



**Τυποποίηση ιών εποχικής γρίπης περιόδου 2018-19. Αποτελέσματα για στελέχη που απομονώθηκαν στην Ν. Ελλάδα από το Εθνικό Εργαστήριο Αναφοράς Γρίπης Ν. Ελλάδος την περίοδο Δεκεμβρίου 2018 - Ιανουαρίου 2019**

**Α. Κοσσυβάκης, Μ. Ευαγγελίδου, Α. Μεντής**

**Α. Ανίχνευση ιών γρίπης σε κλινικά δείγματα από περιοχές της Νοτίου Ελλάδος**

Το Εθνικό Εργαστήριο Αναφοράς Γρίπης Ν. Ελλάδος, στο Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ, άρχισε να δέχεται αυξημένο αριθμό δειγμάτων για έλεγχο γρίπης την 1<sup>η</sup> εβδομάδα του Ιανουαρίου 2019 (31 Δεκεμβρίου 2018 - 06 Ιανουαρίου 2019), με ανοδική τάση τις 4 επόμενες εβδομάδες. Το ποσοστό των θετικών δειγμάτων για ιό γρίπης αυξήθηκε από 13% την τελευταία εβδομάδα του Δεκεμβρίου 2018 (εβδομάδα 51) στο 56% την 3<sup>η</sup> εβδομάδα του 2019. Από τα 246 θετικά δείγματα για γρίπη με μοριακή μέθοδο, το 98.7% ήταν τύπου Α, εκ των οποίων 18.7% υποτύπου H3N2 και 80.1% υποτύπου A(H1N1)pdm09, και το 1.2% τύπου Β.

**Β. Σύνθεση του εμβολίου**

Η σύνθεση του τετραδύναμου εμβολίου για το φετινό εμβόλιο εποχικής γρίπης είναι η ακόλουθη:

- an A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-like virus;
- an A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)-like virus;
- a B/Colorado/06/2017-like virus (B/Victoria/2/87 lineage);
- a B/Phuket/3073/2013-like virus (B/Yamagata/16/88 lineage)

**Γ. Γενετικός έλεγχος ιών γρίπης τύπου Α, υποτύπου A(H1N1)pdm09**

Σε αντιπροσωπευτικά στελέχη ιού γρίπης A(H1N1)pdm09 που απομονώθηκαν το Δεκέμβριο 2018 και Ιανουάριο 2019, πραγματοποιήθηκε γενετικός χαρακτηρισμός με προσδιορισμό αλληλουχίας των γονιδίων της αιμοσυγκολλητίνης (HA) και της νευραμινιδάσης (N).

Το φυλογενετικό δένδρο που προκύπτει από τις αλληλουχίες της αιμοσυγκολλητίνης παρουσιάζεται στην Εικόνα 1. Στελέχη με ακριβώς όμοια αλληλουχία εμφανίζονται μόνο μία φορά. Με μπλε χαρακτήρες παρουσιάζονται στελέχη ιού γρίπης A(H1N1)pdm09 της περιόδου που διανύουμε. Επιπλέον παρουσιάζονται στελέχη των δύο προηγούμενων χειμερινών περιόδων εποχικής γρίπης. Με κόκκινους χαρακτήρες επισημαίνεται το στέλεχος του εμβολίου A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09.

Τα στελέχη της φετινής γρίπης εμφάνισαν ποσοστό ομοιότητας 98.41-100% σε επίπεδο νουκλεοτιδίων και 98.41-100% σε επίπεδο αμινοξέων μεταξύ τους, ενώ συγκριτικά με το στέλεχος του εμβολίου εμφάνισαν ποσοστά ομοιότητας 97.95-98.12% και 98.23-98.77% αντίστοιχα. Φυλογενετικά όλα

κατατάσσονται στην υποδιαίρεση 6B.1 της υποομάδος 6B του πανδημικού στελέχους. Η ταξινόμηση των στελεχών στην ίδια γενετική ομάδα με το εμβόλιο υποδεικνύει και την αντιγονική ομοιότητα των κυκλοφορούντων στελεχών με το στέλεχος που χρησιμοποιείται στο εμβόλιο, γεγονός που επιβεβαιώθηκε με αντιγονική μελέτη των στελεχών με αντιορούς του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας.

#### **Γ. Γενετικός έλεγχος ιών γρίπης τύπου A, υποτύπου A(H3N2)**

Σε αντιπροσωπευτικά στελέχη ιού γρίπης A(H3N2) που απομονώθηκαν το Δεκέμβριο 2018 και Ιανουάριο 2019, πραγματοποιήθηκε γενετικός χαρακτηρισμός με προσδιορισμό αλληλουχίας των γονιδίων της αιμοσυγκολλητίνης (HA) και της νευραμινιδάσης (N).

Στο φυλογενετικό δένδρο που προέκυψε από τις αλληλουχίες της αιμοσυγκολλητίνης (Εικόνα 2), παρουσιάζεται η γενετική σχέση των ιών A(H3N2) της φετινής περιόδου με στελέχη αναφοράς και το στέλεχος του εμβολίου καθώς και με στελέχη από τη Νότια Ελλάδα προηγούμενων περιόδων. Στελέχη με ακριβώς όμοια αλληλουχία εμφανίζονται μόνο μία φορά. Με μπλε χαρακτήρες παρουσιάζονται στελέχη ιού γρίπης A(H3N2) της περιόδου που διανύουμε. Επιπλέον παρουσιάζονται στελέχη των δύο προηγούμενων χειμερινών περιόδων εποχικής γρίπης για σύγκριση. Με κόκκινους χαρακτήρες επισημαίνεται το στέλεχος του εμβολίου A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2).

Τα στελέχη της φετινής γρίπης εμφάνισαν ποσοστό ομοιότητας 98.94-99.8% σε επίπεδο νουκλεοτιδίων και 98.4-99.8% σε επίπεδο αμινοξέων μεταξύ τους, ενώ συγκριτικά με το στέλεχος του εμβολίου εμφάνισαν ποσοστά ομοιότητας 98.53-98.88% και 98.04-98.76% αντίστοιχα. Φυλογενετικά όλα προσομοιάζουν στο στέλεχος αναφοράς A/Alsace/176/2018 που ανήκει στην υποδιαίρεση 3C.2a1b. Το στέλεχος του εμβολίου κατατάσσεται στον υποκλάδο 3C.2a1. Σημειώνεται ότι τα στελέχη της υποδιαίρεσης αυτής παρουσιάζουν μικρές αντιγονικές διαφορές σε σχέση με το στέλεχος του εμβολίου, αλλά όχι αντιγονική παρέκκλιση. Συνοπτικά, με βάση τα εργαστηριακά δεδομένα, τα στελέχη A(H3N2) που έχουν απομονωθεί από ασθενείς στη Νότια Ελλάδα μέχρι στιγμής δεν παρουσιάζουν γενετικές μεταβολές που να υποδεικνύουν αντιγονική παρέκκλιση, δηλαδή τάση των στελεχών να διαφέρουν αντιγονικά από το στέλεχος του εμβολίου.

#### **Στελέχη ιών γρίπης B**

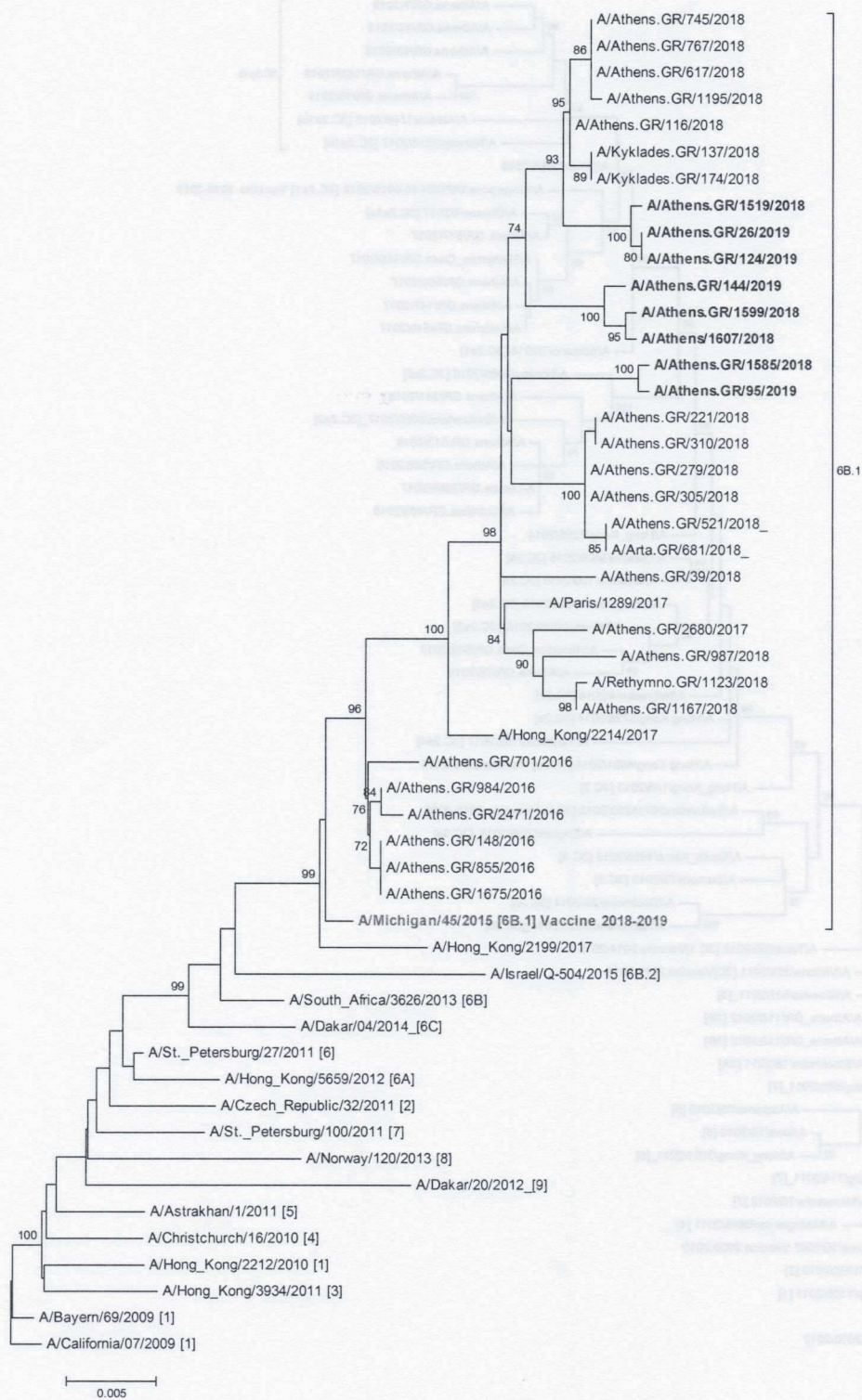
Μόλις 3 στελέχη ιού γρίπης B έχουν απομονωθεί μέχρι 31 Ιανουαρίου 2019. Το ένα ανήκει στη σειρά (lineage) Victoria και τα άλλα δύο στη σειρά Yamagata. Ο γενετικός χαρακτηρισμός είναι υπό εξέλιξη. Η απομόνωση ιού σειράς Victoria καταδεικνύει την ανάγκη έγκαιρης ταυτοποίησης σε γενετικό επίπεδο ιών σειράς Victoria που εμφανίζουν έλλειψη 6 νουκλεοτιδίων στο γονίδιο της αιμοσυγκολλητίνης (HA) με αποτέλεσμα τη διαγραφή 2 αμινοξέων στις θέσεις 162 και 163 (K<sub>162</sub>N<sub>163</sub>). Οι παραπάνω ιοί έχουν ανιχνευθεί σε παγκόσμιο επίπεδο από το 2016. Για το λόγο αυτό, ένας Δ162-163 ιός γρίπης τύπου B (B/Colorado/06/2017), έχει περιληφθεί στο τετραδύναμο εμβόλιο για την τρέχουσα περίοδο στο Βόρειο Ημισφαίριο.

### **Συμπέρασμα:**

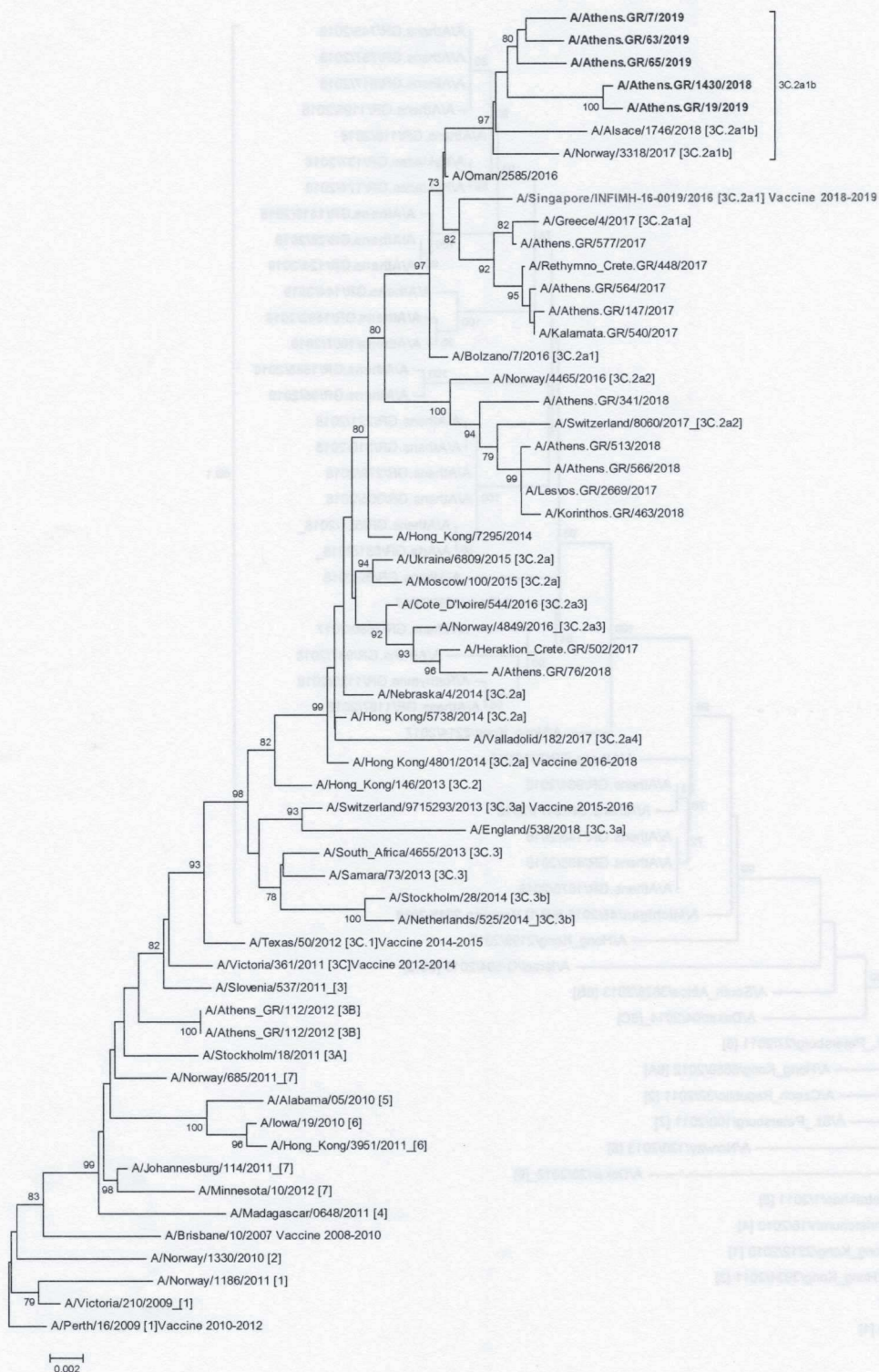
Τα στελέχη ιών γρίπης Α υποτύπων Α(Η1Ν1)rdm09 και Α(Η3Ν2) που κυκλοφορούν στην Νότια Ελλάδα μέχρι το τέλος Ιανουαρίου 2019 προσομοιάζουν γενετικά με τα αντίστοιχα στελέχη των εμβολίων. Η γενετική ομοιότητα υποδεικνύει ότι δεν υπάρχει αντιγονική παρέκκλιση των κυκλοφορόντων στελεχών γρίπης σε σχέση με τα στελέχη του εμβολίου. Επομένως, η προστασία που παρέχει το εμβόλιο αναμένεται να είναι κανονική.

### **Σχόλιο**

Πρόσφατες ανακοινώσεις από τον Καναδά και τις ΗΠΑ για την αποτελεσματικότητα του φετινού εμβολίου εποχικής γρίπης αναφέρουν καλή αποτελεσματικότητα έναντι του ιού Α(Η1Ν1)rdm09, αλλά μέτρια έναντι των στελεχών γρίπης Α(Η3Ν2) και Β. Τα στελέχη του πανδημικού στελέχους Α(Η1Ν1) προσομοιάζουν με το στέλεχος (Η1Ν1) που χρησιμοποιείται στο εμβόλιο. Τα στελέχη του Α(Η3Ν2) παρουσιάζουν μικρές γενετικές και αντιγονικές διαφορές που φαίνεται ότι είναι ικανές να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του εμβολίου έναντι στελεχών Α(Η3Ν2). Δεδομένου πάντως ότι στην Ελλάδα επικρατεί μέχρι σήμερα ο ιός Α(Η1Ν1)rdm09 αναμένεται γενικά ικανοποιητική προστασία των εμβολιασθέντων.



**Εικόνα 1. Φυλογενετική ανάλυση γονιδίου αιμοσυγκολλητίνης (HA) στελεχών εποχικής γρίπης υποτύπου Α(H1N1)pdm09 που απομονώθηκαν στη Νότια Ελλάδα την περίοδο Δεκέμβριος 2018 - Ιανουάριος 2019**



**Εικόνα 2. Φυλογενετική ανάλυση γονιδίου αιμοσυγκολλητίνης (HA) στελεχών εποχικής γρίπης υποτύπου A(H3N2) που απομονώθηκαν στη Νότια Ελλάδα την περίοδο Δεκέμβριος 2018 - Ιανουάριος 2019**

## ΣΥΝΗΜΜΕΝΟ 2: ΠΙΝΑΚΑΣ ΑΠΟΔΕΚΤΩΝ

### **ΓΡΑΦΕΙΟ ΓΕΝΙΚΗΣ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗΣ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ & ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ**

*Διεύθυνση Δημόσιας Υγείας,  
Γενική Διευθύντρια Δημόσιας Υγείας & Ποιότητας Ζωής,  
Προϊστάμενο Διεύθυνσης Δημόσιας Υγείας,  
Βερανζέρου 50  
Τηλ.: 210 5236782  
E-mail: [ddy@moh.gov.gr](mailto:ddy@moh.gov.gr), [gddy@moh.gov.gr](mailto:gddy@moh.gov.gr)*

### **ΕΘΝΙΚΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ ΦΑΡΜΑΚΩΝ, Πρόεδρο του Ε.Ο.Φ.**

*Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός  
Τηλ: 21 32040200  
E-mail: [president@eof.gr](mailto:president@eof.gr), [relation@eof.gr](mailto:relation@eof.gr)*

### **ΕΚΕΠΥ, Διοικητή του ΕΚΕΠΥ**

*Λεωφ. Κηφισίας 39, 153 21 Μαρούσι  
Τηλ.: 210 6828350  
E-mail: [ekkepy@moh.gov.gr](mailto:ekkepy@moh.gov.gr)*

### **ΙΑΤΡΙΚΟ ΣΥΛΛΟΓΟ ΑΘΗΝΩΝ**

*Σεβαστουπόλεως 113, 11526 Αθήνα  
Τηλ: 210 3816404,  
Fax: 2103839753,  
Fax Προέδρου: 2103841234  
E-mail: [isathens1@isathens.gr](mailto:isathens1@isathens.gr)*

### **ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΙΑΤΡΙΚΟ ΣΥΛΛΟΓΟ**

*Πλουτάρχου 3, 10675 Αθήνα  
Τηλ: 210 7258660 - 2  
Fax: 2107258663  
E-mail: [pisinfo@pis.gr](mailto:pisinfo@pis.gr)*

### **ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΣΥΛΛΟΓΟ**

*Πειραιώς 134 & Αγαθιμέρου, 118 54 Αθήνα  
Τηλ.: 210 3410372  
Fax: 2103459324  
E-mail: [pfs@ath.forthnet.gr](mailto:pfs@ath.forthnet.gr)*

### **ΕΘΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΥ**

*Βερανζέρου 10, Αθήνα  
Τηλ.: 210 5239689  
E-mail: [egaretsou@vyka.gov.gr](mailto:egaretsou@vyka.gov.gr)*

### **ΕΘΝΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΓΡΙΠΗΣ Β. ΕΛΛΑΔΟΣ**

*Ιατρική Σχολή Α.Π.Θ.  
54124, Θεσσαλονίκη  
Τηλ.: 2310 999177  
E-mail: [annap.med@gmail.com](mailto:annap.med@gmail.com)*

### **ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΠΑΣΤΕΡ**

**- Πρόεδρο του Δ.Σ. του Ε. Ι. Παστέρ,  
- Γενικό Διευθυντή του Ε. Ι. Παστέρ**  
*Βας. Σοφίας 127, 115 21 Αθήνα  
Τηλ: 210 6478860  
E-mail: [grammateiads@pasteur.gr](mailto:grammateiads@pasteur.gr)  
[secr.director@pasteur.gr](mailto:secr.director@pasteur.gr)*