



КЛЮЧЕВАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«ЕДИНЫЙ МИР – ЕДИНОЕ ЗДОРОВЬЕ»

КЛИМАТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ И НОВЫЕ БЫСТРОРАСПРОСТРАНЯЮЩИЕСЯ ВИРУСЫ

Луис Энхуанес, Исабель Сола и Соня Суньига.

Отдел Молекулярной и Клеточной Биологии Национального Центра
Биотехнологии в Мадриде, Испания



КЛИМАТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ И НОВЫЕ БЫСТРОРАСПРОСТРАНЯЮЩИЕСЯ ВИРУСЫ

Луис Энхуанес, Исабель Сола и Соня Суньига. Отдел Молекулярной и Клеточной Биологии Национального Центра Биотехнологии в Мадриде, Испания

Вирусы являются неотъемлемым элементом экосистем и присутствуют в любой точке планеты, где есть жизнь. Вирусы во множестве присутствуют в мировом океане, где их концентрация превышает миллион частиц на миллилитр, а в кишечнике человека могут обнаруживаться до 1200 различных вирусов. Концентрация вирусных частиц может составлять от 60 000 глубоко под Баренцевым морем до 254 миллионов на поверхности озера Плусзее в Германии. Математические модели в сочетании с экспериментальными данными позволяют предположить, что не открытых на настоящий момент вирусов более 300 000.

Вирусы, транспортируя гены как своим хозяевам, так и от них, возможно, являются движущей силой эволюции высших живых организмов. Вирусы человека постоянно переделывают себя в ходе слепого, но очень творческого процесса, на выходе выдающего новые комбинации генов, а иногда и принципиально новые гены, прежде никогда не появлявшиеся в природе. По некоторым оценкам, такие изменения происходят с частотой 10^{24} в секунду (Garry Hamilton, Nature 2006).

Вирусы постоянно пересекают межвидовые барьеры, в том числе барьеры между различными животными и человеком: почти 2/3 трансмиссивных инфекций человека являются зоонозами. Известно несколько способов вирусной трансмиссии, некоторые из которых в значительной степени являются зависимыми от климатических условий. Вирусы для трансмиссии используют широкий спектр механизмов, в частности передачу при непосредственном контакте двух людей (гепатит С, ВИЧ, Эбола), передачу с помощью векторов – птиц, насекомых, клещей (вирус лихорадки Западный Нил, Чикунгунья и Зика), передачу по воздуху (вирус гриппа, коронавирусы), при переливании крови (гепатит С и ВИЧ), а также через пищу или воду (вирусы кишечных инфекций).

Климат является одним из факторов, обуславливающих перемещение таких распространяющих вирусы векторов, как мухи, клещи и комары. Крайне важно анализировать географические и сезонные паттерны распространения популяций таких векторов. Распространение этими векторами вирусных заболеваний зависит не только от климата, но и от других факторов, таких, как использование земель, культурных и социоэкономических аспектов, доступа к санитарной системе, реакции общества на связанные с рисками заболевания. Кроме того огромный вклад в распространение вирусов вносит уход от действия механизмов иммунитета хозяина и адаптация к новым видам хозяев, что часто случается с вирусами гриппа, как и с РНК-вирусами в целом.

Транспортировка различных товаров при международной торговле либо путешествия людей на большие расстояния способны значительно ускорить распространение вирусов до масштабов, которые в прошлом невозможно было бы вообразить. В свете этого уместно говорить о необходимости дополнительных исследований для более точного установления влияния климата на распространение вирусов векторами. В естественных условиях также многочисленны резервуары вирусов: человек, приматы, рукокрылые, верблюды, лошади, членистоногие и др. – поэтому климатические изменения могут влиять на динамику эволюции возбудителей зоонозных заболеваний.

Ареал обитания *Aedes albopictus* (азиатского тигрового москита) простирается на территории многих континентов. Этот москит считается эпидемиологически значимым вектором в трансмиссии многих вирусных патогенов, в том числе вируса желтой лихорадки, вируса лихорадки Чикунгунья и вируса Зика. Анализ влияния климатических изменений на распространение инфекционных заболеваний в большей части исследований основан на стохастических моделях, позволяющих рассчитать вероятность тех или иных сценариев, если значения ряда переменных меняются *in silico*. К сожалению, объем экспериментальных данных, который позволил бы провести валидацию таких моделей в целом, крайне ограничен. Одно из заболеваний, для которого было подтверждено влияние климатических изменений на распространение вируса-возбудителя, – недавно вернувшийся в Европу блютанг. Прежде данная опасная инфекция жвачных возникала лишь спорадически на окраинах Европы, однако с 1998 года шесть штаммов вируса блютанга распространились на территории 12 стран и продвинулись вглубь Европы на 800 км на север по сравнению с сообщениями,

поступавшими ранее. Высказывались предположения, что такие динамические изменения были индуцированы недавними переменами в европейском климате, которые позволили вирусу эффективнее выживать и персистировать в зимнее время года, а также экспансией на север комаров вида *Culicoides imicola* – главного вектора вируса блютанга. Спектр векторов вируса блютанга также включил в себя другие, эндемичные для Европы виды *Culicoides*. В совокупности эти факторы значительно повышают риск распространения инфекции на обширные территории в различных географических регионах (Purse et al., Nature 2006; Purse et al., Philos. Trans. Royal Soc. B Biol. Sci. 2015). По оценкам специалистов в Европе наблюдается явная тенденция к потеплению, наметившаяся с 1980 года. Имеются и доказательства причастности климатического фактора к изменению динамики распространения вируса блютанга: 1) вспышки блютанга были зарегистрированы на 800км севернее, чем когда-либо прежде (44 градус северной широты); 2) почти одновременное проникновение в Европу 6 генетически различных штаммов вируса блютанга по меньшей мере из двух разных регионов опровергает предположения, что изменения, сделавшие возможным проникновение на север Европы, произошли в самом вирусе; 3) более вирулентные штаммы вируса блютанга замечены не были, в регионе продолжает циркулировать один и тот же набор штаммов в течение нескольких десятилетий; (4) существует подтверждение повышенной персистентности вируса блютанга в зимнее время года в течение 6 теплых лет; 5) распространение ареала обитания классического вектора *C. imicola* на территорию Балеарских островов, континентальной Франции, Швейцарии, восточной Испании, Греции, Сицилии и Италии; 6) распространение вируса за территорию ареала обитания *C. imicola*, что говорит об адаптации к роли векторов других комаров рода *Culicoides*, обитающих в этих регионах.

Кроме того, существуют другие надежные доказательства роли климатического фактора в распространении вируса блютанга: 1) неклиматические, абиотические факторы, такие, как социоэкономические аспекты, эксплуатация земель и система охраны здоровья животных скорее всего не повлияли на распространение блютанга, так как в рассматриваемом регионе значительных перемен в этих сферах не было; 2) проникновение шести штаммов вируса блютанга на территорию этих регионов коррелировало по времени со смягчением климата (данные, описывающие климатические изменения, подтверждают данную

гипотезу); 3) события цикла трансмиссии вируса блютанга находятся в зависимости от температуры воздуха. Репликация вируса ингибируется при температурах ниже 8-10°C и протекает оптимально при 18-29°C, так как температурный оптимум РНК-зависимой РНК-полимеразы вируса составляет 28-29°C, а при температурах ниже 10°C фермент неактивен. Заболеваемость наиболее заметно повысилась в регионах, где произошло наибольшее увеличение среднегодовых температур; (4) влажность является вторым по значимости параметром, влияющим на распространение вируса блютанга; распространение комарами за счет ветра (8 км/ч) требует оптимальных температуры и влажности, то есть в большой степени зависит от климатических условий.

Вирuses взаимодействуют с хозяевами, используя различные механизмы, каждая сторона расходует ресурсы на борьбу с другой. Новые вирусы вероятнее всего продолжают появляться, в свете чего крайне важно разрабатывать инновационные стратегии для контроля вызываемых ими заболеваний. Существует несколько стратегий защиты от эпидемий вирусных заболеваний, но наиболее надежной из них остается вакцинация, на втором месте находится лечение противовирусными препаратами. В настоящем докладе будут рассмотрены оба эти подхода, также мы остановимся на влиянии механизмов взаимодействия вируса и хозяина на дизайн вакцин и противовирусных препаратов. Будет описана идентификация генов, отвечающих за вирулентность коронавирусов, и клеточных сигнальных путей, задействованных в процессе патогенеза, на примере двух эмерджентных вирусов, смертельно опасных для человека – вирусов тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) и ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV), появившихся, соответственно, в 2002 и 2012 году, а также на примере вируса эпизоотической диареи свиней (ЭДС). Удаление генов, не имеющих критической важности для пролиферации вируса, приводило к появлению аттенуированных мутантов, которые при использовании для иммунизации обеспечивали 100% защиту от гомологичных вирусов, то есть могли лечь в основу вакцин-кандидатов. Изучение механизмов взаимодействия вируса и хозяина было также важно для идентификации противовирусных препаратов, способных защитить от заражения вирулентными штаммами вирусов.