

# Nové a znovu objevené respirační patogeny

- Helena Jiřincová,
- SZU NRL pro chřipku



## ARI projevy

- 1933 chřipka
- 1948 coxsackie
- 1951 echovirus
- 1953 adenovirus
- 1955 parainfluenzavirus
- 1956 rhinoviry
- 1957 RS virus
- 1960 respirační koronaviry 229E a OC43
- 1962 rhinovirus RV87 (EV D68)
- 1993 Hanta – plicní syndrom (1930 – 1950 – 1976 izolace Hantaan v.)
- 2001 lidský metapneumovirus (hMPV)
- 2003 SARS CoV
- 2004 coronavirus NL 63
- 2005 coronavirus HKU1
- 2005 adenovirus 14 - HAdV-B14p1 (USA klastry 2007-8)
- 2005 lidský bocavirus (HBoV1) perzistence ve sliznicích
- 2006 – 2009 lidské rhinoviry skupiny C a D
- 2008-20014 EV D68
- 2012 MERS CoV...

## Člověka mohou rovněž infikovat:

H5N1 - 1996

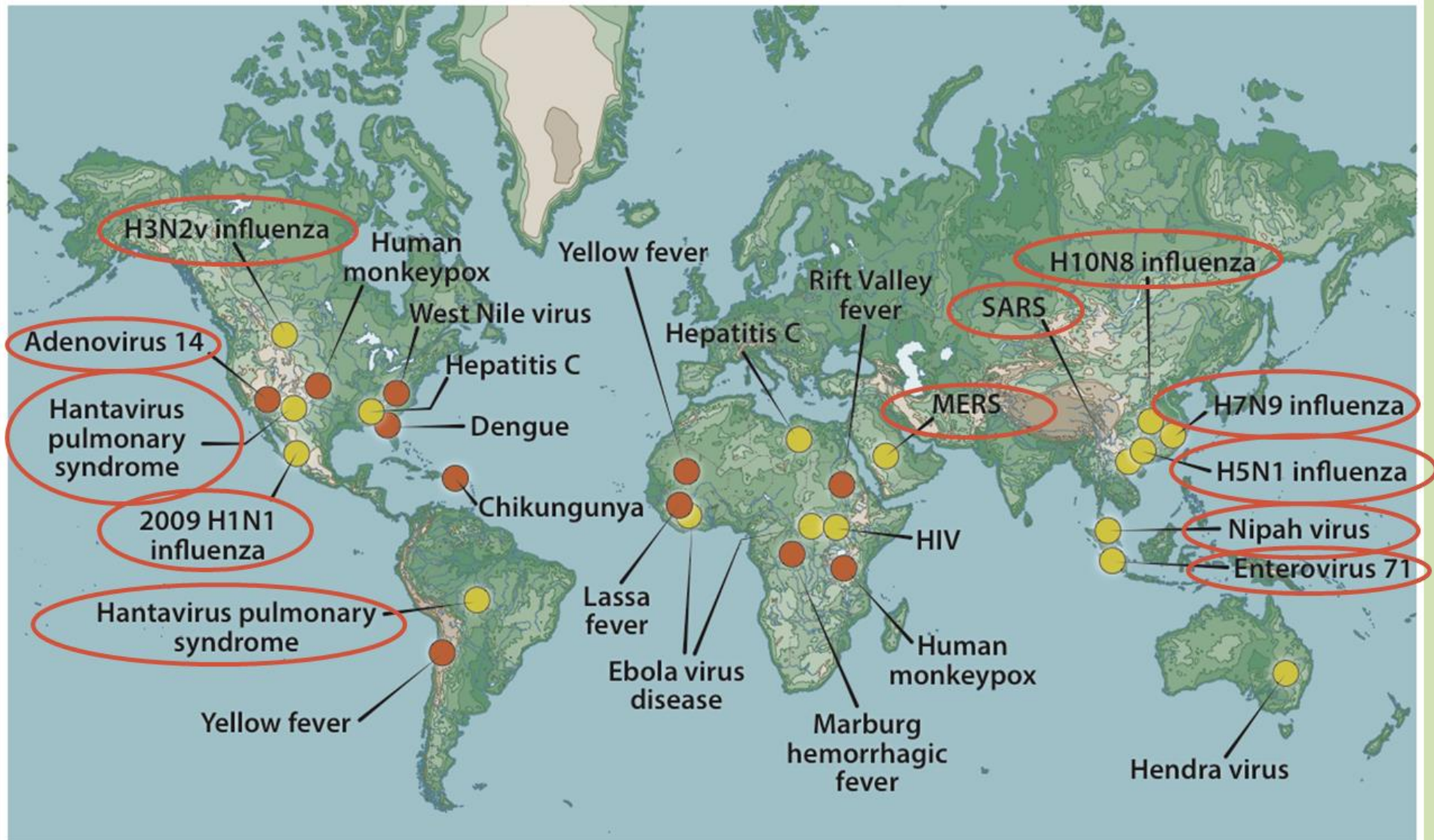
H7N7 - 2004

H7N9 - 2013

H10N7, H6N1, H9N2

enteroviry, D68,  
A71 (HMFD), C105

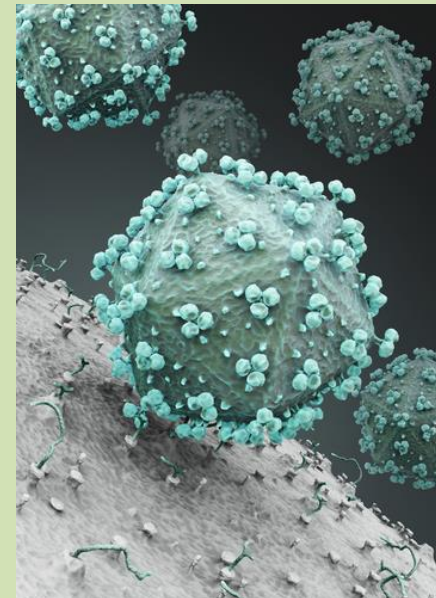
# Emerging versus Re-emerging



# Koronaviry

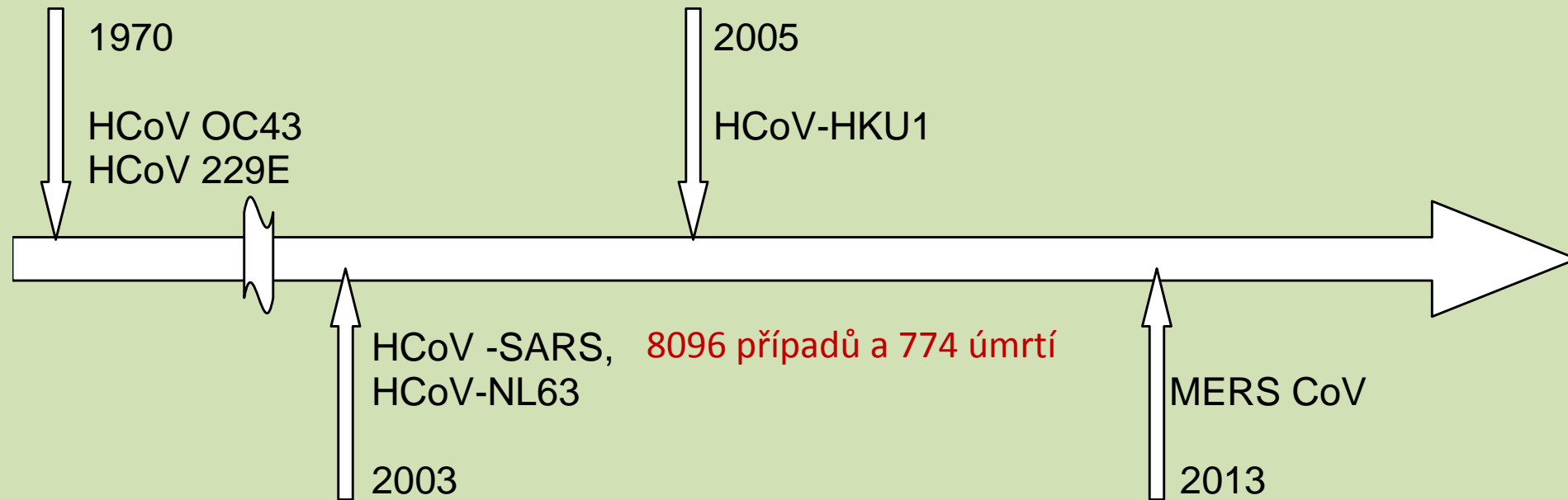
- Rozsáhlé **geografické rozšíření** (celosvětově rozšířené především v populacích netopýrů)
  - Široké **hostitelské spektrum** (ptáci, skot, kočky, psi, cibetky, prasata, myši, koně, velryby, prasat, člověk)
  - nejdříve známy jako **závažný veterinární patogen**, v 60. letech popsány první infekce u lidí (229E, OC43)
  - vyvolává **respirační či enterická** onemocnění
  - příčinou až **30% ARI** ( v ČR 2013/14 18%, 2014/15 13%)
  - **Geneticky nestabilní**
- CoV 229E homolog izolován z 5% stěrů dromedára
    - » Reaktivita s lidskými virusneutralizačními AB
  - Veterinárně závažné koronaviry
    - Psí koronavirus
    - Virus kočičí infekční peritonitidy
    - Virus prasečí přenosné gastroenteritidy
    - Virus prasečího epidemického průjmu
    - Bovinní koronavirus
    - Hemaglutinující virus prasečí encefalomyelitidy
    - Virus krysí sialodakryoadenitidy
    - Virus myší hepatitidy
    - Krůtí koronavirus
    - Virus ptačí infekční bronchitidy

1. RNA virus
2. Ribosomal frame shift
3. RNA-RNA rekombinace
  - U netopýrů rekombinace s rotavirem



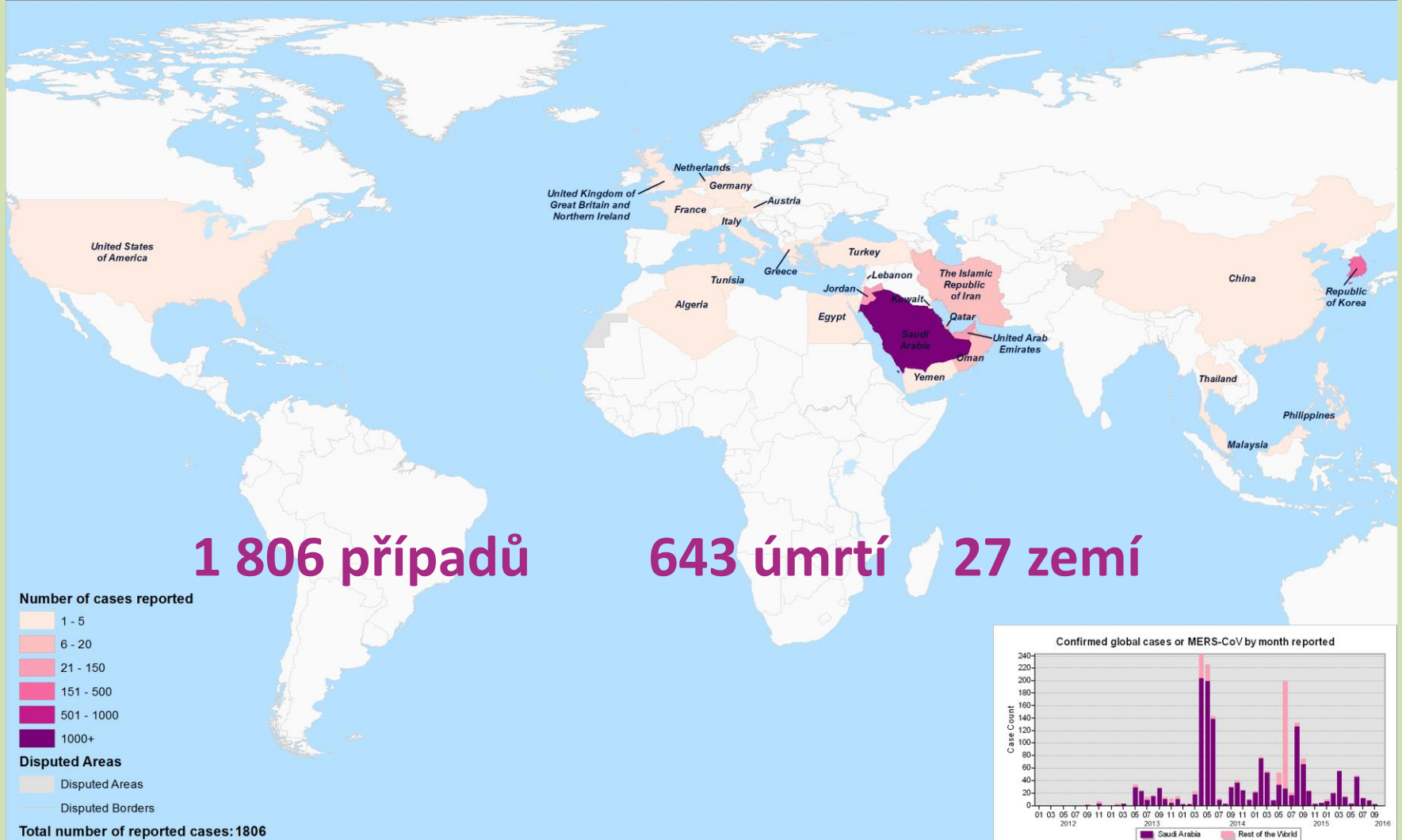
# Lidské koronaviry

V lidské populaci je doposud známo 6 koronavirů, z nichž 4 byly objeveny v posledních 10 letech.



Obr 2 Schematický časový diagram (18)

# CONFIRMED GLOBAL CASES OF MERS-COV 2012 - 2016



Map Scale (A3): 1:1,109,175,783  
1 cm = 11,092 km

Coordinate System: GCS WGS 1984  
Datum: WGS 1984  
Units: Degree

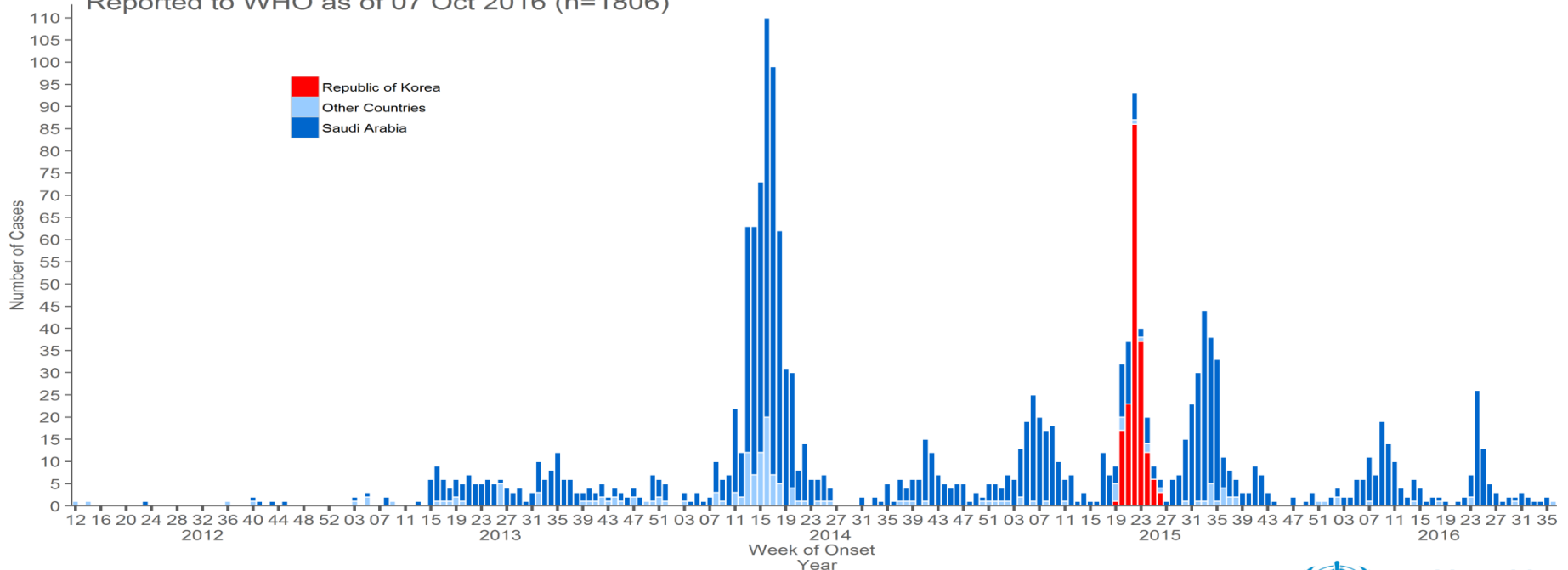
The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers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

Data Source: World Health Organization  
© WHO 2016. All rights reserved.  
Map date: 07/10/2016



## Confirmed global cases of MERS-CoV

Reported to WHO as of 07 Oct 2016 (n=1806)



Other countries: Algeria, Austria, Bahrain, China, Egypt, France, Germany, Greece, Iran, Italy, Jordan, Kuwait, Lebanon, Malaysia, Netherlands, Oman, Philippines, Qatar, Thailand, Tunisia, Turkey, United Arab Emirates, United Kingdom, United States of America, Yemen  
Please note that the underlying data is subject to change as the investigations around cases are ongoing. Onset date estimated if not available.



Poslední případ EU: Rakousko - SA rezident

4.9. 2016 přilet Vídeň 4.9.2016 s rodinou (5 osob) – 2 dny

6.9. 2016 taxi ⇒ Zell am See (Salzburg)– 1. příznaky (horečka, kašel) – hospitalizace – těžká pneumonie

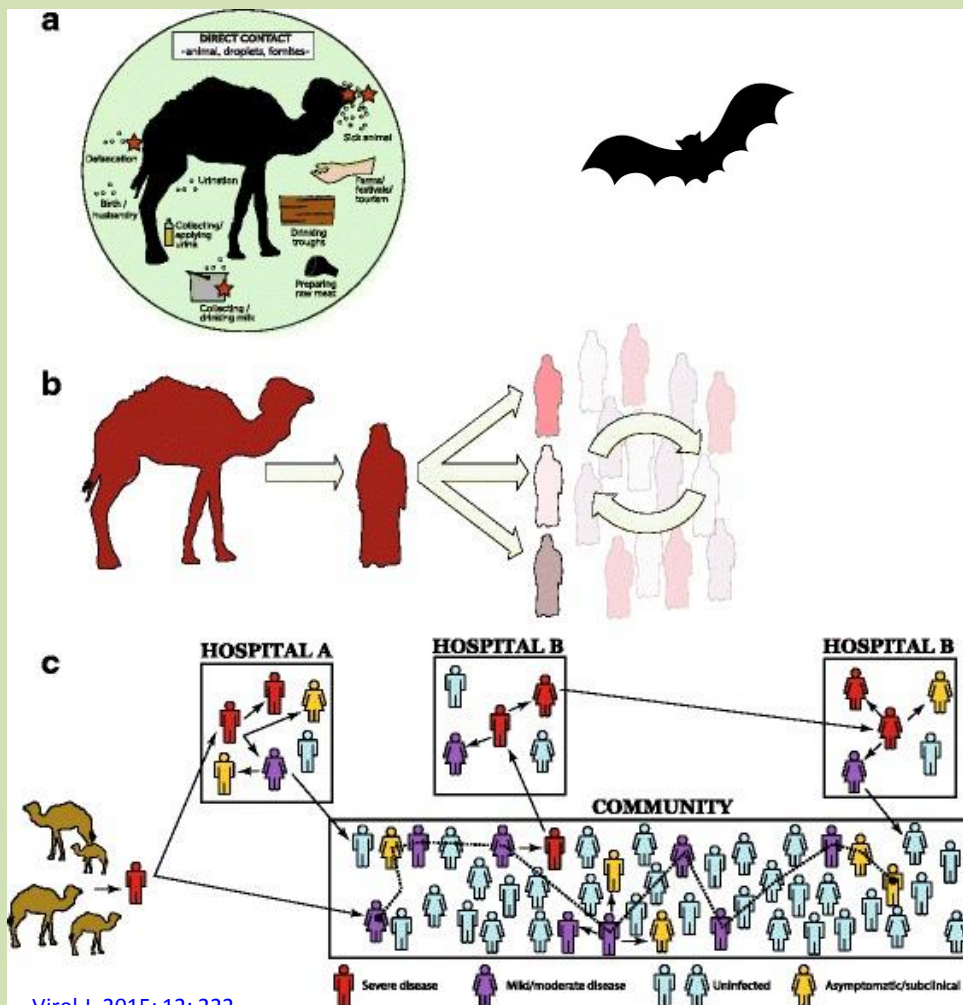
8.9.2016 – potvrzen MERS CoV, přesun do nemocnice v Salzburku

Potvrzen kontakt s dromedáry v SA

24-25.9. 2016 úmrtí

Vyšetřeno 58 kontaktů ve Vídni, Zell am See, Salzburg - negativní

# Možné cesty přenosu



[Virology J. 2015; 12: 222](http://Virology J. 2015; 12: 222)

Basic reproduction number

$R < 1$  .....infekce se šíří omezeně, spíše formou clusterů, v čase může šíření vyhasnout

$R > 1$ .....infekce se dobře šíří ve vnímavé populaci

- Konzumace velbloudího nepřevařeného mléka
- Konzumace velbloudí moči
- Datlové víno, zvýšení produkce, blíže měst (bats)
- Arabský poloostrov konzumace trnorepa



Ahmed S. Abdel-Moneim, Arch Virol, DOI 10.1007/s00705-014-1995-5

**„Superspreading“ – Jižní Korea**

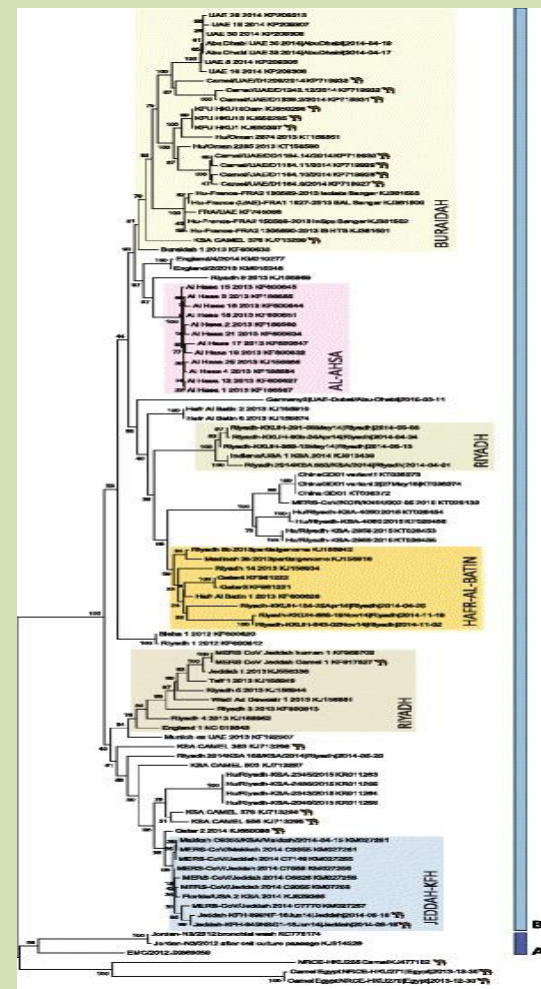
MERS CoV:  $R_0 = 0,7$

Chřipka:  $R_0 = 1,28$

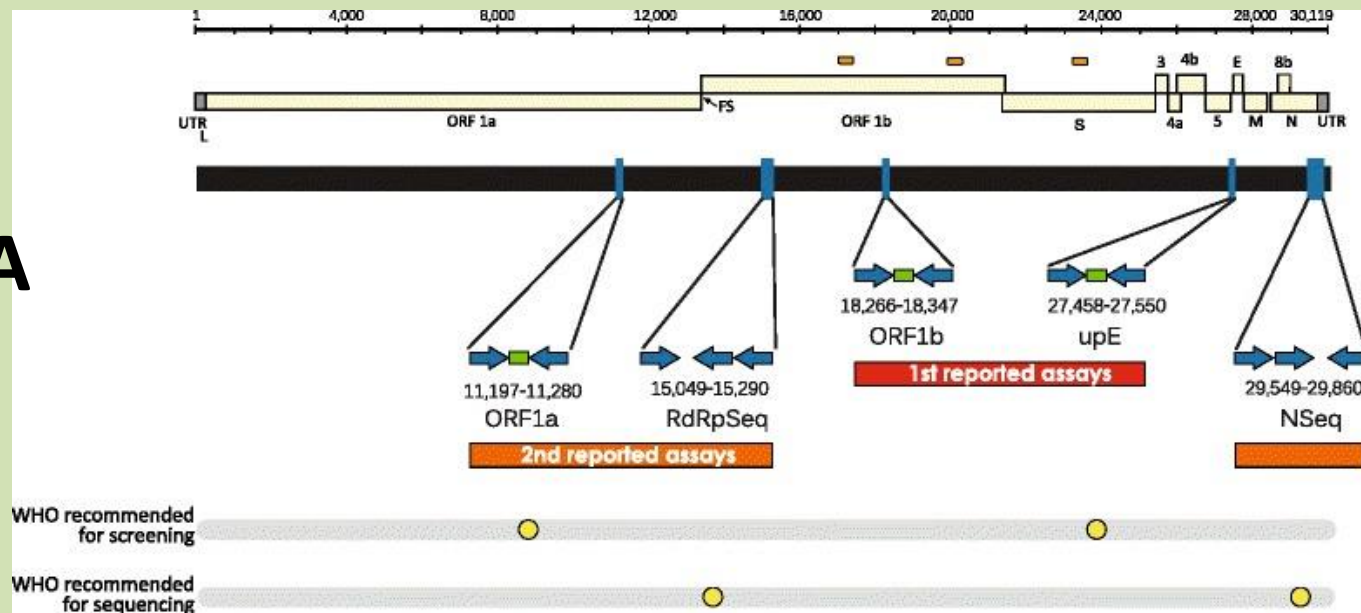


# Fylogeneze

- **Netopýři Arabského poloostrova a Subsaharské Afriky:**
  - *Tylonycteris*, *Pipistrellus* HKU-4, HKU5 – vysoká míra podobnosti s MERS CoV s recentními izoláty
- Netopýr slujový (*Taphozous perforatus*) SA (Bisha) okolí INDEX CASE
  - ✓ v trusu 190nt fragment genu pro virovou polymerázu
- **Virus neutralizační protilátky v sérech dromedárů**
  - ✓ 15% vyšetřovaných sérech na Kanárských ostrovech,
  - ✓ u všech vyšetřovaných sér Ománu,
  - ✓ a u 90% sér v Egyptě, u 95% sér v SA
  - ✓ Jordánsko u všech 11 velbloudích sér, koz a krav byly negativní.
  - ✓ SAE 2003 všechna séra (151) a 2013 - 97,1% (651) pozitivní
  - ✓ Keňa 1992, a 2000 vzrůst positivity Rift Valey
- **Průkaz viru a sekvenace –**
  - po dvě desetiletí cirkuluje podobný virus u dromedárů SAE
- **Červen 2012- červenec 2013:**
  - ⇒ několikanásobný opakovaný vstup do lidské populace



# ŠZÚ DIAGNOSTIKA



- **Klinický materiál pro průkaz virové RNA:**
  - Sekrety z dýchacích cest (nasopharyngeální výtěr, sputum, aspirát, laváž)
  - Moč
  - Krev, plazma, sérum
  - Stolice
- **Průkaz IgM a IgG protilátek (IF a ELISA)**
- Od května 2013 vyšetřeno 23 případů (celkem 32 materiálů - NSP, sérum),
- 1x zasláno sérum na vyšetření protilátek do Kochova ústavu

# Nejasnosti

- **Zdroj** – dromedár?
- **Způsob a směr přenosu?** (serologie u chovatelů), 99% sekvenční homologie s izoláty z dromedárů
- **Sezónnost** (březen, duben) – říje a doba porodů dromedárů
- **3. mezipřenositel?**
- **Mezilidský přenos** (nízká hladina vylučování viru) – důležitý aspekt nedostatečná opatření v nemocnicích!!!!
- **Evoluce**\_\_ v SA mezi dromedáry cirkuluje od 1992 **Mutace?**
- Nutný receptor CD 26 (DPP4)

# Influenza A

Recentně:

H5N1

H7N9

H1N1pdm

Variant swine viruses  
H1N1, H3N2, H1N2  
Mammalian & Western threat



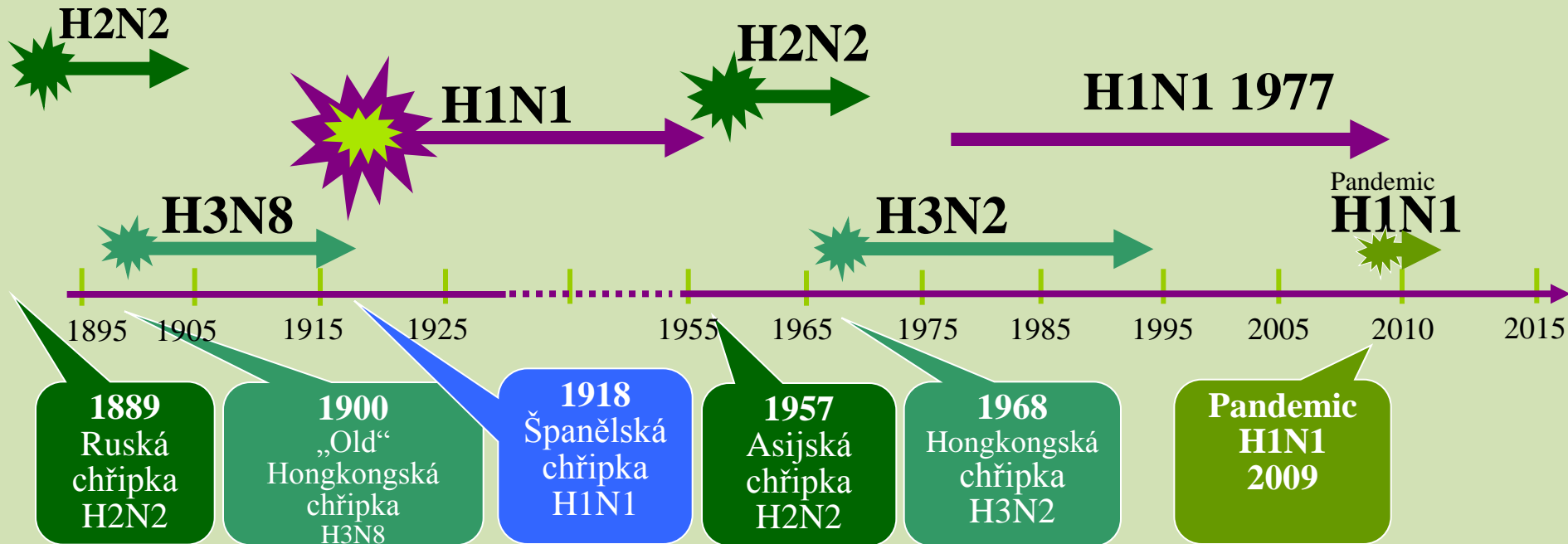
H5N1, H7N9, H9N2, H10N8  
Avian & Eastern threat



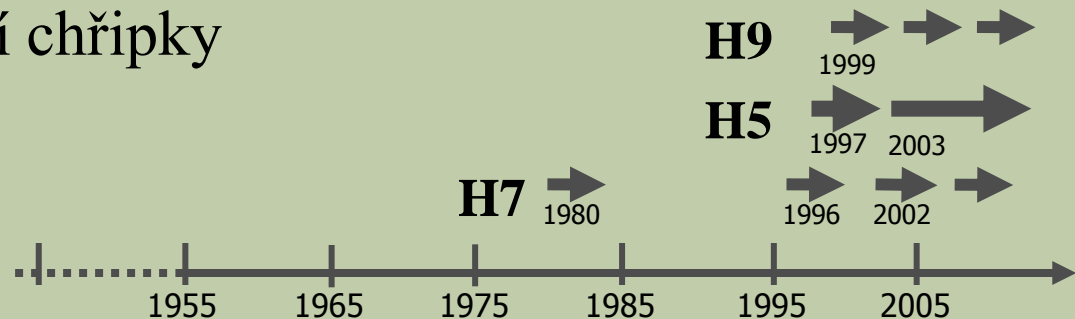
Zdroj: NEJM, 2009

# Pandemie chřipky v časové chronologii

zdroj: ECDC-Stockholm

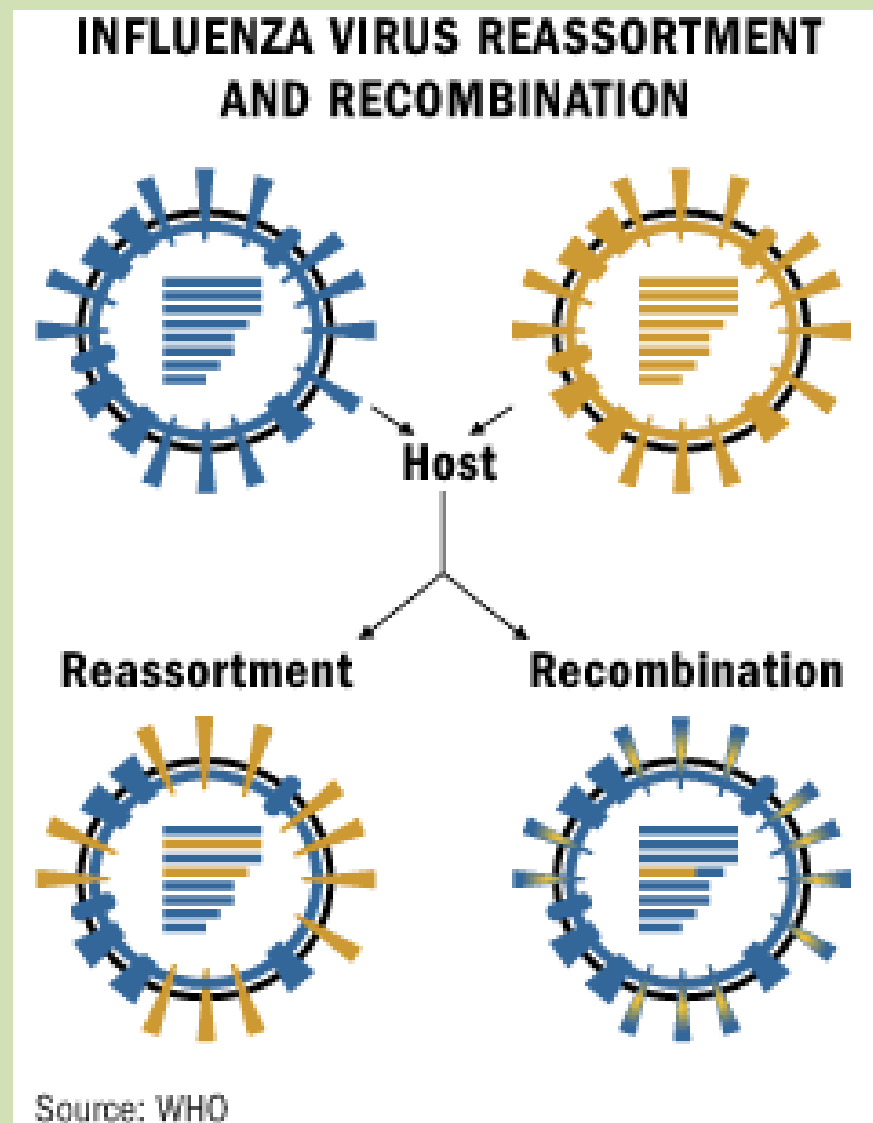


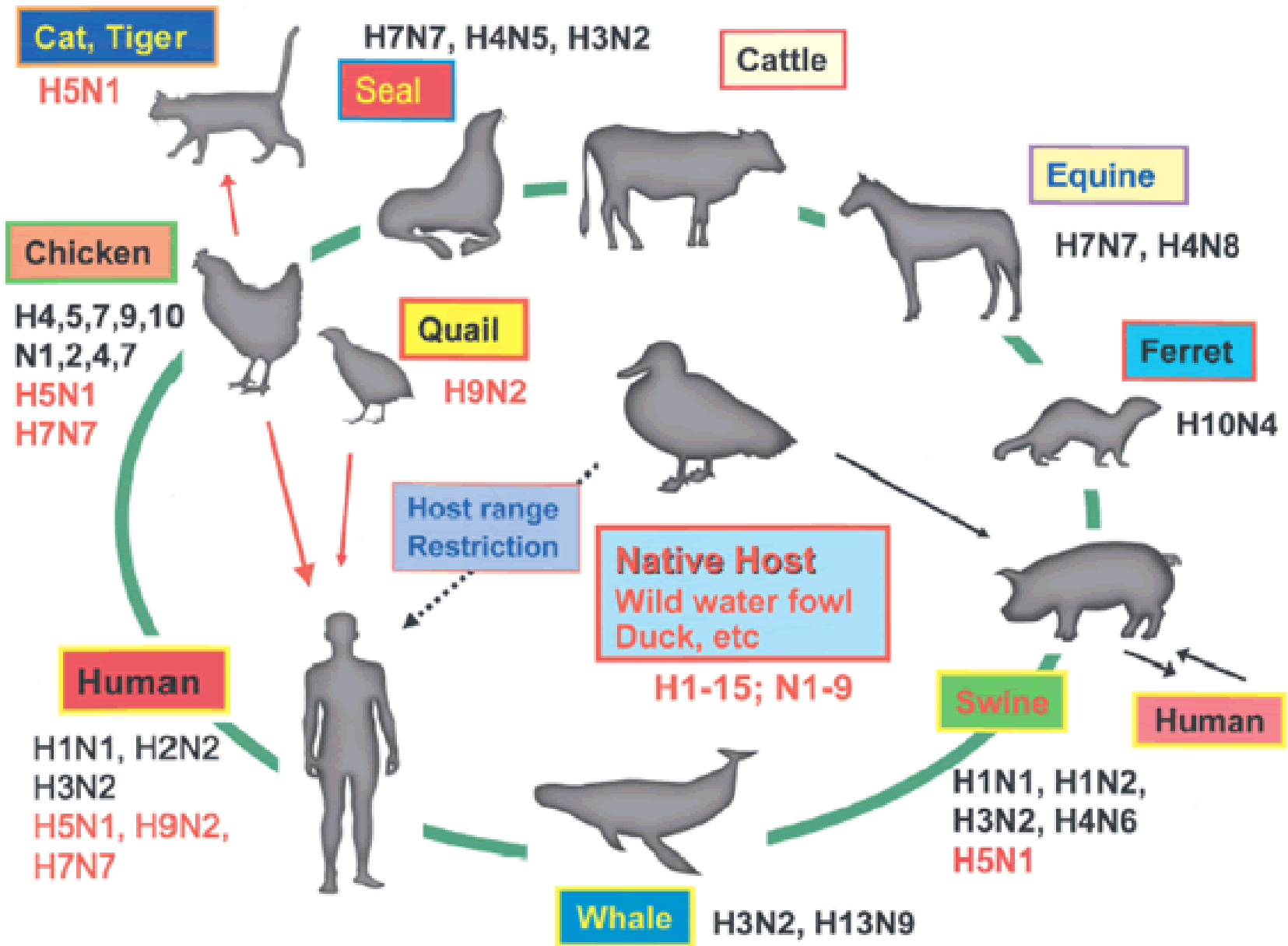
## Evidované případy ptačí chřipky



# Influenza A - Variabilita

1. Zoonóza
2. Genetická nestabilita
  - RNA virus
  - Rekombinace/ reassortment

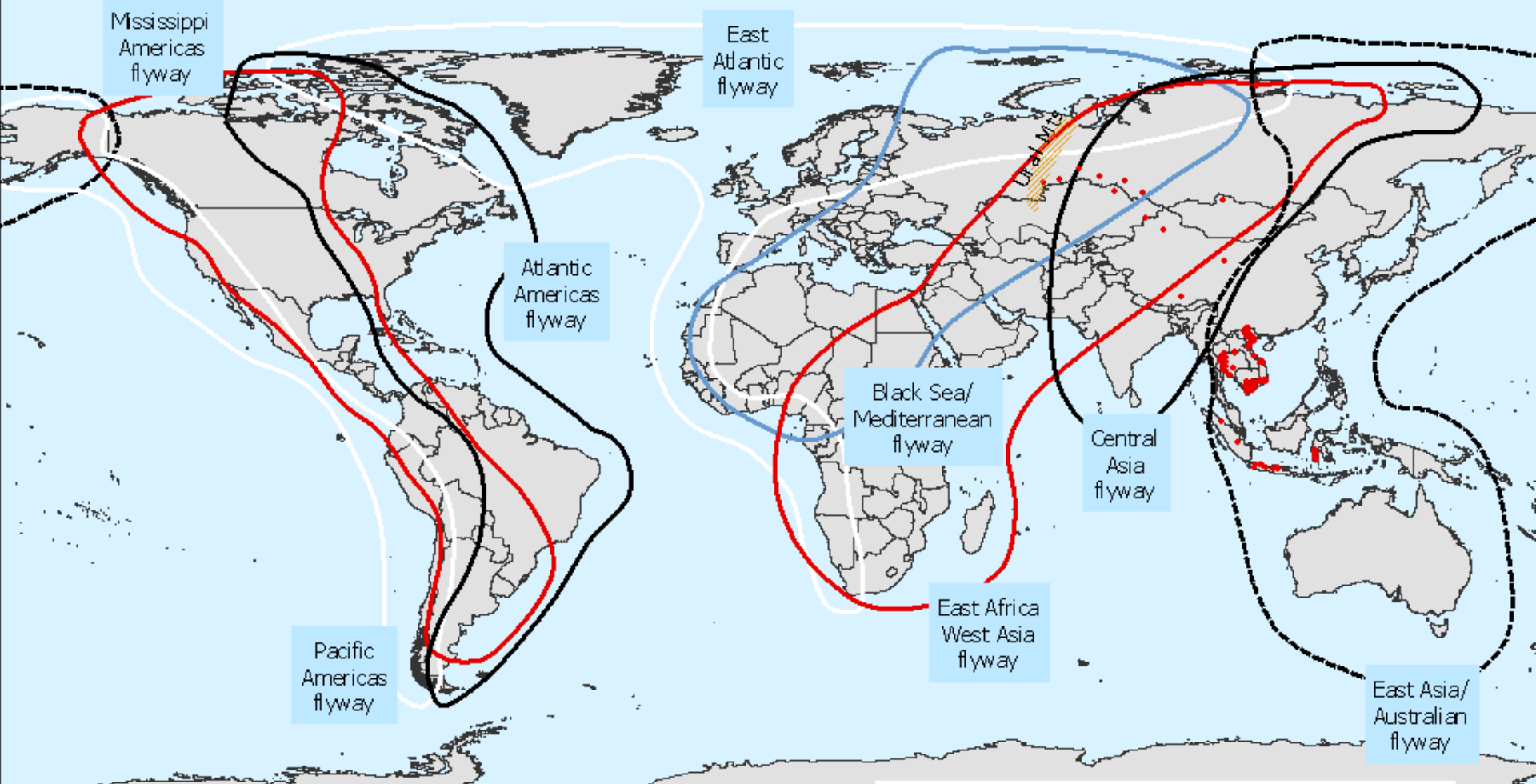






# H5N1 outbreaks in 2005 and major flyways of migratory birds

Situation on 30 August 2005



• Districts with H5N1 Outbreaks since January 2005

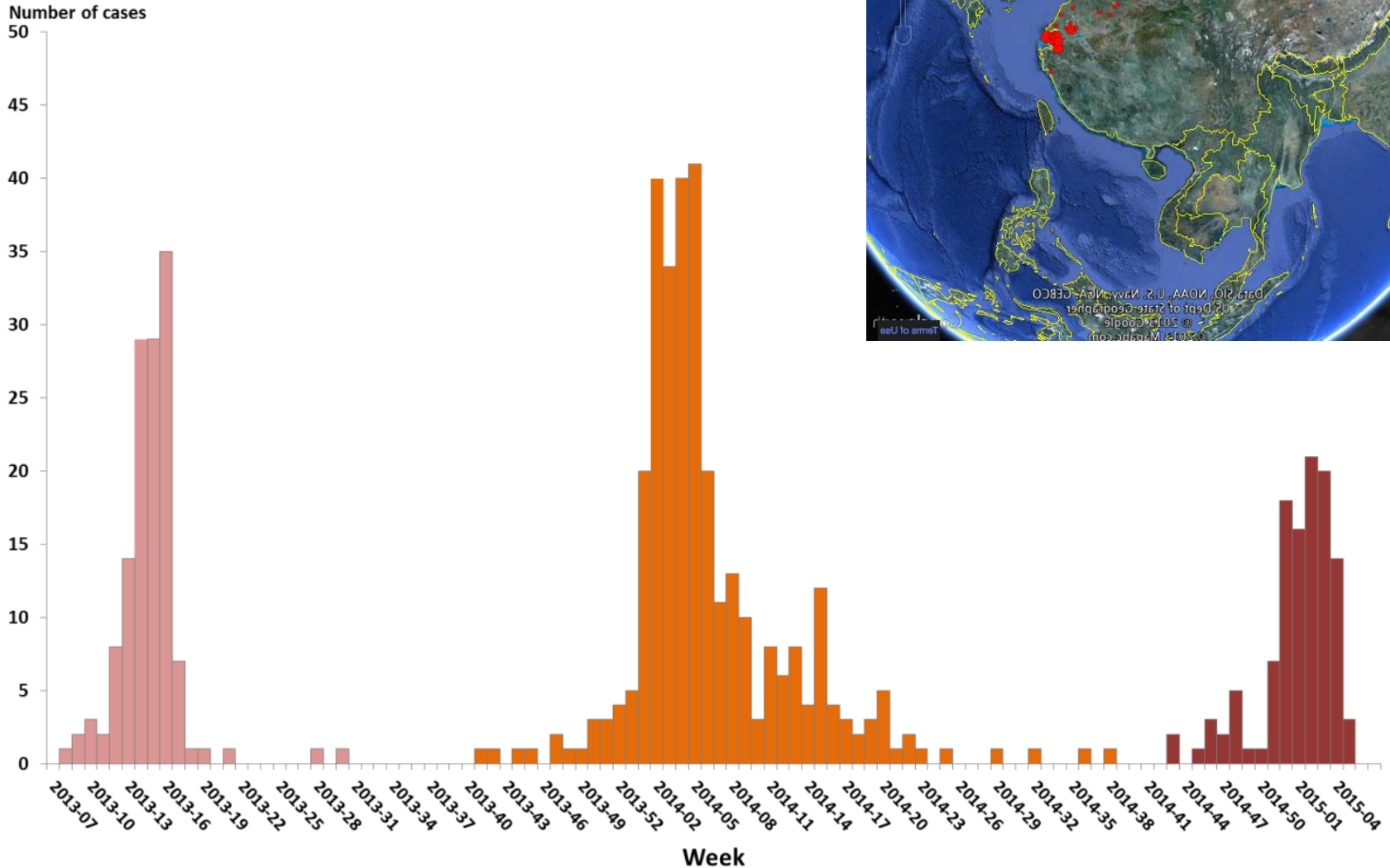
Sources: AI outbreaks: OIE, FAO and Government sources.  
Flyways: Wetlands International



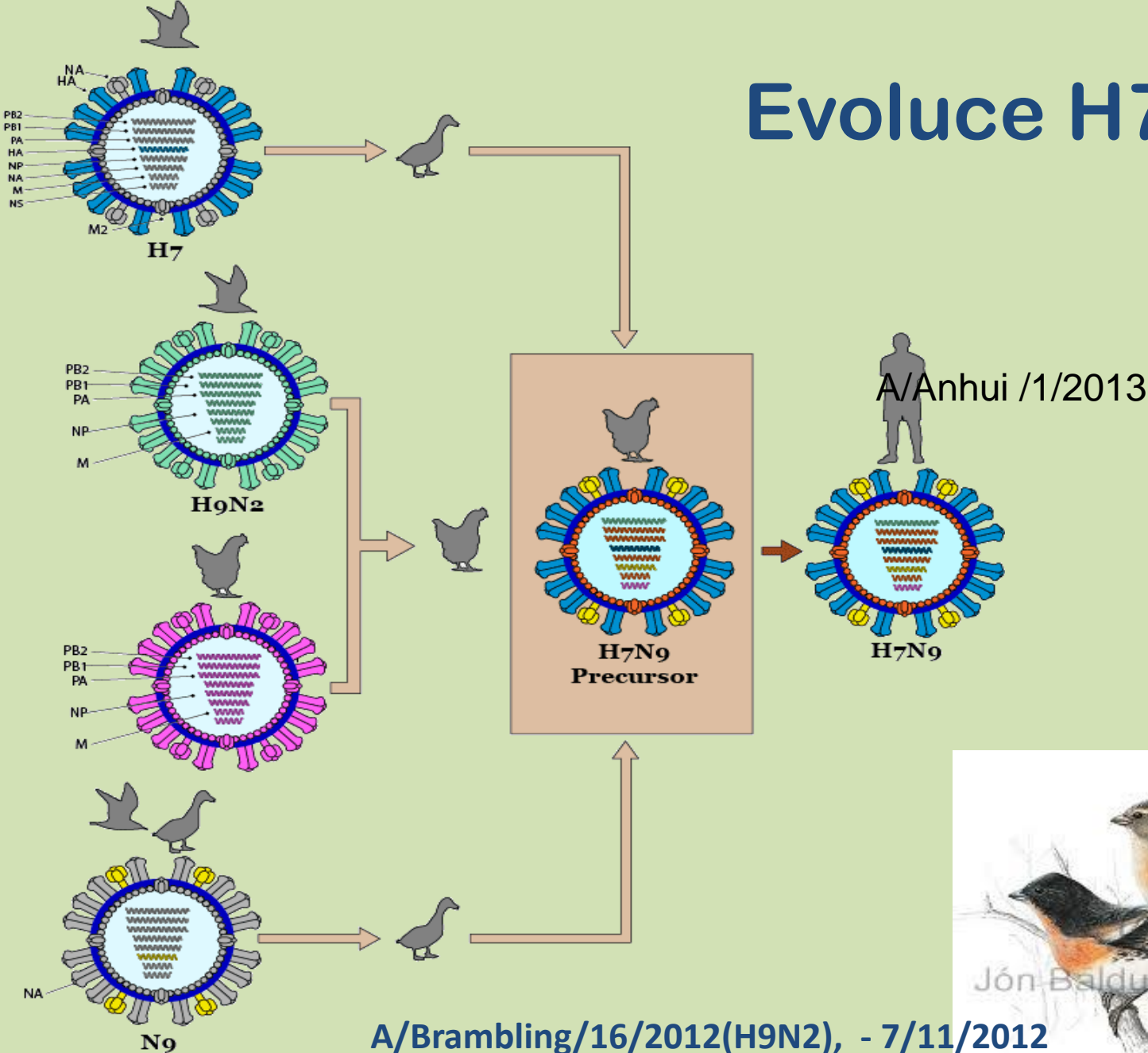
# Lidské infekce způsobené některými aviárními subtypy

- **H5N1 cirkuluje od roku 1997**
  - recentně endemický v Asii a Africe, Evropě
  - 15 zemích Asie a Afriky 854 případů onemocnění, 450 úmrtí
  - 2016: 4 onemocnění Čína, 10 onemocnění Egypt
- **H10N7 – Egypt 2004**
- **H6N1 – květen 2013 Taiwan**: hospitalizována žena - středně těžký průběh s postižením především dolních cest dýchacích.
- **H10N8** prosinec 2013 2 infekce v Číně, obě s fatálním průběhem.
- **H9N2** 15 osob v Číně (1998, 1999, 2003, 2013) Infekce probíhala jako mírný respirační infekt , jedno onemocnění Egypt
- **H7N9 – od roku 2013** onemocnění v Číně, celkem 798 případů, 320 úmrtí, geneticky stabilní, s uzavřením trhů pokles incidence  
26.1.2016 - Kanada import návratu z Číny
  
- **Sporadicky H7N3, H7N7**
  
- **novel H1N1 Čína 4 případy u dětí 2016**
- reassortanta of euroasijské varianty avian-like H1N1 (EA-H1N1) H1, N1, 4 segmenty H1N1 pdm, NS1 classical swine H1N1.

# Incidence H7N9



# Evolve H7N9



Sequence similar to from wild duck and bird H2N9/H11N9 viruses from Eurasian flyway.

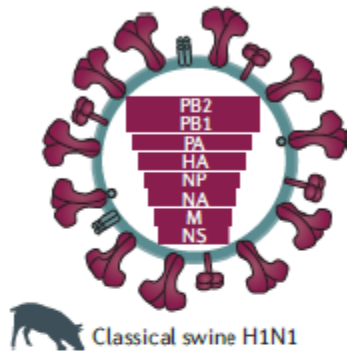
**A/Brambling/16/2012(H9N2), - 7/11/2012**  
 PB1, PB2, PA



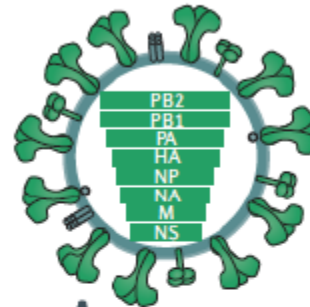
# Swiflu A/H1N2, A/H3N2 a varianty (H1N2)v a A(H3N2)v

- H1N1 a H3N2 cirkuluje v populaci prasat celosvětově
- (H1N2)v – každoročně v USA detekována (od r. 2009)
  - 2016 USA 3 případy mírného onemocnění
  - 2016 jedno onemocnění v Brazílii
  - Vždy přímá expozice
- (H3N2)v
  - 2016 USA 18 onemocnění
  - 2015 1 onemocnění Vietnam
  - Vždy přímá expozice

# Emergence of novel influenza A(H3N1) 2014



Classical swine H1N1



Human H3N2



2009 A(H1N1)

**NA**  
Classical Swine H1N1

**HA**  
H3N2 A/Victoria/2011

**Internal genes**  
A(H1N1)pdm 2009

**Novel reassortant**  
**H3N1**



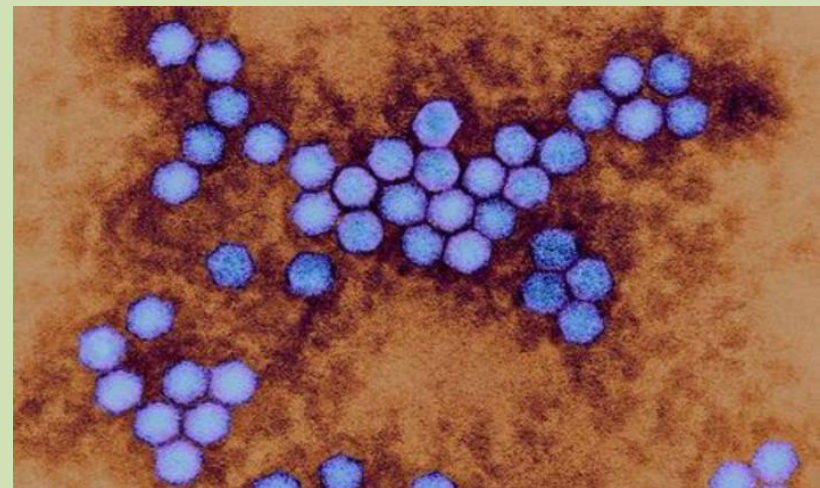
# „Respirační“ EV

**EV D68** mezi léty 1970 a 2005 hlášen celkem 26 x (Asie, Evropa a USA)

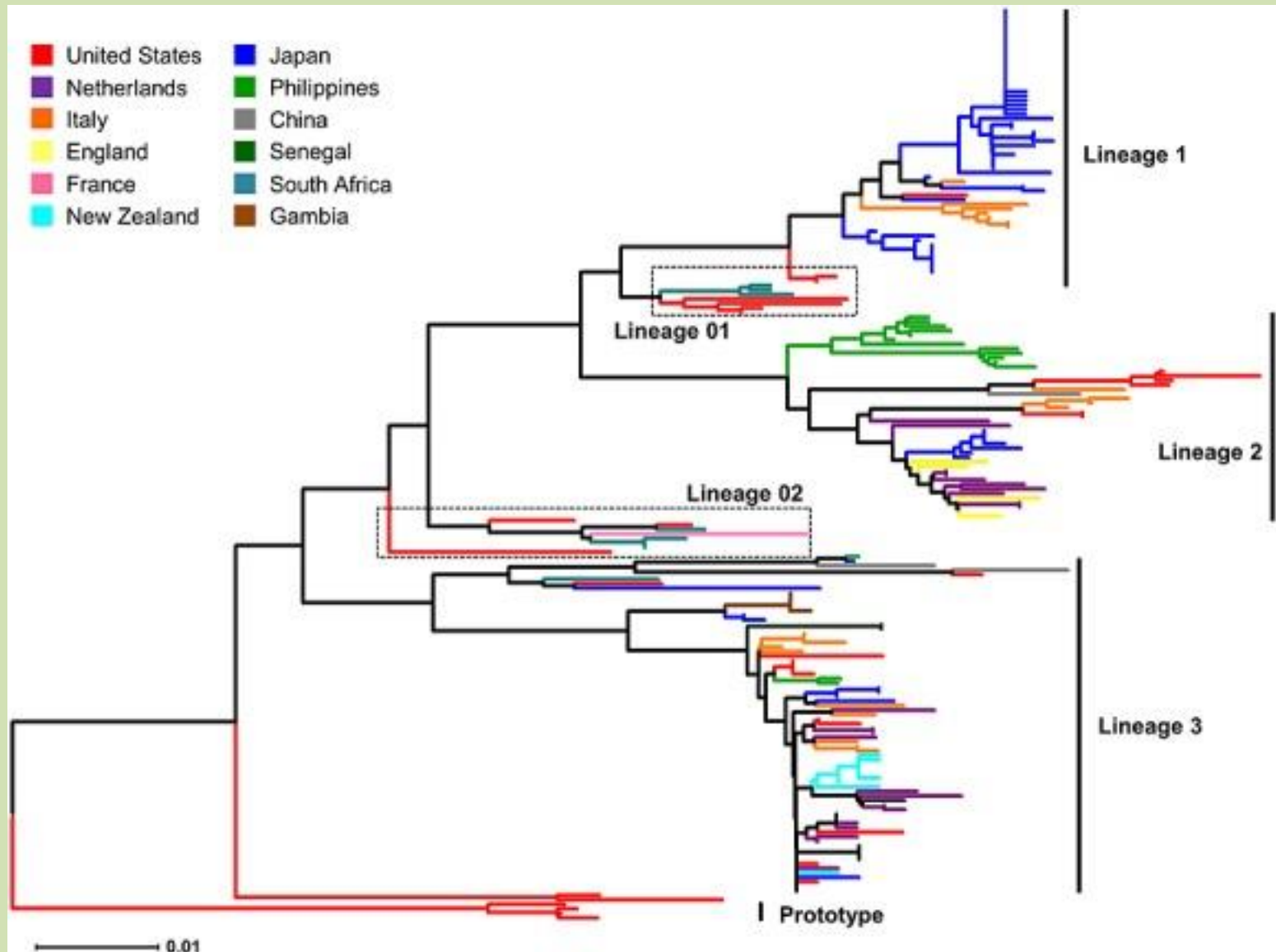
- **2005 až 2010** hlášen z Francie, Filipín, USA, UK, Holandska, Japonska...
- **většinou respirační manifestace (bronchiolitis, pneumonie..)**
- zachyceny lokální epidemie
- zvýšený nárůst respiračních infekcí způsobených EV-D68 2010 (Holandsko, Francie, Indonésie)
- **2014 USA** – od srpna 2014 do ledna 2015 zachyceno více než **1153 relativně těžkých respiračních infekcí** ve 49 státech, většinou děti
- lehké průběhy jsou pravděpodobně zcela podhlášené

**EV C 105 (Kongo)**

EV A71 HMFD – možné respirační projevy



# Ev D68 1998 2014 - VP1



# Hantaviry

- **Geopolitně, vytvářejí přírodní ohniska, šíří se mezi hlodavci bez přenašeče z řad členovců a mohou nakazit i člověka. V současnosti je známo několik sérotypů :**
  - Hantaan – *Apodemus agrarius* (myšice temnopásá) – Dálný východ, Evropa
  - Seoul – *Rattus norvegicus* (potkan), *Rattus rattus* (krysa) – geopolitní
  - Puumala – *Clethrionomys glareolus* (norník rudý) – Evropa, Sibiř
  - Belgrade – *Apodemus flavicollis* (myšice lesní) – Balkán
  - Prospect Hill – *Microtus pennsylvanicus* (hraboš pensylvánský) – Sev. Amerika
  - Muerto Canyon – *Peromyscus maniculatus* (křečík dlouhoocasý) – Sev. Amerika
  - Tula – *Microtus arvalis* (hraboš polní), *Microtus rossiaemeri dionalis* (hraboš) – Evropa

Hemoragická horečka s renálním syndromem (HFRS), Smrtnost do 10 %.

Nephropathia epidemica (NE) – evropské onemocnění postihující ledviny, s bolestmi hlavy, břicha a beder a s horečkou. Smrtnost je nízká (0,2 %).

**Hantavirový plicní syndrom (HPS) – akutní plicní selhání s vysokou smrtností (až 76 %).**



# Hantavirus HCPS – plicní syndrom

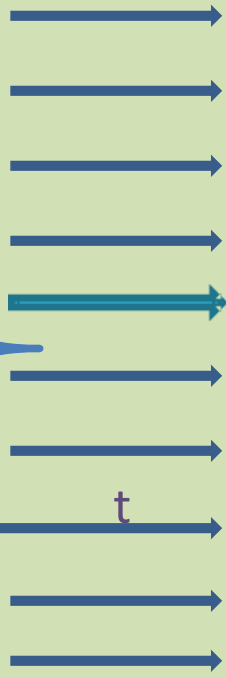


# Nové patogeny – většinou zoonotický rezervoár

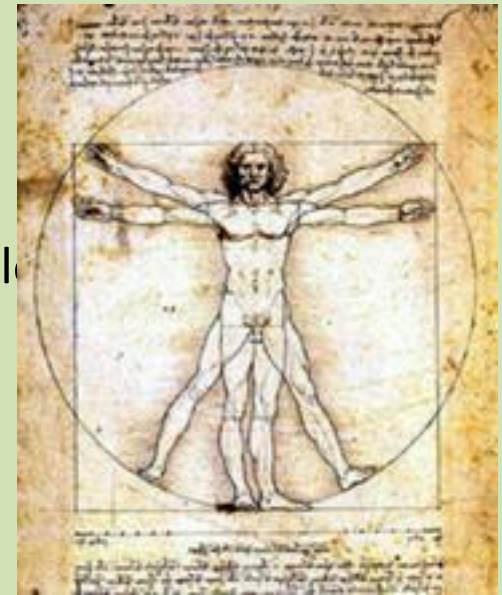
• rezervoár

mezihostitel

člověk



- kůň
- drůbež
- skot
- kozy
- prasata
- velryby
- uleni
- opice
- psi
- velbloudi



# Netopýři - rezervoár

- Parvoviridae,
  - Circoviridae,
  - Picornaviridae,
  - Adenoviridae,
  - Poxviridae,
  - Astroviridae,
  - Herpesviridae
  - Coronaviridae
- 
- 66 specifických druhů virů, někdy i více na jednom jedinci
  - ??? Čím se odlišují???

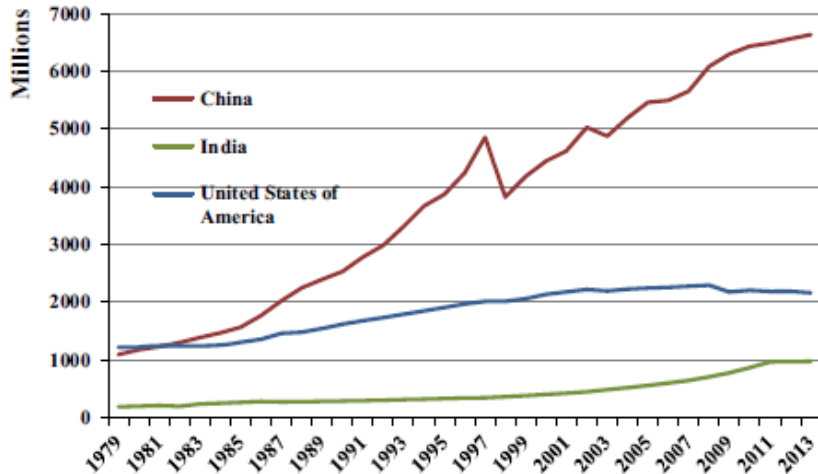
# Charakteristiky netopýrů

- 20% savců - >1240 druh ve 17 čeledích
- Migrace na tisíce kilometrů – schopnost letu
- Ohromné kolonie, až 20 miliónu, hustota více než 500 ks /m<sup>2</sup>
- hibernace)
- dlouhověkost
- nízký výskyt tumorů
- Synchronní rozmnožování
- Specifický způsob příjmu potravy
- Některé viry vysoce patogenní pro člověka i jiné savce mohou v netopýrech perzistovat bez známky infekce. Proč???
- **Oxidativní metabolismus – mitochondrie + apoptóza**

Nejstarší fosilní nález 52,5 miliónů (odhadovaná evoluce 60 – 80 mil. Let)

# Socio-ekonomické změny v Číně

(a) live poultry stocks



(b) live pig stocks

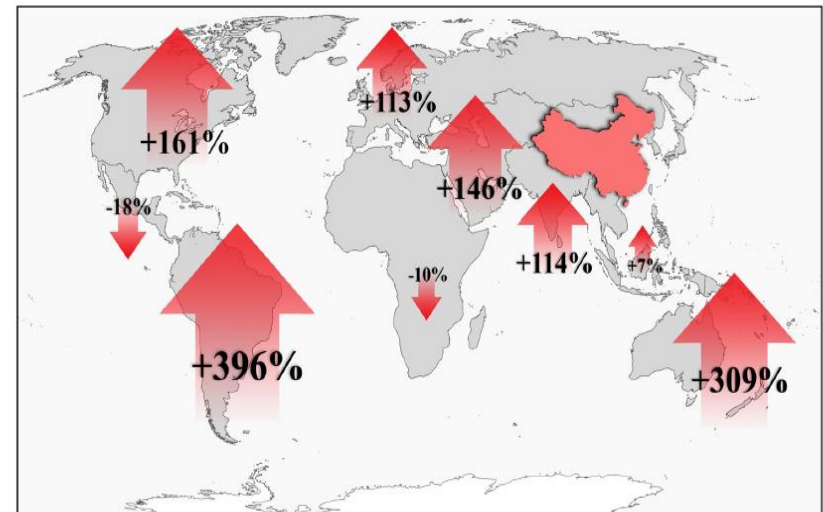
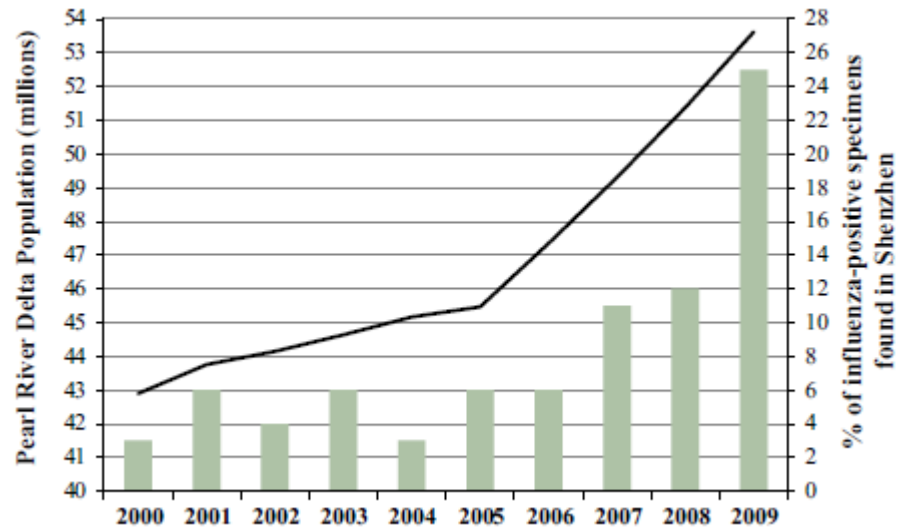
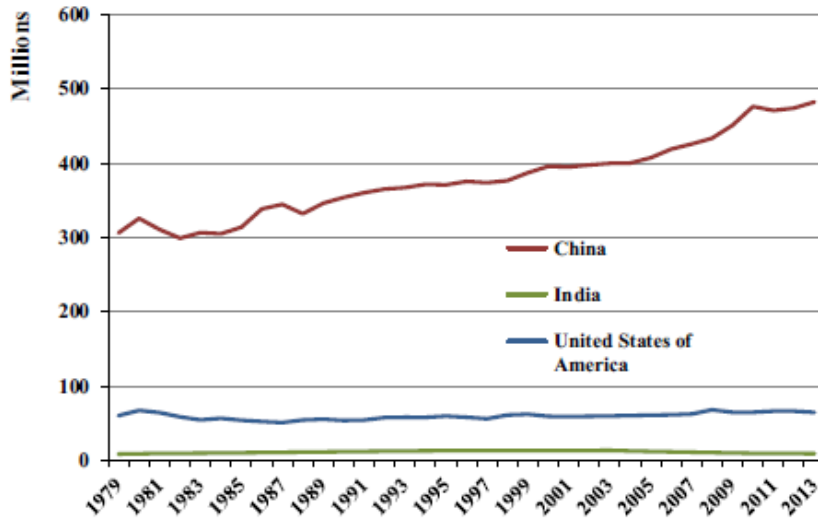


Fig. 1 Growth of China's poultry (a) and pig (b) stocks since 1979, compared to India and the United States

Fig. 4 The percent increase in the volume of commodities exported from mainland China to different global regions between 2001 and 2011. Source Food and Agriculture Organization (<http://www.fao.org>)

# Závěry

- Přímé faktory:
  - Lidská populace (zdravotní stav +/-, imunosuprese)
  - ⇕ změny na straně virových patogenů
- Nepřímé faktory - komplex změn
  - Technických a ekonomických
  - Sociálně – behaviorálních (hustota populace, migrace, drogová závislost)
  - ⇒ Ekologických (nové ekologické niky, změny ekosystémů)
- co můžeme dělat:
  - kvalitní a extenzivní diagnostika
  - rozšiřování a zkvalitňování surveillance
  - mezioborová spolupráce