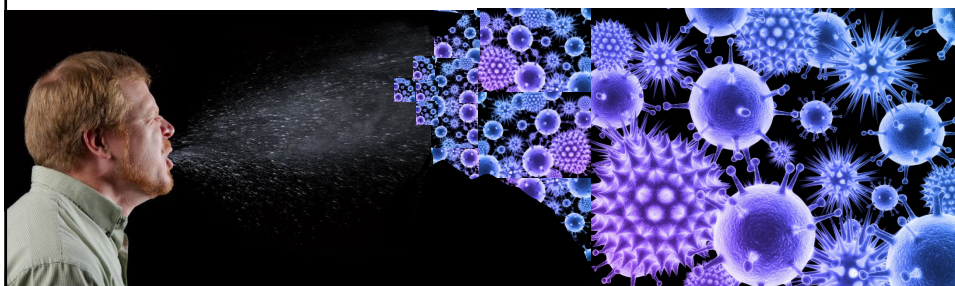


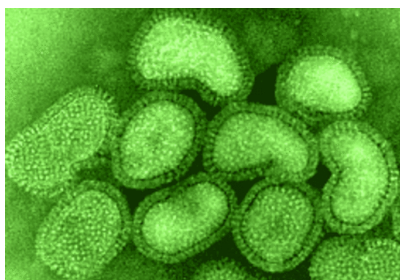
Respirační viry



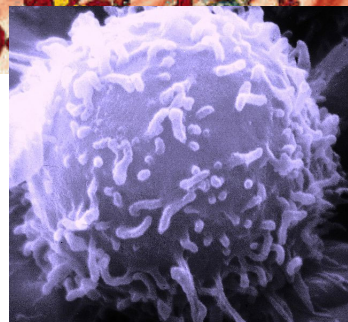
Petr Hubáček

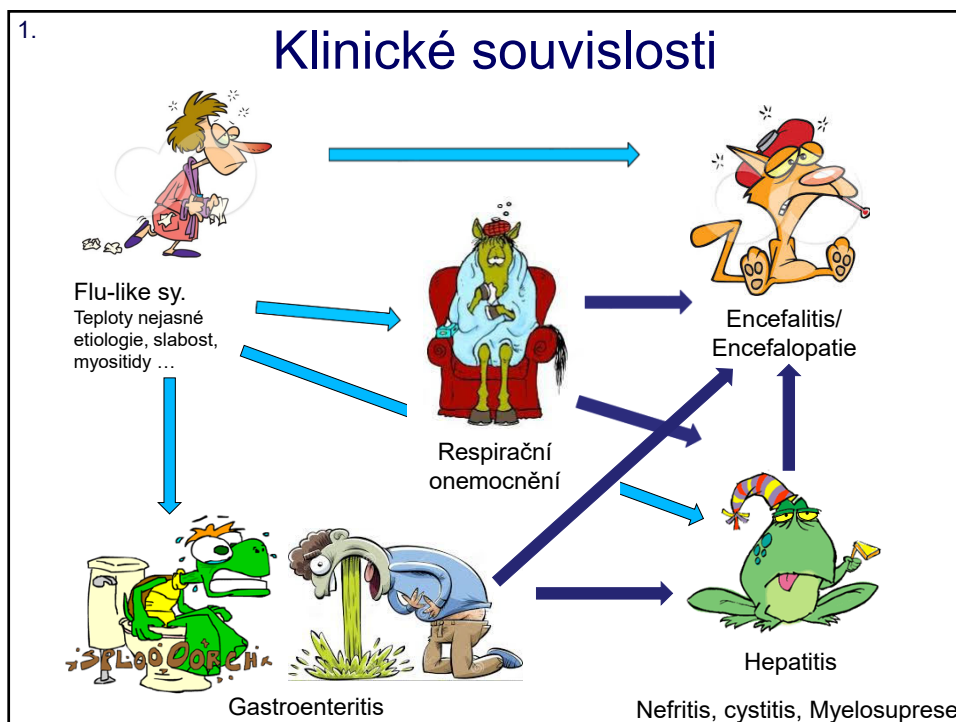
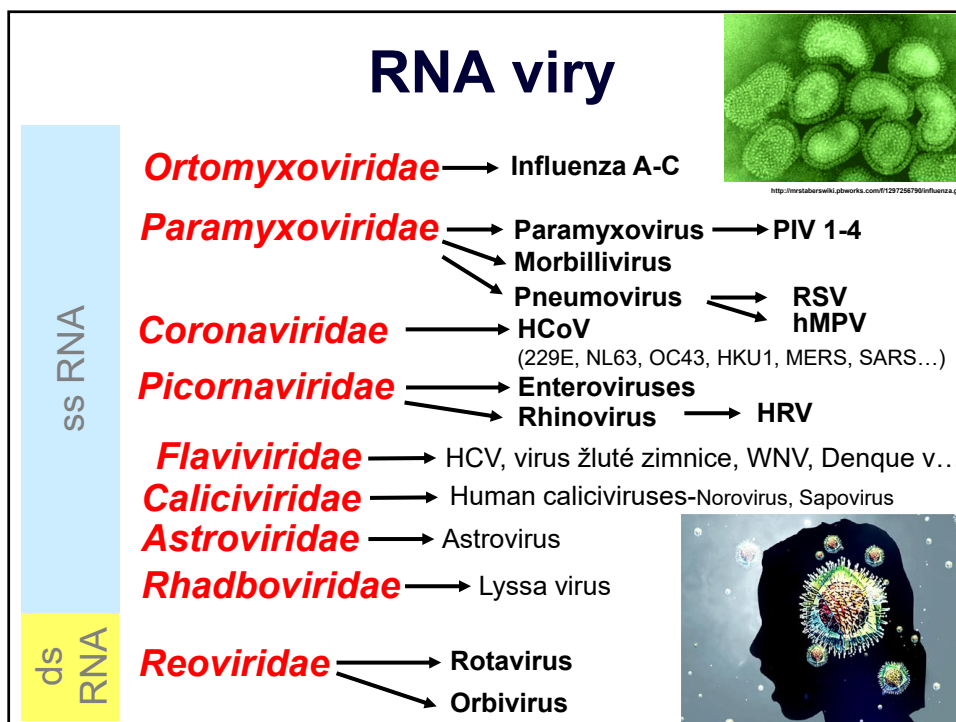


Život je boj



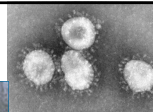
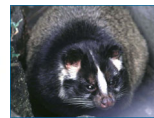
Prasečí chřipka



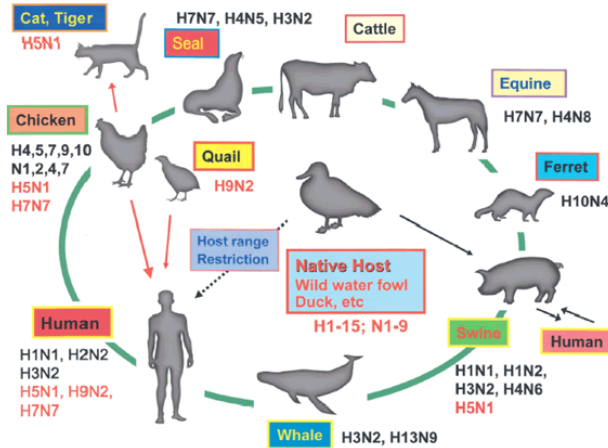


Respirační viry

- Často zoonotické:
 - SARS - CoV
 - MERS - CoV
 - ...



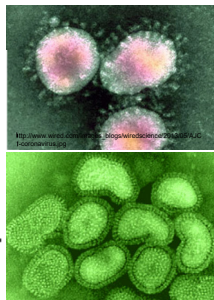
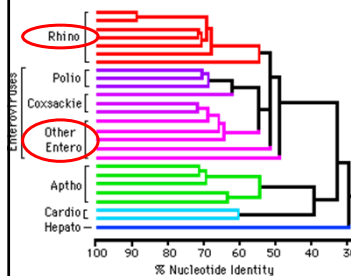
Vede k vysoké frekvenci rekombinací a nové ohrožující infekce

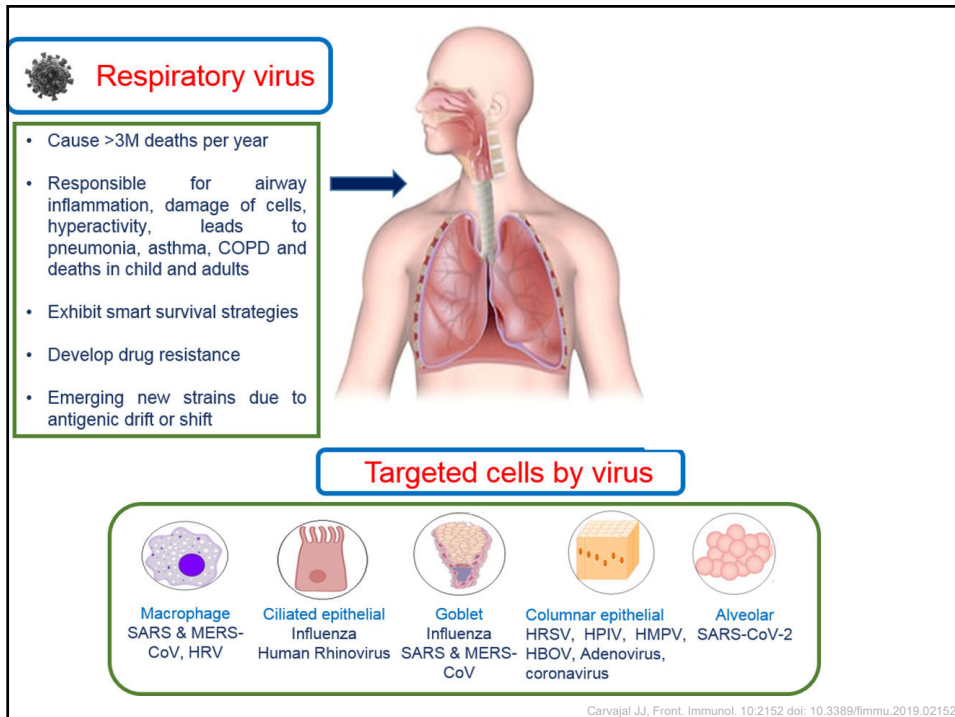
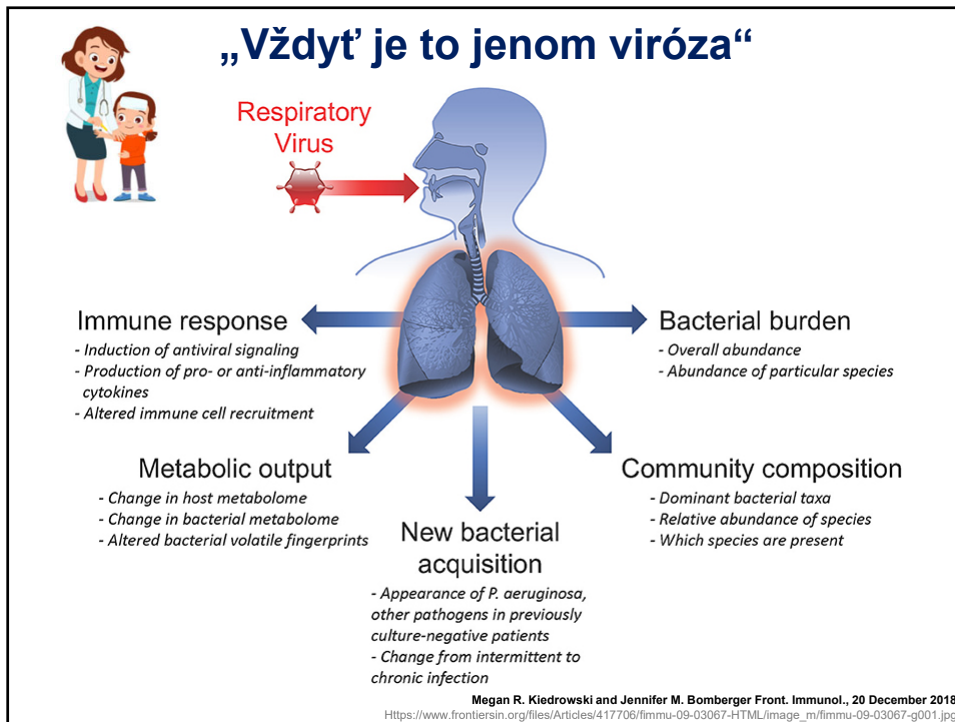


Historie virových respiračních infekcí



- Influenza virus 1933
- Coxsackie virus 1948
- Echovirus 1951
- Adenovirus 1953
- HRV 1953
- HRSV 1956
- HPIV 1956
- HCoV-229E 1966
- HCoV-OC43 1967
- HMPV 2001
- SARS-CoV 2003
- HCoV-NL63 2004
- HCoV-HKU1 2005
- HBoV 2005
- HRV-C 2006
- WUPyV 2007
- KIPyV 2007
- MCV 2008
- HPyV6 2010
- HPyV7 2010
- HPyV8-TSV 2010
- HPyV9 2011
- HPyV10 2012
- HCoV MERS 2012





Jak tedy na diagnostiku



Na co se zaměřit při diagnóze? **Klinické symptomy**

Adapted ECDC Definitions of Respiratory Tract Infectious Disease (RTID)

Clinical criteria

- New onset of symptoms
AND
at least one of the following four respiratory symptoms:
 - Cough
 - Sore throat
 - Shortness of breath
 - Coryza
- AND
- A clinician's judgement that the illness is due to an infection

Epidemiological Criteria

- An epidemiological link with human to human transmission

Laboratory Criteria

- Detection of CARV in a clinical specimen by at least *one* of the following:
 - Virus isolation by cell culture (VIC)
 - Direct virus antigen testing (DAT)
 - Nucleic acid amplification testing (NAT)

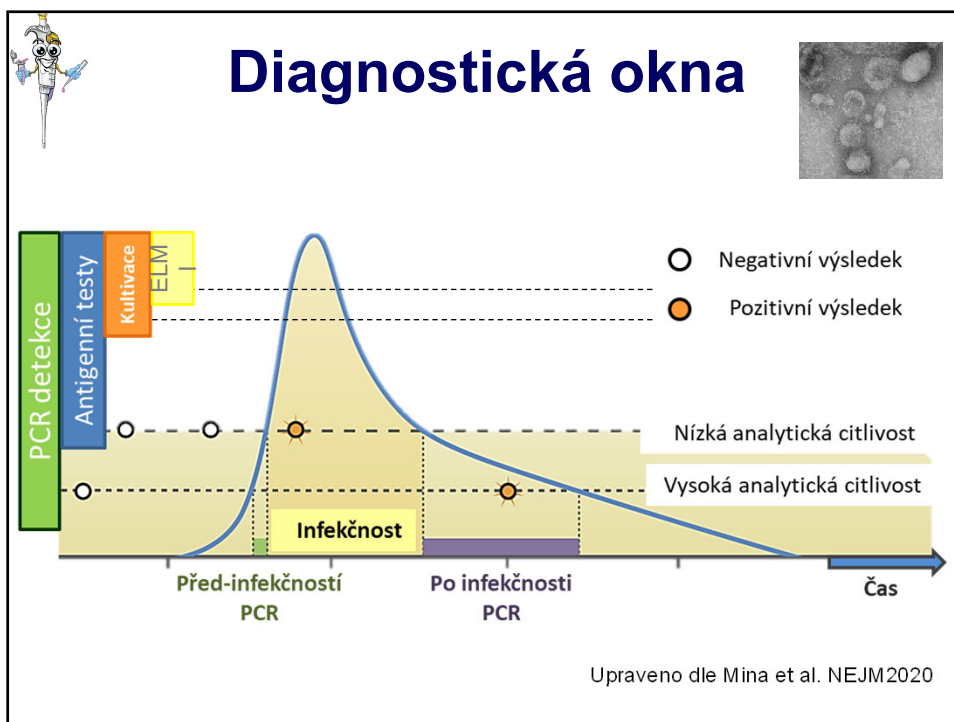
Case Classification

- **Possible case**
 - Any person meeting the clinical criteria of RTID
- **Probable case**
 - Any person meeting the clinical criteria of RTID *and* with an epidemiological link
- **Confirmed case**
 - Any person meeting the clinical of RTID *and* the laboratory criteria



Adapted from ECDC definitions for influenza
http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EISN/surveillance/Pages/influenza_case_definitions.aspx

4th European Conference on Infections in Leukemia

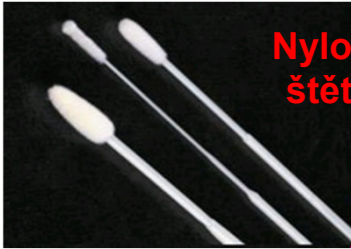
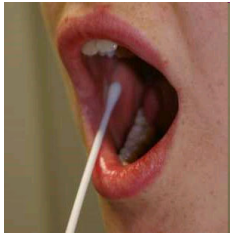


Délka vylučování respiračních virů

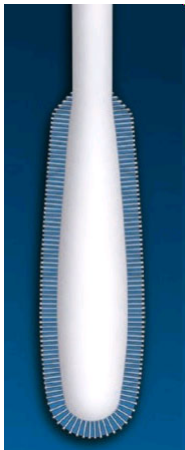
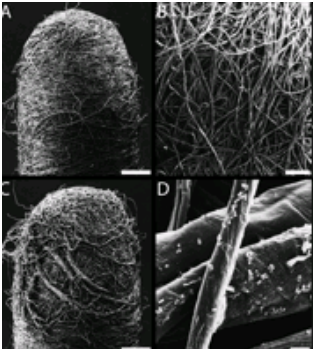
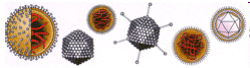
Virus	Délka vylučování v běžné populaci (případně děti/dospělý)	Délka vylučování u imunosuprimovaných pacientů
Influenza virus A	≤14 dní/ ≤5,5 dní	29,5 dne až 5 měsíců (!)
Influenza virus B	6-7 dní	7,5 dne (2,5-80,5)
Parainfluenza virus	PIV-1 a 2: 3-6 dní PIV-3: 8 dní (3-10 dní)	6-42 dní
RSV	± 4 dny (1-12)/	Medián 2-4 týdny 80 dní (35-334 dní)
hMPV	± 5 dní	7-24 dní
HRV/HEV	± 14 dní (HRV-C 7 dní) Dospělý déle než děti	Většina ≤4 týdnů 5 týdnů (1-49 týdnů)
Coronaviry (HKU-1, 229E, OC43, NL63, SARS-CoV-2)	3-18 dní, pár týdnů až 2 měsíce	4 týdny (1-22 týdnů), u SARS-CoV-2 až 3 měsíce

Talaat et al. JID 2013;209:1669-1678; Takeyama et al. Jmed Virol 2016, 88(6):938-946; Milano et al. Blood 2010, 115(10):2088-94; Lehnert et al. PLOS One 2016, Feb. 2016; de Lima et al. Transpl Infect Dis 2014, 16(1):165-9; Gooskens et al. JID 2009, 199, 1435-1441; Pinsky et al. Emerg Infect Diseases 2010, 16(7):1165-1167; Chen et al. J Clin Virol 2015, 64:74-82; Dennis et al. CID 2016, 62(4): 431-437; van der Hoek et al. FEMS Microbiol rev 30 (2006):760-773; Tasian et al. Pediatr Blood Cancer 2008, 50(5) 983-987; Choi et al. Blood 2011, 117(19):5050-5056; Fields. Virology 9th ed. 2007

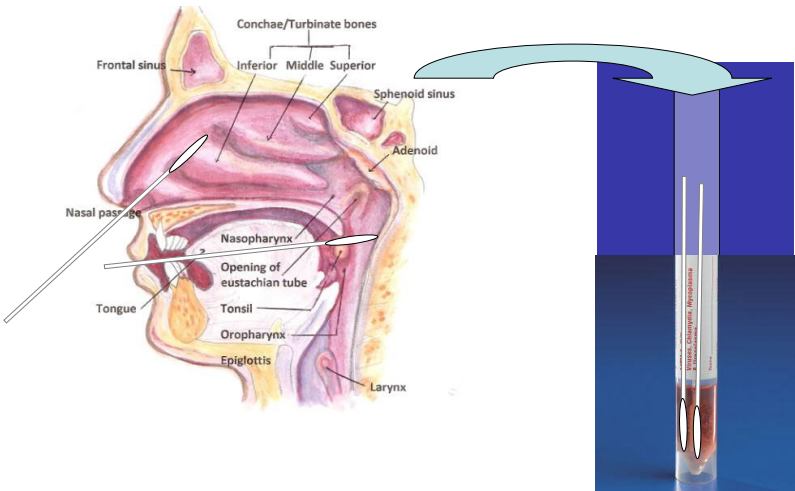
Typ štětiček



Nylonové štětičky



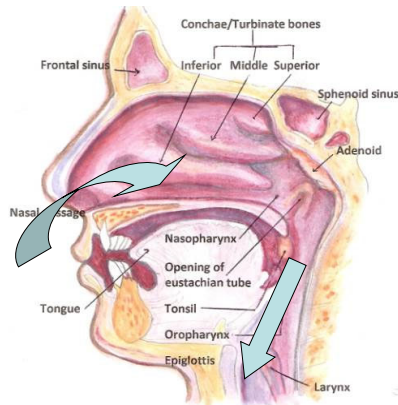
Správný odběr biologického materiálu



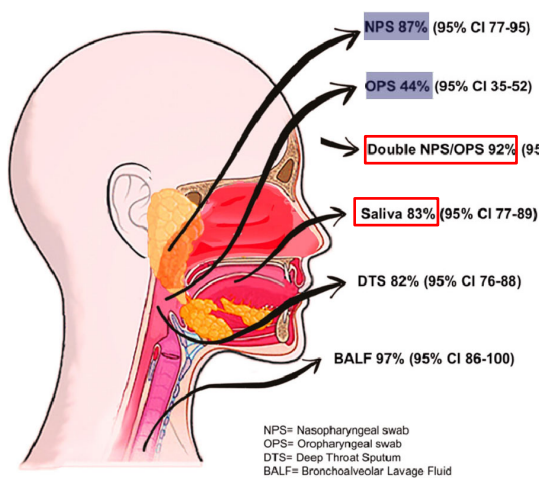
Správný odběr biologického materiálu

První proliferace na sliznici
HDC – v místě první vstupu infekce.

Virus	Přenos z HDC do DDC	Mortalita
RSV	20-68%	17-70%
PIV	13-37%	10-30%
HRhV	<10%	<10%



Jak je to s citlivostí detekce podle materiálu?



– prošli 1598 studií, vybrali 33 (26

kvantitativní)

- 1. publikované/přijaté
- 2. pacienti s dg nebo screen pro COVID-19
- 3. RT-PCR
- 4. studie zaměřené na použití slin, sputa, orálních tekutin/sekrecí, faryngeálních sekrecí pro srovnání diagnostických metod
- 5. alespoň 2 vzorky
- 6. provedené na potvrzených COVID-19 pacientech s párovými vzorky

– detekce Ag -74% (Diao et al. 2020)

- množství $\pm 10^2$ – 10^5 /ml vs. $\pm 10^{11}$ /ml v NPS

(D.L. Jones et al. Scie Total Environment

Khiabani et al. Are saliva and deep throat sputum as reliable as common respiratory specimens for SARS-CoV-2 detection? A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Infection Control*, DOI: 10.1016/j.ajic.2021.03.008

- virus je infekční

(Sun et al. Emerg Microbes Infect

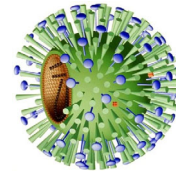
Diagnóza

- Izolace viru
 - Pomocí tkáňových kultur, nebo na kuřecích embryích
- Rapid testy (především detekce antigenu)
- **PCR**
- Předběžná dg. - klinický obraz + epidemie
- Sérologická detekce

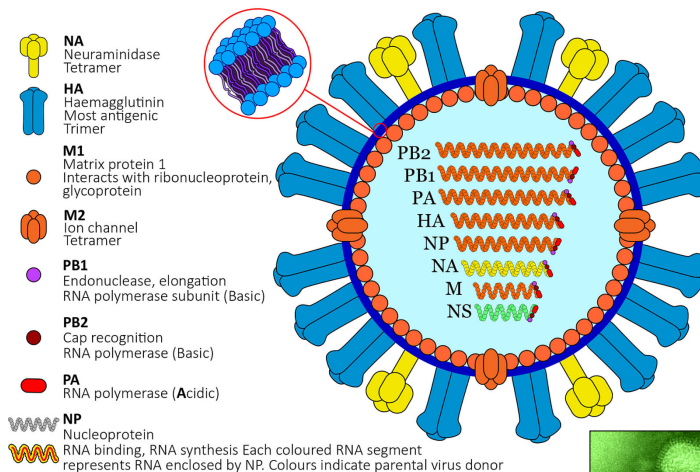


Co je chřipka?

- Akutní respirační onemocnění způsobené infekcí influenza virem (Orthomyxoviry)
- Vysoce infekční a rychle se šířící virus z osoby na osobu
- Některé kmeny způsobují těžší onemocnění než jiné.
- 412 př. n.l. – první zmiňováno Hippocratem
- 1580 – popsána první pandemie
- 1580-1900 - 28 pandemií
- Jméno **Influenza** pochází z Italštiny „influentia“ tedy ovlivnění. Tohle jméno Italové používali od 16. století, protože věřili, že je zdraví ovlivněno hvězdami.
- Virus byl prvně izolován v roce 1933.

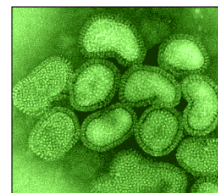


ORTHOMYXOVIRY

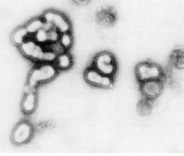


typ A, B, C : NP, M1 protein
 sub-typy: HA nebo NA protein

https://figshare.com/articles/Influenza_virus/6817112

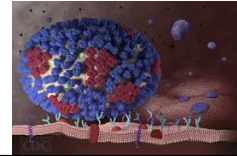


<http://www.uct.ac.za/depts/mmi/stannard/fluivirus.html>



Typy influenza virů

	TYP A	TYP B	TYP C
Závažnost nemoci	++++	++	+
Zvířecí reservoir	ano	ne	ne
Lidské pandemie	ano	ne	ne
Lidské epidemie	ano	ano	ne (sporadické)
Antigenní změny	shift, drift	drift	drift
Segmentovaný genom	ano	ano	ano
Amantadine, rimantidine	citlivý	necitlivý	necitlivý
zanamivir	citlivý	citlivý	
Povrchové glykoproteiny	2	2	(1)

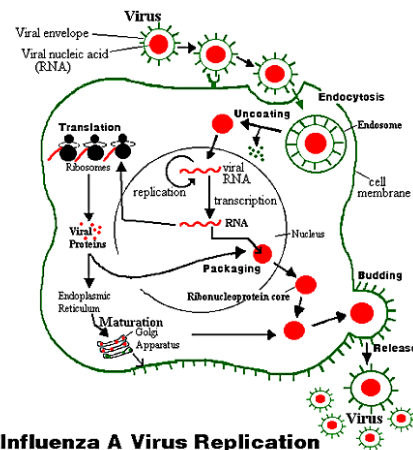


Antigenní změny viru chřipky

- **Antigenní Drift** - sezónní
 - Malé změny, stejný subtyp
 - Způsobené bodovou mutací v genech
 - Mohou způsobit epidemie

Příklad antigenního drift

- V roce 2003-2004, A/Fujian/411/2002-like (H3N2) virus by dominantní
- A/California/7/2004 (H3N2) začal cirkulovat a stal se dominantním virem roku 2005



Influenza A Virus Replication

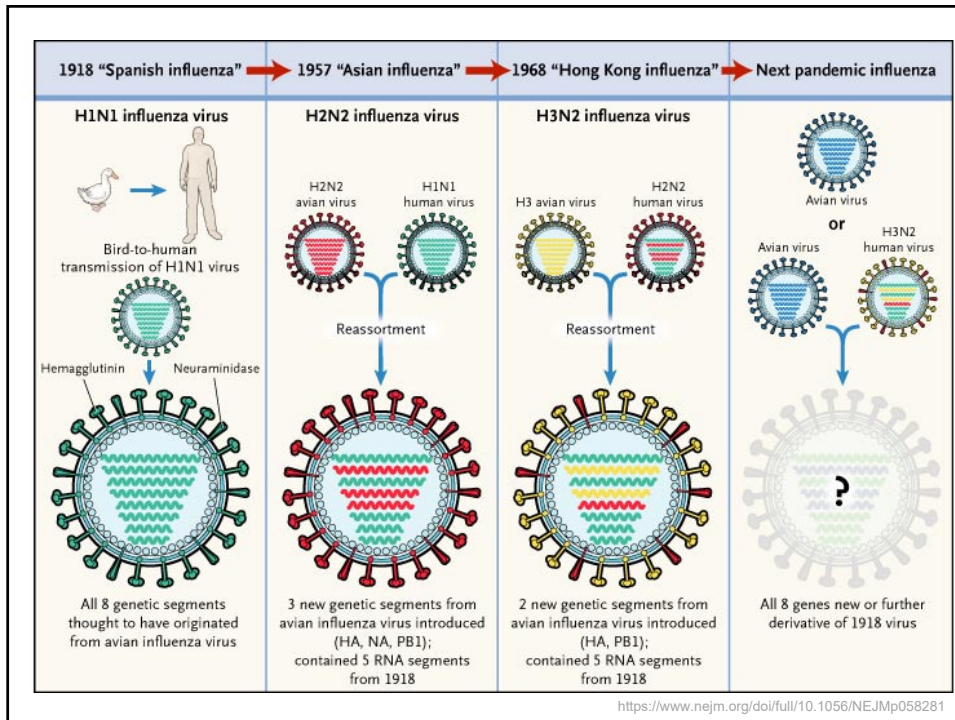
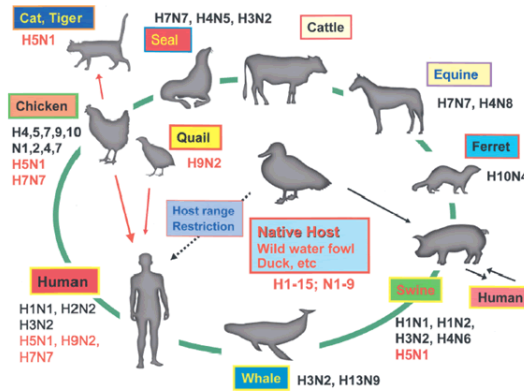
Antigenní změny viru chřipky

- **Antigenní Shift**

- Velká/Hlavní změna, nový subtyp
- Způsobená výměnou genových segmentů
- Mohou způsobit pandemie

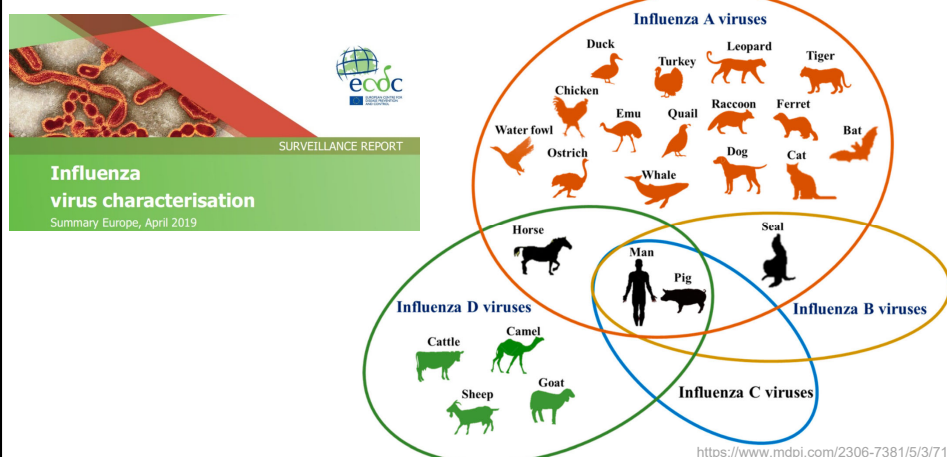
- Příklad antigenního shiftu

- H2N2 virus cirkulovala v letech 1957-1967
- H3N2 virus se objevil v roce 1968 a zcela nahradil virus H2N2



Kolik je typů HA a NA?

- 13 typů HA
- 9 typů NA - všechny cirkulují v ptácích
- Vepři – mohou být infikováni jak lidskými, tak ptačími typy



Nálož chřipky a její dopad

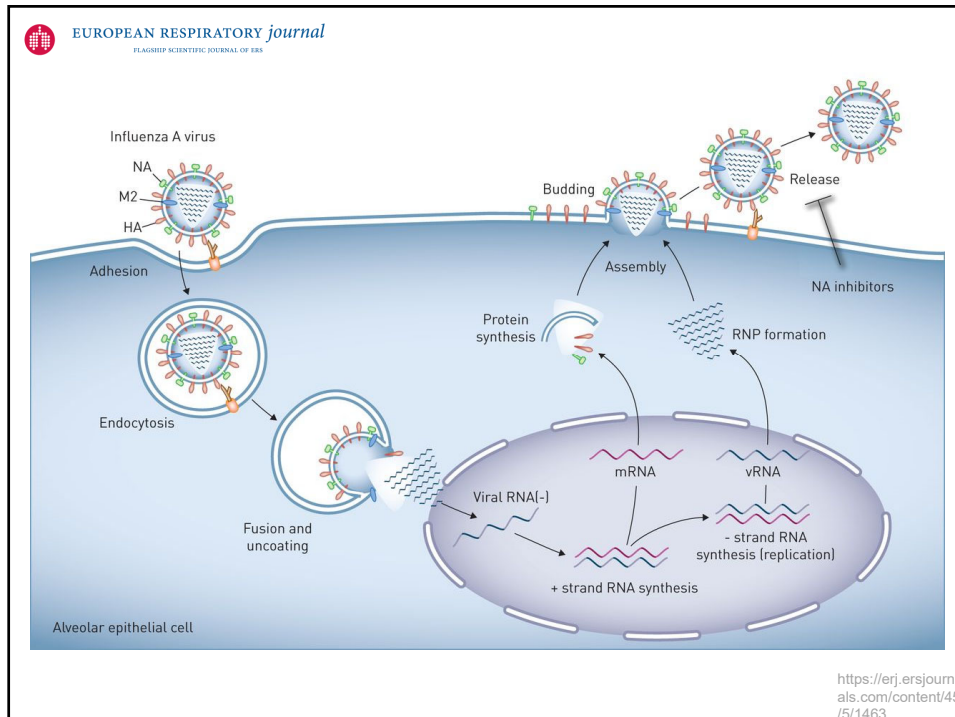
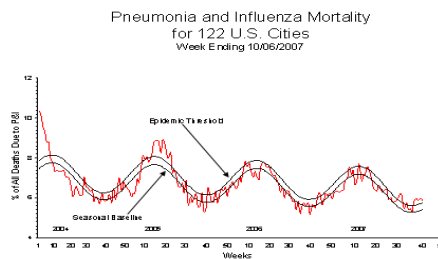
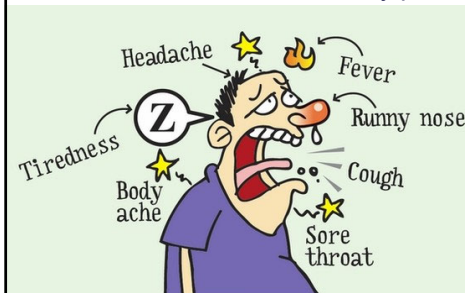
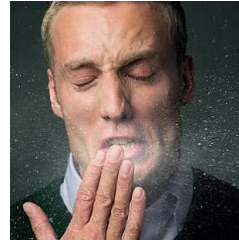
- 10% až 20% populace je infikováno chřipkovým virem každý rok
- Průměrně vede chřipka k více jak 200000 hospitalizací každý rok
 - Osoby starší 65 let a mladší 2 let jsou ve nejvyšším riziku
- Průměrně 36000 umrtí každý rok
 - Osoby starší 65 let a mladší 2 let jsou ve nejvyšším riziku

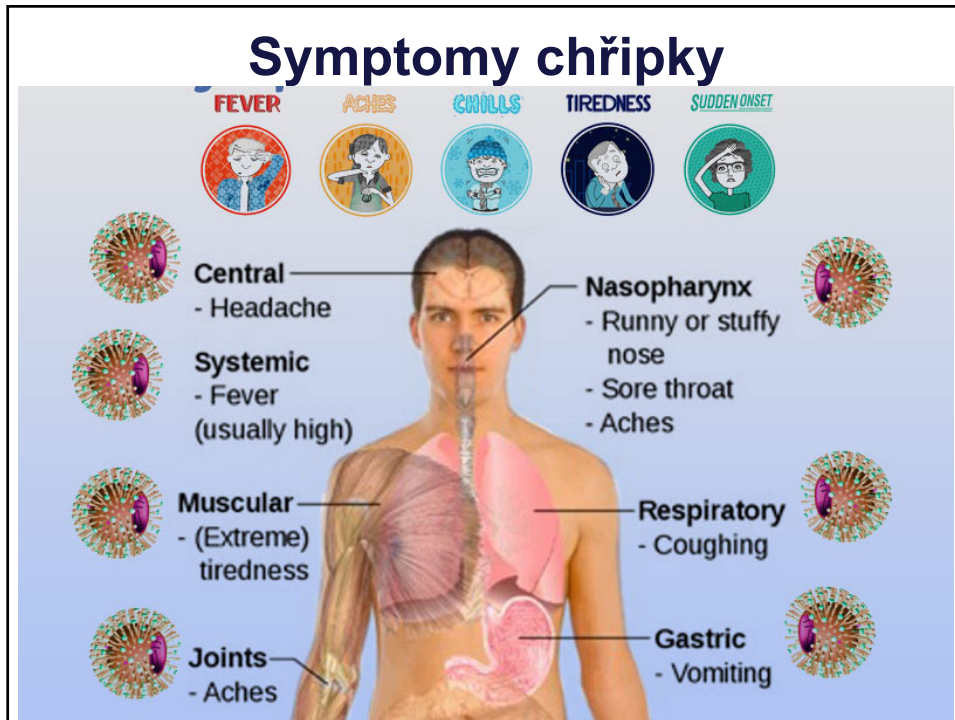
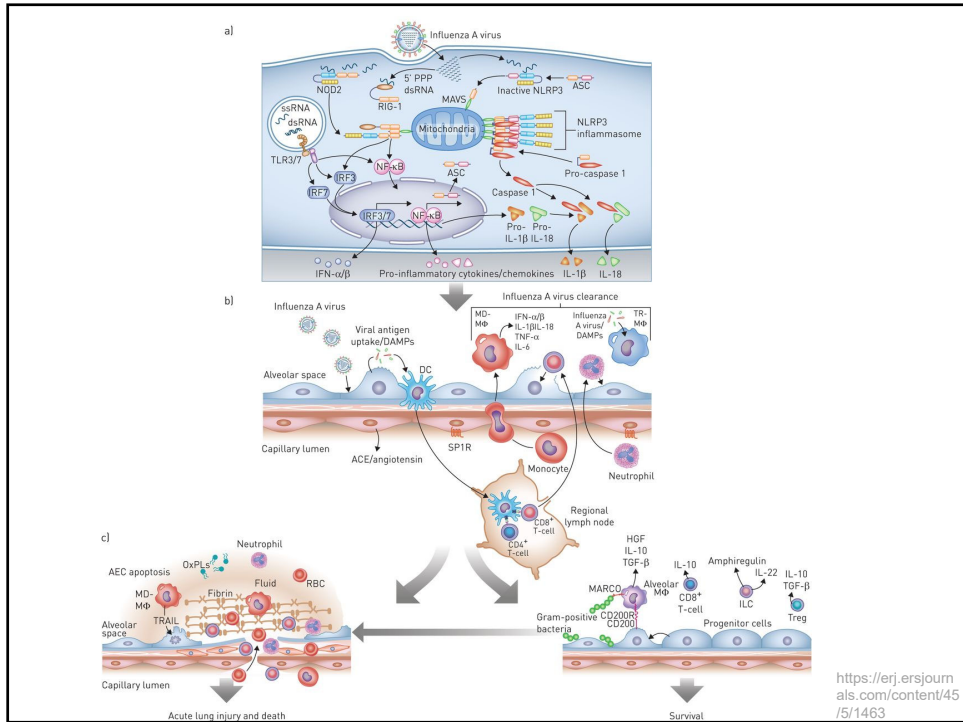
Úmrtí způsobené Influenza virem asociované s plicním a oběhovým selháním, 1998 (USA)

Age Group (yrs)	Rate (per 100,000)	
0 – 49	0.4 – 0.6	
50 – 64	7.5	
≥65	98.3	(>90% mortalita)

Epidemiologie influenza viru

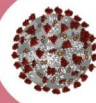
- Reservoir: Lidé, zvířata (pouze u typu A)
- Přenos: - inhalace aerosolů z dýchacích cest obsahujících virus, od infikované osoby, která mluví, kašle, nebo kýchá
100 000 – 1 000 000 virionů/kapičku
» Dotek infikované osoby nebo předmětu kontaminovaného virem a následně dotek očí, nosu, nebo úst
- Inkubace: 18-72 hodin
- Přenos: Maximum 1-2 dny před a 4-5 dní po počátku příznaků





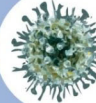
COVID - 19

- nakažlivé onemocnění způsobené novým koronavirem
- inkubační doba je 2 - 14 dnů, nejčastěji 5 - 6 dnů
- vyvolává především onemocnění dýchacího a trávicího ústrojí



CHŘIPKA

- nakažlivé onemocnění způsobené virem chřipky
- inkubační doba je 1 - 3 dny
- začíná náhle z plného zdraví horečkou, zimnicí, bolestí svalů a kloubů, později přistupuje suchý dráždivý kašel.



Nejčastější příznaky

- zvýšená teplota
- horečka
- suchý kašel
- únava

Časté příznaky

- obtížné dýchání
- bolest svalů
- bolest v krku
- ztráta chuti
- svědivá vyrážka
- bolest hlavy
- bolest kloubů
- zánět spojivek
- ztráta čichu
- covidové prsty

Méně časté příznaky

- průjem
- závratě
- rýma

Závažné příznaky

- závažná dušnost
- bolest na hrudi
- tlak na hrudi
- ztráta feče
- ztráta pohybu
- zmatenost
- vykašlávání krve
- selhávání ledvin

Nejčastější příznaky

- horečka
- únava
- bolest hlavy
- bolest svalů

Časté příznaky

- bolest v krku
- rýma
- nechutenství
- bolestivý pohyb očních bulbů, bolest za očima

Méně časté příznaky

- průjem
- závratě
- zvracení

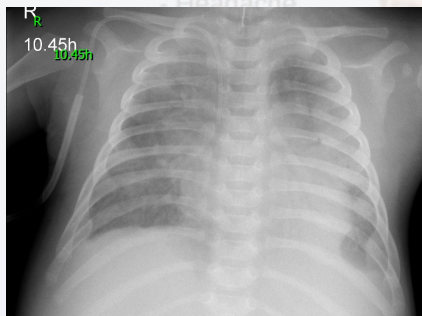
Závažné příznaky

- závažná dušnost
- bolest na hrudi
- tlak na hrudi

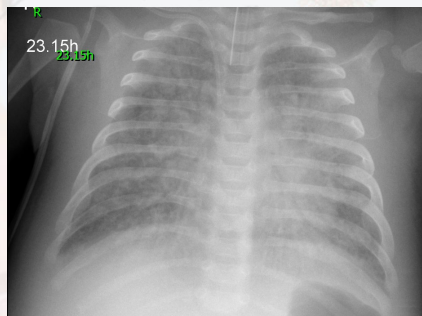
<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>
www.cdc.gov/flu/symptoms/flu-vs-covid-19/htm

Symptomy chřipky

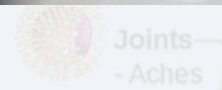
- **Závažnost**
 - Velmi mladí (novorozenci) nebo starší pacienti
 - Imunokompromitovaný pacient
 - Komplikace v srdci, nebo plicích



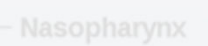
10.45h
10.45h



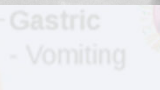
23.15h
23.15h



Joints - Aches

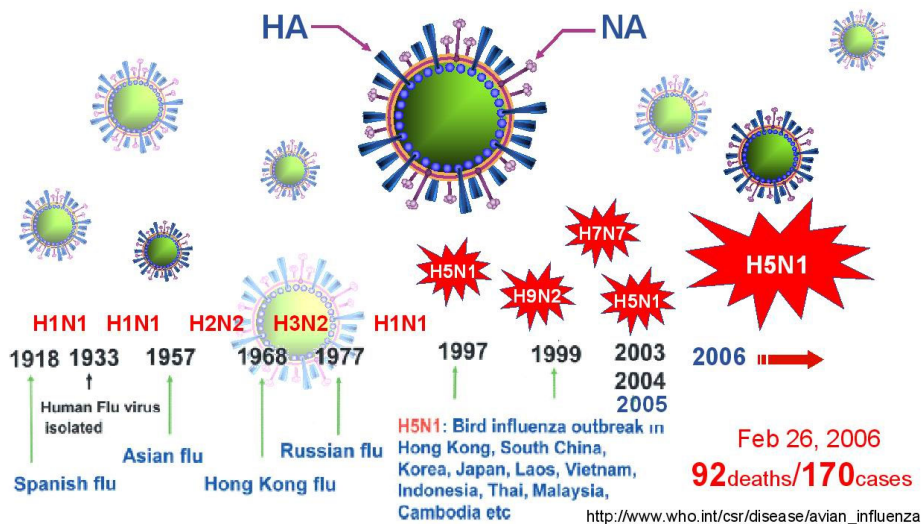


Nasopharynx

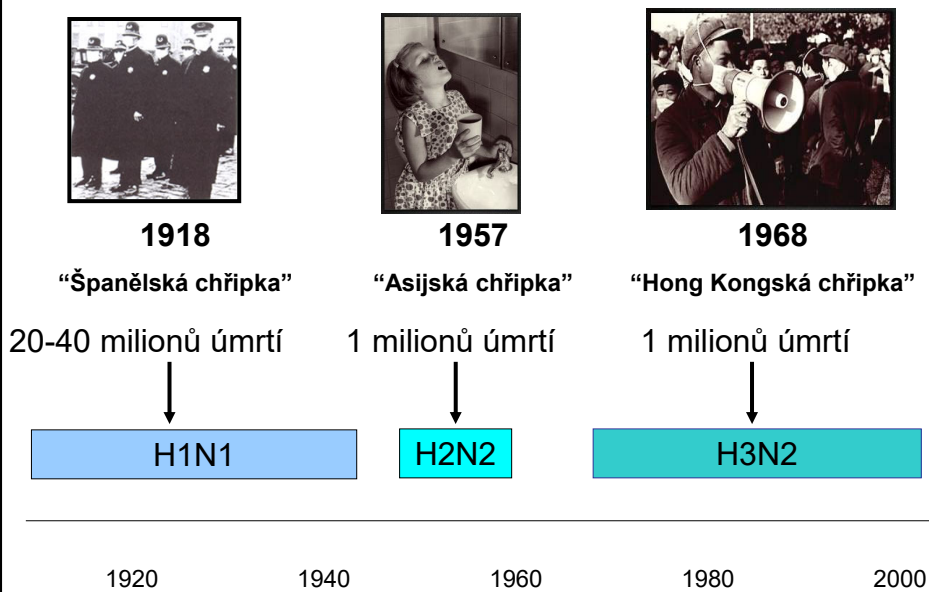


Gastric - Vomiting

Influenza A viruses



Pandemie influenzy ve 20. století



Chřipka v číslech

1500 Úmrtí na chřipku: přibližně tolik osob průměrně každý rok zemře v ČR v důsledku onemocnění chřipkou Zdroj: szu.cz

290 000 lidí zemře na celém světě v důsledku onemocnění chřipky Zdroj: WHO
650 000

25,4% Proočkovanost v ČR: je proočkovanost ve skupině osob nad 65 let Zdroj: oecd.org

6% je celková proočkovanost v populaci, v porovnání s ostatními státy patří dlouhodobě mezi nejnižší

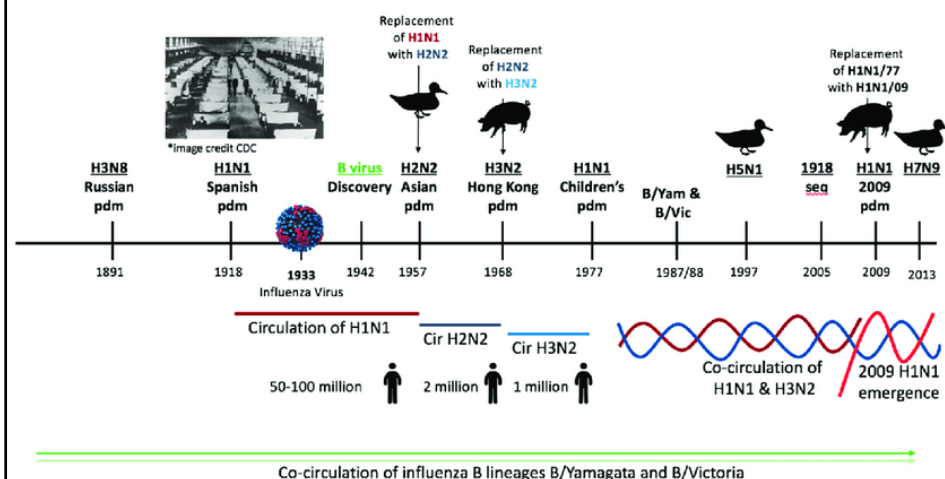
Doporučení Světové zdravotnické organizace:

30% proočkovanost v populaci

75% proočkovanost v rizikových skupinách (osoby nad 65 let, osoby ohrožené rizikovými faktory)

www.ockovani-chripka.cz/

History of Influenza A and B viruses




Francis, Magen & King, Morgan & Kelvin, Alyson. (2019). Back to the Future for Influenza Preimmunity—Looking Back at Influenza Virus History to Infer the Outcome of Future Infections. *Viruses*. 11. 122. 10.3390/v11020122.



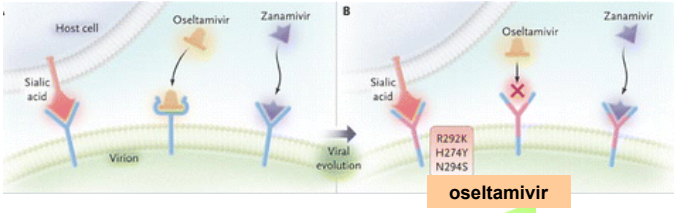
Pacient 1

Influenza A virus



Makroskopický obrázek chřipkové pneumonie.

První oseltamivirová rezistence v České Republice prokázané ve vzorcích.



Resistance se vyvinula po 4 týdnech terapie.

*7.1.2013
1
2
3
4
5
+12.6.2013

Komplikace

• Plicní

- KRUP (malé děti)
- Primární virová pneumonie

• **SEKUNDÁRNÍ BAKTERIÁLNÍ INFEKCE**

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Staphylococcus aureus*
- *Hemophilus influenzae*

• Jiné než plicní komplikace

- myositida (vzácná, > u dětí, > u typu B)
- **kardiální komplikace**
- Současné studie udávají encefalopatii
 - Studie u pacientů <21 let v Michiganu - 8 případů v poslední sezóně
- játra a CNS
 - Reye syndrome
- periferní nervový systém
 - Guillian-Barré syndrom

39

Léčba (prevence) - léky

Všechna virostatika musí být podána časně

• rimantadine (M2)

- Působí jen na typ A

• amantadine (M2)

- Působí jen na typ A

• oseltamivir (NA)

- Působí na typy A a B

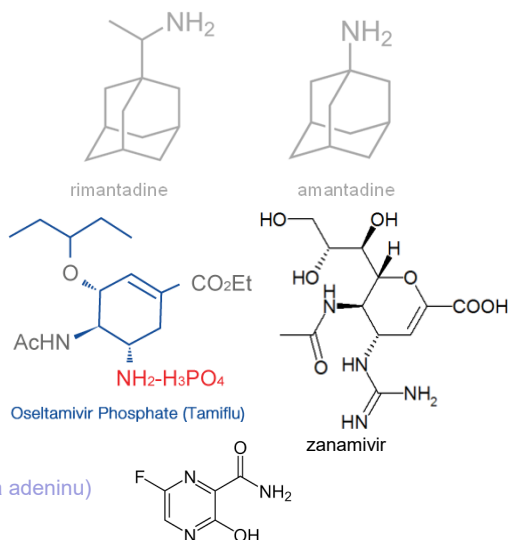
• zanamivir (NA)

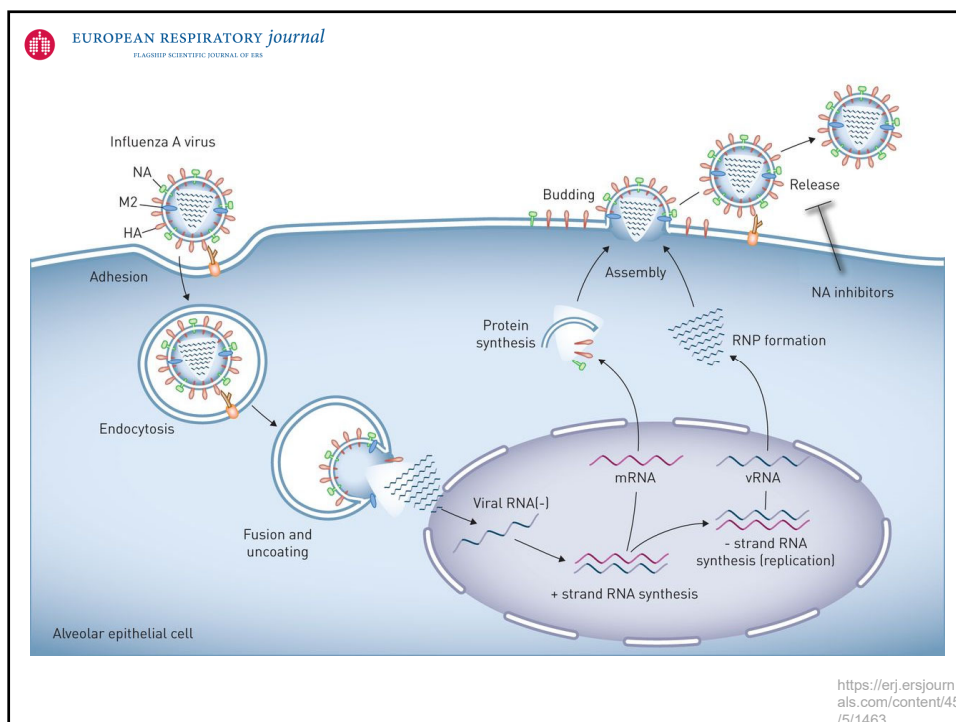
- Působí na typy A a B

• peramivir (NA)

- Působí na typy A a B

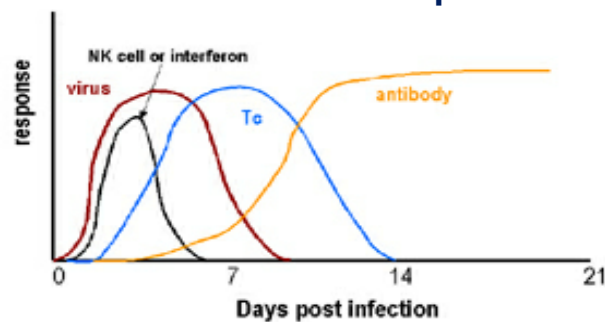
• favipiravir (analog guanosinu a adeninu)





Rekonvalescence

- **INTERFERON** – nežádoucí účinky obsahují
Horečku, myalgii, únavu, nechutenství
- **Buňkami-zprostředkovaná imunitní odpověď**



Typical response to an acute virus infection

- **Zahojení tkáně**
trvá nějaký čas

Ochrana proti re-infekci



- IgG a IgA
 - IgG je méně efektivní, ale ochrana trvá déle
- Důležité jsou protilátky jak proti HA tak proti NA
 - Protilátky proti HA jsou důležitější (neutralizační)

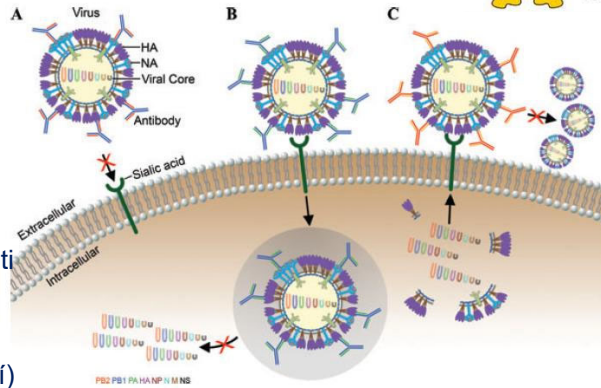
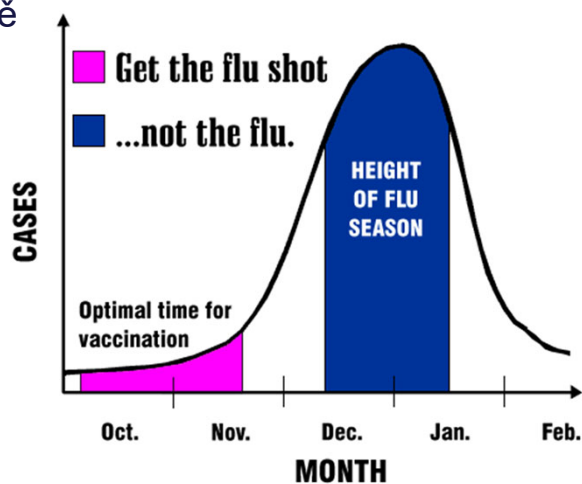


Figure 1. Mechanisms of antibody-mediated neutralization of the influenza virus. (A) Antibodies can block influenza HA1 glycoprotein binding to sialic acid residues of receptor proteins on host cells. (B) Antibodies specific to the HA2 glycoprotein of the virus can inhibit its low-pH triggered fusion activity in the endosome at the postbinding/prefusion stage, which inhibits replication of the virus. (C) Antibodies to surface neuraminidase can prevent the release of influenza virions from the infected cell surface.

<http://1.bp.blogspot.com/-uLtimdkZ-do/TnyIO6FPAwI/AAAAAAAAAQ/4-JCvf1vtkg/s1600/Influenza%2BVirus%2BNeutralization.JPG>

Vakcinace

- V současné době rekombinantní
- A – H1 a H3
- B – Yamagata, Viktoria
- Inaktivovaná vakcína
- Intranasální vakcína



CDC

<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/d/d7/Reassortment.svg/800px-Reassortment.svg.png>



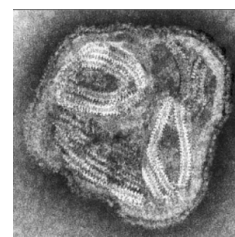
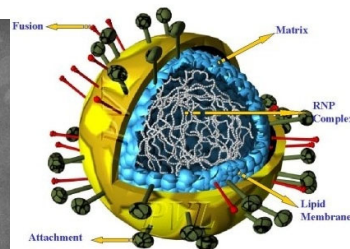
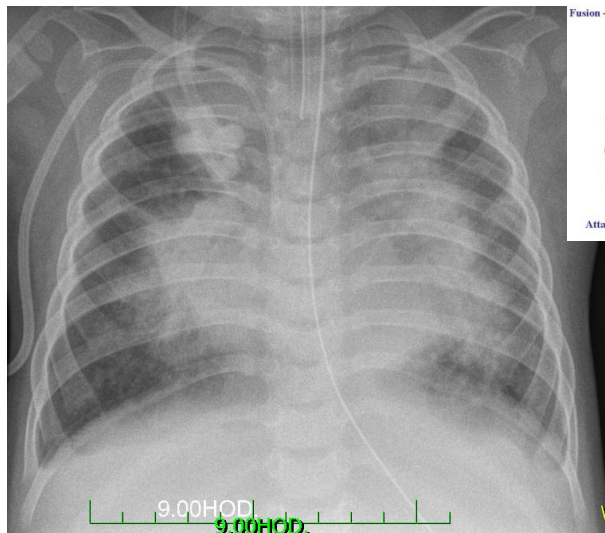
**A co takhle
Paramyxoviry**



Paramyxoviridae

Respirační-synciciální virus

RSV (boy treated for AML)

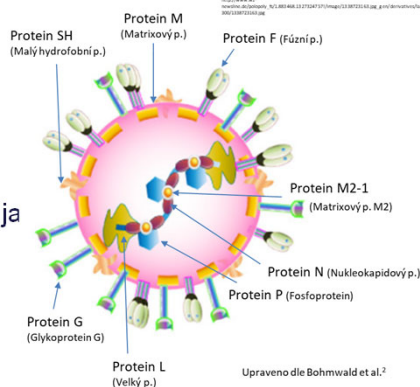


Respirační Synciciální Virus



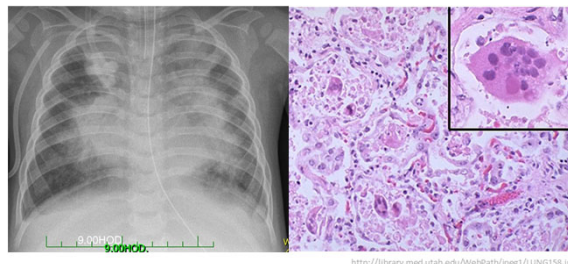
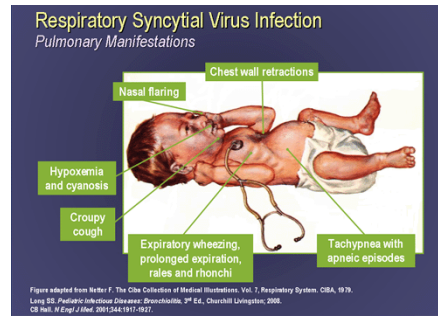
- Obalený negativní ss RNA virus
- *Pneumoviridae*, rod *Orthopneumovirus*
- 15 kb – 10 genů, 11 proteinů
- 9 strukturálních
 - 3 povrchové (**F**, **G**, SH)
 - 5 vnitřních (L, P, N, M, M2.1, M2.2)
- A (10 genotypů) – B (13 genotypů)

- Přenos kapénkovou cestou
- Množení v dýchacím epitelu
- Výskyt pozdní podzim až časně ja (max. leden-únor)
- Inkubační doba 2-8 dní
- Přejít na LRI (bronchitidy, bronchiolitidy) mezi 5-7 dny



Příznaky RSV

- „chřipkové“ symptomy
 - slyšitelné „hvízdání“ - dechová nedostatečnost
 - anorexie
 - nespavost
 - dráždivost
 - zvracení
 - dušení
-
- suchý kašel
 - laryngitida
 - bronchitida/
bronchiolitida
 - pneumonie



STAR WARS RETURN OF THE JEDI

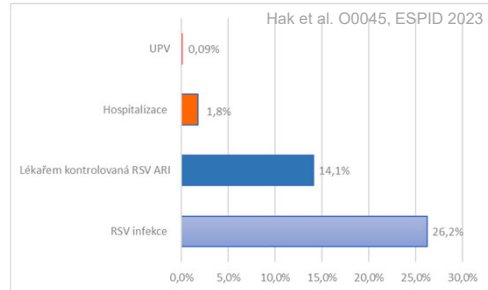
<https://www.youtube.com/watch?v=q38i7sJddgc>



RSV epidemiologie

- Nejčastější příčina **bronchiolitid & pneumonií u dětí < 1 roku**
- 25-40% dětí bronchiolitida nebo pneumonie během 1 RSV infekce
- **10,7 milionu LRTI - 0,4% zemřou**

(Cohen et al. Lancet Global Health 2022; 10:2:e169-e170)



Celosvětově se v roce 2015 předpokládalo, že RSV byl příčinou:

- 33,1 milionu akutní infekcí dolních dýchacích cest
- 3,2 milionu hospitalizací
- celkové mortality 118 200 u dětí < 5 (Shi et al. Lancet 2017; 390:946–58)
- u dospělých je uváděno 420 000 hosp. a 29 000 úmrtí v rozvinutých zemích
- **séroprevalence v 1 roce 60-70%** (Obando-Pacheco P, et al. J Inf Dis 2018; 217: 1356–1364)
- metaanalýza prací za 25 let (186 publikovaných studií; 152 209 případy komunitních pneumonií u dětí (<18 let) RSV (22,7%) a HRV (22,1%) (Pratt et al. Lancet 2022; 6: 555–570.)

Ko-infekce a rizikové faktory

Předčasný porod

- S vyšší pravděpodobností se rozvine chronické plicné onemocnění
- Hypersenzitivní ke stimulům
- Nedostatečně vyvinuté dýchací cesty a imunitní systém
- Nedostatečná koncentrace mateřských IgG protilátek

Faktory prostředí

- Chlapci
- Věk a měsíc narození dítěte
- Pobyt v kolektivech včetně jeslí
- Pasivní kouření

Faktory, které NEJSOU pozitivně korelovány s RSV

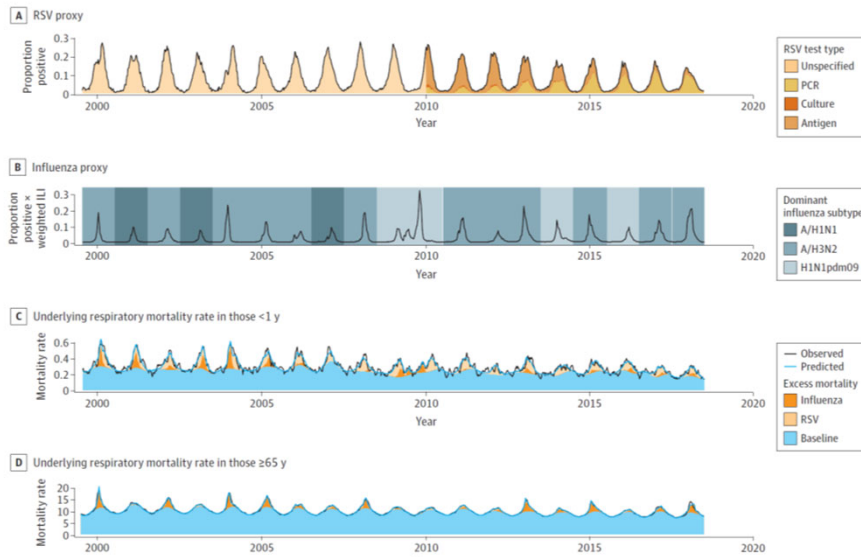
- Socioekonomický status
- Špatná výživa
- Kojení



<https://www.lancastergeneralhealth.org/health-hub-home/motherhood/your-pregnancy/differences-between-term-and-preterm-newborns>

RSV epidemiologie

Figure 2. Weekly Time Series for Respiratory Syncytial Virus (RSV) and Influenza Surveillance Proxies and the Underlying Respiratory Mortality Rate per 100 000 Population in Children Younger Than 1 Year and Adults Aged 65 Years or Older



- Hansen et al. JAMA Network Open. 2022;5(2):e220527.

RSV epidemiologie

Table. Estimated Mean, Annual Age-Specific Influenza and RSV Deaths and Mortality Rates per 100 000 Population, 1999-2000 to 2017-2018, US

Underlying cause of death and age group, y	RSV deaths, No. (95% CI)	RSV mortality rate per 100 000 population (95% CI)	Influenza deaths, No. (95% CI)	Influenza mortality rate per 100 000 population (95% CI)
Pneumonia and influenza				
<1	47 (45 to 49)	1.2 (1.1 to 1.2)	18 (16 to 21)	0.5 (0.4 to 0.5)
1-4	5 (3 to 6)	0.0 (0.0 to 0.0)	23 (21 to 25)	0.1 (0.1 to 0.2)
5-49	59 (46 to 72)	0.0 (0.0 to 0.0)	419 (403 to 436)	0.2 (0.2 to 0.2)
50-64	250 (229 to 272)	0.5 (0.4 to 0.5)	635 (606 to 664)	1.1 (1.1 to 1.2)
≥65	2655 (2506 to 2804)	6.7 (6.3 to 7.1)	4168 (3968 to 4367)	10.2 (9.7 to 10.7)
Total	3016 (2829 to 3203)	1.0 (0.9 to 1.1)	5263 (5014 to 5512)	1.7 (1.7 to 1.8)
Respiratory				
<1	96 (92 to 99)	2.4 (2.3 to 2.5)	23 (19 to 27)	0.6 (0.5 to 0.7)
1-4	20 (18 to 22)	0.1 (0.1 to 0.1)	24 (21 to 27)	0.2 (0.1 to 0.2)
5-49	124 (108 to 141)	0.1 (0.1 to 0.1)	519 (497 to 541)	0.3 (0.3 to 0.3)
50-64	508 (460 to 556)	1.0 (0.9 to 1.0)	1322 (1260 to 1384)	2.4 (2.2 to 2.5)
≥65	5800 (5461 to 6139)	14.7 (13.8 to 15.5)	8284 (7855 to 8713)	20.5 (19.4 to 21.5)
Total	6549 (6140 to 6958)	2.2 (2.0 to 2.3)	10 171 (9652 to 10 691)	3.4 (3.2 to 3.5)

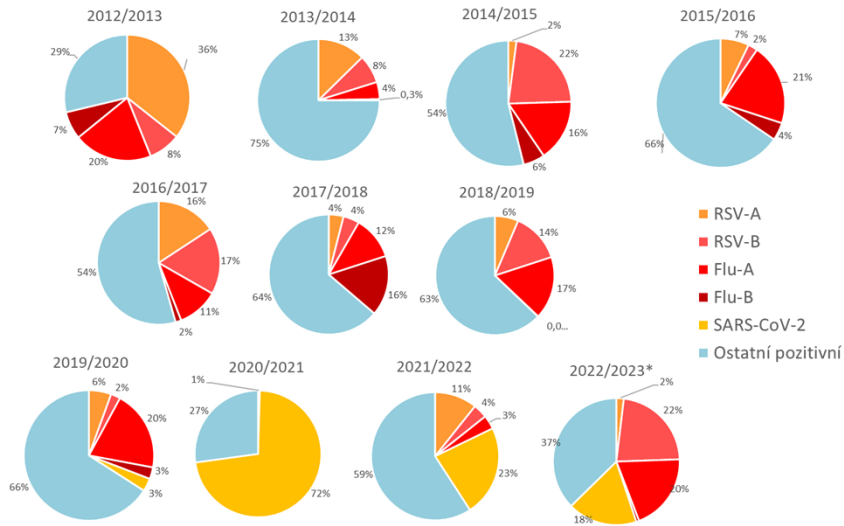
This cross-sectional study used data from 50.3 million US death certificates from 1999 to 2018 to create age-specific linear regression models and assess weekly mortality fluctuations above a seasonal baseline associated with RSV and influenza. Statistical analysis was performed for 1043 weeks from January 3, 1999, to December 29, 2018.

There were 50.3 million death certificates (50.1% women and 49.9% men; mean [SD] age at death, 72.7 [18.6] years) included in this analysis, 1.0% for children younger than 1 year and 73.4% for adults aged 65 years or older.

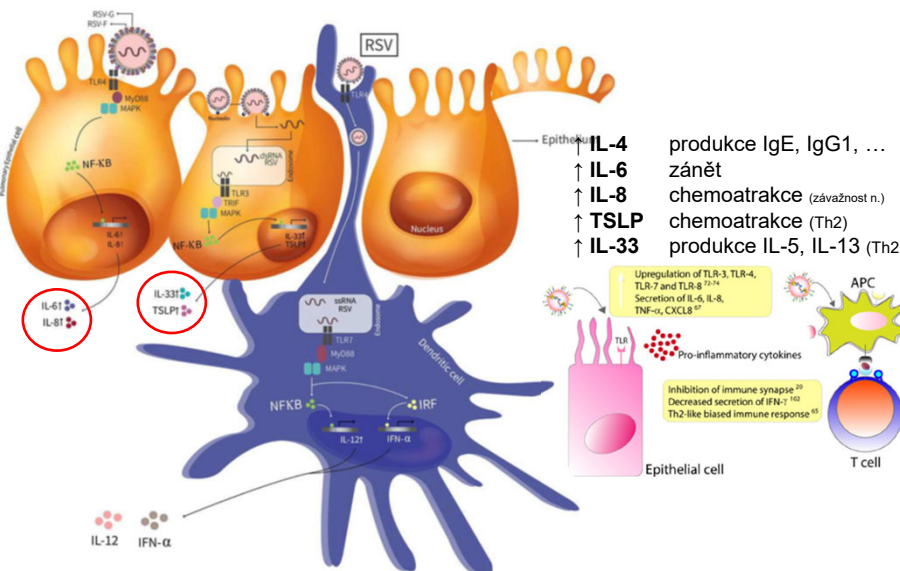
- Hansen et al. JAMA Network Open. 2022;5(2):e220527.

RSV epidemiologie

Detekce RSV (A a B), viru chřipky A a B a SARS-CoV-2 ve FN v Motole v respiračních sezónách 2012-leden 2023.



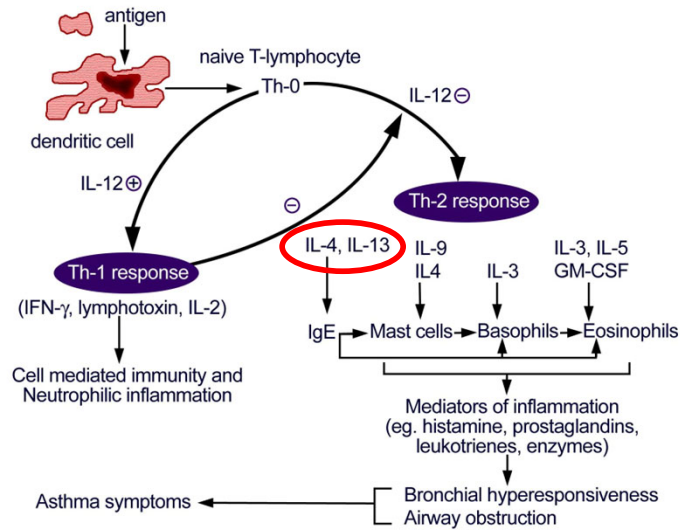
Patofyziologie RSV



Vázquez et al. Frontiers in Immunology 10.3389/fimmu.2019.01154

Bohmwald et al. Cytokines Induced by hRSV Infection, 2019

Patofyziologie astmatu



<https://img.medscapestatic.com/pi/meds/ckb/23/38523tn.jpg>

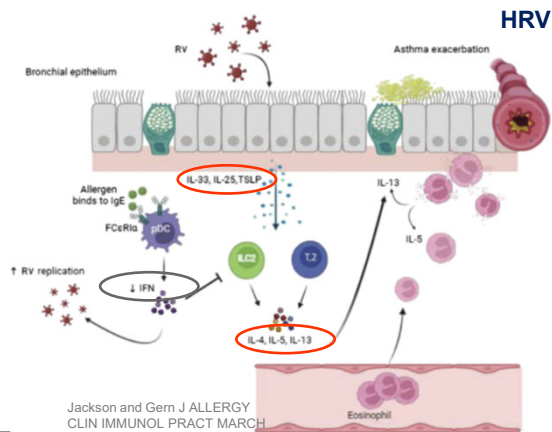
Patofyziologie RSV

TABLE 1 | Effect of hRSV infection on the expression profile of cytokines in the upper and lower respiratory tract and entral nervous system.

Organism	Upper respiratory tract	Lower respiratory tract	Central nervous system
Human	<ul style="list-style-type: none"> ↑ TNF-α (63, 64) ↑ IL-12 (65) ↑ IL-23 (65) 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ IL-6 (57, 58) ↑ TNF-α (57, 58) ↑ IL-4 (60-62) ↑ IL-6 (60) ↑ IL-9 (60, 66) ↓ IL-10 (60-62, 67-69) ↑ IL-13 (60-62) ↓ IFN-γ (66) ↑ IL-17 (70, 71) ↑ TSLP (72) ↑ CXCL5 (57, 58, 73) ↑ CCL3 (57, 58, 75) ↑ CCL4 (57, 58) ↑ CCL2 (57, 58) ↑ CCL5 (57, 58, 75) 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ IL-6 (14, 15, 59) ↑ CCL2 (15) ↑ CCL4 (15) ↑ CXCL8 (15)

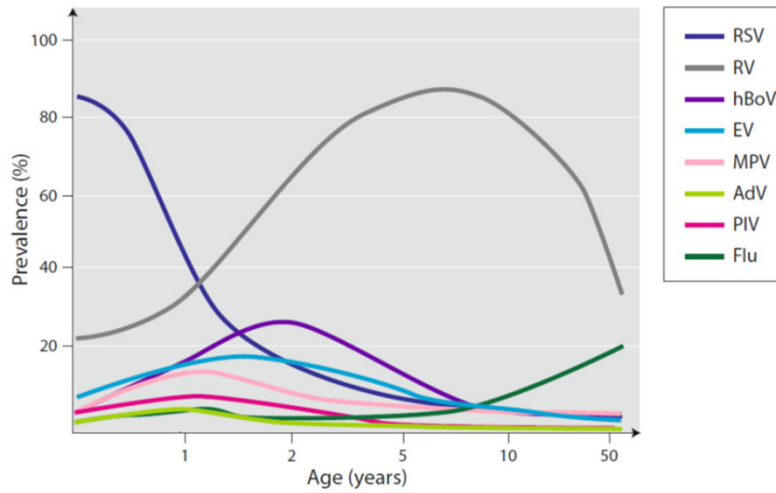
NS1 & NS2 RSV inhibují tvorbu IFN-α/β
Inhibice IFN-γ následně způsobí zvýšenou produkci IgE

Glykoprotein F RSV inhibuje aktivaci T lymfocytů
CD8+ lymfocyty infikované RSV nejsou schopny uvolňovat IFN-γ



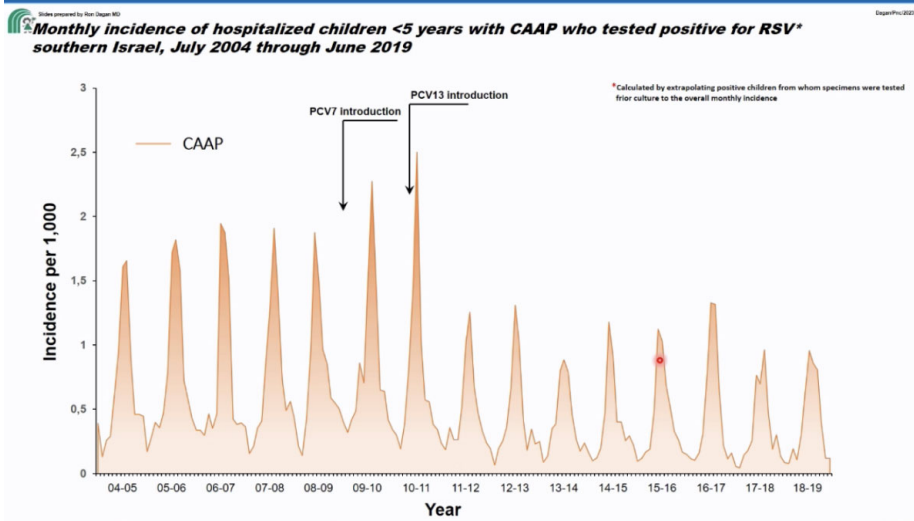
Jackson and Gern J ALLERGY
CLIN IMMUNOL PRACT MARCH
2022

Patofyziologie RSV



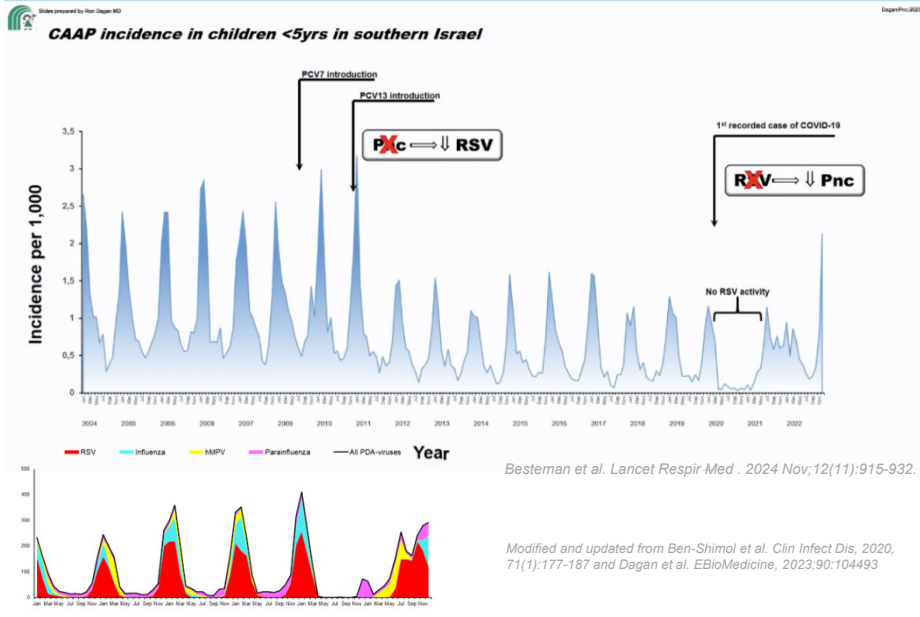
Jartti et al. Semin Immunopathol . 2020 Feb;42(1):61-74.

RSV a *Streptococcus pneumoniae*



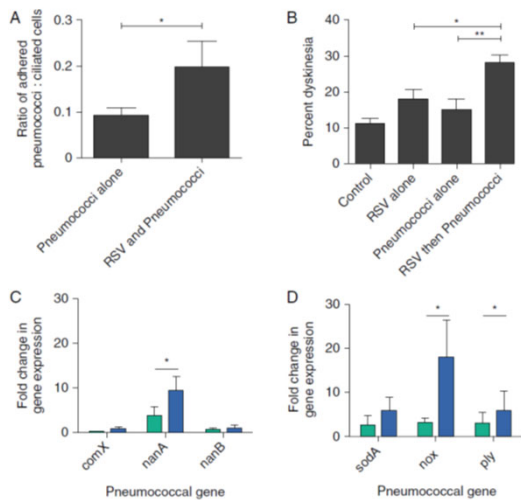
Besteman et al. Lancet Respir Med . 2024 Nov;12(11):915-932.

RSV a *Streptococcus pneumoniae*



RSV a *Streptococcus pneumoniae*

G glykoprotein RSV se váže na penicillin binding protein 1a.



G protein RSV se zdá, že funguje na infikovaných buňkách jako receptor pro *Str. pneumoniae* a tak usnadňuje bakterii průnik do buňky.

Přítomnost G proteinu RSV také vedla ke změně exprese u 157 genů: exprese 99 byla zvýšena, 58 snížena.

↑pneumolysin

Smith et al. *Am J Respir Crit Care Med* . 2014 Jul

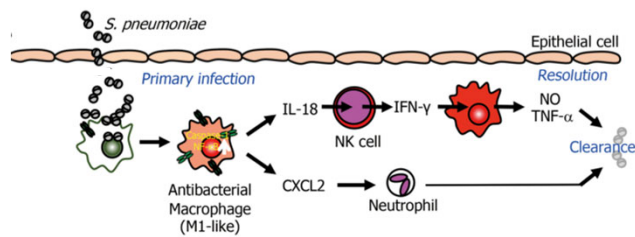
Table 1. Secreted Cytokine and Chemokine Concentrations in Cell Culture Supernatant after 2-Hour Exposure of *Streptococcus pneumoniae* to Mock or RSV-infected Human Ciliated Epithelial Cells

Chemokine cytokine (pg/ml)	Mock*		RSV*	
	Control†	Pneumococcus†	Control†	Pneumococcus†
IFN- γ	12 (10–15)	20 (15–20)	17 (14–25)	20 (19–25)
IL-1 β	2 (2–4)	4 (3–4)	6 (5–12)	5 (4–6)
IL-12p70	2 (2–2)	3 (3–4)	2 (2–3)	4 (3–4)
TNF- α	7 (6–8)	10 (10–15)	12 (9–19)	19 (14–19)†
IL-5	3 (2–3)	4 (4–4)	5 (4–16)	6 (4–6)†
IL-13	6 (5–7)	10 (8–11)	6 (5–22)	10 (9–11)
CCL11	72 (68–73)	92 (90–93)	68 (63–153)	93 (93–99)
CCL4	1 (1–1)	2 (2–3)	2 (2–12)	3 (3–4)
CCL17	35 (26–36)	48 (48–49)	30 (23–89)	52 (51–58)
CCL22	91 (91–101)	131 (123–138)	141 (122–335)	167 (128–191)
CXCL8	30 (26–62)	98 (83–152)	159 (104–1,319)	271 (93–457)†

Definition of abbreviations: RSV = respiratory syncytial virus; TNF = tumor necrosis factor. Data are shown as median and interquartile range (in parentheses). Statistical differences from the "Mock-control" sample were calculated using a paired *t* test. Significant changes ($P < 0.05$) from the mock control are highlighted in bold. *Primary infection (for 72 h). †Secondary infection (for 2 h). ‡Significant difference ($P < 0.05$) between the "Mock-pneumococcus" and "RSV-pneumococcus" samples ($n = 5$).

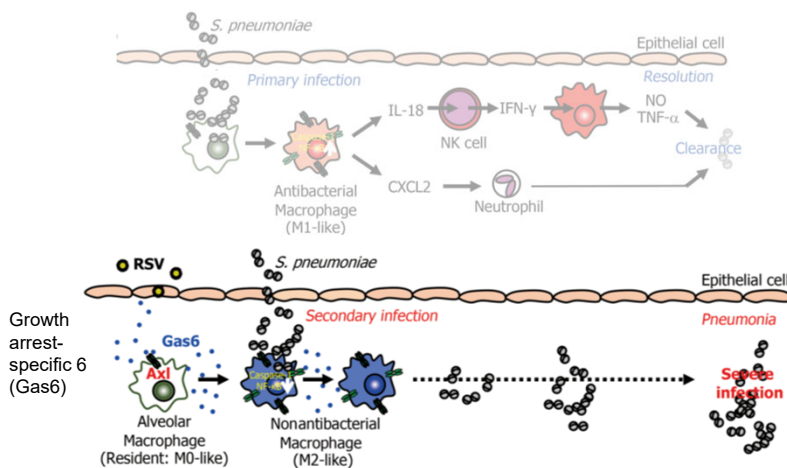
Smith et al. Am J Respir Crit Care Med. 2014 Jul

RSV a *Streptococcus pneumoniae*



Shibata et al. J Clin Invest. 2020 Jun 1;130(6):3021-3037.

RSV a *Streptococcus pneumoniae*



Gas6/Axl je také zapojena do vývoje IgA nefropatie

Shibata et al. J Clin Invest. 2020 Jun 1;130(6):3021-3037.

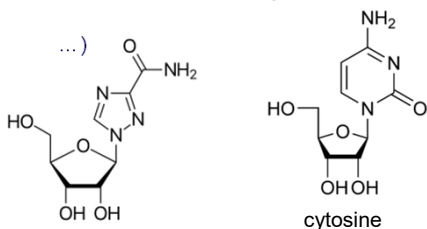
RSV terapie

- Většinou symptomatická
- O₂, bronchodilatantia, kortikoidy
- U hospitalizovaných se dají použít i steroidy, epinefrine a ipratropium bromide



• cíleně u těžkých pacientů ribavirine

(dle in vitro studií i remdesivir, favipiravir)



Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): Guidelines for Diagnosis and Treatment of Human Respiratory Syncytial Virus, Parainfluenza Virus, Metapneumovirus, Rhinovirus, and Coronavirus

REVIEW ARTICLE

CID 2013

Hans H. Hirsch,^{1,2} Rodrigo Martino,³ Katherine N. Ward,⁴ Michael Boeckh,⁵ Hermann Einsele,⁶ and Per Ljungman^{7,8}

Oral ribavirin for treatment of respiratory syncytial virus and parainfluenza 3 virus infections post allogeneic haematopoietic stem cell transplantation

J Casey¹, K Morris¹, M Narayana¹, M Nakagaki² and GA Kennedy^{1,3}

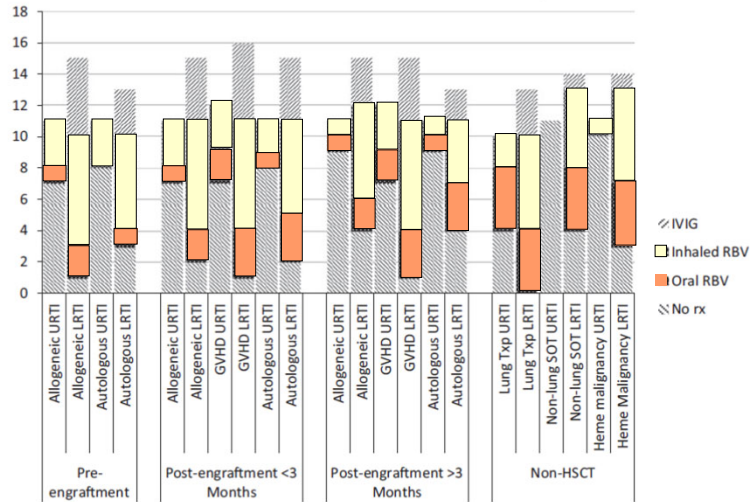
BMT 2011

p.o. ribavirine 10-30 mg/kg/D ve 3 dávkách

Current practices for treatment of respiratory syncytial virus and other non-influenza respiratory viruses in high-risk patient populations: a survey of institutions in the Midwestern Respiratory Virus Collaborative

Beaird et al: Management of RSV in high-risk adults

Transplant Infectious Disease 2016; **18**: 210-215



RSV terapie

Virus Family	Virus	Strain	Assay Type	Nuc EC ₅₀ /EC ₉₀ (μM)/[SI]	GS-5734 EC ₅₀ /EC ₉₀ (μM)/[SI]	
Filo-	EBOV	Rec. Mayinga-GFP	REP	1.6/6.7/[31]	0.066/0.203/[151]	
		Rec. Mayinga-Gluc	REP	3.1/11/[16]	0.021/0.053/[476]	
		Rec. Makona-ZSG	REP	1.3/3.3/[38]	0.014/0.045/[714]	
		Makona	VTR	1.0/2.5/[50]*	0.003/0.019/[666] [†]	
	MARV	Rec. Bat371-Gluc	REP	NT	0.019/0.052/[526]	
		Rec. Bat371-GFP	REP	1.9/4.6/[26]	0.014/0.047/[714]	
Paramyxo-	NiV	Rec. M-Luc2AM	REP	1.5/5.7/[33]	0.045/0.126/[184]	
		Rec. M-GFP2AM	REP	2.2/4.0 [22]	0.029/0.053/[286]	
		M-1999	VTR	0.49/1.4/[102] [†]	0.047/0.083/[180] [†]	
		B-2004	VTR/CPE	0.83/2.2/[60] [†]	0.032/0.106/[259]	
		HeV 1996	VTR/CPE	1.0/1.8/[50] [†]	0.055/0.117/[150]	
		hPIV3	Rec. JS-GFP	REP	0.51/1.0/[98]	0.018/0.35/[461]
		MV	Rec. rMV ²² -GFP(3)	REP	1.0/2.6/[50]	0.037/0.073/[224]
		EZ vaccine	AG	2.0/5.1/[25]	NT	
	MuV	IA 2006	AG	9.7/26.3/[5]	0.79/3.4/[10]	
Pneumo-	RSV	Rec. rgRSV224 (A2)	REP	0.63/2.2/[79]	0.021/0.059/[395]	
	hMPV	Rec. CAN97-83-GFP	REP	0.73/1.7/[NT]	NT	
Bunya-	RVFV	Rec. ZH501-GFP	REP	No inhibition	No inhibition	
	CCHF	Rec. IbAr 10200	AG	No inhibition	No inhibition	
	ANDV	Chile 9717869	AG	NT	7.0/10.1/[1.4]	
Arena-	LASV	Josiah	AG	No inhibition	4.5/5.1/[2.2]	
Rhabdo-	VSV	New Jersey	CPE	No inhibition	No inhibition	
Flavi-	AHFV	200300001	CPE	49.9/ > 150/[NT]	4.2/17.6/[2.4]	
	KFDV	P9605	CPE	46.3/ > 350/[NT]	1.8/3.4/[5.6]	
	TBEV	Hypr	CPE	51.2/ > 150/[NT]	2.1/3.5/[4.8]	
	OHFV	Bogoluvovska	CPE	50.6/ > 350 [NT]	1.2/3.9/[8.3]	

GS-5734 = remdesivir

Lo et al. Scientific Reports 2017 | 7:43395 | DOI: 10.1038/srep43395



RSV prevence



palivizumab (Synagis) – protilátka proti F proteinu

- Podává se i.m. měsíčně
- Může redukovat hospitalizace vysoce rizikových dětí až o 45%



- Indikace:
 - u dětí narozených ve 35. týdnu těhotenství nebo dříve, které jsou na začátku RSV sezony mladší než 6 měsíců
 - u dětí mladších dvou let, u kterých byla potřebná léčba bronchopulmonální dysplazie v posledních 6 měsících
 - u dětí mladších dvou let s hemodynamicky významnou vrozenou srdeční vadou.

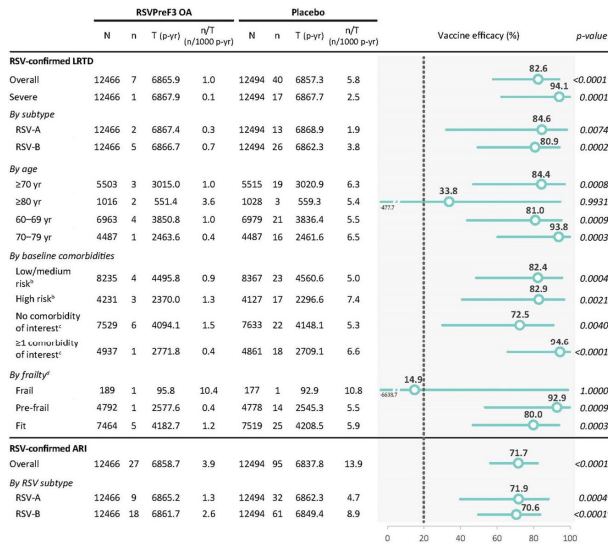
nirsevimab (Beyfortus) – protilátka proti F proteinu

- Doporučené dávkování palivizumabu je 15 mg/kg t.h.
- Podává se i.m. 1x za 3 měsíce
- Doporučená dávka je jednorázová dávka 50 mg i.m. u dětí < 5 kg jednorázová dávka 100 mg i.m. pro malé děti ≥ 5 kg
- terminální poločas byl přibližně 69 dní

RSV prevence vakcíny

Arexvy
(FDA approval 18.5.2023)
– GSK u lidí starších 60 let

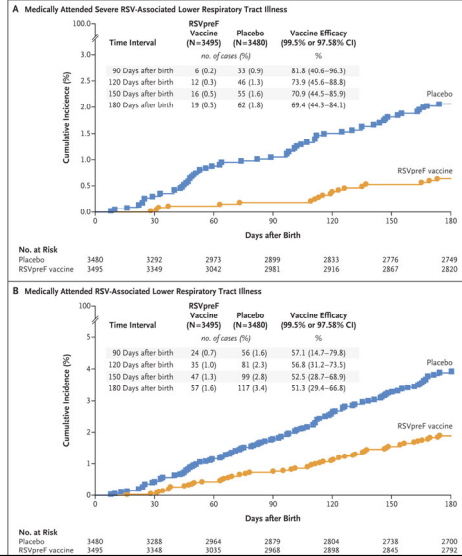
Figure 1. Vaccine efficacy against first episodes of RSV-confirmed LRTD and RSV-confirmed ARI (modified exposed set)



Cases reported up to the efficacy data lock point of 11 April 2022. N, number of participants in the modified exposed set; n, number of participants with ≥1 RSV-confirmed LRTD (identified by the adjudication committee) or ≥1 RSV-confirmed ARI; T, sum of follow-up time (from day 15 post-vaccination until first occurrence of the event, data lock point or drop-out); p-yr, person-years; n/T, incidence rate of participants reporting at least one event. Error bars represent 95% confidence intervals (CI) for primary objective (RSV-confirmed LRTD, overall) and 95% CI for other endpoints. ^aTwo-sided exact p-value conditional to number of cases comparing incidence rates; ^bTwo-sided exact nominal p-value conditional to number of cases comparing incidence rates; ^cCharlson comorbidity index: low/medium risk, participants with baseline comorbidity score ≤3; high risk, participants with baseline comorbidity score >3. ^dComorbidities of interest included chronic obstructive pulmonary disease, asthma, any chronic respiratory/pulmonary disease, chronic heart failure, diabetes mellitus type 1 or type 2 and advanced liver or renal disease. ^eFrailty status assessed using a gait speed test: frail, participants with a walking speed <0.4 m/s or not able to perform the test; pre-frail, participants with a walking speed of 0.4–0.99 m/s; fit, participants with a walking speed ≥1 m/s. Note: RSV subtype was unknown for 1 RSV-confirmed LRTD and 2 RSV-confirmed ARI episodes.

RSV prevence - vakcíny

Proteinová vakcína Pfizer (FDA 18.5.2023 doporučeno) –
vakcína v těhotenství (2-3 trimestr) a pro starší dospělé

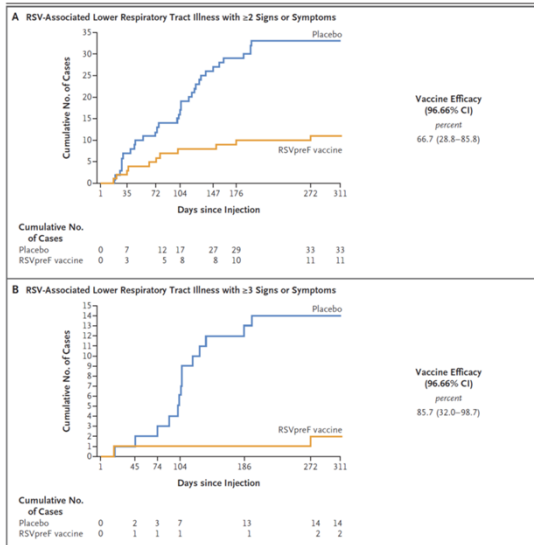


The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Kapman et al. N Engl J Med 2023 ;388:1451-64.
DOI: 10.1056/NEJMoa2216480

RSV prevence - vakcíny

Proteinová vakcína Pfizer (FDA 18.5.2023 doporučeno) –
vakcína v těhotenství (2-3 trimestr) a pro starší dospělé



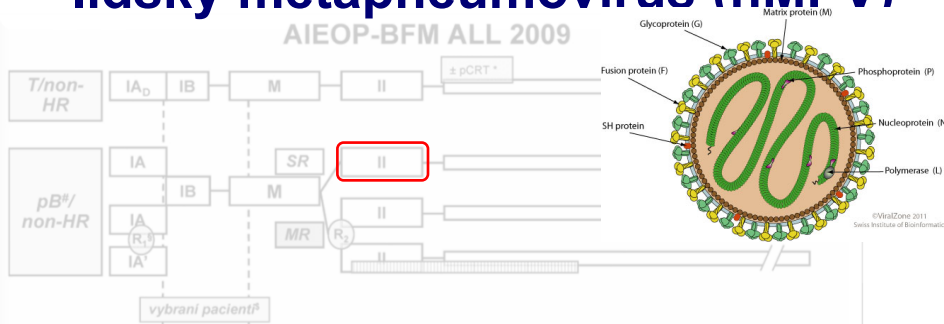
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Walsh et al. N Engl J Med 2023 ;388:1465-77.
DOI: 10.1056/NEJMoa2213836

Paramyxoviridae

lidský metapneumovirus (hMPV)

AIEOP-BFM ALL 2009



Dívka 2 roky věku
9/2013 dg cALL, euploidní, CNS status 1
Léčba podle AIEOP BFM ALL 2009 – SR group

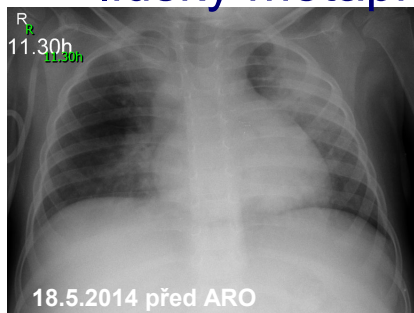
Během Protokolu IIa

hypertrofická kardiomyopatie – zlepšení po redukci kortikoidů
po 15 dnech přerušení chemoterapie kvůli febrilní neutropénii
následně se vyvinula bilaterální intersciální pneumonie

IA	Prot. IA (s Pred and 2 DNR den 8, 15, 22 a 29)	IA _D	Prot. IA _D (s pred and 2 DNR dávkami den 8, 15, 22 a 29)	* nebo nezřetelný imunoreaktivní
IA'	Prot. IA' (s Pred and 2 DNR den 8 a 15)	IB-ASP*	Prot. IB-ASP* (s 4 x 2500 E PEG-L-ASP)	* pCRT 12 Gy je-li věk > 2 roky / ve vybraných podskupinách bez pCRT + 6x 1h. MTK / u pacientů s CNS infiltrační (CNS 3)
IA _{CPM}	Prot. IA _{CPM} (s Pred, 4 DNR a 1 dávkou CPM den 10)	PEG-L-ASP	Prot. PEG-L-ASP po dobu 20 týdnů	ICRT s 12 Gy nebo 18 Gy (dávka dle věku)

Paramyxoviridae

lidský metapneumovirus (hMPV)



18.5.2014 před ARO



26.5.2014 během UVP

- 9.5.2014 pozitivní NF výtěr na hMPV
- Léčba:
 - IVIG (substituce 0,3 g/kg - 4 dávky)
 - ribavirine 6 mg/kg á 8 hod p.o. 5 týdnů
- Respirační selhání s UPV 8 dní (FiO₂ 1,0)
- hMPV potvrzeno z ETR
- hMPV pozitivita trvala 4 týdny
- Kontrolní CT 10 dní po UVP regrese



9.6.2014

Po 4 týdnech přerušení dokončil Protokol IIa.

Paramyxoviridae

Parainfluenzavirus 4

Chlapec dg. ve 4 měsících věku s Ommenovým sy. (RAG2 mut.)

Před HSCT nutnost O₂ terapie s PIV-4 detekcí.

Začal p.o. ribavirine 15 mg/kg/d ve 3 dávkách kombinované s IVIG po 12 dnech začal conditioning.

Conditioning v 5 měsících věku:

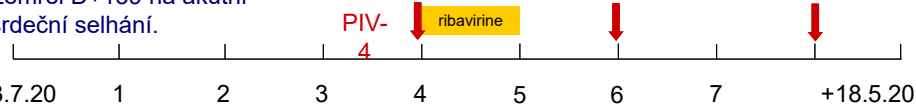
fludarabine, busulfan, alemtuzumab

Ribavirine přerušen děhem terapie busulfan.

Štěp: CB

Trvalí pozitivita PIV-4 po dobu 4 měsíců.

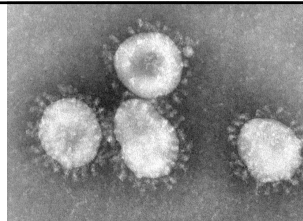
Zemřel D+139 na akutní srdeční selhání.



Courtesy of CDC

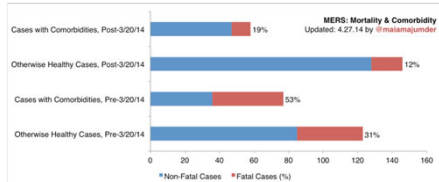
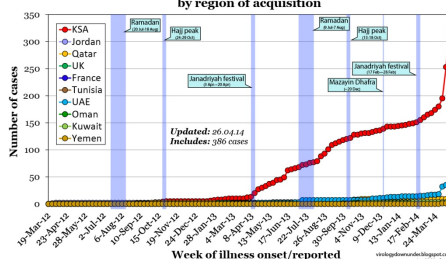
Koronaviry

- Coronaviridae
- ss (+) RNA, délka genomu 26-32 kb (největší RNA virus)
- první identifikován v polovině 60. let
 - α – HCoV 229E a NL63
 - β - HCoV OC43, HKU1, SARS-CoV (severe acute respiratory syndrome), a MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome), SARS-CoV-2
- **SARS**
 - Buněčný receptor – ACE2
 - Mortalita – přibližně 9.5%
- Inkubační doba – 2-4 dny
- **Symptomatická léčba**



MERS - přenos spojený s velbloudy, jejich mlékem, sýry

Middle East respiratory syndrome coronavirus: human cases by region of acquisition



<https://maimunamajumder.files.wordpress.com/2014/04/mers-comorbidity-mortality-4-271.png>

Koronaviry jsou tu dlouho



- Influenza virus 1933
- Coxsackie virus 1948
- Echovirus 1951
- Adenovirus 1953
- HRV 1953
- HRSV 1956
- HPIV 1956
- HCoV-229E 1966
- HCoV-OC43 1967

Novel coronavirus
Coronaviruses are viruses that circulate among animals but some of them are also known to affect humans. The 2019 novel coronavirus was identified in China at the end of 2019 and is a new strain that has not previously been seen in humans.

Prevention

- Avoid contact with sick people
- Wash your hands with soap and water
- If you develop cough, use a medical face mask
- Whenever you travel apply general hygiene rules

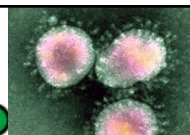
Symptoms

- FEVER
- COUGH
- DIFFICULTY BREATHING
- MUSCLE PAIN
- TIREDSNESS

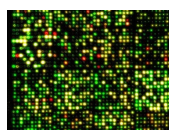
Transmission

VIA RESPIRATORY DROPLETS
2-14 days estimated incubation period

- HMPV 2001
- SARS-CoV 2003
- HCoV-NL63 2004
- HCoV-HKU1 2005
- HBoV 2005
- HRV-C 2006
- WUPyV 2007
- KIPyV 2007
- MCV 2008
- HPyV6 2010
- HPyV7 2010
- HPyV8-TSV 2010
- HPyV9 2011
- HPyV10 2012
- HCoV MERS 2012
- SARS-HCoV-2



http://www.wired.com/images_blog/WireScience201305A1C1-coronavirus.jpg



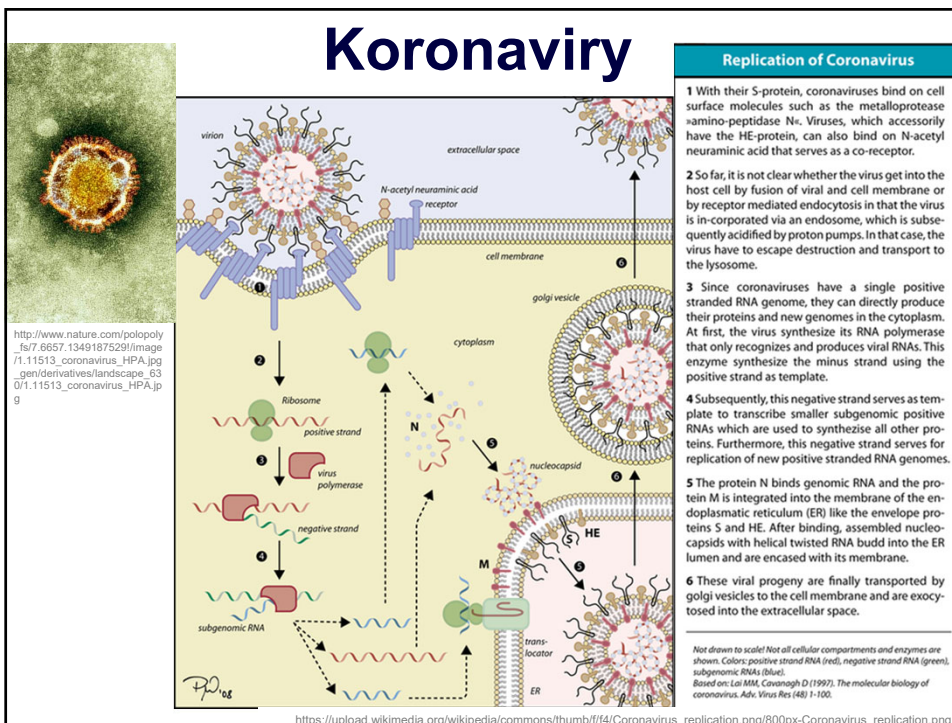
Luskoun ostrovní (Manis javanica)

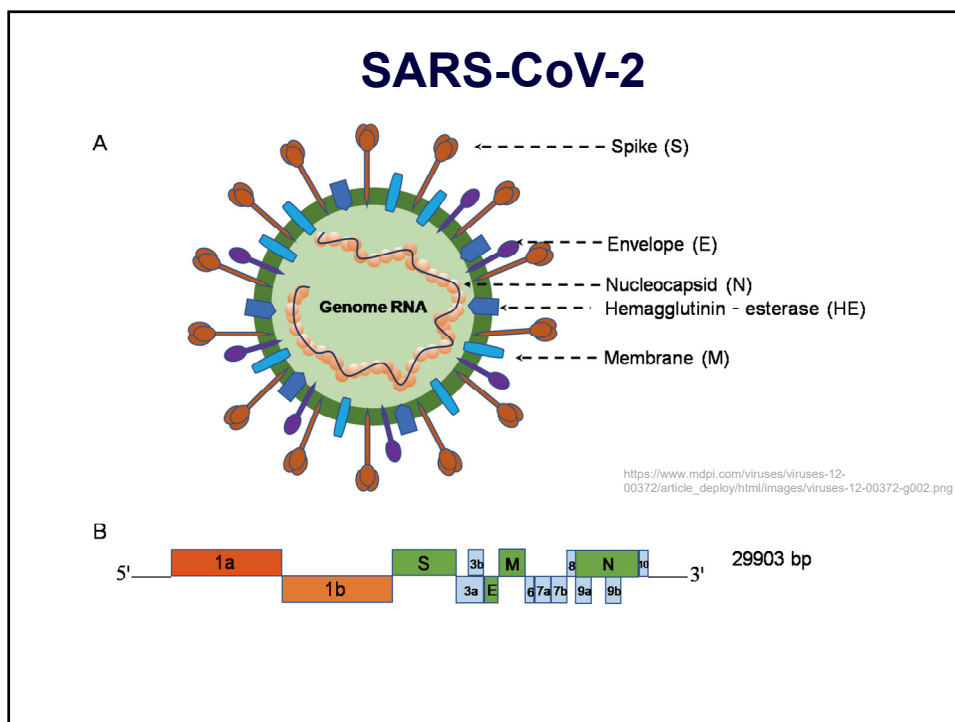
Koronaviry

Čeďed' a podčeďed'	Rod	Podrod	Druh	Rok popsání	Klinické příznaky	
Coronaviridae – Orthocoronavirinae	Alphacoronavirus	Duvinacoronavirus	Lidský koronavirus 229E (HCoV-229E)	1966	Lehčí respirační onemocnění typu „common cold“ s výrazným eďemem sliznic. ID 2-5 dní	
		Setracoronavirus	Lidský koronavirus NL63 (HCoV-NL63)	2004	Lehčí respirační onemocnění typu „common cold“ s výrazným eďemem sliznic. ID 2-4 dny	
	Embecovirus (skupina A)		Lidský koronavirus HKU-1 (HCoV-HKU-1)	2005	Lehčí respirační onemocnění typu „common cold“ s výrazným eďemem sliznic. ID 2-4 dny	
			Lidský koronavirus OC43 (HCoV-OC43)	1967	Lehčí respirační onemocnění typu „common cold“ s výrazným eďemem sliznic. ID 2-5 dní	
	Betacoronavirus		Severe acute respiratory syndrome-related virus (SARS-CoV)	2003	Respirační onemocnění s těžším, život ohrožujícím průběhem. Popsaná mortalita u těžších případů je přibližně 9,6%. ID 2-11 dní	
			Sarbecovirus (skupina B)	Severe acute respiratory syndrome-related virus 2 (SARS-CoV-2)	2019	Respirační onemocnění v celém rozsahu od asymptomatických a mírných případů (zatím popsána přibližně polovina případů) až po život ohrožující případy. Dosud popsána mortalita u těžších případů je přibližně 6,7%; celkově pak přibližně 0,5-1%. ID 2-14 dní
			Merbecovirus (skupina C)	Middle-East respiratory syndrome virus (MERS virus)	2012	Respirační onemocnění s těžším, život ohrožujícím průběhem. Popsaná mortalita u těžších případů je přibližně 35,5%. ID 2-13 dní

V tabulce vynechán Realm (Riboviria), Říše (Orthornavirae), Kmen (Pisuviricota), Třída (Pisoniviricetes), Řád (Nidovirales) a Podřád (Coronavirineae)

Koronaviry





<ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV (SARS) <ul style="list-style-type: none"> • Buněčný receptor – ACE2 • 8 098 nakažených celosvětově • Mortalita – přibližně 9.5% • Inkubační doba – 2-4 dní • Zvýšená teplota až horečka (>38.0°C); bolesti hlavy, svalů, kloubů, diskomfort. U části pacientů mírný průběh. Asi 10-20% průjem, po 2 až 7 dnech možný suchý kašel a u většiny pneumonie. • Virostatická (ribavirine + lopinavir/ritonavir) • Symptomatická léčba 	<ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2 (COVID-19) <ul style="list-style-type: none"> • Buněčný receptor – ACE2 • Zatím 4 510 963 nakažených celosvětově • Mortalita – přibližně 6.7% • Inkubační doba – 2-14 dní • Teplota až horečka; bolesti hlavy, svalů, kloubů, diskomfort. U části pacientů mírný průběh. Po přibližně 7 dnech často zhoršení až intersticiální pneumonie. • Virostatická (remdesivir, favipiravir,...) • Symptomatická léčba • Vakcíny...
--	---

A

Cell membrane

Proinflammatory

Proapoptosis

Profibrosis

Anti-inflammatory

Antiapoptosis

Antifibrosis

<https://www.physiciansweekly.com/wp-content/uploads/2020/04/AT1-receptor.png>

SARS-CoV-2

Virus Environmental Stability

(relevance to personal safety unclear)

Half-life

(time to decrease 2-fold; not strictly constant)

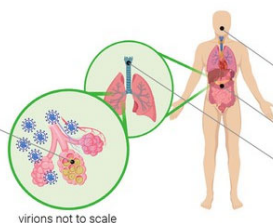
Aerosols: ≈ 1 hr Surfaces: $\approx 1-10$ hr
e.g. plastic, glass,
paper and metals

Based on quantifying infectious virions.
Numbers will vary between conditions and surface types.
Viral RNA observed on surfaces even after a few weeks.

Host Cells

(tentative list, number of cells per person)

Type I & II pneumocytes ($\sim 10^{11}$ cells)
Alveolar macrophage ($\sim 10^{10}$ cells)
Mucous cell in nasal cavity ($\sim 10^9$ cells)
Host cell volume: $\sim 10^3 \mu\text{m}^3 = 10^3 \text{ fL}$



Concentration

(maximal observed values following diagnosis)

Nasopharynx: 10^6-10^9 RNAs/swab
Throat: 10^4-10^8 RNAs/swab

Stool: 10^4-10^8 RNAs/g

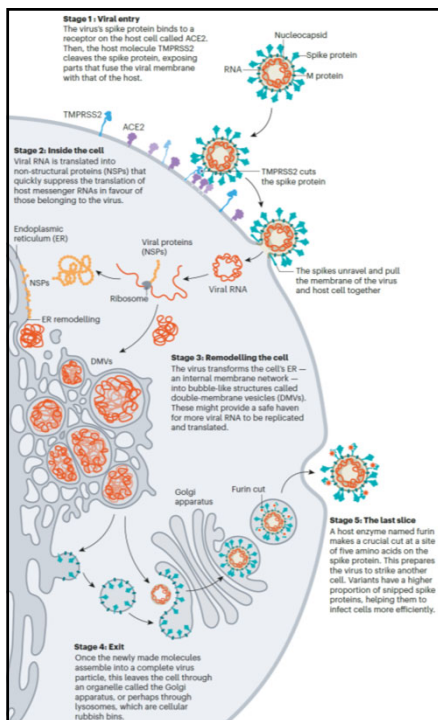
Sputum: 10^6-10^{11} RNAs/mL

RNA counts can markedly overestimate infectious virions

RNA je zpravidla 1000x víc než infekčních virových partikulí.

Bar-On eLifescience
2020

Replikace



Vazba na ACE-2

Štěpení spike proteinu pomocí TMPRSS2

Ľinternalizace a následný přepis NS proteinů

Remodelování buněčných pochodů

Tvorba nových partikulí

Furin odštěpí 5 AK spike proteinu

Scudellari Nature 2021;
595

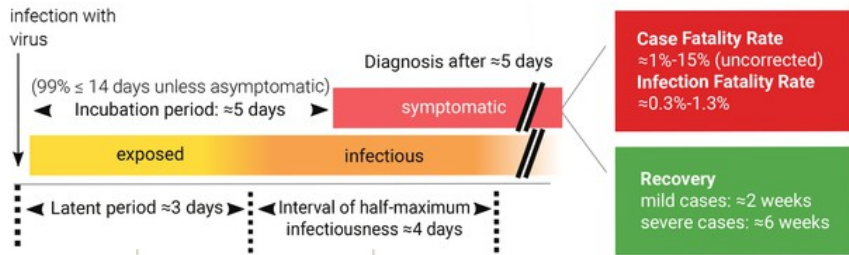
Patofysiologie

"Characteristic" Infection Progression in a Single Patient

Basic reproductive number R_0 : typically 2-4

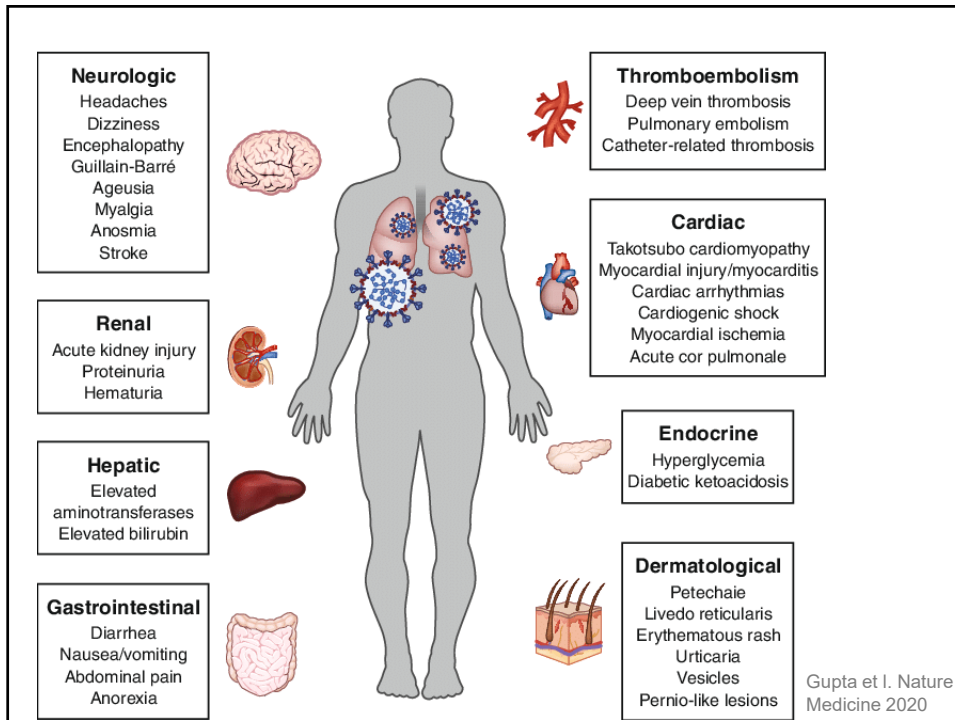
Varies further across space and time

(number of new cases directly generated from a single case)

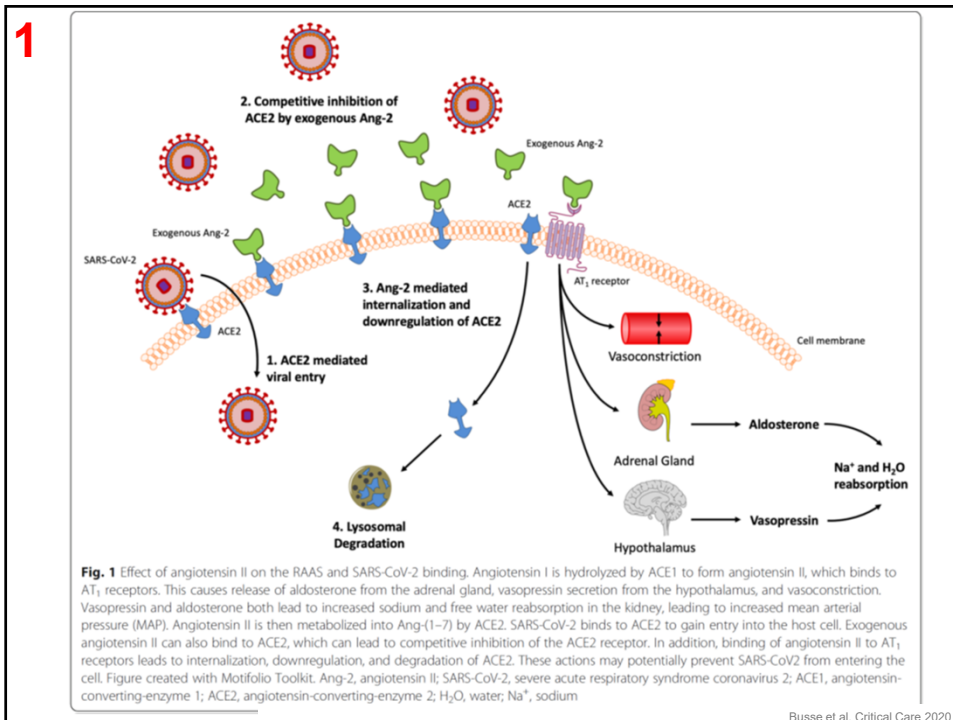
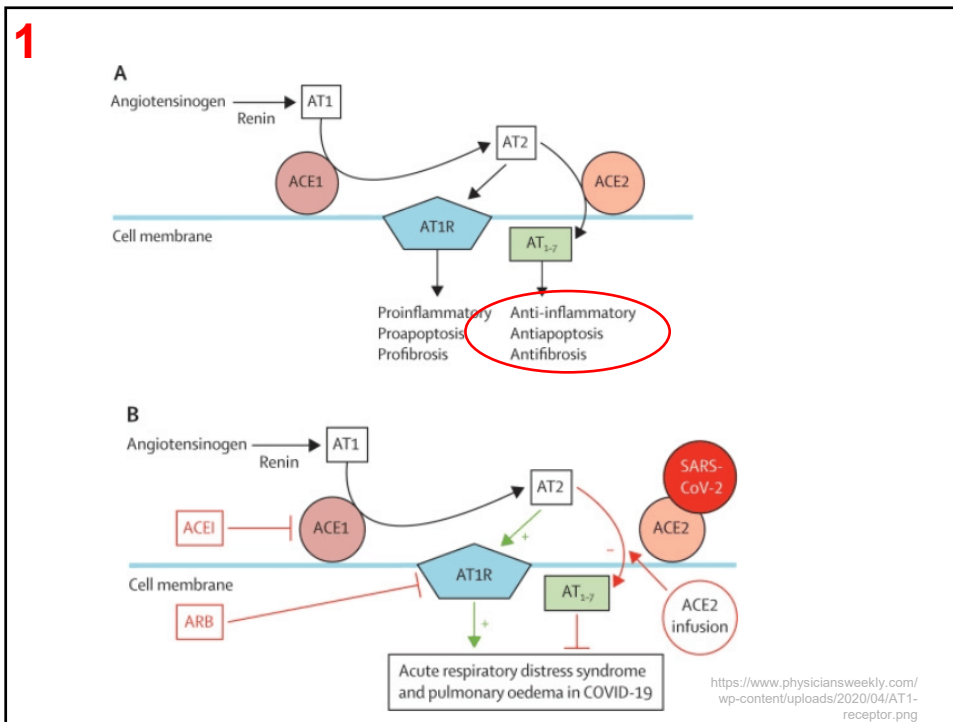


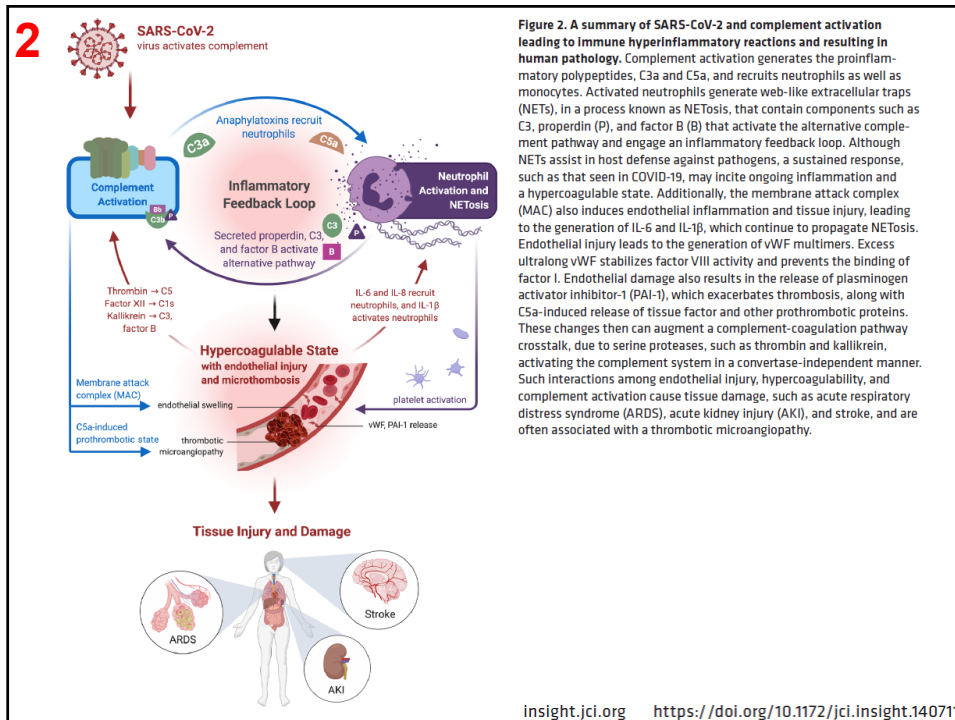
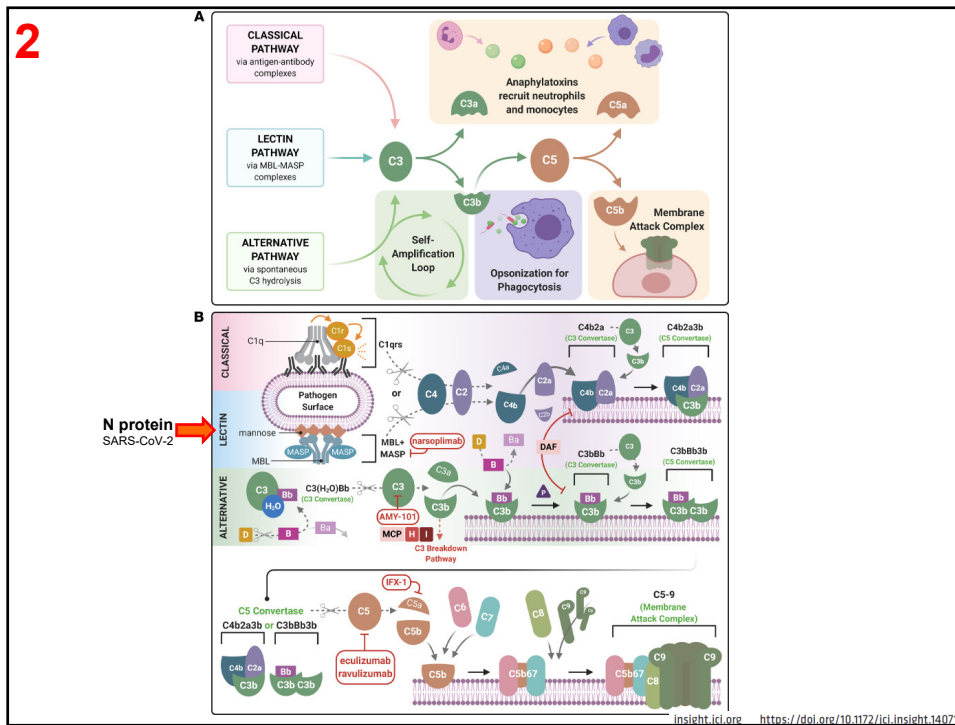
Inter-individual variability is substantial and not well characterized. The estimates are parameter fits for population median in China and do not describe this variability.

Bar-On eLifescience
2020



Gupta et al. Nature
Medicine 2020





Patofyziologie - shrnutí

- Poškození tkáně replikací viru
- Změna rovnováhy renin-angiotenzin aldosteronového systému
- Aktivace komplementu
- Aktivace trombocytů
- Aktivace imunitní odpovědi – makrofágů, lymfocytů (cytokinů, cytokinová bouře)
- Poškození endotelu

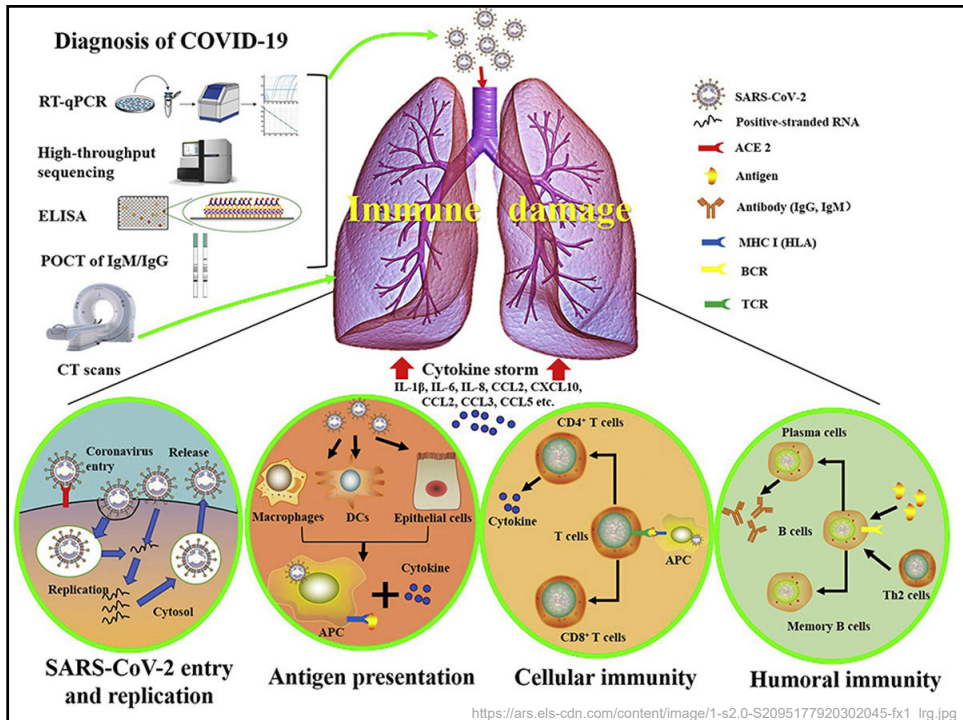
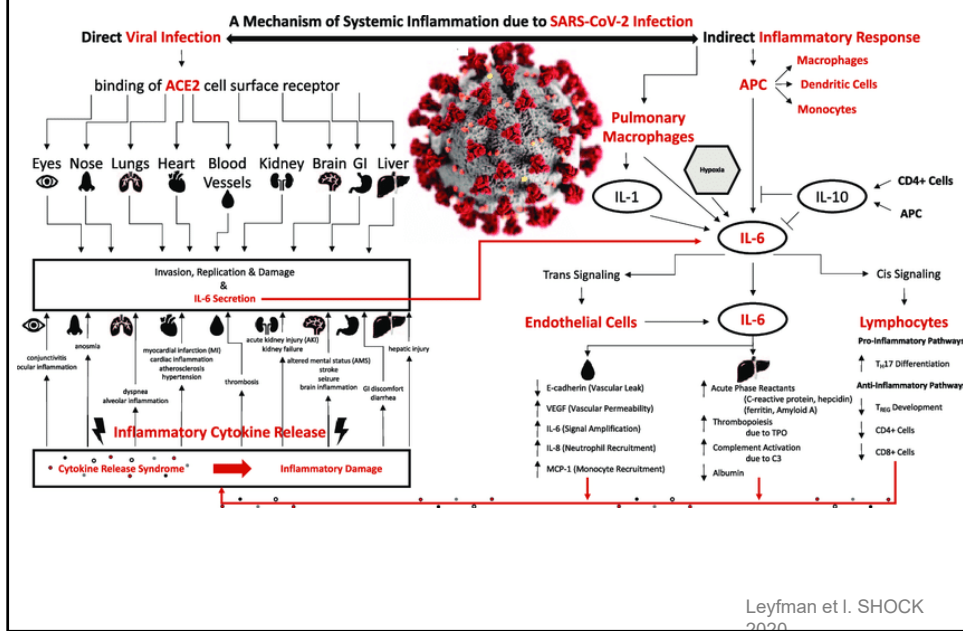
Patofyziologie - shrnutí

- Poškození tkáně replikací viru
- Změna rovnováhy renin-angiotenzin aldosteronového systému
- Aktivace komplementu
- Aktivace trombocytů
- Aktivace imunitní odpovědi – makrofágů, lymfocytů (cytokinů, cytokinová bouře)
- Poškození endotelu

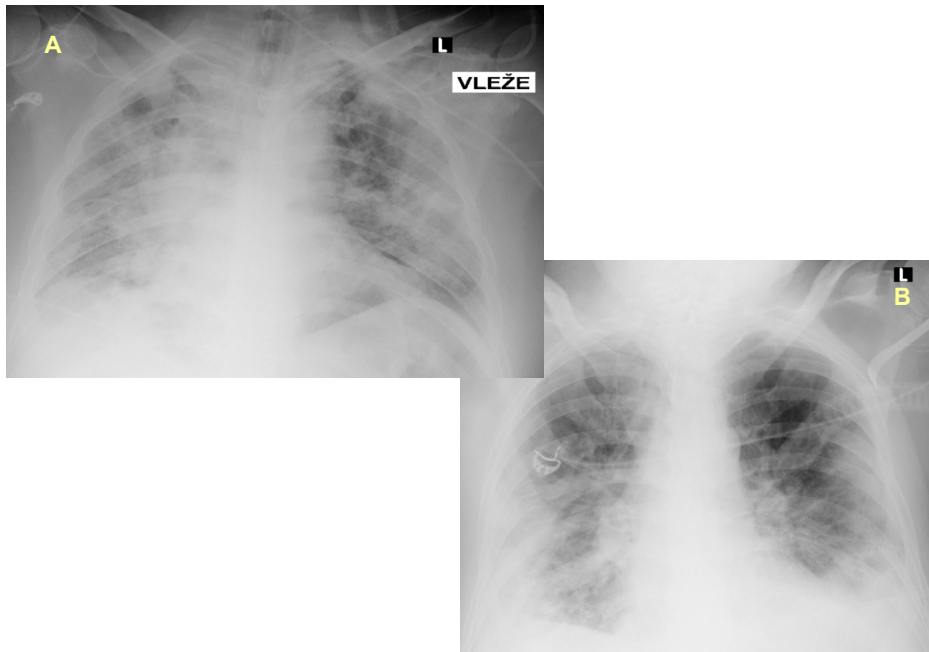
Hyperkoagulační stav (prevence LMWH)

Superinfekce a reaktivace latentně přítomných

Patofysiologie

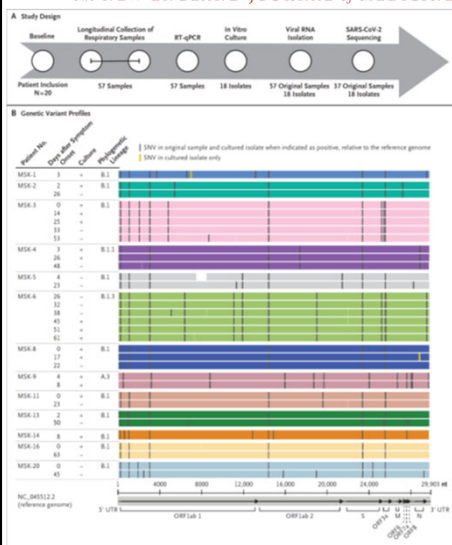


COVID-19 pneumonie (A) a následná HSV pneumonie (B)



Délka vylučování SARS-CoV-2 u hematologických pacientů

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE



- 15 pacientů z 20 mělo aktivní chemoterapii
- 11 těžký COVID
- virová RNA detekována až 78 dní (IQR 24-64)
- první den se podařilo kultivovat 71% vzorků
- follow up pozitivní u pěti pacientů (8, 17, 24, 26 a 61 dní po začátku příznaků)

„Patients with profound immunosuppression after undergoing hematopoietic stem-cell transplantation or receiving cellular therapies may shed viable SARS-CoV-2 for at least 2 months.“

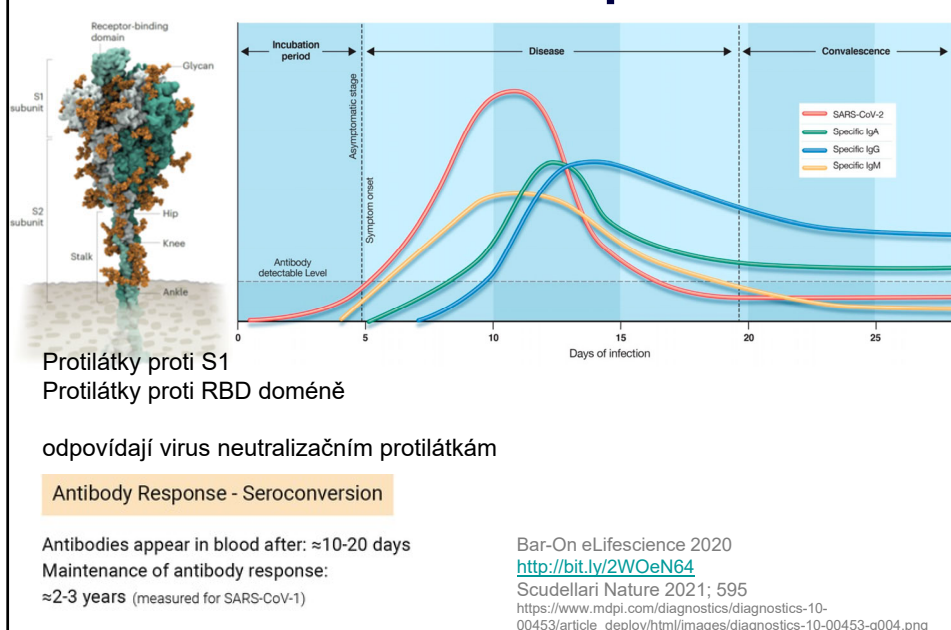
N ENGL J MED 383:26 NEJM.ORG DECEMBER 24, 2020

Délka vylučování respiračních virů

Virus	Délka vylučování v běžné populaci (případně děti/dospělý)	Délka vylučování u imunosuprimovaných pacientů
Influenza virus A	≤14 dní/ ≤5,5 dní	29,5 dne až 5 měsíců (!)
Influenza virus B	6-7 dní	7,5 dne (2,5-80,5)
Parainfluenza virus	PIV-1 a 2: 3-6 dní PIV-3: 8 dní (3-10 dní)	6-42 dní
RSV	± 4 dny (1-12)/	Medián 2-4 týdny 80 dní (35-334 dní)
hMPV	± 5 dní	7-24 dní
HRV/HEV	± 14 dní (HRV-C 7 dní) Dospělý déle než děti	Většina ≤4 týdnů 5 týdnů (1-49 týdnů)
Coronaviry (HKU-1, 229E, OC43, NL63, SARS-CoV-2)	3-18 dní, pár týdnů až 2 měsíce	4 týdny (1-22 týdnů), u SARS-CoV-2 až 3 měsíce

Talaat et al. JID 2013;208-1669-1678; Takeyama et al. Jmed Virol 2016, 88(6):938-946; Milano et al. Blood 2010, 115(10):2088-94; Lehnert et al. PLOS One 2016, Feb. 2016; de Lima et al. Transpl Infect Dis 2014, 16(1):165-9; Gooskens et al. JID 2009, 199, 1435-1441; Pinsky et al. Emerg Infect Diseases 2010, 16(7):1165-1167; Chen et al. J Clin Virol 2015, 64:74-82; Dennis et al. CID 2016, 62(4): 431-437; van der Hoek et al. FEMS Microbiol rev 30 (2006):760-773; Tasian et al. Pediatr Blood Cancer 2008, 50(5) 983-987; Choi et al. Blood 2011, 117(19):5050-5056; Fields. Virology 5th ed. 2007

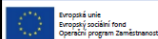
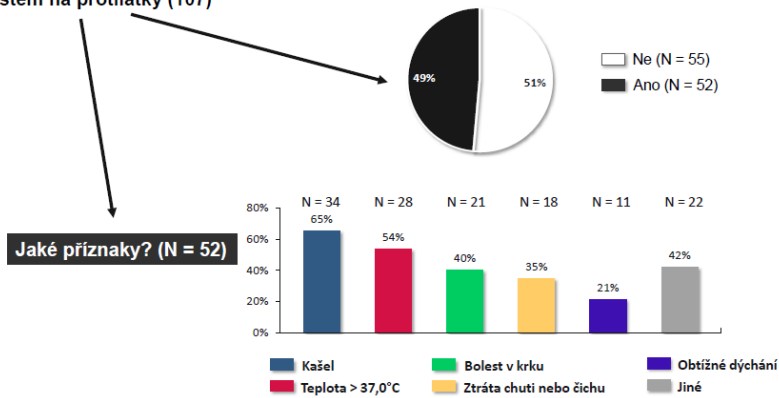
Protilátková odpověď



SARS-CoV-2

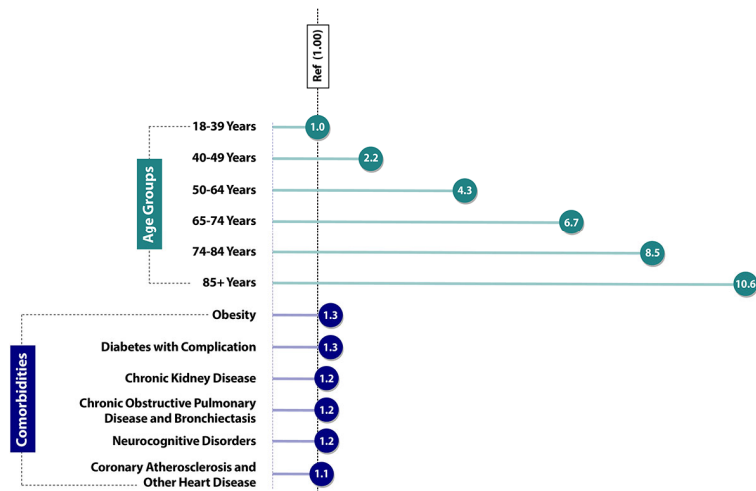
Výskyt příznaků onemocnění dýchacích cest po 1. 1. 2020

Respondenti s pozitivním testem na protilátky (107)



Rizikové skupiny

COVID-19 Death Risk Ratio (RR) for Select Age Groups and Comorbid Conditions

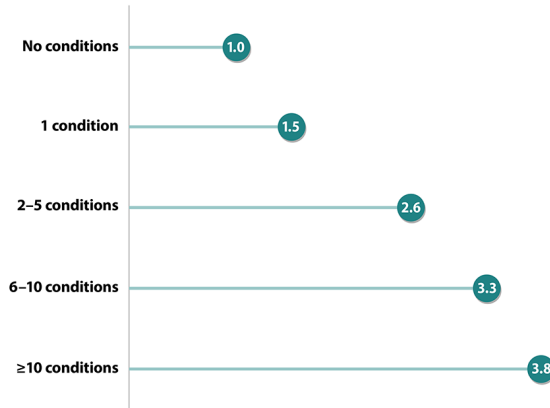


Underlying Medical Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19: Information for Healthcare Providers (cdc.gov)

Underlying Medical Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19: Information for Healthcare Providers (cdc.gov)

Rizikové skupiny

COVID-19 Death Risk Ratio (RR) Increases as the Number of Comorbid Conditions Increases



[Underlying Medical Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19: Information for Healthcare Providers \(cdc.gov\)](#)
[Underlying Medical Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19: Information for Healthcare Providers \(cdc.gov\)](#)

Epidemiologická data



Search by Country, Territory, or Area

Covid-19 Response Fund

Donate

WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard

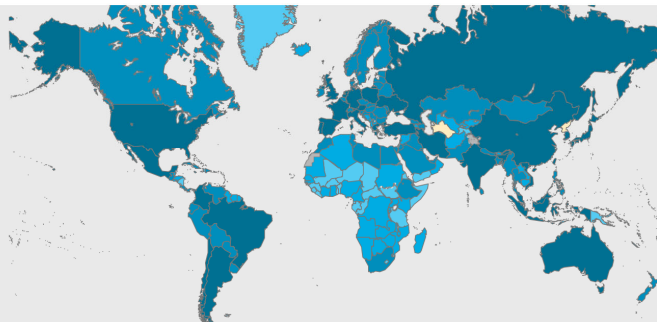
Overview

Measures

Table View

Data

More Resources



Cases
Total

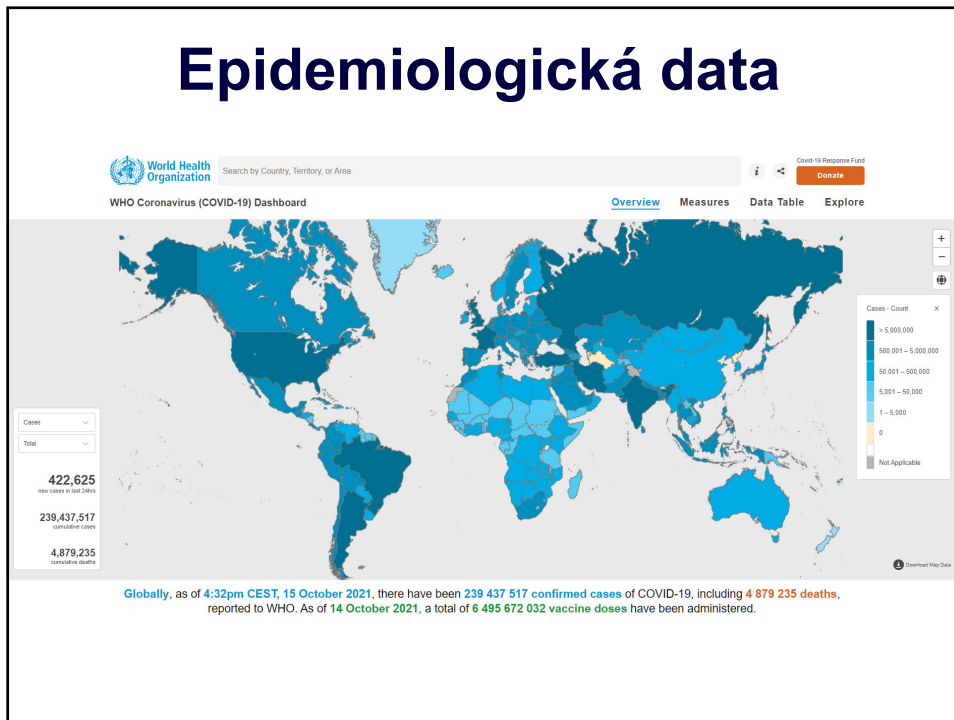
4 161
new cases last 7 days

771 679 618
cumulative cases

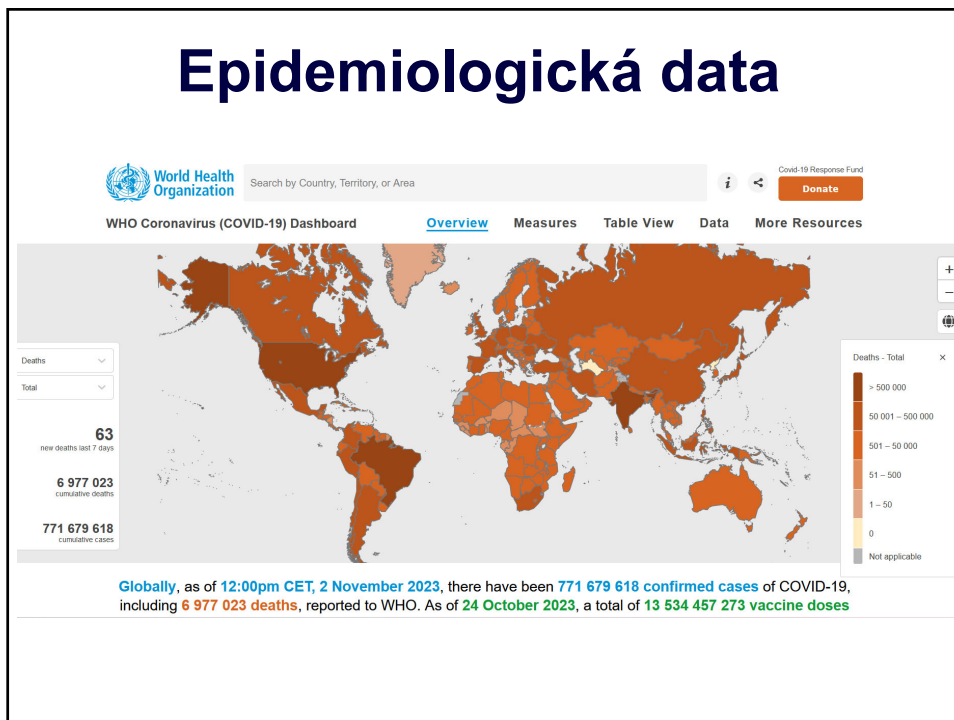
6 977 023
cumulative deaths

Globally, as of 12:00pm CET, 2 November 2023, there have been 771 679 618 confirmed cases of COVID-19, including 6 977 023 deaths, reported to WHO. As of 24 October 2023, a total of 13 534 457 273 vaccine doses

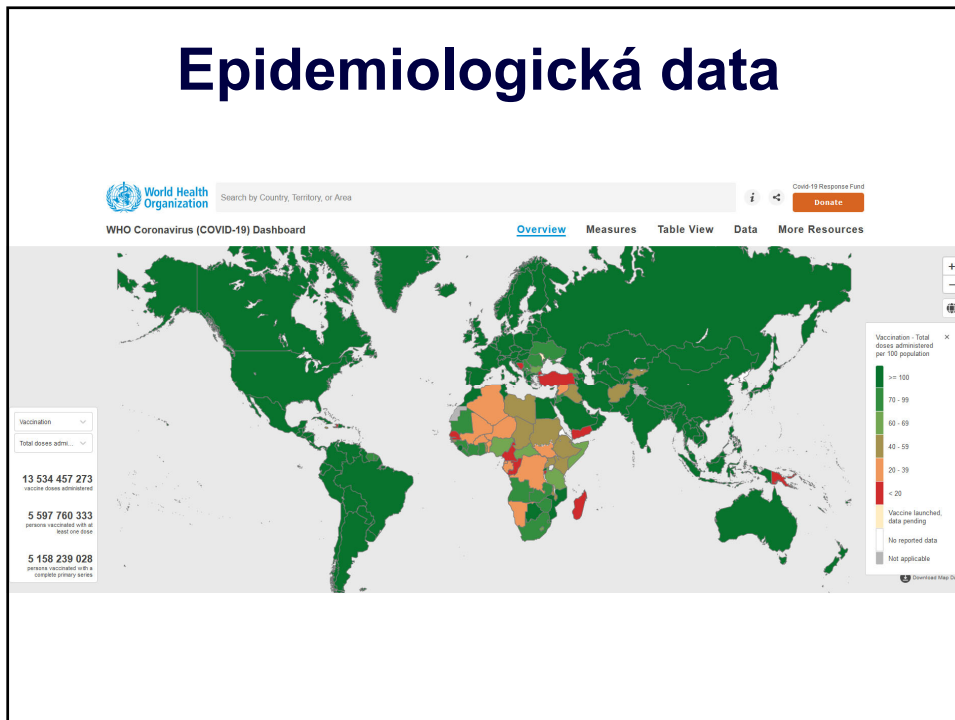
Epidemiologická data



Epidemiologická data



Epidemiologická data



Epidemiologická data

WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard

Overview Measures **Data Table** Explore

Back to top

Name	Cases - cumulative total	%	Cases - newly reported in last 24 hours	Deaths - cumulative total	Deaths - newly reported in last 24 hours
Global	239 437 617		422 626	4 879 236	7 300
Japan	125,8 mil	0,14%	619	18 051	1,05%
Czechia	10,7 mil	15,9%	1 535	30 528	1,78%
Canada	38,01 mil	4,39%	2 659	28 367	1,70%
Chile	19,12 mil	8,71%	1 191	37 583	2,25%
Bangladesh	164,7 mil	0,95%	0	27 737	1,78%
Romania	19,29 mil	7,41%	15 828	41 130	2,88%
Israel	9,217 mil	14,2%	1 325	7 974	0,61%
Belgium	1 276 221		1	25 732	0
Pakistan	1 261 685		1 016	28 201	28
Sweden	1 161 264		799	14 926	0
Portugal	1 077 963		777	18 071	6
Serbia	1 031 283		6 786	8 946	54

Epidemiologická data

Situation by Region, Country, Territory & Area

Name	Cases - cumulative total	Cases - newly reported in last 7 days	Deaths - cumulative total	Deaths - newly reported in last 7 days	Vaccines - Total doses administered per 100 population	Vaccines - Persons vaccinated with a complete primary series per 100 population	Vaccines - Persons vaccinated with at least one booster or additional dose 100 population
Global	771,679,618	4,161	6,977,023	63	173.64	66.18	31.91
Malaysia	33,57 mil	5 131 899	15,29% 37 202	0,72%	224,96	85,11	50,49
Israel	9,217 mil	4 840 714	52,51% 12 697	0,26%	207	71,75	50,27
Belgium	11,59 mil	4 817 196	41,56% 34 339	0,71%	252,7	78,84	62,37
Thailand	71,6 mil	4 758 125	206 6,65% 34 487	2 0,72%	199,63	77,64	39,37
Canada	38,01 mil	4 716 205	12,41% 53 297	0,13%	258,59	82,96	52,4
Czechia	10,51 mil	4 665 557	1 361 44,39% 42 917	9 0,09%	174,1	65,5	41,52
Peru	33,72 mil	4 522 474	13,41% 221 727	4,90%	271,73	86,91	67,16

Epidemiologická data



Search by Country, Territory, or Area



[Overview](#)

[Measures](#)

[Table View](#)

[Data](#)

[More Resources](#)

WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard

[Back to top](#)

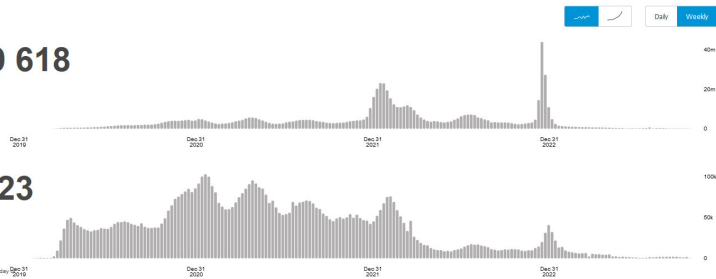
Global Situation

771 679 618
confirmed cases

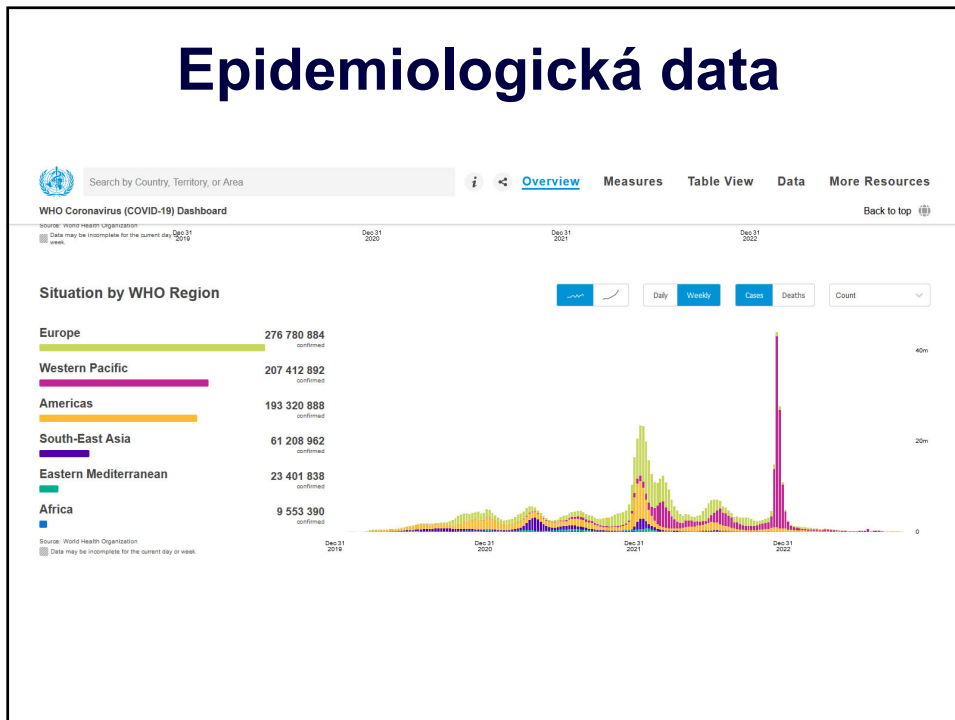
6 977 023
deaths

Source: World Health Organization

■ Data may be incomplete for the current day.

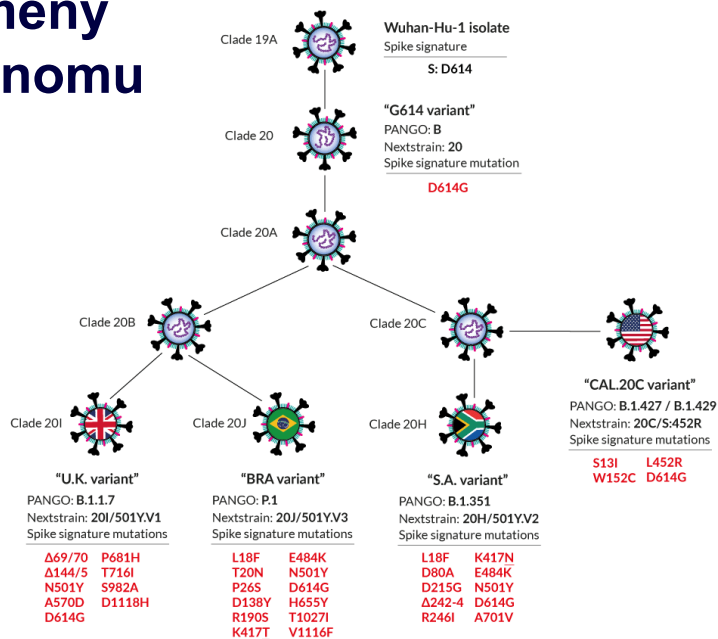


Epidemiologická data



Změny genomu

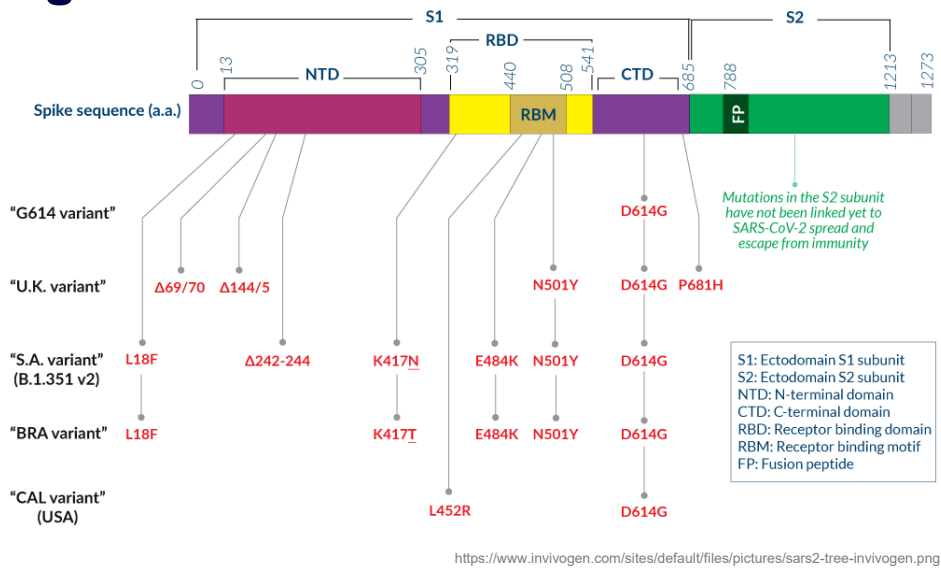
Simplified SARS-CoV-2 phylogenetic tree



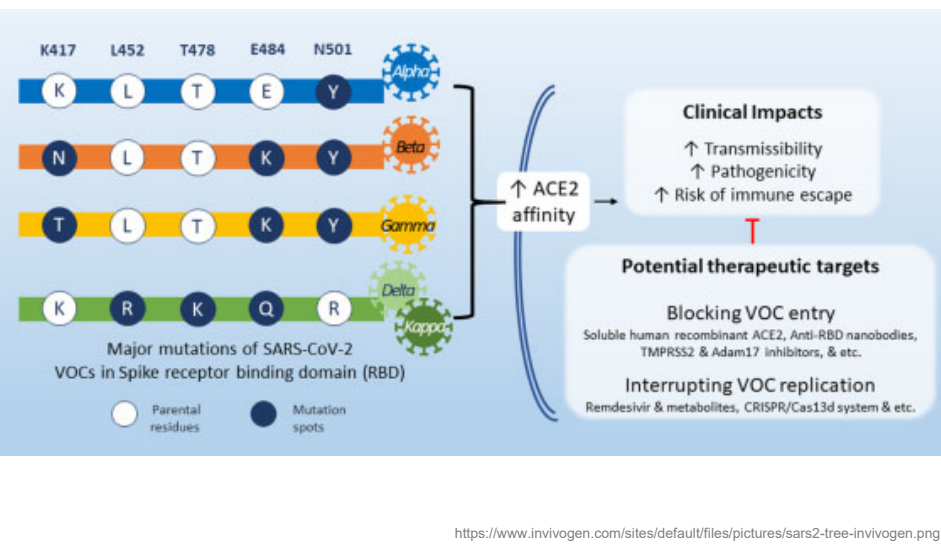
<https://www.invivogen.com/sites/default/files/pictures/sars2-tree-invivogen.png>

Změny genomu

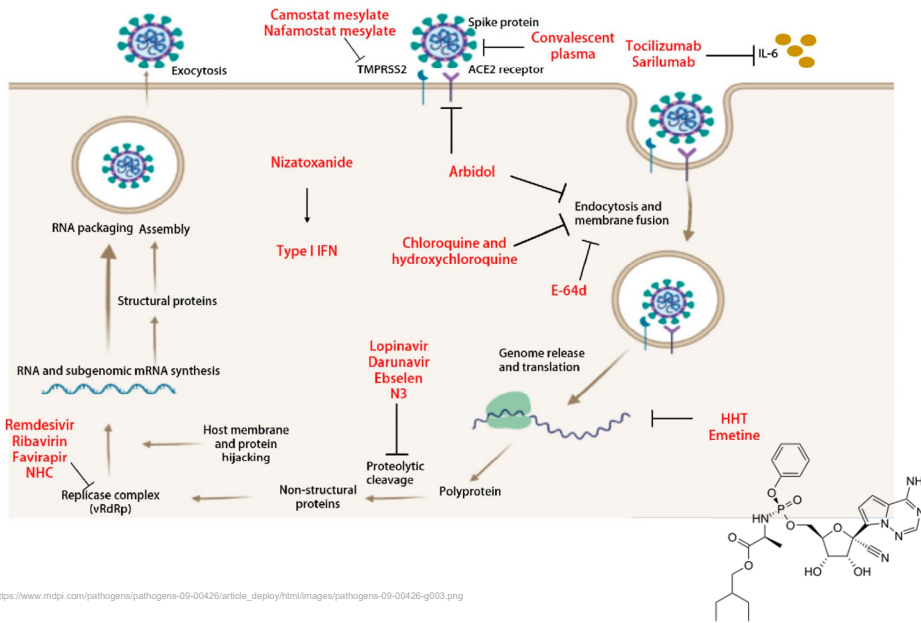
Spike mutations of concern in SARS-CoV-2 variants



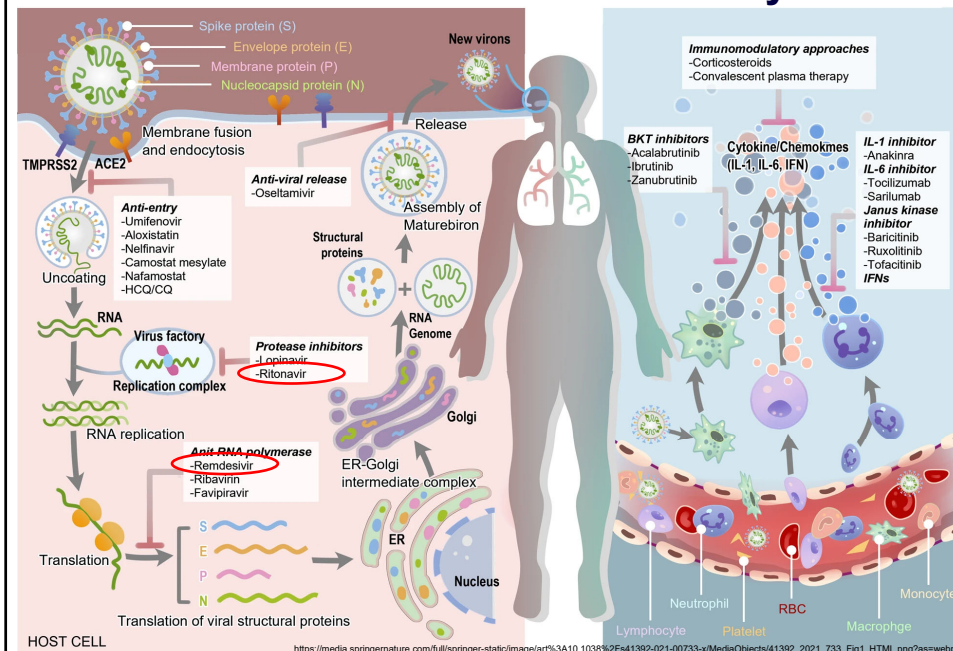
Změny genomu



Potenciální možnosti léčby



Potenciální možnosti léčby



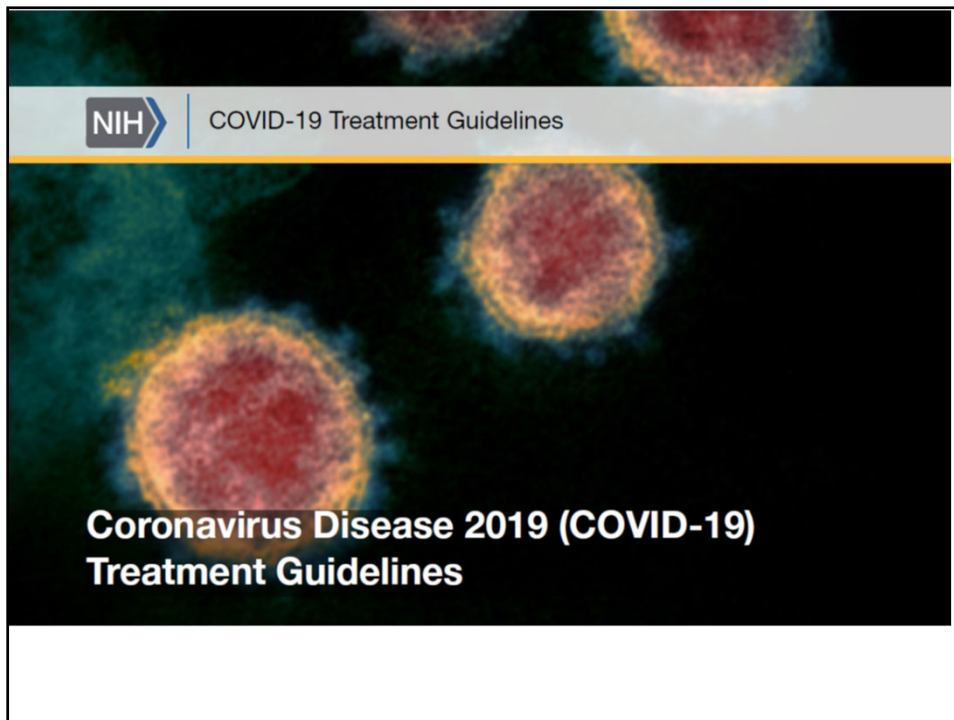


Figure 2. Therapeutic Management of Hospitalized Adults With COVID-19 Based on Disease Severity

DISEASE SEVERITY	PANEL'S RECOMMENDATIONS
Hospitalized but Does Not Require Supplemental Oxygen	<p>The Panel recommends against the use of dexamethasone (AIIa) or other corticosteroids (AIII).^a</p> <p>There is insufficient evidence to recommend either for or against the routine use of remdesivir. For patients at high risk of disease progression, remdesivir may be appropriate.</p>
Hospitalized and Requires Supplemental Oxygen	<p>Use one of the following options:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir^b (e.g., for patients who require minimal supplemental oxygen) (BIIa) • Dexamethasone plus remdesivir^c (e.g., for patients who require increasing amounts of supplemental oxygen) (BIII) • Dexamethasone (when combination with remdesivir cannot be used or is not available) (BII)
Hospitalized and Requires Oxygen Delivery Through a High-Flow Device or Noninvasive Ventilation	<p>Use one of the following options:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dexamethasone (AII) • Dexamethasone plus remdesivir^c (BIII) <p>For recently hospitalized^d patients with rapidly increasing oxygen needs and systemic inflammation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Add either baricitinib (BIIa) or IV tocilizumab (BIIa) to one of the two options above^e • If neither baricitinib nor IV tocilizumab is available or feasible to use, tofacitinib can be used instead of baricitinib (BIIa) or IV sarilumab can be used instead of IV tocilizumab (BIIa).
Hospitalized and Requires IMV or ECMO	<ul style="list-style-type: none"> • Dexamethasone (AII) <p>For patients who are within 24 hours of admission to the ICU:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dexamethasone plus IV tocilizumab (BIIa) • If IV tocilizumab is not available or not feasible to use, IV sarilumab can be used (BIIa).

Rating of Recommendations: A = Strong; B = Moderate; C = Optional
Rating of Evidence: I = One or more randomized trials without major limitations; IIa = Other randomized trials or subgroup analyses of randomized trials; IIb = Nonrandomized trials or observational cohort studies; III = Expert opinion

^a Corticosteroids prescribed for an underlying condition should be continued.
^b If patients progress to requiring high-flow oxygen, noninvasive ventilation, mechanical ventilation, or ECMO, complete remdesivir course.
^c For example, within 3 days of hospital admission.
^d Drugs are listed alphabetically and not in order of preference. As there are no studies directly comparing baricitinib and tocilizumab for treatment of COVID-19, there is insufficient evidence to recommend one drug over the other. Treatment decisions should be determined by local guidance, drug availability, and patient comorbidities.
Key: ECMO = extracorporeal membrane oxygenation; ICU = intensive care unit; IMV = invasive mechanical ventilation; IV = intravenous; the Panel = the COVID-19 Treatment Guidelines Panel; PO = orally

Figure 1. Therapeutic Management of NonHospitalized Adults With COVID-19

All outpatients with COVID-19 who enter the health care system should have in-person or telehealth follow-up visits. Symptomatic treatments, including hydration, antipyretics, analgesics, and antitussives, can be initiated as needed. Patients should be counseled about symptoms that warrant re-evaluation by a health care provider (e.g., new onset dyspnea, worsening dyspnea [particularly dyspnea that occurs while the patient is resting or that interferes with daily activities], mental status changes). Home resources should be assessed before patients are discharged from a clinic, urgent care center, ED, or hospital; outpatients should have access to housing, proper nutrition, a caregiver, and a device that is suitable for telehealth. If patients are discharged while they are still receiving oxygen supplementation, they should receive oximetry monitoring and close follow-up soon after discharge.

PATIENT DISPOSITION	PANEL'S RECOMMENDATIONS
Not Requiring Hospitalization or Supplemental Oxygen, As Determined by a Health Care Provider in ED or an In-Person or Telehealth Visit	Anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibody products are recommended for outpatients with mild to moderate COVID-19 who are at high risk of disease progression, as defined by the EUA criteria (treatments are listed in alphabetical order): <ul style="list-style-type: none"> • Bamlanivimab plus etesevimab; or • Casirivimab plus imdevimab; or • Scrolvimbab The Panel recommends against the use of dexamethasone or other systemic glucocorticoids in the absence of another indication (AII). ⁶
Discharged From Hospital Inpatient Setting in Stable Condition and Does Not Require Supplemental Oxygen	The Panel recommends against continuing the use of remdesivir (AIIa) , dexamethasone (AIIa) , or baricitinib (AIIa) after hospital discharge.
Discharged From Hospital Inpatient Setting and Requires Supplemental Oxygen <i>For those who are stable enough for discharge but who still require oxygen*</i>	There is insufficient evidence to recommend either for or against the continued use of remdesivir , dexamethasone , and/or baricitinib . Review the text below when considering the use of any of these agents after hospital discharge.
Discharged From ED Despite New or Increasing Need for Supplemental Oxygen <i>When hospital resources are limited, inpatient admission is not possible, and close follow-up is ensured⁷</i>	The Panel recommends using dexamethasone 6 mg PO once daily for the duration of supplemental oxygen (dexamethasone use should not exceed 10 days) with careful monitoring for adverse events (BII). There is insufficient evidence to recommend either for or against the use of remdesivir . When considering the use of remdesivir , review the text below for further discussion. The Panel recommends against the use of baricitinib in this setting, except in a clinical trial (AII).

Rating of Recommendations: A = Strong; B = Moderate; C = Optional
Rating of Evidence: I = One or more randomized trials without major limitations; IIa = Other randomized trials or subgroup analyses of randomized trials; IIb = Nonrandomized trials or observational cohort studies; III = Expert opinion

* In laboratory studies, some SARS-CoV-2 variants of concern or variants being monitored harbor certain mutations that are associated with reduced susceptibility to certain agents. Some regimens may be preferred in certain settings based on the degree of reduced susceptibility and the prevalence of these variants in a given region. See Anti-SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies and The Panel's Statement on Bamlanivimab Plus Etesevimab for more information. Updates on the distribution of bamlanivimab plus etesevimab are available on the HHS Bamlanivimab/Etesevimab website.
⁶ There is currently a lack of safety and efficacy data on the use of these agents in outpatients with COVID-19 using systemic glucocorticoids in this setting may cause harm.
⁷ These individuals should receive oximetry monitoring and close follow-up through telehealth, visiting nurse services, or in-person clinic visits.
⁸ In cases where resources (e.g., inpatient beds, staff members) are scarce, it may be necessary to discharge an adult patient and provide an advanced level of home care, including supplemental oxygen (whether patients are receiving oxygen at home for the first time or are increasing their baseline oxygen requirements), pulse oximetry, and close follow-up through visiting nurse services, telehealth, or in-person clinic visits.

Key: ED = emergency department; EUA = Emergency Use Authorization; HHS = Department of Health and Human Services; the Panel = the COVID-19 Treatment Guidelines Panel; PO = orally

Antiviral Drugs That Are Approved or Under Evaluation for the Treatment of COVID-19

Last Updated: July 8, 2021

Summary Recommendations

Remdesivir is the only Food and Drug Administration-approved drug for the treatment of COVID-19. In this section, the COVID-19 Treatment Guidelines Panel (the Panel) provides recommendations for using antiviral drugs to treat COVID-19 based on the available data. **As in the management of any disease, treatment decisions ultimately reside with the patient and their health care provider.** For more information on these antiviral agents, see [Table 2e](#).

Remdesivir

- See [Therapeutic Management of Hospitalized Adults with COVID-19](#) for recommendations on using remdesivir with or without dexamethasone.

Nitazoxanide

- The Panel recommends against the use of **nitazoxanide** for the treatment of COVID-19, except in a clinical trial (BIIa).

Hydroxychloroquine or Chloroquine and/or Azithromycin

- The Panel recommends against the use of **chloroquine** or **hydroxychloroquine** and/or **azithromycin** for the treatment of COVID-19 in hospitalized patients (AI) and in nonhospitalized patients (AIIa).

Lopinavir/Ritonavir and Other HIV Protease Inhibitors

- The Panel recommends against the use of **lopinavir/ritonavir** and other **HIV protease inhibitors** for the treatment of COVID-19 in hospitalized patients (AI) and in nonhospitalized patients (AII).

Rating of Recommendations: A = Strong; B = Moderate; C = Optional

Rating of Evidence: I = One or more randomized trials without major limitations; IIa = Other randomized trials or subgroup analyses of randomized trials; IIb = Nonrandomized trials or observational cohort studies; III = Expert opinion

The Possible Role of Vitamin D in Suppressing Cytokine Storm and Associated Mortality in COVID-19 Patients

Ali Daneshkhah¹, Vasundhara Agrawal¹, Adam Eshein¹, Hariharan Subramanian¹, Hemant K. Roy², and Vadim Backman^{1*}

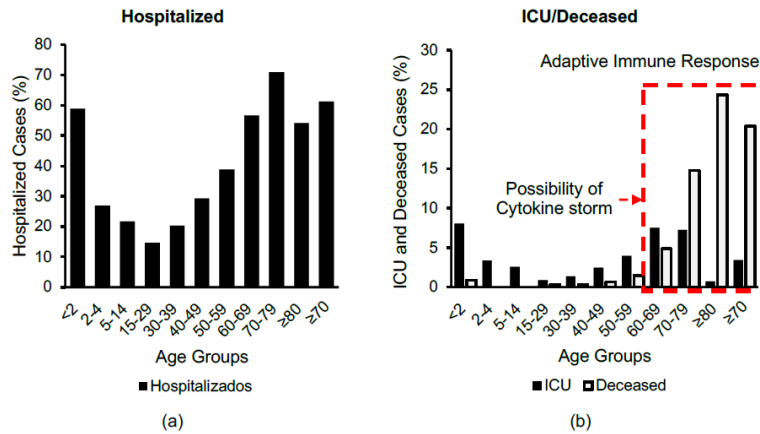


Figure 7 Age distribution of the a) hospitalized, b) admitted to ICU or deceased in Spain based on data from 145,429 cases[26].

The Possible Role of Vitamin D in Suppressing Cytokine Storm and Associated Mortality in COVID-19 Patients

Ali Daneshkhah¹, Vasundhara Agrawal¹, Adam Eshein¹, Hariharan Subramanian¹, Hemant K. Roy², and Vadim Backman^{1*}

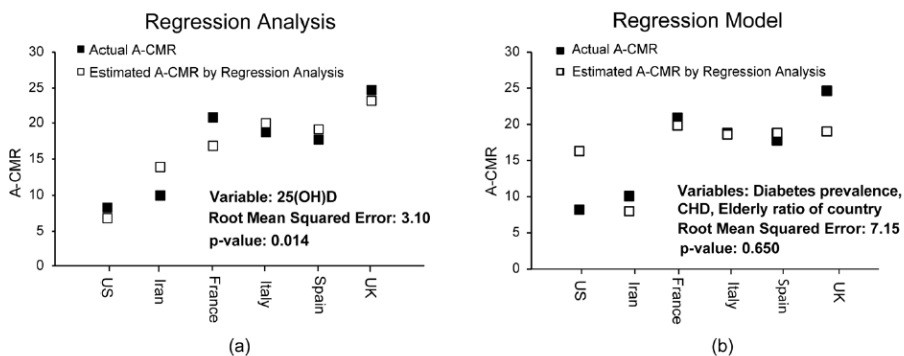
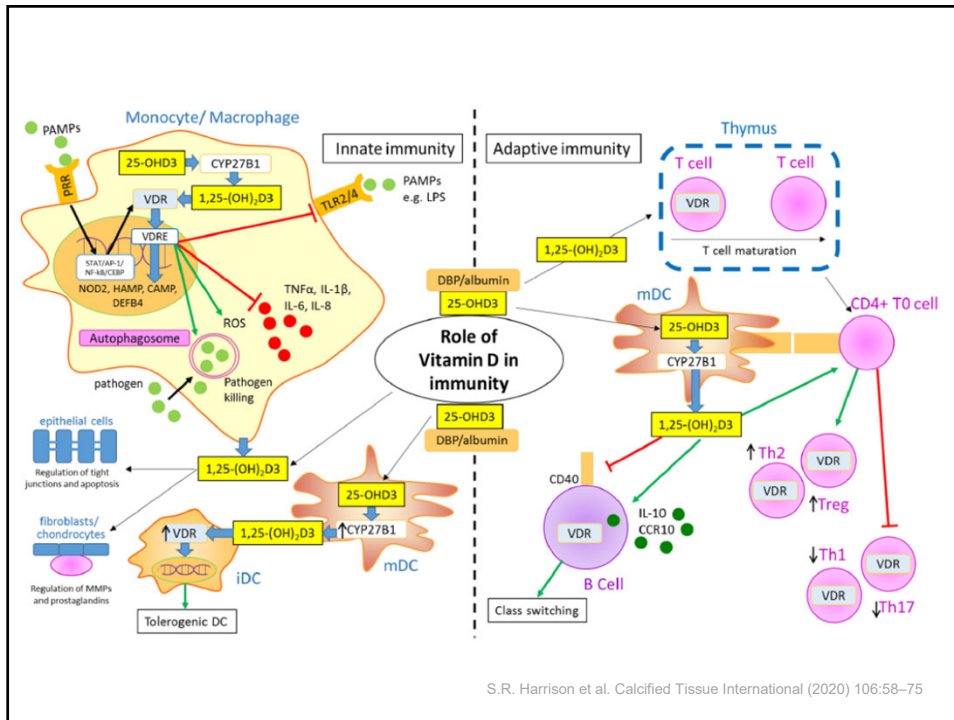
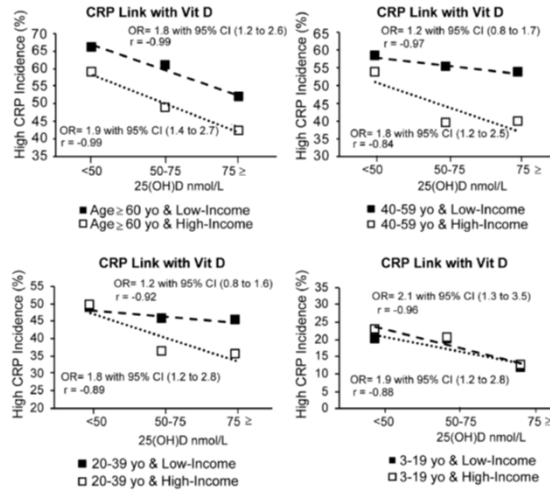


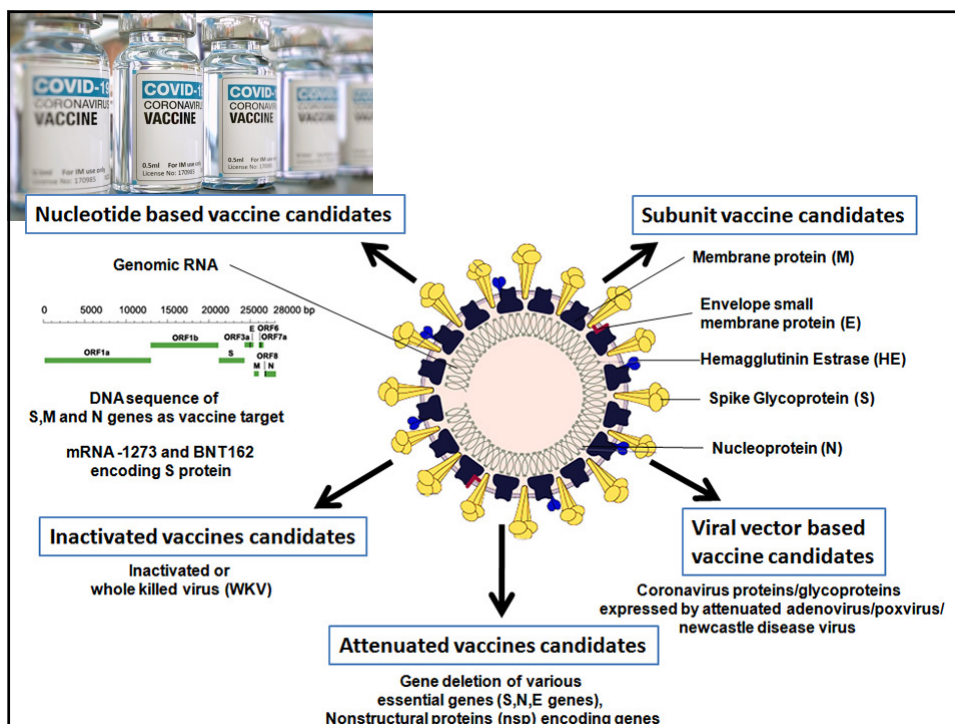
Figure 6 Regression analysis based on (a) 25(OH)D, (b) Diabetes prevalence among men and women (age standardized), elderly ratio (≥ 70 yo) in the country, CHD death rate per 100,000 (age standardized)




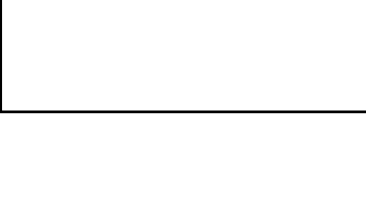

The Possible Role of Vitamin D in Suppressing Cytokine Storm and Associated Mortality in COVID-19 Patients

Ali Daneshkhan¹, Vasundhara Agrawal¹, Adam Eshein¹, Hariharan Subramanian¹, Hemant K. Roy², and Vadim Backman^{1*}



S.R. Harrison et al. Calcified Tissue International (2020) 106:58–75



Společnost	Typ vakcíny	Počet dávek, očkovací schéma, skladování*	Aplikační objem vakcíny*	Stav: Klinická fáze vývoje	Plánované podání žádosti pro povolení v rámci EU
 Astra Zeneca (Oxford)	Rekombinantní, vektorová (adenovirus ChAdOx1)	2 dávky (0-28 dní) 2-8°C	1 dávka à 0,5 ml i.m., 10 dávek v lahvičce	Fáze I/II: UK, Fáze III: UK, Brazílie, Jižní Afrika, Indie, USA	Průběžné posouzení zahájeno v říjnu 2020
 Pfizer (BioN-Tech)	Genová, mRNA, obalená lipidovými nanočásticemi	2 dávky (0-21 dní) -70°C	1 dávka à 0,3 ml i.m., 5 dávek v lahvičce	Fáze I/II: SRN, USA, Fáze III: USA, Brazílie, Argentina, Turecko, SRN	Průběžné posouzení, předložení žádosti o podmíněnou registraci 30.11.2020
 Johnson & Johnson (Janssen)	Vektorová (adenovirus Ad26)	1 dávka	1 dávka à 0,5 ml i.m., 10 dávek v lahvičce	Fáze I/II: Belgie, USA, Fáze II: SRN, Fáze III: svět	Začátek průběžné kontroly v prosinci 2020
 Sanofi Pasteur (GSK)	Rekombinantní, adjuvovaná	2 dávky (0-28 dní) -70°C	1 dávka à 0,5 ml i.m.	Fáze I/II: USA, Fáze III: USA	2021
 Moderna (Lonza)	Genová, mRNA, obalená lipidovými nanočásticemi	2 dávky (0-28 dní)	1 dávka à 0,5 ml i.m.	Fáze III: USA	Začátek průběžného posouzení, předložení žádosti o předběžnou registraci 30.11.2020
Novavax	Rekombinantní, adjuvovaná	2 dávky (0-21 dní)	1 dávka à 0,5 ml i.m.	Fáze I: Austrálie, Fáze II: USA, Austrálie	počátek roku 2021
CureVac	Genová, mRNA, obalená lipidovými nanočásticemi	2 dávky (0-28 dní)	1 dávka 0,6 ml, i.m.	Fáze I: Belgie, SRN, Fáze II: Peru, Panama	Není známo

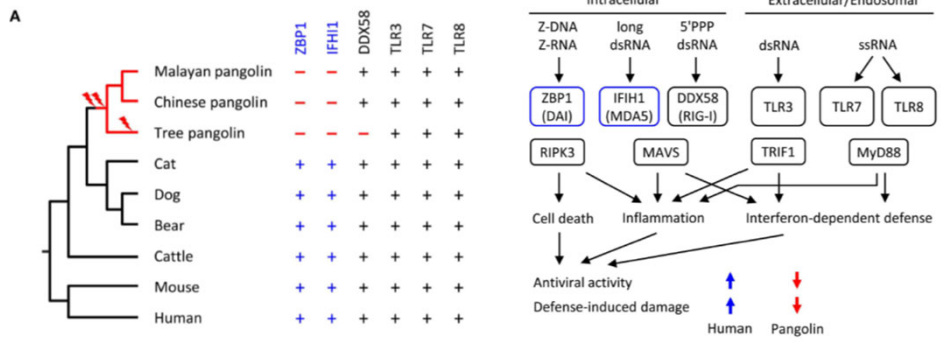
*Poznámka: Předběžné informace odvozené z veřejně dostupných zdrojů

Pangolins Lack IFIH1/MDA5, a Cytoplasmic RNA Sensor That Initiates Innate Immune Defense Upon Coronavirus Infection

ORIGINAL RESEARCH
published: 06 May 2020
doi: 10.3389/fimmu.2020.00939

Heinz Fischer¹, Erwin Tschachler² and Leopold Eckhart^{2*}

FIGURE 3 | Evolution of RNA sensor genes and possible implications on antiviral responses in pangolins. **(A)** Phylogenetic tree of mammals and comparison of presence (+) or absence (-) of RNA sensor genes. Evolutionary gene loss (indicated by lightning bolt symbols) was inferred from the species distribution of the genes. Species: Malayan pangolin (*Manis javanica*), Chinese pangolin (*Manis pentadactyla*), tree pangolin (*Manis tricuspis*), cat (*Felis catus*), dog (*Canis lupus familiaris*), bear (*Ursus arctos horribilis*), cattle (*Bos taurus*), mouse (*Mus musculus*), human (*Homo sapiens*). **(B)** Schematic overview of innate immune sensors of viral RNA and signaling in mammals. Only RNA sensors investigated in this study are shown. The schematic includes the hypothesis about IFIH1 and ZBP1-dependent differences in the antiviral activity and defense-induced damage to the host. The directions of the colored arrows indicate the effects of the presence or absence of RNA sensors. 5'PPP, triphosphorylated at the 5'-end; ds, double-stranded; ss, single-stranded.



Article

Proteomics of SARS-CoV-2-infected host cells reveals therapy targets

<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2332-7>

Received: 27 February 2020

Accepted: 6 May 2020

Published online: 14 May 2020

Denisa Bojkova^{1,7}, Kevin Klann^{2,7}, Benjamin Koch^{3,7}, Marek Widera¹, David Krause², Sandra Ciesek^{4,5}, Jindrich Cinatl^{1,6} & Christian Münch^{2,6,8}✉

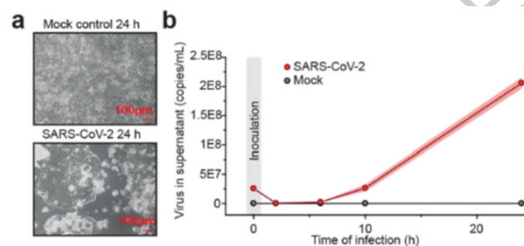
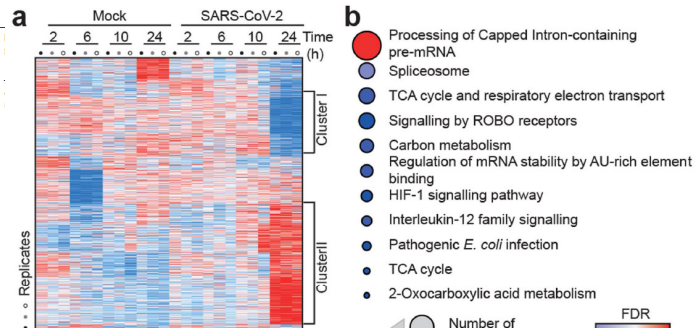


Fig. 1 | SARS-CoV-2 replication model in human cells. a, Caco-2 cells were either mock or SARS-CoV-2 infected and cultured for 24 h. Microscopy pictures were taken to demonstrate cytopathic effect. Scale bars indicate 100 μ m. Representative pictures from three independent biological replicates are shown. **b,** Quantitative PCR analysis of viral genome copies per mL cell culture after indicated infection time points ($n = 3$ independent biological samples). Points indicate mean of replicate measurements and shades represent s.d.

Article

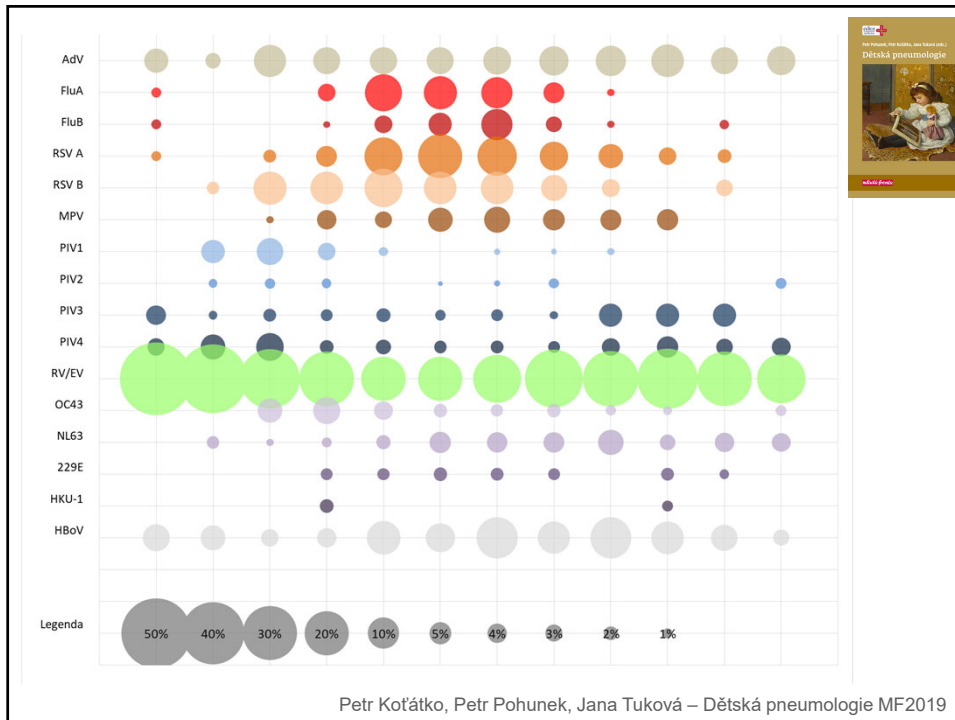
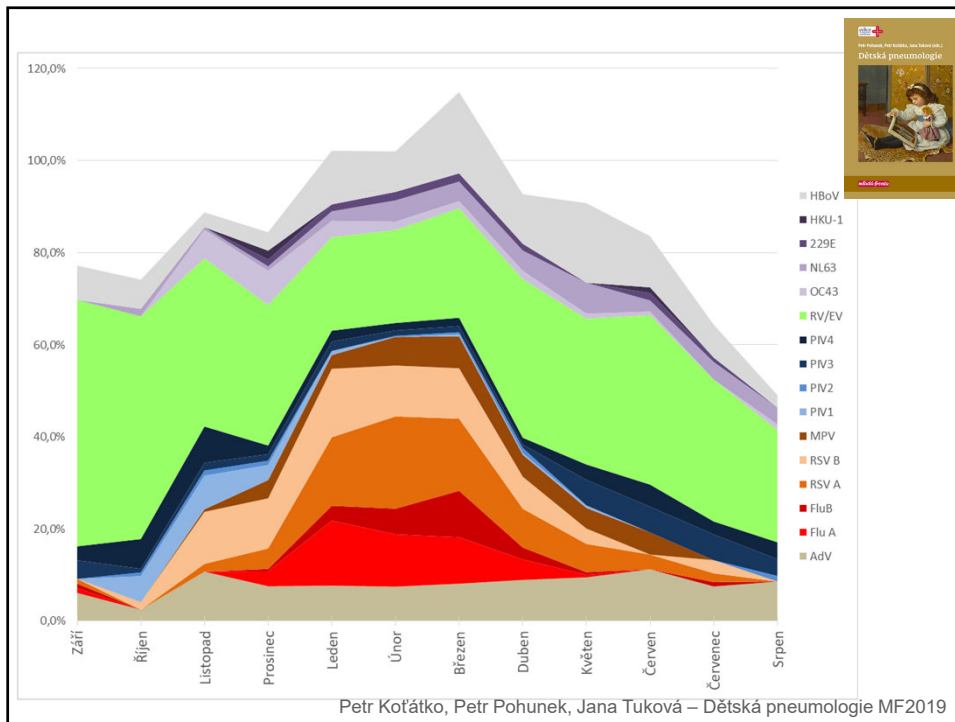
Proteomics of SARS-CoV-2-infected host cells reveals therapy targets

<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2332-7>
Received: 27 February 2020
Accepted: 6 May 2020
Published online: 14 May 2020



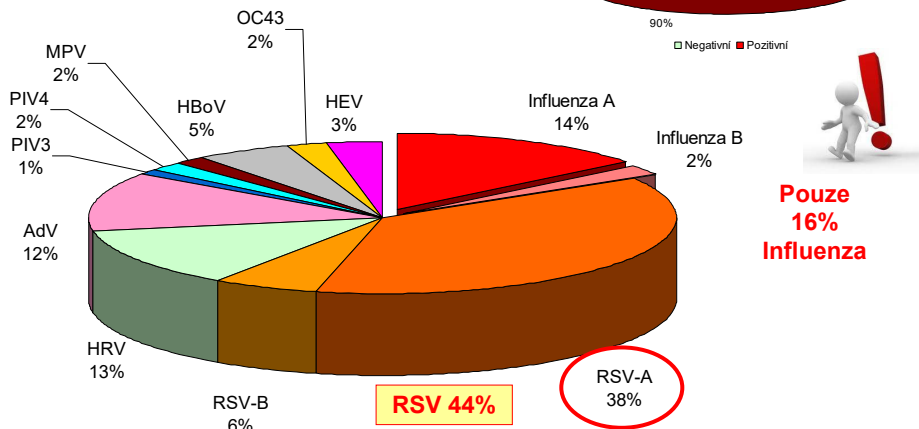
These analyses revealed that SARS-CoV-2 reshapes central cellular pathways, such as translation, splicing, carbon metabolism and nucleic acid metabolism. Small molecule inhibitors targeting these pathways prevented viral replication in cells. Our results reveal the cellular infection profile of SARS-CoV-2 and led to the identification of drugs inhibiting viral replication. We anticipate our results to guide efforts to understand the molecular mechanisms underlying host cell modulation upon SARS-CoV-2 infection. Furthermore, our findings provide insight for the development of the therapy options for COVID-19.





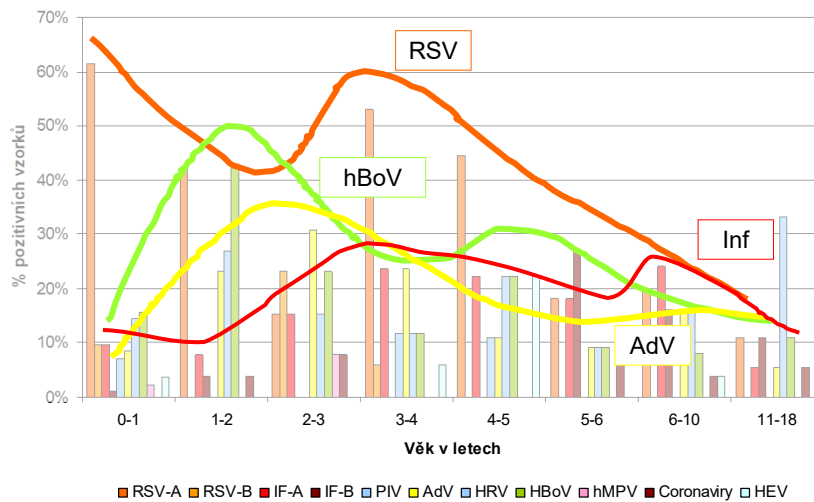
Výskyt respiračních virů u pacientů Pediatrické kliniky FN Motol (PCR)

Testováno 197 vzorků.



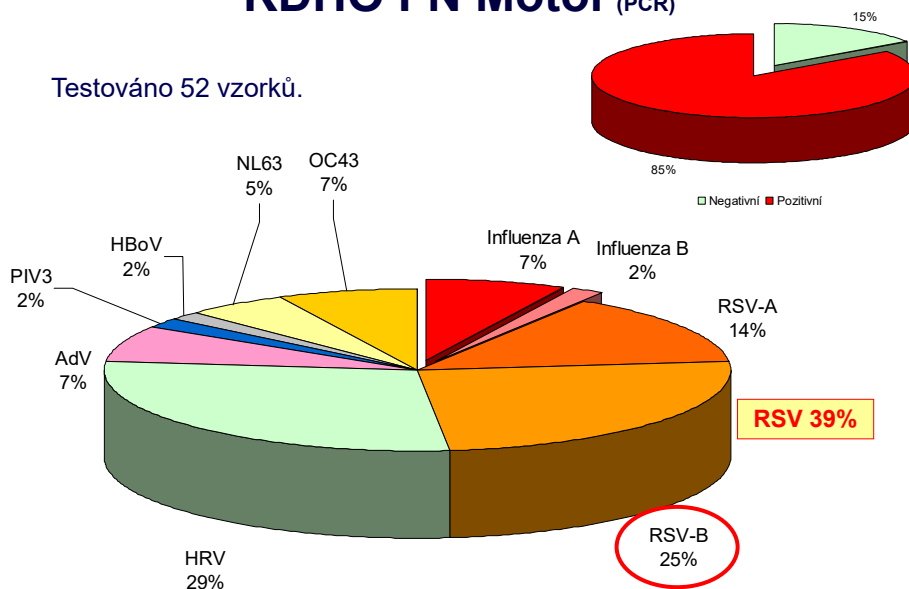
Výskyt respiračních virů u pacientů Pediatrické kliniky FN Motol (PCR)

Testováno 197 vzorků.



Výskyt respiračních virů u pacientů KDHO FN Motol (PCR)

Testováno 52 vzorků.



CAVE

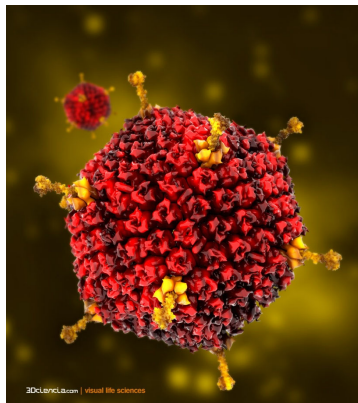
Každá detekce má své limity!

I molekulárně-biologická detekce = PCR!

Platí i pro komerční kity. Například v RV16 kitu je ověřená detekce pouze **10 sérotypů z přibližně 60 popsaných.**

Jedná se sice o nejčastěji popisované AdV sérotypy u respiračních infekcí, ale nejsou jedinými!!!!

Negativita ani u PCR nutně neznamená, že se nejedná o AdV infekci.



Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): Guidelines for Diagnosis and Treatment of Human Respiratory Syncytial Virus, Parainfluenza Virus, Metapneumovirus, Rhinovirus, and Coronavirus

Hans H. Hirsch,^{1,2} Rodrigo Martino,³ Katherine N. Ward,⁴ Michael Boeckh,⁵ Hermann Einsele,⁶ and Per Ljungman^{7,8}

<http://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/ECIL/Pages/ECIL.aspx>

