

**Increasing impact
of H9N2 avian influenza
virus in the world**

Literature review

M. Bóna¹
T. Tatár-Kis²
M. Mándoki^{3*}
A. Farsang²
I. Kiss²

1. Állathigiéniai, Állomány-
egészségtani Tanszék és Mobilklinika,
Állatorvostudományi Egyetem,
H-1078 Budapest, István u. 2.

*e-mail: mandoki.mira@univet.hu

2. Ceva-Phylaxia
Oltóanyagtermelő Zrt.,
Budapest

3. Állatorvostudományi Egyetem
Patológiai Tanszék,
Budapest

A H9N2 altípusú madárinfluenza-vírus növekvő jelentősége a világban Irodalmi összefoglaló

**Bóna Márta¹, Tatár-Kis Tímea², Mándoki Míra^{3*}, Farsang Attila²,
Kiss István²**

ÖSSZEFOGLALÁS

A H9N2 altípusú influenzavírus növekvő elterjedtsége, gazdasági, járványtani, humán-egészségügyi jelentősége miatt a szerzők irodalmi adatok alapján összefoglalják, rendszerezik az altípussal kapcsolatos aktuális ismereteket. Napjainkban a madárinfluenza-vírusok közül a H9N2 altípusúak a legelterjedtebbek a baromfifajokban. Bár korábban a vadmadárvonulások, valamint az élőállatpiacok voltak a fertőződés forrásai, az elmúlt évtizedekben a már baromfihoz adaptálódott vírusok egyre nagyobb földrajzi területen váltak endémiássá és egészítették ki a legjelentősebb baromfi légzőszervi kórokozók körét. A H9N2 altípusú vírusok kivétel nélkül alacsony patogenitásúak, ugyanakkor egyéb kórokozókkal társfertőzésben, baromfiban már súlyos megbetegedéseket eredményeznek. A H9N2 vírusok zoonotikus szempontból kis kockázatot jelentenek, ugyanakkor számos más, már jelentős arányú elhalálózást okozó madárinfluenza-vírus belső génjeit a H9N2 vírus adta.

SUMMARY

The low pathogenic avian influenza (LPAI) H9N2 subtype is the most widespread avian influenza virus globally nowadays. Major wild bird migration routes and live-bird markets at certain regions certainly contributed to the successful spread of this subtype. Since the '90s, the virus has become endemic in poultry and there is an increase in the number of countries being constantly affected through the horizontal spread among the poultry farms. As LPAI H9N2 is not a notifiable disease the knowledge on the distribution and prevalence of the disease in domestic and wild bird populations remains limited in European countries. While H9N2 LPAI is not recognised to cause significant animal health concerns in European countries thanks to high sanitary standards, cases are sporadically reported. It causes serious animal health problems and associated economic losses in other regions such as Middle East, Northern Africa and Asia due to less advanced biosecurity, husbandry and sanitary systems and a combination of infectious diseases and climatic conditions that are enhancing the pathogenicity of H9N2 field strains. Beyond the damages H9N2 causes to poultry industry it presents a zoonotic threat, not only itself, but by providing the so-called internal genes to other subtypes, e.g., H5N1 and H7N9 AIVs, which caused lethal infection in humans. It is also known that H9N2 provide internal genes for other subtypes of AIV, notably intersubtype reassortants between H9 and H5. Co-circulation of H5N1 and H9N2 viruses in poultry farms and live bird markets increases the risk of human exposure, raising concerns for potential emergence of new influenza A pandemic viruses. Despite the fact, that infections caused by LPAI H9N2 are not notifiable but, considering the zoonotic potential, significant economic losses, and propensity for reassortment, surely there is a need for increased vigilance and a regular monitoring of the situation. In this review paper the authors would like to summarise the present knowledge on LPAI H9N2.

BAROMFI

Az elmúlt években a magas pathogenitású madárinfluenza-vírus (highly pathogenic avian influenza virus, HPAIV) rendszeres jelenléte nehéz helyzetbe sodorta a világot, így Magyarország baromfiágazatát is. Egyre többet tudunk a magas pathogenitású madárinfluenza-vírusokról, a kiterjedt monitorozások és molekuláris epidemiológiai vizsgálatok révén egyre jobban megismerjük, hogyan terjednek kontinensről kontinensre, hogyan váltanak gazdafajt, hogyan erősödik a megbetegítő képességük, hogyan terjednek vadmadárról baromfira. A vadmadarakban nagy genetikai változatosságot mutató alacsony pathogenitású influenzavírusok (low pathogenic avian influenza virus, LPAIV) között zajló génátrendeződés jelentősen hozzájárult a baromfiállományokban felbukkanó vírusok sokféleségéhez. Korábban a vadmadarak által behurcolt madárinfluenza-vírusok (H5 és H7) az alacsony pathogenitású vírusokból mutáció révén váltak magas pathogenitású vírusokká baromfiban. Éppen ezért az alacsony pathogenitású madárinfluenza-vírusok is a tudomány középpontjába kerültek az elmúlt 20 évben. Megismerésükkel egy lépéssel talán a magas pathogenitású madárinfluenza-vírusok előtt járhatunk a védekezésben, megelőzésben.

Az alacsony pathogenitású H9N2 altípus tünetmentes, de akár elhullással járó fertőzést is okozhat

A H9N2-fertőzések baromfiban az esetek többségében társfertőzésként fordulnak elő

Az influenzavírusok negatív polaritású, egyszálú, 8 szegmensből álló RNS-genommal rendelkező burkos vírusok

Megbetegítő képessége alapján a H9N2 altípus az alacsony pathogenitású AIV-k közé tartozik, így a vírussal történő fertőződés lehet tünetmentes, de enyhe klinikai tünetekkel vagy akár elhullással is végződhet a megfertőződött baromfi esetében. A H9N2 azért figyelemre méltó altípus, mert jól példázza, hogy anélkül is kialakulhat az emberre átvihető vírus, hogy egy közvetítő emlős fajban, mint pl. a sertés, „megfordulna”. Az AIV-fertőzés által okozott humán megbetegedések kisebb részében ugyan, de kimutatható a H9N2 altípus is, jellemzően enyhe légúti tünetekkel jellemezhető esetekben. Az altípus zoonotikus jelentőségét növeli, hogy a halálos kimenetelű humán fertőzéseket előidéző AIV-k esetében (akár H5N1/H5N6, akár H7N9 altípusról legyen szó), az ún. belső gének legalább részben a H9N2 AIV-ből származnak.

A H9N2-fertőzések baromfiban az esetek többségében nem önállóan, hanem egyéb légúti, vagy immunszuppresszív hatású kórokozókkal (pl. csirkék fertőző bronchitisének vírusával, metapneumovírusokkal, mycoplasmákkal, *Ornithobacterium rhinotracheale*-val) társfertőzésben okoznak klinikai tünetekben is megnyilvánuló megbetegedéseket, elhullást, ill. jelentős gazdasági károkat. Figyelemre méltó, hogy a H9N2 altípus pathogenitása fokozható bakteriális staphylokináz jelenlétében, amelyet bizonyos, a baromfitelepeken gyakran előforduló *Staphylococcus* sp. baktériumok termelnek [1].

Az endemikussá vált, magas pathogenitású H5 AIV vírusokkal gyakorlatilag egy időben váltak endemikussá a H9N2 vírusok baromfiban Kínában, azonban jelentősen eltérő utat jártak be azóta, köszönhetően alacsony pathogenitásuknak és az eltérő monitorozási, járványvédelmi intézkedéseknek. Amíg a HPAIV H5 kártétele nagyon is valós fenyegetettség Európában, addig az LPAIV H9 mint egy sporadikusan felbukkanó, nem jelentős, vadmadárhoz adaptált kórokozó mutatkozott idáig. Ugyanakkor, a 20 éve még nagyon távoli, ázsiai, csirkéhez adaptálódott vírusok mára meghódították a Közel-Keletet és Észak-Afrikát is, ezzel elérhető közelségbe hozva egy potenciális új, baromfi légzőszervi kórokozót.

A VÍRUSRÓL

Az influenzavírusok az *Orthomyxoviridae* családba tartoznak, negatív polaritású egyszálú RNS-genommal rendelkező burkos vírusok. A nukleoprotein (NP) és a mátrix (M1) belső fehérjék antigénszerkezete alapján A, B, C és D típusba sorolhatók. A madárinfluenza-vírusok az A típusba tartoznak. A vírusgenom 8 szegmensből áll: a PA, PB1 és PB2 fehérjék a nukleoproteinnel (NP) együtt az ún. ribonukleoprotein-komplexet alkotják. A PB1-ről további két, kisebb fehérje is átíródik, a PB1-F2

Az alacsony pathogenitású madárinfluenza-vírusok mutáció révén magas pathogenitásúakká válhatnak

és az N40. A kapszid belsejében található továbbá nem strukturális fehérjék (NS1 és NS2, utóbbit nuclear export proteinnek [NEP] is nevezik). A kapszid kialakításában a mátrix 1 és 2 fehérjék vesznek részt (M1 és M2, utóbbi egy ionsatorna a kapszid belseje és a burok külső felszíne között). A burokba ágyazva található az influenzavírusok altípusba sorolásának alapját képező két felszíni glikoprotein, a hemagglutinin (HA) és a neuraminidáz (NA).

Jelenleg 18 HA és 11 NA altípus ismert, amelyekből madarakban 16 HA (1–16) és 9 NA (1–9) altípus fordul elő, míg a többi altípust (H17N10 és H18N11) denevérekben írták le [2].

A hemagglutinin (HA) felelős a vírusnak a sejtek szialsavreceptoraihoz való kapcsolódásáért és a gazdasejtmembránnal való összeolvadásért. A hemagglutinin ellen neutralizáló ellenanyagok termelődnek a szervezetben, így a HA fontos szerepet játszik az immunitásban, a klinikai tünetek elleni természetes, vagy vakcinás védelemben. A neuraminidáz (NA) egy receptorbontó enzim (szialidáz), amely az utódvírusok szialsavról való levágása útján elősegíti azok leválását a gazdasejtről, ezáltal a kórokozó szervezeten belüli terjedését [3, 4].

Az influenzavírusnak a fertőzés előtt aktiválásra van szüksége. A vírusaktiválás a HA proteolitikus hasítását jelenti: a HAO prekurzorfehérje HA1-re és HA2-re hasad, ami a vírus sejtbe jutásához szükséges. Az influenzavírusok között eltérés mutatkozik a hasítóhely aminosav-szekvenciájában, ami befolyásolja a hasításra alkalmas proteázok körét, ezen keresztül a vírus szervtropizmusát. Így a vírus virulenciájának fontos meghatározója a HA hasítási helye [5–8]. A HA hasítására alkalmas proteázok előfordulása az alacsony pathogenitású AIV esetén az ember és a madarak felső légúti, valamint bélrendszerére korlátozza az influenzafertőzést [9]. Ezzel szemben a magas pathogenitású madárinfluenza-vírusok esetén testszerte jelen vannak a hasításra alkalmas proteázok, ezáltal a generalizálódó fertőződés súlyos megbetegedések, elhullások okozója. Jelen ismereteink szerint a HPAIV-k kizárólag a H5 és H7 altípusú vírusok közül kerülnek ki. A magas pathogenitású vírusok hemagglutininjében minden esetben polibázikus hasítási helyet találunk. Ez a molekuláris marker jól használható a H5 és H7 vírusokon belül a magas virulenciájú pathotípus azonosítására. Ezzel szemben a H9N2 esetén mono-, di- vagy tribázikus hasítási hely található. Ellentétben a H5 és H7 vírusokkal, a H9 esetén csupán a hasítási hely polibázikussá történő megváltozása nem elegendő a magas pathogenitású fenotípus kialakításához. A HA hasítási hely megváltozásán túl az összes többi szegmens H5N1-eredetű szegmensre cserélése vezetett a HP vírus kialakulásához kísérletes körülmények között [10]. Mindez jelzi, hogy a többi szegmensben levő virulenciamarkerek jelenléte is szükséges a vírus pathogenitásának jelentős megváltozásához.

Miután a vírus a gazdasejt felszínéhez kötődik, receptormediált endocitózis révén internalizálódik és az endoszómális kompartmentbe kerül [11]. Az endoszómális érés során a pH az endoszómális lumenben csökken, ami a HA-t konformációs változásokra készíti [12]. A HA2-ben lévő fúziós peptid közreműködésével az endoszómális és a vírusemembrán összeolvad, ami pórusképződés útján lehetővé teszi, hogy a vírus ribonukleoproteinek (vRNP-k) kiszabaduljanak a citoplazmába.

Mint a legtöbb RNS-vírusnak, az influenzavírusoknak is jelentős a mutációs rátájuk a virális polimeráz működésének sajátosságaiból kifolyólag, ezáltal számottevő és folyamatos változatosságot biztosítva a vírusoknak (*genetikai sodródás*). A vírus evolúcióját szintén meghatározó másik mechanizmus a reasszortáció (*genetikai átrendeződés*), amelynek során az azonos gazdasejtet fertőző különböző vírusok génszegmensei kicserélődnek, ami újfajta genetikai összetételhez vezet. Ez a jelenség rendre nyomon követhető volt az eddigi pandémiás vírusok kialakulásakor [13].

A H9N2 (elsősorban a G1 genotípusú, lásd később) belső génjei megtalálhatóak pl. a H5N1, H5N6, H7N9 és H10N8 altípusú zoonotikus vírusokban is.

A sejtbe jutásért felelős hemagglutinin proteolitikus hasítás révén aktiválódik, ami nagyban befolyásolja a szervtropizmust és a virulenciát

A többi szegmensben levő virulenciamarkerek jelenléte is szükséges a vírus pathogenitásának jelentős megváltozásához

A vírus gyors evolúcióját a gyors mutációs ráta és a génszegmensek átrendeződése biztosítja

A reasszortációs folyamatokban a H9N2 nem csupán szegmensdonorként vesz részt, hanem recipiensként is. Így számos kínai H9N2-törzs tartalmaz szegmenseket H5N1 vírusokból, továbbá a Pakisztánban és Bangladesben izolált újabb járványtörzsek HPAIV H5N1- és HPAIV H7N3-eredetű szegmenseket is tartalmaznak [14].

A vírus meglehetősen jól feltérképezték molekuláris markerek szempontjából, beleértve a receptorkötődést, vírusstabilitást, a HA-n lévő HA-aktiválás markereit, továbbá a polimerázgénekben (PB2, PB1 és PA) lévő emlősadaptációs markereket [15].

TÖRTÉNETI ÁTTEKINTÉS, ELŐFORDULÁS, JÁRVÁNYTAN

H9N2 altípusú madárinfluenza-vírusokat pulykákban izoláltak először az USA-ban, 1966-ban

H9N2 altípusú madárinfluenza-vírusokat pulykákban izoláltak először az Egyesült Államokban, 1966-ban [13]. Azóta az USA-ban sporadikusan fordult csak elő (főképpen vadmadarak által fertőzött pulykában), 2001 óta baromfiban nem is detektálták, ugyanakkor különösen tengerparti madarak felmérő vizsgálatainak során rendszeresen kimutatható ez az altípus [16].

A vírus idővel csirkéhez is adaptálódott, majd Kínából haladva elért a Közel-Keletre, majd Észak-Afrikába

Euráziában a legkorábbi feljegyzések 1975–85 közötti időszakban írják le a vírust klinikailag egészséges házi kacsákban, Hong Kongban. A korai vírusok genetikai vizsgálata többszöri behurcolásra utal vízimadarakból kacsáállományokba. Lényeges változás következett be a vírus járványtanában a '90-es évek során. 1994–97 között több esetben is kimutatták a H9N2-fertőződést Kína Guangdong tartományában, csirkében, majd a '90-es évek végére a csirkéhez adaptálódott vírus az élőállatpiacok közreműködésével Kína csaknem összes tartományába áterjedt [17]. A 2000-es éveket a H9N2 altípus egyre növekvő elterjedése jellemezte, amelynek során a vírus fokozatosan haladt nyugat felé, elérve a Közel-Keletet, majd Észak-Afrikát. A 2010-es években nemcsak, hogy elérte Afrika nyugati partvidékét, de elkezdett dél felé terjedni, szub-szaharai országokban (pl. Nigéria, Kenya) is megjelent, (1. ábra) [16, 18]. A folyamatosan bővülő ismeretek lehetővé teszik az eurázsiai altípus előretörésében szerepet játszó mechanizmusok megismerését [13, 19].

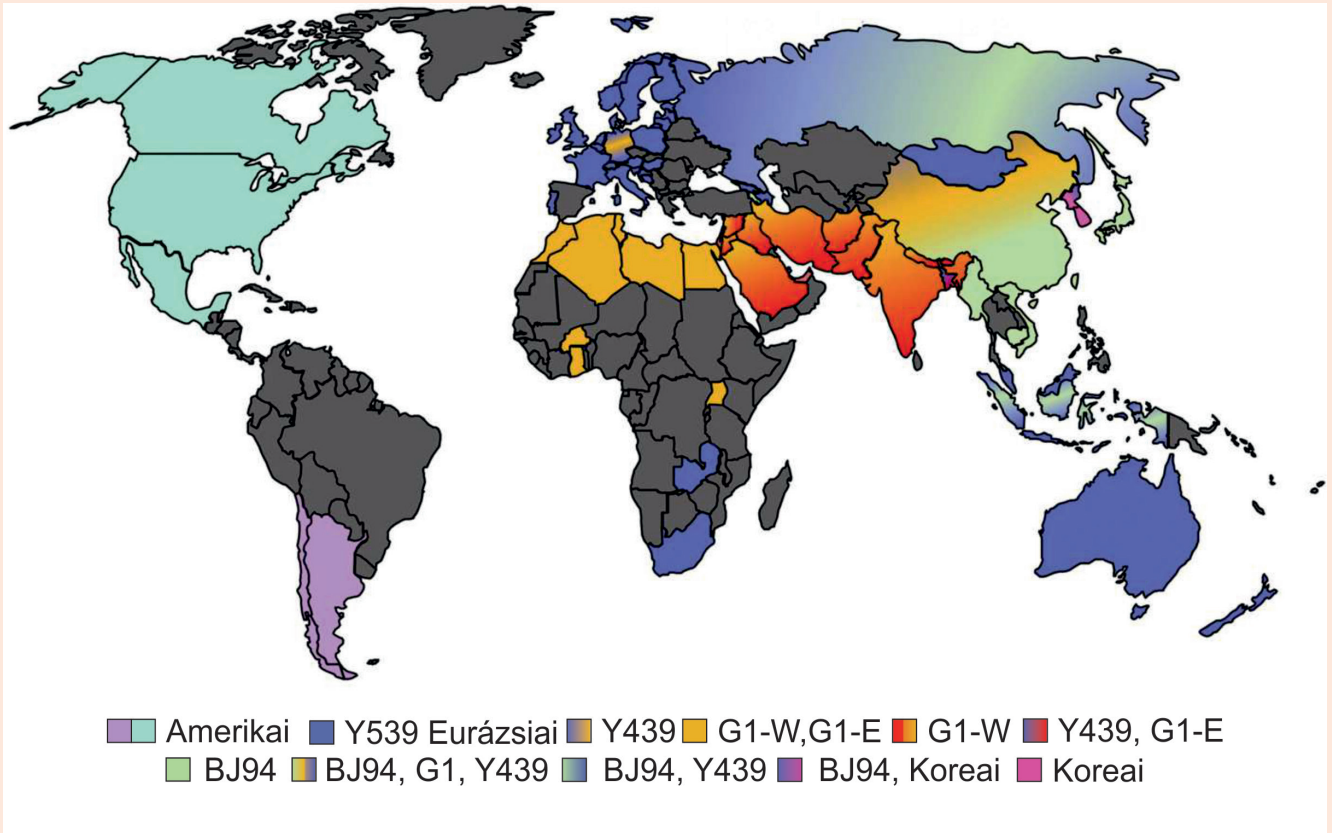
Az elmúlt alig 2 évtized alatt, nem csupán a panzootikus genetikai vonal robbanásszerű terjedése volt jellemző, de az endémiássá vált területeken is zajlott a vírus mikroevolúciója. Ez korábbi genetikai csoportok eltűnését, újabbak megjelenését, diverzifikációját és egyre erősödő baromfihoz való adaptálódást hozott, azaz a kifejezetten baromfihoz adaptálódott csoportokban kifejezett légzőszervi fertőzési utat [14], fokozott vírusürítést és csirkében növekvő patogenitást, továbbá akár a víziszárnyasok fertőzésére való képesség elvesztését találjuk [20].

Pu és mtsai 68 genotípust különítettek el a Kínában 1994–2013 között detektált vírusok sokszínűségének és a genetikai változatok evolúciójának bemutatására (G01–G68) 2015-ben [20]. A Kínában először 2007-ben kimutatott G57 variáns fokozott fertőzőképességet mutatott csirkékben, majd egyre inkább elterjedt házi baromfiban, vízi szárnyasokban, sőt, sertésekben is, kiszorítva egyéb variánsokat [20].

A Kínában legelterjedtebb G57-es variánst 2014-ben Hong Kongban már humán fertőzésből is izolálták

2014-ben Hongkongban már humán fertőzésből is izolálták [14]. Mára a G57 a legelterjedtebb H9N2 AIV-genotípus Kínában, köszönhetően a különféle környezeti tényezőkhöz való hatékony adaptációs képességének [21]. Nem meglepő, hogy az először szintén Kínában leírt H7N9 AIV összes belső génje a G57 H9N2 genotípustól származott.

Ugyancsak alaposan tanulmányozták a közel-keleti és észak-afrikai vírusok genetikai változatosságát, a genetikai csoportok megjelenésének és eltűnésének dinamizmusát. Így Irán, Izrael és Egyiptom esetében is azt tapasztalták, hogy rendszeresen olyan újabb genotípusok jelennek meg kiszorítva a régieket, amelyek jobb adaptáltságuk, eltérő antigenitásuk révén evolúciós előnyhöz jutnak [22, 23].



1. ÁBRA. H9 altípusú influenza A vírusok elterjedtsége a világban különböző genetikai ágak (lineage)/ alágak (sublineage) szerint, beleértve a vadmadár és a baromfi vírusokat is (hozzávetőleges világtérkép a 2020-ig elérhető jelentések alapján)
A H9N2-altípus a természetben a leggyakrabban előforduló kombináció közöttük. A sötétszürke a világ azon területeinek felel meg, ahol a H9 influenzavírusok jelenléte vagy cirkulációja ismeretlen [17]. Megjegyzés: a BJ94 csoportot a széles körben Y280-nak nevezett alág alternatív megnevezése, az Y439 megnevezés a vadmadár genetikai csoportra utal (a szerzők)

FIGURE 1. World map and approximate lineage/sublineage circulation in which H9 subtype influenza A viruses have been reported (approximate world map based on reports available until 2020.)

The H9N2 subtype combination is the most commonly found in the nature. Dark gray corresponds to areas of the world where the presence or circulation of H9 AIVs is unknown [17]. Note: The BJ94 group is an alternative name for the sublineage widely known as Y280, the name Y439 refers to the wild bird genetic group (by the authors)

A madárinfluenza-vírusok rezervoárjai a vad vízimadarak, amelyek vonulása nagyban befolyásolja a terjedésüket

Miután a H9 madárinfluenza-vírusok hemagglutininjük alapján egy szerotípusba tartoznak, jelentős szerológiai keresztreakcióra képesek egymás között. Ugyanakkor a nagyfokú genetikai változatosság szerológiai változatosságot is eredményez, ami a vakcinázás hatékonyságára befolyással lehet [22].

A madárinfluenza-vírusok rezervoárjai a vad vízimadarak. Így elsődlegesen a madárvonulások biztosítják az AIV-k hosszú távú terjedését, így azok megjelenését a háztáji gazdaságokban, egymástól akár nagymértékben elkülönülő földrajzi régiókban is [13, 24]. Ez így igaz a H9N2 altípus esetében is azokon a területeken, ahol megjelenése baromfiban csak sporadikus (Európa, Amerika). Ellenben az endémiás területeken a vírus továbbhurcolásának már nem a vadmadarak és élőállat piacok, hanem sokkal inkább a tipikus baromfi kórokozó vírusokhoz hasonlóan a baromfi szállítás, járművek, ragályfogó tárgyak és emberek mozgása a fő mozgatórugója [16]. A marokkói törzsek elterjedésében is kiemelt szerepe volt az előbbieken felsorolt tényezőknek, továbbá az illegális madárimportnak is (így csempészett, H9N2-vel fertőzött sólymok is szerepet játszottak a vírus

A csirkéhez adaptált vírusok vadmadarak révén is terjedhetnek nagyobb távolságokra

Jelenleg világszerte a H9N2 a legszélesebb körben elterjedt LPAIV altípus a baromfiban

A H9N2 vírusok amerikai és eurázsiai genetikai csoportokat alkotnak

széthurcolásában) [25]. Az élőállatpiacok az endémiás területeken továbbra is jelentős szerepet játszanak a járványtanban, elsődlegesen, mint a különböző madárinfluenza-vírusok „olvasztótégelyei”.

Ezzel együtt nem szabad figyelmen kívül hagyni a vadmadarak és a házi baromfi között továbbra is fennálló kölcsönös fertőződést. Az endémiás területeken számos vadmadárvonulási útvonal halad keresztül (ld. később). A nem vonuló madarak nagy számban jelen lévő képviselői (galambok, verebek, varjak, íbiszek) folyamatos kontaktust biztosítanak a költöző madarak és a baromfiállományok között. Meg kell továbbá említeni a ragadozó madarak (sólyom, héja) átviteli szerepét is [13, 24]. Amíg Európában eddig pulykában, kacsában a behurcolt, vadmadárhoz adaptált törzsek okoztak ritkán fertőzést [26], addig endemikus területeken több alkalommal mutattak ki már a csirkéhez adaptálódott vírusvonalat vadmadárból [27], ami alapján feltételezhető, hogy a vadmadarak közvetítő szerepe is hozzá fog járulni a csirkéhez adaptált vírusok nagyobb távolságokra történő terjedéséhez.

Jelenleg világszerte a H9N2 a legszélesebb körben elterjedt LPAIV altípus a baromfiban [17]. A vadmadarakon és a házasított madárfajokon túl, sertésekben és emberekben, továbbá lovakban, nyércekben, vadászgöreyekben is kimutatták, de néhány izolátum jól replikálódik kísérletesen fertőzött kutyákban, egerekben, hörcsögökben és patkányokban [24, 28]. Emlősök esetében az eddigi vizsgálatok madaraktól történő rendszeres újra fertőződésre utalnak, egyik fajban sem mutattak ki fajon belüli terjedés útján hatékonyan fenntartott fertőzési láncot [14].

A Közel-Keleten és Dél-Ázsiában egyaránt a H9N2 vírusok együtt cirkulálnak az endémiás HP H5Nx vírusokkal, súlyosbítva a gazdasági károkat és állategészségügyi problémákat, továbbá lehetőséget biztosítva újabb, „különleges” genetikai összetételű reasszortánsok kialakulására [29]. Ezeknek a változásoknak a nyomon követése kiemelt jelentőségű a H9N2 vírusok zoonotikus és pandémiás potenciáljának megítélésében, mivel a HPAI-vírusoktól származó génszegmensek a virulencia növekedését eredményezhetik [10, 13].

Az endemikus területeken a H9 vírusokat zömmel komplex háttérű esetekben írják le. A felmérések és a diagnosztikai esetek kivizsgálásának eredménye alapján a H9N2 AIV-fertőzés általában társfertőzésekkel együtt fordul elő, mint *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae*, fertőző bronchitis vírusa (infectious bronchitis virus, IBV), baromfipestis vírusa (Newcastle disease virus, NDV), H5N1 és H5N8 HPAIV ill. légúti kórképet okozó baktériumok (*Avibacterium paragallinarum*, *Ornithobacterium rhinotracheale*).

GENETIKAI SOKSZÍNŰSÉG

A H9N2 AIV evolúciója meglehetősen változatos eredményezett az elmúlt évtizedekben. Néhány változat eltűnt, mások további átalakulásokon mentek át, ill. dominánssá váltak.

Ellentétben a H5 vírusoknál kialakított egységes nevezéktannal a HA alapján történő kládok, alkládok elkülönítésére és egyértelmű azonosítására, a H9 vírusok esetén többféle csoportosítással lehet találkozni az irodalomban, ami megnehezíti a különböző kutatócsoportok által leírt genetikai csoportok beazonosítását. A hemagglutinin-alapú tipizálás esetén leírt főbb csoportokat az **1. táblázatban** foglaljuk össze a könnyebb követhetőség érdekében.

Amiben mindig egyetértés van, az két fő genetikai ág (lineage) elkülönítése: az amerikai és az eurázsiai.

Az eurázsiai ágon belül a hagyományos, leggyakrabban használt nevezéktan prototípus törzsek alapján különít el alágakat (sublineage). A három sublineage a (1) G1-szerű (A/quail/Hong Kong/G1/97 törzs alapján), (2) Y280-szerű (A/duck/Hong Kong/Y280/97 törzs alapján, amely sublineage több publikációban a pár évvel korábbi A/Chicken/Beijing/1/94 törzs alapján BJ94-szerű megnevezéssel jelenik meg), és (3) Y439-szerű/Koreai (A/chicken/Korea/38349-P96323/96 törzsnek megfelelően).

1. TÁBLÁZAT. Madárinfluenza H9 vírusok főbb genetikai csoportjai (HA alapú csoportosítás) [14]**TABLE 1.** Main genetic lineages of H9 AIV (typing based on HA sequence) [14]

Fő genetikai ág (lineage)	Genetikai alágak (sublineage)	Kisebb genetikai vonalak	Klád rendszerű megnevezés	Előfordulás (baromfiban endemikus csoportok sötétebb háttérrel)
Eurázsiai	G1	G1-W	h9.4.2	Baromfi Indiától a Közel-Keleten keresztül Észak-Afrika nyugati széléig
		G1-E	h9.4.1	Kisebb jelentőségű baromfi fajok (pl. fűrj), Kelet Ázsia (Kína déli része, Vietnam...)
	Y280 (vagy BJ94)	-	h9.3	Baromfi, Kelet-Ázsia (Kína, Vietnam, Kambodzsa, Indonézia, Malajzia...)
	Y439	Koreai	h9.2.2	Baromfi, Korea
		Y439 vadmadár	h9.2	Vadmadarak, sporadikusan baromfi Teljes Eurázsia
Amerikai	Észak-Amerikai	-	h9.1	Vadmadarak, korábban sporadikus megjelenés baromfiban; Észak- és Közép-Amerika
	Dél-Amerikai	-	h9.1.2	Vadmadarak Dél-Amerika

Az Y439-szerű törzsekben belül gyakran elkülönítik a baromfihoz adaptálódott genetikai csoportot („Koreai”) és a vadmadarakban jelenlévő törzseket („Eurázsiai vadmadár”). Ez a nevezéktan is jelzi, hogy az Y439 sublineage baromfiban csak Koreára korlátozódóan van jelen.

A G1 sublineage a legelterjedtebb, Afrika nyugati partjától a Közel-Keleten keresztül a Távol-Keletig előfordul [14]. Ennek megfelelően ez a csoport mutatja a legnagyobb genetikai változatosságot. Több kutatócsoport csak két ágot különít el ezen belül, amely az izolátumok földrajzi eredete szerint „keleti” (G1 Eastern, G1-E), ill. „nyugati” (G1 Western, G1-W) nevet kapta. A „G1-E” csoport egy viszonylag kis területen, Kelet-Ázsiában fordul elő (Dél-Kína, Vietnam, Kambodzsa, 1. ábra), főképpen kisebb jelentőségű baromfi fajokban, mint pl. fűrjek. Ezzel részben átfedő területen vannak jelen az Y280 csoportba tartozó vírustörzsek csirkében. Ázsia déli részét már a „G1-W” csoport uralja Indiától és Nepáltól kezdődően Nyugat felé haladva. A zóna keleti részén még esetenként előfordul Y280 típus behurcolása, de ezek a vírusok nem maradnak fenn tartósan. A Közel-Kelet, Észak-Afrika esetében a baromfiban rendszeresen, endemikusan detektált H9N2 vírusok minden esetben a G1-W csoporthoz tartoznak.

Gyakori a G1-W csoporton belül további kisebb csoportok elkülönítése, amelyből csupán a Közel-Keletre és Afrikára irányuló kutatások ismertetésében használt „lineage A” és a „lineage B” elkülönítésére térünk ki. Ez is jó példája annak, hogy a szakirodalom mennyire nem következetes a hierarchia különböző szintjén álló csoportok megnevezésében, hiszen itt a sublineage alatti kategóriákról van szó. Az „A” genetikai ág foglalja magába az 1998 és 2016 között a Közel-Keleten, ill. Észak-Afrikában detektált járványtörzseket, továbbá a közelmúltban jelenlévő, széles körben elterjedt (panzootic) H9N2 AIV törzseket is. A „B” genetikai ág a 1998 és 2007 között Szaud-Arábiában, Iránban és Izraelben kimutatott törzsek-ből áll.

Vannak olyan határozónak a genetikai vonalak elterjedési területe között, ahol többféle baromfi eredetű vírus is előfordul

A H9 vírusok között is aktívan zajlanak génkicserélődési folyamatok

Valamennyi, halálos emberi fertőződését okozó madárinfluenza-vírus belső génjei részben vagy teljesen H9N2 altípusú vírusoktól származtak

Bár a nevezéktan nagyon szigorú földrajzi elkülönülést sugall a főbb genetikai csoportok elterjedésében, vannak olyan határozónak a genetikai vonalak elterjedési területe között, ahol többféle baromfi eredetű vírus is előfordul (1. ábra). Az amerikai és eurázsiai H9 két fő lineage esetében sem áll már fenn a teljes földrajzi elkülönülés. Érdeemes figyelemmel lenni az elmúlt években már kétszer is megfigyelt áthurcolásra, majd ebből kialakuló járványra Észak-Amerikában 2014-ben [30], majd 2021 végén [31]. Mindkét esetben a nagy fertőzőképességű H5 2.3.4.4. klád jelent meg Kanadában – 2014-ben a nyugati területeken Alaszka felől, majd 2021-ben keletről az Atlanti-óceán felől-, majd innen terjedt tovább a járvány délre és a kontinens belseje felé. Ugyan H9 járvány még nem alakult ki Amerikában, de tengerparti madarakban már több felmérés során az eurázsiai Y439 vadmadárvonalat detektálták Észak-Amerikában [32, 33], megerősítve a kontinensek közti áthurcolás lehetőségét vadmadarak segítségével a H9 esetén is.

A genetikai módszerek robbanásszerű fejlődése lehetővé teszi, hogy az összes génszegmens alapján is megvalósulhasson nagyszámú madárinfluenza-vírus jellemzése. Ennek megfelelően a genetikai csoportosításban is megjelent az azonos HA típuson belül a különböző reassortánsok elkülönítése. Ezek a vizsgálatok Kínában feltárták, hogy a H9 vírusok között is aktívan zajlanak génkicserélődési folyamatok, amelyek 1996 és 2015 között 23 különböző szegmens konstellációt eredményeztek (A-W). Ezek többsége csak rövid ideig maradt fenn, ugyanakkor közülük 2 (így az első BJ/94 törzsre jellemző „A” változat, és egy 1998-ban megjelent „H” változat) körülbelül 10 évig rendszeresen kimutatható volt, mindaddig, amíg a dominanciát át nem vette a már említett G57 genotípusnak megfelelő „S” változat [34]. Ez is nagyon szép példája annak, hogy csak bizonyos génszegmensek együttállása eredményez megfelelő biológiai rátermettségű vírusokat.

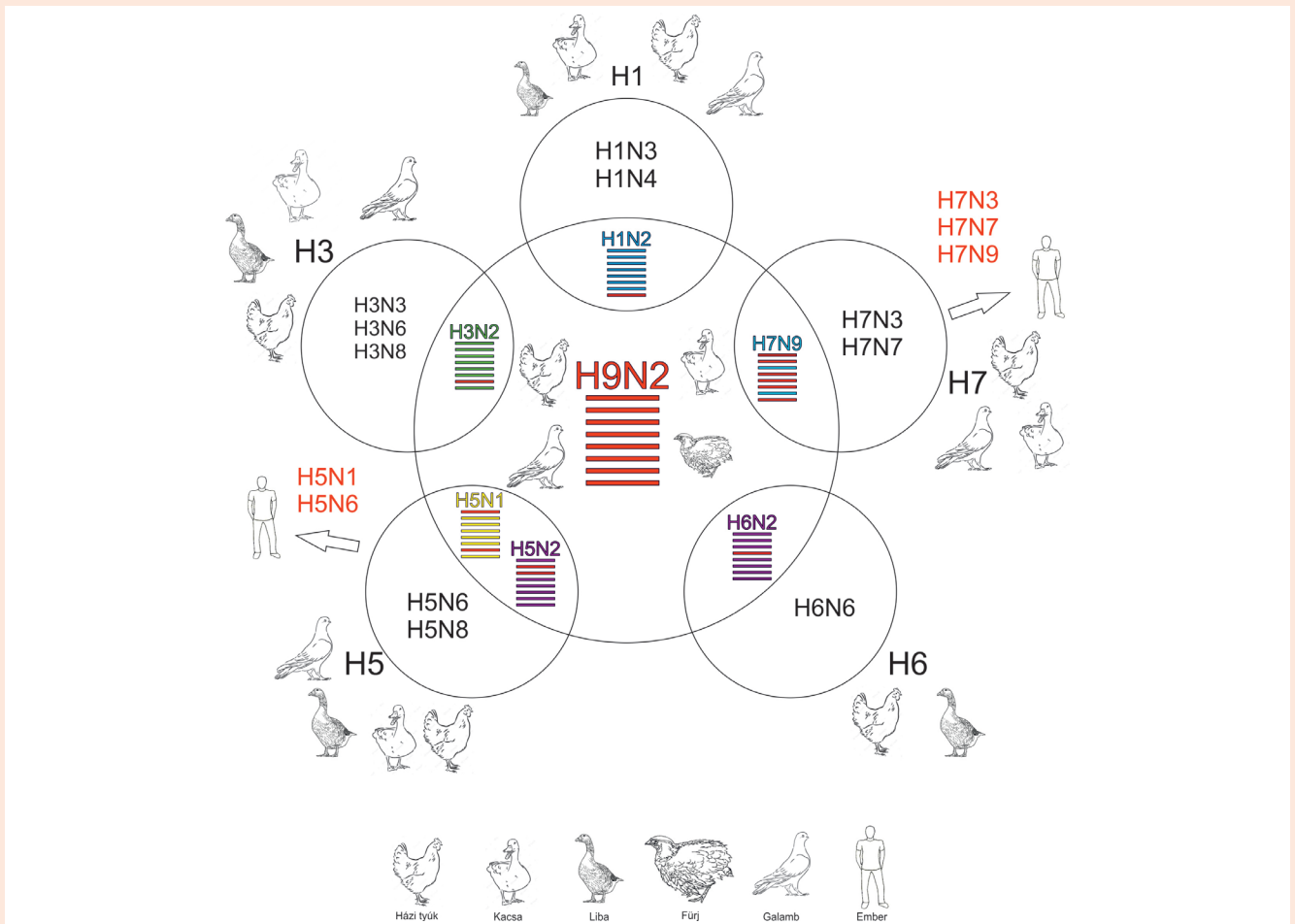
A H9N2 VÍRUSOK BELSŐ GÉNEKET „KÖLÇSÖNÖZNEK” HUMÁNPATHOGÉN MADÁRINFLUENZA-VÍRUSOKNAK

Az eddig feltárt esetekben minden, az ember halálos kimenetelű fertőződését okozó madárinfluenza-vírus (H5N1, H5N6, H7N9, H10N8) belső génjei részben vagy teljesen H9N2 altípusú vírusoktól származtak (2. ábra) [24].

Az először 2013-ban, Kínában izolált H7N9 AIV törzs belső génjei a G57-es H9N2 törzsből voltak származtathatóak. A H7N9 triplán reassortálódott vírus: a HA és NA gének vándorló madarakból, ill. kacsákból származnak, míg a belső gének csirke H9N2 eredetűek. Ezt követően a reassortáns vírus evolúciója tovább zajlott. Nem csupán mutációk révén változott a vírus, hanem további génátrendeződések következtek be az élőállat piacok közvetítésével. Továbbá, az 5. járványhullám idején egy új mutáns vírus jelent meg, amelyben már a hasítási hely multibázikusává válása révén a korábban alacsony patogenitású vírus magas patogenitásúvá alakult át. A H7N9 vírusnak különböző változatai fertőzték meg sikeresen az embert több hullámban és okoztak nagy számban súlyos, halálos kimenetelű megbetegedést [35].

Ezen túlmenően immár tucatnyi, különféle altípusba tartozó (pl. H5N1, H7N7, H10N8) influenza vírusról derült ki, hogy belső génjeik a G57 H9N2 vírusból származnak [21].

Összefoglalva kiemelendő, hogy minden madárinfluenza-vírus, amely idáig emberben halálos betegséget okozott (H5N1, H5N6, H7N9, H10N8), a belső génszegmenseit részben vagy teljesen a H9N2 vírusoktól szerezte.



2. ÁBRA. A baromfiban előforduló madárinfluenza-vírusok reasszortálódási folyamatának sematikus illusztrációja a kelet-kínai Zheijang tartomány élő baromfi piacairól 2013-14 során izolált vírusok vizsgálata alapján

A H9N2 vírusok belső géneket adtak át más vírusoknak (ld. pirossal jelzett szegmensek). A 8 génszegmens (fentről lefelé) minden vírusban a PB2, PB1, PA, HA, NP, NA, M és NS. Mindegyik szín más-más eredetű szegmenst jelent. Az egyszerűsített sematikus ábra nukleotid szekvencia távolság összehasonlításán és a filogenetikai elemzésen alapul. A nyilak jelzik a madárinfluenza vírus azon detektált altípusait, amelyek emberi fertőzést okozhatnak [24]

FIGURE 2. Schematic illustration of the reassortment process of avian influenza viruses in poultry from live poultry markets of Zhejiang Province, eastern China during a survey in 2013-14

The H9N2 avian influenza viruses donated internal genes to other viruses (see the red segments). The eight gene segments (from top to bottom) in each virus are PB2, PB1, PA, HA, NP, NA, M and NS. Each color represents a separate virus background. The simplified schematic illustration is based on nucleotide-distance comparison and phylogenetic analysis. The arrows indicate subtypes of avian influenza viruses that can cause human infection [24]

VIRULENCIAMARKEREK ÉS EMLŐSADAPTÁLTSÁGI MARKEREK JELENLÉTE H9N2 VÍRUSOKBAN

A H9N2 vírusok számos magas pathogenitású vírusra jellemző mutációt, ill. emlőshöz való alkalmazkodási markert is hordoznak

A H9N2 madárinfluenza-vírusokra jellemző, hogy ugyan fenotípusosan még mindig alacsony pathogenitású vírusok, de számos magas pathogenitású vírusra jellemző mutációt, ill. emlőshöz való alkalmazkodási markert is hordoznak.

Így pl. az első marokkói baromfi járványesetekből izolált vírusok jellemzésekor összesen 15 emlős adaptációs markert azonosítottak 8 különböző vírusfehérjén (2. táblázat). Ezen felül 10 pozícióban is jelentősebb virulenciára utaló aminosavat

figyelték meg [25] (2. táblázat). Teljeskörű áttekintést ad a madár, ill. emlős adaptáltsághoz, ill. fokozott virulenciához köthető jellemző genetikai markerekről S. CARNACCINI és D. PEREZ publikációja [17], melyet részleteiben nem áll módunkban ismertetni ebben az összefoglalóban.

2. TÁBLÁZAT. A virulencia és a gazdaszpecifitás molekuláris meghatározói Marokkói H9N2 izolátumokban [25]

TABLE 2. Molecular determinants of virulence and host specificity in Moroccan H9N2 isolates [25]

Vírusfehérje	A virulencia molekuláris meghatározói	A gazdaszpecifitasság molekuláris meghatározói (emlősökhöz való alkalmazkodás markerei)
PB2	147 V, 504 V	318 R, 590 S, 661 T
PB1		13 P
PB1-F2	66 N	82 L
PA	127 V, 550 L, 672 L	100 I, 312 R, 409 N
PA-X		
HA ^a		158 N, 183 H, 226 L, 391 K
NP		372 D
NA		
M1		15 I
M2		16 D
NS1	42 S, 189 D	
NS2	31 M, 56 H	

A bemutatott marokkói törzsek csupán egy kiragadott példaként szerepelnek. Mind az ázsiai, mind a közel-keleti régióban találtak számos olyan H9N2 törzset, amely az emlősökhöz való adaptációt megkönnyítő mutációkat tartalmazott. Így pl. a hongkongi élőállatpiacokról gyűjtött H9N2 AIV törzsek a humán H3N2 vírusokhoz hasonló receptorszpecifitást mutattak [36]. Mivel egy pandémia kialakulásának a „madár→emlős” receptorpreferencia-váltás az egyik előfeltétele, az említett megfigyelés okkal kelt aggodalmat az egészségügyi hatóságokban.

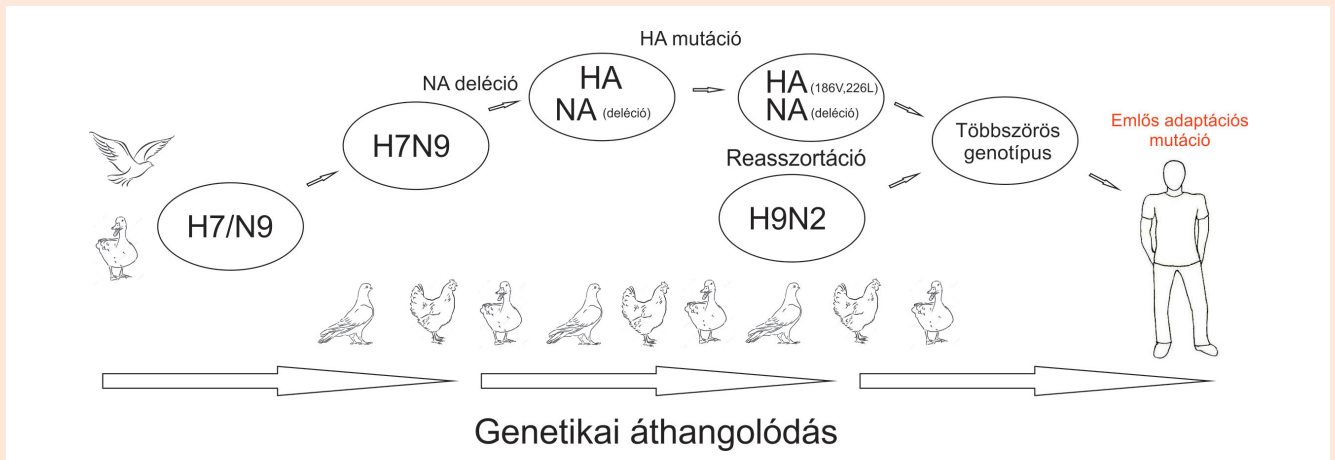
ZOONOTIKUS JELENTŐSÉGE

Az „A” típusú madárinfluenza-vírusok által okozott emberi fertőzések állandó veszélyt jelentenek, amint azt a H5N1/H5N6, a H7N9, a H9N2 és újabban a H10N3/H10N8 altípusok okozta fertőzések illusztrálják. A H9N2 és egyéb madárinfluenza-vírusok „masszív” jelenléte Kínában és a szomszédos régiókban különösen kedvez a madárról emberre történő átvitelnek, továbbá a madarakban újabbnál újabb reasszortánsok kialakulásának. Így a számos, ebben a régióban fellelhető H9N2 genotípus hozzájárul(t) az új, zoonotikus H7N9, H5N6 és H10N8 vírusok megjelenéséhez (2. ábra, 3. ábra).

Az Európai Élelmiszerbiztonsági Hatóság 2022. júniustól szeptemberig tartó időszakra vonatkozó összefoglalója alapján a H9N2 AIV a leggyakrabban kimutatott, nem bejelentési kötelezettség alá tartozó altípus baromfiban, Ázsiában, Közel-Keleten és Afrikában. Ezek a régiók 2022. szeptember 9-ig endemikusak

1998-tól 2022. szeptember 14-ig világszerte 114 H9N2 vírus által okozott humán fertőzést jelentettek két halálessel

maradtak a H9N2 LPAI fertőzésre. 1998 óta és 2022. szeptember 14-ig világszerte 114 igazoltan H9N2 vírus által okozott humán fertőzést jelentettek, köztük két halálessel. A H9N2 emberi fertőzésekben a 10 év alatti gyerekek voltak érintettek, akiknél enyhe tünetek jelentkeztek. Minden esetben élő vagy leölt baromfi és az ürülékükkel szennyezett környezetet jelentettek [37].



3. ÁBRA. Az „A” típusú madárinfluenzák (H7N9) feltételezett genetikai átrendeződési mechanizmusa a fajok közötti átvitel során. A folytonos nyíl a genetikai átrendeződés feltételezett sematikus módját jelzi, magában foglalva az aminosavcsereket és a belső gének reasszortációját a fajok közötti átvitel során. A szimbolikus rajzok a folyamat adott szakaszában szerepet játszó fajokat mutatják [53]

FIGURE 3. Supposed genetic tuning mechanism of avian influenza A (H7N9) viruses during interspecies transmission

The arrow indicates the supposed schematic procedure of genetic tuning, including amino acid mutations and internal gene reassortment during interspecies transmission. Symbols indicate the different species involved in the consecutive phases [53]

A madárinfluenza-vírusok emberben legtöbbször önkorlátozó légúti fertőzést okoznak, amely immunhiányos betegekben több szerv elégtelenségét okozva akár halálos kimenetelű is lehet [13]. Elsőként a H5N1 altípus kapcsán tapasztaltak nagyobb számban humán megbetegedéseket: ez idáig 865 megbetegedést regisztrált világszerte a WHO 2003 óta, amiből 456 volt halálos kimenetelű, az esetek halálozási aránya (Case Fatality Rate) 53%. Ezzel ez az altípus vezeti a listát a halálozási arány alapján (3. táblázat). Ugyanakkor érdemes figyelembe venni, hogy 2018-tól kezdődően elenyésző számú, csupán évi 1-2 H5N1 esetet jelentenek. A H7N9 altípushoz köthető megbetegedést 2013-ban írtak le először, majd a legtöbb esetet a 2018-as járványhullámban detektálták. A baromfiállományok széleskörű vakcinázásával a baromfi járványesetek (HP H7N9) és a humán megbetegedések is jelentősen visszaszorultak. A H5N6 alcsoportot először 2014-ben detektálták humán megbetegedés hátterében, az utóbbi időszakban ez az altípus okozza a legtöbb H5Nx humán esetet [38].

A H9N2 vírussal való fertőződés napjainkban is rendszeresen előfordul

A H9N2 vírussal való fertőződés napjainkban is rendszeresen előfordul, kis arányú letalitással járó kórforma jellemzi. Érdekes eltérés a többi altípushoz mérten, hogy a klinikai tünetekkel járó H9 fertőzések főképpen 8 évnél fiatalabb gyermekekben diagnosztizáltak [17]. A legtöbb esetet eddig Kínából és Hong Kongból jelentették, a többi érintett ország esetén minimális a diagnosztizált H9N2 megbetegedések száma [14]. A rendelkezésre álló humán eredetű H9N2 szekvenciák elemzése azt mutatta, hogy eddig az Y280 vonal volt a felelős a legtöbb emberi megbetegedésért [14]. A vírus növekvő elterjedtsége baromfiban valószínűsíti az egyre gyakrabban előforduló eseteket emberben is.

3. TÁBLÁZAT. Madárinfluenza megbetegedések száma és súlyossága az elhalálozási arány alapján rangsorolva a zoonotikus altípusokat a 2022. szeptemberi állapot alapján [37, 38]

TABLE 3. Number and severity of avian influenza infections according to zoonotic subtypes based on death rate based on September 2022. status [37, 38]

AIV altípus	Humán megbetegedések száma	Halálos kimenetelű esetek száma (eset-halálozási arány)
H10N8	3	2 (67%)
H5N1	865	456 (53%)
H5N6	81	33 (41%)
H7N9	1568	616 (39%)
H9N2	114	2 (2%)
H3N8	2	0 (0%)
H7N4	1	0 (0%)
H10N3	2	0

Egyelőre nem bizonyított, hogy a H9N2 képes lenne emberek közötti terjedésre

A baromfiágazatban dolgozók szerológiai felmérő vizsgálatainak eredményei arra utalnak, hogy a H9N2 vírusokkal való humán fertőzöttség jóval nagyobb arányú, mint amire a bejelentett esetek számából következtetni lehetne [39–41], ugyanakkor figyelembe véve a H9N2 vírusok széles elterjedtségét, ez az altípus egyelőre nem jelent súlyos humán kockázatot a betegség súlyossága alapján. A H9N2-re ennek ellenére úgy tekintünk, mint egy potenciálisan világméretűt okozó madárinfluenza-törzscsoportra, mivel a H9N2 vírus előzetes adaptáció nélkül is képes emlősöket, beleértve embert is megfertőzni [14]. A humán esetekből származó vírusok minden esetben nagyon szoros rokonságot mutatnak az aktuálisan baromfiiban jelenlévő törzsekkel, ami alátámasztja a közvetlen baromfi-ember fertőzési utat. A kockázatelemzés másik szempontja, az emberek közti terjedés képessége. Bár a H9N2 vírustörzs esetén vadászgörényekben leírtak légúti transzmissziót is, ugyanakkor nem bizonyított, hogy a H9N2 vírus képes lenne emberek közötti terjedésre az eddigi megfigyelések szerint [17]. Mindezek alapján a H9N2 vírusok rendszeres monitorozása, emlősadaptáltsági markereinek követése nagy jelentőséggel bír a zoonotikus veszély naprakész megítéléséhez.

KÓRTANI, KLINIKAI, PATOLÓGIAI VONATKOZÁSOK

Észak-Afrikában, a Közel-Keleten és Ázsiában jelentős gazdasági veszteségekkel járó elhullást és tojástermelés-csökkenést eredményez a H9N2 altípussal való fertőzöttség [13].

Önálló H9N2-fertőzés csirkében általában enyhe légzőszervi tünetekkel jár

Súlyosbító másodlagos kórokozók jelenléte nélkül a H9N2-fertőzés csirkében általában enyhe légzőszervi tünetekkel jár, de akár klinikailag tünetmentes is lehet. Enyhe esetben gyenge légzési zörej, enyhe kötőhártya-gyulladás, tüsszögés, orrfolyás jelentkezik. Ilyenkor legfeljebb enyhén kipirult trachea és enyhén elhomályosult légzsákok láthatók a kórbonctani vizsgálat során.

Társkórokozókkal, kedvezőtlen környezeti tényezők megléte esetén viszont súlyos légzőszervi tünetekkel találkozhatunk. Erre jó példa, hogy 1998-ban a H9N2 vírust Iránban jelentős morbiditással és mortalitással járó fertőzöttség formájában mutatták ki első alkalommal brojlercsirkékben. A bekövetkezett gazdasági károkat minden valószínűség szerint társfertőzések (IBV, *Escherichia coli*, *Ornithobacterium rhinotra-*

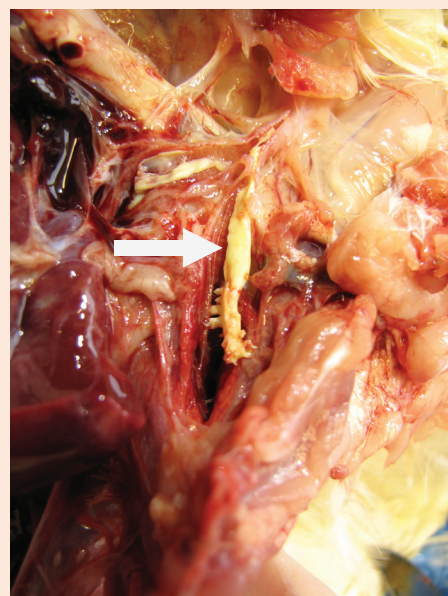
**Társkórokozókkal,
kedvezőtlen
környezeti tényezők
megléte esetén
súlyos légzőszervi
megbetegedést okoz**

cheale, *Mycoplasma gallisepticum*) súlyosbították [13]. A klinikai tünetek sinusitisben, arctájéki ödémában, orr- és szemváladékozásban, súlyos légúti rendellenességben nyilvánultak meg. 1998–2002 között a vírus számos telep között cirkulált több, mint 65%-os mortalitással. Kísérleti körülmények között a vírus fürjekben és csirkékben szaporodott enyhe klinikai tünetekkel, de elhullást nem okozott, alátámasztva a társfertőzések és esetleges tartási problémák jelentőségét a kórkép súlyosságának meghatározásában [13, 42]. Nagyszámú járványesetet áttekintve Q1 és mtsai jellemzően 5 és 30% közötti elhullásról számoltak be brojlerekben [41].

Erősebb patogenitású törzsek esetén az állatok kis részében a H9-fertőzés önállóan is képes a súlyos légzőszervi kórkép kialakítására. Súlyos légzőszervi tüneteket mutató állatokban jellegzetes a légcsőbifurkációnál és a főbb bronchusokban a jelentős fibrinkiválás (4. ábra), ami kezdetben nehézlégzést okoz, majd a fibrindugó fulladáshoz vezethet. Ugyancsak jellemző a súlyosan érintett állatokban a közepes-súlyos fibrines légzsákgyulladás, tüdőgyulladás. Vírustörzstől függően hasmenés is jelentkezhet. Nagyüzemi tartásban a víz és a takarmányfogyasztás csökkenése, a testtömeg-gyapodás elmaradása is kísérheti a fertőzödést.

4. ÁBRA. Kipirult, gyulladt légcső és fibrines törmeléktől elzáródott bronchusok (nyíl)

FIGURE 4. Congested trachea with fibrinous casts in both bronchi (arrow)



**A petevezető gyulladása
jelentős tojástermelés-
csökkenést okozhat**

A tojástermelés-csökkenést kísérletes körülmények között – a másodlagos kórokozók kizárásával – vizsgálva is igen jelentős, tartós hatást tapasztaltak, amit a petevezető gyulladására vezettek vissza. A heveny szakaszban körülbelül 60% visszaesést, majd az idült szakaszban tartósan, több, mint 10 héten keresztül körülbelül 30% visszaesést tapasztaltak, miközben a tojáshéj minősége szignifikánsan nem változott [43]. Ezzel szemben egy másik törzsszel végzett vizsgálatban a tojáshéj szerkezetének jelentős változásáról és a héj elvékonyodásáról is beszámoltak [41]. Telepi körülmények között tenyész- és tojóállományokban akár 70%-os tojástermelés-csökkenést is leírtak.

A vírus átmeneti immunszuppressziót is előidézhet (mivel thymus- és bursa-sorvadást is okoz), amely más, társ- vagy másodlagos fertőzések fellobbanását okozhatja [44].

**Pulykákban általában
súlyosabb kórkép
jelentkezik, mint
csirkékben**

Pulykákban általában súlyosabb kórkép jelentkezik, mint csirkékben. Kísérletes fertőzés során gubbasztást, az infraorbitális sinusok duzzanatát, tüszögést, orrfolyást, közepes-súlyos kötőhártyagyulladást figyeltek meg. Kórbonctani vizsgálatban az infraorbitális sinusban nyálkás-túros váladékot, légzsákgyulladást, a pancreasban kisebb-nagyobb kiterjedésű vérzéseket találtak, miközben ugyanez a vírustörzs csirkékben nem okozott tüneteket [26].

Számos egyéb madárfaj is fertőzött lehet, jellemzően tünetmentesen, vagy csak enyhe tünetekkel. A vírus endemikussá vált és adaptálódott több, kevésbé jelentős baromfifajhoz is, így fűrjhez, gyöngytyúkhöz, fogolyhoz és fácánhoz, továbbá struccban is megjelent. Érdeemes megjegyezni, hogy a fűrjek, amelyek a H9 vírusok vízimadarakból szárazföldi madarakra történő átvitelének kulcsszereplői, már jelentős arányban rendelkeznek „emlősszerű” receptorokkal (α2,6-kötésű szialsav). A vízimadár-eredetű vírusok fűrjben való passzálódása a gazdaspektrum szélesedéséhez, emlősök fertőzésére való képesség megjelenéséhez vezet [14].

BAKTERIÁLIS KÖZREMŰKÖDÉSEL FOKOZÓDhat A H9N2 AIV VIRULENCIÁJA

Több proteázról, főként tripszinszerű szerinproteázokról kimutatták, hogy aktíválják az influenza HA-t [45]. Ugyanakkor a HA aktiválásához szükséges proteázok nem korlátozódnak a gazdasejt enzimeire, hanem bakteriális proteázok is részt vehetnek ebben a folyamatban [8, 45].

Dél-Koreában 1996-ban több farmon akár 30%-os elhullással járó megbetegedéseket észleltek, amelyekből következetesen az MS96 jelű H9N2 AIV vírust izolálták. A vírust a tüdőn kívül számos szervben megtalálták, ami a fertőzés generalizálódására utalt. Ugyanakkor a kórkép reprodukálása céljából kísérletesen fertőzött SPF-csirkék kivétel nélkül felépültek a betegség egyébként viszonylag enyhe tüneteiből. A vírus elemzése kimutatta, hogy a HA vágáshely P2 pozíciójában egy Ser → Tyr szubsztitúció volt (vagyis az R-S-S-R vágáshely R-S-Y-R-re módosult), ami a plazminnal történő hasításhoz biztosít megfelelő szubsztrátot. Azt is kiderítették, hogy a *Staphylococcus* fajok (*S. aureus*) által termelt staphylokináz (plazminogén-aktivátor) enzim képes a plazminogén → plazmin átalakulást katalizálni, vagyis staphylococcusok jelenlétében fokozódhat a H9N2 AIV virulenciája. KISHIDA és mtsai kísérletes fertőzésben bizonyították, hogy mind a *S. aureus*, mind a *H. paragalinarum* társfertőzés esetén erősödik a H9N2 vírus replikációja, továbbá a kórkép súlyossága [1]. Ugyanilyen jelenséget figyeltek meg a pandémiás H1N1 vírusokkal kapcsolatban is, továbbá azt, hogy a streptokináz is hasonló szerepet tölthet be. Tehát a légzőszervi fertőzésekben nem ritkán együttesen szereplő influenza vírusok és baktériumok jelenléte ebből a szempontból figyelmet érdemel [8].

A KÖZEL-KELET ÉS ÉSZAK-AFRIKA JELENTŐSÉGE A BAROMFIIPARBAN ÉS A VADMADÁRVONULÁSBAN

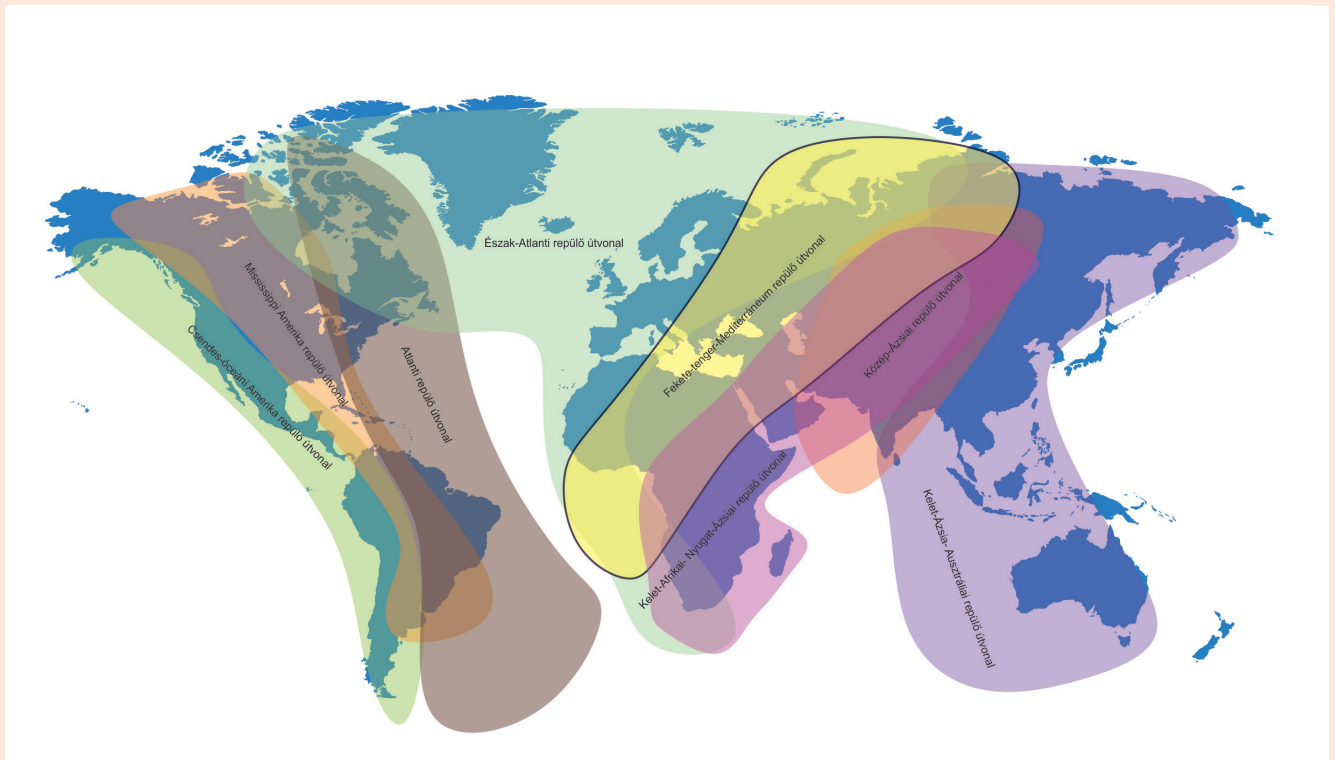
A közel-keleti és észak-afrikai országok 14,4 millió km²-en helyezkednek el, a földfelszín 11,1%-át elfoglalva és körülbelül 3–4-szer nagyobb területet tesznek ki, mint az Európai Unió. A régió 2,4 milliárd baromfit állított elő 2014-ben, ami a világ teljes baromfitermelésének 10,4%-a. Az éves átlagos húsfogyasztás 20 év alatt megduplázódott: a 1990-es években 12 kg/főről 2010-ben 24 kg/főre. 2000 óta a baromfitermelés teljes növekedése megközelíti az évi 5%-ot. Irán a legjelentősebb baromfitermelő ország a Közel-Keleten és Észak-Afrikában, világviszonylatban is az első 10 között van. A régióból számos további ország szerepel előkelő helyen a baromfitermelés különböző ágaiban. Izrael, Marokkó, Tunézia, Algéria és Egyiptom a 10–20. közötti helyet foglal el a rangsorban a pulykahústermelésben világszerte. Egyiptom kacsahústermelésben a 9., lúd- és gyöngytyúktermelésben a 5. helyen áll. Szintén a 10 legnagyobb lúd- és gyöngytyúktermelő közé tartozik Irán és Izrael [46]. Egyiptom, Szaúd-Arábia és Jordánia kiemelkedő helyet képviselnek a galamb és más madarak (strucc, fűrj) tenyésztésében. A régió fontos piacot jelent sok ország (USA, Kína, Brazília, Európa) számára a baromfitermékek és takarmányok importja és exportja által [13].

Egyes *Staphylococcus* fajok által termelt staphylokináz fokozni képes a H9N2 vírusok virulenciáját

A közel-keleti és észak-afrikai országok a világ baromfitermelésének jelentős hányadát képezik

A Közel-Keleten és Észak-Afrikában elhelyezkedő országok számos vadmadár vonulási útvonal mentén helyezkednek el

A Közel-Keleten és Észak-Afrikában elhelyezkedő országok számos vadmadár vonulási útvonal mentén helyezkednek el. A hét vadmadár vonulási útvonal közül négy fő útvonal (Közép-Ázsiai, Kelet-Afrika–Nyugat-Ázsiai, Fekete-tenger és Mediterráneumi, valamint az Észak-Atlanti útvonal) átszeli a Közel-Keleti és Észak-Afrikai régiót. Ezek kereszteződnek a Kelet-Ázsiai–Ausztráliai útvonallal, ezzel növelve a különböző madárfajok érintkezésének lehetőségét (5. ábra). Tehát különböző madárfajok milliói repülnek keresztül ezeken az országokon, és használják a lágvidékeket leszállóhelyként. A pihenőhelyek Egyiptom, Jordánia, Izrael, Szaúd-Arábia, Omán, az Egyesült Arab Emírátsuk, Irak és Irán területein találhatóak. Emellett az állandó vadmadarak, mint a galamb, gerle, íbisz, verébfélék és hollófélék gyakoriak és széles körben elterjedtek ezekben az országokban, akik képesek a vad és a háztáji madarakkal is kapcsolatba lépni [13].



5. ÁBRA. Vadmadarak vonulási útvonalai a világban, valamint a Közel-Keleten és Észak-Afrikában

Az észak-afrikai és közel-keleti országok számos vadmadár vonulási útvonal mentén helyezkednek el, így különböző madárfajok milliói repülnek át ezeken az országokon. A vonuló madarak közé keveredve jelen vannak olyan állandó fajok is (galamb, verébfélék, hollófélék), melyek könnyen képesek háztáji baromfifajokkal kapcsolatba lépni [13]

FIGURE 5. Migratory flyways of wild birds in the Middle East and North Africa

Countries in Middle East and North Africa are located along several wild birds' migratory flyways. Thus, millions of different species of birds fly over these countries. Moreover, feral birds like pigeons, doves, ibis, sparrows and crows are frequent and widespread in these countries, which may come in contact with wild and domestic birds [13]

Ezáltal az említett régióban, a nagyszámú baromfiban már endemikusan jelenlevő H9N2 vírusok változatosságának növeléséhez könnyen hozzájárulnak a vadmadarak által behurcolt vírusok és *vice versa*, a tenyésztett állatok fertőzési forrásként jelentkehetnek, majd a már baromfihoz adaptálódott vírustörzsek a vadmadarak közvetítésével távoli területekre juthatnak el.

VAKCINÁZÁS

Fontos megjegyezni, hogy a rutinszerűen alkalmazott biológiai biztonsági intézkedések nem elegendők a vírus bejutásának megakadályozásához. Miután a H9 LPAIV nem tartozik a bejelentés köteles betegségek közé, nem segítik a betegség megfékezését fokozott odafigyelést megkövetelő hatósági intézkedések. Így a védekezés fontos eszköze a vakcinázás, amely csökkenti az elhullások, a termelési mutatókra gyakorolt negatív hatások és a vírusterjedés mértékét. Dong és mtsai részletes áttekintést adnak a különböző vakcinatípusokról, beleértve a fejlesztési szakaszban levő technológiákat is [47]. Jelen összefoglalóban részletesebben csak a már forgalomban levő, ill. más betegségek esetén baromfiban már széles körben használt technológiákra térünk ki.

A nukleinsav alapú (DNS, mRNS vagy replikon) vakcinák egyelőre nem terjedtek el baromfiban, bár már léteznek törzskönyvezett vakcinák H5 HPAIV esetén.

Az alacsony patogenitású vírusokkal történő fertőződés esetén a lokális immunitás kiemelt jelentőségű, emiatt nem képesek az inaktivált vakcinák teljesen megakadályozni a H9 vírusok szaporodását és terjedését, bár jelentős mértékben csökkentik azt. Így további kutatások folynak olyan vektor alkalmazására, amely erős nyálkahártya-immunitást is ki tud váltani, tömegvakcinázásra alkalmas, és napos korban, maternális ellenanyagok jelenlétében hatékony vakcinázást tesz lehetővé [47].

Az immunizált baromfi hiányos védettsége gyakran szerepel a szakirodalomban. Ilyenkor nagyon gyakran kizárólag a vadvírusok antigénsodródásának eredményeként kialakuló hatékonyságcsökkenést tekintik a kudarc okának. Ahogy már a korábbiakban is utaltunk rá, ezen a szemponton túl számos egyéb tényező az elvárt hatékonyság elmaradásához vezethet, így pl. a rivális vírusos vagy bakteriális fertőzések, a fiatal életkorban maternális ellenanyagok jelenlétében beadott vakcinák szuboptimális működése, kis antigéntartalmú/immunogenitású vakcinák. Mindez a rendszeres szerológiai tipizálás és a kontrollált körülmények között végzett keresztvédettség vizsgálatok szükségességére hívja fel a figyelmet.

MEGVITATÁS

Az elmúlt két évtizedben az alacsony patogenitású H9N2 vírusok endémiás elterjedési területe baromfiban jelentősen megnövekedett, beleértve Észak-Afrikát és a Közel-Keletet. A pandémiás H9N2 vírusok baromfihoz jól adaptálódtak, hatékonyan terjednek. Tekintve, hogy a Magyarországot is érintő vadmadárvonulási útvonalak ezeken a területeken áthaladnak és a vadmadarak visszafertőzésére vannak már példák, legalább a vadmadárvonulási időszakokban javasolt a monitoringprogramba beépíteni az alacsony patogenitású madárinfluenza-vírusokra irányuló mintavételeket. A baromfiállományban enyhe felső légúti tünetek, tojástermelés-csökkenés észlelése vagy tünetmentesség mellett a termelési eredmények elmaradása esetén a differenciáldiagnózisban a H9N2 LPAIV-fertőzésre is gondoljunk!

A vakcinázás csökkenti az elhullások, a termelési mutatókra gyakorolt negatív hatások és a vírusterjedés mértékét

A vadmadárvonulási időszakokban javasolt az LPAI-vírusokra irányuló mintavétel is

IRODALOM

1. Kishida N, Sakoda Y, Eto M, Sunaga Y, Kida H (2004) Co-infection of *Staphylococcus aureus* or *Haemophilus paragallinarum* exacerbates H9N2 influenza A virus infection in chickens. *Arch Virol* 149:2095–2104 <https://doi.org/10.1007/s00705-004-0372-1>
2. Verhagen JH, Lexmond P, Vuong O, Schutten M, Guldemeester J, Osterhaus AD, Elbers AR, Slaterus R, Hornman M, Koch G, Fouchier RA (2017) Discordant detection of avian influenza virus subtypes in time and space between poultry and wild birds; Towards improvement of surveillance programs. *PLoS One* 12:e0173470 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173470>
3. Gao J, Wan H, Li X, Rakic Martinez M, Klenow L, Gao Y, Ye Z, Daniels R (2021) Balancing the influenza neuraminidase and hemagglutinin responses by exchanging the vaccine virus backbone. *PLoS Pathog* 17:e1009171 <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009171>
4. Mitnaul LJ, Matrosovich MN, Castrucci MR, Tuzikov AB, Bovin NV, Kobasa D, Kawaoka Y (2000) Balanced hemagglutinin and neuraminidase activities are critical for efficient replication of influenza A virus. *J Virol* 74:6015–6020 <https://doi.org/10.1128/jvi.74.13.6015-6020.2000>
5. Bosch FX, Garten W, Klenk HD, Rott R (1981) Proteolytic cleavage of influenza virus hemagglutinins: primary structure of the connecting peptide between HA1 and HA2 determines proteolytic cleavability and pathogenicity of Avian influenza viruses. *Virology* 113:725–735 [https://doi.org/10.1016/0042-6822\(81\)90201-4](https://doi.org/10.1016/0042-6822(81)90201-4)
6. Chen D, Ji X, Harris MA, Feng JQ, Karsenty G, Celeste AJ, Rosen V, Mundy GR, Harris SE (1998) Differential roles for bone morphogenetic protein (BMP) receptor type IB and IA in differentiation and specification of mesenchymal precursor cells to osteoblast and adipocyte lineages. *J Cell Biol* 142:295–305 <https://doi.org/10.1083/jcb.142.1.295>
7. Klenk HD, Rott R, Orlich M, Blodorn J (1975) Activation of influenza A viruses by trypsin treatment. *Virology* 68:426–439 [https://doi.org/10.1016/0042-6822\(75\)90284-6](https://doi.org/10.1016/0042-6822(75)90284-6)
8. Tse LV, Whittaker GR (2015) Modification of the hemagglutinin cleavage site allows indirect activation of avian influenza virus H9N2 by bacterial staphylokinase. *Virology* 482:1–8 <https://doi.org/10.1016/j.virol.2015.03.023>
9. Garten W, Klenk HD (1999) Understanding influenza virus pathogenicity. *Trends Microbiol* 7:99–100 [https://doi.org/10.1016/s0966-842x\(99\)01460-2](https://doi.org/10.1016/s0966-842x(99)01460-2)
10. Gohrbandt S, Veits J, Breithaupt A, Hundt J, Teifke JP, Stech O, Mettenleiter TC, Stech J (2011) H9 avian influenza reassortant with engineered polybasic cleavage site displays a highly pathogenic phenotype in chicken. *J Gen Virol* 92:1843–1853 <https://doi.org/10.1099/vir.0.031591-0>
11. Skehel JJ, Wiley DC (2000) Receptor binding and membrane fusion in virus entry: the influenza hemagglutinin. *Annu Rev Biochem* 69:531–569 <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.69.1.531>
12. Bullough PA, Hughson FM, Skehel JJ, Wiley DC (1994) Structure of influenza haemagglutinin at the pH of membrane fusion. *Nature* 371:37–43 <https://doi.org/10.1038/371037a0>
13. Nagy A, Mettenleiter TC, Abdelwhab EM (2017) A brief summary of the epidemiology and genetic relatedness of avian influenza H9N2 virus in birds and mammals in the Middle East and North Africa. *Epidemiol Infect* 145:3320–3333 <https://doi.org/10.1017/S0950268817002576>
14. Peacock THP, James J, Sealy JE, Iqbal M, (2019) A Global Perspective on H9N2 Avian Influenza Virus. *Viruses* 11:620 <https://doi.org/10.3390/v11070620>
15. Sun X, Belser JA, Maines TR (2020) Adaptation of H9N2 Influenza Viruses to Mammalian Hosts: A Review of Molecular Markers. *Viruses* 12:541 <https://doi.org/10.3390/v12050541>
16. Arbani O, Ducatez M, Houadfi ME, Fellahi S (2022) Low Pathogenic Avian Influenza: A Permanent Threat to Poultry Farming in Africa. in: Téllez-Isaías GJDL, Martínez-Aguilar PY (Ed.), *Broiler Industry*, IntechOpen, 2022
17. Carnaccini S, Perez DR (2020) H9 Influenza Viruses: An Emerging Challenge. *Cold Spring Harb Perspect Med* 10:a038588. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a038588>
18. Lee DH, Swayne DE, Sharma P, Rehmani SF, Wajid A, Suarez DL, Afonso C (2016) H9N2 low pathogenic avian influenza in Pakistan (2012–2015). *Vet Rec Open*. 3:e000171 <https://doi.org/10.1136/vetreco-2016-000171>
19. Butt AM, Siddique S, Idrees M, Tong Y (2010) Avian influenza A (H9N2): computational molecular analysis and phylogenetic characterization of viral surface proteins isolated between 1997 and 2009 from the human population. *Virol J*. 7:319 <https://doi.org/10.1186/1743-422X-7-319>
20. Pu J, Wang S, Yin Y, Zhang G, Carter RA, Wang J, Xu G, Sun H, Wang M, Wen C, Wei Y, Wang D, Zhu B, Lemmon G, Jiao Y, Duan S, Wang Q, Du Q, Sun M, Bao J, Sun Y, Zhao J, Zhang H, Wu G, Liu J, Webster RG (2015) Evolution of the H9N2 influenza genotype that facilitated the genesis of the novel H7N9 virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 112:548–553 <https://doi.org/10.1073/pnas.1422456112>
21. Wang J, Jin X, Hu J, Wu Y, Zhang M, Li X, Chen J, Xie S, Liu J, Qi W, Liao M, Jia W (2021) Genetic Evolution Characteristics of Genotype G57 Virus, A Dominant Genotype of H9N2 Avian Influenza Virus. *Front Microbiol* 12:633835 <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.633835>
22. Adel A, Abdelmagid MA, Mohamed AA, Wasberg A, Mosaad Z, Selim K, Shaaban A, Tarek M, Hagag NM, Lundkvist A, Ellstrom P, Naguib MM (2022) Genetic Variations among Different Variants of G1-like Avian Influenza H9N2 Viruses and Their Pathogenicity in Chickens. *Viruses* 14:1030. <https://doi.org/10.3390/v14051030>
23. Fusaro A, Monne I, Salviato A, Valastro V, Schivo A, Amarin NM, Gonzalez C, Ismail MM, Al-Ankari AR, Al-Blowi MH, Khan OA, Maken Ali AS, Hedayati A, Garcia Garcia J, Ziay GM, Shoushtari A, Al Qahtani KN, Capua I, Holmes EC, Cattoli G (2011) Phylogeography and evolutionary history of reassortant H9N2 viruses with potential human health implications. *J Virol* 85:8413–8421. <https://doi.org/10.1128/JVI.00219-11>
24. Wu H, Peng X, Peng X, Cheng L, Lu X, Jin C, Xie T, Yao H, Wu N (2015) Genetic and molecular characterization of H9N2 and H5 avian influenza viruses from live poultry markets in Zhejiang Province, eastern China, *Sci Rep*. 5:17508. <https://doi.org/10.1038/srep17508>
25. El Houadfi M, Fellahi S, Nassik S, Guerin JL, Ducatez MF (2016) First outbreaks and phylogenetic analyses of avian influenza H9N2 viruses isolated from poultry flocks in Morocco. *Virol J* 13:140 <https://doi.org/10.1186/s12985-016-0596-1>
26. Smietanka K, Bocian L, Meissner W, Zietek-Barszcz A, Zolkos K (2016) Assessment of the Potential Distance of Dispersal of High Pathogenicity Avian Influenza Virus by Wild Mallards. *Avian Dis* 60:316–321 <https://doi.org/10.1637/11080-040715-RegR>
27. Larbi I, Ghedira K, Arbi M, Butcher GD, Rego N, Naya H, Tougorti H, Lachhab J, Behi IE, Nsiri J, Ghrum A (2022) Phylogenetic analysis and assessment of the pathogenic potential of the first H9N2 avian influenza viruses isolated from wild birds and Lagoon water in Tunisia. *Virus Res* 322:198929 <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2022.198929>

28. Meng Z, Han R, Hu Y, Yuan Z, Jiang S, Zhang X, Xu J (2014) Possible pandemic threat from new reassortment of influenza A(H7N9) virus in China. *Euro Surveill* 19:20699 <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es2014.19.6.20699>
29. Monne I, Hussein HA, Fusaro A, Valastro V, Hamoud MM, Khalefa RA, Dardir SN, Radwan MI, Capua I, Cattoli G (2013) H9N2 influenza A virus circulates in H5N1 endemically infected poultry population in Egypt. *Influenza Other Respir Viruses* 7:240–243 <https://doi.org/10.1111/ir.12500>
30. Lee DH, Torchetti MK, Winker K, Ip HS, Song CS, Swayne DE (2015) Intercontinental Spread of Asian-Origin H5N8 to North America through Beringia by Migratory Birds. *J Virol* 89:6521–6524 <https://doi.org/10.1128/JVI.00728-15>
31. Caliendo V, Lewis NS, Pohlmann A, Baillie SR, Banyard AC, Beer M, Brown IH, Fouchier RAM, Hansen RDE, Lameris TK, Lang AS, Laurendeau S, Lung O, Robertson G, van der Jeugd H, Alkie TN, Thorup K, van Toor ML, Waldenstrom J, Yason C, Kuiken T, Berhane Y (2022) Transatlantic spread of highly pathogenic avian influenza H5N1 by wild birds from Europe to North America in 2021. *Sci Rep* 12:11729 <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13447-z>
32. Jackwood MW, Stalknecht DE (2007) Molecular epidemiologic studies on North American H9 avian influenza virus isolates from waterfowl and shorebirds. *Avian Dis* 51:448–450 <https://doi.org/10.1637/7536-032706R.1>
33. Ramey AM, Reeves AB, Sonsthagen SA, TeSlaa JL, Nashold S, Donnelly T, Casler B, Hall JS (2015) Dispersal of H9N2 influenza A viruses between East Asia and North America by wild birds. *Virology* 482:79–83 <https://doi.org/10.1016/j.virol.2015.03.028>
34. Gu M, Xu L, Wang X, Liu X (2017) Current situation of H9N2 subtype avian influenza in China. *Vet Res* 48:49 <https://doi.org/10.1186/s13567-017-0453-2>
35. Liu WJ, Xiao H, Dai L, Liu D, Chen J, Qi X, Bi Y, Shi Y, Gao GF, Liu Y (2021) Avian influenza A (H7N9) virus: from low pathogenic to highly pathogenic. *Front Med* 15:507–527 <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0814-5>
36. Matrosovich MN, Krauss S, Webster RG (2001) H9N2 influenza A viruses from poultry in Asia have human virus-like receptor specificity. *Virology* 281:156–162 <https://doi.org/10.1006/viro.2000.0799>
37. Adlhoch CFA, Gonzales JL, Kuiken T, Marangon S, Niqueux É, Staubach C, Terregino C, Aznar I, Chuzhakina K, Muñoz Guajardo I, Baldinelli F (2022) Avian influenza overview June – September 2022, pp 7597
38. WHO, Western Pacific Region Avian Influenza Weekly Update, 2022.
39. Heidari A, Mancin M, Nili H, Pourghanbari GH, Lankarani KB, Leardini S, Cattoli G, Monne I, Piccirillo A (2016) Serological evidence of H9N2 avian influenza virus exposure among poultry workers from Fars province of Iran. *Virol J* 13:16 <https://doi.org/10.1186/s12985-016-0472-z>
40. Khan SU, Anderson BD, Heil GL, Liang S, Gray GC (2015) A Systematic Review and Meta-Analysis of the Seroprevalence of Influenza A(H9N2) Infection Among Humans. *J Infect Dis* 212:562–569 <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv109>
41. Qi Y, Guo W, Liu C, Li W, Gu Y, Li S, Chen X (2021) Seroprevalence of influenza A (H9N2) virus infection among humans in China: A meta-analysis. *Microb Pathog* 155:104881 <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104881>
42. Ebrahimi SM, Ziapour S, Tebianian M, Dabaghian M, Mohammadi M (2011) Study of infection with an Iranian field-isolated H9N2 avian influenza virus in vaccinated and unvaccinated Japanese quail. *Avian Dis* 55:195–200 <https://doi.org/10.1637/9538-092110-Reg.1>
43. Bonfante F, Mazzetto E, Zanardello C, Fortin A, Gobbo F, Maniero S, Bigolaro M, Davidson I, Haddas R, Cattoli G, Terregino C (2018) A G1-lineage H9N2 virus with oviduct tropism causes chronic pathological changes in the infundibulum and a long-lasting drop in egg production. *Vet Res* 49:83 <https://doi.org/10.1186/s13567-018-0575-1>
44. Perdue ML, Swayne DE (2005) Public health risk from avian influenza viruses. *Avian Dis* 49:317–327 <https://doi.org/10.1637/7390-060305R.1>
45. Bottcher-Friebertshauer E, Klenk HD, Garten W (2013) Activation of influenza viruses by proteases from host cells and bacteria in the human airway epithelium. *Pathog Dis* 69:87–100 <https://doi.org/10.1111/2049-632X.12053>
46. (FAOSTAT) T.F.a.A.O.C.S.D., 2017.
47. Dong J, Zhou Y, Pu J, Liu L (2022) Status and Challenges for Vaccination against Avian H9N2 Influenza Virus in China. *Life (Basel)* 12:1326 <https://doi.org/10.3390/life12091326>
48. Pan X, Su X, Ding P, Zhao J, Cui H, Yan D, Teng Q, Li X, Beerens N, Zhang H, Liu Q, de Jong MCM, Li Z (2022) Maternal-derived antibodies hinder the antibody response to H9N2 AIV inactivated vaccine in the field. *Animal Diseases* 2:9 <https://doi.org/10.1186/s44149-022-00040-0>
49. Lee DH, Park JK, Lee YN, Song JM, Kang SM, Lee JB, Park SY, Choi IS, Song CS (2011) H9N2 avian influenza virus-like particle vaccine provides protective immunity and a strategy for the differentiation of infected from vaccinated animals. *Vaccine* 29:4003–4007 <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.03.067>
50. Palya V, Tatar-Kis T, Mato T, Felföldi B, Kovacs E, Gardin Y (2014) Onset and long-term duration of immunity provided by a single vaccination with a turkey herpesvirus vector ND vaccine in commercial layers. *Vet Immunol Immunopathol* 158:105–115 <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2013.11.008>
51. Hein R, Koopman R, Garcia M, Armour N, Dunn JR, Barbosa T, Martinez (2021) A Review of Poultry Recombinant Vector Vaccines. *Avian Dis* 65:438–452 <https://doi.org/10.1637/0005-2086-65.3.438>
52. Liu L, Wang T, Wang M, Tong Q, Sun Y, Pu J, Sun H, Liu J (2019) Recombinant turkey herpesvirus expressing H9 hemagglutinin providing protection against H9N2 avian influenza. *Virology* 529:7–15 <https://doi.org/10.1016/j.virol.2019.01.004>
53. Wang D, Yang L, Gao R, Zhang X, Tan Y, Wu A, Zhu W, Zhou J, Zou S, Li X, Sun Y, Zhang Y, Liu Y, Liu T, Xiong Y, Xu J, Chen L, Weng Y, Qi X, Guo J, Li X, Dong J, Huang W, Zhang Y, Dong L, Zhao X, Liu L, Lu J, Lan Y, Wei H, Xin L, Chen Y, Xu C, Chen T, Zhu Y, Jiang T, Feng Z, Yang W, Wang Y, Zhu H, Guan Y, Gao GF, Li D, Han J, Wang S, Wu G, Shu Y (2014) Genetic tuning of the novel avian influenza A(H7N9) virus during interspecies transmission, China, 2013. *Euro Surveill* 19:20836. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es2014.19.25.20836>

Közlésre ér.: 2022. okt. 24.