

Zajímavé objevy

Zprac.: MUDr. Vladimír Plesník

Ebola rizika zbavená ?

Překvapující nález nepatogenních virionů, podobných viru Ebola, rázem vyvolal obrovské urychlení základního výzkumu horečky Ebola, který možná povede k přípravě vakcín a specifické terapie. Nedávno publikovali výzkumníci z amerického Vojenského výzkumného ústavu infekčních chorob, který se zabývá ochranou před biologickými zbraněmi, jednoduchý způsob přípravy částic podobných filoviru Ebola. Je to směs proteinů v podobě tohoto viru, ale beze stop jeho genetického materiálu a proto neschopná množení.

Podařilo se jim transfikovat buňky deoxyribonukleinovou kyselinou, kódující vnější a vnitřní obaly filoviru. Po několika dnech našli v supernatantu místo očekávaných dvou proteinů obrovské množství částic podobných filoviru Ebola (dále jen E), které se vážaly samovolně na sebe a vystupovaly z buněk.

Dosavadní znalosti o E jsou skrovné. Patogenní virion obsahuje malý genom, sestávající ze sedmi malých genů, z nichž dva studovali ve výše uvedeném Ústavu. Podobně jako jiné viry také E využívá tvorbu bílkovin hostitelskou buňkou a nutí ji ke generování tisíců nových virionů. Ovšem čím lépe budou poznány specifické mechanismy umožňující vstup a výstup viru z buňky, tím snadněji bude možné najít specificky působící antivirotika a vakcíny. Poměrně jednoduchá příprava neúplných částic E má významnou výhodu před vyvíjenou, technicky mnohem náročnější DNA vakcínou proti E. Hlavním imunogenem je glykoprotein zevního obalu viru E a zdá se, že sám o sobě postačí k navození imunity, jejíž trvání však bude třeba ověřit. ([JAMA, Vol.287, 2002, č. 11, s. 1381-2](#))

Chrání očkování proti chřipce také před mrtvicí ?

Zcela nedávno referovali francouzští vědci o možné významné ochraně před mrtvicí u starších osob každoročním očkováním proti chřipce (*Stroke*, 2002 Vol.33, s.513-518). Ve své studii zjišťovali u 90 pacientů ve věku 60 a více let, kteří prožili iktus a u 180 k nim vybraných kontrolních osob, údaje o rizikových faktorech iktu a dotazovali se, zda pacient byl očkován před posledním sezónním nahromaděním „chřipky“, nebo každoročně v předchozích pěti letech. Je známo, že infarkt i iktus mohou následovat po prožití nějaké infekce, asi následkem destabilizace aterosklerotických plaků. Z toho usoudili, že očkování proti chřipce snižuje výskyt infekce a snad i případů mrtvice. Ukázalo se, že jen 41 % pacientů s iktem bylo v předchozích pěti letech očkováno, kdežto v kontrolní skupině to bylo zhruba 56 % osob. Závěrem píšou, že pokud další studie tyto výsledky potvrdí, může být 40 % snížení rizika iktu u očkových velkým pokrokem v prevenci mrtvice, ([JAMA, Vol. 287, 2002, č.10, s. 1255](#))

Nové léky proti HIV

Stoupající rezistence na dnes užívané léky a vážné nežádoucí reakce, provázející jejich podávání, to jsou hlavní důvody hledání nových antivirotik. Účinek více než tuctu v USA licenzovaných léků proti HIV je založen na inhibici dvou virových enzymů – reverzní transkriptázy a proteázy. Oba enzymy virus užívá k replikaci v lidských buňkách. Nové léky jsou buď účinnějšími variantami dosavadních léků, nebo mají nový mechanismus účinku. Sem patří preparáty, které brání proniknutí viru do buňky. Virus při něm využívá vazbu na buněčné CD4 receptory a koreceptory- obvykle CCR5, nebo CXCR4. Vazba HIV na

receptory umožní jeho fúzi s obalem buňky a injekci jeho genů do buňky. V polovině devadesátých let bylo zjištěno, že lidé s určitou mutací CCR5 jsou rezistentní k nákaze HIV. Tento náález vedl k pátrání po preparátech, které by blokovaly CCR5. Dosavadní výsledky s jedním ze zkoumaných preparátů, nazvaným SCH-C, jsou slibné. Ještě lepší se zdá být další antagonist CCR5, označený jako SCH-D. V závěrečné fázi výzkumu je také preparát T-20, působící jiným mechanismem: blokuje fúzi HIV s obalem buněk hostitele. Velké naděje jsou vkládány do preparátu BMS806, inhibujícího aktivitu proteinu gp120 obalu HIV. Je velmi účinný vůči HIV-1, včetně kmenů, které jsou rezistentní na inhibitory reverzní transkriptázy i virové proteázy. Očekává se, že do roku začnou studie také na lidech. Byl také zahájen výzkum preparátu, který by měl v buňce blokovat pozdější stadia replikace HIV. Preparát S-1360 je zaměřen vůči virovému enzymu integráze, která umožňuje HIV začleňovat svůj genetický materiál do genů buněk. In vitro byl jeho účinek vynikající. Již po týdnu podávání preparátu TMC-125 došlo k téměř stonásobnému poklesu virové nálože v krvi infikovaných osob. (*JAMA, Vol.287, 2002, č. 13, s.1635-7*).

Nemoc „šilných ovcí“

I když se zatím nepodařilo zjistit, jestli původce BSE ve Velké Británii nepronikl také do stád ovcí, laboratorně bylo prokázáno, že ovce se jím mohou nakazit dostanou-li krmivo obsahující nervové tkáně infikovaných krav. Vyvstal tak další závažný problém : může-li kontaminovanými krmivy docházet k přenosu BSE na stáda ovcí, do jaké míry jsou tím ohroženi lidé ? Výzkumníci z Královské univerzity v Londýně připravili a vyzkoušeli matematický model k předpovědi nejlepšího a nejhoršího dopadu BSE ovcí na lidi. Dospěli ke zjištění, že pokud BSE již pronikla mezi ovce a došlo již ve stádech k určitému rozšíření, je pak infekce ovcí v současnosti větším nebezpečím pro lidi, než BSE u krav. Tento rozdíl plyne hlavně z mnohem přísnějších preventivních opatření vůči BSE krav.

Výzkumníci očekávají, že následkem expozice pouze infekci krav by v letech 2001-2080 mohlo dojít k 50-50.000 úmrtím lidí na novou variantu Creutzfeldt-Jakobovy nemoci. Počet zemřelých by mohl podle nejhoršího dopadu BSE mezi ovce stoupnout na 110-150.000 pacientů s vCJD. Zdůraznili, že toto riziko může být sníženo až o 90 % tím, že bude omezena konzumace ovčích produktů. Zejména jde o vyloučení přísadků všech ovčích vnitřností do krmiv a o požadavek, aby lidé nejedli maso ovcí, které měly víc jak šest měsíců. (*JAMA, Vol. 287, 2002, č. 6, s. 706*).

Významným rozdílem mezi BSE a scrapie ovcí je fakt, že u BSE je maso a mléko infikovaného skotu pravděpodobně neinfekční, zatím co u skrejpí je infekční celá ovce, včetně všech sekretů a exkretů (*Veterinářství, č.5/2002, s. 261*). Jaká bude nakažlivost ovcí infikovaných prionem BSE ?

Význam sekvenování genomu malárie pro vývoj vakcín a antimalarik

Po šesti letech usilovné práce se podařilo objasnit složení genomu parazita *Plasmodium falciparum*, původce nejtěžší formy malárie. Každý rok onemocní malárií na světě asi půl miliardy lidí a na malárii umírá více než milion pacientů. V současnosti není žádná spolehlivá vakcína proti malárii, podávání dnešních antimalarik může vést k těžkým nežádoucím reakcím a navíc parazit je na ně stále rezistentnější. Není proto divu, že např. američtí výzkumníci se snaží připravit vakcínu pro armádu, která plní své úkoly v endemických malarických oblastech. Tvrdí, že při každé tamní akci vyřadí malárie více vojáků, než zbraně.

Před několika lety ověřovali němečtí odborníci nepublikované (tajné) výsledky sekvenování chromosomu 14 a našli zde dva geny, které kódují enzymy ovlivňující metabolické pochody parazita, ale chybějící u lidí i zvířat. K testům užívali fosmidomycin,

antibiotikum objevené v sedmdesátých letech, které však nemělo lepší antibakteriální účinnost, než již zavedená atb. Zjistili, že fosmidomycin a jemu příbuzné látky inhibují jeden z klíčových enzymů (DOXP reduktoisomerázu), což in vitro potlačuje růst multirezistentního kmene *P. falciparum* a stačí k vyléčení myšek infikovaných malárií hlodavců. Ale žádný preparát nezlepší situaci a škody působené malárií v nejvíce postižených a velmi chudých státech. Jedinou nadějí je vývoj účinné vakcíny. Díky pokrokům v poznávání genomu plasmodií lze se důvodně domnívat, že se takovou vakcínu podaří vyrobit. Plasmodia mají mimořádně komplexní životní cyklus, do něž patří různé etapy vývoje, dva hostitelé (komár a člověk), dvě odlišné cílové skupiny buněk hostitele (hepatocyt, erytrocyt) a řada triků, jak se vyhnout imunitní reakci, včetně schopnosti průběžně měnit malarické bílkoviny přicházející do styku s imunitním systémem.

Po rozluštění genomu *P. falciparum* budou moci výzkumníci po prvé zjistit, které geny jsou v jednotlivých vývojových fázích životního cyklu parazita exprimovány. Informace o proteinech uplatňujících se v jednotlivých fázích vývoje, mohou být rozhodující k výběru složek vakcíny, nebo pro směs vakcín, která by působila vůči několika fázím vývoje parazita. (JAMA, Vol. 287, 2002, č. 10, s. 1251-3).

Vývoji diagnostik malárie je všeobecně věnována menší pozornost, než vývoji antimalarik, nebo vakcín. Při tom kvalitní a levný diagnostický test je podstatou úspěchu všech terapeutických a preventivních opatření. Veškeré nové postupy budou využitelné jen když budou cíleny na osoby skutečně malárií nakažené. Dnes je již nabízena souprava, při níž stačí ponořit speciálně preparovaný proužek papíru do séra. S vysokou přesností lze tak detekovat přítomnost *Plasmodium falciparum* a non-*P. falciparum*. Vysokou cenu soupravy zatím hradí v malarických oblastech různí sponzoři. Reálně ale nutno očekávat, že dobročinnost sponzorů nebude trvalá, ani postačující pro všechny potřebné. Navíc v nezávislých studiích zjistili, že některé soupravy nejsou potřebně specifické ani citlivé. Je třeba důkladné kontroly výrobku. (Lancet, Vol. 359, 2002, č. 9314, s. 1781).

Bovinní tuberkulóza a pasterizace mléka

Jsou však i objevy, o které není co stát. Netýká se to objevu R. Kocha, který r.1882 prokázal původce tuberkulózy, ale mylně usoudil, že tuberkulóza krav lidí neohrožuje. Teprve po 15 letech byl jeho omyl napraven. Ačkoliv pasterizace mléka byla navrhována již před rokem 1900, dvě světové války značně oddálily potlačení boviní tbc. Zatím co pasterizace mléka je v řadě zemí povinná, v Anglii a Walesu pod tlakem zemědělců tato povinnost nebyla uzákoněna. Je zde asi 400 producentů nepasterizovaného mléka. V roce 1979 byla tbc zjištěna v 89 stádech u 600 krav. V roce 2000 tam měli již 1031 infikovaných stád s 9000 případy tbc u krav. Vzhledem k dlouhé inkubační době zatím nedošlo k výraznějšímu vzestupu skrofulózy u lidí. Situaci ještě zhoršila epizootie BSE, kdy nebyla vyšetřování tbc u krav věnována pozornost.

Fekálně kontaminovaným mlékem se však může šířit řada další patogenů jako *Campylobacter ssp*, *Escherichia coli*, *Salmonella ssp*, nebo také *Mycobacterium avium paratuberculosis*, nalézané při střevních nemocích skotu a u lidí při Crohnově nemoci. Důvody pro povinnou pasterizaci mléka jsou jasné. Následkem omezení vyšetřování krav a zákazu jejich přesunů pronikla tbc také mezi jezevce, vysokou zvěř, ale postihuje také kočky a psy na farmách. Stejně jako je skrofulóza lidí zánětem krčních mízních uzlin, vznikajícím konzumací infikovaného mléka, také u jezevců začíná tbc postižením submandibulárních mízních uzlin po alimentární nákaze, vzniklé požitím brouků a červů, kteří se infikovali požitáním kravinců. (Lancet, Vol. 395, 2002, č. 9307, s. 706-7)

Skutečný původce říční slepoty

Říční slepota – onchocerkóza je ve světě po trachomu druhou nejčastější infekcí, vedoucí k oslepnutí. Dlouho byla tato infekce přičítána parazitárnímu červu - helmintu *Onchocerca volvulus*, který se přenáší poštipáním muchničkami, běžně žijícími v tropech v okolí potoků a řek. Mezinárodní skupina badatelů z USA, Německa a Anglie prokázala, že hlavním vyvolavatelem slepoty není samotný červ, ale bakterie, které nosí. Po té, co je člověk nakažen muchničkou infikovanou *O. volvulus* dozrávají larvy v dospělé červy v podkožních uzlech, z nichž se uvolňují miliony maličkých potomků, nazývaných mikrofilárie. Ty migrují po těle a mohou proniknout do oka. Jejich zánik vyvolává silnou imunitní reakci a zánět ohrožující zrak. Výzkumníky napadlo, zda vždy přítomná bakterie *Wolbachie*, asi nutná pro reprodukci červa, není víc než pouhý vedlejší nález při říční slepotě. Důmyslnými testy zjistili, že tato bakterie má hlavní podíl na patologické změně rohovky. To znamená, že podání antibiotik, účinných na *Wolbachii*, např. doxycyklinu, může vést k přerušení replikace červa a ke zmírnění závažnosti říční slepoty u infikovaných osob. (*JAMA*, Vol.287,2002, č. 14, s. 1794).

Muslimské poutě a meningokokové infekce

Každoroční poutě muslimů do Saudské Arábie, tzv. Hajj, často provází epidemie meningokokových infekcí (MI), postihující vracející se poutníky a osoby s nimi se stýkající. Po pandemii MI seroskupiny A z roku 1987 rozhodly saudskoarabské úřady, že vízum udělí jen poutníkům očkovaným proti meningokokům seroskupiny A. V následujících letech se tento postup velmi osvědčil. Ale roku 2000 vyvolal mezi vracejícími se poutníky epidemii MI kmen dosud ojediněle se vyskytující seroskupiny W135 (typ 2a, subtyp P1·2,1·5). Bylo zjištěno, že kmen patří do komplexu elektroforetického typu 37 (ET-37), který se vyznačuje hyperendemickou aktivitou, hromadnými výskyty a malými epidemiemi v různých zemích. Jeho trvalá cirkulace byla nalezena hlavně, ne však výlučně, v muslimské komunitě. Od začátku poutě do Mekky v roce 2001 bylo hlášeno celkem 51 onemocnění, včetně 8 (16 %) úmrtí. Mezi postiženými bylo osm poutníků, 22 jejich kontaktů a 21 osob bez prokazatelné souvislosti s poutí. Po epidemii z r. 2000 doporučilo ministerstvo zdravotnictví Anglie poutníkům, aby místo obvyklé vakcíny proti meningokokům seroskupin A/C se dali očkovat kvadrivalentní vakcínou proti meningokokům seroskupin A, C, W135 a Y. Přesto během začátku poutě v roce 2001 bylo od 4.3.-16.5.2001 hlášeno 33 případů invazivních W135 MI. Devět pacientů zemřelo (27 %). Postiženo bylo 6 poutníků, 16 nemocných bylo v kontaktu s poutníky a u 11 nebyla zjištěna souvislost s nimi. Průměrná letalita těchto IM za roky 2000 a 2001 činila 20 %, což je signifikantně vyšší smrtnost než u kterékoli jiné, kultivačně ověřené MI, zjištěné v Anglii a Walesu za léta 1995-2000. Mezi nemocnými poutníky nebyla žádná osoba očkovaná doporučenou kvadrivalentní vakcínou. Zdá se, že očkování vedlo i ke snížení počtu nosičů meningokoků. Epidemie W135 MI se vyznačují vysokou letalitou, která asi souvisí s virulencí těchto kmenů, nebo se zvláštnostmi muslimské komunity. Proto se doporučuje věnovat zvýšenou pozornost časnému rozpoznání MI mezi muslimy a při prvním podezření podat intravenózně ještě před hospitalizací benzylpenicilin. Epidemický kmen stále ještě cirkuluje a může být rozvlečen do jiných skupin populace. (*Lancet*, Vol. 359, 2002, č. 9306, s. 582-3).