

Vliv mutant viru HB na účinnost vakcinace

Effect of hepatitis B virus mutants on efficacy of vaccination. Zuckerman Arie J.

Lancet, Vol.355, 2000, č.9213, s.1382-3

Volně přeložil MUDr. Vladimír Plesník

Na světě je podle střízlivého odhadu 350 milionů nosičů viru hepatitidy B (HBV). Řada z nich je nosiči po celý život, ale ne všichni jsou nakažliví. Asi u 25 % nosičů dojde k závažnému postižení jater jako je cirhóza a hepatocelulární karcinom. Účinné vakcíny proti virové hepatitidě B (VH-B) se dostaly do oběhu roku 1982. Nezačíná snad nyní klesat jejich účinnost?

Šest genotypů (A-F) lidského HBV má společnou imunodominantní oblast na povrchu vnějšího bílkovinného obalu, označovanou jako determinanta a, zahrnující aminokyseliny 124-147. Determinanta a je hydrofilní a tvrdí se, že se skládá ze dvou velkých a jedné malé kličky, navzájem propojených disulfidickými můstky. Neutralizační (ochranné) protilátky, vzniklé po očkování, se vážou hlavně na řídicí epitopy determinanty a. Je prokázáno, že záměna aminokyselin v této oblasti HBsAg může umožnit replikaci HBV i u očkovaných osob.

Závažná mutace HBsAg byla popsána zhruba před 10 roky. Od té doby je publikována řada zpráv o zjištění těchto variant v mnoha zemích a o možném závažném dopadu na lidské zdraví. Navíc je zřejmé, že mutanty HBsAg nemusí být prokázány ani všemi používanými soupravami k vyšetření krve dárců, ani diagnostickými testy. Tyto varianty mohou se pak dostávat do krevních produktů nebo se šířit dalšími cestami.

Mnoho mutací a řada variant HBsAg byla hlášena z Tajvanu, Číny, Japonska, Hongkongu, Singapúru, Thajska, Indie, Měmecka, Velké Británie, USA, západní Afriky i odjinud. Nejčastěji je zjišťována stabilní mutace na 145. aminokyselině, při níž je v determinantě a nahrazen glycin argininem (G145R). Ve velké studii u 345 kojenců ze Singapúru, jejichž matky byly nosičkami HBsAg a HBeAg, a kteří dostali po porodu HBIG a vakcínu proti VH-B připravenou z lidské plasmy v dávce 5 či 10ug během 24 hodin po porodu a znovu za jeden a dva měsíce, bylo prokázáno 41 infikovaných kojenců i přes to, že měli anti-HBs. Žádné infikované dítě však nebylo ani mezi 670 kojenci matek HBsAg a anti- HBe pozitivních, ani mezi 107 kojenci matek HBsAg negativních, pokud dostali jen vakcínu. Nejčastěji nákazu vyvolala varianta VHB G145R. Další studie z USA v letech 1981 -93 ukázala, že 94 (8,6%) ze 1092 kojenců, kteří se narodili nosičkám HBsAg, se po postexpoziční profylaxi HBIG a vakcínou proti VH-B stalo HBsAg pozitivními. Mutace determinanty a HBsAg byla prokázána u 22 dětí, většinou byla na pozici 142-145. U 5 dětí byla směs divokého typu HBV a jeho variant a 17 dětí mělo jen variantu 145.

Potřebu soustavné surveillance dokládá studie z let 1990 až 1992 v Singapúru, během níž bylo mezi 2001 náhodně vyšetřenými osobami nalezeno 0,8% nosičů variant HBV. Nová studie z USA u 4 šimpanzů preexpozičně očkovaných dvěma rekombinantními licencovanými vakcínami proti VH-B a experimentálně infikovaných G145R mutantou HBV, prvně izolovanou od nemocného dítěte, prokázala protekční efekt vakcín. Šimpanze však infikovali sérem dítěte, které obsahovalo směs divokého typu viru a mutanty G145R. Bez klónování a

sekvencování velkého počtu klonů není možné předpokládat, že divoký virus tvořil jen malou část infekční dávky. To je zvláště důležité v souvislosti s replikací variant viru za přítomnosti neutralizačních protilátek vůči determinantě a. Lze tak odvodit, že řádně očkované děti podle současných doporučení mohou také být chráněny před nákazou HBV s mutací genu HBsAg. Tyto pokusy však nenapodobují perinatální přenos HBV, který je nejčastější při infekci HBV v jihovýchodní Asii a v Pacifickém regionu. Novorozenec je exponován HBV perinatálně během několika dnů před vznikem postvakcinačních protilátek. Odpověď na otázku, zda vakcína proti VH-B vždy chrání před perinatální infekcí, získáme jen v postexpozičních pokusech, napodobujících přenos divokého typu HBV a jeho variant od matky na dítě.

Velkou pozornost vzbudila zpráva z Tajvanu o stoupaní prevalence mutant determinanty a HBV v posledních 10 letech po zavedení očkování všech dětí proti VH-B: v roce 1984 mělo ze 103 vyšetřených mutantu 8 (7,8 %) dětí, roku 1989 z 51 vyšetřených už 10 (19,6%) dětí a roku 1999 ze 32 vyšetřených 9 (28,1%) dětí. Prevalence mutant HBsAg byla vyšší mezi úplně očkovanými než mezi neočkovanými (12/33 proti 15/153, $p=0,0003$). U všech dětí s nálezem mutant byl průměrný věk očkovaných nižší než u neočkovaných. Mutace se týkaly oblasti 140-149 HBsAg a byly častější u očkovaných, než u neočkovaných. Větší počet mutací neutralizačních epitopů byl zjištěn ve studii z r.1994. Uvažuje se o potřebě nové vakcinační strategie. Další obavy vyvolaly výsledky matematického modelu očkování proti VH-B. Ty předvídají vymizení divokého typu HBV během 200 let a převládnutí mutanty G145R jako nejčastějšího viru HB za 60 - 100 let. Tato prognóza je založena na předpokladu, že současné vakcíny nebudou chránit před infekcí touto mutantou.

Zájem však vzbuzují i jiné varianty HBV. Nové techniky amplifikace celého genomu ukázaly novou skupinu defektních genomů HBV. Jsou mnohem kratší než genom divokého typu HBV a byly nalezeny v séru a jaterních bioprátech některých pacientů s VH-B.

Heterogenita HBV je velmi důležitá. Interakce HBsAg a jiných variant HBV s hostitelem i selekční tlak imunizace proti VH-B vyžaduje pečlivé sledování.

16 citací, kopie uložena v archivu odd.epid.KHS Ostrava

Poznámka překladatele

V krátké době má být také u nás zavedeno pravidelné očkování dětí proti VH-B. Léta jsme o ně usilovali a trochu záviděli snižování počtu nemocných a nosičů HBsAg v očkované populaci jiných zemí. Matku Přírodu však nějaké očkování nevyvede jen tak z míry. Aplikace antibiotik a dezinfekčních látek také selektuje mutanty různých mikrobů s rostoucí rezistencí. Je třeba si uvědomit, že i očkovaná osoba s protekční hladinou HBsAg může být infikována mutantou HBV. Jistě to nebude časté.