

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Εισαγωγή

Οι αρμποϊοί (arboviruses) είναι ιοί που μεταδίδονται στον άνθρωπο κυρίως μέσω των δηγμάτων μολυσμένων κουνουπιών, κροτώνων, σκυνιών και άλλων αρθροπόδων. Είναι γνωστό ότι υπάρχουν περισσότεροι από 130 αρμποϊοί παθογόνοι για τον άνθρωπο. Οι περισσότεροι αρμποϊοί που έχουν σημασία για τη δημόσια υγεία ανήκουν σε ένα από τα τρία γένη ιών: Flavivirus (φλαβοϊοί), alphaviruses (αλφαϊοί) και Bunyavirus. Τρόποι μετάδοσης ορισμένων αρμποϊών είναι η μετάγγιση αίματος, οι μεταμοσχεύσεις οργάνων, η περιγεννητική μετάδοση, η κατανάλωση μη παστεριωμένων γαλακτοκομικών προϊόντων, ο θηλασμός, ενώ έχουν περιγραφεί περιπτώσεις επαγγελματικής έκθεσης σε εργαστηριακό προσωπικό.

Ο ιός του Δυτικού Νείλου ανήκει στους αρμποϊούς, στην οικογένεια Flaviviridae (γένος Flavivirus ή φλαβοϊών). Ορολογικά κατατάσσεται στην οροομάδα της iapwaniκής εγκεφαλίτιδας (Japanese encephalitis), η οποία περιλαμβάνει στενά σχετιζόμενους ιούς υπεύθυνους για σοβαρή εγκεφαλίτιδα στους ανθρώπους. Πιο συγκεκριμένα περιλαμβάνει τον ιό εγκεφαλίτιδας Saint-Louis, η οποία ενδημεί στην Αμερική, τον ιό Rift Valley από την Αυστραλία και τον ιό Usutu από την Αφρική ο οποίος έχει απομονωθεί και στην Αυστρία. Αν και υπάρχει ένας ορότυπος, ο ιός αυτός μπορεί γενετικά να διαχωριστεί σε δύο κύριους εξελικτικούς κλάδους, οι οποίοι παρουσιάζουν νουκλεοτιδική ετερογένεια σε ποσοστό μέχρι 30%:

- τον εξελικτικό κλάδο I (Lineage I), που περιλαμβάνει στελέχη από Αφρική, περιοχές της λεκάνης της Μεσογείου, Ανατολική Ευρώπη, Ινδία και Αμερική, και
- τον εξελικτικό κλάδο II (Lineage II), που περιλαμβάνει στελέχη που κυκλοφορούν στα ζώα στην υποσαχάρια Αφρική και τη Μαδαγασκάρη, τα περισσότερα από τα οποία είναι μη παθογόνα



Ωστόσο, το 2008, ο εξελικτικός κλάδος II, ο οποίος προηγουμένως είχε εμφανιστεί να μολύνει μόνο άλογα στην υποσαχάρια Αφρική και τη Μαδαγασκάρη, άρχισε να εμφανίζεται σε άλογα στην Ευρώπη, όπου η πρώτη γνωστή εκδήλωση της νόσου επηρέασε 18 ζώα στην Ουγγαρία.

Ο ίος του Δυτικού Νείλου, αν και κυκλοφορούσε για χρόνια στην περιοχή της Μεσογείου, για πρώτη φορά παρουσιάστηκε στη χώρα μας με κρούσματα εγκεφαλίτιδας στην περιοχή της κεντρικής Μακεδονίας, εφιστώντας έτσι την προσοχή των υγειονομικών αρχών. Λόγω ακριβώς της σπανιότητάς του και της μάλλον «τροπικής» καταγωγής του, λίγα ήταν γνωστά για αυτόν, μέχρι που άρχισε και στην Ευρώπη, ιδίως την τελευταία δεκαετία, να προκαλεί μικρές αλλά και μεγαλύτερες επιδημίες εγκεφαλίτιδας, και από το 1999 και στη Βόρεια Αμερική. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση των αριθμού των μελετών σχετικά με τον ίο και την κινητοποίηση στην εύρεση διαγνωστικών μεθόδων –μιας και η κλινική εικόνα της λοιμωξης που προκαλεί δεν είναι συγκεκριμένη– αλλά και τρόπων πρόληψης, όπως τα εμβόλια, που μέχρι στιγμής είναι προοριζόμενα μόνο για άλογα.

1.1 • ΣΥΝΤΟΜΗ ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Τα αποτελέσματα μελετών φυλογενετικής ανάλυσης έδειξαν ότι ο ίος του Δυτικού Νείλου προέκυψε ως ένας ξεχωριστός ίος περίπου 1000 χρόνια πριν. Μάλιστα, πιθανολογείται ότι όιος αποτελεί πιθανή αιτία του πρώτου θανάτου του Μεγάλου Αλεξάνδρου λαμβάνοντας υπόψη την έκθεσή του σε νεκρά πτηνά πριν από την περίοδο της ασθενειάς του.

Ο ίος του Δυτικού Νείλου απομονώθηκε για πρώτη φορά το 1937 από εμπύρετη γυναίκα 37 ετών στο Omogo στην περιοχή του Δυτικού Νείλου της Ουγκάντα, κατά τη διάρκεια σχετικής έρευνας για τον ίο του κίτρινου πυρετού. Το 1939 στην κεντρική Αφρική, σε μια σειρά από ορολογικές έρευνες, βρέθηκε ότι ο επιπολασμός των αντισωμάτων του ιού του Δυτικού Νείλου κυμανόταν από 1,4% στο Κονγκό μέχρι 46,4% στη Λευκή περιοχή του Νείλου, στο Σουδάν. Στη συνέχεια αυξημένες τιμές επιπολασμού κατεγράφησαν στην Αίγυπτο (1942) και την Ινδία (1953), ενώ το 1950 στην Αίγυπτο βρέθηκε ότι το 90% των ατόμων ηλικίας άνω των 40 ετών είχαν αντισώματα για τον ίο του Δυτικού Νείλου. Η οικολογία του ιού χαρακτηρίστηκε το 1953 με μελέτες στην Αίγυπτο και στο Ισραήλ. Ο ίος αναγνωρίστηκε ως αιτία σοβαρής μηνιγγοεγκεφαλίτιδας σε ηλικιωμένους ασθενείς στο Ισραήλ το 1957. Η νόσος παρατηρήθηκε για πρώτη φορά σε άλογα στην



Αίγυπτο και στη Γαλλία, με αποτέλεσμα στις αρχές της δεκαετίας του 1960 να διαπιστωθεί ότι είναι ευρέως διαδεδομένη στη νότια Ευρώπη, τη νοτιοδυτική Ασία και την Αυστραλία.

Η πρώτη εμφάνιση του ιού του Δυτικού Νείλου στο δυτικό ημισφαίριο ήταν το 1999, με αναφορές εγκεφαλίτιδας σε ανθρώπους, σκυλιά, γάτες και άλογα, με αποτέλεσμα την επακόλουθη εξάπλωση του ιού στις Ηνωμένες Πολιτείες. Αυτό είναι ένα σημαντικό ορόσημο στην εξελισσόμενη ιστορία του ιού. Η αμερικανική επιδημία ξεκίνησε στη Νέα Υόρκη (συγκεκριμένα, στο College Point, Queens) και αργότερα εμφανίστηκε στο New Jersey και στο Κονέκτικατ. Πιστεύεται ότι ο ιός είχε μολύνει ένα μολυσμένο πτηνό ή κουνούπι, αν και δεν υπάρχουν σαφή αποδεικτικά στοιχεία. Ο ιός των Η.Π.Α. παρουσίαζε γενετική ομοιογένεια με ένα στέλεχος ιού που βρέθηκε στο Ισραήλ το 1998. Μετά την αναφορά του πρώτου κρούσματος στη Βόρειο Αμερική το 1999, ο ιός έχει αναφερθεί σε όλες τις Ηνωμένες Πολιτείες, τον Καναδά, το Μεξικό, την Καραϊβική και την Κεντρική Αμερική. Έχουν υπάρξει ανθρώπινα περιστατικά και περιπτώσεις μολυσμένων άλογων, και έχοντας μολυνθεί πολλά είδη πτηνών. Ο μακάκα Βαρβαρίας, *Macaca sylvanus*, ήταν ο πρώτος ανθρωποειδής πίθηκος που μολύνθηκε από τον ιό του Δυτικού Νείλου. Τόσο τα αμερικανικά όσο και τα ισραηλινά στελέχη χαρακτηρίζονται από υψηλά ποσοστά θνησιμότητας στους μολυσμένους πληθυσμούς των πτηνών, ενώ η παρουσία των νεκρών πτηνών –ειδικά του είδους *Corvidae* (είδη κορακιών)– μπορεί να είναι ένας πρώιμος δείκτης της αφίξης του ιού.

Το υψηλό επίπεδο της κάλυψης των μέσων μαζικής ενημέρωσης το 2001/2002 αύξησε την ευαισθητοποίηση του κοινού για τη νόσο. Αυτή η κάλυψη ήταν πιθανότατα το αποτέλεσμα των διαδοχικών εμφανίσεων του ιού σε νέες περιοχές, και είχε το αναπάντεχο αποτέλεσμα της αύξησης της χρηματοδότησης για την έρευνα σχετικά με αυτό τον ιό και για τους συναφείς ιούς οι οποίοι μεταδίδονται μέσω διαβιβαστών. Τέτοιες έρευνες έχουν επεκτείνει την κατανόησή μας για τους ιούς που μεταδίδονται από τα κουνούπια.

Βιολογία του Ιού

Οιός του Δυτικού Νείλου (WNV) ανήκει στην οικογένεια Flaviviridae και είναι μέλος της κατηγορίας των φλαβοϊών. Η οικογένεια αυτή περιλαμβάνει 3 γένη:

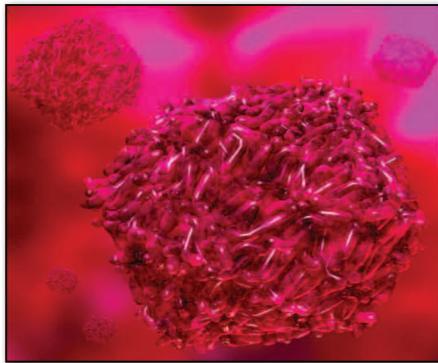
- τους φλαβοϊούς, στους οποίους συμπεριλαμβάνονται ο WNV, ο ιός του Δάγκειου πυρετού (DENV) και ο κίτρινος πυρετός (YFV)
- τους ηπατοϊούς, στους οποίους συμπεριλαμβάνονται οι ιοί ηπατίτιδας Β και Σ
- και τους ιούς της πανώλους, που επηρεάζουν θηλαστικά που έχουν οπλές

Η κατηγορία των φλαβοϊών περιέχει πανω από 70 ιούς και μπορεί να διαιρεθεί περαιτέρω σε ιούς που μεταφέρονται μέσω κουνουπιών και σε ιούς που μεταφέρονται μέσω ακάρεων.

2.1 ♦ ΔΟΜΗ ΤΟΥ ΙΟΥ

Ο WNV αποτελείται από ένα μικρό ικό σωματίδιο (περίπου 50 nm σε διάμετρο), σφαιρικό και καλυπτόμενο (*Εικόνα 2.1*). Το ικό σωματίδιο έχει εικοσαεδρική συμμετρία χωρίς προβολές στην επιφάνεια ή ακίδες, ενώ η εξωτερική του στιβάδα αποτελείται από τον ικό φάκελο και πρωτεΐνικές μεμβράνες εγκλεισμένες σε λιπιδική διπλοστιβάδα. Μέσα στον ικό φάκελο βρίσκεται το νουκλεοκαψίδιο. Το σφαιρικό νουκλεοκαψίδιο έχει περίπου 25 nm διάμετρο και αποτελείται από ένα μονόκλωνο, θετικά πολωμένο RNA ως γονιδίωμα και από πολλές πρωτεΐνες του καψιδίου. Το γονιδίωμα του ιού του Δυτικού Νείλου είναι μια μονή αλυσίδα RNA με θετική πολικότητα (mRNA) και είναι περίπου 11 kb σε μήκος. Αποτελείται από μία 5' μη κωδικοποιούσα περιοχή, από μία 3' μη κωδικοποιούσα περιοχή και από ένα μονό ανοιχτό πλαίσιο ανάγνωσης. Οι δύο μη κωδικοποιούσες περιοχές σχηματίζουν δομές μίσχου-θηλιάς (stem-loop) οι οποίες βοηθούν

I



Εικόνα 2.1 Μοριακό μοντέλο του ιού του Δυτικού Νείλου.

στην αντιγραφή, στη μεταγραφή, στη μετάφραση και στο πακετάρισμα. Το ανοιχτό πλαίσιο ανάγνωσης μεταφράζεται σε μια ενιαία πολυπρωτεΐνη, η οποία διασπάται τόσο από τις ικές πρωτεάσες όσο και από τις πρωτεάσες του ξενιστή σε τρεις δομικές πρωτεΐνες (capsid protein-C, premembrane-prM, envelope-E) και σε επτά μη δομικές πρωτεΐνες (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B και NS5). Οι τρεις δομικές πρωτεΐνες που κωδικοποιούνται από το 5' τελικό ακρό του γονιδιώματος συντελούν κυρίως στη δημιουργία του ικού σωματιδίου. Πιο συγκεκριμένα η πρωτεΐνη καψιδίου-C δεσμεύει το ικό RNA, η prM μπλοκάρει την πρόωρη ική σύντηξη που μπορεί να συνοδεύεται από αναδίπλωση της E πρωτεΐνης και βοηθά στην ενσωμάτωση με τη λιπιδική διπλοστιβάδα, ενώ η E πρωτεΐνη διαμεσολαβεί στην πρόσδεση του ιού με τους υποδοχείς του κυττάρου-ξενιστή, στη συντηξη των μεμβρανών και στην είσοδο του γονιδιώματος μέσα στο καψίδιο του ξενιστή.

Οι επτά μη δομικές πρωτεΐνες έχουν πολλές διαφορετικές λειτουργίες, κάτι που είναι αναμενόμενο, καθώς ο ιος διαθέτει περιορισμένο αριθμό πρωτεΐνων και πρέπει ο καθένας να εξυπηρετεί πολλαπλούς ρόλους κατά τη διάρκεια της λοίμωξης. Ρυθμίζουν τη μεταγραφή και την αντιγραφή του ιού και εξασθενίζουν την έμφυτη ανοσοποιητική αντίδραση του ξενιστή (Εικόνα 2.2). Η NS1 έχει εξαιρετικά ανογόνο δράση, εκκρίνεται από τα μολυσμένα κύτταρα του ξενιστή και είναι παράγοντας της αντιγραφής του ιού. Δεν έχει περιγραφεί σχέση της NS1 πρωτεΐνης με τη συναρμολόγηση του ιού, αλλά έχει προταθεί ότι παιζει ρόλο στην αντιγραφή του. Η NS3 είναι η ιογενής πρωτεάση η οποία ευθύνεται για τη διάσπαση άλλων μη δομικών πρωτεΐνων από την ική πολυπρωτεΐνη και κωδικοποιεί τις δραστηριότητες ενζύμων. Διαθέτει δραστηριότητες πρωτεάσης, NTPάσης και ελικάσης. Η πρωτεΐνη NS5 έχει δράση RNA-εξαρτώμενης RNA πολυμεράσης και μεθυλοτρανσφεράσης και είναι απαραίτητη για την αντιγραφή του ιού.