

Czy jest możliwe zakażenie zwierząt domowych wirusem Zika?

Zdzisław Gliński, Krzysztof Kostro

z Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Lublinie

Ciągle pojawiają się informacje o nowych patogenach człowieka, najczęściej wirusach, atakujących oprócz człowieka zwierzęta, które budzą oprócz zainteresowania naukowców i lekarzy też

panikę wśród ludzi. Taka sytuacja zaistniała w przypadku dengi (1), grypy świńskiej i grypy spowodowanej przez reasortant wirusa grypy ptasiej o wzorze antygenowym A(H7N9; 2), gorączki Zachodniego

Nilu, ciężkiej niewydolność oddechowej (SARS), koronowirusa bliskowschodniego zespołu niewydolności oddechowej (MERS-CoV; 3). Nagromadzono przekonujące dowody na wystąpienie przeskoaku międzygatunkowego wirusów pomiędzy zwierzęciem a człowiekiem, a ponadto w przypadku niektórych z tych wirusów na możliwość szerzenia się zakażenia w populacji ludzkiej na drodze zakażenia człowiek → człowiek.

Ostatnio zwrócono szczególną uwagę na wirus Zika, zwłaszcza na możliwość negatywnego wpływu tego wirusa na dziecko ciężarnej kobiety zakażonej tym wirusem.

Coraz więcej obserwacji wskazuje na związek pomiędzy zakażeniem ciężarnej matki wirusem Zika a małogłowieciem (*microcephalia*) u dzieci, możliwość transferu wirusa nie tylko przez komary, ale też przez kontakty płciowe i transfuzje krwi.

Problem patogenności wirusa Zika dla zwierząt towarzyszących człowiekowi i zwierząt gospodarskich jest ciągle otwarty i nie ma podstaw do wykluczenia takiej możliwości. Wiadomo, że wirus wykazał się zdolnością przekroczenia bariery międzygatunkowej małpa → człowiek (4), zakaża ludzi i drobne gryzonie, replikuje się w hodowli komórkowej człowieka i zwierząt oraz jest możliwe zakażenie doświadczalnych zwierząt laboratoryjnych (5). Przeciwciała neutralizujące wirus stwierdzono u 2,5% gryzoni w Pakistanie (6).

Epidemiologia

Wirus Zika pojawił się w Ugandzie najprawdopodobniej pomiędzy 1892 r. a 1943 r. u różnych gatunków małp. Nie wykazywał on szczególnej preferencji do określonych gatunków małp i komarów jako wektorów (7). Wirus Zika wykryto w 1947 r. u chorych małp *Macaccus rhesus* i komarów *A. africanus* w lesie Zika (okolice jeziora Wiktorii) w Ugandzie. Replikacja wirusa odbywała się w cyklach komar → małpa → komar, a jedynie bardzo rzadko zakażali się ludzie w cyklu komar → człowiek → komar (8). W 1951 r. stwierdzono pierwsze zachorowania u ludzi w Ugandzie i Tanzanii (9). Do 2015 r. wystąpiły zachorowania w innych krajach Afryki, południowej Azji i na wyspach Pacyfiku. W maju 2015 r. pierwsze zachorowania zanotowano w Brazylii, chorowało około 1,5 mln osób. Istnieje kilka możliwych dróg zawleczenia wirusa do Brazylii. Wirus przedostał się wraz z zakażonymi turystami w 2014 r. w trakcie piłkarskiego mundialu bądź za pośrednictwem uczestników Światowego Dnia Młodzieży w 2013 r., który miał miejsce w Rio de Janeiro. Istnieją też sugestie, że rozprzestrzenił się za pośrednictwem żeglarzy, którzy rywalizowali na wodach Azji Południowej, a potem u wybrzeży Brazylii. Choroba rozprzestrzeniła się na obydwie Ameryki (10). Większość chorych nie uświadamiała sobie nawet, że przechodzi infekcję, ponieważ objawy przypominały przeziębienie, a jedynym objawem dodatkowym była wysypka. Choroba gwałtownie rozprzestrzeniła się i obecnie zakażenie notuje się w 19 krajach Ameryki Południowej i Środkowej. Wolna od wirusa jest Kanada ze względu na warunki klimatyczne, które uniemożliwiają życie gatunkom komarów będących wektorem wirusa Zika, i Chile

odgrozione pustynią Atakama i pasmem Andów od krajów, w których występuje wirus. Według WHO w Europie istnieje duże prawdopodobieństwo epidemii wywołanej przez wirus Zika ze względu na występowanie w wielu krajach gatunków komarów (*Aedes* spp.) wektorów wirusa, możliwość szerzenia się zakażenia pomiędzy ludźmi bez udziału komarów, brak odporności ludzi na dziewiczych terenach na zakażenie oraz brak szczepionki (11, 12). Przypadki zakażenia wirusem Zika zidentyfikowano w Hiszpanii, Niemczech, we Francji i w Austrii u ludzi, którzy uprzednio przebywali na terenach występowania choroby (Ameryka Środkowa, Karaiby; 13, 14).

Rozpoznanie choroby oparto o objawy i badania w teście RT-PCR i obecności przeciwciał. W przypadku 3 Francuzów, mieszkańców Montpellier, którzy zakażili się najprawdopodobniej w Ameryce Południowej lub na Karaibach, zwrócono uwagę na ewentualną możliwość zakażenia od nich innych osób za pośrednictwem komarów, ponieważ w południowej Francji żyją *A. aegypti* i *A. albopictus*, wektory wirusa Zika. Istnieje też możliwość szerzenia się choroby drogą kontaktów seksualnych, prawdopodobnie również przez inne wydzieliny. W Polsce nie stwierdzono zakażenia tym wirusem, chociaż istnieją nieoficjalne informacje o zakażeniu kilkunastu osób. Ostatnio doniesiono o zakażeniach wirusem Zika w Rosji.

Właściwości i transfer wirusa

Wirus Zika (*Flaviviridae*), grupa IV Baltimore, kompleks serologiczny Spondweni, ma kształt wirionu zbliżony do dwudziestościanu, jednoniciowy linearny RNA (10,79 Kb) o dodatniej polaryzacji (+)ssRNA posiada nukleokapsyd o średnicy 25–30 nm wyposażony w wypustki (5–10 nm). Genom wirusa koduje 7 białek niestrukturalnych i 3 białka strukturalne: białko kapsydu (C), prekursorowe białko błony (prM), otoczkę glikoproteinową wirionu (E; 15) Otoczką wirusa E (o około 53 kDa) o właściwościach hemaglutyniny odpowiada za przyłączenie wirusa do swoistego receptora komórki jego działania docelowego i indukuje w zakażonym organizmie syntezę przeciwciał neutralizujących wirus oraz ma działanie ochronne (16). Wirus inaktywuje roztwór nadmanganianu potasu, eter, temperatura powyżej 60°C (4).

Rozróżnia się trzy rody wirusa Zika: afrykański i dwa azjatyckie (17). Badania filogenetyczne wykazały duże podobieństwo szczepów amerykańskich do szczepów, które były przyczyną epidemii na Polinezji w 2013 r., a które należą do rodu azjatyckiego (18). Wirus replikuje

Can domestic animals get infected with Zika virus?

Gliński Z., Kostro K., Faculty of Veterinary Medicine, University of Life Sciences in Lublin

This article aims at the analysis of possible risk associated with the transmission of newly appeared viral disease from humans to the domestic animals. Zika virus is an emerging mosquito-borne virus that was first identified in Uganda in 1947 in rhesus monkey with only occasional transmission to humans. Since then, Zika virus has broadened its host range. After 2007 virus was found to spread in a mosquito-human-mosquito cycle and also in a human-human cycle. The Zika virus is transmitted by *Aedes albopictus* and *A. aegypti*. Common symptoms of Zika virus infection include mild headache, fever, rash, conjunctivitis, malaise and joint pain. These symptoms usually last for 2–7 days but the major health risk is for pregnant women. There is a possible link between Zika fever and microcephaly in newborn babies due to the mother-to-child transmission and intrauterine infection of developing fetus. Every European country in which *Aedes* mosquitos are present can be at risk for the spread of Zika virus. The more relevant question is whether domestic animals and pets can also develop a clinical disease after Zika virus exposure.

Keywords: Zika virus, Zika fever, microcephaly, transmission, *Aedes* mosquitos.

się w hodowli HeLa, pierwotnej hodowli komórek zarodków kaczki i zarodków kurzych, hodowli komórek nerki małpy *Rhesus*, tworząc lysinki. Wirus replikuje się w komórkach glejowych i piramidalnych rogów Amona mózgu u 5-tygodniowych myszy zakażonych domózgowo, powodując ich destrukcję (5). Ssące myszy zakażone domózgowo ulegają porażeniu i padają, a miano wirusa w mózgu wynosi $>10^8$ /ml. Charakterystyczną cechą jest obecność ciałek wrętowych typu A Cowdry w mózgu. Króliki i świnki morskie zakażone dootrzewnowo chorują, ale nie padają. Replikacja wirusa w hodowli fibroblastów człowieka indukuje produkcję interferonów (19).

Wirus Zika na człowieka przenoszą komary podczas ssania krwi, zwłaszcza komar tygrysi (*A. albopictus*), który jest ponadto wektorem wirusa denga i wirusa chikungunya oraz *A. aegypti*. Wirus Zika izoluje się też od innych gatunków *Aedes*, np. *A. africanus*, *A. apicoargenteus*, *A. furcifer*, *A. hensilli*, *A. luteocephalus*, *A. vittatus*, *A. coustani* (8), a także od *Mansonia uniformis*, *Culex perfuscus*. Przypuszcza się, że *C. perfuscus* nie jest jednak wektorem wirusa. *A. albopictus* i *A. aegypti* składają jajeczka na powierzchni wody

i ich larwy rozwijają się w środowisku wodnym. *A. albopictus* atakuje człowieka wczesnym rankiem lub późnym popołudniem i wtedy jest najbardziej agresywny, ale też i w nocy, na wolnym powietrzu lub w pomieszczeniach. Oprócz człowieka atakuje zwierzęta gospodarskie oraz dzikie ssaki, płazy, gady i ptaki. *A. albopictus* jest wyjątkowo agresywny i pomimo że jego naturalnym środowiskiem są południowe rejon Azji, to coraz częściej występuje także w Europie. Pierwszy raz pojawił się na południu Europy w 1975 r. i systematycznie przemieszczał się na północ i zachód kontynentu. W 2008 r. odnotowano jego występowanie w 28 krajach, poza jego naturalnym zasięgiem. W Europie stabilne populacje tego komara występują w Albanii, we Włoszech, Francji, w Grecji, Hiszpanii, Szwajcarii, Holandii, Słowenii, Bośni i Hercegowinie, Niemczech. W Europie oprócz *A. albopictus* występują: *A. aegypti*, *A. japonicus*, *A. atropalpus* i *A. koreicus* (20). *A. aegypti* jest obecny na wszystkich kontynentach, a w Europie na Maderze, Holandii oraz wybrzeżu Morza Czarnego (21). Możliwość transmisji wirusa Zika w Europie zimą jest mało prawdopodobna, natomiast wzrasta na wiosnę i latem, szczególnie w ciepłym klimacie (22).

Wirus przenoszą nie tylko komary, chociaż odgrywają dominującą rolę jako wektory, ale możliwy jest też transfer wirusa przez łożysko oraz za pośrednictwem mleka zakażonej matki (23). W 2015 r. wykryto wirus Zika w płynie owodniowym dwóch płodów, co świadczy o jego przejściu przez łożysko i możliwości zakażenia płodu (24). Istnieje też możliwość zakażenia wirusem Zika drogą płciową i podczas transfuzji krwi zakażonych dawców. Obecność materiału genetycznego wirusa stwierdzono testem RT-PCR w nasieniu osób z objawami zakażenia. Przypuszcza się, że wirus replikował się w układzie rozrodczym, ponieważ nie wykazano RNA wirusa we krwi w tym samym czasie co w nasieniu i w moczu (25). W okresie listopad 2013–luty 2013 r. 2,8% dawców krwi na Polinezji była bezobjawowo zakażona wirusem Zika (26).

Chorobotwórczość wirusa Zika

Wirus zakaża komórki dendrytyczne w sąsiedztwie pokąsania przez komara, następnie zakaża węzły chłonne i za pośrednictwem krwi osiąga komórki działania docelowego. Replikuje się w cytoplazmie, chociaż antygen wirusa jest też obecny w jądrach zakażonych komórek (27). Istnieje wiele danych o związkach pomiędzy zakażeniem ciężarnej matki wirusem Zika a małogłowiem, co jednak nie oznacza, że dziecko każdej matki, która przeszła zakażenie, rodzi się z zaburzeniami

neurologicznymi. Takie prawdopodobieństwo ciągle wzrasta. Nadal nie wiadomo, dlaczego niektóre przyszłe matki zakażone wirusem rodzą dzieci z małogłowiem, a niektóre nie. Przypuszcza się, że najgroźniejsza dla rozwoju płodu jest choroba przeżyta przez matkę w pierwszym trymestrze ciąży oraz że im ciężiej przebiega choroba u matki, tym istnieje większe prawdopodobieństwo uszkodzenia płodu. Powikłaniem małogłowia może być karłowatość, zniekształcenie twarzy, zaburzenia umysłowe i napady padaczkowe (23).

U około 20% osób zakażonych wirusem Zika brak jakichkolwiek objawów, a u pozostałych choroba przebiega dość łagodnie, zwykle trwa 2–7 dni. Obecność kwasu nukleinowego wirusa Zika stwierdza się w krwi chorego od kilku dni do kilku tygodni. Komar zakaża się w pierwszym tygodniu trwania wirerii. Chorobę cechują bóle głowy, niewielka gorączka, łagodne bóle stawów, nieropne zapalenie spojówek i nadržanie rogówki (czerwone oko), rzadziej wymioty i bóle ząbkowe oraz wysypka grudkowo-płamkowa rozpoczynająca się na twarzy, a później ogarniająca całe ciało. U dorosłych osób może rozwinąć się zespół Guillain-Barré (ostre, wielokorzeniowe zapalenie demielinizacyjne ze współistniejącą neuropatią ruchową; 28).

O rozpoznaniu choroby decyduje wynik testów RT-PCR z moczem, RT-PCR z osoczem krwi i serologiczne badanie par surowic w kierunku obecności przeciwciał klas IgM i IgG w teście ELISA (29). Wiramia utrzymuje się przez 3–5 dni po pojawieniu się objawów choroby, a testy RT-PCR z moczem wypadają dodatnio przez 10 dni od zachorowania (8). Ze względu na brak szczepionki jedyną skuteczną metodą profilaktyki jest ochrona przed komarami wektorami wirusa oraz restrykcje w stosunku do osób, które przyjeżdżają z terenów endemicznych. Leczenie polega na stosowaniu leków przeciwozapalnych, przeciwbólowych, a w przypadku wymiotów i biegunki stosowaniu płynów elektrolitowych.

Pomimo wielu dowodów na chorobotwórczość wirusa Zika, a szczególnie na jego rolę w występowaniu małogłowia u płodów matek zakażonych tym wirusem, pojawiły się też poglądy ograniczające bądź całkowicie negujące udział wirusa Zika jako przyczyny małogłowia. Jeden z nich głosi, że małogłowiem jest efektem konsumpcji przez ciężarne kobiety roślin genetycznie zmodyfikowanych, inny, że jest ono efektem nadmiernego stosowania niektórych środków owadobójczych, jak Roundup, ponieważ najwięcej przypadków małogłowia notuje się na terenach wiejskich, na których stosuje się duże ilości tych środków. Na uwagę zasługuje też

pogląd, że małogłowiem może być jednym z objawów niepożądanych szczepień ciężarnych kobiet przeciwko chorobom zakaźnym niektórymi rodzajami szczepion. Nie warto poświęcać uwagi skrajnemu poglądowi, że zagrożenie wirusem Zika nie istnieje i że jest ono wynikiem celowej dezinformacji.

W świetle przeprowadzonych dotychczas obserwacji nie można odpowiedzieć jednoznacznie na pytanie „Czy jest możliwe zakażenie zwierząt domowych wirusem Zika?”. Konieczne są badania na zwierzętach domowych, ponieważ dotychczas w piśmiennictwie o tego typu badaniach brak jakichkolwiek wzmianek.

Piśmiennictwo

1. WHO: Dengue and severe dengue. *Fact sheet* 2015, 117, 1–9.
2. CDC: Emergence of avian influenza A(H7N9) virus causing severe human illness – China February–April 2013. *M.M.W.R.* 2013, **62**, 1–5.
3. CDC: MERS. Center for Disease Control and Prevention 24/7, 2013.
4. Dick G.W.: Zika virus. II. Pathogenicity and physical properties. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1952, **46**, 521–534.
5. Bell T.M., Field E.J., Narang H.K.: Zika virus infection of the central nervous system of mice. *Arch. Ges. Virusforsch.* 1971, **35**, 183–193.
6. Darwish M.A., Hoogstraal H., Roberts T.J., Ahmed I.P., Omar F.: A seroepidemiological survey for certain arboviruses (Togaviridae) in Pakistan. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1983, **77**, 442–445.
7. Kuno G., Chang G.J.J.: Biological transmission of arboviruses: reexamination of and new insights into components, mechanisms, and unique traits as well as their evolutionary trends. *Clin. Microbiol. Rev.* 2005, **18**, 608–663.
8. Hayes E.B.: Zika virus outsider Africa. *Emerg. Infect. Dis.* 2009, **15**, 1347–1350.
9. Dick G.W.A., Kitchen S.F., Haddock A.J.: Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1952, **46**, 509–520.
10. CDC: Zika virus. <http://www.cdc.gov/zika/geo/>
11. Medlock J.M., Hansford K.M., Schaffner F., Versterit V., Hendrickx G., Zelle H., van Bortel W.: A review of the invasive mosquitoes in Europe: ecology, public health risks, and control options. *Vector Borne Zoon. Dis.* 2012, **12**, 435–447.
12. WHO Europa: WHO urges European countries to prevent Zika virus disease spread now. <http://www.euro.who.int/en/media-centre/sections/statements/2016/>
13. Maria A.T., Maquart M., Makinson A., Flusin O., Segondy M., Leparac-Goffart I., Le Moing V., Foulongne V.: Zika virus infections in three travellers returning from South America and the Caribbean respectively, to Montpellier, France, December 2015 to January 2016. *Eurosurveill.* 2016, **21**, 6.
14. Zammarchi L., Tappe D., Fortuna C., Remoli M.E., Günther S., Venturi G., Bartoloni A., Schmidt-Chanas J.: Zika virus infection in a traveller returning to Europe from Brazil, March 2015. *Eurosurveill.* 2015, **20**, 21153.
15. Kuno G., Chang G.J.J.: Full-length sequencing and genomic characterization of Bagaza, Kedougou, and Zika viruses. *Arch. Virol.* 2007, **152**, 687–696.
16. Leake C.J.: Mosquito-borne arboviruses. W: *Zoonoses*. Palmer S.R., Simpson D.I.H. (edit.). Oxford University Press, Oxford 1998, 401–413.
17. Faye O., Freire C.C.M., Iamarino A., Faye O., de Oliveira J.V.C., Diallo M., Zano P.M.A., Sall A.A.: Evolution of Zika virus during its emergence in the 20th century. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2014 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3888466>
18. Enfissi A., Codrington J., Roosblad J., Kazanji M., Rousset D.: Zika virus genome from the Americas. *Lancet* 2016, **387**, 227–228.
19. Hamel R., Dejarnac O., Wicht S., Ekchirayawat P., Neyret A., Luplertlop N., Perera-Lecoin M., Surasombattana P., Talignani L., Thomas F., Cao-Lormeau V.M., Choumet V., Briant L., Desprès P., Amara A., Yssel H., Missé D.: Biology of Zika virus infection in human skin cells. *J. Virol.* 2015, **89**, 8880–8896.

20. Schaffner F., Medlock J.M., van Bortel W.: Public health significance of invasive mosquitoes in Europe. *Clin. Microbiol. Infect.* 2013 **19**, 685–692.
21. Brown J.E., Scholte E.J., Dik M., Den Hartog W., Beeuwkes J., Powell J.R.: *Aedes aegypti* mosquitoes imported into the Netherlands, 2010. *Emerg. Infect. Dis.* 2011, **17**, 2335–2337.
22. Semenza J.C., Zeller H.: Integrated surveillance for prevention and control of emerging vector-borne diseases in Europe. *Eurosurveill.* 2014, 26.20. <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/ET/V19N02/V19N02>
23. Oliveira Melo A.S., Malinger G., Ximenes R., Szejnfeld P.O., Alves Sampaio S., Bispo de Filippis A.M.: Zika virus interuterine infection causes fetal brain abnormality and micricephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstetrics Gynecol.* 2016, **47**, 6–7.
24. Besnard M., Lastère S., Teissier A., Cao-Lormeau V.M., Musso D.: Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Eurosurveill.* 2014; **19**:pii:20751.
25. Musso D., Roche C., Robin E., Nhan T., Teissier A., Cao-Lormeau V.M.: Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg. Infect. Dis.* 2015, **21**, 359–361.
26. Musso D., Nhan T., Robin E., Roche C., Bierlaire D., Zisou K., Shan Yan A., Cao-Lormeau V.M., Broult J.: Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Eurosurveill.* 2014, **19**, 20777.
27. Dick G.W., Kitchen S.F., Haddock A.J.: Zika virus. I. Isolation and serological specificity. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1952, **46**, 509–520.
28. Fauci A.S., Morens D.M.: Zika virus in the Americas—yet another arbovirus threat. *N. Engl. J. Med.* 2016, **374**, 160113142101009.
29. Zammarchi G.S., Mantella A., Bartolozzi D., Tappe D., Günther S., Ostereich L., Cadar D., Muñoz-Fontela C., Bartoloni A., Schmidt-Chanasit J.: Zika virus infections imported to Italy: clinical, immunological and virological findings, and public health implications. *J. Clin. Virol.* 2015, **63**, 1–94.

Prof. zw. dr hab., mgr Z. Gliński,
e-mail zgliński@o2.pl