



## Wirus grypy – czy mógłby zostać coach'em sukcesu?

**Patrycja Piotrowska**  
**Koło Naukowe Biologii Molekularnej**  
**Uniwersytet Warszawski**

### Wstęp

W rodzinie *Orthomyxoviridae* wyróżniamy cztery gatunki: *Influenza A virus*, *Influenza B virus*, *Influenza C virus* oraz *Influenza D virus*. Mowa oczywiście o wirusach grypy, z których ludzkości najbardziej dał w kość wirus grypy typu A. Spowodował w ciągu ostatnich 100 lat 4 pandemie – w latach 1918, 1957, 1968 i 2009. Pandemia z 1918, zwana pandemią hiszpanki, pochłonęła ponad 40 milionów istnień ludzkich. Ponadto, wspólnie z wirusem grypy typu B, wywołuje on coroczne epidemie, których przykrym efektem jest 1 miliard zakażeń, 3–5 milionów przypadków ciężkiego przebiegu choroby i 300–500 tysięcy śmierci. Ponieważ epidemie wybuchają regularnie, niegdyś sądzono, że grypa jest skutkiem wpływu ruchu ciał niebieskich na organizm ludzki (stąd nazwa „influenza”). Które z cech tego wirusa odpowiadają za jego niewątpliwą, choć niezbyt pozytywną w skutkach, sukces w powszechności występowania? Dlaczego wirus grypy typu A mutuje tak szybko, że nowe szczepionki przeciw niemu muszą powstawać każdego roku, a jednak ich skuteczność nie jest tak dobra, jak byśmy oczekiwali? Czy możemy zrobić coś, by w przyszłości efektywniej bronić się przed epidemiami grypy?

### Tak różni, a tak podobni

Uwaga człowieka skupia się przede wszystkim na wirusie grypy typu A, ponieważ z naszego punktu widzenia jest on najbardziej niebezpieczny, toteż będzie się na nim skupiał także ten artykuł. Wirus grypy typu A wywołuje infekcje u ludzi, drobiu, świń, koni oraz u ptaków dzikich. Wirus grypy typu B pod wieloma względami przypomina swego poprzednika, jednak mutuje wolniej i atakuje właściwie tylko ludzi. Wirus grypy typu C jest kojarzony z infekcjami łagodnymi lub asymptomatycznymi; u dzieci

zdarzają się jednak przypadki wymagające hospitalizacji. Wirus grypy typu D został wyizolowany dopiero niedawno, bo w 2011 roku, a jego głównym rezerwuarem jest bydło. Badania sugerują jednak, że może infekować także ludzi, więc choć na razie wydaje się raczej niegroźny dla zdrowia publicznego, powinien być monitorowany.

### **Wygląd i budowa**

Wszystkie wirusy grypy posiadają materiał genetyczny w formie kilku segmentów jednoniciowego RNA – 8 segmentów w przypadku wirusów typu A i B, a 7 u wirusów typu C i D. Są także zaopatrzone w otoczkę lipidową pochodzącą z błony komórkowej komórki gospodarza.

3 największe segmenty RNA kodują 3 podjednostki polimerazy RNA zależnej od RNA (odpowiadającej za syntezę i replikację wirusowego RNA), 2 następne są natomiast odpowiedzialne za kodowanie dwóch białek występujących na otoczce wirusa – hemaglutyniny i neuraminidazy. Dzięki pierwszemu z nich wirus może wejść do komórki gospodarza, drugie pełni funkcję przy uwalnianiu nowo zsyntetyzowanych wirionów z zainfekowanej komórki. Są to także białka rozpoznawane przez nasze przeciwciała, a zatem używane do produkcji szczepionek przeciwko grypie. Kolejne segmenty kodują białka: wirusową nukleoproteinę (NP), białko macierzy (M1), białko błonowe (M2), białko eksportujące (NEP) oraz białko NS1. [Dane dla wirusa grypy typu A].

### **Cykl wirusa grypy typu A**

Wirus grypy typu A atakuje komórki nabłonkowe w układzie oddechowym (u ssaków) i pokarmowym (u ptaków). Na początku całego procesu wirusowa hemaglutynina wiąże się z kwasami sialowymi wchodzącymi w skład glikoprotein obecnych na powierzchni komórki. Po związaniu komórka wchłania wirusa drogą endocytozy. Cząstki wirusa, przy udziale pęcherzyków endocytarnych, a później endosomów, są następnie transportowane w kierunku jądra komórkowego. Zmiana pH endosomu na kwaśne powoduje zmiany konformacyjne hemaglutyniny, a to indukuje zlanie się błony otoczki wirusowej z błoną endosomu. Po fuzji błon następuje uwolnienie wirusowego materiału genetycznego do cytoplazmy, a następnie jądra komórkowego.

W jądrze komórkowym zachodzi replikacja oraz transkrypcja materiału genetycznego wirusa. Żeby bowiem na podstawie wirusowego RNA mogły być syntetyzowane

białka, musi ono zostać przepisane na RNA komplementarne. Takie komplementarne RNA wędruje z jądra do cytoplazmy, a tam już zajmują się nim w odpowiedni sposób rybosomy. Część wytworzonych w ten sposób białek wraca do jądra komórkowego, biorąc tam udział w replikacji RNA (białka tworzące polimerazę oraz nukleoproteina), a druga część, czyli hemaglutynina, neuraminidaza oraz białko błonowe, wbudowuje się w błonę komórkową gospodarza.

Cykl zamyka uwolnienie z komórki nowo zbudowanych wirionów. Istotna jest wtedy aktywność neuraminidazy, która zapobiega wiązaniu się hemaglutyniny do kwasów sjałowych, na tym etapie niepożądanemu.

### **Zmienność genetyczna kluczem do sukcesu**

Wirusy grypy typu A mutują szybko. Bardzo szybko. Błędy, jakie popełnia ich polimeraza podczas replikacji RNA, nie są korygowane, zatem kumulują się w ich materiale genetycznym w stosunkowo krótkim czasie. Mutacje zachodzące w genach kodujących hemaglutyninę i neuraminidazę mogą tak je zmienić, że nasze przeciwciała, wytworzone podczas poprzedniej infekcji grypą lub po podaniu szczepionki, nie będą się już z nimi wiązać. Proces ten nazywa się antigenic drift. Nasza wcześniej wytworzona odporność okaże się niewiele użyteczna podczas zarażenia się zmutowanymi wirusami grypy, powstającymi na nowo każdego roku.

Znacznie bardziej drastycznym procesem jest antigenic shift. Zachodzi on wtedy, gdy dwa różne szczepy tego samego wirusa grypy zakażą jedną komórkę w tym samym czasie. Ponieważ materiał genetyczny wirusa grypy jest podzielony na segmenty, mogą one zostać w łatwy sposób „przemieszane” i do wirusów potomnych trafi część materiału genetycznego z jednego i część z drugiego szczepu. Powstałe w ten sposób wirusy mają zupełnie zmieniony genom w stosunku do swoich poprzedników, a zatem nasz system odpornościowy najprawdopodobniej będzie na ich atak całkowicie nieprzygotowany. W taki właśnie sposób rodzi się pandemia grypy.

### **Walka z grypą – syzyfowa praca?**

Ponieważ wirus grypy mutuje tak szybko, za tempem jego zmian muszą nadążyć szczepionki. Nowe szczepionki na grypę powstają każdego roku i w zamierzeniu mają uodparniać na najpowszechniejszy w danym roku szczep wirusa. Wydaje się to być pracą bez końca, zatem nic dziwnego, że celem badań jest stworzenie takiej

szczepionki, która dawałaby odporność znacznie dłuższą (najlepiej na całe życie) oraz na wszystkie szczepy wirusa grypy.

Oprócz szczepionek posiadamy także leki przeciwwirusowe działające jako inhibitory wirusowego kanału jonowego lub neuraminidazy. Trzeba jednak mieć na uwadze, że na nie wirusy także mogą się uoparniać.

Ważna w zapobieganiu grypie jest też zwykła, prosta profilaktyka – mycie rąk, zasłanianie ust i nosa, odpoczynek w domu po wystąpieniu objawów. Możemy mieć nadzieję, że w przyszłości nauka doprowadzi do stworzenia bardziej efektywnych szczepionek i leków, przez co infekcje wirusami grypy przestaną być tak dotkliwe.

**Bibliografia:**

Krammer F, Smith GJD, Fouchier RAM, i in. Influenza. 2018. *Nat Rev Dis Primers* **4**: 3.

Luo M. Influenza virus entry. 2012. *Adv Exp Med Biol.* **726**: 201-221.

Su S, Fu X, Li G, i in. Novel Influenza D virus: Epidemiology, pathology, evolution and biological characteristics. 2017. *Virulence* **8(8)**: 1580-1591.