

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO - MATEMATIČKI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK

EMERGENTNI VIRUSI
EMERGING VIRUSES

SEMINARSKI RAD

Božana Blažević

Preddiplomski studij Biologije

Undergraduate study of Biology

Mentor: prof. dr. sc. Dijana Škorić

Zagreb, 2020.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. EMERGENTNI VIRUSI	2
3. ČIMBENICI VIRUSNE EMERGENCIJE	3
4. <i>PARAMYXOVIRIDAE</i>	5
4.1. GRAĐA PARAMYXOVIRUSA.....	5
4.2. CIKLUS PARAMYXOVIRIDAE.....	6
4.3. VIRUS HENDRA	7
4.3.1. Transmisija virusa Hendra	7
4.3.2. Simptomi zaraze i prevencija.....	8
4.4. VIRUS NIPAH.....	8
4.4.1. Transmisija virusa Nipah.....	9
4.4.2. Simptomi zaraze i prevencija.....	9
5. <i>FLAVIVIRIDAE</i>	11
5.1. GRAĐA FLAVIVIRUSA.....	11
5.2. CIKLUS FLAVIVIRIDAE.....	12
5.3. VIRUS ZAPADNOG NILA.....	13
5.3.1. Transmisija virusa Zapadnog Nila	14
5.3.2. Simptomi zaraze i prevencija.....	14
5.4. VIRUS ZIKA.....	15
5.4.2. Transmisija virusa Zika.....	16
5.4.2. Simptomi zaraze i prevencija.....	16
6. ZAKLJUČAK	17
7. LITERATURA	19
8. SAŽETAK	22
9. SUMMARY	22

1. UVOD

Davne 1892. godine otkiven je prvi virus, virus mozaika duhana (*Tobacco mosaic virus*, TMV) koji je bio okarakteriziran kao uzročnik bolesti koji prolazi kroz bakterijski filtar i predstavlja novu kategoriju patogena pod nazivom „*filterable virus*“. Napredak u razumijevanju biološke i kemijske strukture te karakteristika virusa bio je moguć tek nakon uspješne izolacije. Ove oku nevidljive infektivne čestice, poput virusa gripe i velikih boginja, prisutne su kroz stoljeća ljudske civilizacije te opisi zaraze ovim virusima datiraju još iz razdoblja p. n. e. (Oldstone 2020).

Danas znamo da većina poznatih virusa dijeli neke osnovne značajke; uglavnom su submikroskopske veličine, nemaju staničnu građu niti metabolizam, neosjetljivi su na antibiotike, uglavnom sadrže samo jedan tip nukleinske kiseline te su obligatni paraziti, tj. potpuno ovisni o domaćinskoj stanici. Zbog navedenih karakteristika u širokoj javnosti koristi se sintagma da su „na granici živog i neživog“. Usprkos njihovoj abundanciji, budući da nisu organizmi, ne pripadaju niti jednoj skupini unutar podjele živog svijeta, ali zaražavaju organizme svih skupina. Međusobno se razlikuju po mnogim karakteristikama, ali najfundamentalnija je razlika u njihovom genomu. Genetički materijal u nekih virusa je DNA, a u nekih RNA te može biti jednolančan ili dvolančan. Prema tipu stanice koji zaražavaju dijele se na biljne, animalne i bakterijske viruse (bakteriofage), a potonji zapravo obuhvaćaju i viruse arheja i cijanobakterija. Virusi su pronađeni gdje god je prisutan živi svijet te se smatra da su neki nastali kada i prve stanice, a neki možda i ranije. Postoje različite teorije o podrijetlu virusa, no neupitna je njihova uloga u evoluciji života, od najranije Zemljine prošlosti, pa sve do danas (Nasir *et al.* 2012).

Unazad nekoliko desetljeća može se zamijetiti povećan broj evidentiranih novih, do tada nepoznatih, virusa koji uzrokuju razne bolesti, bilo u ljudskom, životinjskom ili biljnom svijetu. Takvi virusi nazivaju se emergentnima, uzročnici su epidemija i pandemija, epizootija, epifitocija, a kao primjer se može navesti trenutačna pandemija uzrokovana emergencijom novog virusa SARS-CoV-2. U ovom seminaru naglasak je na ljudskim emergentnim virusima. Detaljnije će biti opisana četiri emergentna virusa: Hendra, Nipah, virus Zapadnog Nila i virus Zika kao i virusna građa, ciklus, transmisija, čimbenici emergencije, virusne bolesti i njihova prevencija.

2. EMERGENTNI VIRUSI

Naziv „emergentni virus“ može se upotrijebiti u različitim kontekstima. Virus je emergentan ukoliko je identificiran u novom domaćinu u kojem do tada nije bila zabilježena infekcija tim virusom, ako se po prvi puta pojavljuje na nekom području, ili oboje (Carter i Saunders 2015). Ovi virusi glavni su uzročnici izbijanja emergentnih virusnih bolesti i ukoliko se virus uspješno prenosi s čovjeka na čovjeka može dovesti do izbijanja epidemije ili pandemije.

Kroz ljudsku povijest životinje su bile jedan od glavnih izvora različitih zaraznih bolesti. Danas se termin „zoonoze“ koristi za infektivne bolesti uzrokovane patogenom koji prelazi sa životinja tipa kralježnjaka, na ljude (WHO, <https://www.who.int/topics/zoonoses/en/>). Početkom 21. stoljeća bilo je identificirano 1415 ljudskih patogena, od toga 217 virusa i priona, a procjenjuje se da je preko 70 % emergentnih patogena zoonotskog podrijetla (Taylor *et al.* 2001). Virus se repliciraju unutar svog prirodnog rezervoarnog domaćina te se na ljude mogu prenijeti direktnim kontaktom ili putem vektora što predstavlja posebnu poteškoću u njihovom nadzoru i suzbijanju. Divlje životinje poput šišmiša, glodavaca i ptica služe kao prirodni rezervoari većine emergentnih virusa te povećani ljudski kontakt sa životinjama može dovesti do virusne emergencije (Burrell *et al.* 2016).

Različiti čimbenici pridonose emergenciji i detaljnije će biti opisani u nastavku teksta. Zbog različitih kulturoloških čimbenika, ali i čimbenika vezanih uz rapidni porast ljudske populacije glavna područja emergencije novih virusa su područja amazonskog bazena, jugoistočne Azije i zapadne Afrike. Uz opisane emergentne viruse javljaju se i re-emergentni virusi koji se definiraju kao virusi koji su već otprije poznati uzročnici ljudskih bolesti, ali se kontinuirano iznova javljaju u promijenjenom obliku (Ryu 2017).

3. ČIMBENICI VIRUSNE EMERGENCIJE

Emergencija virusa složen je proces. U početku su virusi ograničeni samo na jedno područje, a različiti čimbenici emergencije omogućuju virusu da se rasprostrani na nova područja i u nove populacije domaćina pri čemu uzrokuje pojavu različitih virusnih bolesti, viroza. Kao dobar primjer može se navesti sezonska gripa. Mnogo je faktora koji pospješuju pojavu raznih zoonoza i njihovo širenje. Neki od njih su ekološki i okolišni faktori, promjene u poljoprivrednoj proizvodnji, demografski faktori kao i adaptacija samih virusa (Åsjö i Kruse 2007).

Prirodne ekološke promjene ili one uzrokovane ljudskim djelatnostima mogu imati veliku ulogu u emergenciji virusa i virusnih bolesti i smatraju se najznačajnijim čimbenicima emergencije. Njihovim djelovanjem sve veći broj jedinki dolazi u kontakt s rezervoarnim domaćinom bolesti u prirodi. Globalno zatopljenje koje uključuje kraće zime, a posljedično tome i raniji dolazak proljeća i toplijeg vremena, zaslužno je za porast bolesti koje se prenose vektorima jer im omogućuju preživljavanje u, do tada za njih, neadekvatnim uvjetima. Ciklusi vektora mnogih bolesti, kao i njihova rasprostranjenost, ovise o klimi te sve drastičnije promjene temperatura doprinose emergenciji virusa i virusnih bolesti. Kao jedan od primjera može se navesti iznenadna pojava i brzo rasprostranjivanje virusa Zapadnog Nila u Sjevernoj Americi. Narušavanje izoliranih ekosustava kao posljedica ljudske djelatnosti također pridonose emergenciji i klasičan primjer je emergencija virusa žute groznice prilikom izgradnje Panamskog kanala čime je čovjek svojim djelovanjem narušio do tada netaknute ekosustave džungli (Åsjö i Kruse 2007). Proces deforestacije, koji je od početka 20. stoljeća značajno ubrzan, u području Amazonskog bazena i jugoistočne Azije uvelike negativno utječe na lokalne ekosisteme ograničavajući kretanje prirodnih predatora potencijalnih nositelja virusa kao što su glodavci i insekti. Ograničavanje staništa dovodi do povećanog kontakta šišmiša i glodavaca s ljudima i ostalim životinjama i omogućuje prijenos virusa u nove domaćine. Na taj način uzrokovana je emergencija virusa iz porodice *Paramyxoviridae* (Burrell *et al.* 2016).

Uz sve ranije navedene ekološke čimbenike, rapidno povećavanje populacije ljudi s posljedičnim naseljavanjem novih prostora i narušavanjem stabilnih ekosustava značajan su uzrok emergencije. Ubrzana urbanizacija, koja za sobom donosi probleme siromaštva i neadekvatnih životnih uvjeta, pogoduje širenju i zadržavanju viroza na nekom području. Napretkom tehnologije intenzivirao se i ubrzao promet, međunarodni transport ljudi, robe i životinja povezujući sve dijelove svijeta. To je omogućilo virusima prijenos u najudaljenija područja unutar vremena koje je kraće nego vrijeme potrebno za inkubaciju bolesti. S porastom

ljudske populacije dolazi do sve veće potražnje za hranom što zahtijeva promjene u poljoprivredi, načinu uzgoja stoke i proizvodnji hrane. Pod uvjetima koji uključuju zadiranje u prirodne ekosustave zbog povećanja obradivog zemljišta, izgradnje farmi i prevelik broj životinja na farmama, omogućena je brza transmisija virusa kao i izbijanje epizootija i epidemija (Åsjö i Kruse 2007).

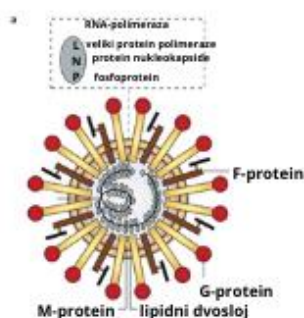
Uz sve navedene čimbenike ne smije se zanemariti sposobnost virusa na adaptaciju koja je rezultat akumulacije genetičkih promjena i uvelike utječe na emergenciju. Ova pojava rezultat je različitih mehanizama koji uključuju mutacije, genetički *drift*, te rekombinacije i preslagivanja genoma (genetički *shift*). Sve te promjene u većini slučajeva rezultiraju translacijom nefunkcionalnih ili promijenjenih virusnih proteina, ali ponekad i nastankom nekih funkcionalnih proteina i novih karakteristika koje virusu omogućavaju prilagodbu na različite uvjete. Mutacije se javljaju i u DNA- i u RNA-genomu virusa, no mutacijski potencijal puno je veći u RNA-virusima. Većina emergentnih virusa posjeduje RNA-genom i stoga su izrazito prilagodljivi na novu okolinu i brzo evoluiraju. Glavnim mehanizmom adaptacije smatraju se točkaste mutacije, no evolucija virusa također može biti i posljedica izmjena dijelova genoma kod virusa sa segmentiranim ili podijeljenim genomom prilikom kojeg stanica mora biti inficirana s dvije varijante virusa. Ovakve genetičke promjene karakteristične su za različite tipove virusa influence (Åsjö i Kruse 2007). Ipak, uz sve ove navedene mehanizme virusne adaptacije, daleko veći utjecaj imaju čimbenici povezani s ljudskom djelatnošću i čovjek svojim djelovanjem predstavlja najznačajniji uzrok emergencije zaraznih bolesti.

4. PARAMYXOVIRIDAE

Porodica *Paramyxoviridae* sadrži velik broj virusa koji pokazuju vrlo širok raspon domaćina, od vodenih pa sve do kopnenih kralježnjaka, i prenose se uglavnom respiratornim putem (Lamb i Parks 2006). Uz široki spektar domaćina pokazuju i veliku genetičku raznolikost te se napretkom molekularne tehnologije saznanja o ovoj virusnoj porodici sve više proširuju. Ovi virusi trenutno su klasificirani u četiri roda: *Morbilivirus*, *Rubulavirus*, *Respirovirus* i *Henipavirus* te svaki od rodova sadrži i ljudske i životinjske viruse (Afonso *et al.* 2016).

4.1. GRAĐA PARAMYXOVIRUSA

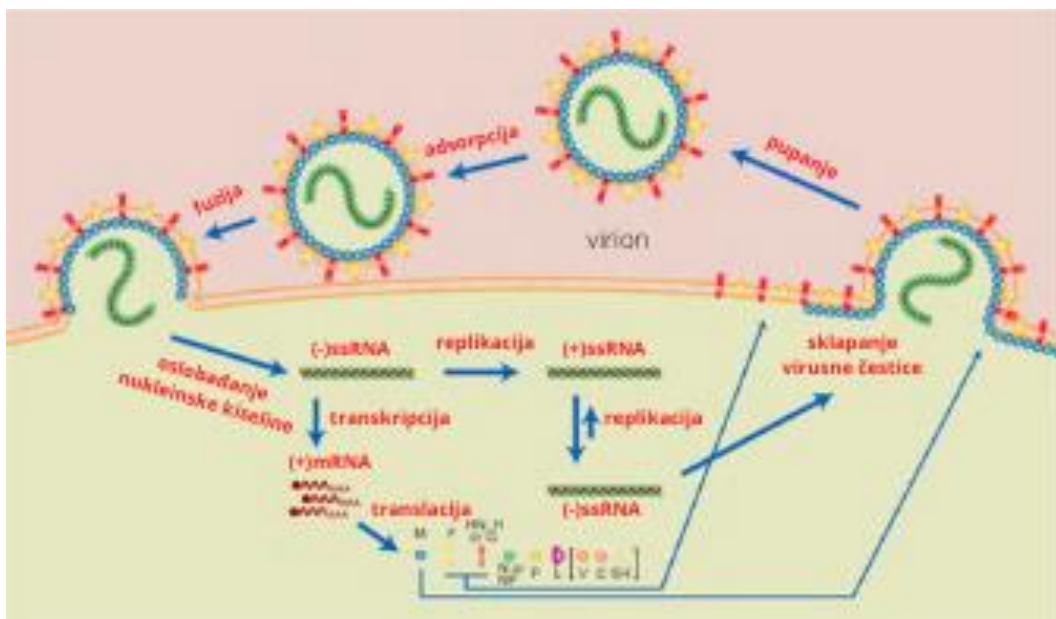
Virusi iz ove porodice posjeduju negativan jednolančani RNA-genom duljine između 15 i 19 kilobaza (kb) (Lamb 2001). Obično su pleomorfni, no mogu biti i kuglastog oblika. Čestice su obično promjera od 150 do 300 nm, no u nekim slučajevima zabilježen je promjer veći od 1 μ m (Goldsmith *et al.* 2003). Virioni, cjelovite virusne čestice spremne zaraziti domaćinsku stanicu, sastoje se od nukleinske kiseline, kapside i vanjske virusne ovojnice. Jednolančana RNA okružena je velikim brojem kopija virusnog nukleokapsidnog proteina (N) i tvori ribonukleoproteinski kompleks helikalne simetrije. Zajedno s virusnom RNA-ovisnom RNA-polimerazom, koja je građena od L-proteina, i fosfoproteina P, tvori funkcionalnu nukleokapsidu (Slika 1.). Nukleokapsida je jedna od glavnih značajki ove porodice i pod transmisijskim elektronskim mikroskopom je oblika „riblje kosti“. Prilikom izlaska virusa iz stanice nastaje vanjska virusna ovojnica i posljedično je sačinjena od stanične membrane domaćina i obogaćena s dvije vrste transmembranskih virusnih proteina. Oni grade izbojke, a paramyxovirusi kodiraju 2 glikoproteina koji grade izbojke, F-protein i G- ili H-protein.



Slika 1. Građa virusa iz porodice *Paramyxoviridae* (preuzeto i prilagođeno na temelju Eaton *et al.* 2006).

4.2. CIKLUS *PARAMYXOVIRIDAE*

Infekcija virusom započinje kada se virusne čestice vežu na receptorske molekule stanice domaćina. Vežanje na receptore omogućuju G- ili H-proteini. F-proteini vanjske ovojnice se aktiviraju i uzrokuju fuziju virusne ovojnice i stanične membrane te po završetku tog procesa ribonukleinski kompleks ulazi u stanicu. Virusna RNA unutar nukleokapside predložak je za virusnu transkripciju i replikaciju (Lamb 2001). N-protein ima ključnu ulogu u nastanku interakcije između genoma i virusne RNA-polimeraze, a njezinim djelovanjem u citoplazmi stanice započinje virusna transkripcija. Negativna jednolančana RNA (-ssRNA) služi kao kalup za sintezu glasničke RNA (mRNA) koja je pozitivna jednolančana RNA (+ssRNA). Pozitivna virusna RNA upravlja sintezom virusnih proteina na staničnim ribosomima. Kasnije u virusnom ciklusu, virusna polimeraza preuzima osim transkripcije mRNA i replikacijsku ulogu pri čemu ne dolazi do transkripcije genoma, nego do njegove replikacije. To uključuje najprije sintezu +ssRNA nakon čega slijedi sinteza -ssRNA pri kojoj jednolančana pozitivna RNA služi kao kalup (Lamb i Parks 2006). Novosintetizirani virusni proteini i nukleinska kiselina konstituiraju nove virusne čestice (*assembly*) koje izlaze iz stanice pupanjem čime se završava ciklus (Slika 2.).



Slika 2. Ciklus virusa iz porodice *Paramyxoviridae* (preuzeto i prilagođeno na temelju Harrison et.al.2010).

4.4. VIRUS HENDRA

Prva pojava ovog virusa zabilježena je u kolovozu 1995. godine u australskom gradu Mackayu, a rezultirala je smrću dvaju konja i jednog farmera. Mjesec dana kasnije uslijedila je veća epidemija u 1000 km udaljenom predgrađu Brisbanea. Ozbiljna bolest bila je prisutna kod dva čovjeka i 21 konja te je uzrokom bolesti proglašen virus koji je imao karakteristike porodice *Paramyxoviridae*. Ova porodica sadržavala je tada dobro poznate viruse uzročnike ospica i zaušnjaka, no virus koji je tada izoliran bio je nepoznat i nazvan je virus Hendra (Carter i Saunders 2015). Daljnjim istraživanjima ovaj virus prvi je klasificiran kao pripadnik nove porodice *Henipaviruses* (Chua *et al.* 2000) i prvi je put izoliran iz plućnog tkiva zaraženog konja.

Iz prethodno navedenih slučajeva bilo je jasno da je virus prešao s konja na čovjeka, no porijeklo virusa u zaraženoj životinji dugo je bilo nepoznanica. Serološkim istraživanjima nisu pronađena protutitijela kod konja te je potvrđeno da oni nisu prirodni rezervoari Hendra-virusa. Daljnjim testiranjima plodojedih šišmiša potvrđena je prisutnost Hendra-virusa (Field *et al.* 2001). Plodojedi šišmiši su šišmiši roda *Pteropus* koji pripada podredu *Megachiroptera*, najvećih šišmiša na svijetu. Četiri vrste plodojedih šišmiša obitavaju na teritoriju Australije: *Pteropus poliocephalus*, *Pteropus alecto*, *Pteropus conspicillatus* i *Pteropus scapulatus* te je kod svih potvrđeno prisustvo Hendra-virusa. Iako su zaraženi virusom, šišmiši ne pokazuju znakove bolesti što znači da virus nije patogen u svom prirodnom domaćinu.

4.4.1. Transmisija virusa Hendra

Najčešći način transmisije virusa sa šišmiša na konja je putem urina zaraženog šišmiša. Najvjerojatniji prijenos je direktnim kontaktom konja s kapljicama urina na kontaminiranim pašnjacima ili hrani, iako, moguć je prijenos virusa i uslijed direktnog kontakta očnih i nosnih sluznica konja s urinom zaraženih šišmiša. Do toga može doći ukoliko je izvor hrane šišmiša drveće koje se nalazi u blizini mjesta ishrane ili obitavanja konja (Edson *et al.* 2015). Transmisija među konjima rijetka je pojava i eksperimentalno je dokazano da je za takav način transmisije potreban međusobni direktni kontakt konja sa zaraženim tjelesnim tekućinama. Do 2015. godine zabilježena su ukupno 94 slučaja zaraze kod konja i 7 slučajeva zaraze kod čovjeka od čega su četiri ljudska slučaja bila fatalna (Field 2016). Svi zabilježeni slučajevi transmisije na čovjeka posljedica su direktnog i bliskog kontakta sa zaraženim konjem i trenutno nema naznaka mogućeg prijenosa virusa s čovjeka na čovjeka, kao ni prijenosa sa

šišmiša na čovjeka. Dva slučaja zaraze Hendra-virusom zabilježena su kod pasa, no u oba slučaja zabilježena je izloženost zaraženom materijalu (Halim *et al.* 2015).

4.4.2. Simptomi zaraze i prevencija

Kao i kod virusa Nipah, laboratorijski testovi poput ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) testa i PCR-a (eng. *polymerase chain reaction*, lančana reakcija polimeraze) zaslužni su za dijagnosticiranje ovog virusa. Prvi simptomi zaraze javljaju se obično od 5 do 20 dana nakon kontakta sa zaraženom životinjom, slični su simptomima gripe te uključuju vrućicu, kašalj, glavobolju i umor. Mogu se razviti encefalitis i meningitis koji mogu dovesti do konvulzija uzrokovanih povišenom tjelesnom temperaturom i do pada u komu. Zaraza može imati smrtni ishod te kod ljudi smrtnost iznosi 54 %. Simptomi zaraze Hendra-virusom kod konja su različiti, najprije se pojavljuje vrućica i povećan broj otkucaja srca. Drugi česti simptomi su otežano disanje i neurološki simptomi poput nekoordiniranog hoda i nekontroliranih kontrakcija mišića koji u većini slučajeva dovode do smrti. Smrtnost kod konja visoka je i iznosi 80 %.

Postoji nekoliko registriranih cjepiva za konje te je cijepljenje jedan od učinkovitih načina redukcije zaraze kod konja, a posljedično je smanjena i mogućnost infekcije kod ljudi (WHO, https://www.who.int/health-topics/hendra-virus-disease#tab=tab_1). Hendra-virus iz godine u godinu nastavlja biti prijetnja za zdravlje konja i ljudi u Australiji te su razumijevanje ekologije virusa kao i načina te uzroka transmisije ključni za suzbijanje zaraze.

4.3. VIRUS NIPAH

U rujnu 1998. godine u Maleziji zabilježeni su slučajevi respiratornih bolesti kod svinja (Mohd Nor *et al.* 2000) te nekoliko, često fatalnih, slučajeva febrilnih bolesti u ljudi (Chua *et al.* 2000). To je bilo prvo izbijanje epidemije uzrokovane do tada nepoznatim virusom. Kao rezultat transporta zaraženih životinja, epidemija se nastavila sljedećih 6 mjeseci, šireći se u udaljenije dijelove Malezije i Singapura i uzrokujući 256 slučajeva encefalitisa kod ljudi sa 105 smrtnih ishoda (Chua *et al.* 2000). Više od milijun svinja je ubijeno kako bi se zaustavilo širenje bolesti (Mohd Nor *et al.* 2000), a razvojem zaštitne opreme za ljude i ograničenjem kretanja stoke epidemija je stavljena pod kontrolu i zaustavljena (Uppal 2000). Virus je prvi put izoliran iz cerebrospinalne tekućine zaraženih konja, nazvan Nipah-virus te je zajedno sa Hendra-virusom smješten u rod *Henipavirus* (Chua *et al.* 2000).

Zbog genetičke sličnosti između virusa Nipah i Hendra, šišmiši su bili prvi cilj u pronalasku prirodnog rezervoara virusa te je serološkim testovima potvrđeno prisustvo protutitijela u četiri vrste plodojedih šišmiša i jednoj vrsti insektivornih šišmiša (Yob *et al.* 2001). Ulogu u rasprostranjivanju virusa imale su leteće lisice, šišmiši iz roda *Pteropus*, te su oni prirodni domaćini virusa. Zbog sposobnosti za let na velike udaljenosti, ovi nomadski plodojedi šišmiši (Smith *et al.* 2011) zaslužni su za rasprostranjivanje virusa na području sjeveroistočne Azije.

4.3.1. Transmisija virusa Nipah

Kao i Hendra-virus, ovaj virus u svojim prirodnim domaćinima nije patogen i to je potvrđeno inokulacijom virusa u crne leteće lisice (*Propteris alecto*) nakon čega je virus bio prisutan u urinu životinje, ali ona nije pokazivala nikakve znakove bolesti (Homaira *et al.* 2010). Do transmisije Nipah-virusa na ljude može doći nakon kontakta sa zaraženim čovjekom, zaraženom svinjom ili se može prenijeti sa zaraženog šišmiša. Hrana s tragovima ekskreta šišmiša izvor je zaraze kod životinja i one su virusni međudomaćini. U Maleziji i Singapuru glavnina zaraze kod ljudi potječe od bliskog kontakta sa zaraženom svinjom na farmama ili kontaminiranim tkivom u klaonicama te nije bilo naznaka prijenosa virusa s čovjeka na čovjeka. Istraživanja u Indiji i Bangladešu pokazala su prijenos virusa s čovjeka na čovjeka te su zaražene osobe, uglavnom zdravstveni radnici, bile u bliskom kontaktu s pacijentima (Chadha *et al.* 2006). U novije vrijeme u Indiji i Bangladešu zabilježeni su slučajevi zaraze Nipah-virusom pri čemu nije bilo naznaka prijenosa virusa sa svinje na čovjeka. Smatra se da je virus prenesen sa šišmiša na čovjeka uslijed konzumacije palminog soka kontaminiranog ekskretima zaraženog šišmiša (Carter i Saunders 2015). Istraživanja pokazuju da šišmiši često posjećuju palmina stabla, ližući sok tijekom njegovog sakupljanja.

4.3.2. Simptomi zaraze i prevencija

Nakon transmisije na čovjeka, Nipah-virus može uzrokovati širok spektar bolesti, od asimptomatskih infekcija do akutnih respiratornih bolesti i encefalitisa koji je u većini slučajeva fatalan (WHO, <https://www.who.int/csr/disease/nipah/en/>). Prvi simptomi zaraze slični su simptomima zaraze virusom Hendra, a unekim slučajevima zabilježena je upala pluća i napadaji kao posljedica encefalitisa koji završavaju padom u komu. Smrtnost kod ljudi iznosi od 40 % do 75 %. Nipah-virus kod svinja djeluje na respiratorni i živčani sustav, a smrtnost kod svinja, osim kod prasadi, relativno je niska. Virus u tjelesnim tekućinama može biti detektiran PCR-om, a prisutnost protutitijela u krvi potvrđuje se ELISA- testovima.

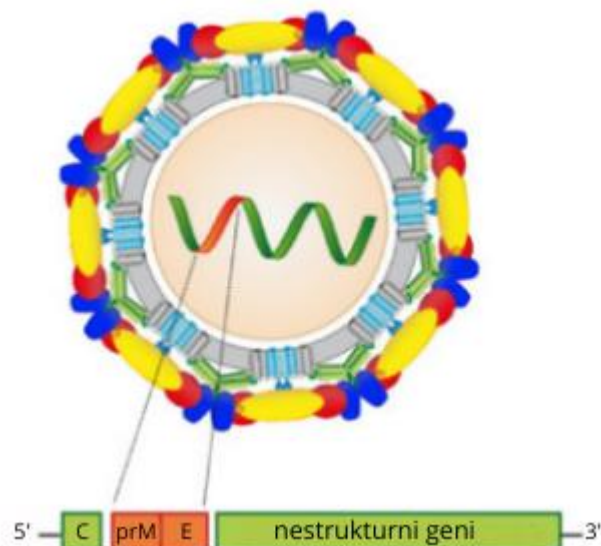
Cjepivo za zaštitu od Nipah-virusa zasad nije pronađeno. Izbjegavanje konzumacije potencijalno kontaminiranog palminog soka, kontakta sa zaraženim životinjama kao i nošenje adekvatne zaštitne opreme prilikom kontakta i njege zaraženih najbolja su prevencija zaraze.

5. FLAVIVIRIDAE

Flaviviridae je porodica virusa koja uključuje RNA-viruse s +ssRNA-genomima, a trenutno su klasificirani u četiri roda: *Hepacivirus*, *Flavivirus*, *Pestivirus* i *Pegivirus* (Adams *et al.* 2017). Ovi virusi spadaju u skupinu arbovirusa što znači da ih na kralježnjake prenose člankonošci, najčešće komarci i krpelji. Rod *Flavivirus* obuhvaća preko 70 virusa i rasprostranjeni su diljem svijeta. Uzrokuju čitav niz bolesti kod ljudi, od blagih infekcija do letalne hemoragijske groznice i encefalitisa. Flavivirusi su podijeljeni u dvije grupe ovisno o tome prenose li se krpeljima ili komarcima (Holbrook 2017). Iako su bolesti uzrokovane ovim virusima, npr. žuta groznica, čovječanstvu poznate nekoliko stoljeća, ova skupina virusa još uvijek nije do kraja istražena.

5.1. GRAĐA FLAVIVIRUSA

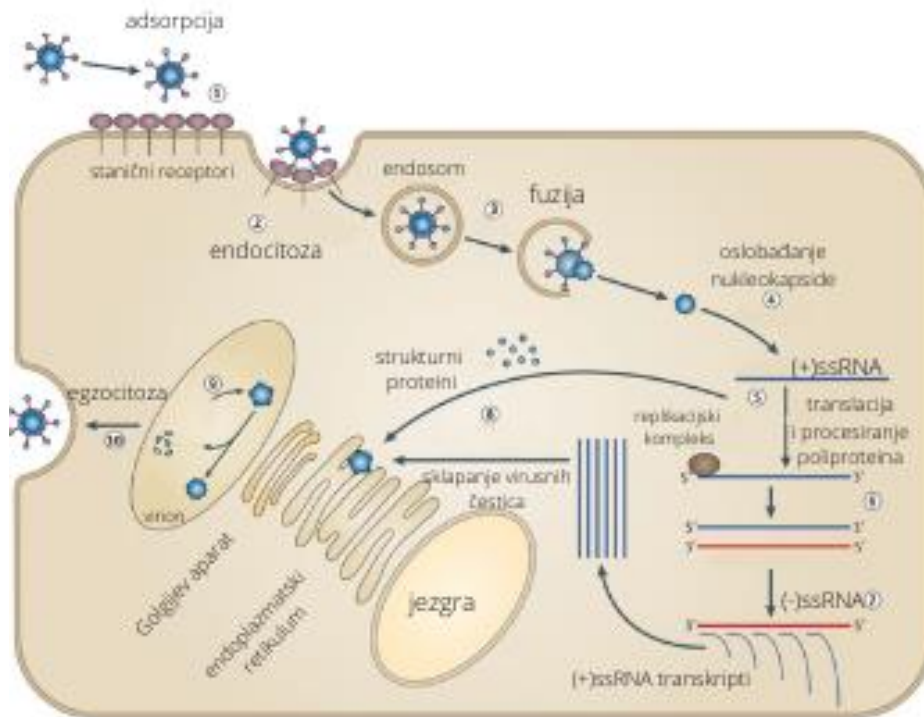
Flavivirusi su ikozaedarske strukture i promjera oko 50 nm (Bresanelli *et al.* 2004). Genom virusa građen je od ss+RNA-molekule i duljine je od 9 do 12 kb. Virioni se sastoje od nukleinske kiseline, kapside i vanjske virusne ovojnice (Slika 3.). Virusna RNA kodira poliprotein koji se procesira u 3 strukturna proteina te 7 nestrukturnih proteina. Strukturni proteini su kapsidni protein C koji oblaže nukleinsku kiselinu, a nukleokapsida je okružena lipidnim dvoslojem u kojoj se nalaze dvije vrste transmembranskih proteina; membranski glikoprotein M i glikozilirani protein ovojnice E (Aberle *et al.* 2018). Membranski protein ima ulogu u formiranju virusne ovojnice, a E-protein se nalazi na površini viriona. Sastoji se od 3 domene i omogućuje fuziju virusne ovojnice i membrane domaćina. Nestrukturni proteini NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B i NS5 sudjeluju u procesima koji se odvijaju unutar domaćinske stanice kao što su replikacija virusa i sklapanje virusne čestice, a utječu i na obrambene mehanizme domaćina (Zhang *et al.* 2017).



Slika 3. Građa virusa iz porodice *Flaviviridae* (preuzeto i prilagođeno na temelju Aberle *et al.* 2018).

5.2. CIKLUS *FLAVIVIRIDAE*

Replikacija genoma flavivirusa odvija se u citoplazmi (Slika 4.). Vršiti ju replikacijski kompleks koji se sastoji od virusnih nestrukturanih proteina, virusne RNA i proteina domaćinske stanice (Lindenbach *et al.* 2007). Najprije dolazi do fuzije virusne ovojnice i membrane domaćinske stanice te u stanicu ulazi nukleokapsida. Nakon ulaska virusnog genoma u stanicu najprije djelovanjem virusne RNA-polimeraze dolazi do sinteze negativnog RNA-lanca pri čemu pozitivna jednolančana RNA služi kao kalup i nastaje dvolančana RNA-molekula. Helikaznom aktivnošću nestrukturanih proteina dolazi do odmatanja lanaca RNA i sintetiziraju se pozitivne jednolančane RNA-molekule komplementarne negativnom lancu (Klema *et al.* 2015). Pozitivne jednolančane RNA transliraju se na ribosomima i nastaje poliprotein iz kojeg će nastati svi strukturalni i nestrukturalni proteini virusa. Do sklapanja virusnih čestica dolazi na površini endoplazmatskog retikuluma. Virusi pupaju iz endoplazmatskog retikuluma te se transportiraju u Golgijev aparat nakon čega cjelovite virusne čestice odlaze na površinu stanice i izlaze egzocitozom (Zhang *et al.* 2017).



Slika 4. Ciklus virusa iz porodice *Flaviviridae* (preuzeto od Suthar *et al.* 2013).

5.3. VIRUS ZAPADNOG NILA

Virus Zapadnog Nila je pozitivni arbovirus iz porodice *Flaviviridae*. Ovaj virus prvi je puta izoliran 1939. godine iz krvi febrilne žene na području zapadnog Nila u sjevernoj Ugandi (Smithburn 1940) te je dobio naziv prema toponimu. Nakon toga zabilježeni su sporadični slučajevi infekcije virusom na Srednjem Istoku i u Africi, a 1951. godine prvi je puta zabilježena i opisana epidemija u Izraelu. Narednih godina zabilježene su epidemije u Egiptu i to je omogućilo detaljnije istraživanje virusa. Istraživanja su uključivala serološke testove ljudi i životinja, izolaciju virusa, identifikaciju vektora te eksperimentalnu infekciju konja, ptica i člankonožaca te je to rezultiralo boljim razumijevanjem njegove ekologije kao i epidemioloških i kliničkih karakteristika. Godine 1957. za vrijeme epidemije u Izraelu zabilježeni su prvi slučajevi neuroinvazivne infekcije, a od 1996. godine zabilježene su epidemije u Maroku, Tunisu, Izraelu, Italiji, Francuskoj i Rusiji. Prva infekcija virusom Zapadnog Nila zabilježena je 1999. u New Yorku i to je bila prva pojava ovog virusa na zapadnoj polutki. Virus je na područje Sjeverne Amerike došao putem komarca koji je bio prevezen u avionu (Åsjö i Kruse 2007). Istraživanja su potvrdila da je ovaj virus najbliži virusu koji je uzrokovao epidemije na Bliskom Istoku (Sejvar 2003). U New Yorku je zabilježena epizootija s visokom smrtnosti

kod vrana i dijagnostičkim testovima potvrđeno je da su ptice također zaražene virusom Zapadnog Nila. Virus se nastavio rasprostranjivati po sjevernoameričkom kontinentu, pa čak i južnije, i danas je jedan od najrasprostranjenijih arbovirusa (Carter i Saunders 2015).

Zaraza virusom Zapadnog Nila u Republici Hrvatskoj prvi je puta zabilježena 1980. godine, a serološkim istraživanjima prisustvo virusa potvrđeno je kod konja i medvjeda (Barbić *et al.* 2013). Do rujna 2018. godine infekcija virusom Zapadnog Nila potvrđena je kod 50 osoba (HZJZ, <https://www.hzjz.hr/tag/virus-zapadnog-nila/>).

5.3.1. Transmisija virusa Zapadnog Nila

Virus Zapadnog Nila ima širok spektar domaćina. U prirodi se održava cirkuliranjem između ptica i komaraca unutar kojih se i replicira (Carter i Saunders 2015). Ptice su prirodni domaćini i rezervoari virusa, prenose se preko vektora, a najčešći vektori su komarci roda *Culex*, *Aedes* i *Ochlerotatus*. Nakon infekcije, neke ptice mogu razviti simptome bolesti što dovodi i do uginuća, dok druge ptice ne pokazuju znakove bolesti te služe kao prenositelji. Viremija je prisutstvo virusa u krvi. Kod ptica je stupanj viremije visok i posljedično ptice postaju izvor infekcije. Kod pojedinih vrsta ptica virus se izlučuje fekalnim i oralnim sekretima i ekskretima što omogućuje međusobno zaražavanje ptica iste, ali i različitih vrsta. Komarci se zaraze sišući krv zaražene životinje, virus se umnožava u komarcu, akumulira unutar žlijezda slinovnica iz kojih, prilikom hranjenja ženke komarca krvnim obrokom, može biti prenesen na druge životinje i ljude. Za razliku od ptica kod kojih je stupanj viremije visok, druge vrste kralježnjaka kao i ljudi imaju vrlo nisku razinu viremije i smatraju se krajnjim domaćinima (*eng. dead-end host*). Prijenosom virusa na sisavce završava njegov transmisijski ciklus, odnosno kruženje u prirodi.

Osnovni način prijenosa zaraze na ljude je putem komaraca, no moguć je i prijenos s čovjeka na čovjeka transfuzijom zaražene krvi, transplantacijom organa i dojenjem, a zabilježen je i slučaj prijenosa zaraze putem posteljice kao i slučajevi zaraze u laboratoriju (Colpitts *et al.* 2012).

5.3.2. Simptomi zaraze i prevencija

Inkubacija bolesti traje od 2 do 16 dana i u 80 % slučajeva je asimptomatska, dok se u preostalih 20 % razvija vrućica Zapadnog Nila. Simptomi bolesti su vrućica, glavobolja, umor, mučnina i oticanje limfnih čvorova (WHO, <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/west-nile-virus>). Kod starijih i imunokompromitiranih osoba javlja se teži,

neuroinvazivni oblik bolesti. Ukoliko bolest zahvati živčani sustav, manifestira se kao meningitis, encefalitis i poliomijelitis. Meningitis je najpovoljniji oblik neuroinvazivne bolesti, najčešće bez posljedica, dok su encefalitis i poliomijelitis teži oblici koji ostavljaju dugotrajne posljedice na zdravlje pojedinca i povezani su s visokim mortalitetom. Ovakav teži oblik bolesti javlja se kod jednog od 150 oboljelih. Dijagnostika virusa provodi se izolacijom virusa, molekularnom dijagnostikom i serološkim testovima (<https://www.cdc.gov/westnile/>).

Zarazi kod ljudi prethodi zaraza životinja te pravovremena dijagnostika kod životinja može poslužiti kao upozorenje na moguću zarazu ljudi. Zbog nepostojanja mogućnosti zaštite cjepivom kod ljudi, prevencija zaraze uključuje kontrolu populacije komaraca kako bi se smanjio broj vektora i spriječio prijenos bolesti te mjere osobne zaštite od uboda komaraca kao što su nanošenje repelenata na kožu i nošenje duge odjeće (Carter i Saunders 2015).

5.4. VIRUS ZIKA

Kao i ranije opisani virus Zapadnog Nila, Zika-virus je arbovirus iz porodice *Flaviviridae* i u posljednjih nekoliko godina uvelike zaokuplja pažnju znanstvenika, ali i opće javnosti diljem svijeta. Virus je prvi puta izoliran 1947. godine u šumama Ugande iz primata vrste *Macaca mulatta*, a kasnije je identificiran u vrsti komarca *Aedes africanus*. Nije bilo indikacija da virus uzrokuje bolesti kod ljudi. Bolest kod ljudi uzrokovana Zika-virusom prvi je puta zabilježena 1957. godine u Nigeriji prilikom čega je bilo zaraženo troje ljudi. Serološka istraživanja potvrdila su puno veću geografsku distribuciju virusa i prisustvo mu je zabilježeno u Africi, Aziji i Oceaniji. Narednih godina zabilježene su sporadične infekcije virusom s malim brojem zaraženih ljudi. To se promijenilo 2007. godine kada je izbila epidemija na otočnoj skupini Yap te je kod 73 % stanovništva potvrđeno prisustvo virusa. U Francuskoj Polineziji je 2013. godine zabilježeno 32 000 slučajeva zaraze, a uslijedila su izbijanja epidemija i na drugim pacifičkim otocima.

Razlozi re-emergencije Zika-virusa nepoznati su. Malo je vjerojatno da je virus na otočnu skupinu Yap unesen putem primata i pretpostavlja se da je epidemija uzrokovana posredstvom zaraženog komarca ili čovjeka. Serološki testovi potvrdili su prisustvo Zika-virusa na Filipinima, a putovanja između otočne skupine Yap i Filipina učestala su. Razvoj zračnog prometa i abundancija vektora zaslužni su za rasprostranjivanje virusa na druge otoke u Oceaniji, na područje sjeverne i južne Amerike pa čak i Europe (Duffy *et al.* 2009). Drugo moguće objašnjenje re-emergencije virusa uključuje mutacije virusa koje su utjecale na njegovu

virulenciju i transmisiju, kao i unos virusa u populacije u kojima prethodno nije bila zabilježena infekcija tim virusom što je dovelo do epidemije (Petersen *et al.* 2016).

5.4.1. Transmisija virusa Zika

Zika-virus se, kao i ostali flavivirusi, prenosi putem vektora, u ovom slučaju putem komaraca roda *Aedes*. Među njima najčešći je *Aedes aegypti* koji je rasprostranjen u tropskim i subtropskim krajevima, no Zika-virus može prenositi i *Aedes albopictus* (Petersen *et al.* 2016). *Aedes albopictus* je tigrasti komarac karakterističan za tropske i subtropske krajeve, ali je uslijed klimatskih promjena i razvoja prometne povezanosti sada prisutan diljem svijeta. Prisustvo ove invazivne vrste komarca zabilježeno je i u gotovo svim dijelovima Republike Hrvatske te su u nas dosad zabilježena 3 slučaja infekcije Zika-virusom od kojih su svi slučajevi bili povratnici iz zaraženih područja (Vilibić-Čavlek *et al.* 2017).

Virus se prenosi prilikom hranjenja ženki komarca krvnim obrokom, a nakon uboda virus se replicira u vektoru te se posredstvom komarca prenosi na drugu životinju ili čovjeka. Rezervoarima virusa smatraju se primati i ljudi, no izolacija antitijela iz divljih i domaćih životinja kao što su koze, šišmiši, ovce i glodavci upućuje na postojanje više različitih rezervoara virusa (Haddow *et al.* 2012). Zika-virus se prenosi u dva odvojena ciklusa. Prvi je silvatički ciklus koji uključuje šumske komarce i primare, dok su u drugom urbanom ciklusu domaćini ljudi, a vektori su također komarci (Musso i Gubler 2016).

Iako je glavni način prijenosa Zika-virusa putem vektora postoje i drugi nevektorski načini prijenosa. Virus može biti prenesen seksualnim odnosom te je dokazano da je virus u sjemenu i urinu daleko duže prisutan nego u krvi. Kao i u slučaju virusa Zapadnog Nila, Zika-virus također se može prenijeti transplacentarno, dojenjem i transfuzijom krvi.

5.4.2. Simptomi zaraze i prevencija

Velika većina virusnih infekcija Zika je asimptomatska, čak 80 %. Kod ostalih se javljaju simptomi kao što su konjuktivitis, osip, vrućica, umor i bol u mišićima. U početku ova bolest je opisivana kao bolest blagog tijeka bez težih komplikacija i posljedica, no tijekom epidemije u Francuskoj Polineziji zabilježen je velik broj slučajeva sindroma Guillian-Barré, bolesti perifernog živčanog sustava kod koje dolazi do demijelinizacije neurona te završava potpunom paralizom cijelog tijela. Prilikom infekcije mogu se javiti i drugi neurološki poremećaji. Detekcija virusne RNA u amnionskoj tekućini kao i u moždanom tkivu fetusa i novorodjenčadi s mikrocefalijom ukazuje da infekcija trudnica, posebno tijekom prvog

tromjesečja, dovodi do mikrocefalije i oštećenja mozga fetusa, a povezana je i sa spontanim pobačajem, preranim porodom i smrću djeteta (Petersen *et al.* 2016).

Cjepivo protiv Zika-virusa još uvijek je u fazi istraživanja. Stoga je najbolja prevencija, kao i kod ostalih arbovirusa, kontrola populacije vektora kao i osobna zaštita od ugriza komarca.

6. ZAKLJUČAK

Emergencija novih infektivnih virusnih bolesti bila je prisutna u ljudskoj povijesti mnogo prije otkrića njihovih uzročnika. Pojava novih virusa i bolesti nije ograničena samo na jednog domaćina, nego pokazuje širok spektar domaćina i vektora kako u ljudskom, tako i u biljnom i životinjskom svijetu što otežava kontrolu prijenosa i suzbijanja zaraze.

Virusi nisu ograničeni isključivo na jedno područje na kojem su se prvi puta pojavili te se zbog čestih migracija ljudi, suvremenog prometa i globalizacije ovi virusi s lakoćom prenose u krajeve gdje su bili nepoznati. Pojava emergentnih virusa i bolesti posljednjih desetljeća, ali i godina u sve je većem porastu. Ovaj trend porasta uvjetovan je raznim čimbenicima pri čemu su ekološki čimbenici, koji uključuju klimatske promjene kao posljedicu izravnog utjecaja ljudi na ekosustave najznačajniji. Smanjenje biološke raznolikosti, uslijed ljudske djelatnosti, može potaknuti rasprostranjivanje kao i sve veći kontakt prirodnih nositelja virusa s ljudskom populacijom što pogoduje emergencijama virusa.

Virusi Hendra i Nipah pripadaju istoj porodici (*Paramyxoviridae*) i u oba slučaja plodojedi šišmiš roda *Pteropus* je prirodni rezervoar. Posljedično, uslijed migracija šišmiša, omogućena je cirkulacija virusa na različitim novim lokacijama. Virus u oba slučaja može biti direktno prenesen sa šišmiša na čovjeka, no češći je način prijenosa kontaktom sa zaraženom životinjom. Iako su prvi puta zabilježeni prije više od dva desetljeća, virusi Hendra i Nipah na području Australije, istočne i jugoistočne Azije nastavljaju predstavljati opasnost kako za ljudsko, tako i za zdravlje životinja.

Virusi Zapadnog Nila i Zika, arbovirusi su iz porodice *Flaviviridae*, prenose se vektorima, u ovom slučaju komarcima i u oba slučaja prijenos s čovjeka na čovjeka nije uobičajen. Zbog postojanja vektora kontrola transmisije virusa je otežana i više od pet desetljeća nakon prve pojave ne prestaju se rasprostranjivati diljem svijeta i uzrokovati bolesti. Zbog nepostojanja adekvatnog cjepiva mjere osobne zaštite od ugriza komaraca još uvijek su najbolja prevencija.

Zbog sve intenzivnijih klimatskih promjena pojava emergentih i re-emergentnih virusa i bolesti u budućnosti će biti mnogo učestalija. Pandemija u kojoj se trenutno nalazimo pokazatelj je nepredvidivosti virusa te njegovog neumoljivog rasprostranjivanja diljem svijeta. Usprkos intenzivnom razvoju tehnologije mnogo toga i dalje ostaje nepoznanica. Potreban je velik napor znanstvenika, ali i svijest pojedinaca diljem svijeta kako bi se trenutna pandemija stavila pod kontrolu, ali i razvile mjere za kontrolu budućih.

7. LITERATURA

- Aberle, J.H., Koblischke, M., Stiasny, K., 2018. CD4 T cell responses to flaviviruses. *Journal of Clinical Virology* **108**, 126-131.
- Adams, M.J., Lefkowitz, E.J., King, A.M., Harrach B., Harrison, R.L., Knowles, N.J., Kropinski, A.M., Krupovic, M., Kuhn, J.H., Mushegian, A.R., Nibert, M., 2017. Changes to taxonomy and the International Code of Virus Classification and Nomenclature ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses. *Archives of Virology* **162**, 2505-2538.
- Åsjö, B., Kruse, H., 2006. Zoonoses in the Emergence of Human viral diseases. In: *Emerging Viruses in Human populations*. Ed. E. Tabor, Elsevier, Amsterdam, Netherlands. 15-41.
- Barbić, Lj., Stevanović, V., Milas, Z., Starešina, V., Turk, N., Štritof Majetić, Z., Habuš, J., Perharić, M., Kovač, S., Martinković, K., Mojčec Perko, V., 2013. West Nile virus in Croatia—veterinary aspects. *Hrvatski veterinarski vjesnik* **7**, 46-54.
- Bressanelli, S., Stiasny, K., Allison, S.L., Stura, E.A., Duquerroy, S., Lescar, J., Heinz, F.X., Rey, F.A., 2004. Structure of a flavivirus envelope glycoprotein in its low-pH-induced membrane fusion conformation. *The EMBO Journal* **23**, 728-738.
- Burrell, C.J., Howard, C.R., Murphy, F.A., 2016. Emerging Virus Diseases. In: *Fenner and White's Medical Virology*. Academic press, Cambridge, Massachusetts. 217-225.
- Carter, J., Saunders, V., Saunders, V.A., 2007. Emerging viruses. In: *Virology: principles and applications*. John Wiley & sons, Hoboken, New Jersey. 277-287.
- Chadha, M.S., Comer, J.A., Lowe, L., Rota, P.A., Rollin, P.E., Bellini, W.J., Ksiazek, T.G., Mishra, A.C., 2006. Nipah virus-associated encephalitis outbreak, Siliguri, India. *Emerging Infectious Diseases* **12**, 235-240.
- Chua, K.B., Bellini, W.J., Rota, P.A., Harcourt, B.H., Tamin, A., Lam, S.K., Ksiazek, T.G., Rollin, P.E., Zaki, S.R., Shieh, W.J., Goldsmith, C.S., 2000. Nipah virus: a recently emergent deadly paramyxovirus. *Science* **288**, 1432-1435.
- Colpitts, T.M., Conway, M.J., Montgomery, R.R., Fikrig, E., 2012. West Nile Virus: biology, transmission, and human infection. *Clinical Microbiology Reviews* **25**, 635-648.
- Duffy, M.R., Chen, T.H., Hancock, W.T., Powers, A.M., Kool, J.L., Lanciotti, R.S., Pretrick, M., Marfel, M., Holzbauer, S., Dubray, C., Guillaumot, L., 2009. Zika virus outbreak on Yap Island, federated states of Micronesia. *New England Journal of Medicine* **360**, 2536-2543.
- Eaton, B.T., Broder, C.C., Middleton, D., Wang, L.F., 2006. Hendra and Nipah viruses: different and dangerous. *Nature Reviews Microbiology* **4**, 23-35.
- Edson, D., Field, H., McMichael, L., Vidgen, M., Goldspink, L., Broos, A., Melville, D., Kristoffersen, J., de Jong, C., McLaughlin, A., Davis, R., 2015. Routes of Hendravirusexcretion in naturally-infected flying-foxes: implications for viral transmission spillover risk. *PLoS One* **10**, e0140670.

- Field, H.E., 2016. Hendra virus ecology and transmission. *Current Opinion in Virology* **16**, 120-125.
- Field, H., Young, P., Yob, J.M., Mills, J., Hall, L., Mackenzie, J., 2001. The natural history of Hendra and Nipah viruses. *Microbes and Infection* **3**, 307-314.
- Goldsmith, C.S., Whistler, T., Rollin, P.E., Ksiazek, T.G., Rota, P.A., Bellini, W.J., Daszak, P., Wong, K.T., Shieh, W.J., Zaki, S.R., 2003. Elucidation of Nipah virus morphogenesis and replication using ultrastructural and molecular approaches. *Virus Research* **92**, 89-98.
- Halim, S., Polkinghorne, B., Bell, G., van den Berg, D., Sheppard, V., 2015. Outbreak-related Hendra virus infection in a NSW pet dog. *Public Health Research and Practice* **25** e2541547.
- Harrison, M.S., Sakaguchi, T., Schmitt, A.P., 2010. Paramyxovirus assembly and budding: building particles that transmit infections. *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology* **42**, 1416-1429.
- Holbrook, M.R., 2017. Historical perspectives on flavivirus research. *Viruses* **9**, 97. doi:10.3390/v9050097
- Homaira, N., Rahman, M., Hossain, M.J., Epstein, J.H., Sultana, R., Khan, M.S.U., Podder, G., Nahar, K., Ahmed, B., Gurley, E.S., Daszak, P., 2010. Nipah virus outbreak with person-to person transmission in a district of Bangladesh, 2007. *Epidemiology and Infection* **138**, 1630-1636.
- Klema, V.J., Padmanabhan, R., Choi, K.H., 2015. Flaviviral replication complex: coordination between RNA synthesis and 5'-RNA capping. *Viruses* **7**, 4640-4656.
- Lamb, R.A., 2001. *Paramyxoviridae: The Viruses and Their Replication*. In: Fields Virology. Ed. D. M Knipe, P M. Howley, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pennsylvania. 689-724.
- Mohd, M.N., Gan, C.H., Ong, B.L., 2000. Nipah virus infection of pigs in peninsular Malaysia. *Revue Scientifique et Technique (International Office of Epizootics)* **19**, 160-165.
- Nasir, A., Kim, K. M., Caetano-Anollés, G., 2012. Viral evolution. *Mobile Genetic Elements* **2**, 247-252.
- Oldstone, M.B., 2020. Introduction to the Principles of Virology. In: Viruses, plagues, and history: past, present, and future. Oxford university press, Oxford, United Kingdom. 3-23.
- Petersen, L.R., Jamieson, D.J., Powers, A.M., Honein, M.A., 2016. Zika virus. *New England Journal of Medicine* **374**, 1552-1563.
- Russell, C.J., Jardetzky, T.S, Lamb, R.A., 2001. Membrane fusion machines of paramyxoviruses: capture of intermediates of fusion. *The EMBO Journal* **20**, 4024-4034.
- Ryu, W.S., 2017. New Emerging Viruses. In: Molecular Virology of Human Pathogenic Viruses. Academic press, Cambridge, Massachusetts. 289-302.

- Smith, I., Broos, A., de Jong, C., Zeddeman, A., Smith, C., Smith, G., Moore, F., Barr, J., Cramer, G., Marsh, G., Tachedjian, M., 2011. Identifying Hendra virus diversity in pteropid bats. *PLoS One* **6**, e25275.
- Smithburn, K.C., Hughes, T.P., Burke, A.W., Paul, J.H., 1940. A neurotropic virus isolated from the blood of a native of Uganda. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **1**, 471-492.
- Suthar, M.S., Diamond, M.S., Gale, Jr.M., 2013. West Nile virus infection and immunity. *Nature Reviews Microbiology* **11**, 115-128.
- Taylor, L.H., Latham, S.M., Woolhouse, M.E., 2001. Risk factors for human disease emergence. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences* **356**, 983-989.
- Thibault, P.A., Watkinson, R.E., Moreira-Soto, A., Drexler, J.F., Lee, B., 2017. Zoonotic potential of emerging paramyxoviruses: Knowns and unknowns. *Advances in Virus Research* **98**, 1-55.
- Vilibić-Čavlek T., Tabain I., Petrović G., Stevanović V., Savić V., Jeličić P., Babić- Erceg A., Pandak A., Barbić Lj., 2017. Zika virus- a newly emerging arbovirus or global public health threat. *Acta Medica Croatica* **71**, 223-232.
- Vilibić-Čavlek, T., Barbić, Lj., Ljubin-Sternak, S., 2013. West Nile virus infection: re-emergent disease in Croatia. *Liječnički vjesnik* **135**, 156-161.
- Yob, J.M., Field, H., Rashdi, A.M., Morrissy, C., van der Heide, B., Rota, P., bin Adzhar, A., White, J., Daniels, P., Jamaluddin, A., Ksiazek, T., 2001. Nipah virus infection in bats (order Chiroptera) in peninsular Malaysia. *Emerging Infectious Diseases* **7**, 439-441.
- <https://www.hzjz.hr/tag/virus-zapadnog-nila/>
- <https://www.cdc.gov/westnile/>
- <https://www.who.int/csr/disease/nipah/en/>
- https://www.who.int/health-topics/hendra-virus-disease#tab=tab_1
- <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/west-nile-virus>
- <https://www.who.int/topics/zoonoses/en/>

8. SAŽETAK

Emergentni virusi su virusi koji su po prvi puta identificirani unutar novog domaćina, na nekom geografskom području ili oboje i uzrokuju bolesti. Opisani su i re-emergentni virusi koji su zaražavali ljude u prošlosti, ali se kontinuirano iznova javljaju u promijenjenom obliku. Ovi virusi glavni su uzročnici emergentnih bolesti i mogu dovesti do izbijanja epidemija ili pandemija. Mnogi faktori utječu na emergenciju nekog virusa i njegovo rasprostranjivanje, no najvažniji su ekološki čimbenici povezani s ljudskom djelatnošću. Povećani kontakt divljih životinja s ljudskom populacijom uslijed širenja čovjekovog staništa smatra se glavnim čimbenikom emergencije. Pojava emergentnih virusa u budućnosti će biti sve učestalija i usprkos velikom tehnološkom napretku ovi virusi i dalje nisu potpuno istraženi. U ovom radu opisana su četiri istaknuta emergentna virusa iz dvije različite porodice: Hendra, Nipah (*Paramyxoviridae*), virusa Zapadnog Nila i virusa Zika (*Flaviviridae*). Cilj je bio prikazati njihovu građu, ciklus, načine transmisije, virusne bolesti i njihovu prevenciju, te glavne uzroke njihove emergencije.

9. SUMMARY

Emerging viruses are viruses that are for the first time identified as agents of diseases in a new host, different geographic area, or both. Re-emerging viruses are those that have infected humans in the past but continue to appear in different forms. Emerging viruses are a leading cause of emerging viral diseases and can be aetiological agents of epidemics and pandemics. Many factors affect the emergence of a virus and its dissemination, but ecological factors associated with human activities seem to be the most important. Increased contact with wild animals due to the expansion of the human habitat is considered to be the main cause of virus emergence. In the future, emergence of viruses will be more and more common and despite extraordinary technological progress these viruses still remain underexplored. In this paper, four important emerging viruses belonging to two viral families are described: Hendra, Nipah (*Paramyxoviridae*), West Nile and Zika virus (*Flaviviridae*). The main aim was to present short overview of their structure, viral cycle, transmission routes, diseases and the ways of their prevention.