

Influenza

Σταύρος Πασιαρδής

Τμήμα Μοριακής Ιολογίας

Ινστιτούτο Νευρολογίας και Γενετικής Κύπρου



Ιοί της γρίπης-Influenza

- Οικογένεια Orthomyxoviridae
- Προσβάλουν πουλιά και θηλαστικά

Ορθομυξοϊοί - περιλαμβάνει 5 Μέλη

- Influenzavirus A
- Influenzavirus B
- Influenzavirus C
- Isavirus
- Thogotovirus

Isavirus - Infectious salmon anemia



Επηρεάζει ιχθυοτροφεία στον Καναδά, Σκωτία, Νορβηγία

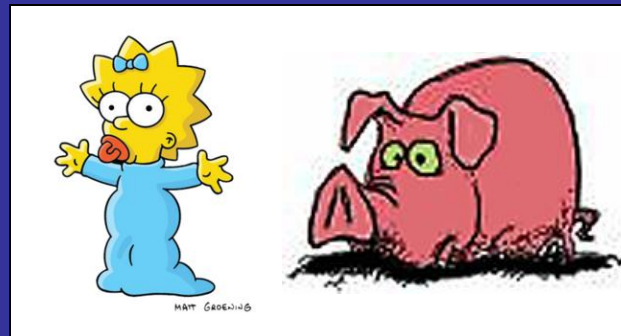
Thogotovirus - εγκεφαλίτιδα

Προσβάλει κρότωνα (ticks), περιπτώσεις που έχουν προσβληθεί άνθρωποι - εγκεφαλίτιδα



Influenza C

-Προσβάλλει χοίρους και ανθρώπους. Σπάνια προκαλεί σοβαρά προβλήματα στη δημόσια υγεία, συνήθως προκαλεί ήπια συμπτώματα σε παιδιά. Μπορεί να προκαλέσει σοβαρά συμπτώματα και τοπικές επιδημίες



Influenza B

- προσβάλλει σχεδόν εξολοκλήρου τον άνθρωπο. Έχει την δυνατότητα να προσβάλλει φώκιες και κουνάβια



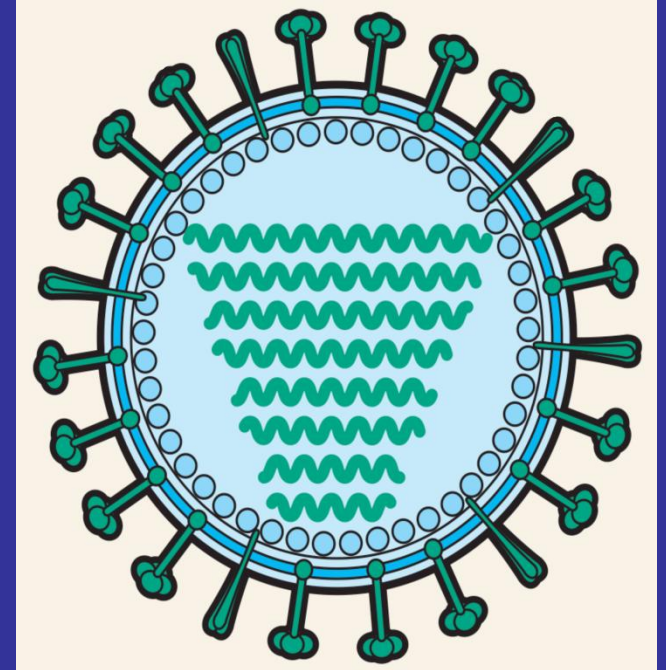
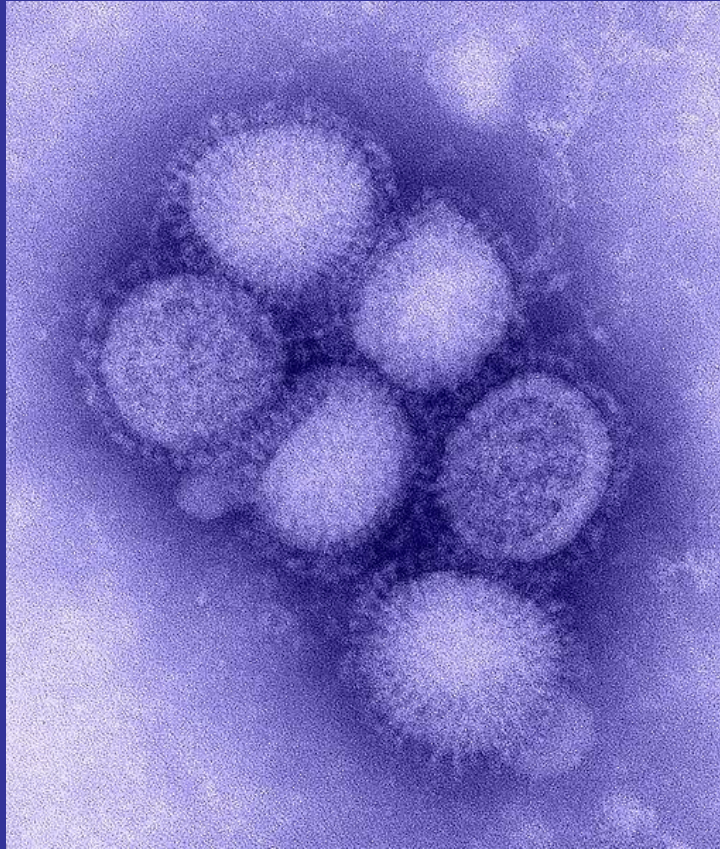
Influenza A

- Μέλος της οικογένειας Ορθομυξοϊοί (Orthomyxoviridae)
- Ομάδα ιών που προσβάλουν τον άνθρωπο, πουλιά και κάποια θηλαστικά

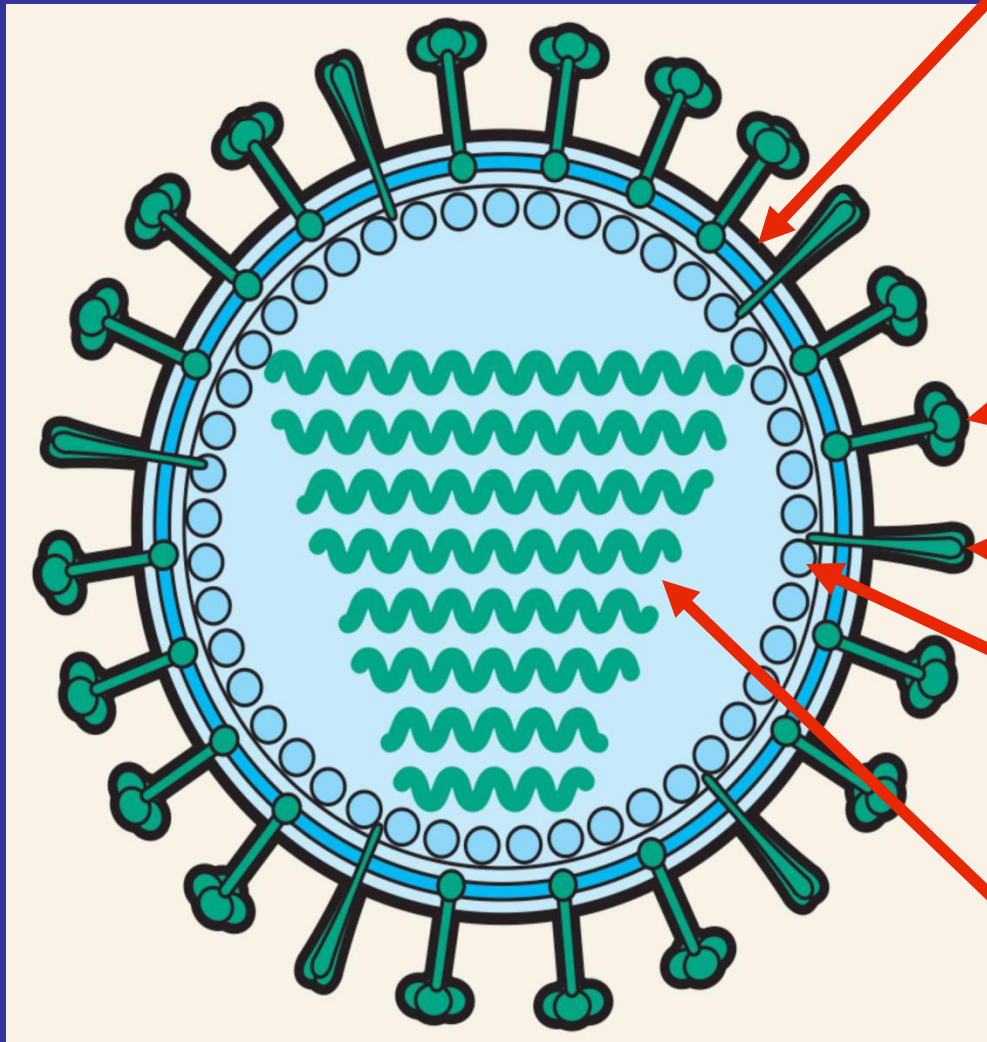
Αυτή η ομάδα περιλαμβάνει τον ιό της εποχικής γρίπης και τον ιό της γρίπης των χοίρων



EM Influenza



~ 100nm διάμετρος



Λιπώδες περίβλημα

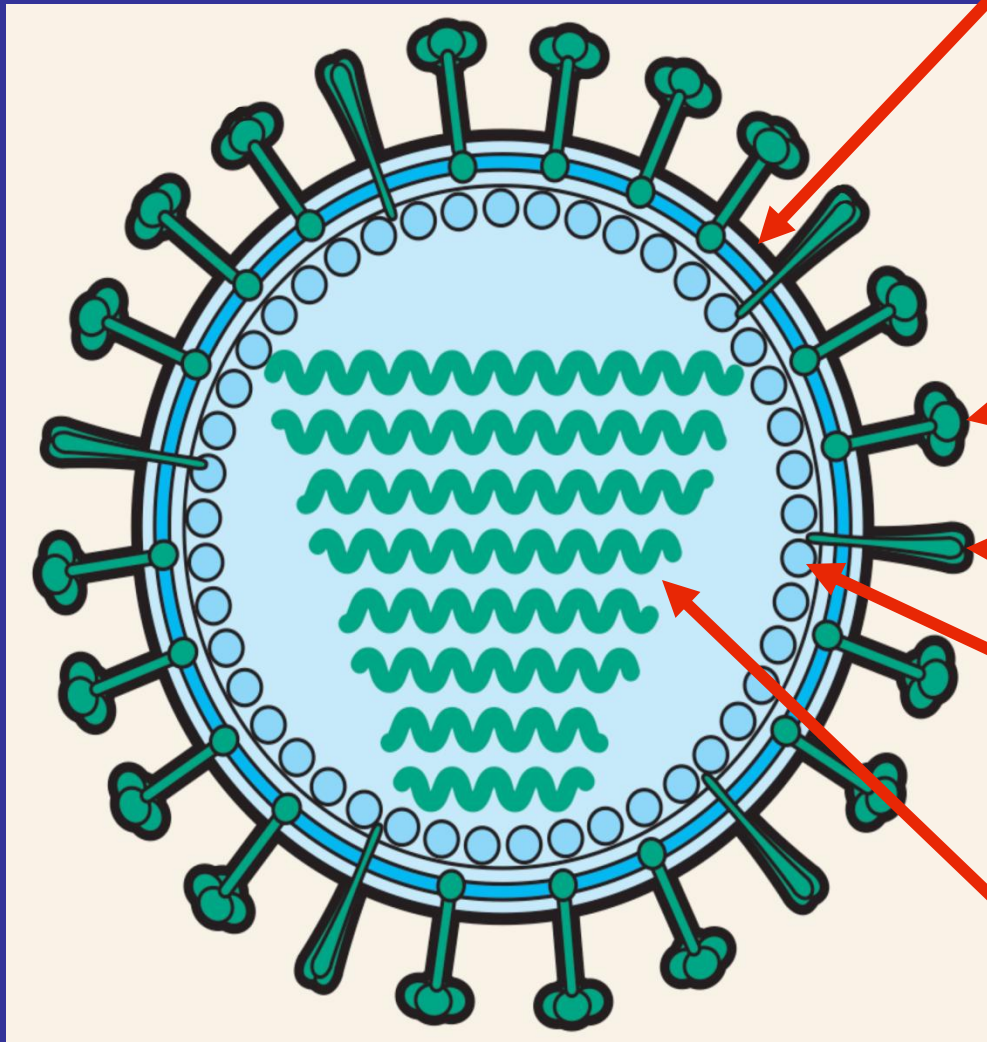
γλυκοπρωτεΐνες:

Αιμαγλουτινίνη
(HA- Hemogglutinin)
~500 μόρια

Νευραμινιδάση
(NA- Neuraminidase)
~100 μόρια

Καψίδιο από πρωτεΐνες
~3000 μόρια πρωτεϊνών

Γενετικό υλικό - RNA



Λιπώδες περίβλημα

γλυκοπρωτεΐνες

Αιμαγλουτινίνη
(HA- Hemogglutinin)
~500 μόρια

Νευραμινιδάση
(NA- Neuraminidase)
~100 μόρια

Καψίδιο από πρωτεΐνες
~3000 μόρια πρωτεϊνών

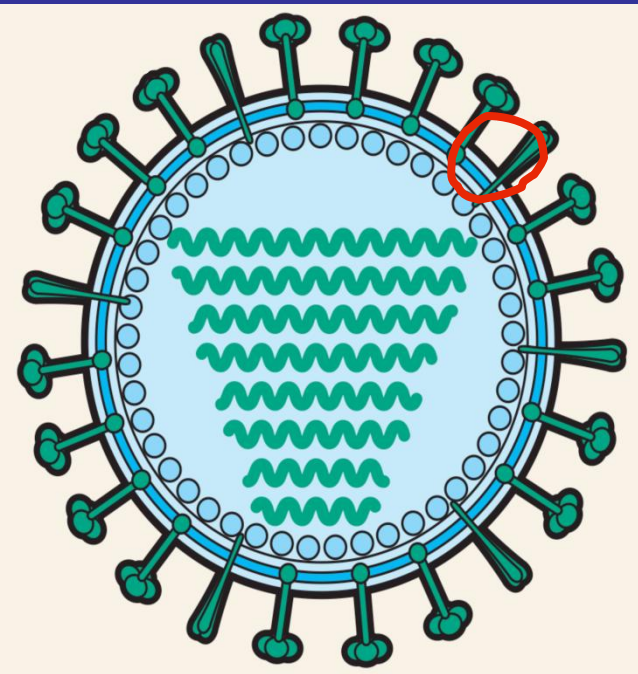
Γενετικό υλικό - RNA

Αιμαγλουτινίνη (Hemagglutinin)

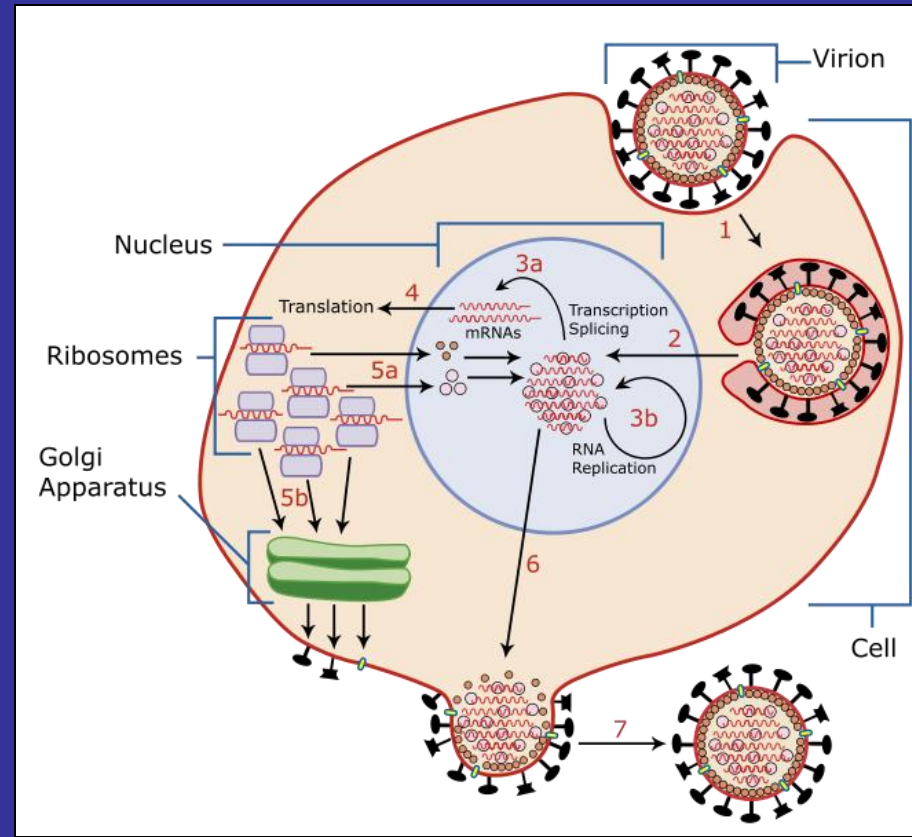
-16 τύποι Αιμαγλουτινίνης

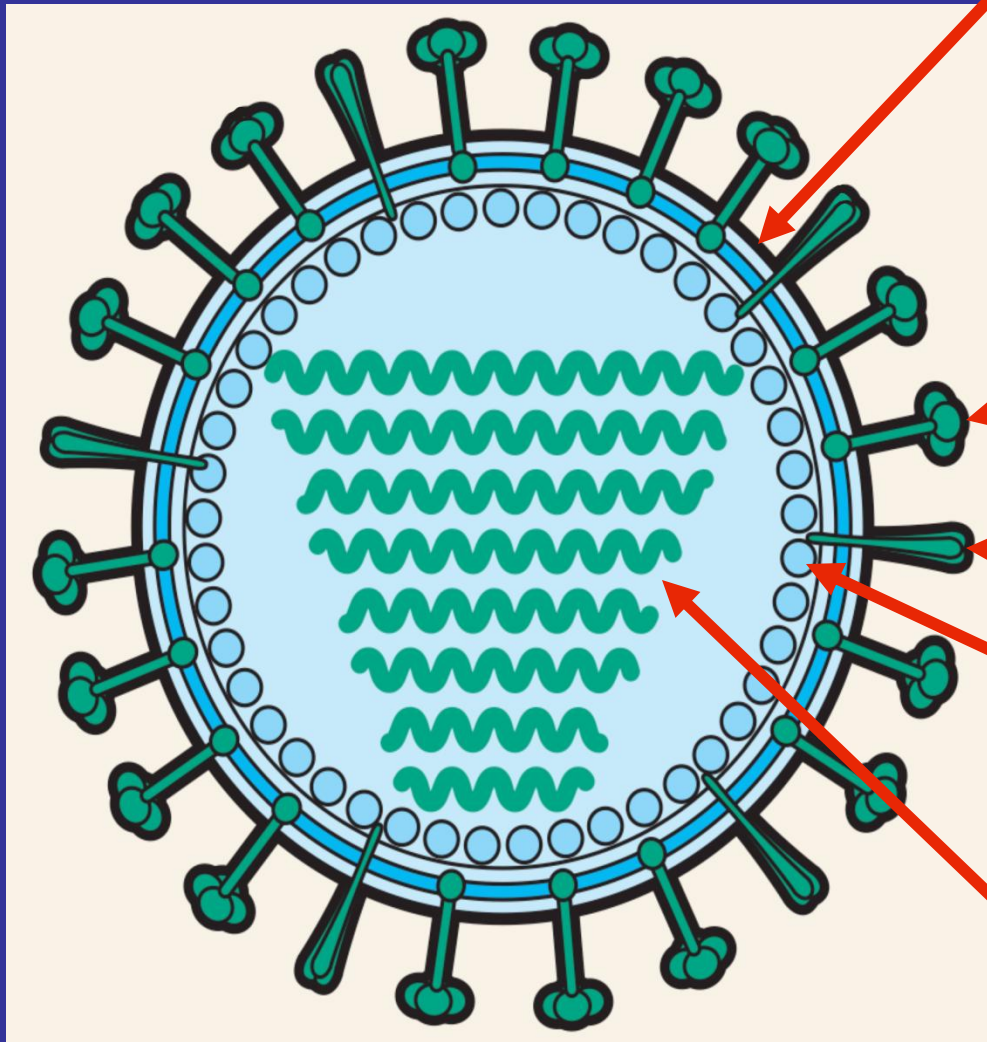
3 τύποι H1, H2, H3 υπάρχουν σε ιούς που προσβάλλουν τον άνθρωπο

13 άλλοι τύποι σε ιούς που προσβάλλουν ζώα



- Διευκολύνει τη σύνδεση με τους υποδοχείς σιαλικού οξέος που βρίσκονται στην επιφάνεια επιθηλιακών κυττάρων του αναπνευστικού συστήματος του ξενιστή και επιτρέπει την είσοδο στα κύτταρα





Λιπώδες περίβλημα

γλυκοπρωτεΐνες

Αιμαγλουτινίνη
(HA- Hemagglutinin)
~500 μόρια

Νευραμινιδάση
(NA- Neuraminidase)
~100 μόρια

Καψίδιο από πρωτεΐνες
~3000 μόρια πρωτεϊνών

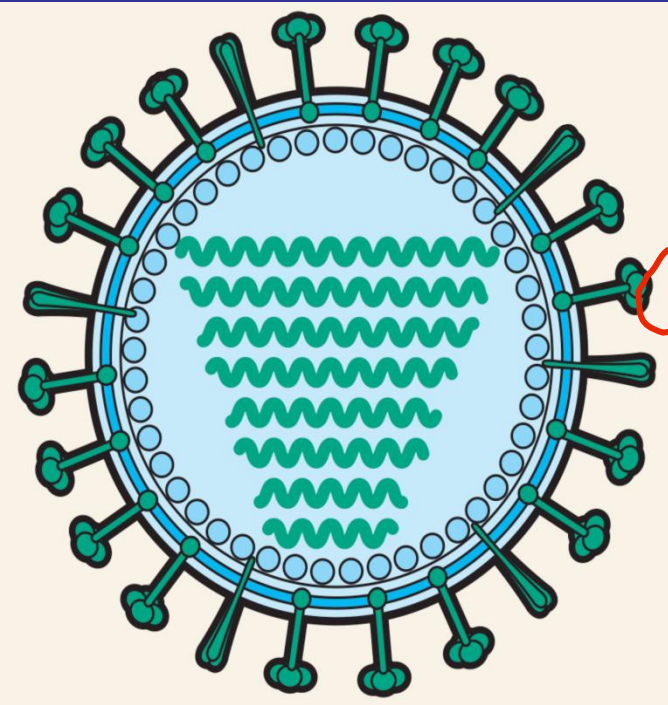
Γενετικό υλικό - RNA

Νευραμινιδάση (Neuraminidase)

-9 τύποι Νευραμινιδάσης

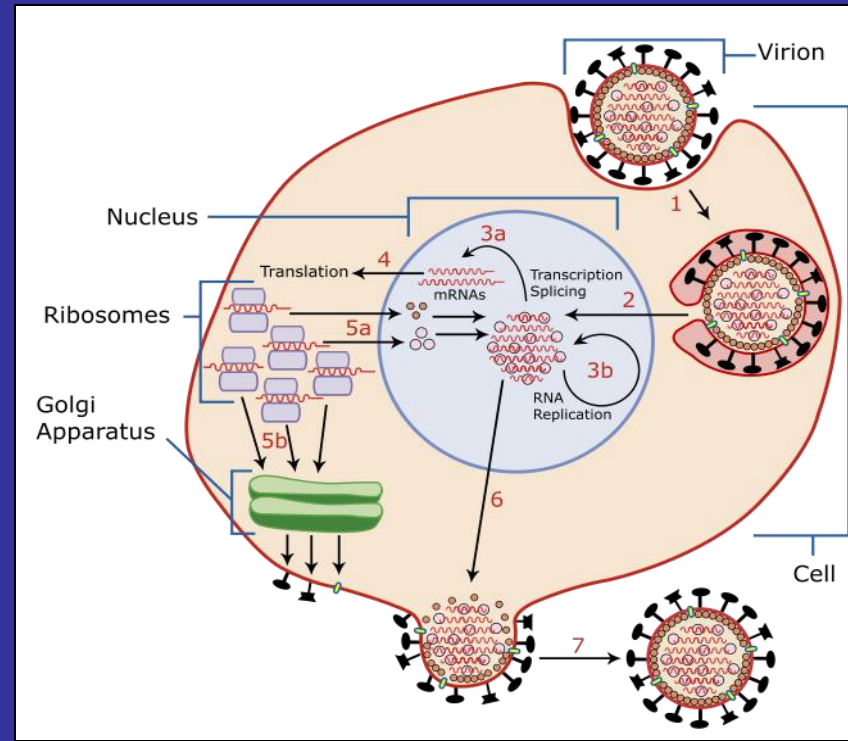
2 τύποι N1, N2 υπάρχουν σε ιούς που προσβάλλουν τον άνθρωπο

7 άλλοι τύποι σε ιούς που προσβάλλουν ζώα



- Επιτρέπει την έξοδο του ιού από το κύτταρο

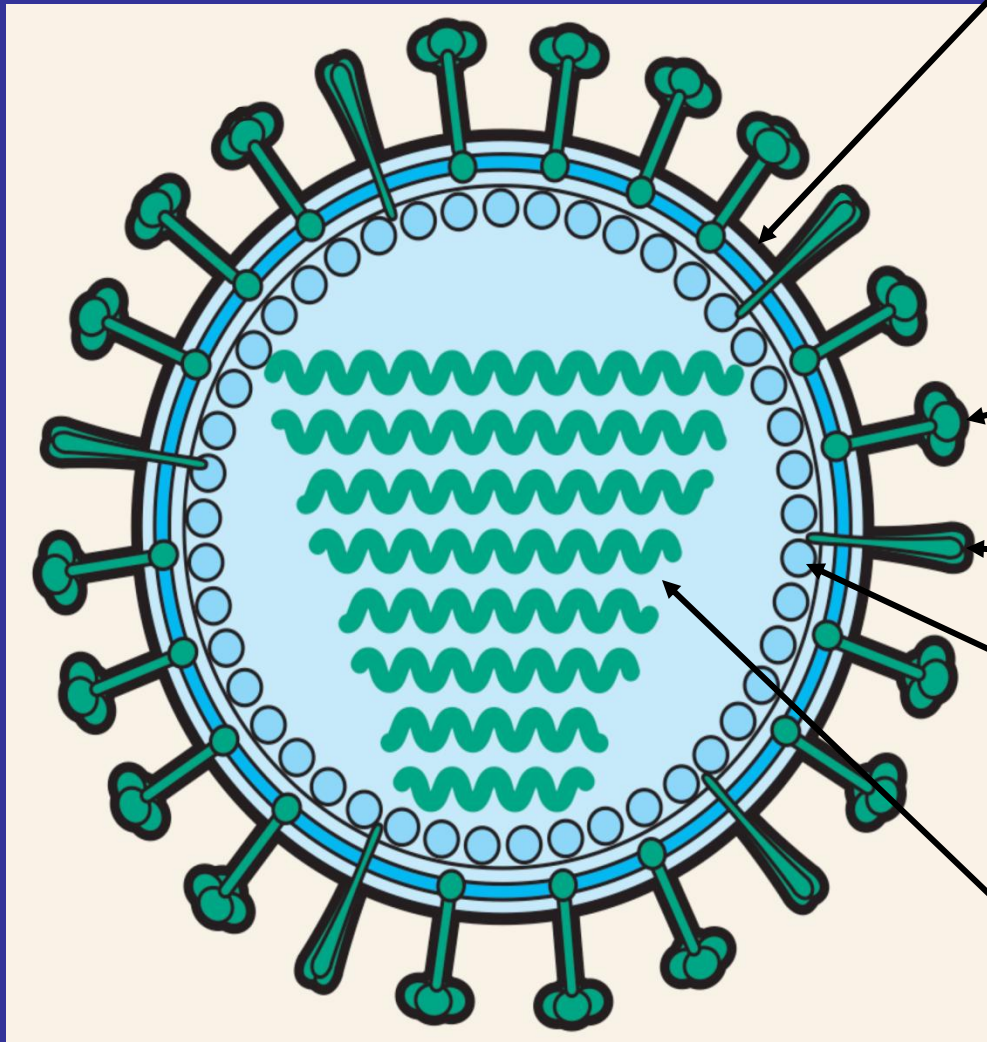
Διασπάζει το σιαλικό οξύ που συνδέεται με την HA αποσυνδέει τον ιό από τον υποδοχέα και τον αφήνει να μολύνει άλλα κύτταρα



- Η κατηγοριοποίηση των υποτύπων του ιού γίνεται ανάλογα με τη μορφή της Αιμαγλουτινίνη (HA -Hemagglutinin) και της Νευραμινιδάσης (NA - Neuraminidase), σύμφωνα με το πρότυπο Hx/Nx

Ένας ιός της γρίπης **Influenza A** με τύπο **Αιμαγλουτινίνη H1** και τύπο **νευραμινιδάσης N1** χαρακτηρίζεται:

Influenza-A H1N1



Λιπώδες περίβλημα

γλυκοπρωτείνες:

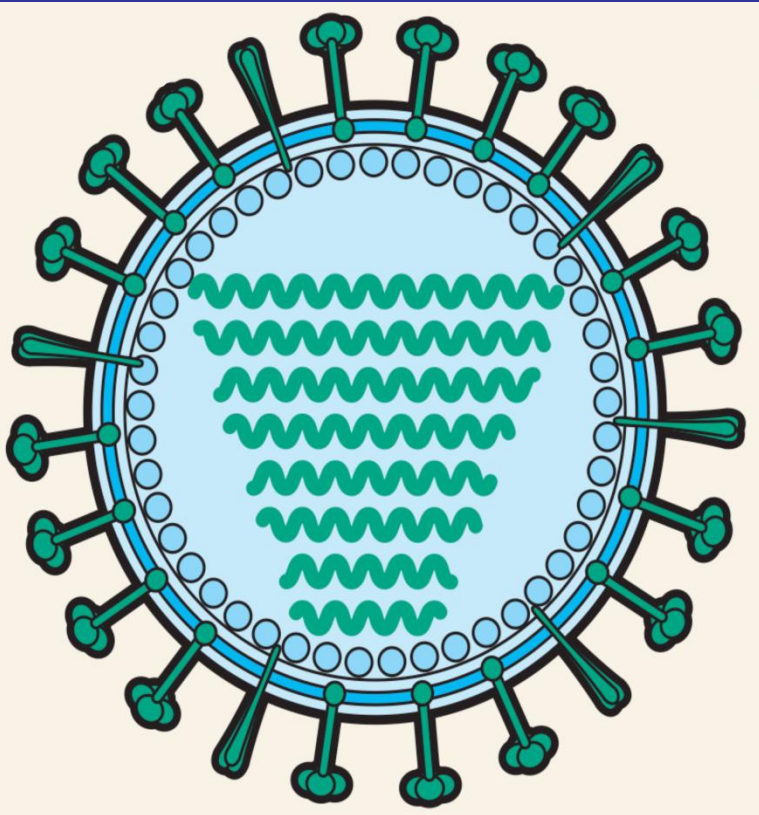
Αιμαγλουτινίνη
(HA- Hemagglutinin)
~500 μόρια

Νευραμινιδάση
(NA- Neuraminidase)
~100 μόρια

Καψίδιο απο πρωτείνες
~3000 μόρια πρωτεινών

Γενετικό υλικό - RNA

Influenza A - RNA



- RNA ιός μονόκλωνης αλυσίδας ((-)ssRNA
- Αποτελείται από 8 τεμάχια RNA
- ~13,000 βάσεις
- Κωδικοποιεί 11 πρωτεΐνες:

Αιμαγλουτινίνη

Νευραμινιδάση

NP

M1

M2

NS1

NS2(NEP)

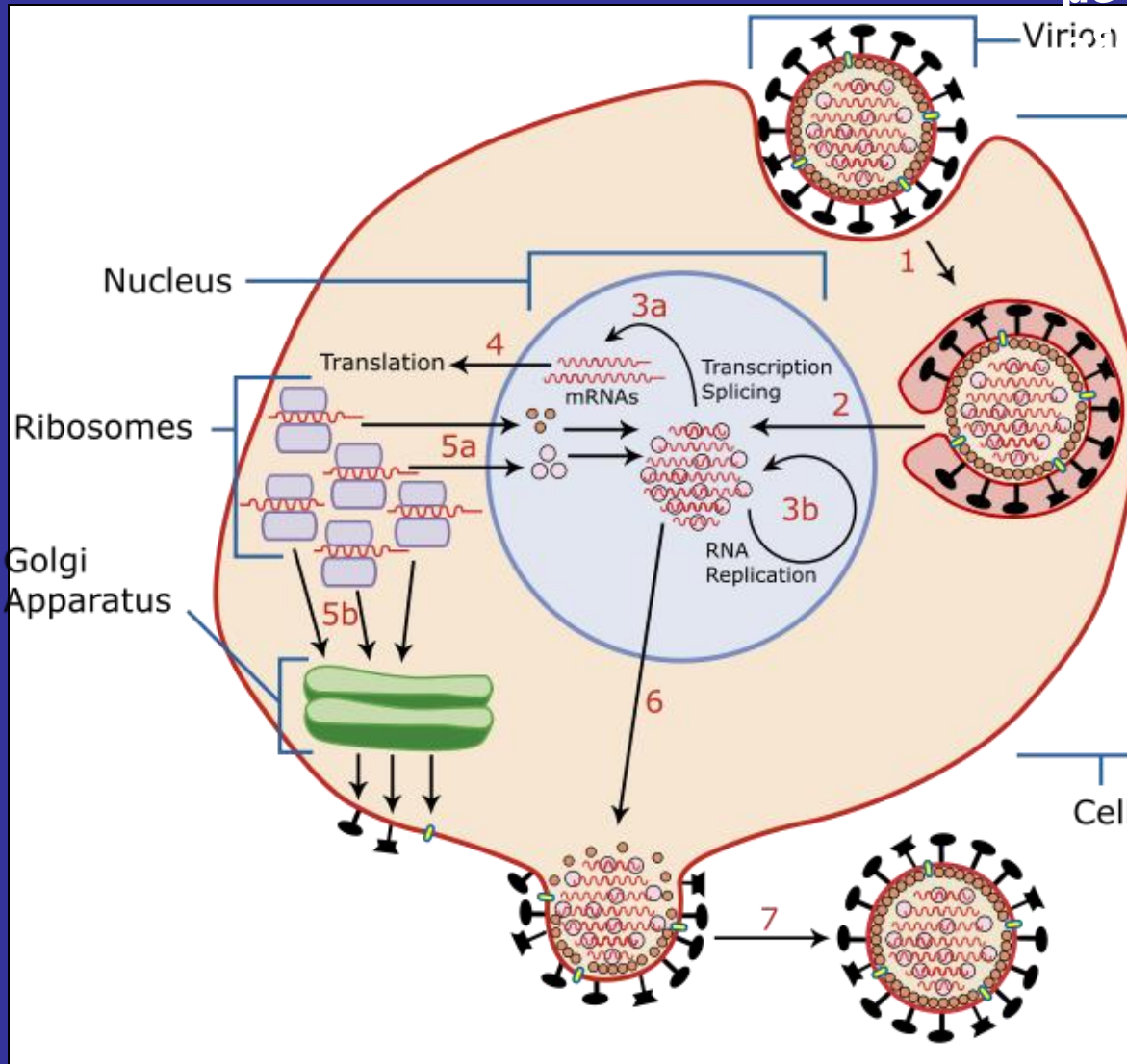
PA

PB1

PB1-F2

PB2

-Είσοδος ιού στο κύτταρο με την σύνδεση Αιμαγλουτινίνης με τους υποδοχείς σιαλικού



Virion

-Είσοδος γενετικού υλικού του ιού στον πυρήνα

Πολλαπλασιασμός γενετικού υλικού πληροφοριοδότης RNA (mRNA)

Συγκρότηση όλων των συστατικών ενός ιού και έξοδος

- Το ιικό RNA μεταγράφεται από ιική RNA πολυμεράση

- RNA πολυμεράση είναι υπεύθυνη να φτιάχνει τα καινούρια τεμάχια θετικής κατεύθυνσης

Πολυμεράσες

- Ένζυμα που αντιγράφουν μία ακολουθία γενετικού υλικού και είναι υπεύθυνα για τη δημιουργία καινούριων αλυσίδων γενετικού υλικού βάση της υπάρχουσας αλυσίδας που διαβάζουν

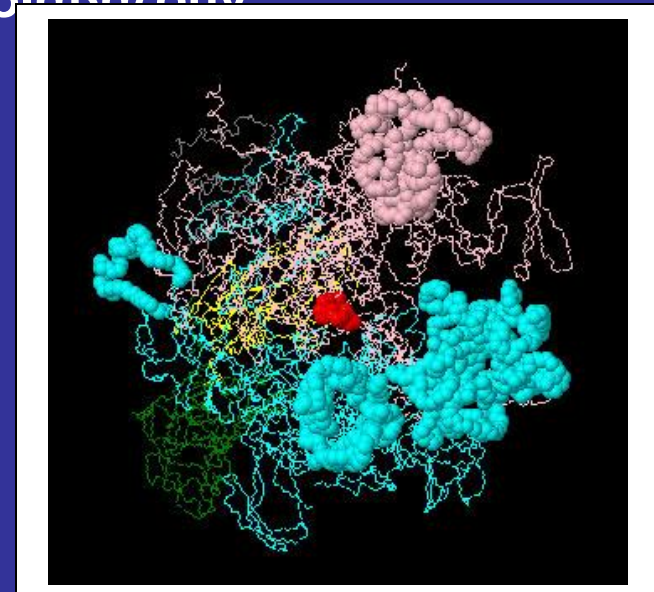
-Υπάρχουν πολυμεράσες που διαβάζουν:

DNA και παράγουν DNA

DNA και παράγουν RNA

RNA και παράγουν DNA

RNA και παράγουν RNA



- Το ιικό RNA μεταγράφεται από ιική RNA πολυμεράση

- RNA πολυμεράση είναι υπεύθυνη να φτιάχνει τα καινούρια τεμάχια θετικής κατεύθυνσης

Πολυμεράσες

- Ένζυμα που αντιγράφουν μία ακολουθία γενετικού υλικού και είναι υπεύθυνα για τη δημιουργία καινούριων αλυσίδων γενετικού υλικού βάση της υπάρχουσας αλυσίδας που διαβάζουν

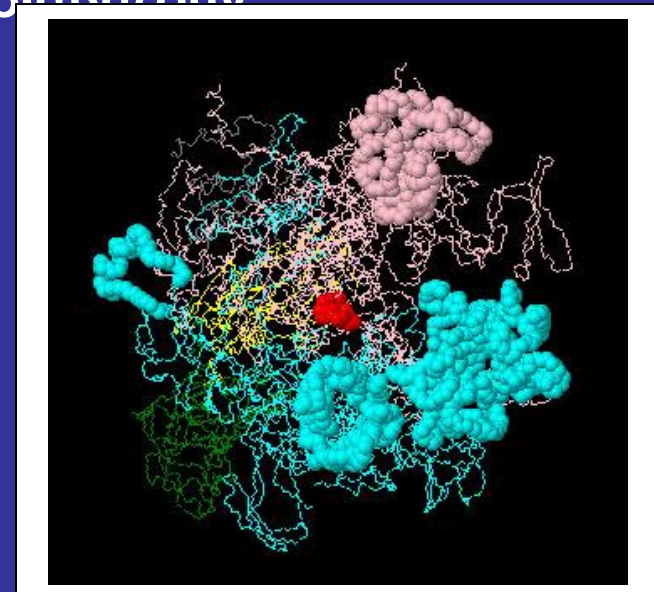
-Υπάρχουν πολυμεράσες που διαβάζουν:

DNA και παράγουν DNA

DNA και παράγουν RNA

RNA και παράγουν DNA

RNA και παράγουν RNA



- Το ιικό RNA μεταγράφεται από ιική RNA πολυμεράση

- RNA πολυμεράση είναι υπεύθυνη να φτιάχνει τα καινούρια τεμάχια θετικής κατεύθυνσης

Πολυμεράσες

- Ένζυμα που αντιγράφουν μία ακολουθία γενετικού υλικού και είναι υπεύθυνα για τη δημιουργία καινούριων αλυσίδων γενετικού υλικού βάση της υπάρχουσας αλυσίδας που διαβάζουν

-Υπάρχουν πολυμεράσες που διαβάζουν:

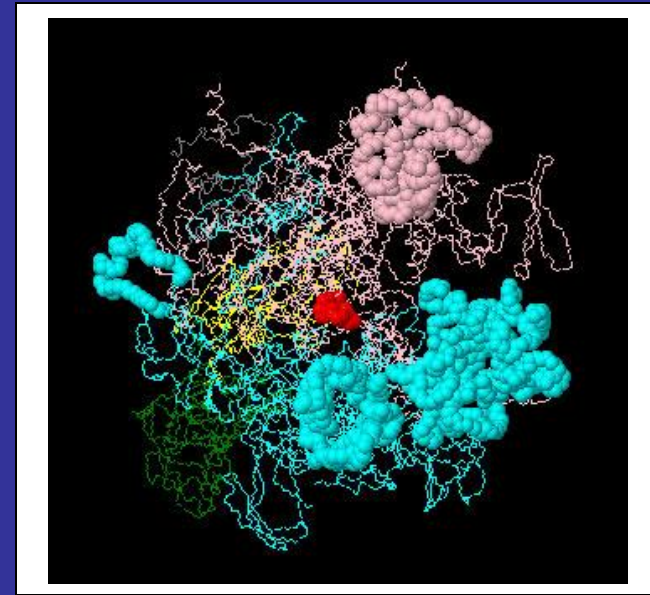
DNA και παράγουν DNA

DNA και παράγουν RNA

RNA και παράγουν DNA

RNA και παράγουν RNA

Πολυμεράσες κάνουν λάθη!!



DNA

-Υπάρχουν μηχανισμοί αναγνωρίσεις και διόρθωσης λαθών

RNA

-Δεν υπάρχουν μηχανισμοί διόρθωσης λαθών

-Influenza- RNA πολυμεράση κάνει 1 λάθος κάθε 10,000 βάσεις

-Επομένως σχεδόν κάθε καινούριος ιός που παράγεται περιέχει 1 μετάλλαξη

Συσσώρευση μεταλλάξεων

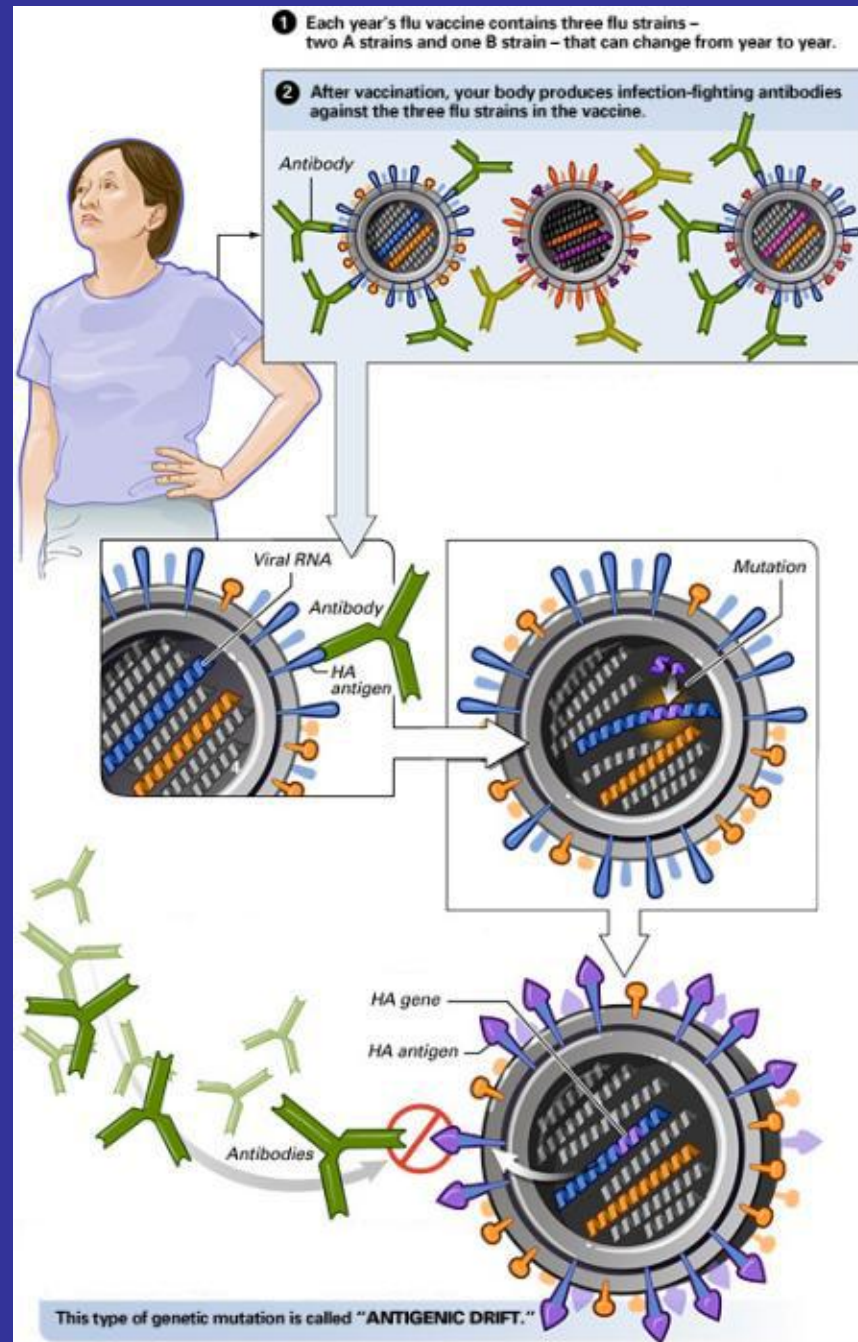
Μονοσημειακές μεταλλάξεις-Αντιγονική παρέκκλιση (antigenic drift)

-Από τις οποίες προκύπτουν μερικώς διαφοροποιημένα επιφανειακά αντιγόνα Η και Ν τα οποία παρακάμπτουν την υπάρχουσα ανοσία

-Αυτός είναι και ο λόγος που ένας οργανισμός μπορεί να προσβληθεί επανειλημμένα από γρίπη, μιας και προσβάλλεται κάθε φορά από έναν ελαφρά τροποποιημένο ιό Influenza-A εναντίον του οποίου δεν διαθέτει ανοσία

- Μπορούν να επηρεάσουν την επιθετικότητα του ιού

-Αντιγονική παρέκκλιση



Influenza A

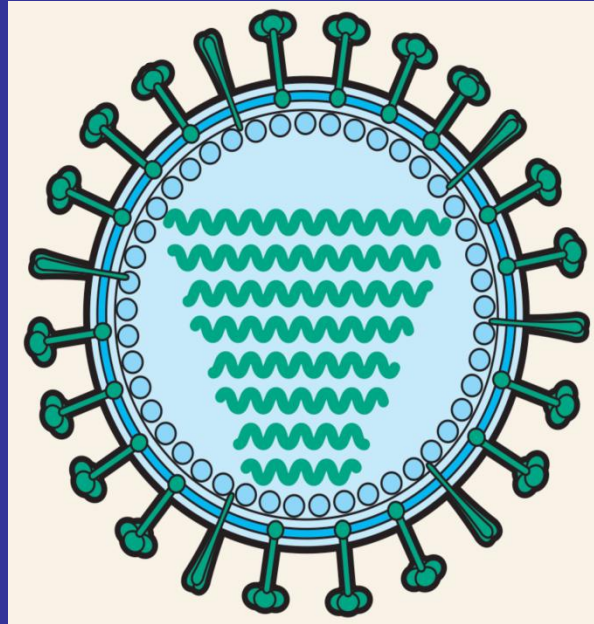
- Μέλος της οικογένειας Orthomyxoviridae

-Γενετικό υλικό είναι RNA

- Προσβάλλει τον άνθρωπο, πουλιά και κάττοια θυλαστικά



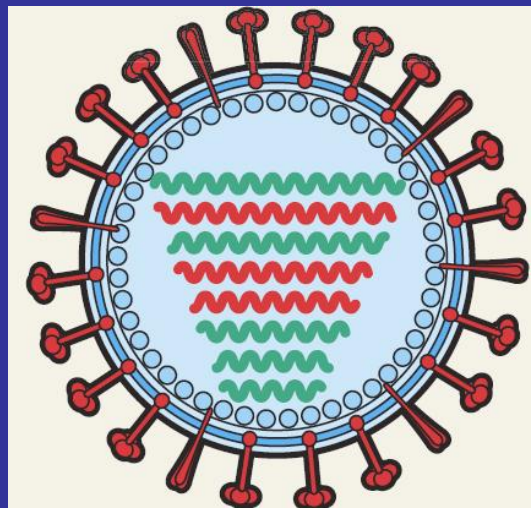
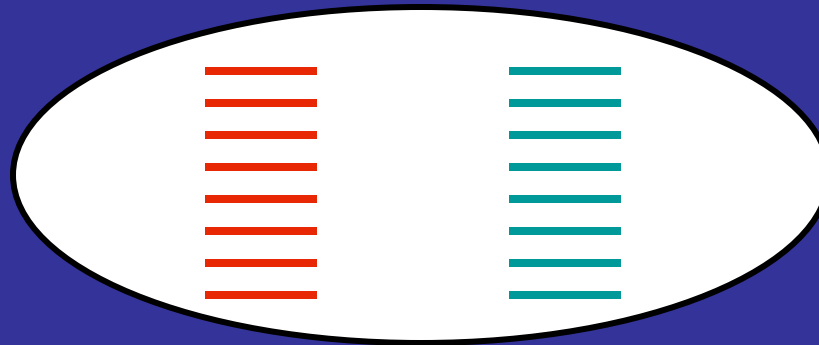
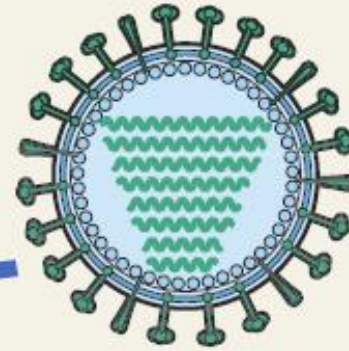
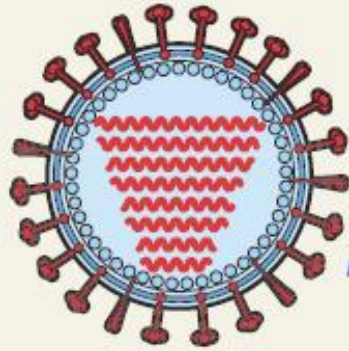
Αντιγονική Μεταβολή (Antigenic shift) γενετική αναδιοργάνωση του ιού



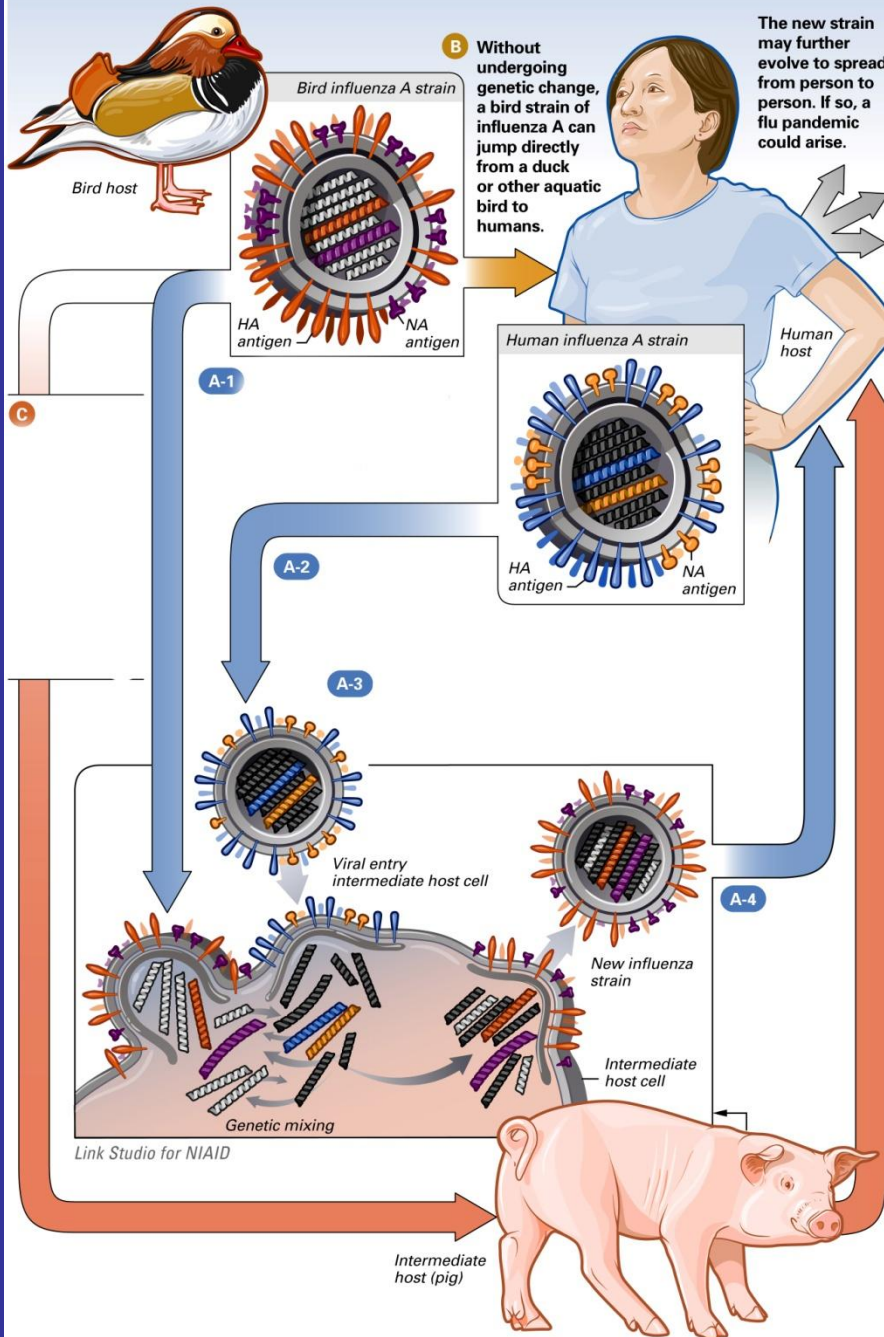
Αν δύο υπότυποι του ιού βρεθούν στον ίδιο οργανισμό (πχ. χοίρο ή άνθρωπο) τότε μπορεί να γίνει ανταλλαγή ολόκληρων τεμαχίων RNA μεταξύ των δύο υποτύπων του ιού με αποτέλεσμα τη «γενετική αναδιοργάνωση» του ιού και τη δημιουργία ενός νέου υπότυπου.

H2N2
avian virus

H1N1
human virus



The genetic change that enables a flu strain to jump from one animal species to another, including humans, is called "ANTIGENIC SHIFT." Antigenic shift can happen in three ways:

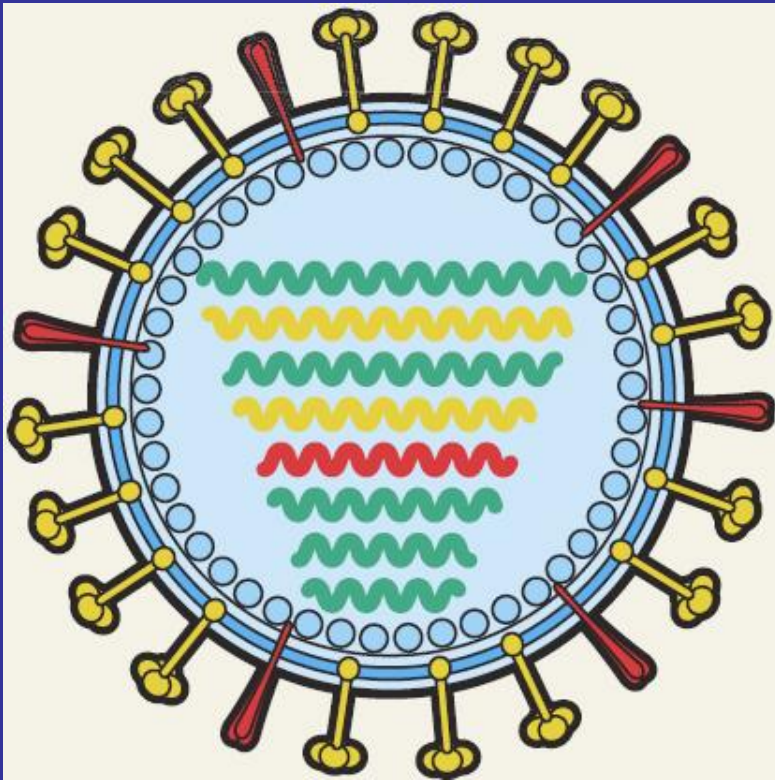


Ανησυχούμε όταν ο ιός μπορεί να μεταδοθεί από άνθρωπο σε άνθρωπο

Ιός της Γρίπης των χοίρων

Επιμήξεις ιού γρύπης των χοίρων

- 3 κομμάτια απο ιό που προσβάλλει χοίρους στην Βόρια Αμερική
- 1 κομμάτι απο ιό που προσβάλλει χοίρους στην Ευρώπη
- 1 κομματι απο ιό που προσβάλλει χοίρους στην Ασία
- 2 κομματια απο ιό που προσβάλλει πουλιά στην Βόρια Αμερική
- 1 κομματι απο ιό που προσβάλλει ανθρώπους



Αιμαγλουτινίνη- χοίρος Βόρια Αμερική (H1)

Νευραμινιδάση- χοίρος Ευρώπη (N1)

Influenza A H1N1

Ιός της Γρίπης των χοίρων

Swine Flu

Pig Flu (Netherlands)

Mexican Flu (National Health Institute)

Mexican Virus (Briefly by Israel and South Korea)

SI- Swine Influenza (Currently by South Korea)

H1N1 Flu, New Flu (Taiwan)

North American Influenza (World Organization for Animal Health)

Novel Flu (European Commission)

Influenza A H1N1 (WHO)

H1N1 Flu (CDC)

Τρόποι μετάδοσης

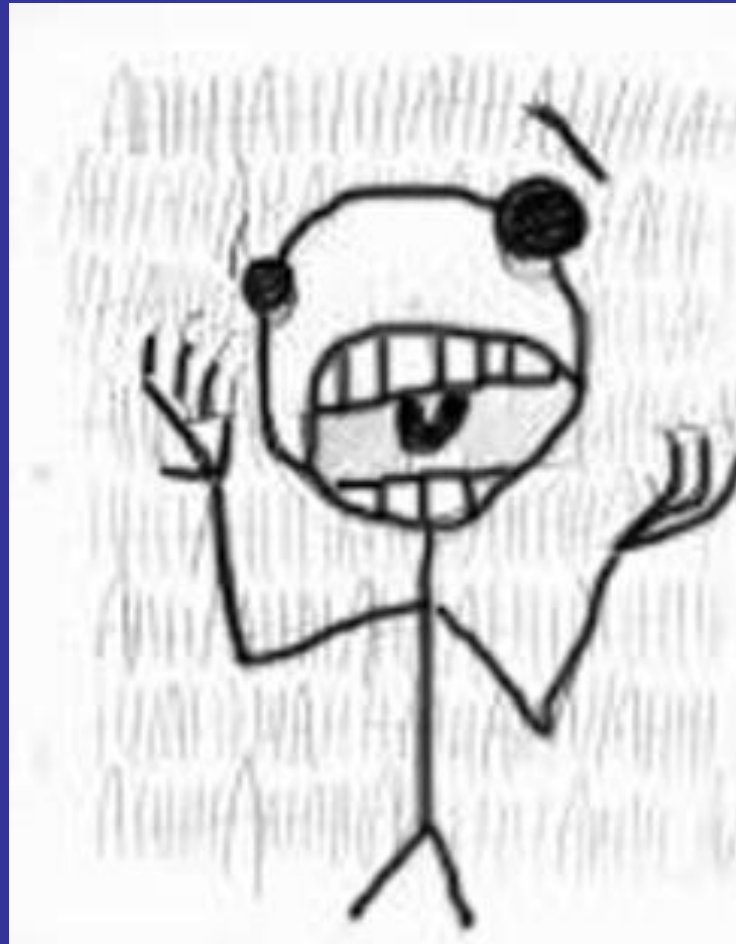
Μετάδοση - Μέσω της εισπνοής μολυσμένων
σωματιδίων

Αυτά εκτοξεύονται από τους ασθενείς με:
την ομιλία,
το βήχα
το φτάρνισμα

Έτσι ο ιός εισέρχεται στο σώμα από τη μύτη και το
στόμα και προσβάλλει το αναπνευστικό σύστημα.



Πρέπει να πανικοβληθούμε ?



Πανδημίες

Name of pandemic	Date	Deaths
Asiatic (Russian) Flu	1889–90	1 million
Spanish Flu (H1N1)	1918–20	40-100 million
Asian Flu (H2N2)	1957–58	1 to 1.5 million
Hong Kong Flu (H3N2)	1968–69	0.75 to 1 million

Πανδημία σχετίζεται με την μεταδοτικότητα και **ΟΧΙ** με την θνησιμότητα

Εποχική γρίπη

Κάθε χρόνο-

3-5 εκατομμύρια άνθρωποι με σοβαρά κλινικά συμπτώματα

250,000 - 500,000 θανάτους παγκοσμίως

Γρίπη των χοίρων

23 χώρες

2099 επιβεβαιωμένα περιστατικά

42 θάνατοι

(6-5-09)

Υπάρχει προστασία από τον ιό Influenza A ?

- Μέτρα υγιεινής
- Εμβόλια
- Αντιικά φάρμακα

Μέτρα υγιεινής

- Αποφεύγουμε επαφή με τον ιό



Εμβόλια

- Πιο αποτελεσματικός τρόπος προλήψης
- Κάθε χρόνο παράγεται καινούριο εμβόλιο της γρίπης

WHO Global Influenza Surveillance Network

Παγκόσμιο δίκτυο παρακολούθησης Influenza του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας

Μέσω δικτύου μαζεύονται στοιχεία για τους τύπους στελεχών που κυκλοφορούν στο περιβάλλον κάθε περίοδο γρίπης

Την άνοιξη ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας αποφασίζει ποιούς τύπους θα χρησιμοποιήσει για την παρασκευή του νέου εμβολίου για το Βόρειο και Νότιο ημισφαίριο

Εμβόλια

Τα εμβόλια παρασκευάζονται:

-Είτε από αδρανοποιημένους ιούς γρίπης (whole-virus)

-Είτε από τμήματα του ιού (split-virus)

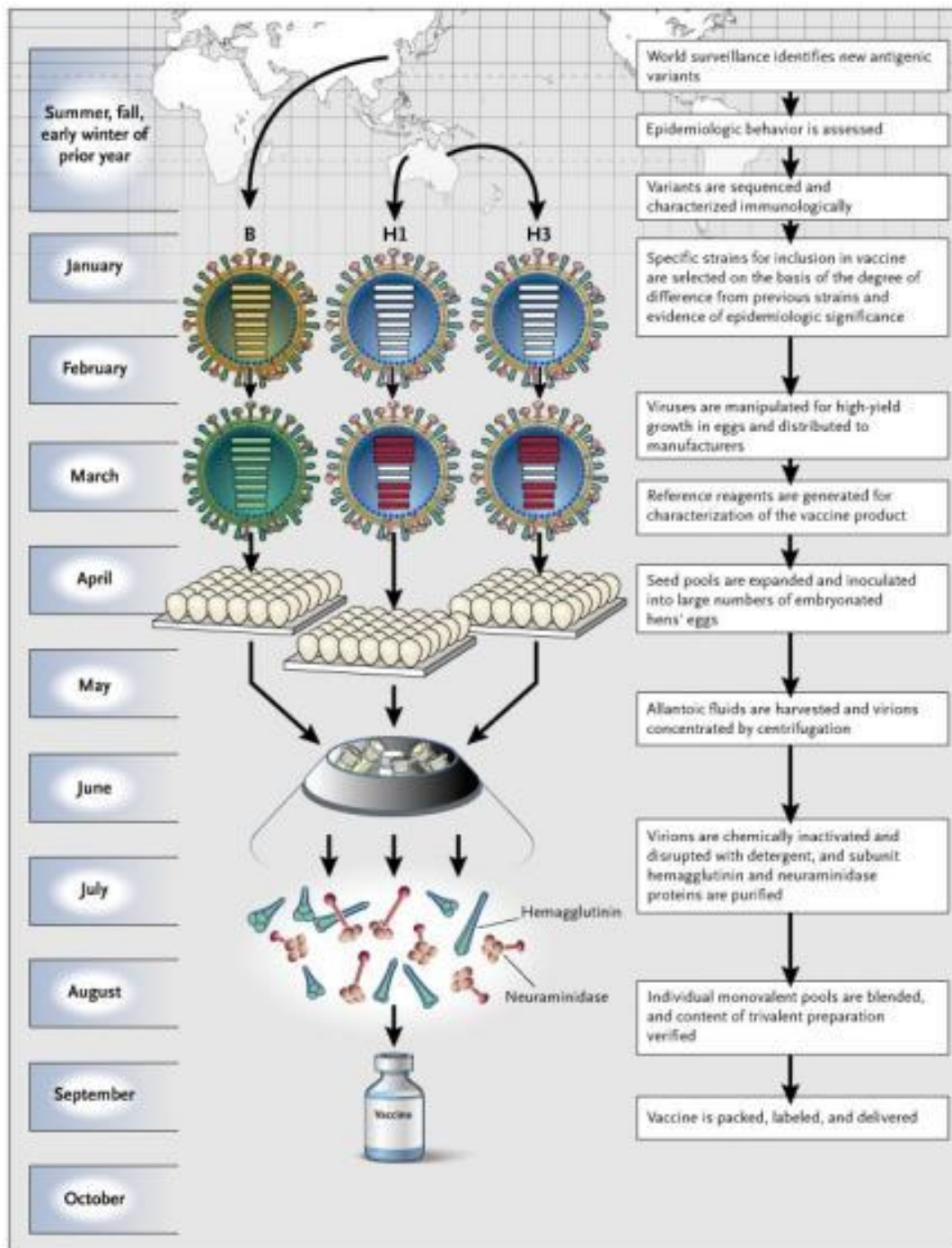
-Είτε από ζωντανά εξασθενημένα στελέχη (LAIV:Live Attenuated Influenza Vaccine) που στερούνται της παθογονικότητά τους αλλά διατηρούν την αντιγονικότητά τους.

Τριδύναμο

Influenza A - H1N1
H3N2

Influenza B

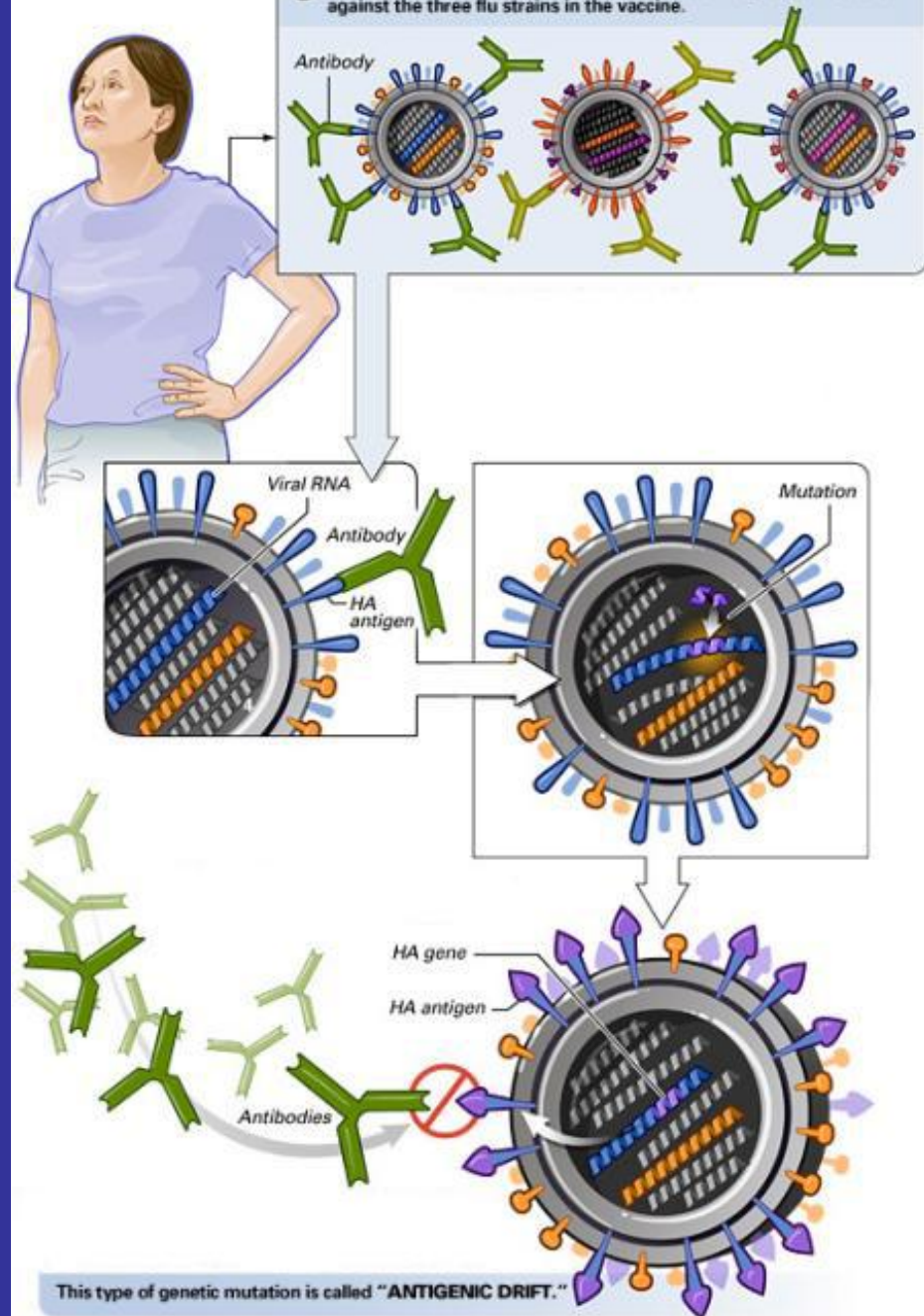
Παρασκευή εμβολίων



Αντιγονική Μεταβολή (Antigenic shift)

1 Each year's flu vaccine contains three flu strains – two A strains and one B strain – that can change from year to year.

2 After vaccination, your body produces infection-fighting antibodies against the three flu strains in the vaccine.



This type of genetic mutation is called "ANTIGENIC DRIFT."

Αντιικά Φάρμακα

Υπάρχουν δυο κατηγορίες αντιικών :

-οι αναστολείς των διαύλων M2

-οι αναστολείς της Νευραμινιδάσης

Αναστολείς των διαύλων M2

- M2 είναι επιφανειακή πρωτεΐνη που δημιουργεί κανάλια ιόντων που χρειάζονται για την είσοδο του ιού στο κύτταρο
- Εμποδίζουν τη σύντηξη του ιού στη μεμβράνη και την εγκόλπωση του στο κύτταρο-ξενιστή
- Είναι δραστική μόνο κατά στελεχών του ιού της γρίπης τύπου A
- Δύο αναστολείς των διαύλων M2
 - αμανταδίνη
 - ριμανταδίνη
- Ποσοστά αντίστασης είναι αρκετά ψηλά (Influenza A N1H1 φέρει αντίσταση)

Αναστολείς της νευραμινιδάσης

- Μηχανισμός δράσης τους σχετίζεται με την αναστολή απελευθέρωσης των νέων αντίγραφων του ιού από το μολυσμένο κύτταρο

- θεωρούνται πιο αποτελεσματικοί από τους αναστολείς των διαύλων M2

- Γι' αυτό και υπάρχει πλέον πρόνοια για την ύπαρξη αρκετών αποθεμάτων

-οι αναστολείς της νευραμινιδάσης

-ζαναμιβίρη (Relenza)

-οσελταμιβίρη (Tamiflu)

**Πρόσφατα κυκλοφόρησε μια συμβουλή
για την αποφυγή μόλυνσης με τον ιό της
γρίπης των χοίρων**

Don't do this!!!



5 Συνέδριο

Σύνδεσμος Βιολόγων Φυσιολογιστών
(ΟΕΛΜΕΚ)

9 Μαΐου 2009

Λεμεσός

Δρ. Σταύρος Πασιαρδής.

Τμήμα Μοριακής Ιολογίας

Ινστιτούτο Νευρολογίας και Γενετικής Κύπρου