

Influenca ptica i drugih životinja

Influenza in Birds and Other Animals

Vladimir Savić

Hrvatski veterinarski institut

Centar za peradarstvo

10000 Zagreb, Heinzelova 55

Sažetak Virusi influence tipa A izdvojeni su iz brojnih vrsta ptica i sisavaca, no prirodni domaćin ovih virusa su divlje ptice koje žive uz vodu, primjerice patke, guske, galebovi i njima srodne ptice. Ostale vrste koje bivaju zaražene virusima influence A, a to su poglavito kokoš, puran, svinja, konj i čovjek, smatramo aberantnim domaćinima. Velika većina virusa influence A potpuno je prilagođena upravo vodenim pticama u kojih zaražavanje ne uzrokuje znakove bolesti i takvi su virusi u ovih domaćina u evolucijskoj stazi. Nasuprot tomu, vrlo intenzivna evolucija u aberantnim domaćinima pripisuje se selekcijskom pritisku zbog prilagodbe ovih virusa novom domaćinu. Ovakva prilagodba može rezultirati i vrlo visokom virulencijom za novog domaćina, a katkad i za druge vrste.

Cljučne riječi: influenza A, virus, ptice, sisavci

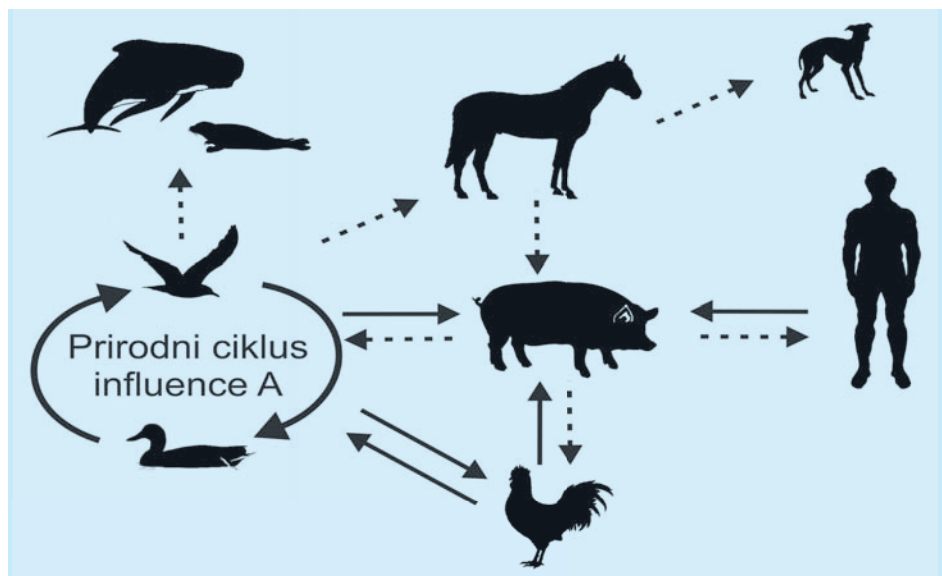
Summary Although influenza A viruses have been isolated from a variety of birds and mammals, their natural hosts include wild waterfowl, gulls and related birds. Other species which are infected with influenza A viruses, particularly chickens, turkeys, swine, horses, and humans, are considered aberrant hosts. The vast majority of influenza A viruses are fully adapted to water birds in which the infection causes no symptoms and the viruses in these hosts are in evolutionary stasis. On the other hand, a rapid evolution in aberrant hosts is attributed to selection pressure due to the viral adaptation to a new host. Such adaptation can result in high virulence for the new host, and sometimes even for other species.

Key words: influenza A, virus, birds, mammals

Virus influence A prvi je put izdvojen još početkom 20. stoljeća iz kokoši (A/Brescia/1902 [H7N7]) i tada je nazvan virusom kuge peradi. Do 1955. godine nije se znalo da se zapravo radi o virusu influence. Potom slijedi izdvajanje iz svinje krajem 1920-ih, čovjeka početkom 1930-ih, konja i domaće patke u 1950-ima, čigre 1961. te od 1974. iz brojne vodene peradi, galebova i njima srodnih ptica (1). Kasnijim opsežnim istraživanjima spoznalo se da među različitim vrstama domaćina postoji veća ili manja barijera u prijenosu virusa influence A koja je uvjetovana građom virusa i specifičnim receptorima domaćina (2-4). Unatoč barijeri, virusi influence A povremeno uspiju prijeći sa svog prirodnog domaćina na druge vrste u kojih obično uzrokuju kratkotrajno širenje i ubrzo iščeznu. Vrlo rijetko se ovi virusi prilagode novom domaćinu, no ovakva prilagodba obično ima dalekosežne posljedice.

Prirodni i aberantni domaćini virusa influence A

Virusi influence tipa A mogu zaraziti brojne vrste ptica i sisavaca, no prirodni domaćini ovih virusa su ptice iz reda *Anseriformes* (patke, guske i labudovi) i *Charadriiformes* (galebovi, čurlini i čigre), i to poglavito patke. Ostale vrste koje bivaju zaražene virusima influence A smatramo aberantnim domaćinima. Najčešći aberantni domaćini su domaća perad (kokoš i puran), domaći sisavci (svinja i konj) i čovjek (slika 1). Razlikovanje prirodnih od aberantnih domaćina vrlo je važno za razumijevanje ekologije ovih virusa. Velika većina virusa influence A potpuno je prilagođena upravo vodenim pticama u kojih infekcija ne uzrokuje praktički nikakve znakove bolesti i takvi su virusi u ovih



Slika 1. Najvažniji domaćini i prijenos virusa influenza A. Punom crtom prikazan je uobičajeni prijenos. Isprekidanom crtom prikazan je prijenos koji se rijetko događa ili se pretpostavlja da se dogodio.

domaćina u evolucijskoj stazi. Nasuprot tomu, vrlo intenzivna evolucija u aberantnim domaćinima pripisuje se selekcijskom pritisku zbog prilagodbe ovih virusa novom domaćinu. Ovakva prilagodba može rezultirati i vrlo visokom virulencijom za novog domaćina, a katkad i za druge vrste. Važno je napomenuti da se virusi influenza u prirodnim domaćinima, tj. vodenim pticama, umnožavaju primarno u crijevima i izlučuju se izmetom. Nasuprot tomu, virusi influenza u aberantnim se domaćinima umnožavaju najčešće u dišnom sustavu putem kojeg se i izlučuju u okoliš (3, 5).

Rezervoari virusa influenza A u prirodi

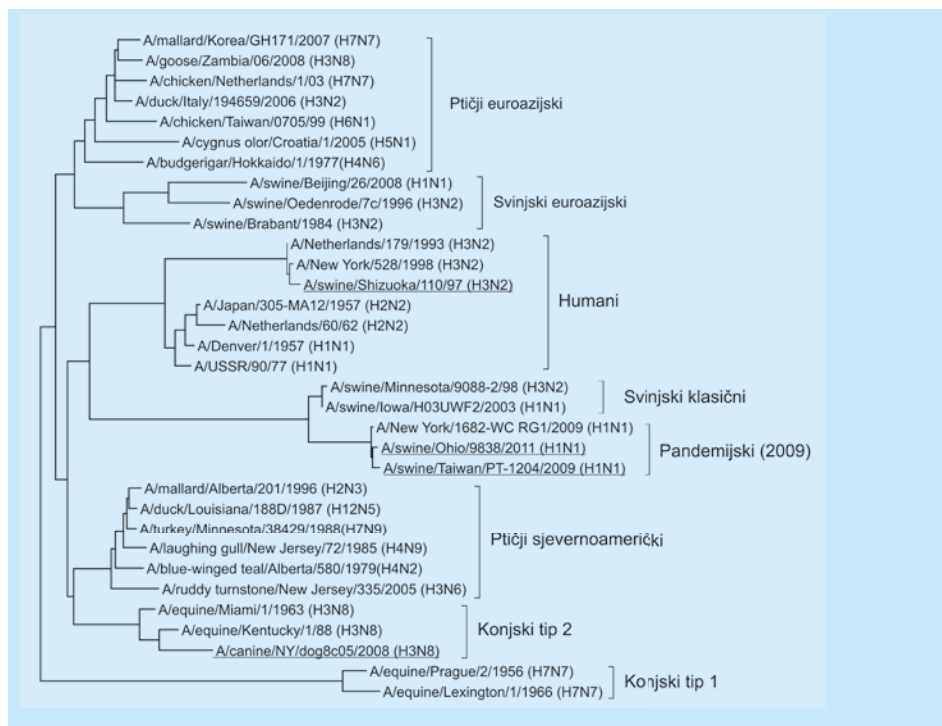
Divlje ptice

Virusi influenza A dijele se u podskupine prema razlikama u površinskim bjelančevinama hemaglutininu (H) i neuraminidazi (N). Do sada je poznato 16 H-podtipova (od H1 do H16) i devet N-podtipova (od N1 do N9), a svaki virus influenza A posjeduje jedan H i jedan N-podtip koji se mogu pojaviti u bilo kojoj od 144 moguće kombinacije (od H1N1 do H16N9). Dok je u aberantnih domaćina nađeno svega nekoliko H-podtipova i nekoliko N-podtipova, iz vodenih ptica izdvojeno je svih 16 H i svih 9 N-podtipova, i to u većini mogućih kombinacija. Viruse influenza A daleko najučestalije nalazimo u divljih pataka u kojih se nađe većina H-podtipova (5), dok podtipove H13 i H16 nalazimo gotovo isključivo u galebima i ptica srodnih njima (6). Iako izlučivanje virusa u zaraženih pataka traje svega 2 do 4 tjedna, virus se u njihovu izmetu može naći u izrazito velikim količinama, čak i u stotinama milijuna infektivnih čestica po gramu izmeta (7). Virusi se tako mogu dokazati i u nekoncentriranoj jezerskoj vodi na kojoj su boravile patke (1), što omogućava njegovo učinkovito širenje među vodenim pticama koje veći dio života provode u jatima. Uspješnom širenju virusa in-

fluenca A među vodenim pticama pridonosi i činjenica da su ove vrste ptica selice koje tijekom selidbi mogu prenijeti viruse na velike udaljenosti (8). Selidbeni putovi ptica selica ugrubo se mogu podijeliti na dvije skupine koje su rezultat geografskih ekozona: selidbeni putovi starog svijeta i selidbeni putovi novog svijeta. U velikoj većini slučajeva ne dolazi do preklapanja između ove dvije skupine selidbenih putova pa tako ne dolazi ni do prijenosa virusa između ptičjih populacija starog svijeta i novog svijeta. Ovo je za posljedicu imalo odvojene evolucije virusa influenza A u divljim pticama u starom i novom svijetu pa se i postojeći virusni izolati danas razvrstavaju u euroazijske odnosno sjevernoameričke (3). Ove dvije skupine virusa influenza ptica antigenski se i genski značajno razlikuju (slika 2), a različitost se dodatno očituje u činjenici da podtipovi H14 i H15 nikada nisu dokazani na američkom kontinentu. Nadalje, euroazijski visokopatogeni virus podtipa H5N1 nedvojbeno se u prošlom desetljeću širio i divljim pticama, no unatoč vrlo opsežnim istraživanjima divljih ptica nikada nije dokazan na američkom kontinentu (9, 10).

Domaća perad

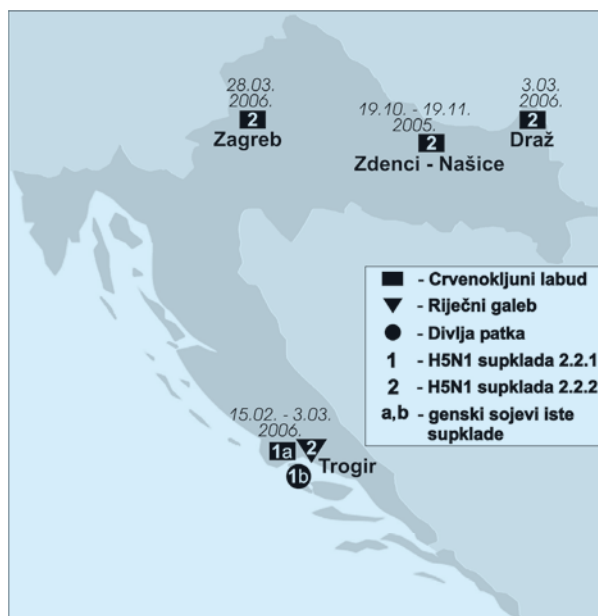
Kokoš i puran aberantni su domaćini pa je u njima virus influenza A podvrgnut selekcijskom pritisku koji rezultira patogenošću virusa za domaću perad (3). Prema patogenosti koju pokazuju za kokoš i purana, virusi influenza A mogu se podijeliti u dvije jasno odijeljene skupine. Vrlo virulentni virusi umnožavaju se praktički u svim organskim sustavima i mogu izazvati uginuće i do 100%. Takav oblik bolesti nazivamo visokopatogena influenza ptica (VPIP). Viruse koji uzrokuju VPIP nalazimo samo u podskupinama H5 i H7, međutim nisu svi virusi unutar ove dvije podskupine nužno i visokopatogeni. U drugu skupinu spadaju virusi koji uzrokuju blagu, pretežito dišnu bolest, koju nazivamo niskopatogena influenza ptica (NPIP). Niskopatogeni virusi influenza A, ako su potpomognuti drugim infekcijama ili narušenim uvjetima okoliša, također mogu prouzro-



Slika 2. Filogenetsko stablo dobiveno usporedbom gena NS različitih podtipova virusa influence A. Uspoređena su 33 izolata izdvojena iz najvažnijih domaćina virusa influence A s različitim geografskim podrijetlom u razdoblju od 1956. do 2011. Na desnoj strani slike označene su skupine virusa s obzirom na domaćina iz kojeg su izdvojeni, geografsko podrijetlo i evolucijske značajke. Virusi s različitim domaćinom unutar pripadajuće skupine podcrtani su. Za analizu je upotrijebljen Neighbor Joining algoritam s 1000 ponavljanja.

čiti tešku bolest. Još je važnije napomenuti da su niskopatogeni virusi influence ptica iz skupina H5 i H7 potencijalni prekursori za viskopatogene viruse influence ptica budući da su za neke niskopatogene viruse dovoljne neznatne mutacije da bi postali vrlo virulentni virusi. Ovakve mutacije nastupaju nakon brojnih pasaža kroz kokoši ili purana (5). Mutirani viskopatogeni virus podtipa H5N1 nakon

naknadnih brojnih pasaža kroz kokoši i purana postigao je toliko visoku patogenost da je izazivao kliničke simptome i uginuće i u vodene peradi koja u pravilu, iako zaražena, ne obolijeva od viskopatogene influence. Da bi stvar bila još gora, virus se iz domaće peradi prelio u ekosustav zaražavajući divlje vodene ptice koje su potom tijekom svojih sezonskih migracija 2005. i 2006. godine iz Kine ovaj virus raznijele po ostatku Azije, Europi i Africi. Virulencija i patogenost ovog H5N1-virusa najbolje se oslikava u činjenici da je na svom putu širenja zarazio vrste iz porodice mačaka i kuna koje inače ne obolijevaju od influence (11, 12). Azijski virus H5N1 divljim je pticama prenesen u Europu i potom dalje u Afriku (13). Virus je divljim pticama tijekom 2005. i 2006. godine u najmanje tri navrata unesen i u Hrvatsku te je dokazan na četiri lokacije isključivo u divljim pticama među kojima su bili i klinički zdravi riječni galebovi (slika 3) (14).



Slika 3. Karta Hrvatske s označenim mjestima i vremenom pojave virusa viskopatogene influence A podtipa H5N1 u divljim pticama. Prilagođeno prema (14).

Svinja

U svinja najčešće cirkuliraju podtipovi H1N1, H1N2 i H3N2. Važno je napomenuti da svinje posjeduju receptore za ptičje viruse i humane viruse influence. Stoga, ako se vodene ptice smatraju prirodnim domaćinom virusa influence A, za svinju se može reći da je univerzalni domaćin ovog virusa (slika 1). Tako u svinja primjerice nalazimo viruse podtipova H1N1 i H3N2 koji su različita podrijetla, odnosno različite genske i antigene strukture. Trenutačno na sjevernoameričkom kontinentu prevladava klasični svinjski virus podtipa H1N1 koji je svinjski entitet, a evolucijski gledano ima zajedničko podrijetlo s virusom španjolske gripe. U svinja na europskom i azijskom kontinentu prevladavaju ptičji virusi prilagođeni svinjama (slika 2). Američki svinjski vi-

rusi podtipa H1N1 toliko su različiti od euroazijskih svinjskih virusa istog podtipa da se i serološki mogu jednostavno razlikovati. Uz ova dva virusa sezonski se u svinja pojavljuje i virus humane influence podtipa H1N1 (virus ruske gripe i virus nove pandemijske gripe) koji s ljudi može prijeći na svinje. Slično virusima H1N1 i virusi podtipa H3N2 čine kompleksnu epizootičku situaciju u svinja (slika 2). Virusi podtipa H1N2 u svinja su zapravo genske presloženice spomenutih virusa podtipova H1N1 i H3N2. Zgodimice se u svinja nađu i drugi virusi, uglavnom ptičje influence, ali i influence konja, no nisu se učvrstili u populaciji svinja i relativno brzo nestaju iz nje. Influenca svinja u pravilu je blaga bolest koja traje relativno kratko, a očituje se slično blažoj kliničkoj slici influence u ljudi (15). Međutim svinju čini izuzetno važnom u ekologiji virusa influence spomenuta činjenica da svinje lako mogu biti inficirane ptičjim i humanim virusima influence (slika 1). Ako dođe do istodobnog zaražavanja, postoji opasnost od preslagivanja genskih segmenata pri čemu nastaje novi virus "potomak" koji poprima dio svojstava od svakog "roditelja". Stoga se smatra da su svinje idealan "lonac za miješanje" različitih virusa influence i nastajanje novih virusnih presloženica s nepredvidivim svojstvima koje lako mogu probiti barijeru vrste (2, 4).

Konj

Influenca konja izrazita je dišna bolest sa simptomima nalik humanoj influenci. Zapisi o bolesti konja koja prema opisu odgovara influenci postoje stoljećima, no virus je prvi put dokazan 1956. godine (16). U konja su dokazana dva podtipa virusa, H3N8 (tzv. *Miami* ili konjski tip 2) i H7N7 (tzv. *Prague* ili konjski tip 1), no moguće je da je podtip H7N7 iščezao iz populacije konja budući da nije dokazan više od tri desetljeća. Oba su tipa na antigenskoj i genskoj razini specifična za ovog domaćina i značajno se razli-

kuju od podtipova H3N8 i H7N7 izdvojenih iz drugih domaćina. Ovo, kao i velike međusobne razlike (slika 2), upućuje na dvije dugotrajne izdvojene evolucije virusa influence A u konju uz izostanak preslagivanja genskih segmenata između ova dva tipa virusa međusobno, ali i s ostalim virusima influence A. Konji kao rezervoari virusa influence A stoga su naizgled slijepa ulica za ove viruse (1), no pojava virusa podtipa H3N8 u pasa koji je srodan konjskom virusu podtipa H3N8 ima za poveznicu sportske hrtove koji su se proteklog desetljeća najvjerojatnije zarazili od sportskih konja na trkalištima u SAD-u (17).

Ostale vrste

Osim spomenutih sisavaca virusi influence A sporadično su izdvajani i iz ostalih vrsta poput kitova, tuljana i nerčeva, sisavaca koji su vezani uz vodu. Iz nasukanih kitova izdvajani su virusi podtipa H13, što se može povezati s izravnim prijenosom virusa iz galebova, no ne zna se je li zaražavanje ovim virusom i nasukavanje bilo povezano (18, 19). Virusi podtipa H7N7 i H4N5 izdvojeni iz tuljana (20, 21) i virus podtipa H10N4 izdvojen iz nerčeva (22) uzrokovali su tešku i smrtonosnu bolest u navedenih vrsta, a temeljem filogenetskih analiza dovedeni su u izravnu vezu sa ptičjim virusima influence A. Ovakvi nalazi upućuju na relativno učestali prijenos virusa influence A među različitim vrstama, uglavnom sa ptica na sisavce. Ovakve epizotije u pravilu su ograničene i virus se u ovim vrstama ne održava dulje vrijeme (1).

Azijski virus influence A podtipa H5N1 očito je, zahvaljujući visokoj patogenosti, zarazio i kopnene mesoždere poput tigrova i leoparda u zoološkim vrtovima te slobodnoživućih kuna, cibetki i mačaka. U svim je slučajevima dokazano ili je postavljena temeljita sumnja na zaražavanje jedenjem mesa zaražene peradi ili zaraženih divljih ptica. Prijenos ovog virusa između sisavaca mesoždera nije zabilježen.

Literatura

1. WEBSTER RG, BEAN WJ, GORMAN OT, CHAMBERS TM, KAWAOKA Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev* 1992;56:152-79.
2. ITO T, KAWAOKA Y. Host-range barrier of influenza A viruses. *Vet Microbiol* 2000;74:71-5.
3. SUAREZ DL. Evolution of avian influenza viruses. *Vet Microbiol* 2000;74:15-27.
4. MATROSOVICH M, STECH J, DIETER KLENK H. Influenza receptors, polymerase and host range. *Rev sci tech Off int Epiz* 2009;28:203-17.
5. CAPUA I, ALEXANDER DJ. Avian influenza infections in birds – a moving target. *Influenza* 2007;1:11-8.
6. KAWAOKA Y, CHAMBERS TM, SLADEN WL, WEBSTER RG. Is the gene pool of influenza viruses in shorebirds and gulls different from that in wild ducks? *Virology* 1988;163:247-50.
7. WEBSTER RG, YAKHNO MA, HINSHAW VS, BEAN WJ, MURTI KG. Intestinal influenza: replication and characterization of influenza viruses in ducks. *Virology* 1978;84:268-78.
8. GILBERT M, XIAO X, DOMENECH J, LUBROTH J, MARTIN V, SLINGENBERGH J. Anatidae migration in the western Palearctic and spread of highly pathogenic avian influenza H5N1 virus. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1650-6.
9. DUSEK RJ, BORTNER JB, DELIBERTO TJ, HOSKINS J, FRANSON JC, BALES BD i sur. Surveillance for high pathogenicity avian influenza virus in wild birds in the Pacific Flyway of the United States, 2006-2007. *Avian Dis* 2009;53:222-30.
10. SIEMBIEDA JL, JOHNSON CK, CARDONA C, ANCHELL N, DAO N, REISEN W i sur. Influenza A viruses in wild birds of the Pacific flyway, 2005-2008. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2010;10:793-800.
11. SAVIĆ V. Influenza ptica – globalna prijetnja. *Infekt Glasnik* 2006;26:7-12.
12. ALEXANDER DJ, CAPUA I. Avian influenza in poultry. *WPSJ* 2008;64:513-32.
13. SALZBERG SL, KINGSFORD C, CATTOLI G, SPIRO DJ, JANIES DA, ALY MM i sur. Genome analysis linking recent European and African influenza (H5N1) viruses. *Emerg Infect Dis* 2007;13:713-8.
14. SAVIĆ V, LABROVIĆ A, ZELENKA TA, BALENOVIĆ M, ŠEPAROVIĆ S, JURINOVIĆ L. Multiple introduction of Asian H5N1 avian influenza virus in Croatia by wild birds during 2005-2006 and isolation of the virus from apparently healthy black-headed gulls (*Larus ridibundus*). *Vector Borne Zoonotic Dis* 2010;10:915-20.
15. BROWN IH. The epidemiology and evolution of influenza viruses in pigs. *Vet Microbiol* 2000;74:29-46.
16. SOVINOVA O, TUMOVA B, POUŠKA F, NEMEC J. Isolation of a virus causing respiratory disease in horses. *Acta Virol* 1958;2:52-61.
17. PAYUNGPORN S, CRAWFORD PC, KOUO TS, CHEN LM, POMPEY J, CASTLEMAN WL i sur. Influenza A virus (H3N8) in dogs with respiratory disease, Florida. *Emerg Infect Dis* 2008;14:902-8.
18. CHAMBERS TM, YAMNIKOVA S, KAWAOKA Y, LVOV DK, WEBSTER RG. Antigenic and molecular characterization of subtype H13 hemagglutinin of influenza virus. *Virology* 1989;172:180-8.
19. HINSHAW VS, BEAN WJ, GERACI JR, FIORELLI P, EARLY G, WEBSTER RG. Characterization of two influenza A viruses from a pilot whale. *J Virol* 1986;58:655-6.
20. GERACI JR, ST AUBIN DJ, BARKER IK, WEBSTER RG, HINSHAW VS, BEAN WJ i sur. Mass mortality of harbor seals: pneumonia associated with influenza A virus. *Science* 1982;215:1129-31.
21. HINSHAW VS, BEAN WJ, WEBSTER RG, REHG JE, FIORELLI P, EARLY G i sur. Are seals frequently infected with avian influenza viruses? *J Virol* 1984;51:863-5.
22. KLINGEBORN B, ENGLUND L, ROTT R, JUNTTI N, ROCKBORN G. An avian influenza A virus killing a mammalian species-the mink. *Arch Virol* 1985;86:347-51.

Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Vladimir Savić, dr. vet. med.
Hrvatski veterinarski institut
Centar za peradarstvo
10000 Zagreb, Heinzelova 55
e-mail: v_savic@veinst.hr

Primljeno/Received:

31. 5. 2011.
May 31, 2011

Prihvaćeno/Accepted:

7. 6. 2011.
June 7, 2011