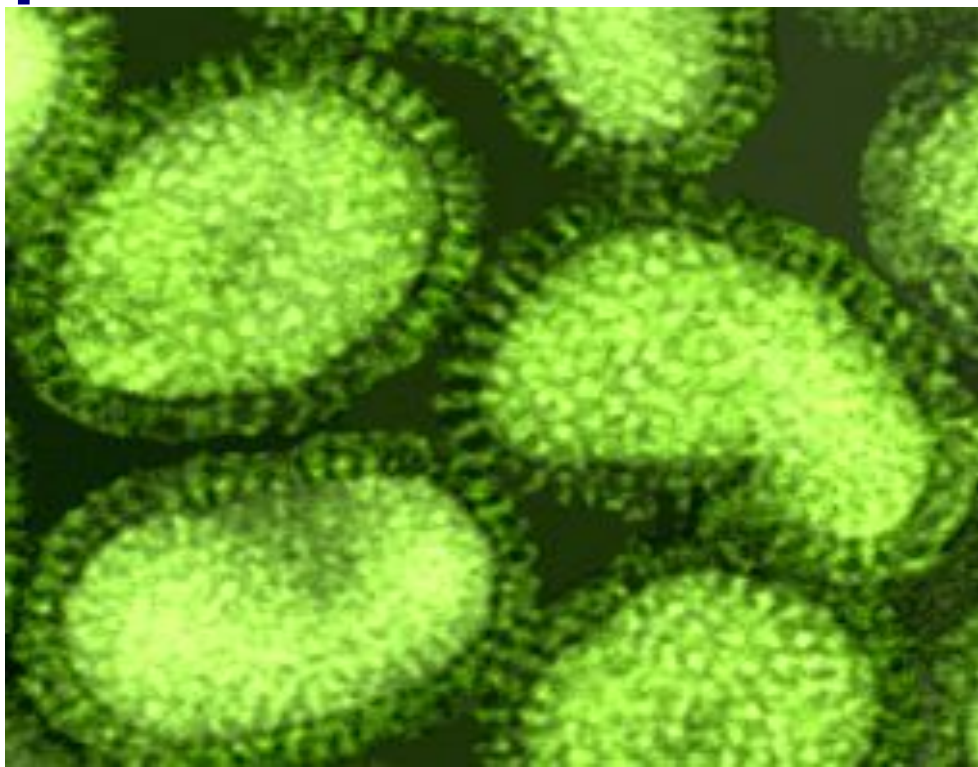
FAMILIILE ORTHO- ŞI PARAMYXOVIRIDAE. Patogeneza și diagnosticul de laborator al gripei.



FAMILIILE ORTHO- ŞI 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 şi N Spiculi F	 Separaţi absenţi	 Asociaţi prezenţi
REPLICAREA GENOMULUI	În nucleu	În citoplasmă

FAMILIA ORTHOMYXOVIRIDAE

Genuri: Alphainfluenzavirus (virusul gripal tipul A)

Betainfluenzavirus (virusul gripal tipul B)

Gammainfluenzavirus (virusul gripal tipul C)

Deltainfluenzavirus *(*virusul gripal tipul D, *virusul gripei bovine, izolat 2011, clasificat in 2016)*

Isavirus

Thogotovirus (virusurile Dhori şi Thogoto)

Quaranjavirus

Influenzavirus - agenţii cauzali ai gripei – infecţie respiratorie acută cu simptome sistemice importante.

1933 – prima cultură de virus gripal uman (Smith, Andrewes şi Laidlaw).

Virusul gripal A se întâlneşte la om şi animale: porc, cal, **păsări**, foci, balene, etc.

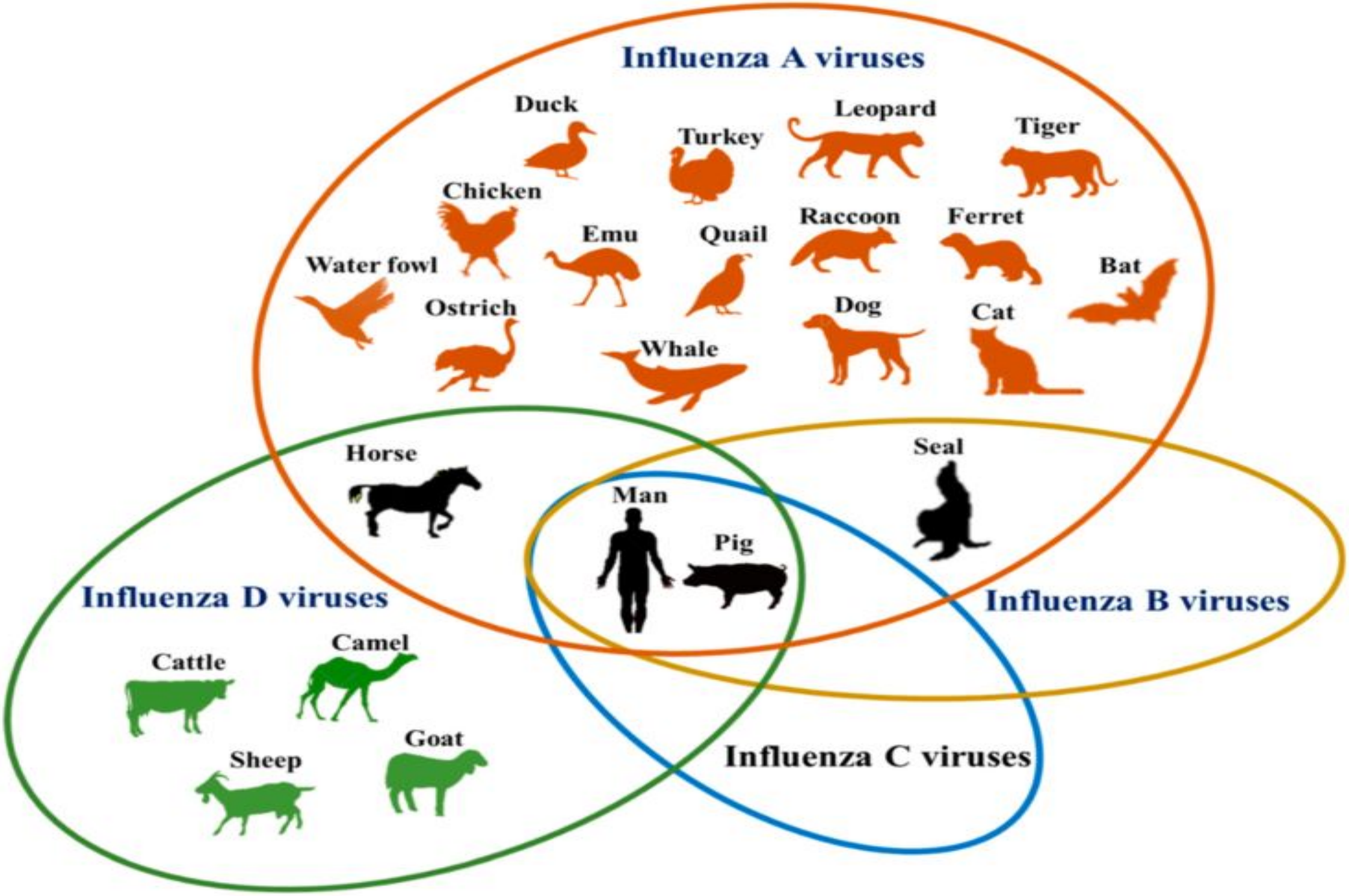
Virusul gripal B – om (foci, cai, câini, porci)

Virusul gripal C – om (câini, porci, bovine, camile)

Virusul gripal D – rezervor - porci, bovine; izolat de la om, camile, cai, capre, oi)

Tipul A provoacă *pandemii* periodice (1918 – 20-100 mln decese, 1957, 1968, 1977, 2009)

Tipurile A şi B – *epidemii* regionale şi locale. Anual – 3-5 mln cazuri grave, 300 – 650 mii decese.

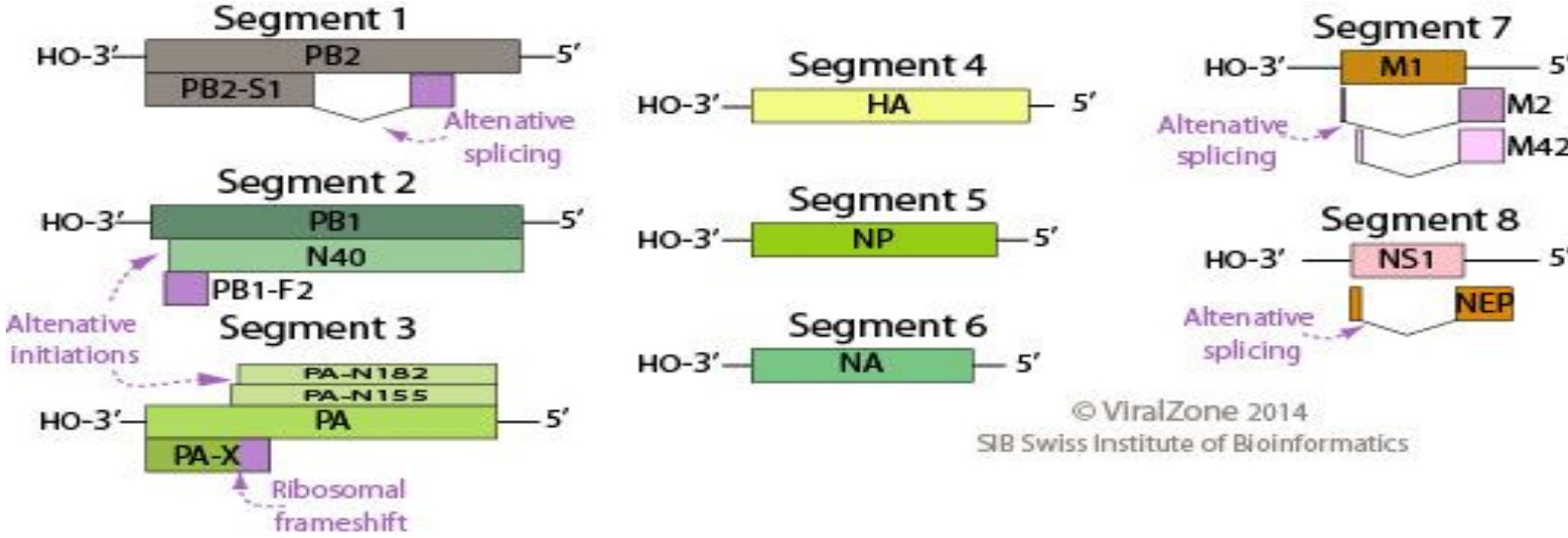

Influenza A viruses
Duck
Turkey
Leopard
Tiger
Chicken
Emu
Quail
Raccoon
Ferret
Water fowl
Bat
Ostrich
Dog
Cat
Whale
Horse
Seal
Man
Pig
Influenza D viruses
Influenza B viruses
Camel
Cattle
Goat
Sheep
Influenza C viruses

MORFOLOGIA, COMPOZIŢIA CHIMICĂ A VIRUSULUI GRIPAL tipul A

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

- **Genom**

Compus din 8 segmente de ARN-, care codifică 11 proteine (HA, NA, NP, PA, PB1, PB1-F2, PB2, M1, M2, NS1, NS2 (NEP)



HA – hemaglutinina

NA - neuraminidaza

NP - nucleoproteina

PA, PB1, PB2 – polimeraze

PB1-F2 – inhibă inducerea producerii de interferon tip I

M1 – proteină matrix

M2 – proteină membranară

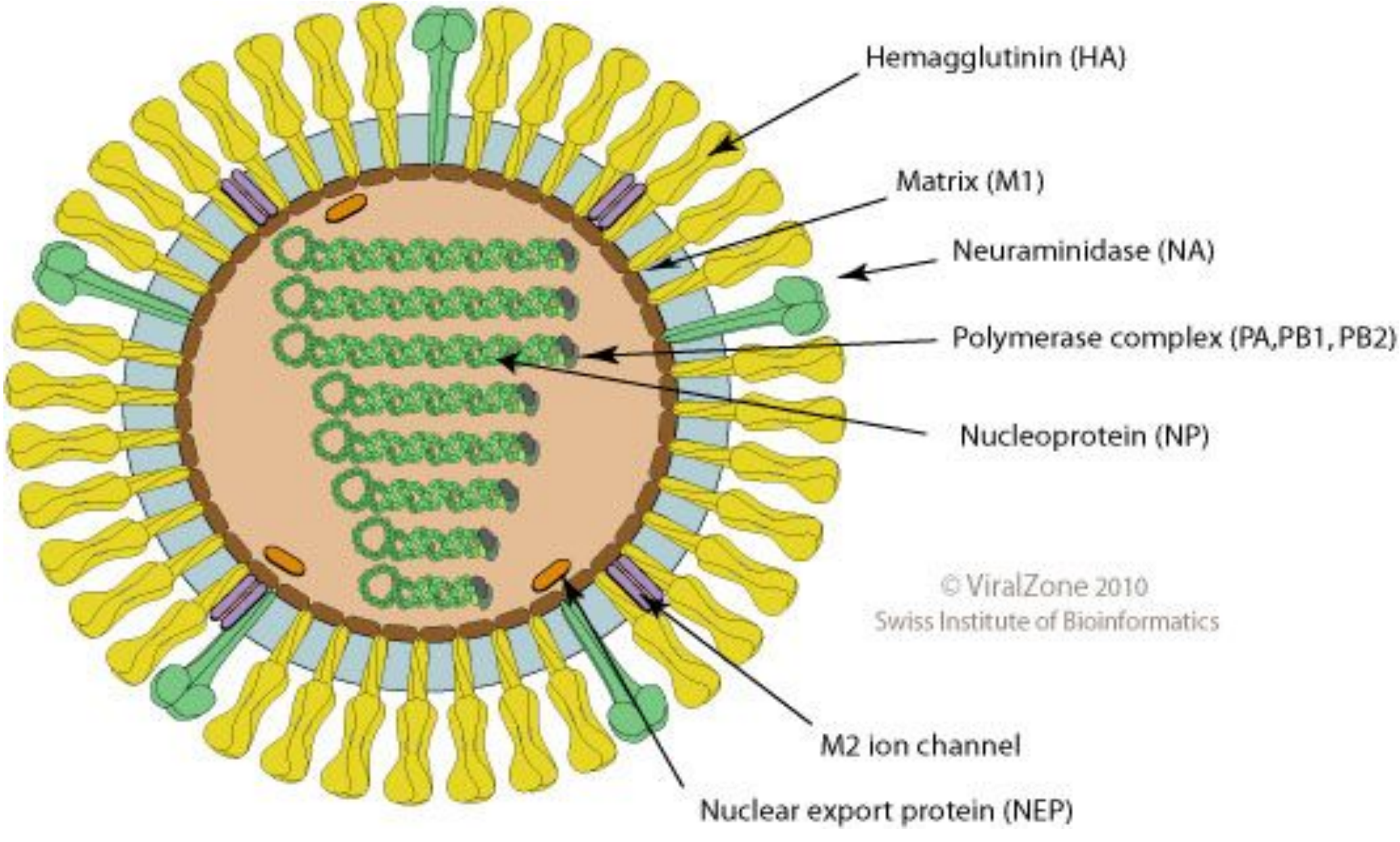
NS1, NS2 – proteine nestructurale

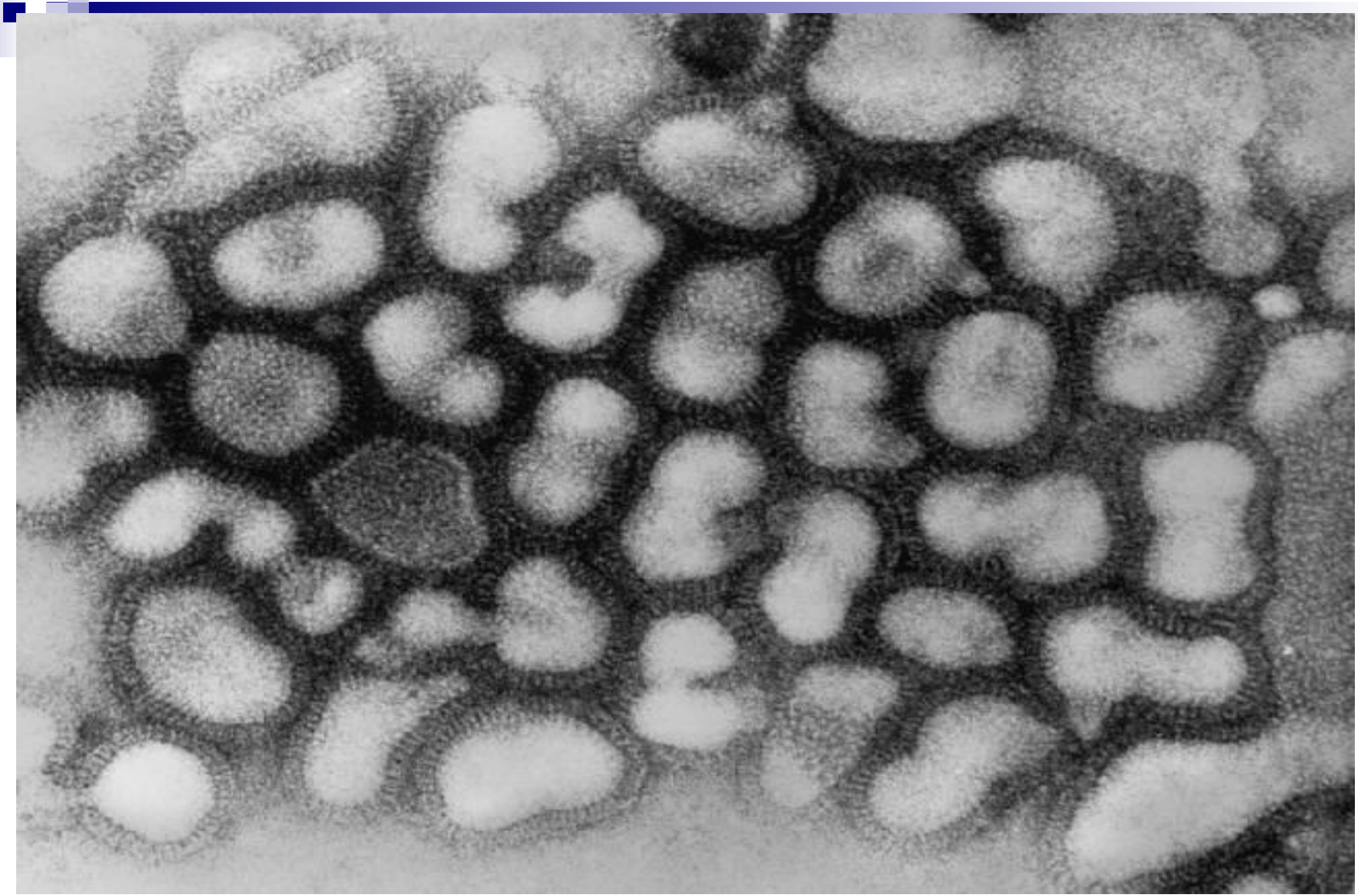
	PB2	Polymerase component
2	PB1	Polymerase component
3	PA	Polymerase component
4	HA	Hemagglutinin, viral attachment protein, fusion protein, target of neutralizing antibody
5	NP	Nucleocapsid protein
6	NA	Neuraminidase (cleaves sialic acid and promotes virus release)
7†	M_1	Matrix protein: viral structural protein (interacts with nucleocapsid and envelope, promotes assembly)
	M_2	Membrane protein (forms membrane channel and target for amantadine, facilitates uncoating and HA production)
8†	NS_1	Nonstructural protein (inhibits cellular messenger RNA translation)
	NS_2	Nonstructural protein (promotes export of nucleocapsid from nucleus)

- **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 (proteine virale M1, M2) – M1 asigură legătura dintre GP de suprafaţă şi NC; M2 - canal ionic
3. 2 tipuri de GP înserate în membrană: hemaglutinina - HA (H) şi neuraminidaza -NA (N), distincte morfologic şi biologic.


Hemagglutinin (HA)
Matrix (M1)
Neuraminidase (NA)
Polymerase complex (PA,PB1, PB2)
Nucleoprotein (NP)
© ViralZone 2010
Swiss Institute of Bioinformatics
M2 ion channel
Nuclear export protein (NEP)



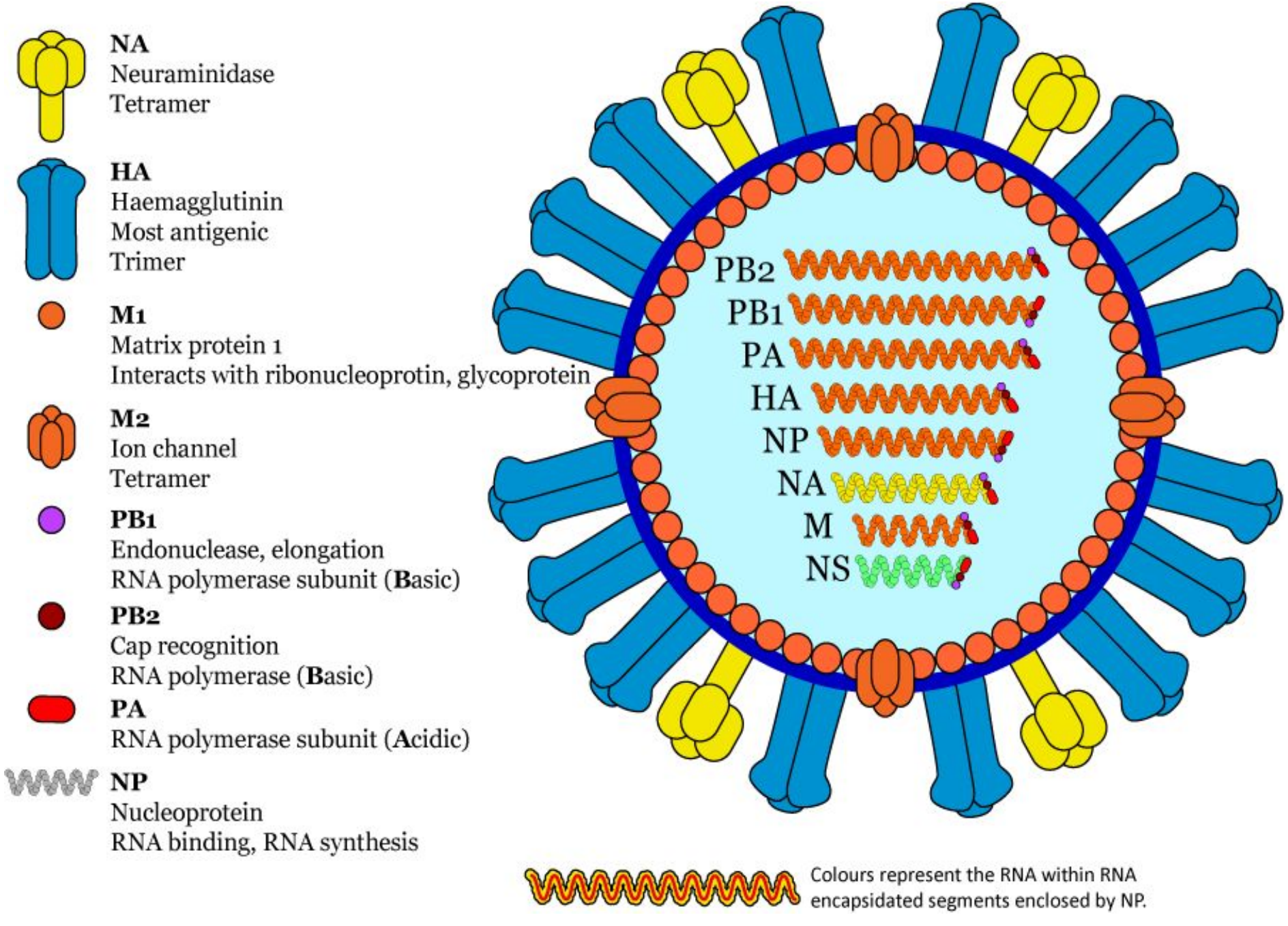
Hemaglutinina (HA, H) H1 – H18

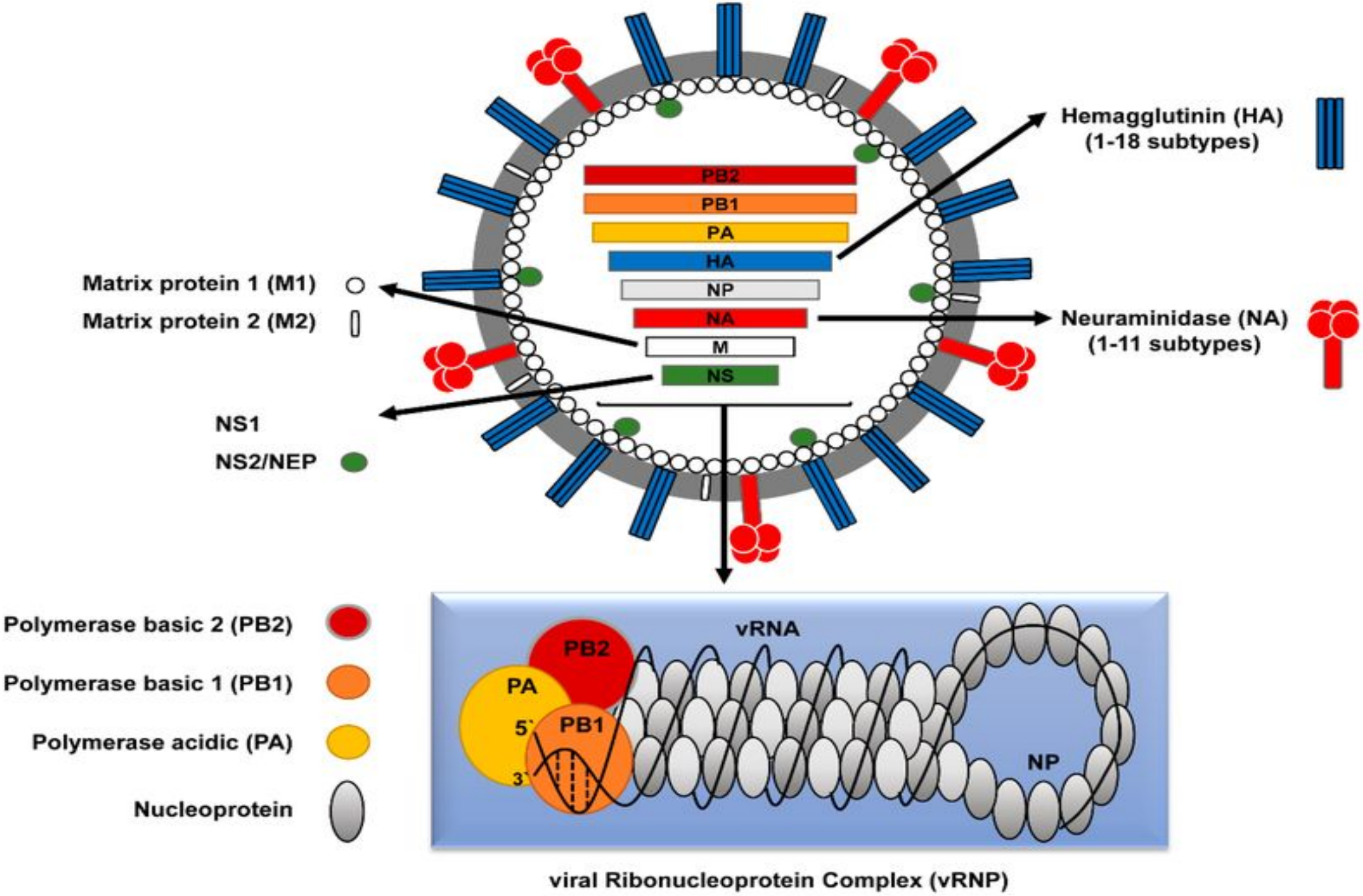
Trimer compus din 2 polipeptide HA1 şi HA2

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

Anticorpii anti-HA:

- Inhibă fixarea virusului pe celula-ţintă
- Inhibă hemaglutinarea


NA
Neuraminidase
Tetramer
HA
Haemagglutinin
Most antigenic
Trimer
M1
Matrix protein 1
Interacts with ribonucleoprotin, glycoprotein
M2
Ion channel
Tetramer
PB1
Endonuclease, elongation
RNA polymerase subunit (Basic)
PB2
Cap recognition
RNA polymerase (Basic)
PA
RNA polymerase subunit (Acidic)
NP
Nucleoprotein
RNA binding, RNA synthesis
PB2
PB1
PA
HA
NP
NA
M
NS
Colours represent the RNA within RNA encapsidated segments enclosed by NP.


Hemagglutinin (HA)
(1-18 subtypes)
PB2
PB1
PA
HA
NP
NA
M
NS
Matrix protein 1 (M1)
Matrix protein 2 (M2)
Neuraminidase (NA)
(1-11 subtypes)
NS1
NS2/NEP
Polymerase basic 2 (PB2)
Polymerase basic 1 (PB1)
Polymerase acidic (PA)
Nucleoprotein
vRNA
PB2
PA
PB1
5`
3`
NP
viral Ribonucleoprotein Complex (vRNP)

Neuraminidaza (NA, N) N1 – N11

Tetramer, polipeptid unic. Clivează legătura dintre acidul sialic şi glucidul alăturat .

Funcţii :

1. Promovează accesul la celulele țintă prin degradarea mucusului
2. Ajută în prevenirea superinfecției celulelor deja infectate (tratarea celulelor cu neuraminidază impiedică infecţia celulei cu virus)
3. Poate inactiva receptorii mucoproteici solubili din secrețiile respiratorii
4. Asigură detaşarea virionilor înmuguriţi prin eliminarea acidului sialic din receptorii celulari

Anticorpii anti-NA limitează diseminarea virionilor

- Se cunosc 18 varietăţi de HA (H1-H18) şi 11 de NA (N1-N11), asociaţiile lor formează subtipuri de virus A.

16 subtipuri de HA și 9 subtipuri de NA au fost identificate la păsări acvatice

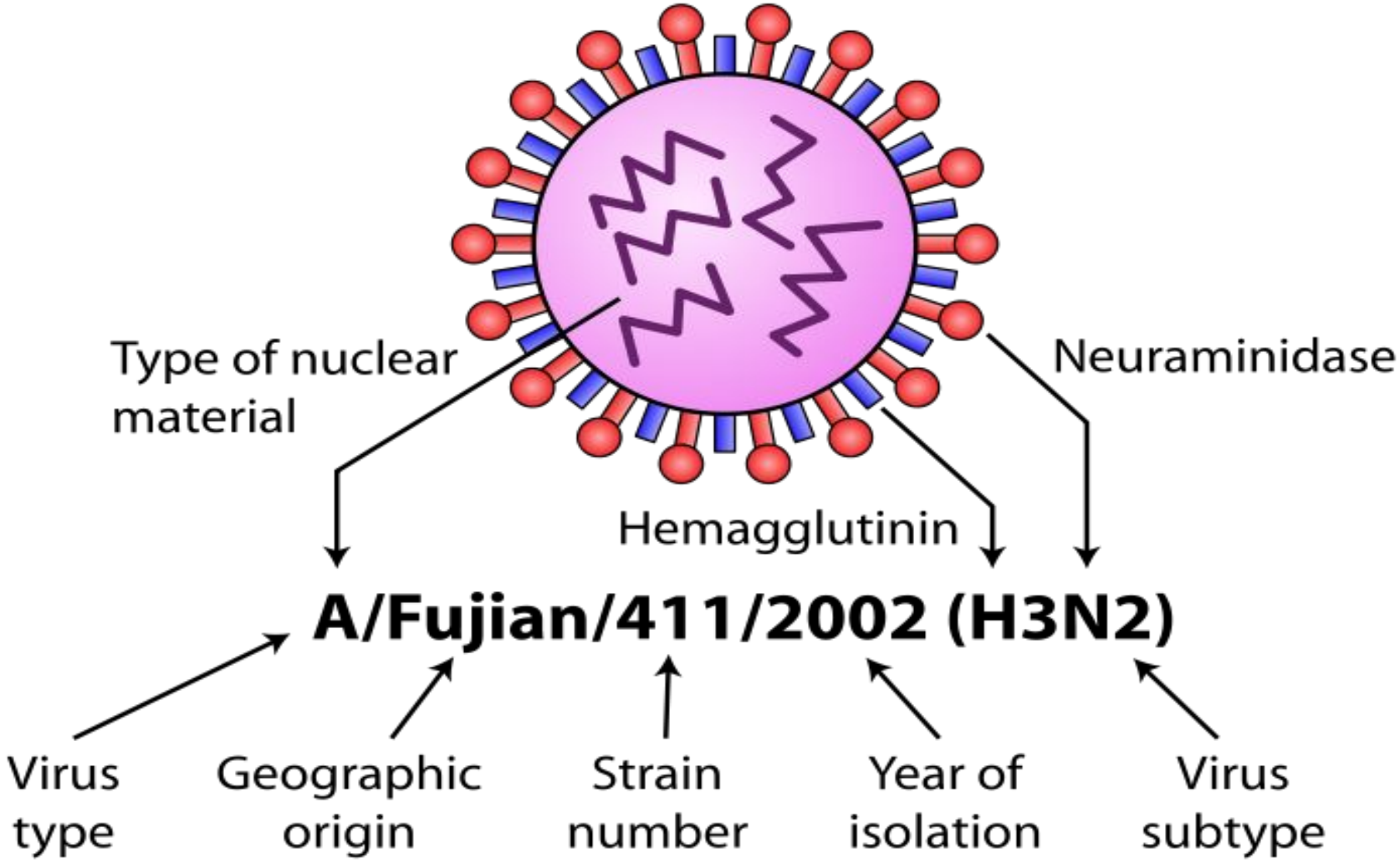
H1, H3 și N1, N2 – la porci

H3, H7 și N7, N8 – la cai

H17N10 si H18N11 - identificate recent la lilieci

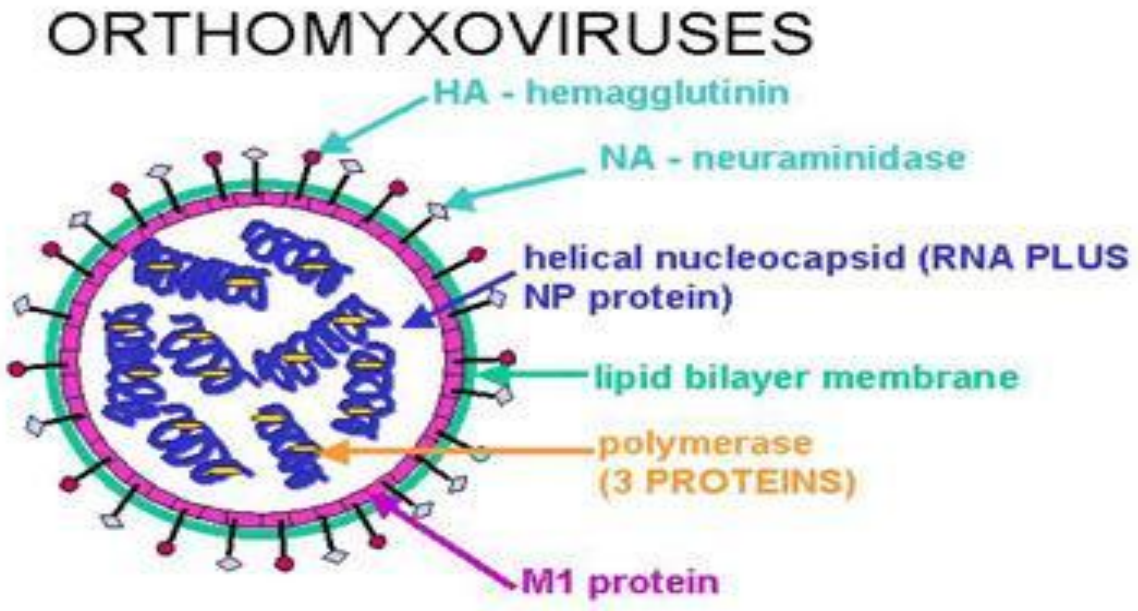
La om – H1, H2, H3 şi N1, N2 (H1N1; H2N2; H3N2)

Descrierea unei tulpini de virus gripal:



STRUCTURA ANTIGENICĂ a virusului gripal A

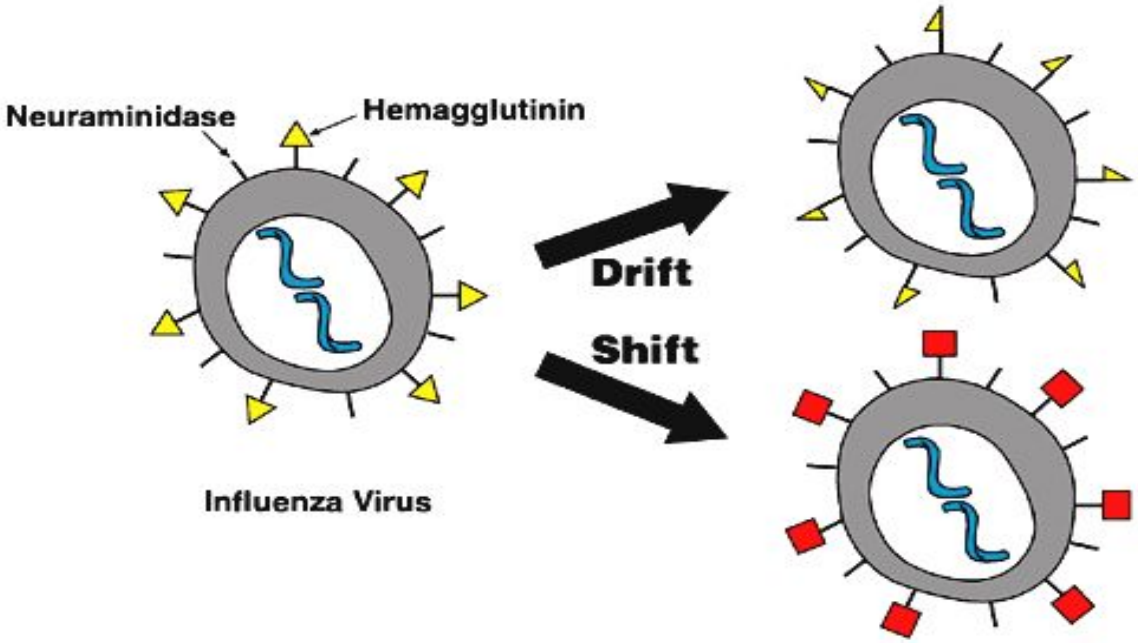
1. Ag interne NP şi M, specifice de tip (A,B,C)
2. Ag externe HA şi NA, specifice de subtip şi de variantă

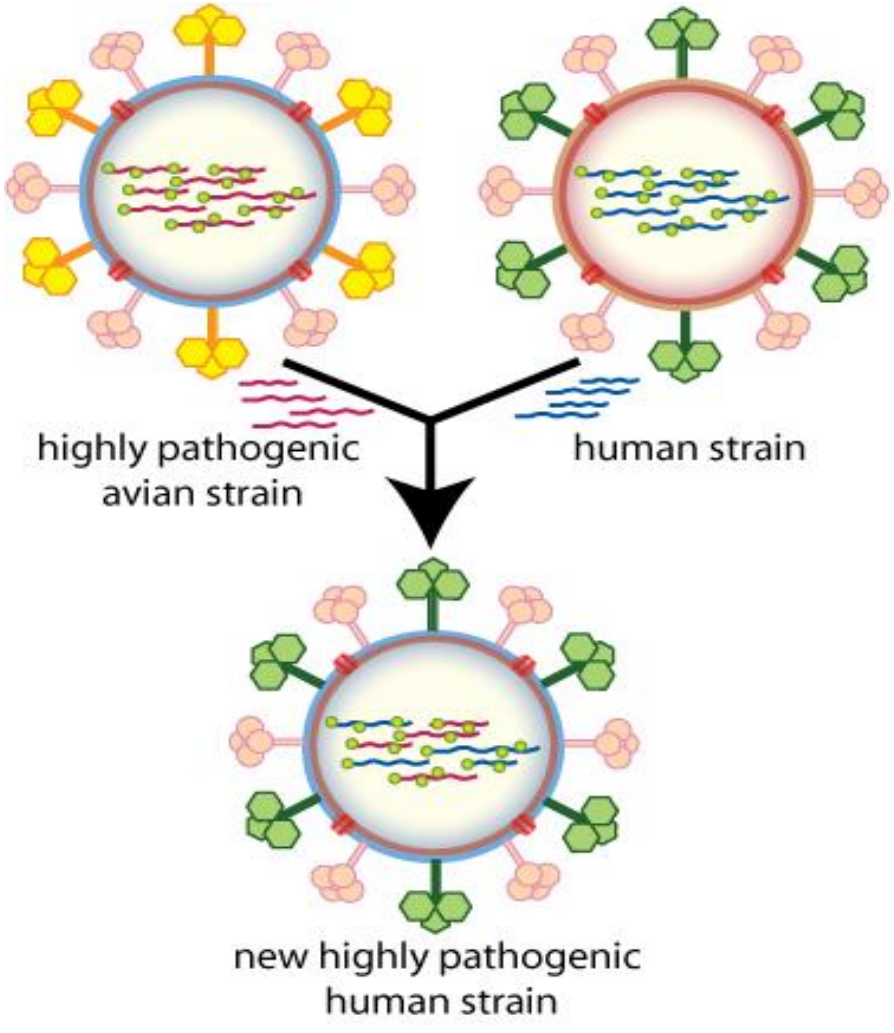


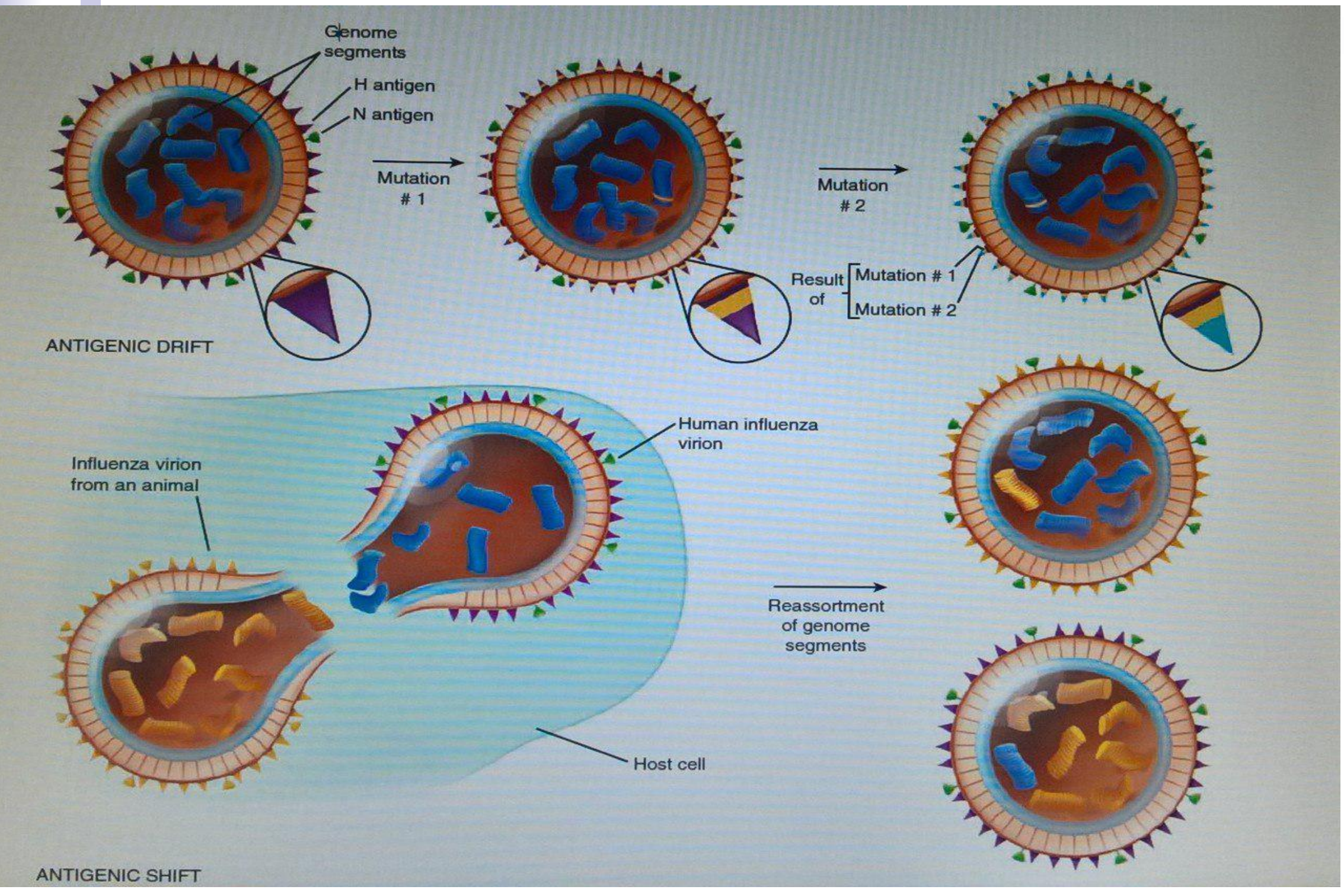
type A, B, C : NP, M protein
sub-types: HA or NA protein

VARIAŢII ANTIGENICE ALE VIRUSURILOR GRIPALE TIPUL A

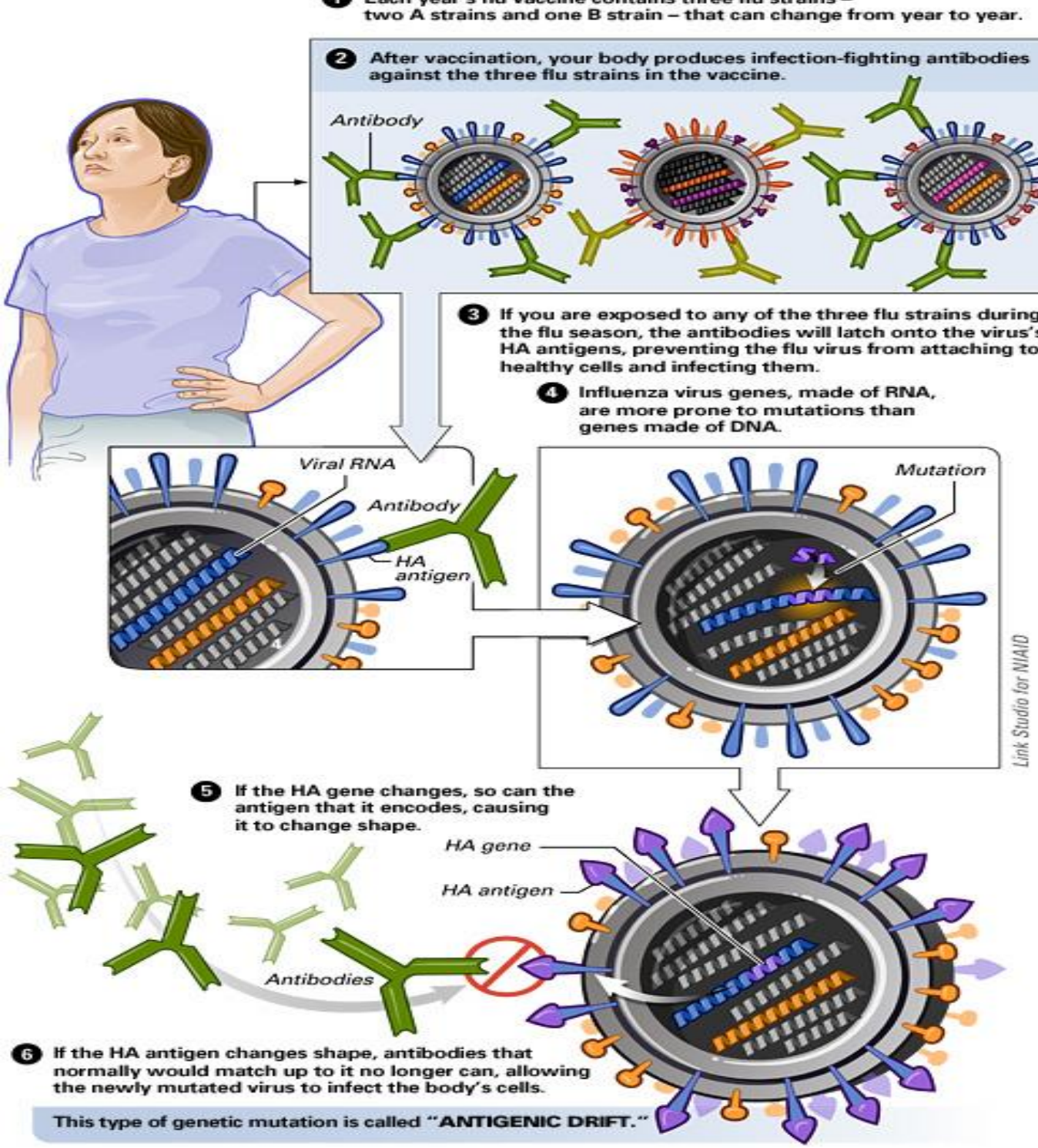
1. Variaţii Ag minore – **drift** (mutaţii punctiforme, modifică câţiva AA din HA, NA sau alte proteine virale) cu aparitia unor tulpini/varietăţi de subtipuri. Mutațiile sunt cauzate de ARN-polimeraza virală (nu are capacitate de corecție). Provoacă *epidemii* fiecare 3-4 ani, caracteristic pentru tipurile A şi B
2. Variaţii Ag majore – **shift** (recombinaţii genetice, schimbarea completă a unui sau câtorva segmente genomice –HA, NA, P, M, etc). Determina modificări importante, aparitia subtipurilor noi, caracteristic pentru tipul A.

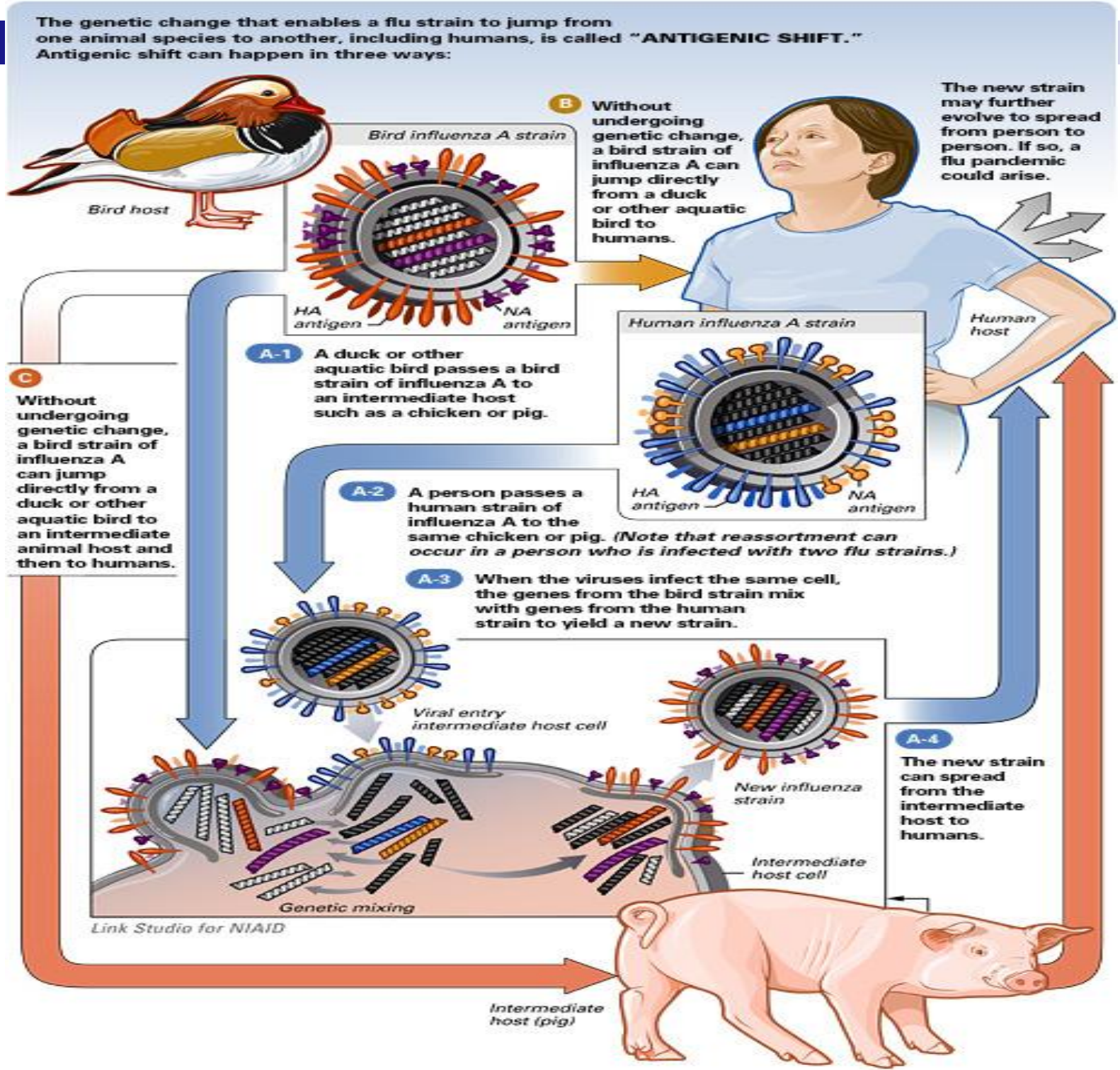

Neuraminidase
Hemagglutinin
Influenza Virus
Drift
Shift

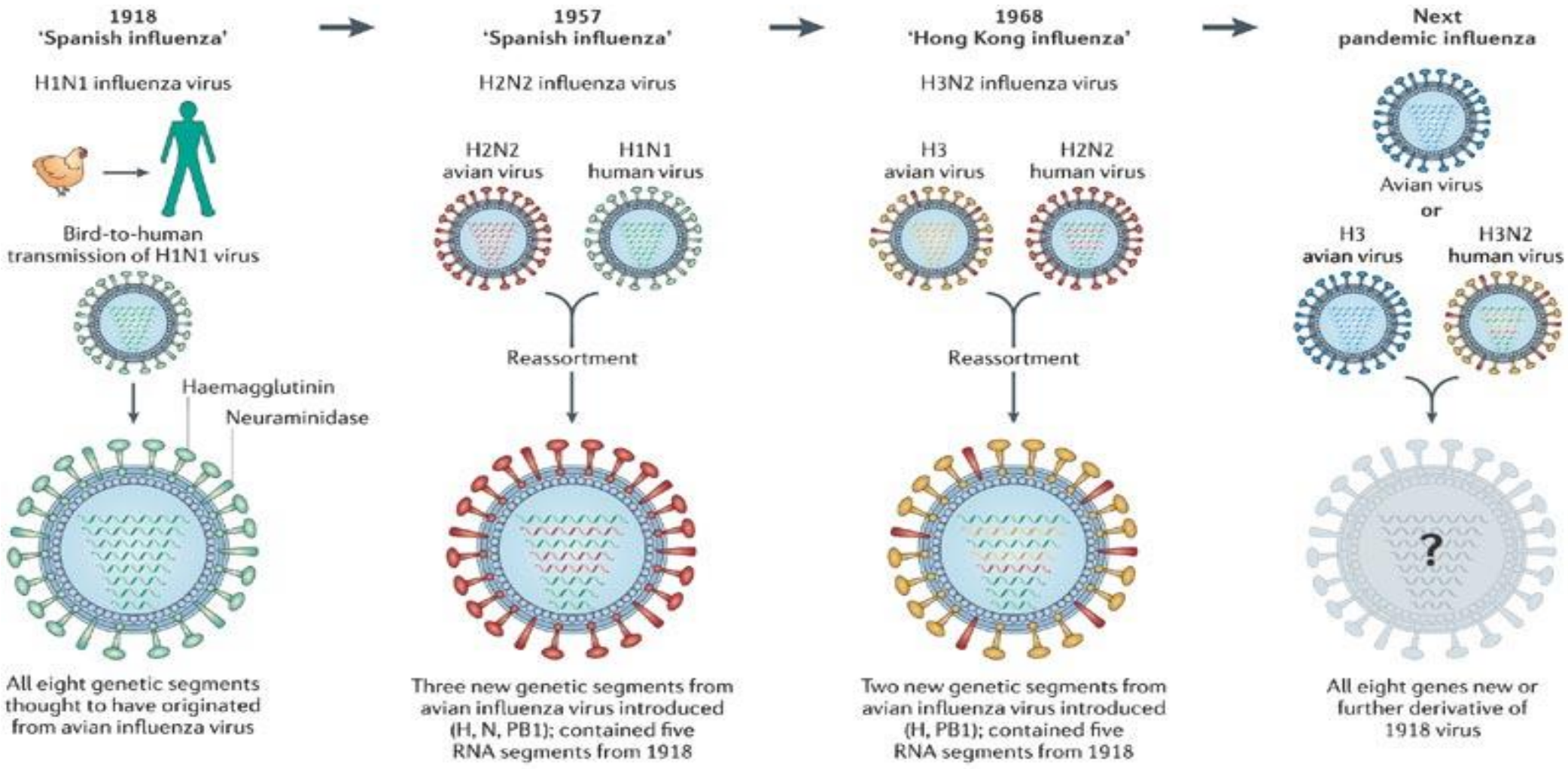

highly pathogenic
avian strain
human strain
new highly pathogenic
human strain


Genome segments
H antigen
N antigen
Mutation # 1
Mutation # 2
Result of
Mutation # 1
Mutation # 2
ANTIGENIC DRIFT
Human influenza virion
Influenza virion from an animal
Reassortment of genome segments
Host cell
ANTIGENIC SHIFT

- Dacă o tulpină animală se reasortează cu o tulpină umană, atunci poate apărea o tulpină nouă care este capabilă de transmitere de la om la om - acest lucru a provoacă ***pandemii***.
- Porcii, liliecii și prepelițele au receptori atât pentru virusul gripal tipul A de mamifere, cât și de păsări, deci sunt potențiale gazde pentru reasortare.


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.
Antibody
3 If you are exposed to any of the three flu strains during the flu season, the antibodies will latch onto the virus's HA antigens, preventing the flu virus from attaching to healthy cells and infecting them.
4 Influenza virus genes, made of RNA, are more prone to mutations than genes made of DNA.
Viral RNA
Antibody
HA antigen
Mutation
Link Studio for NIAID
5 If the HA gene changes, so can the antigen that it encodes, causing it to change shape.
HA gene
HA antigen
Antibodies
6 If the HA antigen changes shape, antibodies that normally would match up to it no longer can, allowing the newly mutated virus to infect the body's cells.
This type of genetic mutation is called "ANTIGENIC DRIFT."


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:
Bird host
Bird influenza A strain
HA antigen
NA antigen
B
Without undergoing genetic change, a bird strain of influenza A can jump directly from a duck or other aquatic bird to humans.
The new strain may further evolve to spread from person to person. If so, a flu pandemic could arise.
Human host
Human influenza A strain
HA antigen
NA antigen
A-1
A duck or other aquatic bird passes a bird strain of influenza A to an intermediate host such as a chicken or pig.
C
Without undergoing genetic change, a bird strain of influenza A can jump directly from a duck or other aquatic bird to an intermediate animal host and then to humans.
A-2
A person passes a human strain of influenza A to the same chicken or pig. (Note that reassortment can occur in a person who is infected with two flu strains.)
A-3
When the viruses infect the same cell, the genes from the bird strain mix with genes from the human strain to yield a new strain.
Viral entry intermediate host cell
New influenza strain
A-4
The new strain can spread from the intermediate host to humans.
Intermediate host cell
Genetic mixing
Link Studio for NIAID
Intermediate host (pig)



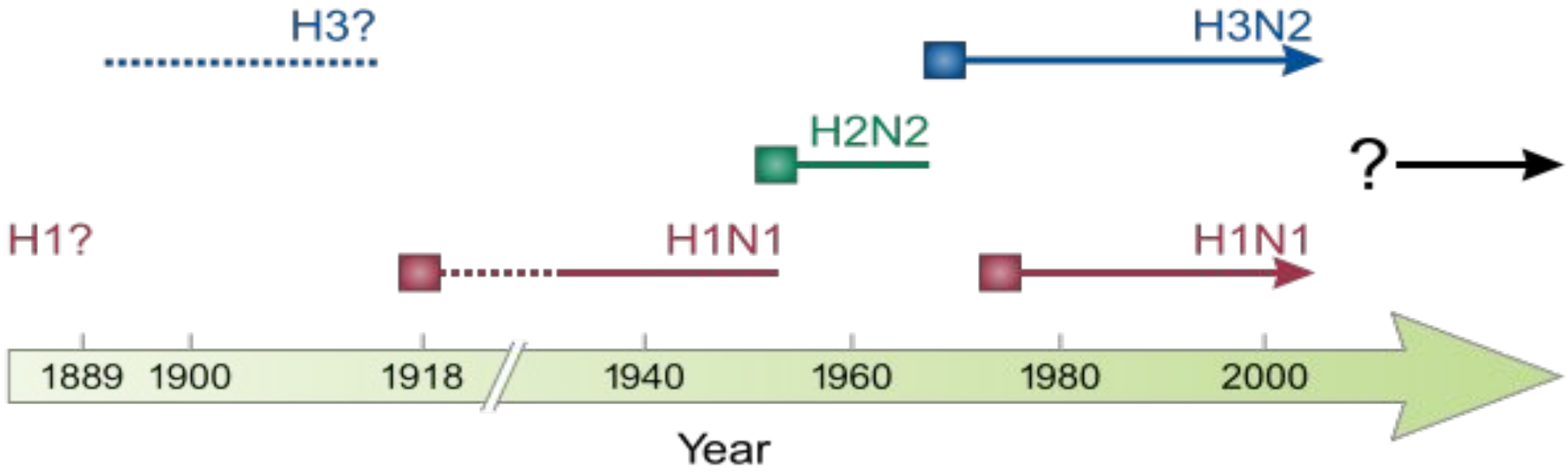
Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Drug Discovery

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

Influenza A virus subtypes in the human population



- **Cultivarea virusului gripal**

1. Ou embrionat de găină (cavitatea amniotică şi alantoică)
2. Culturi de celule (fibroblaşti de pui, culturi primare de rinichi de maimuţă, linii celulare de rinichi de câine MDCK, linii Vero)
3. Reproducerea infecţiei la maimuţe, dihori

REPLICAREA

Tropism – epiteliul nazal, traheo-bronhial, plamâni la mamifere, intestinele la pasari.

Inițial neuraminidaza descompune mucusul, facilitând accesul virusului la celulele epiteliale.

Etapele replicării:

- **ATAŞAREA** (adsorbţia) – HA1+receptorul din acid sialic
- **PENETRAREA** – dupa ce o protează clivează HA, virionul pătrunde în celulă prin endocitoză
- **DECAPSIDAREA** – prin fuziunea supercapsidei şi a membranei vacuolei de endocitoză (HA2) și disocierea NC (M2 determină formarea unui canal ionic, protonii care pătrund provoacă acidifierea mediului și descompunerea NC în ARNv și proteine), cu penetrarea ARN și a ARN-polimerazei în nucleu prin porii membranei nucleare.

- **BIOSINTEZA** (eclipsa)

1. Transcrierea ARNm (transcriptaze PA, PB1, PB2) - nucleu
2. Replicarea genomului: ARNv..ARNc..ARNv - nucleu
3. Translaţia ARNm şi sinteza proteinelor virale - citoplasmă

- **ASAMBLAREA**

În citoplasmă: HA şi NA (via aparatul Golgi)

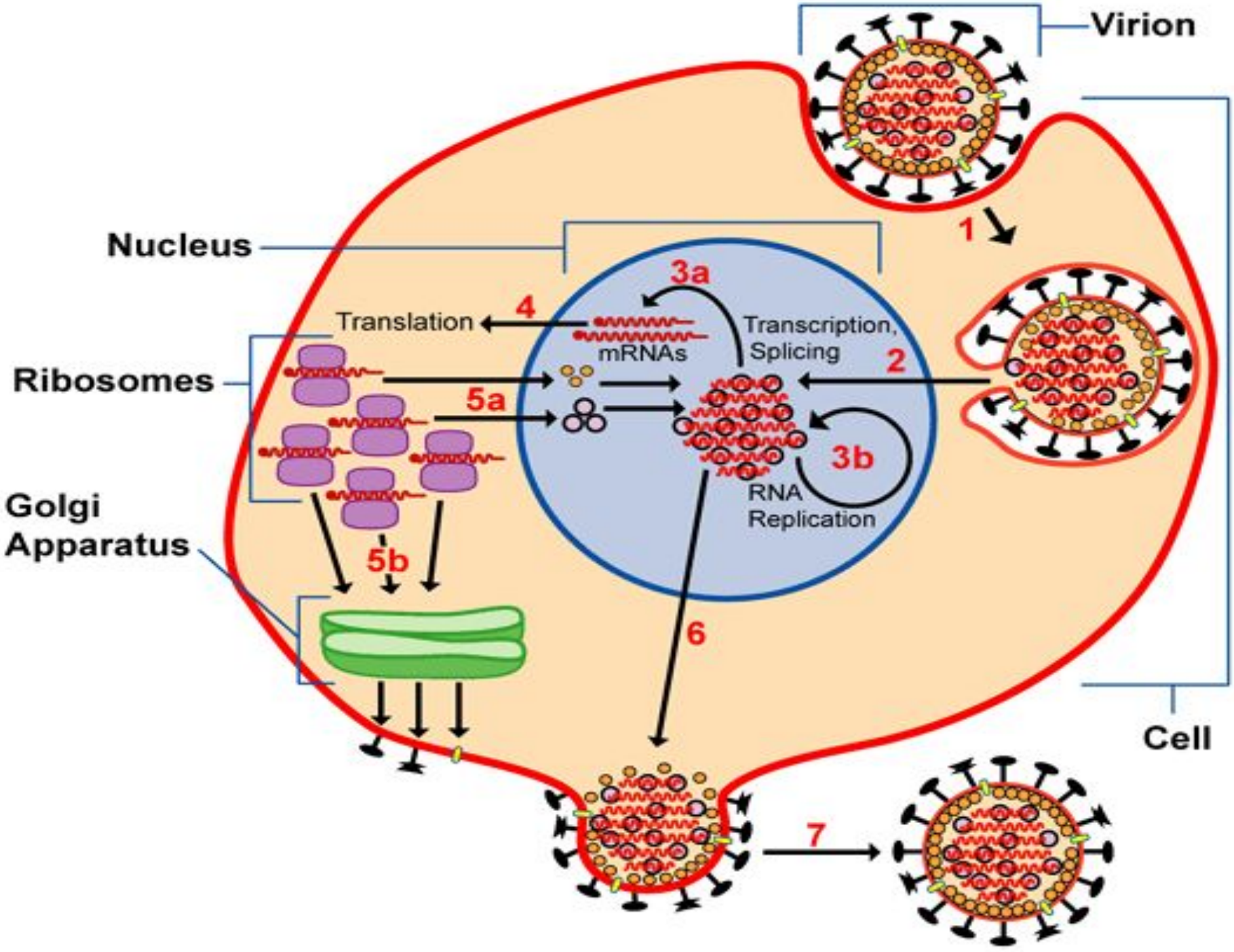
se inseră în MCP, iar M1 şi M2 o căptuşesc din interior

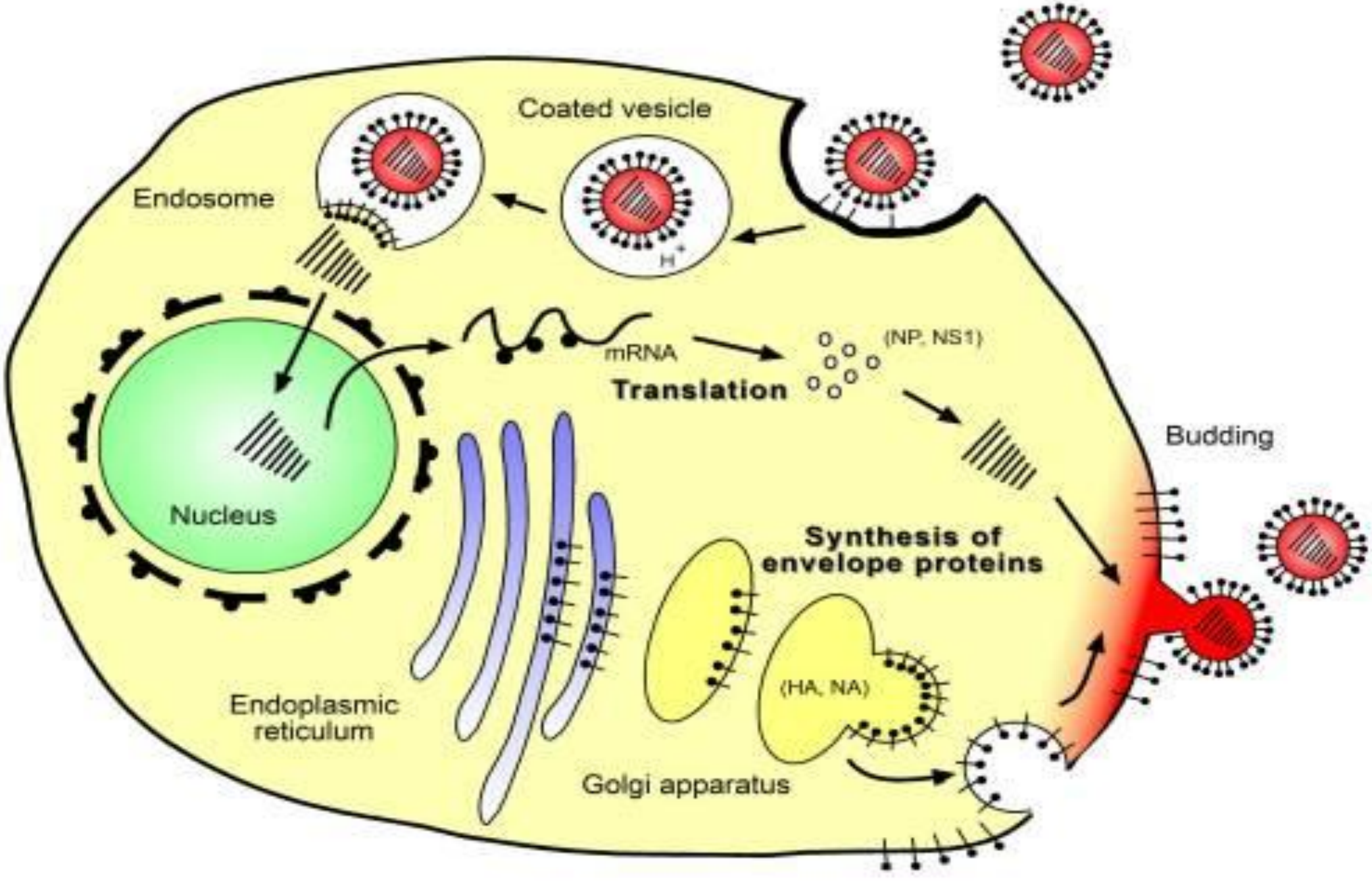
În nucleu: NP se asociază cu segmentele de ARN-, formând NC, care apoi migrează spre zonele modificate ale MCP

- **ELIBERAREA**: prin înmugurire

NA ajută la desprinderea virionilor de MCP şi evită formarea agregatelor. Celula rămâne aparent viabilă, dar epuizată şi moare.

Citoliza este determinată de răspunsul imun citotoxic (NK, LTc).


Virion
Nucleus
Ribosomes
Golgi
Apparatus
Translation
mRNAs
Transcription,
Splicing
RNA
Replication
Cell
1
2
3a
3b
4
5a
5b
6
7


Coated vesicle
Endosome
H+
mRNA
Translation
(NP, NS1)
Budding
Nucleus
Synthesis of
envelope proteins
(HA, NA)
Endoplasmic
reticulum
Golgi apparatus

PATOGENEZA GRIPEI

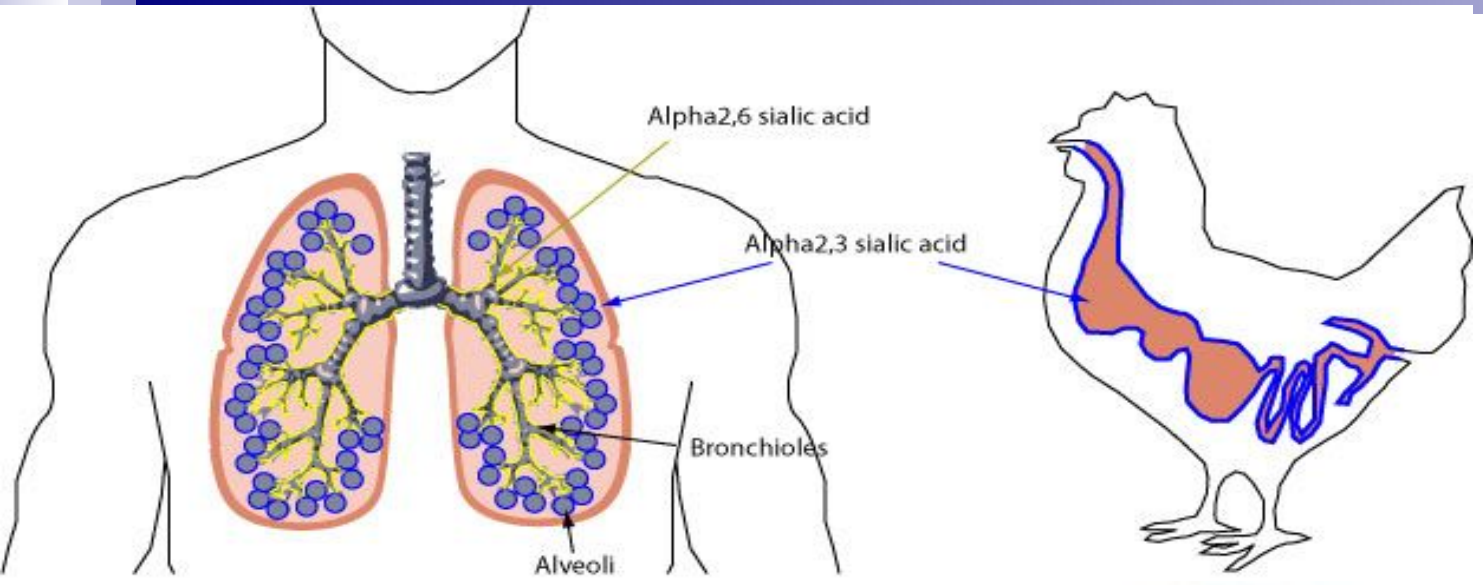
Sursa de infecţie – omul bolnav (rareori animale, păsări).

Cazuri sporadice de gripă aviară (H7N1, H9N2, H5N1, H7N9) la om – 1997 în Hong Kong, 2003/04 în Vietnam, 2013 China;

gripă porcină (N1N1) – 2009-2010

Barierele moleculare (receptori diferiți) limitează transmiterea interumană a virusurilor aviare sau porcine.

- Receptorul de virus gripal *uman*, SA α 2,6 galactoză, este dominant pe celulele epiteliale ale mucoasei nazale, sinusurilor paranazale, faringelui, traheii și bronhilor.
- Receptorul de virus gripal *aviar,* SA α 2,3 galactoză, se găsește în principal pe celulele bronhiolare neciliate la jonctiunea între bronhiole și alveole.



Easily spread
Rarely fatal

Spreads slowly
Often fatal

Mecanisme de transmitere

a) aerogen, prin picături Pflugge (tuse, strănut)
b) prin contact direct cu lichidele biologice infectate (secreții nazale, salivă, spută, sânge, masele fecale ale păsărilor bolnave)
c) contact indirect cu suprafețele contaminate – bancnote, mânere, intrerupătoare, etc (cu atingerea ulterioară a mucoasei nazale, a cavității bucale, a conjunctivei).

Cantitatea virusului este maximă în rinofaringe în primele 2 zile de la debutul bolii, dar poate persista până la 9 zile.

Contingente de risc - copii, persoane în vârstă, cu imunosupresie, bolnavi cu maladii cronice cardiovasculare, respiratorii, insuficienţă renală, diabet.

- Virusurile gripale au o predilecție pentru tractul respirator din cauza prezenței receptorilor lor. Ele se înmulțesc în celulele epiteliale respiratorii ciliate, ducând la anomalii ciliare funcționale și structurale, iar viremia este rar detectată.
- Aceste procese sunt însoțite de stoparea sintezei proteinelor și a acidului nucleic în celulele afectate, eliberarea enzimelor lizozomale hidrolitice și descuamarea atât a celulelor epiteliale ciliate cât și a celor producătoare de mucus *(interferență cu mecanismul de eliberare mecanică a tractului respirator).*

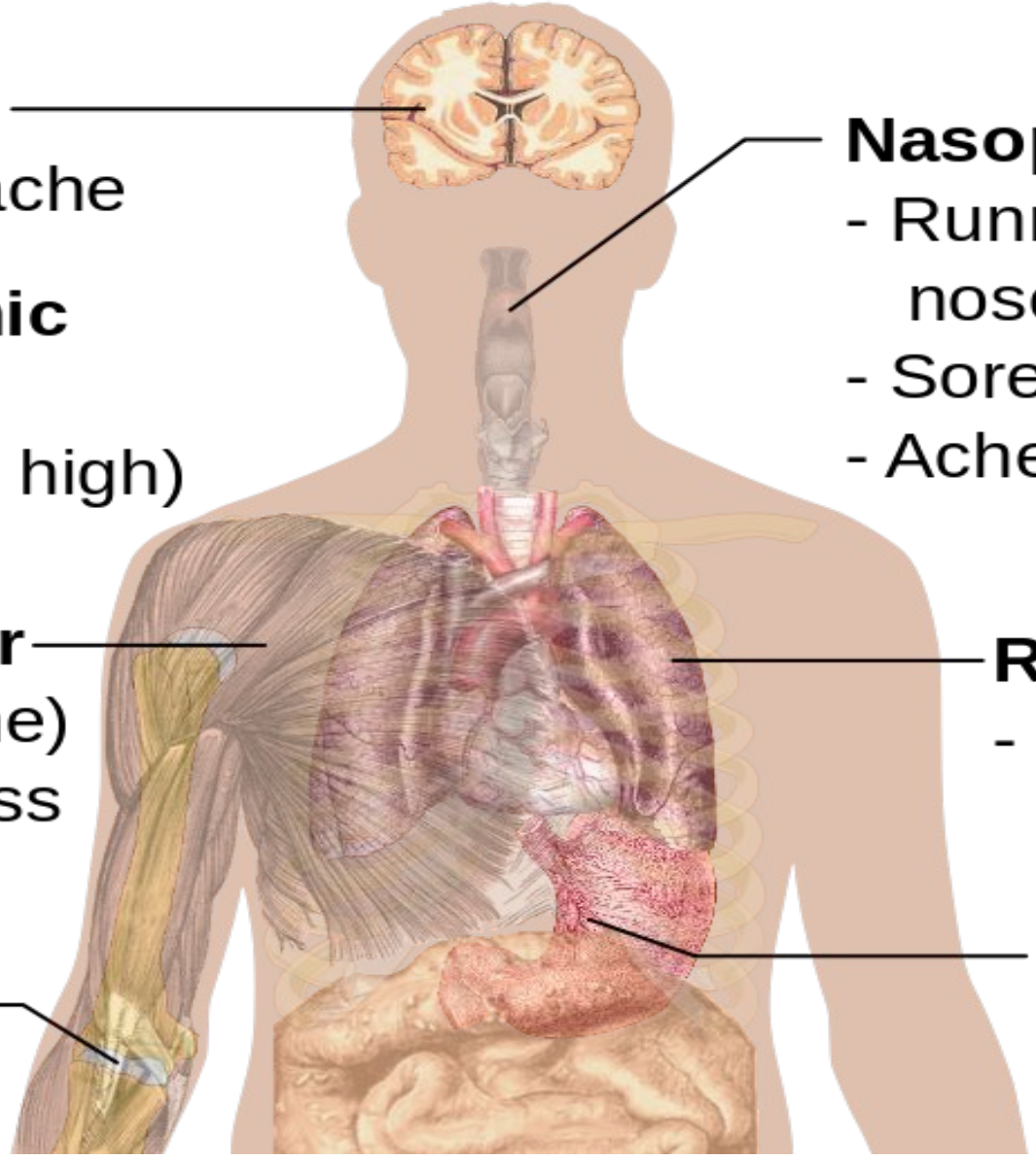
- Procesul de moarte celulară programată (apoptoza) are ca rezultat activarea componentelor complementului, conducând la inflamații localizate cu edem. La începutul infecției, stimulul chemotactic primar este îndreptat spre limfocite, care constituie componenta inflamatorie celulară majoră.
- Aceste afecțiuni fac gazda foarte susceptibilă la superinfecția bacteriană invazivă.
- Restabilirea epiteliului respirator durează de la 2 până la 10 săptămâni.

Forme clinice

1. **Gripa inaparentă**, asimptomatică (33%)
2. **Gripa comună** (benignă, durata 4-7 zile). Incubaţia câteva ore - 2 zile. Debut brutal, cu frison, febră, cefalee, rinoree, tuse, mialgii, artralgii, anorexie, astenie (IFN?).
   Complicaţii (infecţii secundare bacteriene): otită, sinusită, bronşită, bronhopneumonie, etc.
   Complicaţii rare: sindromul Reye (encefalită acută cu degenerescenţa ficatului); sindromul Guillain-Barre (poliradiculonevrită)
3. **Gripa malignă** (pneumonie virală primitivă cu edem pulmonar şi insuficienţă respiratorie acută)

Symptoms of

Influenza



Central
- Headache

Systemic
- Fever (usually high)

Nasopharynx
- Runny or stuffy nose
- Sore throat
- Aches

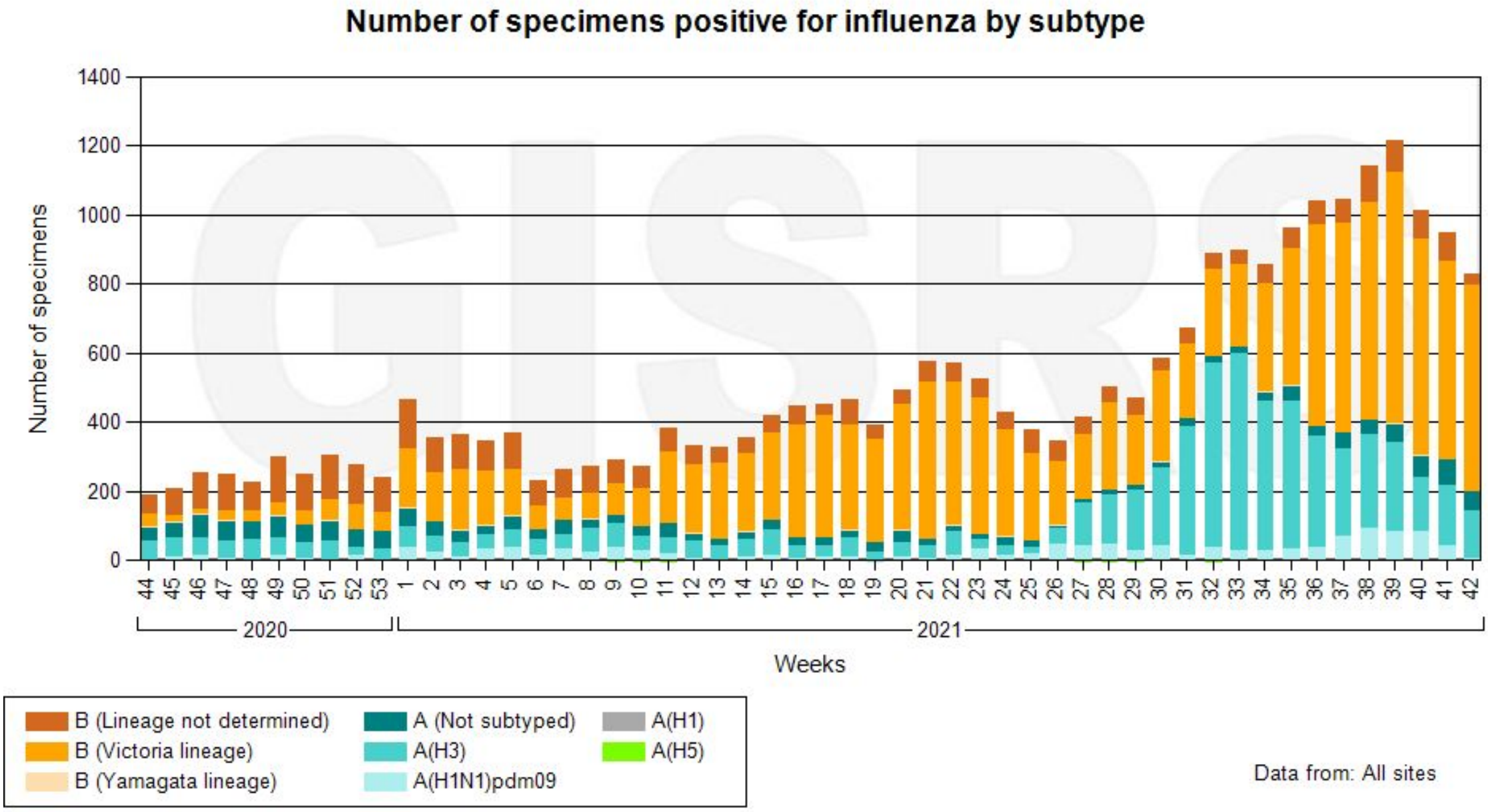
Muscular
- (Extreme) tiredness

Respiratory
- Coughing

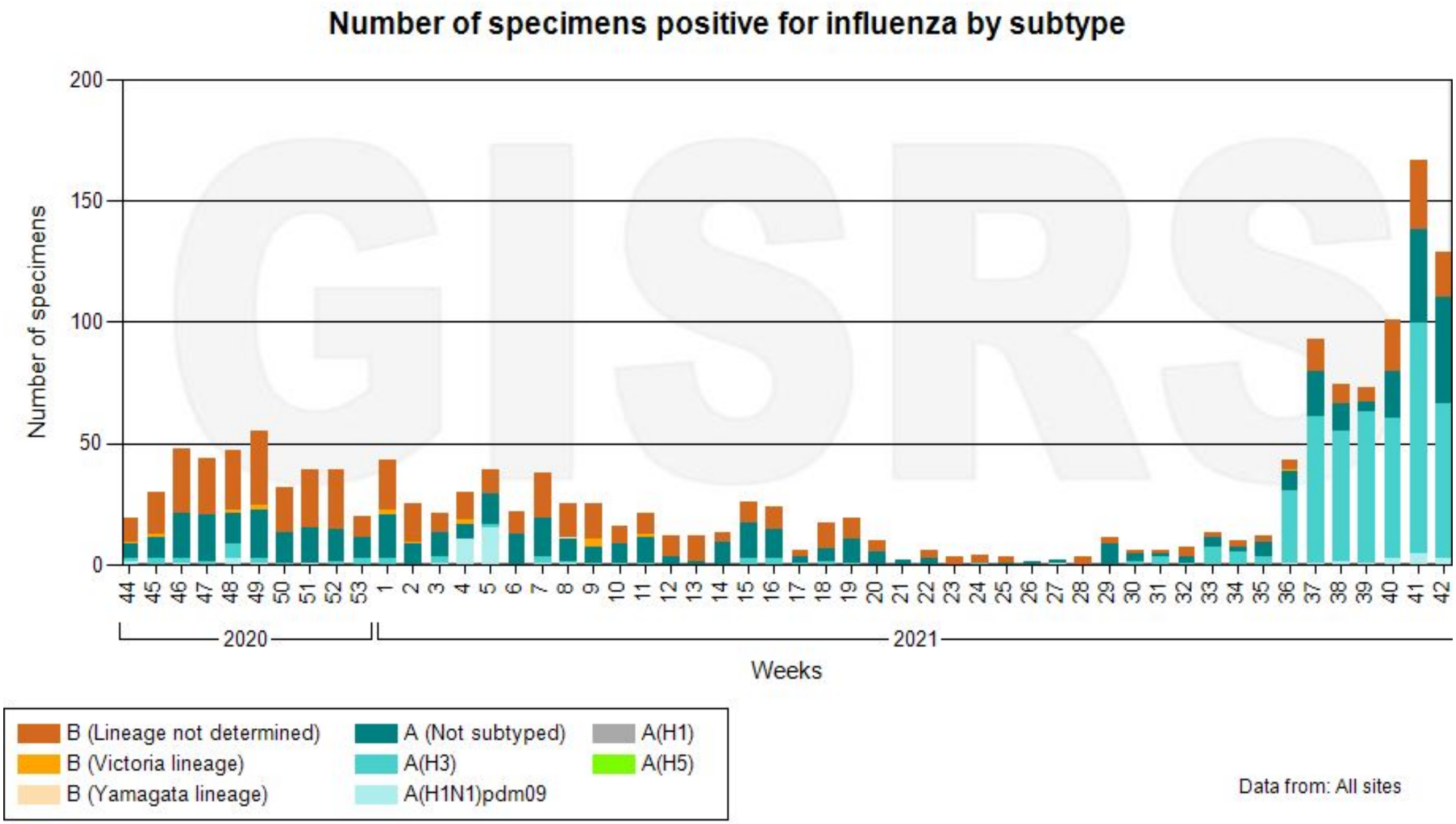
Gastric
- Vomiting

Joints
- Aches

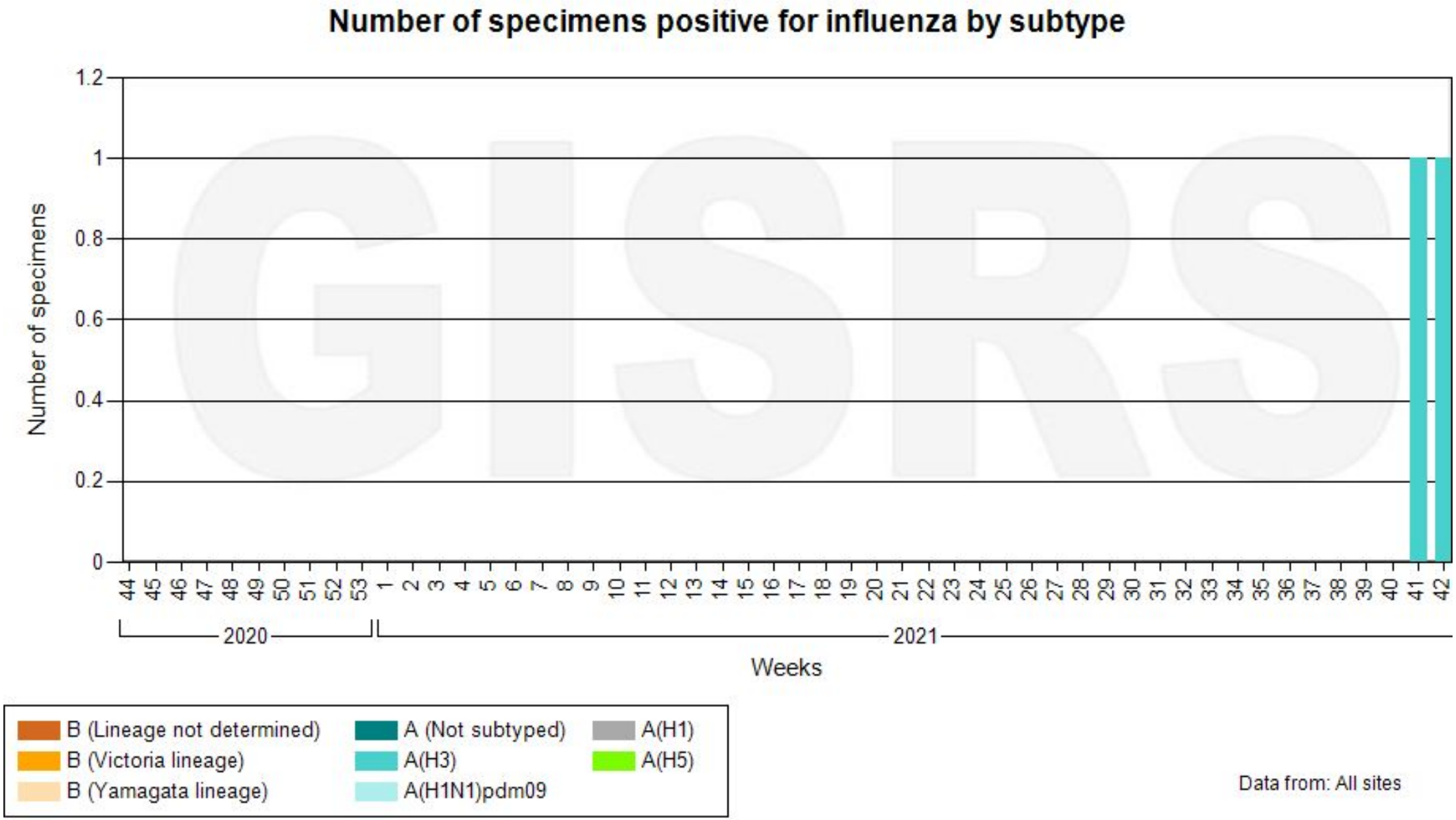
Circulația globală a virusurilor gripale, OMS



Regiunea Europeană a OMS



Republica Moldova



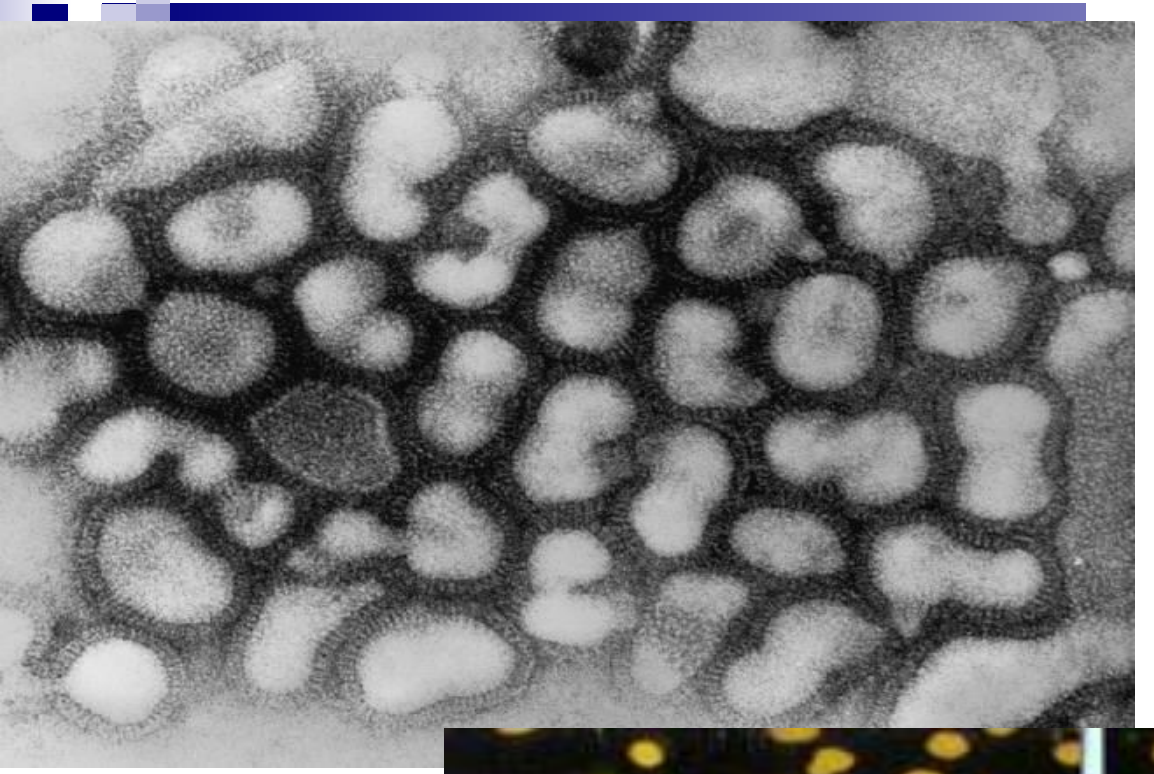
DIAGNOSTICUL DE LABORATOR AL GRIPEI

Prelevate: lavaje/aspiraţii nazale, traheale, expectoraţii bronhice (în primele 48 ore)

1. **Examenul virusoscopic** –RIF, microscopia electronica
2. **Examenul virusologic**

   - **Izolarea** în oul embrionat de găină de 10-11 zile sau culturi de celule (MDCK).

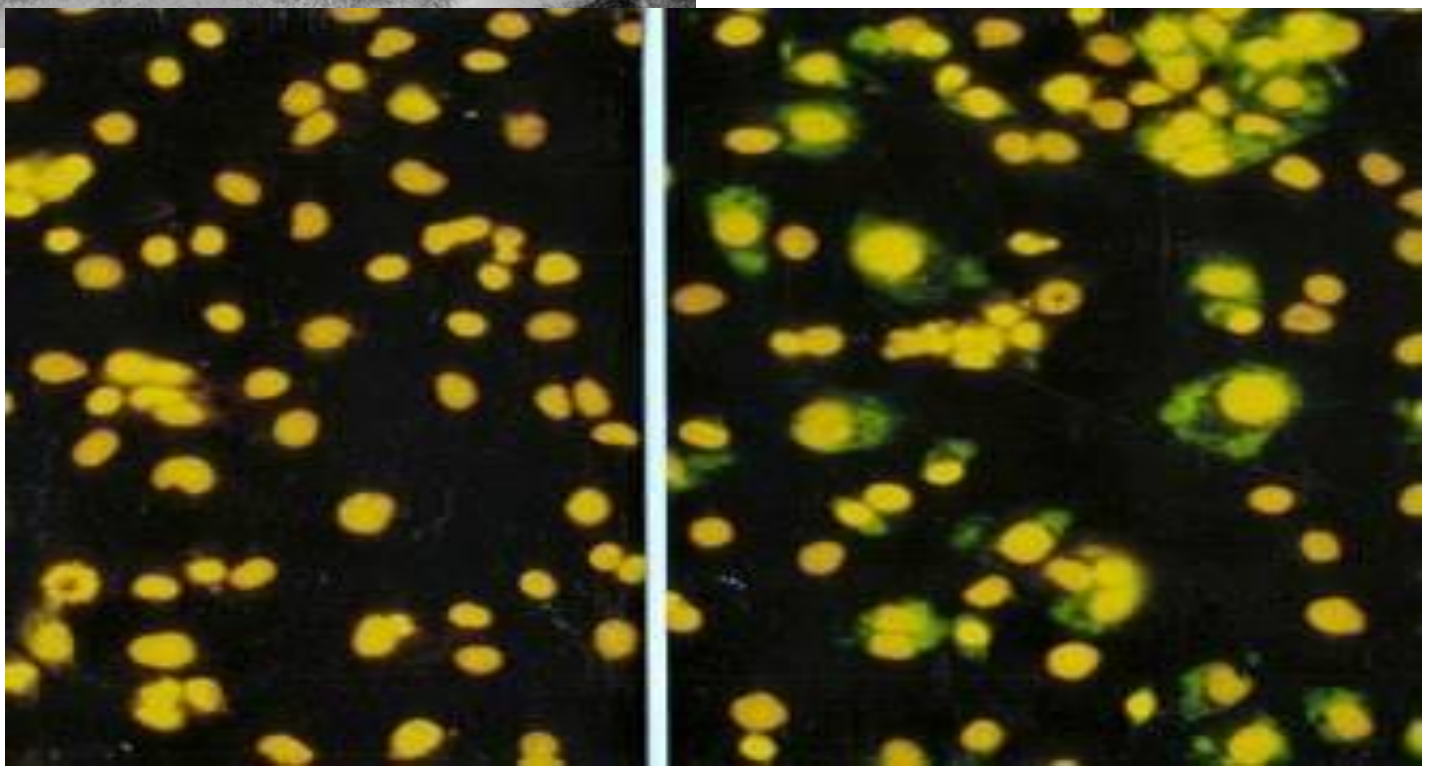
   - **Indicarea** virusului – activitate hemaglutinantă faţă de eritrocite de cobai, găină, curcan a lichidului amniotic şi alantoic, hemadsorbţia lor pe cultura de celule.
   - **Identificarea** – RIF, RIHA, RIHAds, RN
3. **Detectarea Ag virale** în sedimentul celular (RIF, ELISA)
4. **Detectarea genomului viral** (PCR)



ORTHOMYXOVIRUSES

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

http://www.uct.ac.za/depts/mmi/stannard/fluvirus.html



5. **Serodiagnosticul gripei**

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

Reacţii:

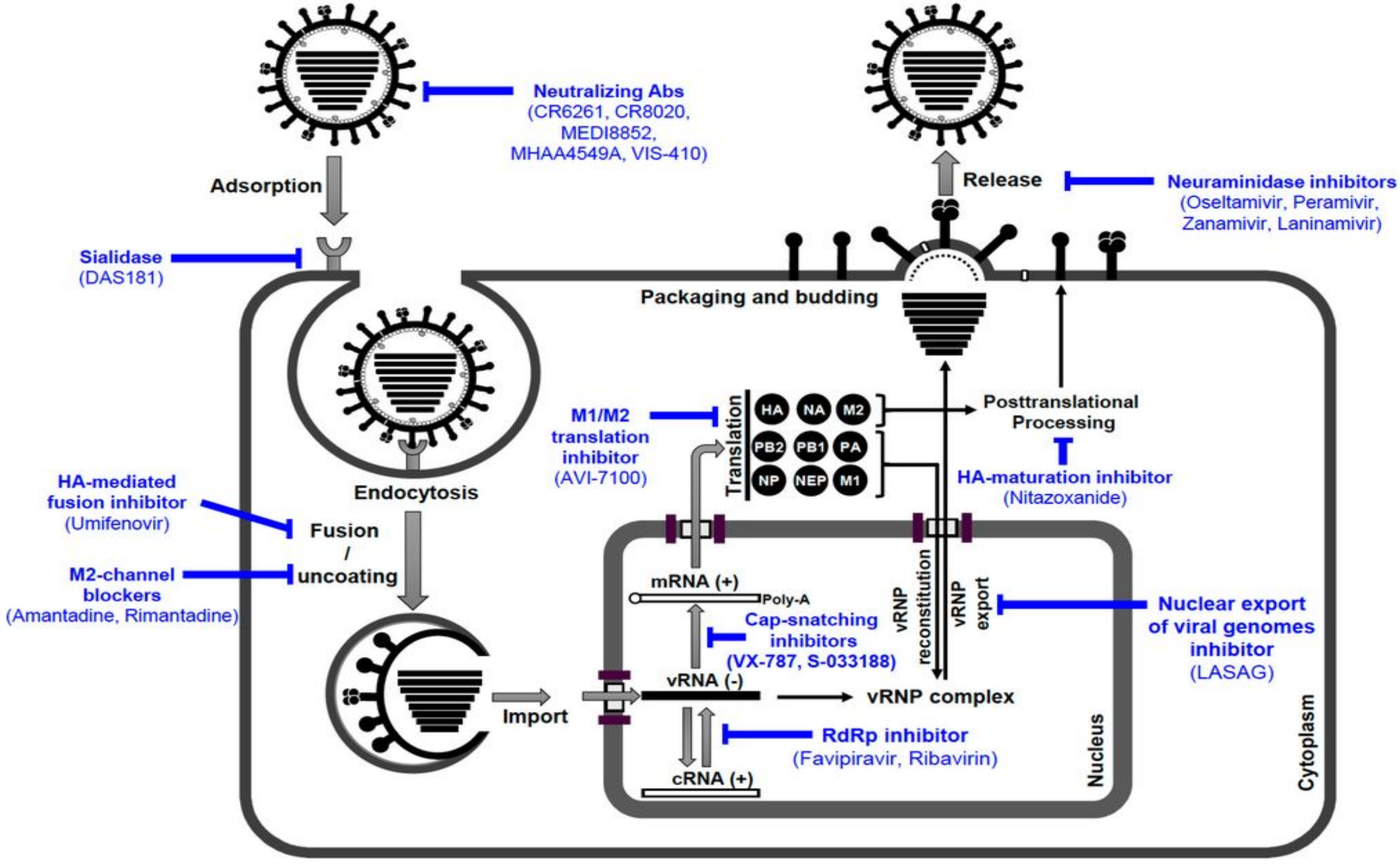
- RFC cu Ag NP (determinarea tipului)
- RIHA cu tulpina virală circulantă
- ELISA
- RN

Imunitatea: celulară (LTc, NK), umorală (IgG, sIgA), specifică de subtip.

TRATAMENTUL GRIPEI

- Amantadină, rimantadină. Împiedică pătrunderea NC în citoplasma celulei infectate cu virus A (blocheaza canalul ionic). Tulpini rezistente au fost izolate.
- Zanamivir, oseltamivir. Au structura similară acidului neuraminic. Inhibă activitatea NA, împiedicând eliberarea virusurilor A şi B şi diseminarea lor prin mucus, determină agregarea virionilor.
- Arbidol (inhibă fuziunea supercapsidei cu membrana celulară).
- Interferon (viferon, grippferon)
- Tratament simptomatic (antipiretice, antibiotice…)

Tamiflu®
Oseltamivir
75 mg
RELENZA®
(ZANAMIVIR FOR INHALATION)
DISKHALER®
INHALATION
DEVICE


Neutralizing Abs
(CR6261, CR8020,
MEDI8852,
MHAA4549A, VIS-410)
Adsorption
Release
Neuraminidase inhibitors
(Oseltamivir, Peramivir,
Zanamivir, Laninamivir)
Sialidase
(DAS181)
Packaging and budding
M1/M2
translation
inhibitor
(AVI-7100)
Translation
HA
NA
M2
PB2
PB1
PA
NP
NEP
M1
Posttranslational
Processing
HA-maturation inhibitor
(Nitazoxanide)
HA-mediated
fusion inhibitor
(Umifenovir)
Endocytosis
Fusion
/
uncoating
M2-channel
blockers
(Amantadine, Rimantadine)
mRNA (+)
Poly-A
Cap-snatching
inhibitors
(VX-787, S-033188)
vRNP
reconstitution
vRNP
export
Nuclear export
of viral genomes
inhibitor
(LASAG)
vRNA (-)
vRNP complex
Import
RdRp inhibitor
(Favipiravir, Ribavirin)
cRNA (+)
Nucleus
Cytoplasm

PROFILAXIA SPECIFICĂ A GRIPEI

Vaccinuri inactivate: conţin 2 tulpini de virus A (H1N1 şi H3N2) şi o tulpină B (sau 2 tulpini B), cultivate *in ovo* şi 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 intranazală prin aerozol, imunitate locală (sIg A).

Vaccinuri subunitare, constituite din HA virale

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

- Oamenii de stiinta de la British Medical Research Council (MRC), în colaborare cu colegii din Elvetia au descoperit ca anticorpul **FI6** a fost eficace in prevenirea si tratarea gripei la soareci si dihori (studiu publicat în Science Express).
- Este prima dată când un singur anticorp a fost găsit eficient împotriva tuturor tulpinilor de gripă A, cel mai frecvent tip care este responsabil pentru pandemiile globale.

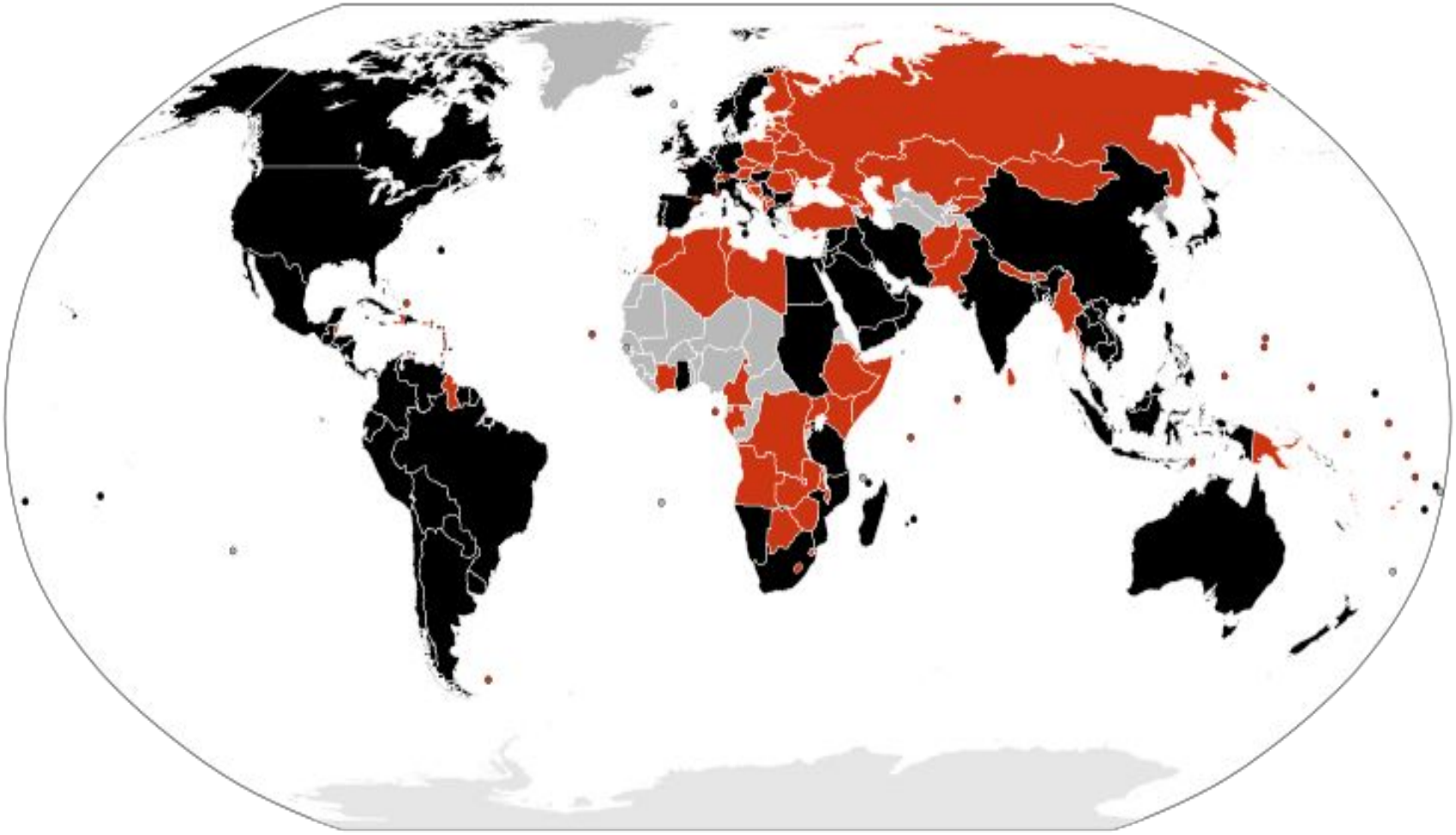
- Researchers determined the crystal structure of the FI6 antibody when it was bound to H1 and H3 HA proteins. Sitting atop the HA spike is a globular head domain that binds to cellular receptors during viral entry and contains the major antigenic sites targeted by the immune system. Because of this selective pressure, the sequence in the head domain drifts enough to require an updated seasonal vaccine most years. A stalk domain connects the head to the viral membrane and is responsible for fusing viral and host membranes so that the pathogen can invade human cells. The immune system usually does not have a strong response to the partially hidden stalk domain, so portions of the stalk remain highly conserved across all influenza subtypes. The FI6 antibody makes extensive contacts with conserved parts of the stalk, thereby blocking HA from harpooning a sticky fusion peptide into the host membrane during viral entry.

Infecţia cu virusul gripal nou A(H1N1)

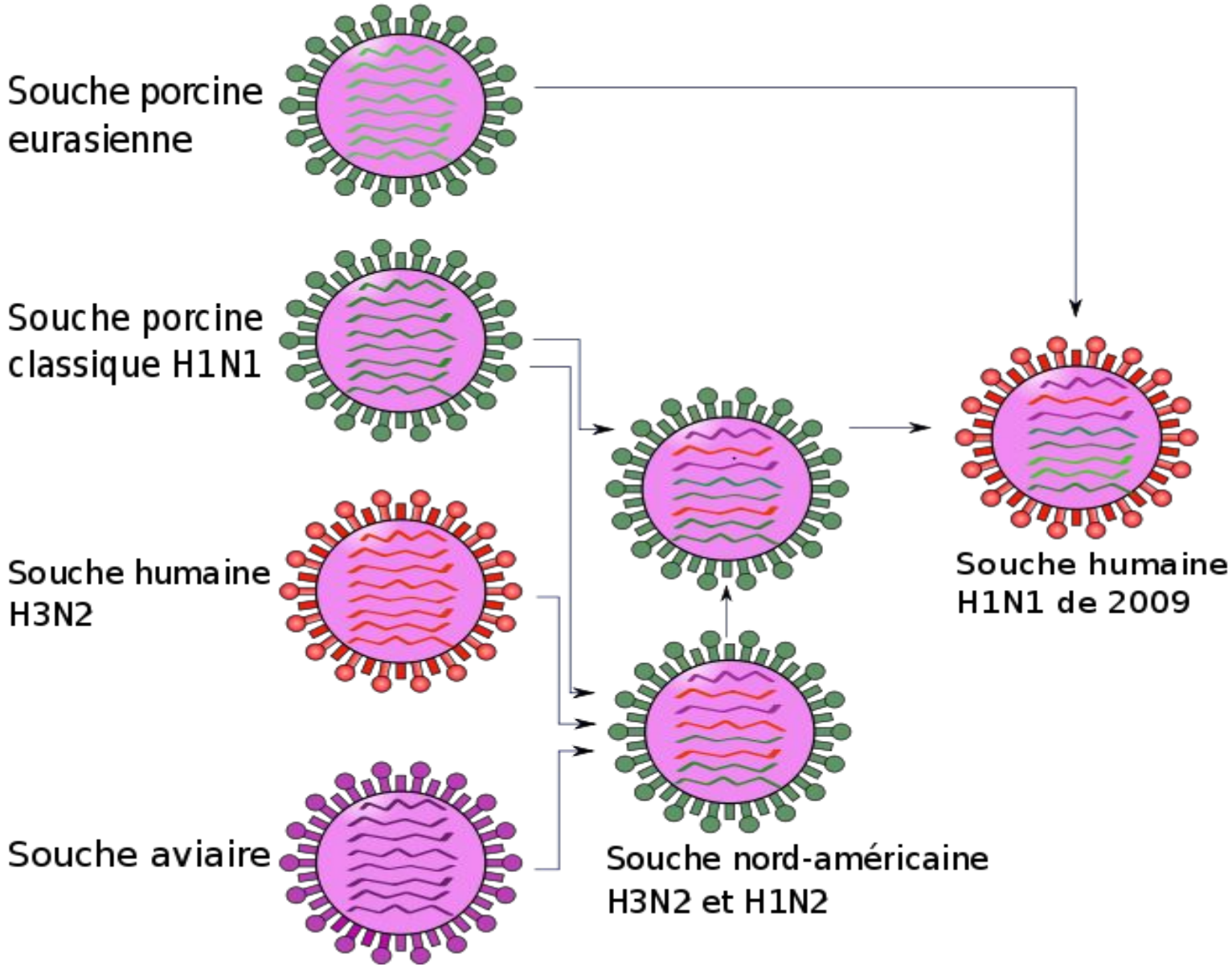
- La începutul anului 2010 OMS raportează 17.000 de decese din cauza gripei de tip nou A(H1N1).
- Evenimentele derulate prin apariţia bruscă, răspândirea rapidă şi transmiterea de la om la om a gripei noi A(H1N1), au impus OMS să ridice faza pandemică la nivelul 6.

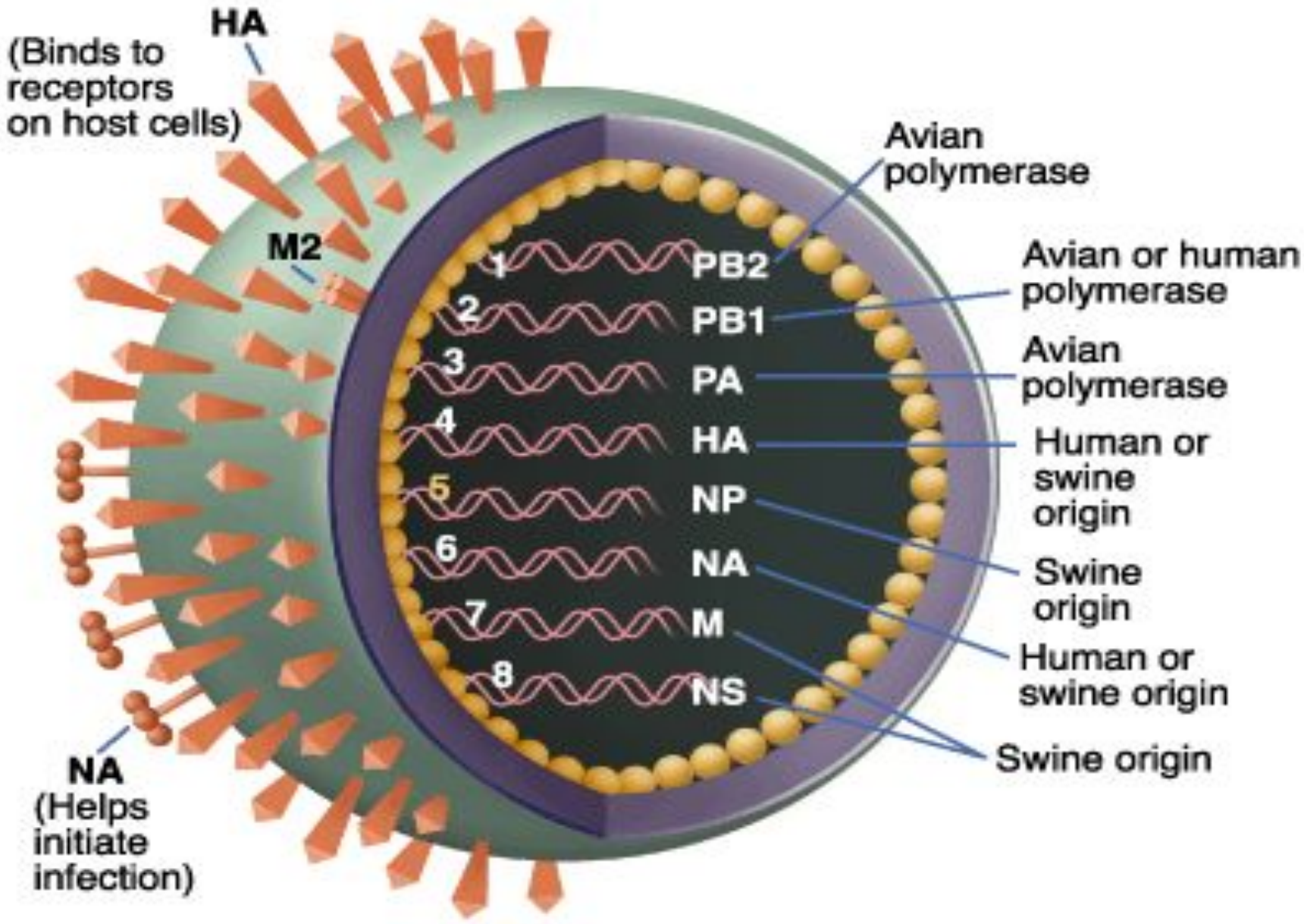
Épidémie de grippe A (H1N1) de 2009.

Noir : morts confirmées. Rouge : infections confirmées. Orange : cas suspects.

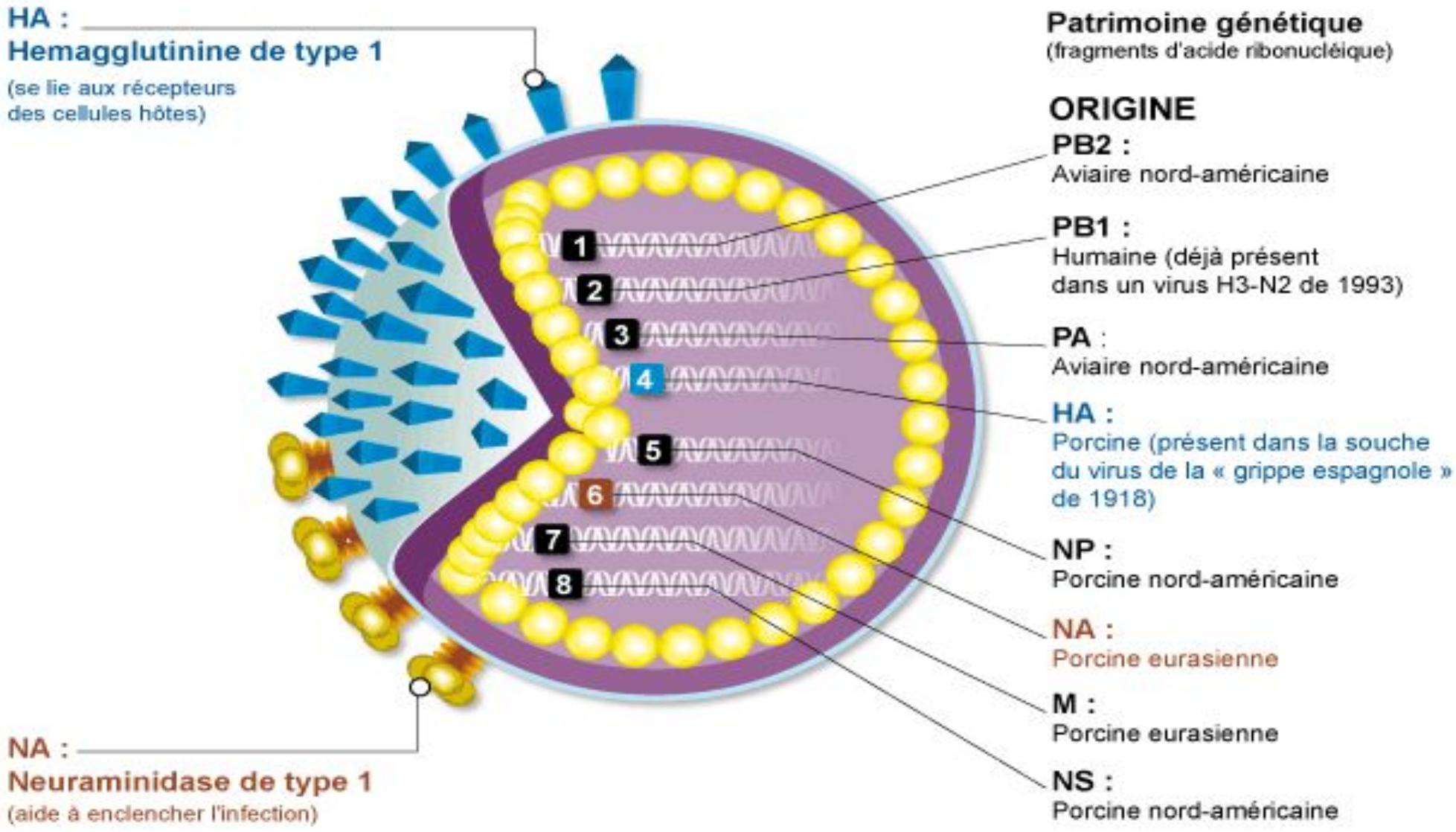


- S-a stabilit că virusul gripal nou A(H1N1) conţine gene ale virusului gripal de origine porcină (tulpini americane şi euro-asiatice), gene de origine aviară şi umană. Oamenii de ştiinţă l-au mai numit „reasortant cvadruplu”. Sub aspect antigenic virusul gripal de tip nou A(H1N1) mult diferă de acel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


Souche porcine eurasienne
Souche porcine classique H1N1
Souche humaine H3N2
Souche aviaire
Souche nord-américaine H3N2 et H1N2
Souche humaine H1N1 de 2009


HA
(Binds to receptors on host cells)
M2
NA
(Helps initiate infection)
1
2
3
4
5
6
7
8
PB2
PB1
PA
HA
NP
NA
M
NS
Avian polymerase
Avian or human polymerase
Avian polymerase
Human or swine origin
Swine origin
Human or swine origin
Swine origin

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 aceleaşi mecanisme ca şi virusurile gripale sezoniere. Ele în mod obişnuit se transmit de la om la om prin tuse şi strănut de la persoanele bolnave cu gripă. Uneori oamenii se pot îmbolnăvi indirect prin atingerea suprafeţelor, obiectelor infectate cu virusuri gripale şi ulterior atingând mucoasele oculare, bucale şi nazale.
- Oamenii pot fi contagioşi cu o zi înaintea apariţiei simptomelor gripale şi 7 zile de la debutul maladiei. Copiii, în special cei mici, pot fi contagioşi mai multe zile.

Particularităţile tabloului clinic.

- Gripa cu virusul nou A(H1N1), spre deosibire de cea sezonieră, se manifestă clinic preponderent la persoane tinere, anterior sănătoase. Manifestările clinice sunt asemănătoare cu cele din gripa sezonieră. Pacienţii prezintă semne clinice caracteristice, ce includ cel puţin două din următoarele simptome: febră, tuse, dureri în faringe, mialgii generale, cefalee (mai des frontală), frisoane, posibil diaree şi vomă. Frecvenţa atestării sindromului dispeptic (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 sfârşit letal.

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 sinciţial	G, F

CARACTERISTICA GENERALĂ A PARAMYXOVIRUSURILOR

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

Genomul – ARN- nesegmentat (transcriptaza asociată)

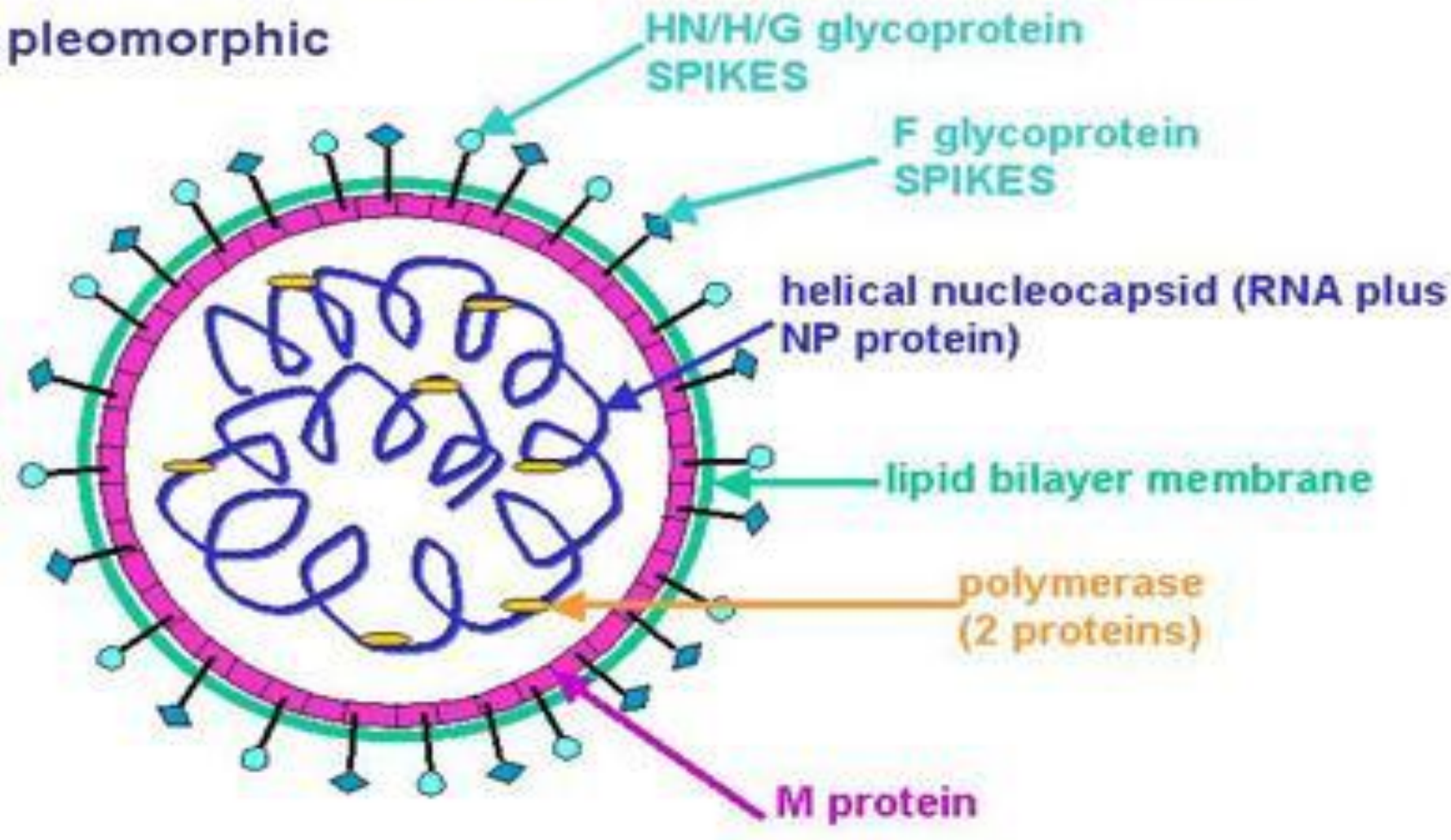
Capsida – de simetrie helicoidală, constituită din proteina NP. În asociaţie cu ARN formează NC tubulară de 18 nm diametru

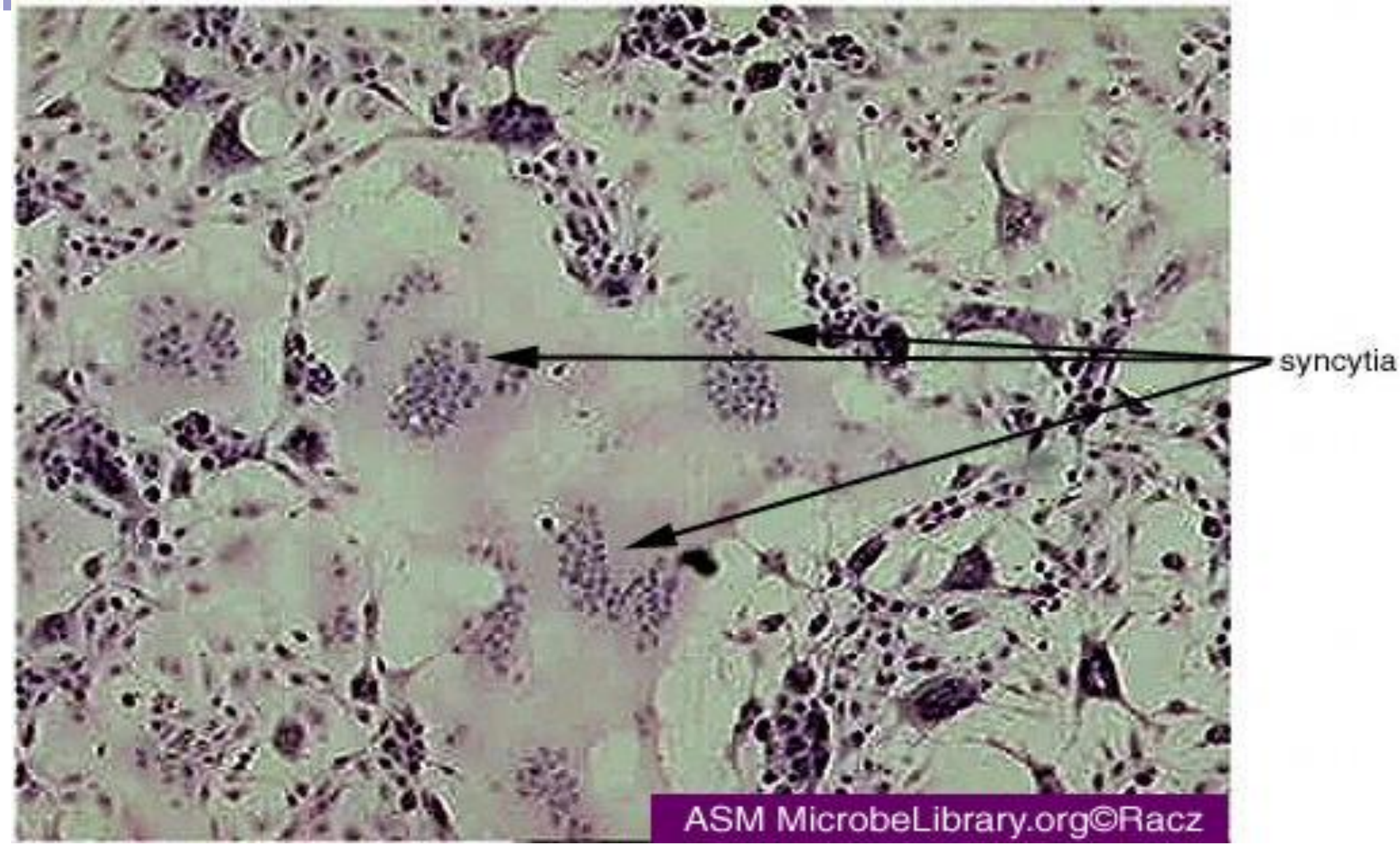
Supercapsida – dublu strat lipidic, proteina internă matrice M, spiculi glicoproteici înseraţi în membrană:

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

Reproducerea are loc în citoplasmă

PARAMYXOVIRUSES




syncytia
ASM MicrobeLibrary.org©Racz