

Michał Wiciński, Kamil Leis\*, Bartosz Malinowski,  
Mateusz Maciej Węciewicz, Elżbieta Grzešek, Grzegorz Grzešek

Katedra i Zakład Farmakologii i Terapii Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy  
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Wpłynęło we wrześniu 2017 r., zaakceptowano w marcu 2018 r.

**Streszczenie:** Ortomyksowirusy to rodzina wirusów, której najbardziej znanymi przedstawicielami są wirusy grypy (typu A, B, C, D), stanowiące istotny problem kliniczny. Grypa, choroba dotycząca zwierząt oraz ludzi rozprzestrzenia się drogą kropelkową. Manifestuje się objawami takimi jak kaszel, kichanie, ból mięśni czy gorączka. Często daje też powikłania, do których zalicza się m.in. zapalenie płuc i zapalenie mięśnia sercowego. W przeszłości wirusy grypy były odpowiedzialne za powstanie pandemii, spośród których najbardziej znaną jest pandemia hiszpanki. Miała miejsce w latach 1918–1919 i uważa się, że spowodowała zgon nawet do 100 mln osób. Zaliczyć do tej rodziny możemy także rodzaj *Isavirus*, odpowiedzialny za anemię ryb, *Quaranjavirus* oraz *Thogotovirus*, wśród których są także gatunki chorobotwórcze dla człowieka. Występują one zdecydowanie rzadziej niż wirusy grypy i są również mniej poznane. Cały czas odkrywa się nowe gatunki. Przykładowo zakażenie u człowieka wirusem Bourbon zostało stwierdzone tylko jeden raz, w 2014 roku.

1. Wstęp. 2. Charakterystyka. 3. Replikacja na przykładzie wirusa grypy typu A. 4. Historia. 5. Metody diagnostyczne. 6. Chorobotwórczość. 6.1. Grypa – wirusy Influenza. 6.2. *Thogotovirus*. 6.3. *Isavirus*. 6.4. *Quaranjavirus*. 7. Leczenie. 8. Podsumowanie

### Orthomyxoviruses – Influenza and other viruses

**Abstract:** The Orthomyxoviruses is a family of viruses with its most common representatives being the influenza viruses (A, B, C and D types), which constitute a significant clinical problem. Influenza is a disease affecting animals and people. It is transmitted by airborne droplets and manifestes itself with such symptoms as coughing, sneezing, muscle pain or fever. Influenza often leads to complications, including pneumonia and myocarditis. In the past, influenza viruses were responsible for pandemics, including the most infamous pandemic of the Spanish influenza. It took place in the years 1918–1919 and is thought to have been responsible for the death toll of as many as 100 million people. The family also includes *Isavirus*, responsible for fish anaemia, *Quaranjavirus* and *Thogotovirus*, among which there also species causing diseases in humans. For example, a human infection with the Bourbon virus was diagnosed only once, in 2014. These viruses are much more rare than influenza virus and also less known. New species are still discovered.

1. Introduction. 2. Characteristics. 3. Replication of a model *Influenzavirus A*. 4. History. 5. Diagnostic methods. 6. Pathogenicity. 6.1. Influenza – Influenza viruses. 6.2. *Thogotovirus*. 6.3. *Isavirus*. 6.4. *Quaranjavirus*. 7. Treatment. 8. Summary

**Słowa kluczowe:** Ortomyksowirusy, wirus grypy, *Thogotovirus*, *Isavirus*, *Quaranjavirus*  
**Key words:** Orthomyxoviruses, Influenza virus, *Thogotovirus*, *Isavirus*, *Quaranjavirus*

## 1. Wstęp

Ortomyksowirusy to rodzina wirusów, do której należą następujące rodzaje: *Influenzavirus A*, *Influenzavirus B*, *Influenzavirus C*, *Influenzavirus D* [21]. Do tej rodziny należą także następujące rodzaje: *Thogotovirus*, *Quaranjavirus* oraz *Isavirus*. Na grypę rocznie choruje 5–25% populacji a umiera 0,5–1 mln ludzi [5]. Choroba ta jest przenoszona drogą kropelkową, zajmuje układ oddechowy i charakteryzuje się obecnością m.in. gorączki, kaszlu oraz kataru. Oprócz tego rodzina ta wywołuje wiele innych chorób ludzi (np. choroby wywołane przez wirusy *Dhori* lub *Quaranfil*), a także zwierząt, jak np. anemia łososiowa wywołana przez wirus ISA.

## 2. Charakterystyka

Ortomyksowirusy mają średnicę 80–120 nm, choć zdarzają się również mniejsze – wirus *Bakten* – o wielkości 50–100 nm [13]. Ich kształt jest zazwyczaj kulisty,

jednak występują również inne formy np. nitkowate, których średnica może przekraczać 300 nm. Niektóre wydłużone postaci osiągają nawet do 1000 nm długości. Masa pojedynczego wirusa wynosi 178–200 ( $\pm 22$ )  $\times 10^6$  daltonów [5, 31, 37]. Niektóre gatunki są szczególnie polimorficzne, jak np. *Aransas Bay* z rodzaju *Thogotovirus* [3]. Wirusy te są otoczone przez osłonkę lipidową, zawierającą glikoproteiny: hemaglutyninę (HA) oraz neuraminidazę (NA) (występują tylko u wirusów grypy). Tworzą one na powierzchni charakterystyczne wypustki i stanowią główne antygeny powierzchniowe. Wirus grypy A, posiada 16 podtypów HA (H1-H16) oraz 9 podtypów NA (N1-N9). Hemaglutynina, jako podstawowy antygen wirusowy, indukuje proces produkcji przeciwciał. Neuraminidaza natomiast, stanowi 7–11% wirusowego białka. Powoduje ona uwolnienie z komórek gospodarza nowo namnożonych wirusów, poprzez rozszczepienie reszty kwasu sialowego. Wśród wirusów grypy występuje duża zmienność antygenowa, wynikająca

\* Autor korespondencyjny: Kamil Leis, Katedra i Zakład Farmakologii i Terapii Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. M. Curie Skłodowskiej 9, 85-094 Bydgoszcz; tel. 52 585-35-84; e-mail: kamil.leis@interia.pl

z obecności sekwencji powtarzalnych na końcach 3' oraz 5' genomu. [2, 5, 31, 37].

Wirusa typu A cechuje największa częstość mutacji, natomiast wirus typu C jest najbardziej stabilny. Mutacje te, przebiegające w obrębie antygenów, nazywane są przesunięciem antygenowym (mniejsze mutacje, powodują sezonowe epidemie) oraz skokiem antygenowym, inaczej reasortacją (większe zmiany antygenowości, powodują pandemie, tylko w wirusie grypy typu A) [2, 5, 31, 37]. W skład osłonki wchodzi również białko błonowe M2 (tylko u typu A). Pełni ono funkcję regulatorową wewnętrznego pH. Pod nim znajduje się błonowe białko M1. Warstwa tej proteiny tworzy kapsyd, otaczając rdzeń wirionu, na który składa się RNA, nukleoproteiny (NP) oraz polimerazy (złożone z dwóch podjednostek „podstawowych” oraz jednej „kwaśnej” – PB1, PB2, PA) [31, 37]. Genom posiada 6–8 segmentów, składających się z jednociowego antysensownego (–) RNA. Wirusy grypy A i B zawierają 8 segmentów. Wirus grypy typu C posiada ich tylko 7 [2, 28, 31, 37]. Podobnie jest z wirusem grypy typu D [21]. Thogotowirusy posiadają 6 segmentów [3, 18, 27]. Mimo, iż rodzaje *Influenza* oraz *Thogoto* różnią się pod wieloma względami, przypisano im wspólną rodzinę. Po badaniach stwierdzono, że podobieństwo wirusa *Jos* w sekwencji aminokwasów do wirusa grypy typu A wynosi 17,3%, natomiast do typu B – 16,4% a do typu C – 14,6% [6]. Analiza przeprowadzona przez innych badaczy wykazała, że podobieństwo wirusa *Upolu* do rodziny Ortomyksowirusów wynosi 75% na poziomie aminokwasów a 68% jeżeli chodzi o strukturę genomu [3].

### 3. Replikacja na przykładzie wirusa grypy typu A

Wirus rozpoznaje kwas sialowy na powierzchni komórki gospodarza, po czym następuje połączenie atomu węgla tego kwasu z HA, tworząc wiązania alfa-2, 3 lub alfa-2, 6. Drugie z wymienionych wiązań jest częściej tworzone z komórkami w drogach oddechowych u człowieka. Przeciwciała skierowane przeciwko HA obniżają zakaźność wirusa. Kolejnym etapem jest endocytoza patogenu do wnętrza komórki. Kwaśne pH, panujące wewnątrz endosomów, przyczynia się do konformacyjnych zmian w obrębie HA, w wyniku czego, odsłania się peptyd fuzyjny. Bierze on udział w połączeniu wirusa z błoną endosomalną. W wyniku tego dochodzi do otwarcia porów i uwolnienia do cytoplazmy składników wirusa. W tym samym czasie białko M2 pobiera jony wodorowe, zakwaszając od wewnątrz wirusa, co umożliwia ten proces [2]. Uwolnione z wirionu rybonukleoproteiny, są transportowane do jądra komórkowego przy udziale NLS (Nuclear Localization Sequence) – sekwencji lokalizacji

jądrowej. Tam następuje transkrypcja do komplementarnej nici jako mRNA a także tworzenie kopii wirusowego RNA [2]. Proces ten zachodzi dzięki polimerazie RNA. Wirusowy ogon poliadenylowy jest kodowany jako fragmenty o wielkości 5–7 reszt uranilowych, które następnie są przekształcane przez polimerazę do dodatnich reszt adenozytowych. Po zakończonym procesie poliadenylacji odbywa się transport produktów do cytoplazmy w czym biorą udział białka M1 oraz kompleks NEP/NS2.

Białka NA, HA oraz M2 powstają na rybosomach należących do retikulum endoplazmatycznego. Stąd, są przenoszone do aparatu Golgiego, gdzie ulegają dalszemu przetworzeniu. Białko M1 bierze udział w połączeniu materiału genetycznego z białkami wirusa [2]. Wirus jest w pełni zakaźny dopiero, gdy wszystkie jego segmenty (w przypadku wirusa grypy typu A jest to 8 segmentów) są składnikami wirionu. Wcześniej uważano, że RNA pakowane jest przypadkowo, jednak dziś uważa się, że jest to proces selektywny [2]. Wiriony są uwalniane poprzez pączkowanie. Inicjacją tego procesu jest odkładanie białka M1 na warstwie lipidowej. NA usuwa cząsteczki kwasu sialowego, zapobiegając zlepianiu. Następnie glikoproteina ta może rozbijać mucynę, znajdującą się w drogach oddechowych, ułatwiając w ten sposób wnikanie do nabłonka i dalsze rozprzestrzenianie się patogenu [2]. Jeden cykl replikacyjny trwa zazwyczaj od 6 do 12 godzin, podczas którego w każdej zainfekowanej komórce powstaje ok. 1000 wirionów [37].

### 4. Historia

Wirusa grypy po raz pierwszy wyizolowano w 1933 roku w znajdującym się w Londynie National Institute for Medical Research. Dokonali tego Christopher Andrewes, Patrick Laidlow oraz Wilson Smith poprzez zaszczepienie zakażonej wirusem próbki w kurzych jajach [26]. Już w 1920 roku Richard Shop, badający świńską grypę, wysunął hipotezę, że za chorobę odpowiedzialny jest wirus. Zakażenia sięgają czasów antycznych. Hippokrates w 412 p.n.e. opisał jedną z pierwszych epidemii tej choroby. W XX wieku wirusy te wywołały trzy pandemie: w latach 1918–1919 pandemię „hiszpanki” (odpowiedzialny był wówczas podtyp A/H1N1), w latach 1957–1958 (podtyp A/H2N2) oraz w 1968 roku (podtyp A/H3N2). Szczepionki dopuszczono do użytku dopiero w 1941 roku. Sześć lat później, WHO podczas Kongresu Mikrobiologicznego w Kopenhadze, utworzyło Międzynarodowy Program Nadzoru nad Grypą [5, 10, 16, 24, 37].

Pierwsza pandemia XX wieku – „Hiszpanka”, spowodowała na całym świecie, według obecnych szacunków, 50–100 mln ofiar śmiertelnych (według innych

danych 40–50 mln). Początek miał miejsce w Chinach lub według innych badaczy w bazach wojskowych w Stanach Zjednoczonych w marcu 1918 roku. Następne ogniska grypy wybuchły w tym samym czasie – w sierpniu 1918 w Europie, Ameryce Południowej oraz Afryce. Choroba przejawiała się obrzękiem oraz zapaleniem płuc, sinicą oraz wtórnymi zakażeniami bakteryjnymi [10, 16].

Druga pandemia, nazwana pandemią azjatycką rozpoczęła się w Chinach, w 1957 roku, rozprzestrzeniając się do Singapuru oraz Hongkongu. Wówczas po raz pierwszy wyizolowano podtyp odpowiedzialny za tę pandemię. Postać ta była szczególnie groźna dla dzieci. Uważa się, że spowodowała 1–4 mln zgonów. Mniejsza śmiertelność, w porównaniu z hiszpanką mogła być wynikiem wprowadzonych szczepionek, które nie były jeszcze dostępne podczas pierwszej pandemii [5, 10, 16, 37].

Trzecia pandemia rozpoczęła się w 1968 roku Hongkongu. Podobnie jak w przypadku drugiej pandemii, podtyp powodujący tę chorobę wyizolowano po raz pierwszy. Zachorowania dotyczyły głównie osób poniżej 20 roku życia, ponieważ starsze wytworzyły odporność podczas pandemii azjatyckiej. Spowodowała ona 1–4 mln zgonów w tym ok. 6 tys. w Polsce [5, 10, 37].

W 1997 wyizolowano po raz pierwszy wirus grypy A H5N1, zmutowanego wirusa ptasiej grypy. Dwa lata później odkryto podtyp H9N2. Oba te wydarzenia miały miejsce w Hongkongu [10].

## 5. Metody diagnostyczne

Grypę rozpoznaje się zazwyczaj po charakterystycznych objawach, choć często są one niespecyficzne (może je wywoływać inny patogen jak np. Adenowirusy, *Mycoplasma pneumoniae* czy syncytialny wirus oddechowy). Materiał pobiera się z nosa, nosogardzieli, gardła, płynu mózgowo-rdzeniowego. Mogą też być pomocne: materiał z biopsji, wysięk z ucha czy popłuczyny oskrzelowe. Laboratoryjnym rozpoznaniem grypy jest wyizolowanie wirusa grypy z pobranego materiału, obecność w nim specyficznych przeciwciał, antygenów lub RNA wirusa [37].

Jedną z metod diagnostycznych jest POC (testy antygenowe Point Of Care). Pozwalają one uzyskać wyniki godzinę od chwili pobrania materiału, zaoszczędzić czas (potrzebny na hodowlę) a także zmniejszając koszty. Obecnie można dzięki nim odróżnić *Influenzavirus A* od *Influenzavirus B*. Mogą się jednak nie sprawdzać w diagnostyce wirusów odpowiedzialnych za ptasią gripę. Najbardziej wiarygodne wyniki uzyskiwane są, gdy materiał do tych testów jest pobrany w ciągu 2 dni od pojawienia się objawów. POC są natomiast przeciwwskazane u osób z symptomami utrzymującymi

się dłużej niż 3 dni. Czulość tych testów wynosi 57–90% a swoistość 65–99% [26].

Do innych metod diagnostyki ortomyksowirusów możemy zaliczyć mikroskopię immunofluorescencyjną – badanie DFA (Direct Fluorescent Antibody, test bezpośredni) lub badanie IFA (immunofluorescent antibody, test pośredni). IFA jest bardziej czułe niż DFA, jednak potrzeba więcej czasu do przeprowadzenia tego testu. Metodą DFA można potwierdzić wyniki otrzymane z POC [26].

Kolejną metodą, uchodzącą długo za złoty standard [31] jest hodowla mikrobiologiczna. Patogen ten jest najczęściej izolowany z hodowli z nerek psa (linia komórkowa Madin-Darby) i zarodków kurzych, a także z nerek małpy czy nabłonka płuc norki. Po około 10–14 dniach pojawia się efekt cytotatyczny. Efekt ten może być spowodowany innym wirusem układu oddechowego, więc należy go potwierdzić metodami mikroskopii immunofluorescencyjnej oraz poprzez zjawisko hemaadsorpcji z wykorzystaniem erytrocytów pochodzących od świnki morskiej [26, 31, 37].

Do wykrywania ortomyksowirusów stosuje się również metody molekularne. Należą tutaj RT-PCR (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction) lub RT-qPCR (Real Time PCR). Metodami tymi łatwiej można zdiagnozować wirusa u osób z przeszczepionym narządem lub przewlekłą chorobą płuc, ze względu na bardzo wysoką czulość metody, sięgającą 97–99% [26, 31].

Innymi metodami wykrywania obecności patogenu w organizmie są testy serologiczne: NT (Neutralizing Techniques), wiązanie dopełniacza, HI (hemagglutination-inhibition), immunofluorescencyjna mikroskopopia oraz EIA (Enzyme Immunoassay). Opierają się one na pojawieniu się przeciwciał przeciwko wirusowi po 2 tygodniach od infekcji, osiągających maksymalne stężenie po 4–7 tygodniach. Nie są powszechnie stosowane [26]. Jedną z najczęściej stosowanych metod są natomiast szybkie testy przeglądowe [31].

## 6. Chorobotwórczość

### 6.1. Grypa – wirusy Influenza

Wirus grypy typu A występuje u ssaków (świń, koni, również ludzi) oraz ptaków, wirus grypy typu B wyłącznie u ludzi a wirus typu C – u ludzi oraz świń [31, 37]. Zakażenie przenosi się drogą kropelkową (kichanie, kaszel osoby zainfekowanej, bezpośredni kontakt z osobą zainfekowaną lub ze skażonym materiałem). Wirus grypy atakuje komórki nabłonkowe układu oddechowego. W rozprzestrzenianiu pomaga neuraminidaza – rozrzedza śluz, ułatwiając jego spływanie w dół drzewa oskrzelowego. Wirus grypy spr-

wia, że następuje martwica komórek rzęskowych oraz komórek kubkowych w górnych drogach oddechowych. Sprzyja to inwazji bakterii takich jak np. *Staphylococcus aureus* czy *Streptococcus pneumoniae* [37]. Następuje okres inkubacji wirusa, trwający zwykle 2 dni. Po nim występują: dreszcze, gorączka (u dzieci nawet do 40°C), ból gardła, katar, kaszel, ból głowy, ból mięśni, biegunka i wymioty. Dolegliwości gastryczne są rzadkie u osób dorosłych, jednak bardzo często obserwuje się je u dzieci. Symptomy te utrzymują się około 2 tygodnie. Infekcja wirusem grypy pogarsza przebieg innych współistniejących chorób [37].

Grypie często towarzyszą powikłania. Należą do nich: zapalenie płuc i oskrzeli głównie o etiologii *S. aureus*, *S. pneumoniae* oraz *Haemophilus influenzae*, odrzucenie przeszczepu, zapalenie ucha środkowego, zespół Reye'a, mioglobinuria, niewydolność nerek, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie mózgu, zapalenie opon mózgowych, zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia schizofrenii, jeśli przebiega w czasie ciąży i dojedzie do wewnątrzmacicznej infekcji, nasilenie padaczki, toksyczna encefalopatia, psychozy, wylewy podpajęczynówkowe. U dzieci obserwuje się również zespół Guilliana-Barrego, upośledzenie słuchu, prowadzące niekiedy do głuchoty, zaburzenia w obrębie przewodu pokarmowego, zaostrzenie przebiegu astmy [4, 33, 37].

Szczególnie narażeni na powikłania pogrypowe są biorcy narządów, kobiety w ciąży, osoby w wieku 6–18 lat leczone kwasem acetylosalicylowym, chorzy na choroby układu oddechowego lub sercowo-naczyniowego a także choroby nerwowo-mięśniowe. W grupie ryzyka są również osoby po 50 r.ż. lub w 6–59 miesiącu życia oraz pracownicy opieki zdrowotnej [37]. Zakażenia wirusami grypy są znacznie częstsze oraz groźniejsze – mogące się zakończyć nawet śmiercią – u osób z obniżoną odpornością (np. w przebiegu różnych jednostek chorobowych jak AIDS lub infekcji cytomegalowirusem, który również powoduje osłabienie układu odpornościowego) [31, 34, 35]. Objawy u tych osób utrzymują się dłużej niż u immunokompetentnych. Także powikłania występują z większą częstotliwością.

## 6.2. *Thogotovirus*

Do rodzaju *Thogotovirus* zalicza się następujące gatunki: *Aransas Bay*, *Araquari*, *Apia*, *Bakten*, *Bourbon*, *Dhori*, *Jos*, *Thogoto* oraz *Upolu*. Jedynie trzem ostatnim przypisuje się wywoływanie chorób u człowieka. Glikoproteiny rodzaju *Thogotovirus* mają inną budowę niż wirusy grypy, zbliżoną do glikoprotein Bakulowirusów [3].

*Aransas Bay* odkryty w Teksasie, w Stanach Zjednoczonych, nie ma udowodnionego występowania w naturze u kręgowców [3].

Wirus *Araquari* po raz pierwszy wyizolowany z narządów wewnętrznych *Philander opos sum* – oposa szarego w Brazylii. Podobnie jak poprzednio opisane gatunki, ten również nie wywołuje chorób u człowieka [27].

Wirus *Bakten* został wyizolowany z komarów oraz kleszczy *Hyalomma plumbeum plumbeum* (we wsi Batken, stąd nazwa patogenu). Nie stwierdzono jednak występowania tego gatunku u człowieka [13].

Wirus *Bourbon* został wyizolowany w 2014 roku u 50-letniego, zdrowego mężczyzny. Kilka dni po ugryzieniach kleszczy dostał on biegunki, pojawiło się osłabienie oraz nudności, w późniejszej fazie choroby także gorączka, bóle głowy, mięśni oraz stawów. Zastosowano u niego doksycylinę, jednak ta nie przynosiła poprawy. W późniejszym okresie stwierdzono leukocytopenię oraz trombocytopenię. Rozwinęła się duszność, niewydolność nerek oraz kwasica mleczanowa. Wystąpił również częstoskurcz komorowy i niedociśnienie, na skutek czego, po 11 dniach od zaobserwowania pierwszych objawów, pacjent zmarł. Po badaniach stwierdzono, że przyczyną choroby jest nowy wirus, podobny do *Dhori* oraz *Bakten*, który zawdzięcza swoją nazwę stanowi Bourbon, w którym się pojawił [7, 19].

Wirus *Dhori* pobrany został po raz pierwszy z kleszczy *Hyalomma dromedarii*, których żywicielami były wielbłądy. Występuje w Europie, Azji Środkowej i Afryce u wielu zwierząt (np. konie, kozy). U człowieka wywołuje ból głowy, ból mięśni, osłabienie oraz objawy ze strony układu nerwowego [22]. Wirus *Jos* po raz pierwszy został wyizolowany w 1967 roku z surowicy krwi (przenoszony również przez kleszcze), w Jos, w Nigerii. Następnie stwierdzano przypadki jego występowania w wielu krajach afrykańskich. Ze względu do *Thogoto* i *Dhori*, wirus ten powinien być uważany za potencjalnie chorobotwórczy dla człowieka. Jednak, jak w przypadku *Bakten* nie stwierdzono zakażenia u ludzi [6].

*Thogotovirus* jest typowym gatunkiem swojego rodzaju. Został on po raz pierwszy zaobserwowany w lesie Thogoto. Wektorami są kleszcze *Rhipicephalus*, *Boophilus*, *Amblyomma* i *Hyalomma*. Występuje u wielu zwierząt: myszy, mangusty pręgowanej, bydła, wielbłądów, psów, kotów, zająców, owiec a także u ludzi. Jego obecność stwierdzono w południowej części Europy, Afryce oraz ma Bliskim Wschodzie [11, 15, 18, 25].

## 6.3. *Isavirus*

Należący również do rodziny Ortomyksowirusów, rodzaj *Isavirus*, posiada tylko jeden gatunek o tej samej nazwie, wywołujący chorobę łososi (Infectious salmon anaemia). Zakażenie wykryto w wielu miejscach (np. Kanada, Wielka Brytania). Nie udokumentowano jednak choroby u dzikiego łososa. Stwierdzono za to

przypadki zakażenia pstrąga tęczowego. Ryby przenoszą patogen poprzez kopulacje lub kontakt ze skażonym materiałem biologicznym. Uważa się, że wirus może przenosić się w wodzie na dużą odległość. Osobniki, które przeżyły infekcję, posiadają wysokie miano przeciwciał przeciwko temu patogenowi. Choroba objawia się leukopenią, anemią, martwicą wątroby oraz nerek, przekrwieniem narządów. Może również przebiegać bezobjawowo [8, 29, 30, 32].

#### 6.4. *Quaranjavirus*

Do rodziny *Quaranjavirus* należą gatunki: *Tyulek*, *Lake Chad*, *Johnston Atol*, *Cygniet River*, *Wellfleet Bay* i *Quaranfil*. Jedynie ten ostatni wywołuje choroby u ludzi.

*Quaranfil* został po raz wykryty w Egipcie, u dzieci z występującą gorączką. Kilka lat później, po przebadaniu lokalnego społeczeństwa, stwierdzono, że aż 8% posiadało przeciwciała przeciwko temu patogenowi. Podobne przypadki wykryto w Afryce oraz na Bliskim Wschodzie. Nie został jeszcze poznany mechanizm chorobotwórczości ani możliwe objawy kliniczne. Wiadomo natomiast, że przenosi się poprzez kleszcze *Argas arboreus* [28].

Wirus *Tyulek* występuje za to u kleszczy *Argas vulgaris* [20], *Lake Chad* u ptaków *Ploceus vitellinus* [28], *Johnston Atol* u kleszczy *Ornithodoros capensis* i myszy [28], *Cygniet River* (odkryty dopiero w 2010 roku w Australii) u kaczek piżmówek [17] a *Wellfleet Bay* u kaczek edredonowych (*Somateria mollissima*) [1].

Oprócz tego wirusy z rodziny *Orthomyxoviridae* mogą inicjować u ludzi procesy neurodegeneracyjne i zwiększać ryzyko wystąpienia schizofrenii [33, 35].

#### 7. Leczenie

Leki przeciwko grypie możemy podzielić na dwie kategorie: starej generacji oraz nowej generacji. Substancje te są pomocne nie tylko w leczeniu symptomów obecnej już choroby, lecz także w jej profilaktyce. Pierwszą z nich jest grupa leków działająca hamująco na białko M2. Są one skuteczne jedynie w przypadku wirusa grypy typu A, ponieważ jako jedyny posiada to białko. Należą tutaj amantadyna oraz rymantadyna [4, 31, 37]. Druga grupa leków przeciwgrypowych to inhibitory glikoproteiny-neuraminidazy. Są one skuteczne także przy typie B wirusa. Leki te, do których zalicza się oseltamiwir oraz zanamiwir, działają na zasadzie kompetencji, wypierając kwas sialowy, który ma mniejsze powinowactwo do neuraminidazy [4, 31, 37].

W 2015 roku opublikowano wyniki badania, dotyczącego oseltamiwiru. 4328 dorosłych chorych podzielono na dwie grupy. Jedna przyjmowała placebo a druga 75 mg dwa razy dziennie. Stwierdzono, że lek

ten zmniejsza ryzyko powikłań i skraca czas występowania objawów. Powoduje jednak wymioty oraz nudności [12]. Preparat można stosować od 1 r.ż. Jest także dozwolony u kobiet w ciąży [23]. W 2016 roku Chamara i wsp. ogłosili wyniki analiz, dotyczących wpływu kortykosteroidów na przebieg grypy. Okazał się być negatywny – zwiększało się ryzyko zakażeń oraz śmiertelność [9].

#### 8. Szczepionki

Szczepionki możemy podzielić na m.in. szczepionki żywe, szczepionki zawierające rozszczepiony wirion (split) czy szczepionki podjednostkowe (subunit). Szczepionki żywe otrzymuje się z mutantów. W Polsce otrzymano dwa takie mutanty. Są to A/Pol/L/71 /H3N2/ oraz A/Pol/79/85. Najlepsze efekty szczepienia dają mutanty wirusowe zaadaptowane do niskich temperatur tzw. mutanty cold added oraz szczepki wyizolowane z ptaków. Szczepionki z tych pierwszych przygotowuje się na zasadzie przystosowywania patogenów do niskich temperatur (25°C), co powoduje, że przy temperaturze ok. 37°C drobnoustroje nie są szkodliwe dla organizmu człowieka.

Innym rodzajem szczepionek są szczepionki typu „split”, tj. takie, które mają rozszczepiony wirion. Należą one do szczepionek inaktywowanych (które mogą zawierać adiuwanty lub nie), w odróżnieniu do wcześniej omawianych szczepionek żywych nie zawierają aktywnych wirusów. Do szczepionek inaktywowanych należą także szczepionki typu „subunit”. Składają się one jedynie z powierzchniowych białek wirusowych i określane są mianem szczepionek podjednostkowych [4, 5].

Szczepionki są aktualizowane z sezonu na sezon, ponieważ wirusy wywołujące grype podlegają ewolucji. Global Influenza Vaccine Effectiveness Collaboration prowadzi badania dotyczące ich skuteczności w danym sezonie a GISRS (Global Influenza Surveillance and Response System) porównuje sekwencje genowe patogenów znajdujących się w obiegu oraz tych, zawartych w szczepionkach a także analizuje białka powierzchniowe pod kątem możliwej odpowiedzi odpornościowej. WHO publikuje rekomendacje dotyczące półkuli północnej w lutym lub marcu, natomiast dotyczące półkuli południowej we wrześniu. Wynika to z czasu potrzebnego na wytworzenie szczepionek. Proces ten polega na ich hodowli w kulturach komórkowych, kurzych jajach lub rekombinowanym białku [36].

Wg zaktualizowanych z sezonu 2015/2016 wytycznych przez ACID, w sezonie 2016/2017 stosowano szczepionkę, zawierającą antygeny następujących szczepów (lub szczepów z nimi spokrewnionych): A/California/7/2009 (H1N1)pdm09, A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) i B/Brisbane/60/2008. Oprócz tego istnieje

także szczepionka czterowalentna. Zawiera ona oprócz wyżej wymienionych B/Phuket/3073/2013 (linia Victoria) [14]. W sezonie 2017/2018 rekomendowane są szczepionki zawierające antygeny szczepów: A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm, A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) oraz B/Brisbane/60/2008. Szczepionki czterowalentne natomiast powinny zawierać oprócz wymienionych również B/Phuket/3073/2013 lub B/Yamagata [36]. Nie rekomenduje się stosowania LAIV4 [14]. Coroczne szczepienie zaleca u wszystkich osób powyżej 6 m.ż., u których nie ma do tego przeciwwskazań [14].

## 9. Podsumowanie

Rodzina wirusów *Orthomyxoviridae* nie jest jeszcze w pełni poznana. Cały czas odkrywane są nowe gatunki (wirus *Bourbon* odkryty został dopiero w 2014 roku), które po analizie dołączane są właśnie do tej grupy. Trwają także prace nad leczeniem oraz szczepionkami. Najbardziej znany rodzaj z tej rodziny tj. wirusy grypy, stanowi globalny problem, powodując co roku mnóstwo zachorowań, z których część kończy się zgonami. Co roku z powodu wysokiej zmienności genetycznej wirusa grypy są publikowane nowe, uaktualniane wytyczne, dotyczące szczepionek.

## Piśmiennictwo

- Allison A.B., Dwyer C. i wsp.: Cyclic Avian Mass Mortality in the Northeastern United States Is Associated with a Novel Orthomyxovirus. *J. Virol.* **89**, 1389–1403 (2015)
- Bouvier N. M., Palese P.: The Biology of influenza virus. *Vaccine*, **26**, 49–53 (2008)
- Briese T., Chowdhary R., Travassos da Rossa A., Hutchinson S.K., Popov V., Street C., Tesh R.B., Lipkin W.I.: *Upolu virus* and *Aransas Bay virus*. Two presumptive bunyaviruses, are novel members of the family *Orthomyxoviridae*. *J. Virol.* **88**, 5298–5309 (2014)
- Brydak L.B.: Grypa chorobą rodziny, *Fam. Med. Prim. Care Rev.* **13**, 281–286 (2011)
- Brydak L.B.: Grypa – problem stary jak świat. *Hygeia Public Health*, **47**, 1–7 (2012)
- Bussetti A.V., Palacios G., Travassos da Rosa A., Savji N., Jain K., Hutchinson S., Popov V. L., Tesh R. B., Lipkin W. I.: Genomic and antigenic characterization of *Jos virus*. *J. Gen. Virol.* **93**, 293–298 (2012)
- Centers for Disease Control and Prevention Cdc.gov/Bourbon virus (01.03.2017)
- Cipriano R.C.: Antibody against infectious salmon anaemia virus among feral Atlantic salmon (*Salmo salar*). *J. Mar. Sci.* **66**, 865–870 (2009)
- Cochrane.org. / Corticosteroids as adjunctive therapy In the treatment of influenza (01.03.2017)
- Cox N.J., Subbarao K.: Global epidemiology of influenza: Past and present. *Annu. Rev. Med.* **51**, 407–421 (2000)
- Davies C.R., Jones L. D., Green B. M., Nuttall P. A.: In vivo Reassortment of Thogoto Virus (a Tick-borne Influenza-like Virus) following Oral Infection of *Rhipicephalus appendiculatus* Ticks. *J. Gen. Virol.* **68**, 2331–2338 (1987)
- Dobson J., Whitley R.J., Pocock S., Monto A.S.: Oseltamiwir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet*, **385**, 1729–1737 (2015)
- Frese M., Weeber M., Weber F., Speth V., Haller O.: Mx1 sensitivity: Batken virus is an orthomyxovirus closely related to Dhori virus. *J. Gen. Virol.* **78**, 2453–2458 (1997)
- Grohskopf L., Sokolov L. Z., Broder K.R., Olsen S. J., Karron R.A., Jernigan D.B., Bresee J.S.: Prevention and control of influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2016–17 Influenza Season. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* **65**, 1–54 (2016)
- Haig D.A., Woodall J.P., Danskin D.: Thogoto Virus: a Hitherto Undescribed Agent Isolated from Ticks in Kenya. *J. Gen. Microbiol.* **38**, 389–394 (1965)
- Juozapaitis M., Antoniukas L.: Influenza virus. *Medicina (Kaunas)*, **43**, 919–929 (2007)
- Kessel A., Smith I. i wsp.: Cygnet River Virus, a novel Orthomyxovirus from ducks, Australia. *Emerg. Infect. Dis.* **18**, 2044–2046 (2012)
- Kochs G., Bauer S., Vogt C., Frenz T., Tschopp J., Kalinke U., Waibler Z.: Thogoto virus infection induces sustained type I interferon responses that depend on RIG-I-Like helicase signaling of conventional dendritic cells. *J. Virol.* **84**, 12344–12350 (2010)
- Kosoy O.I., Lambert A.J., Hawkinson D.J., Pastula D.M., Goldsmith C.S., Hunt D.C., Staples J.E.: Novel Thogotovirus associated with febrile illness and death, United States, 2014. *Emerg. Infect. Dis.* **21**, 760–764 (2015)
- Lvov D.K., Al'khovskii S.V., Shchelkanov M., Shchetinin A.M., Deriabin P.G., Aristova V.A., Gitelman A.K., Samokhvalov E.I., Botikov A.G.: Taxonomic status of the Tyulek virus (TLKV) (Orthomyxoviridae, Quarantivirus, Quarantivirus group) isolated from the ticks *Argas vulgaris* Filippova, 1961 (Argasidae) from the birds burrow nest biotopes in the Kyrgyzstan. *Vopr. Virusol.* **59**, 28–32 (2014)
- Markowska-Daniel I., Mickiewicz M., Witkowski L., Kita J.: Charakterystyka nowego wirusa grypy typu D, *Med. Weter.* **72**, 531–535 (2016)
- Mateo R.L., Xiao S., Lei H., Travassos da Rossa A.P.A., Tesh R.B.: Dhori virus (*Orthomyxoviridae*: Thogotovirus) infection in mice: A model of pathogenesis of severe orthomyxovirus infection. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **76**, 785–790 (2007) [dhorii]
- Medycyna Praktyczna Mp.pl/ Oseltamiwir (opis profesjonalny) (01.03.2017)
- Nakajima K.: History of influenza virus research Japanese. *J. Clin. Med.* **64**, 1774–1780 (2006)
- Ogen-Odoi A., Miller B.R., Happ C.M., Maupin G.O., Burkot T.R.: Isolation of Thogoto virus (*Orthomyxoviridae*) from the nanded moongose *Mongos mungo* (*Herpestidae*), in Uganda. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **60**, 439–440 (1999)
- Petric M., Comandor L., Petti C. A.: Role of the laboratory in diagnosis of influenza during seasonal epidemics and potential pandemics. *J. Infect. Dis.* **194**, 98–110 (2006)
- Pinto da Silva E.V., Travassos da Rossa A.P.A., Nunes M.R.T., Diniz J.A.P., Tesh R.B., Cruz A.C.R., Vieira C.M.A., Vasconcelos P.E.C.: Araguari virus, a new member of the family *Orthomyxoviridae*: Serologic, ultrastructural, and molecular characterization. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **73**, 1050–1058 (2005)
- Presti R.M., Zhao G., Beatty W.L., Mihindukulasuriya K.A., Travassos da Rossa A.P.A., Popov V.L., Tesh R.B., Virgin H.V., Wang D.: Quarantivirus, Johnston Atoll, and Lake Chad viruses are novel members of the family *Orthomyxoviridae*. *J. Virol.* **83**, 11599–11606 (2009)
- Rolland J.B., Winton J.R.: Relative resistance of Pacific salmon to infectious salmon anaemia virus. *J. Fish Dis.* **26**, 511–520 (2003)

30. Ruszczyk A.: Zakaźna anemia łososi. *Życie Wet.* **79**, 540–545 (2004)
31. Stefańska I., Dzieciatkowski T., Młynarczyk G.: Zakażenia ortomyksowirusami u osób z zaburzeniami odporności. *Post. Mikrobiol.* **51**, 99–108 (2012)
32. Vike S., Oelckers K., Duesund H., Erga S.R., Gonzalez J., Hamre B., Frette O., Nylund A.: Infectious salmon anemia (ISA) virus: infectivity in seawater under different physical conditions. *J. Aquat. Anim. Health*, **26**, 33–42 (2014)
33. Wiciński M., Malinowski B., Grzešek E., Szadujkis-Szadurska K., Czeczuk A., Michalska A., Klonowska J., Wójtowicz-Chomicz K., Ostrowska J., Stolarek W., Grzešek G.: Czynniki biologiczne w etiopatogenezie schizofrenii. *Post. Mikrobiol.* **53**, 328–334 (2014)
34. Wiciński M., Sopońska P., Brzoszczyk B., Malinowski B., Michalska A., Grzešek E., Szadujkis-Szadurska K., Kornatowski T., Czeczuk A., Grzešek G.: Udział ludzkiego cytomegalowirusa w mechanizmach karcynogenezy glejaka wielopostaciowego. *Post. Mikrobiol.* **52**, 355–361 (2013)
35. Wiciński M., Sopońska P., Brzoszczyk B., Malinowski B., Grzešek E., Michalska A.: Rola czynników zakaźnych w chorobach neurodegeneracyjnych. *Post. Mikrobiol.* **52**, 93–103 (2013)
36. World Health Organization, [http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/candidates\\_reagents/201703\\_qanda\\_recommendation.pdf?ua=1](http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/candidates_reagents/201703_qanda_recommendation.pdf?ua=1) (25.01.2018)
37. Życińska K., Brydak L. B.: Grypa i jej profilaktyka – ciągle aktualny problem medyczny. *Pol. Arch. Med. Wewn.* **117**, 464–469 (2007)