

## ZAJÍMAVÉ AKTUALITY

Zpracoval MUDr. Vladimír Plesník

### Vakcína proti HIV- podvod nebo naděje ?

V únoru 2003 oznámila firma VaxGen z Atlanty (Kalifornie) předběžné výsledky třetí fáze studie efektivity nové vakcíny proti HIV. Vakcína s názvem AIDSVAX B/B obsahuje rekombinantní formy proteinu gp120 ze dvou subtypů B kmenů viru HIV. Do studie bylo zařazeno 5009 dobrovolníků s velkým rizikem nákazy, kteří dostali nejméně tři z plánovaných sedmi dávek základního očkování. Padesát devět pracovišť ze Severní Ameriky, Holandska a Puerto Rico hlásilo infekci HIV u 5,7 % očkovaných a u 5,8 % kontrol. Podrobnější analýza ukázala, že v populační skupině bez bělochů a latinoameričanů poskytovala vakcína vysoce signifikantní ochranu. Výsledky u kombinované populace z černochů, asijců a jiných minoritních populačních skupin svědčily o 66,8 % protekčním efektu vakcíny (95 % IS 30,2-84,2,  $p < 0,01$ ). Analýza samotné černošské populační skupiny ukázala 78,3 % efekt vakcíny (95 % IS 29,0-93,3,  $p < 0,02$ ). Je však těžké tyto rasové rozdíly vysvětlit biologickými odlišnostmi. Podle předběžného hodnocení sérologických nálezů se zdá, že u černochů a minoritních populačních skupin vzniká na rozdíl od bělochů a hispánců signifikantně vyšší koncentrace HIV neutralizačních protilátek, která asi koreluje s vyšší ochranou. Je však předčasné tvrdit, že protilátková odpověď souvisí s rasovou odlišností. Studie se stejnou vakcínou probíhá také v Thajsku, její výsledky by měly být známy do konce roku 2003. Je možné, že tato vakcína chrání jen před některými variantami viru a že její protekční efekt stoupne po jejím obohacení dalšími komponentami.

(Kelly Moris, First phase-3 HIV vaccine trial – hype or hope? *The Lancet Infect.Dis.*, Vol.3, April 2003, s.186)

### SARS – opět na světě, byl objeven specifický lék ?

V kanadském Torontu zjistili po ohlášené eliminaci SARS ve světě nová onemocnění. V červnu 2003 hlásili v Torontu 64 nemocných, 6800 karanténovaných a dalších 5200 zdravotníků, pracujících v nemocnicích, kde léčí pacienty se SARS, na tzv. pracovní karanténě. Epidemie vyvolala pochyby o možnostech eradikace SARS ve světě, ukázala na nutnost prodloužení karantény z 10 na 14 dnů a na nezbytnou potřebu vybavit zdravotníky při přímém ošetřování nemocných se SARS ochranným oděvem, kryjícím celé tělo v podobě skafandru. Počet zemřelých v Kanadě dosáhl 31 a další šest suspektních úmrtí je dosud prošetřováno. Ve světě bylo k 6.6.2003 hlášeno 8400 případů SARS se 779 úmrtími.

(*Lancet*, Vol. 361, 2003, č. 9374, s. 2057)

Dosud není znám žádný specifický lék proti SARS. Odborníci z Ústavu lékařské virologie při lékařské fakultě frankfurtské university testovali antivirové působení různých antivirotik na dva izolované kmeny koronavirů od pacientů se SARS, přijatých v Německu na kliniku frankfurtské university. Studovaný ribavirin, 6-azauridin, pyrazofurin, kyselina mykofenolová a glycyrrhizin jsou komerčně dostupné látky, užívané pro antivirový, antitumorosní a imunosupresivní účinek k léčbě lidí. Test spočíval ve vizuálním hodnocení cytopatogenity působené virem za 72-96 hodin po infekci Vero buněk. Nejsilněji inhiboval replikaci SARS-koronaviru ve Vero buňkách glycyrrhizin, navíc bránil vazbě a proniknutí viru do buněk. Jeho vysoká koncentrace úplně blokovala replikaci viru. Glycyrrhizin byl významným inhibitorem i jiných testovaných virů. Mechanismus jeho účinku je však nejasný. Podle předběžných

výsledků se zdá, že navozuje ve Vero buňkách syntézu oxidu dusného a že replikace viru je inhibována po přidání donoru oxidu (DETA NONOate) do kultivačního média. Již dříve se glycyrrhizin užíval k léčbě pacientů s HIV-1 a chronickou VH-C. Po několikaměsíčním trvání léčby byly u několika pacientů hlášeny jen ojedinělé nežádoucí reakce, jako je zvýšení krevního tlaku a hypokalémie. Další výzkum je orientován na sledování účinku glycyrrhizinu na růst SARS-coronaviru v lidských buňkách.

(Cinatl J., Morgenstern B., Bauer G., Chandra P., Rabenau H., Doerr H.W.: Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus. *LANCET*, Vol. 361, 2003, č. 9374, s. 2045-6). **Poznámka překladatele:** Glycyrrhizin je obsažen v dřevnatém oddenku lékořice, která se dříve nabízela jako „sladké dřevo“ a byla za války jedinou dostupnou sladkostí. Lékořicový výtazek (pendrek) se dnes užívá k výrobě cukrovinek a také prodává v podobě charakteristicky černých, příjemně vonících i chutnajíících bonbónů. Že by terapie SARS byla tak jednoduchá a příjemná ?

## Prochází priony nosem ?

Zpráva, že patologický protein- prion je u pacientů se sporadickou formou Creutzfeldovy Jakobovy nemoci (sCJD) uložen v neuroepitelu sliznice N. olfactorius, je překvapivá. Podle vedoucího sekce klinické neurologie na universitě ve Veroně, Salvatora Monaco, by tak byla možná pomocí vyšetření této sliznice definitivní diagnóza sCJD ještě u živých pacientů. Je zde ale velké nebezpečí iatrogenního přenosu prionu při chirurgickém výkonu. Je ověřeno, že obvyklá sterilizace chirurgických nástrojů nestačí k likvidaci nakažlivosti prionů, které jsou odolné vůči působení různých chemických a fyzikálních faktorů, obvykle postačujících k inaktivaci virů. Monakův kolektiv získal při pitvách devíti pacientů s neuropatologicky ověřenou sCJD vzorky jejich mozků, lamina cribriformis s přiléhající olfaktorickou mukózou a okolního respiračního epitelu. Vzorky byly odebrány post mortem a vyšetřeny spolu se vzorky věkem shodných kontrol od zemřelých s jinými neurodegenerativními a jinými nemocemi. U všech devíti pacientů se sCJD byla ložiska prionů uložena v cilia olfactoria a v osově části N. olfactorius. Nebyla však nalezena ve sliznici nosohltanu. Kontrolní vzorky priony neobsahovaly. (*N Engl J Med* 2003; 348: 711-720).

Nálezy svědčí o tom, že nosní sekrety mohou být nakažlivé, což se nyní ověřuje. Bylo by také zajímavé zjistit, zda u zvířat s BSE jsou priony také uloženy ve sliznici respiračního traktu. Nález prionových depozit v nosní sliznici pacientů se sCJD a ve sliznici tonsil pacientů s novou variantou nvCJD naznačuje, že chirurgické nástroje přicházející do kontaktu s infekčními periferními tkáněmi mohou být významným faktorem přenosu prionů. (*Kathryn Senior: Prions – they really do get up your nose. LANCET Infect.Dis., Vol. 3, April 2003, s. 182*)

## Zpráva o možné genové terapii diabetu

Novou naději diabetikům přinesly výsledky genové terapie myši s diabetem vyvolaným po podání streptozotocinu. Pracovníci Baylorovy lékařské kliniky při Universitě v Houstonu, USA, použili k přenosu transkripčního faktoru NeuroD a růstového faktoru betacelulinu do jaterních buněk nosiče – adenoviru. Po aplikaci měly myši s diabetem více než 120 dnů normální glykémii a v jejich játrech se objevily skupiny buněk, vypadající a chovající se jako  $\beta$ -buňky Langerhansových ostrůvků pankreatu. Cílem terapie diabetu je obnova regulace hladiny glukózy. Dosud platí, že injekce inzulínu je lepší a spolehlivější než použitý způsob genové terapie. Výsledky u lidí nemusí být stejné jako u myši. Navíc je obava zda persistující infekce adenovirem nebude mít nežádoucí následky. Na druhé straně je to postup, který může nahradit doživotní aplikaci inzulínu, opakované transplantace buněk  $\beta$  i vyhnout se potenciálně toxickému účinku antidiabetik. (*Jane Bradbury: Potential gene therapy cure for diabetes reported. LANCET, Vol. 361, 2003, č. 9367, s. 1443*). Problematice genových vakcín se věnuji v SMD 179.

## Laboratoře BSL-4

Před pár lety byla dramata na téma ohrožení lidstva novými, vysoce virulentními agens spíše náplní filmových festivalů. Situace se však změnila po 11.září 2001, kdy došlo k teroristickému útoku na Světové obchodní centrum v New Yorku a po antraxové aféře v USA, která měla dozvuky v řadě států, ČR nevyjímaje. Výrazně vzrostla poptávka po ultrabezpečných laboratorních pracovištích, schopných vyšetřovat suspektní materiál, obsahující neznámé, nebo smrtelně nebezpečné mikroby. V USA existovala v té době jen dvě taková pracoviště: v Atlantě při Centru pro kontrolu a prevenci nemocí (CDC) a ve Fort Detrick při Armádním výzkumném ústavu infekčních chorob. Nejnovější pracoviště zřídila Lékařská fakulta při Texaské universitě v Galvestonu za zhruba 15,5 milionu USD. Má rozlohu téměř 1000 m<sup>2</sup>, která zahrnuje jak vlastní prostory (200 m<sup>2</sup>) laboratoře BSL-4, tak ji obklopující ochranné pásmo.

Zkratka BSL-4 pro „Biological Safety Level 4“ laboratoře se vztahuje na pracoviště s nejvyšší úrovní bezpečnosti a ochrany proti biologickým škodlivinám. Radí se k nim asi tři tucty virů, mezi nimi např. virus varioly, virus Ebola, nejnověji také coronavirus-původce SARS. Hlavním hlediskem je vysoká letalita vyvolané infekce a nemožnost její prevence či terapie. Laboratoř je členěna na vzduchotěsné, podtlakové boxy, vybavené účinnými filtry vzduchu. Personál musí být přiměřeně očkovaný, musí nosit celotělový ochranný oděv s kuklou a s vlastním přívodem vzduchu. S materiálem pracuje pomocí mechanické ruky nebo v silných ochranných rukavicích. Závazné požadavky na vybavení BSL-4 a pokyny pro práci v nich jsou obsaženy Manuálu „*Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*“.

Hlavní zásadou je snaha o maximální bezpečnost. Před příchodem na pracoviště musí personál odložit všechn oděv, obléci si ochranný oděv a projít sprchou.. Teprve pak prochází několika pásmy ochrany, která jsou přísně střežena a otevírají se jen osobní magnetickou kartou. Jednotlivé boxy jsou od ostatních odděleny dveřmi s přetlakovou vzduchovou závorou. Vzduchotechnika je stále kontrolována, všechn vzduch je čištěn v několika vysoce účinných filtrech. Dojde-li k poklesu tlaku vzduchu, nebo zjistí-li senzory nějakou poruchu, dveře boxů se automaticky uzamknou. Ochranný oděv se plní přetlakem vzduchu, což je dalším stupněm ochrany aby nedošlo k pronikání patogenů dovnitř. Při práci je významná ochrana před vznikem aerosolu při pipetování nebo centrifugaci materiálu. Spočívá v tom, že takové práce se mohou provádět jen v digestořích s výkonným odsáváním vzduchu a jeho účinnou filtrací. S materiálem obsahujícím viry se smí pracovat jen v podtlakových zvonech, pokusná zvířata se pitvají na stolech pod proudem vzduchu, který směřuje k podlaze. Nejlepší však je co nejvíce se vyhýbat expozici. Pouhý příchod na pracoviště a odchod z něj může trvat 45 minut, proto sem pracovníci přicházejí jen není-li zbytí. Osoby infikované většinou agens, vyšetřovaných v BSL-4, mají jen malou naději na přežití. V podstatě k jejich léčení lze užít jen ribavirin, nebo transfuze plasmy od osob, které danou infekci již přežily. A těch není mnoho. (Thacker P.D.: „Hot“ Labs Také on Dangerous Pathogens. JAMA, Vol. 290, 2003, č. 7, s. 875-7)