

O świńskiej grypie A H1N1 bez emocji

Prof. tit. n. biol. Krzysztof Krzystyniak, Uniwersytet stanu Quebec w Montrealu (Kanada)

świńska grypa, pandemiczna grypa, leki przeciwgrypowe
swine flu, pig influenza, pandemic influenza, anti-flu pharmaceuticals

Streszczenie

Świńska grypa A H1N1 rozprzestrzeniła się na 24 kraje (od kwietnia 2009 r. zmarły 44 osoby, około 2500 potwierdzonych przypadków choroby). Epidemiolodzy zastanawiają się, jak szybko wirus będzie się rozprzestrzeniał oraz jak ciężką postać choroby wywoła wirus świńskiej grypy. Stopień namnażania A H1N1 oceniono na 1,0 – 1,5 co oznacza, że jest on relatywnie niższy od stopnia 1,5 – 3,0, typowego dla krążących wirusów grypy sezonowej.

Summary

Influenza A H1N1 (pig flu) has spread over 24 countries (44 dead, about 2500 confirmed cases since April 2009). Epidemiologists speculate how the virus will spread and how severe the pig flu will be. Estimates for the H1N1's reproductive rates are 1,0 – 1,4 which is fairly less, compared to the 1,5 – 3,0 rates for the circulating seasonal influenza.

Światowe rozprzestrzenienie się „świńskiego” wirusa A H1N1 jest faktem: od wiosny br. świńską grypę wykryto u około 2500 chorych w 24 krajach (w tym kilka przypadków w Polsce). W biuletynach i komunikatach medycznych podkreśla się fakt znacznie niższej śmiertelności (potwierdzono 44 zgony, w tym 42 w Meksyku), w porównaniu do śmiertelnego żniwa sezonowych wirusów grypy (setki osób dziennie, w samych tylko USA 36-tys. zgonów rocznie). Co więcej, współczynnik replikacji sezonowych wirusów grypy sięga 1,5 – 3,0, podczas gdy replikacja wirusa AH1N1

nie przekracza współczynnika 1,0 – 1,4 (Shetty, 2009). A jednak w epidemiologicznym „rankingu” Światowa Organizacja Zdrowia WHO podniosła współczynnik zagrożenia A H1N1 pandemią na wyższy, 5-ty poziom. Skąd biorą się zatem tak wielkie obawy epidemiologów?

Argumenty przemawiające za wyjątkowym zagrożeniem ze strony wirusa A H1N1 są następujące:

Wirus przyspieszy replikację: szacunkowe obliczenia wskazują, że w 1918 r wirus grypy „hiszpanki” z poziomu 1,5 (w pierwszej fali epidemii) skoczył w drugiej fali na poziom 3,5;

Wirus zrekombinuje z ptasią grypą H1N5: istnieje możliwość, że nowo-powstała hybryda okaże się tym hipotetycznym pandemicznym mutantem, złowieszczo nazywanym „wirusem Armageddon”;

Odzwierzęce infekcje wirusowe człowieka zostały wielokrotnie udokumentowane, niemniej zdarzają się transmisje w kierunku odwrotnym, tzn. od człowieka na zwierzę, np. zakażenie świń ludzką grypą. Warto przytoczyć garść „historycznych” faktów, które świadczą o wielokrotnych rekombinacjach wirusów ptaków, świń i człowieka w organizmach świń. Takim wirusem był szczep H1N1 z roku 1998, a przynajmniej do takiego wniosku w 2004 r. doszli

R. Webby i R. Webster (Shetty, 2009). Ludzką wersję świńskiego wirusa H1N1, wyizolowanego ze świń w chińskiej prowincji Guandong, opisano w 2006 r., a ostatnio opisano dwa kolejne szczepy (Yu i in., 2009). Eksperymentalnie udokumentowano poziomą transmisję ludzkiej grypy H1N1, tzn. ze świni na świnię.

Świńską grypę opisano po raz pierwszy w 1918 r, w okresie pademii grypy „Hiszpanki”, wirus został wyizolowany w 1930 r. Aktualnie świnię są rezerwuarem szczepów H1N1 i H3N2 (Brown, 2001). Organizm świni jest unikalnym „tygłem” genetycznym, w którym możliwe jest „przekierowanie” genów typowo ptasiego wirusa do wirusa ludzkiego. Jest to możliwe, ponieważ świnię są jedynym gatunkiem posiadającym receptory odpowiednio galaktozo- α 2,3 - kwasu siałowego (N-acetyloneuraminidowego) ptasiego szczepu grypy oraz receptory galaktozo- α 2,6 - kwasu siałowego ludzkich szczepów wirusa grypy. Inaczej mówiąc, **świnię posiadają szerszy potencjał jako gospodarz wirusa, w porównaniu do gatunku człowieka oraz ptaków.** Potwierdzało by to wyjątkową rolę świń w rekombinacji wirusa grypy. Istnieje również bardzo prawdopodobne wytłumaczenie, dlaczego większość pandemicznych wirusów grypy wykluło się w Chinach: jest to obszar geograficzny, w którym jest 60% światowych zasobów trzody świń. Wiadomo też, że wszystkie istniejące podszczepy grypy znajdujące się w Chinach w kaczkach domowych i wodach zasiedlanych przez ptactwo. Powszechność kontaktów człowieka z trzodą chlewną, ptactwem domowym i ptactwem wodnym w Chinach stwarza warunki międzygatunkowej transmisji wirusa. Oczywiście na świecie istnieje sporo regionów, w których taka transmisja była i jest możliwa. Uważa się, że transmisja ptasiej grypy do świń w Europie nastąpiła w 1979 r., przez następne 10 lat wirus był niestabilny, jednak nie zanotowano przyspieszenia jego mutacji. Opisano rekombinację szczepu H3N2 u świń we Włoszech (lata 80-te), H1N2 u świń w Wielkiej Brytanii, H3N2 u świń w USA (po roku 1995). W roku 1976 w Fort Dix (NJ) infekcji uległo około 500 osób, zmarł żołnierz, wyizolowano szczep H1N1 pochodzący od świń. Kolejne przypadki zachorowań ludzi „klasycznym”

świńskim szczepem H1N1 zdarzały się w wyniku kontaktu z chorymi świnią (Brown, 2001).

Realne zagrożenie ptasią grypą H5N1 nadal istnieje

Przypomnijmy w skrócie: wysoko-patogenny ptasi wirus A H5N1 po raz pierwszy zaatakował człowieka w Hong Kongu w maju 1997 r, ponownie pokazał się w Wietnamie w 2003 r. W okresie 2003 – 2006 w krajach Azji i sporadycznie na całym świecie, spośród 261 udokumentowanych przypadków H5N1 w 12 krajach zmarło 157 osób, co daje 60% śmiertelność (w Indonezji nawet 80%) (Yee i in., 2009). Naturalnym rezerwuarem wirusa jest dzikie ptactwo: np. w kwietniu 2005 r. w rejonie jeziora Quinghai w środkowych Chinach doliczono się 6-tys. dzikich ptaków migrujących, padłych z powodu H5N1. Badania pracowników hodowli kurcząt w Hong Kongu potwierdziły obecność przeciwciał anti-H5N1 u 10% zatrudnionych, jakkolwiek wszystkie przypadki były asymptomatyczne. Stwierdzono transmisję wirusa H5N1 wśród kotów i tygrysów, wykazano 0,25% świń H5N1-seropozytywnych, jednak próby celowego zainfekowania świń wirusem H5N1 nie dały rezultatów. Sądzi się, że na obecnym etapie ewolucji A H5N1, przenoszenie się wirusa z człowieka na człowieka jest mało prawdopodobne, a co najmniej bardzo utrudnione. Istnieją medycznie potwierdzone pojedyncze przypadki przeniesienia wirusa H5N1 z człowieka na człowieka, generalnie uważa się, że **głównym źródłem zakażenia jest kontakt człowieka z chorym ptakiem.** Dotychczasowe ograniczone dane pozwalają potwierdzić rozwój oporności wirusa H5N1 na oseltamiwir (tamiflu), którą oceniono u ptaków na 31% w 2004 r., w 2005 r. u dzieci rzędu 18%. Pierwsze szczepionki (2003 i 2004) inaktywowanego wirusa lub podjednostkowe *Clade 1* H5N1 były nisko-immunogenne, wymagały dwóch dawek dla uzyskania neutralizującego miana przeciwciał. Brak jest krzyżowego ochronnego działania szczepionek *Clade 1* wobec nowego wirusa *Clade 2* H5N1. Wobec szybkiej ewolucji wirusa, pod kierunkiem WHO wyizolowano już trzy podgrupy *Clade*

2 H5N1 celem opracowania nowych szczepionek. W lutym 2007 r. amerykańska agencja FDA zaaprobowała szczepionkę anty-H5N1 (o ograniczonej skuteczności?), która nie jest komercyjnie dostępna, jednak mogłaby być stosowana w przypadku pandemii (Pappaioanou, 2009). Wyprodukowano cztery monoklonalne przeciwciała IgG anty-H5N1 (Clades 1,2,3 szczep 2004/ Wietnam), które mogą posłużyć jako odczynniki diagnostyczne, lecz również w celach terapeutycznych (Oh i in., 2009).

Oporność grypy H3N2 na amantadynę

Spośród 49 wyizolowanych wariantów szczepu A H3N2 w sezonie 2007/8 w rejonie Toronto (Ontario, Kanada) aż 96% posiadało punktowe mutacje wirusowego białka M2, dające oporność na lek amantadynę. Dane te są zbieżne z obserwowanym w ciągu kilku ostatnich lat szybkim wzrostem odporności na amantadynę i rimantydynę, m. in. w Japonii i USA. Żaden ze 117 wyizolowanych wariantów A H1N1 z rejonu Toronto nie był odporny na amantadynę, niemniej oporność tego szczepu na adamantany była wielokrotnie potwierdzana. W sezonie 2005/6 oceniono oporność AH1N1 na amantadynę rzędu 4,4% (USA) – 15,5% (dane światowe), w Centralnej Europie 44%, w Chinach 71,7% (Bauer i in., 2009). Ostatnio opisano śmiertelny przypadek grypy z podwójną opornością szczepu A H1N1 na amantadynę i oseltamivir (tamiflu) (Higgins i in., 2009). Ogólnie akceptowany jest pogląd, że grypa A H3N2 oraz typu B nie powinna być leczona blokerami kanału protonowego M2, tzn. amantadyną czy rimantydyną.

Wzrost oporności wirusa grypy szczepu A H2N3 na amantadynę

Sezon	Oporność H2N3 na amantadynę*
1994 – 1995	0,4 % (Japonia)
2005 – 2006	14,5 % (Japonia) – 92% (USA)
2007 – 2008	96,0 % (Kanada)

*wg Hata i in. Jpn J Inf Dis. 2007; Higgins i in. J Clin Virol. 2009.

Oporność grypy H1N1 na tamiflu

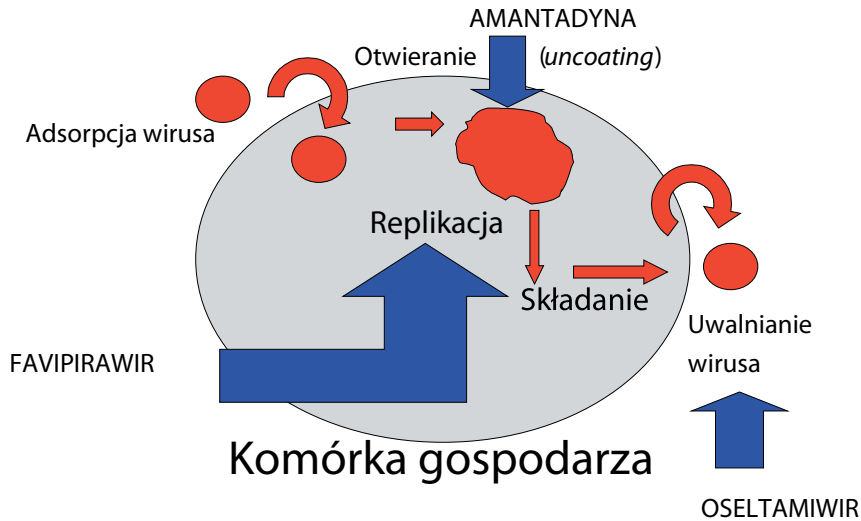
Wobec wysokiego występowania wirusów grypy opornych na adamantany, inhibitory neuraminidazy uznawane są za jedyny aktywny lek przeciwgrypowy. W ciągu pierwszych trzech lat stosowania tamiflu, zanotowano zaledwie 0,33% testowanych wirusów grypy opornych na ten lek (Bauer i in., 2009). Z wyjątkiem nielicznych infekcji dziecięcych wirusem B, jak dotąd nie ma zgłoszeń oporności wirusów grypy na zanamivir. Jednak wzrastająca oporność wirusa A H1N1 na oseltamivir/ tamiflu również podważa zasadność ich stosowania w warunkach epidemii. Badania kanadyjskie z rejonu Toronto potwierdziły oporność na oseltamivir (tamiflu) 36% wariantów A H1N1 wyizolowanych w sezonie 2007/8 (Higgins i in., 2009).

Nowe leki przeciwgrypowe?

Spore nadzieje wiązane są z fluoropodstawnym pirazynokarboksamidem, związkiem określonym jako T-705/ fawipirawir (ang. *favipiravir*), który w aktywnej formie w komórce wchodzi w kompleks z trifosforanem rybofuranozyli, hamując replikację RNA wirusowego, jednak nie hamując syntezy DNA i RNA komórek gospodarza (Furuta i in., 2009). Związek ten selektywnie hamuje RNA-zależną wirusową polimerazę RNA. W badaniach *in vitro* neutralizacji wirusa grypy H5N1, fawipirawir był 14-krotnie aktywniejszy od rybawiryny. Hamowanie wirusowej polimerazy RNA przez trifosforan rybofuranozylo-fawipirawaru było 10-krotnie wydajniejsze w porównaniu z hamowaniem trifosforanem rybawiryny. Fawipirawir jako lek przeciwgrypowy został dopuszczony do I/II etapu badań klinicznych w USA i w Japonii, przy czym jego stosowanie rozważane jest w infekcjach innych wirusów RNA, jak wirus Zachodniego Nilu (WNV), żółtej febry (YFV), choroby stóp i ust (FMDV).

»

Wirus grypy może być hamowany na różnych etapach infekcji



Ostatnia epidemia grypy na miarę pandemii wydarzyła się w 1968 r, tzn. 37 lat temu. Według najczarniejszego scenariusza, w następnej czekającej nas pandemii grypy na świecie miałyby umrzeć 62 mln ludzi (Murray i in., 2006). Często cytowany jest argument cyklicznie powtarzających się co kilkanaście- kilkadziesiąt lat pandemii grypy; warto jednak zanotować malejącą tendencję skutków pandemii w minionym stuleciu.

Skutki kolejnych światowych epidemii grypy

Pandemia	Ofiary śmiertelne grypy
1918 r. grypa „Hiszpanka” H1N1	20 mln – 50 mln(?)
1957 r. grypa „azjatycka” H2N2	1,5 mln
1968 r. grypa „Hong Kong” H3N2	1 mln
1977 r. grypa „rosyjska” H1N1	poniżej 1 mln (?)

LITERATURA

- Bauer K, Richter M, Wutzler P i in. (2009). Different neuraminidase inhibitor susceptibilities of human H1N1, H1N2, and H3N2 influenza A viruses isolated in Germany from 2001 to 2005/2006. *Antiviral Res.* 82: 34-41.
- Brown IH (2001). The pig as an intermediate host for influenza A viruses between birds and humans. *Int. Congr. Ser.* 1219: 173-178.
- Furuta Y, Takahashi K, Shiraki K, i in. (2009). T-707 (favipiravir) and related compounds: novel broad-spectrum inhibitors of viral RNA viral infections. *Antiviral Res.* 82: 95-102.
- Higgins RR, Eshagi A, Burton L i in. (2009). Differential patterns of amantadine-resistance in influenza A (H3N2) and (H1N1) isolates in Toronto, Canada. *J Clin Virol.* 44: 91-93.
- Murray CJL, Lopez AD, Chin B i in. (2006). Estimation of potential global pandemic influenza mortality on the basis of vital registry data from the 1918-1920 pandemic: a quantitative analysis. *Lancet* 368: 2211-2218.
- Oh S, Selleck P, Temperton NJ, i in. (2009). Neutralizing monoclonal antibodies to different clades of influenza A H5N1 viruses. *J Virol Meth.* 157: 161-167.
- Pappaioanou M. (2009). Highly pathogenic H5N1 avian influenza virus: cause of the next pandemic? *Comp Immunol Microbiol Inf Dis.* 32: 287-300.
- Shetty P. (2009). Preparation for a pandemic: Influenza A H1N1. *Lancet Inf. Dis.* pp 339-340.
- Yee KS, Carpenter TE, Cardona CJ (2009). Epidemiology of H5N1 avian influenza. *Comp Immunol Microbiol Inf Dis.* 32: 325-340.
- Yu H, Zhou YJ, Li GX i in. (2009). Further evidence for infection of pigs with human-like H1N1 influenza viruses in China. *Virus Res.* 140: 85-90.