

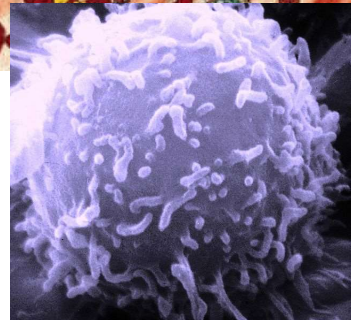
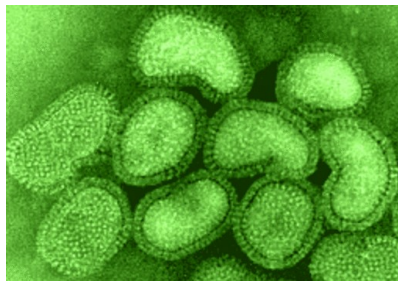
# Respirační viry

Petr Hubáček

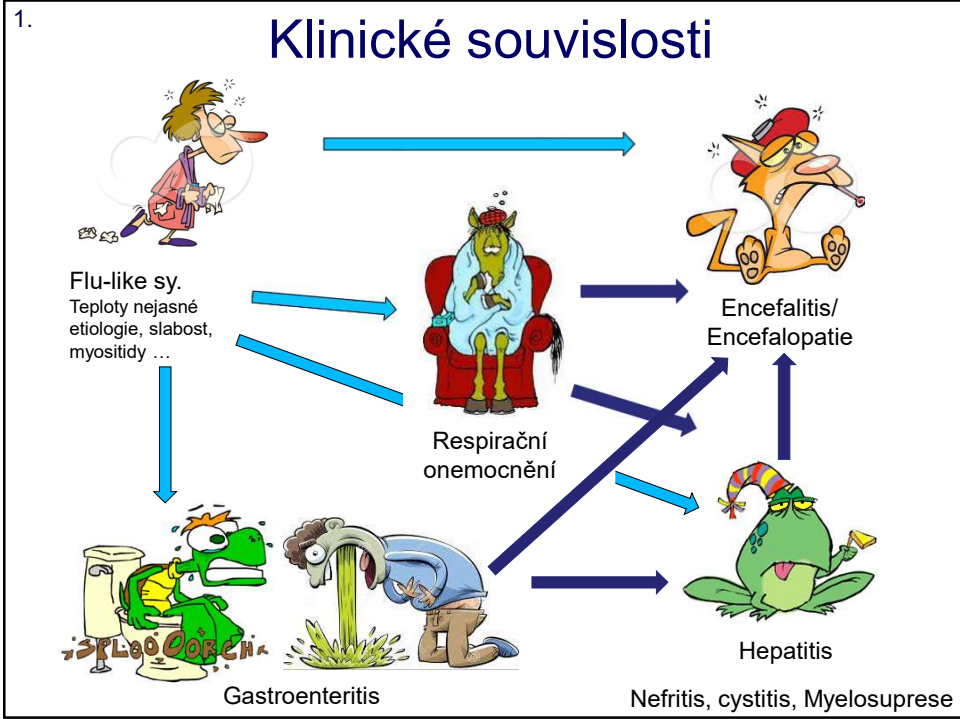
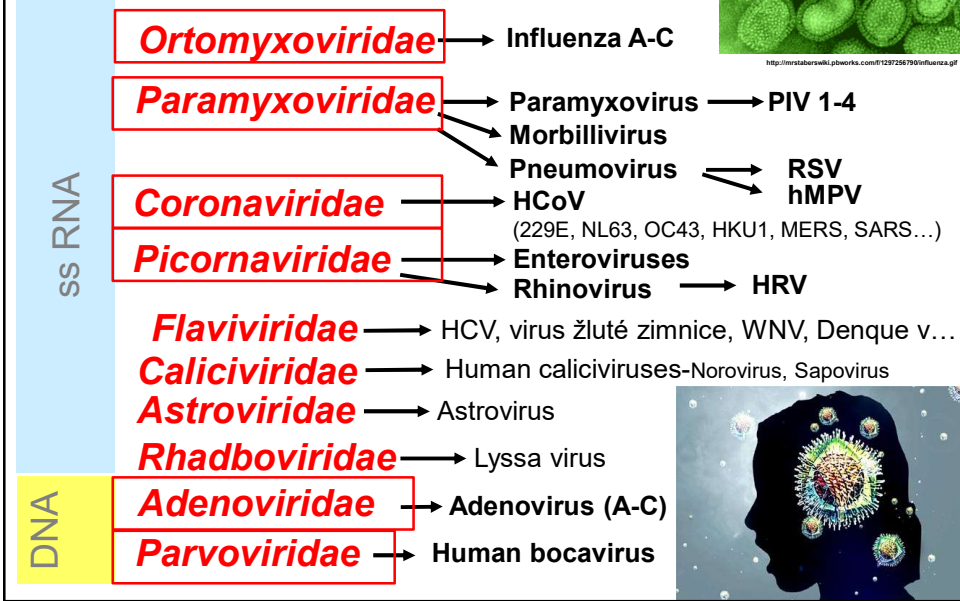
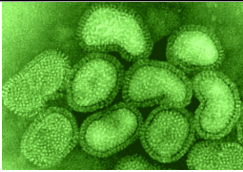
Dept. of Medical Microbiology and Paediatric Haematology and Oncology  
2<sup>nd</sup> Medical Faculty of Charles University and Motol University Hospital



## Život je boj

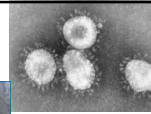


# Respirační viry



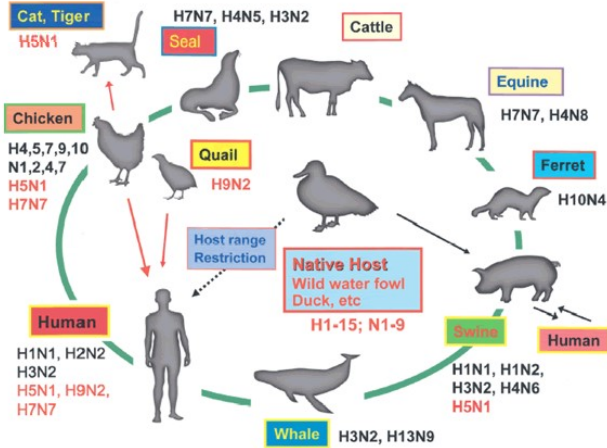
# Respirační viry

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



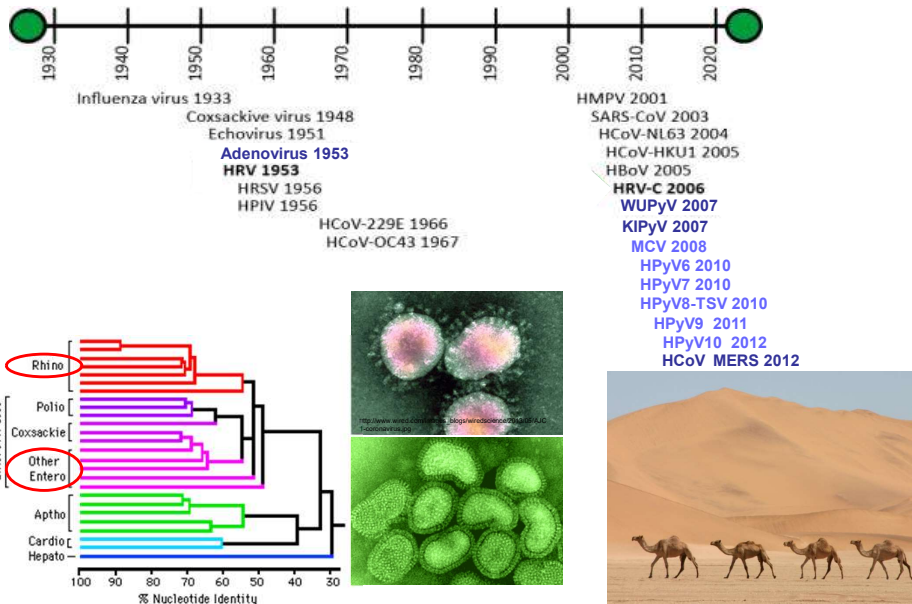
Bats - Horseshoe bat,...

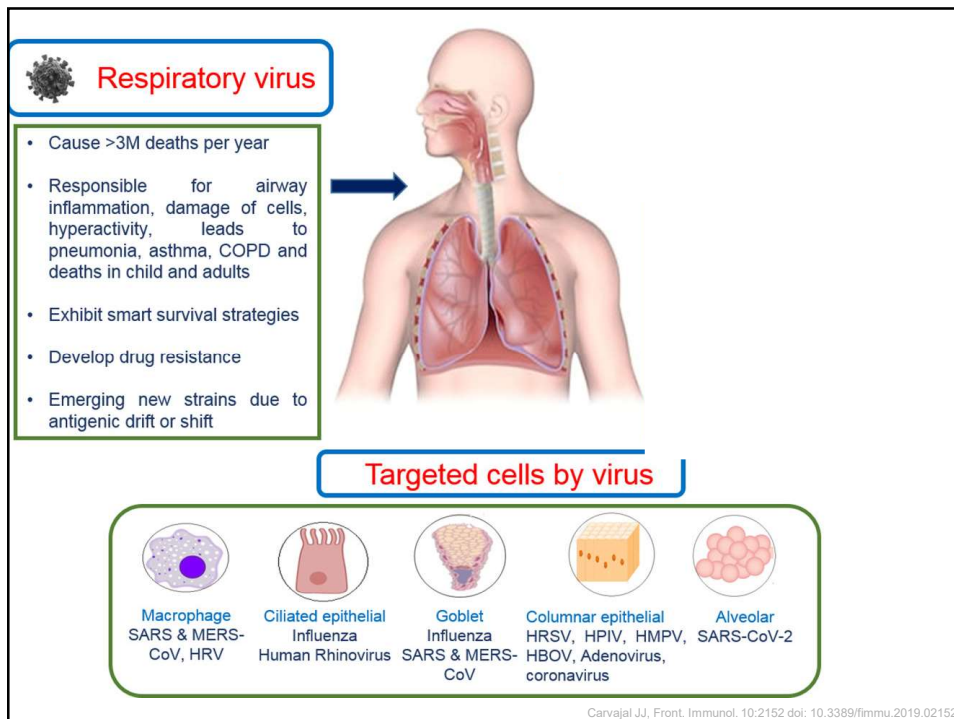
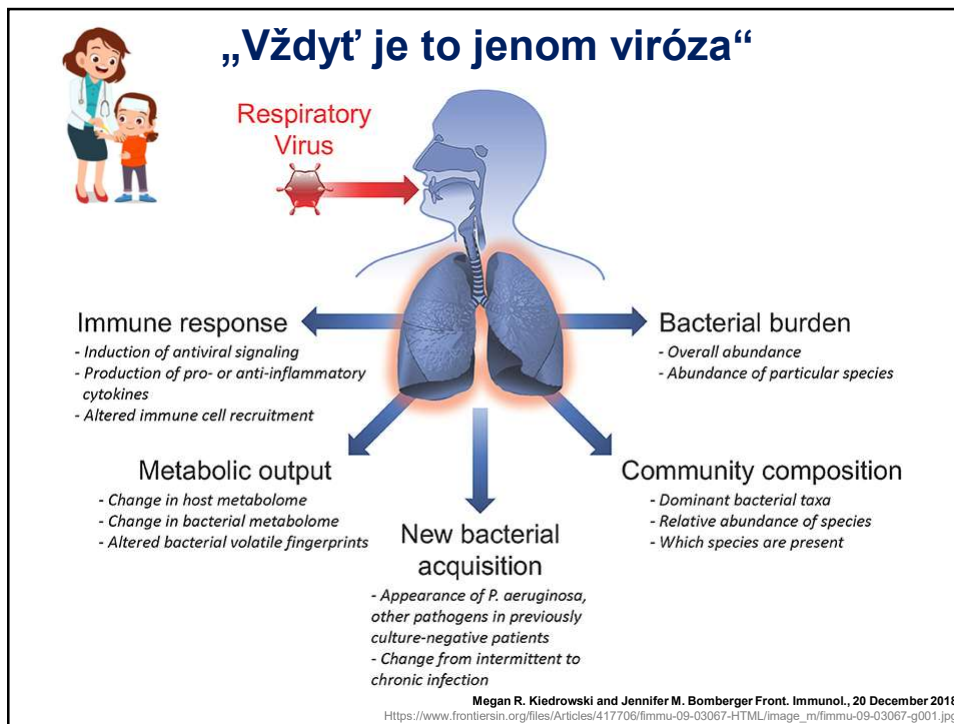
Civet



Vede k vysoké frekvenci rekombinací a nové ohrožující infekce

# Historie virových respiračních infekcí





# 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)

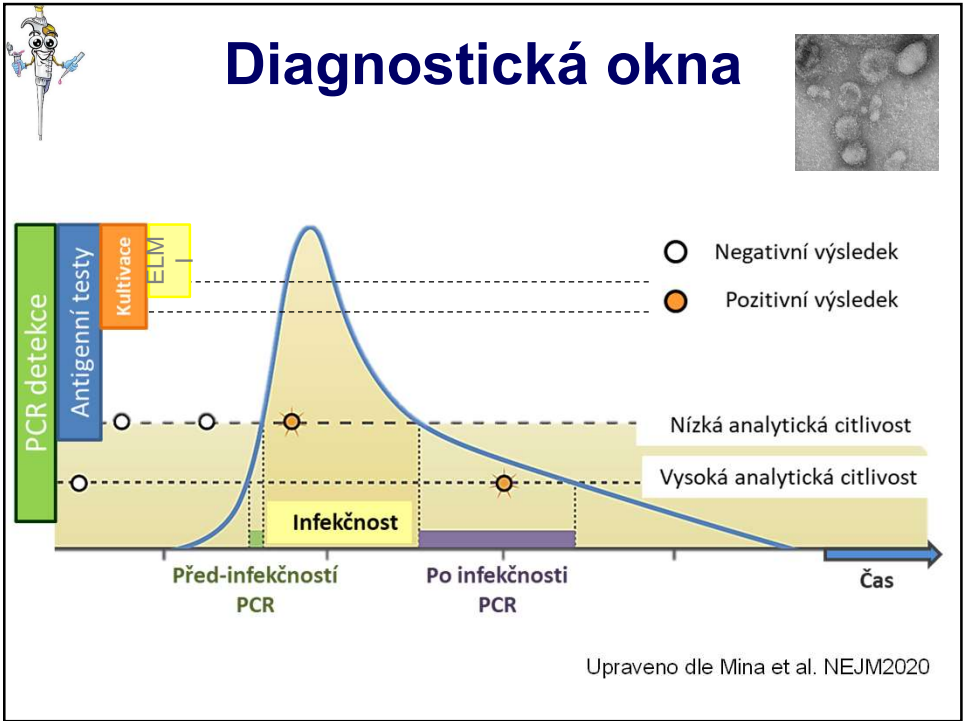
### Case Classification

- **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

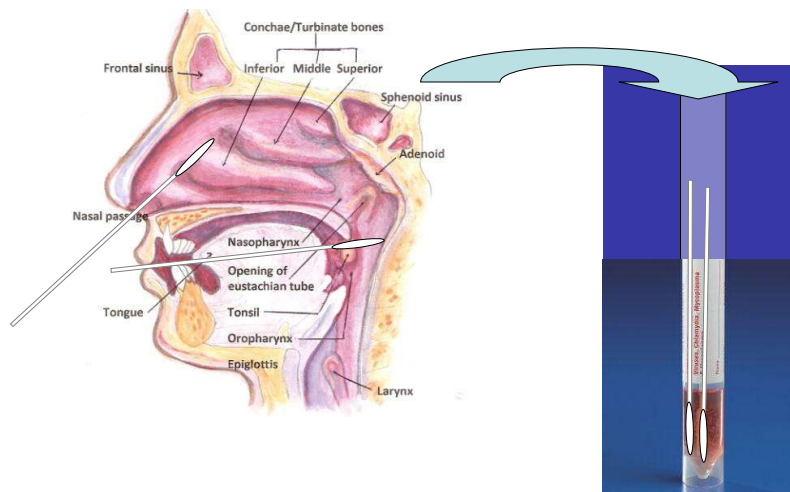


Adapted from ECDC definitions for influenza  
[http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EISN/surveillance/Pages/influenza\\_case\\_definitions.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EISN/surveillance/Pages/influenza_case_definitions.aspx)

**4<sup>th</sup> European Conference on Infections in Leukemia**



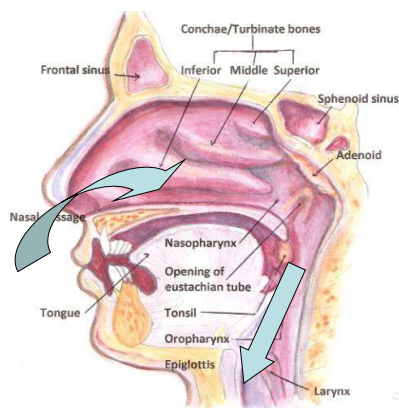
## Správný odběr biologického materiálu



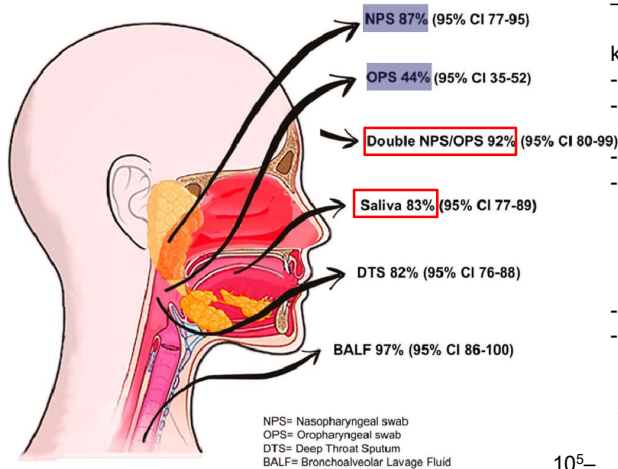
## Správný odběr biologického materiálu

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?



NPS 87% (95% CI 77-95)

OPS 44% (95% CI 35-52)

Double NPS/OPS 92% (95% CI 80-99)

Saliva 83% (95% CI 77-89)

DTS 82% (95% CI 76-88)

BALF 97% (95% CI 86-100)

– 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 párovým

– 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

$10^5$ –

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

2020)

- virus je infekční

(Sun et al. Emerg Microbes Infect

## Diagnóza

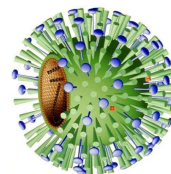
- Izolace viru
  - Pomocí tkáňových kultur, nebo na kuřecích embryích
- Rapid testy (především detekce antigenu)
- **PCR**
- Předběžná dg. - klinický obraz + epidemie
- Sérologická detekce



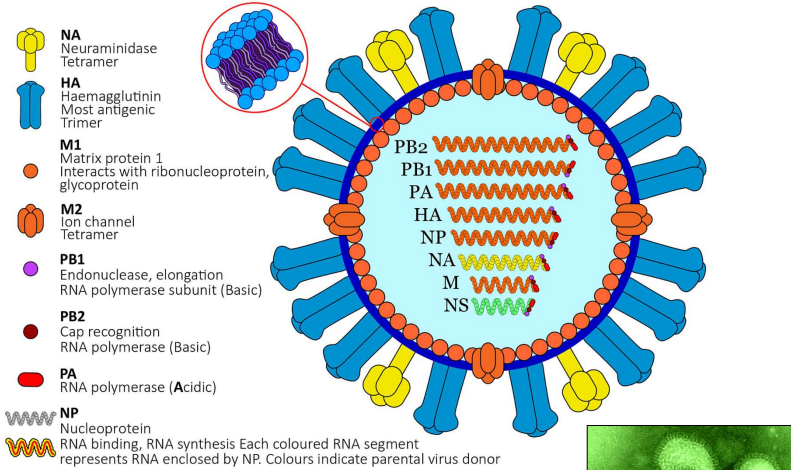


## Co je chřipka?

- 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 Italského „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

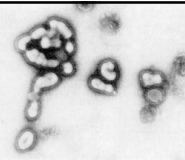


typ A, B, C : **NP, M1** protein  
 sub-tytu: **HA** nebo **NA** protein

[https://figshare.com/articles/Influenza\\_virus/6817112](https://figshare.com/articles/Influenza_virus/6817112)

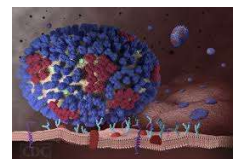


<http://www.uct.ac.za/depts/mmi/stanard/fluivirus.html>



## Typy influenza virů

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

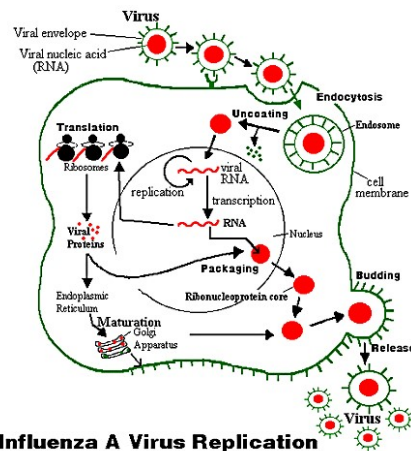


## Antigenní změny viru chřipky

- **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

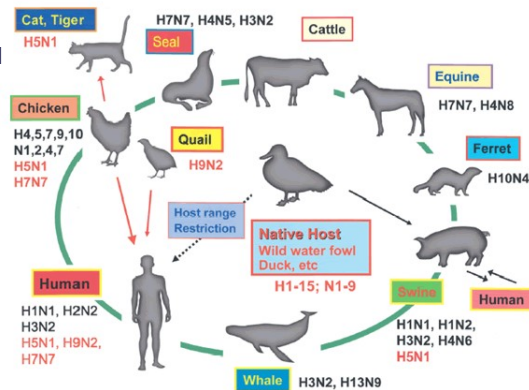


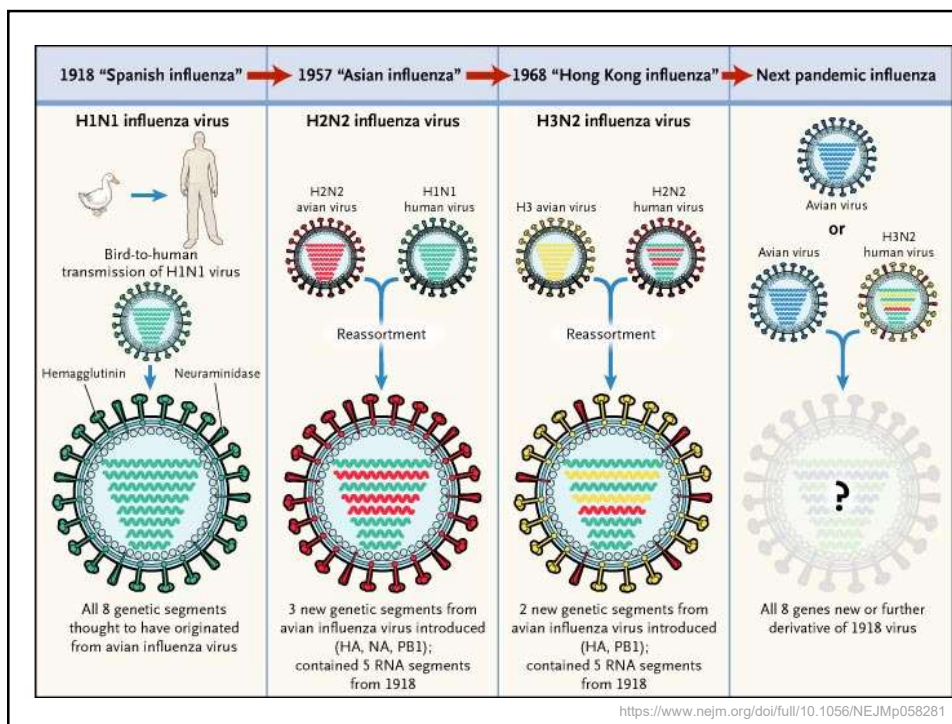
## Antigenní změny viru chřipky

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

- Příklad antigenního shiftu

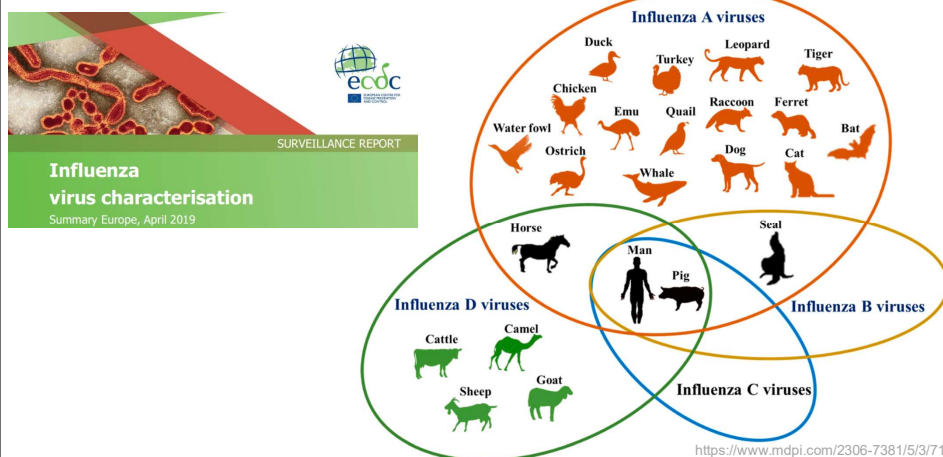
- H2N2 virus cirkulovala v letech 1957-1967
- H3N2 virus se objevil v roce 1968 a zcela nahradil virus H2N2





## 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

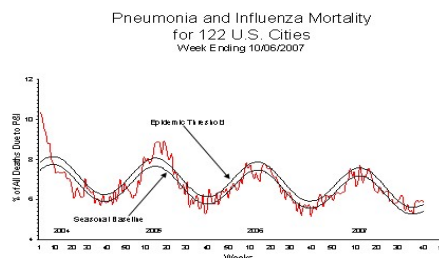
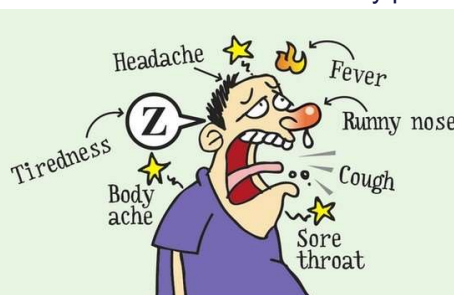
- 10% až 20% populace je infikováno chřipkovým virem každý rok
- Průměrně vede chřipka k více jak 200000 hospitalizací každý rok
  - Osoby starší 65 let a mladší 2 let jsou ve nejvyšším riziku
- Průměrně 36000 umrtí každý rok
  - Osoby starší 65 let a mladší 2 let jsou ve nejvyšším riziku

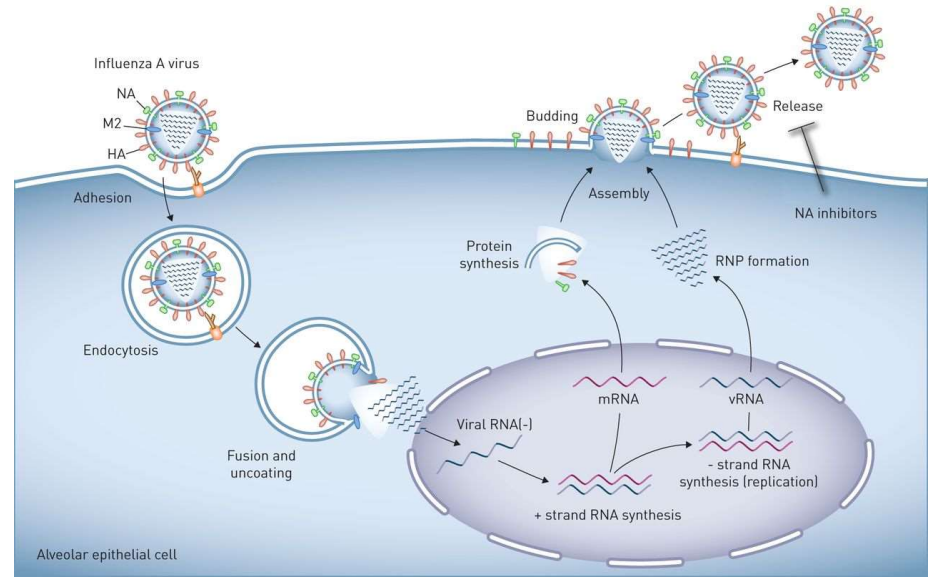
### Úmrtí způsobené Influenza virem asociované s plicním a oběhovým selháním, 1998 (USA)

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

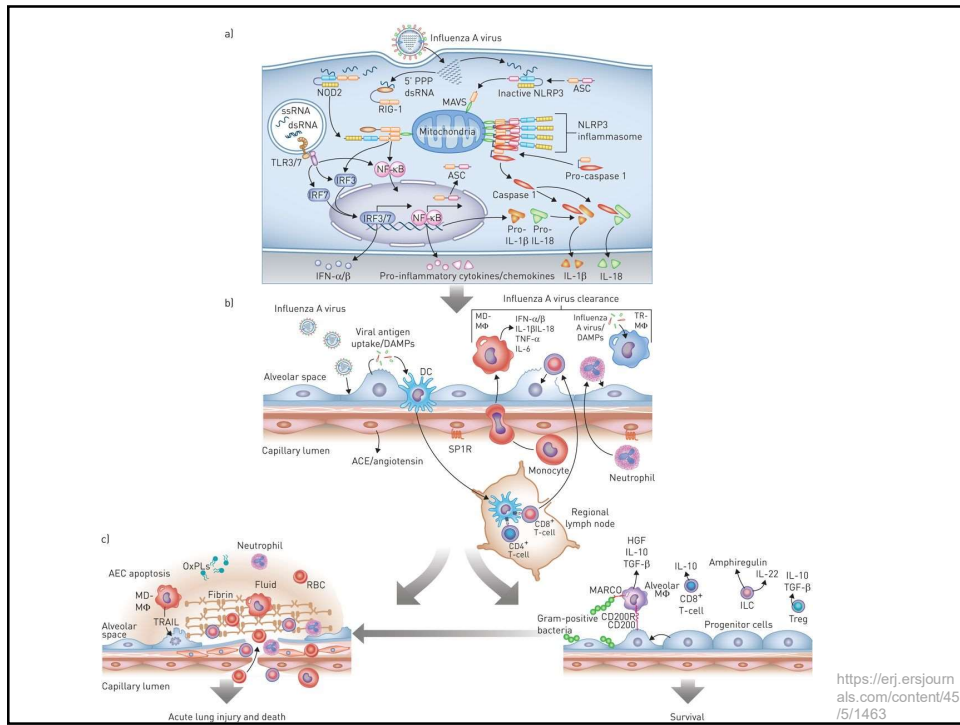
## Epidemiologie influenza viru

- 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



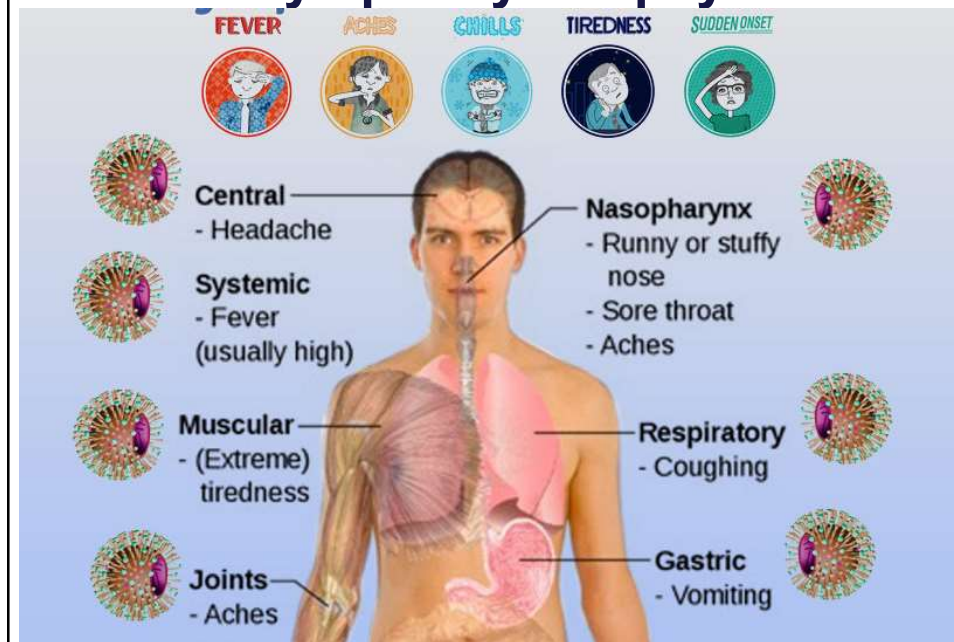


<https://erj.ersjourn.als.com/content/45/5/1463>



<https://erj.ersjourn.als.com/content/45/5/1463>

# Symptomy chřipky



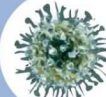
## COVID - 19

- 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 plněho zdraví horečkou, zimnicí, bolestí svalů a kloubů, později přistupuje suchý dráždivý kašel.



Nejčastější příznaky	Časté příznaky	Méně časté příznaky	Nejčastější příznaky	Časté příznaky	Méně časté příznaky
 zvýšená teplota  horečka  suchý kašel  únava	 obtížné dýchání  bolest svalů  bolest kloubů  bolest v krku  zánět spojivek  ztráta chuti  svědivá vyrážka  covidové prsty	 průjem  závraťe  rýma <b>Závažné příznaky</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• závažná dušnost</li> <li>• bolest na hrudi</li> <li>• tlak na hrudi</li> <li>• ztráta řeči</li> <li>• ztráta pohybu</li> <li>• zmatenost</li> <li>• vykašlávání krve</li> <li>• selhávání ledvin</li> </ul>	 horečka  zimnice  únava  suchý kašel  bolest hlavy  bolest kloubů  bolest svalů	 bolest v krku  rýma  nechutenství  bolestivý pohyb očních bulbů, bolest za očima	 průjem  závraťe  zvracení <b>Závažné příznaky</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• závažná dušnost</li> <li>• bolest na hrudi</li> <li>• tlak na hrudi</li> </ul>

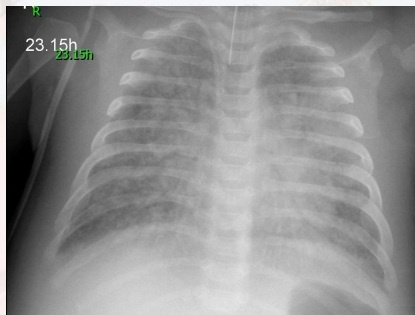
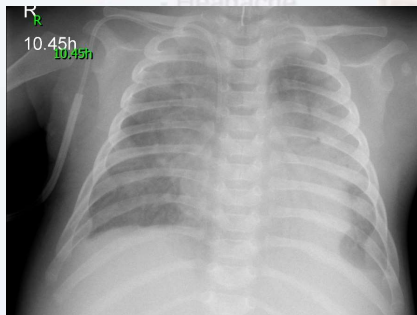
<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>

[www.cdc.gov/flu/symptoms/flu-vs-covid-19/htm](http://www.cdc.gov/flu/symptoms/flu-vs-covid-19/htm)

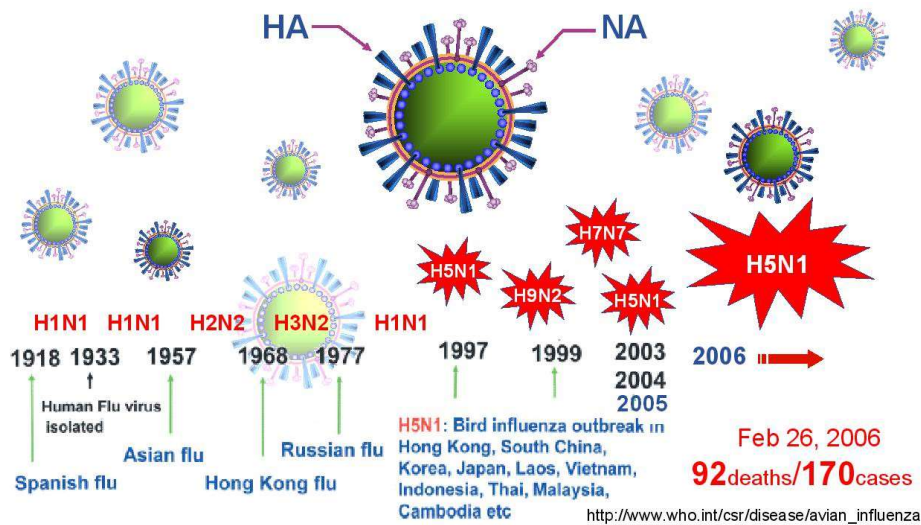
## Symptomy chřipky

- **Závažnost**

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



## Influenza A viruses





## Pandemie influenzy ve 20. století



1918

“Španělská chřipka”

20-40 milionů úmrtí

H1N1



1957

“Asijská chřipka”

1 milionů úmrtí

H2N2



1968

“Hong Kongská chřipka”

1 milionů úmrtí

H3N2

1920

1940

1960

1980

2000

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

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

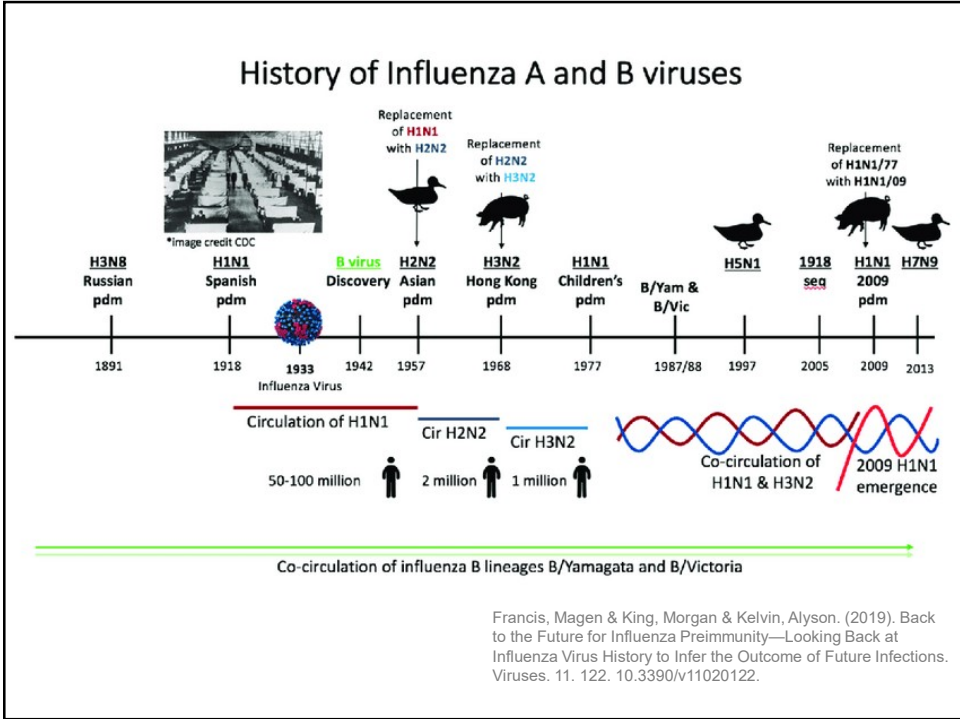
**6%** je celková proočkovanost v populaci, v porovnání s ostatními státy patří dlouhodobě mezi nejnižší

### 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/](http://www.ockovani-chripka.cz/)



## Remembrance Day Den vzpomínek 11. listopadu

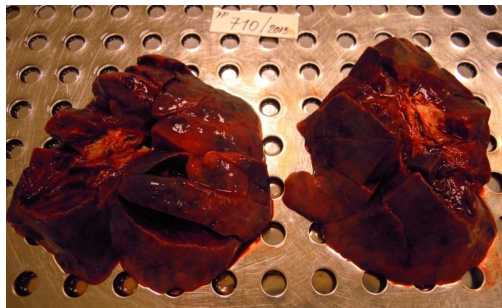
**16 milionů úmrtí  
8 538 315 vojáků**

1914-1918  
**THE GREAT WAR** and the Shaping of the 20th Century

The collage features a red poppy flower, a Red Cross bandage, and a black and white photograph of a battlefield with soldiers and aircraft.

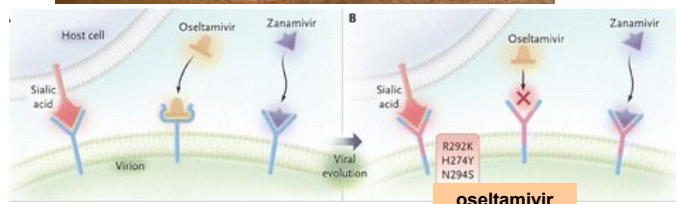
Pacient 1

## 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*
- *Haemophilus influenzae*

### • Jiné než plicní komplikace

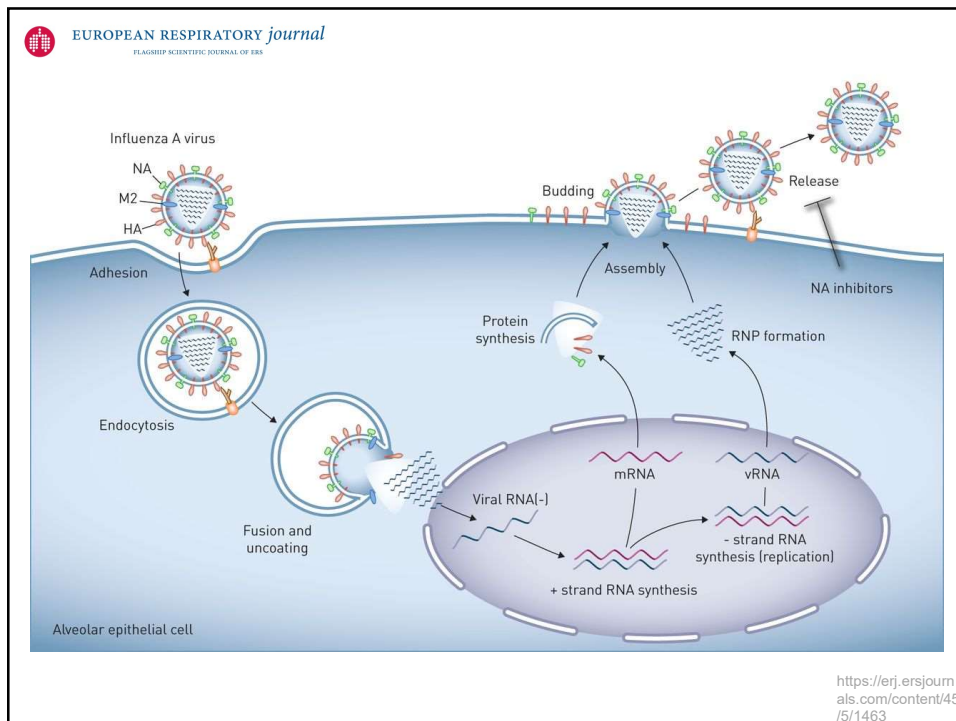
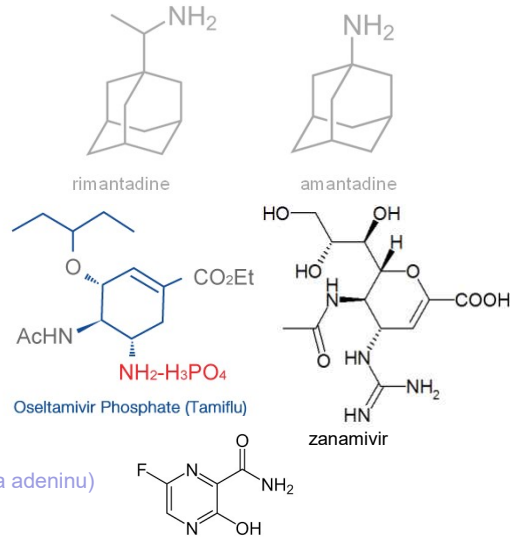
- myositida (vzácná, > u dětí, > u typu B)
- kardiální komplikace
- Současné studie udávají encefalopatii
  - Studie u pacientů <21 let v Michiganu - 8 případů v poslední sezóně
- játra a CNS
  - Reye syndrom
- periferní nervový systém
  - Guillian-Barré syndrom

38

# Léčba (prevence) - léky

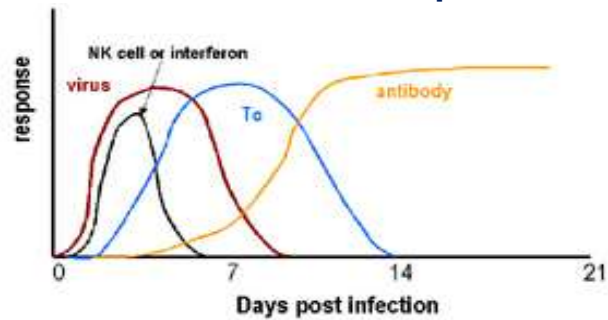
Všechna virostatika musí být podána časně

- 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, myalgií, únavu, nechutenství
- **Buňkami-zprostředkovaná imunitní odpověď**



- **Zahojení tkáně**  
trvá nějaký čas

Typical response to an acute virus infection

## 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)

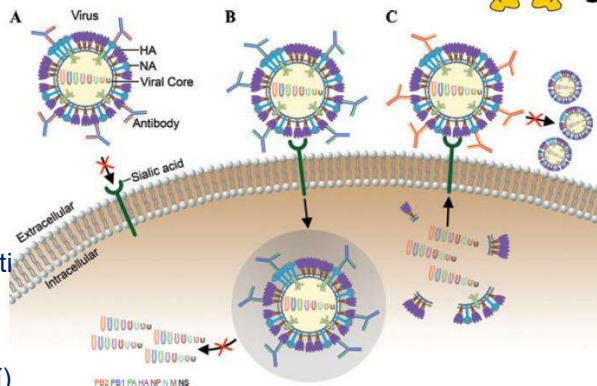
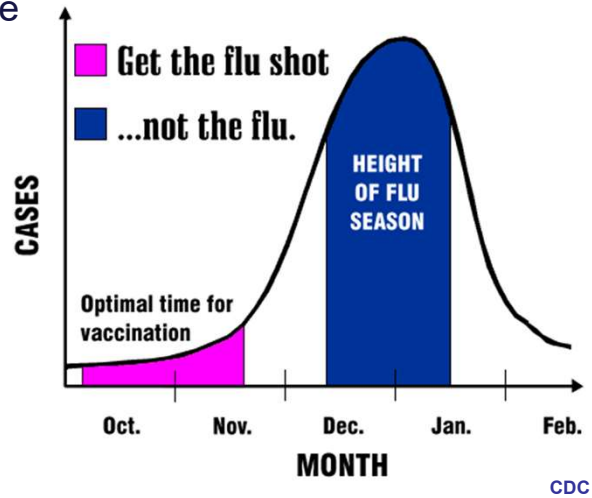


Figure 1. Mechanisms of antibody-mediated neutralization of the influenza virus. (A) Antibodies can block influenza HA1 glycoprotein binding to sialic acid residues of receptor proteins on host cells. (B) Antibodies specific to the HA2 glycoprotein of the virus can inhibit its low-pH triggered fusion 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/-uLtmkZ-doTnyIO6FPAwI/AAAAAAAAAQ/4-JCv1v1kg/s1600/Influenza%2BVirus%2BNeutralization.JPG>

## Vakcinace

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



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



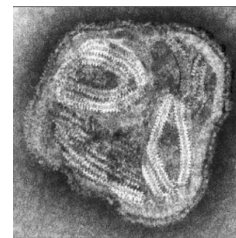
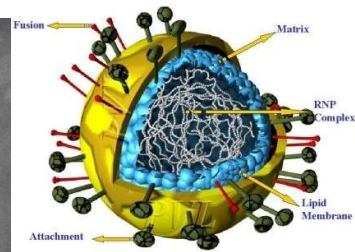
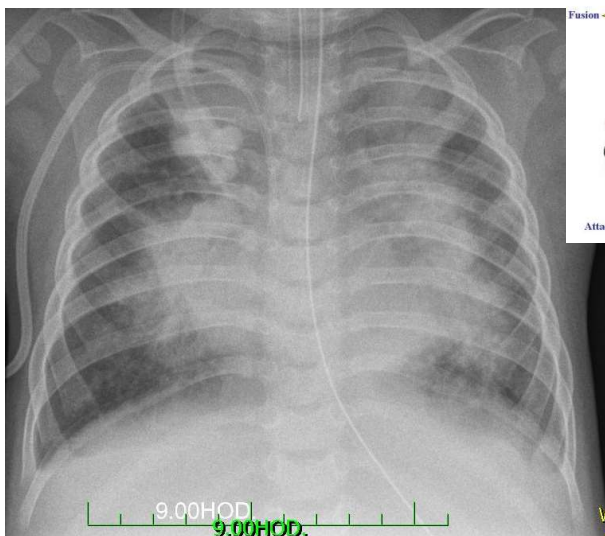
# A co takhle Paramyxoviry



Paramyxoviridae

## Respirační-synciciální virus

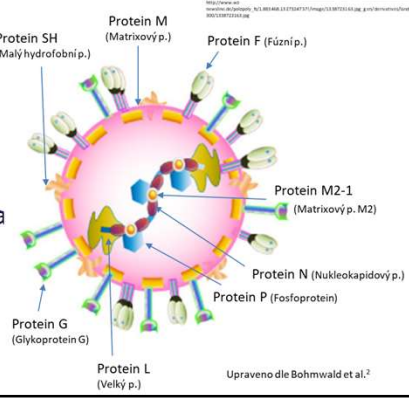
**RSV** (boy treated for AML)





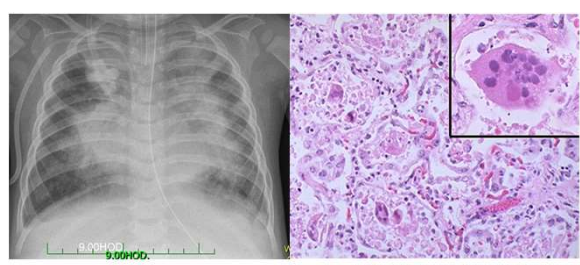
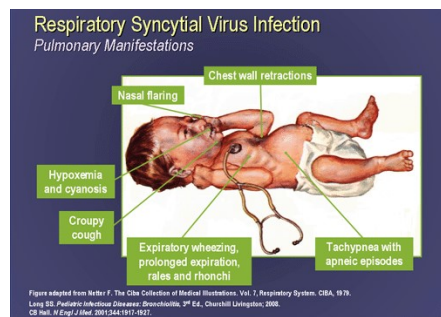
# Respirační Syncyální Virus

- 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
- Přechod 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



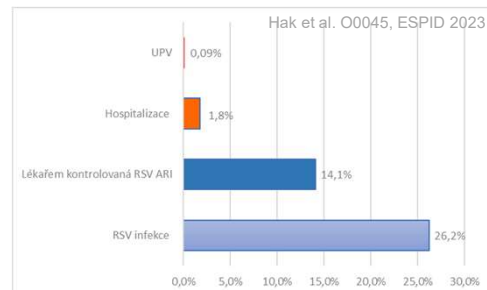
<https://www.youtube.com/watch?v=g38i7sJddgc>



## 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

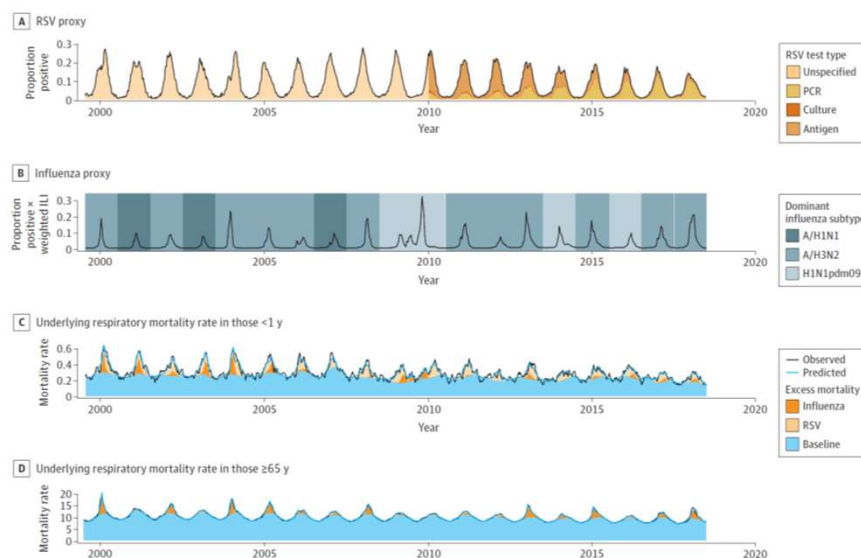
- Socioekonomický status
- Špatná výživa
- Kojení



<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



- Year 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)
<b>Pneumonia and influenza</b>				
<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)
<b>Respiratory</b>				
<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)

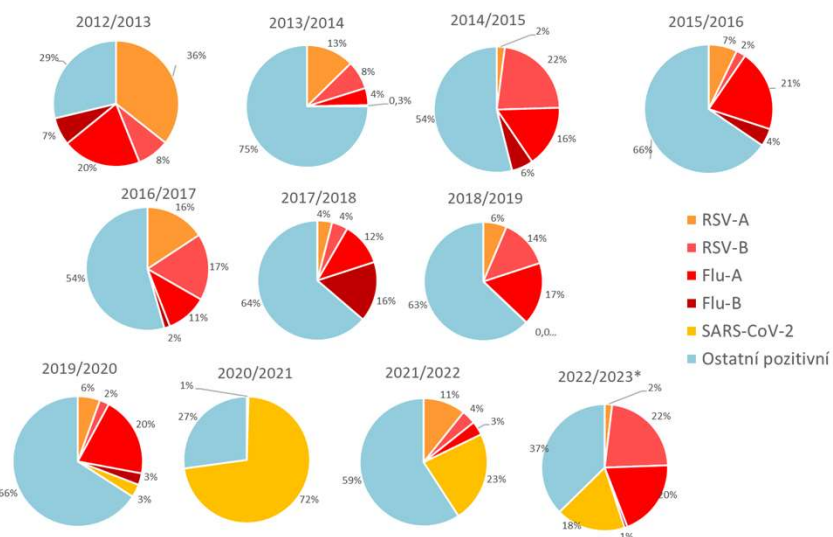
This cross-sectional study used data from 50.3 million US death certificates from 1999 to 2018 to create age-specific linear regression models and assess weekly mortality fluctuations above a seasonal baseline associated with RSV and influenza. Statistical analysis was performed for 1043 weeks from January 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% of children younger than 1 year and 73.4% for adults aged 65 years or older.

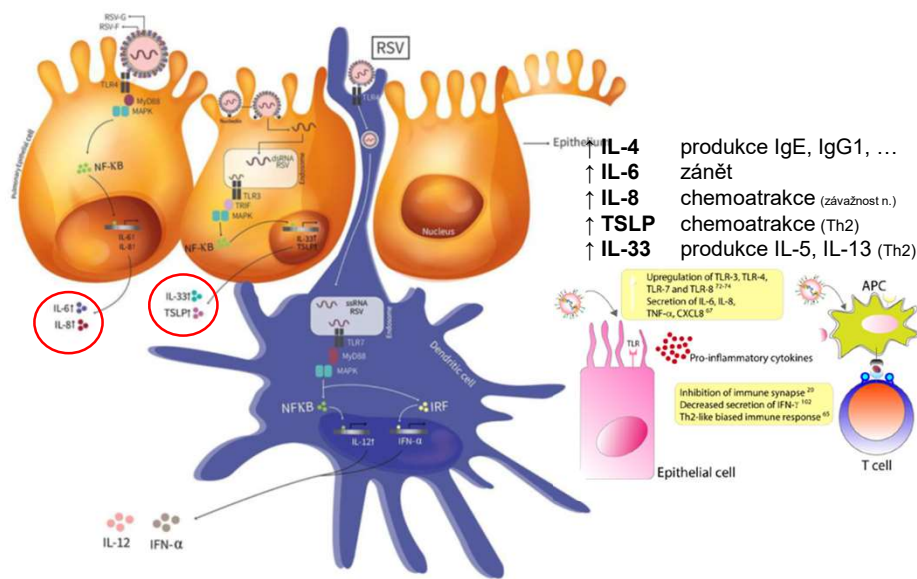
nsen et al. JAMA Network Open. 2022;5(2):e220527.

# 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.



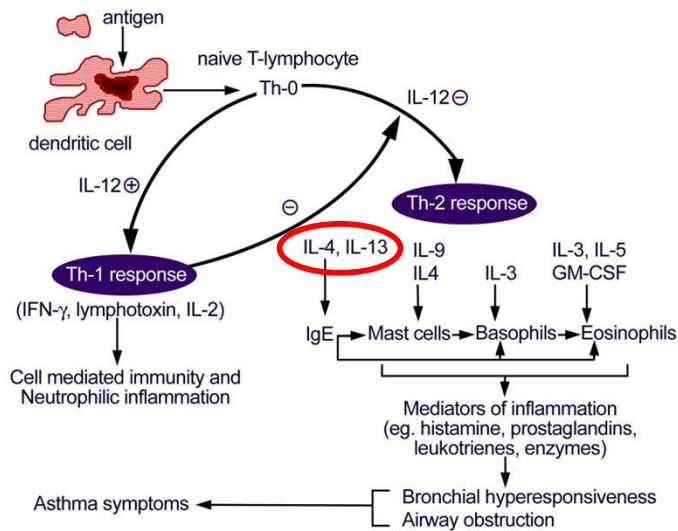
# Patofyziologie RSV



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

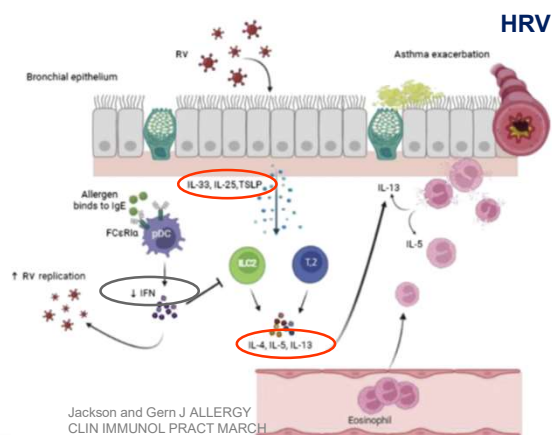
TABLE 1 | Effect of hRSV infection on the expression profile of cytokines in the upper and lower respiratory tract and entral nervous system.

Organism	Upper respiratory tract	Lower respiratory tract	Central nervous system
Human	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ TNF-<math>\alpha</math> (63, 64)</li> <li>↑ IL-12 (65)</li> <li>↑ IL-23 (65)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ IL-6 (57, 58)</li> <li>↑ TNF-<math>\alpha</math> (57, 58)</li> <li>↑ IL-4 (60-62)</li> <li>↑ IL-5 (64)</li> <li>↑ IL-9 (60, 65)</li> <li>↑ IL-10 (60-62, 67-69)</li> <li>↑ IL-13 (60-62)</li> <li>↓ IFN-<math>\gamma</math> (56)</li> <li>↑ IL-17 (70, 71)</li> <li>↑ TSLP (72)</li> <li>↑ CXCL8 (57, 58, 73)</li> <li>↑ CCL3 (57, 58, 75)</li> <li>↑ CCL4 (57, 58)</li> <li>↑ CCL2 (57, 58)</li> <li>↑ CCL5 (57, 58, 75)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ IL-6 (14, 15, 59)</li> <li>↑ CCL2 (15)</li> <li>↑ CCL4 (15)</li> <li>↑ CXCL8 (15)</li> </ul>

WILEY-Allergy

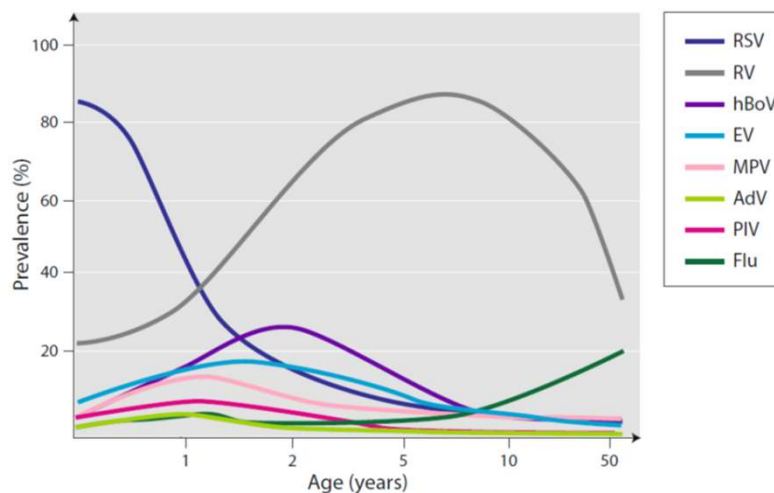
NS1 & NS2 RSV inhibují tvorbu IFN- $\alpha/\beta$   
 Inhibice IFN- $\gamma$  následně způsobí zvýšenou produkci IgE

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



Jackson and Gern J ALLERGY  
 CLIN IMMUNOL PRACT MARCH  
 2022

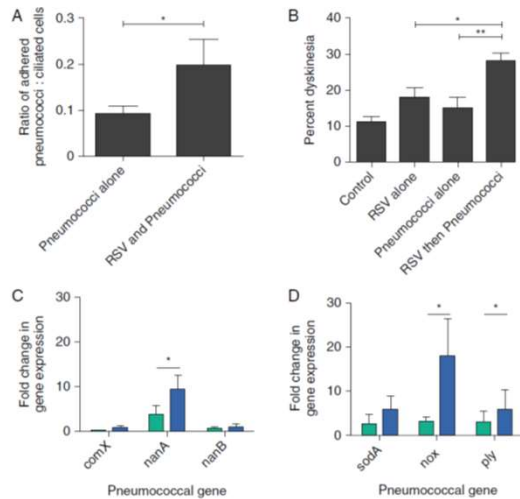
# Patofyziologie RSV



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

# RSV a *Streptococcus pneumoniae*

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-1β	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.

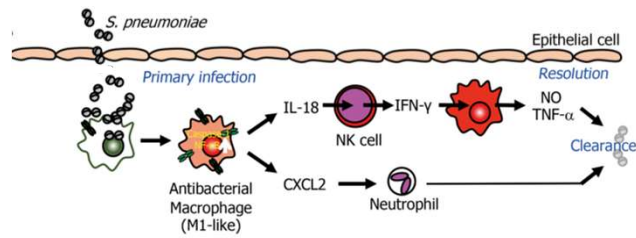
\*Primary infection (for 72 h).

†Secondary infection (for 2 h).

‡Significant difference ( $P < 0.05$ ) between the “Mock-pneumococcus” and “RSV-pneumococcus” samples ( $n = 5$ ).

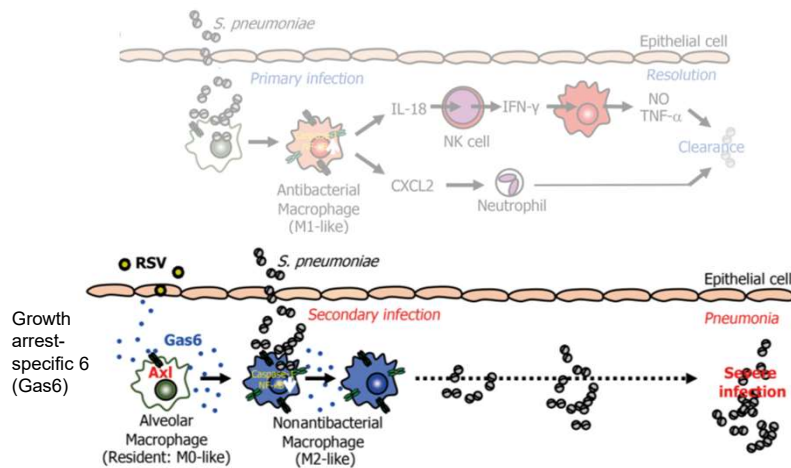
Smith et al. Am J Respir Crit Care Med . 2014 Jul

# 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**

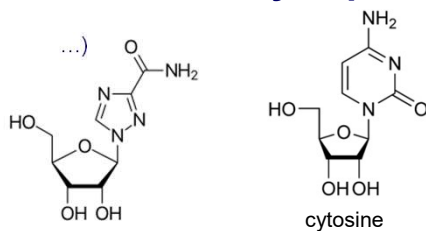
Shibata et al. J Clin Invest . 2020 Jun 1;130(6):3021-3037.

# RSV terapie

- Většinou symptomatická
- O<sub>2</sub>, 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,<sup>1,2</sup> Rodrigo Martino,<sup>3</sup> Katherine N. Ward,<sup>4</sup> Michael Boeckh,<sup>5</sup> Hermann Einsele,<sup>6</sup> and Per Ljungman<sup>1\*</sup>

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

J Casey<sup>1</sup>, K Morris<sup>1</sup>, M Narayana<sup>1</sup>, M Nakagaki<sup>2</sup> and GA Kennedy<sup>1,3</sup>

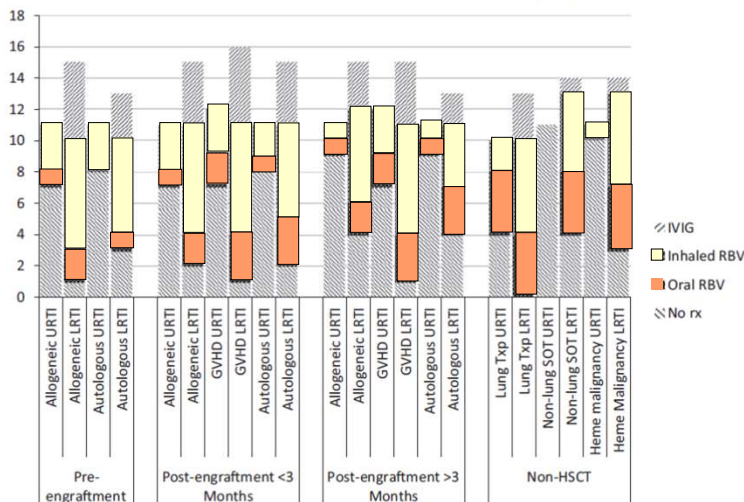
BMT 2011

**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 <sub>50</sub> /EC <sub>10</sub> ( $\mu$ M)/[SI]	GS-5734 EC <sub>50</sub> /EC <sub>10</sub> ( $\mu$ M)/[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]
	MARV	Makona	VTR	1.0/2.5/[50] <sup>a</sup>	0.003/0.019/[666] <sup>†</sup>
		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] <sup>a</sup>	0.047/0.083/[180] <sup>†</sup>
		B-2004	VTR/CPE	0.83/2.2/[60] <sup>†</sup>	0.032/0.106/[259]
	HeV	1996	VTR/CPE	1.0/1.8/[50] <sup>†</sup>	0.055/0.117/[150]
	hPIV3	Rec. JS-GFP	REP	0.51/1.0/[98]	0.018/0.35/[461]
	MV	Rec. rMV <sup>Δ</sup> -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.



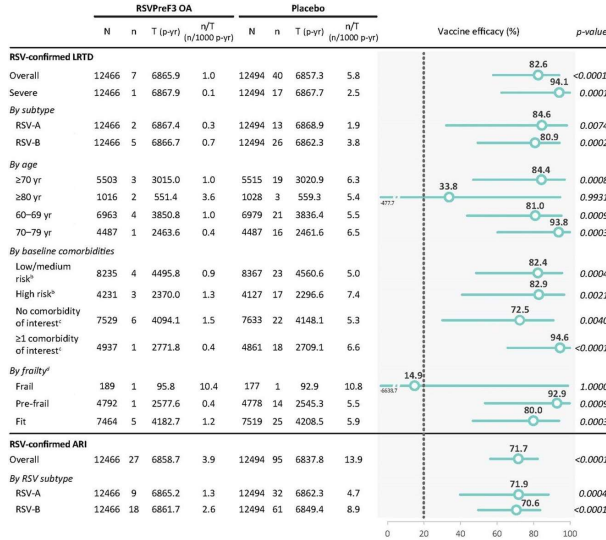
• Doporučené dávkování palivizumabu je 15 mg/kg t.h.  
**nirsevimab (Beyfortus) – protilátka proti F proteinu**

- 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 vakučiny

**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)**

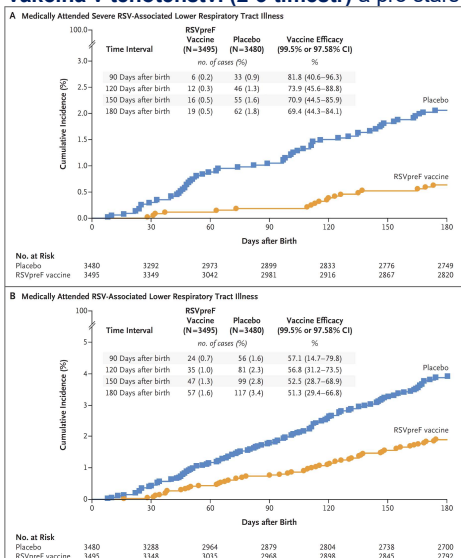


Cases reported up to the efficacy data lock point of 11 April 2022. N, number of participants in the modified exposed set; n, number of participants with ≥1 RSV-confirmed LRTD (identified by the adjudication committee) or ≥1 RSV-confirmed ARI; T, sum of follow-up time (from day 15 post-vaccination until 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. \*Two-sided exact p-value conditional to number of cases comparing incidence rates; †Two-sided exact nominal p-value conditional to number of cases comparing incidence rates. <sup>a</sup>Charlson comorbidity index: low/medium risk, participants with baseline comorbidity score ≤3; high risk, participants with baseline comorbidity score >3. <sup>b</sup>Comorbidities 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. <sup>c</sup>Frailty 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.

<https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/gsk-s-older-adult-respiratory-synctial-virus-rsv-vaccine>

# RSV prevence - vakučiny

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

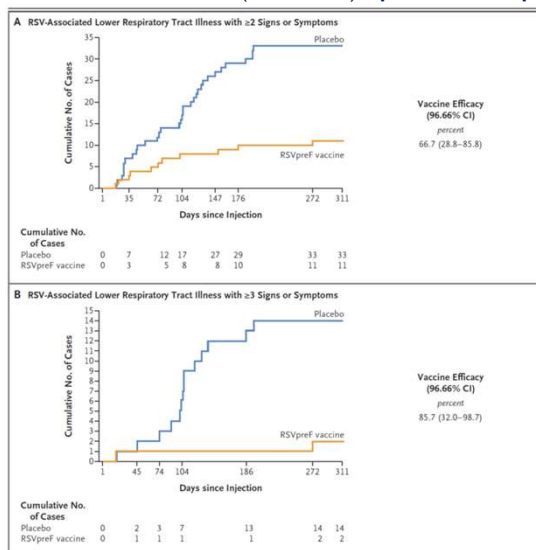


The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Kapmann 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

## Parainfluenzavirus 4

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

Před HSCT nutnost O<sub>2</sub> 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:

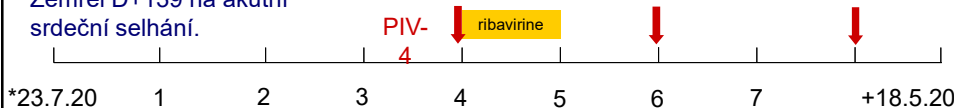
fludarabine, busulfan, alemtuzumab

Ribavirine přerušen děhem terapie busulfan.

Štěp: CB

Trvající pozitivita PIV-4 po dobu 4 měsíců.

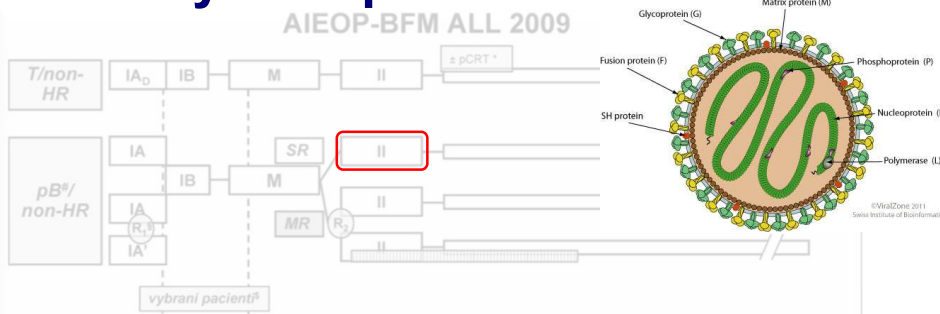
Zemřel D+139 na akutní srdeční selhání.



Paramyxoviridae

# lidský metapneumovirus (hMPV)

AIEOP-BFM ALL 2009



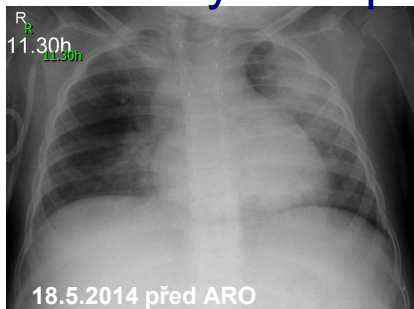
Dívka 2 roky věku  
9/2013 dg cALL, euploidní, CNS status 1  
Léčba podle AIEOP BFM ALL 2009 – SR group

Během Protokolu IIa  
hypertrofická kardiomyopatie – zlepšení po redukci kortikoidů  
po 15 dnech přerušení chemoterapie kvůli febrilní neutropénii  
následně se vyvinula bilaterální intersticiální pneumonie

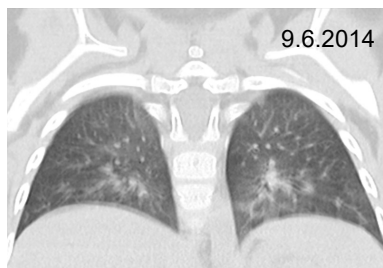
IA	Prot. IA (s Pred a 2 DNR ve dnech 8, 15, 22 a 29)	IA <sub>D</sub>	Prot. IA <sub>D</sub> (s Pred a 2 DNR ve dnech 8, 15, 22 a 29)	± nebo neznaný imunofenotyp
IA'	Prot. IA' (s Pred a 2 DNR den 8 a 15)	IB-ASP+	Prot. IB-ASP+ (s 4 x 2500 E PEG-L-ASP)	* pCRT 12 Gy je-li věk > 2 roky / ve vybraných podskupinách bez pCRT + 6x i th. MTX / u pacientů s CNS infiltrací (CNS 3)
IA <sub>CPM</sub>	Prot. IA <sub>CPM</sub> (s Pred, 4 DNR a 1 dávkou CPM den 10)	PEG-L-ASP	PEG-L-ASP po dobu 20 týdnů	† CRT s 12 Gy nebo 18 Gy (dávkou dle věku)
				§ indikace k randomizaci viz protokol
				¶ viz protokol

Paramyxoviridae

# lidský metapneumovirus (hMPV)



- 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 (FiO<sub>2</sub> 1,0)
- hMPV potvrzeno z ETR
- hMPV pozitivita trvala 4 týdny
- Kontrolní CT 10 dní po UVP regrese

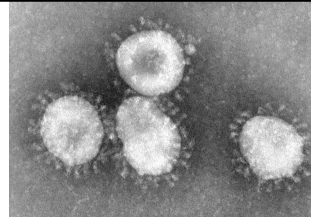


Po 4 týdnech přerušení dokončil Protokol IIa.



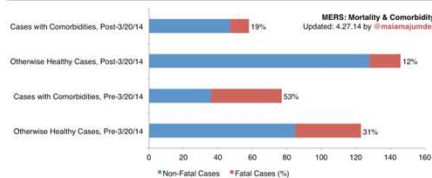
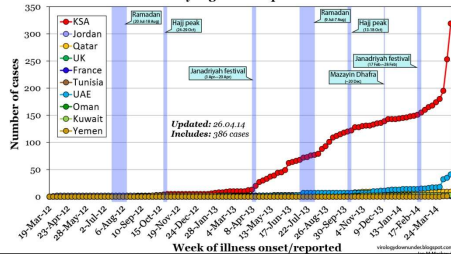
# Koronaviry

- Coronaviridae
- ss (+) RNA, délka genomu 26-32 kb (největší RNA virus)
- první identifikován v polovině 60. let
  - $\alpha$  – HCoV 229E a NL63
  - $\beta$  - 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://maimunajumder.files.wordpress.com/2014/04/mers\\_comorbidity\\_mortality\\_4-271.png](https://maimunajumder.files.wordpress.com/2014/04/mers_comorbidity_mortality_4-271.png)

# Koronaviry jsou tu dlouho

**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**  
When visiting affected areas:  
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 personal hygiene rules.

**Symptoms**  
FEVER  
COUGH  
DIFFICULTY BREATHING  
MUSCLE PAIN  
TIREDNESS

**Transmission**  
VIA RESPIRATORY DROPLETS  
2-14 days estimated incubation period

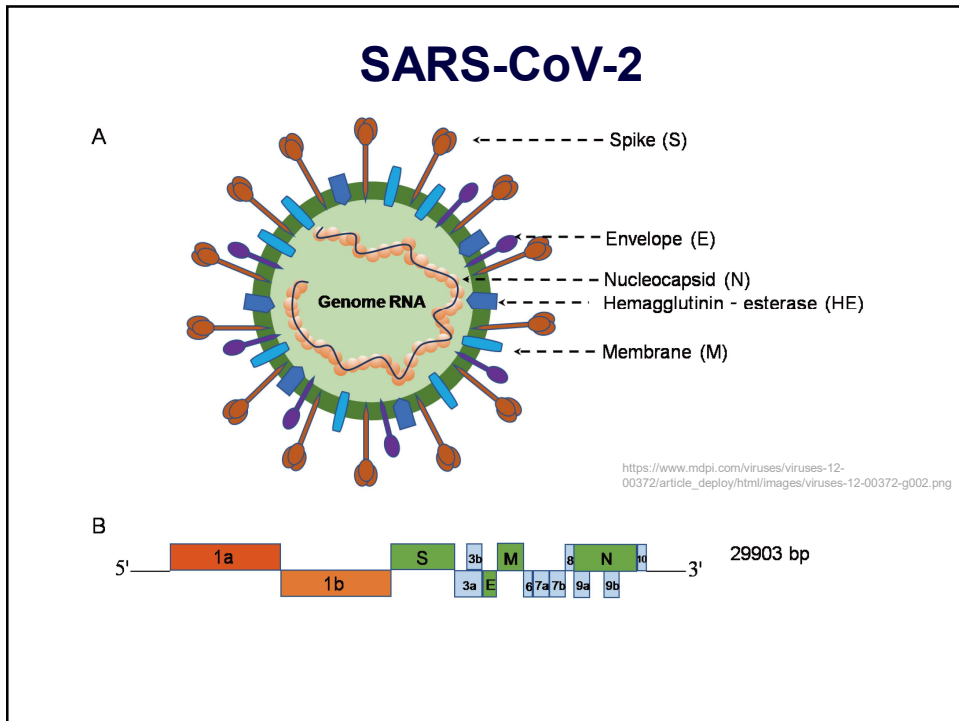
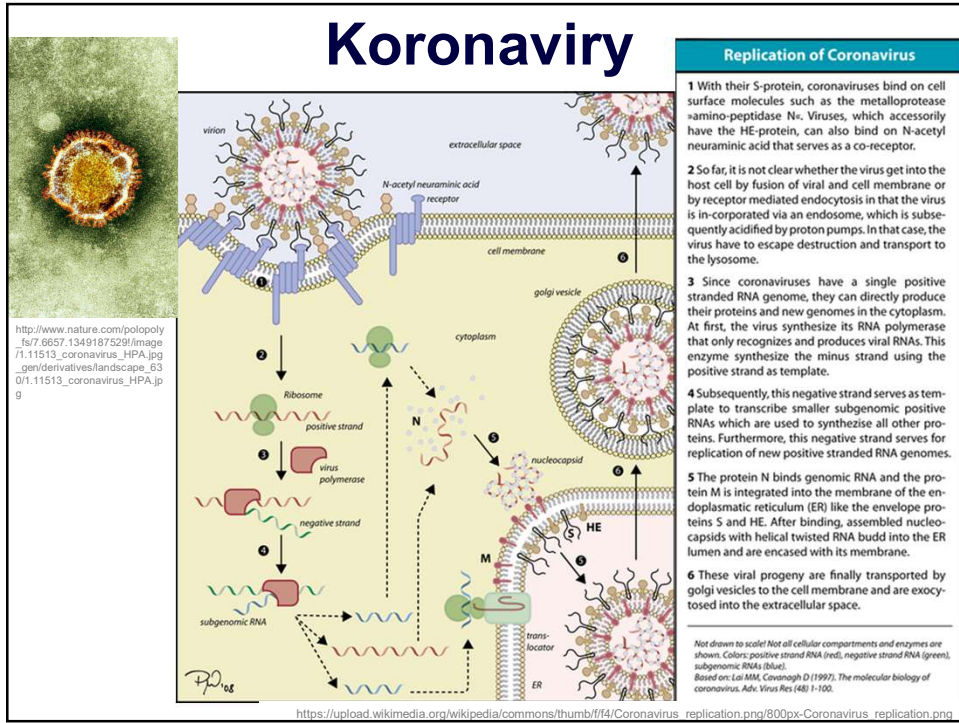
**SARS-HCoV-2**

*Luskoun ostrovní (Manis javanica)*

# Koronaviry

Čeleď a podčeď	Rod	Podrod	Druh	Rok popsání	Klinické příznaky
Coronaviridae - Orthocoronavirinae	Alphacoronavirus	Duvinacoronavirus	Lidský coronavirus 229E (HCoV-229E)	1966	Lehčí respirační onemocnění typu „common cold“ s výrazným edémem sliznic. ID 2-5 dní
		Setracoronavirus	Lidský coronavirus NL63 (HCoV-NL63)	2004	Lehčí respirační onemocnění typu „common cold“ s výrazným edémem sliznic. ID 2-4 dny
	Betacoronavirus	Embecovirus (skupina A)	Lidský coronavirus HKU-1 (HCoV-HKU-1)	2005	Lehčí respirační onemocnění typu „common cold“ s výrazným edémem sliznic. ID 2-4 dny
			Lidský coronavirus OC43 (HCoV-OC43)	1967	Lehčí respirační onemocnění typu „common cold“ s výrazným edémem sliznic. ID 2-5 dní
		Sarbecovirus (skupina B)	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
	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 syndrom 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)



• **SARS-CoV (SARS)**

- Buněčný receptor – ACE2
- 8 098 nakažených celosvětově
- Mortalita – přibližně 9.5%

• Inkubační doba – 2-4 dny

• 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**

• **SARS-CoV-2 (COVID-19)**

- Buněčný receptor – ACE2
- Zatím 4 510 963 nakažených celosvětově
- Mortalita – přibližně 6.7%

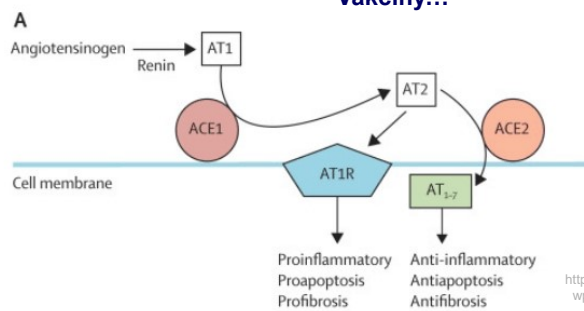
• Inkubační doba – 2-14 dny

• 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...**



# SARS-CoV-2

**Virus Environmental Stability**

(relevance to personal safety unclear)

**Half-life**

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

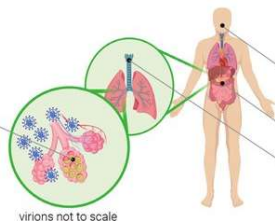
**Aerosols:** ≈1 hr    **Surfaces:** ≈1-10 hr  
 e.g. plastic, glass, paper and metals

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 (~10<sup>11</sup> cells)
- Alveolar macrophage (~10<sup>10</sup> cells)
- Mucous cell in nasal cavity (~10<sup>9</sup> cells)
- Host cell volume: ~10<sup>3</sup> μm<sup>3</sup> = 10<sup>3</sup> fL



**Concentration**

(maximal observed values following diagnosis)

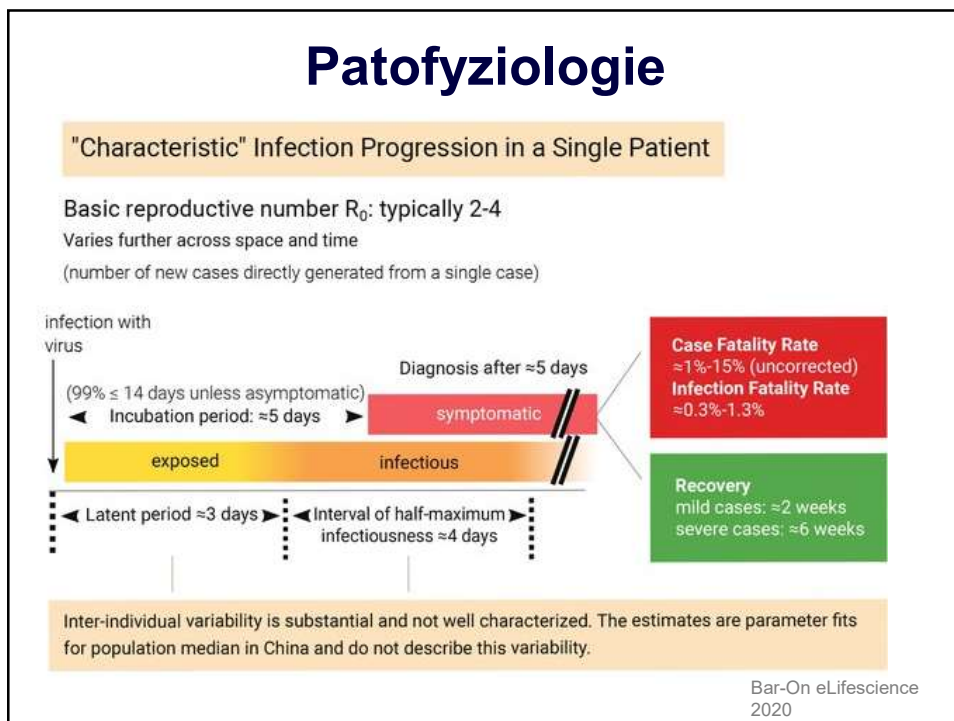
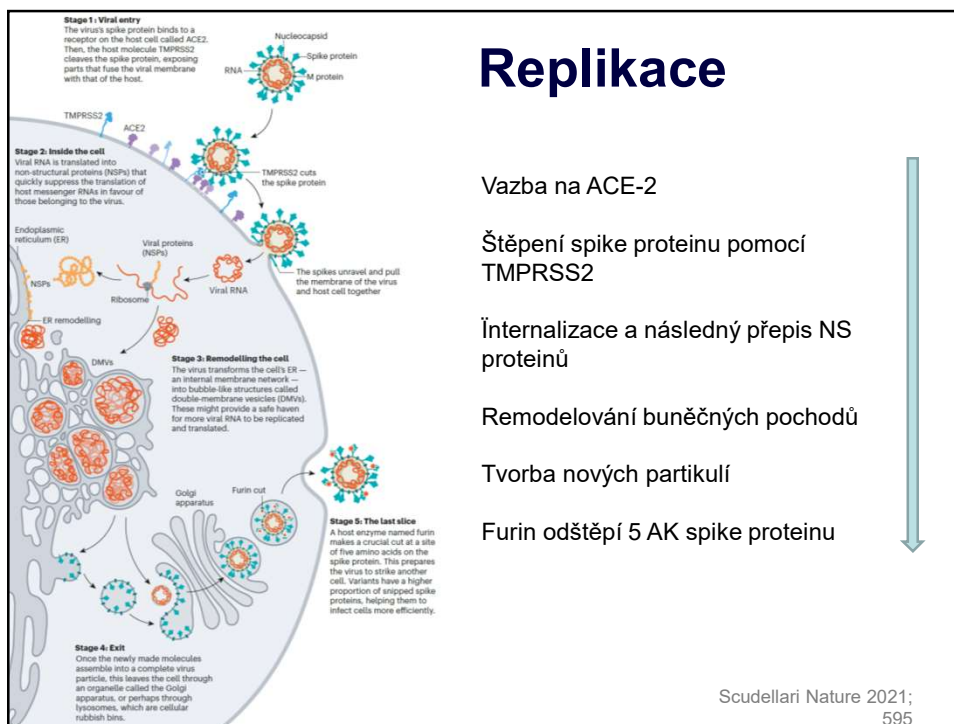
- Nasopharynx: 10<sup>6</sup>-10<sup>9</sup> RNAs/swab
- Throat: 10<sup>4</sup>-10<sup>9</sup> RNAs/swab
- Stool: 10<sup>4</sup>-10<sup>8</sup> RNAs/g
- Sputum: 10<sup>6</sup>-10<sup>11</sup> RNAs/mL

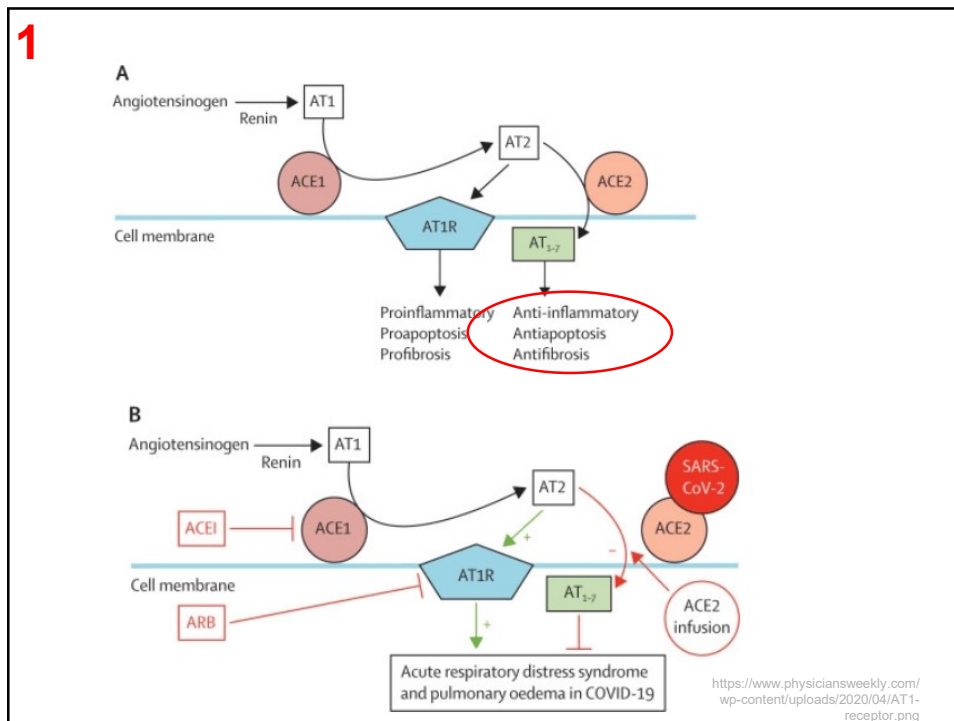
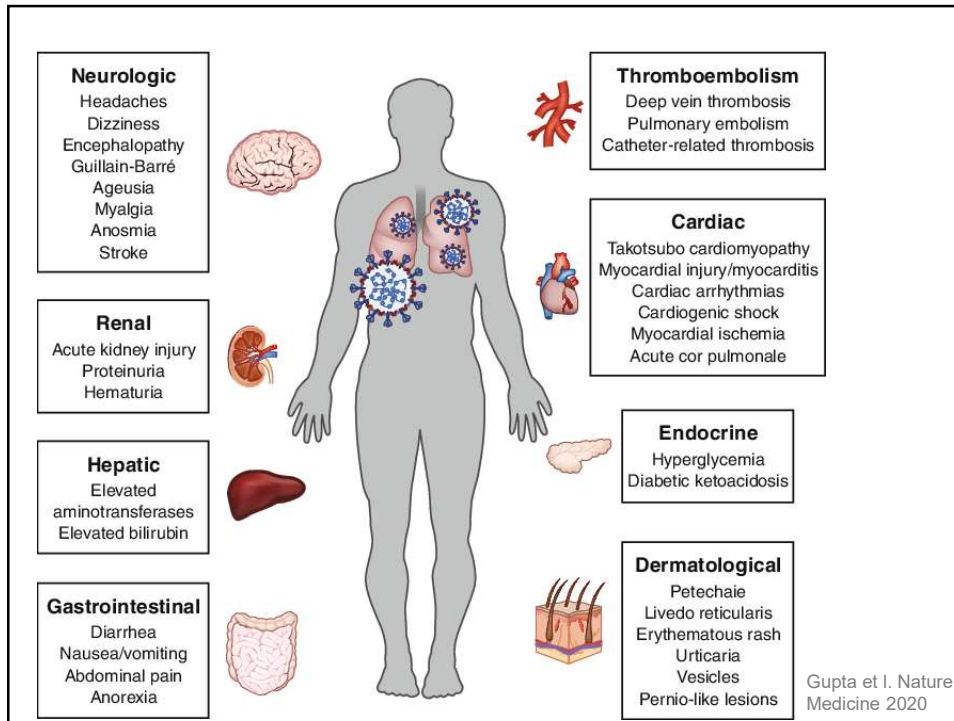
RNA counts can markedly overestimate infectious virions

**RNA je zpravidla 1000x víc než infekčních virových partikulí.**

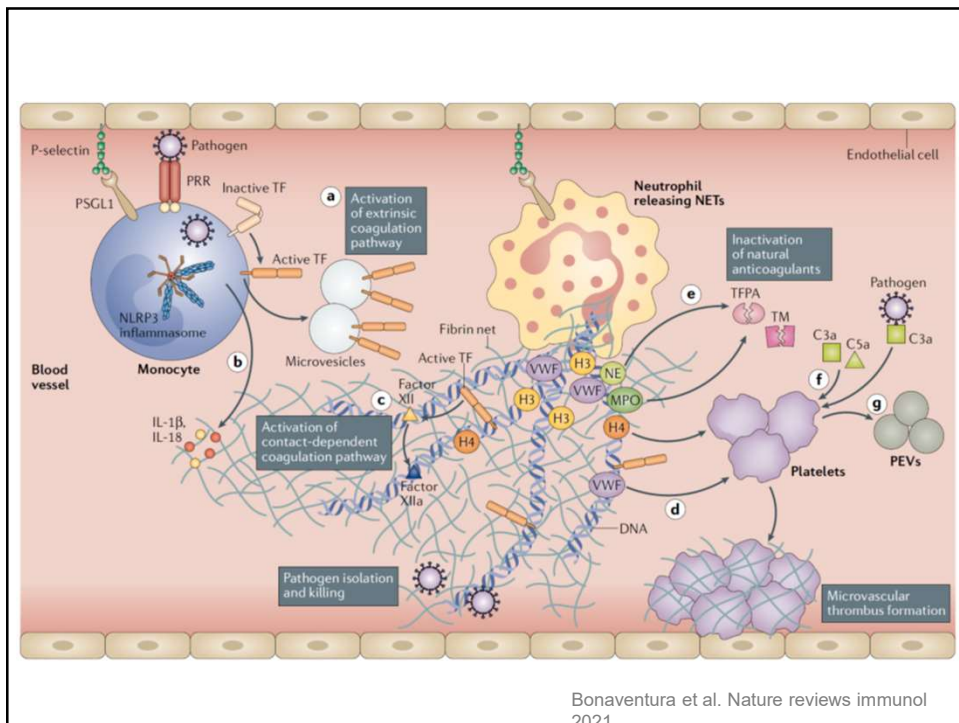
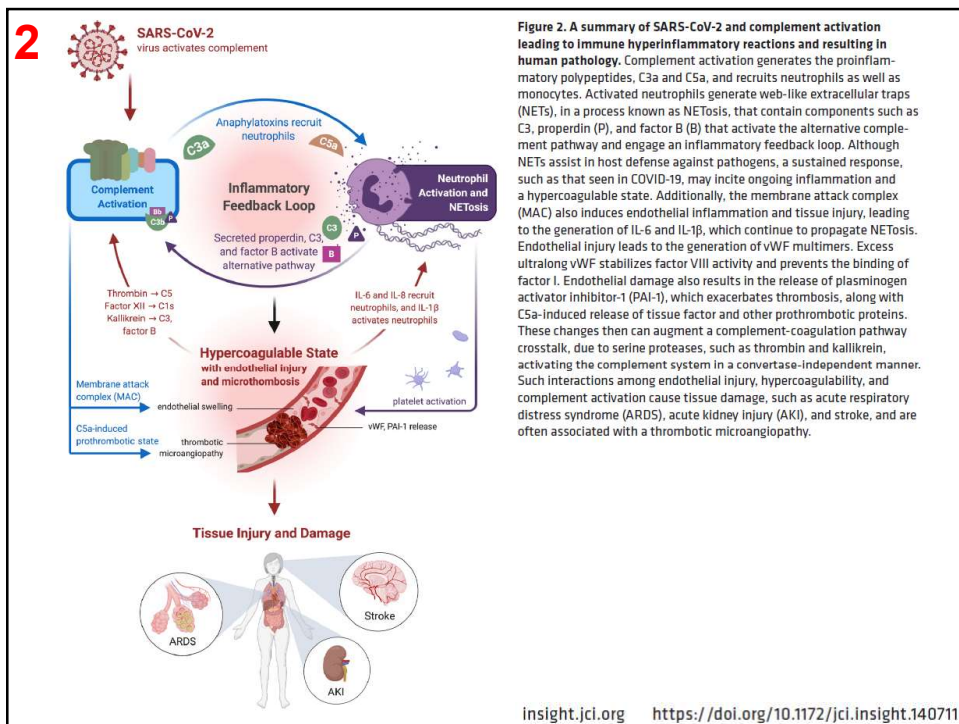
Bar-On eLifescience  
 2020



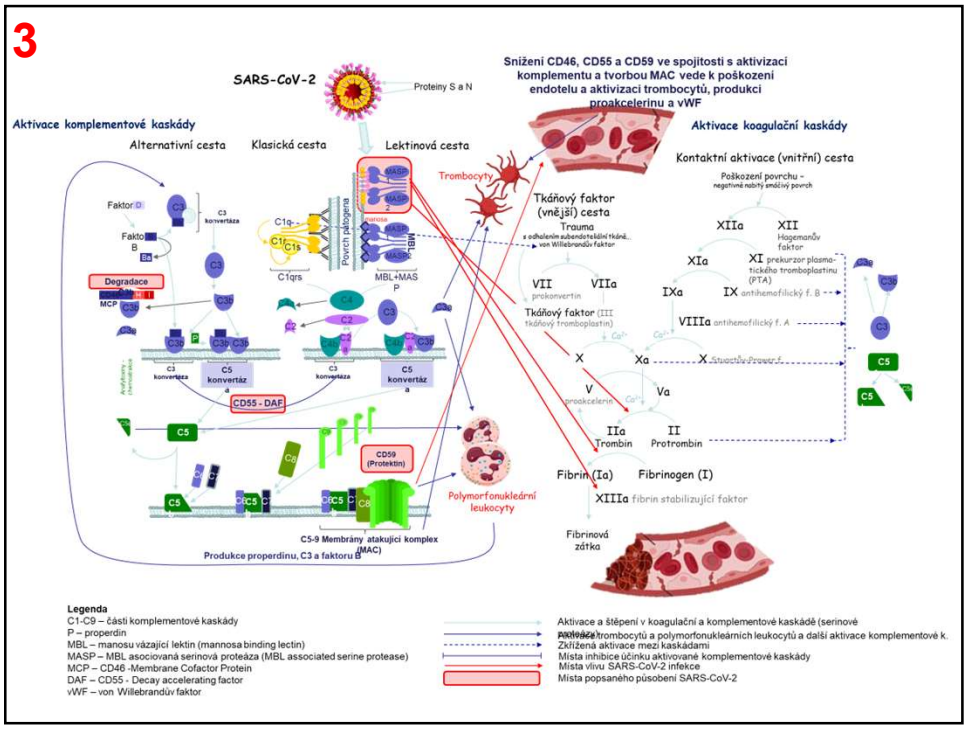








3



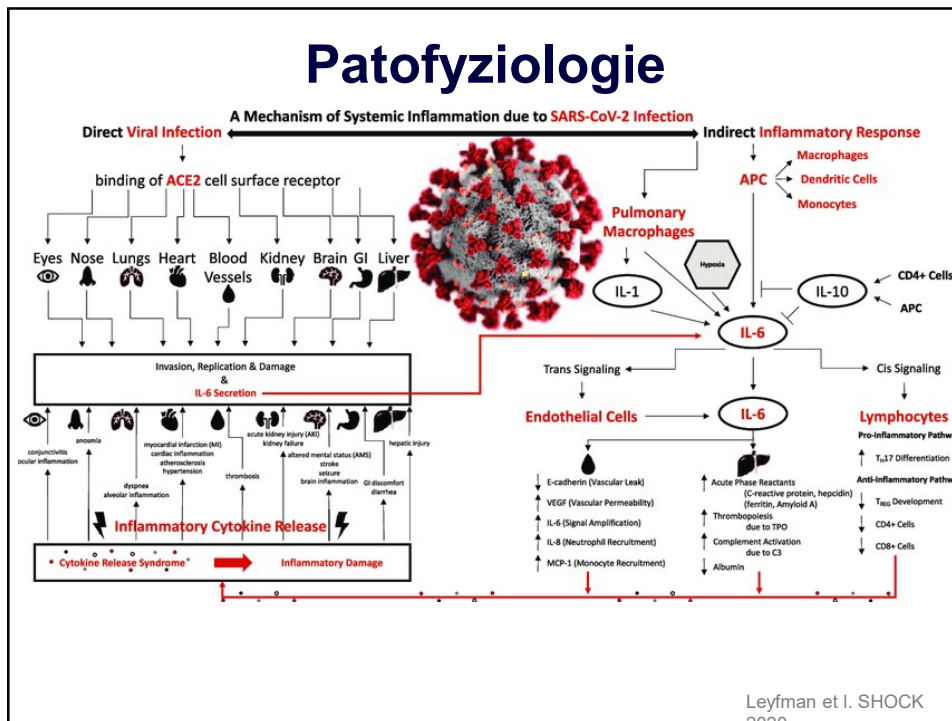
## Patofyziologie - shrnutí

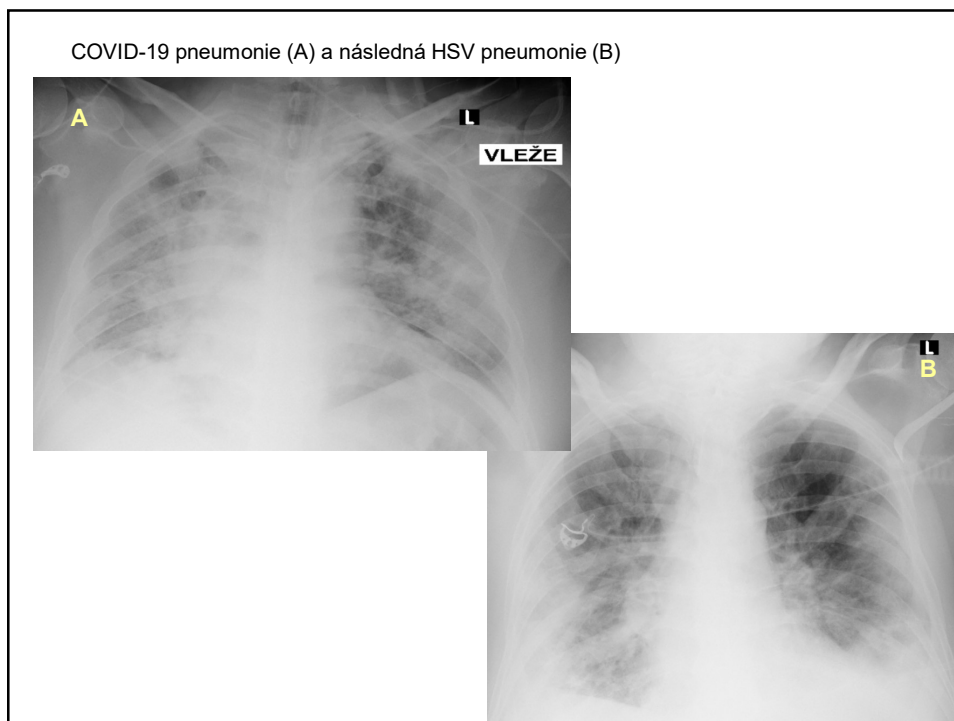
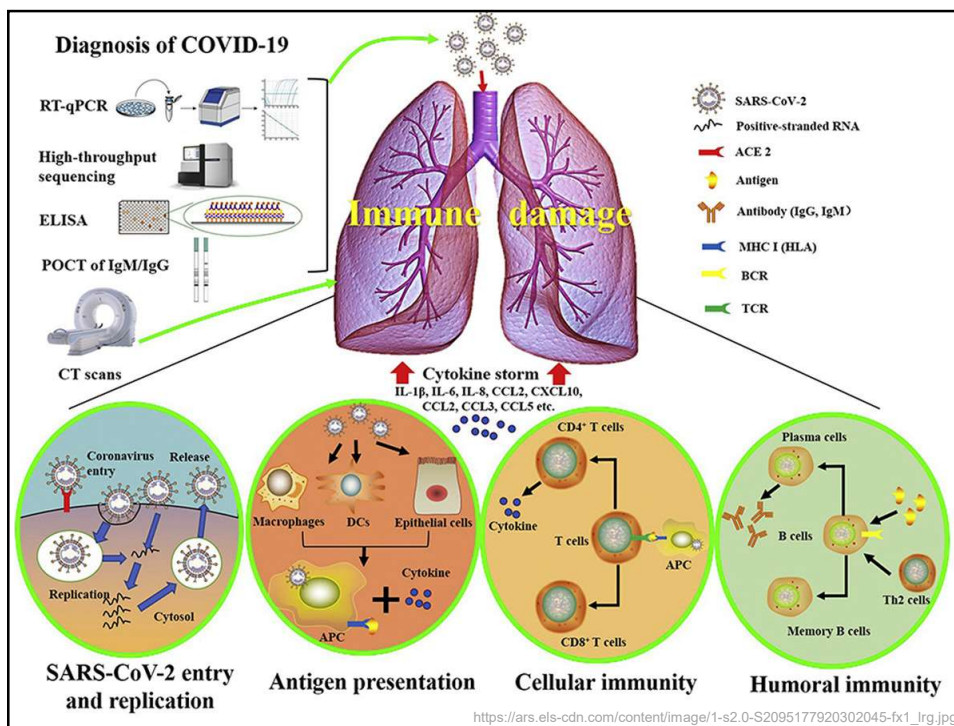
- Poškození tkáně replikací viru
- Změna rovnováhy renin-angiotenzin aldosteronového systému
- Aktivace komplementu
- Aktivace trombocytů
- Aktivace imunitní odpovědi – makrofágů, lymfocytů (cytokinů, cytokinová bouře)
- Poškození endotelu

## 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

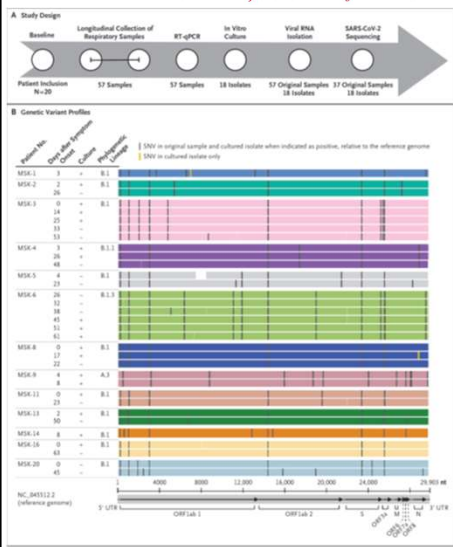
**Hyperkoagulační stav** (prevence LMWH)  
**Superinfekce a reaktive latentně přítomných**





## Délka vylučování SARS-CoV-2 u hematoonkologických 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

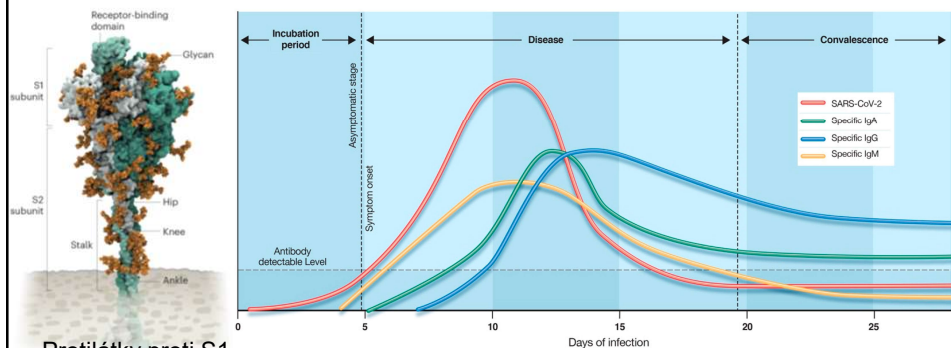
## Délka vylučování respiračních virů

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



Protilátky proti S1  
Protilátky proti RBD doméně

odpovídají virus neutralizačním protilátkám

Antibody Response - Seroconversion

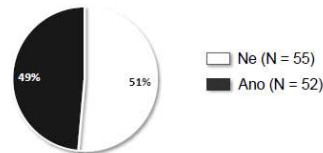
Antibodies appear in blood after: ≈10-20 days  
Maintenance of antibody response:  
≈2-3 years (measured for SARS-CoV-1)

Bar-On eLifescience 2020  
<http://bit.ly/2W0eN64>  
Scudellari Nature 2021; 595  
[https://www.mdpi.com/diagnostics/diagnostics-10-00453/article\\_deploy/html/images/diagnostics-10-00453-g004.png](https://www.mdpi.com/diagnostics/diagnostics-10-00453/article_deploy/html/images/diagnostics-10-00453-g004.png)

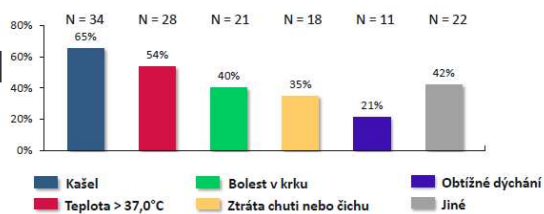
# SARS-CoV-2

## Výskyt příznaků onemocnění dýchacích cest po 1. 1. 2020

Respondenti s pozitivním testem na protilátky (107)

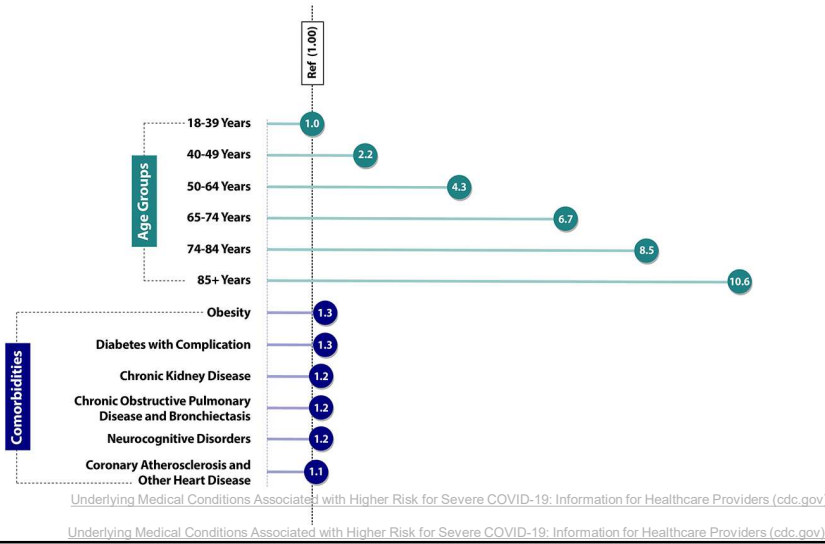


Jaké příznaky? (N = 52)



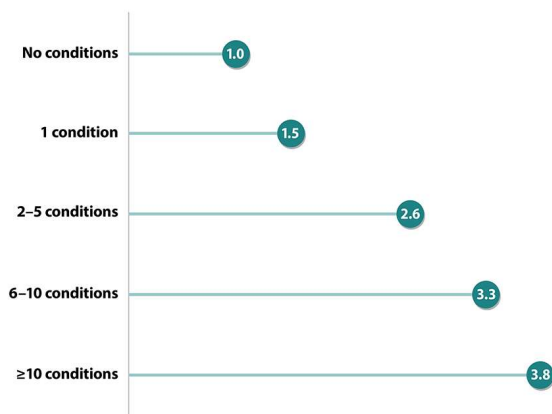
# Rizikové skupiny

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



# Rizikové skupiny

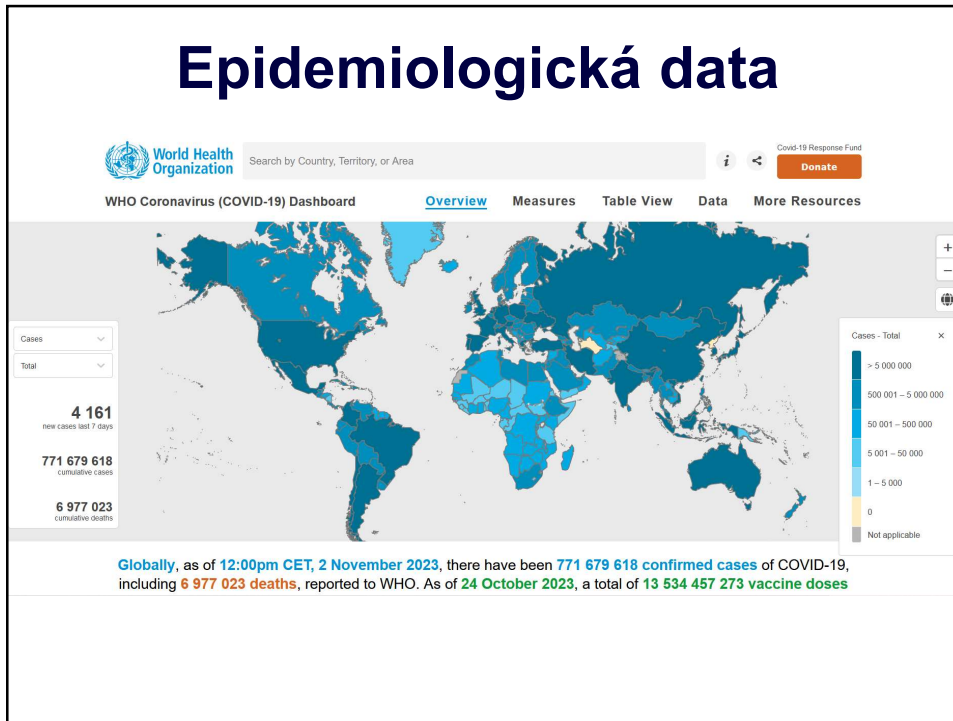
## COVID-19 Death Risk Ratio (RR) Increases as the Number of Comorbid Conditions Increases



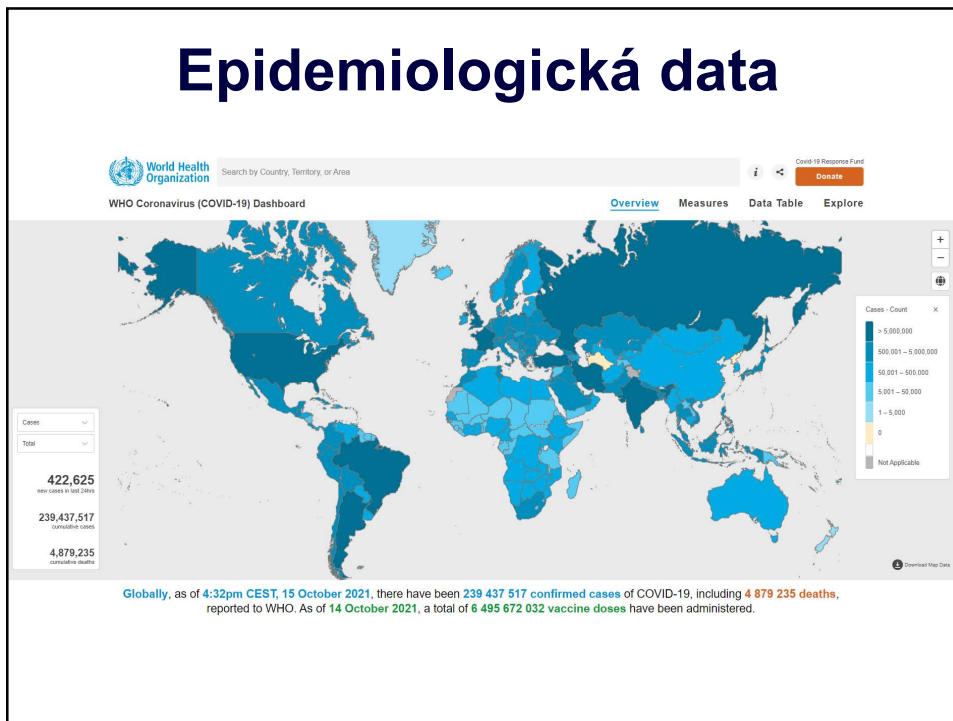
Underlying Medical Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19: Information for Healthcare Providers (cdc.gov)

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

# Epidemiologická data



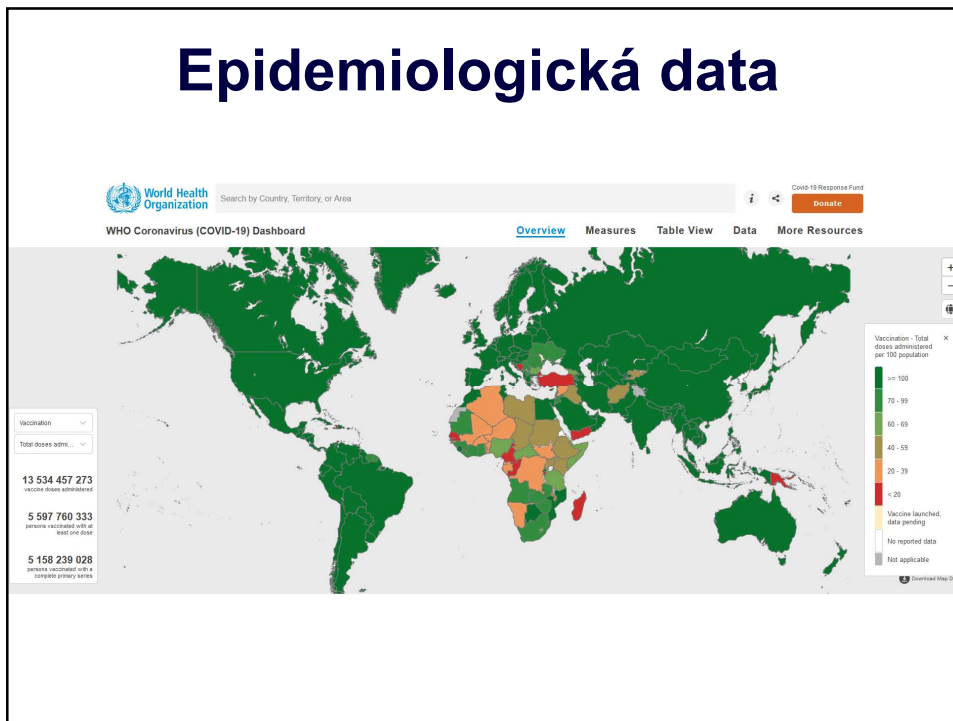
# Epidemiologická data



# Epidemiologická data



# Epidemiologická data



# Epidemiologická data



WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard

Overview Measures [Data Table](#) Explore

Back to top

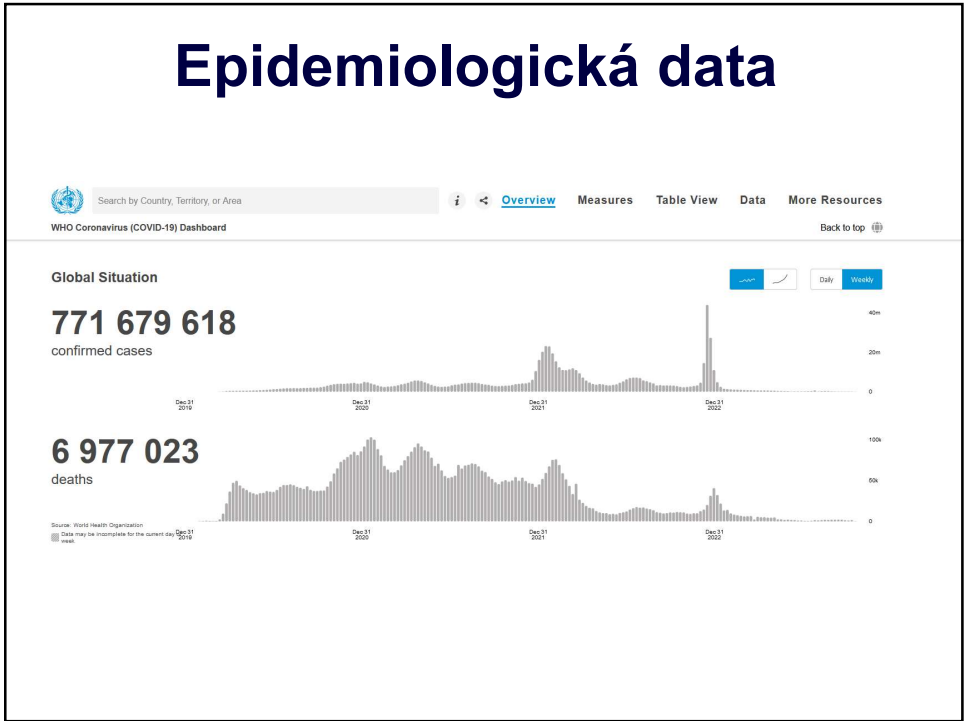
Name	Cases - cumulative total	Cases - newly reported in last 24 hours	Deaths - cumulative total	Deaths - newly reported in last 24 hours
Global	239 437 517	422 625	4 879 235	7 300
Japan	125,8 mil	1 713 268   0,14%	619	18 051   1,05%
Czechia	10,7 mil	1 705 971   15,9%	1 535	30 528   1,78%
Canada	38,01 mil	1 670 234   4,39%	2 659	28 367   1,70%
Chile	19,12 mil	1 665 916   8,71%	1 191	37 583   2,25%
Bangladesh	164,7 mil	1 564 485   0,95%	0	27 737   1,78%
Romania	19,29 mil	1 430 475   7,41%	15 828	41 130   2,88%
Israel	9,217 mil	1 313 211   14,2%	1 325	7 974   0,61%
Belgium	1 276 221	1	1	25 732
Pakistan	1 261 685	1 016	1 016	28 201
Sweden	1 161 264	799	799	14 926
Portugal	1 077 963	777	777	18 071
Serbia	1 031 283	6 766	6 766	8 946

# Epidemiologická data

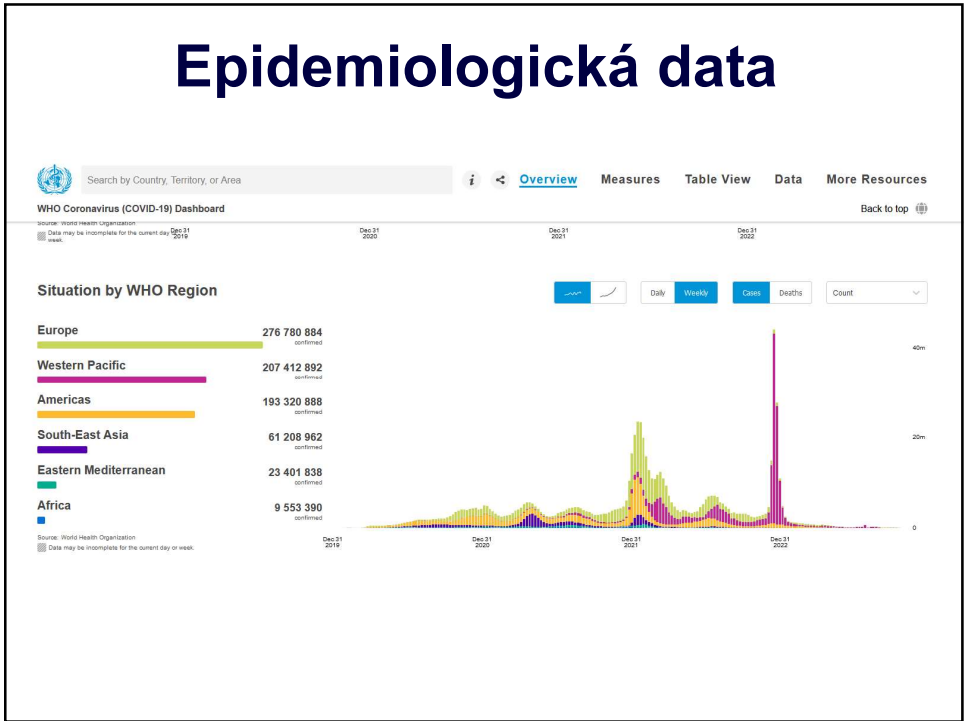
Situation by Region, Country, Territory & Area

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 per 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	198,63	77,64
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	174,1	65,5
Peru	33,72 mil	4 522 474   13,41%	221 727	4,90%	271,73	86,91	67,16

# Epidemiologická data

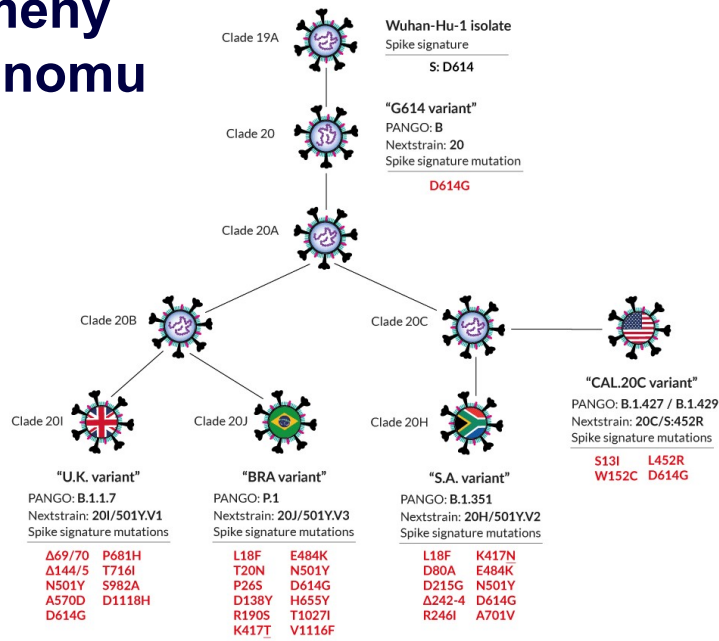


# Epidemiologická data



# Změny genomu

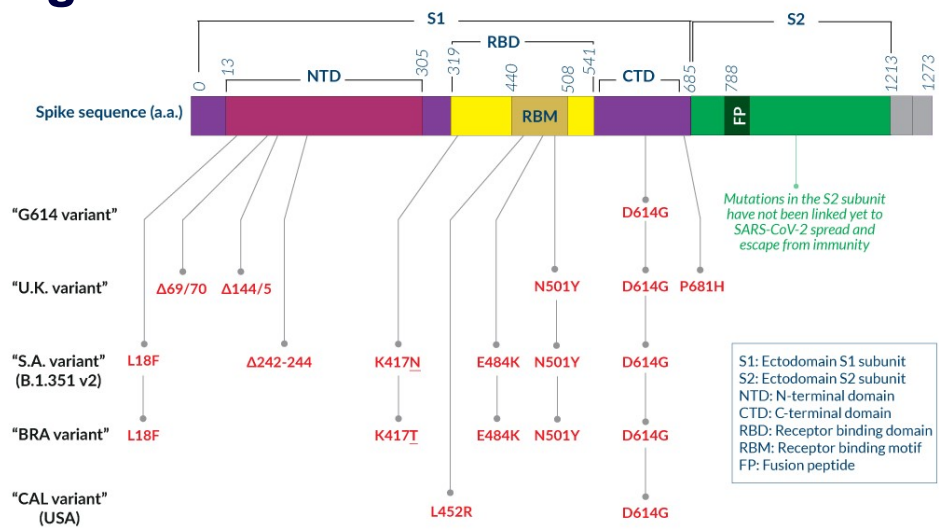
Simplified SARS-CoV-2 phylogenetic tree



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

# Změny genomu

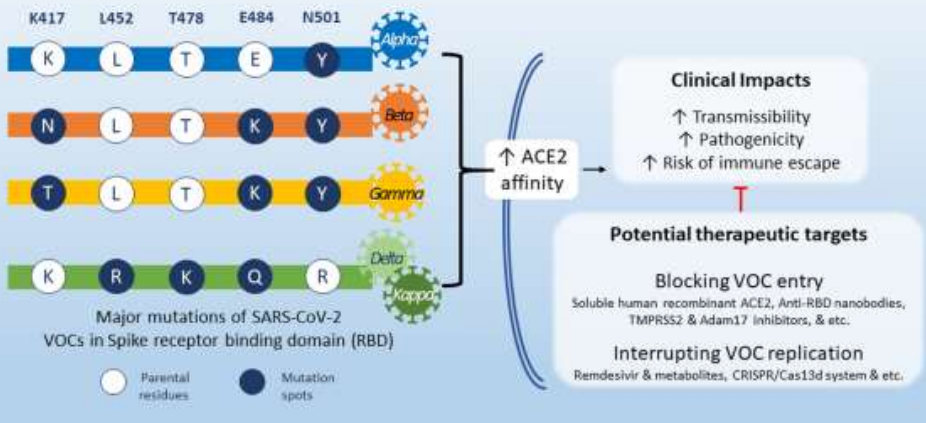
Spike mutations of concern in SARS-CoV-2 variants



S1: Ectodomain S1 subunit  
 S2: Ectodomain S2 subunit  
 NTD: N-terminal domain  
 CTD: C-terminal domain  
 RBD: Receptor binding domain  
 RBM: Receptor binding motif  
 FP: Fusion peptide

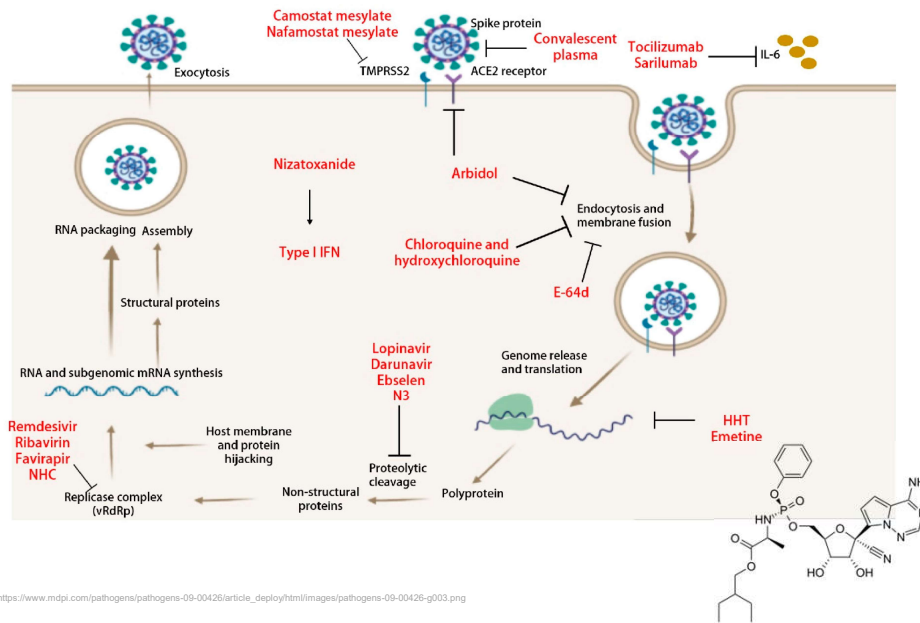
<https://www.invivogen.com/sites/default/files/pictures/sars2-tree-invivogen.png>

# Změny genomu



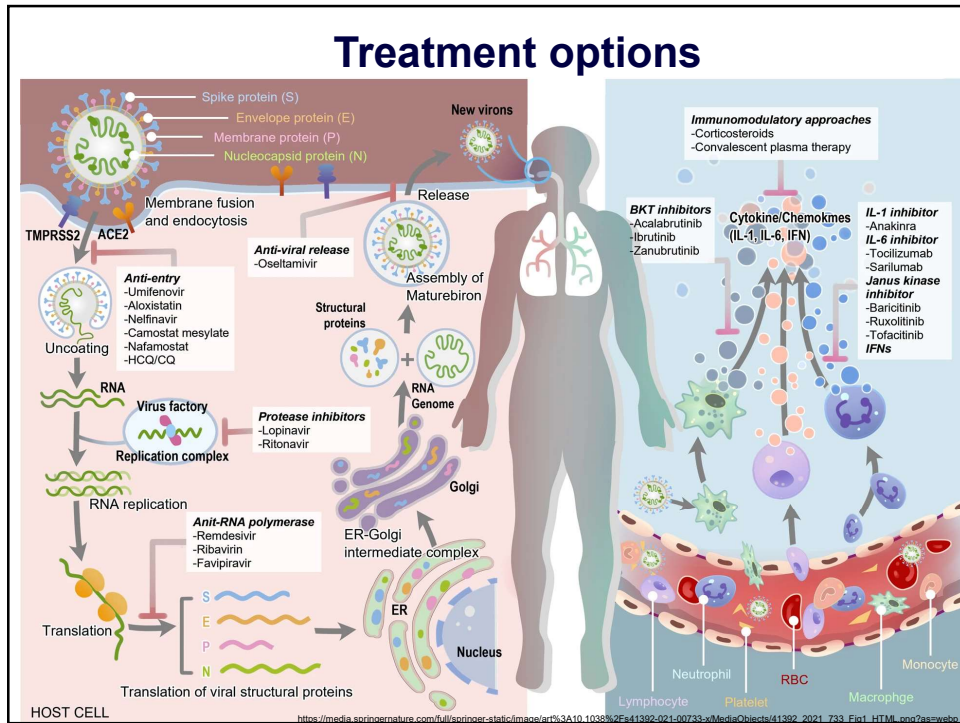
<https://www.invivogen.com/sites/default/files/pictures/sars2-tree-invivogen.png>

# Possible treatment options



[https://www.mdpi.com/pathogens/pathogens-09-00426/article\\_deploy/html/images/pathogens-09-00426-g003.png](https://www.mdpi.com/pathogens/pathogens-09-00426/article_deploy/html/images/pathogens-09-00426-g003.png)





COVID-19 Treatment Guidelines

# Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines

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

DISEASE SEVERITY	PANEL'S RECOMMENDATIONS
<b>Hospitalized but Does Not Require Supplemental Oxygen</b>	<p>The Panel recommends <b>against</b> the use of <b>dexamethasone (AIIa)</b> or <b>other corticosteroids (AIII)</b>.<sup>3</sup></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>
<b>Hospitalized and Requires Supplemental Oxygen</b>	<p>Use one of the following options:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Remdesivir</b><sup>4</sup> (e.g., for patients who require minimal supplemental oxygen) (<b>BIa</b>)</li> <li>• <b>Dexamethasone plus remdesivir</b><sup>4</sup> (e.g., for patients who require increasing amounts of supplemental oxygen) (<b>BIII</b>)</li> <li>• <b>Dexamethasone</b> (when combination with remdesivir cannot be used or is not available) (<b>BI</b>)</li> </ul>
<b>Hospitalized and Requires Oxygen Delivery Through a High-Flow Device or Noninvasive Ventilation</b>	<p>Use one of the following options:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dexamethasone (AI)</b></li> <li>• <b>Dexamethasone plus remdesivir</b><sup>4</sup> (<b>BIII</b>)</li> </ul> <p>For recently hospitalized<sup>5</sup> patients with rapidly increasing oxygen needs and systemic inflammation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Add either <b>baricitinib (BIIa)</b> or <b>IV tocilizumab (BIIa)</b> to one of the two options above<sup>6</sup></li> <li>• If neither baricitinib nor IV tocilizumab is available or feasible to use, <b>tocifacitinib</b> can be used instead of baricitinib (<b>BIIa</b>) or <b>IV sarilumab</b> can be used instead of IV tocilizumab (<b>BIIa</b>).</li> </ul>
<b>Hospitalized and Requires IMV or ECMO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dexamethasone (AI)</b></li> </ul> <p>For patients who are within 24 hours of admission to the ICU:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dexamethasone plus IV tocilizumab (BIIa)</b></li> <li>• If IV tocilizumab is not available or not feasible to use, <b>IV sarilumab</b> can be used (<b>BIIa</b>)</li> </ul>
<p><b>Rating of Recommendations:</b> A = Strong; B = Moderate; C = Optional  <b>Rating of Evidence:</b> 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</p> <p><sup>3</sup> Corticosteroids prescribed for an underlying condition should be continued.  <sup>4</sup> If patients progress to requiring high-flow oxygen, noninvasive ventilation, mechanical ventilation, or ECMO, complete remdesivir course.  <sup>5</sup> For example, within 3 days of hospital admission.  <sup>6</sup> 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.</p> <p><b>Key:</b> ECMO = extracorporeal membrane oxygenation; ICU = intensive care unit; IMV = invasive mechanical ventilation; IV = intravenous; the Panel = the COVID-19 Treatment Guidelines Panel; PO = orally</p>	

**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 antibiotics, 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
<b>Not Requiring Hospitalization or Supplemental Oxygen, As Determined by a Health Care Provider in ED or an In-Person or Telehealth Visit</b>	<p>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)<sup>3</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Bamlanivimab plus etesevimab</b>; or</li> <li>• <b>Casirivimab plus imdevimab</b>; or</li> <li>• <b>Sotrovimab</b></li> </ul> <p>The Panel recommends <b>against</b> the use of <b>dexamethasone</b> or <b>other systemic glucocorticoids</b> in the absence of another indication (<b>AIII</b>).<sup>4</sup></p>
<b>Discharged From Hospital Inpatient Setting in Stable Condition and Does Not Require Supplemental Oxygen</b>	<p>The Panel recommends <b>against</b> continuing the use of <b>remdesivir (AIIa)</b>, <b>dexamethasone (AIIa)</b>, or <b>baricitinib (AIIa)</b> after hospital discharge.</p>
<b>Discharged From Hospital Inpatient Setting and Requires Supplemental Oxygen</b> <i>For those who are stable enough for discharge but who still require oxygen<sup>5</sup></i>	<p>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.</p>
<b>Discharged From ED Despite New or Increasing Need for Supplemental Oxygen</b> <i>When hospital resources are limited, inpatient admission is not possible, and close follow-up is ensured<sup>6</sup></i>	<p>The Panel recommends using <b>dexamethasone 6 mg PO</b> once daily for the duration of supplemental oxygen (dexamethasone use should not exceed 10 days) with careful monitoring for adverse events (<b>BIII</b>).</p> <p>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.</p> <p>The Panel recommends <b>against</b> the use of <b>baricitinib</b> in this setting, except in a clinical trial (<b>AIII</b>).</p>
<p><b>Rating of Recommendations:</b> A = Strong; B = Moderate; C = Optional  <b>Rating of Evidence:</b> 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</p> <p><sup>3</sup> 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. Details on the distribution of bamlanivimab plus etesevimab are available on the HHS Bamlanivimab/Etesevimab website.  <sup>4</sup> 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.  <sup>5</sup> These individuals should receive oximetry monitoring and close follow-up through telehealth, visiting nurse services, or in-person clinic visits.  <sup>6</sup> 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 (unless 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.</p> <p><b>Key:</b> ED = emergency department; EUA = Emergency Use Authorization; HHS = Department of Health and Human Services; the Panel = the COVID-19 Treatment Guidelines Panel; PO = orally</p>	

## 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 (**AIla**).

#### 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 (**AIII**).

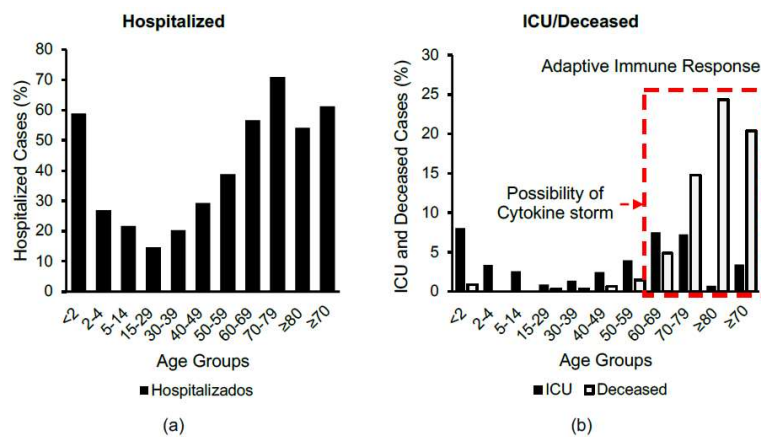
**Rating of Recommendations:** A = Strong; B = Moderate; C = Optional

**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

medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20058578>; this version posted May 18, 2020. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity. All rights reserved. No reuse allowed without permission.

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

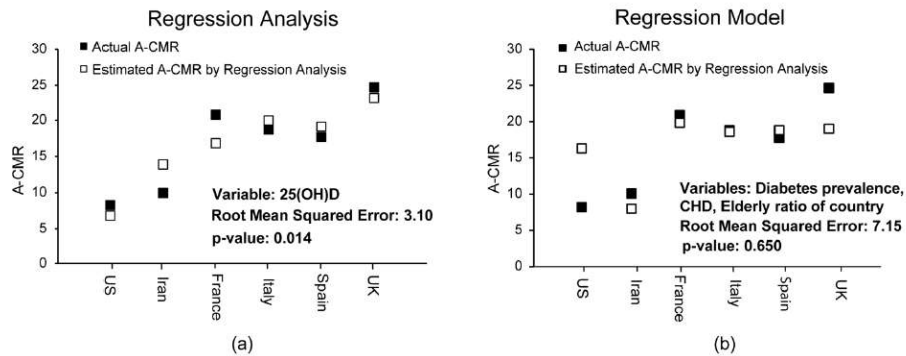
Ali Daneshkhah<sup>1</sup>, Vasundhara Agrawal<sup>1</sup>, Adam Eshein<sup>1</sup>, Hariharan Subramanian<sup>1</sup>, Hemant K. Roy<sup>2</sup>, and Vadim Backman<sup>1\*</sup>



**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

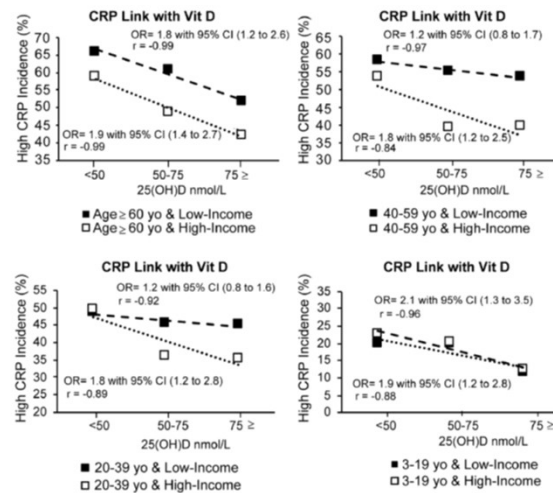
Ali Daneshkhah<sup>1</sup>, Vasundhara Agrawal<sup>1</sup>, Adam Eshein<sup>1</sup>, Hariharan Subramanian<sup>1</sup>, Hemant K. Roy<sup>2</sup>, and Vadim Backman<sup>1\*</sup>

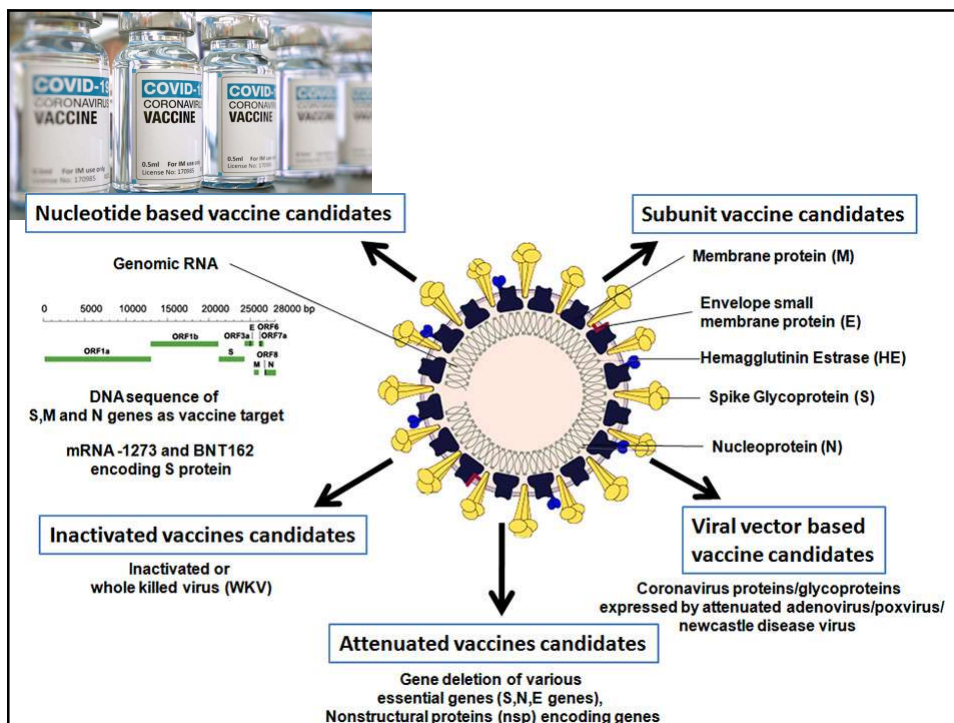
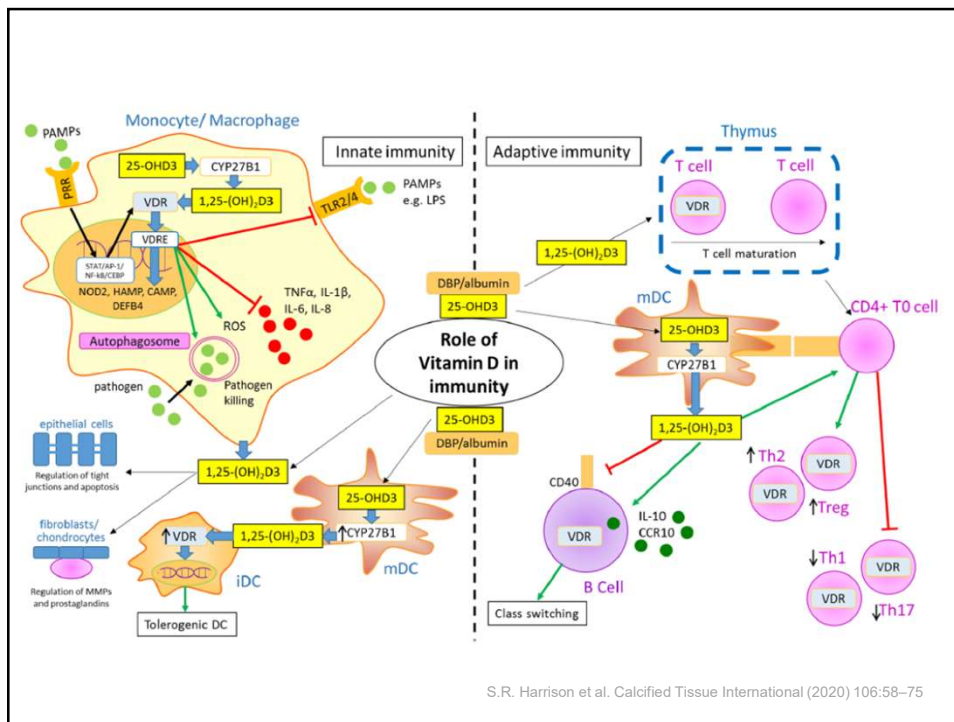



**Figure 6** Regression analysis based on (a) 25(OH)D, (b) Diabetes prevalence among men and women (age standardized), elderly ratio ( $\geq 70$  yo) in the country, CHD death rate per 100,000 (age standardized)

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

Ali Daneshkhah<sup>1</sup>, Vasundhara Agrawal<sup>1</sup>, Adam Eshein<sup>1</sup>, Hariharan Subramanian<sup>1</sup>, Hemant K. Roy<sup>2</sup>, and Vadim Backman<sup>1\*</sup>

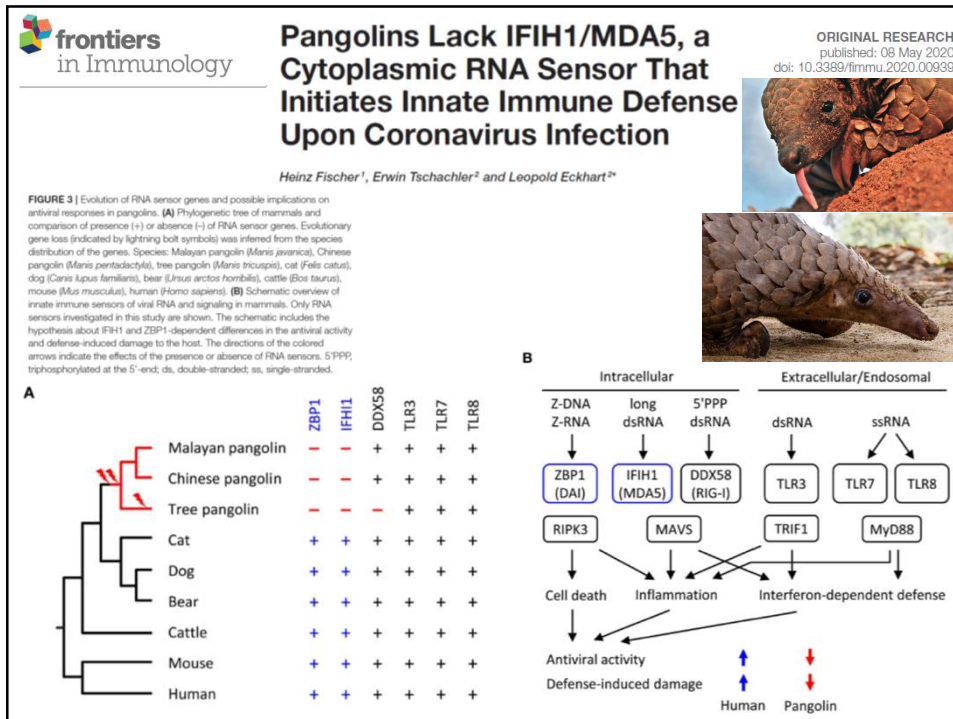






Společnost	Typ vakcíny	Počet dávek, očkovací schéma, skladování*	Aplikační objem vakcíny*	Stav: Klinická fáze vývoje	Plánované podání žádosti pro povolení v rámci EU
AstraZeneca (Oxford)	Rekombinantní, vektorová (adenovirus ChAdOx1)	2 dávky (0-28 dní) 2-8°C	1 dávka à 0,5 ml i.m., 10 dávek v lahvičce	Fáze I/II: UK, Brazílie, Jižní Afrika, Indie, USA	Průběžné posouzení zahájeno v říjnu 2020
Pfizer (BioNTech)	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 III: 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 o dovozu současným znanostem



Article

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

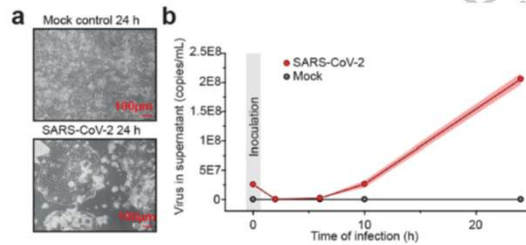
<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2332-7>

Received: 27 February 2020

Accepted: 6 May 2020

Published online: 14 May 2020

Denisa Bojkova<sup>1,7</sup>, Kevin Klann<sup>2,7</sup>, Benjamin Koch<sup>3,7</sup>, Marek Widera<sup>1</sup>, David Krause<sup>2</sup>, Sandra Ciesek<sup>1,4</sup>, Jindrich Cinatl<sup>1,5</sup> & Christian Münch<sup>2,5,6</sup>✉



**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  $\mu$ 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

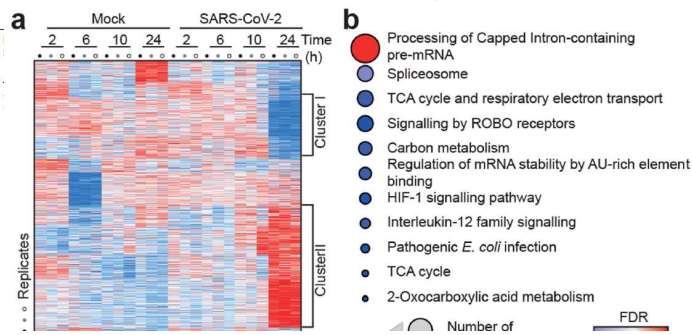
# Proteomics of SARS-CoV-2-infected host cells reveals therapy targets

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

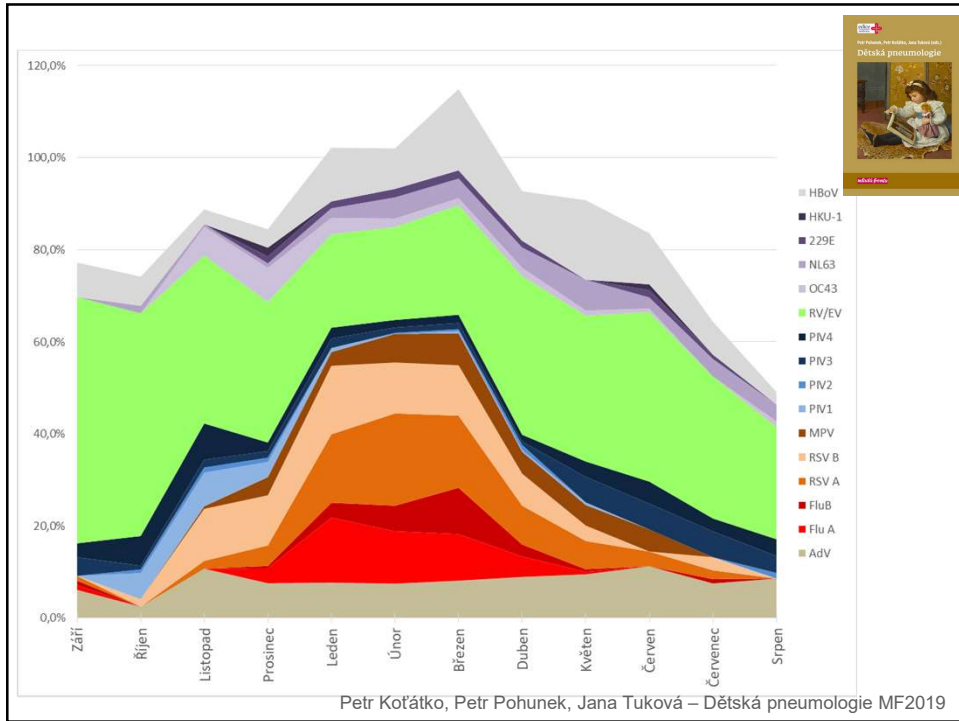
Received: 27 February 2020

Accepted: 6 May 2020

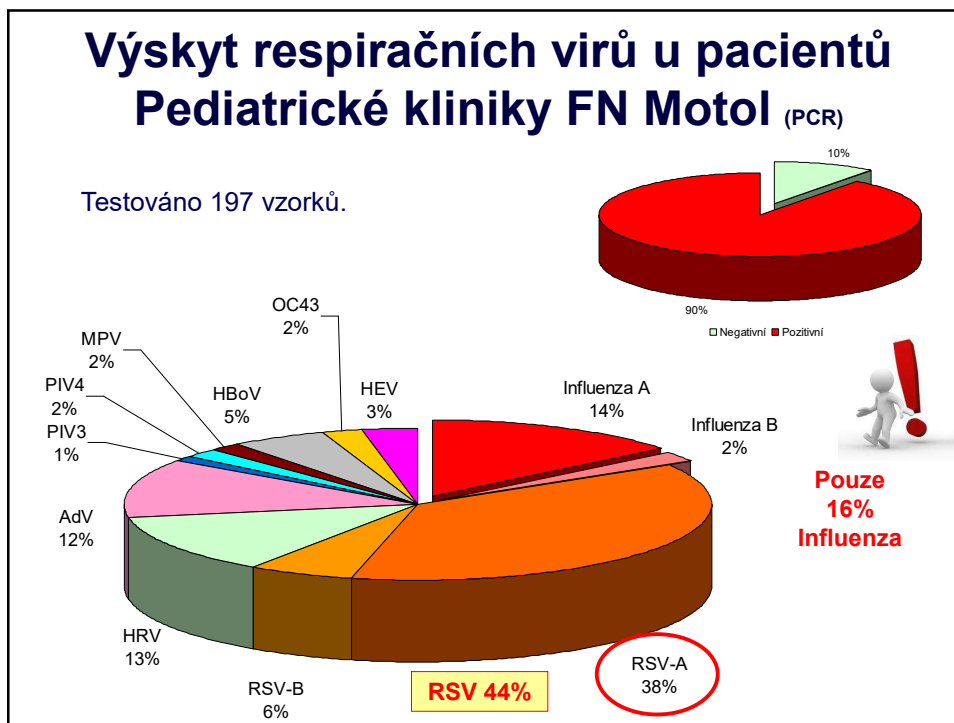
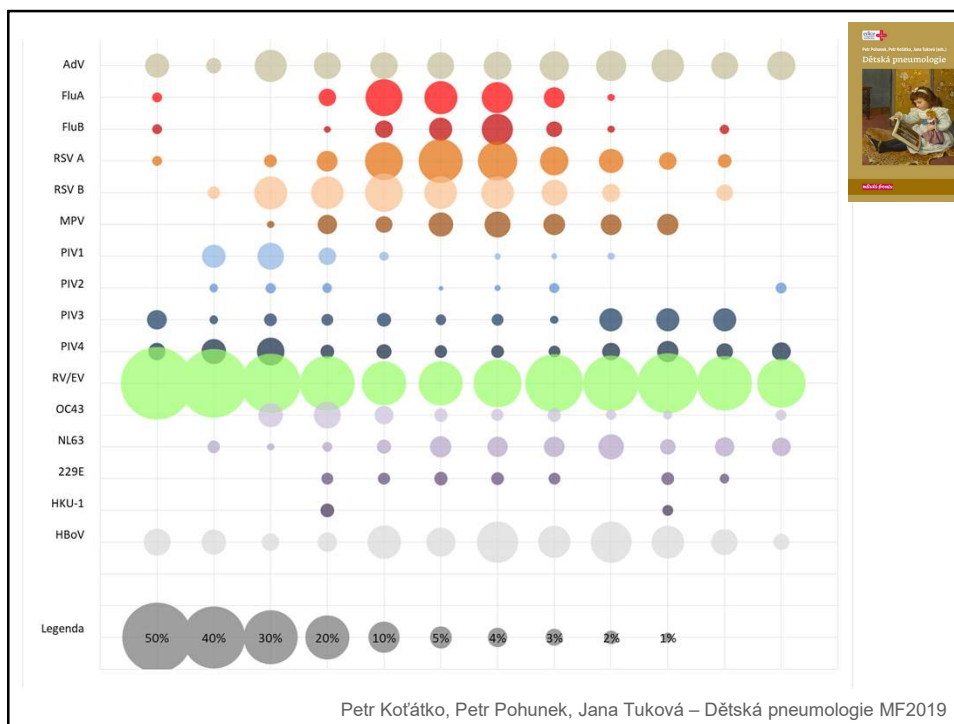
Published online: 14 May 2020



**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.**

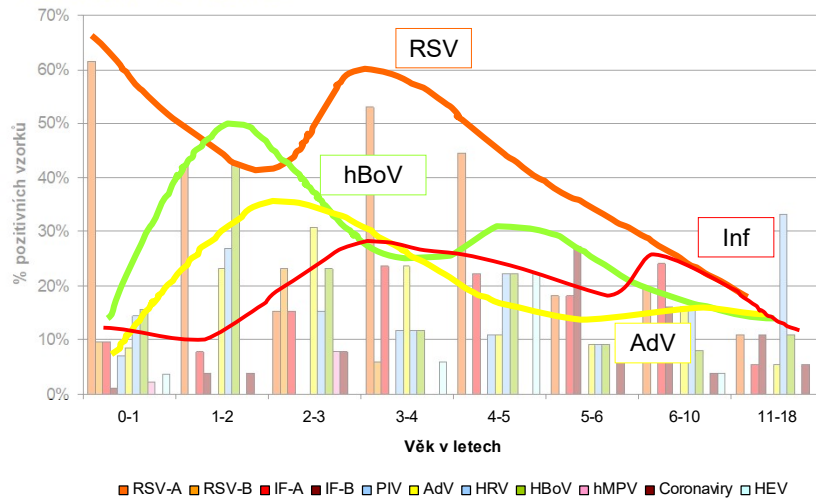






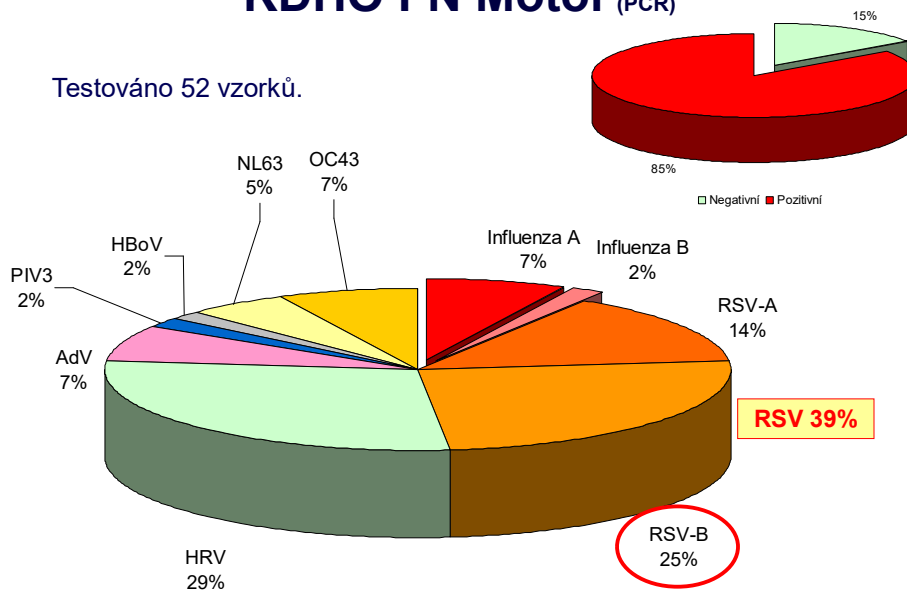
## Výskyt respiračních virů u pacientů Pediatrické kliniky FN Motol (PCR)

Testováno 197 vzorků.



## Výskyt respiračních virů u pacientů KDHO FN Motol (PCR)

Testováno 52 vzorků.





## CAVE

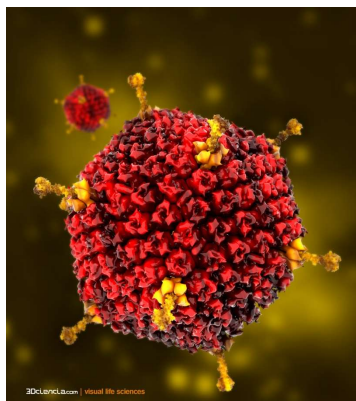
**Každá detekce má své limity!**

**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.**



REVIEW ARTICLE

258 • CID 2013:56 (15 January) • Hirsch et al

### 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,<sup>1,2</sup> Rodrigo Martino,<sup>3</sup> Katherine N. Ward,<sup>4</sup> Michael Boeckh,<sup>5</sup> Hermann Einsele,<sup>6</sup> and Per Ljungman<sup>7,8</sup>

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

**DĚKUJI ZA POZORNOST**



Petr.Hubacek@LFmotol.cuni.cz