
Třetí evropská konference o chřipce

Third European Influenza Conference

Jan Kynčl, Helena Jiřincová

Třetí evropské konference o chřipce se konala 13.–18. 9. 2008 v portugalském městě Vilamoura. Zúčastnilo se jí asi 1300 účastníků. Ze SZÚ se účastnili MUDr. Jan Kynčl, Ph.D. a MUDr. Helena Jiřincová. Konference byla částečně plenární a částečně probíhala v několika paralelních sekcích. V ranních a večerních hodinách se ještě uskutečnila řada satelitních symposií. Vedle programu pro odborníky byl paralelně ještě program pro politickou reprezentaci a úředníky. Odborný program obsahoval prakticky všechna důležitá „chřipková“ témata (patogeneze, replikace, virová struktura, diagnostické možnosti, zvířecí ekologie, závažnost onemocnění, klinická diagnostika, vakcíny a hodnocení jejich účinnosti, antivirotika a rezistenci, matematické modelování, pandemická připravenost).

Mezi významná sdělení, která byla prezentována, lze zařadit zejména následující:

- závažnost chřipky u dětí a vhodnost očkování dětí proti chřipce: byl konstatován několikanásobně vyšší výskyt komplikací chřipky u předškolních dětí, zejm. jde o otitidy (až u 40 % dětí do 3 let věku). V Eur J Pediatr bylo v roce 2006 publikováno doporučení evropských expertů, že děti ve věku 6 měsíců – 3 roky by měly být očkovány proti chřipce, neboť jsou právě vzhledem k vysokému výskytu komplikací řazeny do rizikových skupin. V současnosti se této záležitosti nejvíce věnuje Finsko, přičemž T. Heikkinen prezentoval, že až 40 % dětí je očkováno proti chřipce.
- Již v roce 2005 odhadovala FAO ekonomické ztráty v souvislosti s výskytem viru H5N1 na 10 miliard USD. V současnosti se tato částka přibližně zdvojnásobila. V této souvislosti se uplatňuje celá řada pracovních skupin zaměřených na matematické modelování (významnou skupinu představuje např. Imperial College London). Cílem jejich snažení je predikce šíření pandemie a ovlivnění pandemické vlny použitím antivirotik a vakcín. U antivirotik i vakcín existuje mnoho různých přístupů použití, takže modely jsou velmi složité. I když o realitě skutečné pandemie a správnosti modelů je možné úspěšně spekulovat, představují modely alespoň něco hmatatelného a je podle nich možné plánovat.
- Opakovaně zaznělo, že samotná léčba pandemické chřipky antivirotiky vede k malému poklesu nemocnosti, pro větší úspěch je nutná kombinace s vakcínou a nefarmakologickými opatřeními. Pro pandemickou připravenost je důležitou informací, že v průběhu pandemie se s velkou pravděpodobností bude odlišovat postižení jednotlivých regionů. Lokální epidemie mohou být podstatně závažnější než celková situace a v rámci připravenosti je žádoucí kalkulovat s horší variantou průběhu.
- ze sekce věnované pandemické a pre-pandemické vakcinaci může být užitečná informace, že zdravotníci tvoří více než 50 % objemu kritické infrastruktury (identifikované v pandemickém plánu), což je důležité pro správnou alokaci vakcín.
- řadě států se daří zvyšovat proočkovanosť zdravotníků proti chřipce. Mnohá sdělení se kriticky vyjadřovala k nízké účinnosti sezónní chřipkové vakcíny. Zaznělo, že současná produkční kapacita výrobců je přibližně 400 milionů dávek chřipkové vakcíny za rok. V souvislosti s „pandemií“ a s ní souvisejícími enormními investicemi do nových provozů se tato kapacita během několika let zvýší na dvojnásobek.
- v rámci sekce zabývající se genetickými znaky podmiňujícími patogenitu, přenos na člověka, rezistenci vůči antivirotické léčbě, regulaci buněčného cyklu zazněla sdělení o významu recentně objeveného lokusu PB1-F2 na patogenizi, významný podíl NS1 na regulaci virové replikace a dysregulaci imunitní odpovědi hostitele, vlastnosti HA ovlivňující nejen hostitelské spektrum, ale rovněž tkáňově specifickou vazbu a současně kompenzující případné fitness negativní mutace v genu pro neuraminidázu.

Jedna z nejzajímavějších přednášek se zabývala léčbou závažných projevů onemocnění prostřednictvím ovlivnění sympatického nervového systému a následnému zlepšení symptomů způsobených cytokinovou disbalancí.

- Ke genům nejvíce ovlivňujícím virulenci patří PB1, HA, NA, NS

- Především lokus PB1-F2 přispívá k dysregulaci cytokinové odpovědi, a tedy k větší závažnosti klinických projevů. Mutace na pozici N66S významně přispívá ke zvýšené apoptóze napadených buněk. Tato jediná záměna aminokyseliny byla nalezena u viru H1N1, který byl příčinou pandemie v roce 1918 a rovněž byla zjištěna u izolátu z roku 1997, kdy došlo k prvnímu přímému přenosu viru H5N1 na člověka (H5N1 HK/97).

- Studium interakce PB1-F2 (zodpovědný za apoptózu) s buněčnými regulačními proteiny. Reverzní genetikou kmen, který nenesl tento lokus, vykazoval stejnou virulenci, ale mnohem nižší permisivitu pro sekundární bakteriální infekci, při experimentech na myších. U divokého kmene nesoucího PB1-F2 byla pozorována zvýšená buněčná odpověď – s významným podílem neutrofilů, monocytů a T buněk. Tedy PB1-F2 vede ke zvýšené buněčné, zánětlivé cytokinové odpovědi a tím k závažnějším patologickým pulmonálním projevům. Plicní tkáň je tedy v důsledku zánětu mnohem citlivější a přístupnější pro sekundární bakteriální infekci

- NS1 (IFN antagonist, vazba na ds-RNA) protein se váže na některé oblasti buněčného jádra. Bylo zjištěno, že především oblast BNS1 44-56 je zodpovědná za vazbu na jaderné receptory, oblast α NS1 47-54 se váže na importin α , tedy protein umožňující přestup z cytoplazmy do jádra (α NS1 jádro, BNS1 jádro/cytoplazma). Mutace v oblasti BNS1 44-56 vede ke snížení replikace, tedy tato oblast hraje roli v regulaci virového cyklu, nicméně ne pouze sama o sobě. V jádře je protein NS1 kolokalizován s enzymy (TAP/NF1), které se podílejí na přenosu pre-mRNA z jádra do buňky, a tedy nepřímo ovlivňují translaci. NS1 se tedy podílí na zvýšené účinnosti translace virových proteinů.

- V případě, že byla ovlivněna buněčná odpověď CD8+ T buněčné populace 6-hydroxydopaminem (6-OHDA),

vede ke zvýšení počtu T CD8+ buněk a následně ke snížení závažnosti klinických projevů, dochází ke zmenšení infiltrátu v plicních alveolech, a alveolus sám je neporušený virovou infekcí. Antivirová odpověď CD8+ T buněk je rovněž zvýšena po podání β -2 (ne však β -1 nebo α -) adrenergických antagonistů. Tyto nálezy svědčí pro potvrzení významné role sympatického nervového systému a CDE8+ T buněčné populace v antivirové odpovědi a tedy potlačení závažných symptomů (RDSS).

- Tvorba virových partikulí a zabalení jednotlivých segmentů není náhodným procesem založeným na tzv. self-assembly. Za lokalizaci jednotlivých RNP segmentů u buněčné membrány zodpovědné koncové úseky jednotlivých vRNA, a to především v 3' oblasti. V případě vnesení mutací do oblastí 3' a 5' vRNA segment; nedochází k alteraci počtu segmentů; v jednotlivých uvolněných virionech, ale k významnému snížení počtu pučících virionů na cytoplazmatické membráně buňky, což lze dokumentovat i elektronmikroskopickým vyšetřením. Rovněž je snížena tvorba plaků a jejich velikost při kultivaci viru na buněčné kultuře.
- Ze sdělení, která se zabývala ekologií viru H5N1, lze zmínit souhrnnou přednášku profesora Webstera: na základě mapování genetické příbuznosti jednotlivých izolátů lze jednoznačně určit podíl migrujícího ptactva na rozšíření viru do oblasti Evropy a Afriky. Nevysvětleným jevem však stále zůstává fakt, že virus nebyl rozšířen do oblasti Austrálie a Nového Zélandu. Na této migrační trase byly již od přelomu let 2003/2004 nacházeny ptáci uhynulí v důsledku infekce H5N1 (volavka popelavá). Migrační trasy některých asijských druhů se zasahují z Kamčatky na celé území Severní i Jižní Ameriky, ale ani na tomto kontinentě nebyl doposud virus zachycen. Nevýznamnou roli v šíření hraje i člověk, především obchod, pašování drůbeže a ptáků určených k zápasům.

Při diskusi mezi členy EISS, kteří se účastnili konference, byl diskutován vývoj situace při přechodu sítě EISS pod ECDC, k němuž došlo na počátku září 2008. Tento přechod by neměl mít zásadní vliv na fungování sítě, nicméně největ-

ším problémem jsou podmínky přechodu soukromé databáze EISS, na jejichž podmínkách se zatím nizozemský NIVEL a ECDC nedokázaly dohodnout. Situace je natolik závažná, že bylo doporučeno, aby do sporu vstoupil mediátor.

Aktivní účast zahrnovala prezentaci posterů:

- J. Kyncl, B. Prochazka, M. Havlickova, M. Vit: Age specific influenza mortality in the Czech Republic in 1986-2006: need to focus on the most vulnerable groups
- M. Havlickova, B. Schweiger, J. Machova, H. Jirincova, J. Kyncl: Usability of near patient tests for rapid detection of influenza virus of subtype A(H5N1)

Závěr

Za stěžejní témata konference lze považovat vývoj sezónních a pandemických vakcín, standardizaci laboratorní diagnostiky, pandemickou připravenost a zvyšování proočkovatelnosti. Tato konference, podobně jako seminář Eurogrippe pořádaný francouzským předsednictvím v září 2008, zřetelně ukázala, že vývoj v oblasti chřipky a pandemické připravenosti pokračuje rychlým tempem a ČR se stále více vzdaluje od většiny evropských zemí. Instrukce, kterých se tato problematika týká, by se měly adekvátně věnovat jak aktivitám v oblasti zvyšování sezónní vakcinace rizikových skupin včetně zdravotníků, tak aktivitám v oblasti pandemické připravenosti. Diskuse v rámci EISS ukázala na rostoucí nespokojenost členů EISS se současným přístupem ECDC k prováděným chřipkovým aktivitám (zejm. převod hlásícího systému do ECDC a chystané začlenění do TESSy), který by mohl ve svém důsledku vést ke zhoršení surveillance chřipky v EU.

Vypracovali:

*MUDr. Jan Kyncl, CSc.
Centrum odborných činností
v ochraně a podpoře veřejného zdraví SZÚ
jkyncl@szu.cz*

*MUDr. Helena Jirincová
NRL pro chřipku
Centrum laboratorních činností OPVZ SZÚ*