

REZUMAT

Arbovirusurile formează o grupă ecologică de patogeni, transmiși gazdelor vertebrate prin intermediul artropodelor care se hrănesc cu sânge. Acest grup conține sute de virusuri, care aparțin la noua familie. Virusurile cu importanță medicală aparțin în principal la șapte familii (HUBALEK et al., 2014, BARZON, 2018).

Ciclul biologic al arbovirusurilor implică vectorii, care ingerează virusul de la gazde infectate în timpul hrănirii. Acest proces este urmat de multiplicare și difuzarea microorganismului în corpul acestora. Ulterior, acesta este transmis unei alte gazde în timpul hrănirii (BARZON, 2018, NAPP et al., 2018).

Virusurile West Nile (WNV), Usutu (USUV) și cel al encefalitei de căpușă (TBEV) sunt arbovirusuri care aparțin familiei *Flaviviridae*, caracterizate de transmitere vectorială, uneori asociate cu infecții neuroinvasive. Virusul Sindbis (SINV), este de asemenea transmis de către țânțari, fiind inclus în familia *Togaviridae* (genul *Alphavirus*) (BUCKLEY et al., 2003). Circulația acestor virusuri este considerată endemică în unele părți ale Europei, anual, multe țări înregistrând un număr semnificativ de cazuri (BARZON, 2018). Transmiterea virusului este realizată de către artropode precum țânțari (WNV, USUV, SINV) sau căpușe (TBEV) (BARZON, 2018).

Importanța medicală a acestor arbovirusuri rezultă din potențialul lor zoonotic. La oameni, WNV evoluează de obicei asimptomatic, sau cu simptome asemănătoare unei gripe. La 1% dintre infecții, oamenii dezvoltă forma neuroinvasivă, care este asociată cu meningoencefalită, uneori fatală (DAVIS et al., 2006, DAVID et al., 2016). USUV este de asemenea responsabil de forme neuroinvasive severe la oameni (ZECCHIN et al., 2021). Infecțiile cu TBEV pot să determine în unele cazuri simptomatologie nervoasă (DUMPIS et al., 1999). Virusul Sindbis a fost mai mult asociat cu îmbolnăviri la oameni în nordul Europei (Suedia, Finlanda și Rusia) și în Africa de Sud (BARZON, 2018). Boala produce o simptomatologie polimorfă precum febră, artrite și erupții cutanate (ADOUCHIEF et al., 2016).

De la prima raportare a WNV în România, în anul 1996, circulația acestuia a fost înregistrată anual, producând epidemii la oameni (ECDC, 2019, COROIAN et al., 2022). În următorii ani, au fost identificați și anticorpi la păsări domestice și sălbatice (LUDU OSLOBANU et al., 2014, PAȘTIU et al., 2016). Cu toate că WNV cauzează mortalități anual în România, acesta rămâne supravegheat pasiv de către autorități la oameni, păsări și cai, fiind testate doar cazurile cu manifestare neurologică.

Anticorpi pentru USUV au fost descoperiți recent pentru prima dată în România la un câine domestic, dar prezența acestuia la oameni, păsări sau alte gazde susceptibile nu a fost încă demonstrată (CRIVEI et al., 2021).

Singura raportare a virusului SINV în România, a fost realizată în anul 1975, când a fost înregistrată o seroprevalență scăzută la oameni (DRĂGĂNESCU et al., 1975).

De asemenea, datele epidemiologice ale TBEV în România sunt incomplete și învechite.

Prima parte (I) a acestei teze este structurată în cinci capitole și sumarizează informațiile din literatură despre virusurile West Nile, Usutu, al encefalitei de căpușă și Sindbis. Capitolul I.1. include date din literatură despre arbovirusuri și clasificarea

Ecologia și eco-epidemiologia Arbovirusurilor din România

acestora. Capitolul I.2. cuprinde informații despre taxonomie, virusologie, ciclul biologic, epidemiologie, patogenitate, potențial zoonotic și metode de diagnostic ale virusului West Nile. Capitolul I.3. cuprinde informații despre taxonomie, virusologie, ciclul biologic, epidemiologie, patogenitate, potențial zoonotic și metode de diagnostic ale virusului Usutu. Capitolul I.4. cuprinde informații despre taxonomie, virusologie, ciclul biologic, epidemiologie, patogenitate, potențial zoonotic și metode de diagnostic ale virusului Sindbis. Capitolul I.5. cuprinde informații despre taxonomie, virusologie, ciclul biologic, epidemiologie, patogenitate, potențial zoonotic și metode de diagnostic ale virusului encefalitei de căpușă.

A doua parte (II) cuprinde scopul tezei și trei articole originale, focusate pe ecologia și eco-epidemiologia virusurilor West Nile, Usutu, Sindbis și al encefalita de căpușă în România, concluzii, recomandări și elemente de originalitate ale studiului. Teza se încheie cu bibliografia (237 de titluri citate).

Scopul Capitolului II.1. a fost de a analiza influența integrată a mai multor factori multi-anuali, biotici și abiotici, cu cazurile de infectare umană cu virusul West Nile, forma neuroinvasivă în România, pe o perioadă de cinci ani (2015-2019). A fost dezvoltată o bază de date care cuprinde toate localitățile din România. Au fost incluși factorii biotici și abiotici pentru fiecare localitate: variabile geografice, date climatice și factori biotici. Distribuția spațială a cazurilor de infectare cu forma neuroinvasivă de West Nile a fost analizată folosind distribuția direcțională (DD). Coeficientul de corelație Spearman's rank a fost folosit pentru a verifica intensitatea asocierii dintre infecțiile cu forma neuroinvasivă de West Nile și predictorii. A fost generat un model folosind metoda Random forest ensemble learning. A fost înregistrat un număr de 535 de infectări cu forma neuroinvasivă de West Nile, în 308 de localități. Distribuția direcțională a evidențiat o distribuție geografică sud-estică a cazurilor. Au fost observate corelații slabe între numărul de infectări cu forma neuroinvasivă de West Nile pentru fiecare an și predictorii. Cea mai mare probabilitate a fost observată în zona aglomerărilor urbane din sudul și sud-estul țării. Recomandăm o sporire a supravegherii și implementarea unor măsurilor de control a vectorilor în zonele de risc. De asemenea, se recomandă campanii educative de conștientizare a riscului și de informare cu privire la măsurile de profilaxie pentru populație.

Având în vedere cunoștințele învechite cu privire la epidemiologia virusurilor West Nile, Usutu și al encefalitei de căpușă în România, scopul Capitolului II.2. a fost de a evalua rata de seroprevalență a acestor virusuri, la donatori de sânge umani din nord-vestul României. Au fost colectate probe de sânge de la oameni în perioada Noiembrie 2019 și Februarie 2020 în șase județe din nord-vestul României. Probele au fost testate serologic folosind metoda ELISA și testul de seroneutralizare. A fost obținută o seroprevalență de 3.17% pentru virusul West Nile, 0.08% pentru virusul encefalitei de căpușă și 0% pentru virusul Usutu. În ciuda valorilor scăzute de seroprevalență, subliniem nevoia continuă de supraveghere la nivel național a acestor virusuri și a vectorilor care le transmit. De asemenea, recomandăm sporirea măsurilor de control a vectorilor. Studii suplimentare sunt necesare pentru o situație mai clară a statusului epidemiologic a acestor flavivirusuri la nivelul populației din România, împreună cu campanii naționale riguroase de conștientizare a riscului.

În capitolul II.3. scopul nostru a fost de a analiza prezența anticorpilor pentru virusurile West Nile, Usutu și Sindbis, la păsări migratoare și rezidente, în sud-estul României, având în vedere rolul de rezervor al gazdelor aviare, pentru infectările umane.

Probe de sânge de la păsări sălbatice au fost recoltate între Mai 2018 și Octombrie 2019 din nouă localități, aparținând la trei județe. Toate probele au fost testate folosind metoda ELISA și testul de seroneutralizare. A fost obținută o seroprevalență de 8.72% pentru virusul West Nile, 2.71% pentru virusul Usutu și 0% pentru virusul Sindbis.

BIBLIOGRAFIE

1. HUBÁLEK, Z., RUDOLF, I., NOWOTNY, N., 2014. Arboviruses pathogenic for domestic and wild animals. *Adv Virus Res*, 89: 201-275.
2. BARZON, L. 2018. Ongoing and emerging arbovirus threats in Europe. *J Clin Virol*, 107: 38-47.
3. NAPP, S., PETRIĆ, D., BUSQUETS, N., 2018. West Nile virus and other mosquito-borne viruses present in Eastern Europe. *Pathog Glob Health*, 112: 233-248.
4. BUCKLEY A., DAWSON, A., MOSS, S. R., HINSLEY, S. A., BELLAMY, P. E., GOULD, E. A., 2003. Serological evidence of West Nile virus, Usutu virus and Sindbis virus infection of birds in the UK. *J Gen Virol*, 84: 2807-2817.
5. DAVIS, L.E., DEBIASI, R., GOADE, D.E., HAALAND, K.Y., HARRINGTON, J.A., HARNAR, J.B., PERGAM, S.A., KING, M.K., DEMASTERS, B.K., TYLER, K.L., 2006. West Nile virus neuroinvasive disease. *Ann Neurol*, 60: 286-300.
6. DAVID, S., ABRSHAM, A.M., 2016. Epidemiological and clinical aspects on West Nile virus, a globally emerging pathogen. *Infect Dis*, 48: 571-586.
7. ZECCHIN, B., FUSARO, A., MILANI, A., SCHIVO, A., RAVAGNAN, S., ORMELLI, S., MAVIAN, C., MICHELUTTI, A., TONIOLO, F., BARZON, L., 2021. The central role of Italy in the spatial spread of Usutu virus in Europe. *Virus Evol*, 7: veab048.
8. DUMPIS, U., CROOK, D., OKSI, J. 1999. Tick-borne encephalitis. *Clin Infect Dis*, 28: 882-890.
9. ADOUCHIEF, S., SMURA, T., SANE, J., VAPALAHTI, O., KURKELA, S., 2016. Sindbis virus as a human pathogen—epidemiology, clinical picture and pathogenesis. *Rev med virol*, 26: 221-241.
10. EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL, 2019. Historical data by Year - West Nile Virus Seasonal Surveillance, Stockholm, Sweden. Available online: <https://www.ecdc.europa.eu/en/west-nile-fever/surveillance-and-disease-data/historical> (accessed on 23 March 2022).
11. COROIAN, M., MIHALCA, A.D., DOBLER, G., EURINGER, K., GIRL, P., BORȘAN, S.-D., KALMÁR, Z., TINCUȚA-BRICIU, V.T., FLONTA, M., TOPAN, A., RĂDULESCU, A.L., UNGUR, A., LUPȘE M.S., 2022 Seroprevalence rates against West Nile, Usutu, and Tick-Borne Encephalitis viruses in blood-donors from north-western Romania. *IJERPH*, 19: 8182.
12. LUDU E.L., MIHU-PINTILIE, A., ANITĂ, D., ANITA, A., LECOLLINET, S., SAVUTA, G., 2014. West Nile virus reemergence in Romania: A serologic survey in host species. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 14: 330-337.
13. PAȘTIU, A.I., PAP, P.L., VĂGĂSI, C.I., NICULAE, M., PÁLL, E., DOMȘA, C., BRUDAȘCĂ, F.G., SPÎNU, M., 2016. Wild birds in Romania are more exposed to West Nile Virus than to Newcastle disease virus. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 16: 176-180.

Ecologia și eco-epidemiologia Arbovirusurilor din România

14. CRIVEI, L.A., 2021. Arboviroze cu caracter zoonotic transmise de țânțari în România. Doctoral thesis, University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine of Iași, Romania.
15. DRĂGĂNESCU, N., IFTIMOVICI, R., GIRJABU, E., IACOBESCU, V., BUȘILA, A., CVAȘNIUC, D., TUDOR, G., MĂNĂSTIREANU, M., 1975. Investigations on the presence of antibodies to several alphaviruses in humans and domestic animals of a region with elevated epidemiological potential. *Virologie*, 26: 99-102.