

# RNA viry

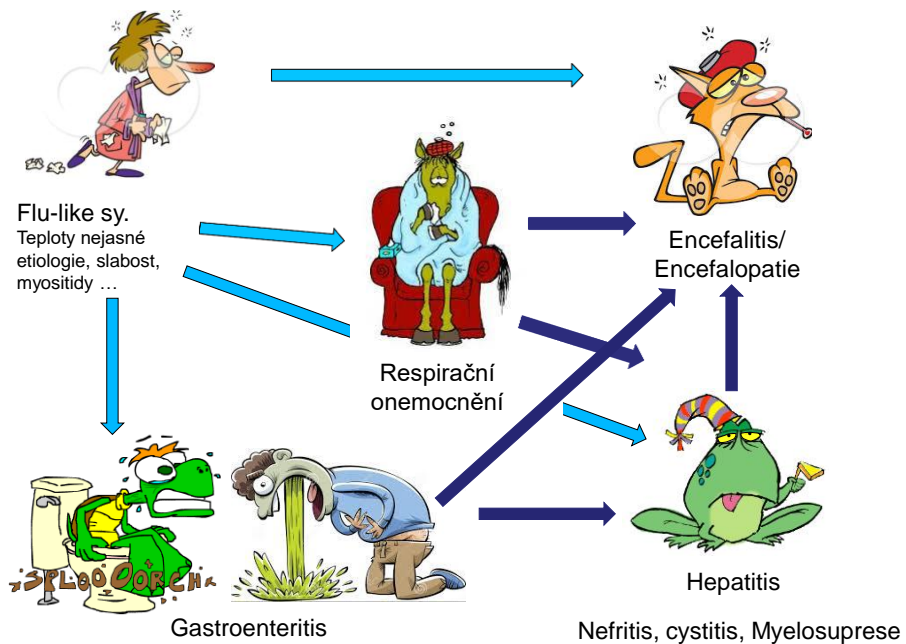
Petr Hubáček

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

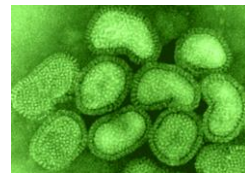


1.

## Klinické souvislosti



## RNA viry



<http://monstarwiki.pbworks.com/f12f2567960influenza.gif>

- Ortomyxoviridae*** → Influenza A-C
- Paramyxoviridae*** → Paramyxovirus → PIV 1-4  
                                → Morbillivirus  
                                → Pneumovirus → RSV, hMPV
- Coronaviridae*** → HCoV  
(229E, NL63, OC43, HKU1, MERS, SARS...)
- Picornaviridae*** → Enteroviruses  
                                → Rhinovirus → HRV
- Flaviviridae*** → HCV, virus žluté zimnice, WNV, Denque v...
- Caliciviridae*** → Human caliciviruses-Norovirus, Sapovirus
- Astroviridae*** → Astrovirus
- Rhabdoviridae*** → Lyssa virus
- Reoviridae*** → Rotavirus  
                                → Orbivirus



ss RNA

ds RNA

## Skupina nemocí spojených s RNA virovými infekcemi

**Infekce respiračního traktu** – influenza, PIV, RSV, hMPV,  
hantaviry...

**CNS infekce** – enteroviry, parechoviry, flaviviry (WNV, TBE, Zika),  
arboviry...

**Infekce jater** – picornaviry (HAV), flaviviry (HCV, Yellow fever...)

**Infekce ledvin** – hantaviry,...

**Infekce spojené s imunitou** – HIV

**GIT infekce** – astroviry, kaliciviry, rotaviry

**Hemoragické horečky** – Lassa virus, Ebola virus, Marburg virus...

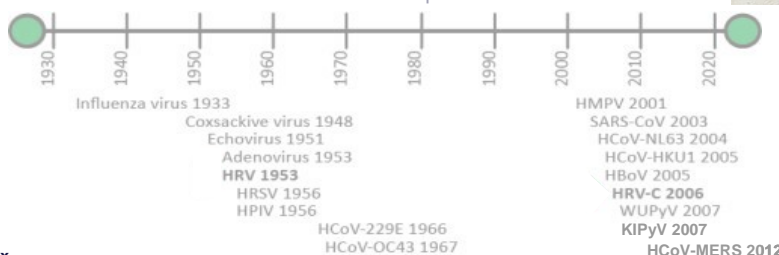
**Exantémová onemocnění** – Virus spalniček, zarděnek, Dengue...  
Virus příušnic a další



# Respirační viry

- History:

- 412 BC – symptoms mentioned by Hippocrates „Of the Epidemics“
- 1580 - first influenza pandemic described
- 1580-1900 - 28 of influenza pandemics



- Přenos:

- Inhalováním aerosolů obsahujících virus, když nakažená osoba mluví, kašlou, kýchají
- 100,000 - 1,000,000 virions/kapičku
- Dotek infikované osoby, nebo předmětů kontaminovaných sekrety z dýchacích cest, či z úst

- Inkubační doba: hodiny až dny

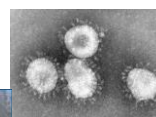
- Rozšíření: Maximum 1-2 dny před a 4-5 dní po počátku infektu



# Respirační viry

- Často zoonotické:

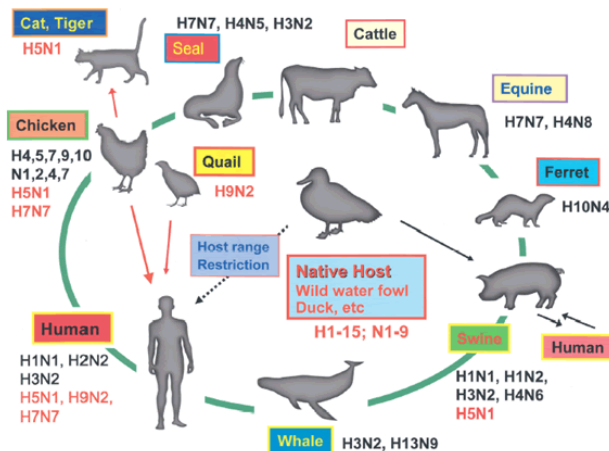
- SARS – CoV
- MERS - CoV
- ...

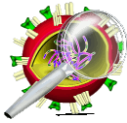


Bats – Horseshoe bat,...

Civet

Vede k vysoké frekvenci rekombinací a nové ohrožující infekce

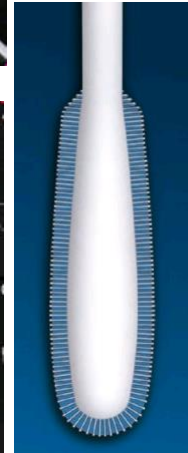
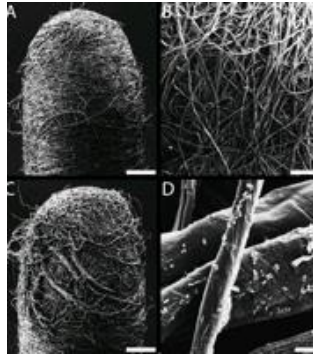
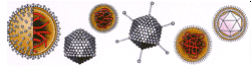




## Typ biologického materiálu



Nylonové  
štetičky



Nad čím myslet u stanovení diagnózy? **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)

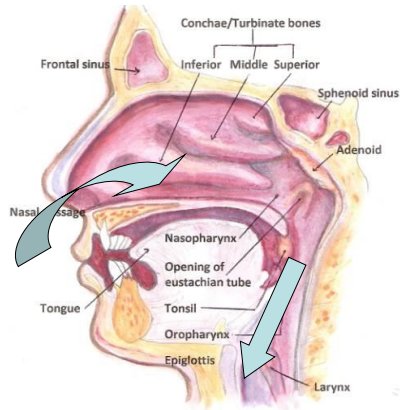
4<sup>th</sup> European Conference on Infections in Leukemia

Nad čím myslet u stanovení diagnózy?

## Správný odběr materiálu a transport.

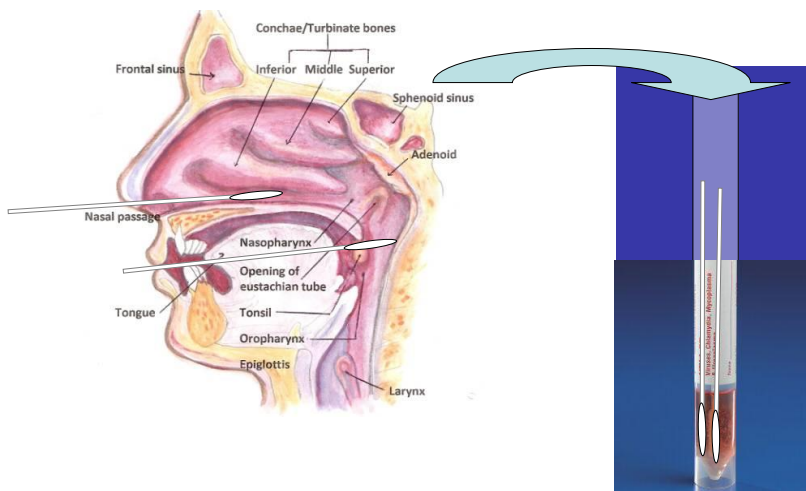
První proliferace na sliznicích horního resp. traktu

| Virus | Přenos z horních do dolních DC | Mortalita |
|-------|--------------------------------|-----------|
| RSV   | 20-68%                         | 17-70%    |
| PIV   | 13-37%                         | 10-30%    |
| HRhV  | <10%                           | <10%      |



Nad čím myslet u stanovení diagnózy?

## Správný odběr materiálu a transport.





# Přímá detekce

**VIROLOGICKÁ VYŠETŘENÍ**  
Požadované zaškrtněte (kurzívou uveden typ vhodného materiálu pro jednotlivá vyšetření):

| SÉROLOGICKÁ DETEKCE                             | PCR PŘÍMÁ DETEKCE DNA VIRŮ  | PCR PŘÍMÁ DETEKCE RNA VIRŮ                          |
|---|---|---|
| Detekce ve vzorku séra, případně likvoru*       | Krev, EDTA, likvor, stolice, moč, tkáň*                               | Detekce ve vzorku séra                              |
| <input type="checkbox"/> EBV*                   | <input type="checkbox"/> BKV  | <input type="checkbox"/> HCV (imunologická detekce) |
| <input type="checkbox"/> Paul-Bunellova reakce  | <input type="checkbox"/> JCV*   | <input type="checkbox"/> HCV (molekulární detekce)  |
| <input type="checkbox"/> CMV                    | <input type="checkbox"/> WUV*   | Detekce ve vzorku...                                |
| <input type="checkbox"/> HHV-6*                 | <input type="checkbox"/> KIV*   | <input type="checkbox"/> Influe                     |
| <input type="checkbox"/> HSV*                   | <input type="checkbox"/> ganciklovir rezist. CMV kmeny (L595S, 594V)* | <input type="checkbox"/> RS vir                     |
| <input type="checkbox"/> VZV*                   |   | Detekce v...  |
| <input type="checkbox"/> Zarděnky               |   | <input type="checkbox"/> Enten                      |
| <input type="checkbox"/> Parvovirus B19         |   |   |
| <input type="checkbox"/> Klíštová encefalitida* |   |   |
| <input type="checkbox"/> Influenza A a B (KFR)  |   |   |
| <input type="checkbox"/> RS virus (KFR)         |   |   |
| <input type="checkbox"/> Adenovirus (KFR)       |   |   |

**Figure 1**

| PŘÍMÁ DETEKCE ANTIGENU                        |  |
|---|--|
| Detekce ve vzorku z dýchacích cest:           |  |
| <input type="checkbox"/> Influenza A/B        |  |
| <input type="checkbox"/> Adenovirus/RS virus  |  |
| Detekce ve vzorku stolice:                    |  |
| <input type="checkbox"/> Rotavirus/Adenovirus |  |
| <input type="checkbox"/> Norovirus            |  |

**Antigen**

Sdělování výsledků na l. 5380, 5381, 5382.

# Přímá detekce - antigen

**VIROLOGICKÁ VYŠETŘENÍ**  
Požadované zaškrtněte (kurzívou uveden typ vhodného materiálu pro jednotlivá vyšetření):

| SÉROLOGICKÁ DETEKCE   | PCR PŘÍMÁ DETEKCE DNA VIRŮ              | PCR PŘÍMÁ DETEKCE RNA VIRŮ          |
|---|---|-------------------------------------|
| Detekce ve vzorku séra, případně likvoru*                   | Krev, EDTA, likvor, stolice, moč, tkáň* | Detekce ve vzorku séra              |
| <input type="checkbox"/> EBV <sup>L</sup>                   | <input type="checkbox"/> BKV            | <input type="checkbox"/> HSV 1      |
| <input type="checkbox"/> Paul-Bunellova reakce              | <input type="checkbox"/> JCV*           | <input type="checkbox"/> VZV        |
| <input type="checkbox"/> CMV                                | <input type="checkbox"/> WUV*           | <input type="checkbox"/> CMV        |
| <input type="checkbox"/> HHV-6 <sup>L</sup>                 | <input type="checkbox"/> KIV*           | <input type="checkbox"/> HHV-6      |
| <input type="checkbox"/> HSV <sup>L</sup>                   |   | <input type="checkbox"/> HHV-7      |
| <input type="checkbox"/> VZV <sup>L</sup>                   |   | <input type="checkbox"/> HHV-8      |
| <input type="checkbox"/> Zarděnky                           |   | <input type="checkbox"/> EBV        |
| <input type="checkbox"/> Parvovirus B19                     |   | <input type="checkbox"/> HHV-8      |
| <input type="checkbox"/> Klíštová encefalitida <sup>L</sup> |   | <input type="checkbox"/> Adenovirus |
| <input type="checkbox"/> Influenza A a B (KFR)              |   | <input type="checkbox"/> Parvovirus |
| <input type="checkbox"/> RS virus (KFR)                     |   | <input type="checkbox"/> BKV        |
| <input type="checkbox"/> Adenovirus (KFR)                   |   | <input type="checkbox"/> JCV*       |
|   |   | <input type="checkbox"/> WUV*       |
|   |   | <input type="checkbox"/> KIV*       |

| PŘÍMÁ DETEKCE ANTIGENU                            |  |
|---|--|
| Detekce ve vzorku z dýchacích cest:               |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> Influenza A/B |  |
| <input type="checkbox"/> Adenovirus/RS virus      |  |
| Detekce ve vzorku stolice:                        |  |
| <input type="checkbox"/> Rotavirus/Adenovirus     |  |
| <input type="checkbox"/> Norovirus                |  |

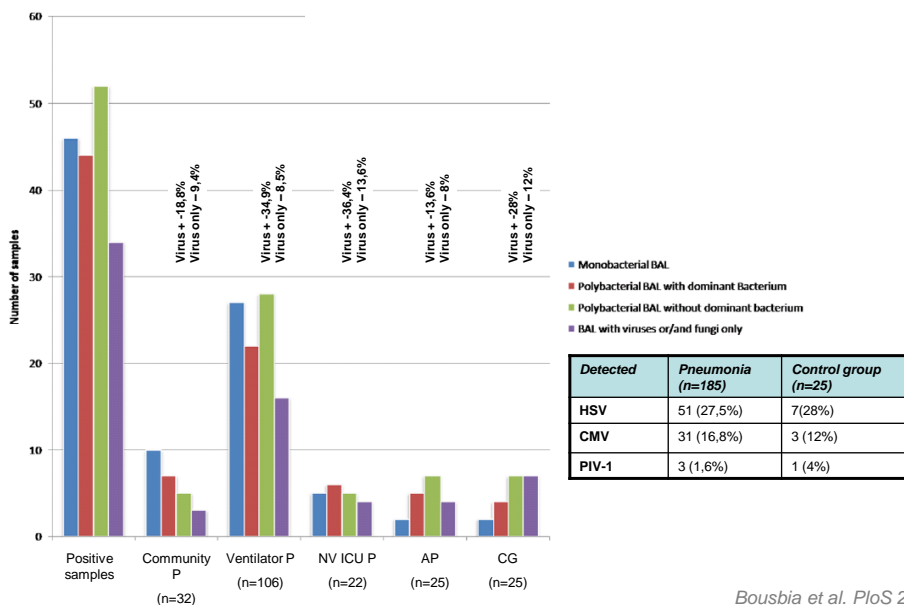
**Výsledek přibližně za 15 minut.**

**Senzitivita udávána přibližně 30-40% v porovnání s PCR.**

**Cena testu přibližně 100-150,- Kč**

Sdělování výsledků na l. 5380, 5381, 5382.

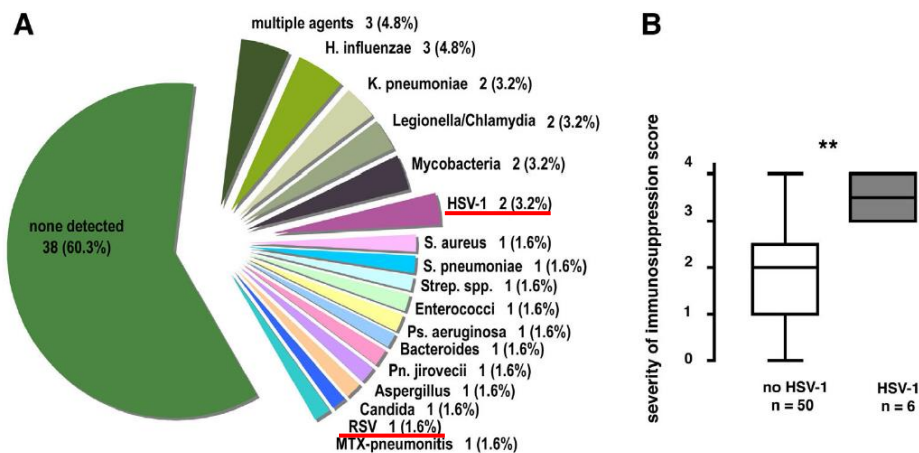
# Jak často detekujeme viry na JIP?



Bousbia et al. PloS 2012

BMC Pulmonary Medicine 2009, 9:22

<http://www.biomedcentral.com/1471-2466/9/22>



**Figure 3**  
**A:** Detected primary responsible (leading) infectious agents in 63 patients with ambulatory-acquired pneumonia/pneumonitis and autoimmune disease. RSV = respiratory syncytial virus. **B:** Immunosuppression scores were significantly more severe in the 6 patients with HSV-1 detection in BAL than in those subjects without clinical or laboratory evidence for HSV-1 (as assessed for 56/63 patients with reliable information on immunosuppressive regimens available; \*\* $p < 0.01$ , Mann-Whitney two-sided test).

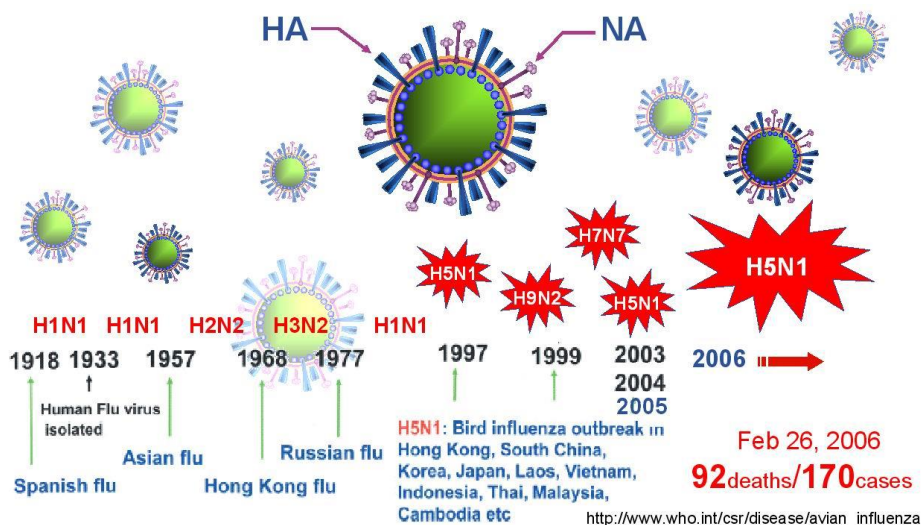


# Jak často na ICU detekujeme viry?

## Hematoonkologičtí pacienti

- **HSV**
  - Většinou mukokutánní léze (85-90%), **poškození u esofagu a horního GIT ale u 10%**,
  - **Pneumonie u 2-3%** pacientů bez profylaxe, dále hepatitis, meningitis, encephalitis a suprese kostní dřeně.
- **RSV**
  - **u 0.3% - 2.2% pediatrických pacientů s AML a 1%-12% dospělých HSCT pacientů**
  - Progrese UTRI do LRTI u 20-68% pacientů
  - **Mortalita spojená s RSV 17-70%**
- **PIV**
  - PIV infekce způsobují URTI během roku v rozsahu od laryngotracheitis, bronchiolitis až k pneumonii u **15% dětí během podzimu a jara**
  - U pacientů **po HSCT se vyskytují mezi 2% - 7%**, v případě započtení detekce u asymptomatických pacientů až k 18%
  - Dlouhodobé vylučování může vést k nozokomiálním epidemiím.
  - PIV-3 je po HSCT nejčastější (až 90% případů) následována PIV-1 a -2
  - URTI snižuje ventilaci až o 40%, a infekce progreduje do LRTI u 13-37% s **fatálním koncem u 10-30%**.
- **hMPV**
  - hMPV je blízké příbuzný RSV a podílí se na **5%-20% of URTI** a tracheobronchitis u dětí a dospělých během zimních měsíců.
  - U HSCT pacientů je popisován mezi **5%-9% během prvních 2 let po HSCT**.
- **Coronaviry**
  - U pacientů **po HSCT detekovány u 6,7% - 15,4%**, nicméně asymptomatické vylučování je popisováno až u 41%..
  - U symptomatických pacientů často popisovány koinfekce s dalšími viry.
- **HRhV**
  - HRhVs jsou nejčastější příčinou CARI s kumulativní incidencí až **22,3% do dne 100 po HSCT**.
  - Asymptomatické u 13% HSCT pacientů, detekce s dalšími CARI viry až u 19%
  - LRTI u alogenní HSCT vzácná (<10%), a může být asociována se **špatným outcomem u méně než 10%**

## Influenza A viry

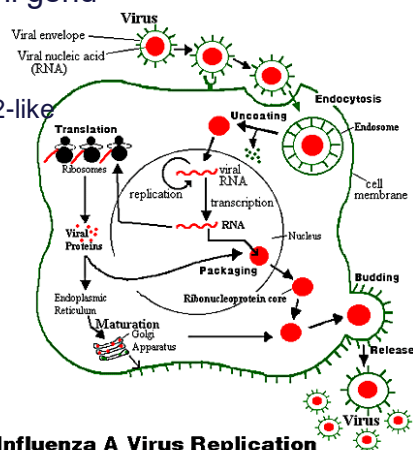


## Antigenní změny chřipky A

- **Antigenic Drift** – sezónní
  - Menší změny subtypu
  - Způsobené bodovými mutacemi genů
  - Může vést k epidemii

Příklad antigenního drift

- V roce 2003-2004, A/Fujian/411/2002-like (H3N2) virus byl dominantní
- A/California/7/2004 (H3N2) začal cirkulovat v populaci a stal se dominantní v roce 2005



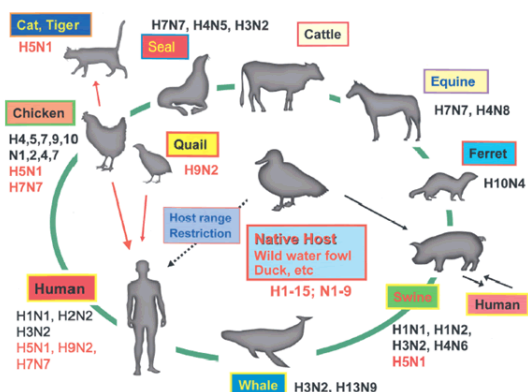
Influenza A Virus Replication

## Antigenní změny chřipky A

- **Antigenic Shift**
  - Velké změny, nový subtyp
  - Způsobená výměnnou genových segmentů
  - Mohou vést k pandemii

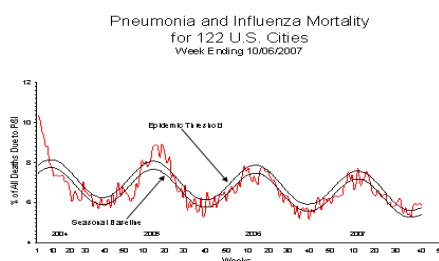
- Příklady antigenního shiftu

- H2N2 virus cirkuloval 1957-1967
- H3N2 virus se objevil v roce 1968 a úplně nahradil virus H2N2



# Epidemiologie chřipky

- Reservoár: Lidé, zvířata (jen u typu A)
- Přenos: - inhalování aerosolu obsahující virus při mluvení infikované osoby, kašli, nebo kýchání  
100 000 – 1 000 000 virionů/kapce  
» Kontakt s infikovanou osobou, nebo virem kontaminovaných předmětů a následně přenos do očí, nosu či úst
- Inkubace: 18-72 hodin
- Infekciozita: Maximum 1-2 dny před a 4-5 dní po začátku obtíží



## Nad čím myslet u stanovení diagnózy?

### Klinické příznaky.

#### Influenza

„Case definition“

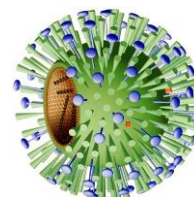
Příznaky:

- horečka  $>38^{\circ}\text{C}$
- kašel
- dušnost
- pneumonie
- bolesti v krku
- bolesti ve svalech, kloubech



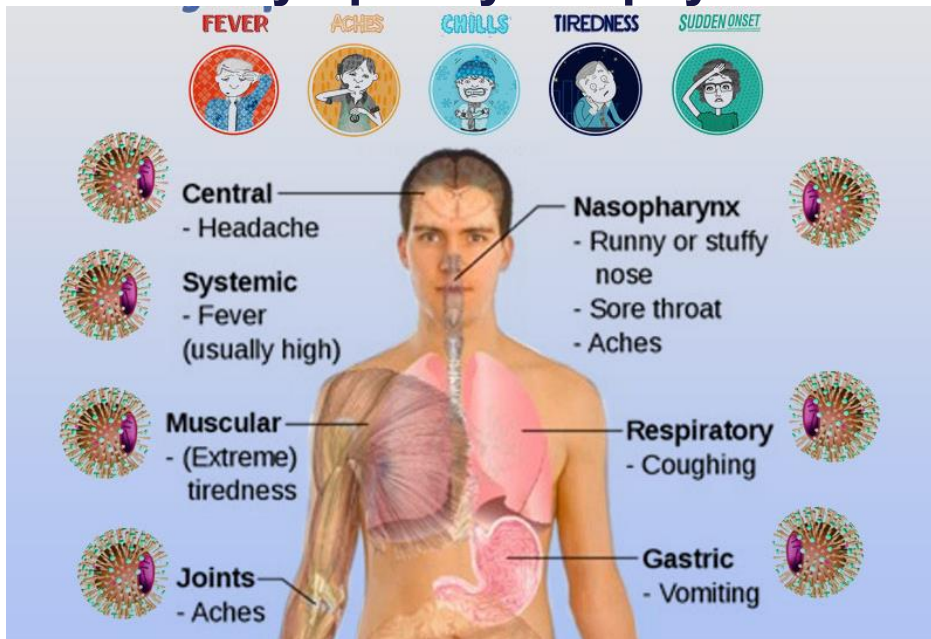
Epidemiologická anamnéza:

- pobyt v oblasti se stálým výskytem prasečí chřipky v posledních 7 dnech
- úzký kontakt v posledních 7 dnech s pacientem, který má prasečí chřipku potvrzenou (průkaz S-OIV) či pravděpodobnou (průkaz viru chřipky A bez subtypizace)



Kopírováno z IIIPO I 2009-1-p2

# Symptomy chřipky



## Diagnóza

- Virová izolace
  - Tkáňové kultury, nebo na kuřecích zárodcích
- Serologie
- Rychlé testy (běžné pro antigení detekci)
- Provizorní – klinický obraz + epidemie
- PCR

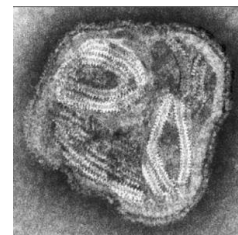
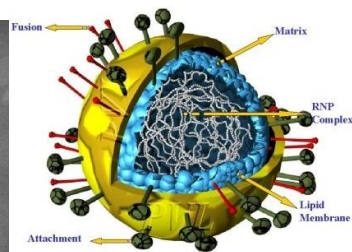
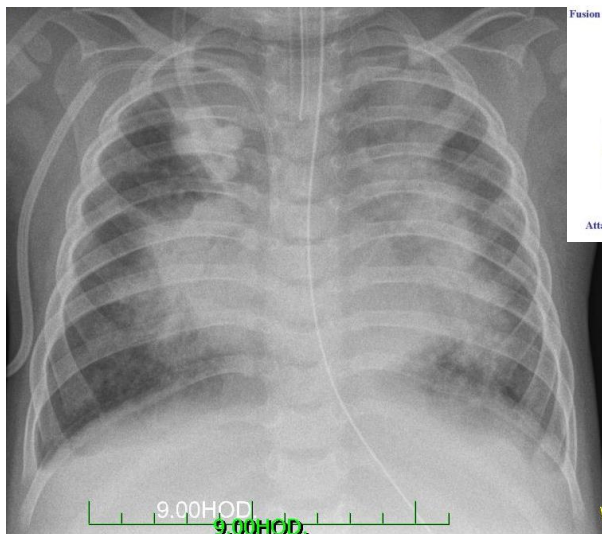
# Léčba (prevence) - léky

- RIMANTADINE (M2)
  - Jen pro typ A, nutné časné podání
- AMANTADINE (M2)
  - Jen pro typ A, nutné časné podání
- ZANAMIVIR (NA)
  - typ A a B, nutné časné podání
- OSELTAMIVIR (NA)
  - typ A a B, nutné časné podání

Paramyxoviridae

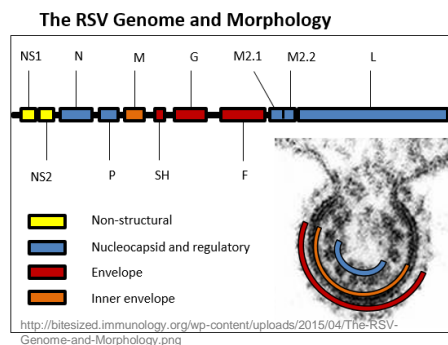
## Respirační-synciciální virus

**RSV** (chlapec léčený pro AML)



## Patofyziologie

- ss (-) RNA virus
- délka genomu ~ 15 kb  
(Podobně jako další příbuzné viry)
- *Paramyxoviridae*
- RSV infekce v období pozdního podzimu a časného jara
- maximum v lednu/únoru
- Inkubace 4-5 dní
- LRI po 5-7 dny
- Nejčastější příčina **bronchiolity** & pneumonie u dětí mladších 1 roku
- 25-40% dětí vyvine bronchiolitidu nebo pneumonii během první RSV infekce
- 31/1 000 pod 1 rok jsou hospitalizovaní s RSV
- 2% zemřou
- Často pozdní následky infekce – plicní fibróza



## Profylaxe

- **RSV-IGIV (RespiGam)**
- Děti pod 24 měsíců věku s/ chronickým onemocněním, nebo mladší 35 týdnů gestace
- Podávané IV měsíce během RSV sezóny
- Možné objemové přetížení
- Není pro děti s hemodynamicky významnou srdeční chorobou.
- **Palivizumab (Synagis) – anti protein F protilátka**
- Dávané IM měsíčně
- Může redukovat hospitalizaci vysoce rizikových dětí o 45%
- Drahé
- Dodavatelé se mohou zdráhat dodání
- Mnoho rodičů se neobává RSV





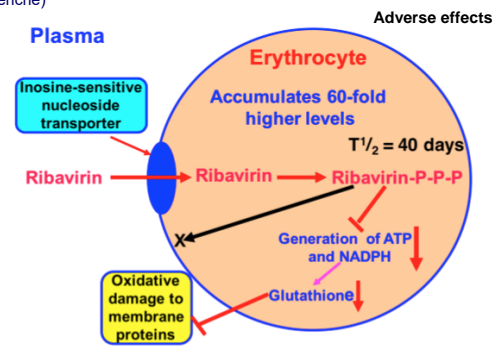
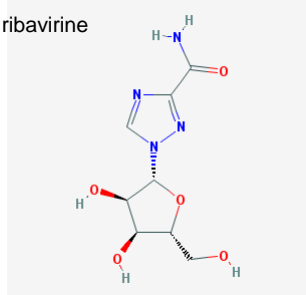
## Léčba



- Většinou symptomatiká
- Salbutamol MDI je lékem volby
- Používá se také adrenalin, ipratropium bromide a p.o. steroids v případě hospitalizace

- Virostatikum – **ribavirin**
- U hospitalizovaných pacientů s defektem imunitního systému
- Inhalační nebo per orální (preferenčně)

ribavirine



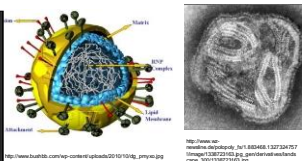
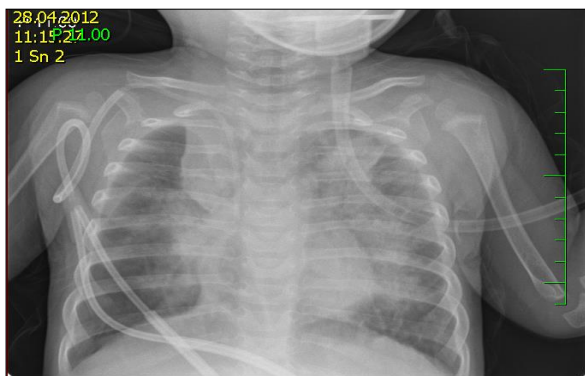
### Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): Guidelines for Diagnosis and Treatment of Human Respiratory Syncytial Virus, Parainfluenza Virus, Metapneumovirus, Rhinovirus, and Coronavirus

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>

Paramyxoviridae

## Respirační synciciální virus - RSV



AML M7, M. Down,  
stáří 16měsíců

Příznaky: protrahované febrilie, tachydyspnoe, závislost na O<sub>2</sub>, celková alterace stavu  
Detekce: RSV z výtěru rychlostem a PCR opakovaně negativní, RSV potvrzeno až z ETK  
RTG plic: oboustranné atelektaticko infiltrativní změny  
Terapie: Maxipime, Amikin, Zyvoxid, Noxafil, Gammagard Synagis 120mg i.m.  
parenterální výživa, oxygenoterapie, bronchodilatancia  
Překlad na ARK k UPV, následně HFOV – celkem 14 dní ventilován

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:

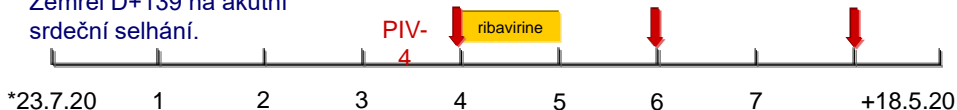
fludarabine, busulfan,  
alemtuzumab

Ribavirine přerušen děhem  
terapie busulfan.

Štěp: CB

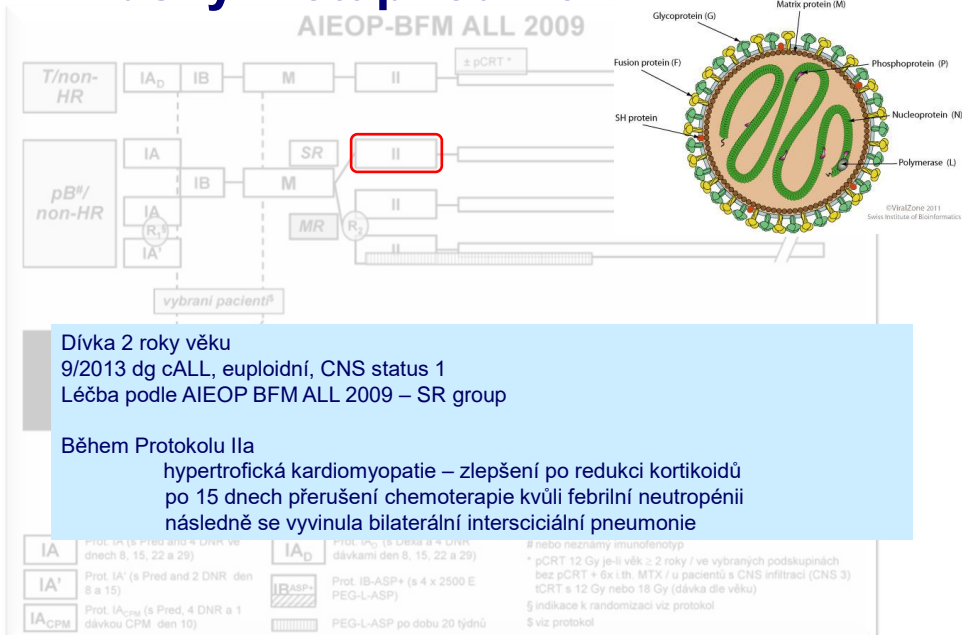
Trvající pozitivita PIV-4 po  
dobu 4 měsíců.

Zemřel D+139 na akutní  
srdeční selhání.



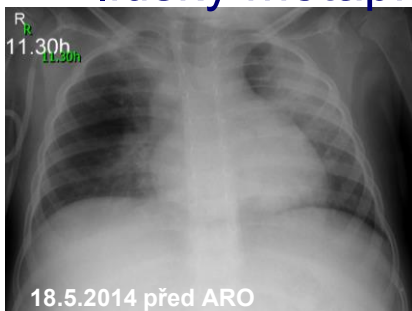
Paramyxoviridae

# lidský metapneumovirus (hMPV)

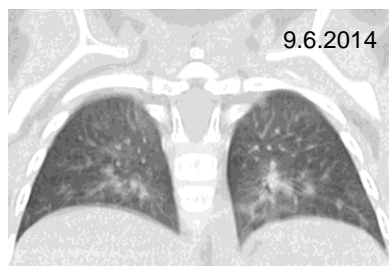


Paramyxoviridae

# lidský metapneumovirus (hMPV)



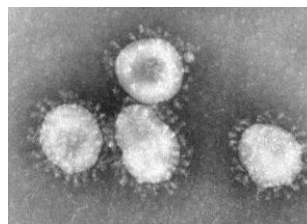
- 9.5.2014 pozitivní NF výtěr na hMPV
- Léčba:
  - IVIG (substituce 0,3 g/kg - 4 dávky)
  - ribavirine 6 mg/kg á 8 hod p.o. 5 týdnů
- Respirační selhání s UPV 8 dní (FIO<sub>2</sub> 1,0)
- hMPV potvrzeno z ETR
- hMPV pozitivita trvala 4 týdny
- Kontrolní CT 10 dní po UVP regrese



Po 4 týdnech přerušeni dokončil Protokol IIa.

# Coronaviry

- 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)

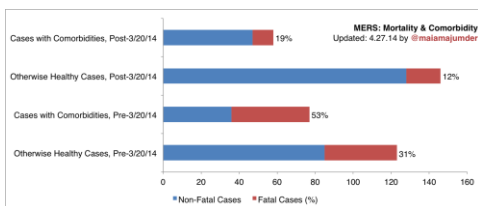
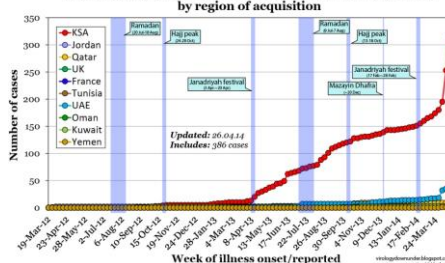


- SARS
  - Buněčný receptor – ACE2
  - Mortalita – přibližně 9.5%
- Inkubační doba – 2-4 dny
- Symptomatická léčba

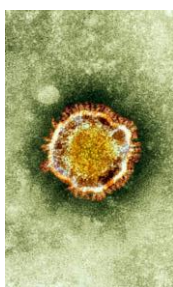


MERS - přenos spojený s velbloudy, jejich mlékem, sýry

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

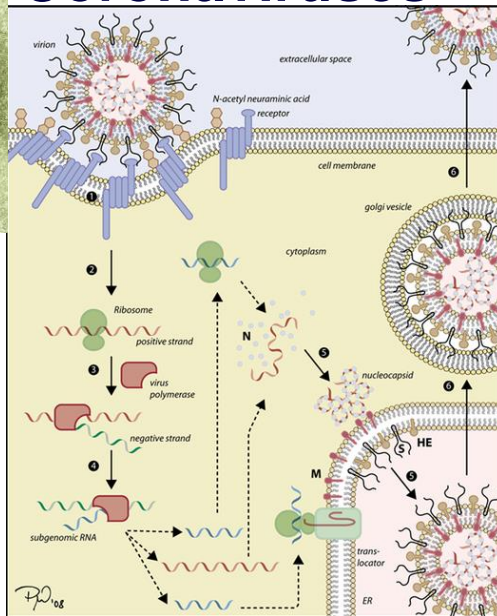


[https://maimunamajumder.files.wordpress.com/2014/04/mers\\_comorbidity\\_mortality\\_4-271.png](https://maimunamajumder.files.wordpress.com/2014/04/mers_comorbidity_mortality_4-271.png)



[http://www.nature.com/polopoly\\_image?imageId=1.11513\\_coronavirus\\_HPA.jpg\\_gen/derivatives/landscape\\_630/1.11513\\_coronavirus\\_HPA.jpg](http://www.nature.com/polopoly_image?imageId=1.11513_coronavirus_HPA.jpg_gen/derivatives/landscape_630/1.11513_coronavirus_HPA.jpg)

## Coronaviruses



### Replication of Coronavirus

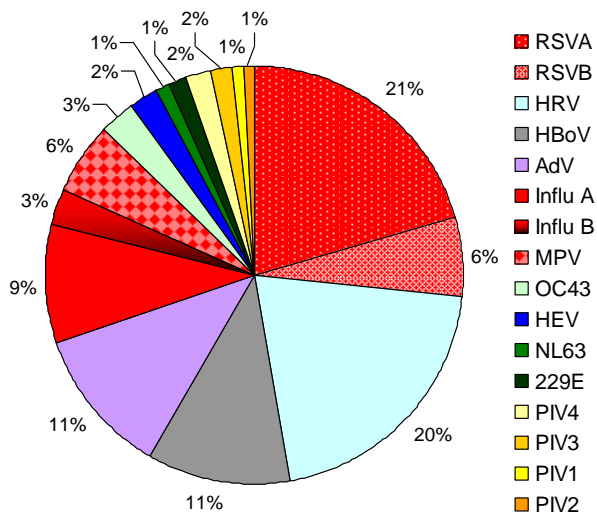
- 1 With their S-protein, coronaviruses bind on cell surface molecules such as the metalloprotease  $\alpha$ -mino-peptidase N<sup>c</sup>. Viruses, which accessorily have the HE-protein, can also bind on N-acetylneuraminic acid that serves as a co-receptor.
- 2 So far, it is not clear whether the virus get into the host cell by fusion of viral and cell membrane or by receptor mediated endocytosis in that the virus is incorporated via an endosome, which is subsequently acidified by proton pumps. In that case, the virus have to escape destruction and transport to the lysosome.
- 3 Since coronaviruses have a single positive stranded RNA genome, they can directly produce their proteins and new genomes in the cytoplasm. At first, the virus synthesize its RNA polymerase that only recognizes and produces viral RNAs. This enzyme synthesize the minus strand using the positive strand as template.
- 4 Subsequently, this negative strand serves as template to transcribe smaller subgenomic positive RNAs which are used to synthesize all other proteins. Furthermore, this negative strand serves for replication of new positive stranded RNA genomes.
- 5 The protein N binds genomic RNA and the protein M is integrated into the membrane of the endoplasmic reticulum (ER) like the envelope proteins S and HE. After binding, assembled nucleocapsids with helical twisted RNA bud into the ER lumen and are encased with its membrane.
- 6 These viral progeny are finally transported by golgi vesicles to the cell membrane and are exocytosed into the extracellular space.

Not drawn to scale! Not all cellular compartments and enzymes are shown. Colors: positive strand RNA (red), negative strand RNA (green), subgenomic RNAs (blue). Based on: Lai MM, Cavanagh D (1997). The molecular biology of coronavirus. Adv. Virus Res (48): 1-100.

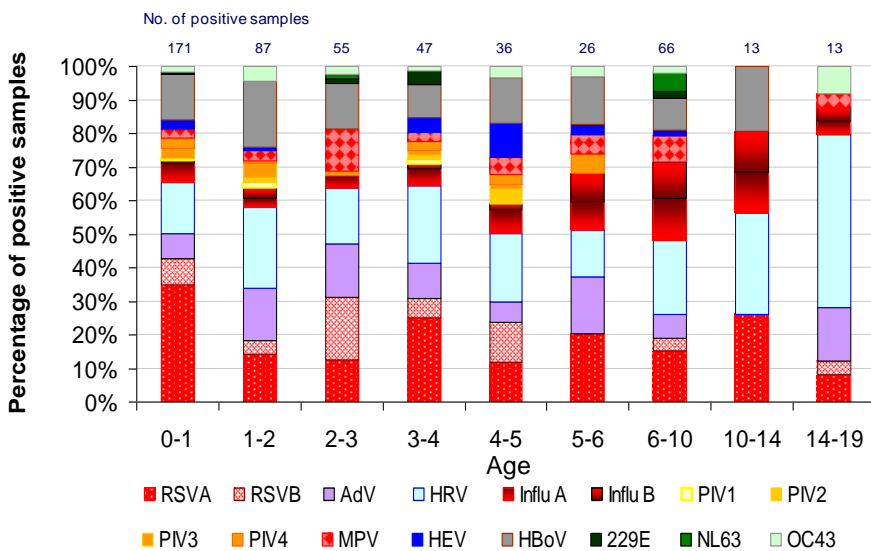
[https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/f/f4/Coronavirus\\_replication.png/800px-Coronavirus\\_replication.png](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/f/f4/Coronavirus_replication.png/800px-Coronavirus_replication.png)

## Výskyt respiračních virů u pacientů ve FNM

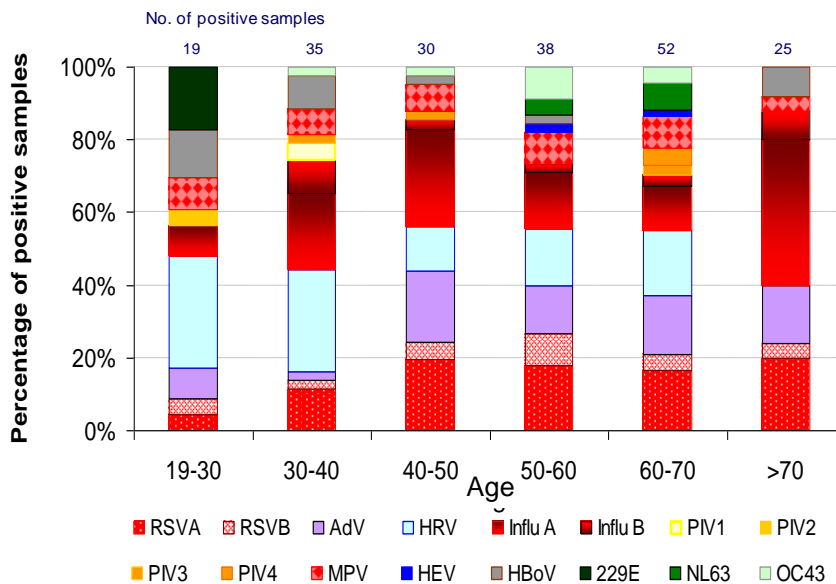
**RSV-A a RSV-B,  
HRV, HBoV,  
AdV, Influenza  
A a B a hMPV  
tvoří 87%  
pozitivit.**



## Výskyt respiračních virů u dětí ve FN Motol

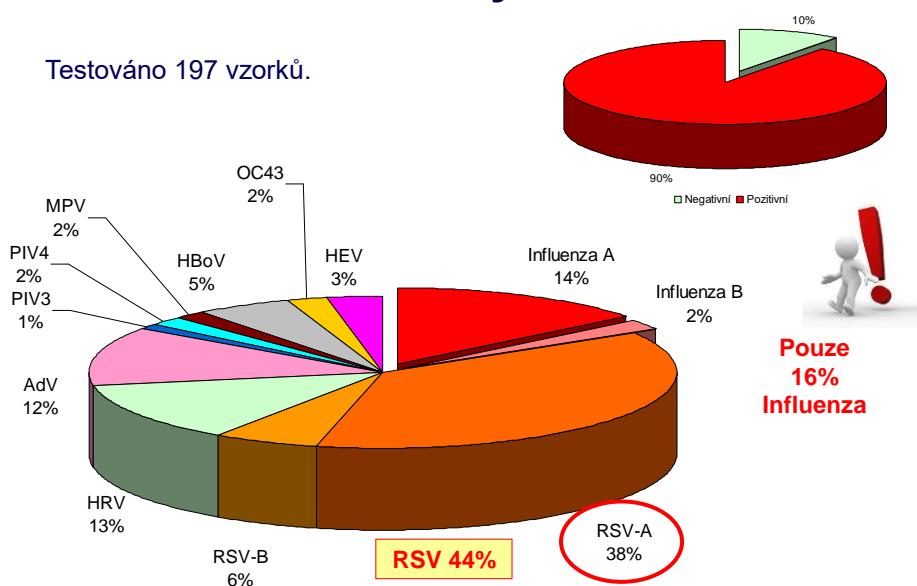


## Výskyt respiračních virů u dospělých ve FNM



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

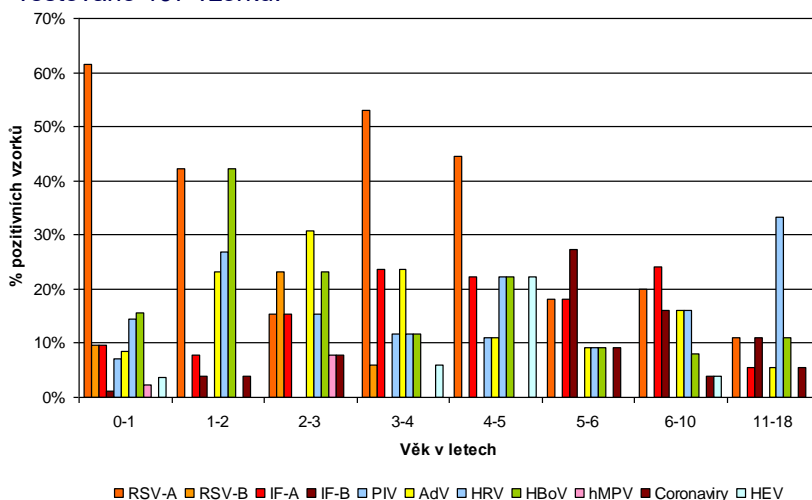
Testováno 197 vzorků.





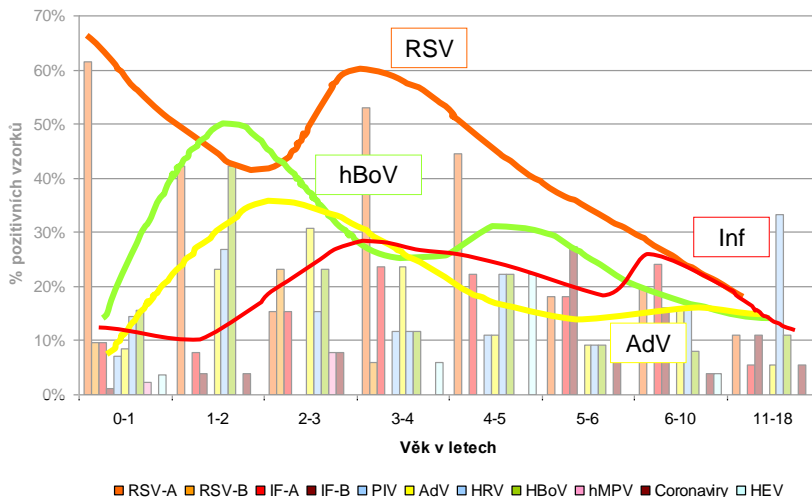
## Výskyt respiračních virů u pacientů Pediatrické kliniky FN Motol (PCR)

Testováno 197 vzorků.



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

Testováno 197 vzorků.





## CAVE

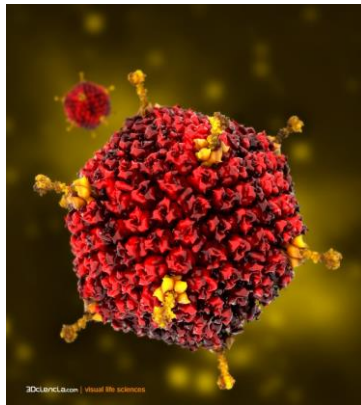
**Každá detekce má své limity!**

**I molekulárně-biologická detekce = PCR!**

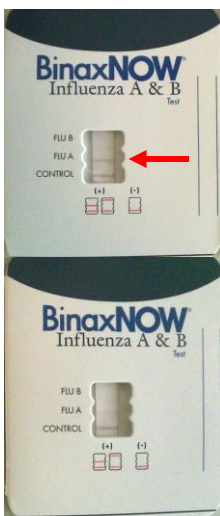
Platí i pro komerční kity. Například v RV16 kitu je ověřená detekce pouze **10 sérotypů z přibližně 60 popsaných.**

**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.**



## Jak je to s citlivostí detekce antigenu opravdu?



|             | Detekce Ag |    |          | Detekce PCR |    |          |
|-------------|------------|----|----------|-------------|----|----------|
|             | No. testů  | +  | Diskrep. | No. testů   | +  | Diskrep. |
| <b>IF-A</b> | 256        | 19 | 35       | 248         | 50 | 3        |
| <b>IF-B</b> | 256        | 1  | 3        | 248         | 4  | 0        |
| <b>RSV</b>  | 207        | 19 | 47+14    | 248         | 85 | 1        |
| <b>AdV</b>  | 207        | 3  | 29       | 248         | 34 | 2        |

### % pozitivních Ag vs. PCR

Influenza A = 38%

RSV = 22%

Influenza B = 25%

AdV = 8,8%

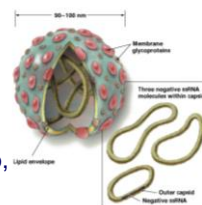
## Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): Guidelines for Diagnosis and Treatment of Human Respiratory Syncytial Virus, Parainfluenza Virus, Metapneumovirus, Rhinovirus, and Coronavirus

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>



# Hantaviry



- Bunyviridae
- ss(-) RNA - 3 segmenty (small ~ 1.7-2 kb, medium ± 3.7 kb, large ± 6.5 kb)
- obalené 120-160 nm v průměru
- Inkubační doba: 2-4 týdny
- Prvně popsány v roce 1951, když hantaviry způsobili hemorrhagickou horečku s renálním syndromem (hemorrhagic fever with renal syndrome- HFRS) v Severní a Jižní Korei.
- Přenášá se drobnými hlodavci (včetně „domácích mazlíčků“)
- Viry způsobující HFRS v Asii byly následně zařazeny do skupiny „Hantavirů starého světa“.
- V roce 1993 (jihovýchod USA) byl popsán hantavirový plicní syndrom (HPS) – virus Sin Nombre.
- Hantavirové kmeny se vyskytují celosvětově – postihují zejména ledviny a plíce.
- Přenos vzduchem (prachem).
- Dle všeho poddiagnostikované infekce.



# Hantaviruses

- HFRS – viry - Dobrava, Hantaan, Puumala a Seoul. Mortality je největší u viru Hantaan– 5–15 %; virus Puumala a Seoul mají mortalitu kolem 1%.
- HPS (Sin Nombre) popsáno 534 případů (1993-2009) – mortalita 36%.

- Přehled Hantavirů: *Andes virus, Amur virus, Asama virus, Azagny virus*

*Bayou virus, Black Creek Canal virus, Bloodland Lake virus, Blue River virus*

*Cano Delgadito virus, Calabazo virus, Carrizal virus*

*Catacamas virus, Choclo virus*

*Dobrava-Belgrade virus*

*El Moro Canyon virus*

*Gou virus, Hantaan River virus*

*Huitzilac virus, Imjin virus*

*Isla Vista virus, Khabarovsk virus,*

*Laguna Negra virus, Limestone Canyon virus*

*Magboi virus, Maripa virus, Monongahela virus, Montano virus*

*Mouyassue virus, Muleshoe virus, Muju virus, New York virus*

*Nova virus, Oran virus, Oxbow virus, Playa de Oro virus*

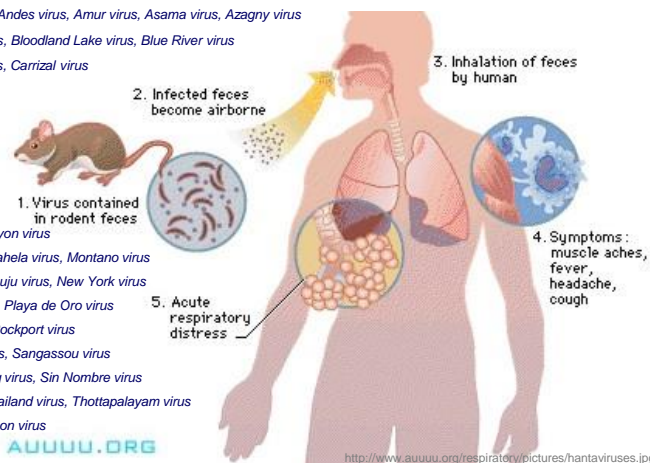
*Prospect Hill virus, Puumala virus, Rockport virus*

*Rio Mamore virus, Rio Segundo virus, Sangassou virus*

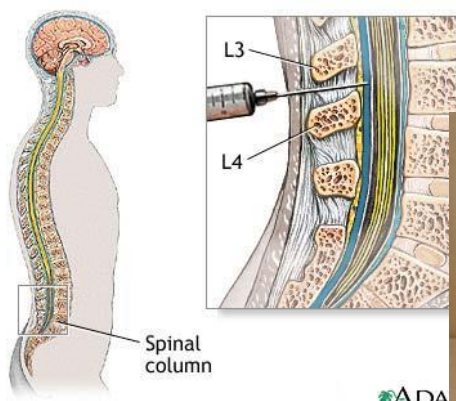
*Saaremaa virus, Seoul virus, Serang virus, Sin Nombre virus*

*Soochong virus, Tanganya virus, Thailand virus, Thottapalayam virus*

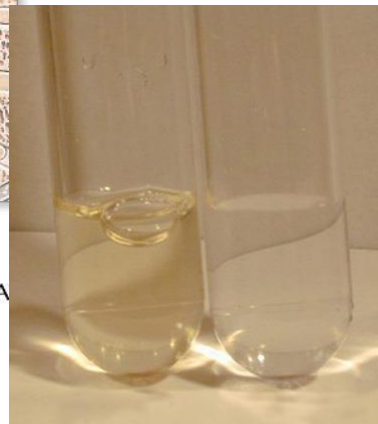
*Topografov virus, Tula virus, Xuan Son virus*



# CSF



ADA



# Neurotropní viry

- Neurotropismus (encefalitida)
  - Coronaviridae -
  - Flaviviridae – např. West Nile virus (WNV), Virus japonské encefalitidy (Japanese encephalitis virus-JEV), Virus encefalitidy z údolí Murray (Murray Valley encephalitis virus -MVEV), Virus encefalitidy ze St. Louis (St. Louis encephalitis virus-SLEV), Virus klíšťové encefalitidy (tick-borne encephalitis virus-TBEV)
  - Lentiviridae - HIV
  - Herpesviridae – HSV-1, 2, CMV, HHV-6, HHV-7, EBV (?)
  - Paramyxoviridae – Morbilivirus, Hedra a Nipah virus
  - Picornaviridae - enteroviry
  - Rhabdoviridae – Lyssa
  - Polyomaviridae – JCV (PML)

## Příznaky spojené s poškozením CNS

|                                      | Pozorované           | -- Zřídka | ++ Často                                |
|--------------------------------------|----------------------|-----------|---|
| <i>Klinické příznaky</i>             | <i>Encefalopatie</i> |           | <i>Encefalitida</i>                     |
| <i>Horečka</i>                       |                      | --        | ++                                      |
| <i>Bolestí hlavy</i>                 |                      | --        | ++                                      |
| <i>Zhoršení mentálního stavu</i>     | Stabilní zhoršení    |           | Fluktuace stavu                         |
| <i>Fokální neurologické příznaky</i> |                      | --        | ++                                      |
| <i>Záchvaty</i>                      | Generalizované       |           | Generalizované i lokální                |
| <i>Lab.-Krev</i>                     | Leukocytóza --       |           | Leukocytóza ++                          |
| <i>Lab.-CSF</i>                      | Pleocytóza --        |           | Pleocytóza ++                           |
| <i>Lab.-EEG</i>                      | Difúzní zpomalení    |           | Difúzní zpomalení a fokální abnormality |
| <i>Lab.-MRI</i>                      | Často normální       |           | Fokální abnormality                     |

Kennedy J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75 (Suppl I).



# Diferenciální diagnostika virové encefalitidy

**ADEM** – akutní diseminovaná encefalomyelitis

**CNS vaskulitida** (včetně potenciální VZV vaskulitidy)

**Nevirové infekční encefalitidy** →

**Běžné důvody encefalopatie**

- ▶ Anoxic/ischaemic
- ▶ Metabolic
- ▶ Nutritional deficiency
- ▶ Toxic
- ▶ Systemic infections
- ▶ Critical illness
- ▶ Malignant hypertension
- ▶ Mitochondrial cytopathy (Reye's and MELAS syndromes)
- ▶ Hashimoto's encephalopathy
- ▶ Paraneoplastic
- ▶ Neuroleptic malignant syndrome
- ▶ Traumatic brain injury
- ▶ Epileptic (non-convulsive status)

- Bacterial
- Mycobacterium tuberculosis*
- Mycoplasma pneumoniae*
- Listeria monocytogenes*
- Borrelia burgdorferi*
- Leptospirosis
- Brucellosis
- Leptospirosis
- Legionella
- Tropheryma whippelli* (Whipple's disease)
- Nocardia actinomyces*
- Treponema pallidum*
- Salmonella typhi*
- All causes of pyogenic meningitis
- Rickettsial
- Rickettsia rickettsia* (Rocky Mountain spotted fever)
- Rickettsia typhi* (endemic typhus)
- Rickettsia prowazekii* (epidemic typhus)
- Coxiella burnetii* (Q fever)
- Ehrlichiosis (*Ehrlichia chaffeensis*—human monocytic ehrlichiosis)
- Fungal
- Cryptococcus
- Aspergillosis
- Candidiasis
- Coccidiomycosis
- Histoplasmosis
- North American blastomycosis
- Parasitic
- Human African trypanosomiasis (sleeping sickness)
- Cerebral malaria
- Toxoplasma gondii*
- Echinococcus granulosus*
- Schistosomiasis

Kennedy J *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75 (Suppl 1).

## Nejčastěji detekovatelné patogeny podle rizikových faktorů

| Risk factor                      | Possible aetiological agent  |
|----------------------------------|--|
| Unvaccinated status              | Polio, measles, mumps, rubella viruses   |
| Animal contact                   | Rabies virus, cat scratch disease, Hendra virus, Q fever                           |
| Bird contact                     | WNV, Japanese encephalitis, <i>Cryptococcus neoformans</i>                         |
| Insect contact                   | Malaria, WNV, tick-borne encephalitis virus, typhus, Lyme disease, trypanosomiasis |
| Ingested meat/unpasteurised milk | Toxoplasmosis, listeria, Q fever   |
| Sexual contact                   | HIV, syphilis  |
| Swimming                         | Enteroviruses, <i>Naegleria fowleri</i>  |
| Camping/hunting                  | Malaria, tick-borne encephalitis virus, typhus                                     |



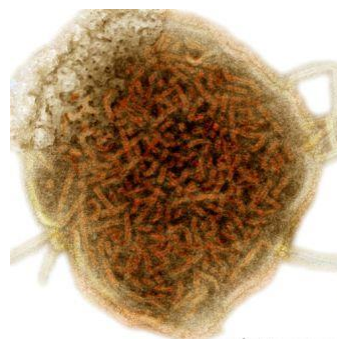
**Virus vztekliny**

<http://www.stanford.edu/group/ncmi/macos/2008/bschiffhang/rabies.gif>

Thompson et al. *Arch Dis Child* 2012;97:150-161.

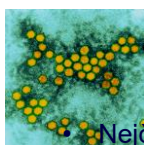
## Nejčastěji detekovatelné viry podle klinických příznaků

| Clinical presentation                | Possible aetiological agent   |
|--------------------------------------|---|
| Cranial nerve abnormalities          | HSV, EBV, listeria, tuberculous meningitis, syphilis, Lyme disease, <i>Cryptococcus neoformans</i>                                      |
| Cerebellar ataxia                    | VZV, EBV, mumps virus, trypanosomiasis  |
| Dementia                             | HIV, measles virus, syphilis, human transmissible spongiform encephalopathies   |
| Poliomyelitis-like flaccid paralysis | JEV, poliovirus, enteroviruses, WNV, tick-borne encephalitis virus  |
| Parkinsonism                         | JEV, WNV, Nipah virus   |
| Retinitis                            | CMV, WNV, cat scratch disease, syphilis   |
| Rash                                 | VZV, HHV-6, rubella virus, typhus, syphilis, Lyme disease, WNV, HIV, enteroviruses, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>                        |
| Respiratory tract findings           | Flu virus, adenovirus, <i>M pneumoniae</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , Q fever  |
| Parotitis                            | Mumps virus   |
| Lymphadenopathy                      | HIV, EBV, CMV, measles virus, rubella virus, WNV, syphilis, cat scratch disease, tuberculous meningitis, toxoplasmosis, trypanosomiasis |
| Hepatitis                            | Q fever   |



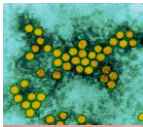
**Virus příušnic**  
[http://www.scribd.com/doc/100000000/Mumps-virus\\_TEM-SPR.jpg](http://www.scribd.com/doc/100000000/Mumps-virus_TEM-SPR.jpg)

Thompson et al. Arch Dis Child 2012;97:150-161.



## Picornaviridae - Enteroviry

- Nejčastější příčina encefalitid/meningoencefalitid (90%)
- ss (+)RNA virus, délka genomu 7,2-8,5 kb
- Různé sérotypy (dělí se na) – Polioviruses
  - Coxsackieviruses (např. Myocarditis, Hand Foot Mouth disease...)
  - Echoviruses
  - další... (např. Enterovirus 71, lidské rhinoviry, HAV)
- Symptomy – velmi rozdílné – konjunktivitida, hepangina, počátek T1DM, exantém, neonatální sepsis, pleurodynie...
- Encefalitida/myeloencefalitida
  - Prodromální symptomy – horečka, zimnice, bolesti hlavy, fotofobie a nuchální ztuhlost; vyrážka a infekce HDC
  - Horečka a meningeální znamení se vyvinou v průběhu 2-7 dní
  - Nejčastější - Coxsackievirus B, echoviruses
    - EV-71 zvláště agresivní infekce CNS



## Hand Food & Mouth Disease

Hand, foot, and mouth disease, or HFMD, is a contagious illness that is caused by different viruses. Infants and children younger than 5 years old are more likely to get this disease. However, older children and adults can also get it. In the United States it is more common for people to get HFMD from spring to fall.

### Symptoms

By Mayo Clinic Staff

Hand-foot-and-mouth disease may cause all of the following signs and symptoms or just some of them. They include:

- Fever
- Sore throat
- Feeling of being unwell (malaise)
- Painful, red, blister-like lesions on the tongue, gums and inside of the cheeks
- A red rash, without itching but sometimes with blistering, on the palms, soles and sometimes the buttocks
- Irritability in infants and toddlers.
- Loss of appetite



[http://www.nhs.uk/tools/documents/visual\\_guides/v2/data/baby\\_rashes/images/slideshow\\_6.jpg](http://www.nhs.uk/tools/documents/visual_guides/v2/data/baby_rashes/images/slideshow_6.jpg)

[http://images.slideplayer.com/19/5871386/slides/slide\\_27.jpg](http://images.slideplayer.com/19/5871386/slides/slide_27.jpg)



<http://healthosphere.com/wp-content/uploads/2012/02/Hand-Foot-and-Mouth-Disease-1.jpg>



<http://www.blogcd.com/www.parents.com/uk/media/2012/12/hand-foot-and-mouth.jpg>

## Hand Food & Mouth Disease



<http://healthosphere.com/wp-content/uploads/2012/02/Hand-Foot-and-Mouth-Disease1.jpg>

## Picornaviridae – Enteroviry - Polio

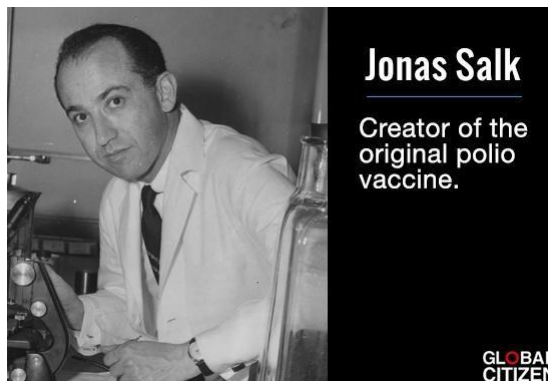
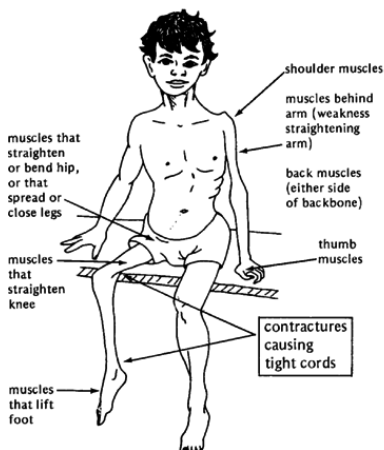


Through early morning fog I see, visions of the things to be,  
the pains that are withheld for me, I realize and I can see...

## Picornaviridae - Enteroviruy

- Salkova vakcína - prvně testována v 1952 – injekční inaktivovaný („mrtvý“) poliovirus
- Sabinova vakcína - per orální atenuovaný poliovirus – studie začali v roce 1957, licence v 1962

MUSCLES COMMONLY WEAKENED BY POLIO





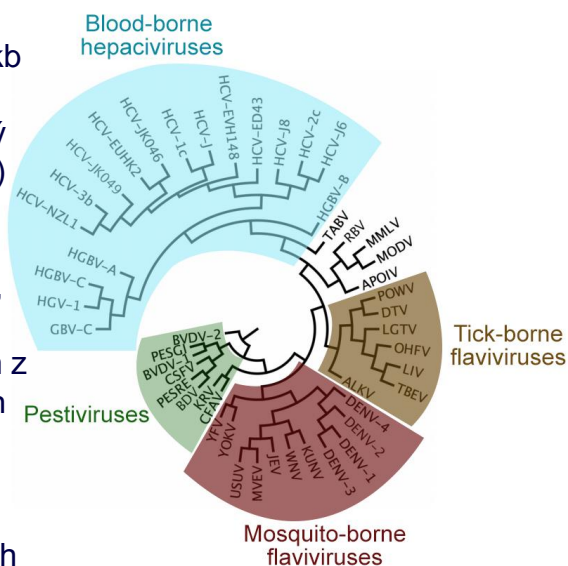
# Picornaviridae - Enteroviry

- Vakcíny eradikovaly polio z většiny zemí světa a zredukovaly světový výskyt z předpokládaných 350 000 případů v roce 1988 na 223 případů v roce 2012.
- V listopadu 2013, ohlásila WHO epidemii polio v Syrii.



# Flaviviridae

- průměrně 40-60 nm
- ss(+)RNA přibližně 11 kb
- viriony 3 strukturální proteiny – obalový gp, dřevový (core) a membránový protein
- replikace v cytoplasmě, lipidový obal získávají pučením z cytoplasmatických vezikulů
- onemocnění často dvoufázový průběh



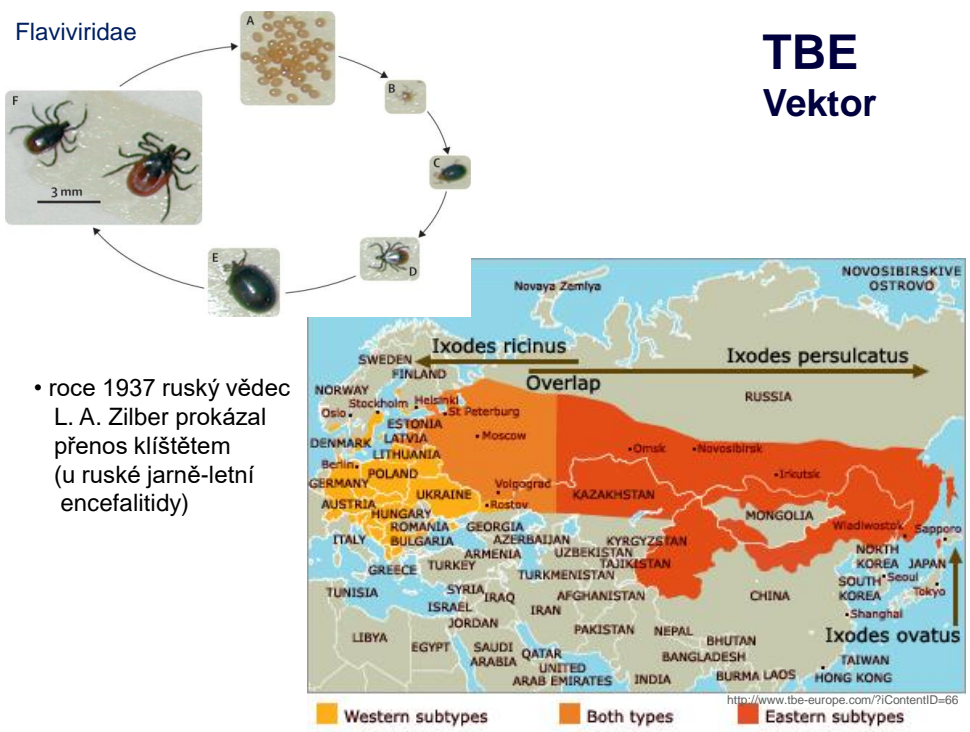
[https://www.utmb.edu/discoveringdenguedrugs-together/images/Flaviviridae\\_adj\\_LG.jpg](https://www.utmb.edu/discoveringdenguedrugs-together/images/Flaviviridae_adj_LG.jpg)

# Virus klíšťové encefalitidy

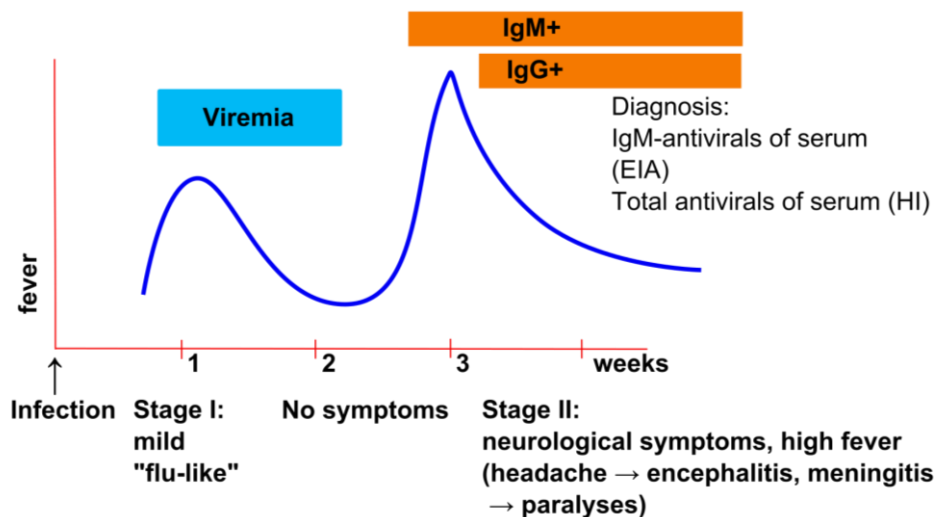
Tick borne encephalitis – TBE

Geografické distribuce

- „není“ západně od Rakouska
- objevena v Rakousku 1931
- v ČR České republice TBE poprvé izolovali nezávisle na dvou místech (Berounsko a Vyškovsko) F. Gallia, J. Rampas a J. Krejčí v roce 1949. Jednalo se o také o první izolaci viru TBE v Evropě; nakažený s příznaky tvrdil, že „Ježíš byl první socialista“.



## Klíšťová encefalitida – TBE symptomy a diagnóza



- Vakcinace - inaktivným virem

## Klíšťová encefalitida – TBE symptomy

- 2/3 infekcí jsou asymptomatické
- Inkubační doba - 8 dní (4–28 dní)
- I: nespecifické horečnaté onemocnění, bolesti hlavy, myalgie a únava.  
Až 2/3 pacientů se zotaví bez dalších problémů.
- II: CNS - aseptická meningitida, encephalitis, nebo myelitida.  
Závažnost onemocnění stoupá s věkem.
- **Evropský subtyp** – mírné onemocnění, case-fatality ratio <2%,  
neurologické následky do 30% pacientů.
- **Dálně-východní subtyp** – často závažnější onemocnění case-fatality  
ratio 20%–40% a vyšší poměr závažnějších neurologických následků.
- **Sibiřský subtyp** – častější přechod do chronického, či progresivního  
onemocnění s case-fatality ratio 2%–3%.



<http://www.tickalert.org/img/tickTypes.jpg>



**Vaccination -  
inactivated virus**

[http://www.ha.az/enik/English/Nursing/Web-tours-05\\_files/image007.gif](http://www.ha.az/enik/English/Nursing/Web-tours-05_files/image007.gif)

# Zika virus

- Popsaný 1947 u opic (Makak rhesus) v Ugandě při monitorovacích pracech u viru Žluté zimnice.
- U lidí popsán v roce 1952 v Ugandě, a Tanzánii. Následně zaznamenán v Africe, Asii, v oblasti Amerického kontinentu (2015 – Brazílie a Kolumbie) a Pacifiku (2007-2013).

## How Zika virus spread from Africa



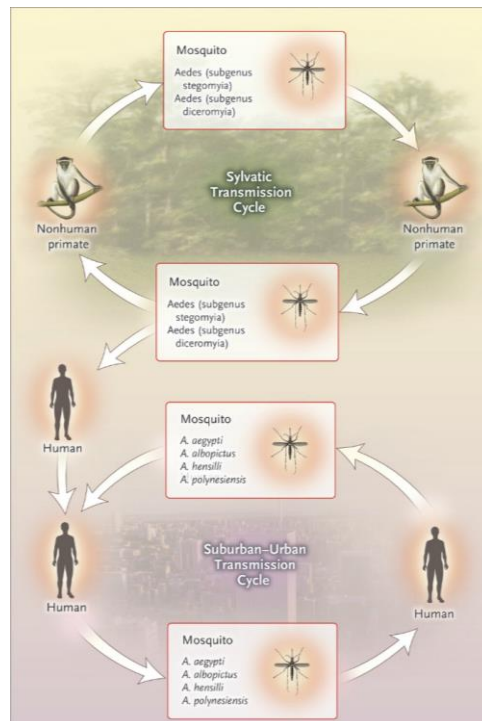
Source: Lancaster University

BBC

# Zika virus



- Virus přenáší komáři rodu *Aedes* (zejména *A. aegypti*) infikovanou krví. Popsaná je také možnost přenosu krví přímo, perinatálně, případně plodovou vodou, likvorem, případně spermatem. (nicméně vedou se dohady, není-li i tento přenos díky příměsí krve ve spermatu).

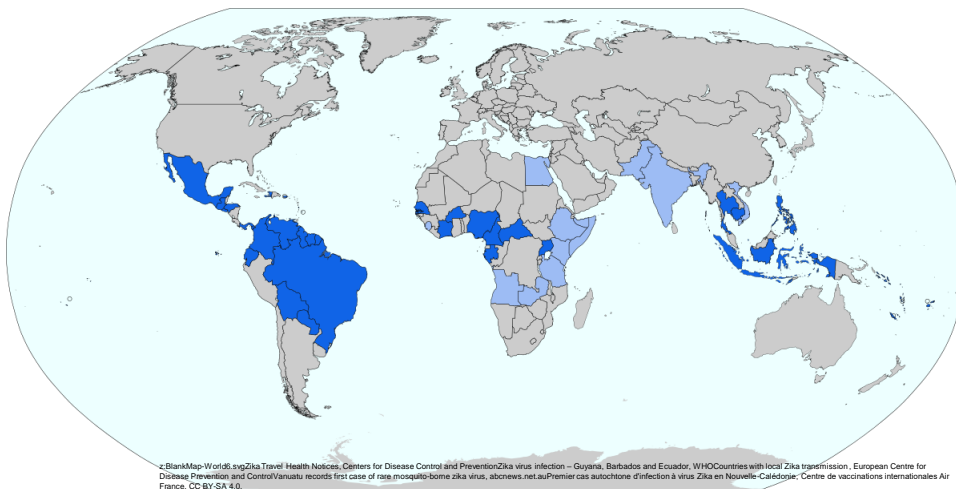




Flaviviridae

## Zika virus

- Inkubační doba je 3-12 dní
- Horečka Zika je onemocnění s horečkou, konjunktivitidou, rashem, bolestmi svalů, kloubů a hlavy a nechutenstvím trvající zpravidla 2-7 dní.



Flaviviridae

## Zika virus

Při infekci v těhotenství je popsán kauzální vliv na vznik mikrocephalie - včetně těžké.  
Popsáno při epidemii v Brazílii v roce 2015.

Riziko microcefalie v retrospektivní studii z Franc. polynésie  
95 (34–191)/ 10 000 women +/- 0,95%  
V Brazílii 29%.  
(NEJM, Lancet 2016)

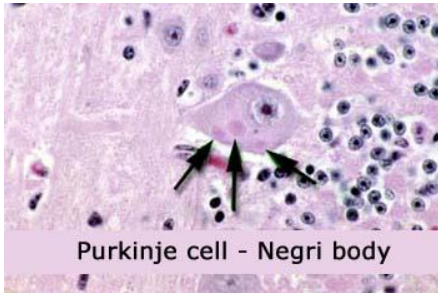
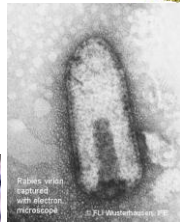
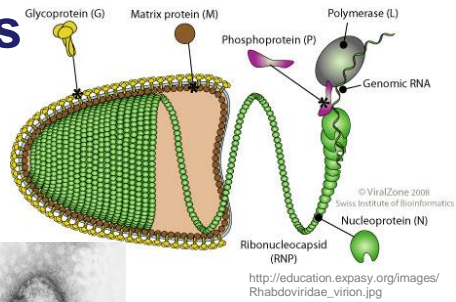
Popsána jako kauzální příčina myelitidy a Guillain–Barré syndromu.  
(NEJM 2016)



Rhabdoviridae

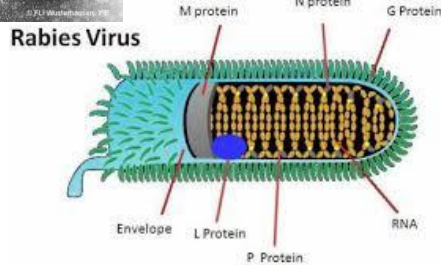
# Lyssavirus

- ss (-) RNA; genom 11 kb
- obalený
- 75 nm široký a 180 nm dlouhý
- Buněčný receptor: acetylcholinový receptor
- Přenos: hlavně slinami infikovaných zvířat
- Clathrinem mediovaná endocytóza
- Proliferace v cytoplasmě – **Negri tělíska**



Purkinje cell - Negri body

[http://vet.uga.edu/ivcm/courses/VPAT5316/02\\_neuropath/09\\_viral/images/f21491.jpg](http://vet.uga.edu/ivcm/courses/VPAT5316/02_neuropath/09_viral/images/f21491.jpg)



Rhabdoviridae

# Lyssavirus - Rabies

- Inkubace: průměrně 3-12 týdnů (1 týden až 15 měsíců)
- Retrogradní transport od periferie do CNS
- Prodromální fáze (1-2 dny), symptomy (3-4 dny) po 5 dnech encefalitida a paralysis
- Encefalitis a/nebo myelitida (u plně rovinuté 100% mortalita)
- Prevence – vakcinace zvířat
- **Post-expoziční vakcinace**

### How it spreads

**ANIMAL BITE:** The farther away from brain, the longer virus takes to spread

**VIRUS:** Spreads through central nervous system

### Common carriers of rabies

Infected animals: Show no fear for humans; act very agitated

**Bat**

**Fox**

**Cat**

**Skunk**

**Dog:** Another common rabies source

### Symptoms in humans

- Fever, depression
- Agitation
- Painful spasms followed by excessive saliva
- Death within a week without vaccine

**Treatment:** Hospitalization, immune globulin injections, anti-rabies vaccine

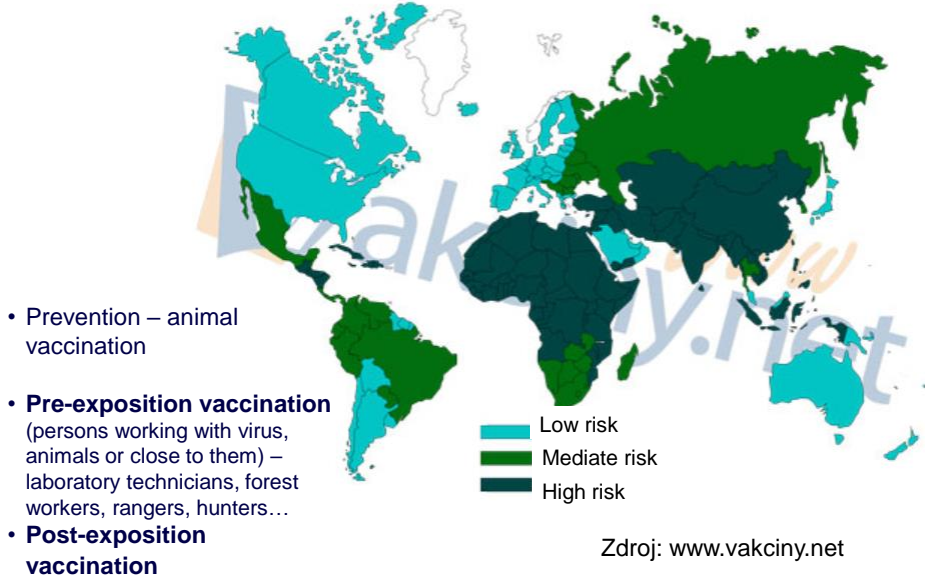
**Foaming at mouth after drinking:** Produced by spasms in throat

<http://peterandmorrisonrabies.weebly.com/uploads/5/3/5/7/53574157/807037792.png>

Rhabdoviridae

## Lyssavirus - Rabies

Risk of the lyssavirus exposition in the world (WHO 2013)



## Vzorky stolice



# Nejčastější virové patogeny

- Astroviry
- Noroviry
- Rotaviry
- Adenoviry
- A další viry
  - Enteroviry
  - Influenza...
- „Všechny“ způsobují vodnatý průjem, často se zvracením
- Inkubační doba 1-4 (9) dní
- Trvá 2-8 dní
- Vysoce infekční (noroviry např. 1-10 virových partikulí)

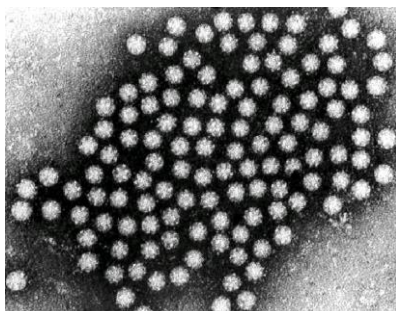
## Astrovirus VA1/HMO-C: An Increasingly Recognized Neurotropic Pathogen in Immunocompromised Patients

MAJOR ARTICLE

Julianne R. Brown,<sup>1,2</sup> Sofia Morfopoulou,<sup>3</sup> Jonathan Hubb,<sup>4</sup> Warren A. Emmett,<sup>3</sup> Winnie Ip,<sup>5</sup> Divya Shah,<sup>2</sup> Tony Brooks,<sup>6</sup> Simon M. L. Paine,<sup>7,9</sup> Glenn Anderson,<sup>7</sup> Alex Virasami,<sup>2</sup> C. Y. William Tong,<sup>4</sup> Duncan A. Clark,<sup>4</sup> Vincent Plagnol,<sup>3</sup> Thomas S. Jacques,<sup>7,9</sup> Waseem Qasim,<sup>5</sup> Mike Hubank,<sup>6</sup> and Judith Breuer<sup>1,8</sup>

<sup>1</sup>Virology Department, Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust, <sup>2</sup>NiHR Biomedical Research Centre, Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust and University College London, <sup>3</sup>UCL Genetics Institute, University College London, <sup>4</sup>Virology Department, Barts Health NHS Trust, <sup>5</sup>Molecular and Cellular Immunology, <sup>6</sup>Molecular Haematology and Cancer Biology Unit, Institute of Child Health, University College London, <sup>7</sup>Department of Histopathology, Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust, <sup>8</sup>Department of Infection and Immunity, and <sup>9</sup>Birth Defects Research Centre, Institute of Child Health, University College London, United Kingdom

Neurotropic Pathogen HAstV VA1/HMO-C • CID 2015:60 (15 March) • 881



<http://www.oxfordjournals.org/doi/full/10.1093/cid/cir001>

## **Exantémové patogeny - byly uvedeny na přednášce**

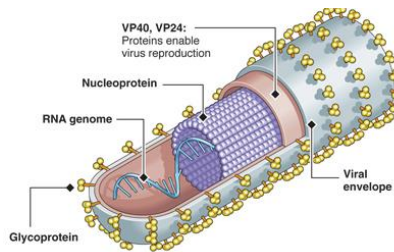
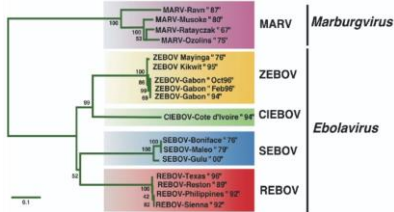


BioSafety Level 4

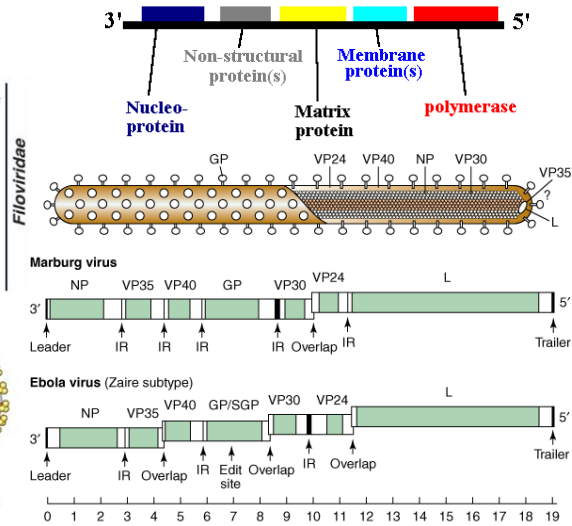
# Filoviridae



- ss (-) RNA
- Helikální nukleoprotein 13-20 nm široký
- Ebolavirus a Marburg virus
- vysoce infekční 1-10 virionů
- **Vysoká mortalita**



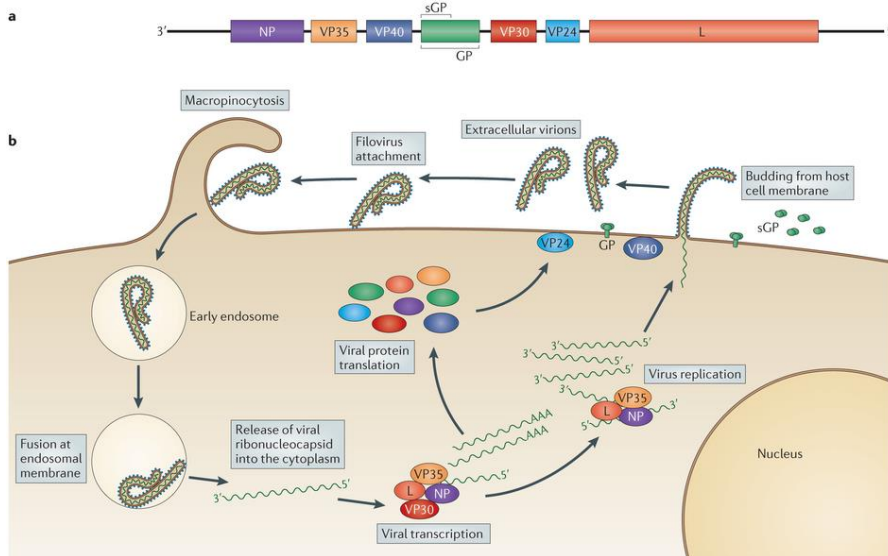
Mononegavirales: gene order



Source: Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA, Meltzer TA, Janetz M, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology, 25th Edition: <http://www.accessmedicine.com>  
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

BioSafety Level 4

# Filoviridae



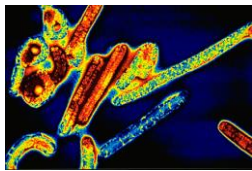
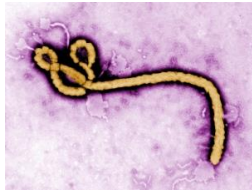
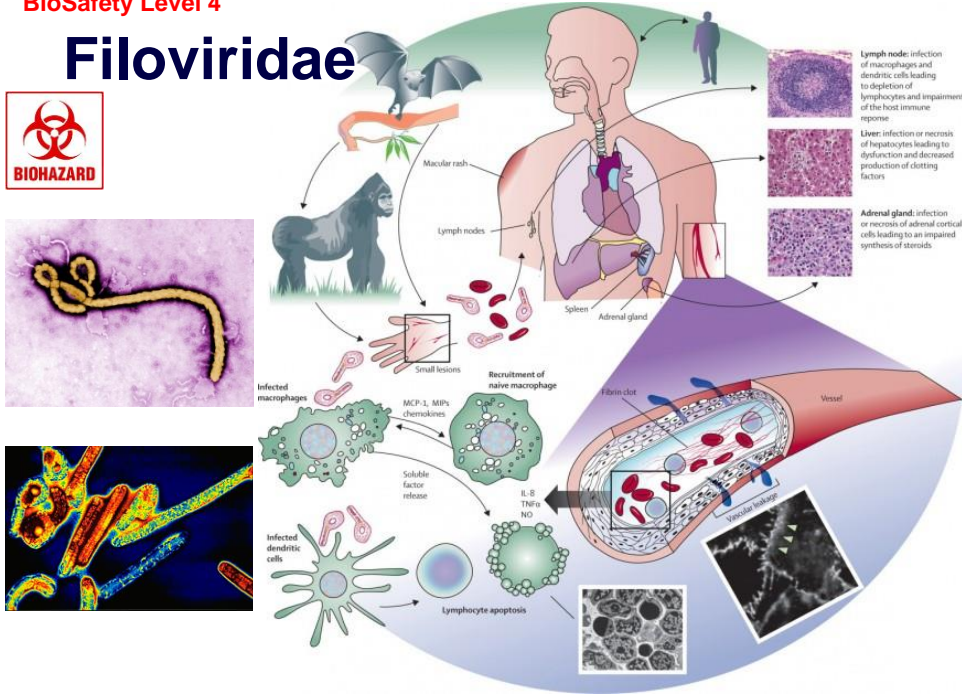
Nature Reviews | Microbiology

<http://www.nature.com/nrmicro/journal/v13/n11/images/nrmicro3524-f1.jpg>



BioSafety Level 4

# Filoviridae



**Lymph node:** infection of macrophages and dendritic cells leading to depletion of lymphocytes and impairment of the host immune response

**Liver:** infection or necrosis of hepatocytes leading to dysfunction and decreased production of clotting factors

**Adrenal gland:** infection or necrosis of adrenal cortical cells leading to an impaired synthesis of steroids

BioSafety Level 4

# Filoviridae



## Ebola virus disease

Mortality 25-90%

Ebola, which first appeared in outbreaks in Sudan and DR Congo in 1976, is a severe and often fatal disease with no known specific treatment or vaccine. It has since killed more than 1,500 people in parts of Africa.

### SOURCE

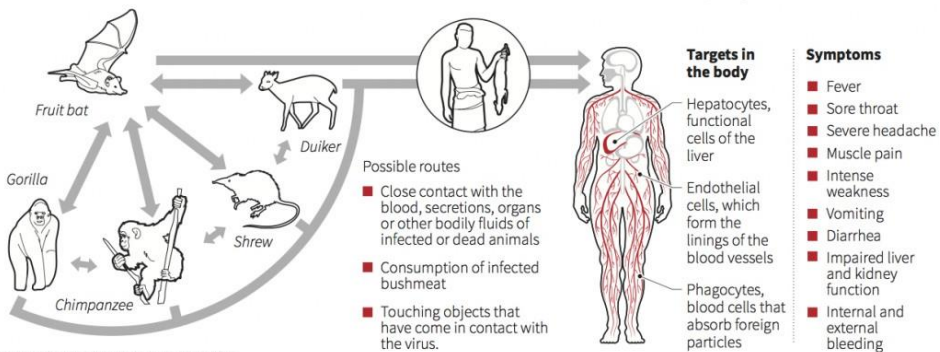
In Africa, particular species of fruit bats are considered possible natural hosts for Ebola virus.

### TRANSMISSION

Infected bats are thought to transmit the disease to humans, or indirectly through other animals which are hunted for their meat.

### DAMAGE

Incubation period is from two to 21 days. Death from the disease is often caused by multiple organ failure and tissue death.



Note: List of animals is not exhaustive.

Sources: Centers for Disease Control and Prevention; World Health Organisation

G.Cabrera, 28/03/2014

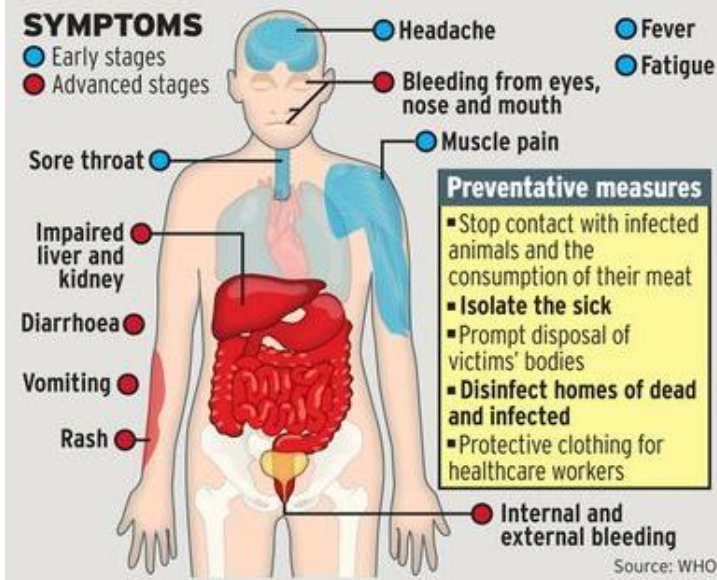
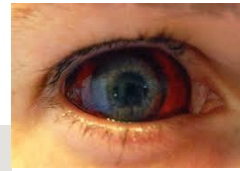
<http://blog.thomsonreuters.com/index.php/ebola-virus-disease-graphic-of-the-day/> REUTERS



BioSafety Level 4



# Filoviridae



Léčba pouze v rámci studie:

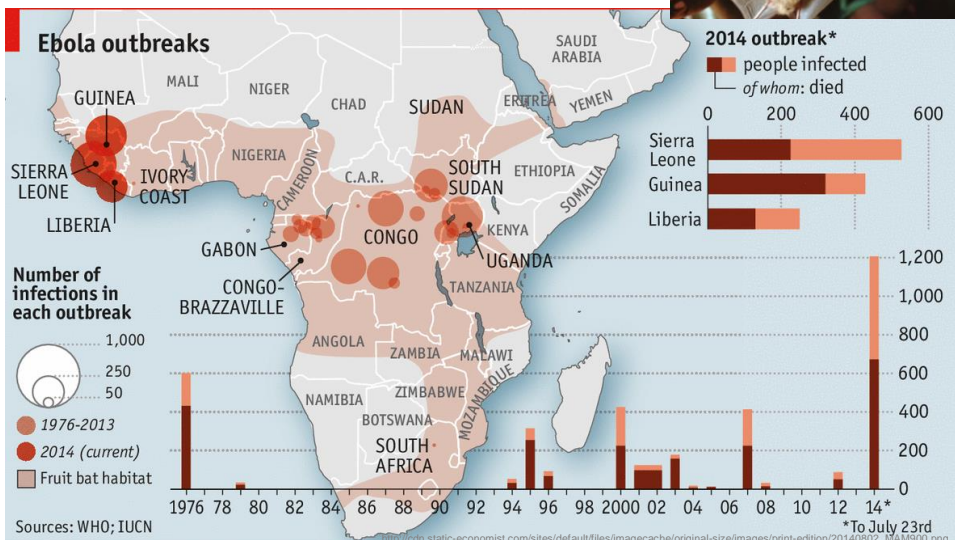
ZMapp – 3 Ab

v současnosti není dostupná!!!

BioSafety Level 4



# Filoviridae



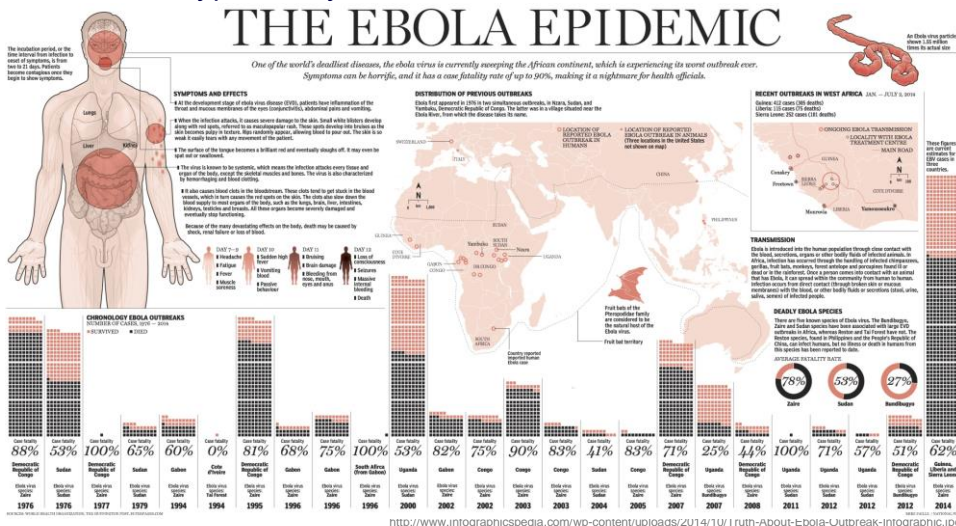
# BioSafety Level 4 Filoviridae

2014 EBoV v západní Africe (13. dubna 2016)

-Epidemie Eboly: Celkový počet případů 28652

Laboratorně potvrzené případy: 15261

Celkový počet zemřelých 11235



# BioSafety Level 4

# Filoviridae

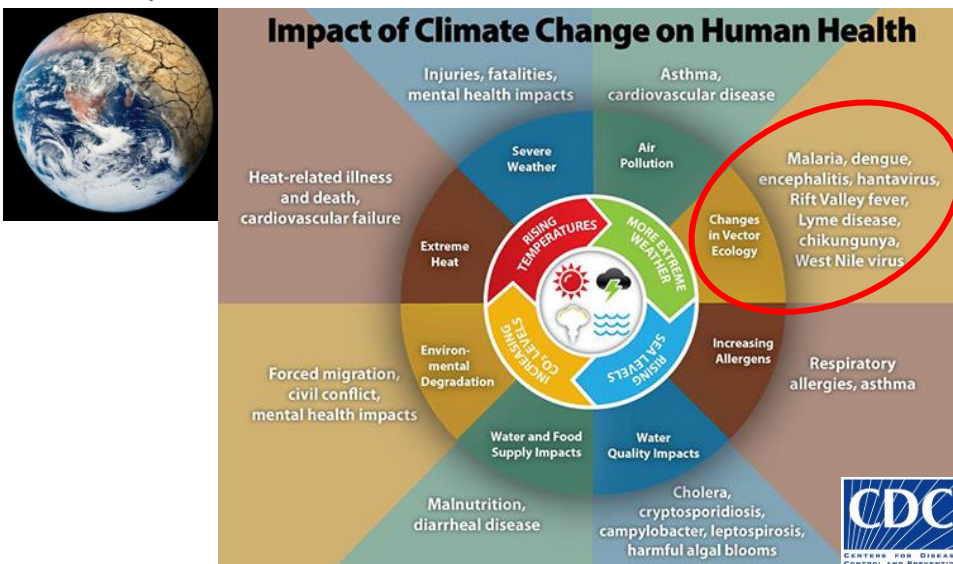


- Dvojité rukavice
- Vodotěsné návleky na boty jdoucí nejméně do půli lýtek
- Použití ochranného obleku jdoucí od lýtek, případně celotělový ochranný oblek bez integrované čapky.
- Respirátory, obsahující buď N95 respirátor nebo elektrický respirátor (powered air purifying respirator - PAPR)
- Celoobličejový štít na jedno použití
- Chirurgické „čapky“ pro krytí hlavy a krku
- Materiál by měl být voděodolný přinejmenším do poloviny lýtek pokud nemocní zvrací nebo mají průjem



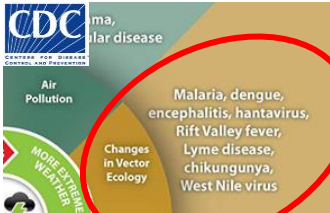
# Proč se objevují „nové/staronové“ viry?

## 1. Změny klimatu



# Proč se objevují „nové/staronové“ viry?

## 1. Změny klimatu



Avance progresivo del dengue en América Latina



Evolución histórica de la situación del dengue y la fiebre hemorrágica del dengue /1980 - 2008

Fuente: Organización Panamericana de la Salud

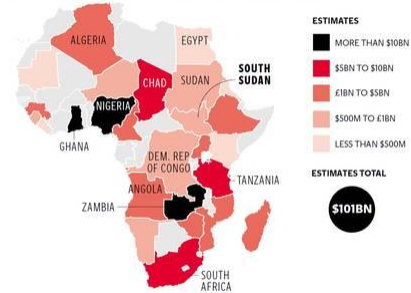
|   |
|---|
| Barmah Forest virus, BFV                                |
| Eastern equine encephalitis virus, EEEV                 |
| Middelburg virus, MIDV                                  |
| Ndumu virus, NDUV                                       |
| Bebaru virus, BEBV <sup>3</sup>                         |
| Chikungunya virus, CHIKV <sup>2</sup>                   |
| Mayaro virus (-Una virus), MAYV-UNAV <sup>3</sup>       |
| O'nyong'nyong virus, ONNV <sup>2</sup>                  |
| Ross River Virus, RRV <sup>3</sup>                      |
| Semliki forest virus, SFV <sup>3</sup>                  |
| Venezuelan Equine Encephalitis virus, VEEV <sup>4</sup> |
| Cabassou virus, CABV <sup>4</sup>                       |
| Everglades virus, EVEV <sup>4</sup>                     |
| Mosso das Pedras virus, MDPV <sup>4</sup>               |
| Mucambo virus, MUCV <sup>4</sup>                        |
| Rio Negro virus (RNV) <sup>4</sup>                      |
| Western Equine Encephalitis Virus, WEEV <sup>5</sup>    |
| Aura Virus, AURAV <sup>5</sup>                          |
| Sindbis Virus, SINV <sup>5</sup>                        |
| Babanki Virus, SINV-B <sup>5</sup>                      |
| Kyzylgach virus, SINV-K <sup>5</sup>                    |
| Ockelbo Virus, SINV-O <sup>5</sup>                      |
| Whataroa virus, WHAV <sup>5</sup>                       |
| Highlands J virus, HJV <sup>5</sup>                     |
| Buggy Creek Virus, BCV <sup>5</sup>                     |
| Fort Morgan Virus, FMV <sup>5</sup>                     |
| Tonate virus, TONV                                      |

# Proč se objevují „nové/staronové“ viry?

## 2. Změny v chování lidí a cestování

- Například expanze Čínské lidové republiky s aktivitami v Africe
- Letový čas  
Amsterdam – Sydney nejkratší 27 hodin a 20 minut – tedy < než 2 dny...
- ....

CHINESE INVESTMENT IN AFRICA SINCE 2010



SOURCE: CHINA BUSINESS REVIEW





# Proč se objevují „nové/staronové“ viry?

## 2. Změny v chování lidí a cestování

### Uprchlíká krize

- epidemická onemocnění
- absence či nedokonalé očkování

### Polio outbreak in the Middle East - update

Ongoing transmission in the Syrian Arab Republic with international spread

As of 20 March 2014, in the Syrian Arab Republic a total of 37 WPV1 cases have been reported: 25 cases by the Syrian Arab Republic Ministry of Health, and 12 cases from contested areas (Aleppo, Edleb and Deir Al Zour) not yet reflected in official figures. The most recent case had onset of paralysis on 17 December 2013, from Edleb.

---

Circulating vaccine-derived poliovirus – Lao People's Democratic Republic (20.1.2014)

Circulating vaccine-derived poliovirus – Myanmar (21.12.2013)

Circulating vaccine-derived poliovirus – Lao People's Democratic Republic (15.12.2013, 26.11.2014; 12.10.2015)

Circulating vaccine-derived poliovirus – Ukraine (1.9.2015)

Poliovirus in Madagascar (24.7.2015)

Poliovirus in South Sudan and Madagascar (14.11.2014)

Poliovirus in Cameroon – update (8.9.2014)

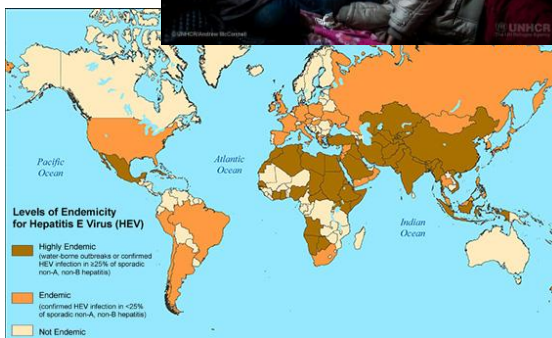
Update on polio in Equatorial Guinea (17.7.2014)

Update on polio in central Africa (25.7.2014)

Detection of poliovirus in sewage, Brazil (23.6.2014)

Update on polio in central Africa - polio confirmed in Equatorial Guinea, linked to outbreak in Cameroon (17.4.2014)

---



# Proč se objevují „nové/staronové“ viry?

## 3. Více imunosuprese

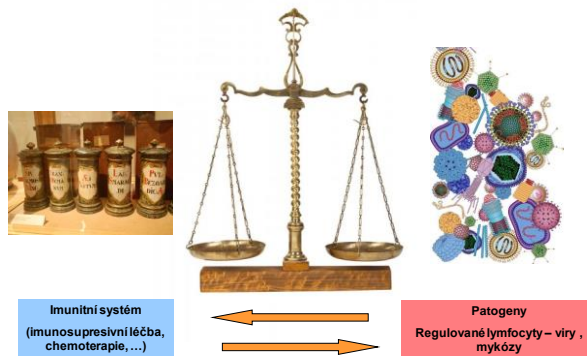
- od 2008 zaznamenalo WHO ve 104 zemích (přibližně 90% světové populace) zaznamenalo 100 800 solidních orgánových transplantací každý rok.

- 69 400 ledviny (46% od živých dárců)
- 20 200 jater (14.6% od živých dárců)
- 5 400 srdce
- 3 400 plic
- 2400 slinivky

Přibližně 110 000 HSCT ročně.

- Více monoklonálních protilátek (anti-CD20, CD52, TNF- $\alpha$ ...)

### Rovnováha u imunosuprimovaného pacienta



Kortikoidy v dávce > 2 mg/kg – silně lymfotoxické (využívá se např. u NHL, ALL...)

# Proč se objevují „nové/staronové“ viry?

## 4. Lepší detekce (i nové) – léčba – rezistence

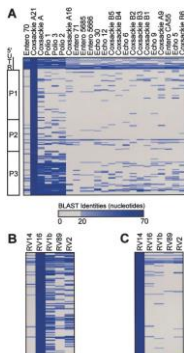


Molekulárně biologické techniky

Přímá a relativně levná detekce na základě NK

Rozumná doba k detekci agens

Relativně snadná detekce a objevení nových virových agens



Tento přístup byl také použit při objevení dvou nových polyomavirů WU a KI v roce 2007, které byly izolovány z dýchacího traktu.

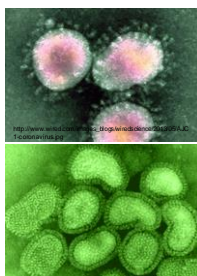
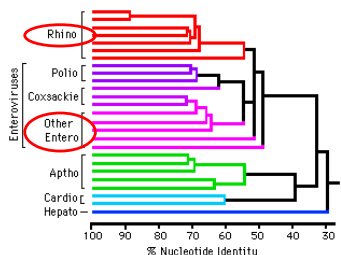
# Proč se objevují „nové/staronové“ viry?

## 4. Lepší detekce – léčba – rezistence



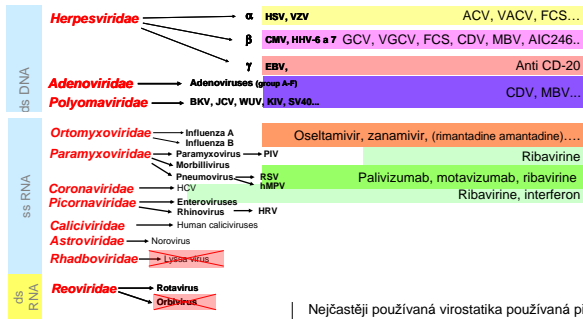
Influenza virus 1933  
 Coxsackievirus 1948  
 Echovirus 1951  
**Adenovirus 1953**  
**HRV 1953**  
 HRSV 1956  
 HPIV 1956  
 HCoV-229E 1966  
 HCoV-OC43 1967

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

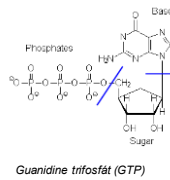


# Proč to „řešit“?

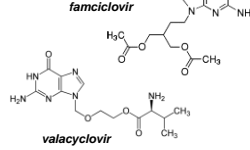
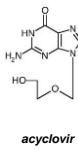
## 4. Lepší detekce – léčba – rezistence Virostatická terapie



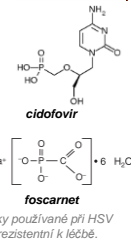
- brincidofvir (CMX001)
- famciclovir
- penciclovir
- boceprevir
- telaprevir
- sofosbuvir
- simeprevir
- ledipasvir
- .....
- a další



Nejčastěji používaná virostatika používaná při léčbě α-herpesvirových infekcí (podle ECIL3).



Léky první volby.



Léky používané při HSV rezistentní k léčbě.

