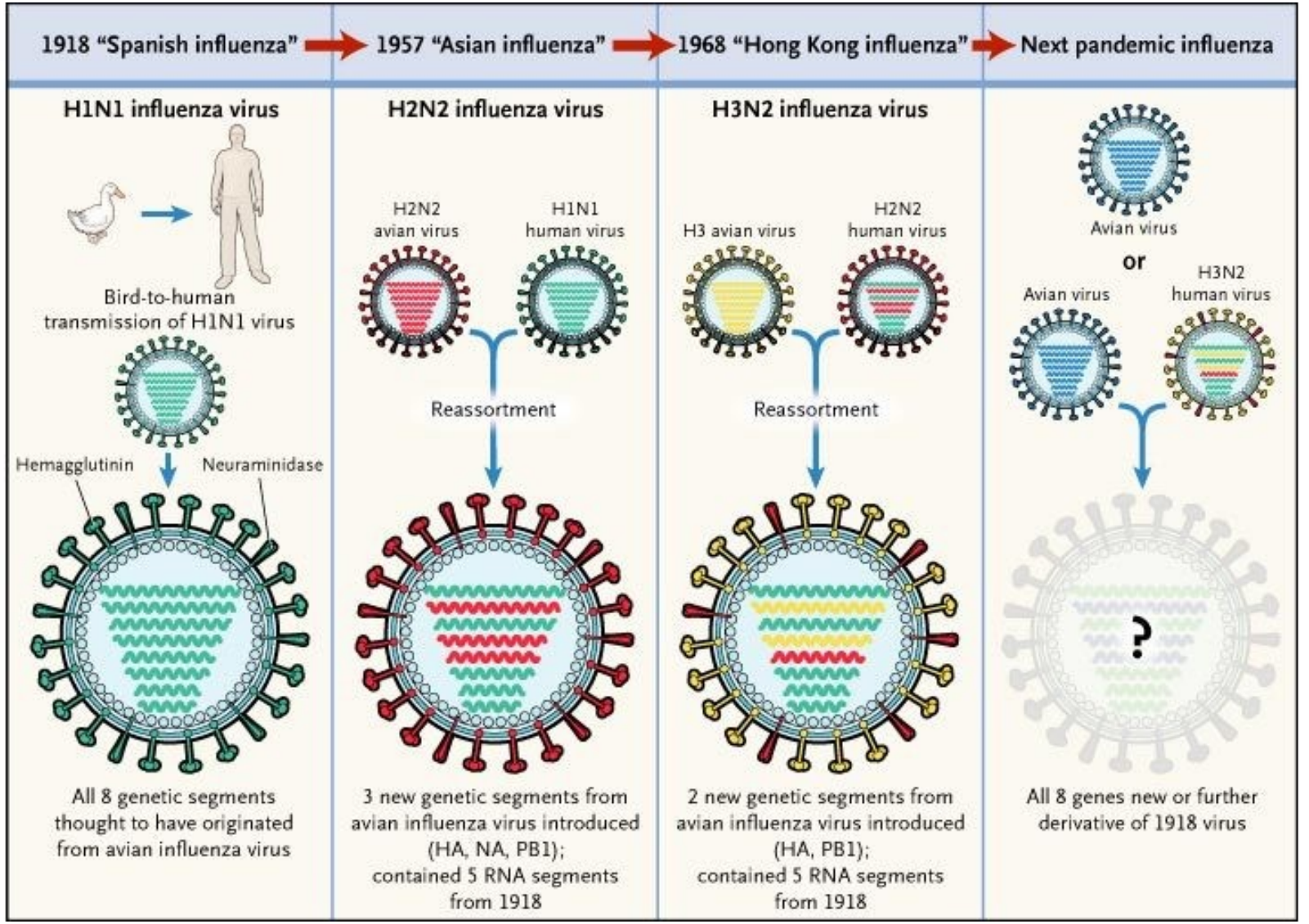
MUNI SCI

Geographic localization of H7N9, H5N1, H10N8, H5N6



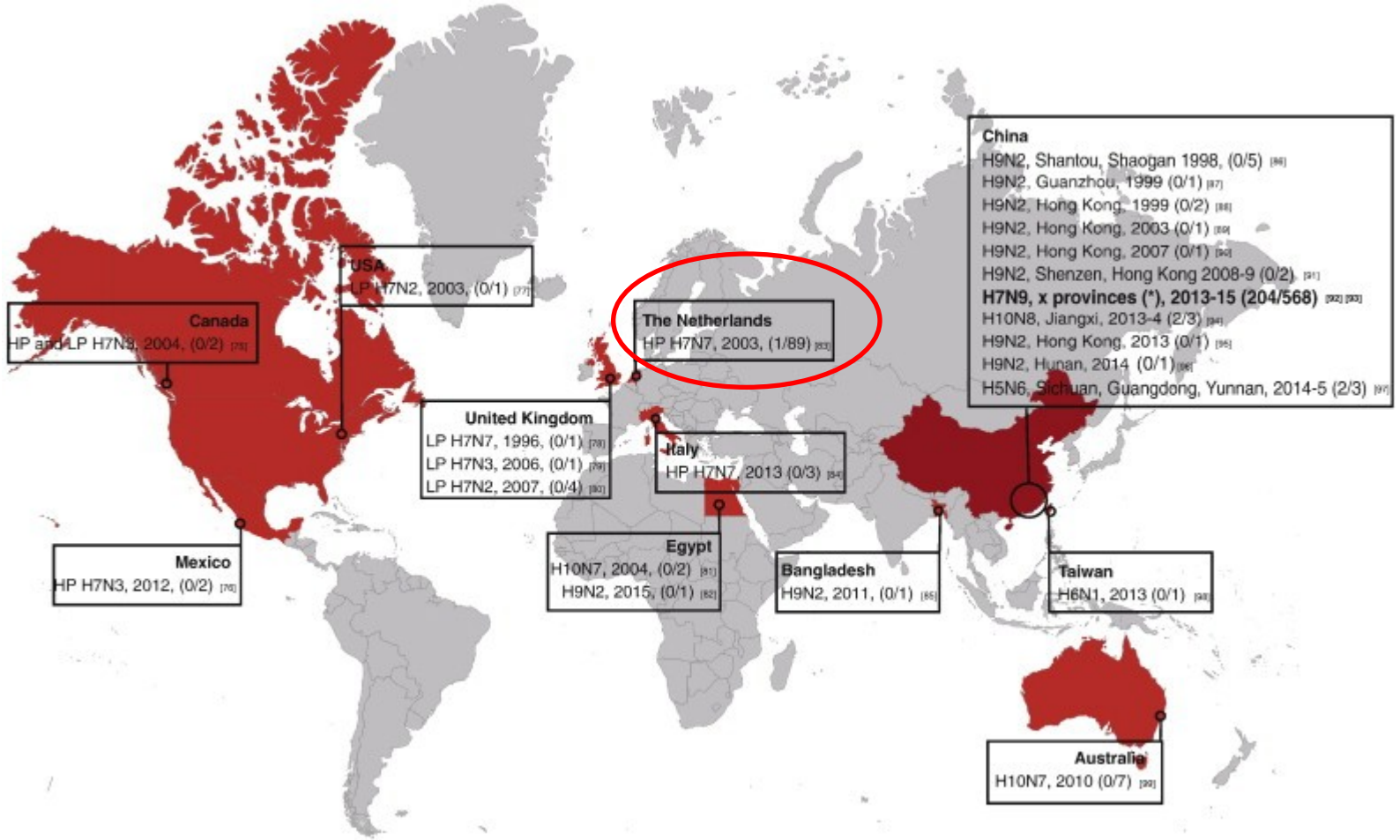
MUNI SCI

Influenza pandemics



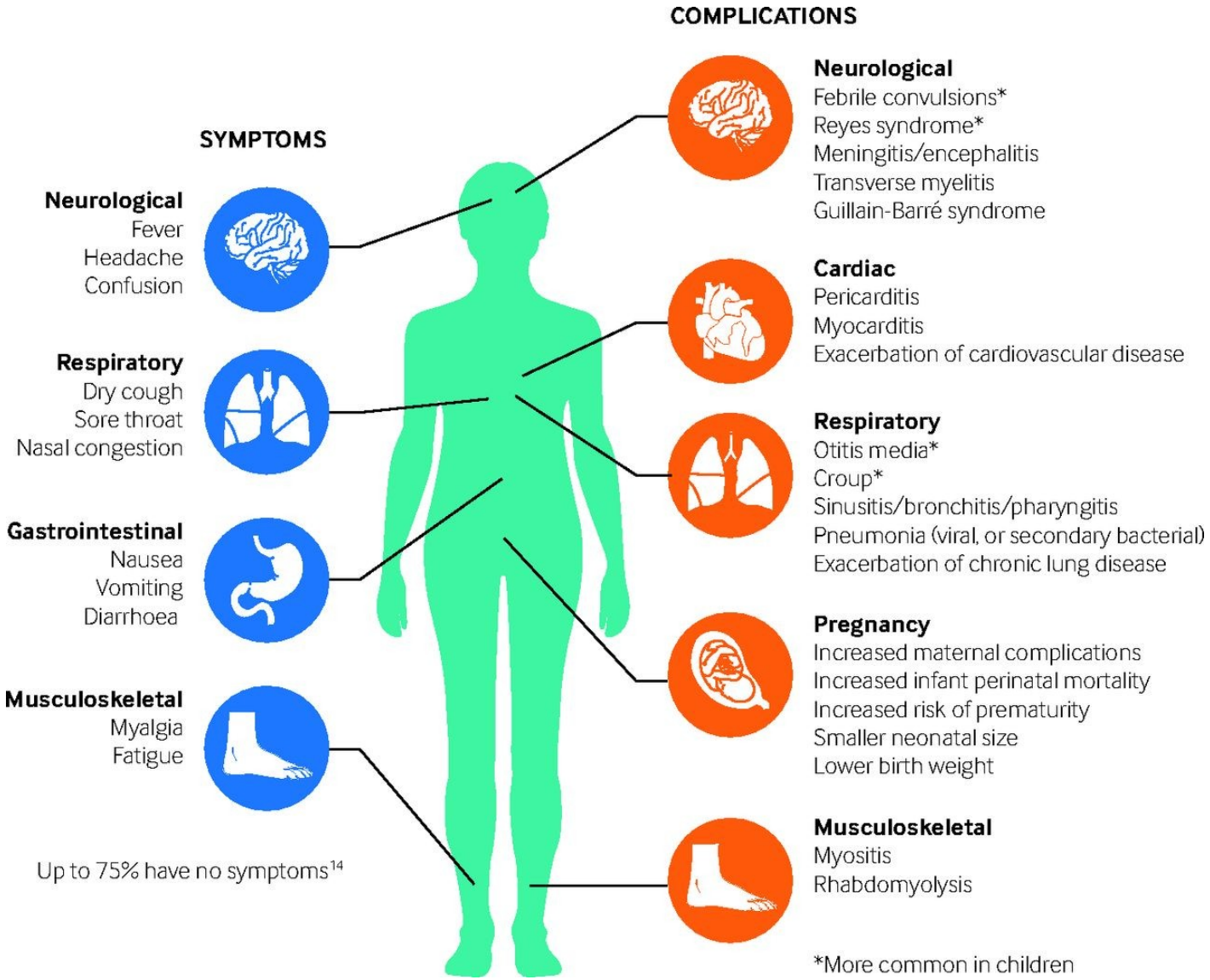
MUNI SCI

Výskyt H9N2, H7N7, H5N6

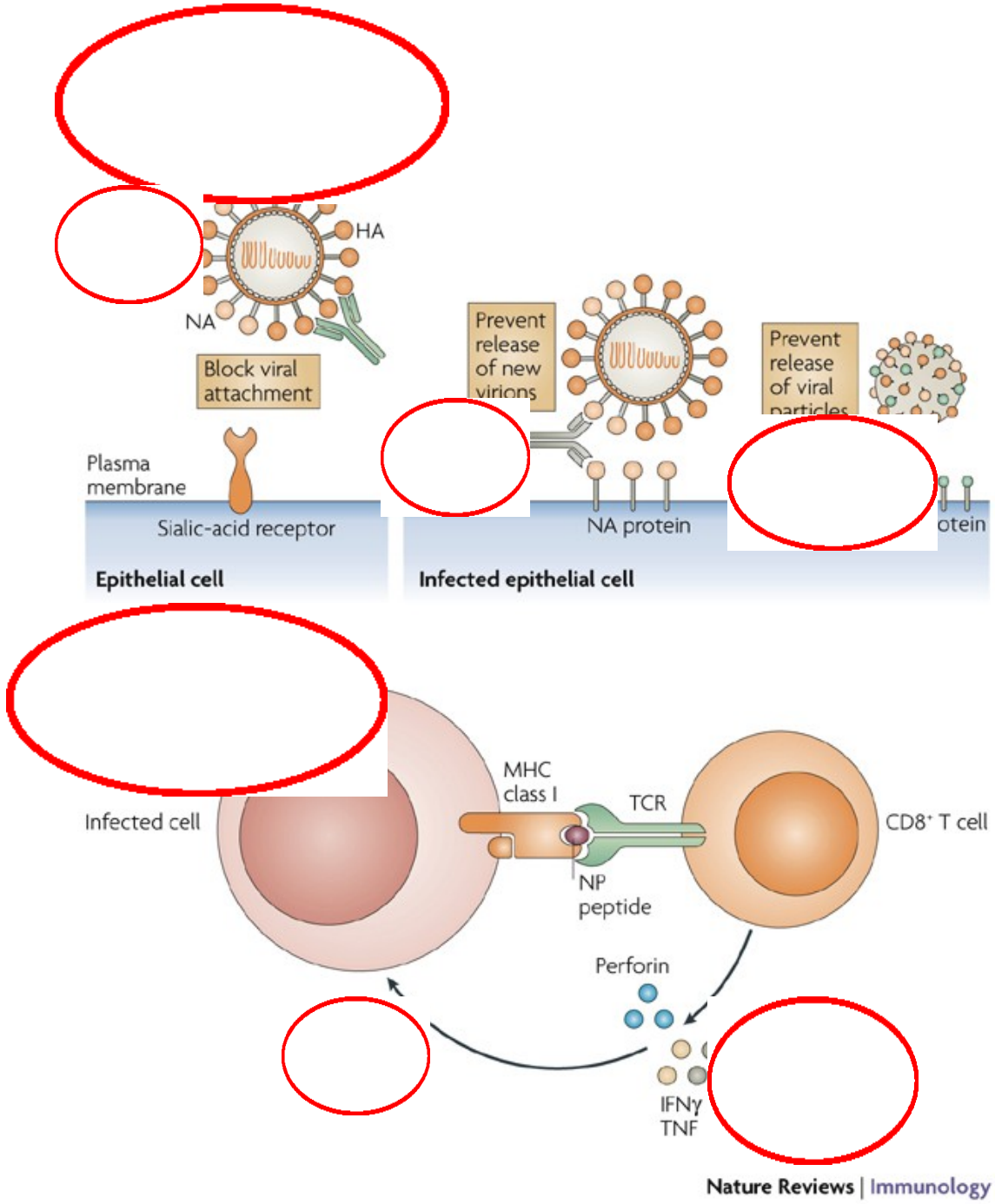


MUNI SCI

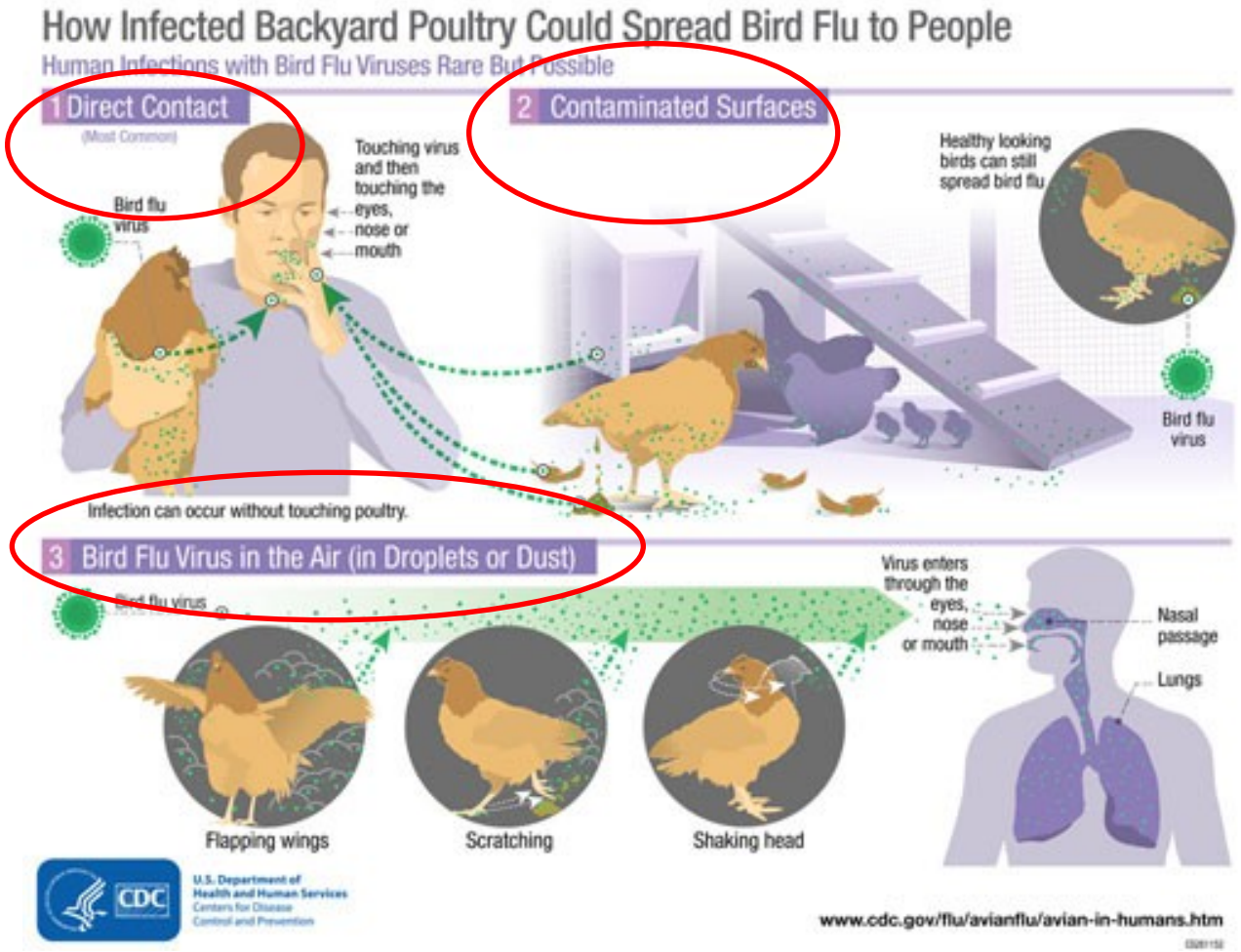
Main symptoms and complications of flue



MUNI SCI

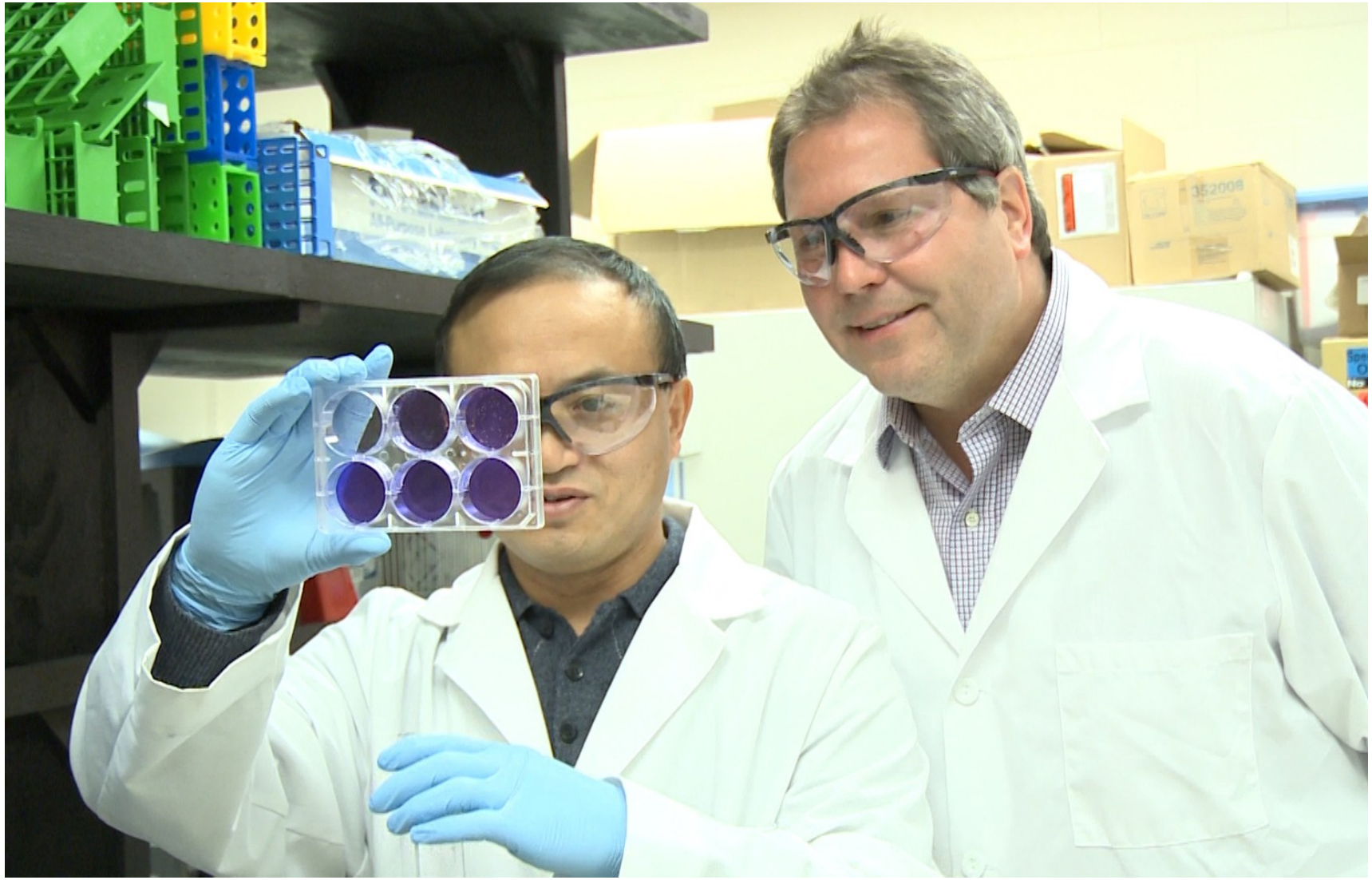

HA
NA
Block viral attachment
Prevent release of new virions
Prevent release of viral particles
Plasma membrane
Sialic-acid receptor
Epithelial cell
NA protein
otein
Infected epithelial cell
Infected cell
MHC class I
TCR
CD8⁺ T cell
NP peptide
Perforin
IFNγ
TNF
Nature Reviews | Immunology

Source of infection



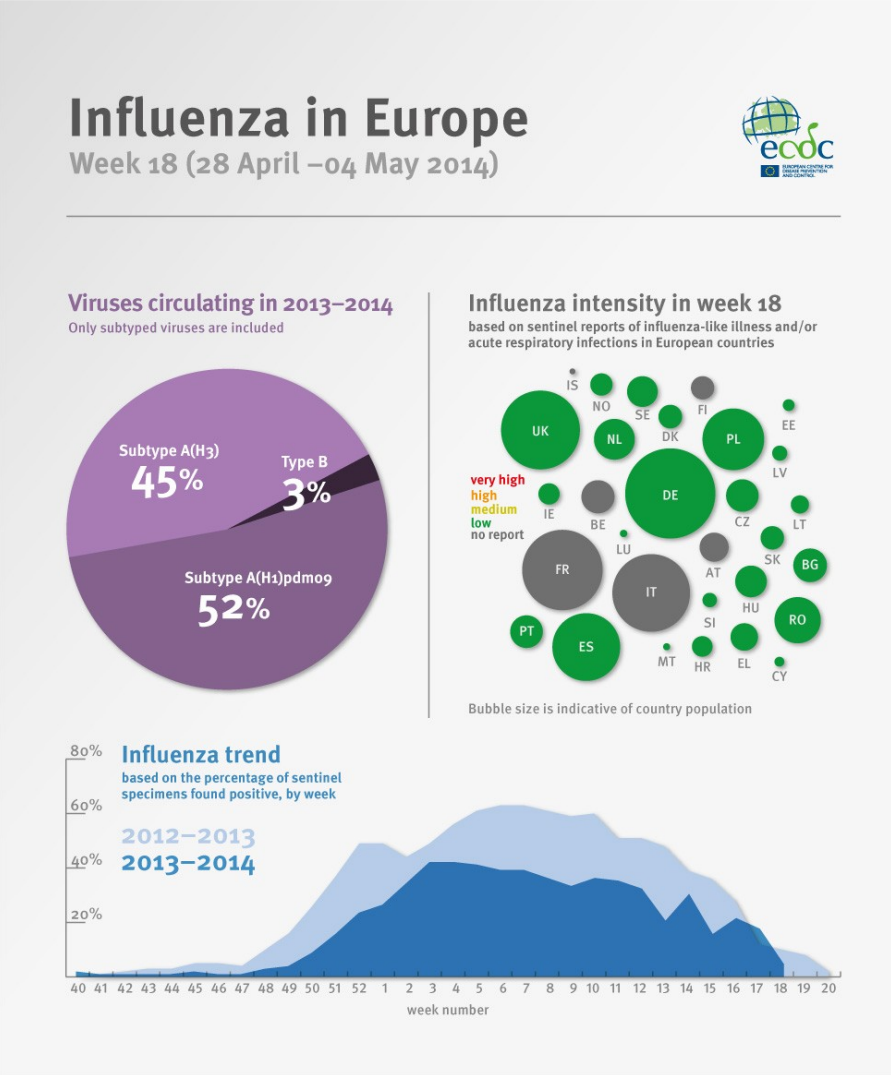
MUNI SCI

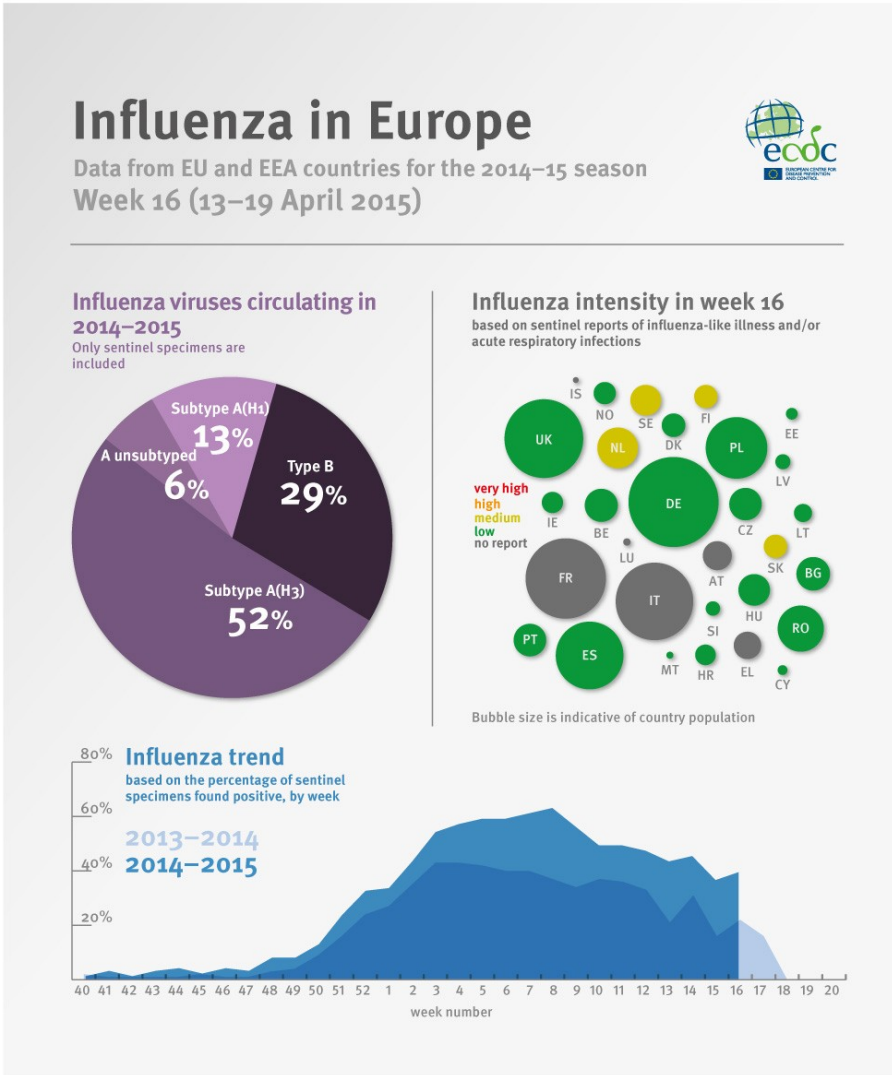
Laboratory diagnostics



MUNI
SCI

Distribuce chřipkových virů v Evropě





MUNI SCI