

## Aktuality a zajímavosti

Zprac.: MUDr. Vladimír Plesník

### Maďaři tvrdí, že vyrobí vakcínu proti chřipkové pandemii za 50 dnů

V říjnu 2005 se objevila zpráva maďarských vědců, že vyvinuli účinnou vakcínu proti ptačí chřipce. Její výroba má, proti obvyklým 6 měsícům, trvat jen 50 dnů. Reakce zahraničních odborníků jsou spíše skeptické. Důležité je tvrzení Maďarů, že jsou schopni reagovat na pandemii chřipky velkovýrobou nové vakcíny, kterou vyrobí za 50 dnů po obdržení pandemického viru. Zkrácení výrobní doby vakcíny by mohlo být rozhodující pro další vývoj pandemie a ochranu lidí.

Podstatné urychlení výroby využívá starou, osvědčenou metodu výroby inaktivované celovirionové vakcíny. Tento typ vakcíny navozuje silnou imunitní reakci, ale imunizaci provází častější výskyt nežádoucích povakcinačních reakcí. To je důvod, proč je v posledních letech dávana přednost daleko méně reaktivním subjednotkovým nebo split-vakcínám. Jako adjuvans užívali Maďaři aluminium fosfát, který na sebe váže některé antigeny vakcíny a postupně je delší čas uvolňuje do organismu, což působí jako bústr. Vakcíny, připravované firmami Sanofi Pasteur a Chiron pro pandemii ptačího viru H5N1, jsou subjednotkové a bez adjuvans. Jejich testování ukázalo, že k dosažení účinné ochrany je nutno aplikovat dvě dávky po 90 µg antigenu, což je 6x více, než je potřebné k výrobě sezónního typu vakcíny.

Maďaři produkují virus na kuřecích embryích. Je to náročné a je zapotřebí velkých kvant oplozených vajec. Vyrobena vakcína však navodila významnou protilátkovou odpověď po podání jen 15-30 µg hemaglutininu/dávku. Bohužel, zatím jde o sérologické výsledky jen asi u 100 osob, které byly touto vakcínou očkovány. Podle maďarského ministra zdravotnictví je jejich firma, vyrábějící virové vakcíny, Omninvest, připravena zahájit výrobu co nejdříve. K tomu má už v březnu 2006 získat všechna potřebná povolení a bude pak moci týdně vyrábět půl milionu dávek. Zájem o vakcínu už projevil Anglie, Amerika i Rusko.

Nemohu mlčky pominout dřívější výrobu naší celovirionové Adinviry v podniku Immuna Šarišské Michalany, při níž byl užíván stejný postup, jaký používají Maďaři. Měli jsme s ní velké a dobré zkušenosti. Nevím, zda podnik ještě existuje, chřipkovou vakcínu nejspíš nevyrábí, ale co kdyby ??? Zkušených a obětavých odborníků tam nechybělo !

( Částečně dle Lancet, č. 9498/2005, s. 1686)

### Bocavirus

Onemocnění dolních cest dýchacích (ODCD) jsou velmi častým důvodem hospitalizace dětí předškolního věku. I při využití všech známých metod ke zjištění původce ODCD zůstává neobjasněno 12 – 39 % těchto nemocí. Badatelé ze Švédska a Hongkongu zveřejnili v srpnu 2005 na internetových stránkách Americké národní akademie věd, že identifikovali dosud neznámý virus, který vyvolává ODCD u dětí. Pomocí molekulárních technik našli v aspirátech nosohltanového sekretu nemocných dětí 7 druhů virů, mezi nimi jeden neznámý parvovirus, který nazvali „lidský bocavirus“. Při vyšetření nosohltanového sekretu 540 dětí, hospitalizovaných pro ODCD, prokázali u 17 pacientů infekci lidským bocavirem, z toho u tří pacientů nezjistili známky infekce žádným jiným respiračním virem. Usoudili, že je třeba hlouběji prozkoumat patogenitu tohoto nově odhaleného agens.

( JAMA, Vol 294, 2005, č. 11, s. 1331)

### Nové lidské retroviry

U lidí žijících v Centrální Africe, kteří pravidelně přichází do styku s masem zvířat, byly zjištěny dva dosud neznámé lidské T-lymfotropní viry, HTLV3 a HTLV4. Zdá se, že přenos

těchto retrovirů na lidi je častější, než se dosud očekávalo. Výzkumníci vyšetřovali vzorky krve venkovanů, žijících na jihu Kamerunu, kteří při lovu primátů, zpracovávání úlovků, nebo při jejich chovu pro zábavu, byli ve styku s primáty. Uvedli, že přenos opičích retrovirů na lidi není asi vzácností. Tvrdí, že nejspíše dochází k přenosu na lidi nejen retrovirů, ale i jiných virů. Zatím bylo zjištěno několik případů infekce lidí deltaviry. Je známo, že deltaviry se mohou mezi lidmi přenášet a představují tak další riziko zooantroponózy. Pronikání lidí do pralesů a závislost jejich obživy na konzumaci masa divoče žijících zvířat, může vést ke vzniku infekce lidí novými T-lymfotropními viry, majícími ještě neznámou schopnost patogenity pro lidi. Toto riziko přesvědčivě prokázala infekce lidí původně zvířecími viry, vyvolávajícími imunodeficit. Nebezpečí přenosu nových T-lymfotropních virů na lidi je obdobné. Nelze však zatím vyloučit, že nejméně 11 ze 13 infekcí lidí HTLV, vzniklo následkem interhumánního přenosu pohlavním stykem, nebo přenosem z matky na kojence. (infection.lancet.com. Vol 5 July 2005, s. 402)

### **Nová, dokonalejší vakcína i nový lék proti tuberkulóze**

Výzkumníci z Německa, Anglie, Francie a Nizozemí ohlásili 1. 9. 2005, že jejich nová vakcína vyvolala při pokusech na zvířatech lepší ochranu před tuberkulózou (TB). Genetickou manipulací získali vakcinační kmen *Mycobacterium bovis*, který produkuje listeriolysin. Tento protein narušuje obaly fagosomů obsahujících tuberkulosní bakterie. Následkem toho se více uplatní imunita zprostředkovávaná T-buňkami, kterou stimuluje současná BCG vakcína. U dospělých má BCG vakcína jen malý ochranný efekt a velmi omezeně působí i vůči nově vzniklým a zachyceným mutantům zárodkům TB. Další inovací je odstranění genu ureázy C z kmene BCG, což vede ke vzniku optimálního pH pro účinek listeriolysinu. Experimenty na myškách ukázaly, že jim nový vakcinální kmen zajišťuje významně lepší ochranu před tuberkulosní nákazou laboratorními kmeny tuberkulosních bakterií, i před multiresistentními kmeny mykobakterií. Nová vakcína by mohla být významným přínosem v boji proti stále narůstajícímu šíření těchto kmenů ve světě. (JAMA, Vol 294, 2005, č. 11, s. 1331)

Za posledních 10 let došlo ve světě k podstatnému navýšení případů TB. Po AIDS je TB hlavní příčinou úmrtí na infekční nemoci (ročně 2-3 miliony zemřelých). Současná infekce TB a HIV je v současnosti nejméně u 11 milionů osob, jejich průběh se navzájem potencuje. Již víc jak 40 let se nenašel nový účinný lék proti TB, proto jeho objev vyvolal v letošním roce tolik pozornosti. V časopise Science je zpráva o výsledcích laboratorních a prvních klinických studiích s diarylchinolonem, R207910. Působí na protonovou pumpu ATP-syntetázy *Mycobacterium tuberculosis*, čímž se liší od všech dosud užívaných preparátů s antimykobakteriálním účinkem. V pokusech na myších byla jeho baktericidita nejméně o řád vyšší, než u kombinace rifampinu, isoniazidu a pyrazinamidu. Účinek je rychlý, po dvou měsících podávání byly infikované myši kultivačně negativní. Jediná dávka R207910 inhibovala růst mykobakterií po dobu týdne. Účinná koncentrace preparátu v plasmě myši byla dobře snášena také lidskými dobrovolníky. In vitro byla zatím prokázána účinnost preparátu i proti multiresistentním isolátům *Mycob. tbc* (isoniazid, rifampin, streptomycin, ethambutol, pyrazinamid, moxifloxacin), nemá zkříženou resistenci s těmito léky. Nový lék může podstatně urychlit a zjednodušit terapii TB a tak zlepšit vyhlídky na dosažení kontroly TB v celém světě.

(SCIENCE, Vol 307, 14 January 2005, s. 223-8)

### **Původ lepry**

Porovnáním výsledků genetické analýzy kmenů od současných případů lepry bylo zjištěno, že všechny na světě existující zárodky lepry se vyvinuly z jediného klonu prapředka *Mycobacterium leprae*. Všechny obsahují zvláštní kombinaci tří sporadicky se vyskytujícího jednoho polymorfního nukleotidu. Z toho plyne, že lepra asi pochází z východní Afriky a

rozšířila se migrací lidí do Evropy, Asie a severní Afriky dříve, než pronikla také do západní Afriky a obou Amerik. Původní představa o původu lepry z indického subkontinentu tím asi padla. Během dlouhého vývoje genom *M leprae* značně zredukoval svou velikost, ale nabral na sebe řadu pseudogenů.

(infection.the lancet.com Vol 5 July 2005, s. 403)

### **Výskyt nového toxického kmene *Clostridium difficile* v USA a v Evropě**

Infekce *Clostridium difficile* (dále jen CD) má za následek širokou škálu potíží, od lehkého průjmu, po život ohrožující stavy. Poškození střevní sliznice a její zánět vyvolává tvorba dvou toxinů, A a B. Izoláty, které neprodukují žádný z nich, jsou nepatogenní. Některé tvoří jen toxin B a mohou způsobit pseudomembranózní kolitidu, ojediněle se najdou kmeny produkující současně oba toxiny. Patogenní kmeny CD mají geny, které kódují tvorbu toxinů v krátkém chromosomálním segmentu, zvaném pathogenicity locus (PaLoc).

Roku 2002 se v Kanadě mezi nemocnicemi v Montrealu a Quebecu rozšířila epidemie onemocnění vyvolávaných CD. V letech 2003 a 2004 bylo odtud hlášeno zhruba 14 000 případů NN CD. Ještě v lednu 2005 byla ve 30 nemocnicích Quebecu incidence NN CD vyšší než 15 na 10.000 osobodnů, to je nejméně pětkrát vyšší, než kdykoliv dříve. Podíl pacientů, kteří zemřeli během 30 dnů po stanovení diagnózy CD stoupl ze 4,7 % v letech 1991-2 na 13,8 % v roce 2003, což svědčí o stoupající virulenci CD. Bylo prokázáno, že nejvyšší medián koncentrace toxinu A byl 16 x vyšší u nově izolovaného, epidemického kmene NAP1/027, a táž hodnota toxinu B byla 23 x vyšší, než u kontrolních kmenů CD, neprodukujících tyto toxiny. Koncentrace toxinů nejvíce stoupala na začátku stacionární fáze růstu. Bylo zjištěno, že lokus patogenity obsahuje další gen *tdcC*, který snad potlačuje produkci toxinů. Jeho ztráta asi vede k vyšší produkci toxinů tím, že chybí jeho regulační vliv na expresi genů toxinů. Zatím co dříve mělo jen 6 % isolátů CD geny pro oba toxiny, epidemický kmen NAP1/027 má geny pro oba toxiny vždy.

Mechanismus vzniku a vysoké nakažlivosti NAP1/027 není jasný. Pravděpodobně intenzivní průjmy vyvolávané tímto epidemickým kmenem u inkontinentních pacientů, vedou k široké kontaminaci nemocničního prostředí spórami CD. Srovnání citlivosti na antibiotika u epidemického a dřívějších kmenů CD prokázalo podstatně vyšší resistenci NAP1/027 na všechny fluorochinolony. Jejich podávání (zvláště ciprofloxacinu) představuje v současné epidemiologické situaci velké riziko.

(Lancet, Vol. 336, 2005, s. 1079-84)

### **Infekce dětí vyvolaná *Helicobacter pylori***

Teprve v roce 1984 bylo bezpečně prokázáno, že *Helicobacter pylori* (dále jen HP) může být původcem akutní gastritidy a u dospělých většiny případů peptického vředu žaludku a duodena. Je unikátní tím, že je rozšířen po celém světě, kolonizuje, v řadě případů doživotně, asi 50 % světové populace a přežívá v prostředí pro jiná agens zcela nevhodném (odolává působení žaludeční šťávy i při pH < 2). Bylo zjištěno, že humorální imunitní reakce infikované osoby je ovlivněna jejím věkem a životním prostředím (tropy, nebo průmyslové země). Imunitní reakce nevede k eliminaci HP z těla, naopak může přispět ke vzniku onemocnění.

HP se přenáší přímým stykem s infikovanou osobou fekálně-orální, nebo orálně-orální cestou. Hlavní rizikové faktory představuje chudoba a přelidnění. V rodinách a u osob z ústavů pro dlouhodobou léčbu se nachází kmeny HP se shodným složením. Kultivace HP ze stolice ukázala, že životaschopné zárodky jsou vylučovány (zejména při průjmu) ze zažívacího traktu. Izolace HP z kazů zubů vede k úvaze o možném oro-orálním přenosu. Prevalence nákazy HP stoupá s věkem, souvisí však i rasovým původem a místem pobytu.

U dětí je HP původcem peptického vředu duodena, dlouhodobých bolestí břicha (dyspepsie) nebo refluxní gastro-esofageální choroby. K průkazu infekce se u dětí zřídka

užívá endoskopické biopsie, zpravidla se přihlíží k výsledkům sérologie IgG, dechových testů s močovinou a průkazu antigenu HP ve stolici. Aktivní infekci charakterizují vysoké koncentrace specifického IgG v krvi, nebo IgA ve slinách. Po úspěšné léčbě však jejich hladiny klesají jen pomalu, jsou proto vhodné jen ke zjištění, zda je účelné léčbu zahájit. Dechové testy s močovinou informují o přítomnosti HP v žaludeční sliznici v době vyšetření a slouží také k průkazu eradikace HP. Vyžadují však nákladnou techniku (spektrometr). Pro praxi zpravidla postačí vyšetření jednoho vzorku stolice pomocí ELISA soupravy k průkazu antigenu HP. Vyšetřovat se však mají jen ty děti, které budou léčeny. U dospělých má být každý případ prokázané infekce HP léčen až do eradikace HP, bez ohledu na to, za pozitivní osoba má odpovídající zdravotní potíže. Děti s dyspepsií se léčí v případech rychlého váhového úbytku, krvácení do zažívacího traktu nebo anemie. Suspektní je souvislost nálezů HP při chronické urtikarii, imunní trombocytopenii, nebo při dlouhodobé infekci HP s kardiovaskulárními nemocemi v dospělosti.

Terapie infekce HP je účelná jen u poměrně malé skupiny dětí s výše uvedenými potížemi. Naprostá většina infikovaných dětí k nim nepatří a specifická léčba jim nepřinese zmírnění jiných potíží. Nelze dosud říci u koho dlouhodobá kolonizace zažívacího traktu HP může mít za následek vznik peptického vředu v dospělosti. Riziko je nanejvýš 20%, celoživotní riziko vzniku karcinomu žaludku je u osob trpících HP gastritidou proti kontrole téměř pětkrát vyšší.

(Campbell DI, Thomas JE: Helicobacter pylori infection in paediatric practice. Arch Dis Child, č.6/2005, s. 461-465)

Barry J. Marshall a J.Robin Warren dostali za průkaz etiologické role HP na vzniku většiny peptických vředů dne 10.12. 2005 Nobelovu cenu. Tím však výzkum HP nekončí. Zatím co asi 50 % lidí je infikováno HP, většinou asymptoticky, u 10-15 % z nich se může po čase objevit peptický vřed. Hledají se příčiny a mechanismy tohoto jevu.

### **SARS u dětí**

Akutní fáze těžkého akutního respiračního syndromu (SARS) probíhá u dětí  $\leq 12$  let mnohem benigněji než u mladistvých (13 - 17 let), nebo dospělých. K vertikálnímu přenosu nemoci nedochází ani u kojenců, jejichž matka sama onemocněla. Ze všech prokázaných případů SARS je jen 10 % u dětí. Nemocné děti je třeba hospitalizovat na jednotce intenzivní péče jen ojediněle (cca 5 %) a méně než 1 % dětí potřebuje mechanickou ventilaci. Není známo úmrtí dítěte na SARS, k uzdravení dětí dochází rychleji a nakažlivost nemocných dětí je pro okolí jen malá. Dnes je už nepochybné, že původcem SARS u lidí je nový koronavirus, označovaný jako SARS-CoV. U části dospělých byla prokázána současná infekce SARS-CoV spolu s lidským metapneumovirem či jiným patogenem, ale není známo, zda koinfekce zhoršuje průběh SARS. Nejvýznamnější pro dg SARS je spolehlivý průkaz možné expozice nákaze. Diagnostická cena konvenčního testu RT-PCR je malá, ale zkouší se nové expresní a specifické testy. U části pacientů jsou i při normální funkci plic a uzdravení na plicích rtg známky prožití SARS. Během šesti měsíců rekonvalescence byla také prokázána nižší tělesná výkonnost.

(Li AM, Ng PC: SARS in neonates and children. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2005; Vol.90, č.6, s. F461 až F465).

### **SARS a netopýři**

Dvě na sobě nezávislé skupiny výzkumníků zjistily, že jeden druh čínských netopýřů („Chinese horseshoe bat“) je přirozeným rezervoárem koronaviřů, z nichž asi pochází SARS-CoV, který infikuje lidi. Prvně se objevil roku 2002 v Číně, rozšířil se z Asie do Kanady a do jiných zemí. Nakazilo se více jak 8000 osob, z nichž ve světě zemřelo 774 nemocných. Badatelé usoudili, že netopýři mají velké předpoklady pro přenos zoonóz. Geneticky se mezi sebou odlišují, žijí ve skupinách a déle než většina malých savců, a létají i do velkých

vzdálenosti. Navíc, řada lidí v Asii konzumuje netopýří maso, nebo užívá jejich trus jako lék. Sebrali anální výtěry a vzorky séra od stovek netopýřů ulovených v přírodě i v okolí čínských trhovišť. Našli viry podobné SARS-CoV v řadě vzorků trusu. Většina vzorků sér obsahovala protilátky proti nim. Konstatovali, že viry u netopýřů vykazují velkou genetickou variabilitu, patří do čeledě koronavirů a jsou blízce příbuzné viru SARS. Známé vlastnosti koronavirů časté rekombinace a mutace jim umožňují adaptovat se na nové hostitele a překonávat druhovou bariéru. Je třeba objasnit jak mohou SARS-podobné viry přejít na lidi a zda je pravděpodobné opakované objevení se SARS. Soudí se, že netopýří nejprve přenesou virus na divoce žijící zvířata, nebo že k přenosu dochází na trzích v jižní Číně, kde prodávají netopýry jako potravinu ke konzumaci. Další laboratorní výzkum může ukázat jaké podmínky či mutace vedou k tomu, že netopýří SARS-podobné koronaviry se stanou patogenní pro lidi. Tento směr výzkumu by mohl vést k objevu možnosti, jak přerušit proces přenosu nákazy. Ukázalo se, že netopýří jsou také reservoárem dvou dalších virů, Hendra a Nipah. Ty se nedávno uplatnily v Austrálii, respektive v Jižní Asii, jako vyvolavatelé encefalitidy a respiračních onemocnění lidí. Výzkumníci jsou přesvědčeni, že soustavná surveillance virů u netopýřů je potřebná ke stanovení jejich potenciálního nebezpečí pro zdraví lidí.

(Hampton T.: Bats may be SARS reservoir. JAMA, Vol. 294, č. 18, November 9, 2005, s. 2291)

00-00