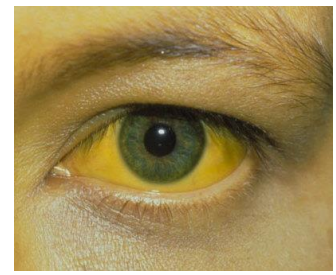
Dum spiro spero

Marcus Tullius Cicero



HIV,

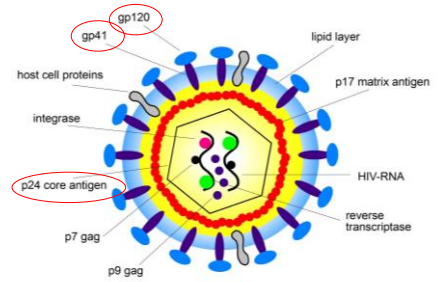
viry hepatitid

&

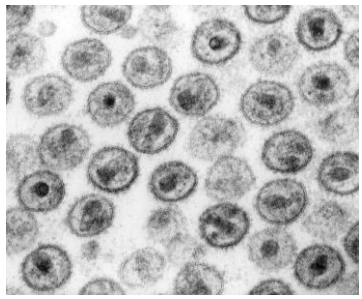
spol.

HIV – Human Immunodeficiency virus

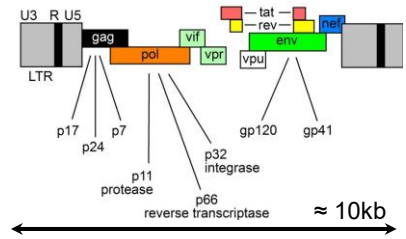
- Retrovirus
- obalený ss RNA virus
- průměr 100 - 120 nm
- Není stabilní v prostředí
- Velká variabilita genomu
  - nestabilita



http://hivbook.files.wordpress.com/2011/11/figure-11.jpg?w=482&h=312

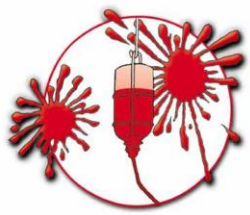


http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/4/4c/HIV-1_Transmission_electron_micrograph_AIDS02bbb_lores.jpg

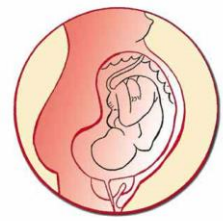


http://hivbook.files.wordpress.com/2011/11/figure-2.jpg?w=435&h=262

Přenos HIV



Krev a krevní deriváty



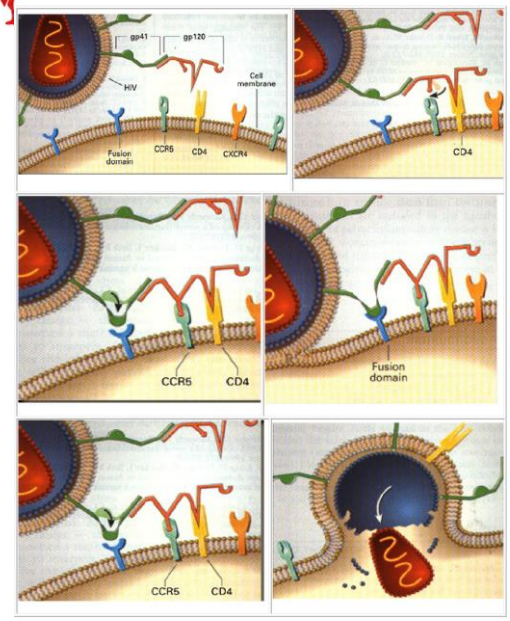
Z matky na dítě během těhotenství

Sexuálním stykem
MSW, MSM, WSW

Krví při zraněníchm u i.v. uživatelů drug…

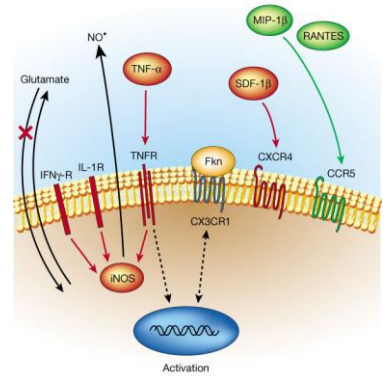
http://health.uh.edu/thc/HealthIssues/HIV%20NP/HIV_PresentationChinaLiuzhou8_061906.jpg

HIV – buněčný receptor



http://cdn.intechopen.com/pdfs/39816/InTech-Coreceptor_usage_in_hiv_infection.pdf

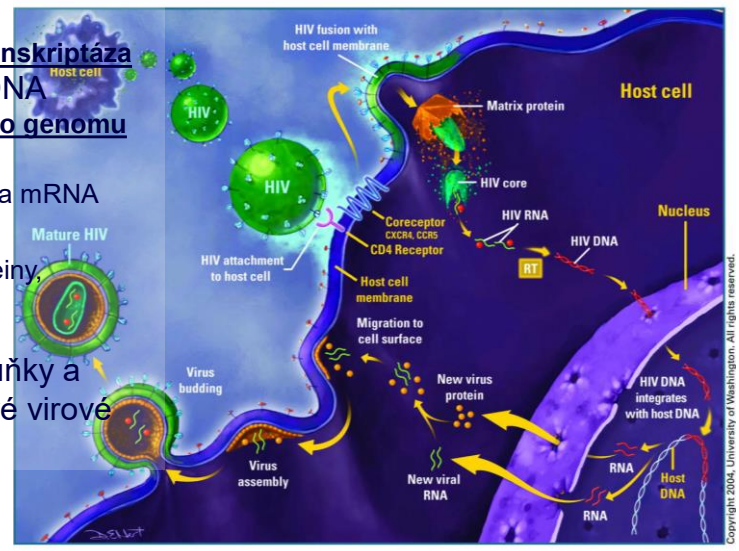
Přirozená rezistence k HIV-1 díky mutaci delta 32 v CCR5 (delece části genu). Homozygoti jsou reziostentní k M-tropním kmenům HIV-1 infekce



http://www.nature.com/nature/journal/v410/n6831/images/410988ac.2.jpg

HIV replikace

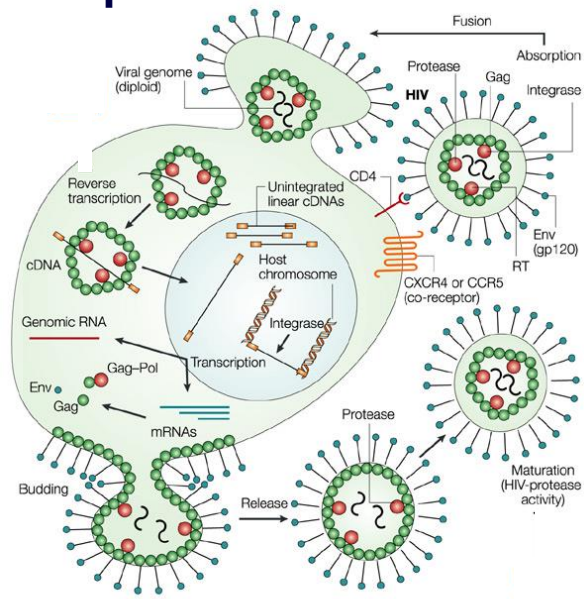
- virová RNA
  - **reverzní transkriptáza**
- provirová DNA
  - **integrace do genomu**
- replikace
  - virová RNA a mRNA
- translace
  - virové proteiny, proteázy a glykosidázy
- Pučení z buňky a uvolnění nové virové partikule



http://home-hiv-tests.com/images/hiv_lifecycle.jpg

HIV replikace

- virová RNA
  - **reverzní transkriptáza**
- provirová DNA
  - **integrace do genomu**
- replikace
  - virová RNA a mRNA
- translace
  - virové proteiny, proteázy a glykosidázy
- Pučení z buňky a uvolnění nové virové partikule



http://www.nature.com/nrc/journal/v4/n11/box/nrc1479_BX1.html

Nature Reviews | Cancer

HIV – infikované buňky

- **pomocné T lymfocyty** (hlavně CD4+)
- **makrofágy**
- **dendritické buňky**
- **1. proliferace v lymfatické tkáni– virémie**
- **Období latence**
- **Vliv na buňku**
  - ↓ počtů CD4+ T buněk pomocí:
    - apoptózy neinfikovaných okolních buněk
    - přímá virová destrukce nakažených buněk
    - Zabití nakažených CD4+ buněk pomocí CD8+ cytotoxických lymfocytů, které je rozpoznaly

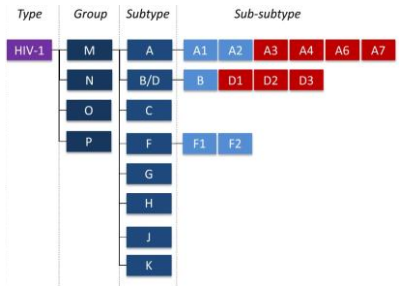
http://www.topnews.in/health/files/hiv2.jpg

Výskyt oportunních infekcí

Typy of HIV

- **HIV -1**

M(major)	A	Západní a centrální Africa
	B	Evropa, sev. America, Thajsko
	C	Jižní Afrika, Indie
	D	Centrální Afrika
	E	Centrální Afrika, Thajsko, Indie
	F	Zaire, Brazílie, Rumunsko
	G	Gabun, Zaire
	H	Kamerun, Gabun
	I	komplex rekombinací CRF04_cpx
	J	Sev., centr. a západní Afrika, Karibik
	K	Demokrat. Republika Kongo, Kam.
N(non M, non O)		Kamerun
O(outlier)		Centrální Afrika
P(pending)		kamerunská žena z Francie (podobný SIV (od goril a šimpanzů)

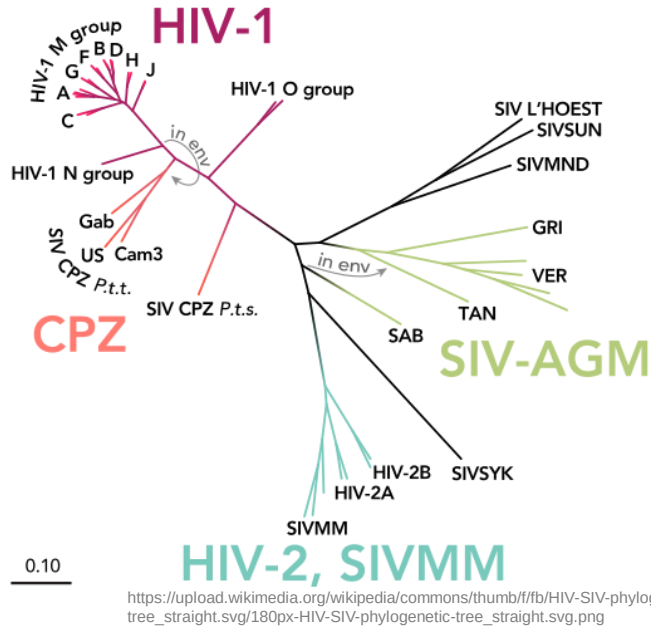


Retrovirology volume 15, Article number: 80 (2018)

- **HIV 2** skupina A-H Centrální Afrika

Viry imunodeficience nejen u lidí – FIV, SIV, …

Typy HIV

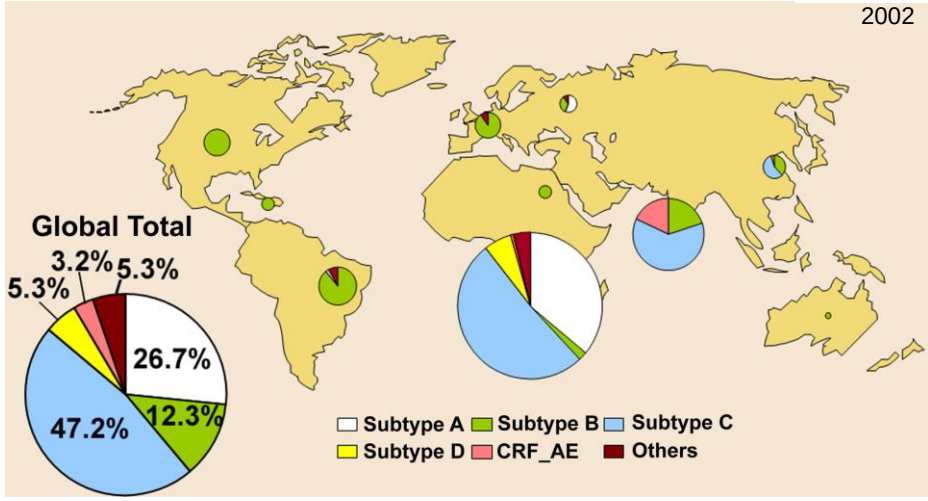


Nejen u lidí – FIV, SIV, …

https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/f/fb/HIV-SIV-phylogenetic-tree_straight.svg/180px-HIV-SIV-phylogenetic-tree_straight.svg.png

Typy HIV

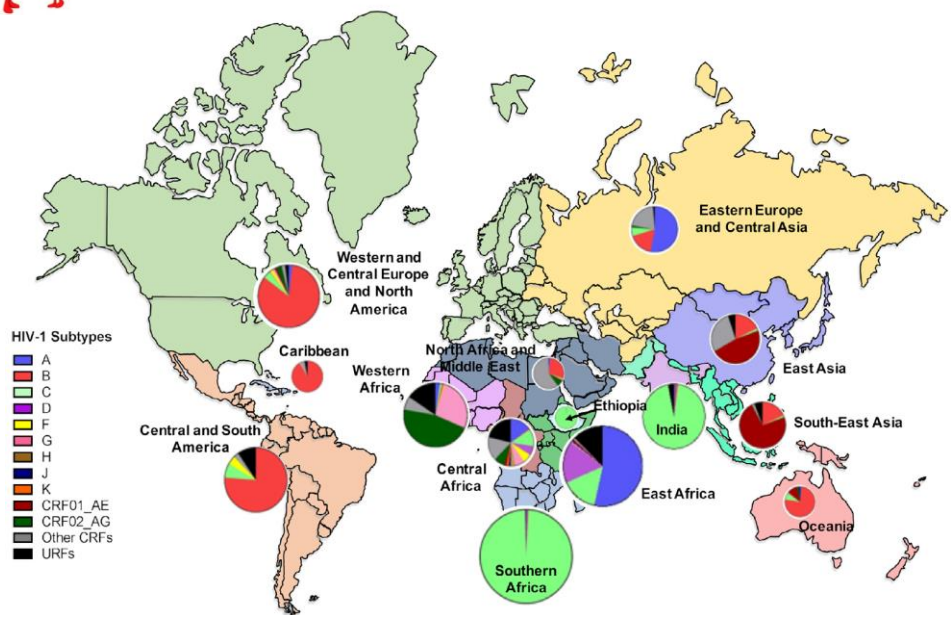
2002



http://en.wikipedia.org/wiki/File:HIV-1_subtype_prevalence_in_2002.png

Typy HIV - typ C je dominantní

M.J. Gartner et al. / EBioMedicine 53 (2020) 102682

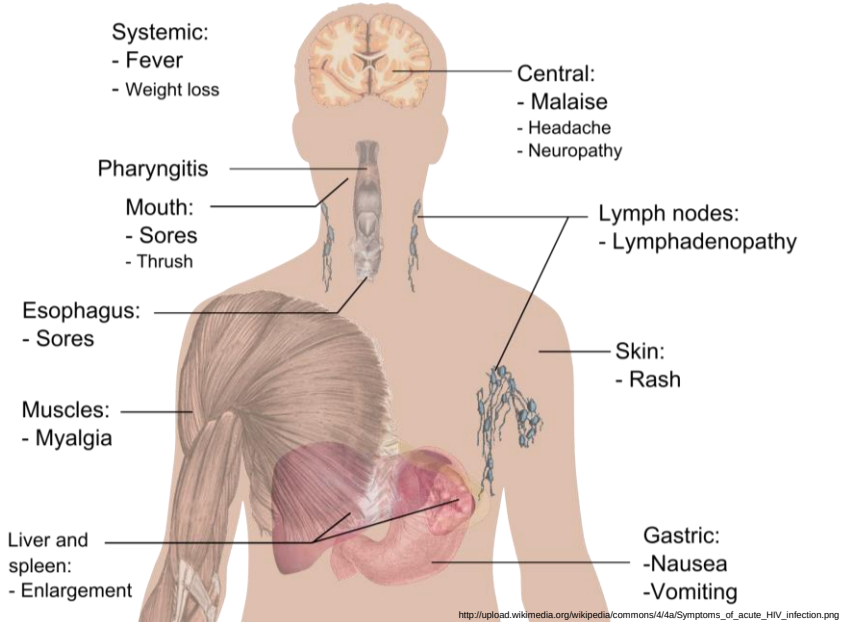


HIV patogeneze

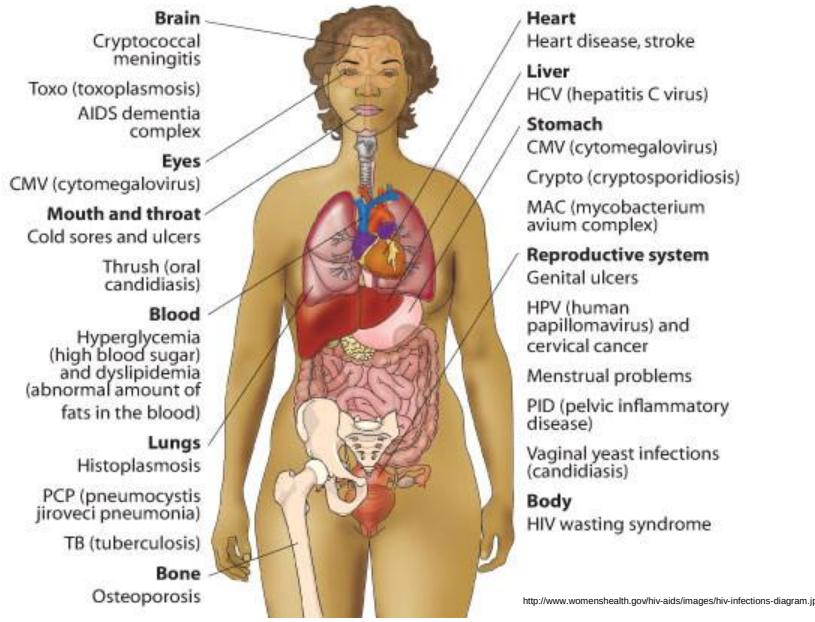
- **Klinická stádia**
  Záleží na infekční dávce a genetickém pozadí pacienta
  - **A** - asymptomatické **(CD4+ > 500/µl)**
    (akutní infekce, benigní lymfadenopatie)
  - **B** – lehké oportunní infekce **(CD4+ 200-500/µl)**
    (orofaryngeální nebo vulvovaginální kandidiáza, průjem, „vlasatá“leukoplakie, periferní neuropatie)
  - **C** - závažné oportunní infekce **(CD4+ < 200/µl)**
    (CMV retinitida,pneumocystová pneumonie, toxoplazmóza nebo HIV encefalitida, tuberkulóza, Kaposiho sarkom, lymfomy, kryptokokové infekce..)

AIDS – Acquired Immunodeficiency Syndrome

Symptomy akutní HIV infekce



Symptomy oportunních infekcí



Laboratorní diagnostika

obecně

- Detekce antigenu – **p24/25**
  - V akutní fázi
  - Během aktivní virové proliferace
- Detekce protilátek
  - Základní technika screeningu - **anti p24/25**
- Kvantitativní RNA detekce
  - Kvantifikace virové nálože
- Detekce provirové integrované DNA

Laboratorní diagnostika
detailně

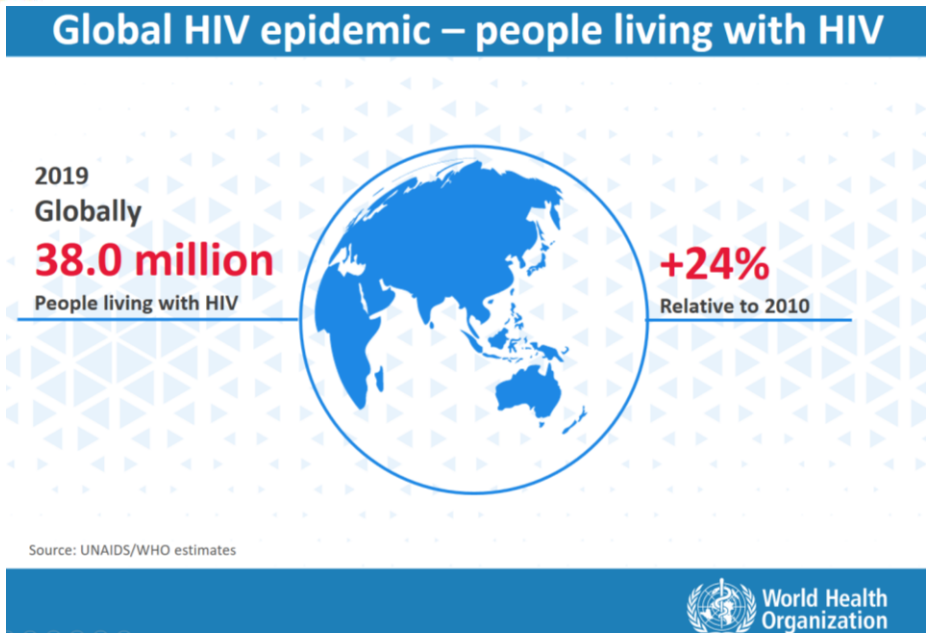
- Detekce protilátek
  - Především ELISA testy
  - Screening – nutnost konfirmace
  - Pozitivní přibližně 20 dní po-infekci
- Detekce protilátek + antigenu
  - Screening – nutnost konfirmace
  - Pozitivní přibližně 16-18 dní po-infekci
- Všechny testy musí být konfirmovány

HIV epidemiologie

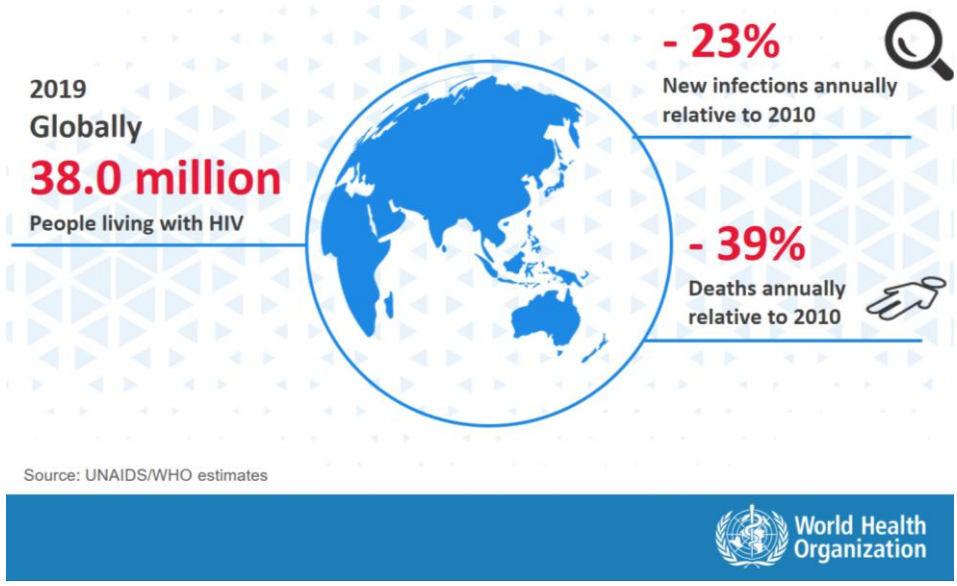
- 1. „vlna“
  - Přenos krví, MSM
  - 70-80 % infikovaných byli muži
  - S. Amerika a Evropa

- 2. „vlna“
  - Infekce hlavně MSW
  - Poměr infikovaných mužů a žen 1:1
  - Afrika, Asie, a následně rozšíření do dalších zemí

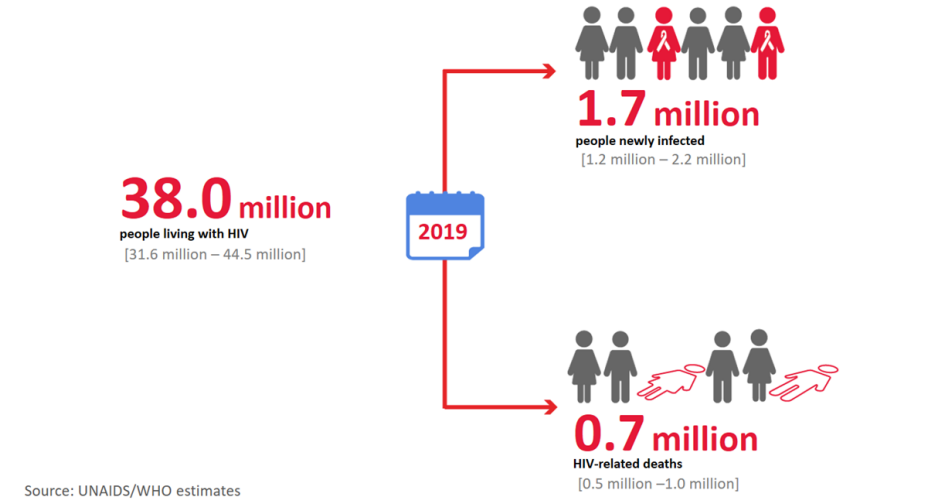
Souhrnná čísla HIV+



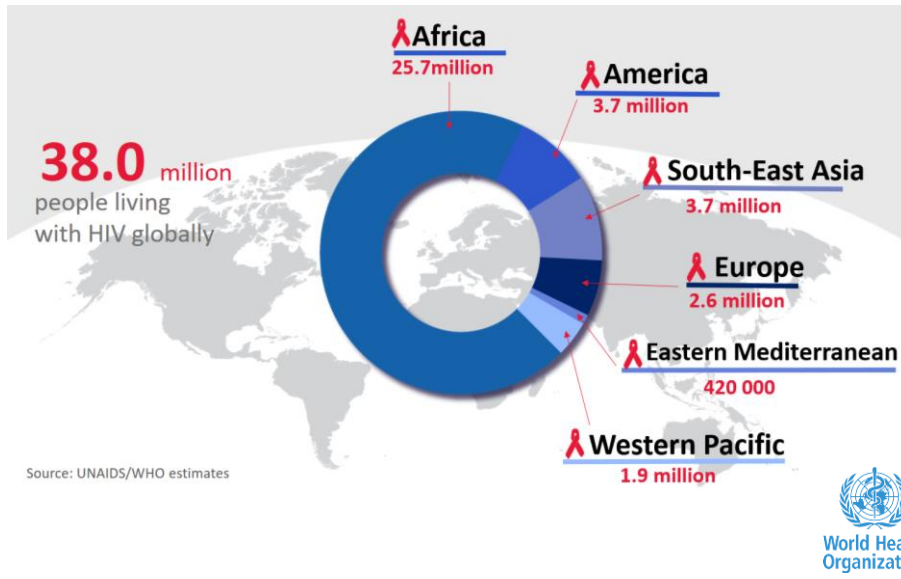
Souhrnná čísla HIV+



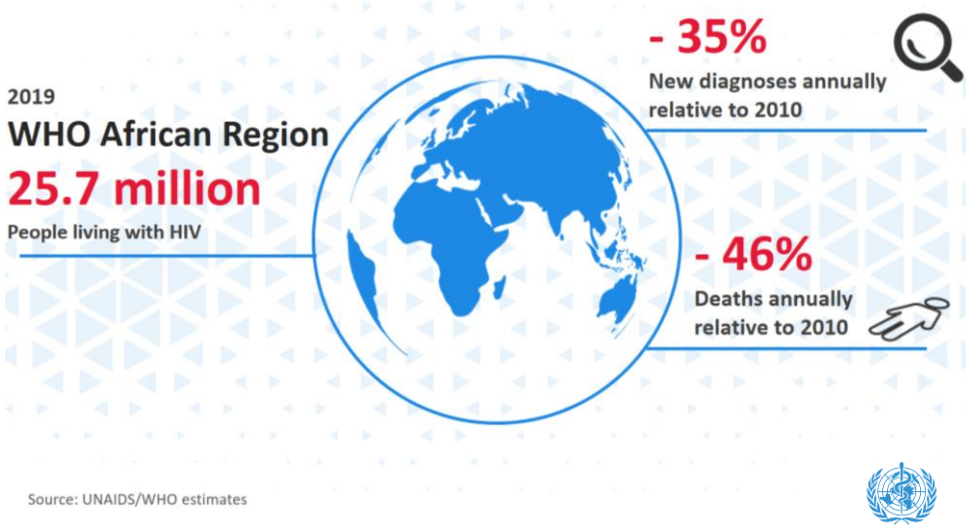
Souhrnná čísla HIV+



Lidé žijící s HIV podle WHO oblasti (2019)

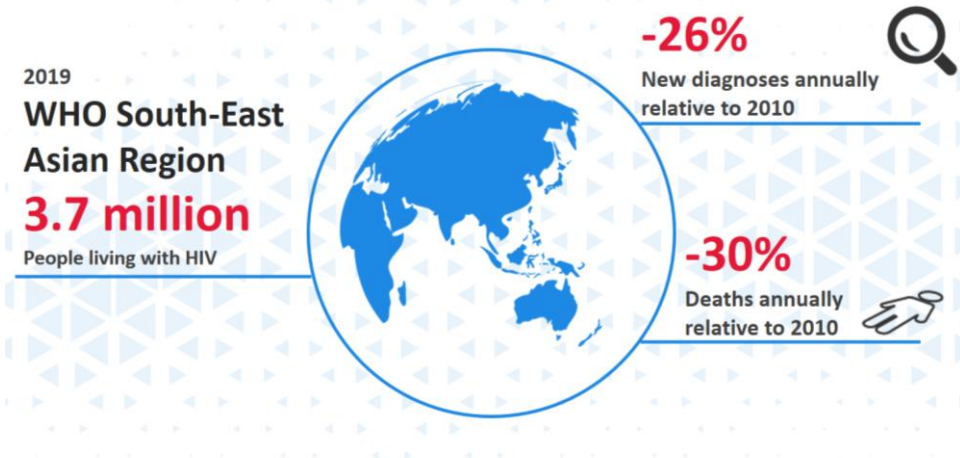


Souhrnná čísla HIV+ v jednotlivých regionech



Souhrnná čísla HIV+ v jednotlivých regionech

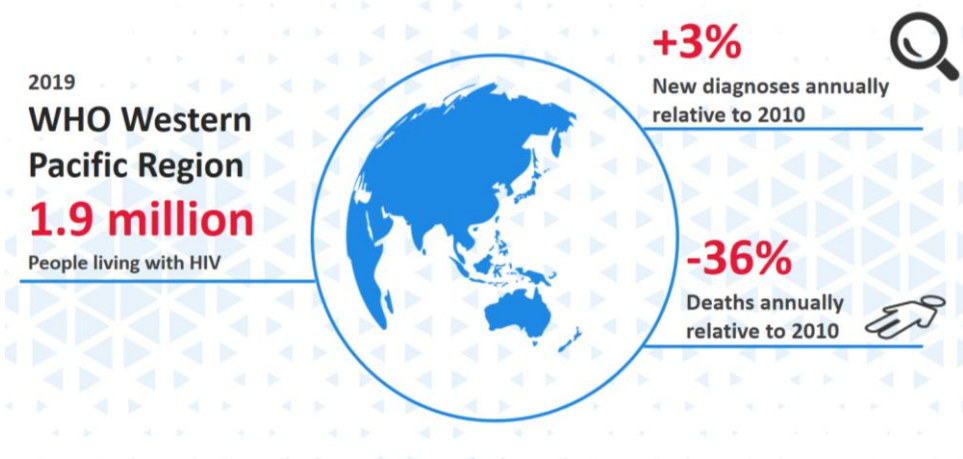
Souhrnná čísla HIV+ v jednotlivých regionech



Source: UNAIDS/WHO estimates

World Health Organization

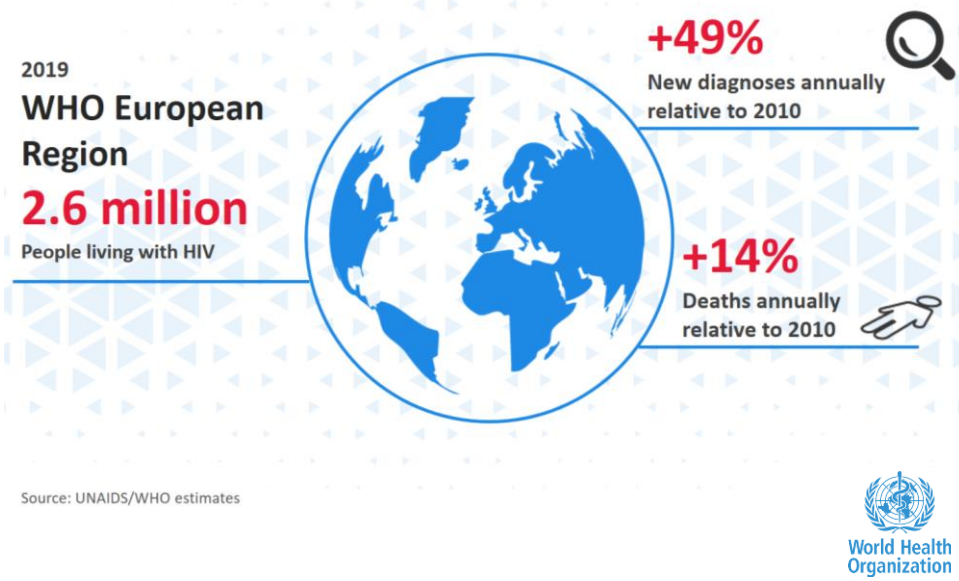
Souhrnná čísla HIV+ v jednotlivých regionech



Source: UNAIDS/WHO estimates

World Health Organization

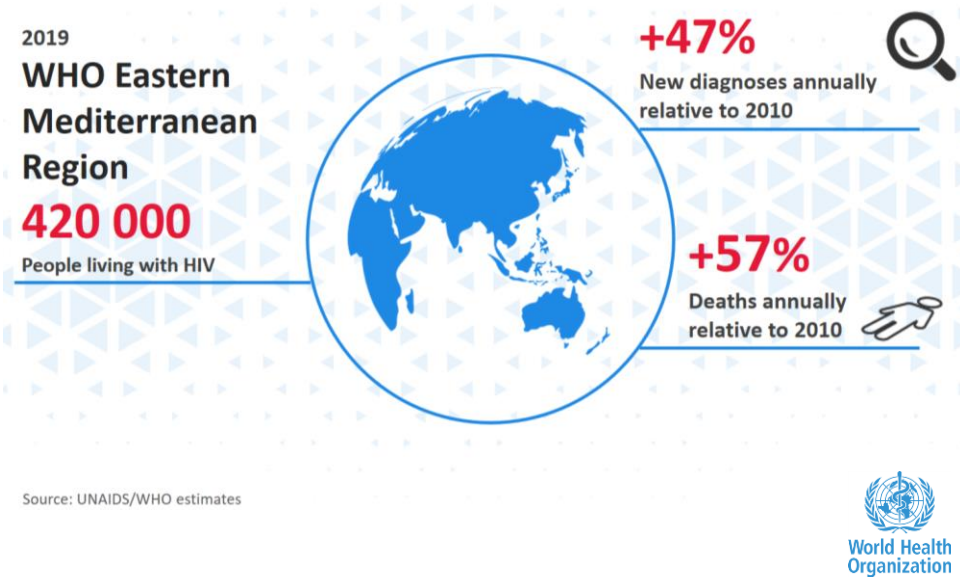
Souhrnná čísla HIV+ v jednotlivých regionech



Source: UNAIDS/WHO estimates

World Health Organization

Souhrnná čísla HIV+ v jednotlivých regionech



Source: UNAIDS/WHO estimates

World Health Organization

Souhrn světové HIV epidemie (2019)

	People living with HIV in 2019	People newly infected with HIV in 2019	HIV-related deaths in 2019
Total	38.0 million [31.6 million – 44.5 million]	1.7 million [1.2 million – 2.2 million]	690 000 [500 000 – 970 000 million]
Adults	36.2 million [30.2 million – 42.5 million]	1.5 million [1.1 million – 2.0 million]	600 000 [430 000 – 840 000]
Women	19.2 million [16.4 million – 22.2 million]	790 000 590 000 – 1.1 million]	300 000 [220 000 – 420 000]
Men	17.0 million [13.8 million – 20.4 million]	870 000 630 000 – 1.2 million]	390 000 [280 000 – 560 000]
Children (<15 years)	1.8 million [1.3 million – 2.2 million]	150 000 [94 000 – 240 000]	95 000 [61 000 – 150 000]

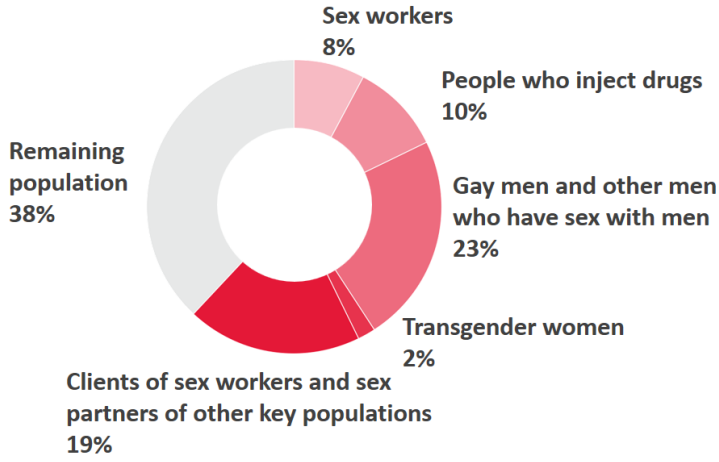
Source: UNAIDS/WHO estimates

World Health Organization

Source: UNAIDS/WHO estimates.

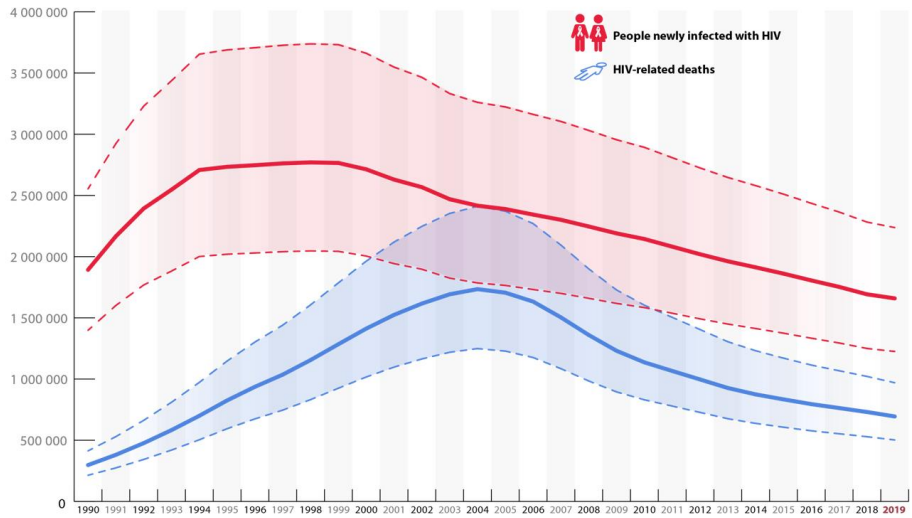
Globální distribuce nové HIV infekce podle populace (2019)

World Health Organization



Source: UNAIDS special analysis, 2020

Pokles HIV incidence a mortality v čase

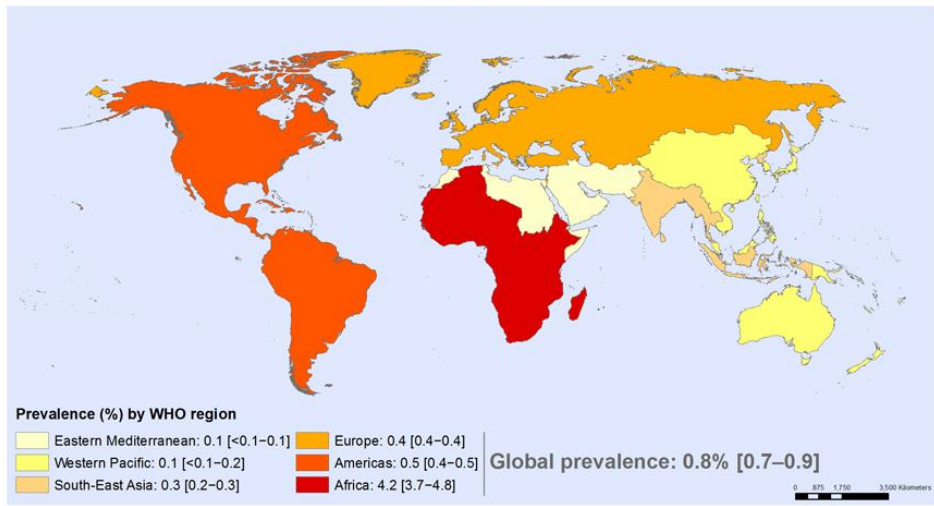


World Health Organization

Source: UNAIDS/WHO estimates.

HIV prevalence

Prevalence of HIV among adults aged 15 to 49, 2016
By WHO region



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

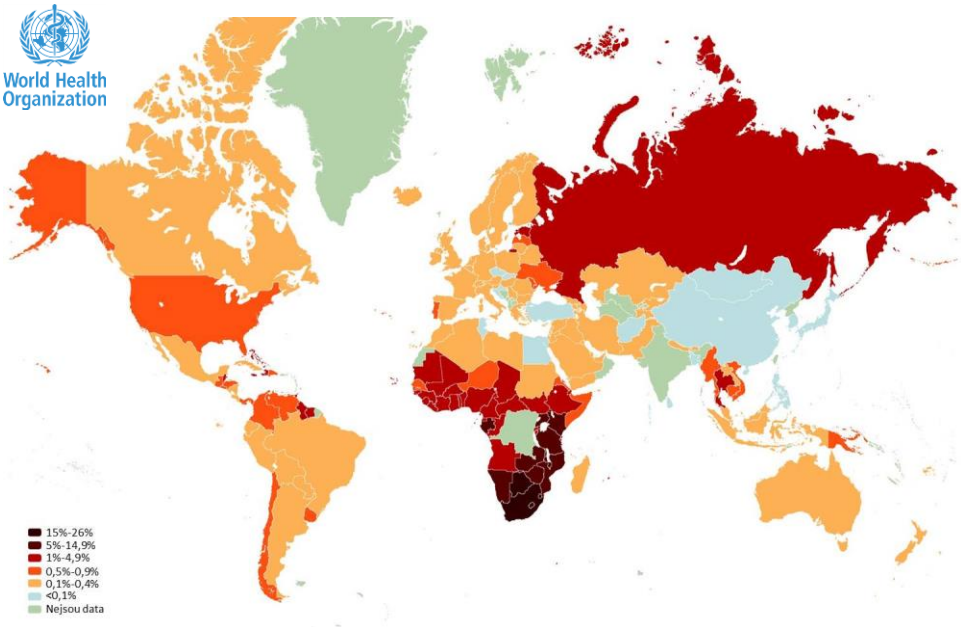
Data Source: World Health Organization
Map Production: Information Evidence and Research (IER)
World Health Organization

World Health Organization

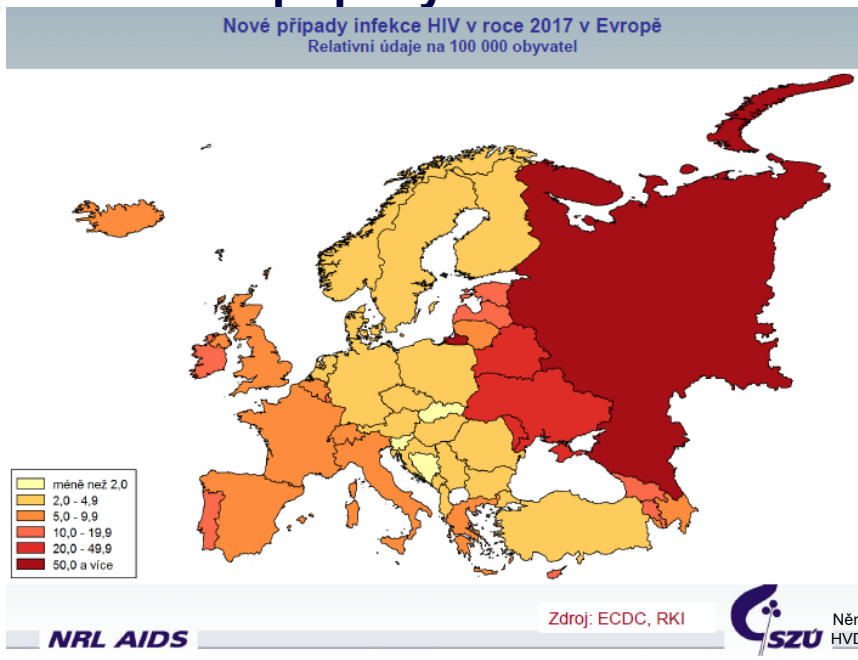
© WHO 2017. All rights reserved.

HIV prevalence (2014)

World Health Organization

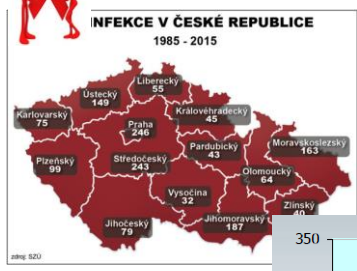


Nové případy HIV infekce

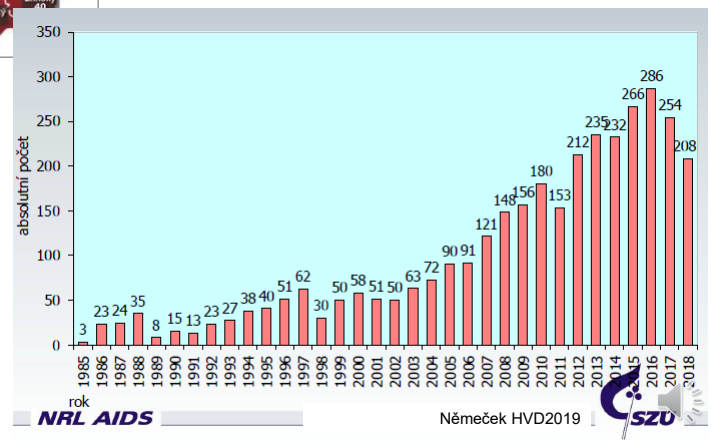


Němeček
HVD2019

Epidemiologická data HIV v ČR



Kumulativní počty nově detekovaných do 31.8.2019



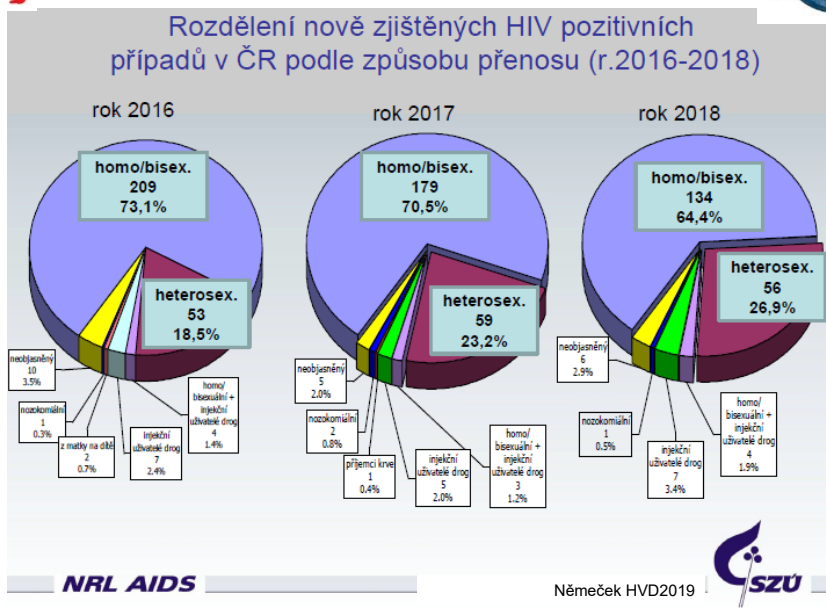
Epidemiologická data HIV v ČR

HIV / AIDS, Česká rep., 1985 – 31.8.2019

Celkový počet HIV pozitivních		**3536**
	M	3056 (86,4 %)
	Ž	480 (13,6 %)
Z TOHO		
AIDS		**658**
	M	538 (81,8 %)
	Ž	120 (18,2 %)
Úmrtí ve stadiu AIDS		**308**
	M	251 (81,5 %)
	Ž	57 (18,5 %)
Úmrtí z jiné příčiny		**147**
	M	130 (88,4 %)
	Ž	17 (11,6 %)

NRL AIDS SZÚ Němeček HVD2019

Epidemiologická data HIV v ČR

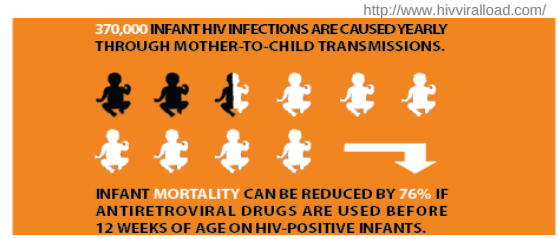


Němeček HVD2019

HIV prevence

- Prevence expozice
  - Edukace lidí
  - Kontrola krve a krevních derivátů
  - Děti HIV+ matek
- Zastavení rozšíření infekce v těle
  - Vakcíny (zatím ve vývoji)
  - Limitace přenosu z matky na dítě
- Zpomalení progrese nemoci
  - Virostatická léčba

http://www.hivviralload.com/



Možné HIV vakcíny

- Typ vakcíny
  - Povrchový antigen (podjednotka)
  - Kontrola krve a krevních derivátů
- Oslabený virus
- Poxvirus exprimující HIV antigeny

- Možné problémy
  - Variabilita viru
  - Dlouhá doba pro rozvoj imunity
  - Riziková u dětí

HIV léčba

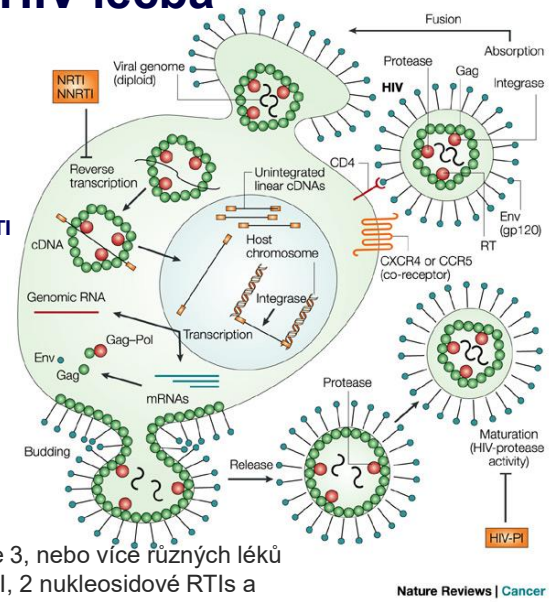
• Neutralizace receptoru	Roztok anti-CD4 neuralizačních protilátek CD4+ imunoadheziny
• Inhibitory reverzní transcriptázy (RTIs)	AZT(Retrovir), ddI(Videx) 3TC(Epivir)…
• Inhibitory integrázy	
• Inhibitory transcriptázy	Ribavirine
• Inhibitory proteázy (PI)	Saqinavir, Ritonavir...
• Antiglykosidáza	

HAART – Highly Active AntiRetroviral Therapy

obvykle HAART terapie kombinuje 3, nebo více různých léků jako jsou 2 nukleosidové RTIs a PI, 2 nukleosidové RTIs a nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI) nebo jejich kombinace

HIV léčba

- Receptor neutralisation
- Reverse transcriptase inhibitors (RTIs) – **NRTI a NNRTI**
- Inhibitors of integrase
- Inhibitors of transcription
- Protease inhibitors (PI)
- Antiglycosidase

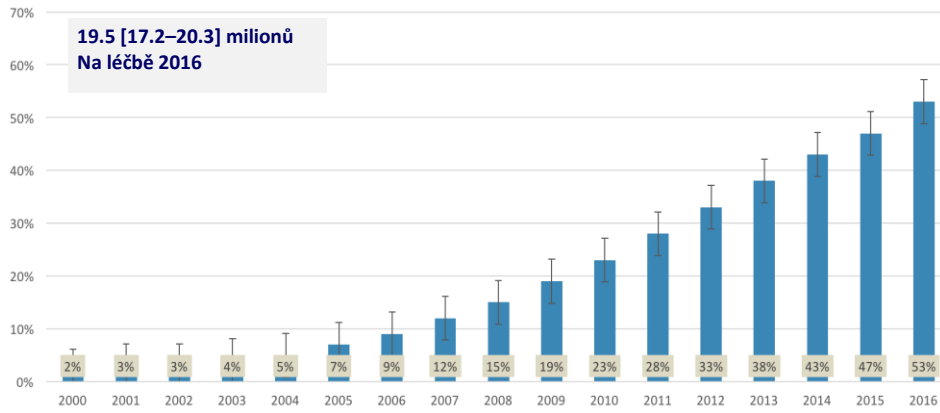


HAART

obvykle HAART terapie kombinuje 3, nebo více různých léků jako jsou 2 nukleosidové RTIs a PI, 2 nukleosidové RTIs a nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI) nebo jejich kombinace

Léčba pomocí ART v čase

World Health Organization



Source: UNAIDS/WHO estimates.

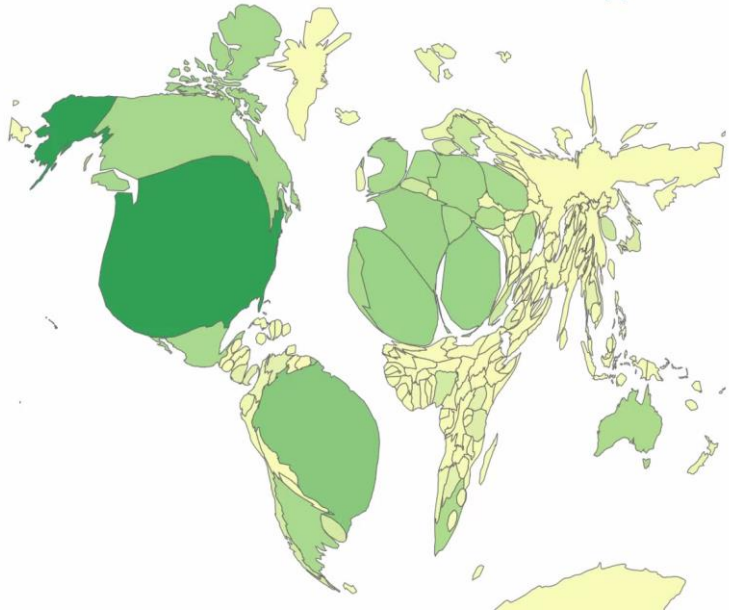
19.5 milionů lidí (17 v roce 2015) mělo přístup k antiretrovirové terapii

HAART

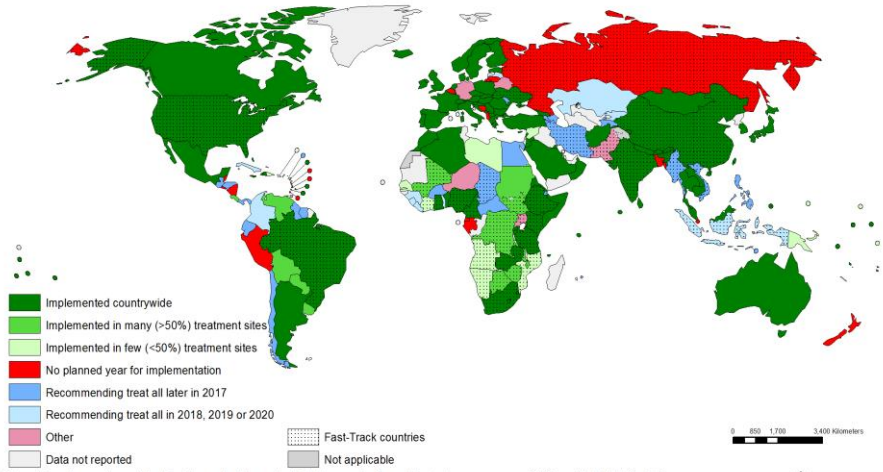
- 2 nucleosidová RTIs a PI
- 2 nucleosidová RTIs a NNRTI
- …

Proporce lidí podle zemí na ART, 2000-2016

World Health Organization



Implementation of Treat All recommendation among adults and adolescent living with HIV (situation as of July 2017)



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Health Organization
Map Production: Information Evidence and Research (IER)
World Health Organization

World Health Organization

© WHO 2017. All rights reserved.

Faktory ovlivňující přežití

- ↓ virové nálože – léčba primoinfekce
- Léčba oportunních infekcí
- Opatrné používání běžných vakcín
- Léčba během poklesu počtu CD4+ lymfocytů

Po HAART můžeme pozorovat

IRIS –

Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome.

Virové hepatitidy

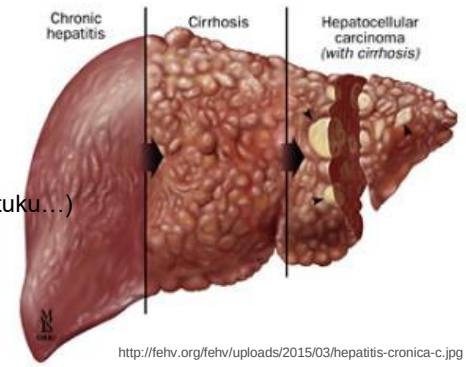
- A RNA virus Picornaviridae /Heparnavirus
- B DNA virus Hepadnaviridae/Hepadnavirus
- C RNA virus Flaviviridae/Flavivirus
- D RNA virus HBV dependent/Deltavirus
- E RNA virus Caliciviridae
- G RNA virus Flaviviridae
- TTV DNA virus Anelloviridae

Hepatitis

Hepatitis je onemocnění jater charakterizované přítomností buněk zánětu ve tkáni. Hepatitis může být i asymptomatická, ale může vést ke žloutence (zažloutnutí kůže, sliznic a bělma očí), ztrátě chuti k jídlu a únavě. (Wikipedia)

- akutní – chronická
- cirhosa – fibróza
- potenciálně smrtelná

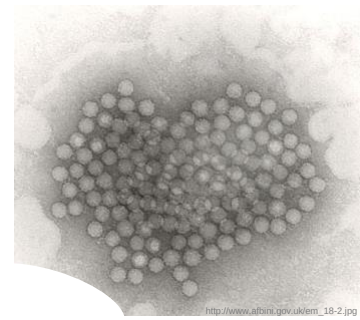
- Léčba
  - hepatoprotektiva
  - játra šetřící dieta (žádný/mála tuku…)
  - (- virostatika)



http://fehv.org/fehv/uploads/2015/03/hepatitis-cronica-c.jpg

Hepatitis A Virus (HAV)

- malý RNA virus (27-30 nm)
- neobalený - Picornavirus
- geneticky homogenní
- Odolný vůči podmínkám prostředí
- Přenos fekálně-orální cestou (přes GIT)
- Uvolňování do stolice
- Striktně lidský patogen

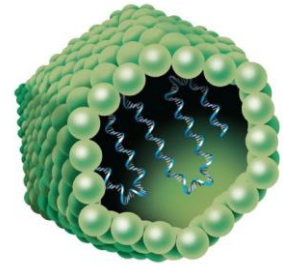


http://www.albini.gov.uk/em_18-2.jpg

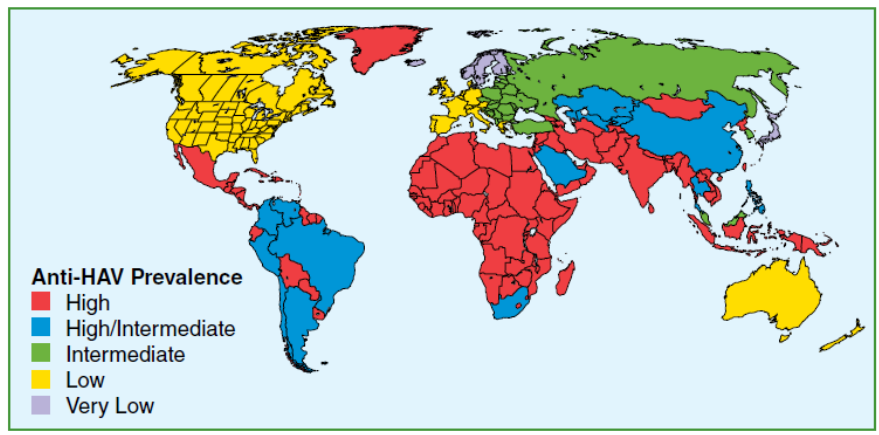
http://www.healthsym.com/wp-content/uploads/2013/01/JAUNDICE.jpg

Hepatitis A Virus (HAV) Patogeneze

- Inkubační doba 15-45 dní
- Primární proliferace v enterocytech
- Krátká virémie
- Následně infekce hepatocytů a uvolňování viru do stolice žlučovými cestami se žlučí
- Nemá schopnost způsobovat chronické infekce



Hepatitis A Virus (HAV) Geografická distribuce

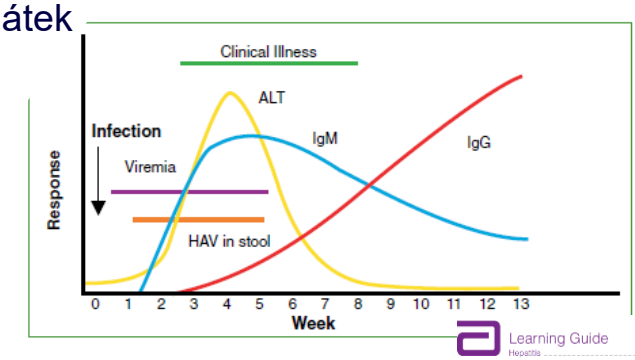


*Note: This map has been generalized from available data.

Learning Guide
Hepatitis

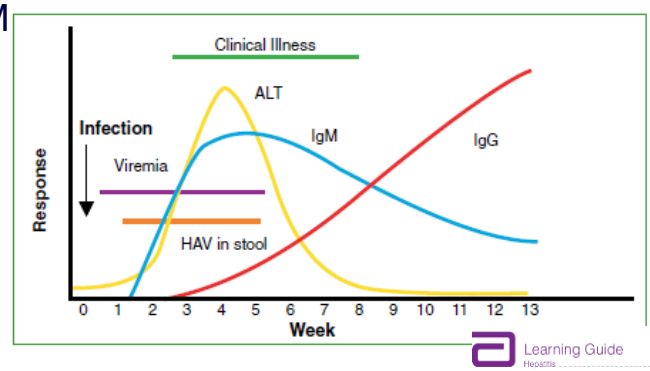
Hepatitis A Virus (HAV) Diagnostika

- Elektronová mikroskopie ve stolici
  - V druhé polovině inkubační doby, krátce před objevením se klinických symptomů
- Detekce antigenu a RNA
  - Ve stolici, podobně EM
- Detekce protilátek
  - Hlavní dg. příznak



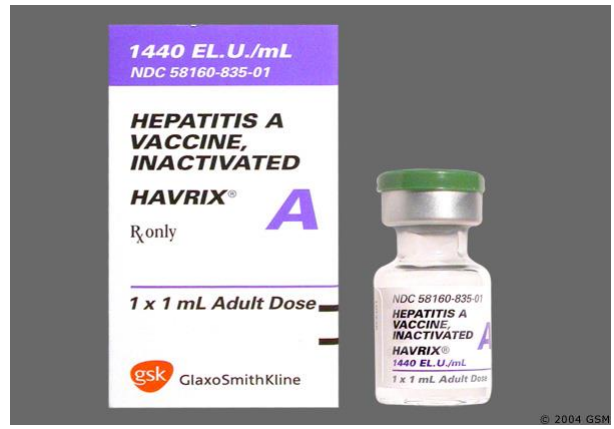
Hepatitis A Virus (HAV) Diagnostika - protilátky

- Celkový Imunoglobuline (Ig)
  - Akutní infekce
  - Post-infekční imunita
  - Post-vakcinační imunita
- Specifické IgM
  - Akutní infekce
  - Rekonvalescence (i déle > 1 rok)



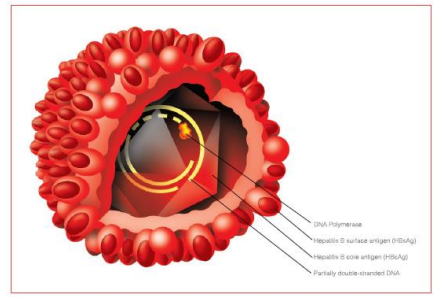
Hepatitis A Virus (HAV) Terapie a prevence

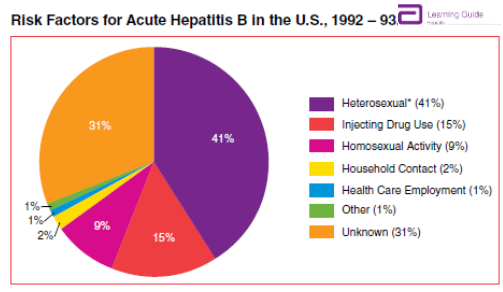
- Není specifická léčba
- Profylaxe lidskými imunoglobuliny
- Vakcinace
  - (Havrix..)



Hepatitis B Virus (HBV)

- DNA virus s komplikovaným životním cyklem
- Obalený
- Rod Hepadnavirus
- Antigenní struktury jsou důležité pro diagnostiku
- HBV subtypy jsou bez klinické relevance
- Citlivý k podmínkám prostředí
- Přenášený krví a sexuálně
- Striktně lidský patogen



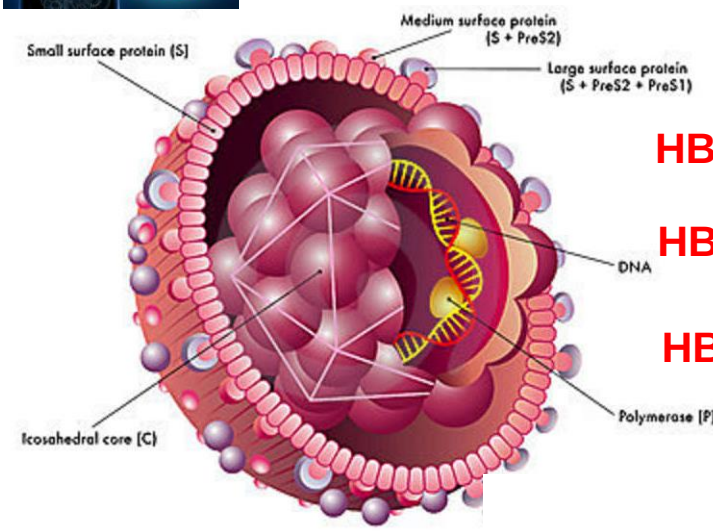


Hepatitis B Virus (HBV) Struktura genomu

- cirkulární DNA, ne plně ds
- Jeden konec kompletního vlákna je spojen s virovou polymezázou
- genom 3020–3320 nukleotidů délky (kompletní vlákno) a 1700–2800 nukleotidů (kratší vlákno)

http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/0/00/HBV_Genome.svg/425px-HBV_Genome.svg.png

Hepatitis B Virus (HBV) Virová struktura



HBsAg – surface antigen

HBeAg – enhanced infectivity

HBcAg – core antigen

http://thumbs.dreamstime.com/z/hepatitis-b-virus-22144156.jpg

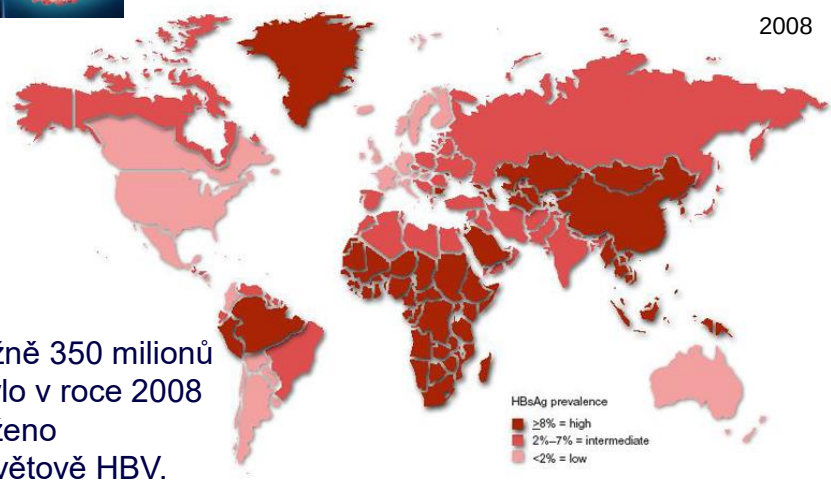
Hepatitis B Virus (HBV) Klinické symptomy

- Akutní onemocnění
- Anamnéza podání krve
- Inkubační doba 2-6 měsíců
- Dlouhodobá infekce
- Přechod do chronicity v 5-10%
  - Hepatální fibróza

http://www.google.cz/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&source=images&cd=&cad=rja&docid=rQwLNq8-Wn1SeM&tbnid=STc4TtPRL8qMYM:&ved=&url=http%3A%2F%2Faquilathp.blogspot.com%2F2013%2F08%2Fcirrhosis.html&ei=N_9WUqycJIeS5ATqqYCoAw&bvm=bv.53899372,d.bGE&psig=AFQjCNG575vNjxajKUy5GPU0YNHCYVq4tQ&ust=1381519543978090

Hepatitis B Virus (HBV) Geografická distribuce

2008



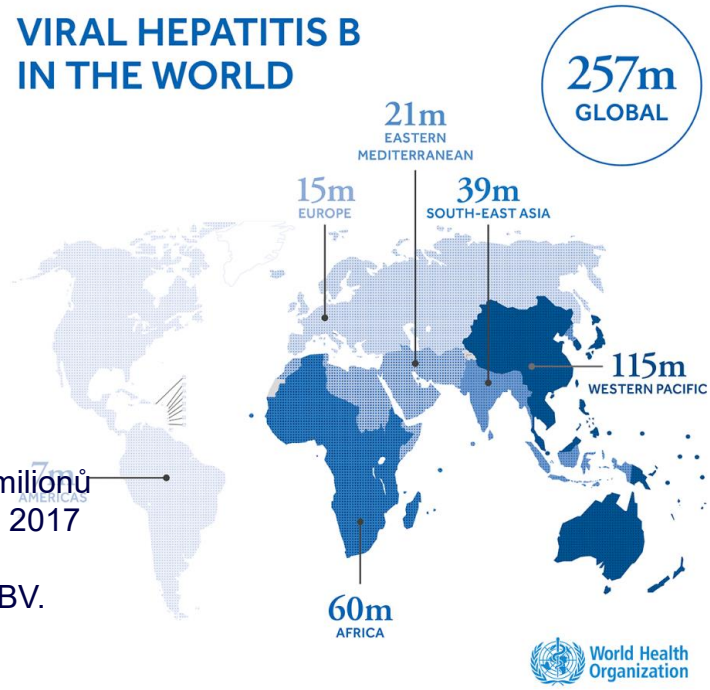
Přibližně 350 milionů lidí bylo v roce 2008 nakaženo celosvětově HBV.

* For multiple countries, estimates of prevalence of hepatitis B surface antigen (HBsAg), a marker of chronic HBV infection, are based on limited data and might not reflect current prevalence in countries that have implemented childhood hepatitis B vaccination. In addition, HBsAg prevalence might vary within countries by subpopulation and locality.

Source: CDC. Travelers' health; yellow book. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2008. Available at http://wwwn.cdc.gov/travel/yellowbookch4-HepB.aspx.

http://img.medscape.com/fullsize/migrated/editorial/casecme/2008/17750/figure.png

2017



Přibližně 257 milionů lidí bylo v roce 2017 nakaženo celosvětově HBV.

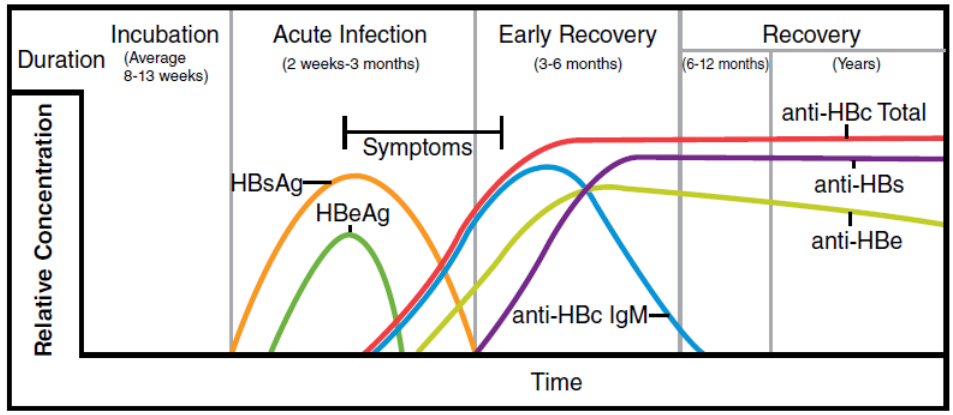
Hepatitis B Virus (HBV) Diagnostické znaky

- Antigeny
- HBs Ag
  - Velká množství
  - V akutní i chronické fázi
  - Příznak nosičství
- HBe Ag
  - Znak akutní a aktivní infekce
- DNA
  - Kvalitativní
  - Kvantitativní
    (sledování terapie)

- Protilátky
- anti HBs
  - V rekonvalescenci
  - Po vakcinaci
- anti HBe
  - V rekonvalescenci
- anti HBc
  - Doživotní důkaz infekce

Hepatitis B Virus (HBV) Protilátková odpověď

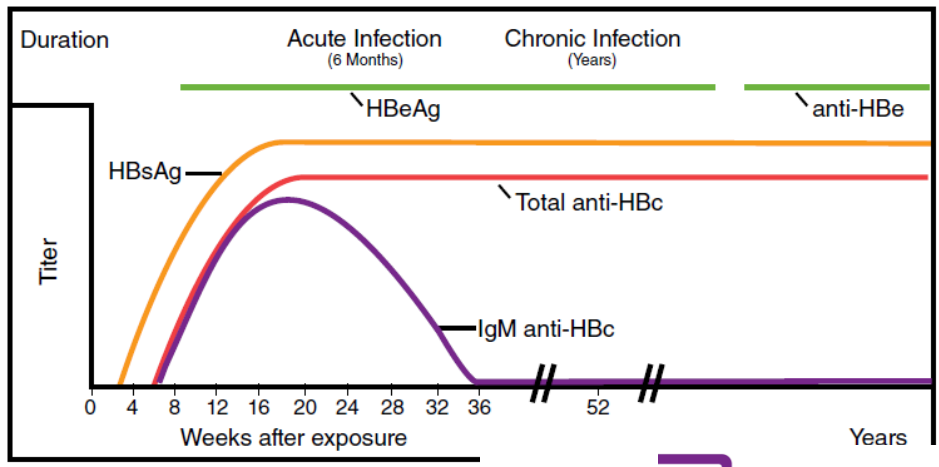
Acute Hepatitis B Diagnostic Profile



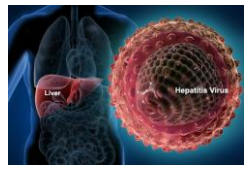
Learning Guide
Hepatitis

Hepatitis B Virus (HBV) Protilátková odpověď

Progression to Chronic HBV Infection Typical Serologic Course

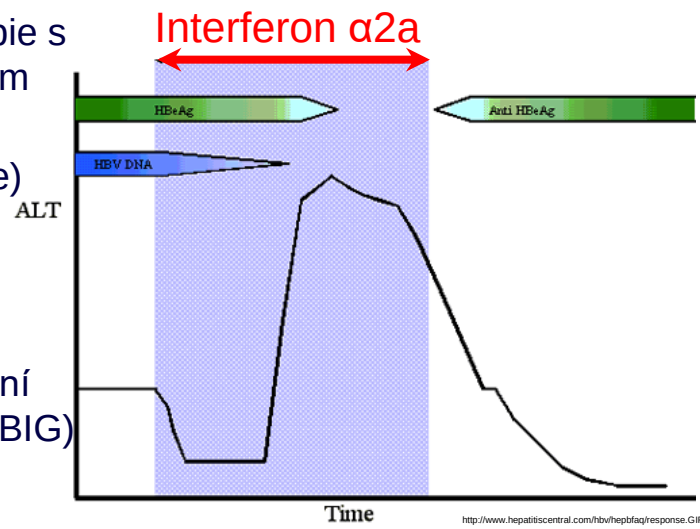


Learning Guide
Hepatitis



Hepatitis B Virus (HBV) Terapie a prevence

- Imunoterapie s interferonem
- Virostatika (lamivudine)
- Vakcína
  - Engerix..
- Hyperimunní globulin (HBIG)

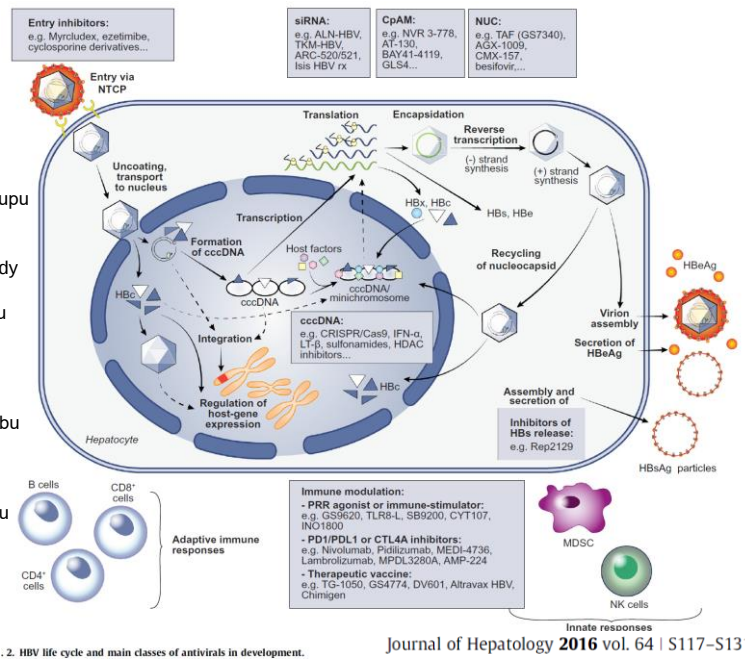


http://www.hepatitiscentral.com/hbv/hepbfaq/response.GIF

Nová terapie Hepatitis B Virus (HBV)

DAA

Inhibitory virového vstupu
Nové inhibitory polymerázy
Inhibitory tvorby kapsidy a sestavení viru
Blokátory uvolnění viru
Inhibitory tvorby a transkripce ccc (covalently closed circular) DNA
Látky usnadňující tvorbu specifické anti-HBV imunitní odpovědi
-Včetně agonistů TLR
- inhibitorů checkpointu buněčného dělení
- terapeutické vakcíny

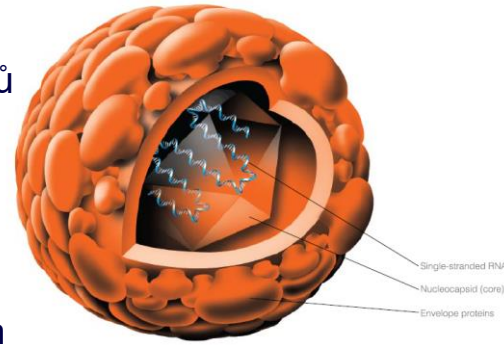


. 2. HBV life cycle and main classes of antivirals in development.

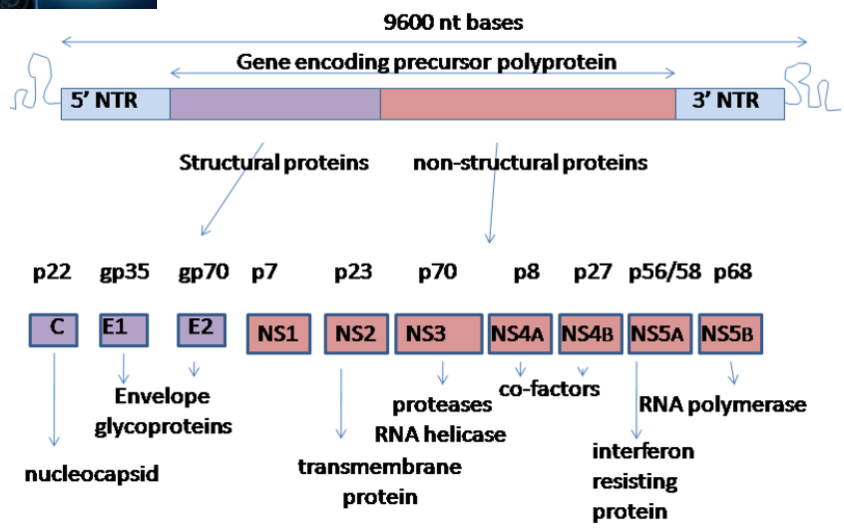
Journal of Hepatology **2016** vol. 64 | S117–S131

Hepatitis C Virus (HCV)

- ss RNA virus (nekultivovatelný)
- Flavivirus
- 6 typů a asi 40 subtypů
- Citlivý k podmínkám prostředí
- Přenášený krví a sexuálně
- Striktně lidský patogen



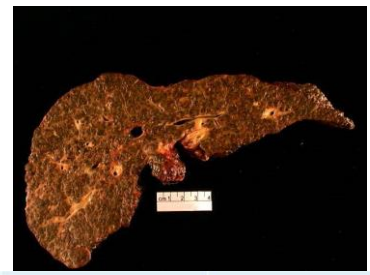
Hepatitis C Virus (HCV) Struktura genomu

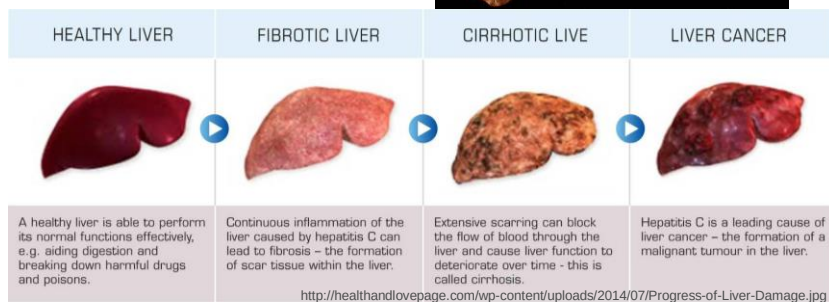


http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/c/c0/HCV_genome.png/800px-HCV_genome.png

Hepatitis C Virus (HCV) Klinické symptomy

- Diskrétní start onemocnění
- Často anikterická forma 60-70%
- inkubační doba 2-7 týdnů (2-26)
- Dlouhotrvající infekce
- Přechod do chronicity až v 80%
  - Hepatální fibróza s progresí do carcinomu

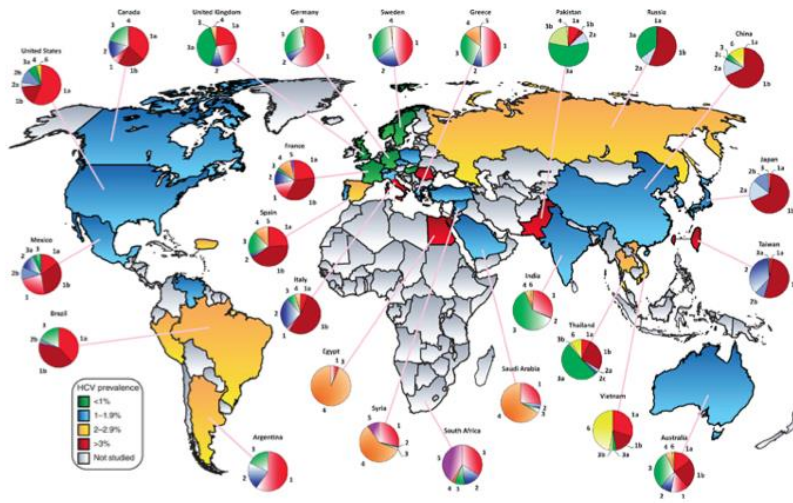




http://healthandlovepage.com/wp-content/uploads/2014/07/Progress-of-Liver-Damage.jpg

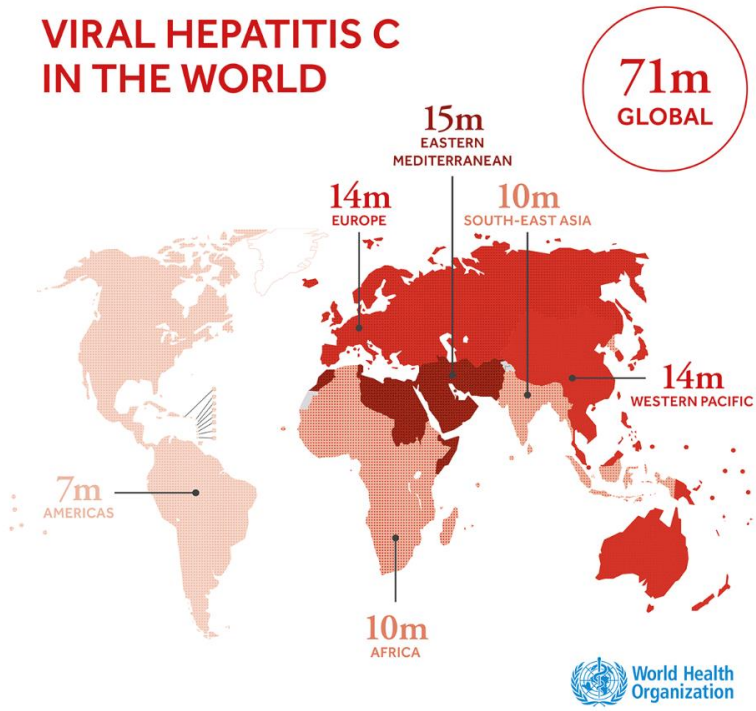
Hepatitis C Virus (HCV) Geografická distribuce

2011



Celosvětově je přibližně 170 milionů lidí nakaženo HCV

http://lloydbelcher.files.wordpress.com/2011/07/hcv-global-prevalence.png

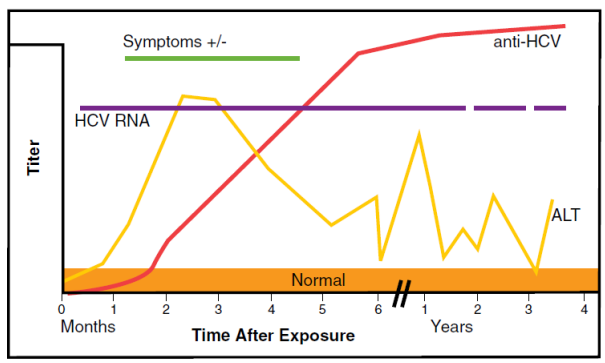


2017

Hepatitis C Virus (HCV) Diagnóza

- RNA
  - Kvalitativní, nebo kvantitativní

    (Sledování léčby)
- Detekce protilátek
- anti-HCV (ELISA)
  - Při infekci a v rekonvalescenci
  - < 3 měsíce

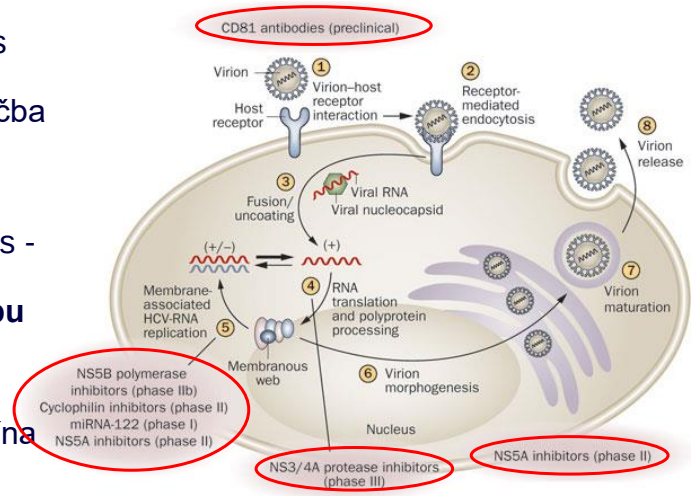


Sérologický profil u akutní HCV s progresí do chronické infekce

Learning Guide
Hepatitis

Hepatitis C Virus (HCV) Terapie a prevence

- Imunoterapie s interferony α
- Virostatická léčba (ribavirine)
- Kombinovaná léčba – Direct acting antivirals - DAA
- **Liší se dle typu HCV.**
- Není k dispozici vakcína



http://www.nature.com/nrgastro/journal/v6/n2/images/nrgastro.2010.219-f1.jpg

Hepatitis C Virus (HCV) Terapie a prevence

- **Direct acting antivirals – DAA**
  - nonstructural proteins 3/4A (NS3/4A) protease inhibitors (PIs)
    telaprevir a boceprevir
  - NS5B nucleoside polymerase inhibitors (NPIs)
    grazoprevir, **paritaprevir** a **simeprevir**, **sofosbuvir**
  - NS5B non-nucleoside polymerase inhibitors (NNPIs)
    dasabuvir
  - NS5A inhibitors
    edipasvir, **ombitasvir**, **elbasvir** a **daclatasvir**
  - **U některých léků jsou k dispozici fixní kombinace**

STANDARDNÍ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP CHRONICKÉ INFEKCE VIREM HEPATITIDY C (HCV)

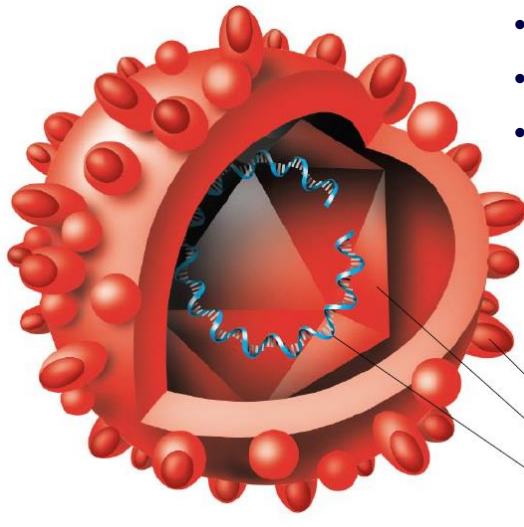
Pracovní skupina pro virové hepatitidy České hepatologické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně
Pracovní skupina pro virové hepatitidy Společnosti infekčního lékařství České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně

Autoři
Doc. MUDr. Petr Urbánek, CSc.
Prof. MUDr. Petr Husa, CSc.
MUDr. Jan Šperl, CSc.
Doc. MUDr. Stanislav Plíšek, Ph.D.
Doc. MUDr. Luděk Rožnovský, CSc.
MUDr. Petr Kümpel

www.ces-hep.cz
www.infekce.cz

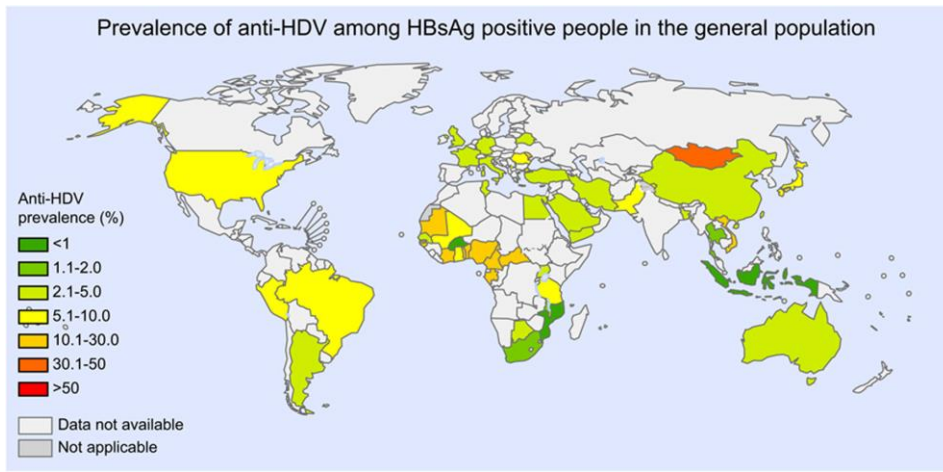
Datum: 29.10. 2014

Hepatitis D Virus (HDV)



- ss RNA virus
- 36-43 nm
- HBV - dependentní virus
  (potřebuje HBsAg)

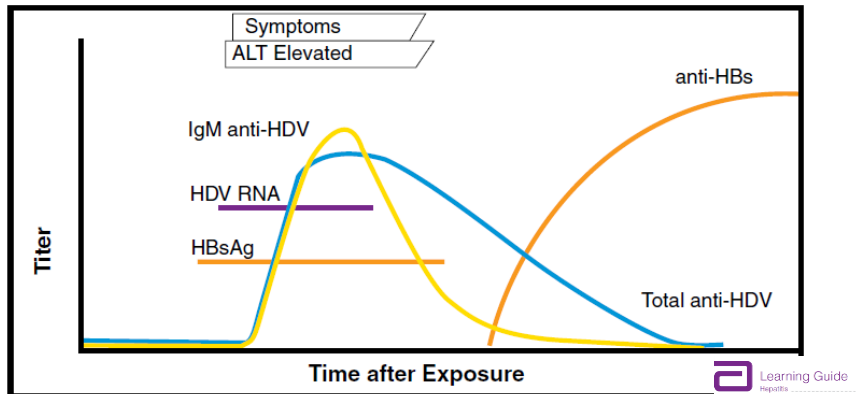
Hepatitis D Virus (HDV)
Geografická distribuce



Journal of Hepatology 2020 73523-532DOI: (10.1016/j.jhep.2020.04.008)

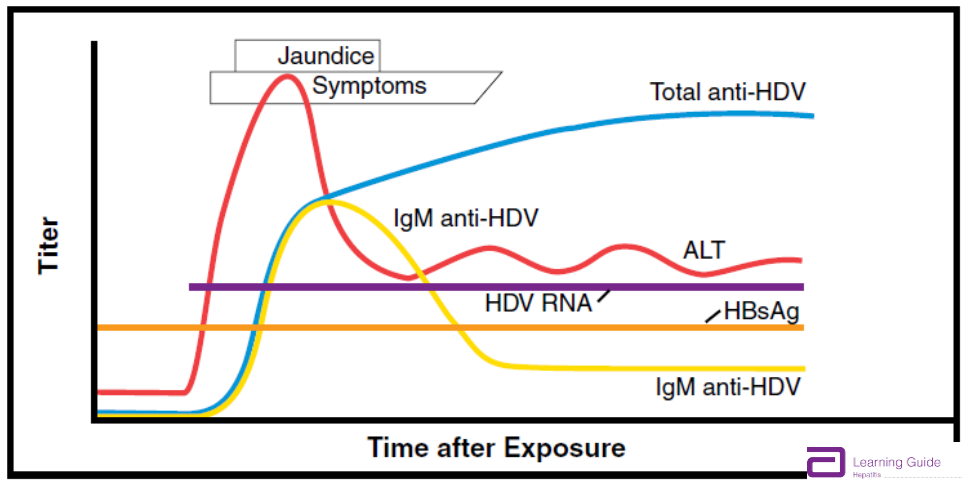
Hepatitis D Virus (HDV) Klinické symptomy

- **Co-infekce** u HBV; přenos stejnou cestou
- Inkubační doba 21-49 dní; náhlý začátek
- Závažnější klinický průběh



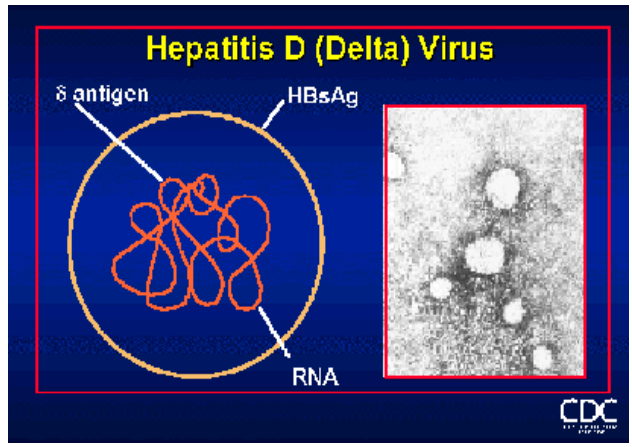
Hepatitis D Virus (HDV) Klinické symptomy

- Často **super-infekce chronické HBV** (80%)



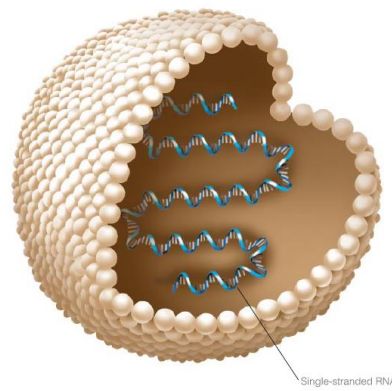
Hepatitis D Virus (HDV) Diagnostika

- RNA
- Detekce protilátek – IgM and IgG



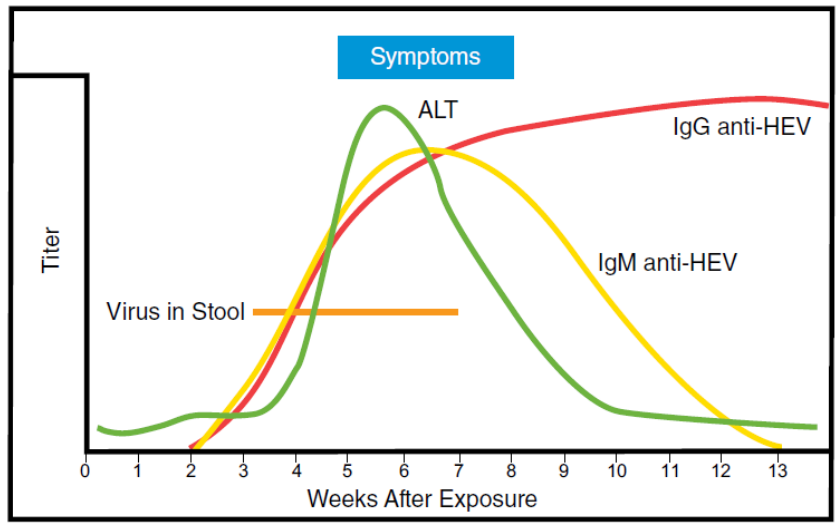
Hepatitis E Virus (HEV)

Virus Family	Caliciviridae
Route of Transmission	Fecal-oral (especially contaminated water)
Onset	Usually abrupt
Incubation	15 – 60 days, average 40 days
Chronicity	None reported
Mortality	About 1 – 3%, 15 – 25% in pregnant women



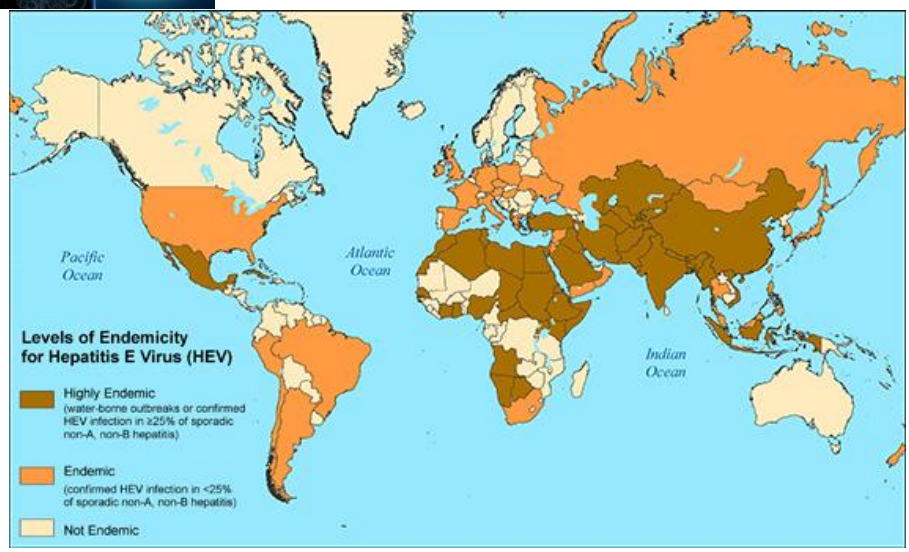
Learning Guide
Hepatitis

Hepatitis E Virus (HEV) Diagnostika



Learning Guide Hepatitis

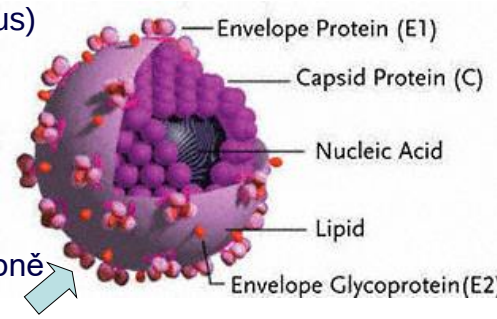
Hepatitis E Virus (HEV) Geografická distribuce



http://www.cdc.gov/hepatitis/HEV/images/Map5_4_HepatitisE_sml.jpg

Hepatitis G Virus (HGV)

- RNA viry velmi podobný HCV (Flavivirus- genus Pegivirus)
- několik typů
- Liší se HGV a GBV (A-C)
- Přenos krví
- Vyskytuje se i ve zdravé populaci
- Patogenní je pravděpodobně **GBV-C**

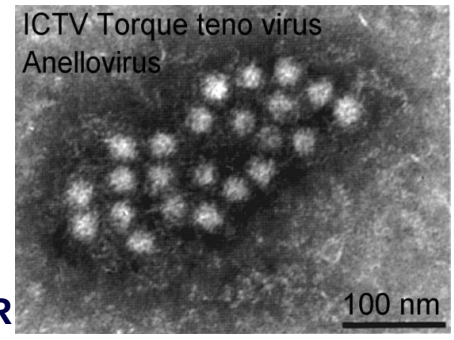


http://www.prn.org/images/uploads/gbv-c_3d_high.jpg

- **Diagnostika hlavně PCR**
  (Protilátky jsou zatím nespolehlivé)

Torque Teno Virus (TTV)

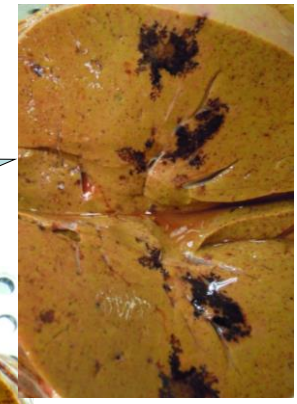
- DNA virus
- Nejistý patogenní dopad
- Přenos krví
- Také ve zdravé populaci



http://ictvdb.bio-mirror.cn/WIntkey/Images/em_anell_ICTV.jpg

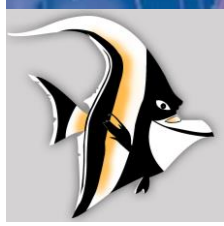
- **Diagnostika pouze PCR**

Jiné viry asociované s hepatitidou/hepatopatií



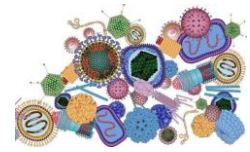
- **CMV**
- **EBV** (hepatopatie)
- **HSV**
- **adenovirus**
- **enterovirus**
- **chřipka**

- **Mimo tyto pak u exotických virů - virus žluté zimnice, dengue, a další**



A teď co?

Možnosti ovlivnění virových infekcí



Imunitní systém

(imunosupresivní léčba

Patogeny

Regulované lymfocyty – viry , mykózy

1. Prevence – vakcinace
2. Snížení imunosupresivní léčby

3. Přibrždění virové proliferace

1. Prevence - Vakcinace

Doplňková očkování

Očkování proti klíšťové encefalitidě

Chřipce

Rotavirům

Lidským papilo

Hepatitida A

Cestovatelské

2. Snížení imunosupresivní léčby

Autoimunitní onemocnění

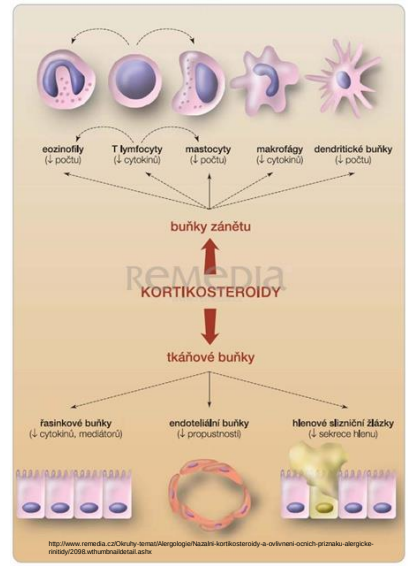
Transplantovaní pacienti

Iatrogenní imunosuprese

„BIOLOGICKÁ LÉČBA“

infliximab (anti TNF-α)

basiliximab (anti CD25 – α řetězec IL-2R)



kortikosteroidy

3. Přibrždění virové proliferace

Zaměřené na virové proliferačně důležité proteiny

DNA/RNA polymeráza

HCV, HBV, HIV

herpesviry, AdV

herpesviry

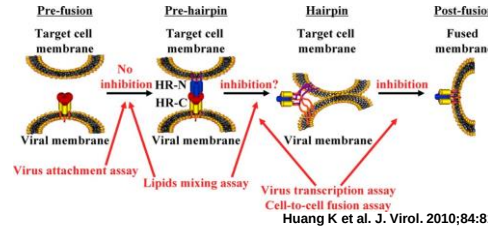
Protilátky proti permisivním buňkám

anti CD20 - rituximab

Neutralizační protilátky

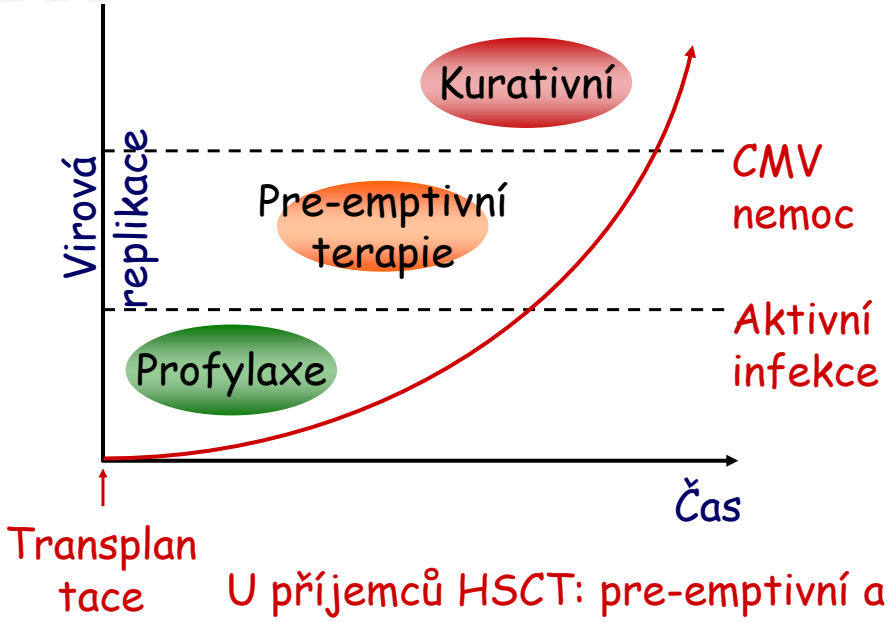
Profylaktická prevence

motavizumab



Huang K et al. J. Virol. 2010;84:8132-8140

3. Přibrždění virové proliferace

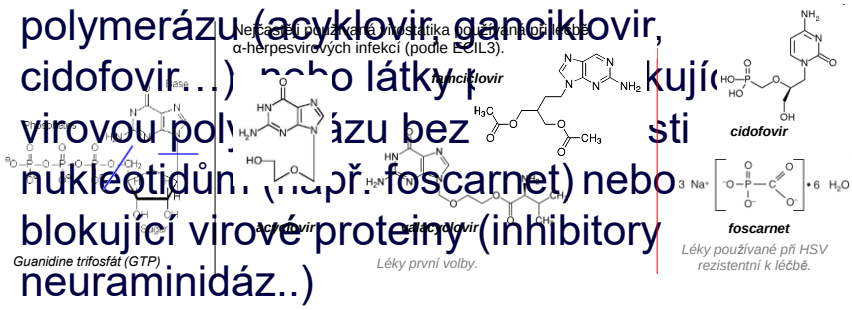


U příjemců HSCT: pre-emptivní a

3. Přibrždění virové proliferace

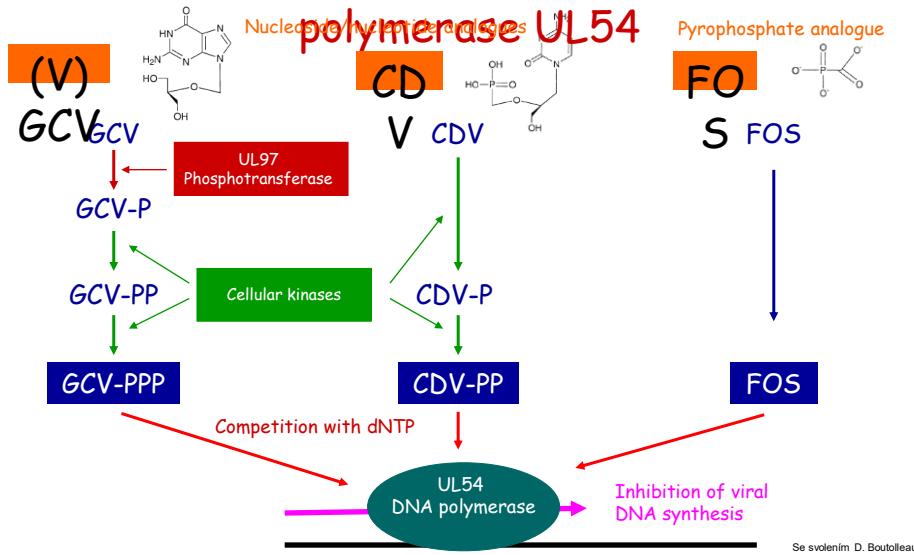
Virostatika

zpravidla analogy buněčných nukleotidů blokujících (více méně specificky) virovou polymerázu (acyklovir, ganciklovir, cidofovir…) nebo látky blokující virovou polymerázu bez nukleotidům (např. foscarnet) nebo blokující virové proteiny (inhibitory neuraminidáz..)



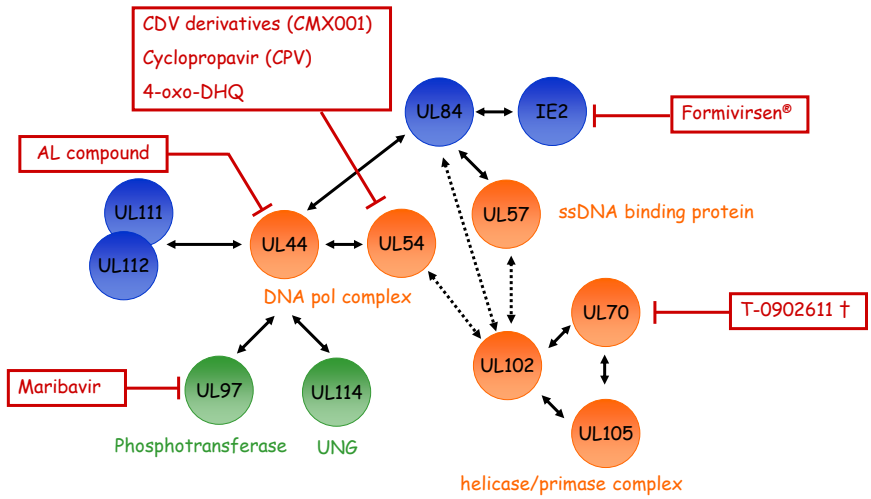
3. Přibržděnní virové proliferace

➔ Inhibitors of CMV DNA polymerase UL54



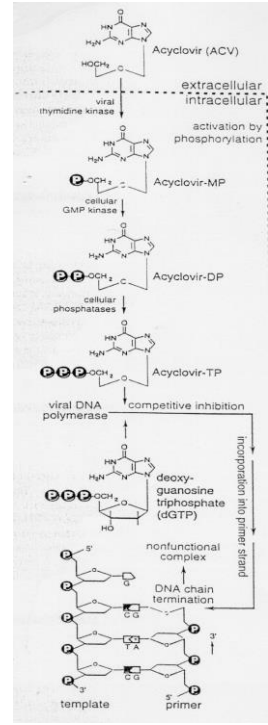
Se svolením D. Boutolleau

CMV replication complex

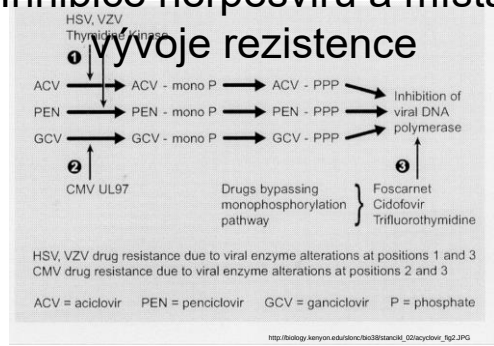


Se svolením D. Boutolleau

3. Přibrždění virové proliferace



Inhibice herpesvirů a místa vývoje rezistence

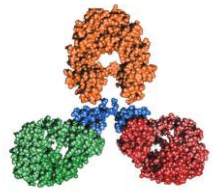


3. Přibrždění virové proliferace

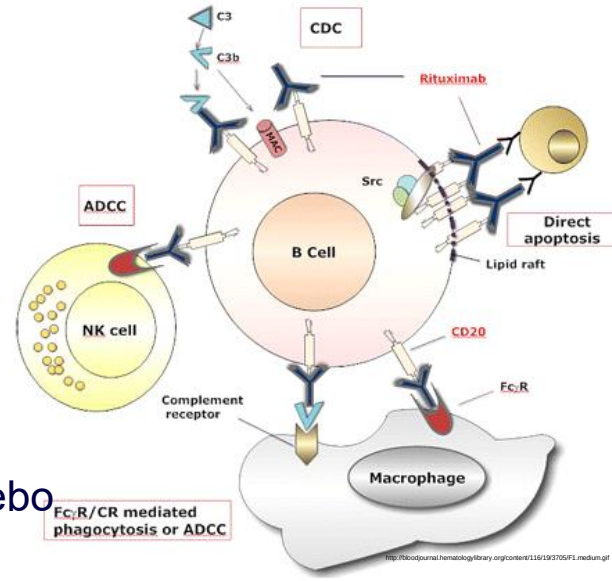
Protilátky

Protilátky s protivirovým účinkem

Neutralizující protilátky proti některým proteinům



nebo zaměřené proti



Dávkování nejčastějších protivirových léků

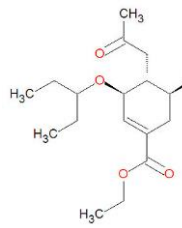
- **acyklovir** (HSV, VZV)
  - ***Profylaktické podávání*** – 500 mg/m^2/dávku v KI na 60 minut 2xdenně s maximem 750 mg/dávku
  - ***Terapeutické podávání*** – po dobu 7–10 dní
    250 mg/m^2/dávku v KI na 60 minut a 8 hod. s maximem 500 mg/dávku (resp. 10-15 mg/kg/dávku)
- **ganciklovir** (CMV, HHV-6, HHV-7)
  - ***Terapeutické podávání*** – po dobu alespoň 3 týdny
    2 týdny 5 mg/kg/dávku v KI na 60 min a 12 hod. 2 týdny, následně 5 mg/kg/dávku v KI na 60 min/ den
- **foscarnet** (CMV, HHV-6, HHV-7, HSV, VZV)
  - ***Terapeutické podávání*** - po dobu 3 týdnů
    60 mg/kg/dávku v KI na 60 min (nebo i.v.) a 12 hod. 1- 2 týdny, následně 90 mg/kg/dávku v KI na 60 min (nebo i.v.) a 24 hodin
- **cidofovir** (CMV, HHV-6, HHV-7, HSV, VZV, adenoviry, BKV, …)
  - v případě CMV nemoci 5 mg/kg/dávku v KI (1/1 fyziologický roztok) 1x týdně
- **oseltamivir** (Influenza)
  - ***Profylaktické podávání*** - 30-60 mg u dětí mladších 12 let dle váhy (pod 15 kg - 30 mg, 15 až 23 kg - 45 mg, 23 až 40 kg – 60 mg), u pacientů starších než 13 let a těžších než 40 kg pak 75 mg po dobu alespoň 10 dní.
  - ***Terapeutické podávání*** - alespoň 10 dní u dětí i dospělých; dvojnásobek profylaktické dávky - u dospělých 75 mg 2x denně, ve velmi závažných případech pak 150 mg 2x denně.

Nežádoucí účinky nejčastějších protivirových léků

- **Acyklovir/valaciklovir**
  - ***NÚ zpravidla reverzibilní***, obvykle u pacientů s hepatopatií.
  - vzácně poruchy krvetvorby a lymfatického systému (anémie, leukopenie, trombocytopénie), hepatitida, případně nefrotoxicita.
- **Ganciklovir/valganciklovir**
  - ***myelosupresivní účinky*** (neutropenie (25–40 %), trombocytopenie (9-20 %
  - nauzea, zvracení a průjem, vzestup JT;zmatenost a křeče; renální insuficience (vzácně u pacientů po transplantaci srdce); zcela vzácně exantém či eosinofilie
- **Foscarnet**
  - ***Nefrotoxicita***-vzácně akutní renální (urémie a polyurie), případně metabolická acidóza a diabetes insipidus
  - Zvýšení JT, LDH, ALP a amylázy; často nauzea, zvracení a průjem, rash (exantém), třes, svalová slabost a vzestup tělesné teploty, trombocytopénie, hypokalémie, hypomagnezémie, hypo- nebo hyperfosfatémie, ***hypokalcémie (***krátce po infuzi případně tonicko-klonické křeče) - zvýšené riziko při poškození CNS a podávání Ciprofloxacinu
  - bolesti hlavy, únava, parestézie, třes, ataxie, neuropatie, hypestézie, stavy zmatenosti, deprese, psychóza, agresivní reakce; změny na EKG, hyper-hypotenze, vzácně i komorové arytmie
  - Při podání koncentrovaných roztoků (nad 12 mg/ml) do periferní žíly se často objevuje flebitida (tromboflebitida).

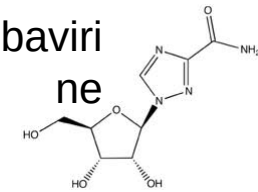
Nežádoucí účinky nejčastějších protivirových léků

- **Cidofovir**
  - ***nefrotoxicita*** – proteinurií, zvýšení kreatininu; akutní i s odstupem; - dobrá hydratace, případě probenecid
  - potenciálně až ***chronickému renálnímu selhání*** s dialýzou
  - další běžnější neutropenie, bolesti hlavy, nauzea, zvracení, alopecie, vyrážka, slabost a horečka. Je popsána také okulární toxicita.
- **Oseltamivir**
  - nejčastěji nežádoucí účinky nauzea, zvracení a bolesti břicha
- **Ribavirin**
  - ***poruchy krvetvorby, deprese, teratogenní účinky (inhalace)*** Z toho původu nesmí být účinkům ribavirinu vystaveni ani muži ani ženy uvažující o početí dítěte. V případě větší kumulativní dávky pak přetrvává riziko teratogenicity ještě několik měsíců. nauzea, bolesti břicha….



Oseltamivir

http://en.citizendium.org/images/thumb/6/68/Oseltamivir_structure.jpg/350px-Oseltamivir_structure.jpg



Ribavirine

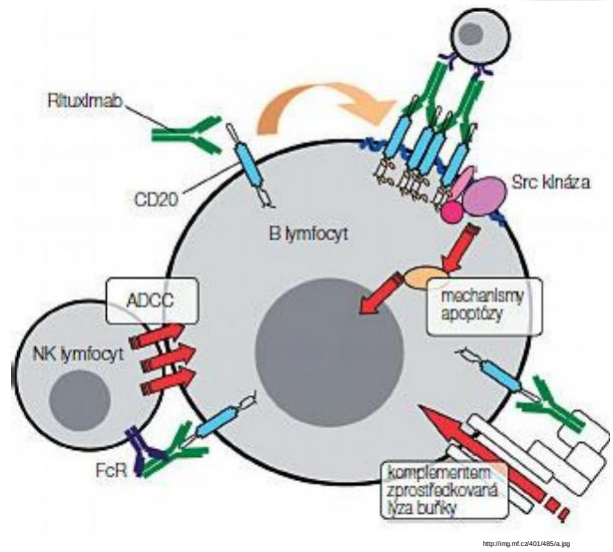
4. Zlepšení funkce lymfocytů

Protilátky

ADCC

– antibody dependent cellular cytotoxicity

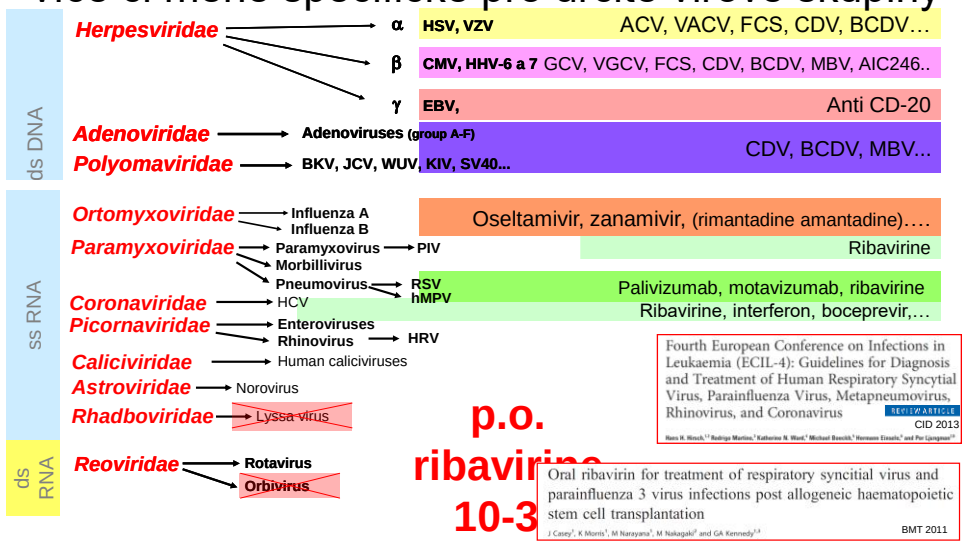
Dají se použít jak specifické, tak



http://img.mf.cz/401/485/a.jpg

Terapeutické možnosti virostatik a specifických protilátek

více či méně specifické pro určité virové skupiny



4. Zlepšení funkce lymfocytů

Interferon α

Používá se zejména při léčbě hepatitidy B a C.

Na trhu několik přípravků lišících se typem interferonu I – α2a

Např. (rekombinantní Roferon A), α2b (rekombinantní - INTRON A), případně pegylované interferony tj. s polyetylenglykolem (Pegasys™, PEG-INTRON)

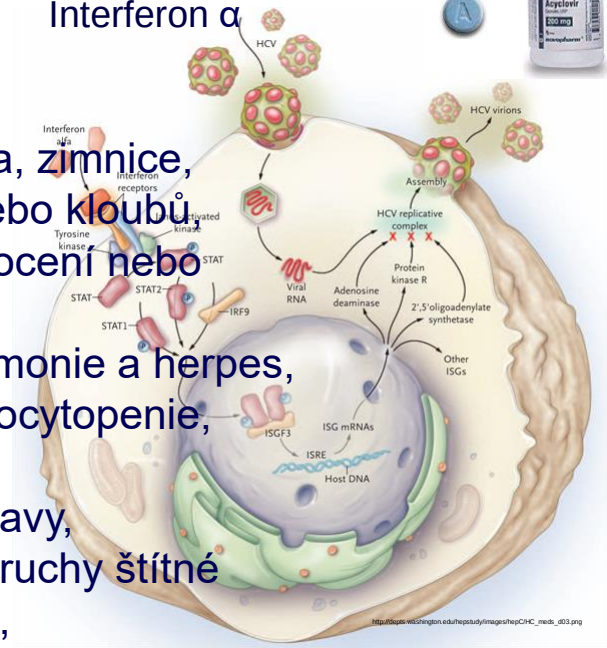
Dávka: obvykle 2,5 - 5,0 milionů IU/m^2, resp

4. Zlepšení funkce lymfocytů

Acyclovir

Interferon α

NÚ:
„flu-like“: únava, zimnice, bolest svalů nebo kloubů, bolest hlavy, pocení nebo horečka.
Vzácněji pneumonie a herpes, anémie, trombocytopenie, Leukopenie, autoimunitní stavy, sarkoidóza, poruchy štítné žlázy, zažívání,

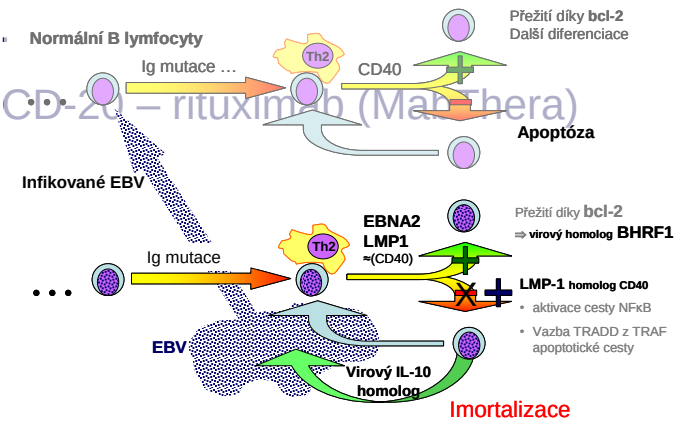


5. Zničení permisivních buněk

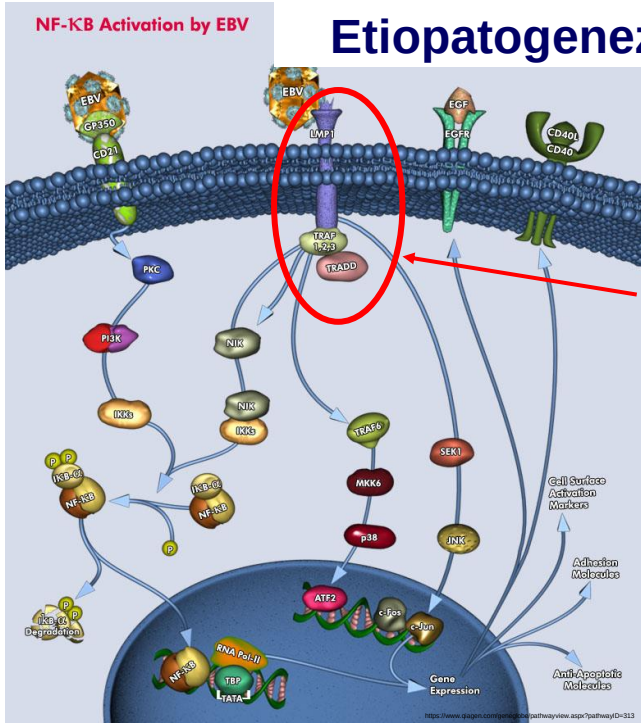
Acyclovir

Používá se u EBV asociovaných malignit (HL, NHL), případně po transplantační EBV-LPD.

Anti CD-20 – rituximab (MabThera)



Etiopatogeneze EBV-LPD



EBER

– ↓kaspázy 3, PARP

-↑ bcl-2 - ↓PKR fosf.

LMP1

– homolog CD40

- vazba TRADD z TRAF

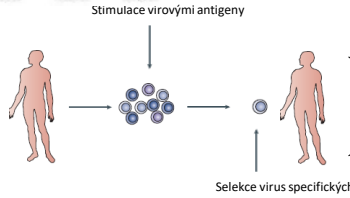
6. Další krok k léčbě

Produkce specifických lymfocytů in vitro

Používání připravených virus specifických lymfocytů po alogenní HSCT se rozvíjí. Původní používání infuze

http://www.parentsguidecordblood.com/vita34cleanroom50.jpg

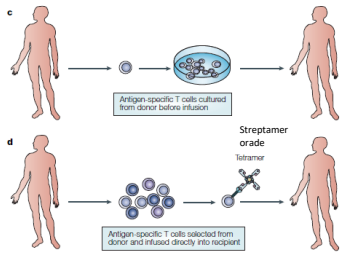
6. Současné přípravy specifických lymfocytů v klinických studiích a jejich limitace



Ne-specifické T bb., technicky a finančně náročné
ATMP (advanced therapeutic medicinal product)

Nepříbuzní dárci: zabere přibližně 8-9 týdnů od první žádosti k produktu z leukaferézy

Feuchtinger et al BJH 2006
Feuchtinger et al Blood 2010



4-12 týdnů produkce,
ATMP (advanced therapeutic medicinal product)

Generování zatím jen pro profylaktické použití!

Leen et al Nature Medicine 2006
Leen et al Blood 2009

HLA-restringovaný, technicky a finančně náročný

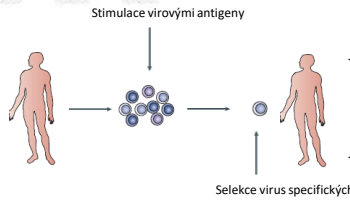
Nepříbuzní dárci: zabere přibližně 8-9 týdnů od první žádosti k produktu z leukaferézy

Cobbold et al J. Exp. Med. 2005
Schmitt et al Transfusion 2011

Literatura:

Moss P and Rickinson A Nature Reviews 2005 (5)

6. Současné přípravy specifických lymfocytů v klinických studiích a jejich limitace



Ne-specifické T bb., technicky a finančně náročné
ATMP (advanced therapeutic medicinal product)

Nepříbuzní dárci: zabere přibližně 8-9 týdnů od první žádosti k produktu z leukaferézy

Feuchtinger et al BJH 2006
Feuchtinger et al Blood 2010

**Přes slibné výsledky zatím nejsou vhodné pro široké klinické použití.
Zejména díky ceně cca 8-14 000 Eur**

HLA-restringovaný, technicky a finančně náročný

Nepříbuzní dárci: zabere přibližně 8-9 týdnů od první žádosti k produktu z leukaferézy

Cobbold et al J. Exp. Med. 2005
Schmitt et al Transfusion 2011

Moss P and Rickinson A Nature Reviews 2005 (5)

Děkuji za pozornost
Petr.Hubacek@Lfmotol.cuni.cz