



Český model
amerického kongresu

Výzkum flavivirů

Zpráva Výzkumné služby Kongresu

Zdeněk Vöfl



UNIVERZITA
KARLOVA





Úvod

Rychle se šířící onemocnění byla odnepaměti postrachem lidstva a mezi největší úspěchy lidstva patří schopnost s těmito epidemiemi efektivně a koordinovaně bojovat. V kombinaci s lékařským a vědeckým pokrokem byla politická moc schopna zachránit miliony životů. Dodnes však zůstává mnoho rozšířených nemocí, které nejsme schopni efektivně léčit, mezi nimi i nemoci způsobené flaviviry.

Rod flavivirů (*lat. Flaviviridae*) je v současné době jedním z nejrozšířenějších a nejrychleji se šířících virových onemocnění na světě. Ročně nemocemi spojenými s těmito viry onemocní statisíce lidí a některé z jeho druhů dosud neumíme efektivně léčit nebo proti nim očkovat. Do tohoto rodu patří například viry klíšťové encefalitidy (TBE), japonské encefalitidy, horečky dengue, žluté zimnice nebo viru Zika, který se v posledních letech rychle rozšířil do mnoha oblastí světa, včetně Spojených států amerických. Tyto viry se šíří především v tropických a subtropických oblastech, jelikož je pro ně typický přenos pomocí antropodů jako jsou klíšťata a především komáři.

Přesto je jejich výskyt i na území Spojených států značný a v posledních letech zesílil právě kvůli hrozbě viru Zika. Z toho důvodu považujeme za klíčové, aby se jejich výzkumem a strategií zabránění jejich šíření zabíral i Kongres spojených států.

1. Vlastnosti a druhy

Flaviviry provázejí lidstvo od nepaměti. Historicky mezi nejvýraznější a nejnebezpečnější onemocnění patřila žlutá zimnice, která celému rodu dala jméno, neboť latinský pojem „flavus“ znamená žlutý. Žlutá zimnice získala svůj název kvůli žlutému zbarvení kůže u lidí v pokročilejším stádiu nemocných.

Flaviviry jsou rodem RNA¹ virů malé velikosti (40–50 nm). RNA flavivirů je lineární a je obaleno sférickým lipidovým obalem. Řadí se mezi takzvané +ssRNA (single-stranded, jednovláknová ribonukleová kyselina), což vede k tomu, že mohou rovnou syntetizovat proteiny. U virů je totiž spíše než nukleová kyselina, důležitá tzv. replikační strategie, tedy schopnost se rozmnožovat, která je u flavivirů velmi agresivní. Například virus Zika po vstupu do buňky využije proteosyntetický aparát² dané buňky k syntéze obřího proteinu. Ten potom díky enzymu, který virus obsahuje, rozstříhá na jednotlivé části, které se obalí obalem.

¹ RNA, tedy ribonukleová kyselina, je složitá molekula nesoucí genetickou informaci. Je o něco jednodušší než známější deoxyribonukleová kyselina (tedy DNA). Viry se dají rozdělit mezi jednodušší RNA viry (například zmiňované flaviviry) a DNA viry (například HIV).

² Proteosyntetický aparát je část buňky, která tvoří bílkoviny (*proteiny*).



Již nyní známe více než sto různých druhů a mutací tohoto rodu, proto se nejdříve dělí podle přenašečů a hlavních hostitelů. Z toho nám vyplynou dvě hlavní skupiny: druhy a mutace přenášené klíšťaty a přenášené komáry.

Nemoci s klíšťovými antropody ještě dělíme podle zvířat, která jsou jejich hlavními hostiteli:

- a) Savci: do této skupiny patří v Eurasii hojně rozšířená středoevropská, východoevropská a sibiřská klíšťová encefalitida, omská hemoragická horečka
- b) mořští ptáci (méně rozšířené choroby, například KAMA virus)

Podstatně větší skupinou jsou ale druhy přenášené komáry. Drtivá většina druhů virů (mezi nimi například japonská encefalitida, dále jako JEV) v této skupině potřebuje menšího mezipostitele, jako menší savce nebo ptáky, člověk je v tomto případě pouze konečným hostitelem viru, a již nemůže šířit přes přenašeče virus dál.

To ovšem neplatí v případě těch nejnebezpečnějších a nejrychleji se šířících druhů: viru Zika, žluté zimnice a horečky dengue.

2. Specifikace některých druhů

2.1. Klíšťová a St. Louiská encefalitida

Klíšťová encefalitida (*Tick-borne encephalitis*, tedy TBE) je onemocnění, které je rozšířeno převážně v Evropě a Rusku. Ve Spojených státech amerických se až na výjimky neobjevuje. Je způsobeno přisátím klíštěte, v první fázi se projevuje jako chřipka, pak přichází klíšťová meningoencefalitida.

Ve Spojených státech se ovšem vyskytuje variace tzv. encefalididy St. Louis (Saint Louis encephalitis, tedy SLE), která je velmi podobná japonské encefalidě (občas bývá dokonce s japonskou brána jako téže nemoc). Ročně se jí ve Spojených státech nakazí v průměru 128 lidí, přičemž nejvíce se vyskytuje ve státech Texas, Illinois, Indiana a Mississippi. Inkubační doba je 5–12 dní a její projevy jsou z počátku mírné, zvýšená teplota a dezorientace, postupně se zvyšuje teplota až do vysokých horeček, ztuhlosti nebo dokonce křečí. Úmrtnost se pohybuje v rozmezí 3–30 %, přičemž nejvíce jsou ohroženi staří lidé.

SLE se poprvé objevila právě v jihoamerickém St. Louis v roce 1933, kdy byla pravděpodobně importována z jihovýchodní Asie nebo Japonska. Tam se v předchozích desetiletích objevovaly velice agresivní formy JEV. Nejhorší vlna se objevila v roce 1873 s úmrtností mezi 80 až 90 % nakažených. V Austrálii měla v letech 1917–18 úmrtnost kolem 70 %. SLE tak vražedná nebyla a na rozdíl od JEV nenapadala v takové míře děti, ale spíše lidi nad 35 let. Vyžádala si 127 obětí, nakažených však bylo více jak tisíc lidí.



Na SLE ani na JEV doposud neexistuje očkování ani jiná efektivní léčba. Léčí se zatím pouze léčbou podpůrnou.

2.2. Žlutá zimnice a dengue

Žlutá zimnice (*Yellowfever*) je velmi vážné onemocnění s vysokou úmrtností, přenášené komáry, rozšířené převážně v tropických oblastech od Asie po Jižní Ameriku. Nejvíce nemocných (přes 90 %) bylo podle WHO v roce 2013v Africe. Způsobila 127 000onemocnění, z nichž 45 000 skončilo smrtí. Dělíme ji na městskou (šířenou komárem *Aedesaegypti*) a pralesní formu (*Aedesafricanus*). Zatímco formu městskou se podařilo v posledních letech výrazně omezit díky intenzivnímu očkování a hubení komárů, formu pralesní se nedaří efektivně likvidovat, jelikož jejím hlavním zdrojem je prales a tamní ekosystém. Virus se dostává do jater, kostní dřeně a ledvin. V první fázi se objeví horečka, třesavka, bolesti v bedrech a celkové zarudnutí. Druhá fáze je o ještě o poznání dramatičtější: nemocný ztratí barvu, zežloutne (což je způsobeno poškozením jater, tzv. *ikterus*), krvácí ze sliznic, zvrací černou natrávenou krev (proto je název nemoci ve španělština *vómitonegro*).

Virus žluté zimnice, pocházející z Afriky, rozšířili první evropští kolonisté, kteří na ni houfně umírali. Na americký kontinent se pravděpodobně dostala již v době Kolumbově s otroky z Afriky, ale poprvé naplno propukla v roce 1647 na Barbadosu. Odtud už se šířila velmi rychle na Yucatán, do Brazílie ale také do tehdejších francouzských kolonií v údolí Mississippi. Už v roce 1668 se však dostala i do New Yorku a dalších měst britských kolonií. Po celá staletí se objevovala převážně na jižním pobřeží, největší epidemie byly zaznamenány v New Orleans v letech 1833 a 1853. Až v roce 1937 byla vyvinuta účinná vakcína Maxem Theilerem.

Se zvyšující se hygienou a dostupným očkováním se nemoc podařilo téměř vymýtit ze Spojených států i Střední Ameriky, severu Afriky i mnoha států Asie. Přesto je převážně v pralesních oblastech její výskyt velmi častý, a proto je očkování při cestě do těchto oblastí povinné. Přes úspěch očkování pořád neexistuje účinný lék čili po nakažení nemocí a propuknutí druhé fáze je pravděpodobnost úmrtí 50 %.

Mezi výrazná onemocnění patří také horečka dengue, která se projevuje podobně jako ostatní flavivirová onemocnění horečkou a typickými žlutočervenými skvrnami na kůži. Stejně jako na ostatní zatím neznáme lék. Rozšířená je téměř v celé latinské Americe, tropické Africe, Indii a Indonésii.

2.3. Zika

Virus Zika se stal velkou hrozbou teprve v nedávné době. Ačkoliv byl objeven již v roce 1947, první přenos na člověka byl zdokumentován až v roce 2007 a to v Mikronésii. V roce 2015 však nemoc vypukla v Brazílii, odkud se rychle rozšířila do obou Amerik a Afriky. Už v lednu



2016 byla rozšířena ve více než 20 regionech světa a výrazně zasáhla do letních olympijských her v Brazílii 2016.

Virus Zika se rozšířil také do USA, první případ na americké půdě se objevil v Portoriku, ale na pevninu se dostal v lednu 2016 v Texasu.

Virus je šířen stejně jako žlutá zimnice komáry *Aedes aegyptia* a *Aedes africanus*. Tito komáři jsou nejaktivnější ve dne, a navíc bodnutím infikovaného člověka se komár opět stane přenašečem, což vede k extrémně rychlému šíření nemoci. Inkubační doba je neznámá, projevy jsou horečka, rudnutí očí, bolest hlavy a červené pupínky. Projevy většinou trvají méně než týden. Nemoc se však šíří velice rychle díky schopnosti přenosu z člověka na člověka, ať už přes komára, krví, pohlavním stykem nebo z matky na dítě (podobně jako virus HIV). Navíc díky schopnosti imunitního systému virus rychle odbourávat (šance onemocnění po infikování je 20 %) a tak velká část infikovaných ani o riziku infekce dalších osob neví.

Doposud jsou úmrtí spíše výjimkou (pokud nepočítáme plody, případně úmrtí krátce po porodu), ale onemocnění má velice vážné následky. Jestliže onemocní těhotná žena nebo dítě těsně po porodu dochází velice často k tzv. mikrocefalii, tedy poruchy vývoje mozku, což obvykle vede k mentálním poruchám a poruchám smyslového vnímání.

Proti nemoci zatím neexistuje očkování ani účinný lék, avšak imunitní systém si s ní umí poměrně účinně poradit sám, pacientům je doporučován odpočinek, tekutiny, případně léky tlumící bolesti hlavy. Zásadním problémem je však léčba plodů. Doposud nevíme, jak ani kdy se vir přenáší z matky na dítě, a hlavně jak virus mikrocefalii způsobí. Výzkum viru Zika je zatím v začátcích. Jedinou prevencí tedy zůstávají repelenty odpuzující hmyz a těhotným ženám bývá doporučováno, aby se oblastem s výskytem viru Zika vyhnuly.

3. Současný boj proti flavivirům v USA

Výzkumem flavivirů se dlouhodobě v USA zabývá federální instituce Centrum pro výzkum a prevenci nemocí (*Centers for Disease Control and Prevention*, dále jen CDC) a vládní Institut alergií a infekčních chorob (*Institute of Allergy and Infectious Diseases at the National Institutes of Health (NIH)*, dále jen NIAID). Jen na výzkum dengue existuje přes 60 projektů, zabývá se vývojem vakcín proti japonské encefalitidě (v poslední době se jim podařilo dosáhnout imunity po dobu jednoho roku), nebo se jim podařilo vyvinout očkování proti žluté zimnici i pro lidi nakažené virem HIV.

Flaviviry byly po dlouhou dobu zcela mimo zájem Kongresu, až do propuknutí epidemie viru Zika, kdy se Výbor pro energii a hospodářství začal problematikou výzkumu a prevence flavivirů více zajímat. Na počátku března 2016 byli na jednání Výboru pozváni představitelé CDC a NIAID, kteří referovali o připravenosti Spojených států na budoucí šíření nemoci.



Nakonec jednání Výboru vyústilo v zákon,³ který zařazuje virus Zika mezi tropické nemoci a urychlil tak jeho další výzkum.

V rozpočtu pro rok 2017 bylo vyhrazeno na boj proti viru Zika přes 1,9 miliardy amerických dolarů (z toho 1,5 miliardy pro Ministerstvo zdravotnictví⁴), přičemž velká část z tohoto rozpočtu jde na zlepšování krizových strategií, výzkum očkování a diagnózy, vzdělávání lékařů, těhotných žen, na pomoc nízkopříjmovým těhotným ženám a boj s komáry v postižených oblastech. Část peněz putuje i do zahraničí, aby tam podpořila boj proti šíření nákazy.

4. Závěr

Flaviviry doprovázejí člověka po staletí a stále drtivou většinu z nich neumíme léčit a na velkou část z nich nemáme ani očkování. Ohrožují každý rok statisíce lidí, avšak finanční podpora jejich výzkumu tento významně zrychluje.

V posledních dvou letech se pozornost obrací pouze k viru Zika, ale velkou hrozbou jsou také různé druhy encefalitidy, mezi jejímiž důsledky i po úspěšné léčbě mohou být i trvalé následky, nemoci jako žlutá zimnice a dengue, jejíž úmrtnost sahá k obrovským číslům a jejíž rychlost šíření je obrovská, ale i desítky dalších nebezpečných druhů a mutací tohoto viru, o kterých toho víme zoufale málo.

Od prvního úspěchu v podobě objevení očkování proti žluté zimnici v roce 1937 jsme dosáhli již mnohých pokroků. Díky podpoře vlády Spojených států amerických zaznamenáme v posledních deseti letech značné pokroky, třeba první úspěchy v očkování protijaponské encefalitidě, které bylo ještě před nedávnem nemožné. Na výzkumu dengue se intenzivně pracuje.

Hlavním tématem ale zůstává Zika. Stále nevíme, jakým způsobem se přenáší na dítě a proč způsobuje zastavení vývoje plodu. Stále je zde příliš mnoho neznámých a bude stát ještě mnoho úsilí vyhrát tuto bitvu, před kterou jako lidstvo stojíme.

Na tuto problematiku neexistuje snadné řešení. První oblast, kterou se bude muset Kongres zabývat, je otázka financování. Kolik bude ochoten vložit do výzkumu, jehož výsledky se projeví pravděpodobně až po skončení jeho volebního období? A do kterých oblastí bude ochoten peníze vložit? Objevují se v posledních letech tendence, související s panikou kolem šíření viru Zika, soustředit se především na výzkum právě tohoto viru, je to ale správně, když je úmrtnost u ostatních chorob podstatně vyšší?

³ S. 2512, the Adding Zika Virus to the FDA Priority Review Voucher Program Act.

⁴ United States Department of Health and Human Services (HHS).



S virem Zika se objevuje i morální dilema a tím jsou potraty plodů, které se s vysokou pravděpodobností narodí postižené.

Poslední dilema, kterým se kongres bude muset zabývat, je otázka lokalizace finančních prostředků. Je možné, že v nacionalistických náladách vyvolávaných současnou administrativou se budou objevovat návrhy, které budou chtít omezit pomoc Spojených států rovníkovým zemím, jež jsou nemocemi nejvíce zasaženi. Podle odborníků to není šťastné řešení, ovšem tato rozhodnutí, již musí vyřešit Kongres spojených států.

5. Zdroje

#SUBOVERSIGHT EXAMINES U.S. PREPAREDNESS FOR ZIKA VIRUS | ENERGY AND COMMERCE COMMITTEE. ENERGY AND COMMERCE COMMITTEE | [online]. Dostupné z: <https://energycommerce.house.gov/news-center/press-releases/suboversight-examines-us-preparedness-zika-virus>

CURRENT ZIKA TRANSMISSION. EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL [online]. Dostupné z: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/zika-outbreak/Pages/Zika-countries-with-transmission.aspx

ENCEPHALITIS IN ST. LOUIS. National Center for Biotechnology Information [online]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1558319/?page=1>

LOCAL TRANSMISSION OF ZIKA VIRUS IS REPORTED IN TEXAS. THE NEW YORK TIMES [ONLINE]. Dostupné z: https://www.nytimes.com/2016/11/28/health/zika-case-texas.html?_r=0

ST LOUIS ENCEPHALITIS | CDC. Centers for Disease Control and Prevention [online]. Dostupné z: <https://www.cdc.gov/sle/>

STATEMENT FOR EDUCATION & THE WORKFORCE COMETTEE BY SECRETARY U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND SOCIAL SERVICES[online]. Dostupné z: http://edworkforce.house.gov/uploadedfiles/testimony_burwell_3.15.16.pdf

THE STORY OF THE EPIDEMIC OF ENCEPHALITIS IN ST. LOUIS. National Center for Biotechnology Information [online]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1558406/?page=6>

WHO | Yellowfever. 301 Moved Permanently [online]. Dostupné z: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs100/en/>