

FAMILIILE ORTHO- ȘI PARAMYXOVIRIDAE

Mixovirusurile reunesc virusuri ARN- cu afinitate pentru mucoproteine (*myxo* – mucus) repartizate în 2 familii:

- Orthomyxoviridae
- Paramyxoviridae

FAMILIA	Orthomyxoviridae	Paramyxoviridae
DIMENSIUNE	100 nm	200 nm
NUCLEOCAPSIDA Simetrie Diametru	Helicoidală 8 nm	Helicoidală 16 nm
GENOMUL	ARN-, transcriptază asociată, 8 segmente	ARN-, transcriptază asociată, nesegmentat
SUPERCAPSIDA Spiculi H și N Spiculi F	Separati absenți	Asociați prezenți
REPLICAREA GENOMULUI	În nucleu	În citoplasmă

FAMILIA ORTHOMYXOVIRIDAE

- Genuri: Influenzavirus A (virusul gripal A)
- Influenzavirus B (virusul gripal B)
- Influenzavirus C (virusul gripal C)
- Thogotovirus (virusurile Dhori și Thogoto)
- Agenții cauzali ai gripei – infecție respiratorie acută cu simptome sistemice importante.
- Tipul A provoacă pandemii periodice (1918 – 20 mln decesuri, 1957, 1968, 1977)
- Tipurile A și B – epidemii regionale și locale. Anual – 3-5 mln cazuri grave, 300 – 500 mii decesuri
- 1933 – prima cultură de virus gripal uman (Smith, Andrewes și Laidlaw).

MORFOLOGIA, COMPOZIȚIA CHIMICĂ A VIRUSULUI GRIPAL tipul A

Particule rotunde, 80-120 nm, sau filamentoase, constituite din:

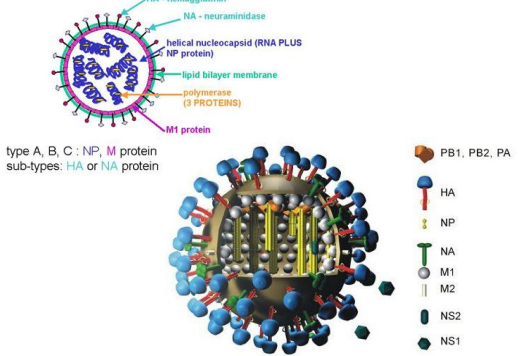
- Genom
Compus din 8 segmente de ARN-, 6 segmente codează câte o proteină (P1, P2, P3, HA, NA, NP), 2 câte 2 proteine (M1-M2 și NS1-NS2)
- Capsida (NC) – tubulară, de simetrie helicoidală, separată pentru fiecare segment.

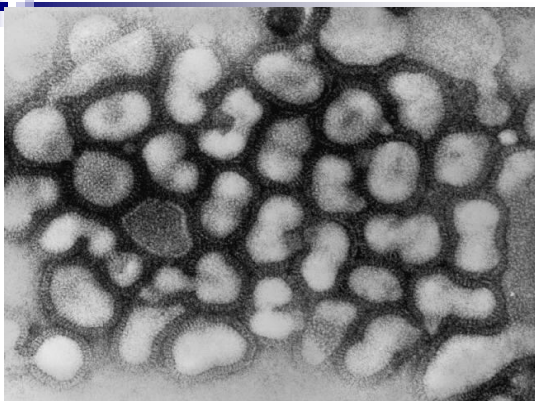
■ SUPERCAPSIDA

Derivă din MCP a celulei-gazdă

1. Dublu strat lipidic extern (origine celulară)
2. Strat intern proteic (matrice, proteine virale M1, M2) – asigură legătura dintre GP de suprafață și NC; M2-canal ionic
3. 2 tipuri de GP înserate în membrană: hemaglutinina - HA (H) și neuraminidaza - NA (N), distincte morfologic și biologic (virusul gripal C – doar HA)

ORTHOMYXOVIRUSES





Hemaglutinina (HA, H) H1 – H16

Trimer compus din 2 polipeptide HA1 și HA2

- **HA1** – fixarea specifică a virionilor la receptori glicopeptidici membranari (inclusiv de pe hematii), ce conțin acid N-acetilneuraminic/acid sialic
- **HA2** – fuziunea supercapsidei cu membrana celulei-gazdă

Anticorpil anti-HA:

- Inhibă fixarea virusului pe celula-țintă
- Inhibă hemaglutinarea

Neuraminidaza (NA) N1 – N9

Tetramer, polipeptid unic

Funcții :

1. Clivează legătura dintre acidul sialic și glucidul alăturat (tratarea celulelor cu neuraminidază împiedică infecția celulei cu virus)
2. Asigură detașarea virionilor înmuguriți prin eliminarea acidului neuraminic/sialic din receptorii celulari

Anticorpil anti-NA limitează diseminarea virionilor

■ STRUCTURA ANTIGENICĂ

1. Ag interne NP și M, specifice de tip (A,B,C)
2. Ag externe HA și NA, specifice de subtip și de variantă

Se cunosc 16 varietăți de HA (H1-H16) și 9 de NA (N1-N9), asociațiile lor formează subtipuri de virus A.

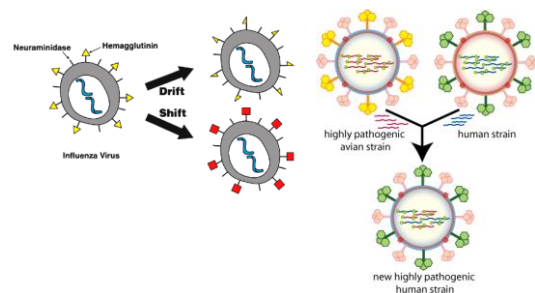
La om – N1, N2 și H1, H2, H3 (H1N1; H2N2; H3N2)

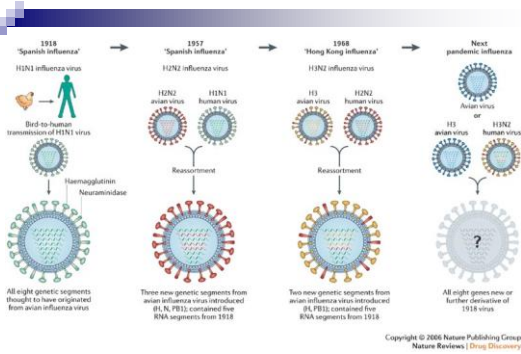
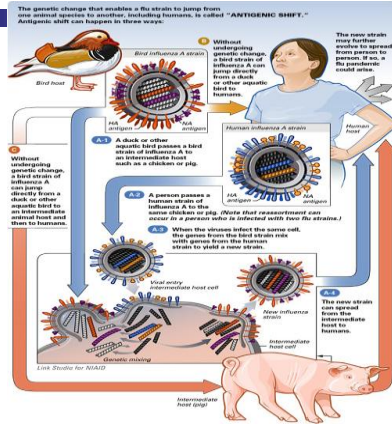
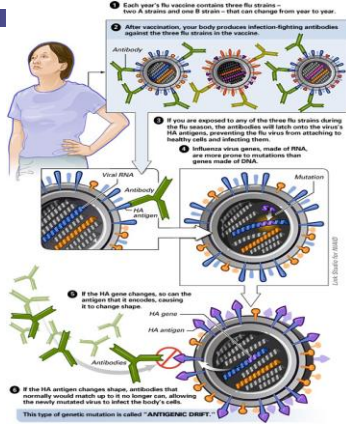
Descrierea unei tulpini de virus gripal:

Ex.: A/Texas/1/77/(H3N2)

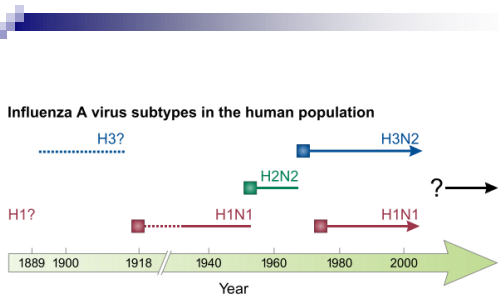
■ VARIAȚII ANTIGENICE ALE VIRUSURILOR GRIPALE TIP A

1. Variații Ag minore – **drift** (mutații punctiforme, modifică câțiva AA din HA sau/și NA cu apariția unor varietăți de serotipuri) – provoacă epidemii fiecare 3-4 ani, caracteristic pentru tipurile A și B
2. Variații Ag majore – **shift** (recombinații genetice, schimbarea completă a unui sau câtorva segmente genomice –HA, NA, P, M, etc. Determina mutații importante, apariția serotipurilor noi) - provoacă pandemii





PANDEMICS CAUSED BY INFLUENZA A		
Major antigenic shifts associated with influenza A pandemics		
Year	Sub type	Prototype strain
1947	H1N1	A/FM1/47
1957	H2N2 (Asian)	A/Singapore/57 (1 mln)
1968	H3N2 (Hong-Kong)	A/Hong Kong/68 (1 mln)
1977	H1N1	A/USSR/77
1987	H3N2	No pandemic Various strains circulated worldwide



■ Cultivarea virusului gripal

1. Ou embrionat de găină (cavitatea amniotică și alantoică)
2. Culturi de celule (fibroblaști de pui, culturi primare de rinichi de maimuță, linii celulare de rinichi de câine MDCK, linii Vero)
3. Reproducerea infecției la maimuțe, dihuri

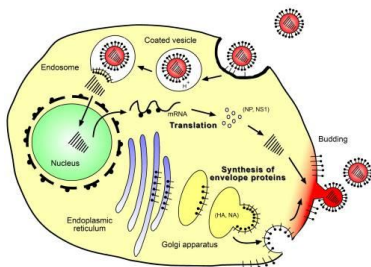
■ ASAMBLAREA

În citoplasmă: HA și NA se inseră în MCP, iar M1 și M2 o căptușesc din interior

În nucleu: NP se asociază cu ARN-, formând NC, apoi migrează spre zonele modificate ale MCP (via aparatul Golgi)

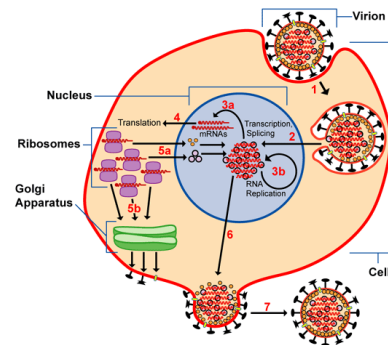
■ ELIBERAREA: prin înmugurire

NA ajută la desprinderea virionilor de MCP și evită formarea agregatelor. Celula rămâne aparent viabilă, dar epuizată și moare. Citoliza este determinată de răspunsul imun citotoxic (NK, LTC).



MULTIPLICAREA

- ATAȘAREA (adsorbția) – HA1+acid neuraminic
- PENETRAREA – prin endocitoză
- DECAPSIDAREA – prin fuziunea supercapsidei și membranei vacuolei de endocitoză, NC penetrează în nucleu prin porii membranei nucleare
- BIOSINTEZA (eclipsa)
 1. Transcrierea ARNm (transcriptaze P1, P2, P3)
 2. Translația ARNm și sinteza proteinelor virale (citopl)
 3. Replicarea genomului (ARNv....ARNc....ARNv)



PATOGENEZA GRIPEI

Virusul gripal A se întâlnește la om și animale: porc, cal, păsări, foci, balene, etc.

Virusul gripal B – om (foci)

Virusul gripal C – om (câine, porc)

Sursa de infecție – omul bolnav (animale?)

Cazuri sporadice de gripă aviară la om (H7N1, H9N2, H5N1) – 2003/04 în Vietnam, 1997 – Hong Kong).

Virusul este prezent în rinofaringe în primele 2 zile de la debutul bolii

Mecanismul de transmitere – aerogen, prin picături Flugge (tuse, strănut).

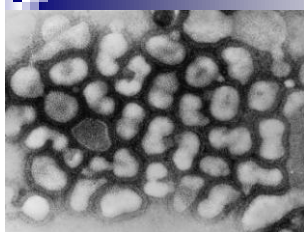
Virusul se propagă în căile respiratorii superioare și inferioare, inducând o inflamație a mucoasei și edem al laringelui, traheii și bronhiilor. Celulele epiteliale ciliate sunt distruse (fără a afecta celulele bazale). Procesul regenerativ începe cu ziua a 5 și repararea completă a epitelului are loc în 1 lună.

Contingent de risc - persoane în vârstă, copii, imunodeprimați, bolnavi cu maladii cronice cardiovasculare, respiratorii, insuficiență renală, diabet.



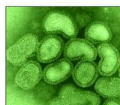
Forme clinice

- Gripa inaparentă**, asimptomatică
- Gripa comună** (benignă, durată 4-7 zile). Incubația câteva ore - 2 zile. Debut brutal, cu frison, febră, cefalee, rinoree, tuse, mialgii, artralgii, anorexie, astenie (IFN?).
Complicații (infecții secundare bacteriene): otite, sinusite, bronșite, bronhopneumonii, etc.
Complicații rare: **sindromul Reye** (encefalită acută cu degenerescența ficatului); **sindromul Guillain-Barre** (poliradiculonevrită)
- Gripa malignă** (pneumonie virală primitivă cu edem pulmonar și IRA)



ORTHOMYXOVIRUSES

- pleomorphic
- influenza types A,B,C
- febrile, respiratory illness with systemic symptoms



http://www.uct.ac.za/dokumente/medina/orthomyxovirus.htm

DIAGNOSTICUL DE LABORATOR AL GRIPEI

Prelevate: lavaje/aspirații nazale, traheale, expectorații bronșice (în primele 48 ore)

- Examenul virusoscopic** – microscopia electronică, RIF
- Examenul virusologic**
 - **Izolarea** în oul embrionat de găină de 10-11 zile sau culturi de celule (MDCK).
 - **Indicarea virusului** – activitate hemaglutinantă față de eritrocite de cobai, găină, curcan a lichidului amniotic și alantoic, hemadsorbția lor pe cultura de celule.
 - **Identificarea** – RIF, RIHA, RIHAds, RN
- Detectarea Ag virale** în sedimentul celular (RIF, ELISA)
- Detectarea genomului viral**

5. Serodiagnosticul gripei

Retrospectiv, de confirmare. Se examinează seruri perechi. Se determină creșterea titrului de Ac de 4 ori, sau prezența Ac Ig M.

Reacții:

- RFC cu Ag NP (determinarea tipului)
- RIHA cu sușa virală circulantă
- ELISA
- RN

Imunitatea: celulară (LTC, NK), umorală (Ig G, Ig A), specifică de subtip.

TRATAMENTUL GRIPEI

- **Amantadină, rimantadină.** Împiedică pătrunderea NC în citoplasma celulei infectate cu virus A. Tulpini rezistente au fost izolate
- **Zanamivir, oseltamivir.** Au structura similară acidului neuraminic. Inhibă activitatea NA, împiedicând eliberarea virusurilor A și B și diseminarea lor prin mucus, determină agregarea virionilor.
- **Interferon, unguent oxolinic**
- **Tratament simptomatic** (antipiretice, antibiotice, etc)



PROFILAXIA SPECIFICĂ A GRIPEI

Vaccinuri inactivate: conțin 2 tulpini de virus A (H1N1 și H3N2) și o tulpină B, cultivate *in ovo* și inactivate cu beta-propiolacton. Inoculare i/m, s/c; Ig G persistă 5-6 luni.

Vaccinuri vii atenuate. Tulpinile sunt cultivate *in ovo* la 25 C, atenuate prin pasaje multiple. Administrare intranasală prin aerrozol, imunitate locală (Ig A).

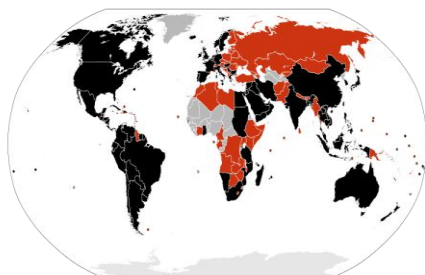
Vaccinuri subunitare, constituite din HA și NA

În curs de cercetare – vaccinuri vii/subunitare recombinante, vaccinuri polinucleotidice.

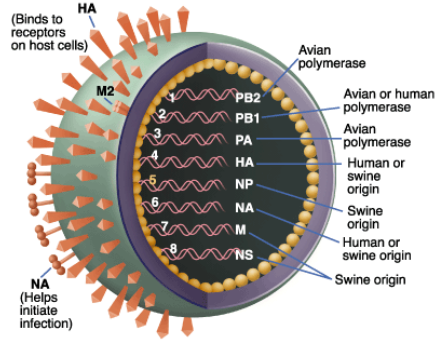
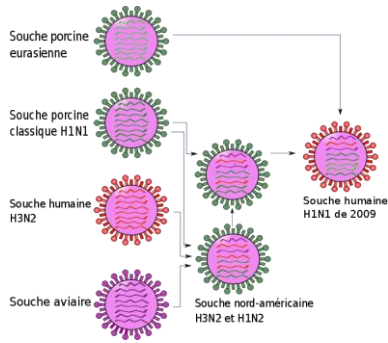
Situația curentă a infecției prin virusul gripal nou A(H1N1)

- La **18 octombrie** OMS raportează 414 945 de cazuri confirmate de gripă de tip nou A(H1N1) și 4999 de decese.
- Evenimentele derulate prin apariția bruscă, răspândirea rapidă și transmiterea de la om la om a gripei noi A(H1N1), au impus OMS să ridice faza pandemică la nivelul 6.

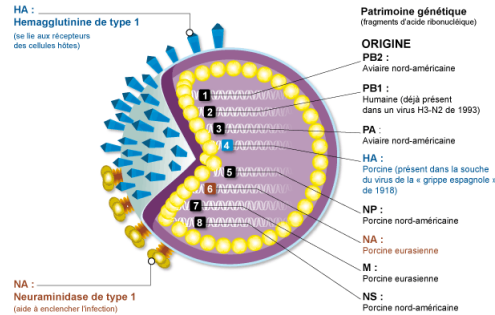
Épidémie de grippe A (H1N1) de 2009. Noir : morts confirmés. Rouge : infections confirmées. Orange : cas suspects.



- S-a stabilit că virusul gripal nou A(H1N1) conține gene ale virusului gripal de origine porcină (tulpini americane și euro-asiatice), gene de origine aviară și umană. Oamenii de știință l-au mai numit „reasortant cvadruplu”. Sub aspect antigenic virusul gripal de tip nou A(H1N1) mult diferă de acel gripal sezonier uman A(H1N1), de aceea vaccinurile antigripale umane sezoniere nu pot acorda protecție contra gripei de tip nou A(H1N1).



Ses huit gènes proviennent de virus apparus à des époques différentes, dans des zones géographiques variées, qui s'épanouissent chez le porc, les oiseaux et l'homme.



Epidemiologie

- Virusul nou A(H1N1) se transmite de la om la om prin aceleași mecanisme ca și virusurile gripale sezoniere. Ele în mod obișnuit se transmit de la om la om prin tuse și strănut de la persoanele bolnave cu gripă. Uneori oamenii se pot îmbolnăvi indirect prin atingerea suprafețelor, obiectelor infectate cu virusuri gripale și ulterior atingând mucoasele oculare, bucale și nazale.
- Oamenii pot fi contagioși cu o zi înaintea apariției simptomelor gripale și 7 zile de la debutul maladiei. Copiii, în special cei mici, pot fi

Particularitățile tabloului clinic.

- Gripa cu virusul nou A(H1N1), spre deosebire de cea sezonieră, se manifestă clinic preponderent la persoane tinere, anterior sănătoase. Manifestările clinice sunt asemănătoare cu cele din gripa sezonieră. Pacienții prezintă semne clinice caracteristice, ce includ cel puțin două din următoarele simptome: febră, tuse, dureri în faringe, mialgii generale, cefalee (mai des frontală), frisoane, posibil diaree și vomă. Frecvența atestării sindromului disepetic (11-38%) este mai mare decât în gripa sezonieră. Durata bolii în majoritatea cazurilor este de 4-6 zile, cu o maximă de 13 zile. Este posibilă dezvoltarea pneumoniilor, care pot evolua cu

Particularitățile tabloului clinic

- Pe lângă semnele gripale clasice, frecvent înregistrate, se numără și angina. Totodată, mai mulți pacienți, care n-au necesitat spitalizare, n-au avut febră. În cazurile soldate cu deces tabloul clinic s-a prezentat prin febră, slăbiciune pronunțată, tahicardie, tahipnee, scăderea nivelului de saturație pulmonară cu oxigen, hipotensiune și cianoză tegumentară.

Particularitățile tabloului clinic

- În Mexic evoluția clinică s-a remarcat prin pneumonii severe, cu multiple infiltrate și mai rar - cu opacități bazilare la examinarea radiografică, după care a urmat sindromul detresei respiratorii acute (SDRA), însoțit de insuficiență renală. Miocardita acută a fost suspectată la câțiva bolnavi. Mulți pacienți au făcut stop cardiac peste puțin timp după spitalizare. Durata mediană între apariția primelor semne clinice și deces a fost de 10 zile (între 2 și 33 zile)

Situația în RM

- Din 126 cazuri de suspecție la gripa nouă A(H1N1) au fost confirmate 17 (un deces).
- De sex feminin – 8 De sex masculin – 8
- În vârstă de la 1,5 pînă la 50 ani cu o medie a vârstei de 19 ani
- Au sosit din Spania, Portugalia, Italia, Bulgaria, Polonia și Elveția.

FAMILIA PARAMYXOVIRIDAE

- **FAMILIA PARAMYXOVIRIDAE**
- **SUBFAMILII :**
- 1. **PARAMYXOVIRINAE** (*genurile* Paramyxovirus, Rubulavirus, Morbillivirus)
- 2. **PNEUMOVIRINAE** (*genurile* Pneumovirus, Metapneumovirus)

GENUL	SPECII	GLICOPROTEINE
Paramyxovirus	Virusul paragripal 1 Virusul paragripal 3	HN, F
Rubulavirus	Virusul paragripal 2 Virusul paragripal 4 Virusul parotiditei epidemice	HN, F
Morbillivirus	Virusul rujeolei	H, F
Pneumovirus	Virusul respirator sincițial	G, F

CARACTERISTICA GENERALĂ A PARAMYXOVIRUSURILOR

Virusuri învelite, sferice, uneori filamentoase, 150-400 nm.

Genomul – ARN- nesegmentat (transcriptaza asociată)

Capsida – de simetrie helicoidală, constituită din proteina NP. În asociație cu ARN formează NC tubulară de 18 nm diametru

Supercapsida – dublu strat lipidic, proteina internă matrice M, spiculi glicoproteici inserați în membrană:

- **HN** – asigură adeziunea la celula-țintă
- **F** – asigură fuziunea supercapsidei cu membrana celulară în timpul penetrării virusului în celulă (provoacă formarea de sinciții în culturi de celule)

Reproducerea are loc în citoplasmă

PARAMYXOVIRUSES

