



CZY ALASKAPOX JEST NOWĄ ZAGRAŻAJĄCĄ ANTROPOZOONOZĄ?

Zdzisław Gliński, Andrzej Żmuda

Katedra Epizootologii i Klinika Chorób Zakaźnych Zwierząt Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Przyrodniczego w Lublinie

Zgon w styczniu 2024 r. mężczyzny zakażonego nowym wirusem, orthopox virus AK2015, obecnie znanym jako Alaskapox virus (AKPV), wzbudził nie tylko ogromne zainteresowanie środków przekazu w USA, ale zwłaszcza obawy epidemiologów odnośnie pojawienia i szerzenia się nowej infekcji, charakteru rezerwuarów wirusa i możliwości powodowania śmiertelnej choroby. Mężczyzna mieszkający na półwyspie Kenai (Alaska) został hospitalizowany w listopadzie 2023 roku i zmarł pod koniec stycznia 2024 r. Chorobę cechowały zmiany skórne, gorączka, powiększenie węzłów chłonnych, bóle mięśni i zmęczenie (1). Od 1915 r. grupę chorób wywołanych przez orthopoxwirusy (ospa prawdziwa, ospa małpia, ospa owiec i kóz, ospa krowia) (2) wzbogaciła nowa choroba, alaskapox, początkowo wywołana przez „tajemniczy wirus” z Alaski (3). Okazało się, że zarówno znana małpia ospa (monkeypox) (4, 5), jak i ta nowa choroba stanowią potencjalne zagrożenie dla zdrowia, niekiedy też dla życia człowieka. Zagrożenie, jakie stanowiła ospa (*smallpox*) ustąpiło, bo w 1980 r. WHO podała, że świat został wreszcie uwolniony od najgroźniejszego orthopoxwirusa, jakim jest wirus ospy prawdziwej (*Variola virus*) (6).

Pierwszy przypadek alaskapox zidentyfikowano 29 lipca 2015 r. w Fairbanks na Alasce u kobiety w średnim wieku ze zmianą na skórze prawej łopatki. Pacjentka podejrzewała, że zmiana skórna jest efektem ukąszenia przez pająka. Pacjentka podała, że w ciągu 5 dni przed zwróceniem się do lekarza gorączkuje, odczuwa zmęczenie, złe samopoczucie i bolesność węzłów chłonnych. Zmiana skórna miała charakter powierzchownego, twardego, gorącego i tkliwego owrzodzenia bez wy-

dzieliny (około 1 cm średnicy) i 2 mniejszych sąsiadujących pęcherzyków (średnica około 2 mm) w tylnej górnej części prawego ramienia pacjentki. Test PCR w kierunku Orthopoxwirusa wypadł dodatnio, wirus replikował w hodowli linii komórkowych MRC5, HEP-2 i RMK, dając efekty cytopatyczne. W 2020 r. zgłoszono trzy przypadki, a do lutego 2024 r. 4 przypadki choroby. Sześciu pacjentów przeżyło, jeden z osłabionym układem odpornościowym zmarł. Wspólnymi objawami dla każdego przypadku była gorączka, powiększenie węzłów chłonnych, ból mięśni i zmęczenie utrzymujące się od czterech dni do sześciu miesięcy (3). Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorobom w Atlancie uznało nowy wirus za przyczynę choroby i zgonu. Ten nowy AK2015 wirus nazwano *Alaskapox virus* (AKPV) (7).

Charakterystyka wirusa

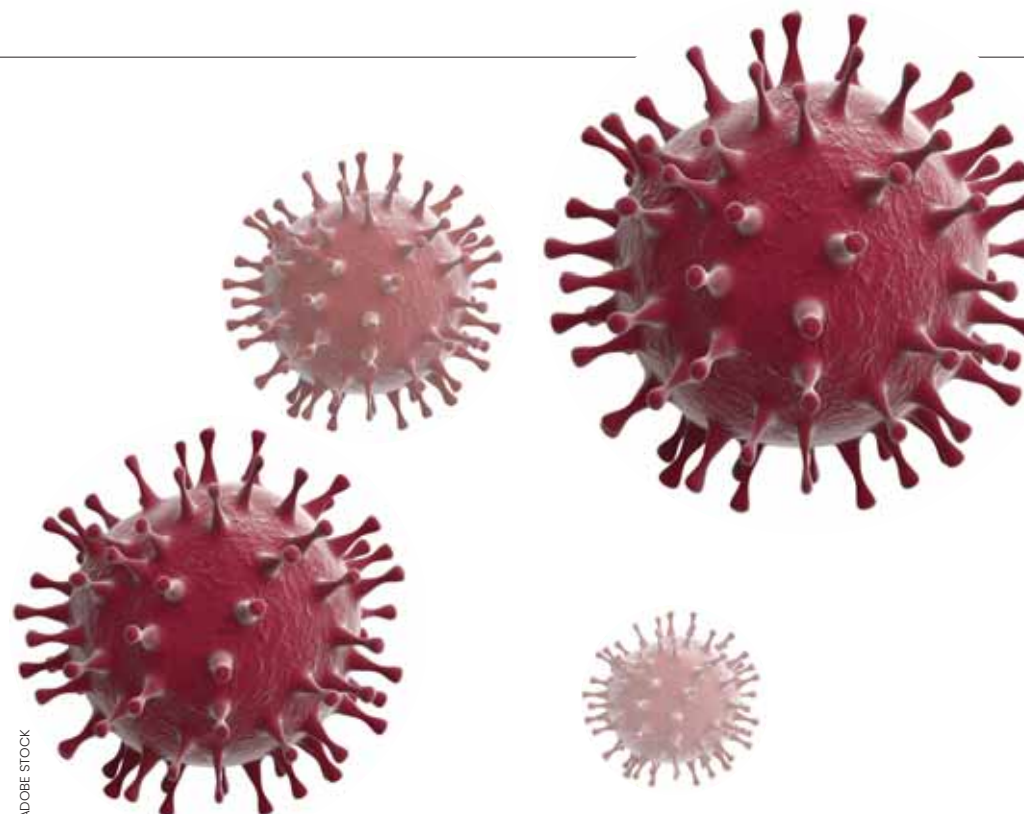
Alaskapox virus (AKPV) należy do rodzaju *Orthopoxvirus* i reprezentuje odrębną linię genetyczną ortopokswirusa w podrodzynie Chordopoxvirinae, rodzina *Poxviridae* (8). Rodzaj *Orthopoxvirus* obejmuje dwa odrębne kłady wirusów, których podobne sekwencje genomowe odpowiadają pochodzeniu geograficznemu albo ze Starego Świata (wirusy pochodzącego z Europy i Afryki), albo Nowego Świata (Ameryka Północna). Różnice w potencjale zoonotycznym pomiędzy wirusami obydwu kładów można wyjaśnić różnicami w gatunkach ssaków żywicielach wirusa w Starym i Nowym Świecie (8). AKPV różni się zarówno od kładów ortopokswirusów Starego Świata jak i kładu Nowego Świata

(kład Północnoamerykański (ryc. 1). Różnice z kładami gatunków ortopokswirusów Starego Świata wynoszą 6,1%-7,3% i 12,35-12,6% z izolatami z kładu Północnoamerykańskiego. Odległości między genami (genetic distances) na mapie genetycznej pomiędzy izolatami AK2015 wirusa i ortopokswirusami Starego Świata wahały się od 0,6% (od *Taterapox* do *Camelpox*) do 3,2% (od *Ectromelia* do *Variola*) (3).

Wirus Alaskapox, tak jak wszyscy przedstawiciele rodzaju *Orthopoxvirus*, jest wirusem otoczkowym o kształcie cegiełek (350×270 nm), genom stanowi dwupasmowy DNA o wielkości około 200 kb, którego końce są połączone wiązaniami kowalencyjnymi (9). AKPV produkuje w cytoplazmie zainfekowanych komórek ciała wtrętowe typu A osadzone w dojrzałych cząsteczkach wirusa i otoczone rybosomami. Wirus replikuje się w hodowli diploidalnych komórek zarodka ludzkiego MRC5, linii komórkowej nabłonka ludzkiego raka krtani HEP-2 i linii komórkowej RMK dając efekty cytopatyczne.

Czas przeżycia wirusa AK2015 poxwirusa na przedmiotach jest znany. Przez analogię z czasem w jakim wirus krowianki nie traci zakaźności na powierzchniach nieożywionych, można przyjąć, że wynosi do 56 dni (10). Można też domniemywać, że jego oporność na środki odkażające jest podobna jak wirusa ospy i wirusa krowianki. W ciągu 1 minuty wirus ospy jest inaktywowany poniżej granicy wykrywalności przez 50-70% etanol, 40-50% izopropanol, 0,1-2% podchloryn sodu lub 1% formaldehyd (współczynnik redukcji ≥ 106). W niestabilizowanych zawiesinach wirus





Is Alaskapox a new emerging and threatening anthrozoosis?

Alaskapox virus was first identified following the investigation of a sick woman from Fairbanks, Alaska, USA in July 2015. A novel virus, AK2015, was later named Alaskapox virus (AKPV). There have been six further cases in the Fairbanks area, in 2020 and 2021. Symptoms common to each case were one or more bumps or pustules on the skin, fever, lymphadenopathy, muscle pain and fatigue, lasting between four days and six months. One patient with an immunocompromising condition that developed severe disease died after prolonged illness.

Keywords: Alaskapox virus, novel orthopox virus, emerging virus

krowianki jest całkowicie inaktywowany w ciągu 15 min. w 65°C.

Czynniki zjadliwości

Prawie nie ma danych o czynnikach warunkujących zjadliwość AKPV. Wiadomo, że pokswirusy kodują wiele różnych białek, które są ważnymi czynnikami patogenności. Ich celem są m.in. pierwotne mediatory odporności wrodzonej, w tym interferony, czynniki martwicy nowotworów, interleukiny, cytokiny prozapalne (IL-1, TNF, IL-18), dopełniacz i chemokiny. Wpływają one też na różne wewnątrzkomórkowe szlaki przekazywania sygnałów, składniki regulujące odporność komórkową i apoptozę. Różne pokswirusy opracowały odmienne strategie, które mogą wynikać z koewolucji wirusów i ich żywicieli (11).

Wiele informacji odnośnie patogenności dostarcza analiza genomu wirusa. Cały genom AKPV ma 210 797 bp, z odwróconymi powtórzeniami końcowymi (ITR) o długości 2,4 kb. Z sześciu unikalnych genów AKPV dwa (204 i 205) nie mają homologów z żadnym obecnie znanym ortopokswirusem. Pięć genów końcowych zduplikowanych, które występują w genomie wirusa krowianki (CPXV-BR), występuje w pojedynczych kopiach w genomie AKPV. Genom AKPV zawiera geny zjadliwości specyficzne dla gatunku gospodarza (host/range virulence genes) typowe dla rodzaju Orthopoxvirus, w tym homologi VACV-COP-E3L, K3L, K1L, P28/N1R, B5R, C7L, T4,

C3L, CrmB i serpiny SPI-1, 2 i 3. Trzy geny zakresu gospodarza/zjadliwości cechowała szczególnie niska identyczność sekwencji z T4, B5R i genem hemaglutyniny ortopokswirusów. W genomie AKPV brak homologów genów C4L i B7R (koduje czynnik zjadliwości wirusa krowianki), natomiast gen hemaglutyniny zawiera unikalną insercję 120 aminokwasu. Siedem przewidywanych białek AKPV było najbardziej podobnych do białek wirusów ospy innych niż ortopokswirus Murmańsk lub NY014. Analiza genomu ujawniła rekombinację z wirusem ektromelii w dwóch przypuszczalnych regionach, które zawierają siedem przewidywanych sekwencji kodujących, w tym białko wtórne typu A (12).

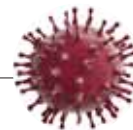
Rezerwuary i właściwości zoonotyczne AKPV

Alaskapox virus występuje najprawdopodobniej endemicznie na Alasce i być może krąży w obrębie jednej lub w kilku populacjach dzikich zwierząt, które stanowią rezerwuary wirusa. Najczęściej zoonotyczne ortopokswirusy są izolowane od zwierząt znajdujących się w bezpośrednim sąsiedztwie człowieka, będących przypadkowymi żywicielami wirusa, natomiast z reguły naturalnymi żywicielami tych wirusów są zwierzęta dzikie. W lasach na Alasce występuje dużo różnych gatunków dzikich małych ssaków, tak więc człowiek może zarazić się poprzez bezpośredni lub pośredni kontakt z tymi zwierzętami. Gryznie i inne ma-

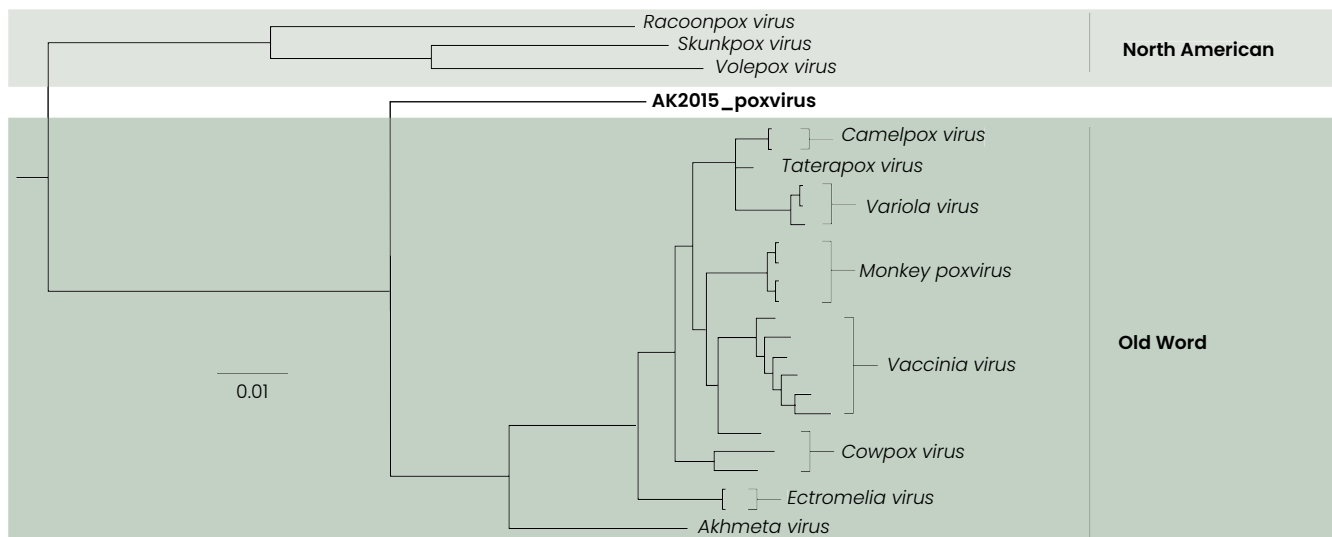
łe ssaki są znanym rezerwuarem wielu ortopokswirusów (13), o czym świadczą badania serologiczne w Eurazji (14, 15), Afryce, Ameryce Południowej (16) i USA (17). Przypuszcza się, że AKPV ma właściwości zoonotyczne, a jego rezerwuarem są małe ssaki takie jak: wieńcówki, nornice i ryjówki (3). U nich, w 2020 r. na obszarze Fairbanks, stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko wirusowi AKPV. Choroba szerzy się poprzez kontakt z tymi ssakami lub za pośrednictwem zwierząt towarzyszących człowiekowi np. kotów (7). Brak danych o możliwości przenoszenia AKPV z człowieka na człowieka (18).

Ewolucja AKPV

Ciekawą cechą genomów ortopokswirusów jest obecność genów, które są obecne u jednego gatunku, a występują fragmentarycznie lub ich brak u innego gatunku (19). Ta cecha jest potwierdzeniem koncepcji redukcjonalnej ewolucji ortopokswirusów, według której utrata genów odgrywa ważną rolę w ewolucyjnej adaptacji przodka wirusa (*progenitor virus*) do określonego gospodarza i pojawieniu się nowych gatunków wirusa (20). Wirus krowianki ma największy genom ze wszystkich współczesnych przedstawicieli rodzaju Orthopoxvirus i genom ten zawiera wszystkie geny występujące u pozostałych gatunków tego rodzaju. Decydują one m.in. o tropizmie i zjadliwości wirusa (21). Dlatego też można przyjąć, że wirus ospy krowiej, ze



Miejsce AK2015 poxvirusa w rodzaju Orthopoxvirus (3)



wszystkich współczesnych gatunków ortopokswirusów, jest najbliższy wirusowi progenitorowemu, podczas gdy pozostałe gatunki, w tym wirus ospy (*variola*), pojawiły się w wyniku wieloetapowej ewolucji redukcyjnej (20). Istnieje więc potencjalna możliwość pojawienia się wariantu podobnego do obecnie istniejących zoonotycznych ortopokswirusów o zmienionych genomach w trakcie naturalnej ewolucji. Sprzyja temu charakterystyczna cecha wirusów DNA jaką jest możliwość rekombinacji międzycząsteczkowych i wewnątrzcząsteczkowych, a także insercji i delecji genomowych (22). Niektóre geny są zdolne do stosunkowo szybkiej akumulacji mutacji, zapewniając adaptację wirusa do nowych warunków, w tym do nowego gospodarza (23). Za możliwością redukcyjnej ewolucji i adaptacji AKPV, chociaż częściowej, do człowieka przemawiałby fakt, że trzy geny AKPV zakresu gospodarza/zjadliwosti cechuje szczególnie małe podobieństwo sekwencji z genami T4, B5R i hemaglutyniny ortopokswirusów. Ponadto w genomie AKPV brak homologów genów C4L i B7R (koduje czynnik zjadliwosti wirusa krowianki), natomiast gen hemaglutyniny zawiera unikalną insercję 120 aminokwasu. Z sześciu unikalnych genów AKPV dwa (204 i 205) nie mają homologów z żadnym obecnie znanym ortopokswirusem.

Postępowanie

Profilaktyka polega na unikaniu kontaktów z dzikimi zwierzętami i karmienia ich, pracy/zabawy w obszarach, w których występują odchody dzikich zwierząt, a także mycie rąk mydłem i wodą

po przebywaniu w obszarach, w których zaobserwowano dzikie zwierzęta. Ponieważ przeciwciała ortopokswirusa chronią przed infekcją innymi gatunkami ortopokswirusów, szczepienie przeciwko ospie prawdziwej może wg CDC chronić przed AKPV (24). ●

Piśmiennictwo

1. Fatal Alaskapox infection in a southcentral Alaska Resident. https://epi.alaska.gov/bulletins/docs/b2024_02.pdf.
2. Silva N. I. O., de Oliveira J. S., Kroon E. G., de Souza Trindade G., Drummond B. P.: Here, there, and everywhere: The wide host range and geographic distribution of zoonotic Orthopoxviruses. „Viruses”, 2020, 13, 43, 10.3390/v13010043.
3. Springer Y. P., Hsu C. H., Werle Z. R., Olson L. E., Cooper M. P., Castrodale L. J., Flower N., McCollum A. M., Goldsmith C. S., Emerson G. L., Wilkins K., Doty J. F., Burgado J., Gao J. X., Patel N., Mauldin M. R., Reynolds M. G., Satheshkumar P. S., Davidson W., Li Y., McLaughlin J. B.: Novel orthopoxvirus infection in an Alaska resident. „Clin. Infect. Dis.”, 2017, 64, 1737-1741.
4. Di Giulio D. B., Eckburg P. B.: Human monkey pox: An emerging zoonosis. „Lancet Infect. Dis.”, 2004, 4, 15-25.
5. WHO: Managing epidemics. Key facts about major deadly diseases. 2018, <https://www.who.int/emergencies/diseases/managing-epidemics-interactive.pdf>
6. Strasburg M. A.: The global eradication of smallpox. „Am. J. Infect. Control”, 1982, 10, 53-59.
7. Hutchinson D., Kunasekaran M.: Emergence of novel orthopox virus in Alaska, USA. „Global Biosec.”, 2022, 4, doi: 10.31646/gbio.143.
8. Emerson G. L., Li Y., Frace M. A., Olsen-Rasmussen M. A., Khristova M. L., Govil D., Sammons S. A., Regnery R. L., Karem K. L., Damon I. K., Carroll D. S.: The phylogenetics and ecology of the Orthopoxviruses endemic to North America. „PLoS ONE”, 2009, 4, e7666.
9. Pauli G., Blümel J., Burger R., Drost C., Gröner A., Gürtler L., Heiden M., Hildebrandt M., Jansen B., Montag-Lessing T., Offergeld R., Seitz R., Schlenkrich U., Schottstedt V., Strobel J., Willkommen H., von König C. H. W.: Orthopox viruses: Infections in humans. „Transfus. Med. Hemother.” 2010, 37, 351-364.
10. Wood J., Choi Y., Wendling M., Rogers J., Chappie D.: Environmental persistence of vaccinia virus on materials. „Lett. Appl. Microbiol.”, 2013, 57, 399-404.
11. Seet B. T., Johnston J. B., Brunetti C. R., Barrett J. W., Everett H., Cameron C., Sypula J., Nazarian S. H., Lucas A., McFadden G.: Poxviruses and immune evasion. „Annu. Rev. Immunol.”, 2003, 21, 377-423.

12. Gigante C. M., Gao J., Tang S., McCollum A. M., Wilkins K., Reynolds M. G., Davidson W., McLaughlin J., Olson V. A., Li Y.: Genome of Alaskapox virus, a novel Orthopoxvirus isolated from Alaska. „Viruses”, 2019, 11, 708, doi: 10.3390/v11080708.
13. Shchelkunov S. N.: An increasing danger of zoonotic orthopoxvirus infections. „PLoS Pathog.”, 2013, 9, e100376.
14. Oldal M., Sironen T., Henttonen H., Vapalahti O., Madaai M., Horváth G., Kutas A., Földes F., Kemenesi G., Németh V., Bányai K., Jakab F.: Serologic survey of orthopoxvirus infection among rodents in Hungary. „Vector Borne Zoon. Dis.”, 2015, 15, 317-322.
15. Tsanava S. A., Sakvarelidze L. A., Shelukhina E. M.: Serologic survey of wild rodents in Georgia for antibodies to orthopoxviruses. „Acta Virol.”, 1989, 33, 9, 2565681.
16. Abrahão J. S., Guedes M. I., Trindade G. S., Fonseca F. G., Campos R. K., Mota B. F., Lobato Z. I. P., Silva-Fernandes A. T., Rodrigues G. P. L., Lima L. S., Ferreira P. C. P., Bonjardim C. A., Kroon E. G.: One more piece in the VACV ecological puzzle: could peridomestic rodents be the link between wildlife and bovine vaccinia outbreaks in Brazil? „PLoS One”, 2009, 4, e7428.
17. Emerson G. L., Li Y., Frace M. A., Olsen-Rasmussen M. A., Khristova M. L., Govil D., Sammons S. A., Regnery R. L., Karem K. L., Damon I. K., Carroll D. S.: The phylogenetics and ecology of the orthopoxviruses endemic to North America. „PLoS ONE”, 2009, 4, e7666, doi:10.1371/journal.pone.0007666.
18. Mooring E., Olsen L., Werle Z.: Second case of novel orthopoxvirus infection in a Fairbanks-area resident. „State Alaska Epidemiol. Bul.”, 2020, 5, 43.
19. Gubser C., Smith G. L.: The sequence of camel pox virus shows it is most closely related to variola virus, the cause of smallpox. „J. Gen. Virol.”, 2002, 83, 855-872.
20. Hendrickson R. C., Wang C., Hatcher E. L., Lefkowitz E. J.: Orthopoxvirus genome evolution: the role of gene loss. „Viruses”, 2010, 2, 1933-1967.
21. Shchelkunov S.: Orthopoxvirus genes that mediate disease virulence and host tropism. „Adv. Virol.”, 2012, 4, 524743, doi:10.1155/2012/524743.
22. Coulson D., Upton C.: Characterization of indels in poxvirus genomes. „Virus Genes”, 2011, 42, 171-177.
23. Elde N. C., Child S. J., Eickbush M. T., Kitzman J. O., Rogers K. S., Shendure J., Geballe A. P., Malik H. S.: Poxviruses deploy genomic accordions to adapt rapidly against host antiviral defenses. „Cell”, 2012, 150, 831-841.
24. CDC. Healthy Pets, Healthy People: CDC; 2021, updated June 9, 2021, <https://www.cdc.gov/healthypets/pets/wildlife.html>.

Zbigniew Gliński,
e-mail: zgliniski@o2.pl