

Az immunológia napja
2015 április 29



Hogyan okoz megbetegedést az Ebola vírus és mit tehetünk ellene?



Németh Péter
Pécsi Tudományegyetem
Immunológiai és Biotechnológiai
Intézet

WHO meghatározás (2014)

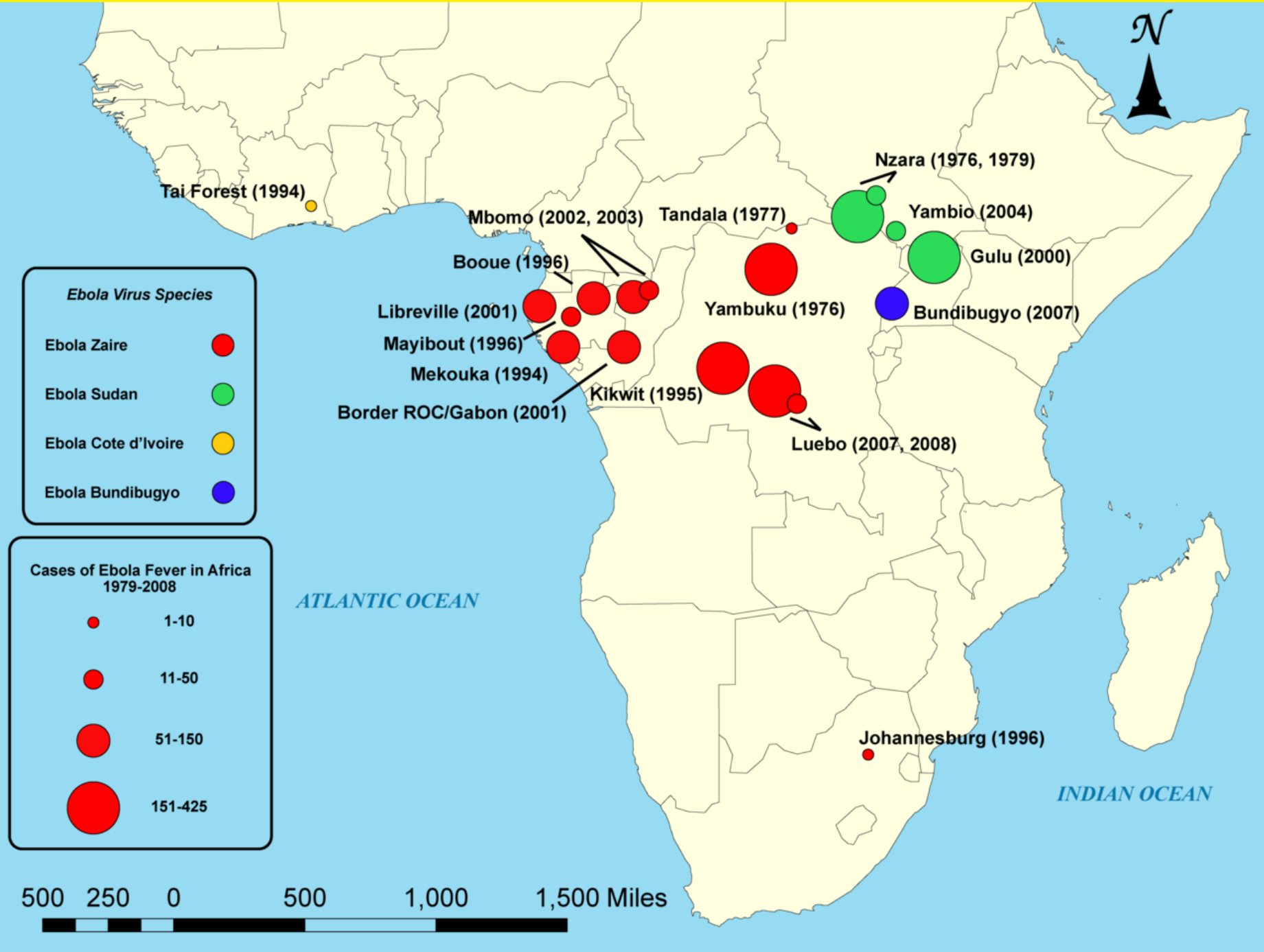
- ***Ebola virus disease (EVD), Ebola vírus okozta megbetegedés***, amit korábban ***Ebola vérzéscsillós láz*** néven ismertünk meg, emberekben súlyos, nagyon gyakran halálos kimenetelű megbetegedést okoz.
- az EVD az esetek **több mint 90%-ában halálos kimenetelű.**
- az EVD járvány Közép és Nyugat Afrika távoli falvaiban, az esőerdők körzetében van jelen elsősorban.
- A vírus emberre a vadon élő állatokról került át, de az ember-ember terjedés révén okozza a járványt.
- A *Pteropodidae* családba tartozó **gyümölcs denevérek (Fruit bats)** a természetes hordozói az Ebola vírusnak.
- A súlyos betegek intenzív osztályon történő kezelést igényelnek. Sem az emberi, sem az állatgyógyászatban nincs hatásos gyógykezelés, vagy vakcina jelenleg.

Az Ebola járvány története

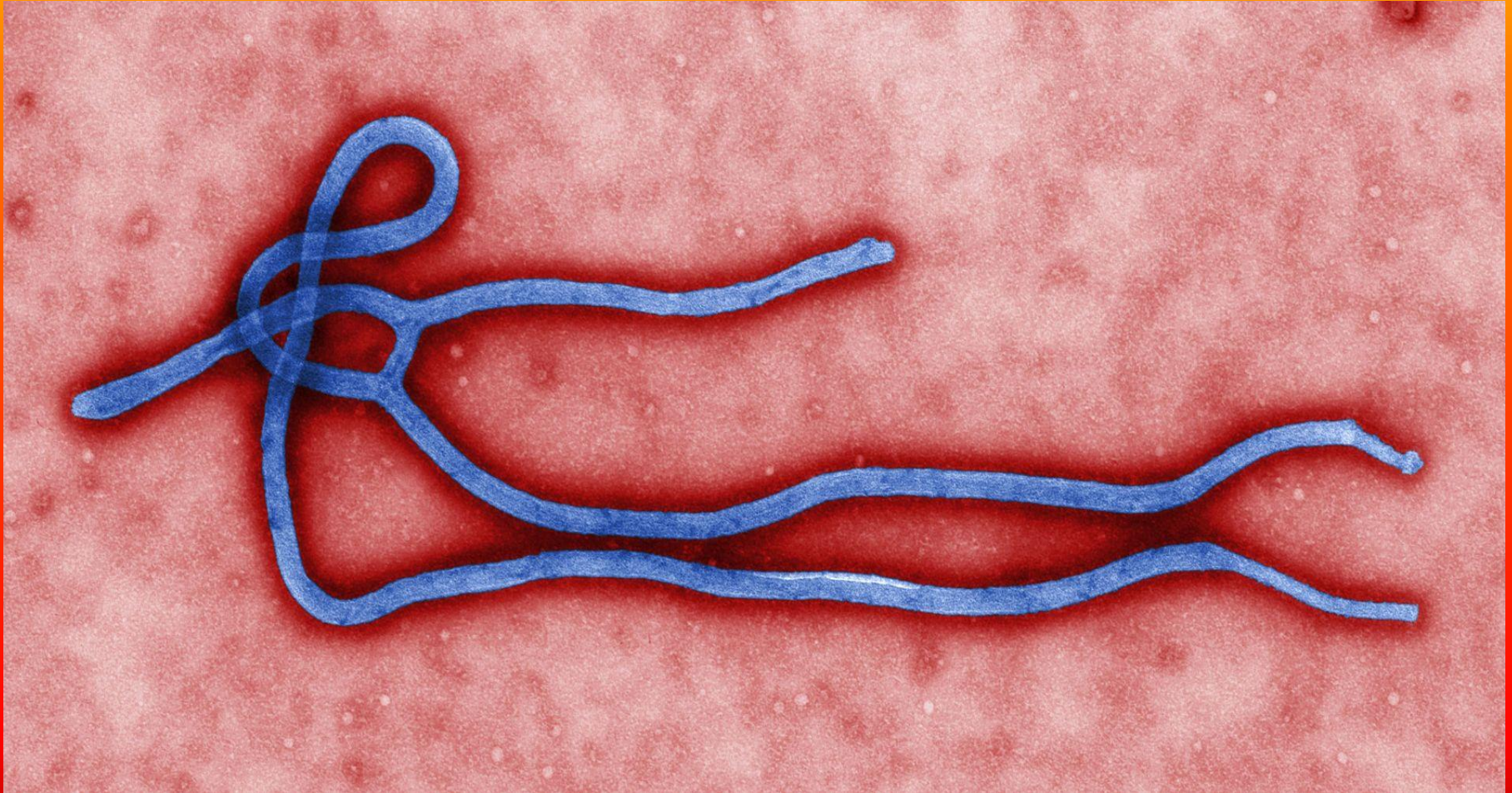
Az Ebola először 1976-ban jelent meg, két, egyidejű járvány formájában Nzara, Sudan és Yambuku, valamint a Kongói Demokratikus Köztársaságban. A vírus és a megbetegedés a nevét az ezen területen levő **Ebola folyó**-ról kapta.

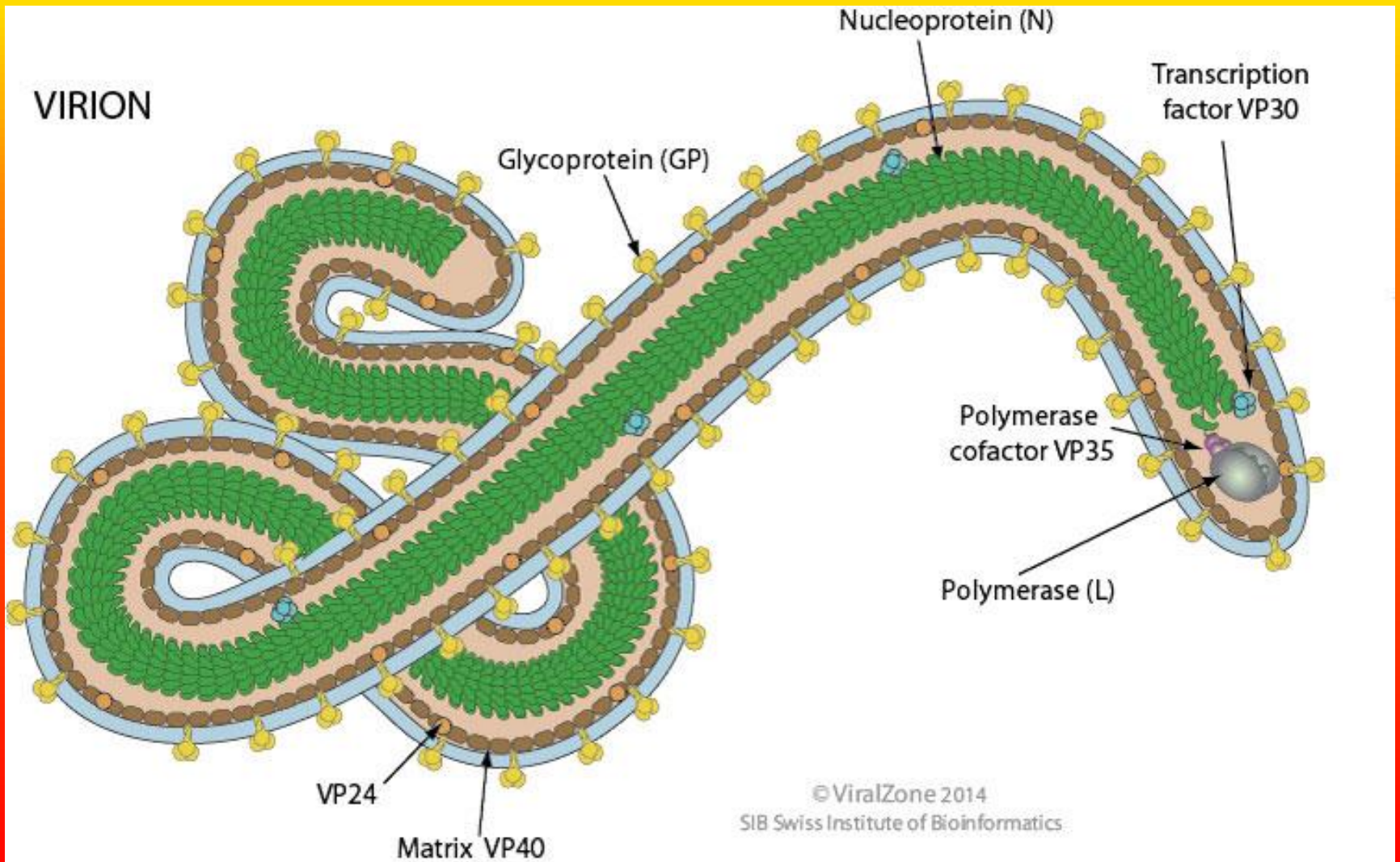
Az Ebolavírus a **Filoviridae család** (filovírus) három tagjának egyike (genus Marburgvírus, Cuevavírus és Ebolavírus). Eddig öt fajtát izoláltak az Ebolavírusnak:

- Bundibugyo ebolavírus (BDBV)
- Zaire ebolavírus (EBOV)
- Reston ebolavírus (RESTV)
- Sudan ebolavírus (SUDV)
- Taï Forest ebolavírus (TAFV).



Ebola vírus virion





Az Ebolavírus filamentózus szerkezetű, 970 nm hosszú és kb. 80nm átmérőjű.

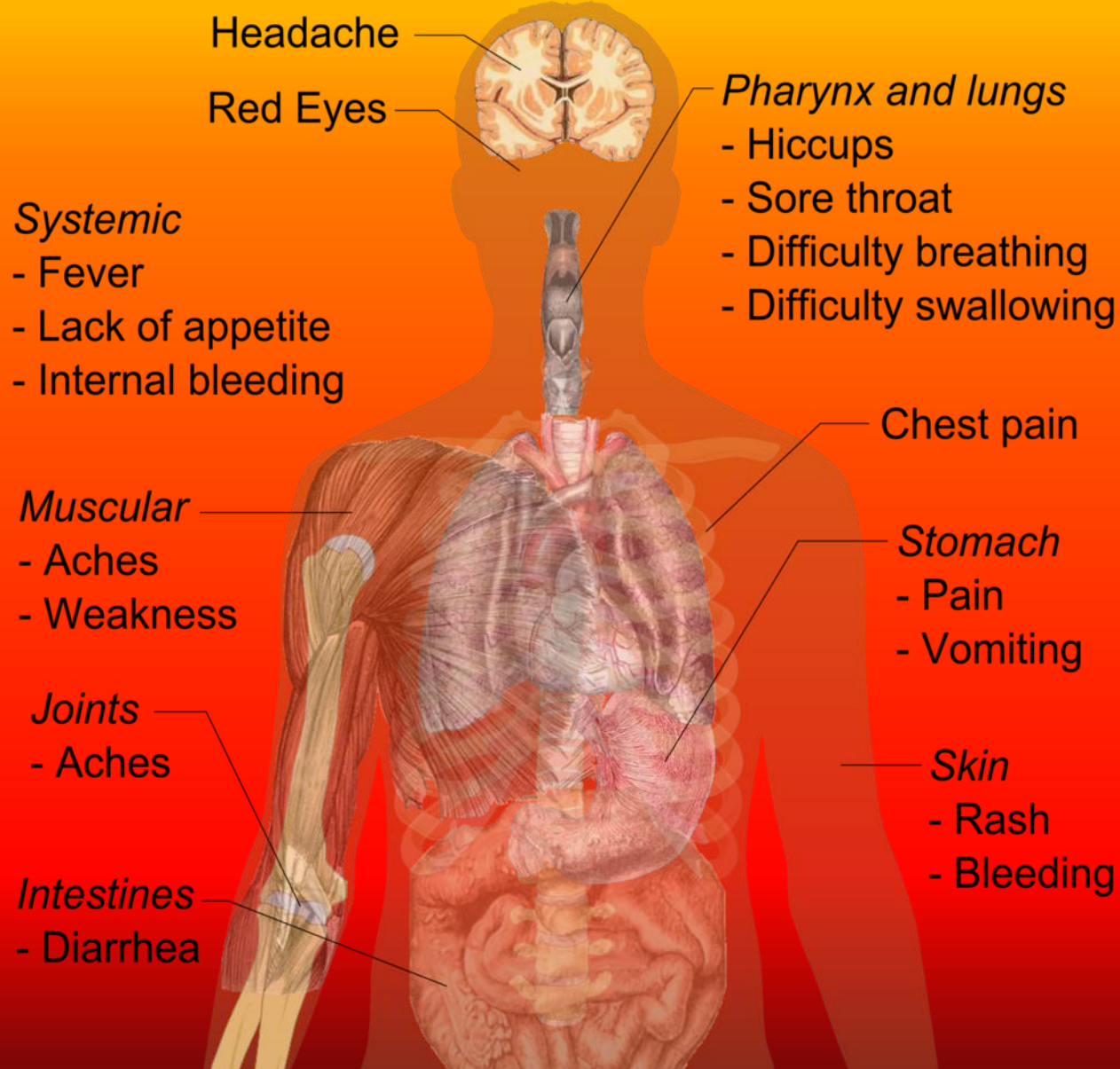
Kórjelek és tünetek

EVD súlyos, akut, vírusos megbetegedés, amelyet a gyorsan kialakuló lázzal, elesettséggel, izomfájdalommal, fejfájással, fájdalmas torokgyulladással kezdődik, majd hányás, hasmenés, kiütések, vese- és májelégtelenség, valamint sok esetben belső és külső vérzések alakul ki.

A laboratóriumi eltérésekre jellemző az alacsony fehérvérsejt és vérlemezke szám és a megemelkedett májenzim értékek. A betegek addig fertőzőek, amíg a vérükben és a testnedveikben jelen van a vírus.

Az inkubációs idő, ami a vírus fertőzéstől a tünetek megjelenéséig tart 2-től 21 nap.

Symptoms of Ebola



Diagnózis

Az EVD diagnózis felállítása előtt ki kell zárni más betegségek lehetőségét, úgymint a maláriát, a tífuszt, a shigellózist, a cholérát, a leptospirozist, a pestist, a rickettsiózist, a fertőző agyhártyagyulladást, a fertőző májgyulladást és más, vírus eredetű vérzéssel járó kórképeket.

Az Ebola vírus fertőzést csak laboratóriumi vizsgálattal lehet egyértelműen diagnosztizálni különböző módszerekkel:

immunoszerológia (ELISA)

antigén kimutatási tesztek

szérum neutralizációs teszt

RT-PCR esszé

electronmikroszkópia

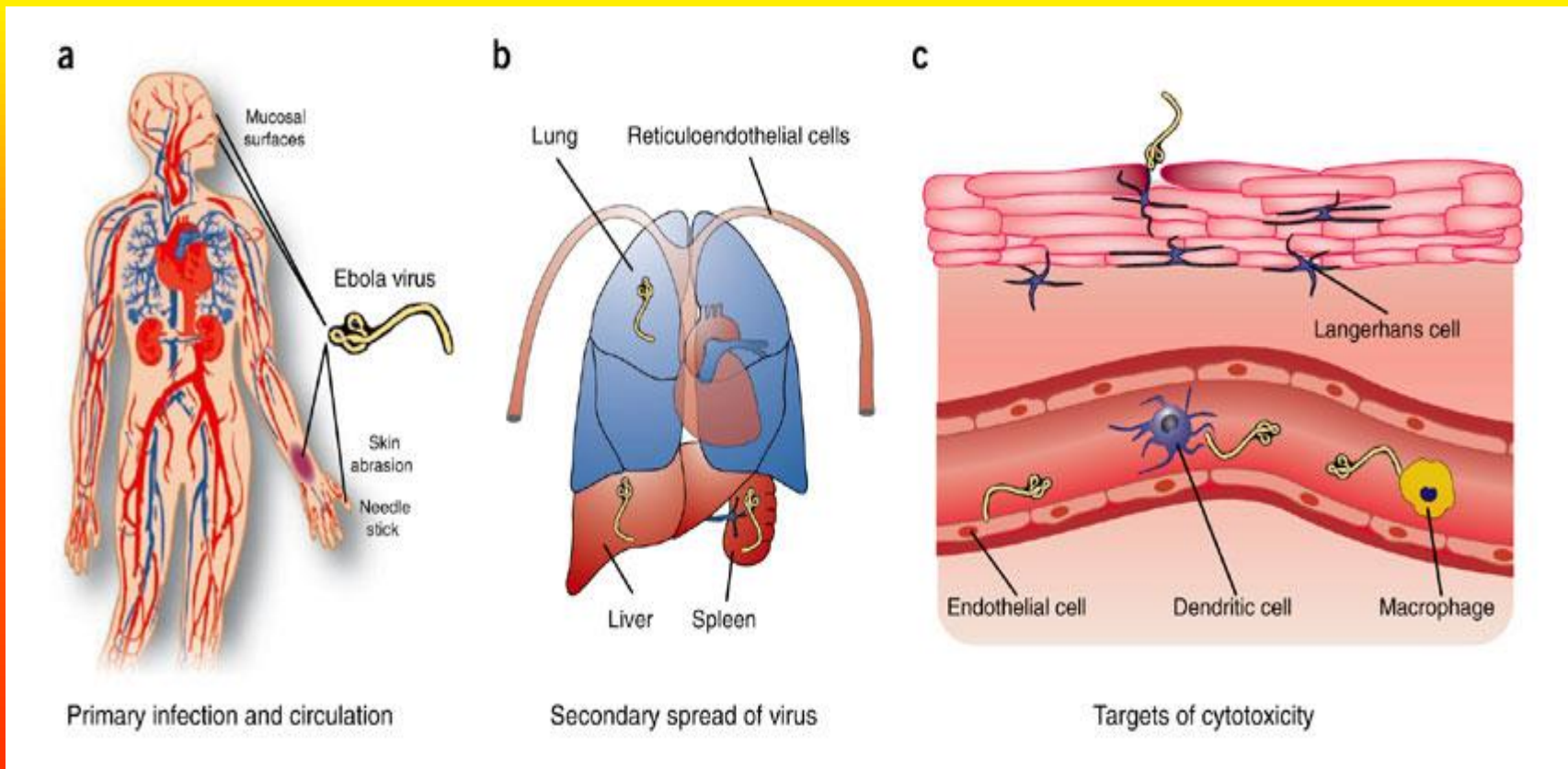
vírus izolálás sejtkultúrából

A betegekből származó minták a fokozottan veszélyes (extrém biohazard) kategóriába tartoznak!

Patomechanizmus

Az Ebola vírus magas virulenciájú kórokozó, a fertőzés gyakran jár halálos kimenetelű vérzékes láz szindrómával. A vírus aktívan megzavarja mind a veleszületett, mind a szerzett immunválaszt, közvetlen szövetkárosodást okoz és kóros gyulladósos reakciót vált ki. Az immunválasz, a gyulladósos reakcióval, ill. a vírus által kiváltott, közvetlen szövetkárosodással közösen okozza a máj és az érrendszer károsodását és a halálos szeptikus shockot.

Immunopathology of highly virulent pathogens: insights from Ebola virus
Carisa A Zampieri, Nancy J Sullivan & Gary J Nabel
Nature Immunology 8, 1159 - 1164 (2007)

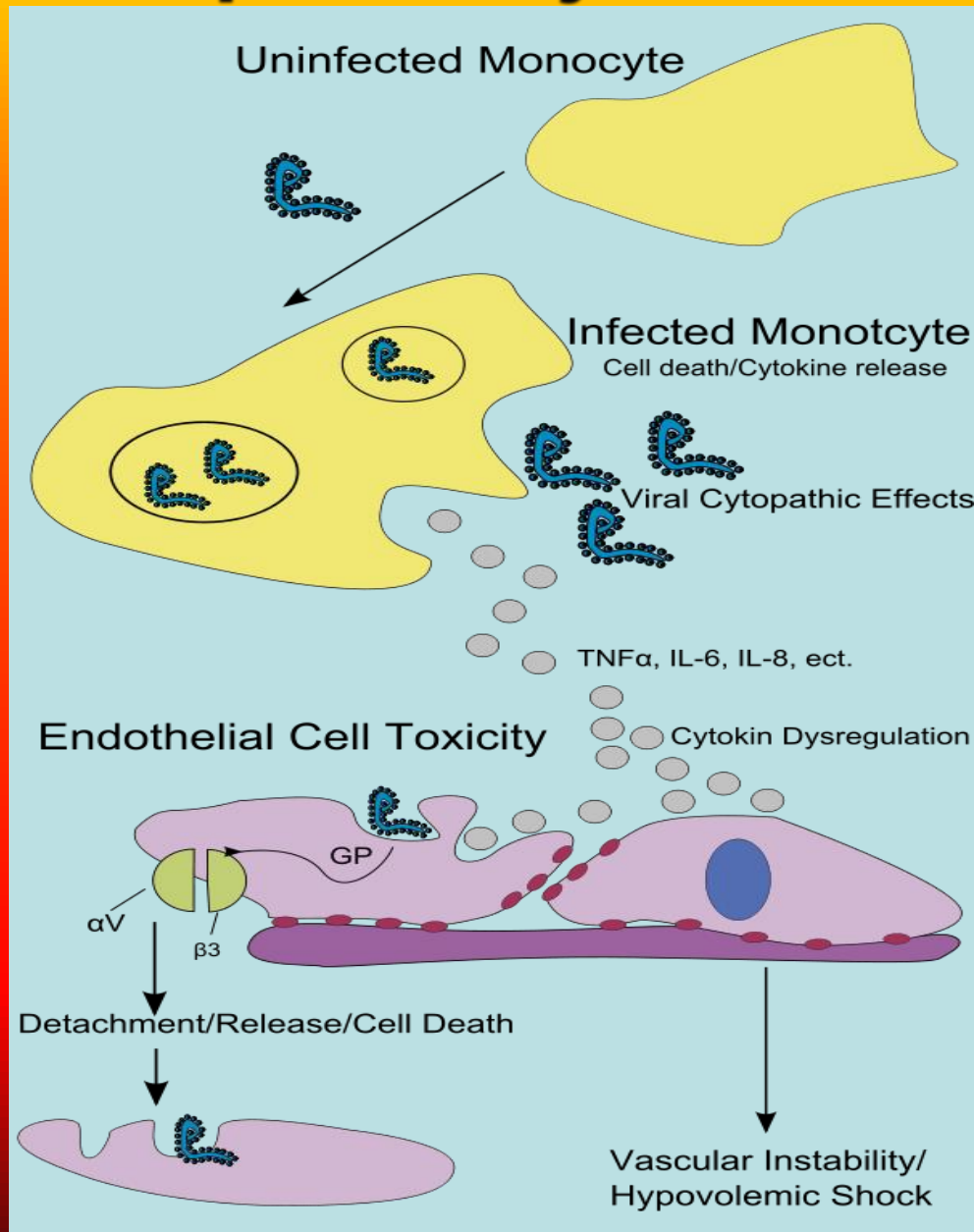


(a) Az Ebola vírus a megbetegedett egyén testnedveivel váltja ki a fertőzést, ami a vérkeringéssel szétterjed a szervezetben.

(b) A korai szakaszban az antigén-bemutató sejtekben szaporodik, majd a tüdő, a máj és a lép különböző sejtjében gyorsan replikálódik.

(c) A dendritikus sejtek, a makrofágok és az érfali endotél érzékenyek az Ebola vírus géntermékei által kiváltott jelátviteli és fagocita funkció zavarokra. Tovább súlyosbítják indirekt módon a funkcionális zavarokat az immunválasz következtében felszabaduló egyéb faktorok (pl. a tumor nekrosis faktor alfa és a nitrogén oxid).

Az Ebola replikációja a fertőzés után



Szuperantigének

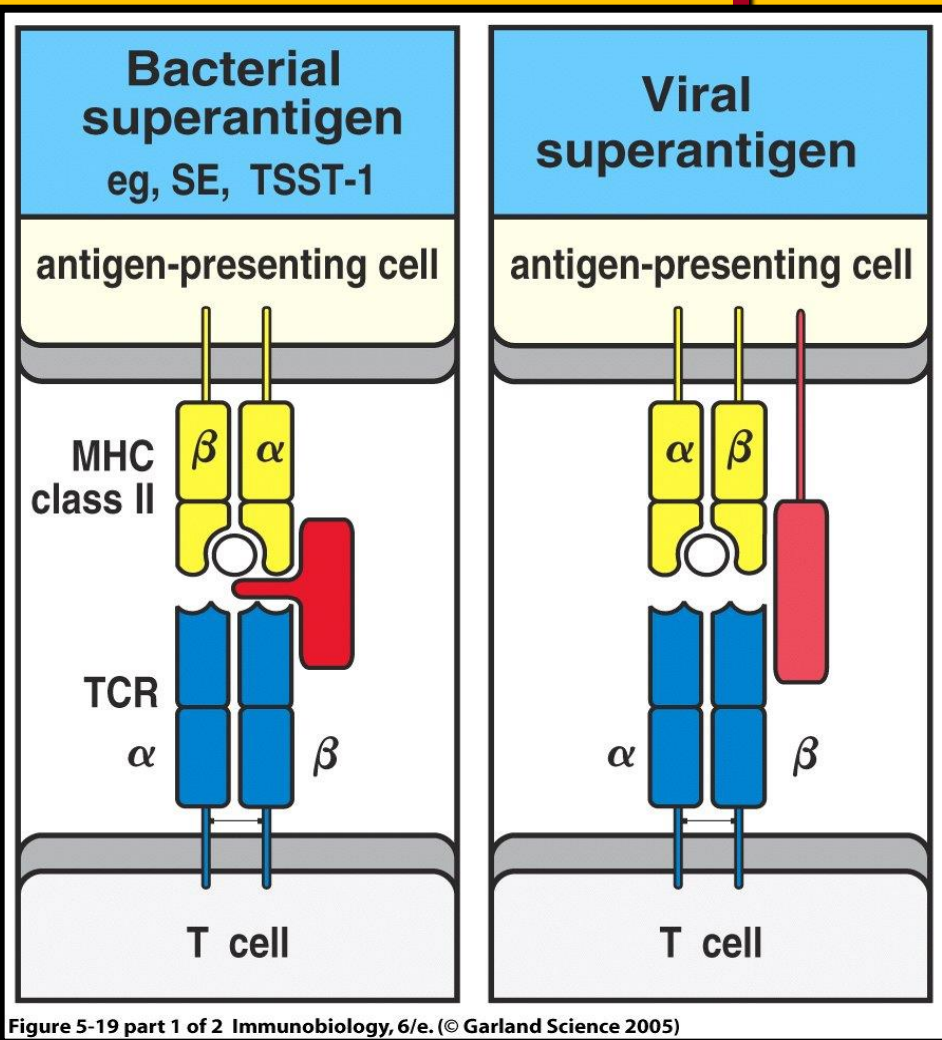


Figure 5-19 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Normál esetben a T sejtek mintegy 0.001-0.0001%-a van az antigének által indukált állapotban. A szuperantigének (endotoxinok) képesek az össz. T sejt szám több mint 20%-át, az antigén jelenléte nélkül aktiválni. Ez vált ki egy masszív, nem specifikus immunválaszt (toxikus shock szindrómát).

T sejtek által irregulárisan termelt citokinek az immunológiai szabályozás összeomlását, szisztémás toxicitást váltanak ki. („Citokin cunami”)

Szeptikus shock szindróma

- Szuperantigének (bakteriális vagy vírus eredetű toxinok) nem specifikus T sejt aktiválást váltanak ki;
- A T sejtekben szabályozatlan és fokozott citokin termelés indul el;
- A „citokin cunami” következtében bekövetkezik a biológiai szabályozó rendszerek általános zavara (immunológiai, endokrin, véralvadási, idegrendszeri)
- Folyadék veszteség, magas láz, belső és külső vérzések, a keringés összeomlása.

Az Ebola fertőzést túlélők és a fertőzésben elhalálozottak összehasonlító elemzése

Ebola fertőzést túlélők

Erős CD8⁺ T sejt aktiváció

Emelkedett T sejt szám

10⁷ vírus genom kópia/ml szérum

Antitestek mutathatók ki a vérben a szimptomák kitörésekor

A megbetegedettek kisebbsége

Halálos fertőzés

Nincs CD8⁺ T sejt aktiváció

Csökkent T sejt szám

10¹⁰ vírus genom kópia/ml szérum

Nincsenek kimutatható antitestek a vérben a szimptomák kitörésekor

A megbetegedettek többsége

Vakcinálás és kezelés

Nincs bejegyzett vakcina az EVD ellen jelenleg!

Számos vakcina áll fejlesztés és tesztelés alatt, de klinikai felhasználásra még nincs kész egy sem.

A súlyos állapotú betegeknek intenzív ellátásra van szükségük. A kiszáradt betegek elektrolitokat tartalmazó vízpótlást igényelnek (itatás és infúzió formájában).

Nincs specifikus kezelés. Új vírus ellenes gyógyszerek kipróbálás alatt állnak.

Ebola vírus állatokban

Afrikában a *Hypsignathus monstrosus*, *Epomops franqueti* és a *Myonycteris torquata* törzsébe tartozó gyümölcs denevérek az Ebola vírus feltételezhető hordozói. Ugyanakkor a non-human főemlősök okozói lehetnek az emberi fertőzésnek, elsősorban mint véletlenszerű hordozók. 1994 óta EBOV és TAFV okozta Ebola járványokat írtak le csimpánzokban és gorillákban.

RESTV súlyos EVD járványt okozott a Fülöp-szigeteken tenyésztett makákó majmokban (*Macaca fascicularis*), amelyeket az USA-ba exportáltak 1989, 1990 és 1996-ban, valamint azokban a majmokban, amelyeket a Fülöp-szigetektől Olaszországba szállítottak 1992-ben.

2008 óta a RESTV-t sok esetben lehetett kimutatni a tömeges elhullással járó sertés járányokban Kínában és a Fülöp-szigeteken.

Enzootic Cycle

New evidence strongly implicates bats as the reservoir hosts for ebolaviruses, though the means of local enzootic maintenance and transmission of the virus within bat populations remain unknown.

Ebolaviruses:

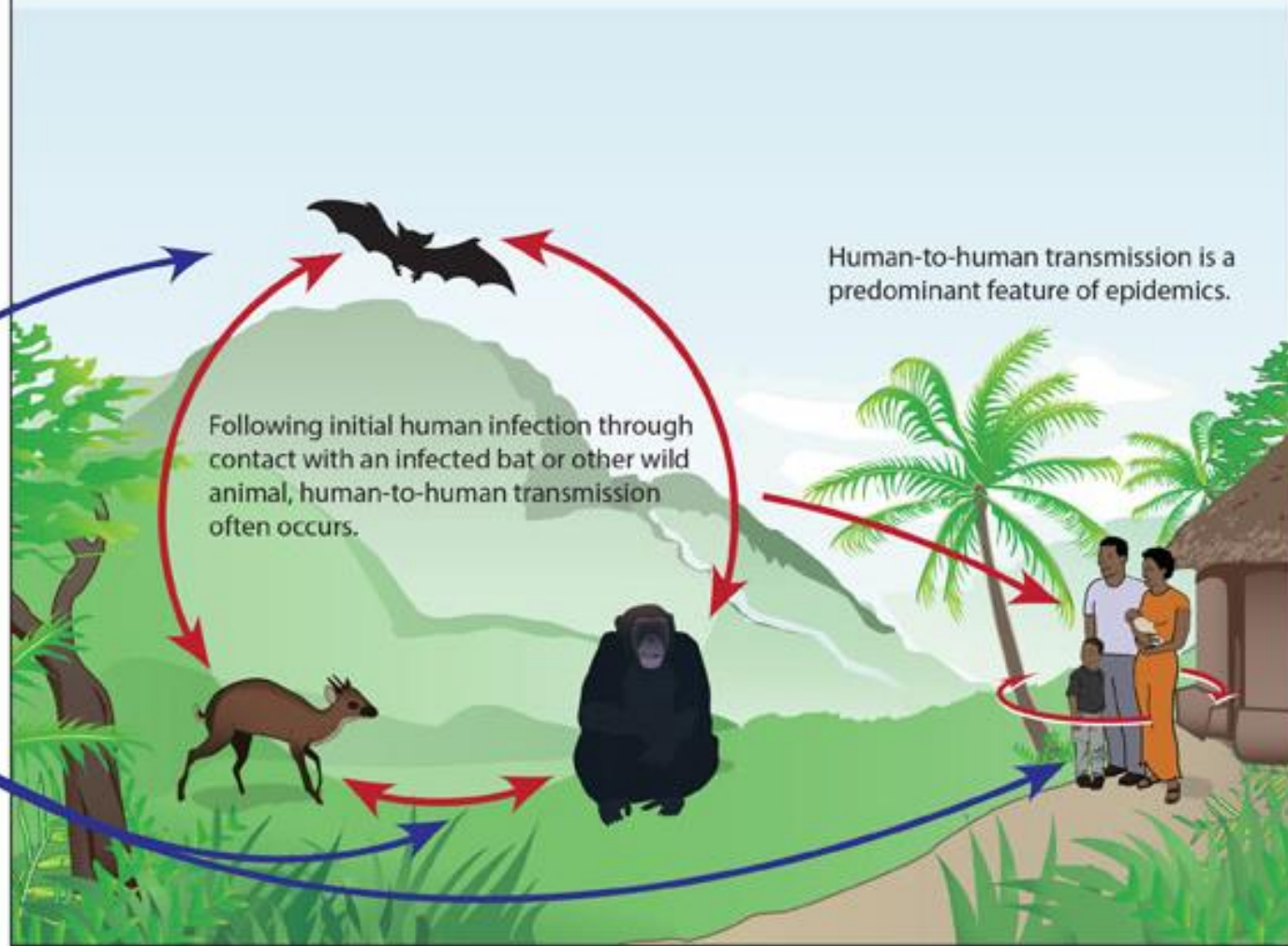
- Ebola virus (formerly Zaire virus)
- Sudan virus
- Tai Forest virus
- Bundibugyo virus
- Reston virus (non-human)



Epizootic Cycle

Epizootics caused by ebolaviruses appear sporadically, producing high mortality among non-human primates and duikers and may precede human outbreaks. Epidemics caused by ebolaviruses produce acute disease among

humans, with the exception of Reston virus which does not produce detectable disease in humans. Little is known about how the virus first passes to humans, triggering waves of human-to-human transmission, and an epidemic.





“Bushmeat” Ghánában

Az Ebola vírus fertőzés veszélyeinek csökkentése

A megfelelő vakcinák és specikus kezelés hiányában a rizikó faktorok csökkentése az egyetlen útja az emberek közti járványok és a halálos fertőzés megelőzésének.

A rizikó faktorok csökkentésének útja a vadonélő állatok és az emberek közti vírusátvitel megakadályozása a gyümölcs denevérekkel vagy a majmokkal való kontaktus, valamint a nyers állati termékek fogyasztásának elkerülése. Az emberről emberre terjedés megakadályozása a közösségekben a betegekkel és azok testnedveivel történő kontaktus elkerülése. A közvetlen fizikai kontaktus az Ebola betegekkel szigorúan elkerülendő!

A közösségekben, ahol megjelenik az Ebola fertőzés rendkívül fontos a felvilágosító tevékenység, amelynek ki kell terjednie a megelőzés minden részletére, valamint a fertőzésben elhaltak azonnali és biztonságos eltemetésére is.

Az Ebola vírus fertőzés veszélyeinek csökkentése

Sertés farmok Afrikában szerepet játszhatnak a fertőzés felerősítésében a sertéstelepek környékén található nagyszámú gyümölcs denevér miatt. Megfelelő biztonsági intézkedésekkel csökkenthető a fertőzésveszély.

A RESTV fertőzéssel szemben az oktatás és a közegészségügyi felvilágosítás képes csökkenteni a sertésről emberre történő vírusátvitel rizikóját, fókuszálva a biztonságos tenyésztési körülményekre, a vágóhidi technológiákra, valamint felhívva a figyelmet a nyers vér, tej és állati szervek fogyasztásának veszélyeire. Kesztyük és más védőruhák szükségesek mind a beteg állatokkal, mind a vágóhidi technológiákkal kapcsolatban.

Azokban a régiókban, ahol a RESTV-t sertésekben kimutatták, minden állati eredetű élelmiszert (vér, hús, tej) csak főzés után szabad fogyasztani.

A 2014-es Ebola járvány a történelemben eddig ismert legnagyobb és az első Nyugat Afrika-i Ebola járvány . Ez a járvány Nyugat Afrika több országára is kiterjedt. A járvány nem okozott jelentős járványveszélyt sem az USA-ban, sem az EU-ban, csak sporadikus megbetegedéseket.

További információk kérhetők:

WHO Media Centre

Telefon: +41 22 791 2222

E-mail: mediainquiries@who.int