Epidemiologija virusa Ebola

Radović, Tihana

Undergraduate thesis / Završni rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:878088

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK

Epidemiologija virusa Ebola

(Epidemiology of Ebola virus)

SEMINARSKI RAD

Tihana Radović

Preddiplomski studij biologije

Mentor: doc. dr. sc. Silvija Černi

Zagreb 2015.

SADRŽAJ

1. UVOD……..…….....3

2. KLASIFIKACIJA…….……3

3. VIRUSNA ČESTICA…….……..4

4. PORIJEKLO VIRUSA EBOLA……...6

5. RASPROSTRANJIVANJE VIRUSA……..…..…...7

5.1. Prijenos sa životinje na čovjeka……...7

5.2. Prijenos s čovjeka na čovjeka……..8

6. REPLIKACIJSKI CIKLUS……..9

7. PATOGENEZA……...11

8. ZARAZA VIRUSOM EBOLA……...…….…...12

8.1. Slučajevi zaraze u afričkim državama…….…...14

8.1.1. *Zaire ebolavirus* (ZEBOV)…….……....15

8.1.2. *Sudan ebolavirus* (SEBOV)…….……...16

8.1.3. *Ivory Coast ebolavirus* (ICEBOV)……..……...…16

8.1.4. *Bandibugyo ebolavirus* ……..……...…….....17

8.2. Slučajevi zaraze izvan afričkih zemalja…….……17

8.2.1. *Reston ebolavirus* (REBOV)…….....17

9. PREVENCIJA……...18

10. EVOLUCIJA VIRUSA…….18

11. LITERATURA……..19

12. SAŽETAK…….20

13. SUMMARY…….....20

1.UVOD

Sve virusne infekcije započinju unutar jedne stanice, no rasprostranjivanje virusa i širenje infekcije unutar pojedinca dovest će i do njezina prijenosa na druge (Flint i sur. 2009). Epidemiologija je znanstvena grana koja proučava rasprostranjenost bolesti i čimbenike koji utječu na pojavu bolesti u populaciji (Flint i sur. 2009). Također, epidemiologija proučava koliko često i kada se bolest pojavljuje. Svi epidemiološki podaci koriste se za planiranje i procjenu strategija za sprječavanje bolesti kao i za postupanje s pacijentima kod kojih se bolest već razvila (http://www.bmj.com/about-bmj/resources-readers/publications/epidemiology-uninitiated/1-what-epidemiology).

Porodicu *Filoviridae* čine virusne vrste iz dva roda *Marburgvirus* i *Ebolavirus*, koji su uzročnici rijetkih, ali ozbiljnih i često smrtonosnih infekcija u ljudi.

Infekcija ljudi virusom Ebola uzrokuje Ebola hemoragijsku groznicu (Kühl i Pöhlmann 2012). Prvenstveno, radi se o zaraznoj bolesti divljih životinja u tropskim područjima, poput voćnih šišmiša, čimpanze, gorile i drugih majmuna, a ljudi se obično zaraze direktnim kontaktom s krvlju i drugim tjelesnim izlučevinama zaraženih životinja ili zaraženih ljudi.

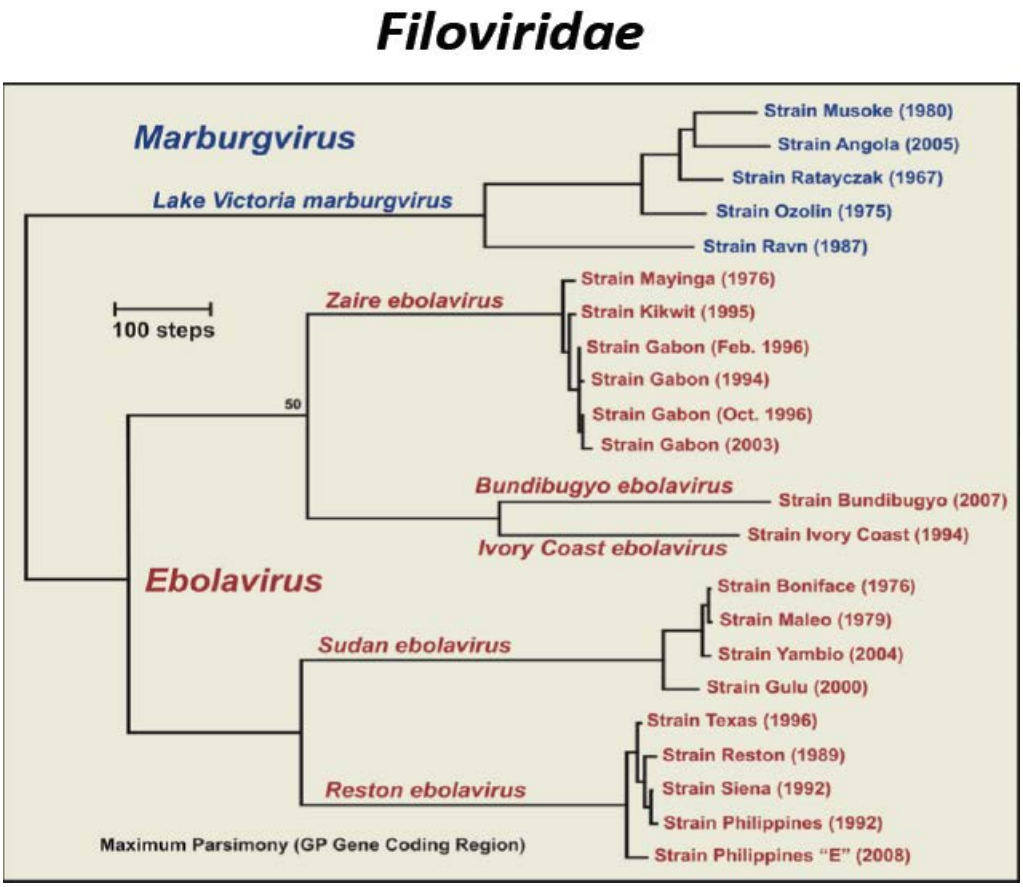
Pojava virusa pripadnika ove porodice zabilježena je ne tako davne 1967. godine. Posljednji slučaj epidemije uzrokovane virusom iz ove porodice, točnije pripadnikom vrste *Zaire ebolavirus* (ZEBOV), zabilježen je 2014/2015. godine u zapadnoj Africi, gdje je smrtnost bila vrlo visoka (oko 70%).

2. KLASIFIKACIJA

U prošlosti su virusi roda *Marburgvirus* i *Ebolavirus*, na temelju kliničkih manifestacija, koje podrazumijevaju poremećaje u koagulaciji, krvarenje i šok, klasificirani kao uzročnici hemoragijske groznice. U novije vrijeme izraz hemoragijska groznica sve se rjeđe upotrebljava kao naziv za bolest koju virus Ebola izaziva jer zapravo kod vrlo malog broja pacijenata dolazi do razvitka takvih poremećaja i to obično u fazi kada je bolest izrazito uznapredovala, tj. kada se nalazi u završnoj fazi.

Predstavnici rodova *Marburgvirus* i *Ebolavirus* svrstavaju se u porodicu *Filoviridae* (http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-ebola-virus-disease). Samo ime porodice dolazi od latinske riječi "filum" što znači filamentozan te time ukazuje na sami izgled virusne čestice (Carter i Saunders 2013). Rod *Ebolavirus* obuhvaća pet vrsta, a to su

Zaire ebolavirus, *Sudan ebolavirus*, *Ivory Coast ebolavirus*, *Bandibugiyo ebolavirus* i *Reston Ebolavirus* (sl. 1).



Slika 1. Klasifikacija porodice *Filoviridae*
(http://www.virology.ws/w3310/025_W3310_15.pdf)

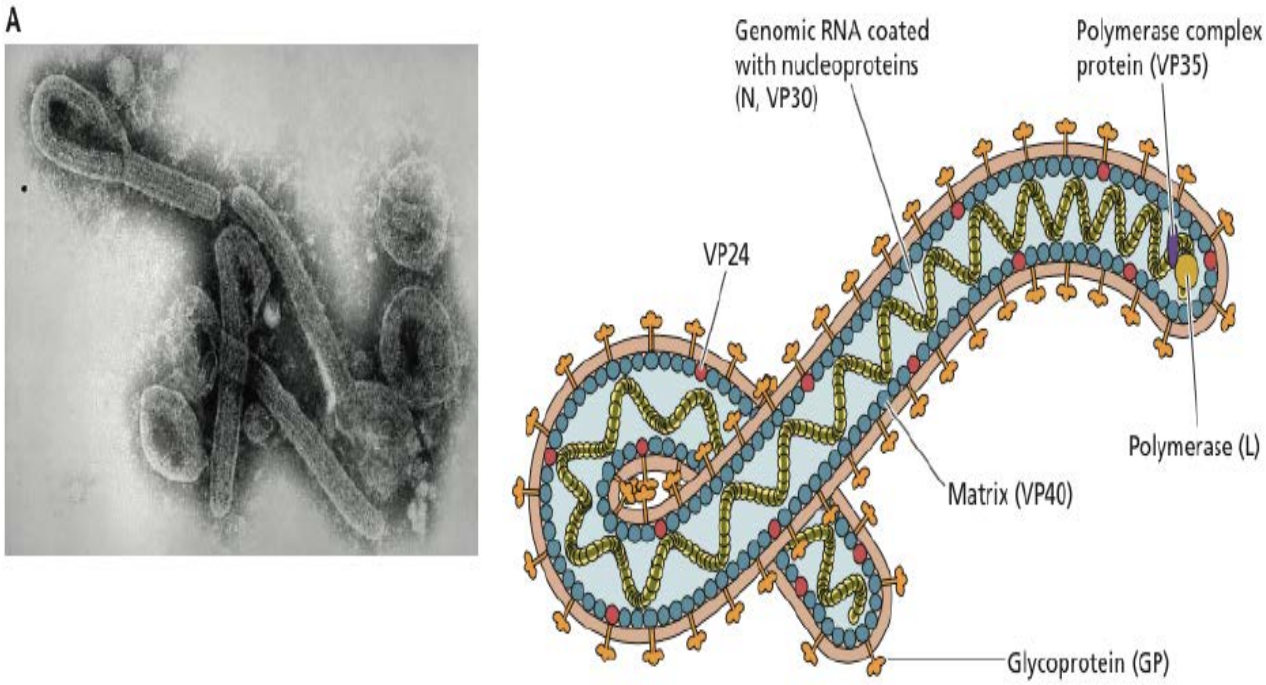
3. VIRUSNA ČESTICA

Čestica virusa Ebola filamentoznog je oblika. Duljina čestice obično se kreće između 800 i 1000 nm, no može dosezati i do 14 000 nm. Promjer je jedinstven i iznosi 80 nm (http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/ebola-eng.php).

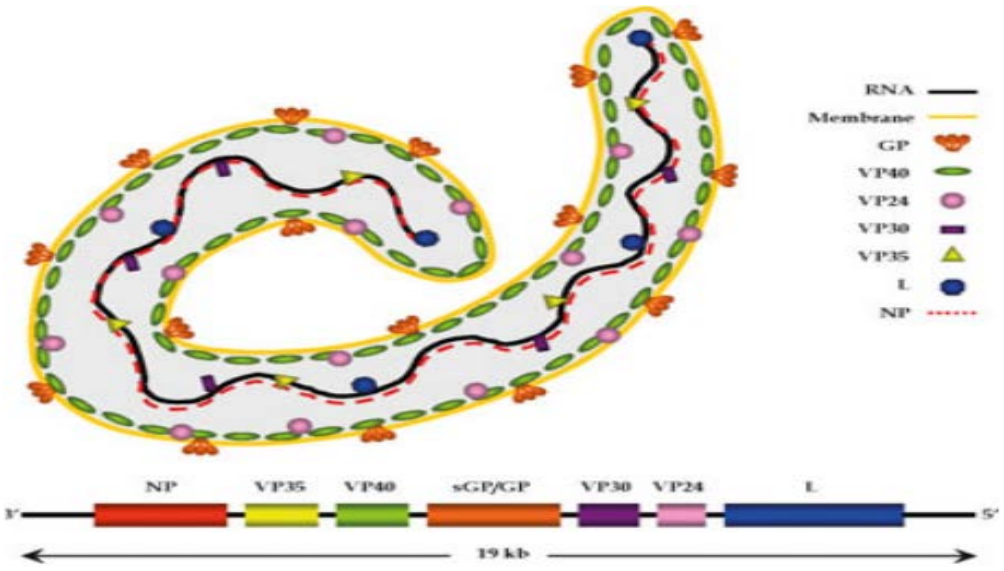
S vanjske strane nalazi se vanjska virusna ovojnica, koja potječe od domaćinske stanice iz koje se virus oslobodio tijekom procesa pupanja (sl. 2). Ispod nje nalazi se matriks sastavljen od većih VP40 i manjih VP24 proteina, koji su ključni u procesu pupanja (http://visual-science.com/projects/ebola/poster/). Na njemu su smješteni glikoproteini (GP). Ovi proteini izgrađeni su od monomera, koji se sastoje od transmembranske i izvanstanične podjedinice, a zajedno tvore trimere na površini virusne čestice. Uloga glikoproteina je prihvaćanje čestice za domaćinsku stanicu te ulazak u njenu unutrašnjost (http://visual-science.com/projects/ebola/poster/).

U središtu čestice nalazi se virusni genom (sl. 3) - spiralna negativna jednolančana molekula RNA, koja se najvećim dijelom nalazi u kompleksu s nukleoproteinima (NP proteinima). Osim njih, tu su još i L – protein, tj. RNA polimeraza te proteini VP30 i VP35. Najveći među njima svakako je L – protein odgovoran za replikaciju virusnog genoma. Protein VP30 djeluje kao transkripcijski faktor, a protein VP35 je kofaktor polimeraze te ujedno i antagonist interferona. Čitav taj kompleks tvori nukleokapsidu spiralnog oblika, koja se nalazi u samom središtu svake virusne čestice (sl. 2 i 3) (http://visual-science.com/projects/ebola/poster/).

Svaki od ovih strukturnih proteina kodiran je jednim od 8 gena virusne RNA dugačke 19kb (Kühl i Pöhlmann 2012). Također, virusna RNA kodira i za jedan ne-strukturni, topljivi protein – sGP, koji se iz inficiranih domaćinskih stanica luči u krv (https:// www.askscientific. com/ebola-virus-life-cycle-and-pathogenicity-in-humans/).



Slika 2. a) Izgled čestice virusa Ebola pod elektronskim mikroskopom **b)** Shematski prikaz virusne čestice virusa Ebola (http://www.virology.ws/w3310/025_W3310_15.pdf)



Slika 3. Organizacija genoma Ebola virusa

(Kühl i Pöhlmann 2012)

4. PORIJEKLO EBOLA VIRUSA

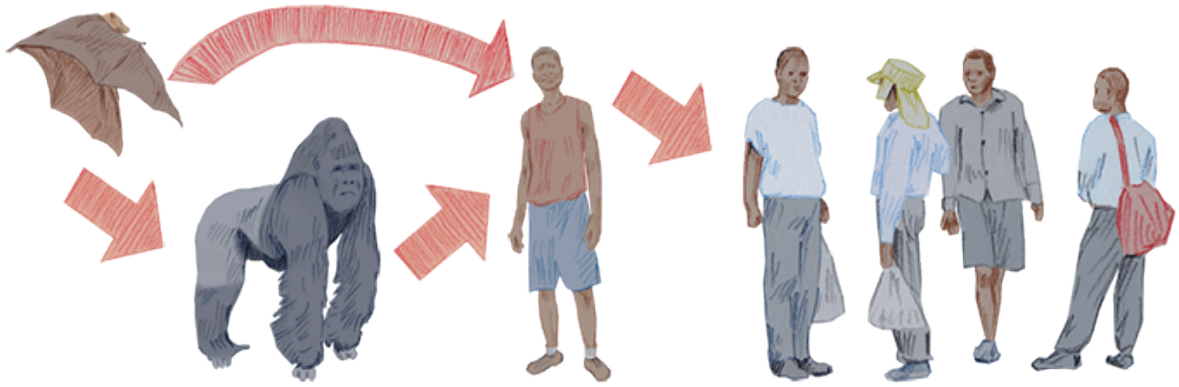
Rod *Marburgvirus*, preteča roda *Ebolavirus*, izoliran je iz kulture stanica spiljskog voćnog šišmiša (*Rousettus aegyptiacus*) (sl. 4). Ova vrsta smatra se izvorišnom točkom infekcije majmuna i ljudi virusom Ebola. Šišmiši mogu prenositi infekciju na majmune dok se čovjek može zaraziti kontaktom sa zaraženom životinjom, a zaraza se dalje može prenositi između ljudi (sl. 5) (www.virology.ws/w3310/025_W3310_15.pdf). Ostali potencijalni izvori su slučajno zaraženi znanstvenici koji su radili na istraživanju filovirusa te korištenje virusa kao biološkog oružja (http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-ebola-virus-disease).

Iako virusna čestica virusa Ebola još uvijek nije izolirana, dijelovi virusne molekule RNA detektirani su u uzorcima šišmiša molekularnim metodama (http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-ebola-virus-disease).

. 

Slika.4. *Rousettus aegyptiacus*

(http://www.virology.ws/w3310/025_W3310_15.pdf)



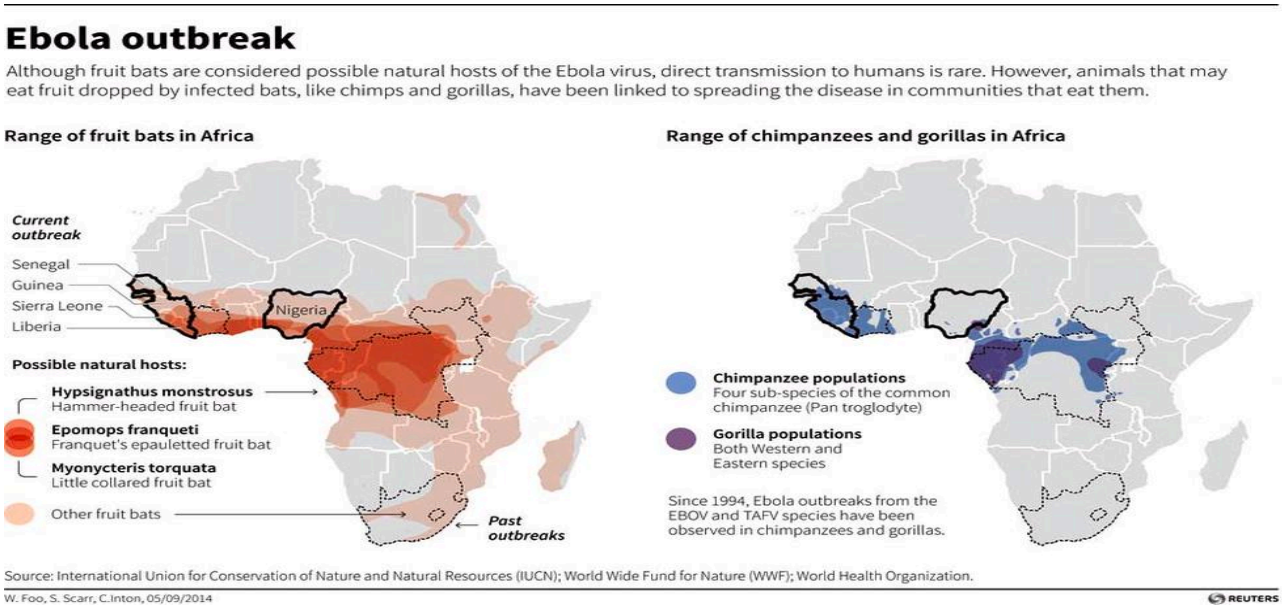
Slika 5. Mogući načini prijenosa virusne infekcije
(http://www.abc.net.au/news/2014-07-30/ebola-virus-explainer/5635028)

5. RASPROSTRANJIVANJE VIRUSA

5.1. Prijenos sa životinje na čovjeka

Do infekcije virusom Ebola može doći kontaktom čovjeka sa zaraženom životinjom (šišmišom ili majmunom) (sl. 6), uslijed kontakta sa zaraženim životinjskim mesom ili konzumacijom nedovoljno termički obrađenog mesa. Navedeni načini prijenosa mogu se spriječiti pravilnom higijenom (http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-ebola-virus-disease).

Za sada nije zabilježen prijenos virusa posredstvom kukaca vektora. Kada bi se virus prilagodio ovim načinom prijenosa epidemije bi bile mnogo veće i ozbiljnije (http:// www. uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-ebola-virus-disease).



Slika 6. Rasprostranjenost šišmiša i majmuna, mogućih prijenosnika virusa Ebola na ljude (https://medtechboston.medstro.com/mapping-microscopic-disease-with-big-data/)

5.2. Prijenos s čovjeka na čovjeka

Ovaj oblik prijenosa podrazumijeva direktan kontakt osobe s krvlju i tjelesnim izlučevinama oboljele osobe ili osobe koja je preminula od posljedica infekcije. Vjerojatnost da dođe do zaraze ovisi o izvoru infekcije, tj. količini virusa koju krv ili tjelesna izlučevina sadrži. Najveća koncentracija virusnih čestica pronađena je u krvi, fecesu i sadržaju povraćanja bolesnika (http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-ebola-virus-disease). Također, infekcija se može prenijeti putem urina, sline, znoja, sjemena, majčinog mlijeka i suza.

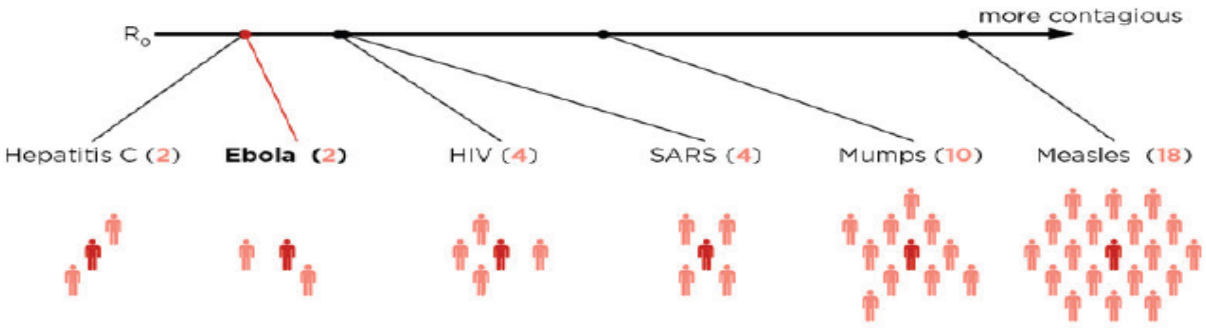
Zanimljivo je kako rizik od prijenosa infekcije s jednog čovjeka na drugog nije poznat (http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-ebola-virus-disease).

Također, do zaraze može doći ukoliko osoba dođe u kontakt s kontaminiranim površinama i objektima. Točnih podataka o riziku od prijenosa infekcije nema niti za ovaj način prijenosa, no sigurno je kako veća briga o čistoći može doprinijeti smanjenju prijenosa infekcije ovim putem (http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-ebola-virus-disease).

Zanimljivo je kako se, u odnosu na neke druge tipove virusa, poput npr. virusa gripe,

ovaj kapljično prenosi samo na male udaljenosti. Naime, do infekcije će doći ukoliko neka osoba kihne u blizini druge, no na velike udaljenosti virus nije prenosiv, tj. nepostojan je u zraku (http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-ebola-virus-disease).

Općenito je tzv. lanac prijenosa infekcije izazvane virusom Ebola vrlo kratak. Naime, u prosjeku jedna zaražena osoba može zaraziti do dvije druge osobe (sl. 7) (http://www.virology.ws/w3310/025_W3310_15.pdf).



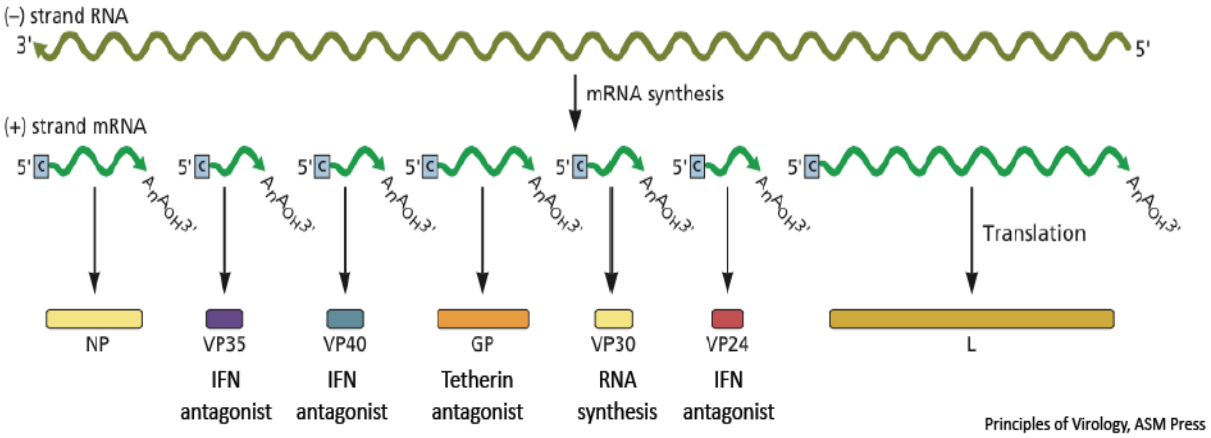
Slika 7. Broj osoba koje zaražena osoba može zaraziti (usporedba virusa Ebola s drugim uzročnicima)
(http://www.virology.ws/w3310/025_W3310_15.pdf)

6. REPLIKACIJSKI CIKLUS

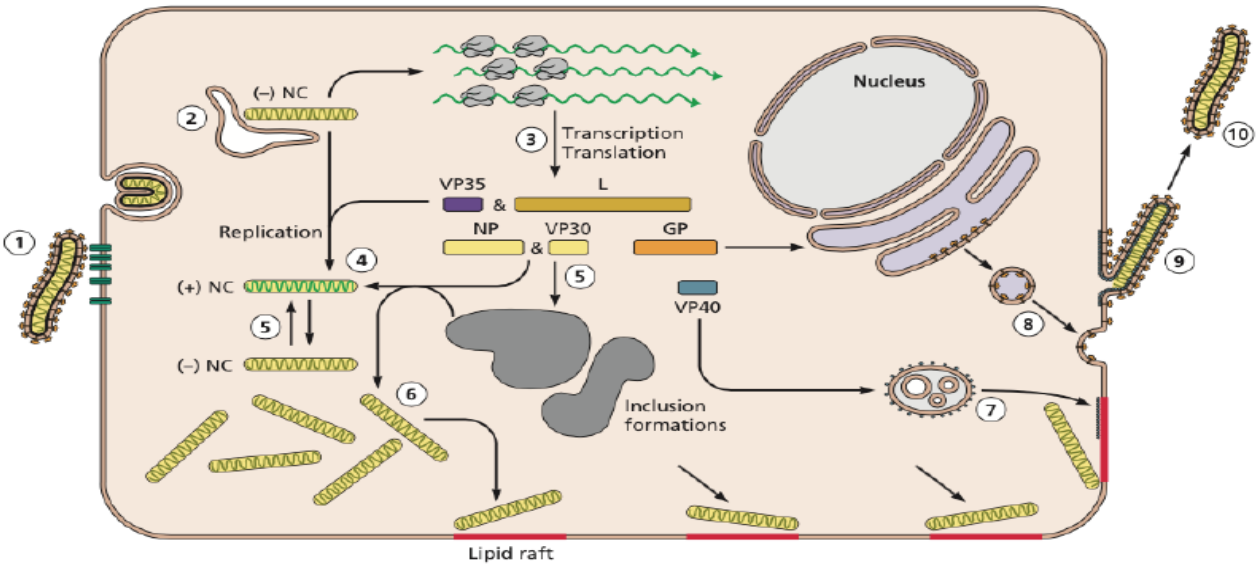
Čestica virusa najprije se pomoću glikoproteinskih peplomera, izbočina na površini virusne čestice, veže za specifične receptore na staničnoj membrani te potom endocitozom ulazi u domaćinsku stanicu. Bitnu ulogu u ovom procesu igra NPC1-protein koji djeluje kao prijenosnik čestice virusa u stanicu. Općenito, uloga ovog proteina je unos kolesterola, no bez njegove prisutnosti nije moguć niti unos virusne čestice. Nakon oslobađanja nukleokapside s negativnim RNA genomom u citoplazmu dolazi do transkripcije RNA u mRNA nakon čega slijedi translacija, tj. sinteza virusnih proteina koji će poslužiti za izgradnju novih virusnih čestica. Replikacija i transkripcija filovirusa odvijaju se u citoplazmi inficirane stanice (Mühlberger 2013). Negativna jednolančana molekula RNA ne može služiti kao direktna uputa za sintezu virusnih proteina, već se prije ulaska u stanicu mora prepisati u 8 pozitivnih lanaca mRNA (sl. 8). Ovaj proces odvija se pomoću enzima RNA polimeraza, koja dolazi zapakirana u virusnoj čestici budući da negativna RNA molekula ne može biti direktno translatirana u proteine i na taj način proizvesti RNA polimerazu (http://www.virology.ws/w3310/025_W3310_15.pdf). Kako bi se

osigurao reproduktivni uspjeh virusa, novonastali strukturni proteini moraju se međusobno udružiti u formaciju kapside unutar koje će se smjestiti nova virusna molekula RNA (Strelkauskas i sur. 2016).

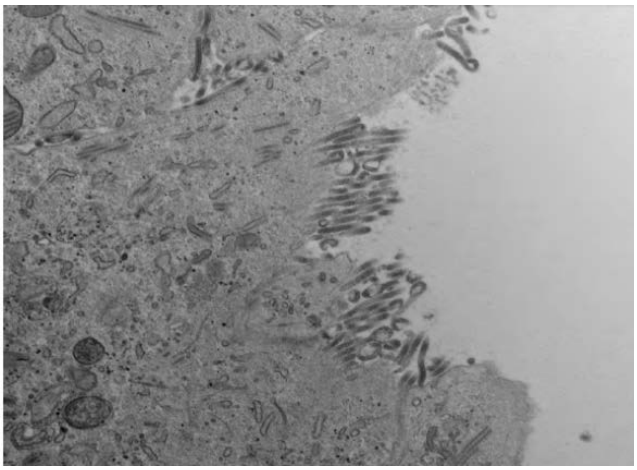
Sam ciklus završava izlaskom novih virusnih čestica iz domaćinske stanice procesom pupanja prilikom kojeg zahvaćaju plazmatsku membranu stanice domaćina te ostaju njome okruženi (sl. 9 i 10) (http://www.virology.ws/w3310/025_W3310_15.pdf).



Slika 8. Transkripcija negativne jednolančane virusne RNA u 7 molekula mRNA, koje će poslužiti kao uputa za sintezu strukturnih virusnih proteina (http://www.virology.ws/w3310/025_W3310_15.pdf)



Slika 9. Replikacijski ciklus Ebola virusa (http://www.virology.ws/w3310/025_W3310_15.pdf)



Slika 10. Izlazak novosastavljenih virusnih čestica (gledano pod elektronskim mikroskopom)
(http://www.virology.ws/w3310/025_W3310_15.pdf)

7. PATOGENEZA

Virusna patogeneza je niz događaja do kojih dolazi tijekom virusne infekcije domaćina, a koji se javljaju kao posljedica replikacije virusa u domaćinu te imunološkog odgovora (Flint i sur. 2009).

Zbog poteškoća u obavljanju kliničkih studija na čovjeku, gotovo svi podaci o patogenezi virusa Ebola dobiveni su iz eksperimenata provedenih na miševima, zamorcima i primatima (http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-ebola-virus-disease).

Virusna čestica prenosi se u doticaju sa zaraženom krvlju ili tjelesnim izlučevinama, a unos je moguć putem sluznica i oštećenja na koži.

Poznato je kako je virusu za replikaciju, tj. umnožavanje potrebna živa stanica, pa se tako virus može replicirati u endotelnim i epitelnim stanicama, fibroblastima, hepatocitima, ali i u stanicama imunološkog sustava (monocitima, makrofagima, dendritičkim stanicama). Zahvaljujući tome vrlo se lako može proširiti unutar organizma, ulaziti u organe i uzrokovati propadanje tkiva (npr. jetre, bubrega, slezene, gonada) (http://www.uptodate.com/ contents/ epidemiology-and-pathogenesis-of-ebola-virus-disease).

Osim što dovodi do propadanja tkiva, zaraza virusom Ebola uzrokuje i tzv. sindrom

sustavne upale otpuštanjem citokina, kemokina, i ostalih posrednika upale (http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-ebola-virus-disease). Njihovo otpuštanje uzrok je ozbiljnih poremećaja u koagulaciji što dovodi do krvarenja.

Infekcija virusom Ebola očituje se i u smanjenju adaptivne imunosti kroz smanjenje funkcije dendritičkih stanica i apoptoze limfocita. Virus Ebola direktno i indirektno onemogućava specifičan imunosni odgovor sprječavanjem sazrijevanja stanica imunosnog sustava, koje onda nisu sposobne obavljati svoj zadatak – braniti organizam od infekcije (http:// www. uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-ebola-virus-disease).

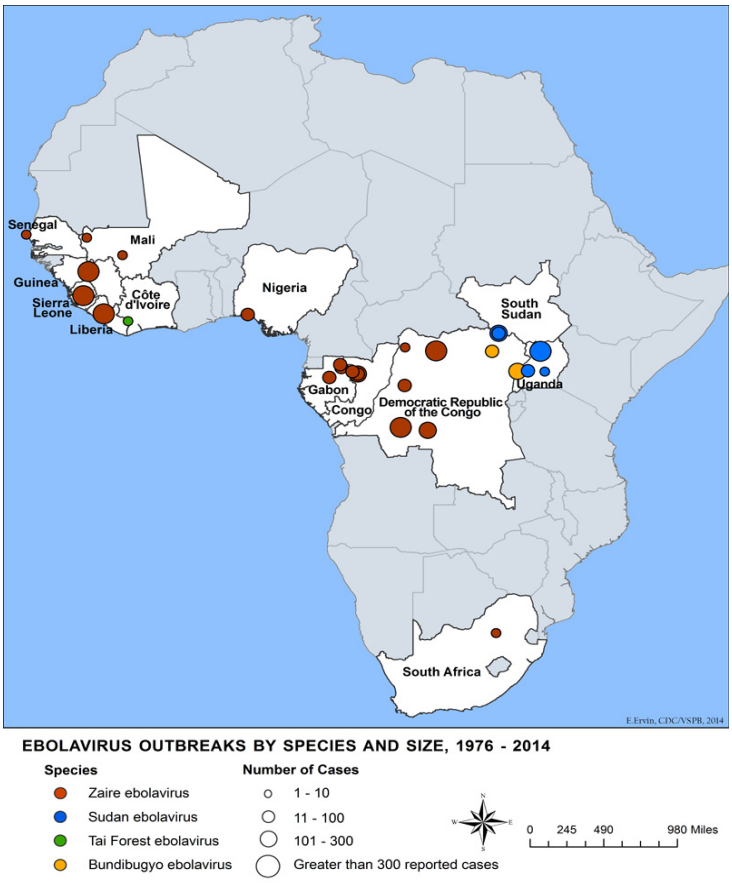
Virusno djelovanje očituje se i u blokadi odgovora interferona na infekciju. Općenito, interferoni su pripadnici velike skupine proteina zvanih citokini , koji sudjeluju u prijenosu informacija među stanicama te su zaduženi za obranu na virusne infekcije (http://www.virology.ws/w3310/025_W3310_15.pdf).

Upravo se takvo djelovanje virusnih proteina smatra glavnim krivcem izrazite patogenosti virusa Ebola (http://www.virology.ws/w3310/025_W3310_15.pdf)

Vrijeme inkubacije je 2-21 dan. Rani simptomi zaraze su groznica, glavobolja, bol u mišićima, dijareja, povraćanje te bol u trbuhu, a kako bolest napreduje može doći i do pojave osipa, hemoragije, konvulzije te ozbiljnih metaboličkih poremećaja (http://www.virology. ws/w3310/025_W3310_15.pdf).

8. ZARAZA VIRUSOM EBOLA

Gledajući kroz povijest, od prve pojave virusa iz porodice *Filoviridae* 1967. godine, pa sve do danas, najveći broj vrsta, pripadnika ove porodice, kao i broj epidemija njima uzrokovanih zabilježen je na afričkom kontinentu (sl. 11). Međutim, bolest se povremeno pojavljivala i na drugim kontinentima i to uglavnom kao posljedica doticaja s oboljelim osobama iz afričkih zemalja. Među njima najviše je bilo liječnika koji su sudjelovali u njihovu liječenju, ali i turista.



Slika 11. Geografska distribucija i raširenost epidemija izazvanih vrstama roda Ebolavirus (http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V19N35/NG_fig1.jpg)

Pojavi virusa Ebola prethodila je pojava virusa vrlo sličnog njemu, tj. virusa pripadnika iste porodice. Naime, 1967. godine među radnicima jednog laboratorija u Njemačkoj, u gradu Marburg, pojavio se istoimeni virus. Radnicima su bolest prenijeli zaraženi majmuni, koji su brodom uvezeni iz afričke države Ugande. Te su godine, osim u Marburgu, zabilježeni slučajevi infekcije i u Frankfurtu te Beogradu, a smrtnost je bila 23% (http://www.virology.ws/w3310/025_W3310_15.pdf).

Sljedećih godina isti virus pojavljivao se i u drugim dijelovima svijeta. Posljednji put zabilježen je u Ugandi krajem listopada 2014. godine, a njegova prisutnost trajala je do studenog iste godine (sl. 12) (http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-ebola-virus-disease).

(CFR)

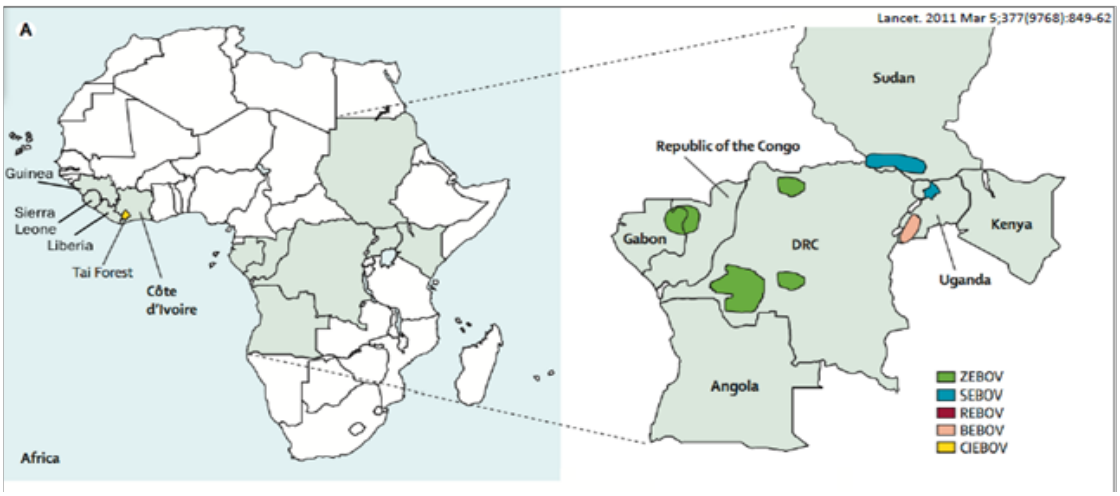
Filovirus (species)	Year	Outbreak location	Place of origin	Human cases (% mortality)
LVMARV	1967	Marburg/Frankfurt, Germany; Belgrade, Serbia	Uganda	32 (23)
	1975	Johannesburg, South Africa	Zimbabwe	3 (33)
	1980	Nzoia and Nairobi, Kenya	Western Kenya	2 (50)
	1987	Kisumu, Kenya	Western Kenya	1 (100)
	1998–2000	Durba/Watsa, DRC	DRC	154 (83)
	2004–2005	Uíge, Angola	Angola	252 (90)
	2007	Uganda (western)	Uganda	4 (25)
	2008	The Netherlands	Uganda	1 (100)
	2008	United States	Uganda	1 (0)
	2012	**Uganda**	**Uganda**	**14 (27)**
	2014	**Uganda**	**Uganda**	**1 (100)**

Slika 12. Godine pojavljivanja *Marburgvirus*
(http://www.virology.ws/w3310/025_W3310_15.pdf)

Drugi rod unutar porodice *Filoviridae*, *Ebolavirus*, 1976. godine istovremeno se pojavio na dva mjesta u Africi - u Sudanu te Demokratskoj Republici Kongo, u selu smještenom pokraj rijeke Ebola, po čemu je bolest i dobila ime. Treba naglasiti kako su ovo dvije različite vrste istog virusa te se nazivaju *Zaire ebolavirus* (ZEBOV) i *Sudan ebolavirus* (SEBOV) (http://www.virology.ws/w3310/025_W3310_15.pdf).

8.1. Slučajevi zaraze u afričkim državama

Kao što je već spomenuto, afrički kontinent mjesto je najvećeg broja epidemija uzrokovanih vrstama iz porodice *Filoviridae.* Zabilježena je pojava jedne vrste, pripadnika roda *Marburgvirus* te četiri vrste, pripadnika roda *Ebolavirus* (sl. 13).



Slika 13. Rasprostranjenost različitih vrsta unutar roda *Ebolavirus* u Africi
(http://www.virology.ws/w3310/025_W3310_15.pdf)

8.1.1. *Zaire ebolavirus* (ZEBOV)

Ova vrsta virusa otkrivena je u Demokratskoj Republici Kongo, a sam izvor infekcije nije poznat. Otkako je otkrivena, pa sve do danas, ova vrsta uzrokovala je niz epidemija u središnjoj Africi sa stopama smrtnosti od 55% do 88% (http:// www.uptodate.com/contents/ epidemiology-and-pathogenesis-of-ebola-virus-disease). Najraširenija epidemija, uzrokovana ovom vrstom virusa, pojavila se 1995. godine u Kukwitu, Demokratska Republika Kongo (sl. 14) (http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-ebola-virus-disease).

Također, uzročnik je i zapadnoafričke epidemije. Prvi slučaj infekcije u ovom dijelu afričkog kontinenta uzrokovan je upravo ovom vrstom te je ujedno i daleko najveća epidemija ikada izazvana bilo kojim pripadnikom roda *Ebolavirus*. Ova epidemija započela je 2013. godine, a od strane svjetske zdravstvene organizacije (WHO) potvrđena je sljedeće godine. Prvi slučaj zabilježen je u Gvineji gdje su simptomi infekcije (temperatura, povraćanje, crna stolica) uočeni kod dvogodišnjeg dječaka (http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-ebola-virus-disease). Ubrzo se proširila na ostala područja uključujući Liberiju, Sierra Leone, Nigeriju, Senegal i Mali, a analizama je utvrđeno kako je do rasprostranjivanja virusa došlo s čovjeka na čovjeka.

U kolovozu 2014. godine došlo je do pojave infekcije u Demokratskoj Republici Kongo. Izvor infekcije bila je trudnica koja je došla u doticaj sa zaraženom životinjom.

Od 9. kolovoza 2015. godine procijenjeno je kako je broj oboljelih tijekom ove epidemije dosegao brojku od 27 965 od čega je 11 298 smrtnih slučajeva (http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-ebola-virus-disease).

9. svibnja 2015. WHO je objavio kraj epidemije u Liberiji, no novi slučaj zaraze u ovoj zemlji zabilježen je već 29.lipnja iste godine (http://www.uptodate.com/contents/ epidemiology-and-pathogenesis-of-ebola-virus-disease).

Filovirus (species)	Year	Outbreak location	Place of origin	Human cases (% mortality)
ZEBOV[a]	1976	Yambuku, DRC	DRC	318 (88)
	1977	Tandala, DRC	DRC	1 (100)
	1994	Ogooué-Invindo province, Gabon	Gabon	52 (60)
	1995	Kikwit, DRC	DRC	315 (79)
	1996	Mayibout, Gabon	Gabon	37 (57)
	1996	Booue, Gabon and Johannesburg, South Africa	Gabon	60 (75)[b]
	2001–2002	Ogooué-Invindo province, Gabon; Cuvette region, RC	Gabon?	124 (79)
	2002–2003	Cuvette region, RC; Ogooué-Invindo province, Gabon	RC?	143 (90)
	2003	Mboma and Mbandza, RC	RC	35 (83)
	2005	Etoumbi and Mbomo in Cuvette region, RC	RC	12 (75)
	2007	Kasai Occidental province, DRC	DRC	264 (71)
	2008–2009	Kasai Occidental province, DRC	DRC	32 (47)

Slika 14. Godine pojavljivanja *Zaire ebolavirus* (ZEBOV)
(http://www.virology.ws/w3310/025_W3310_15.pdf)

8.1.2. *Sudan ebolavirus* (SEBOV)

Infekcija ovim virusom u afričkoj državi Sudanu pojavila se među radnicima u tvornici pamuka, koji su bili u doticaju s izmetom zaraženih životinja (šišmiša) (https://web.stanford.edu/group/virus/filo/bats.html). Uslijed neznanja ili pak nedovoljne pažnje zarazu su vrlo brzo prenijeli i na članove svoje obitelji. Također, bolest se prenosila u bolnicama preko zaraženih igala, koje nisu bile pravilno sterilizirane (http://www.virology.ws/w3310/ 025_ W3310_15.pdf).

Najveća epidemija, uzrokovana ovim sojem virusa, pojavila se 2000. godine u Guluu, Sudan (sl. 15) (http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-ebola-virus-disease).

SEBOV	1976	Nzara, Maridi, Tembura, Juba, Sudan	Southern Sudan	284 (53)
	1979	Nzara, Yambio, Sudan	Southern Sudan	34 (65)
	2000–2001	Gulu District, Mbarrara, and Masindi, Uganda	Uganda	425 (53)
	2004	Yambio County, Sudan	Southern Sudan	17 (41)
	2011	Uganda (central)	Uganda	1 (100)

Slika 15. Godine pojavljivanja *Sudan ebolavirus* (SEBOV) (http://www.virology.ws/w3310/025_W3310_15.pdf)

8.1.3. *Ivory Coast ebolavirus* (ICEBOV)

Godine 1994. izolirana je nova vrsta roda *Ebolavirus* kod znanstvenika koji je radio biopsiju na uginuloj čimpanzi, inače pripadnici skupine čimpanzi kod kojih je zabilježena pojava smanjenja populacije uslijed posljedica infekcije ovom vrstom virusa. Zabilježena su samo dva slučaja zaraze i to bez smrtnih posljedica (sl. 16.) (http://www.virology. ws/w3310/025 _ W3310 _15.pdf).

Filovirus (species)	Year	Outbreak location	Place of origin	Human cases (% mortality)
ICEBOV (CIEBOV)	1994	Tai Forest, Ivory Coast, and Basel, Switzerland	Ivory Coast	1 (0)
	1995	Liberia	Liberia?	1 (0)

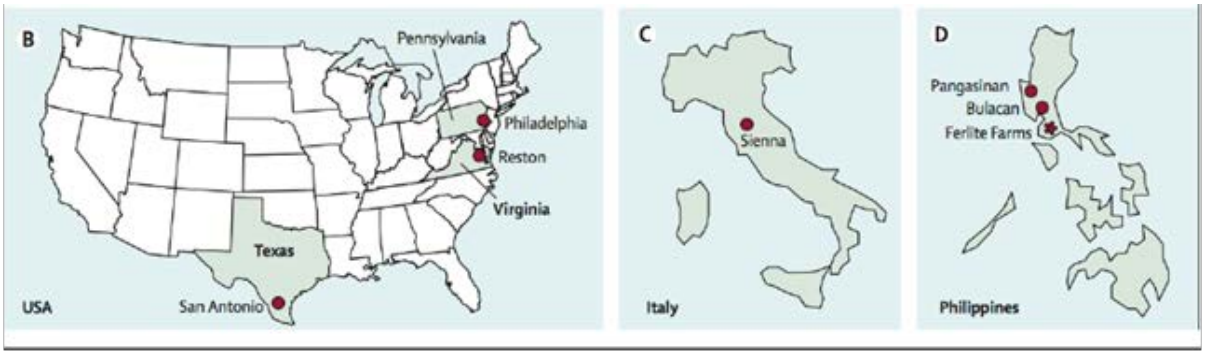
Slika 16. Godine pojavljivanja *Ivory Coast Ebolavirus* (ICEBOV) (http://www.virology.ws/w3310/025_W3310_15.pdf)

8.1.4. *Bandibugyo ebolavirus*

Godine 2007. slučajevi hemoragijske groznice zabilježeni su u Ugandi te je otkriveno kako se radi o novoj vrsti roda *Ebolavirus*, tzv. *Bandibugyo ebolavirus*. Smrtnost je ovoga puta bila niža u odnosu na epidemije prethodnih godina uzrokovanih drugim virusnim vrstama (oko 30%), a sekvencioniranjem je utvrđeno kako je ova vrsta virusa najsličnija vrsti zabilježenoj na Obali Bjelokosti (http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-ebola-virus-disease).

8.2. Slučajevi zaraze izvan afričkih zemalja

Osim već spomenutog roda *Marburgvirus*, u zemljama izvan afričkog kontinenta zabilježeno je i nekoliko zaraza uzrokovanih vrstama roda *Ebolavirus.* Prisutnost infekcije na ovim područjima posljedica je doticaja pojedinaca sa zaraženim pacijentima ili životinjama s afričkog kontinenta. Prije svega zaraze su se pojavile kod zdravstvenih radnika koji su u Africi sudjelovali u liječenju oboljelih te se potom vratili u svoju domovinu. Osim njih infekciju su dobili i turisti, a prvi slučaj zabilježen je 30. rujna 2014. godine kod pojedinca koji je putovao iz Dallasa u Liberiju (sl.17-a) (http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-ebola-virus-disease).



Slika 17. Slučajevi zaraze virusom Ebola u a) Sjevernoj Americi b) Europi c) na Filipinima (http://www.virology.ws/w3310/025_W3310_15.pdf)

8.2.1. *Reston ebolavirus* (REBOV)

Godine 1989. pojavila se velika smrtnost među vrstom makaki majmuna, koji su

uvezeni s Filipina u grad Reston, Virginia, a kako se zaraza ne bi širila mnogo ih je ubijeno. Zabilježeno je četiri slučaja infekcije kod ljudi koji su bili u doticaju sa zaraženim životinjama, ali bez smrtnih slučajeva (http://www.virology.ws/w3310/025_W3310_15.pdf).

Ova vrsta pojavljivala se i sljedećih godina u različitim dijelovima svijeta, također kao posljedica uvoza inficiranih majmuna s Filipina (sl. 18).

Filovirus (species)	Year	Outbreak location	Place of origin	Human cases (% mortality)
REBOV	1989	Reston, Virginia (also Pennsylvania and Texas)	Philippines[d]	4 (0)
	1992	Siena, Italy	Philippines	0 (0)
	1996	Alice, Texas	Philippines	0 (0)
	2008	Philippines	Philippines	0 (0)

Slika 18. Godine pojavljivanja *Reston ebolavirus* (REBOV) (http://www.virology.ws/w3310/025_W3310_15.pdf)

9. PREVENCIJA

Budući da do danas nije odobreno niti jedno cjepivo protiv infekcije virusom Ebola, vrlo je važno provesti preventivnu zaštitu u svrhu osiguranja vlastitog zdravlja (http://www.cdc.gov/vhf/ebola/prevention/). Zaštita podrazumijeva redovito održavanje higijene, izbjegavanje kontakta sa zaraženim ili preminulim osobama kao i predmetima s kojima su bili u doticaju, ali i izbjegavanje kontakta sa životinjama mogućim izvorima virusne infekcije kao što su šišmiši i primati. Također, prilikom povratka iz područja epidemija, dobro je pratiti promijene na vlastitom tijelu unutar 21 dan kada je, u slučaju zaraze, moguća pojava simptoma (http://www.cdc.gov/vhf/ebola/prevention/).

10. EVOLUCIJA VIRUSA

Genetski materijal virusa Ebola je jednolančana molekula RNA. Općenito je poznato kako se veći broj mutacija događa prilikom replikacije RNA u odnosu na DNA genome jer virusna RNA polimeraza nema mogućnost popravka pogrešaka koje su se dogodile prilikom replikacije (Elena i Sanjuán 2005). Visoke stope mutacija dovode do nastanka genetičke varijabilnosti, koja u kombinaciji s prirodnom selekcijom i genetičkim driftom dovodi do evolucije virusa i bolje prilagodljivosti na različite uvjete okoliša (http://evolution. berkeley.edu/ evolibrary/news/141003_ebola).

Posljednje studije pokazale su kako virus Ebola evoluira brže no ikada. Naime,

prisutnost virusa unutar životinjskih organizama, poput npr. šišmiša, je normalna i kao takav virus je dobro prilagođen domaćinu. Kako se virus replicira, prelazeći s jednog šišmiša na drugog, događaju se mutacije koje dovode do sve boljih prilagodbi virusa unutar organizma (http://evolution.berkeley.edu/evolibrary/news/141003_ebola).

Isti slučaj je i s ljudima. Brza evolucija virusa tijekom nedavnih epidemija mogla bi biti odraz početne faze adaptacije virusa na ljudskog domaćina kao rezultat prirodne selekcije, koja favorizira mutacije, čime se virusi bolje prilagođavaju novom domaćinu (http://evolution. berkeley.edu/evolibrary/news/141003_ebola).

Dakle, prirodna selekcija neće nužno dovesti do povećanja težine bolesti uzrokovane virusom jer je virusu u interesu prilagoditi se domaćinu, tj. omogućiti si dugoročnu reprodukciju koja je moguća samo ukoliko se virus što duže zadrži u živom organizmu (http://theconversation. com/genetic-evolution-how-the-ebola-virus-changes-and-adapts 31525).

11. LITERATURA

Carter B., J., Saunders A., V., (2013). Emerging Viruses. U: Virology: Principles and Applications. John Wiley & Sons Ltd, pp. 277-289

Elena, S.F., Sanjuán, R. (2005). Adaptive Value of High Mutation Rates of RNA Viruses: Separating Causes from Consequences. *Journal of Virology* **79**, 11555-11558.

Flint, J.S., Enquist, L.W., Racaniello, V.R., Skalka, A.M., (2009). Principles of Viral Pathogenesis. U: Principles of Virology. ASM Press, Washington, DC, pp. 29-51

Kühl, A., Pöhlmann, S. (2012). How Ebola Virus Counters the Interferon System. *Zoonoses and Public Health* **59**, 116-131.

Strelkauskas A., Edwards, A., Fahnert, B., Pryor, G., Strelkauskas, J., (2016). The Structure and Infection Cycle of Viruses. U: Microbiology: a clinical approach. Gerland Science; Tylor & Francis Group, LLC, New York, NY, pp. 271-289

Mühlberger, E. (2007). Filovirus replication and transcription. Future Virol. **2**, 205-215.

https://www.askscientific.com/ebola-virus-life-cycle-and-pathogenicity-in-humans/

http://www.bmj.com/about-bmj/resources-readers/publications/epidemiology-uninitiated/1-what-epidemiology

https://web.stanford.edu/group/virus/filo/bats.html

http://www.cdc.gov/vhf/ebola/prevention/

http://www.cdc.gov/vhf/virus-families/filoviridae.html

http://www.ebolavirusnet.com/ebola-virus.html

http://www.encyclopedia.com/topic/interferon.aspx
http://evolution.berkeley.edu/evolibrary/news/141003_ebola
http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/ebola-eng.php
http://theconversation.com/genetic-evolution-how-the-ebola-virus-changes-and-adapts-31525
http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-ebola-virus-disease
http://visual-science.com/projects/ebola/poster/
http://www.virology.ws/w3310/025_W3310_15.pdf

13. SAŽETAK

Rod *Ebolavirus*, zajedno s rodom*Marburgvirus*, pripadnik je porodice *Filoviridae*. Danas je poznato pet vrsta pripadnika roda *Ebolavirus* (*Zaire ebolavirus*, *Sudan* e*bolavirus*, *Reston ebolavirus*, *Ivory Coast ebolavirus* i *Bandibugyo ebolavirus*), s negativnim jednolančanim RNA genomom.

Primarni izvor infekcije su životinje – šišmiši i majmuni. Pojava infekcija virusima ovog roda kod ljudi zabilježena je ne tako davne 1976. godine u Sudanu i Demokratskoj Republici Kongo, a od tada se rasprostranjivala i na ostatak afričkog područja, ali sporadično i na druge dijelove svijeta. Posljednji slučajevi velike epidemije zabilježeni su 2014/2015. godine, također u Africi sa smrtnošću oko 70%.

Mjere prevencije prilikom kontakta sa životinjama, mogućim izvorima infekcije, i pravilna higijena osnova su za sprječavanje budućih epidemija.

12. SUMMARY

Genus *Ebolavirus*, as well as genus *Marburgvirus*, is a member of family *Filoviridae.* There are five known species of genus *Ebolavirus* (*Zaire ebolavirus, Sudan ebolavirus, Reston ebolavirus, Ivory Coast ebolavirus* and *Bandibugyo ebolavirus*), all having negative- sense single stranded RNA genome.

The main sources of infection are animals – fruit bats and monkeys. The first outbreak of this *Ebolavirus* was observed in 1976 in Sudan and Democratic Republic of Congo. Since then the virus has spread to other parts of Africa but also sporadically to other parts of the world. The last case of *Ebolavirus* outbreak was observed in 2014/2015 in Africa with the morality of 70%.

Preventive measures during the contant with animals, as possible sources of the infection, and proper hygiene are essential to prevent future outbreaks.