

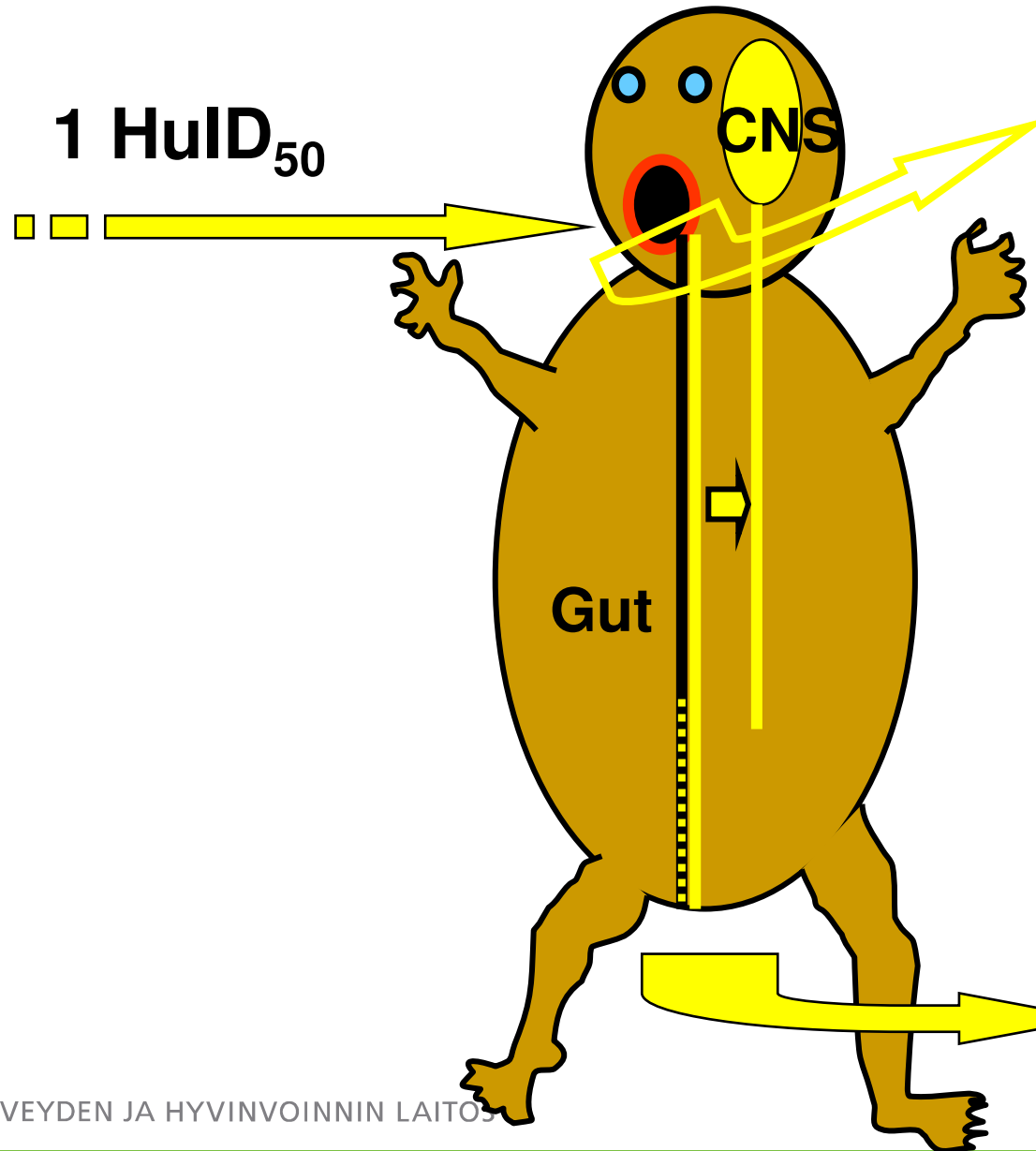


TERVEYDEN JA HYVINVOINNIN LAITOS

POLIO

Merja Roivainen, Dos, Laboratorionjohtaja
Tartuntatautien ja seurannan osasto

Poliovirusinfektio ihmisellä



Leviää
hengitystie-
eritteiden kautta
2 viikkoa

Halvausoireinen
tauti vain 1/100 –
1/1000

Erittyä
ulosteisiin
~10 miljoonaa
TCID₅₀ / vrk,
useita viikkoja

Polio eli lapsihalvaus

- Poliovirus 1, 2 tai 3; pieni RNA-virus, *Enterovirus*
- Poliovirusinfektio
 - tartunta lähikontaktissa (feko-oraalinen/resp.)
 - viruksen eritysaika ulosteeseen useita viikkoja
- Poliohalvaus (vain 0.1 – 1% tartunnan saaneista)
 - itämisaika 10 –20 vrk
 - motoristen neuronien tuho selkäytimessä tai ydinjatkoksessa: vastaavien lihassäikeiden toimintakyky häviää (veltto halvaus): atrofia
 - 10% halvausoireita saaneista kuolee, 30-40% toipuu oireettomiksi, muilla pysyvä halvaus ja liikunta- ym. toimintarajoitteita (+ post-polio-S)



POLIOROKOTTEET KEHITETTIIN 1950-LUVULLA

Mukana kaikki kolme serotyyppiä, PV1, PV2 , PV3

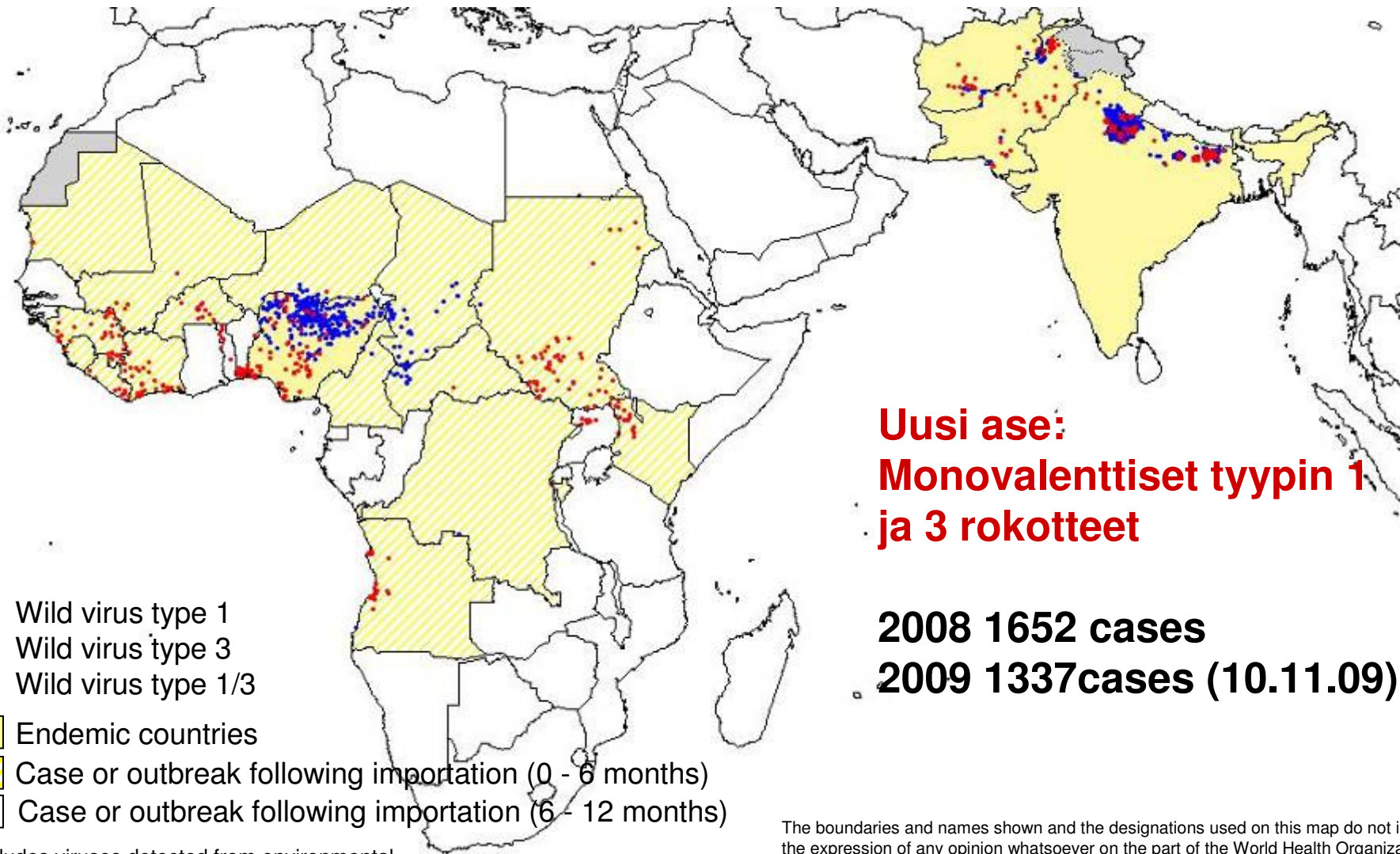
Jonas Salk: IPV Formaliini-inaktivoidut
virulentit virukset

Albert Sabin: OPV Attenuoidut virukset

PV1, PV3 yli 100 siirrostusta
apinoissa ja soluviljelmissä
PV2: kesy luonnon variantti,
"käytetty" apinassa



Wild Poliovirus*, 11 Nov 2008 – 10 Nov 2009



**Uusi ase:
Monovalenttiset tyypin 1
ja 3 rokotteet**

**2008 1652 cases
2009 1337 cases (10.11.09)**

- Wild virus type 1
- Wild virus type 3
- Wild virus type 1/3
- Endemic countries
- Case or outbreak following importation (0 - 6 months)
- Case or outbreak following importation (6 - 12 months)

*Excludes viruses detected from environmental surveillance and vaccine derived polioviruses

The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

OPV:N KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT ONGELMAT

Attenuoidun rokoteviruksen reversio, ”villiintyminen”

PV1, PV3 yli 100 siirrostusta apinoissa ja soluviljelmissä

- PV1: 56 pistemutaatiota/7500 nt

- PV3: 10 mutaatiota, joista vain 2-3 merkityksellisiä

- PV2: kesy luonnon variantti, käytetty apinassa

Vakava haitta: Poliotauti 1/500,000 ensiannosta (PV2, PV3>>PV1)

Vaccine associated paralytic poliomyelitis, VAPP

Osa näistä lähikontakteissa (viruksen virulenssi kasvaa kun se lisääntyy ihmisessä)



OPV:N KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT ONGELMAT

Kiertävät VDPV:t (cVDPV)

Ovat aiheuttaneet polioepidemioita tilanteessa, jossa

- OPV rokotuskattavuus selvästi laskenut
- Vastaava villi virus ei enää kierrä

Egypti, Hispaniola, Filippiinit, Madagascar, Indonesia, Kiina, Etiopia, Nigeria ym

Tautia aiheuttaneilla cVDPV:lla rekombinanttigenomi

PVSabin – tuntematon enterovirus (HEV-C ?)



- OPV-kampanja; tähän asti aina tehonneet



VDPV:t (= vaccine derived poliovirus)

- Syntyvät ihmisen suolistossa
- RNA-viruksille tyypillinen nopea evoluutio: pistemutaatioita, rekombinaatio
- VDPV: VP1-nuklotidisekvenssi eroaa >1% vastaavasta Sabin-kannasta = noin 1 vuoden replikaatioaika
 - cVDPV (circulating eli kiertävä)
 - iVDPV (immuunipuutteinen, pitkäaikainen erittäjä)
 - aVDPV (ambiguos, erittäjä tuntematon)



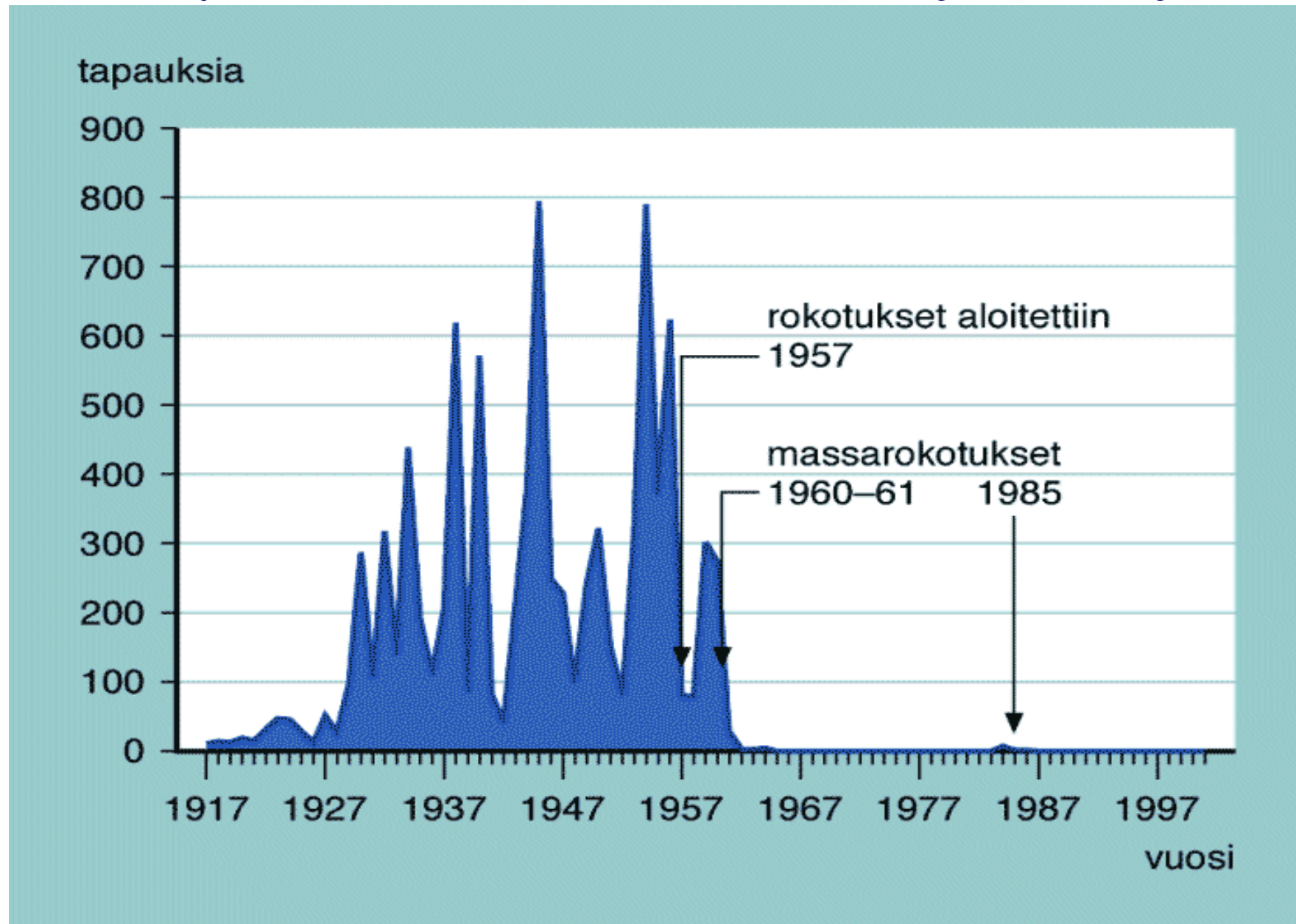
Immuunipuutteiset krooniset polioviruserittäjät

- Alle 1 % immuunipuutteisista jää OPV:n saadessaan kroonisesti erittämään virusta
- maailmassa on tunnistettu 40 kroonista erittäjää
- useimmille kehittyy halvaus, toisinaan vasta vuosien päästä
- noin 30 % erittäjistä on oireettomia

=> Kun poliovirus on eradikoitu maailmasta niin montaa virusta ei tarvita epidemian käynnistämiseksi, jos ihmisiltä puuttuu suojaava immuniteetti



Polion esiintyminen Suomessa; Lähde: Rokottajan käsikirja 2003



Polioepidemia Suomessa vuonna 1984

- Aiheuttajana Suomeen kulkeutunut PV3
 - väestön virusspesifiset vasta-ainetasot matalia
- Virus infektoi runsaasti ihmisiä, arviolta noin 200 000 ihmistä sai tartunnan
 - => 9 halvausoireista tautitapausta ja 1 aseptinen meningiitti
- **Epidemia pysäytettiin OPV-kampanjalla**



Polion valvonta Suomessa

Jätevesiseuranta

- Helsinki, Turku, Tampere, Kotka, Lappeenranta, Imatra, Kajaani ja Rovaniemi

EV-seuranta

- kaikki EV-positiiviset ulosteet THL:ään tutkittavaksi

Neurologisten tautien seuranta (velttohalvaus, Guillain-Barr oireyhtymä, muu polyradikuliitti, meningiitti ja enkefaliitti)

- ulosteet ja likvor polioviruseristystä varten THL:ään tutkittavaksi

Epidemiaseuranta

- sairastumisryppäistä 5-10 epidemianäytettä (ulostetta) THL:ään tutkittavaksi

Vasta-ainetutkimukset väestön suojaavasta polioimmunitetista

TERVEYDEN JA HYVINVOINNIN LAITOS



VDPV:t Tampereelta

- Eristetty Tampereelta 15. 12 .2008 kerätystä jätevedestä

	ITD-EIA	RT-PCR-RFLP	VP1 sekvenssi
PV1/FIN08/E2849	non-Sabin-like	Hae*,Hpa*	86.9% Sabin 1
PV2/FIN08/E2849	non-reactive	no result	87.6% Sabin 2



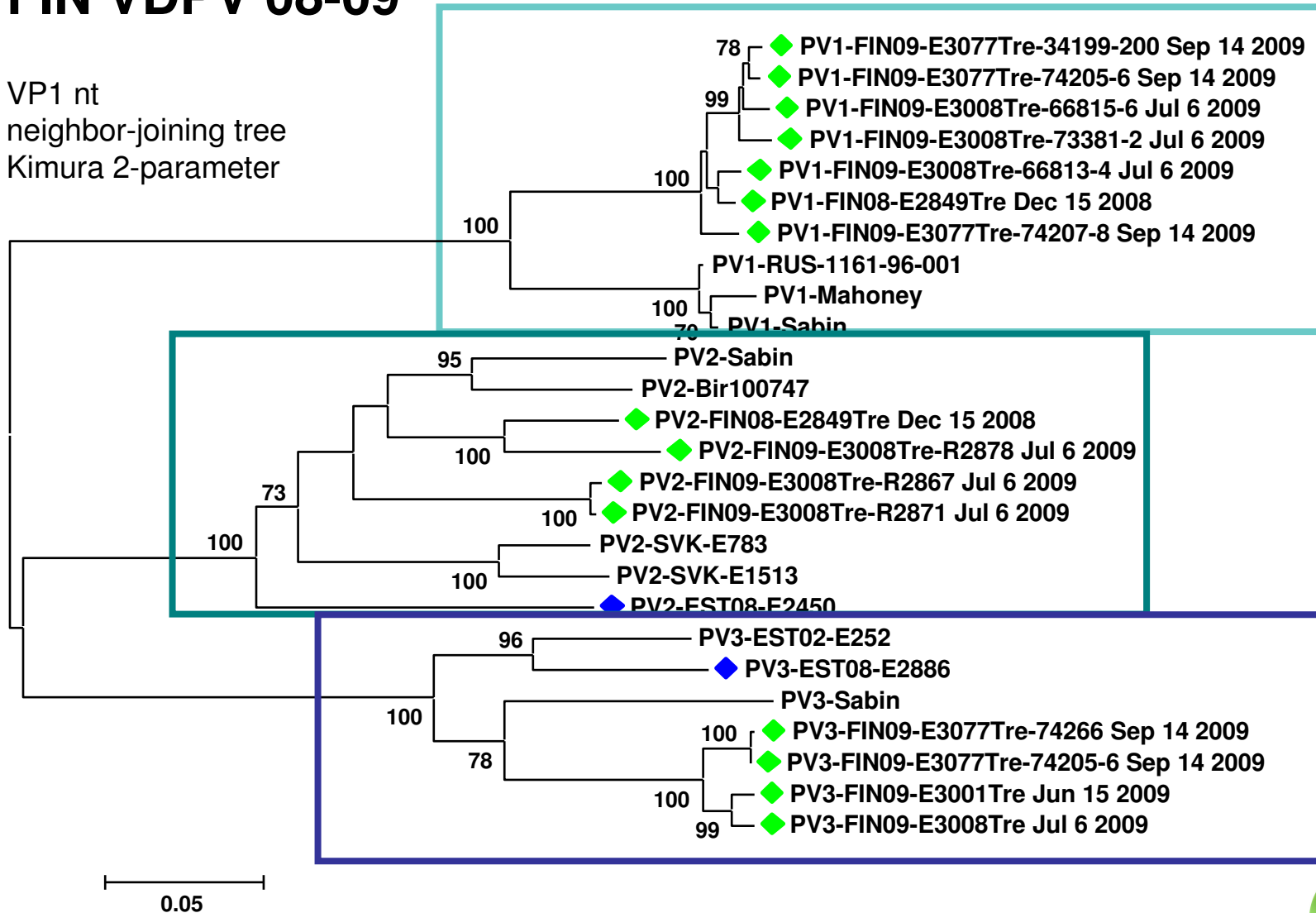
Tampereen VDPV-isolaatit

NÄYTEKOODI	NÄYTTEENOTTOPVM	SEROTYYPPI	ITD-TESTIT		
			RFLP	EIA	VP1 nt identtisyys Sabiniin
2849	15.12.2008	PV1	SL1, Hae*Hpa*	NSL	PV1/Sabin 87.64% nt
2849	15.12.2008	PV2	ei tulosta	NR	PV2/Sabin 87.26% nt
3001	15.6.2009	PV3	SL3, Dde*Hpa*	NSL	PV3/Sabin 85.44% nt
3008	6.7.2009	PV1	SL1, Hae*Hpa*	NSL	PV1/Sabin 87.64% nt
3008	6.7.2009	PV1	SL1, Hae*Hpa*	NSL	PV1/Sabin 86.75% nt
3008	6.7.2009	PV2	SL2, Hae*	NR	PV2/Sabin 86.27% nt
3008	6.7.2009	PV2	SL2, Hae*	NR	PV2/Sabin 86.82% nt
3008	6.7.2009	PV2	SL2, Dde*,Hae*	NR	PV2/Sabin 86.49% nt
3008	6.7.2009	PV3	SL3, Dde*	ei tulosta	PV3/Sabin 85.44% nt
3077	14.9.2009	PV1	SL1, Hae*Hpa*	NSL	PV1/Sabin 87.20% nt
3077	14.9.2009	PV1	SL1, Dde*Hae*Hpa*	NSL	PV1/Sabin 87.75% nt
3077	14.9.2009	PV1	SL1, Hae*Hpa*	NSL	PV1/Sabin 87.31% nt
3077	14.9.2009	PV3	SL3, Dde*Hpa*	ei tulosta	PV3/Sabin 86.33% nt
3077	14.9.2009	PV3	ei tehty	ei tulosta	PV3/Sabin 86.22% nt



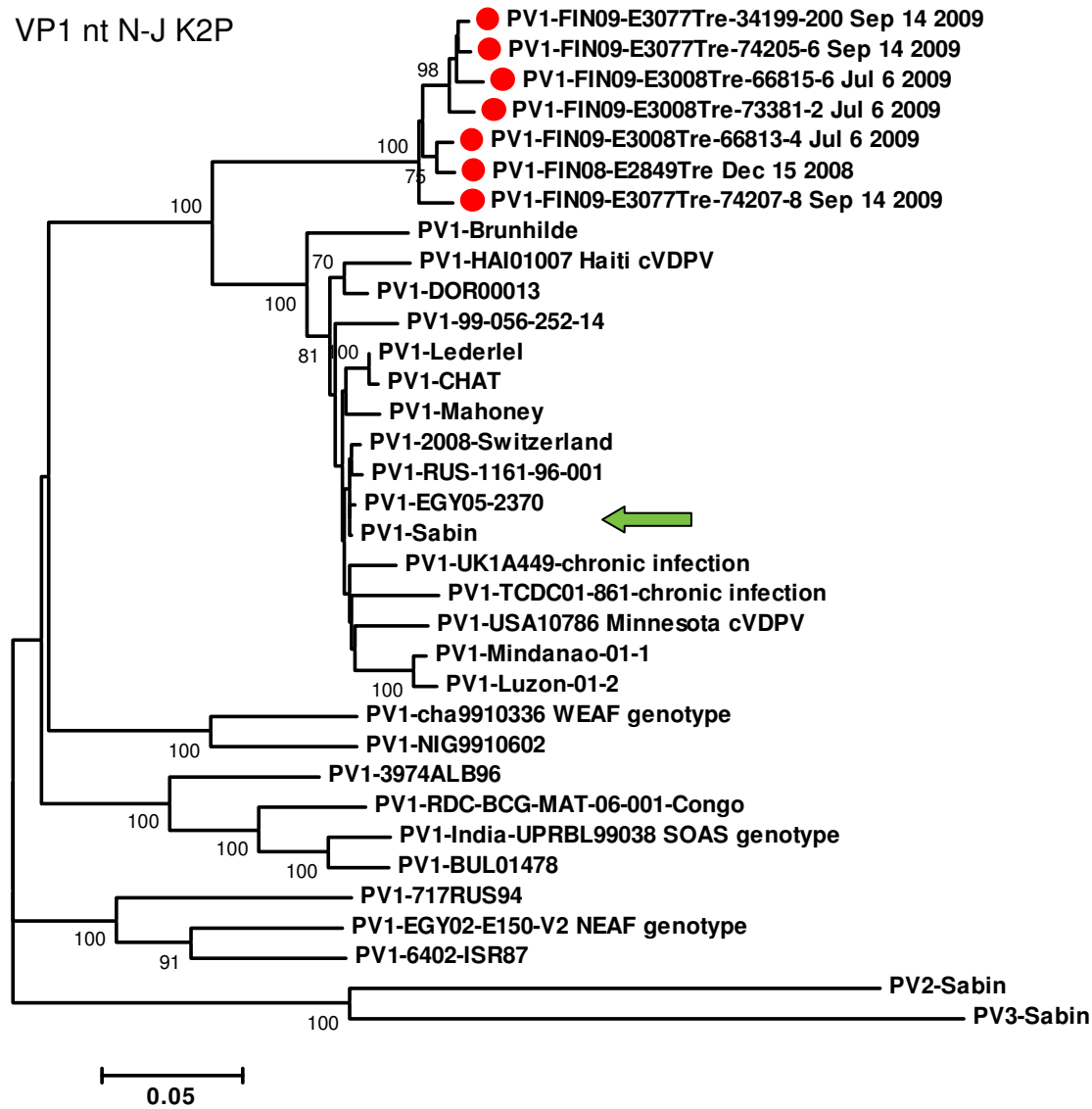
FIN VDPV 08-09

VP1 nt
neighbor-joining tree
Kimura 2-parameter



Poliovirus 1

VP1 nt N-J K2P

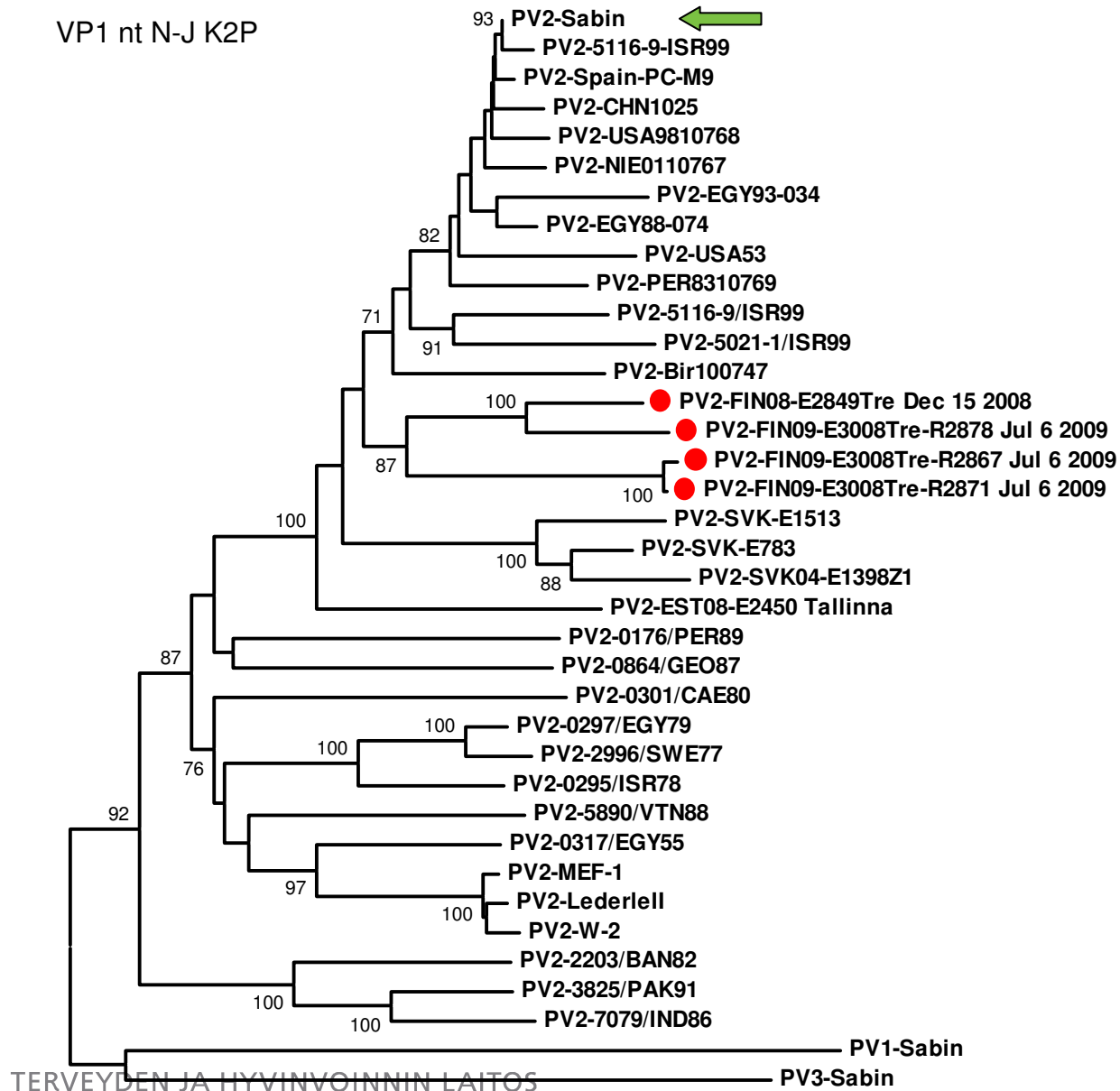


TERVEYDEN JA HYVINVOINNIN LAITOS



Poliovirus 2

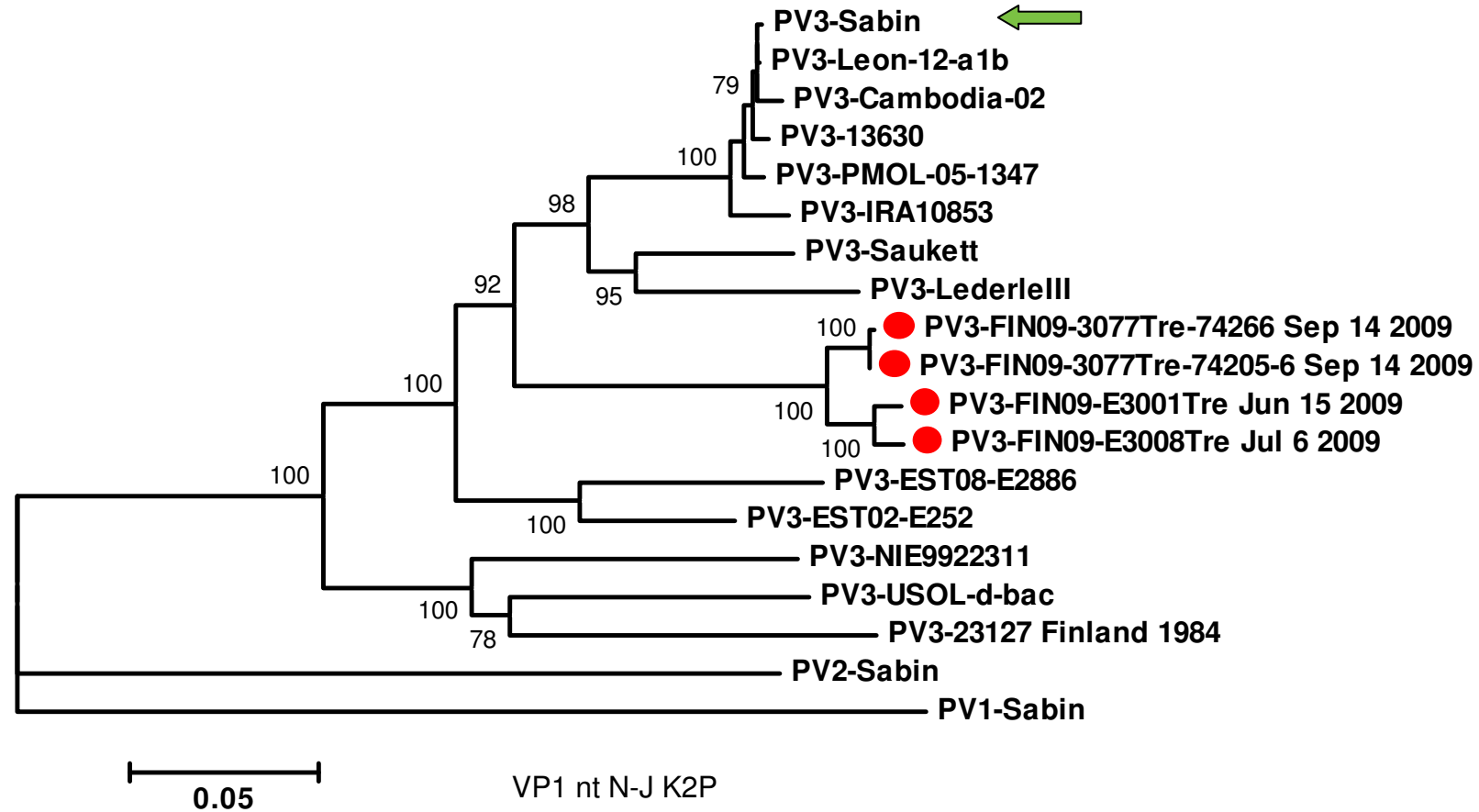
VP1 nt N-J K2P



TERVEYDEN JA HYVINVOINNIN LAITOS



Poliovirus 3



Sekvenssianalyysi

- kokogenomisekvenssit:
kaikki VDPV:t Sabin-Sabin –rekombinantteja
- genomien eri osat ovat samanikäisiä =
nukleotidisamankaltaisuus Sabineihin yhtä suuri eri alueilla
- virusten iät laskettuna kapsidiproteiinia koodaavalta alueelta

PV1/FIN08/E2849

13 vuotta

PV2/FIN08/E2849

13 vuotta

PV3/ FIN09/E3001

14 vuotta

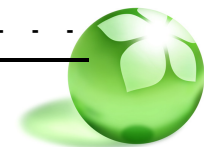


Muutokset kapsidin antigeenisissä kohdissa

	NAgS1											NAgS2						NAgS3											
	VP1											VP2						VP1					VP3						
	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	164	165	166	168	169	170	270	221	222	223	224	226	58	59	60	71	73
SABIN 1	T	V	D	N	S	A	S	T	K	N	K	D	D	D	N	T	S	P	R	S	A	A	L	D	S	A	K	R	S
FIN08/E2849	-	-	-	-	-	D	-	-	R	S	-	-	-	N	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	T	Q	-

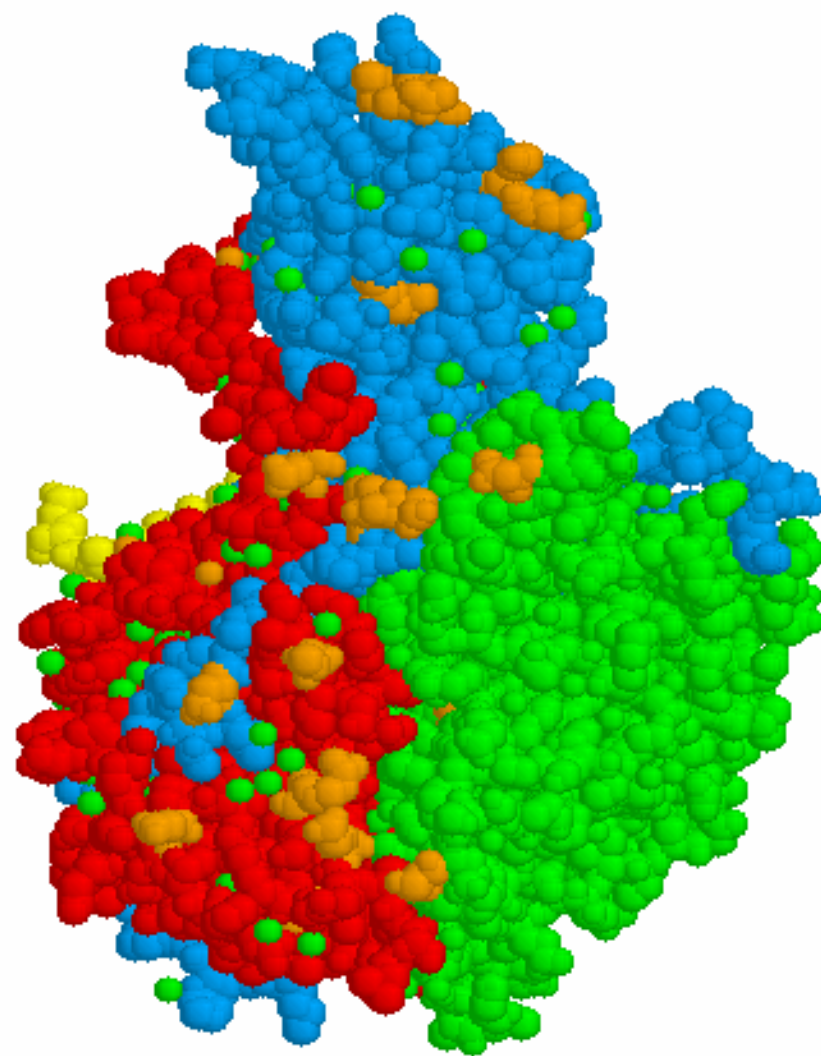
	NAgS1											NAgS2						NAgS3					NAgS4								
	VP1											VP2						VP1					VP3		VP2	VP3					
	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	164	165	166	168	169	170	270	221	222	223	224	226	58	59	60	71	73	72	76
SABIN 2	E	V	D	N	D	A	P	T	K	R	A	S	T	N	A	N	P	A	R	A	S	T	E	D	T	S	Q	E	S	R	A
FIN08/E2849	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Q	T	-	N	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	N	-	-	-	-	-	S	-

	NAgS1											NAgS2						NAgS3					NAgS4												
	VP1											VP2				VP1		VP3				VP1		VP2	VP3										
	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	164	166	167	172	221	222	223	224	226	58	59	60	71	73	286	287	288	289	290	72	76	77	79
SABIN 3	E	V	D	N	E	Q	P	T	T	R	A	Q	N	V	T	E	D	Q	I	G	S	E	S	T	T	S	R	N	N	L	D	G	A	D	S
FIN09/E3001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	A	-	-	-	N	-	V	-	K	D	-	-	S	-	-	-	-
FIN09/E3077	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	A	-	-	-	N	-	V	-	K	D	S	-	S	-	-	-	-



Substitutions in FIN08/E2849 VDPV-1

Gene	pos. sabin	Poliovirus 1 Sabin	VDPV_PV1_TRE	Location
VP4	0	-	-	-
VP2	14	L	M	i
	141	M	T	i
	165	D	N	s
	232	L	I	s
VP3	241	S	N	s
	60	K	T	s
	71	R	Q	s
	80	D	E	s
	198	I	V	i
	207	E	T	i
	225	M	L	i
VP1	232	E	G	s
	9	S	N	i
	56	V	I	i
	61	V	M	i
	67	V	I	i
	90	I	M	s
	96	A	D	s
	99	K	R	s
	100	N	S	s
	168	E	G	s
	169	K	R	s
	189	T	S	i
	196	V	I	i
	202	S	A	i
	215	V	I	i
278	A	S	i	
288	D	A	s	
289	G	D	s	
290	T	A	s	
298	D	E	s	



Orange = substitutions on surface

VDPV-virusten reversiot

	PV1/FIN08/2849	PV2/FIN08/E2849	PV3/FIN09/E3001	PV3/FIN/E3077
PV1				
A480G	G			
G935T-A4065S	T			
T2438A-L3225M	T - L			
G2795A-A1106T	A			
C2879T-L1134F	T			
T6203C-Y3D073H	T - Y			
PV2				
G481A		G		
C2906T-71143I		T - M		
PV3				
C472T			C	C
C2034T-S3091F			C - A	C - A
T2493C-I1006T			T - I	T - I

(nonattenuated parent-position-Sabin) - (nonattenuated parent-VP-position-Sabin)

Ref. Kew et al. 2005

- Neurovirulenssitestit transgeenisissä hiirissä => Virusten taudin-aiheuttamiskyky palautunut

TERVEYDEN JA HYVINVOINNIN LAITOS



Poliorokotukset Suomessa

1957.....-1985 IPV 5, 6, 18-24 kk, 6, 11, 16 v, varusmiehet

- Alkuperäinen ohjelma, jossa pysyttiin, koska "polio pysyi poissa", vaikka va-tasot matalat

1984 XI - 85 III, kampanja:IPV 0-18 v,OPV >1v (94%)

OPV:tä ei olisi käytetty, jos E-IPV:tä olisi saatu

1986 - 2002 E-IPV 6, 12, 18-24 kk, 6, 11, 16 v, varusmiehet, Vahvempi IPV, x 6+ "varmuuden vuoksi"

2003 - 2004 E-IPV 6, 12, 18-24 kk, 6-7 v,

2005 - DTaP-IPV-Hib 3, 5, 12 kk, 4 v

TERVEYDEN JA HYVINVOINNIN LAITOS



Tampereen poliovirukset

- 14 erilaista erittäin pitkälle muuntunutta VDPV:tä eristetty v. 2008-2009 aikana Tampereen jätevedestä
 - kaikki Sabin-Sabin-rekombinantteja
- Virusten perimässä paljon muutoksia
 - virusten taudinaiheuttamiskyky palautunut
 - virusten antigeeniset ominaisuudet muuttuneet

=> IPV-rokotteen indusoima vasta-ainetaso ?
- Virukset peräisin pitkäaikaiselta viruksen erittäjältä ?
 - Erittäjän tunnistus ?



Lopuksi

- polion eradikaatio vie vielä pitkään
- lopullinen eradikaatio on mahdollista vasta kun OPV-virukset on eradikoitu – tuskin sen helpompaa kuin villin viruksen eradikaatio

=> Polion valvontaa ja rokotuksia on jatkettava, niin kauan kun poliota esiintyy ja OPV-virusia kiertää jossakin päin maailmaa ja vielä vuosia senkin jälkeen

=> IPV:n käyttö jatkuu vielä tämänkin jälkeen maissa, joilla on siihen varaa



THL

WHO Collaborating Center for Poliovirus Surveillance and Enterovirus Research

Merja Roivainen

Soile Blomqvist

Anja Paananen

Haider Al-hello

Svetlana Kaijalainen

Mervi Eskelinen

Eija Penttilä

Päivi Hirttiö

Elisa Lamminsalo

WHO/EURO

Gene Gavrilin

Galina Lipskaya

WHO/HQ

Esther de Gourville



VDPV kantoja:

PV3 VDPV Viro, Tallinna 2002

PV2 VDPV Slovakia 2003

PV1 VDPV Tsekinmaa 2006

PV2 VDPV Valkovenäjä 2008

PV2 VDPV Venäjä 2008

PV1 VDPV ja PV2 VDPV Sveitsi 2008

PV2 VDPV Viro, Tallina 2008

PV3 VDPV Viro, Tallina 2009

Huom. Krooninen infektio immuunipuutteisissa potilaissa (< 1% testatuista OPV:n saaneista erittää virusta)

