

Virusi influence - osobitosti cirkulirajućih sojeva u sezoni 2010/11.

Characteristics of Circulating Influenza Viruses in Season 2010/11

Vladimir Draženović, Andreja Barišin

Nacionalni centar za influencu SZO-a

Hrvatski zavod za javno zdravstvo

10000 Zagreb, Rockefellerova 12

Sažetak U Hrvatskoj je evidentiran podjednak broj oboljelih od gripe u sezoni 2010/2011. (56.000, 28 preminulih), kao i u "pandemijskoj" 2009/2010. (58.000, 32 laboratorijski dokazano preminulih), dok je broj laboratorijski potvrđenih slučajeva nešto veći, tj. 1.756 u odnosu prema 1.561. Dok je vrhunac aktivnosti influence u Europi zamijećen tijekom 52. tjedna 2010, tj. krajem godine, u Hrvatskoj je bio kasnije u 5. tjednu 2011, tj. na početku mjeseca veljače. Laboratorijski je potvrđen 1.561 A/H1N1//California/7/2009. virus, 88 B/Brisbane/60/2008. virusa i jedan virus A/H3N2/Perth/16/2009.

Ključne riječi: virus influence, cirkulirajući sojevi, epidemije gripe - pandemije gripe

Summary In Croatia, the number of flu cases in season 2010/2011 (56,000; 28 deceased) was almost equal to that in a pandemic season 2009/2010 (58,000; 32 laboratory proven deceased), while the number of laboratory-confirmed cases was slightly higher, i.e. 1,756 vs. 1,561. The peak of influenza activity in Europe was observed during the 52nd week of 2010, i.e. the end of the year. In Croatia, however, it was observed in the 5th week of 2011, i.e. in the beginning of February. There were 1561 A/H1N1//California/7/2009 laboratory-confirmed viruses, 88 B/Brisbane/60/2008 viruses and one A/H3N2/Perth/16/2009 virus.

Key words: influenza virus, circulating strains, flu outbreaks - pandemics

Struktura virusa influence

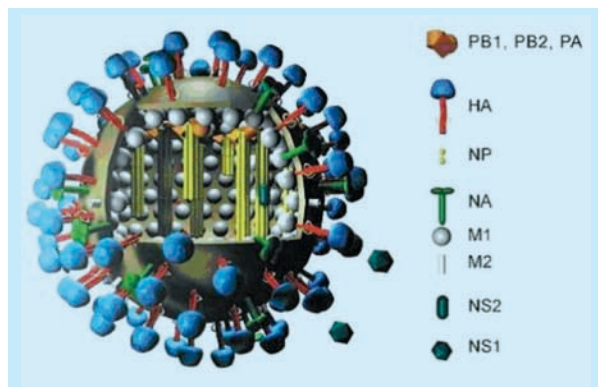
Humani virusi influence pripadaju porodici Orthomyxovirus, koji se sastoji od ovih rodova: A, B i C-virus i Thogovirus (u krpelja) (1, 2).

Klasifikacija virusa influence i način označavanja uvedeni su 1980. godine. Cjelokupna nomenklatura izolata virusa influence zahtijeva determinaciju poznatog tipa virusa (A ili B), oznaku domaćina (humani ili životinjski tip), geografsku lokaciju izdvojenog virusa, serijski broj, godinu izolacije i H i N-varijante u zagradi, npr.: A/goose/Guangdong/1/96 (H5N1).

Virusi influence najčešće se šire kapljičnim putem i na taj način kontaminiraju sluznicu respiratornog trakta. Mogu prodirati u vanjski, površinski sloj sluznice respiratornog trakta, ulazeći tako u respiratorne epitelne stanice. Virus se replicira vrlo brzo – samo 6 sati nakon primarnog infekta već se oslobađa iz inficirane stanice. Neki dijelovi virusnog proteina, kao što su fuzijski peptid i NS2, ponašaju se kao toksini koji potpomažu produkciju virusa influ-

ence. Virus influence je pleomorfan, uglavnom kuglast virus veličine 120 nm, koji sadržava obavijenu jednolančanu RNK. Ako je filamentoznog oblika, dužina može doseći i 200-300 nm (3-5). Površina virusa prekrivena je s oko 500 nastavaka (udaljenih 10-14 nm od površine virusa) koji čine hemaglutinin i neuraminidaza raspoređeni po cijeloj površini virusa, gdje se nalaze naizmjenično u grupama, a omjer hemaglutinina (H) i neuraminidaze (N) jest 5:1 (slika 1). Ukupna dužina genoma je 12.000-15.000 nukleotida (nt). Genom virusa influence A i B sastoji se od 8 segmenata prekrivenih proteinom nukleokapside. Dva najduža segmenta dužine su 2.300 – 2.500 nt, a slijedi treći dužine 2.200 – 2.300 nt, pa četvrti 1.700 – 1.800 nt, peti 1.500 – 1.600 nt, šesti 1.400 – 1.500 nt, sedmi 1.000 – 1.100 nt i osmi 800 – 900 nt. Zajedno čine ribonukleoprotein (RNP), a svaki segment kodira protein koji je izuzetno važan za funkciju virusa:

1. Polimeraza B2-protein (PB2)
2. Polimeraza B1-protein (PB1)
3. Polimeraza A-protein (PA)



Slika 1. Model virusa influence (modificirano prema Eickman, Institute for Virology, Marburg)

4. Hemaglutinin (HA ili H)
5. Nukleokapsidni protein (NP)
6. Neuraminidaza (NA ili N)
7. Matriksni protein (M): M1 tvori matricu isključivo kod virusa influence A
8. M2 djeluje kao pumpa ionskih kanala da bi se smanjio i održao pH endosoma
9. Nestrukturalni proteini (NS1 i NS2)

Za replikaciju je potrebna aktivna RNK-RNK-polimeraza koju formiraju PB1, PB2 i PA. Ona posjeduje endonukleaznu aktivnost i djeluje na RNP. Nestrukturalni proteini NS1 i NS2 posjeduju regulatornu funkciju u inficiranoj stanici, i to pri sintezi dijelova virusa influence. Ovojnica virusa je dvostruka lipidna membrana koja potječe od stanica domaćina, a sadržava izbočene nastavke u obliku HA, NA te, nešto manje, M2-proteina, a k tomu prekriva i matriks koji se formira od M1-proteinskog segmenta. Hemaglutinin (H ili HA) jest glikoprotein koji ima 2 ili 3 glikosilatična mjesta, a molekularna težina mu je oko 76.000. U lipidnu ovojnicu ugrađen je tako da je na površini prisutno najmanje 5 antigenskih domena. Hemaglutinin služi kao receptor za vezanje na sijaličnu kiselinu (N-acetil-neuraminična kiselina) i kasniji ulazak virusnih čestica u domaćina mehanizmom membranske fuzije. Hemaglutinin je glavni antigen virusa influence s A, B, C, D i E postojećim područjima vezanja, tzv. "binding site". Antigenska područja prezentiraju se na vrhu molekule, dok je donji dio ugrađen u lipidni sloj. Tijelo molekule hemaglutinina posjeduje područje cijepanja, "cleavage site", koje je potrebno da bi membranskom fuzijom virus inficirao novu stanicu. Zbog niskog pH fuzijski je peptid uvučen u unutrašnjost stanice, i to tako da hemaglutinin čini trimere koji onda formiraju fuzijske pore (6, 7). Značajne mutacije na karakterističnim antigenskim područjima hemaglutinina reduciraju ili onemogućuju vezanje neutralizirajućih protutijela i tako omogućuju novom podtipu da se širi kroz imunosno naivnu populaciju. Taj fenomen zove se antigensko pomicanje (*antigenic drift*). Mutacije koje uzrokuju antigensko pomicanje virusa influence u zimskom periodu objašnjavaju molekularnu prirodu pojava sezonskih epidemija.

Antigenska promjena (*antigenic shift*), katkad nazvana genska rekombinacija ili preslagivanje, događa se kad nastane promjena cijelog proteina virusa (H, N, PB1), a najčešće kada je stanica domaćina istodobno inficirana s dva različita virusa. Poput hemaglutinina i neuraminidaze je glikoprotein koji se nalazi na površini virusa u četvrtastom obliku s molekularnom težinom od 220.000. Neuraminidaza je svojim većim dijelom vidljiva na vanjskoj strani virusa, a posjeduje mali citoplazmatski rep. NA djeluje kao enzim cijepajući sijaličnu kiselinu od molekule hemaglutinina na površini stanice. Njezina je uloga također nužna pri ulasku virusa u respiratorni epitel. Antigensko pomicanje može nastati i u NA jer ona sadržava nekoliko važnih aminokiselinskih ostataka koji u slučaju mutacije čine molekularnu osnovu rezistencije prema inhibitorima neuraminidaze. U trenutku kada virusne čestice ulaze u endosom, aktivnost M2-kanala zbog niskog pH povećava se, a kao rezultat slabi veza između HA i M1. Fuzijski peptid unutar HA tada je aktiviran i hemaglutinin se veže s unutarnjim slojem endosomske membrane. Ribonukleoproteini se oslobađaju iz stanice i transportiraju do jezgre gdje se kompleks raskida te dolazi do sinteze virusne RNK (8, 9). Glasnička RNK (mRNA) čovjeka sadržava poli-a rep na 5'-završetku. NS1 je molekularne težine 26.000, a tvori dimere koji omogućuju izlazak molekule poli-a glasničke RNK iz jezgre te tako stvaraju preduvjet virusnoj RNK za transport do ribosoma i replikaciju.

NS1 može također inhibirati spajanje preglasničke RNK, a dodatno tomu suprimira lučenje interferona u stanicama koje su inficirane virusom te tako dolazi do pojačanja virusne replikacije. NS2 je malena molekula težine 11.000, a djelomično se veže za M1-protein. Njezina je funkcija, vjeruje se, olakšanje transporta nosovosintetiziranog RNP-a iz jezgre u citoplazmu, što u konačnici ubrzava produkciju virusa.

Virus influence veže se za sijaličnu kiselinu i glikoproteine stanične površine putem vanjskog dijela HA. Mjesto vezanja sijalične kiseline je završna galaktoza tipa alfa 2,3 (u ptica) ili alfa 2,6 (u ljudi) koja određuje specifičnost s obzirom na vrstu. S obzirom na to da su ugljikohidrati sijalične kiseline prisutni u različitim stanicama organizma, moguće je objasniti zašto virus katkad može izazvati multiorganska oštećenja (10, 11). Nakon vezanja virusa, zbog djelovanja receptora obloženih klattrinom počinje proces endocitoze. U toj fazi klattrinske se molekule oslobađaju i koncentriraju virusne čestice koje se onda vežu s endosomima. Taj sadržaj tada procesom stupnjevitog snižavanja pH unutar fagosoma ulazi u stanice. Nakon što se dosegne određeni stupanj, zaustavlja se snižavanje pH, i to zbog djelovanja M2-proteina koji induciraju djelomično oslobađanje PA fuzijskog peptida. Taj proces omogućuje fuziju PA s membranom i oslobađanje ribonukleoproteina (RNP) u citoplazmu. Ulazak iona iz endosoma u virusne čestice dovodi do razlaganja različitih virusnih proteina. Nakupine M1-proteina razdvajaju se i RNP nije više vezan za M1-proteinski kompleks. Takva razgradnja virusne kapside završava 20-30 minuta od trenutka vezanja virusa za stanicu.

RNP se transportira u jezgru gdje se na njega veže kompleks polimeraza koji ga cijepa svojom endonukleaznom

aktivnošću, što ujedno dovodi do njegova izduživanja. Produkcija virusne RNK ograničena je odnosom nukleoproteina i glasničke RNK, a oboje se transportiraju citoplazmom gdje se onda proteini virusa sintetiziraju na ribosomima. Dio virusne glasničke RNK dijeli se staničnim enzimima tako da virusni proteini kao što su M1 i NS2 mogu dalje biti sintetizirani bez ponovnog dijeljenja. Neki od novosintetiziranih virusnih proteina transportiraju se pak u jezgru gdje se vežu za virusne RNK i formiraju ribonukleoprotein. Drugi novosintetizirani proteini virusa stvaraju se u endoplazmatskom retikulumu i Golgijevim tjelešcima te postaju dio stanične membrane i vežu se za lipidnu ovojnica. Kada postignu određenu koncentraciju na citoplazmatskoj membrani, RNP i M1 spoje se i tvore virusnu česticu. Konačno, takvi virusni produkti utiskuju se u staničnu membranu te procesom pupanja i pod utjecajem neuraminidaze otpušaju prema drugim stanicama sposobnim za infekciju virusom (12, 13).

Imunohistološka slika pokazuje da su stanice koje produciraju virus najgušće raspoređene u mukoznom sloju respiratornog trakta, u crijevu, ali i u slojevima endotela srčanog mišića i mozgu.

Zbog nazalne sekrecije stvaraju se milijuni virusnih čestica po mililitru, tako da čestica aerosola veličine 0,1 µl sadržava više od 100 virusnih kopija. Jednokratna infektivna doza virusa influence za čovjeka (HID - *human infectious dose*) najčešće je između 100 – 1.000 čestica. Virulencija virusnih čestica produžuje se ovisno o temperaturi, kiselosti, salinitetu vode i UV zračenju. Infektivnost virusa influence vrlo se lako može inaktivirati raznim alkoholnim dezinficijensima, preparatima klora, aldehidima, a temperatura od +70 °C u svega nekoliko sekundi deaktivira virione (14).

Cirkulirajući virusi influence u sezoni 2010/2011.

Sezona influence 2010/2011. u europskoj regiji počela je osam do deset tjedana kasnije nego u pandemijskoj godini 2009/2010, ali ipak ranije ako se uspoređuje s povijesnim podacima. Kao što je primijećeno i prošlih godina, epidemija se širila sa zapada (Španjolska) na istok kroz većinu europskih zemalja.

Porast aktivnosti bio je popraćen povećanim brojem teških akutnih respiratornih infekcija (SARI) povezanih i dalje s pandemijskim virusom A/H1N1/2009. Većina teških slučajeva i dalje je u starosti od jedne do 64 godine, a smrtni su slučajevi povezani uglavnom s poboljšavanjem od pandemijskog virusa.

Većina virusa u cirkulaciji bila je A/H1N1/2009, ali u usporedbi sa sezonom 2009/2010. primjećuje se veća stopa kocirkulacije s B-virusima influence i sustavni pad u cirkulaciji A/H3N2/ virusa. Većina cirkulirajućih B virusa influence dokazana je nakon što je pao broj oboljelih od dominantnoga pandemijskog virusa. Izuzetno je interesantno da su, za razliku od većine svijeta gdje je dominirao i da-

lje pandemijski virus, u Americi i Kanadi dominantni tipovi virusa influence bili upravo A/H3N2/-sojevi. B-virusi influence zabilježeni su kao dominantni u Ruskoj Federaciji i Ukrajini, što može upućivati na trendove u sljedećoj sezoni. Što se tiče sezonskih virusa A/H1N1/ zabilježeno je svega nekoliko u cijelome svijetu, tj. izuzetno su rijetki.

Takva različitost dominantnih sojeva u sezoni gripe izuzetno je rijetka i otvara mogućnosti za različite pretpostavke i predviđanja za sljedeću godinu.

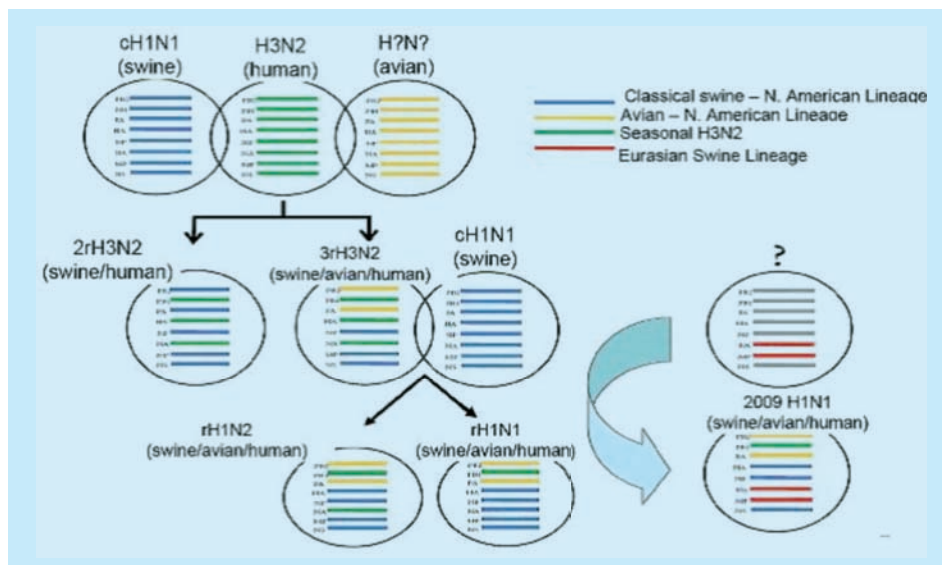
U Hrvatskoj je zabilježen podjednaki broj oboljelih u 2009/2010. (58.000, 32 laboratorijski dokazano preminulih), kao i u 2010/2011. (56.000, 28 preminulih), dok je broj laboratorijski potvrđenih slučajeva nešto veći, tj. 1.561 u omjeru prema 1.756 ove sezone. Dok je vrhunac aktivnosti influence u Europi zamijećen tijekom 52. tjedna 2010, tj. krajem godine, u Hrvatskoj je to bilo kasnije, u 5. tjednu 2011, tj. na početku mjeseca veljače (15).

Antigenska i filogenetska karakterizacija pandemijskog virusa gripe A/H1N1/pdm, sezonskog A/H1N1/ te rezistencija

A/H1N1/pdm nastao je u dužem razdoblju od oko 20 godina rekombinacijom humanog, ptičjeg i svinjskog tipa virusa. Polimeraze virusa humanog su i ptičjeg podrijetla; hemaglutinin, nukleoprotein i nestrukturalni proteini potječu iz virusa svinja sjevernoameričke linije, dok su neuraminidaza i protein matriksa podrijetlom iz virusa euroazijske linije virusa. Virusi influence nastali tolikim rekombinacijama u duljem vremenu manje su patogeni od onih koji nastaju direktnom adaptacijom ptičjeg soja virusa na čovjeka, što je i potvrđeno obrascem pojavljivanja u zadnjoj pandemiji iz 2009. godine (slika 2).

U ovoj sezoni većina virusa dokazanih u svijetu bila je A/H1N1/pdm 09. homologna i blisko povezana s virusom cijepnog soja A/California/7/2009. Sekvencijska analiza gena hemaglutinina pokazuje povećanu gensku različitost tako da se virus može podijeliti u tri podgrupe koje se antigenski razlikuju. Većina virusa sa smanjenom križnom aktivnošću, tj. reduciranim heminhibicijskim titrom ne pokazuje značajne promjene u usporedbi sa sadašnjim cijepnim sojem virusa, ali su ipak prisutne i karakteristične su za pojedine regije (južna hemisfera, Europa i Engleska, Europa i Irak). Pandemijski virus dakle pokazuje tri genske podgrupe koje su antigenski nejednolike, a S185T-grupa mutacija pokazuje pak najveću geografsku progresiju i rasprostranjenost.

Filogenetska usporedba A(H1N1) pdm HA-gena (HA1-područja) pokazuje različitosti aktualnih pandemijskih sojeva virusa s jačom heterogenošću s obzirom na sezonu 2009/2010, ali za sada 98% antigenski karakteriziranih virusa ove sezone ipak savršeno odgovara virusima preporučenim od strane SZO-a za cijepni soj u sezoni 2010/2011. (sjeverna hemisfera).



Slika 2. Rekombinacija virusa influence zadržanih 20 godina i nastanak A/H1N1/pdm WHO EUROPE tehnička konferencija o humano - animalnim aspektima pandemijskog virusa A/H1N1/ pdm 4. svibnja 2009.

Hrvatski sojevi pandemijskog virusa influence u sekvencijskoj analizi HA i NA također pokazuju sličan obrazac ponašanja pa se ne razlikuju značajnije u svojim genskim determinantama virulentnosti na genima hemaglutinina i neuraminidaze od ostalih svjetskih sojeva (slike 3. i 4). Sekvencijska analiza HA govori za zamjenu kiselina S185T-grupe, dok je u nekih prisutna i promjena D97N.

Svaki od naših sojeva reagira dobro s visokim titrovima u antigenskoj analizi s većinom aktualnih sojeva pandemijskog virusa, dok slabiju reakciju pokazuje jedino u odnosu prema A/Christchurch/16/2010. i A/Bayern/69/2009, što se može objasniti višim homolognim titrom.

Iz navedenoga moguće je iščitati, kao i kod cirkulirajućih sojeva u svijetu visoku homolognost s aktualnim cijepnim sojevima virusa (slika 5).

Protuvirusna rezistencija uz upotrebu testa za inhibiciju sijačnice s MUNANA kao supstratom i zanamivirom i oseltamivirom kao inhibitorima upućuju na to da je svega nekoliko A/H1N1/ pandemijskih virusa rezistentno na protuvirusne lijekove, dok u ostalih sezonskih A/H3N2/ i B-virusa influence nije nađena rezistencija. Rezistentni virusi uglavnom su sadržavali mutaciju neuraminidaze histidina za tiroin na poziciji H275Y (16).

Većina pandemijskih virusa A/H1N1/pdm rezistentna je spram M2-inhibitora amantadina i rimantadina, a svi testirani A/H3N2/-virusi također su rezistentni. B-virusi influence prema svojoj prirodi ne mogu biti osjetljivi spram amantadina jer u svojoj strukturi ne sadržavaju M2-protein na koji on djeluje. Većina rezistentnih sojeva spram M2-inhibitora povezana je s promjenom aminokiseline 31 (S31M) M2-proteina, tj. zamjenom serina asparaginom.

U hrvatskih sojeva također je potvrđeno da za sada ne postoje rezistentni sojevi pandemijskog virusa spram inhibitora sijačnice.

U sezoni gripe 2010/2011. u cijelom je svijetu dokazano svega nekoliko sezonskih virusa gripe A/H1N1/, i to u Ki-

ni, koji su po svojoj strukturi bili najbliži virusima koji su cirkulirali prije pandemije, odnosno genetski su bliski s A/Brisbane/59/2007.

Antigenska i filogenetska karakterizacija virusa gripe A/H3N2/

Početak ove sezone gripe pokazao je značajan pad broja dokazanih cirkulirajućih sojeva gripe A/H3N2/ u svijetu, dok su iznimka SAD i Kanada u kojima je ovaj virus začudujuće preuzeo dominaciju od pandemijskog virusa A/H1N1/pdm i nametnuo se kao najčešći uzročnik gripe u sezoni 2010/2011.

Polimorfizam virusa A/H3N2/ može rezultirati promjenama reakcije hemaglutinina i posljedično testovima heminhibicije kojima se određuje antigenska sukladnost cijepnim sojevima. Međutim većina filogenetskih ispitivanja ipak ih i dalje određuje u okvirima dviju najvećih podgrupa A/Perth/16/2009. – A/Victoria/208/2009. i druge nešto starije predstavljene s A/Victoria/208/2009. – A/Hong Kong/2121/2010-podgrupe virusa. Promjene aminokiseline u hemaglutininu, iako vidljive, ne utječu značajno na karakteristike cirkulirajućih sojeva pa su stoga sukladne virusnim karakteristikama cijepnih sojeva gripe (16, 17).

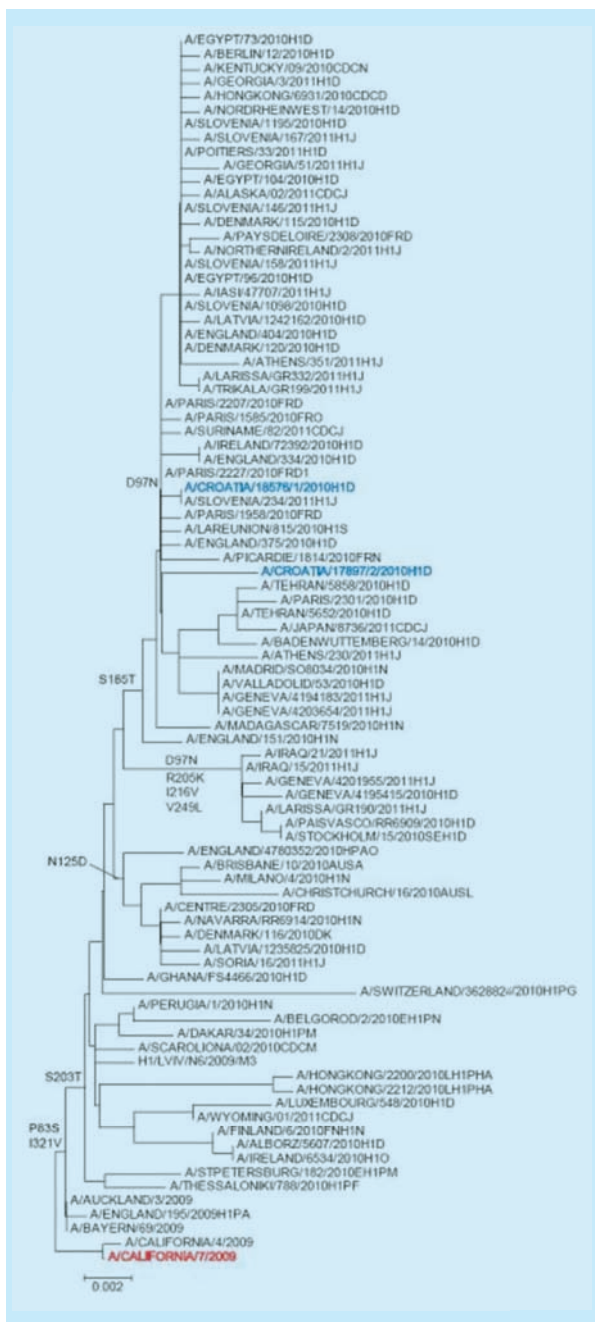
Filogenetska karakterizacija virusa gripe B

B-virusi nametnuli su se ove godine kao dosta česti uzročnik uz dominantne pandemijske viruse influence te su u nekim zemljama kao što su Ruska Federacija i Ukrajina bili i glavni uzročnici ovogodišnje epidemije. K tomu dosta su se često nalazili u kocirkulaciji s pandemijskim viru-

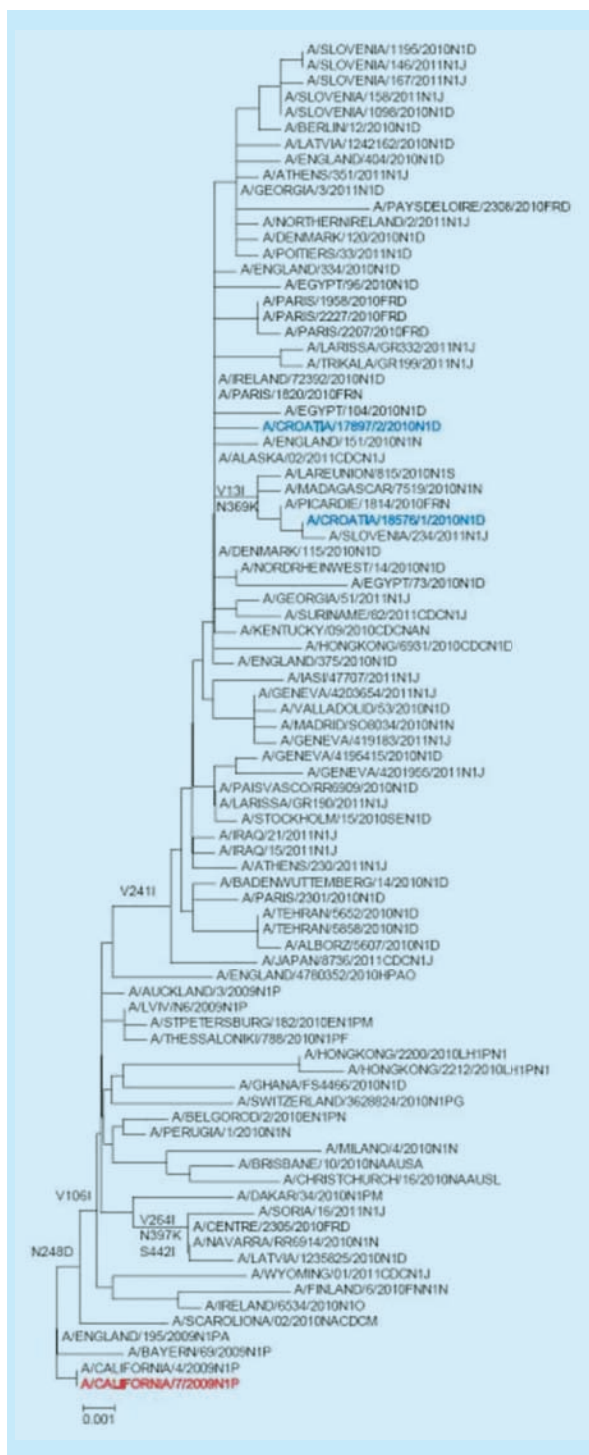
som influence i imali karakteristični obrazac pojavljivanja, kao nastavak repa epidemije s pandemijskim virusom. U Hrvatskoj je isto tako nakon drugog vala pandemije s virusom A/H1N1/pdm u trinaestom tjednu 2011. došlo do pojave virusa influence tipa B koji su sa svojim nastupom produljili sezonu gripe u Hrvatskoj ove godine za dva mjeseca.

Virusi influence B dijele se po svojim karakteristikama u dvije osnovne linije Victoria i Yamagata. Ove sezone veći-

na dokazanih B-virusa pripadala je B/Victoria-liniji (88%), i to Brisbane/60/2008. genskoj grupi kojoj pripadaju i cijepni virusi. Većina tih ispitanih virusa nosi promijenjenu aminokiselinu I146V i L58P. Promjene aminokiselina ko-



Slika 3. Filogenetska usporedba A(H1N1)pdm HA-gena. Hrvatski sojevi - označeni plavo. Cijepni soj - označen crveno. Uz suglasnost, MRC National Institute for Medical Research, London



Slika 4. Filogenetska usporedba A(H1N1)pdm NA-gena. Hrvatski sojevi - označeni plavo. Cijepni soj - označen crveno. Uz suglasnost, MRC National Institute for Medical Research, London

Virus	Collection date	Passage history	Haemagglutination inhibition titre*						
			Postinfection titre sera						
			A/C21 F5/10	A/Eng F6/10	A/Buck F17/03	A/Bp/4M C4/03/03	A/Lviv C4/04/09	A/HK F2/1/10 EGG	A/C21/urec11 F9/10
REFERENCE VIRUSES									
A/Ca/California/7/999	2009-04-09	E2/E5	5120	5120	5120	2560	5120	5120	2560
A/B/gland/151/2009	2009-04-28	MDC61/MDC61	2560	2560	5120	640	2560	2560	1280
A/Australia/05/2009	2009-04-25	E1/E3	5120	5120	5120	2560	5120	5120	2560
A/Bp/4M/63/2009	2009-07-01	MDC61/SAT1	80	80	80	640	640	160	160
A/Lviv/66/2009	2009-10-27	MDC65	320	320	160	2560	2560	640	640
A/Hong Kong/22/12/2010	2010-07-16	E3	5120	5120	5120	2560	5120	5120	2560
A/C21/urec11/16/2010	2010-07-12	E2/E1	2560	5120	5120	2560	5120	5120	5120
TEST VIRUSES									
A/Croatia/1808-1/2010	2010-12-15	E1	2560	1280	2560	640	1280	1280	1280
A/Croatia/1808-2/2010	2010-12-15	E3/E1	2560	2560	2560	640	1280	1280	1280
A/Croatia/1809-2/2010	2010-12-15	E3/E4	1280	2560	1280	1280	2560	1280	1280
A/Croatia/1825-1/2010	2010-12-20	E3/E3	2560	2560	2560	1280	2560	2560	1280
A/Croatia/1827-2/2010	2010-12-14	E3/E2	1280	1280	1280	640	1280	1280	640
A/Croatia/1828-1-1/2010	2010-12-20	E3/E2	2560	1280	2560	640	1280	1280	640
A/Croatia/1828-6-1/2010	2010-12-23	E3/E3	1280	1280	1280	640	1280	1280	640

Slika 5. Antigena usporedba A(H1N1)pdm virusa iz sezone 2010/11. izoliranih u Hrvatskoj. Uz suglasnost MRC National Institute for Medical Research, London

je su zamjetne na neuraminidazi ovih virusa pripadaju najčešće izoliranim virusima B/England/81/2010. i B/England/121/2010, ali ne utječu značajnije na aktivnost protivirusnih lijekova niti na imunski odgovor spram cjepiva. Uz ovu grupu postoje i dvije antigeni različite grupe otkrivene u Aziji i Južnoj Americi zastupljene virusima B/Philippines/161/2010. i B/Bolivia/104/2010.

Od druge linije B-virusa grupe Yamagata malo ih je izolirano s područja europske regije te je većina iz Kine, a razlikuju se od prijašnjega cjepnog virusa B Florida/4/2006. i sličniji su B/Bangladesh/3333/2007, B/Wisconsin/1/2010. i B/Hubei-Wujiagang/158/2009. čije su slične varijante upravo i u sastavu ovogodišnjeg cjepiva (16, 17).

Zaključak

S obzirom na intenzitet i broj oboljelih možemo u svakom slučaju tvrditi da se bez obzira na prekid pandemije proglašen od SZO-a 10. kolovoza 2010, u Hrvatskoj radilo o intenzivnom drugom valu pandemije uzrokovane virusom A/H1N1/pdm. Dok je pandemija 2009/2010. u Hrvatskoj trajala iznimno dugo, 36 tjedana odnosno 9 mjeseci, drugi val nastupio je mnogo kraće i intenzivnije u 16 tje-

dana odnosno četiri mjeseca s dvostruko većim intenzitetom. Na poboljšanje s pandemijskim virusom nadovezala se u zadnjim tjednima epidemija s B-virusima influence i produljila sezonu za još osam tjedana, što zajedno čini šest mjeseci odnosno polovicu godine neprekidne cirkulacije virusa influence u sezoni 2010/2011. Virusi influence B u Hrvatskoj zadnji su put bili izdvojeni prije četiri godine (2008.), i to Yamagata linije – B Florida, dok su ovogodišnji kao i u većini svijeta Victoria linije - B Brisbane podudarni s ovogodišnjim cjepnim sojem.

U sezoni 2009/10. laboratorijski je potvrđen 1.561 A/H1N1/pdm, dok je u 2010/2011. taj broj nešto veći (1.667) uz 88 B-virusa i jedan virus A/H3N2/ koji se pojavio na početku sezone, ali je bio izdvojen od osobe koja je boravila u SAD-u pa se smatra importiranim slučajem.

Virusi influence kao i uvijek kontinuirano mutiraju u nastojanju da pronađu imunosporno naivne nositelje, ali su u sezoni 2010/2011. ostali relativno postojani u odnosu prema cjepnim sojevima A/California/7/2009(H1N1), A/Perth/16/2009(H3N2) i B/Brisbane/60/2008. tako da će sastav cjepiva za sezonu 2011/2012. prvi put nakon 18 godina ostati nepromijenjen, odnosno cjepni će sojevi ostati jednaki ovosezonskima.

Literatura

1. FODOR E, DEVENISH L, ENGELHARDT OG, PALESE P, BROWNLEE GG, GARCIA-SASTRE A. Rescue of influenza A virus from recombinant DNA. *J Virol* 1999;73:9679–82.
2. FISLOVA T, KOSTOLANSKY F. The factors of virulence of influenza A virus. *Acta virologica* 2005;49:147–57.
3. HOFFMANN E, WEBSTER RG. Unidirectional RNA polymerase I-polymerase II transcription system for the generation of influenza A virus from eight plasmids. *J Gen Virol* 2000;81:2843–7.
4. HOFFMANN E, NEUMANN G, KAWAOKA Y, HOBOM G, WEBSTER RG. A DNA transfection system for generation of influenza A virus from eight plasmids. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:6108–13.
5. STEPHENSON I, WOOD JM, NICHOLSON KG, ZAMBON MC. Sialic acid receptor specificity on erythrocytes affects detection of antibody to avian influenza haemagglutinin. *J Med Virol* 2003;70:391–8.
6. NICHOLSON KG, WEBSTER RG, HAY AJ. *Textbook of Influenza*. Blackwell Science, Oxford, 1998.
7. WILSON IA, COX NJ. Structural basis of immune recognition of influenza virus haemagglutinin. *Annu Rev Immunol* 1990;8:737–71.
8. MITNAUL LJ, MATROSOVICH MN, CASTRUCCI MR, TUZIKOV AB, BOVIN NV, KOBASA D i sur. Balanced hemagglutinin and neuraminidase activities are critical for efficient replication of influenza A virus. *J Virol* 2000;74:6015–20.
9. BAIGENT SJ, McCAULEY JW. Glycosylation of haemagglutinin and stalk-length of neuraminidase combine to regulate the growth of avian influenza viruses in tissue culture. *Virus Res* 2001;79:177–85.
10. ANN HR, THOMAS AJ, RAINA ML, ALEX JE, ROD SD, COLIN LB i sur. 1918 Influenza Pandemic Caused by Highly Conserved Viruses with Two Receptor-Binding Variants. *CDC*. 2003 Oct; 09 (10).
11. GARRY R. WHITTAKER. Intracellular trafficking of influenza virus: clinical implications for medicine. *Molecular Medicine* 2001; February:11.
12. JUE CHEN, HONG HO LEE, DAVID A. STEINHAEUER, DAVID J. STEVENS, JOHN J. SKEHEL, DON C. WILEY. Structure of the Hemagglutinin Precursor Cleavage Site, a Determinant of Influenza Pathogenicity and the Origin of the Labile Conformation. *Cell* 1998;95:409-17.
13. LAMB RA, KRUG RM. *Orthomyxoviridae: The viruses and their Replication*. U: *Fields Virology*, 4. izdanje, Knipe DM, Howley PM, ur. Lippincott, Philadelphia 2001, pp 1487-531.
14. WRIGHT PF, WEBSTER RG. *Orthomyxoviruses*. U: *Fields Virology* 4. izdanje, Knipe DM, Howley PM, ur. Lippincott, Philadelphia 2001, pp 1533-579.
15. World Health Organisation. Epidemiological and virological situation update of the 2010/2011 Influenza season. February 10, 2011.
16. MRC National Institute for Medical Research, London. Report prepared for the WHO annual consultation on the composition of influenza vaccine for the Northern Hemisphere. February 14-17, 2011.
17. World Health Organisation. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2011-2012 northern hemisphere influenza season. February 10, 2011.

Adresa za dopisivanje:

Vladimir Draženović, dr. med.
 Nacionalni centar za influencu SZO-a
 Hrvatski zavod za javno zdravstvo
 10000 Zagreb, Rockefellerova 12
 e-mail: vladimir.drazenovic@hzjz.hr

Primljeno/Received:

12. 5. 2011.
 May 12, 2011

Prihvaćeno/Accepted:

28. 6. 2011.
 June 28, 2011