

Epidemiologie a prevence virových infekcí



Financováno
Evropskou unií
NextGenerationEU



NÁRODNÍ
PLÁN OBNOVY

MS
MT
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Stručná historie epidemiologie



„špína“



Edwin
Chadwick
(1800-1890)



Florence
Nightingale
(1820-1910)

Stručná historie epidemiologie



Jacob Henle
(1809-1885)



Ignaz Semmelweis
(1818-1865)



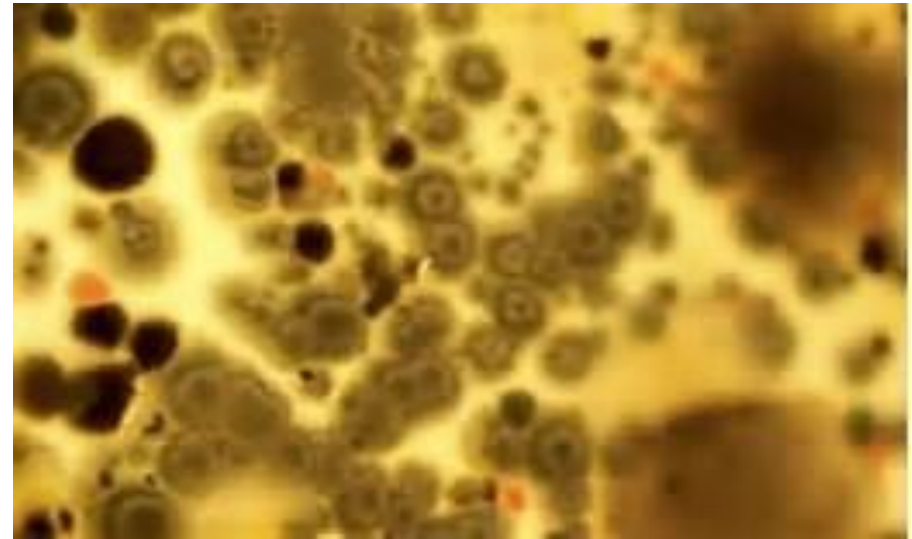
Joseph Lister
(1827-1912)



Louis Pasteur
(1822-1895)



Robert Koch
(1843-1910)

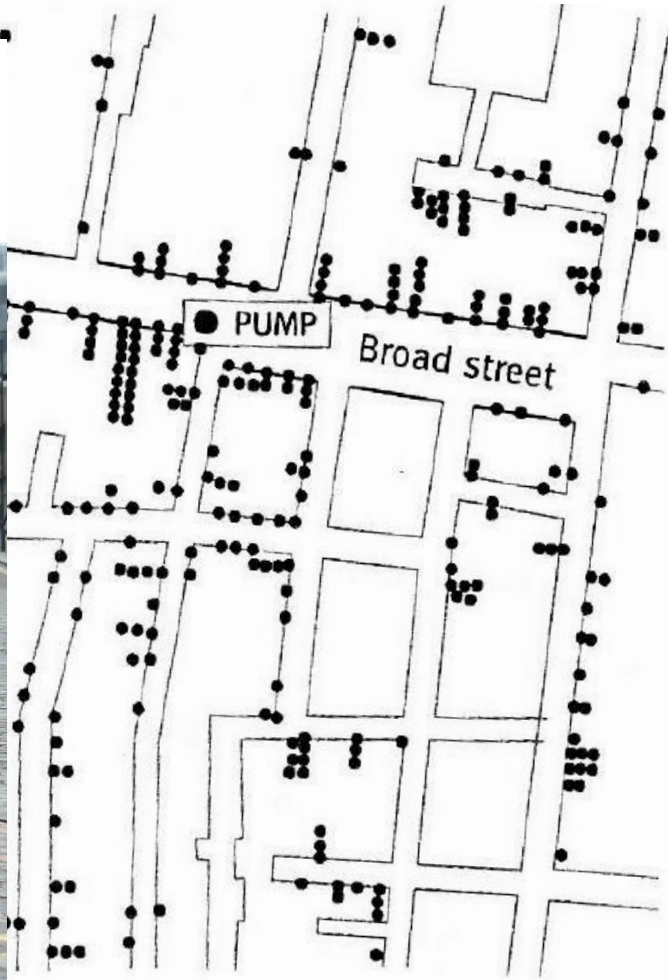


Infekční agens

„**Epidemiologie**“ je odvozen z řečtiny a znamená něco na způsob „studium toho, co je mezi lidmi“. „**Epizootologie**“ je odpovídající termín týkající se infekcí postihujících zvířata.



John Snow (1813-1858)



era deaths around the Broad Street pump in Soho, London, during 1854. (Data from *Medicine International*, 1984; by courtesy of Dr N.S. Galbraith.)

Obecné body

- Aby viry mohly vyvolat infekci je nutné:
 - Najít způsob průniku do hostitele
 - Najít způsob, jakým zdolají obranné mechanismy hostitele
 - Najít cesty šíření v organismu
 - Najít správné buňky, které mohou infikovat
- Aby se mohly viry dále šířit, je nutné:
 - Najít způsoby, jakými se virové potomstvo dostane z hostitelské buňky a organismu
 - Najít způsoby, jak přežít vnější podmínky

Chain of Transmission



Rezervoár a zdroj infekce

- Rezervoár infekce
 - „Ekologická nika“, kde je virus přežívá a množí se
 - Člověk, zvíře, členovec...
- Zdroj
 - Člověk
 - Zvíře, členovec
 - Prostředí

Rezervoárem je hostitel, který přenáší patogena, aniž by jím byl poškozován, sloužící jako zdroj infekce pro další organismy.

(asymptomatický infekční přenašeč)

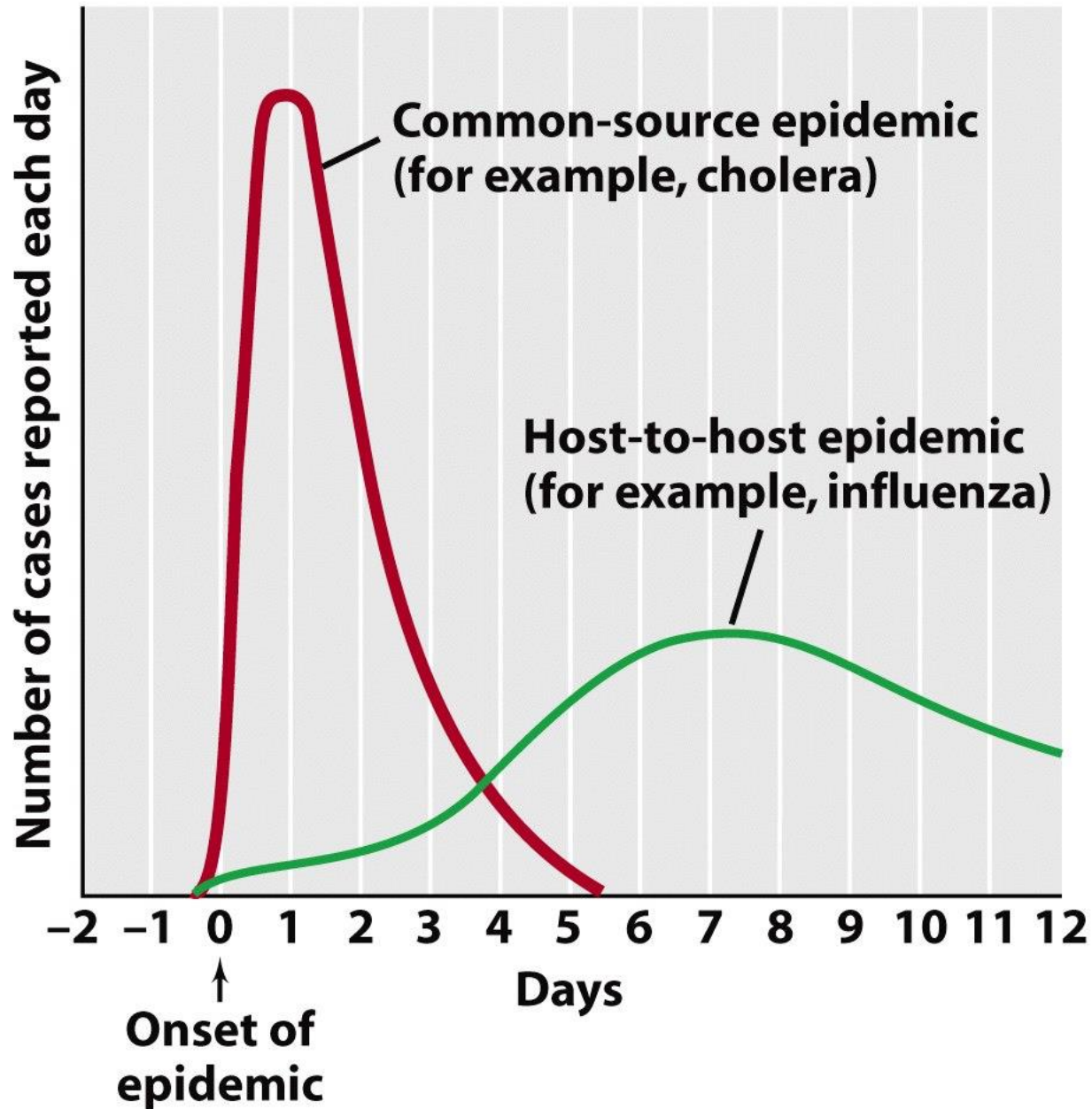


Figure 25-4 Brock Biology of Microorganisms 11/e
© 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

Epidemiologie

- Definice: Studium výskytu nemoci/infekce v populaci.
- Zahrnuje:
 1. Mechanismy přenosu nákazy
 2. Rizikové faktory, které přispívají k výskytu infekce,
 3. Velikost populace nutná pro přenos nákazy
 4. Geografii
 5. Období
 6. Způsoby kontroly a eliminace

Mechanismy přenosu virů

- Aerosol
- Potrava a voda
- „Špína“
- Tělesné sekrety
- Pohlavní aktivita
- Porod
- Transfuze/transplantace
- Zoonózy(zvíře, členovec)

Mechanismy přenosu

Přímé

- ❖ pokožka-pokožna
 - ❖ Herpes simplex 1
- ❖ sliznice-sliznice
 - ❖ HIV
- ❖ Přes placentu
 - ❖ CMV
- ❖ Mateřským mlékem
 - ❖ HIV
- ❖ Kýchnutí-vdechnutí
 - ❖ chřipka

Kontakt

- ❖ záleží na konkrétním agens
 - ❖ pokožka, pohlavní styk, voda...

Nepřímé

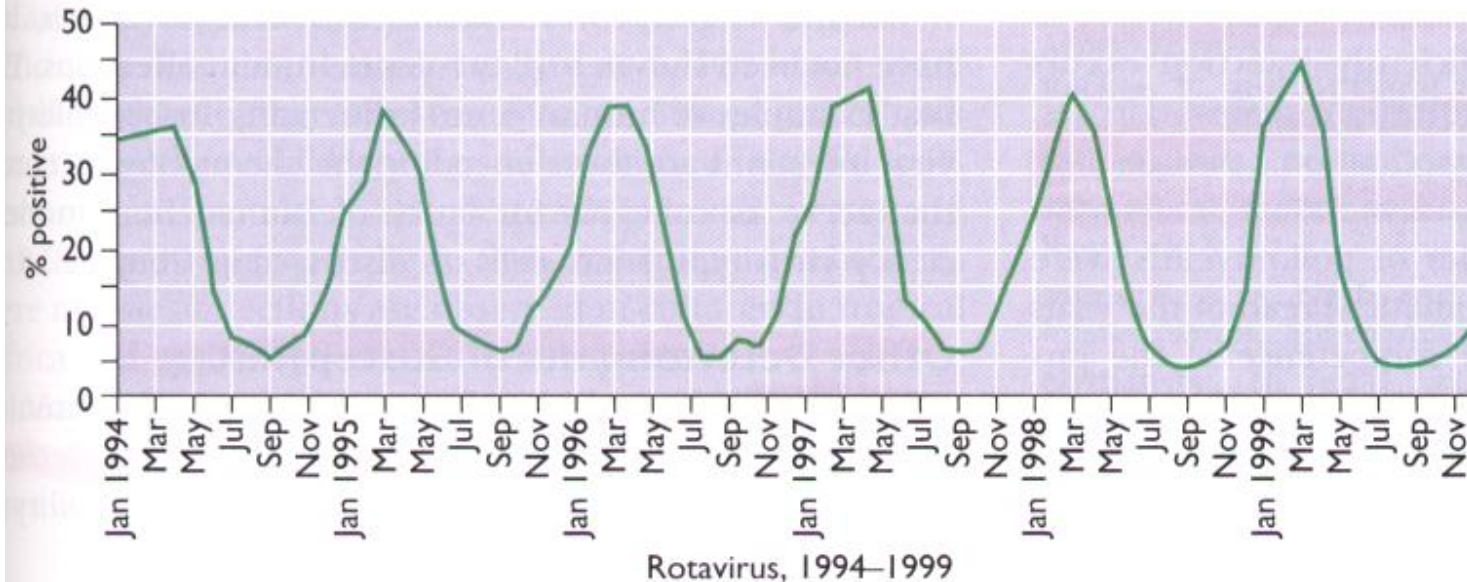
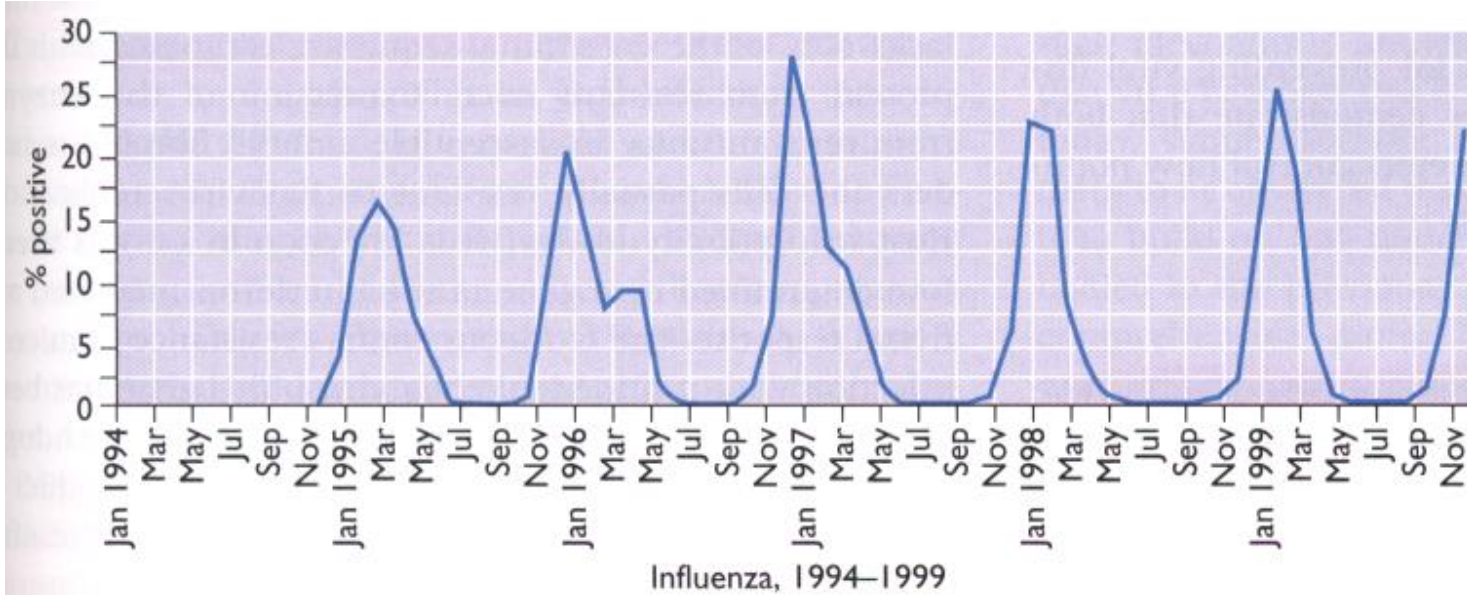
- ❖ Potravou nebo vodou
 - ❖ Hepatitis A
- ❖ Vektorem
 - ❖ klíšťová encefalitida
- ❖ Vzduchem/aerosolem
 - ❖ plané neštovice,
chřipka

Faktory, které zvyšují účinnost přenosu

- Stabilita viru
- Virus v aerosolech a sekretech
- Asymptomatické vylučování viru
- Neúčinná imunitní odezva

Geografie a období

- Ekologie vektora, školní rok, venkovní aktivity...



Příklady nových nálezů

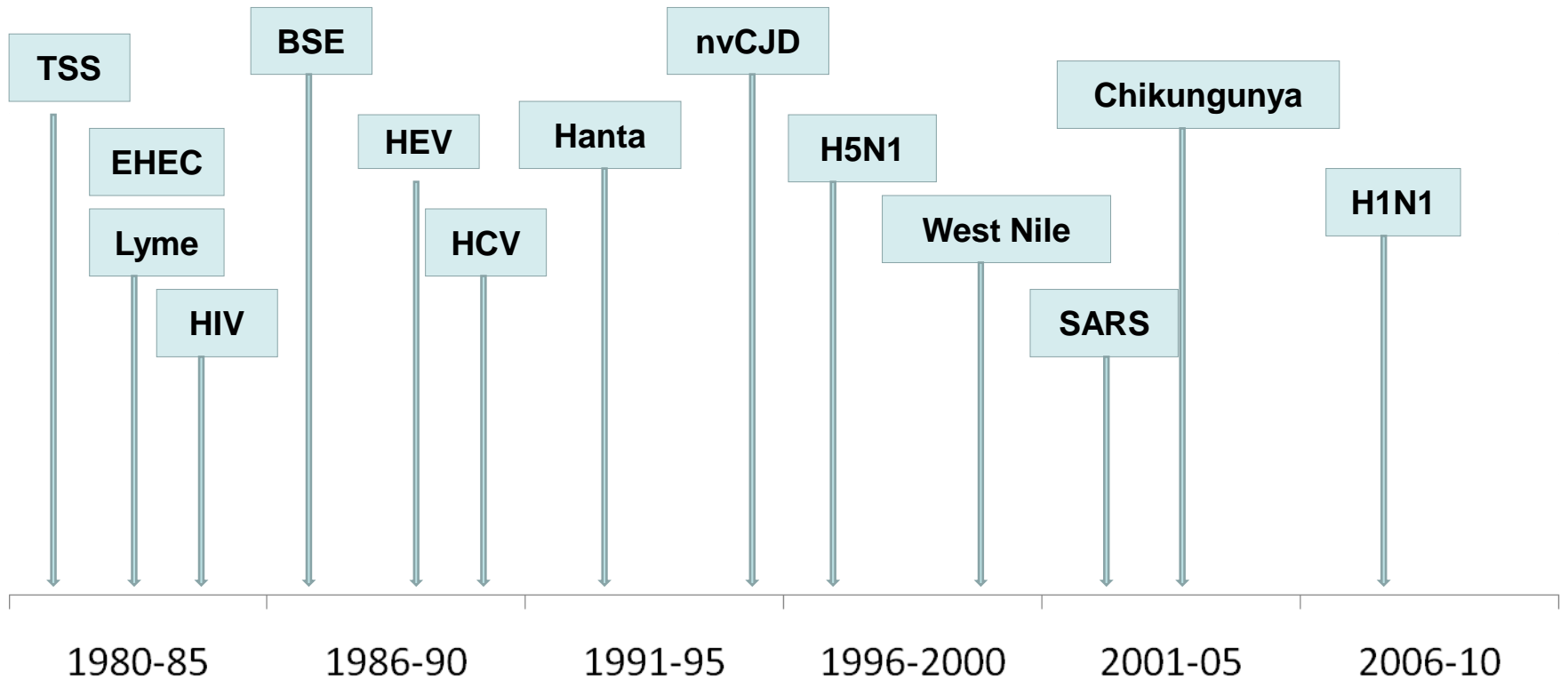




Figure 25-11 Brock Biology of Microorganisms 11/e
 © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

Definice

Prevalence – počet případů dané infekce (klinických nebo subklinických) zaznamenaný v daném čase; vyjádřený jako část sledované populace.

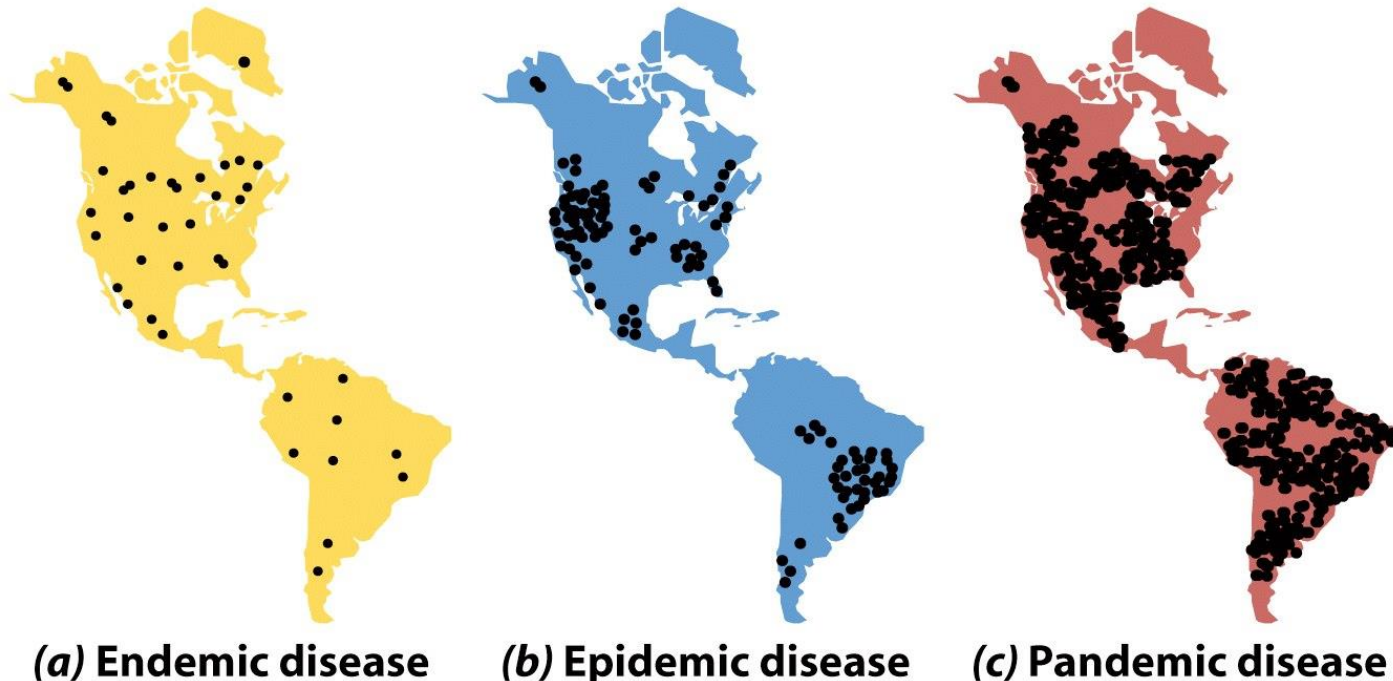
Incidence je obvykle vyjadřována jako počet případů na tisíc nebo sto tisíc jedinců v dané populaci za daný časový úsek.

Termín „**endemický**“ označuje onemocnění, které se konstantně vyskytuje na určité hladině v dané populaci. Míra endemnicity/endemičnosti může být vysoká nebo nízká. Odpovídající termín v případě infekčních onemocnění zvířat je „enzootický“.

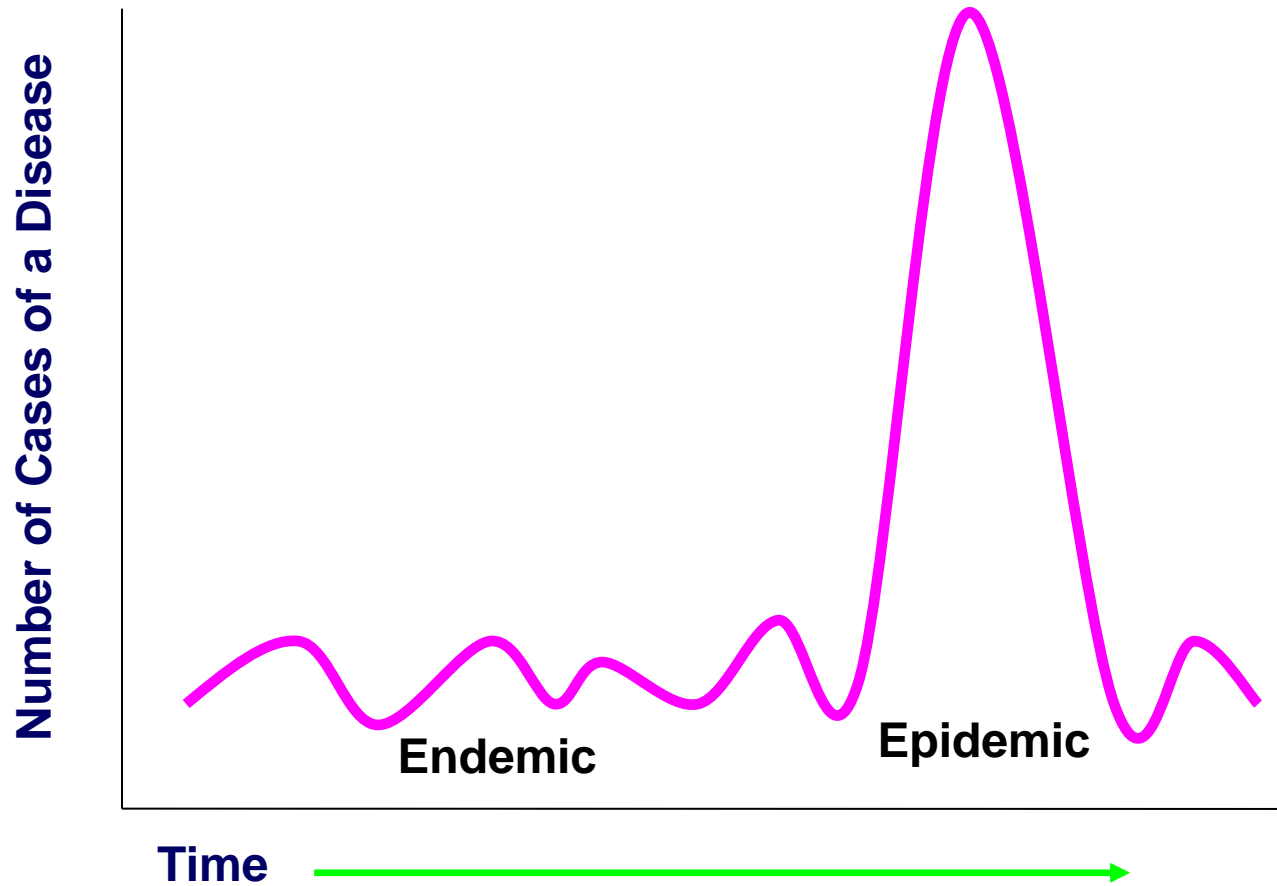
Epidemie – označuje stav, kdy dojde k neobvyklému nárůstu počtu případů dané infekce v dané populaci. Označení „neobvyklý“ závisí na dané infekci – 100 nových případů spalniček v Londýně nelze pokládat za epidemii, zatímco 100 nových případů dětské obrny na téže místě by jistě za epidemii považováno bylo. Ve veterinární medicíně používáme termín „**epizoonóza**“.

Pandemie je epidemie, která zasáhne více kontinentů v současném čase. Ve veterinární medicíně se používá korespondující termín „**panzoonóza**“.

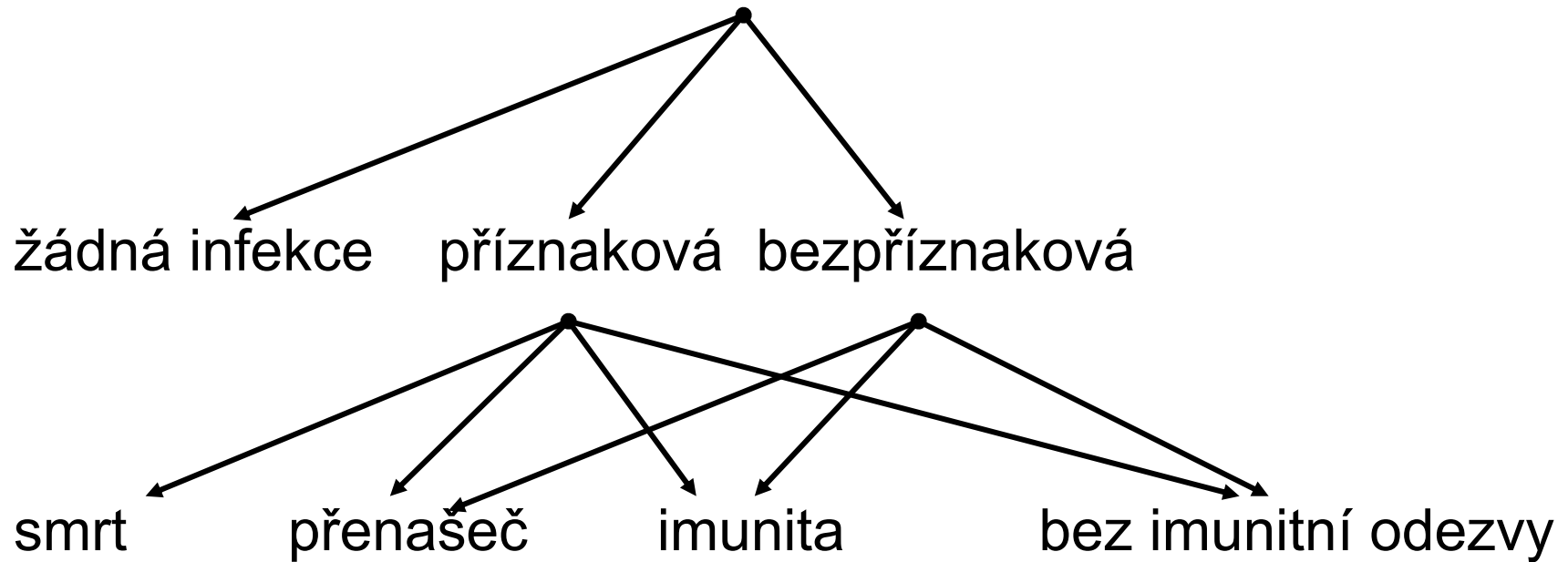
Virové infekce živočichů přenosné na člověka ať již prostřednictvím přenašečů (vektorů) nebo jiným způsobem (poranění, vdechnutí, potrava) patří mezi tzv. **antropozoonózy**.



Endemic vs Epidemic

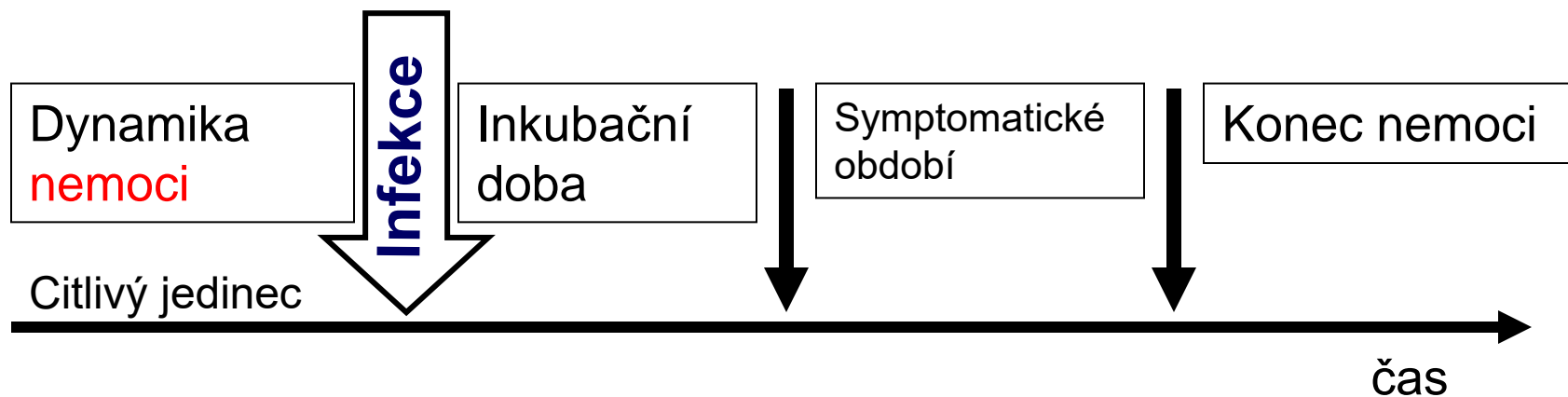
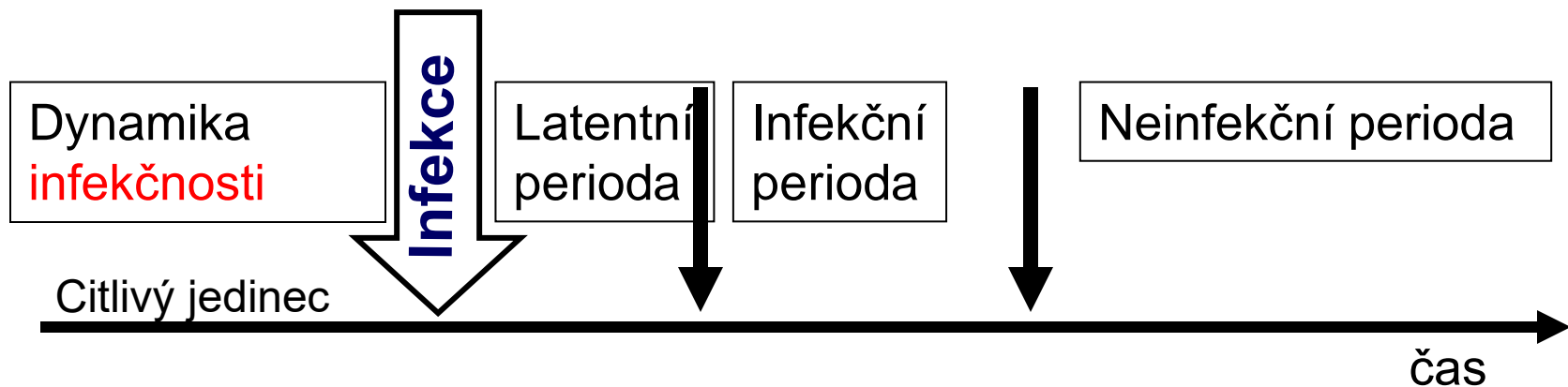


Expozice infekčnímu agens



výsledek

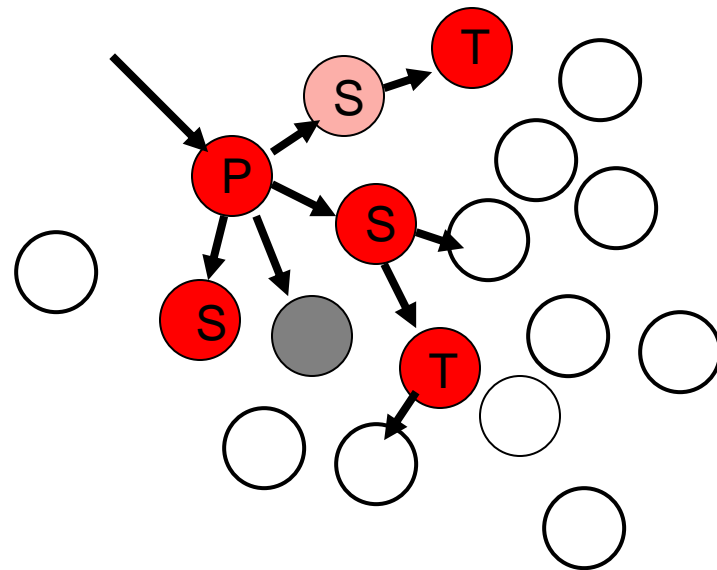
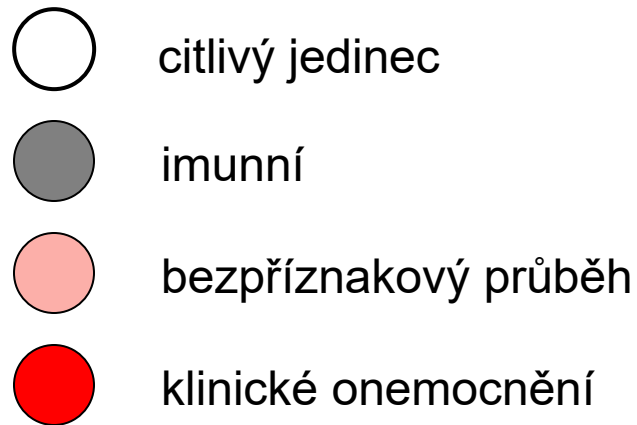
Časová osa rozvoje infekce



Šíření infekce

Případy

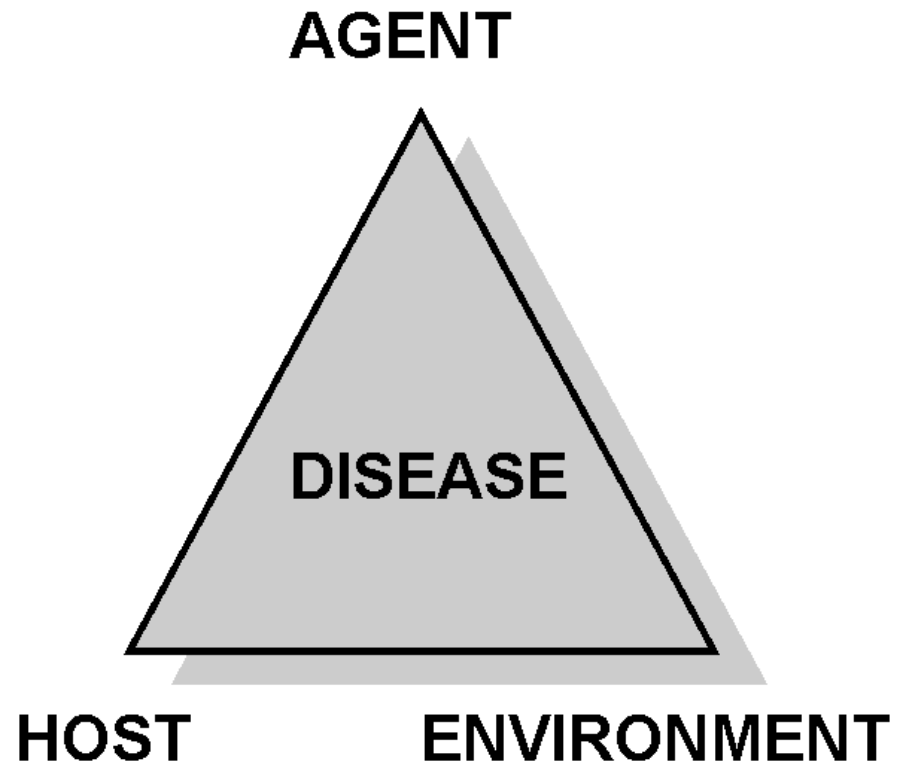
- ❖ indexový – první identifikovaný případ
- ❖ primární – případ, který infekci přináší do populace
- ❖ sekundární – infikovaný primárním případem
- ❖ terciární – infikovaný sekundárním případem



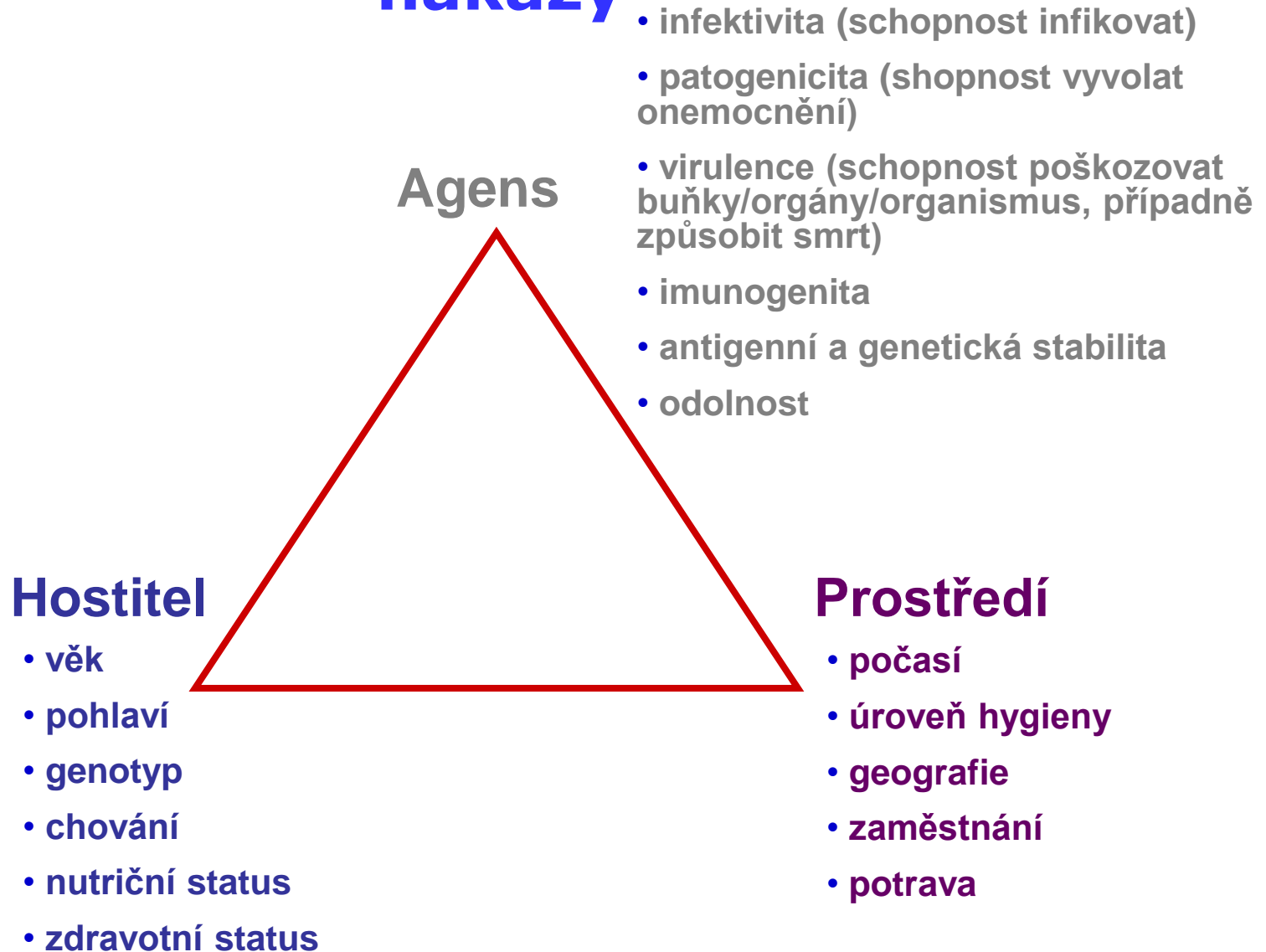
Epidemiologický trojúhelník

„onemocnění“ je dáno jako výsledek faktorů, které tvoří:

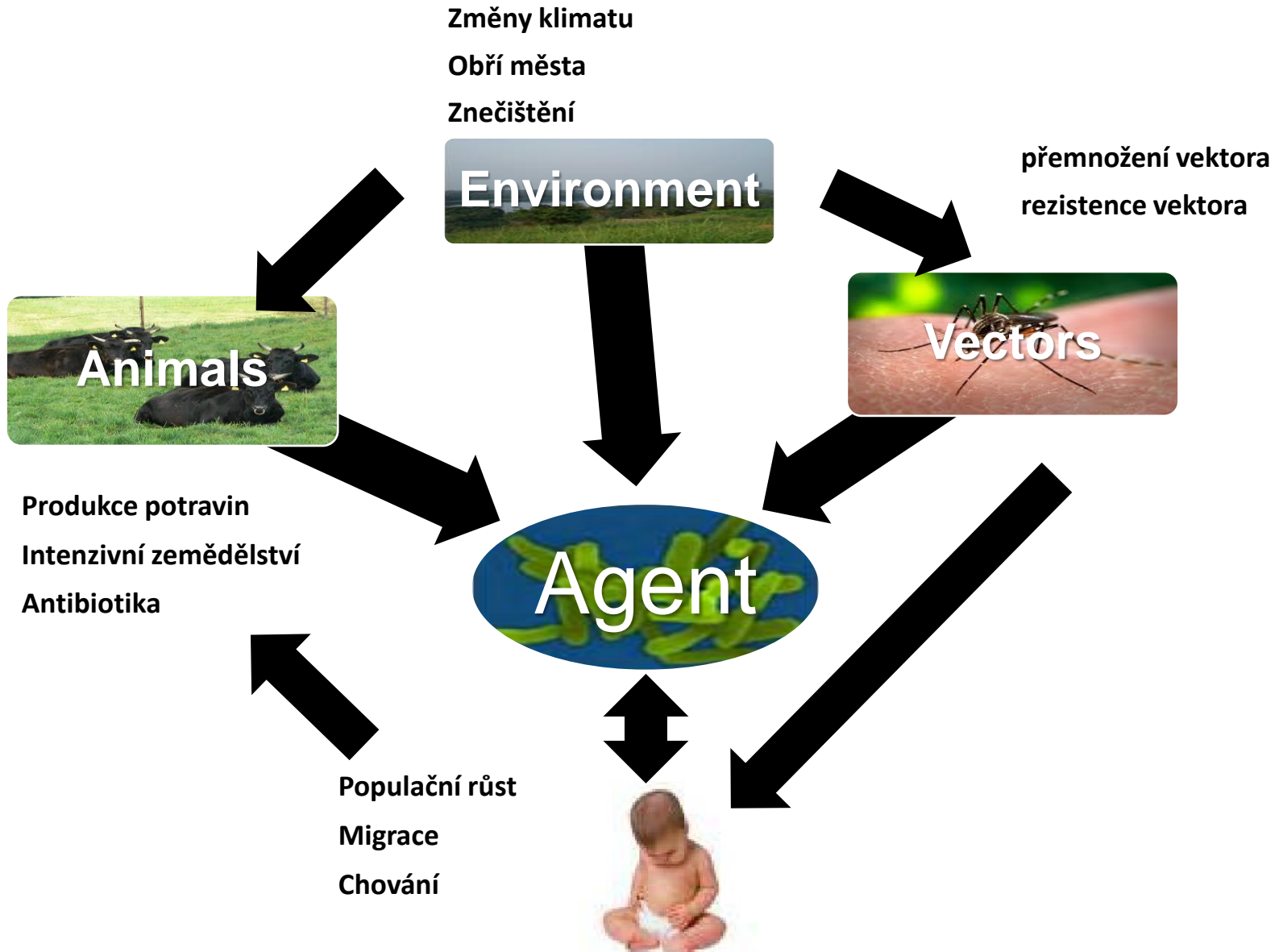
- ◆ infekční agens
- ◆ hostitel
- ◆ prostředí



Faktory ovlivňující přenos nákazy



Fakory ovlivňující přenos infekcí



Komunita hostitelů

- hostitelé a patogeny se společně vyvíjejí v čase a dostávají se do stavu, který je výhodný pro přežití obou

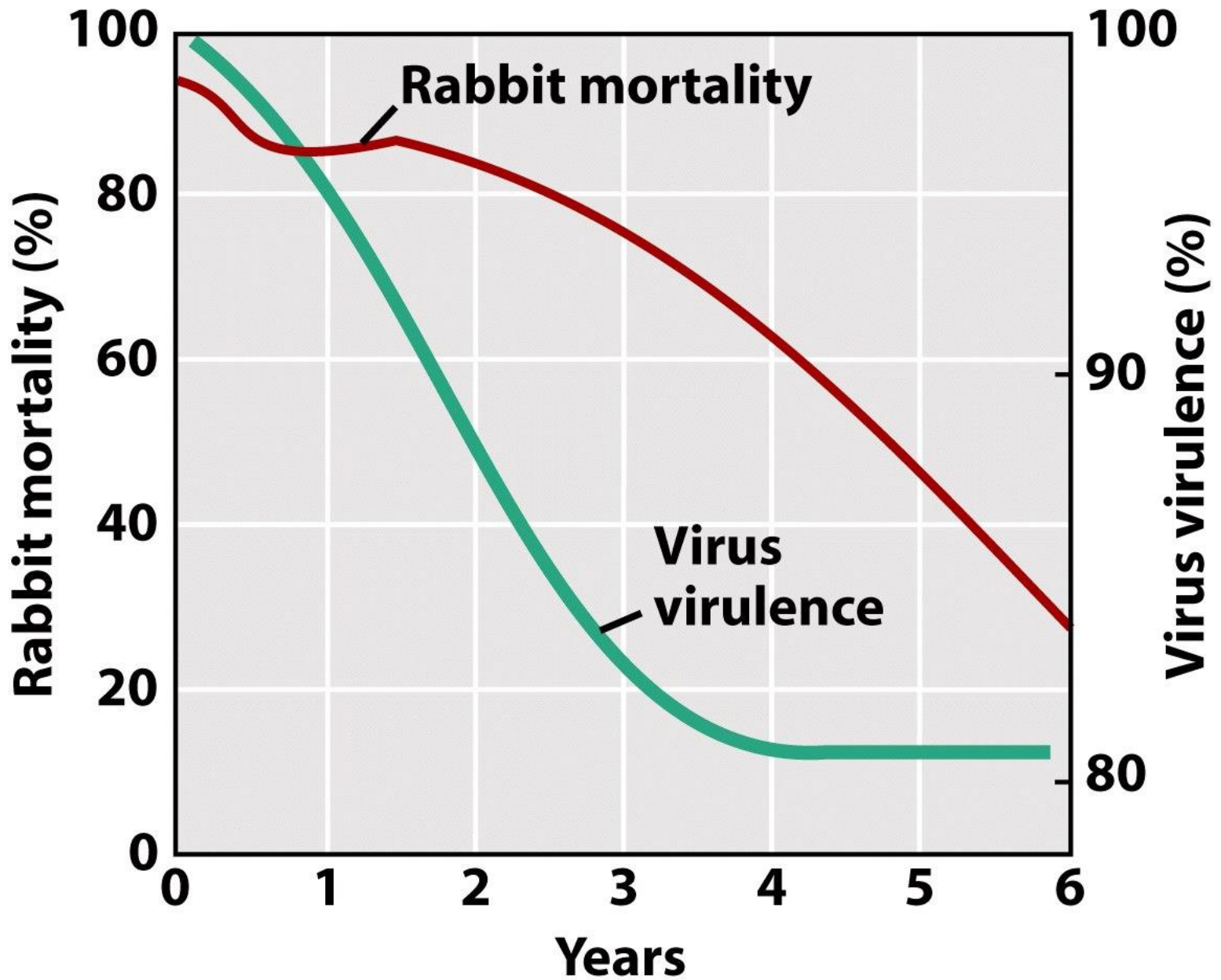
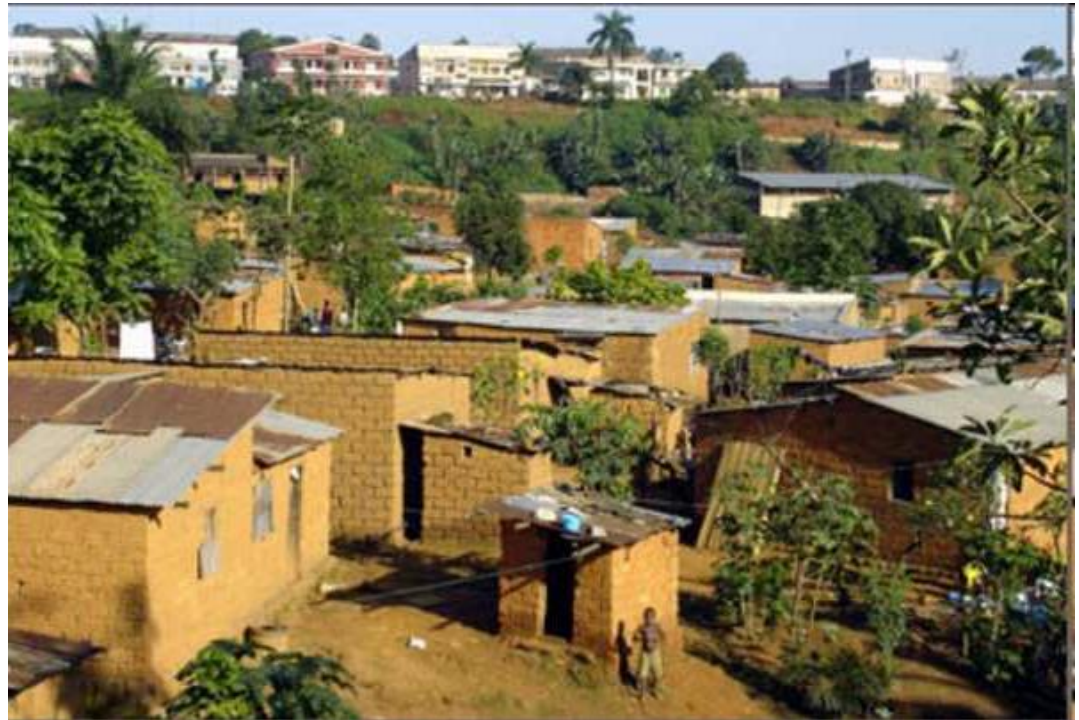


Figure 25-5 Brock Biology of Microorganisms 11/e
© 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

Vznik hromadné nákazy umožňují:

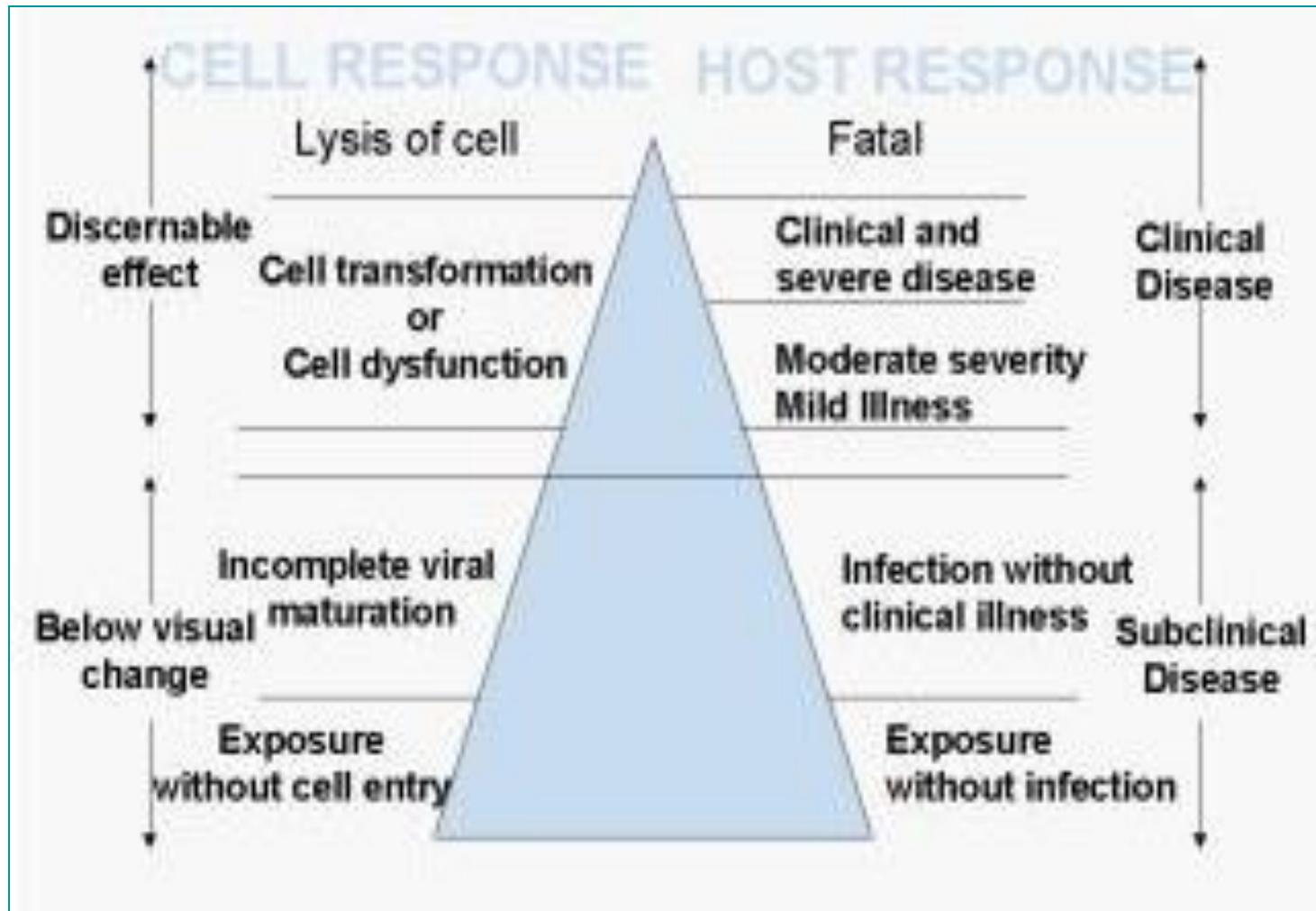
- Moderní velkoměsta, sídliště, závody, rekreační a kulturní zařízení (na jednotku plochy velký počet osob)
- Masová doprava (zejména letecká)
- Velkochovy hospodářských zvířat
- Nízká úroveň zdravotnické a hygienické služby v rozvojových zemích
- Vstup člověka do přírodního ohniska nákazy
- A jiné



Způsoby kontroly

- karanténa – SARS
- eliminace vektora
- imunizace
- antivirová terapie

Princip „vrcholu ledovce“



Serologická epidemiologie

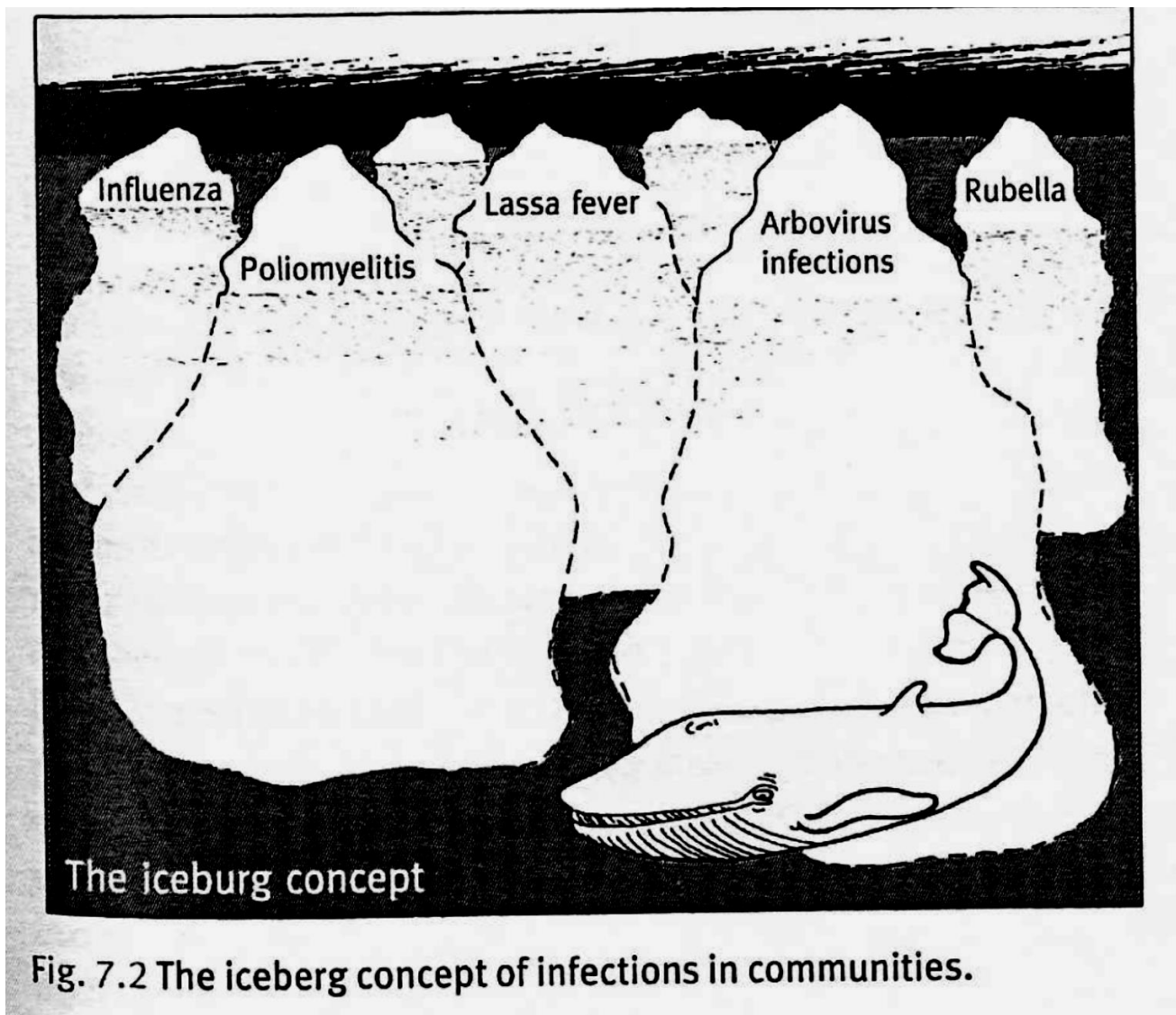


Fig. 7.2 The iceberg concept of infections in communities.

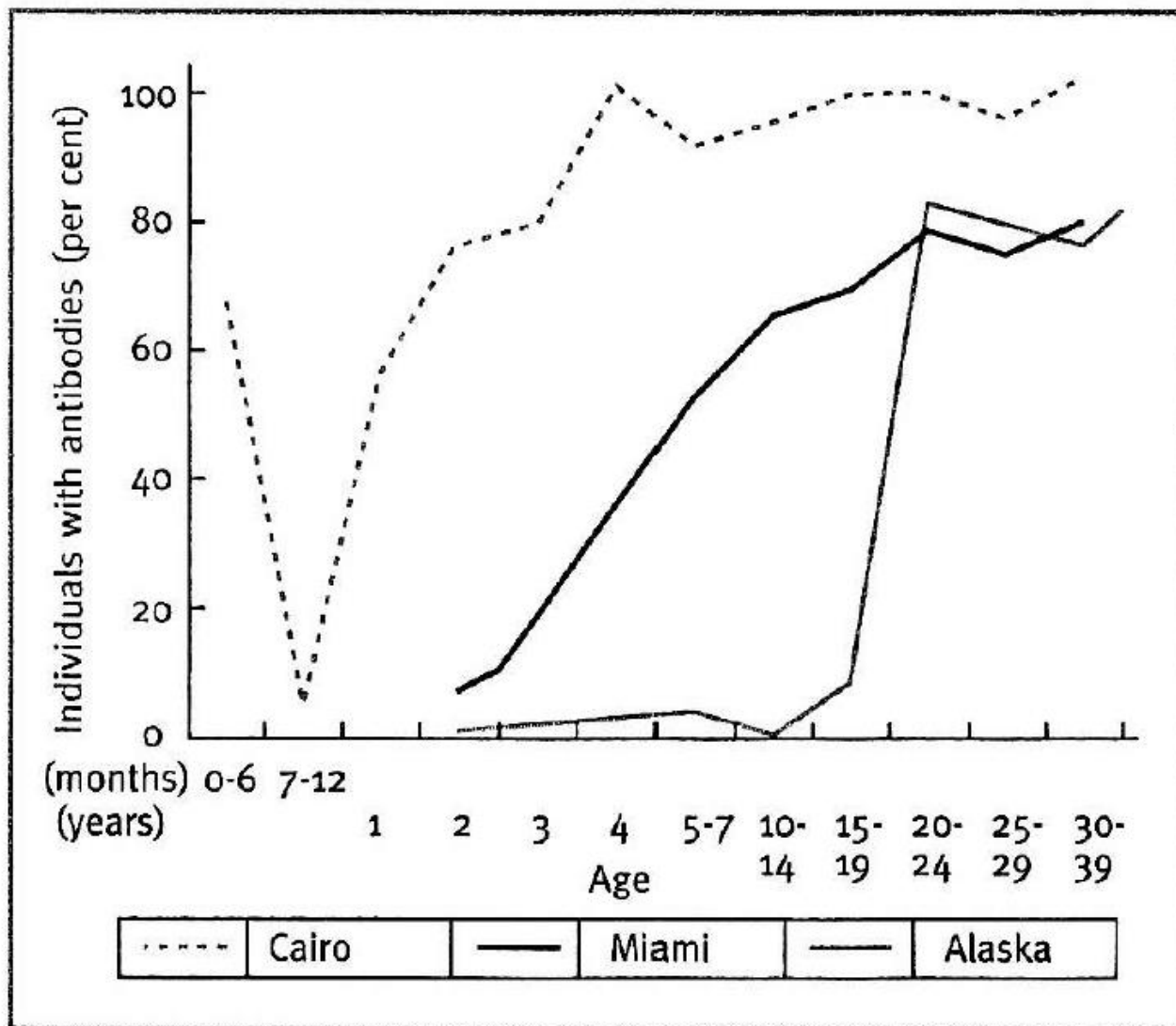


Fig. 7.3 Prevalence of poliomyelitis antibody in different populations. Percentages of individuals with antibodies to poliovirus type 2, surveyed during 1949–51. (Reproduced with permission from Paul, J.R. and White, C. (ed.) (1973). In *Serological Epidemiology*, p. 10. Academic Press, New York.)

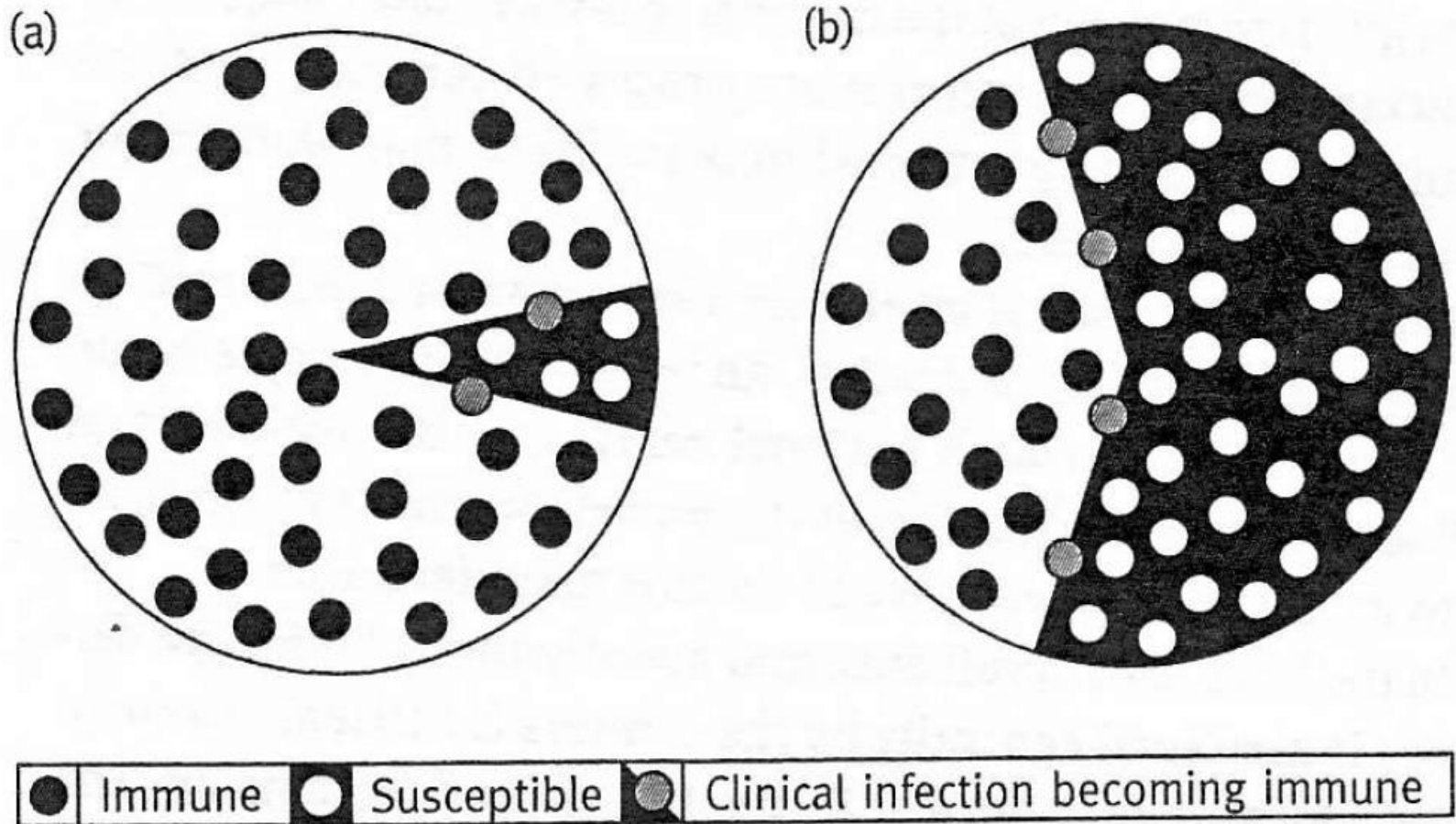


Fig. 7.5 Herd immunity in poliomyelitis. **(a)** 'Cairo' model. Herd immunity is high and clinically apparent infection is rare: no danger of epidemic. **(b)** 'Miami' model. Herd immunity is only moderate and there are sporadic cases of clinically apparent infection: an epidemic is probable.

Epidemie v uzavřené komunitě

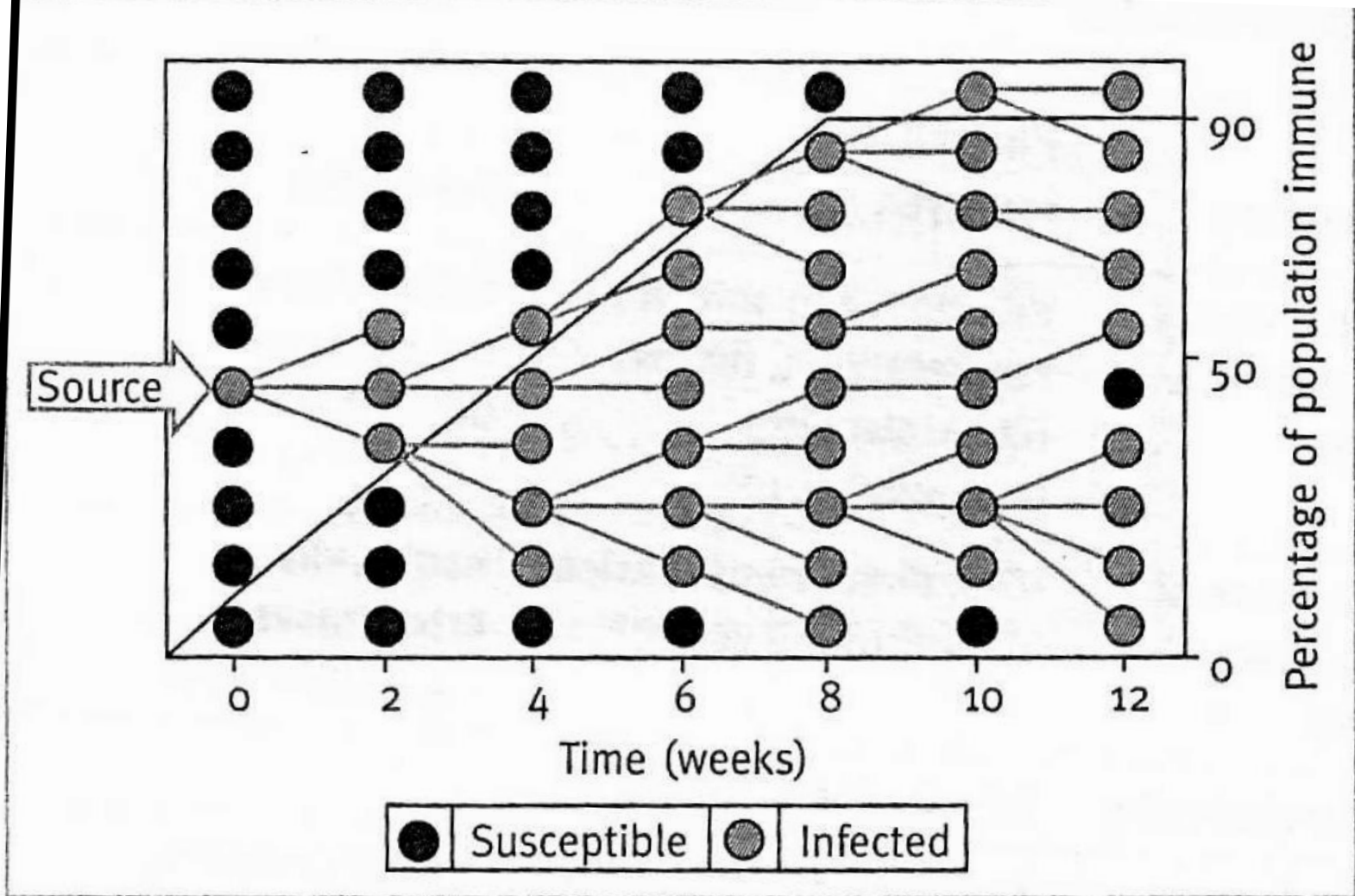
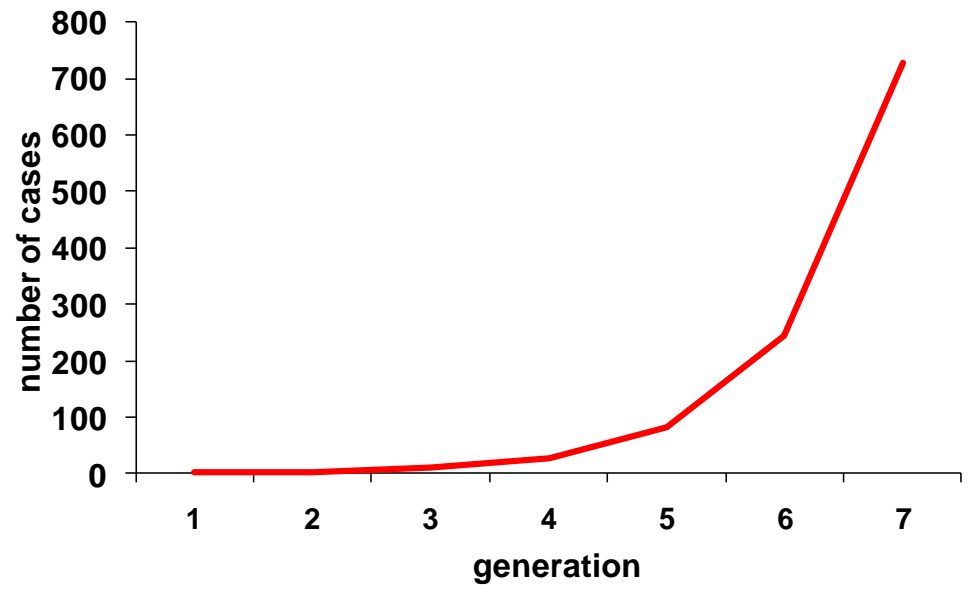
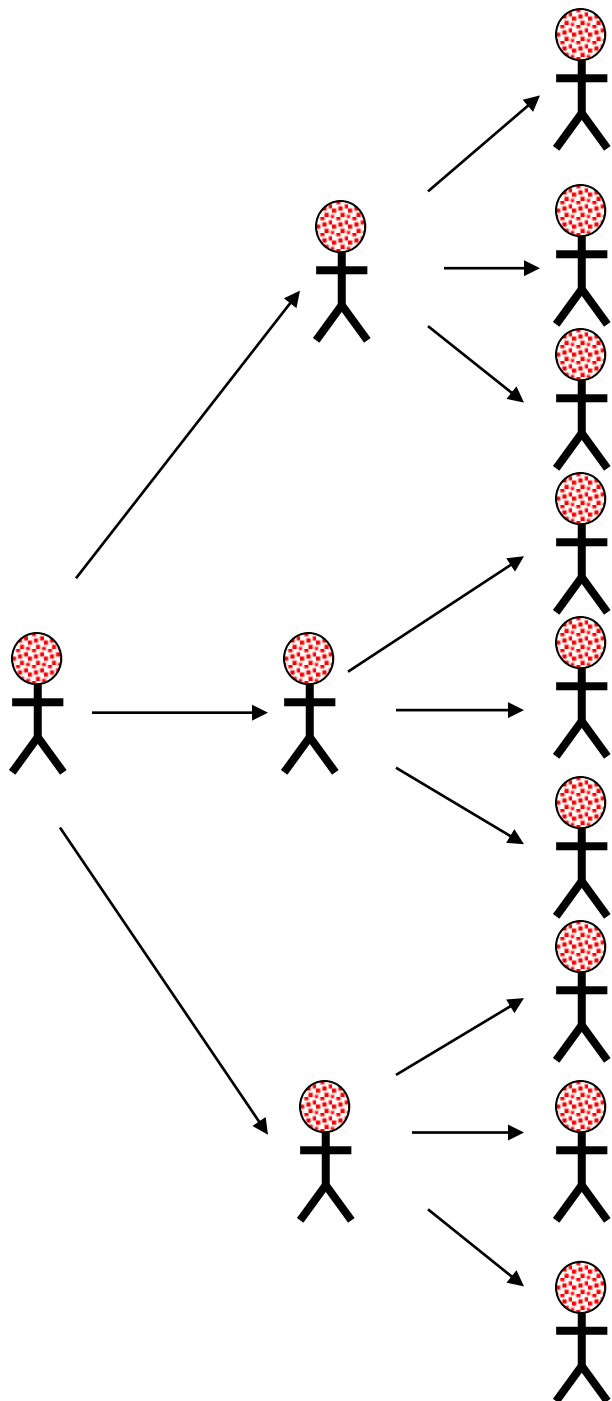
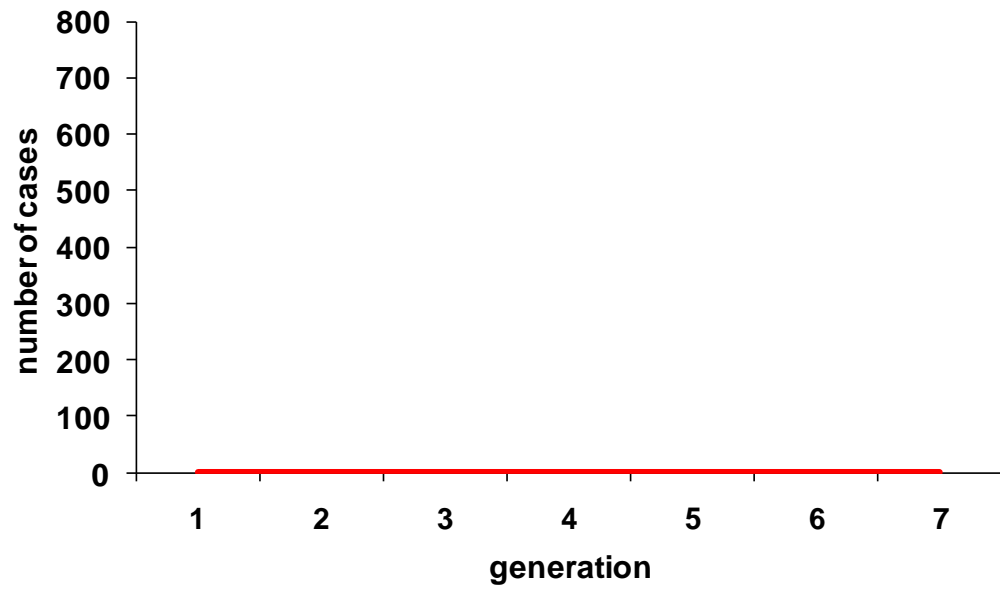
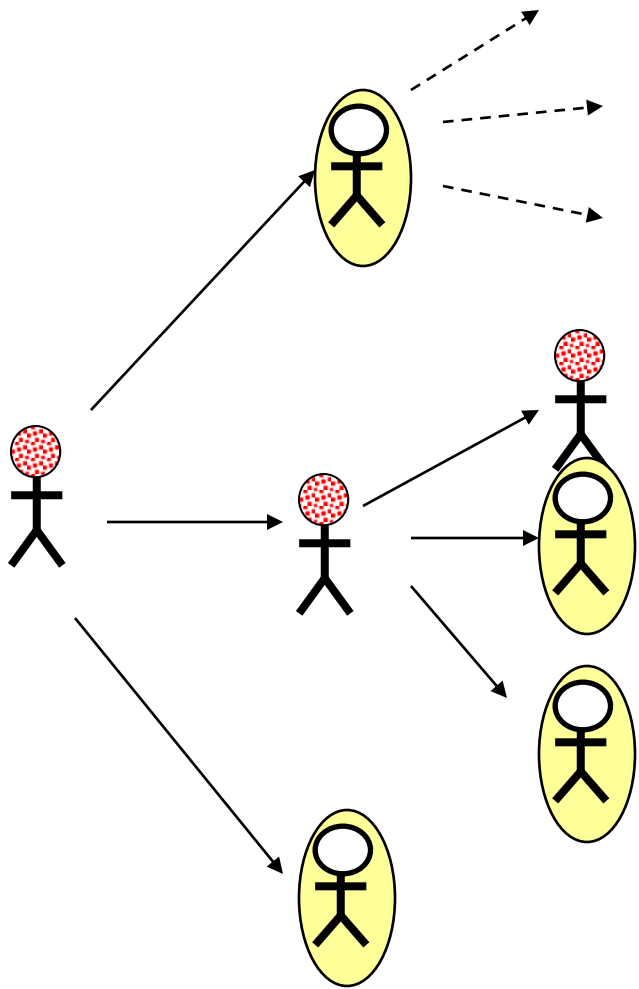


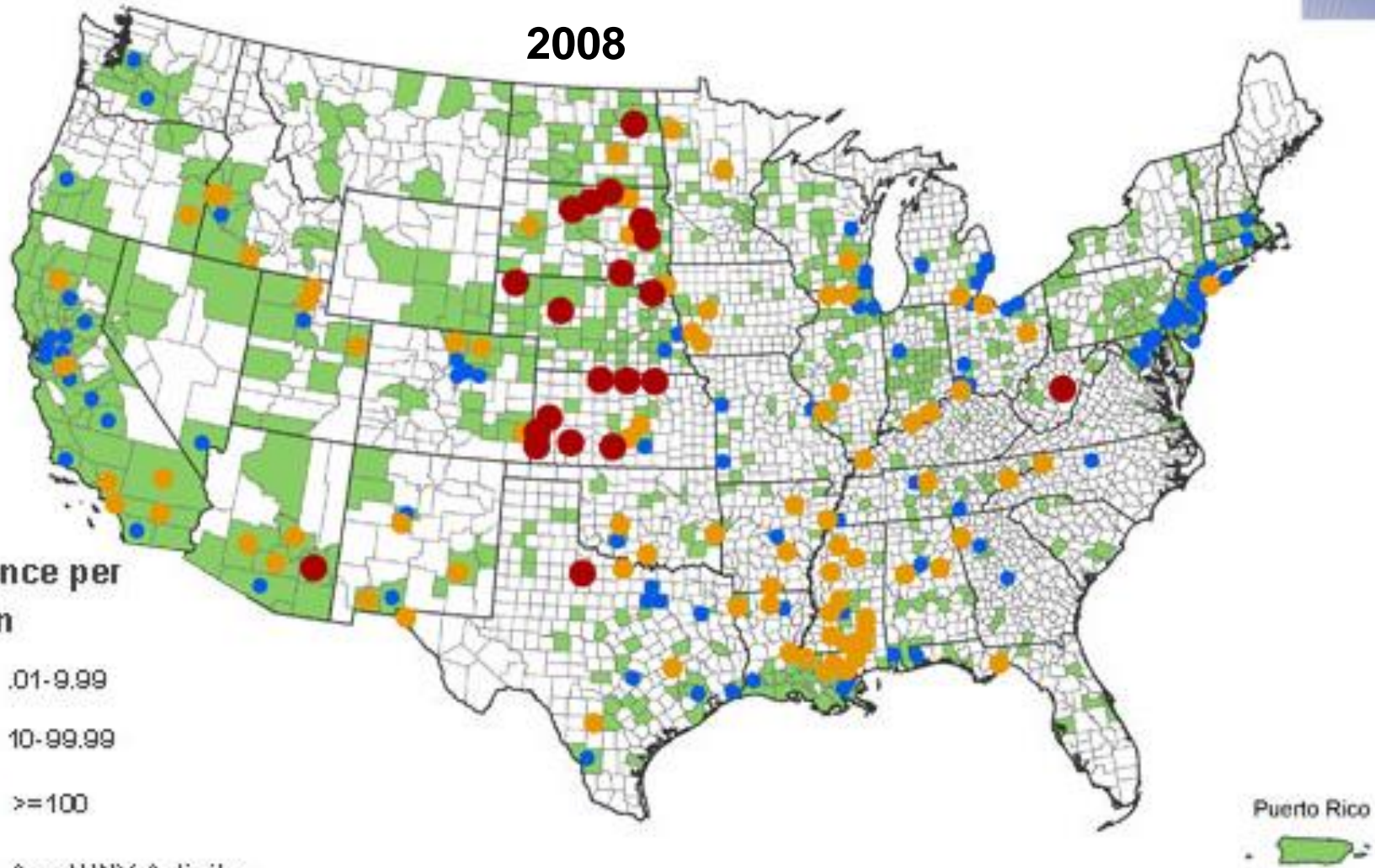
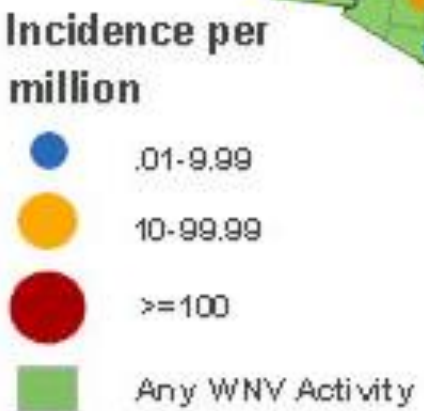
Fig. 7.4 Spread of measles in a highly susceptible population in the Faroe Islands, 1846.

Spalničky na Faerských ostrovech, inkubační doba asi 2 dny, některé případy dead-end

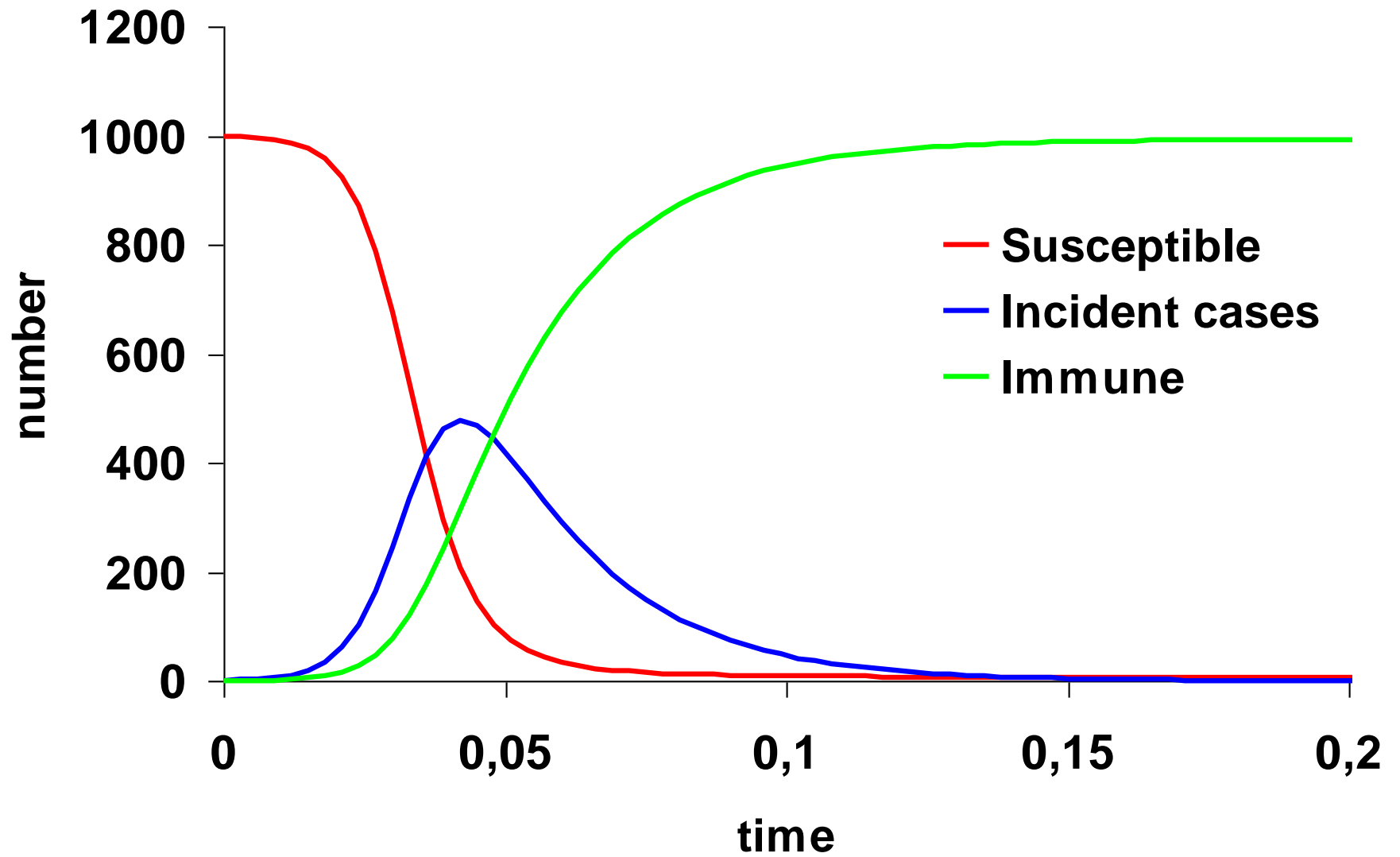




2008



West Nile virus infections in the USA



Nosokomiální nákazy

Nosokomiální nákazy vychází z toho paradoxu, že mnozí lidé přicházející do nemocnice za účelem svého vyléčení se tam nakazí jinou, leckdy vážnější infekcí.

Riziko nosokomiální nákazy může být sníženo důsledným dodržováním hygienických pravidel pacienty a nemocničním personálem, úzkostlivým dodržováním čistoty ve všech nemocničních prostorách, udržování čistých klimatizačních šachet, izolací infekčních pacientů či naopak pacientů s imunodefektem, omezením doby hospitalizace na nezbytné minimum atd.

Jak na viry?

(prevence a terapie virových nákaz)

Preventivní vakcinace – vakcinace za účelem nastolení imunity před expozicí

Terapeutická vakcinace – vakcinace např. persistentně infikovaných subjektů

Imunizace proti virovým nákazám

-Z hlediska prevence virových nákaz je imunizace nejvíce používaným způsobem

-Existuje několik přístupů přípravy vakcín – použití živé očkovací látky, chemicky inaktivovaný virus, DNA vakcíny

Již před 2500 lety lidé věděli, že imunita a imunizace funguje

- Řeční lékaři si povšimli, že osoby infikované pravými neštovicemi jimi už znovu ne onemocní.
- Poznatek: infekce určitou nákazou poskytuje „imunitu“



Za dalších 2300 let

„Mám skvělý nápad“





V roce 1796 Edward Jenner provedl vakcinaci u Jamese Phillipse skarifikací kůže a aplikací exsudátu puchýřků kravských neštovic.

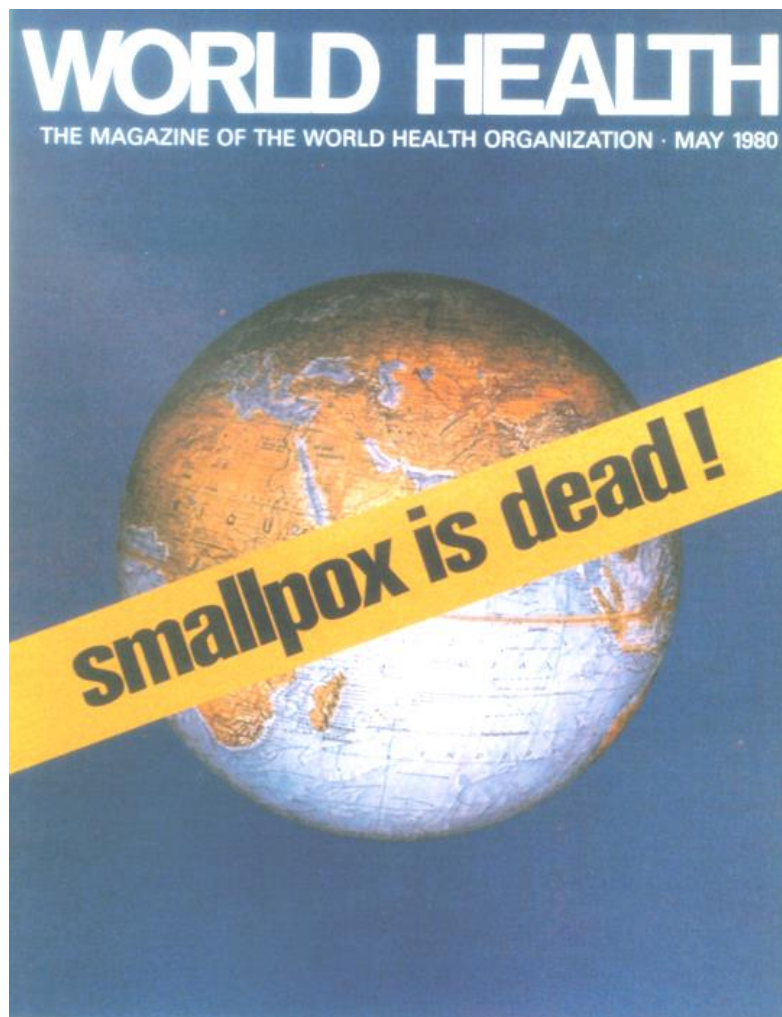
•Snížení mortality z 25% na 1%

Řada výhod, které tento historický úspěch umožnily:



- Žádný živočišný rezervoár
- Celoživotní imunita
- Subklinické případy vzácné
 - Infekčnost nepředchází symptomům
- Pouze jeden serotyp varioly

Výsledek: v roce 1978 byly pravé neštovice prohlášeny jako onemocnění celosvětově eradikované



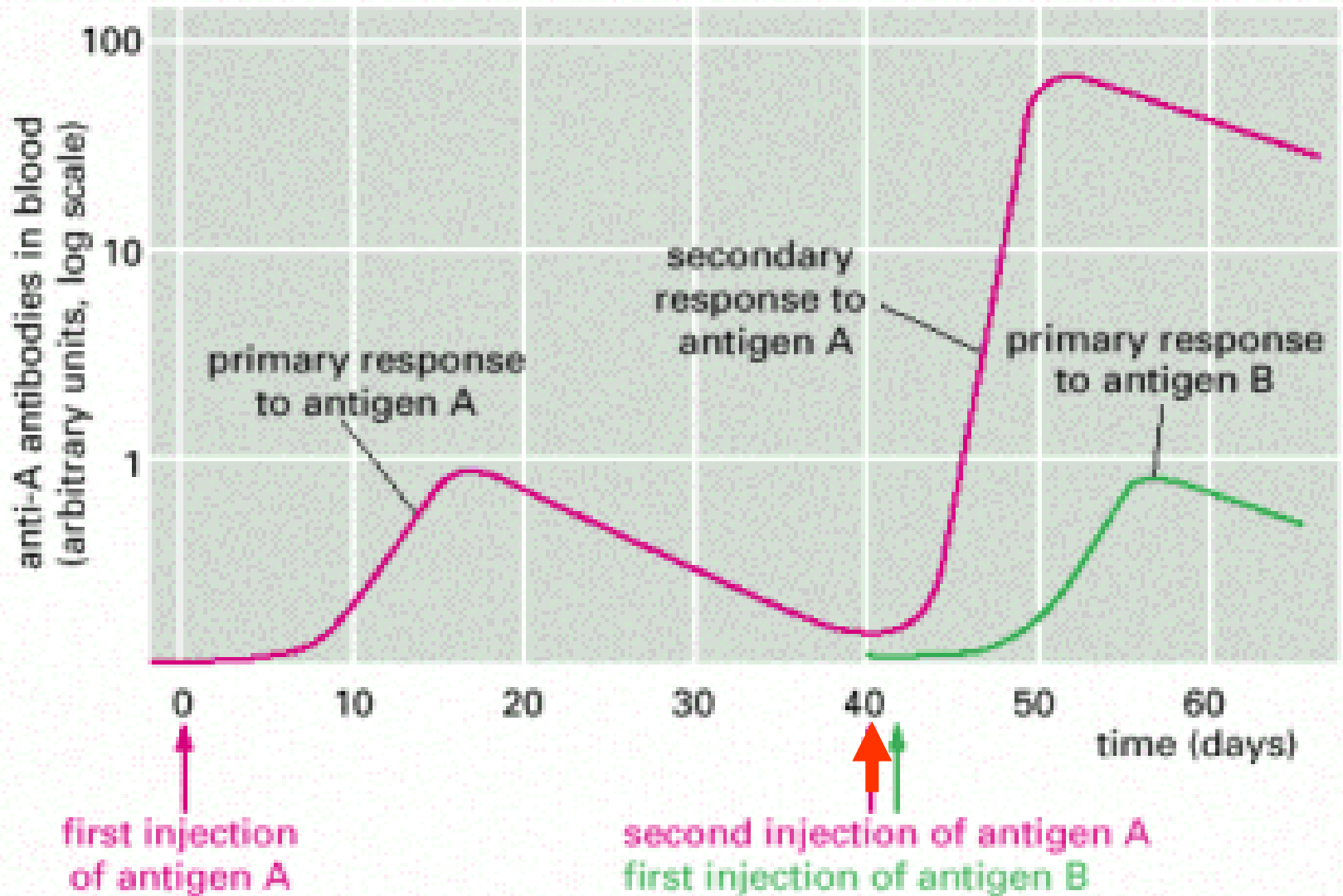
Jak vakcinace funguje?

Pacient je vystaven **antigenu**

- Živá nebo inaktivovaná substance (např. protein, polysacharid), odvozená od patogena (např. bakterie nebo viru) schopná vyvolání imunitní odpovědi

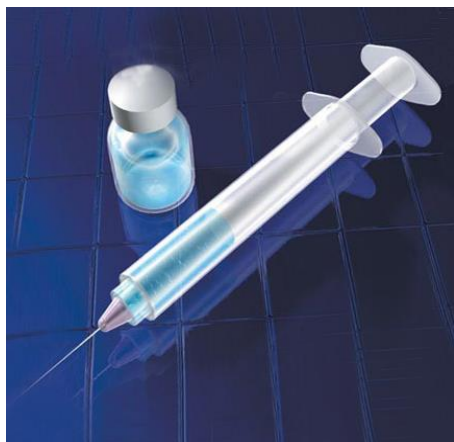
V okamžiku, kdy je pacient pak znovu vystaven **antigenu, je vyvolána silná imunitní odezva**

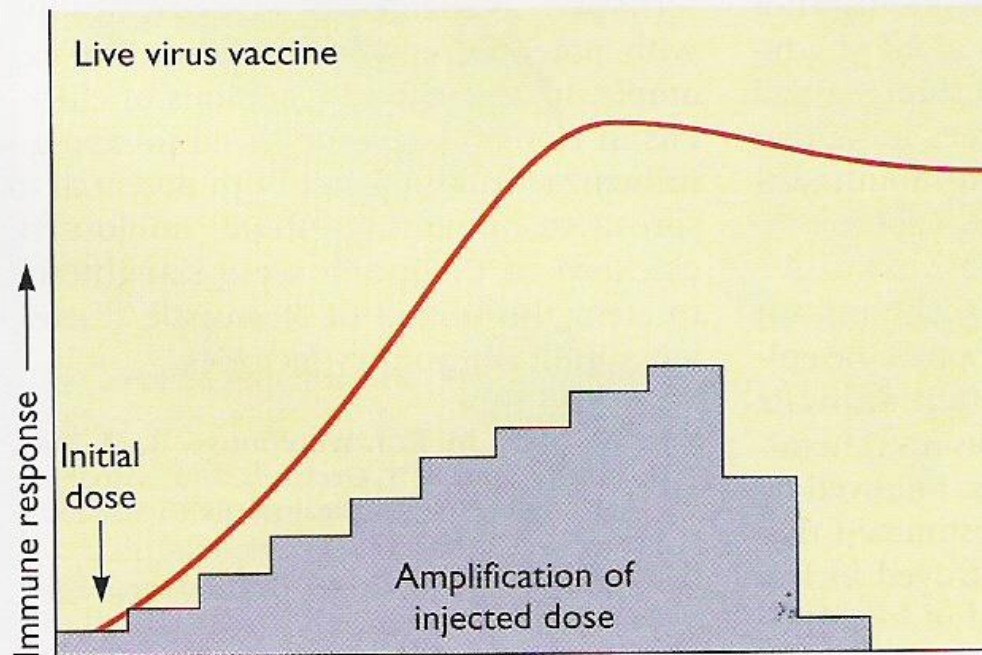
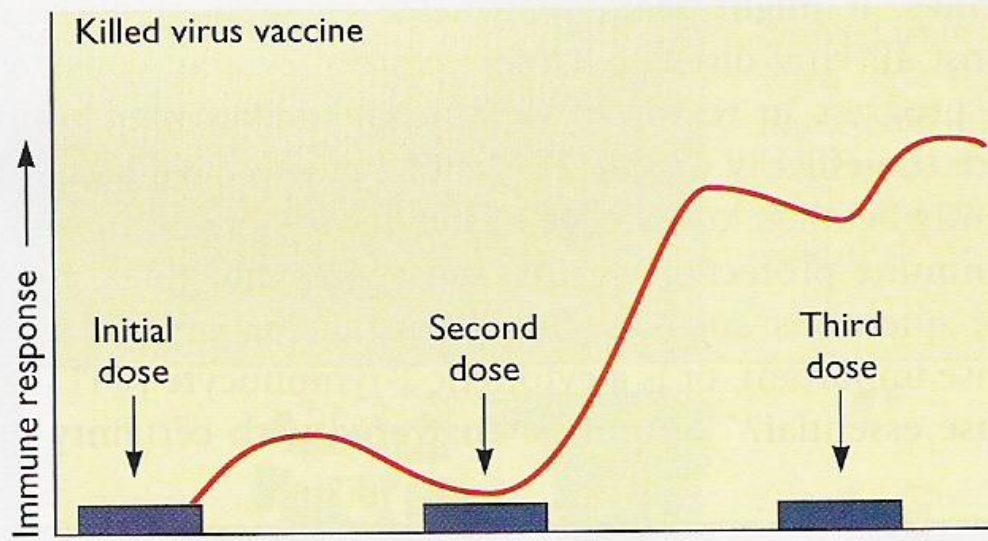
Funguje to asi takto:



Vakcíny dělíme na dva základní typy

- Živé atenuované
- Inaktivované





Comparison of immune responses
to live and killed viruses

Živé vakcíny

-Nejúspěšnější typ antivirových vakcín

-Oslabený virus se omezeně množí v hostitelském organismu, což vyvolá silnou a dlouhodobou imunitní odpověď

-**Atenuované vakcíny** – užívá se oslabený virus

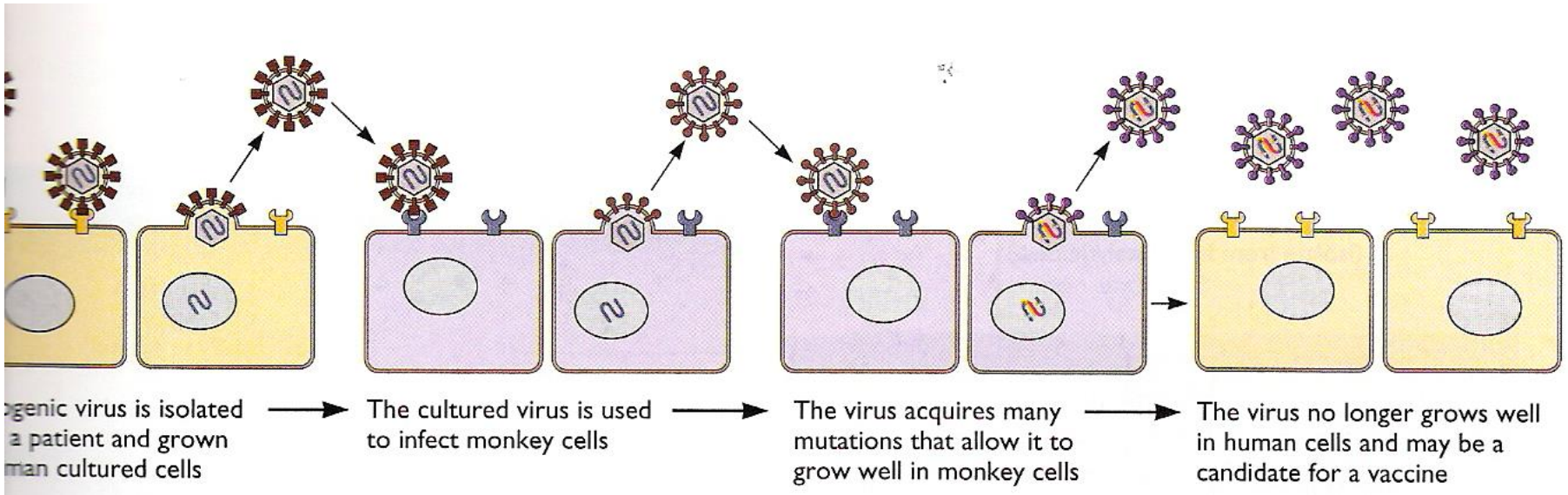
-Obykle připravené pasážováním v buněčné kultuře, kdy virus postupně ztrácí svou virulenci

-**ts mutanty** – ovšem tendence k reverzi fenotypu

-**Cold adapted mutants** – adaptace viru k replikaci při suboptimální teplotě (př. vakcíny pro intranazální podání – dobrá replikace v nosu při nižší teplotě, ale virus nepostupuje dále do oblastí těla o vyšší teplotě)

-deleční mutanty, bodové mutace

-živé rekombinantní vakcíny



Výběr vakcinačních kmenů –

imunogenicita – vysoká

patogenicita - nízká



Joseph Meister
Jean-Baptiste Jupille



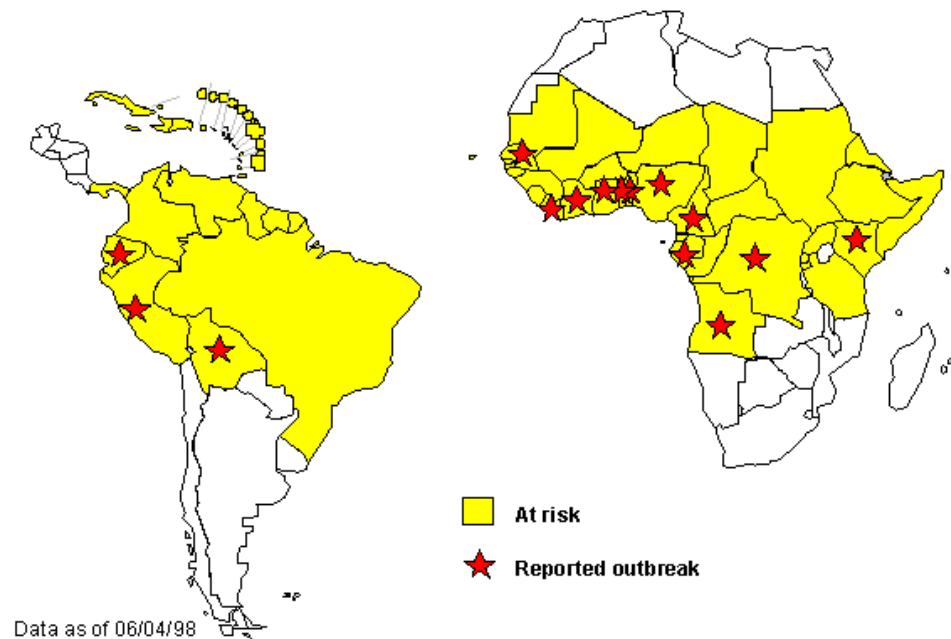


Max Theiler

kmen Asibi (Ghana) – pasáž
v opicích a poté i.c. v myších
– atenuace

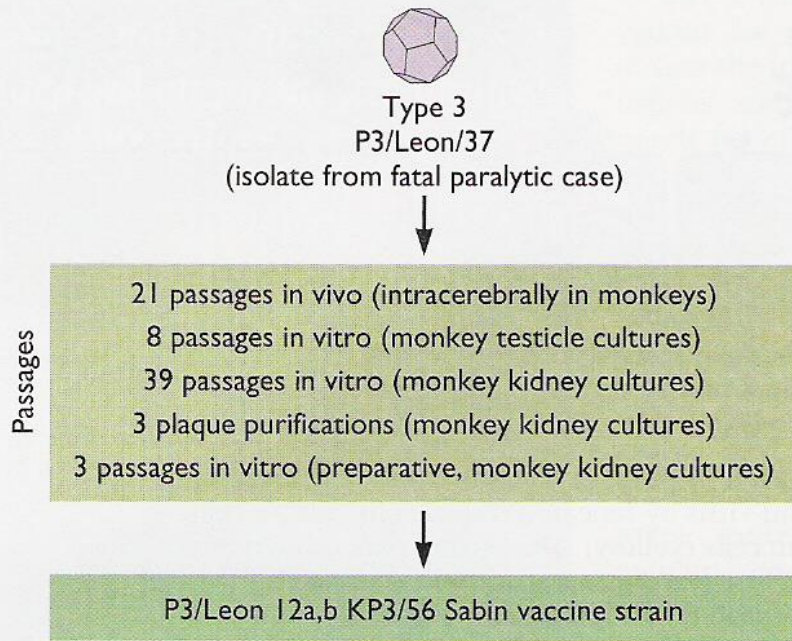
- 18 pasáží v tkáních myších
embryí, 58 pasáží v tkáních
embryí kuřat, 100 pasáží v
tkáních embryí kuřat
zbavených CNS – 17D

**Countries at risk for yellow fever and having
reported at least one outbreak, 1985-1997**



17DD (195), 17D-204

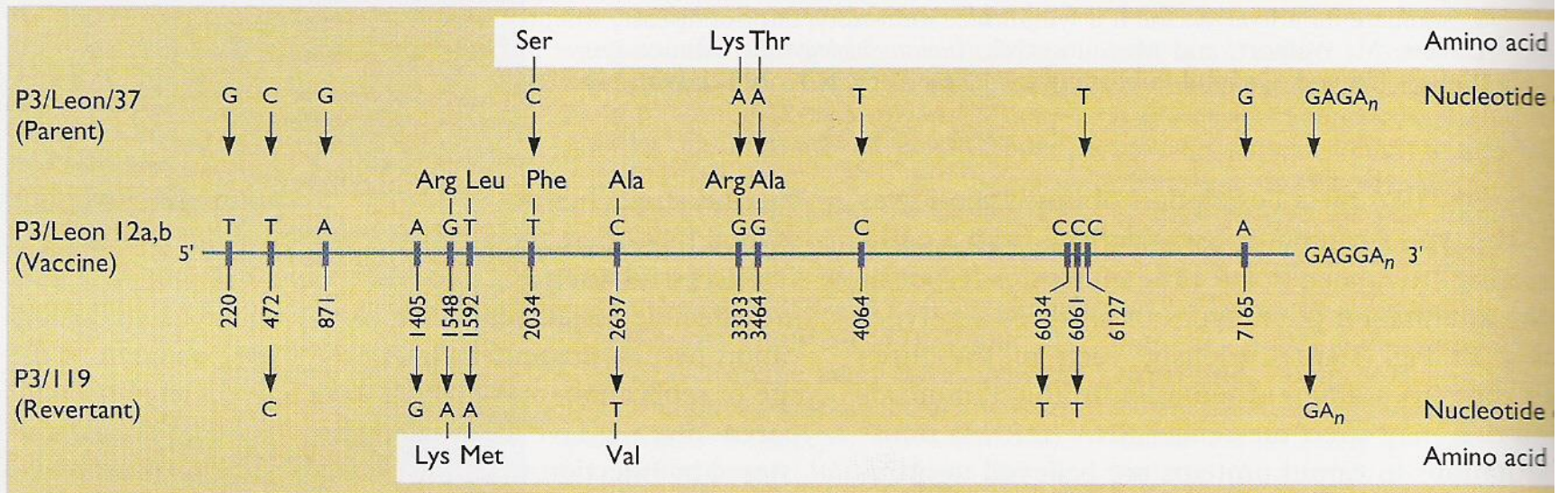
A Derivation of Sabin type 3 attenuated poliovirus



B Determinants of attenuation in the Sabin vaccine strains

Virus	Mutation (location/nucleotide position)
P1/Sabin	5'-UTR (480) VP4 (935) VP3 (2438) VP1 (2795) VP1 (2879)
P2/Sabin	5'-UTR (481) VP1 (2908)
P3/Sabin	5'-UTR (472) VP3 (2034)

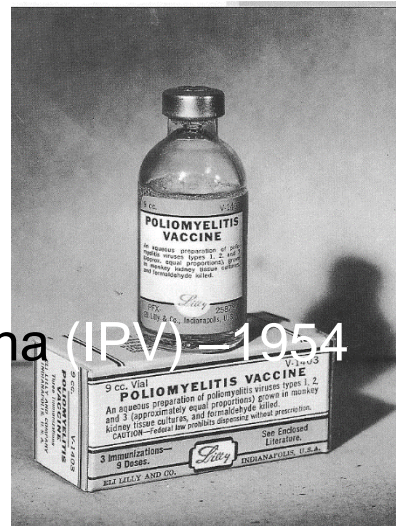
C Reversion of P3/Sabin



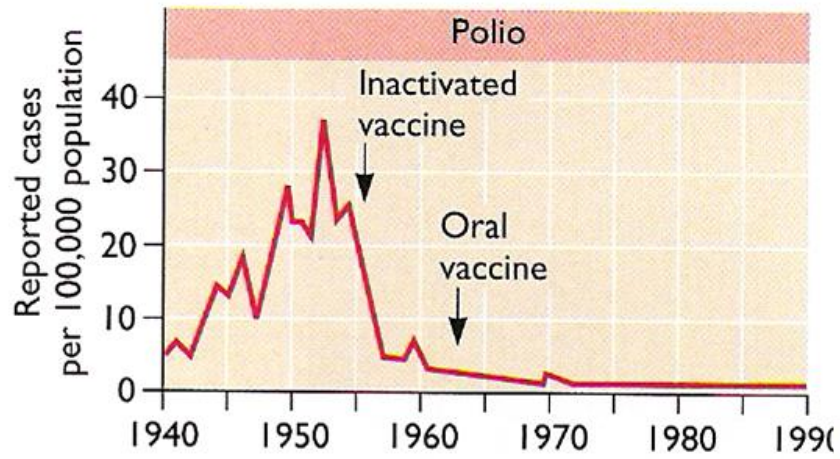
Vakcíny

- Salkova inaktivovaná Poliovakcína (IPV) – 1954
 - formalinem inaktivovaný virus
 - nutno zachovat antigenicitu
 - problematická produkce v masovém měřítku
 - nefunguje například v tropech vlivem interference s jinými enteroviry
- Sabinova orální poliovakcína (OPV) – 1960
 - narušená funkce IRES
 - snížená virulence a neuroinvasita
 - ale riziko reverze na virulentní fenotyp

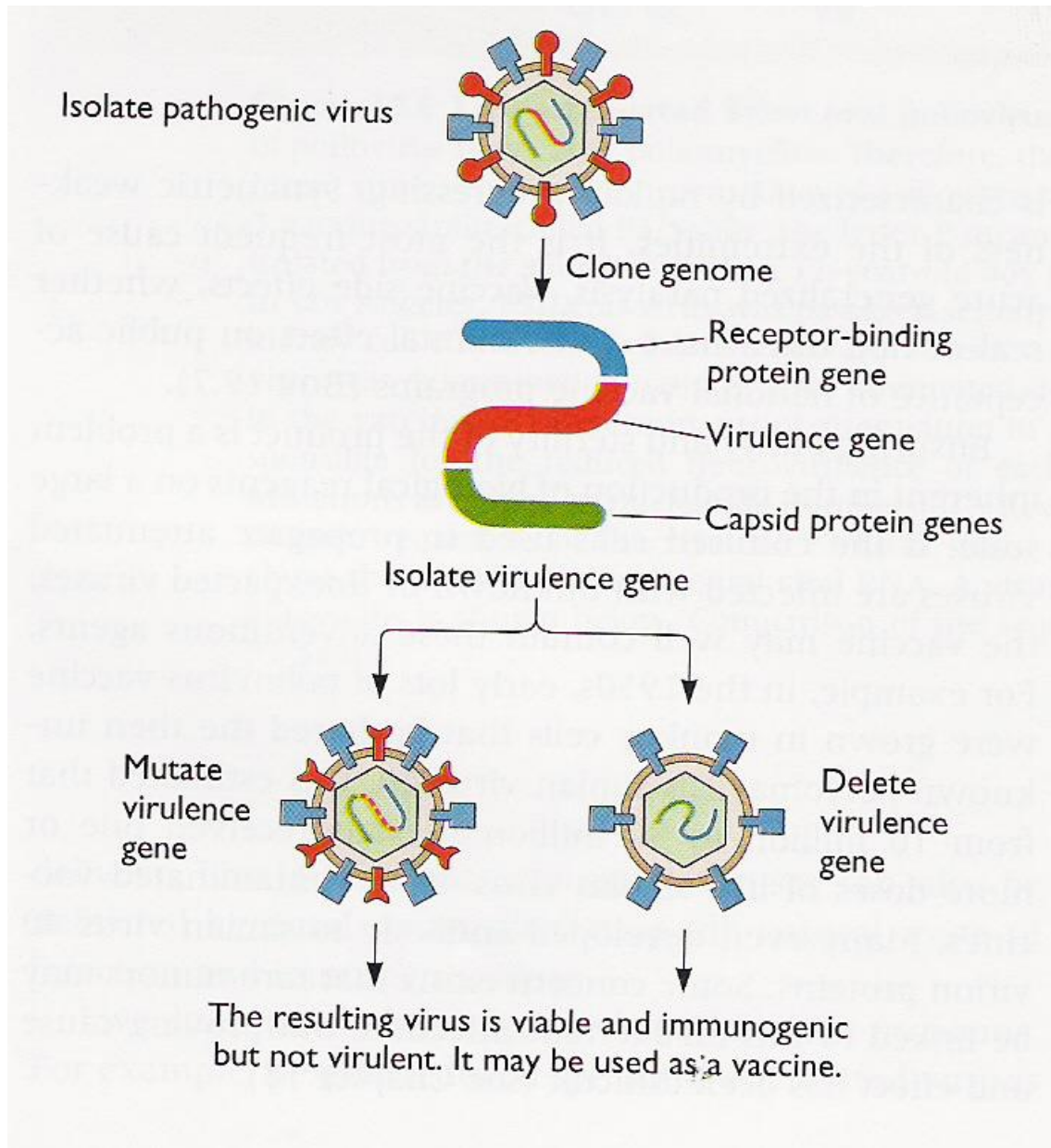
1 in 1.2 million vaccinations produces neuronal effects



ALBERT SABIN, M.D.



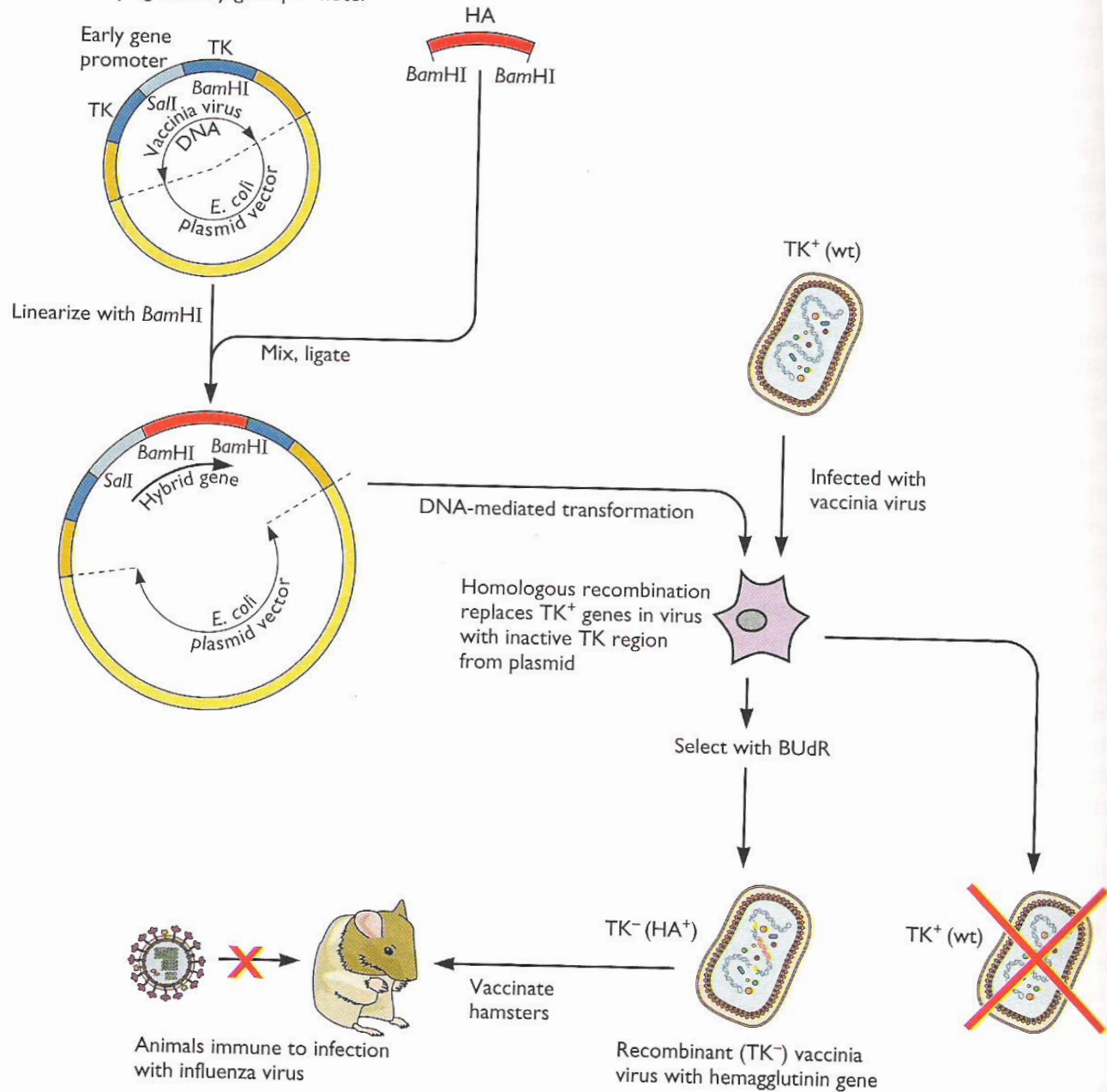
Polio vaccine production in 1000L fermentors, Institute Pasteur Merieux, France



Konstrukce rekombinantního atenuovaného viru

Vaccinia virus thymidine kinase (TK) gene inactivated by insertion of vaccinia virus DNA fragment carrying an early gene promoter

Cloned and isolated influenza virus hemagglutinin (HA) gene



Výhody modifikovaných živých vakcín

- Hostitel amplifikuje imunogen
- Vyvolána humorální i buněčná imunitní odpověď
- Rychlý nárůst imunity
- Imunita přetrvává dlouhodobě
- Často stačí jen jedna dávka

Nevýhody modifikovaných živých vakcín

- Riziko indukce onemocnění u vakcinovaného jedince
- Mohou mutovat a revertovat ve virulentní typ
- Zachovávají si genetickou plasticitu
- Možná latence na genetické úrovni
- Obtížné rozlišení od divokého typu
- Riziko kontaminace jinými viry

Výhody rekombinantních virových vakcín

- Hostitel amplifikuje imunogen
- Významné faktory virulence jsou odstraněny
- Vyvolává humorální a buněčnou imunitu
- Rychlý nástup imunity
- Imunita přetrvává dlouho
- Nižší náklady na produkci a užívání
- Reverze na virulentní typ málo pravděpodobná
- Genetické markery mohou být vloženy do genomu za účelem rozlišení od divokého typu

Nevýhody rekombinantních virových vakcín

- Mutace a rekombinace
- Genetická plasticita
- Možná latence na genetické úrovni

Inaktivované viry

-tvořeny z virulentního viru pomocí chemické inaktivace

-imunogenita zachována

-obvykle pro inaktivaci užíván formaldehyd; dnes se užívá spíše beta-propionlakton, který je během několika hodin kompletně hydrolyzován na netoxický produkt

-vakcína je bezpečná, ale imunogenita nebývá vysoká – nutnost podání vysoké dávky a opakování

-někdy se podání velké dávky inakt. viru setká s horečnatou reakcí, či lokální zánětlivou reakcí, z toho důvodu se odnímají neesenciální složky tím, že jsou imunogenní proteiny částice purifikovány (**subjednotkové vakcíny**)

Přehled chřipkových vakcín

- **Inaktivovaná**

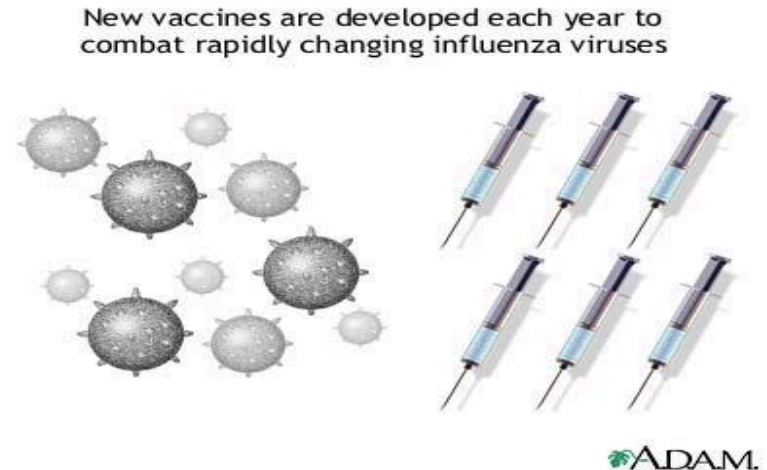
- celovirionová

- štěpená

- subjednotková

- subjednotková
adjuvantní

- virosomální

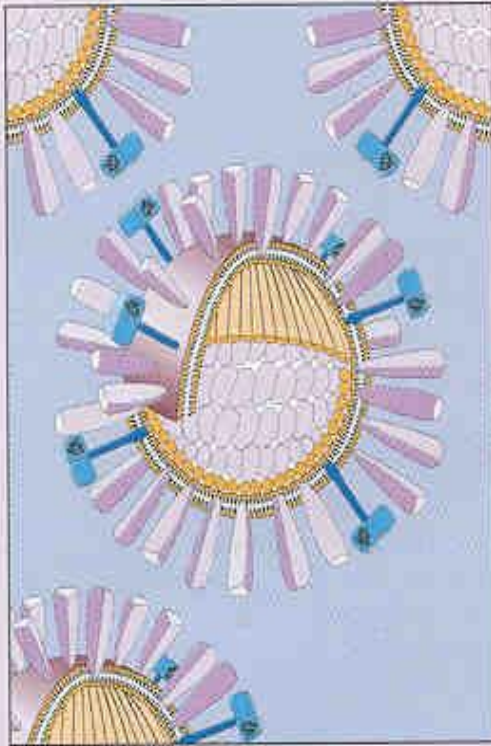


- Příprava na KE, vývoj směrem k TK (např. MDCK, VERO)
- Parenterální aplikace

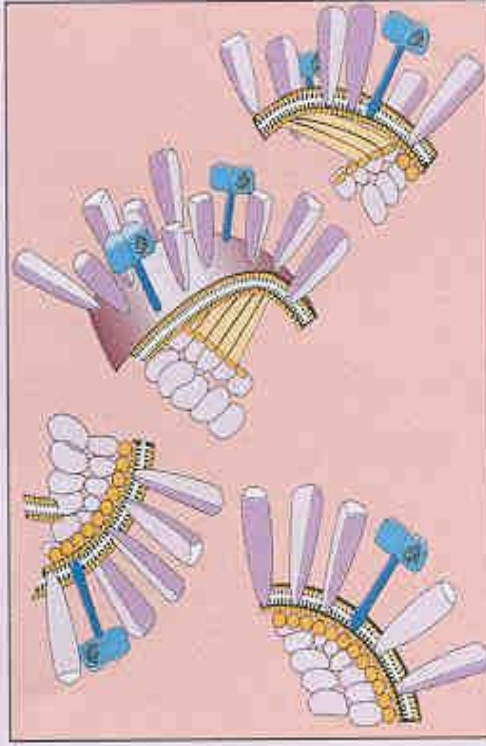
- **Živá atenuovaná vakcína**

intranasální aplikace

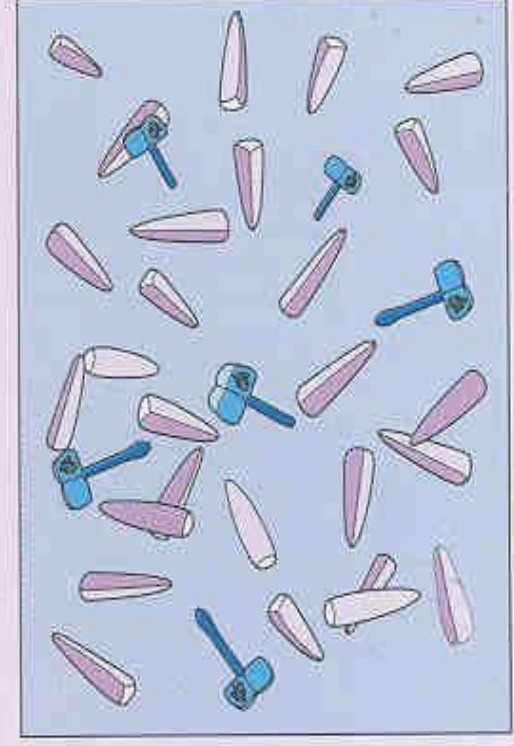
Vakcinace proti chřipce



Whole virion vaccine:
complete, inactivated virus particles



Split-particle vaccine:
split particles in a highly purified form



Subunit vaccine:
purified HA and NA antigens

NU:

Syndrom Guillian-Barre (akutní zánětlivé postižení nervů → ochrnutí končetin a poruch smyslů, např. Fort Dix prasečí chřipka)

Anafylaxe – vaječný albumin

Pro zvýšení imunogenity

se k vakcíně přidávají různá adjuvans

-adjuvans mají účinek buď prolongace uvolňování antigenu, aktivace makrofágů nebo mitogenita lymfocytů

- pro použití v humánní medicíně schváleny soli hliníku

Table 19.4 Vaccine delivery systems and adjuvants^a

Type of system or adjuvant	Characteristics
Aluminum salt	Aluminum hydroxide or phosphate. Forms precipitates with soluble antigen, making the complexes more immunogenic; antigen “depot” at site of injection; complement activation.
Emulsions	Freund’s complete adjuvant: antigen suspended in water-mineral oil emulsion with killed <i>Mycobacterium tuberculosis</i> bacteria or muramyl di- or tripeptide to stimulate strong T-cell responses. Freund’s incomplete adjuvant: antigen suspended in water-in-mineral oil emulsion.
Microspheres	Antigen encapsulated in polymers of lactic and glycolic acids. They are biodegradable and cause slow release of antigen.
ISCOMs	Immune-stimulating complexes composed of glycosides in an adjuvant called QuilA (a purified saponin from the plant <i>Quillaja saponaria</i>), cholesterol, phospholipids, and antigens. Form spheres of 30–40 nm in diameter that incorporate antigen.
Nucleic acid vaccines	Genes encoding antigens expressed from strong promoters are introduced directly to muscle or skin using physical methods or liposomes leading to intracellular protein production and presentation of antigen to the immune system.
Engineered viruses	Genes encoding foreign antigens are introduced into a viral genome (the vector) such that the new protein is made following infection. Common viral vectors are vaccinia virus, adenovirus, and baculovirus. Many other viruses can also be modified to express foreign genes.

^aAdapted from C. A. Mims et al., *Mims’ Pathogenesis of Infectious Disease*, 5th ed. (Academic Press, Inc., Orlando, Fla., 2001), with permission.

Výhody inaktivovaných vakcín

- Virus z vakcíny se nemnoží (musí být inaktivován důkladně)
- Není zde riziko vzniku onemocnění

Nevýhody inaktivovaných vakcín

- Slabá stimulace imunitní odpovědi
- Nutnost podání dvou a více dávek a přeočkování
- Krátké trvání imunity
- Celý imunogen musí být přítomen ve vakcíně – nákladné
- Při opakované vakcinaci mohou kontaminující antigeny vést k alergii

Příprava subjednotkových vakcín

-Purifikace viru ve velkých objemech

-Rozrušení virových částic a purifikace imunogenu (HA pro chřipku apod.)

Výhody subjednotkových vakcín

-Nezpůsobují onemocnění

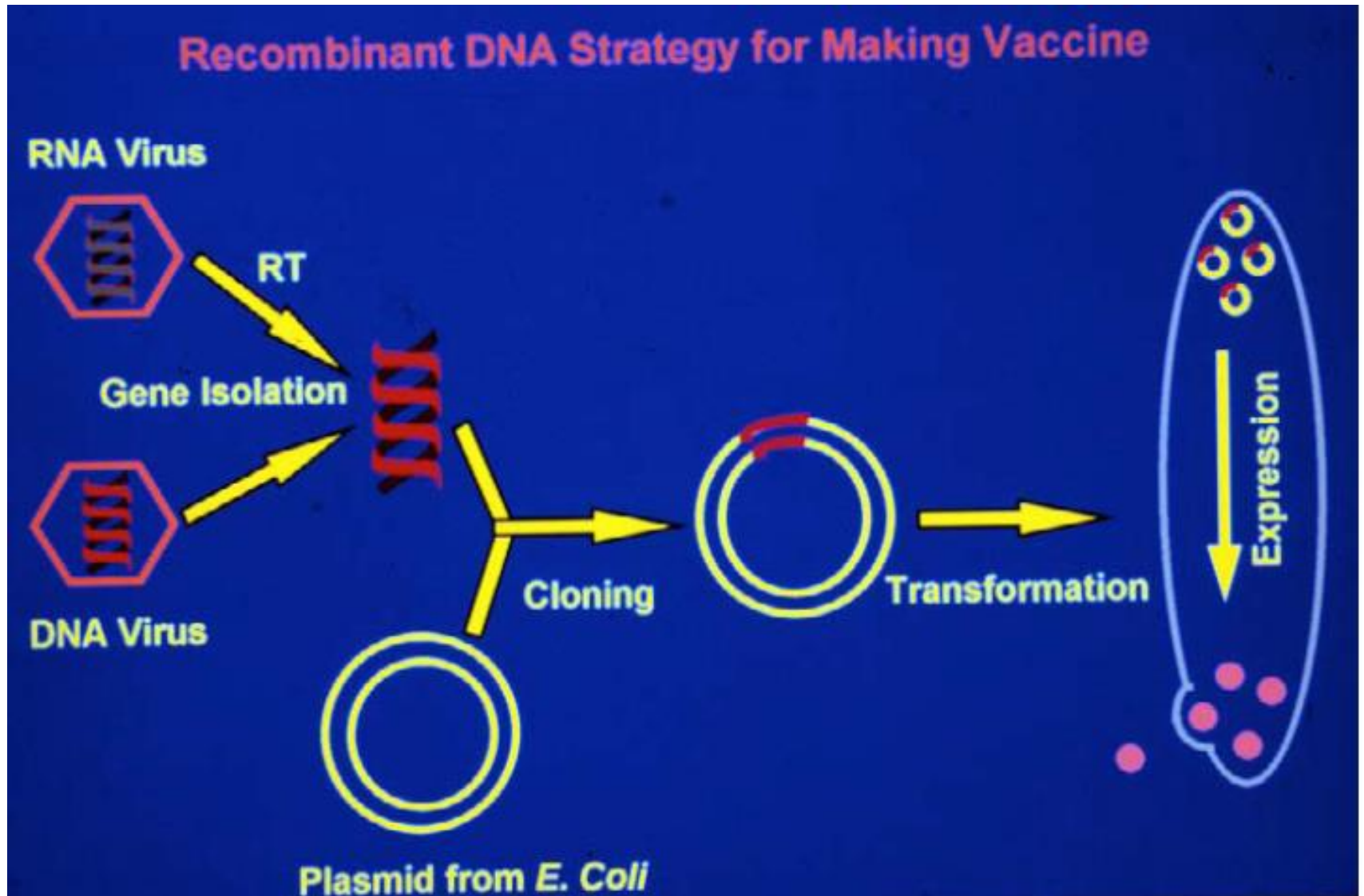
-Slabé alergické reakce po podání

-Možnost vakcinace i těhotných a starých jedinců

Nevýhody subjednotkových vakcín

-Kromě většiny nevýhod pro inaktivované vakcíny se přidává ještě vysoká nákladnost produkce.

Rekombinantní subjednotkové vakcíny



Výhody rekombinantních subjednotkových vakcín

- Nezpůsobují onemocnění
- Koncentrovaný imunogen
- Možnost produkce metodou bakteriální fermentace

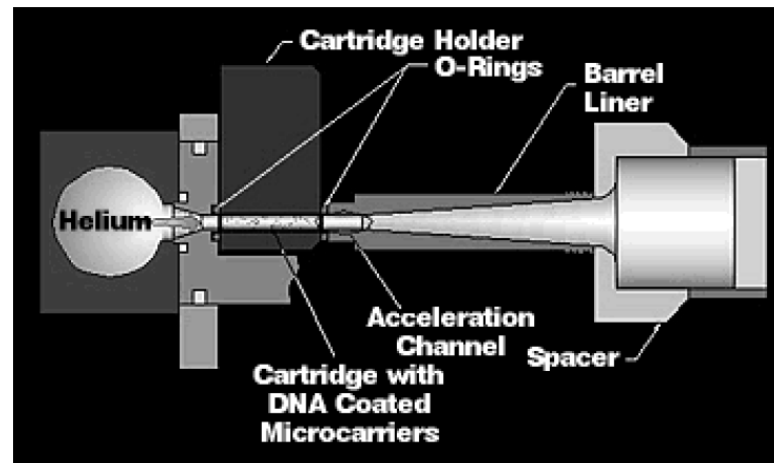
Nevýhody rekombinantních subjednotkových vakcín

- Ne vždy produkovaný protein vhodně imunogenní
- Nutnost vhodného expresního systému
- Náklady sice nižší, ale stále vysoké v porovnání s živými vakcínami

DNA vakcíny

- Vpravení dsDNA z DNA virů nebo ds cDNA z RNA virů
- Geny imunizačního antigenu ve vektoru
- Experimentální vakcíny: chřipka, herpesviry, hepatitida B, vzteklna, onkogenní viry

Bombardment of exposed skin with DNA coated on gold particles provides improved uptake of plasmids and presentation of expressed antigen - involves local dendritic cells





Vlastnosti ideální vakcíny

- Vysoká účinnost – indukuje protektivní buněčnou a humorální imunitu
- Vysoká bezpečnost – minimální vedlejší účinky
- Snadná aplikace – snadné podání v minimálním počtu dávek
- Nízké náklady
- Vysoká stabilita – během transportu i aplikace

Comparison of Viral Vaccines

Function	MLV	Killed
Humoral Ab response	+++	+++
Local	+++	+/-
CM Immunity	+++	+/-
Spread to others	+	0
Creates herd immunity	+++	0
Reinfection	++	+
Heat stable	0	+

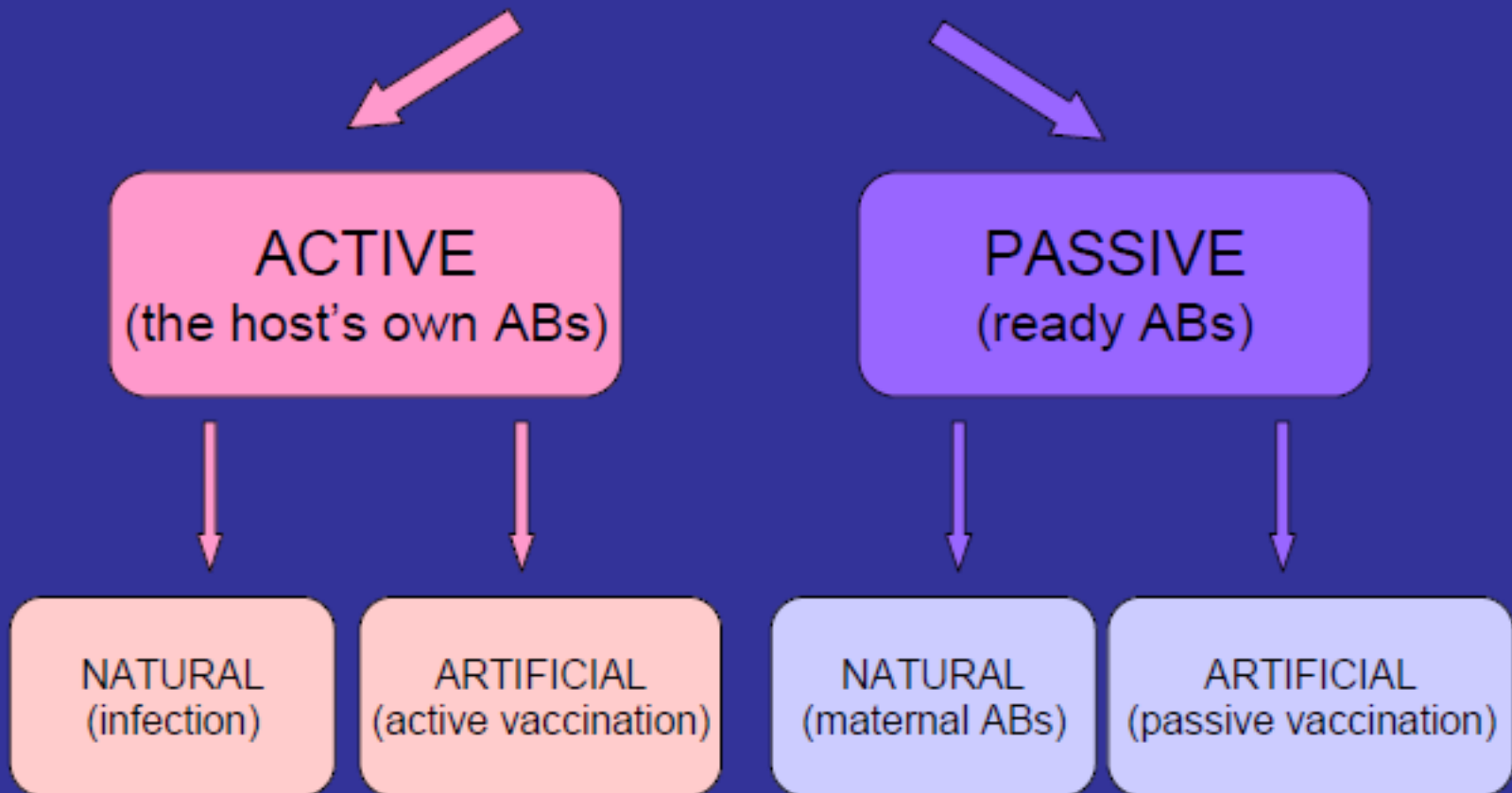
Comparison of Viral Vaccines

(continued)

Function	MLV	Killed
Antigenic loss	0	+
Immune suppression	+	0
Viremia	+	0
Dose number	1	2-3
Duration of immunity	long	short
Interferes with natural infection	yes	no

Vakcína	Zdroj viru	Forma	Podání	Poznámky
Vakcínie	Lymfa ze skarifikované zvířecí kůže	Atenuovaná	Skarifikací	Dnes již jen ve zvláštních případech Imunizováni příslušníci armády
Žlutá zimnice	Kuřecí embrya	Atenuovaná	i.m.	Dlouhodobá imunita
Chřipka	Kuřecí embrya	Inaktivovaná, podjednotková	i.m.	Vzhledem k antigenní variabilitě každoročně nové typy; 70% ochrana
Polio	Buňky opičí ledviny nebo lidské diploidní buňky	Inaktivovaná	i.m.	Vysoce účinná
		Atenuovaná	p.o.	
Spalničky	Buňky kuřecího embrya	Atenuovaná	i.m.	Trojvakcína
Zarděnky	Lidské diploidní buňky	Atenuovaná		
Příušnice	Buňky kuřecího embrya	Atenuovaná		
Vzteklina	Zvířecí mozek	Inaktivovaná	i.m.	Postexpoziční profylaxe
	Lidské diploidní buňky	Inaktivovaná	i.m.	Pre- a postexpoziční profylaxe
Hepatitida A	Lidské diploidní buňky	Inaktivovaná	i.m.	
Hepatitida B	Lidské sérum	Inaktivovaná, podjednotková	i.m.	
	Kvasinky, rekombinant	Podjednotková	i.m.	Rekombinantní vakcína

Immunisation



Natural passive immunity

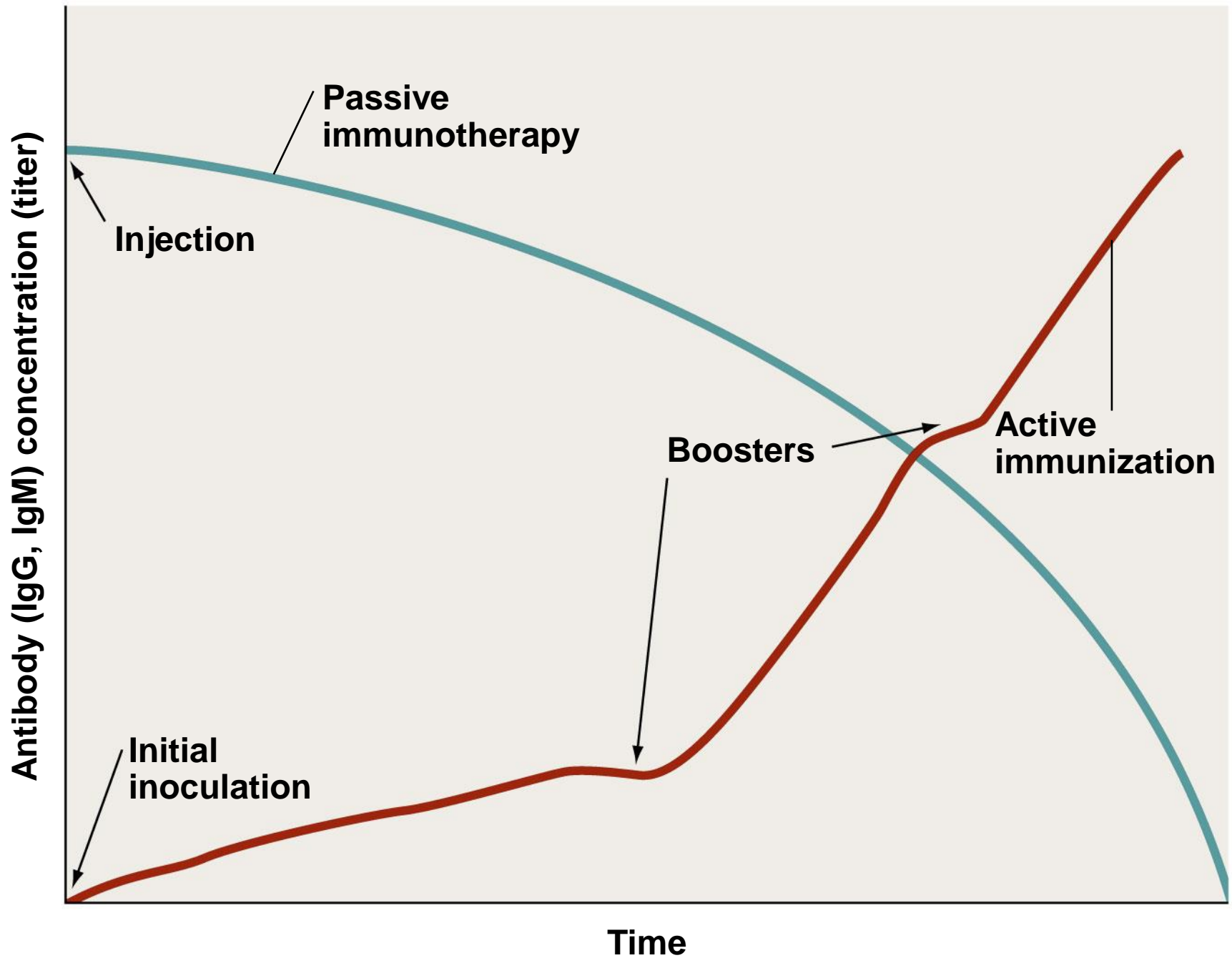
Maternal immunoglobulins

- Transplacental: IgG
 - provides immunity for about 6 months against those that the mother had
 - vaccinations can not be given too early!
- Breast feeding: IgA

Artificial passive immunity

Giving immunoglobulins produced in humans or animals

- When there is risk for infection, but no time for antibody development
 - animal bite (rabies)
 - deep wound contaminated with soil (tetanus)
 - contact of ill persons (hepatitis B)
- **Advantage:** immediate protection
- **Disadvantages:**
 - short-term protection (few weeks)
 - danger for hypersensitivity



Types of passive vaccination – I

Homologous = human origin

- **Normal immunoglobulin**
 - mixture of many blood donors' plasma
 - contains antibodies against the frequent microbes or against microbes with active vaccination
 - hepatitis A
- **Specific immunoglobulin (IgG)**
 - hyperimmunised persons
 - persons who just recovered from an infection
 - examples:
 - TETIG (anti-tetanus)
 - VZIG (anti - varicella zoster)

Types of passive vaccination – II

Heterologous = animal origin

- From big bodied animals (horse)
- Very short clearance (<2 weeks)
- Contain foreign proteins
- Danger for serum sickness
 - Is the patient allergic (asthma, eczema)?
 - Has the patient received animal serum before?
 - Allergy test first!

