

## Nebezpečné respirační viry

### *Dangerous respiratory viruses*

**Martina Havlíčková, Helena Jiřincová**

(předneseno na Konzultačním dni Oddělení respiračních, střevních a exantematických virových nákaz 22. 10. 2014)

#### **Souhrn**

Nebezpečné nákazy citelně dopadají na veřejné zdraví, na současný svět. Původci recentních epidemií (HIV/AIDS, SARS a MERS CoV, pandemická chřipka...) mají zoonotický původ a přenos na člověka je dán mnoha faktory ovlivněnými současnou civilizací.

Mezi významný rezervoár a případný zdroj různých virů patří kromě doposud známých druhů, jakým je migrující vodní ptactvo či hlodavci, především netopýři. V roce 1920 byla u netopýřů v Africe objevena vztekлина a během posledních 20 let docházelo opakovaně k lidským infekcím způsobeným viry přenesenými z netopýřů. Změnou životního stylu člověka a pronikáním do nových ekosystémů může docházet k introdukci těchto virů do lidské populace ať už přímým přenosem, či přenosem přes zemědělsky chované savce.

*Dangerous infections have a sensible impact on public health in the current world. The causative agents of the recent epidemics (HIV/AIDS, SARS, MERS CoV, and pandemic influenza) are of zoonotic origin and their transmission to humans is facilitated by many factors influenced by modern civilization.*

*In addition to the known species of migratory waterfowl or rodents, an important reservoir and possible source of infection of various viruses can be bats. In 1920, the rabies virus was detected in bats in Africa and over the last two decades, cases of rabies virus transmission from bats to humans have been reported. Changes to life styles and human penetration into new ecosystems may result in the introduction of these viruses to new host species including the human population, either by direct transmission or via farm mammals.*

Zprávy CEM (SZÚ, Praha) 2014; 23(9): 331–333.

**Klíčová slova:** nebezpečné viry, netopýři, zoonotický rezervoár

**Keywords:** *dangerous viruses, bats, zoonotic reservoir*

Nebezpečné nákazy citelně dopadají na veřejné zdraví, na světovou ekonomiku a rovněž na světovou bezpečnost. Vyvolavatelé řady novodobých epidemií či pandemií (HIV/AIDS, SARS a MERS CoV, pandemická chřipka...) mají svůj původ v různých živočišných druzích a jejich přesmyk směrem k člověku je dán ekologickými i socioekonomickým vlivy stejně jako vlivy prostředí ve spojení se změnou chování (cestování, zemědělská introdukce do pralesních či obdobných ekosystémů...). Navzdory stále se prohlubujícím znalostem o těchto procesech je zřejmé, že hrozbu introdukce nového patogenu, který se může šířit v lidské populaci, reálně poznáváme až v okamžiku, kdy tento proces v lidské populaci začíná. Lidstvo je tedy stále velmi zranitelné. Od roku 1940 do roku 2004 bylo analyzováno 335 epizod nebezpečných infekcí, přičemž v plných 60 % se jednalo o zoonózu. Z tohoto objemu více jak 70 % případů mělo své původce mezi divoce žijícími zvířaty.

Mezi významný rezervoár a případný zdroj různých virů patří kromě doposud známých druhů jakým je migrující vodní ptactvo či hlodavci, především netopýři. Netopýři se vyvíjeli již v období eocénu (geologická epocha v období starších třetihor) z primitivních hmyzožravců, předchůdců dnešních ježků a rejsků. Nejstarší fosilie byla datována do doby před 52,5 milióny let. Vzhledem k ostatním savcům

se vyvinuli velmi brzy, přežili období vymírání druhů po srážce země s kosmickým tělesem (K-T extinkce před 65 milióny let) a je pozoruhodné, že se v dalším vývoji již příliš neměnili. Představují téměř jednu pětinu druhů (1240) všech známých savců a jsou jedinými, kteří mohou létat a to i na velké vzdálenosti, jsou celosvětově rozšířeni. Mají i další výjimečné vlastnosti – např. schopnost echolokace a hibernace. Netopýři žijí v různě početných koloniích, kde dochází k synchronnímu rození mláďat. Jsou poměrně dlouhověcí – dožívají se až 35 let, což je pro tak malého savce více než neobvyklé.

Dlouhověkost, schopnost hibernace, schopnost létat a současně svébytná přirozená imunita mají společný základ v oxidativním metabolismu. Létání totiž vyžaduje velmi účinný a výkonný metabolismus, kdy však vzniká mnoho sloučenin poškozujících DNA. Navzdory tomu je u netopýřů velmi nízká např. frekvence výskytu tumorů. Je tedy možné, že u netopýřů je společným centrem těchto vlastností mitochondrie a spolu s řízenou apoptózou dochází ke specifické regulaci imunitní odpovědi. S tím může souviset jejich schopnost hostit mnoho různých patogenů, aniž by docházelo k rozvoji onemocnění.

V roce 1920 byla u netopýřů v Africe objevena vztekлина a netopýři začali být vnímáni coby možný rezervoár virů patogenních pro člověka, nicméně až do cca poloviny devadesátých let byli naše znalosti o této problematice velmi omezené. Během posledních 20 let docházelo opakovaně k lidským infekcím způsobeným viry přenesenými

z netopýřů. V této souvislosti se nabízí celá řada otázek, na které neumíme odpovědět buď vůbec, nebo jsou naše znalosti velmi kusé.

1. Přenosy infekcí jsou evidovány především v posledních zhruba 20 letech, a to opakovaně. Není pravděpodobné, že by se netopýři „náhle“ stali zdrojem dalších virů, spíše se začaly kumulovat situace, které umožňují překonání druhové bariéry. Tyto kritické momenty neumíme zatím identifikovat a tedy jim ani neumíme předcházet. Paralelně s těmito procesy se zlepšovaly diagnostické možnosti, především molekulárně biologické.
2. Proč mohou některé viry infikovat a následně perzistovat v netopýřech, kteří nevykazují známky infekce, ačkoliv stejné viry jsou vysoce patogenní pro člověka i pro jiné obratlovce? (Netopýři jsou evolučně starší než řada savců, proto lze předpokládat, že přirozená i získaná imunitní obrana netopýřů může vykazovat kvalitativní i kvantitativní rozdíly a specifika. Imunitní systém netopýřů byl zatím zkoumán jen částečně, výrazně větší pozornost se věnovala studiu hlodavců a primátům).
3. Netopýři mohou být hostiteli více jak stovky různých virů (*Parvoviridae*, *Circoviridae*, *Picornaviridae*, *Adenoviridae*, *Poxviridae*, *Astroviridae*, *Herpesviridae* a *Coronaviridae*), pro člověka však je patogenní pouze část z tohoto spektra.
4. Protože jako jediní savci mohou létat, jsou schopni se přemístit na poměrně velké vzdálenosti.

Netopýři jsou zdrojem četných paramyxovirů, koronaviřů, reovirů, viru vztekliny a v neposlední řadě i některých filovirů, původců krvácivých horeček. Virus vztekliny je u netopýřů zkoumán již od roku 1920, a od té doby bylo popsáno 7 různých genotypů. Lidské případy vztekliny, kdy zdrojem nákazy byli netopýři, jsou evidovány od roku 2000 prakticky na všech kontinentech. Virus Marburg byl popsán v roce 1967 v rámci laboratorních nákaz, které se v souvislosti s prací s kočkodany (kočkodan obecný či kočkodan bělozelený) importovanými z Ugandy vyskytly ve městech Marburg a Bělehrad. V téže době byla evidována i malá ohniska v Africe (Angola, Kongo, Keňa, Uganda a oblast jižní Afriky). Zhruba o deset let později se objevil virus Ebola, který byl poprvé zachycen na západě Súdánu. Od té doby bylo popsáno několik epidemií včetně současné, jednoznačně nejrozsáhlejší. Rozlišují se 4 kmeny viru Ebola: Zaire, Súdán, Restona a Cote d'Ivoire. Právě kmeny Zaire a Súdán byly popsány u některých ovocných netopýřů (*Epomompsfranqueti*, *Hypsignathusmonstrosus*, *Myonycteristorquata*). V netopýřech má zdroj i nový reovirus – Melaka virus, který byl izolován v Malaysii od 39letého muže s horečkou a s respiračními příznaky. Následně se infekce rozšířila i do rodiny tohoto nemocného. V anamnéze pacienta byl kontakt s netopýřem asi týden před začátek infekce. Viry Nipah a Hendra jsou relativně nově objevené viry čeledi *Paramyxoviridae* poprvé izolované v roce 1994 v Austrálii, resp. v roce 1999 v Malaysii jako původci fatálních zoonotických infekcí zvířat i člověka. Vzhledem ke svým unikátním genetickým a biologickým vlastnostem se staly prototypovými členy nově vytvořeného rodu *Henipavirus* podčeledi *Paramyxovirinae*. Přirozeným rezervoárem těchto virů jsou určité druhy ovocných netopýřů (netopýři rodu *Pteropus* – kaloni).

**Migrující vodní ptactvo** je především rezervoárem viru chřipky typu A, ale pravděpodobně i lidského metapneumoviru. U chřipky typu B a C není zvířecí rezervoár znám, nicméně i tyto viry jsou nejspíše svým prapůvodem ptačí. Segmentovaný genom viru spolu s početným rezervoárem dalších subtypů především v populaci vodního ptactva je důvodem velké genetické nestability a proměnlivosti chřipkového viru jako takového, se všemi z toho plynoucími důsledky. Bylo opakovaně doloženo, že pandemické kmeny z roku 1957 (H2N2 – Asijská chřipka) a 1968 (H3N2 – HongKongská chřipka) vznikly vnesením genů ptačího viru do původně cirkulujícího lidského kmene. Oproti tomu, virus Španělské chřipky se do lidské populace dostal velmi pravděpodobně přímo z ptačího zdroje již v roce 1916. Teprve po dvou letech, kdy se v Evropě objevovala ohniska onemocnění způsobená tímto virem (především ve vojenských leženiích), se virus v roce 1918 v populaci masivně rozšířil se všemi dnes dobře zdokumentovanými následky. V témže roce (1918) se poprvé objevila chřipka u prasat, která se nakazila od nemocných osob.

Od roku 1997 se jako patogen schopný infikovat člověka projevuje i chřipkový virus subtypu H5N1 – jako vysoce patogenní ptačí kmen – je v současnosti nejfrekventovanější zoonotickou infekcí způsobenou aviárními viry. Klinické formy infekce způsobené tímto virem jsou zpravidla velmi vážné a ve více jak 50 % podchycených případů končila infekce smrtelně (úhrnně byla infekce prokázána u 667 osob, u nichž 393 infekci podlehl – WHO, červenec 2014).

V posledním období na sebe poutá pozornost virus chřipky subtypu A/H7. Celosvětově byl tento subtyp diagnostikován celkem u 555 pacientů, z toho 453 případů tvoří recentně v Číně cirkulující A/H7N9. Další 93 případů pochází z evropského výskytu subtypu A/H7N7, 5 případů pak reprezentuje kombinace A/H7N3 a u 4 osob byla zjištěna i kombinace A/H7N2. První výskyt lidského případu infekce H7 subtypem byl diagnostikován již v roce 1959. Subtyp A/H9 byl zjištěn celkem u 15 osob, především v Číně a jihovýchodní Asii. Každopádně je epidemiologicky znepokojující společná cirkulace 2 lidských a několika ptačích subtypů viru chřipky A (H1N1pdm a H3N2 – lidské viry, H5N1 – od 1997, A/H9N2 – od 1998, H7N9 a A/H10N8 – od 2013) na velmi hustě osídleném území jihovýchodní Číny. Situaci navíc komplikuje intenzivní chov drůbeže a prasat v této oblasti a fakt, že některé ptačí viry opakovaně překračují mezihostitelskou bariéru.

Zoonotický původ koronaviřů je obecně znám, do objevu prvních lidských koronaviřů v šedesátých letech 20. století představovaly tyto viry především veterinární problém. SARS koronavirus, jehož první výskyt byl zjištěn v Guangdongu v Číně v listopadu 2002, způsobil 8096 případů lidských infekcí a 774 úmrtí. Prapůvodní zdroj infekce byl nejspíše v netopýřech, mezihostitel a faktickým zdrojem infekce pro člověka pak byla cibetka palmová. Novým zoonotickým koronavirem, který představuje stále reálnou hrozbu a jehož výskyt je průběžně zaznamenáván, je tzv. MERS-CoV, který byl poprvé diagnostikován v červnu 2012. Od té doby byl virus evidován ve 20 zemích, avšak mimo Arabský poloostrov se jednalo vždy o importovanou infekci. I zde se zdá pravděpodobné, že původcem jsou

opět netopýři, mezihostitelem pak velbloudi. Stále je zde ale řada nezodpovězených otázek, např. proč by se velbloudi stávali zdrojem infekce pro člověk právě nyní, když koexistence velbloudů s lidmi má v arabském světě mnohasetletou tradici – jedním z možných vysvětlení by mohla být např. hypotéza, že i MERS CoV může být u velbloudovitých relativně novým patogenem atd.

Lze předpokládat, že podobných situací bude v budoucnosti spíše přibývat a pouze extenzivní a důsledná surveillance spojená s mezioborovou spoluprací (především s veterinárními odborníky) stejně jako podpora výzkumu nových antivirotik a vakcín představuje nástroj umožňující tyto situace řešit.

#### LITERATURA

1. Leroy EM, Kumulungui B, Pourrut X, *et al.* Fruit bats as reservoirs of Ebola virus. *Nature*. 2005; 438(7068): 575–576.
2. Zhengli S. Bat and Virus. *Protein & cell*. 2010; 1(2): 109–114.
3. Calisher ChC, Childs JE, Field HE, *et al.* Bats: Important Reservoir Host of Emerging Viruses. *Clinical Microbiology Reviews*. 2006; 19(3): 531–545.
4. Drexler JF, *et al.* Bats host major mammalian paramyxoviruses. *Nature Communications*. 2012; [www.nature.com/naturecommunications](http://www.nature.com/naturecommunications)
5. Chan PKS, Chan MCW. Tracing the SARS-coronavirus. *J Thorac Dis*. 2013; 5(S2): 118–121.
6. Freidl GS *et al.* Influenza at the animal-human interface: a review of the literature for virological evidence of human infections with swine or avian influenza viruses other than A(H5N1). *Eurosurveillance*. 2014; May.
7. Wang LF *et al.* Mass extinctions, biodiversity and mitochondrial function: are bats „special“ as reservoir for emerging viruses? *Current Opinion in Virology*. 2011; 1: 649–657.

*Martina Havlíčková  
Helena Jiřincová  
NRL pro chřipku a nechřipková  
virová respirační onemocnění*