

Chrípka

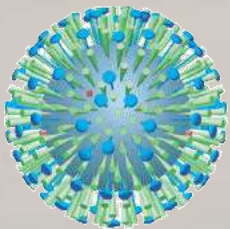
história – prítomnosť - budúcnosť

Problémy očkovania 2012 - chrípka

Fedor ČIAMPOR

RADOSŤ Z UVAŽOVANIA
A CHÁPANIA JE
NAJKRAJŠÍM DAROM
PRÍRODY

Albert EINSTEIN



Viroológia v budúcom miléniu

- Vírusy budú aj naďalej nástrojmi našej stále expandujúcej revolúcie v biologických vedách.
- Laboratóriá základného výskumu budú pokračovať vo využívaní vírusových génov a enzýmov, vírusových promótorov, vírusových proteínov a vírusových kapsidov na riešenie základných otázok životných procesov.
- Dvadsiate prvé storočie bude výzvou pre vírusy i virológov.
- M.B.A. Oldstone a A.J. Levine



Tvar je vždy výsledkom zvedavého úsilia hmoty - Je to špecifická reakcia hmoty vo chvíli, kedy ju hrozivo zvierajú ohraničenie priestoru, ktorý ju zo všetkých strán dusí, väzní, vytláča a vytvára nádory, z ktorých živelne pučí presné ohraničenie obrovitých kontúr jej vlastnej reagenčnej originality, hmota nadaná často príliš absolútnym pudom zaniká, zatiaľ čo iná časť hmoty, ktorá sa pokúša robiť čo len môže a je lepšie adaptovaná na rozkoš zo sebautvárania, sa sama scvrkne skôr, než dôjde ku krutej zrážke s priestorom, a nachádza svoju vlastnú formu bytia.

Salvator Dalí

História chrípkových vzplanutí

(podľa C.W.Pottera)

- 1173-74 - Európa - prvý popis chrípkovej epidémie
- 1200-1500 - niekoľko vzplanutí, ktoré nemôžeme presnejšie hodnotiť
- 1510 - Európa, Afrika
- 1557 - Európa, Japonsko
- 1580 - Európa, Afrika, Severná Amerika
- 1600-1699 - niekoľko vzplanutí, ktoré nemôžeme presnejšie hodnotiť
- 1729-1733 - Európa, Južná a Severná Amerika, Rusko
- 1761-62 - Európa, Severná Amerika
- 1781-82 - Európa, Čína, India, Severná Amerika, Rusko
- 1788-1790 - Európa, Severná Amerika
- 1799-1802 - Európa, Čína, Brazília, Rusko

História chrípkových vzplanutí

(podľa C.W.Pottera)

- 1830-1833 - Európa, Severná Amerika, Rusko, India, Čína
- 1847-48 - Európa, Rusko, Severná Amerika
- 1857-58 - Európa, Južná a Severná Amerika
- 1889-91 - všetky krajiny sveta
- 1900 - Európa, Severná a Južná Amerika, Austrália
- 1918-20 - všetky krajiny sveta
- 1946-48 - všetky krajiny sveta
- 1957-58 - všetky krajiny sveta
- 1968-69 - všetky krajiny sveta
- 1977-78 - všetky krajiny sveta

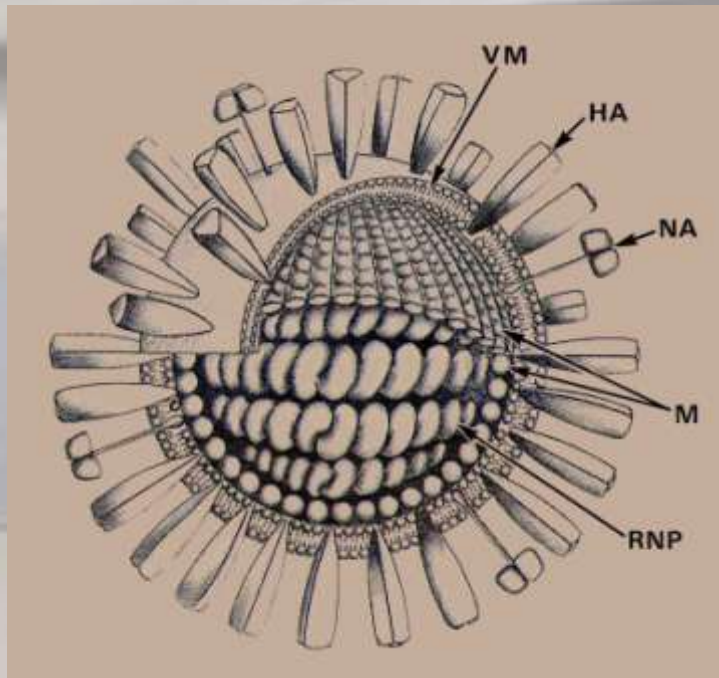
Pandémie

- 1918-20 - vírus chrípky ľudí a prasíat - A/H1N1
- 1957-58 - vírus chrípky ľudí a vtákov - A/H2N2
- 1968-69 - vírus chrípky ľudí a vtákov - A/H3N2
- 1977-78 - menšia pandémia, vírus chrípky ľudí a prasíat - A/H1N1

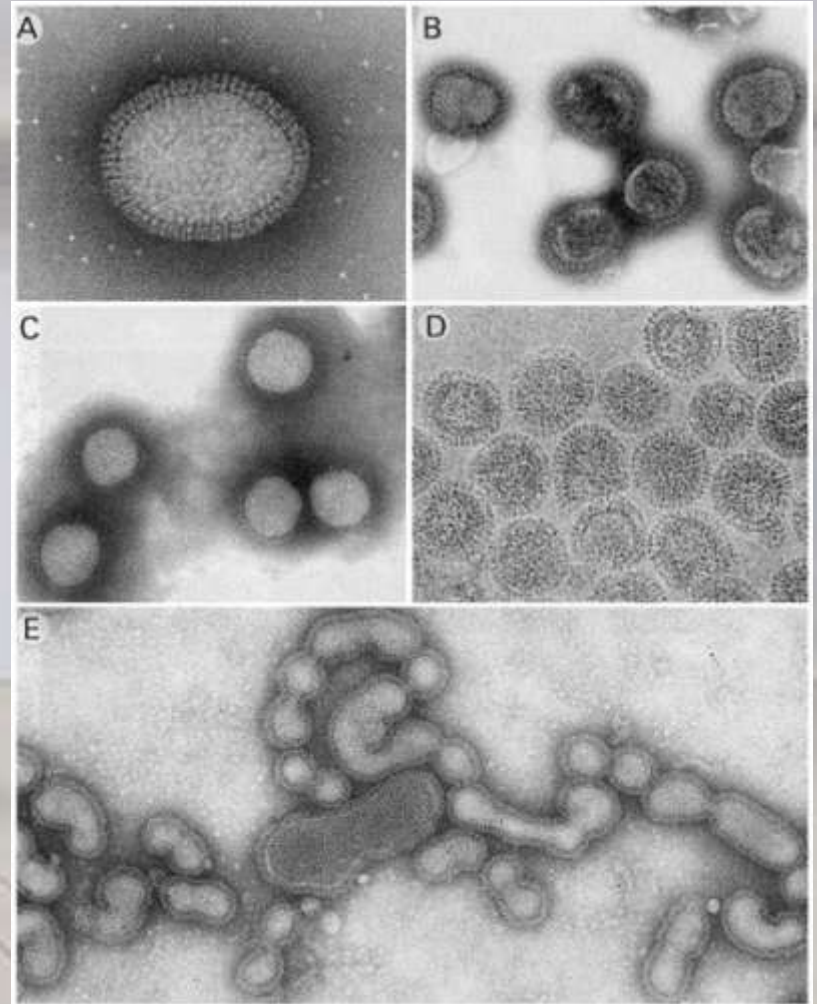
Evolúcia a ekológia

- Selektívny tlak ovplyvňuje evolúciu vírusov chrípkový podobne ako všetkých ostatných vírusov.
- Prírodným rezervoárom vírusov chrípkový A sú vodné vtáky sveta.
- Vírusy chrípkový B sú výlučne viazané na človeka.
- Vírusy chrípkový C boli izolované z ľudí a prasiat.
- Thogoto podobné vírusy boli izolované z kliešťov.
- Neklasifikované vírusy chrípkový boli izolované z atlantických lososov.

Predpokladaná evolúcia pandémií vírusov chrípkový v roku 1957 a 1968

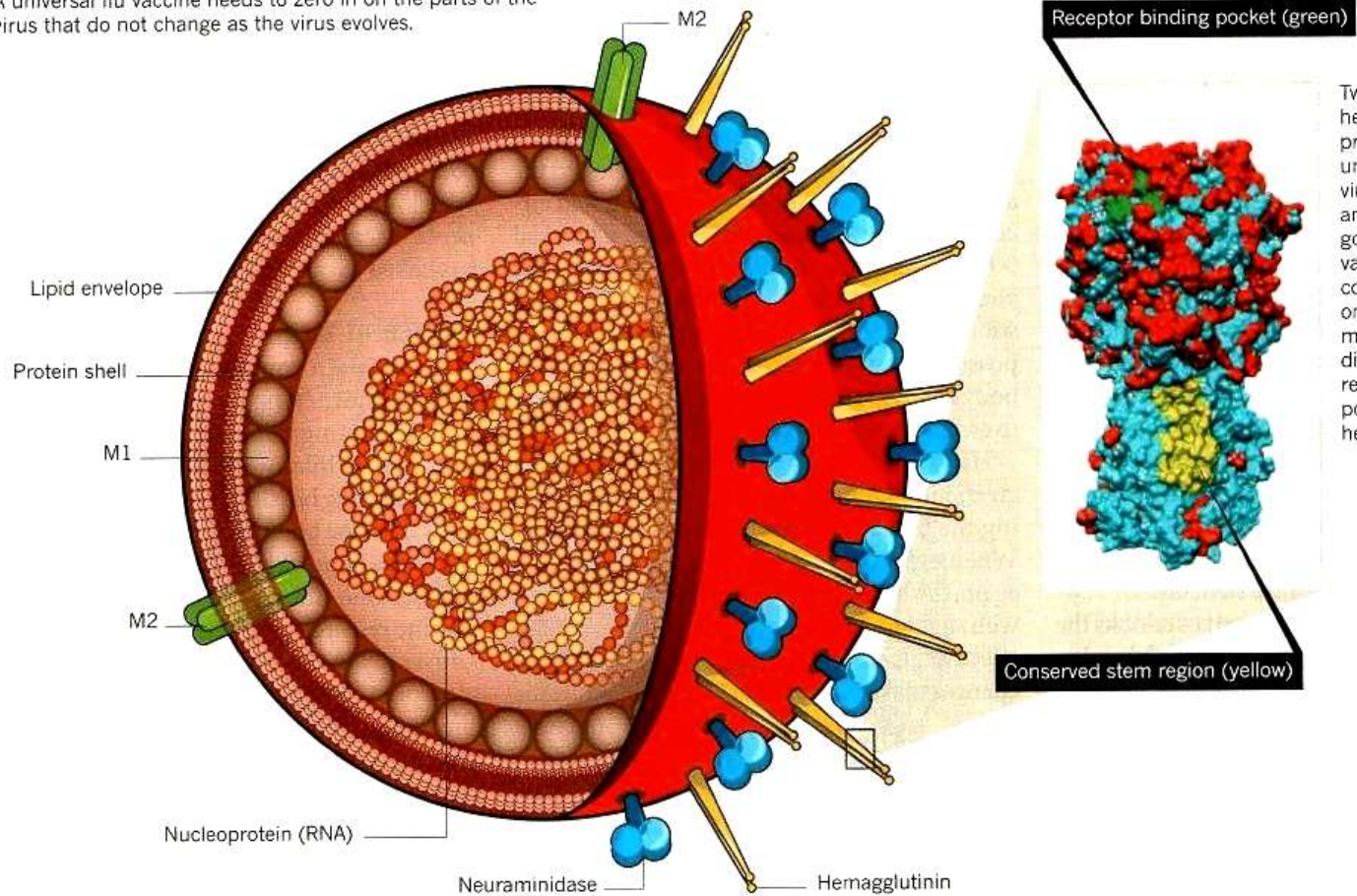


Vírus chrípkový – model,
elektrónová mikroskopia

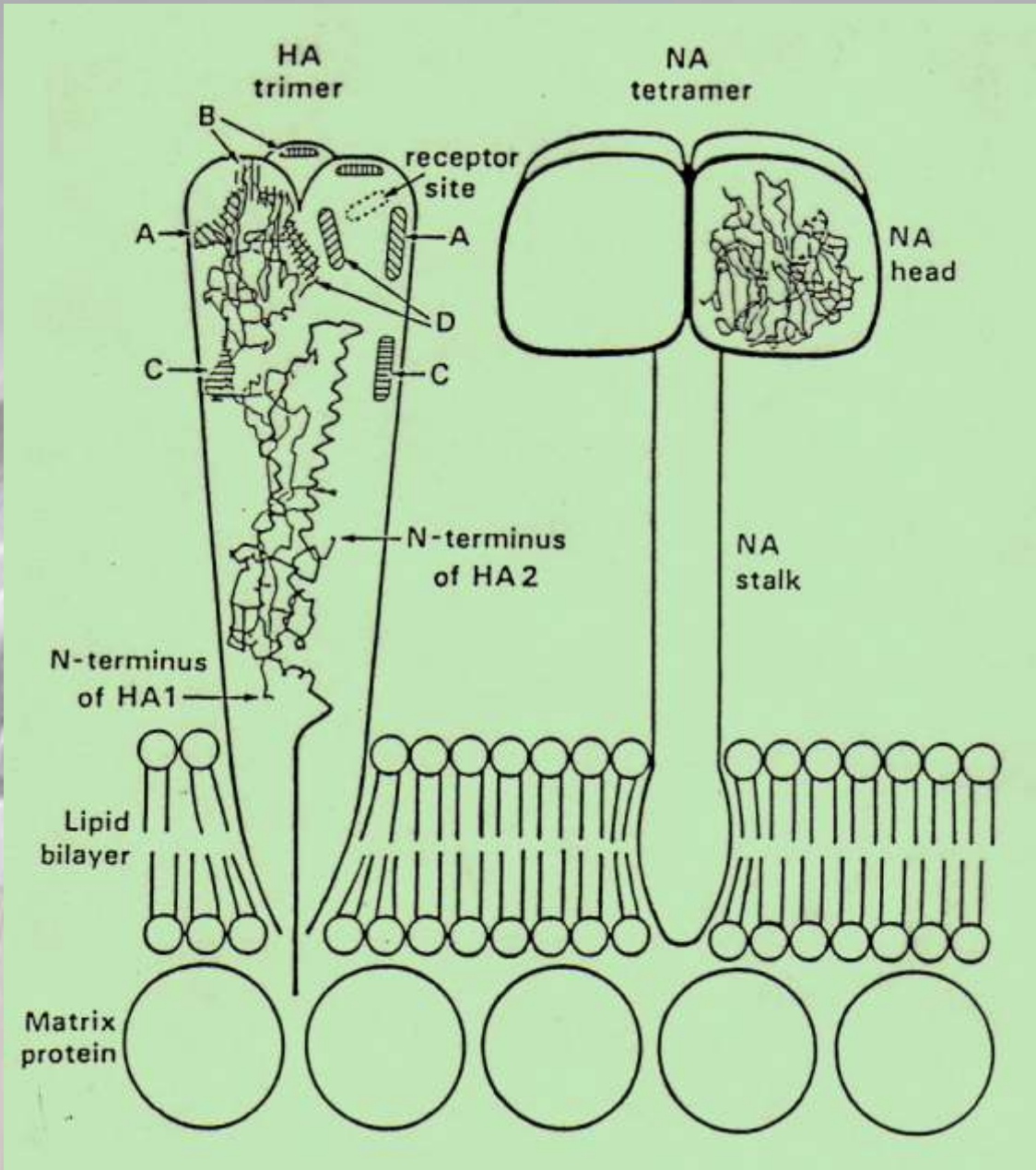


TARGETING A SHAPE-SHIFTING VIRUS

A universal flu vaccine needs to zero in on the parts of the virus that do not change as the virus evolves.



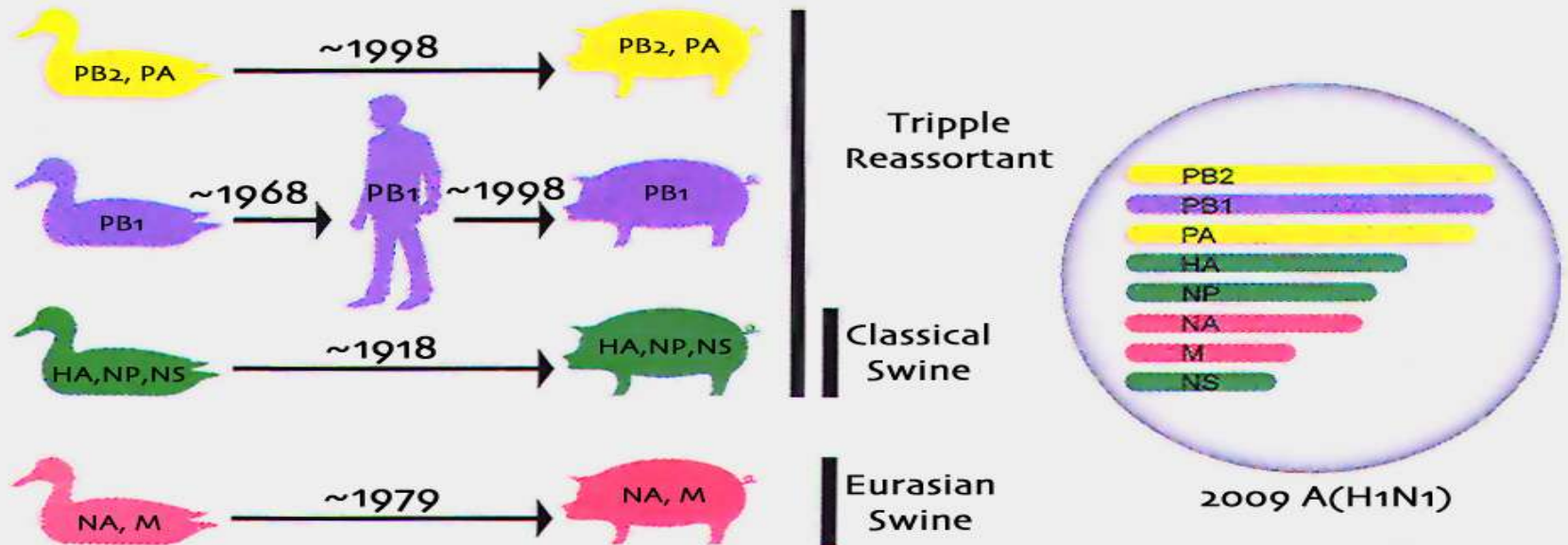
Two parts of the hemagglutinin protein remain unchanged as the virus mutates and are thus good targets for vaccines: a conserved region on the stem and more recently discovered the receptor binding pocket on the head.



- Vírus chrípky Ázia/57 (H2N2) obsahoval 5 génových segmentov vírusu chrípky, ktorý cirkuloval u ľudí a 3 génové segmenty (PB1, HA a NA) z eurázijského vtáčieho vírusu chrípky.
- Predpoklad - reassortment sa uskutočnil u prasiat a z nich bol prenesený na človeka.

- Vírus chrípky Hong Kong/68 (H3N2) obsahoval 6 génových segmentov vírusu Ázia/57, ktorý cirkuloval u ľudí a 2 génové segmenty (PB1 a HA) z eurázijského vírusu chrípky vtákov.
- Predpoklad - reassortment sa uskutočnil u prasiat.

Gene Segments, Hosts, and Years of Introduction



- Vírus prasacej chrípky (2009 A/H1N1) - unikátna kombinácia génových segmentov, ktoré sa nikdy predtým neobjavili u prasacích či ľudských vírusov chrípky.
- Génové segmenty NA a M génov pôvodne zistené u vtáčích vírusov chrípky sa dostali do eurázijskej populácie prasíat. HA, NP a NS génové segmenty patria klasickej prasacej línii. PB2 a PA sú génové segmenty pochádzajúce z prasacieho trojitého reasortmentu. PB1 génový segment pochádza z vtákov a cez človeka sa usídlil u prasíat. (podľa R.J.Garten a spol.)

1918 "Spanish influenza"

1957 "Asian influenza"

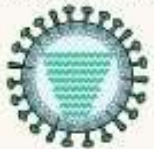
1968 "Hong Kong influenza"

Next pandemic influenza

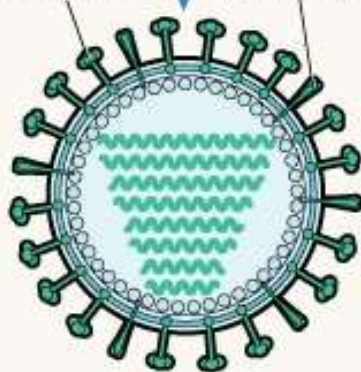
H1N1 influenza virus



Bird-to-human transmission of H1N1 virus

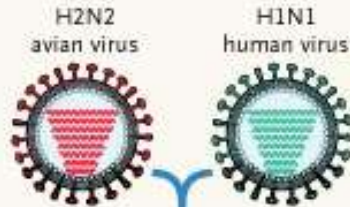


Hemagglutinin Neuraminidase

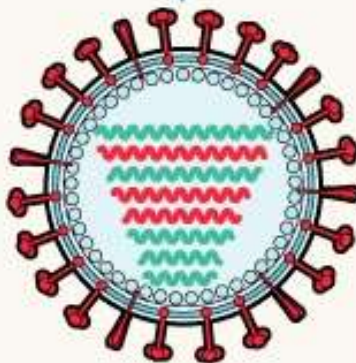


All 8 genetic segments thought to have originated from avian influenza virus

H2N2 influenza virus

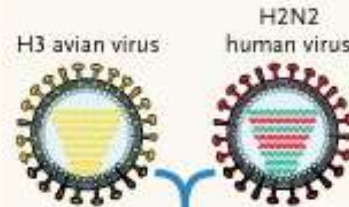


Reassortment

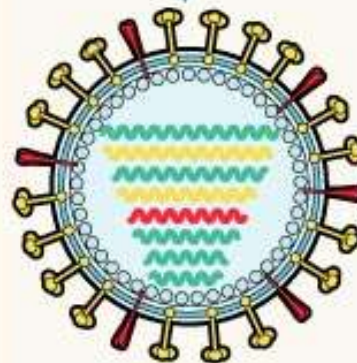


3 new genetic segments from avian influenza virus introduced (HA, NA, PB1); contained 5 RNA segments from 1918

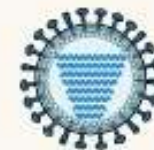
H3N2 influenza virus



Reassortment



2 new genetic segments from avian influenza virus introduced (HA, PB1); contained 5 RNA segments from 1918



Avian virus

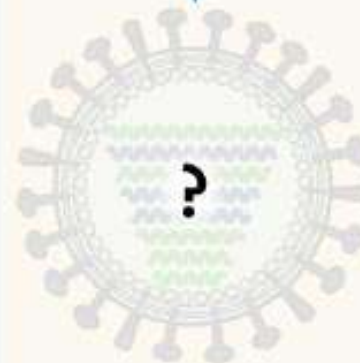
or



Avian virus



H3N2 human virus



All 8 genes new or further derivative of 1918 virus

0.03%

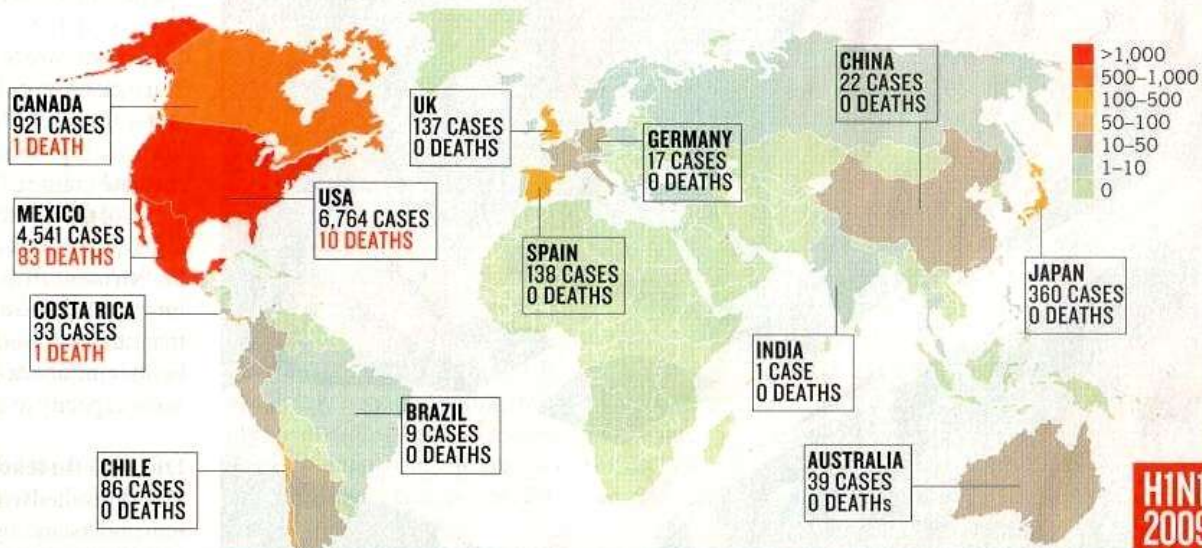
approximate proportion of fatalities for immunocompetent people infected with H1N1.

18,449

Confirmed deaths in 214 countries caused by the H1N1 virus up to August 2010, recorded by the WHO.

H1N1, SNAPSHOT OF A RAPID PANDEMIC

In May 2009, 48 countries reported 13,398 cases of influenza H1N1, the first influenza pandemic in four decades.



71-167 BILLION

The estimated cost (US\$) of seasonal to the US economy each year

250,000+

People world-wide die each year from seasonal influenza infection.

1997: First case of direct transmission from birds to humans.

1999: FDA approves the neuraminidase inhibitor oseltamivir

ASIA

H5N1, first detected in humans in 1997, evolved in Hong Kong chickens, remains largely an avian virus but known to kill people in close contact with birds (see map, left).

2003-2004

Outbreak of the avian influenza H7N7 in Holland, among mainly poultry workers. Panama strain of H3N2 mutates into Fijian strain of H3N2.

MEXICO

First pandemic of influenza in 40 years. Labs in the US confirm the re-emergence of the dreaded H1N1 strain, the virus behind the 1918 pandemic.

2009: cases of Tamiflu resistant H1N1 reported

2010: 10 August, WHO announces end of H1N1 pandemic.

H7N7 1995

H5N1 1997

H9N2 1998

H5N1 H7N7 H7N2 H9N2 H3N2 2003

H7N3 2004 H10N7

H1N1 2009

1985

1990

1995

2000

2005

2010

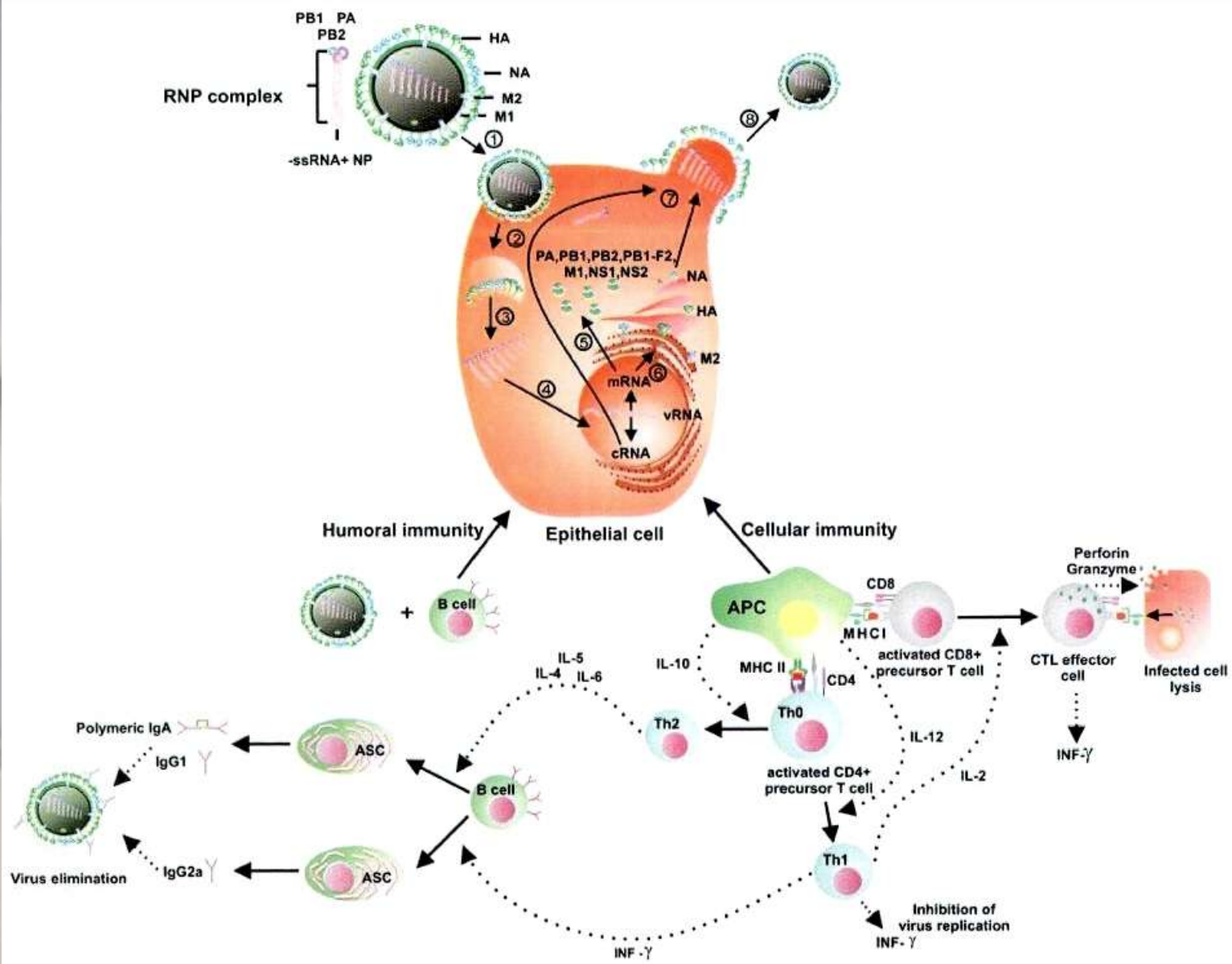


Figure 1 Humoral and cellular immunity induced by influenza virus infection. (1) Influenza virus binds to the receptor on the host cell and

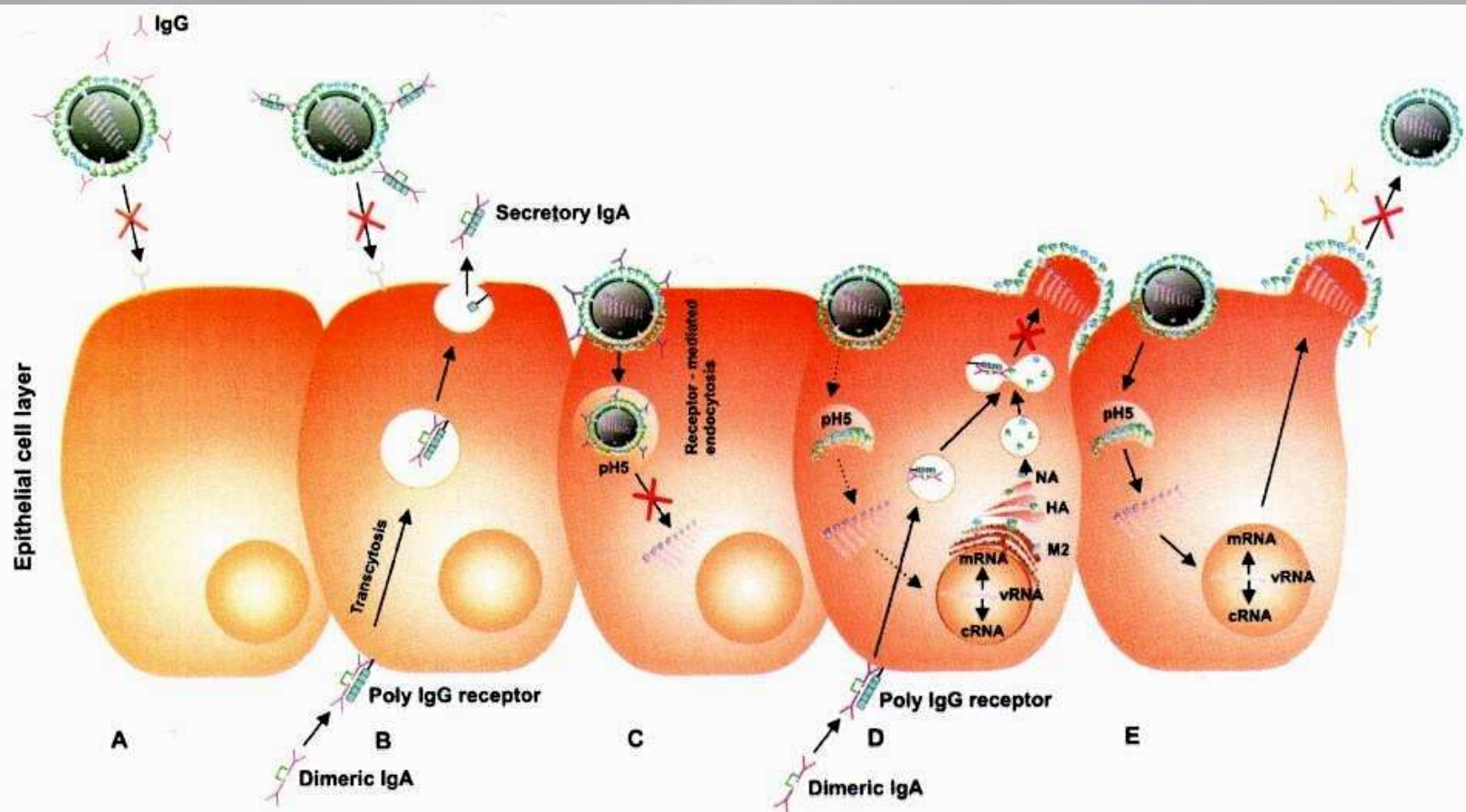
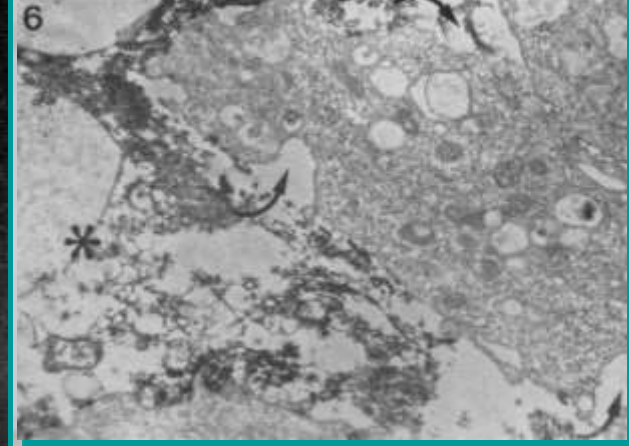
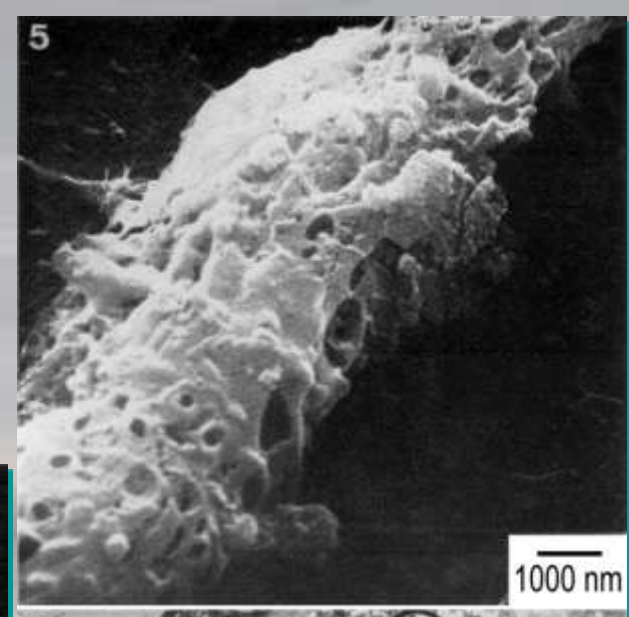
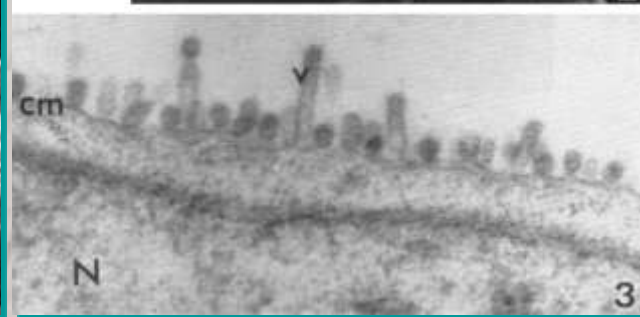
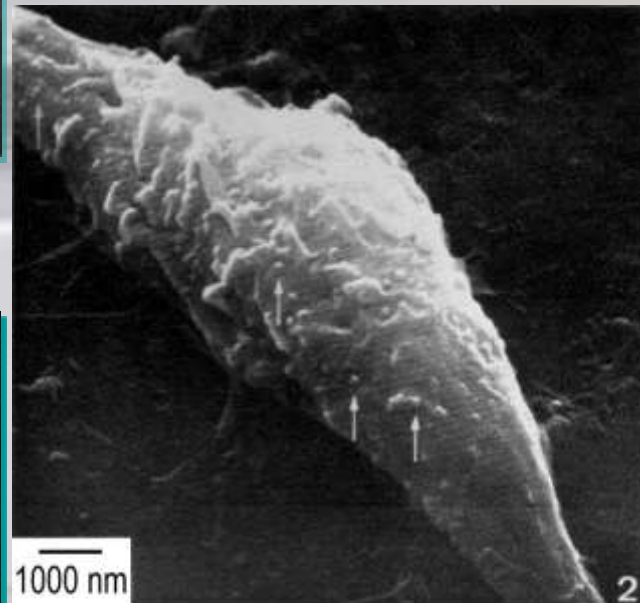
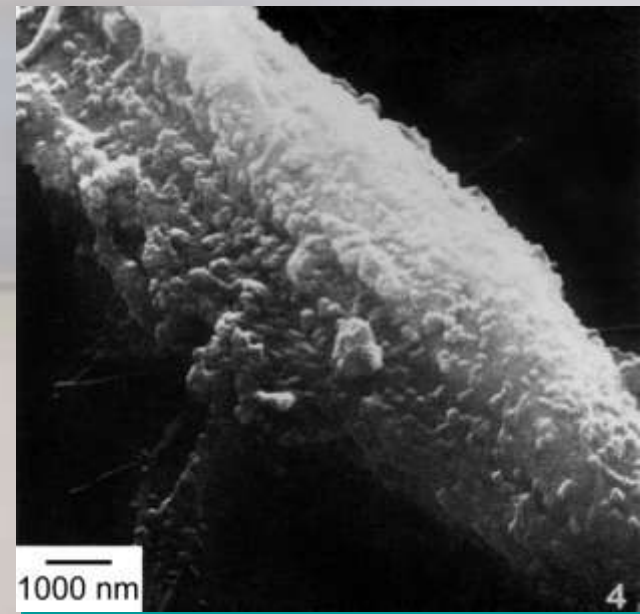
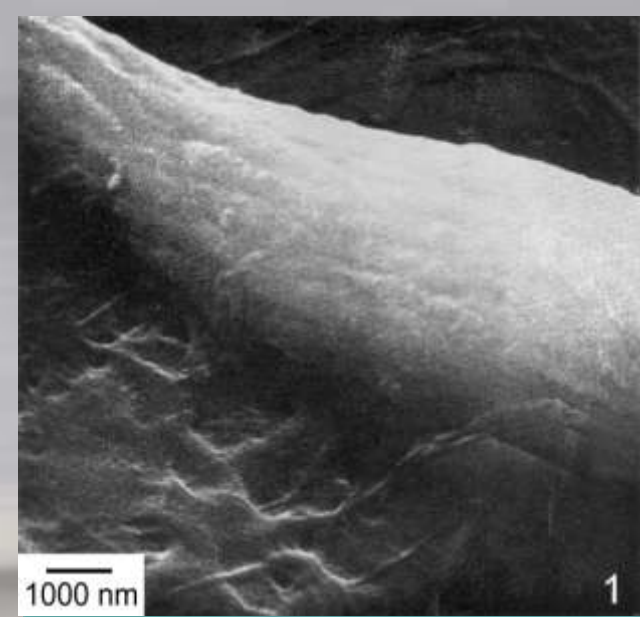
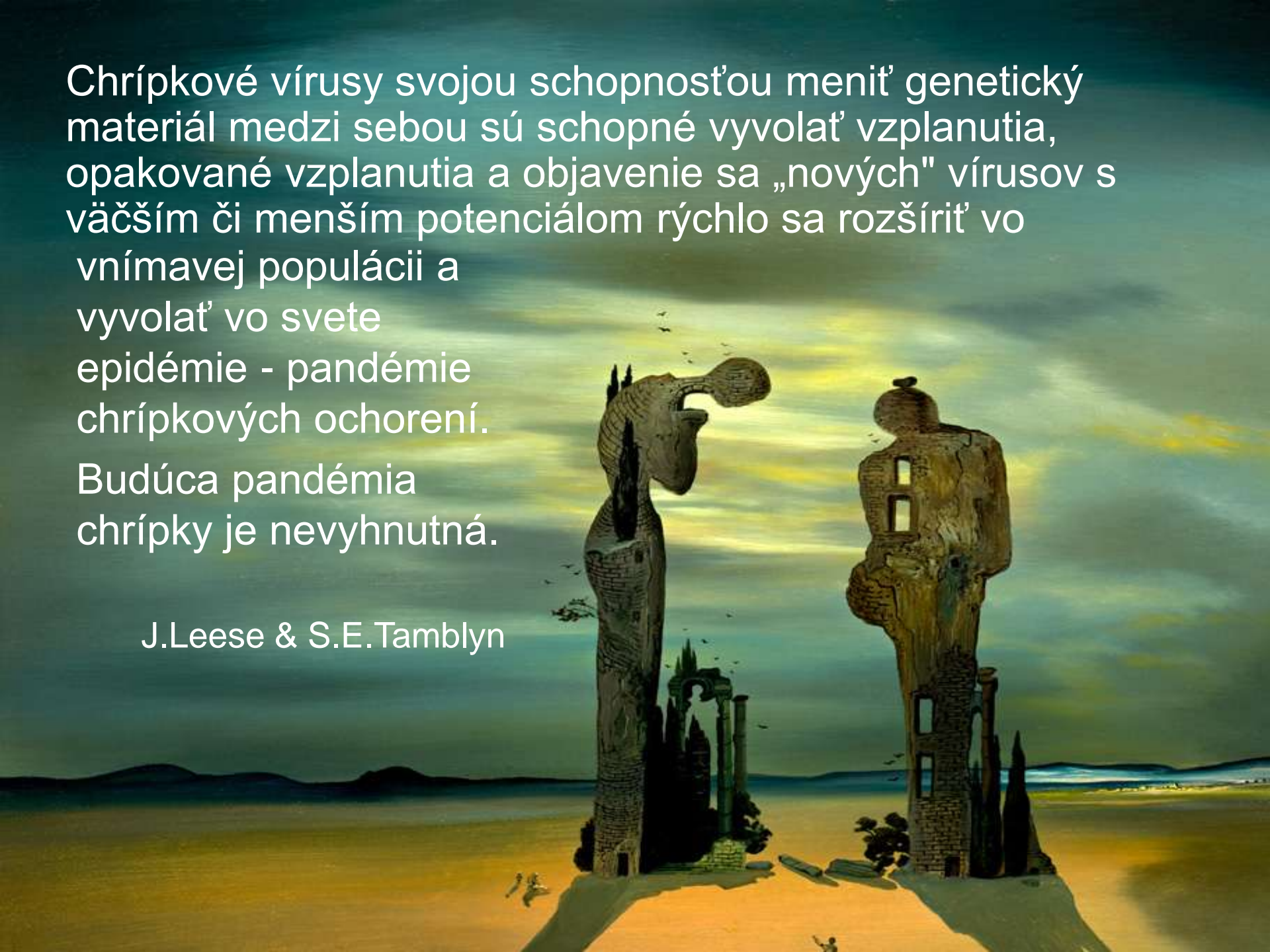


Figure 2 Mechanisms of antibody-mediated neutralization during influenza infection. A. Serum IgG or **B.** mucosal IgA antibodies specific to hemagglutinin prevent influenza infection by blocking attachment to host cell receptors. **C.** After binding, the virus is internalized by receptor mediated endocytosis. The low pH in the endosome triggers conformational changes in hemagglutinin that expose fusion peptide located in HA2 required for membrane fusion. In this step, antibodies bound to HA2 block the fusion of viral and endosomal membranes and prevent release of ribonucleoprotein complex into the cytoplasm of target cell. **D.** Intracellular neutralization of influenza virus through transcytotic pathway of IgA that complex with viral proteins and inhibit assembly of progeny virions. **E.** Antibodies specific to neuraminidase inhibit release of budding viral particles and further spread of influenza infection by inhibition of neuraminidase activity.



Chrípkové vírusy svojou schopnosťou meniť genetický materiál medzi sebou sú schopné vyvolať vzplanutia, opakované vzplanutia a objavenie sa „nových“ vírusov s väčším či menším potenciálom rýchlo sa rozšíriť vo vnímavej populácii a vyvolať vo svete epidémie - pandémie chrípkových ochorení. Budúca pandémia chrípky je nevyhnutná.

J.Leese & S.E.Tamblyn



Prekročí naše súčasné
poznávanie založené na
skutočnosti naše predstavy do
budúcnosti ?

Je to náš sen či
realita ?



Prevenca pred chrípkovou infekciou

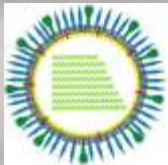
Používané vakcíny:

Trivalentné obsahujúce:

(H1 a H3) a vírus chrípky B

Inaktivované vírusové vakcíny

Celé viriónové vakcíny



Štiepené „splitované“ vakcíny



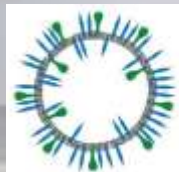
bez lipidových zložiek

Podjednotkové vakcíny



povrchové antigény HA a NA

Virozomálne vakcíny



membrána s HA a NA bez genetického materiálu

Živé atenuované vírusové vakcíny

Používanie: obmedzené

- povolená licencia Rusko a USA
- veková skupina od 5-45 rokov

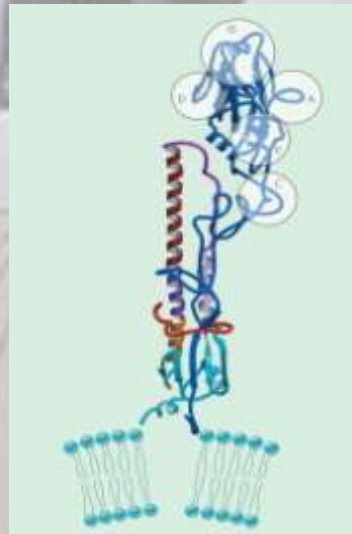
Súčasná stratégia prípravy vakcín:

Indukcia VN protilátok

Cieľ: zabrániť infekcii

Nevýhoda:

- úzka kmeňová špecifita
- slabé induktory CTL



Nové trendy v príprave vakcín:

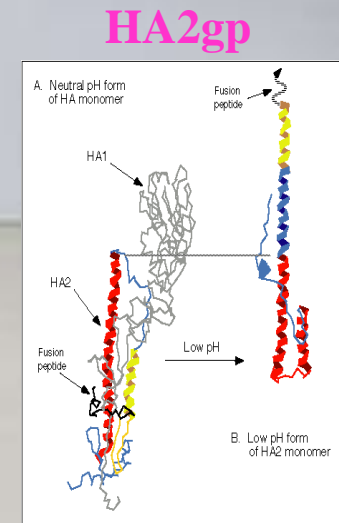
Výber konzervatívnych proteínov/epitopov

Výber vhodného vektora

Cieľ: krížovo-protéktívna imunita

Výhoda:

-stimulácia heterosubtypovej imunity





REVIEW

Open Access

Conserved epitopes of influenza A virus inducing protective immunity and their prospects for universal vaccine development

Zuzana Stanečková*, Eva Varečková

Abstract

Influenza A viruses belong to the best studied viruses, however no effective prevention against influenza infection has been developed. The emerging of still new escape variants of influenza A viruses causing epidemics and periodic worldwide pandemics represents a threat for human population. Therefore, current, hot task of influenza virus research is to look for a way how to get us closer to a universal vaccine. Combination of chosen conserved antigens inducing cross-protective antibody response with epitopes activating also cross-protective cytotoxic T-cells would offer an attractive strategy for improving protection against drift variants of seasonal influenza viruses and reduces the impact of future pandemic strains. Antigenically conserved fusion-active subunit of hemagglutinin (HA2 gp) and ectodomain of matrix protein 2 (eM2) are promising candidates for preparation of broadly protective HA2- or eM2-based vaccine that may aid in pandemic preparedness. Overall protective effect could be achieved by contribution of epitopes recognized by cytotoxic T-lymphocytes (CTL) that have been studied extensively to reach much broader control of influenza infection. In this review we present the state-of-art in this field. We describe known adaptive immune mechanisms mediated by influenza specific B- and T-cells involved in the anti-influenza immune defense together with the contribution of innate immunity. We discuss the mechanisms of neutralization of influenza infection mediated by antibodies, the role of CTL in viral elimination and new approaches to develop epitope based vaccine inducing cross-protective influenza virus-specific immune response.

Objavy, ktoré nám zmenia život

Éric de Riedmatten

Rok 2085

- Podľa úsudku vedcov sa vírus Dyna, príčina bleskového zamorenia planéty, pravdepodobne dostal na Zem s meteoritom. Vírus objavený pri Azoroch dostal názov "Dyna" kvôli svojmu "pozitívnemu a dynamickému" charakteru.
- Obete sa nachádzajú v stave bezhraničného optimizmu a neustále sa smejú.
- O niekoľko mesiacov rozširuje ďalší vírus paniku v Indii. Je nazvaný "Retro-Proctea" a spôsobuje totálne zlyhanie reprodukčného systému.
- O živote ľudstva tak asi rozhodne jednoduchý čierny kameň, ktorý spadol z oblohy.
- Pandémia chrípky už nikoho nebudú zaujímať.

Otázky – prof. Čiampor



Po akej dobe sa vytvoria protilátky proti chrípke po očkovaní ?

- 1) po 2 týždňoch
- 2) na druhý deň
- 3) po mesiaci
- 4) postupne do pol roka



Po akej dobe sa vytvoria protilátky
proti chrípke po očkovaní ?

1) po 2 týždňoch

2) na druhý deň

3) po mesiaci

4) postupne do pol roka



Je možné očkovať proti chrípke tehotné ženy ?

- 1) nie
- 2) áno
- 3) len po treťom mesiaci tehotenstva
- 4) len pri rizikovom tehotenstve

Je možné očkovať proti chrípke tehotné ženy ?

- 1) nie
- 2) **áno**
- 3) len po treťom mesiaci tehotenstva
- 4) len pri rizikovom tehotenstve

Aká je účinnosť očkovania proti chrípke - dlhodobá (niekoľko rokov, doživotne) alebo krátkodobá (jeden rok) ?

- 1) dlhodobá - doživotne,
- 2) dlhodobá - 5 rokov,
- 3) krátkodobá - mesiac,
- 4) krátkodobá - 1 rok

Aká je účinnosť očkovania proti chrípke - dlhodobá (niekoľko rokov, doživotne) alebo krátkodobá (jeden rok) ?

- 1) dlhodobá - doživotne,
- 2) dlhodobá - 5 rokov,
- 3) krátkodobá - mesiac,
- 4) krátkodobá - 1 rok

Prečo sa očkovacia látka proti chrípke aktualizuje každý rok ?

- 1) z finančných dôvodov
- 2) prispôsobuje sa cirkulujúcim kmeňom vírusu v populácii
- 3) nie je to potrebné, chrípka je stabilne rovnaká
- 4) aby mali čo robiť chrípkové centrály v Londýne a USA

Prečo sa očkovacia látka proti chrípke aktualizuje každý rok ?

1) z finančných dôvodov

2) prispôsobuje sa cirkulujúcim kmeňom vírusu v populácii

3) nie je to potrebné, chrípka je stabilne rovnaká

4) aby mali čo robiť chrípkové centrály v Londýne a USA

Ďakujem za pozornosť.

