

Virusi, komarci, vrane i ljudi

Antonio Šiber

15. ožujak 2010. godine

New York, 1999. godine

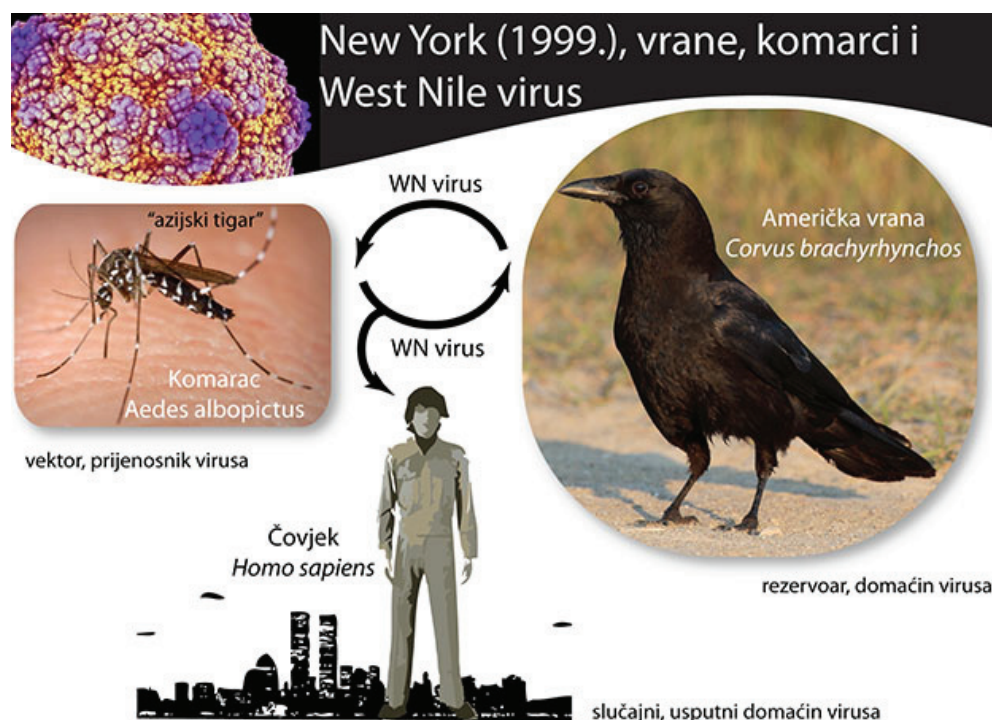
U ljeto 1999. godine mnogi stanovnici New Yorka opazili su povećan broj uginulih vrana. Pored toga, leševe vrana moglo se naći na neuobičajenim mjestima, kao da su vrane uginule naglo, u nedostatku vremena da se povuku na neko područje zaštićeno od ljudskih pogleda. Ubrzo su se za cijelu situaciju zainteresirale i nadležne službe. Obdukcijom leševa vrana utvrđeno je da su mnoge od njih uginule od upale mozga što je sasvim neobičan uzrok smrti vrana. Nešto se očigledno događalo, a stvari su postale ozbiljne kad su se pojavile neobične upale mozga i moždane ovojnice i kod Newyorčana.

Virus Zapadnog Nila

U rujnu 1999. godine otkriveno je da su i ljudska i ptičija oboljenja virusnog porijekla, a da je njihov uzročnik virus posve sličan *virusu Zapadnog Nila* (West Nile virus, WNV) koji do tad u SAD-u nije bio zabilježen. Virus je ime dobio prema području Afrike oko Zapadnog Nila, gdje je 1937. godine prvi put otkriven u Ugandi [1]. U istraživanjima rasprostranjenosti tog virusa u Africi u pedesetim i šezdesetim godinama dvadesetog stoljeća, ispitivana je krv (serum) populacije s obzirom na prisutnost antitijela na virus. Pozitivan ishod testa značio bi da je ispitanik bio u kontaktu s virusom te da je njegov imuni sustav adekvatno reagirao proizvodnjom antitijela. U populaciji Egipćana ispitivanih u istraživanju iz 1950. godine, oko 90 % ishoda testa je bilo pozitivno, što je značilo da je virus prisutan već prilično dugo i da je populacija stekla značajan imunitet na njega [2]. Oko 50 % pozitivnih ishoda testa nađeno je u području Zapadnog Nila u Sudanu. Virus je bio identificiran kao uzročnik velikog broja slučajeva meningoencefalitisa u starijih pacijenata 1957. godine u Izraelu [2].

Odakle je stigao virus?

Kako je WNV virus stigao do SAD-a nije bilo jasno. Spekuliralo se da ga je mogao prenijeti zaraženi pojedinac na putu iz Afrike ili Izraela prema SAD-u [3] ili ptice selice. Spominjali su se čak i komarci koji su mogli prijeći ocean kao neopažena komponenta teretnog ili putničkog prijevoza. Izvor zaraze nije ni danas poznat, ali poznati su mnogi detalji koji povezuju zarazu ptica i ljudi. Ciklus prijenosa prikazan je na slici 1.



Slika 1: Skica prijenosa virusa Zapadnog Nila

Mehanizam prijenosa virusa Zapadnog Nila

Divlje ptice su "rezervoar" virusa. U krvi zaraženih ptica virus je prisutan u znatnim koncentracijama, pogotovo u periodu od oko 5 dana prije uginuća [4]. U tom vremenu, virus se može prenijeti na drugu pticu posredstvom komaraca. A ono što je zanimljivo za ljude je da komarci, osim ptica, mogu zaraziti i ljude. I upravo je tu uzrok simultanoj pojavi zaraze u ptica i u ljudi u New Yorku 1999. godine. U jeziku virologije, komarac se naziva *vektorom* bolesti, divlje ptice su *rezervoar* ili glavni domaćin bolesti, a ljudi (i konji i magarci, ali i drugi sisavci) su *usputni domaćini* bolesti. Ovo *usputni* znači da se bolest prenosi s čovjeka na čovjeka vrlo teško (ili nikako), premda su zabilježeni slučajevi prijenosa putem transfuzije krvi i od 2003. godine, krv donirana u SAD-u testira se i na virus Zapadnog Nila [2]. Čini se da se među pticama virus prenosi mnogo lakše pa se kao mogući putovi prijenosa spominju oralne i fekalne izlučevine te međusobno čišćenje perja [3]. Poznato je i da se ptice mogu zaraziti jedenjem zaraženih glodavaca ili drugih manjih ptica [4].

Specifičnost virusa Zapadnog Nila; vrste ptica i komaraca

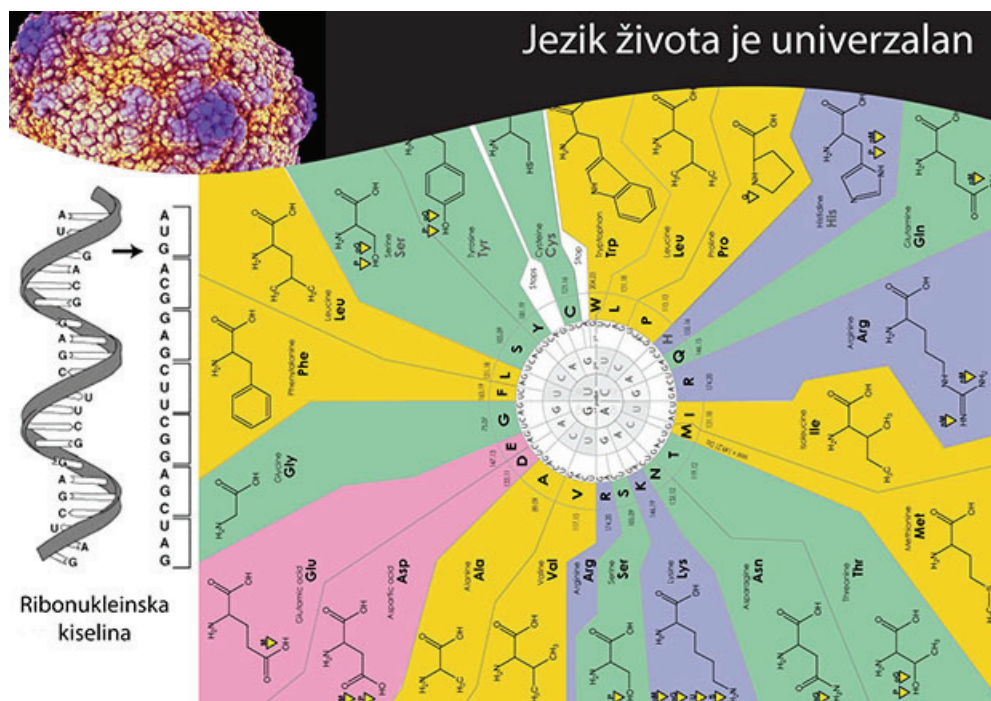
Zanimljivo je da virus uzrokuje bolest kod vrlo velikog broja ptičjih vrsta. Tako je u SAD-u bolest zabilježena kod čak 60 različitih ptičjih vrsta [4]. Čini se da bolest teče različitim tempom u različitim vrstama, a i da je učestalost smrtnih ishoda različita. Smrtnost je pogotovo velika (gotovo 100 % smrtnosti u eksperimentalno izazvanim infekcijama [4]) kod američkih vrana kod kojih je najprije i zapažena.

Što se tiče komaraca kao vektora bolesti, nisu sve vrste komaraca jednako učinkovite u prijenosu bolesti. U američkom slučaju, najznačajniji prijenosnik su bili *Culex pipiens*

komarci [5], dok su npr. *Aedes vexans* komarci vrlo loše prenosili bolest. Za ljude su najznačajniji komarci koji se hrane i krvlju ptica i ljudi, a vrsta *Culex pipiens* je upravo takva. Vrsta komaraca koja je možda najpoznatija kao prijenosnik virusnih bolesti na ljude je *Aedes albopictus* (*Culex albopictus*) ili "azijski tigar" koji je i prikazan na gornjoj slici. Azijski tigar živi u jugoistočnoj Aziji, ali i na području istoka Sjeverne Amerike. Azijski tigar zabilježen je na području cijele Italije ali i u dijelu Hrvatske (Istra, Zagreb, zadarska i splitska okolica) [6]. Prisutnost ove vrste komaraca sigurno je razlog za oprez jer je komarac dokazani vektor za prijenos mnogih virusnih bolesti (groznica Zapadnog Nila, žuta groznica, encefalitis St. Louisa, dengue groznica i chikungunya groznica [6]). Neke od tih bolesti imaju za ljude često fatalne ishode.

Univerzalnost koda i virusne bolesti

Ova kratka priča o virusu Zapadnog Nila zanimljiva je s mnogo stanovišta. Prvo, ona prikazuje dobro dokumentirani slučaj prijenosa virusa s ptica na ljude posredstvom komaraca - ovo je zanimljivo u kontekstu relativno nedavne panike podignute oko ptičje gripe. Drugo, priča ukazuje na povezanost živog svijeta i da je za naše zdravlje često nužno i da ostali živi svijet bude zdrav. Naravno, razlog tome je *kod*, jezik zapisan u RNA i DNA molekulama i njegova univerzalna interpretacija u aminokiseline i proteine (vidi sliku 2) koju virusi tako uspješno koriste da naštetu svemu živome, jer sve živo koristi isti kod; mašinerija za proizvodnju proteina ista je i u pticama i u ljudima i stoga virusi i mogu parazitirati u raznim domaćinima (o elementarnim konceptima važnim za razumijevanje virusa pročitajte u [mom popularnom članku objavljenom u Matematičko-fizičkom listu 2009. godine](#)).



Slika 2: Kod je univerzalan

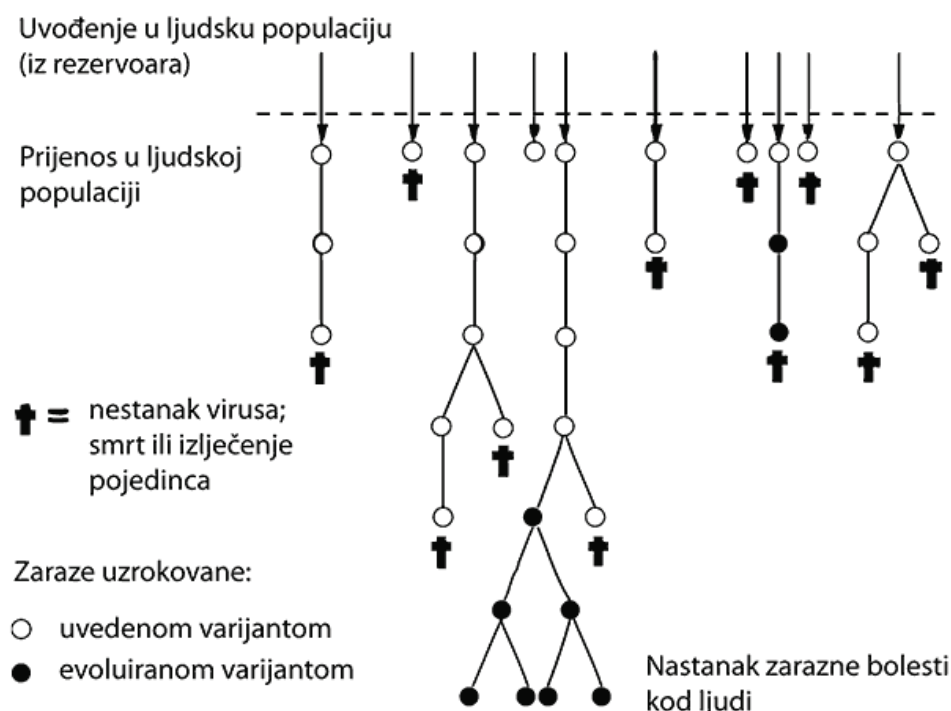
Receptori, tkiva i vrste-domaćini virusa

No, za prijenos bolesti s jednog organizma na drugi, nužno je da virus proдре u stanice novog domaćina. To znači da mora na neki način "prevariti" stanice domaćina da ga "puste unutra". Virusi to rade zahvaljujući proteinima ovojnice (kapside ili komadića stanične membrane dekorirane virusnim proteinima) uz pomoć kojih se vežu na specifična mjesta (receptore) na staničnoj membrani (ovo se u stručnom jeziku zove *attachment*). Nakon vezanja, može doći do fuzije (spajanja) virusne i stanične membrane što znači prolazak virusne genetske informacije (DNA ili RNA molekule) u stanicu. Nakon toga, slijede procesi umnažanja virusa i mogući nastanak bolesti. Upravo proces vezanja virusa na stanične receptore određuje moguće domaćine virusa. Na primjer, HIV virus se veže na posebne receptore koji se nalaze *samo* na T limfocitima, tako da su njegovi "domaćini" još ograničeniji od vrste - oni su posebni tipovi stanica unutar određene vrste. Važno je da različite vrste imaju i, barem malo, različite stanične receptore [7] stoga se virusi s različitim uspjehom vežu za njih i s manjom ili većom vjerojatnošću prodiru u stanice (zanimljivo je i da čak kod vrlo sličnih vrsta kao što su patke i kokoši, mogu postojati znatne razlike u vezanju virusa [7]). Receptori se čak razlikuju i u različitim vrstama tkiva (npr. crijeva ili pluća...) i stoga se znakovi određene bolesti opažaju samo u nekim organima.

Evolucija/mutacija virusa i prijenos s vrste na vrstu

I upravo zato se virus, kad se i prenese s jedne vrste na drugu, vrlo sporo propagira kroz organizam novog domaćina - struktura virusa i njegovi proteini često nisu pogodni za umnažanje u nekoj drugoj vrsti. Zato se ljudi smatraju "slijepom ulicom" (dead end) za širenje nekih virusa, uključujući i virus Zapadnog Nila. Premda se u organizmu pojedinca bolest može razviti, virus se loše prenosi s jednog čovjeka na drugog pa smrću ili izlječenjem zaraženih pojedinaca, prestaje i postojanje virusa u ljudskoj populaciji. No, virusi evoluiraju.

Virusi evoluiraju zbog toga jer u prijepisu njihove informacije dolazi od pogrešaka. Različiti virusi griješe u različitim omjerima, ali za viruse koji sadrže RNA molekulu (virus Zapadnog Nila i virusi gripe su ovog tipa) tipično je da su pogreške (mutacije) velike. Ukoliko virus unutar "slučajnog domaćina" (čovjeka) stigne evoluirati/mutirati tako da mu se proteini izmijene na način da se lako veže za receptore *ljudskih* stanica, onda nastaje problem. Naime, virus u ljudskom organizmu je pod evolucijskim pritiskom da se izmijeni ili odumre, i stoga se pogreške koje vode na bolje vezanje virusa na ljudske receptore pojačavaju, jer takvi virusi imaju više šanse da umnože svoju izmijenjenu genetsku informaciju. Ukoliko virus dovoljno dugo opstane unutar ljudske populacije postoji konačna vjerojatnost da on evoluiraju na način da postane zarazan u toj mjeri da se može prenositi i između ljudi, bez posrednika i vektora (ptica, komaraca, ...). Scenariji nastanka takve nove zaraze kod ljudi prikazani su na slici 3 (prilagođeno prema [8]).



Slika 3: Mogući putevi prijenosa virusa iz rezervoara na ljudsku populaciju (prema [8])

Scenarij epidemije

Ukratko, virus može završiti u organizmu čovjeka jednostavnim izumiranjem što je na slici označeno crnim križevima. Događaj "izumiranja" virusa znači ili smrt zaraženog pojedinca ili, u optimističnijoj varijanti, izlječenje pojedinca tako da on više nije nosilac virusa. Virus koji je prenesen iz rezervoara (ptice, svinje, ...) označen je praznim kružićem. U najoptimističnijoj varijanti, virus neposredno nakon unošenja iz rezervoara u nekog pojedinca u njemu i odumre - ovaj slučaj prikazan je na slici iznad u drugom stupcu s lijeva. No, virusi mogu se s malom vjerojatnošću prenositi s pojedinca na pojedinca. Ovo je označeno npr. u prvom stupcu s lijeva gdje se virus s prvog zaraženog pojedinca prenio na još dvojicu, ali se u cijelom tijeku zaraze nije izmijenio, što znači da je bio slabo zarazan za ljude i jednak varijanti virusa koja se može naći u rezervoaru. No, ako se virus izmijeni tako da prijenos s čovjeka na čovjeka postaje vrlo vjerojatan, onda je moguće da nastane snažna zarazna bolest (epidemija) u ljudskoj populaciji. Najlošiji scenarij prikazan je u petom stupcu s lijeva, gdje je virus u četvrtom zaraženom pojedinca evoluirao (mutirao) u smislu da se lako prenosi s čovjeka na čovjeka (nova, evoluirana varijanta virusa označena je punim kružićem). Peti zaraženi pojedinac postao je izvoriste nove zaraze (nove bolesti) koja se mnogo efikasnije prenosi među ljudima. Zanimljivo je i da je virus mogao evoluirati tako da kod ljudi uzrokuje posve novu bolest nego kod životinja (rezervoara). Ukoliko je došlo do znatne promjene u proteinima omotača virusa, on kod ljudi može napadati posve druga tkiva nego kod životinja i potencijalno izazivati čak i težu bolest nego kod životinja.

Znamo li sve o virusnim bolestima koje nam prijete?

Vjerojatno je da u raznim životinjskim populacijama postoje virusi "kandidati" za prijenos sa životinja na ljude [8]. Ova opcija bila je posebno naglašavana za vrijeme trajanja

epidemija tzv. "svinjske" i "ptičje" gripe. No, mutacija virusa je *nepredvidljivi* događaj. Doduše, vjerojatno je točno da što je virus duže u ljudskoj populaciji da je i veća vjerojatnost da on evoluirao na neželjen način (ovo posebno uključuje procese moguće izmjene genetskog materijala između virusa ljudske i životinjske gripe unutar zaraženog organizma - proces je poznat kao *reassortment*). No, strašiti populaciju s mogućnosti mutacije virusa otprilike je jednako kao i strašiti stanovnike Zagreba novim potresom, jer eto, dugo nije bilo jednog snažnog, a kako vrijeme prolazi, energija se nagomilava na pukotinama i rasjedima ... Meni se čini da su virusne bolesti već dugo s nama i da ćemo ih se još nagledati. Koliko će biti strašne i otkud će doći ne znam, ali znam da nije uputno spekulirati unaprijed.

Literatura:

- [1] [*Are crows the new plague carriers? What's up with the West Nile virus, crows, and New York City?*](#), K. McGowan.
- [2] [*West Nile virus*](#), *Wikipedia* (15. ožujak 2010. godine).
- [3] *West Nile Virus Transmission and Ecology in Birds*, R. G. McLean et al, Annals of New York Academy of Sciences.
- [4] *West Nile Virus: Impact on Crow Populations in the United States*, R. G. McLean, Wildlife Damage Management, Internet Center for USDA National Wildlife Research Center - Staff Publications (2004).
- [5] *Potential for New York mosquitoes to transmit West Nile virus*, M. J. Turell, M. O'Guinn, and J. Oliver, Am. J. Trop. Med. Hyg., **62**, 413 (2000).
- [6] [*Mission report, chikungunya in Italy*](#), Joint ECDC/WHO visit for a European risk assessment 17.09 – 21.09 2007.
- [7] *Differences between influenza virus receptors on target cells of duck and chicken*, A. Gambaryan, R. Webster, and M. Matrosovich, Arch Virol, **147**, 1197 (2002).
- [8] *Cross-Species Virus Transmission and the Emergence of New Epidemic Diseases*, C. R. Parrish, E. C. Holmes, D. M. Morens, E.-C. Park, D. S. Burke, C. H. Calisher, C. A. Laughlin, L. J. Saif, and Peter Daszak, Microbiology and molecular biology reviews, **72**, 457 (2008).