

Avian flu A(H7N9) – a new threat to the World

Gliński Z., Kostro K., Faculty of Veterinary Medicine, University of Life Sciences in Lublin

This paper aims at the presentation of a new and very dangerous, possibly pandemic, zoonotic viral disease. Influenza viruses circulating in animals pose a real threat to humans. Recently 134 people have been confirmed to get avian A(H7N9) virus in 6 different regions of China. In most cases the disease was extremely severe. Preliminary analyses reveal that the new virus is reassortant of H7, N9 and H9N2 avian influenza viruses. Since it carries some amino acids associated with mammalian receptor binding, the concern that new flu pandemic may strike, is very serious. Until now, H7N9 avian strain infections in humans resulted from poultry-to-humans transmission, however human-to-human transmission cannot not be ruled out. Currently no vaccine is available, but the use neuraminidase inhibitors in early stage of infection is effective. A comprehensive human and veterinary surveillance strategy is needed to detect extension of the infection with H7N9 towards Europe.

Keywords: avian flu, influenza A(H7N9) virus, humans

Spośród wielu znanych podtypów wirusa grypy ptasiej tylko nieliczne okazały się patogenne dla człowieka. Wirusy ptasie A (H5N1) oraz A (H9N2) były najczęściej przyczyną tylko pojedynczych zakażeń (1). W listopadzie i grudniu 1997 r. zanotowano u ludzi zakażenie wirusem grypy A (H5N1) związane z wystąpieniem ciężkiego zakażenia wywołanego przez ptasięgo wirusa grypy na fermach kurzych. 30% chorych pacjentów zmarło na skutek niewydolności wielonarządowej. W styczniu 2004 r. ponownie pojawiły się zachorowania ludzi na grypę ptasią w Tajlandii i w Wietnamie. Były one do końca marca 2004 r. przyczyną 22 zgonów w przypadku 33 zachorowań. Szczep A (H5N1) miał zdolność do przekraczania bariery międzygatunkowej i do wywoływania u ludzi ciężkiej choroby, cechującej się wysoką śmiertelnością. Nastąpiła więc adaptacja wirusa umożliwiająca jego wiązania się z komórkami ssaków

Grypa ptasia A (H7N9) nowym zagrożeniem dla świata

Zdzisław Gliński, Krzysztof Kostro

z Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Lublinie

i przetrwanie w temperaturze zbliżonej do temperatury ich ciała.

W latach 1996–2012 notowano nieliczne przypadki zakażeń ludzi wirusami grypy A (H7N2), A (H7N3) i A (H7N7) o łagodnym przebiegu, cechujące się zapaleniem spojówek i górnych dróg oddechowych. Notowano je w Anglii, Holandii, we Włoszech, w Kanadzie, Meksyku i USA (2).

Przypadki zachorowań ludzi w 4 prowincjach Chin w kwietniu 2013 r. na grypę, którą wywołał wirus grypy ptasiej o wzorze antygenowym A (H7N9), stworzyły nowe zagrożenie dla hodowli drobiu, a zwłaszcza dla zdrowia i życia ludzi (3, 4, 5). W oparciu o dostępne dane Schenk i wsp. (6) przedstawili dwa główne, możliwe do zaistnienia w przyszłości scenariusze odnośnie do ryzyka zachorowań, strategii zapobiegania i zwalczania grypy wywołanej przez ten zoonotyczny reasortant wirusa grypy ptasiej A (H7N9)

Według scenariusza A, zakażenie ludzi nowym wirusem grypy może mieć charakter spontaniczny i być następstwem ścisłego kontaktu człowieka z rezerwuarem zwierzęcym wirusa, jakim są ptaki. To pierwsze przekroczenie bariery międzygatunkowej przez wirus A (H7N9) pomiędzy ptakami (drób) i ssakami (człowiek) miało miejsce we wschodnich Chinach (7, 8), gdzie pojawił się też ten reasortant wirusa grypy ptasiej A (H7N9). Cechuje się on, jak na razie, niską patogennością dla drobiu, która jednak w miarę pasażu może się szybko zwiększyć. Stwierdzono jego obecność u kurcząt, kaczek i u gołębi. Podtyp H7 wirusa grypy ptasiej o niskiej patogenności wyizolowano także od kaczek w Korei. Cechuje go duże pokrewieństwo z izolatami od dzikiego ptactwa (9). Transfer N9 na kaczki domowe prawdopodobnie

miał miejsce w Hongkongu. Źródłem były dzikie ptaki wędrowne zakażone najprawdopodobniej wirusem grypy A (H9N2).

Dotychczas nie stwierdzono wirusa grypy A (H7N9) u ptaków wędrownych. Tak więc nadal nie udało się ustalić, czy poza ptactwem domowym istnieją inne rezerwary tego wirusa, np. wśród dzikiego ptactwa kontaktującego się z drobiem, oraz czy wirus ma zdolność transmisji z dzikiego ptactwa na drób domowy. Przypuszcza się też, że zdolność wirusa do szerzenia się na drodze człowiek → człowiek będzie niewielka, a tym samym nie dojdzie do pandemii, jeżeli zostaną szybko podjęte odpowiednie rygory sanitarne. Do przeniesienia wirusa A (H7N9) do populacji drobiu w Europie może dojść albo na drodze nielegalnego importu z terenów występowania choroby, albo za pośrednictwem ptaków migrujących, gdy okaże się że są źródłem zakażenia, oraz przy braku przestrzegania zasad bioasekuracji. W tym przypadku w Europie zachorowania na początku będą miały ograniczony, ogniskowy charakter.

W drugim, najgroźniejszym scenariuszu (scenariusz B), wirus grypy A (H7N9) początkowo będzie wolno rozprzestrzeniał się wśród ludzi, ale w miarę upływu czasu na skutek pasażu przez ludzi zwiększy zarówno szybkość swojej transmisji pomiędzy ludźmi, jak i zjadliwość. Zakażenie początkowo o bezobjawowym lub łagodnym przebiegu, będzie miało charakter ciężkiej grypy cechującej się o wysoką śmiertelnością. W efekcie pojawi się trudna do szybkiego opanowania pandemia grypy, tym groźniejsza, że już obecnie grypa wywołana przez wirus grypy A (H7N9) cechuje się bardzo dużą śmiertelnością. Świadczą o tym dane z Chin. Wirus grypy A (H7N9) wyizolowany w Chinach cechuje się wysoką

patogennością dla ludzi. Człowiek choruje wśród objawów grypowych, ale w miarę trwania choroby jej przebieg staje się ciężki na skutek rozwoju zespołu ostrej niewydolności oddechowej (10). Chorobę zapoczątkowuje gorączka, kaszel o różnym nasileniu i przyspieszenie oddechów. Później pojawiają się objawy zapalenia płuc i rozwija się ostro niewydolność oddechowa. Efektem działania wirusa może być niekontrolowane pobudzenie układu immunologicznego w postaci sztormu cytokinowego (hipercytokinemia), związane z ekspresją około 150 znanych cytokin, pojawienie się wirerii oraz uszkodzenie przez wirus narządów wewnętrznych. Objawem hipercytokinemii jest wysoka gorączka, obrzęk i przekrwienie powłok ciała, wymioty i złe samopoczucie. Spośród 134 pacjentów, którzy zachorowali w Chinach od lutego do kwietnia 2013 r. zmarły 43 osoby na skutek ostrej niewydolności oddechowej lub uszkodzenia narządów wewnętrznych. Limfopenia występowała u 88,3%, a trombocytopenia u 73,0% chorych. Choroba dotyczy wszystkich grup wiekowych i obydwu płci (11). Nie są znane, z braku wielu danych, kierunki zachorowań drobiu w tym scenariuszu. Według cytowanych autorów możliwe są też różne warianty pośrednie pomiędzy scenariuszem A i B.

Ciekawie przedstawiają się wyniki badań serologicznych ludzi w kierunku zakażenia wirusem grypy A (H7N9). Obecności przeciwciał nie stwierdzono u losowo wybranych 1129 osób niemających styczności z drobiem. Natomiast ponad 60% z 396 hodowców drobiu reagowało pozytywnie w teście HI w mianach 80 i powyżej, co potwierdza sugestię, że drób jest głównym źródłem zakażenia. U 25 osób (65,8%) z 38 pacjentów, którzy przechorowali stwierdzono podwyższone miano przeciwciał. Miana dodatnie w teście HI stwierdzono tylko u 28,6% pacjentów, którzy zmarli (12).

Właściwości wirusów grypy

Grypa jest zakaźną i zaraźliwą chorobą człowieka oraz wielu gatunków ssaków i ptaków wywołaną przez otoczkowego wirusa z rodziny Orthomyxoviridae, rodzaju *Orthomyxovirus*. Na podstawie różnic w budowie antygenowej nukleoproteiny (NP) oraz białka rdzenia (M – matrix) wyodrębniono trzy typy antygenowe wirusa grypy oznaczone jako rodzaje *Influenzavirus A*, B i C. Kuliste wiriony zarazka, średnicy 50–120 nm posiadają otoczkę, zaś formy nitkowate osiągają 200–300 (3000) nm długości. Wiriony o budowie sferycznej posiadają lipoproteinową otoczkę zamykającą nukleokapsyd o symetrii heliakalnej. Na całej powierzchni wirionu rozmieszczone są wypustki (około 500), długości 10–14 nm. Wypustki te, różne od otoczki, zostały zidentyfikowane jako hemaglutynina (H) i neuraminidaza

(N) mają zróżnicowaną budowę antygenową, pozwalającą na wyodrębnienie 16 podtypów H (H1–16) i 9 podtypów N (N1–9). Hemaglutynina powoduje zlepianie krwinek czerwonych oraz umożliwia wiązanie się cząsteczki wirusa z receptorami komórek wrażliwych na jego działanie, a także pobudza zakażony organizm do produkcji swoistych przeciwciał skierowanych przeciwko wirusowi. Natomiast neuraminidaza odgrywa istotną rolę w pierwszej fazie zakażenia komórki przez wirus i w jego uwalnianiu z zakażonej komórki (13).

Materiałem genetycznym zarazka jest jednoniciowy, zbudowany z 12 000–15 000 nukleotydów, linearny RNA o polaryzacji ujemnej (ss-RNA) podzielony na osiem segmentów. Wirusy typu B i C patogenne dla człowieka są jednolite pod względem antygenowym. Natomiast wirusy grypy typu A, są szeroko rozprzestrzenione w przyrodzie wśród zwierząt, głównie ptaków wodnych, w których powodują najczęściej zakażenia bezobjawowe. Stanowią one jednocześnie ciągłe zagrożenie dla ludzi jako źródło zakażenia o charakterze epidemii lub pandemii. Są one przy tym najbardziej patogenne dla człowieka, a także wielu gatunków zwierząt i są głównym czynnikiem etiologicznym „sezonowej grypy” człowieka (14).

Wirus grypy jest wrażliwy na rozpuszczalniki organiczne, kwaśny odczyn środowiska i powszechnie stosowane środki odkażające. Ginie w 56°C po 30 min. Poza organizmem ptaków w płynnym nawozie przeżywa 105 dni, w kale w 20°C przez 7 dni, w środowisku kurnika przez 5 tyg. W słodkowodnych wodach otwartych zanieczyszczonych odchodami migrujących ptaków wodnych, w których występuje wirus ptasiej grypy nie traci on zakaźności w 22°C do 4 dni i w 0°C przez ponad 30 dni.

Zmienność wirusa grypy

Wirusy grypy A są zdolne do znacznej zmienności budowy antygenowej. W następstwie mutacji punktowej w segmentach genomu kodujących antygeny powierzchniowe (H i N) określanej jako przesunięcie (dryft antygenowy) powstają nowe warianty antygenowe. Natomiast efektem skoku antygenowego (shift) jest reasortacja genetyczna. Proces reasortacji jest rodzajem zmiany genetycznej polegającej na wymieszaniu się materiału genetycznego kilku czynników zakaźnych. W sposób nierozdzielny jest on związany z segmentową budową RNA wirusa grypy, co ułatwia reasortację genów, określaną jako skok antygenowy. Reasortanty powstają z niektórych segmentów jednego, dwu lub trzech szczepów i cechują się nowymi właściwościami. Pomimo, że skok antygenowy występuje rzadko, powoduje on poważne

utrudnienia zarówno w diagnostyce, szczególnie serologicznej, jak i w immunoprophylaktyce i jest przyczyną powstania wirusów o nowych wzorach antygenowych (15, 16).

Analiza genetyczna wirusa grypy A (H7N9) wyizolowanego w Chinach w 2013 r.

Wirus grypy A (H7N9) powstał w wyniku reasortacji genów HA i NA pochodzących od wirusów euroazjatyckiej grypy ptaków i jest ściśle związany z wirusem grypy A (H9N9) (17). Zmiana genu HA ułatwia najprawdopodobniej wiązanie nowego reasortantu z receptorami komórek człowieka i replikację wirusa w organizmie ssaków, a tym samym możliwość transferu wirusa na drodze człowiek → człowiek. Warunku więc potencjał wirusa grypy A (H7N9) do wywołania pandemii w populacji ludzi. Cztery dotychczas wyizolowane szczepy wirusa grypy A (H7N9) od człowieka pochodzą od wspólnego przodka, o czym świadczy skład nukleotydów i analiza genetyczna. Geny HA nowego wirusa należą do euroazjatyckiego rodu (lineage) wirusów grypy ptasiej i wykazują około 95% identyczności z genami HA wirusa grypy ptasiej A (H7N3) o niskiej patogenności izolowanego w Chinach w 2011 r. Gen NA nowego wirusa wykazuje około 96% identyczności z genem NA wirusa ptaków A (H11N9) izolowanym od ptaków w 2010 r. w Czechach.

Przypuszcza się, że wirus grypy A (H7N9) powstał z wirusów grypy ptasiej A (H9N2), A (H7N?) i A (H/N9) na drodze skoku antygenowego. Wirus A (H9N2) zatrzymał w genomie geny PB1, PB2, PA, NP, M i NS, a otrzymał gen NA odpowiedzialny za neuraminidazę (N) od wirusa A (H7N?) oraz gen HA odpowiedzialny hemaglutyninę (H) od wirusa A (H?N9), tak że w efekcie powstał reasortant: wirus grypy A (H7N9) o nowych właściwościach (6). Istnieje pogląd, że pojawienie się nowego wirusa grypy ptasiej A (H7N9) jest efektem licznych reasortmentów i udziału w tym procesie kur, ptaków wędrownych i kaczek. Gen HA może pochodzić od wirusów ptasich, które zakażają kaczki, a gen NA od ptaków wędrownych zakażonych wirusami grypy ptasiej. Sześć genów pochodzi prawdopodobnie od dwóch różnych grup wirusów grypy ptasiej A (H9N2) izolowanych od kurcząt. Kaczki i drób są pośrednimi gospodarzami i w ich organizmie miał miejsce skok (shift) antygenowy oraz pojawił się nowy reasortant, jakim jest wirus grypy A (H7N9). Izolaty tego wirusa pochodzące od ludzi należą do dwóch oddzielnych podgrup (18).

Podsumowanie

Wśród ptaków zakażenie następuje poprzez kontakt z zarazkiem wydalonym

w obfitych ilościach przez chory organizm. Ptaki domowe łatwo ulegają zakażeniu zarówno drogą pokarmową, jak aerogenną. Wirus grypy A (H7N9) cechuje się małą patogennością dla drobiu (19). Przeniesienie zarazka na człowieka następuje w wyniku kontaktu z ptakami z zakażonych ferm, a także na drodze kontaktów człowiek chory → człowiek zdrowy. O tym jak szybko będą miały one miejsce i czy dojdzie do masowych zachorowań drobiu i ludzi na grypę wywołaną przez wirus grypy A (H7N9) zdecyduje realizacja scenariusza A lub B, lub scenariuszy pośrednich.

Obecnie trudno jednak ocenić ryzyko zakażenia drobiu i ludzi w Unii Europejskiej. Jednoznaczne wskazanie czy wirus grypy A (H7N9) może wywołać pandemię jest w obecnej chwili niemożliwe, ale bardzo prawdopodobne. Dlatego są podejmowane działania, które umożliwią ewentualne wykrycie zakażenia przez wirus grypy A (H7N9) ptactwa dzikiego i wprowadzenie odpowiednich metod kontroli. Import drobiu do krajów Unii Europejskiej z Dalekiego Wschodu jest zabroniony, a więc tę drogę zawleczenia wirusa grypy A (H7N9) można z dużym prawdopodobieństwem wykluczyć (20, 21).

Wirus grypy A (H7N9) cechuje się obecnie niską patogennością dla drobiu. Część zakażonych osobników nie choruje wśród typowych objawów klinicznych i zmian chorobowych. Dlatego, przynajmniej na początku choroba może ująć uwadze producentów i służby weterynaryjnej. Ostatnio badano możliwość zakażenia frotek i świń izolatami wirusa grypy A(H7N9) od człowieka. Wirus namnażał się w całym układzie oddechowym frotek i był wysiewany w okresie 6–7 dni po zakażeniu, przy czym fretki chorowały wśród łagodnych objawów. Wśród frotek zakażenie szerzyło się na drodze kontaktów bezpośrednich, słabiej drogą erogenną. Było

możliwe zakażenie świń, ale nie stwierdzono transmisji wirusa pomiędzy świniąmi oraz pomiędzy świniąmi a fretkami (22).

Obecnie brak szczepionki przeciwko nowemu wirusowi. Wiadomo jednak, że powinny być skuteczne leki przeciwwirusowe, takie jak inhibitory neuraminidazy (oseltamivir, zanamivir). Zalecana profilaktyka dotyczy przestrzegania zasad higieny osobistej (zwłaszcza mycia rąk), higieny układu oddechowego (maski) oraz przygotowania pożywienia (23).

Piśmiennictwo

- Alexander D.J.: A review of avian influenza in different bird species. *Vet. Microbiol.* 2000, **74**, 3–13.
- Belser J.A., Bridges C.B., Katz J.M., Tumpey T.M.: Past and present, and possible future human infection with influenza virus A subtype H7. *Emerg. Infect. Dis.* 2009, **15**, 859–865.
- WHO: Background and summary of human infection with influenza A(H7N9) virus - 5 April 2013 (http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/update_20130405/en/)
- ECDC: Human infection with a novel avian influenza virus, A(H7N9) – China. [http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/publications/influenza-a\(h7n9\)-china-rapid-risk-assessment-8-may-2013.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/publications/influenza-a(h7n9)-china-rapid-risk-assessment-8-may-2013.pdf)
- European Centre for Disease Prevention and Control: Rapid risk assessment on influenza A(H7N9) China, 12 April 2013. http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC_DisForm.aspx?ID=1098
- Schenk C., Plachouras D., Danielsson N., Nicoll A., Robesyn E., Coulombier D.: Outbreak with a novel avian influenza A(H7N9) virus in China – scenarios and triggers for assessing risks and planning responses in the European Union, May 2013. *Euro. Surveill.* 2013, **20**, 1–6.
- Horby P.: H7N9 is a virus worth worrying about. *Nature* 2013, **496**, 399.
- Han J., Jin M., Zhang P., Liu J., Wang L., Wen D., Wu X., Liu G., Zou Y., Lv X., Dong X., Shao B., Gu S., Zhou D., Leng Q.: Epidemiological link between exposure to poultry and all influenza A(H7N9) confirmed cases in Huzhou city, China, March to May 2013. *Euro.Surveill.* 2013, **18**, 6–24.
- Kim H.R., Park C.K., Lee Y.J., Oem J.K., Kang H.M., Choi J.G., Lee S.O.: Low pathogenic H7 subtype avian influenza viruses isolated from domestic ducks in South Korea and the close association with isolates of wild birds. *J. Gen. Virol.* 2012, **93**, 1278–1287.
- Lu S., Xi X., Zheng Y., Cao Y., Liu X.N., Lu H.Z.: Analysis of the clinical characteristics and treatment of two patients with avian influenza virus A(H7N9). *BioSci. Trends* 2013, **7**, 109–112.
- Gao H.N., Lu H.Z., Cao B., Du B., Shang H., Gan J.H., Lu S.H., Yang Y.D., ang Q., Shen Y.Z., Xi X.M., Gu O., Zhou X.M. Qu H.P., Yan Z., Li F.M., Zhao W., Gao Z.C., Wang G.F., Duan L.X., Wang W.H., Ye J., Cao H.F., Li X.W., Zhang W.H., Fang X.C., He J.H., Liang W.F., Xie J., Zeng M., Wu H.Z., Li J., Xia Q., Jin Z.C., Chen Q., Tang C., Zhang Z.Y., Hou B.M., Feng Z.X., Sheng J.F., Zhong N.S., Li L.J.: Clinical findings in 111 cases of influenza A(H7N9) virus infection. *N. Engl. J. Med.* 2013, **368**, 2277–2285.
- Yang S., Chen Y., Cui D., Yao H., Lou J., Huo Z., Xie G., Yu F., Zheng S., Yang Y., Zhu Y., Lu X., Lau S.Y., Chan J.F., Tp K.K., Yuen K.Y., Li L.: Avian-origin H7N9 virus infection in H7N9-affected areas of China: a serological study. *J. Infect. Dis.* 2013. <http://jid.oxfordjournals.org/content/early/2013/08/09/infdis.jit430>.
- Wilson I. A., Skehel J.J.; Wiley D.C.: Structure of the haemagglutinin membrane glycoprotein of influenza virus at 3 Å resolution. *Nature* 1981, **289**, 366–373.
- Wang Q., Tao Y.J.: *Influenza. Molecular Virology*. Caister Acad. Press, USA, 2010.
- Treanor J.: Influenza vaccine-outmaneuvering antigenic shift and drift. *N. Engl. J. Med.* 2004, **350**, 218–220.
- Center for Disease Control and Prevention: How the flu virus can change: "drift" and "shift". CDC24/7. <http://www.cdc.gov/flu/about/viruses/change.htm>
- Kageyama T., Fujisaki S., Takashita E., Xu H., Hamada S., Uchida Y., Neumann G., Saito T., Kawakita Y., Tashiro M.: Genetic analysis of novel avian A(H7N9) influenza viruses isolated from patients in China, February to April 2013. *Euro. Surveill.* 2013, **18**, 1–15.
- Liu D., Shi W., Shi Y., Wang D., Xiao H., Li W., Bo Y., Wu Y., Li X., Yan J., Liu W., Zhao G., Yang W., Wang Y., Ma J., Shu Y., Lei F., Gao F.G.: Origin and diversity of novel avian influenza A(H7N9) viruses causing human infection: phylogenetic, structural, and coalescent analyses. *Lancet* 2013, **381**, 1926–1932.
- FAO: Avian influenza. 3 May 2013. http://www.fao.org/avianflu/en/qa_h7n9.html.
- Uyeki T.M., Cox N.J.: Global concerns regarding novel influenza A (H7N9) virus infection. *N. Engl. J. Med.* 2013, **368**, 1862–1864.
- Nicoll A., Danielsson N.: A novel reassortant of avian influenza A(H7N9) virus in China- what are the implications for Europe. *Euro. Surveill.* 2013, **18**, 1–6.
- National Institute of Allergy and Infectious Diseases: (2013, May 23). Ferrets, pigs susceptible to H7N9 avian influenza virus. *ScienceDaily*. <http://www.sciencedaily.com/releases/2013/05/130523143739.htm>
- CNRL/ECDC/WHO Europe: Diagnostic preparedness in Europe for detection of avian influenza A (H7N9) viruses. http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC_DisForm.aspx?ID=1103

Prof. zw. dr hab. mgr Z. Gliški, Katedra Epizootologii i Klinika Chorób Zakaźnych, Wydział Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Przyrodniczego w Lublinie, ul. Akademicka 12, 20-033 Lublin