

Viry s pandemickým potenciálem

Konzultační den 8. 10. 2025

RNDr. Helena Jiřincová

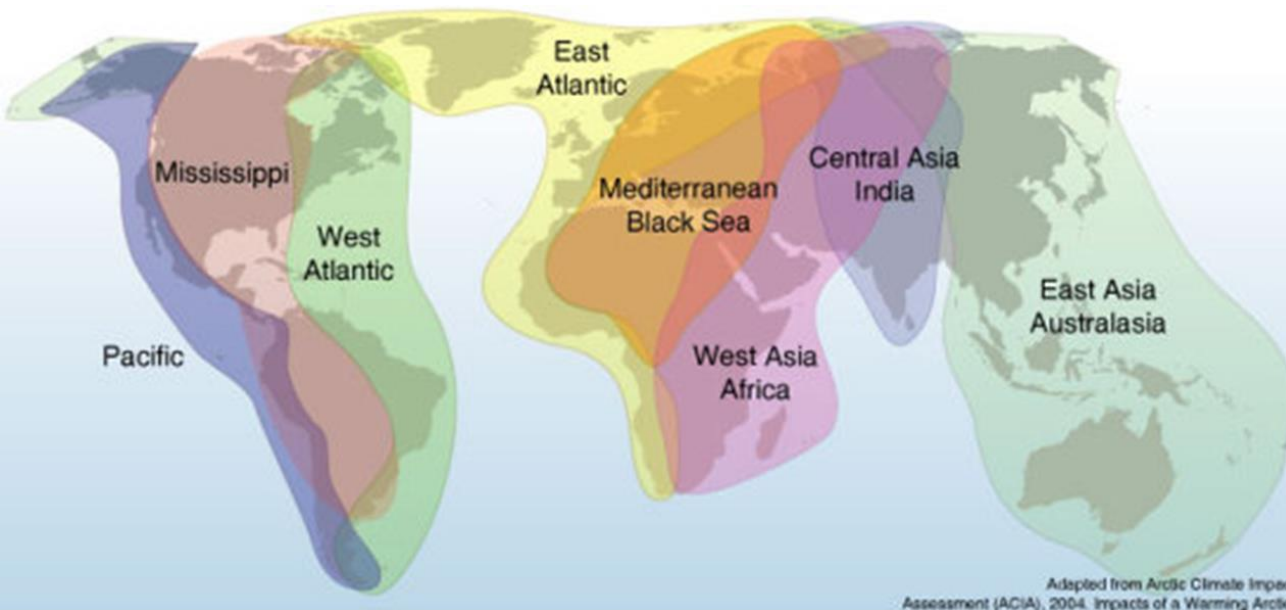
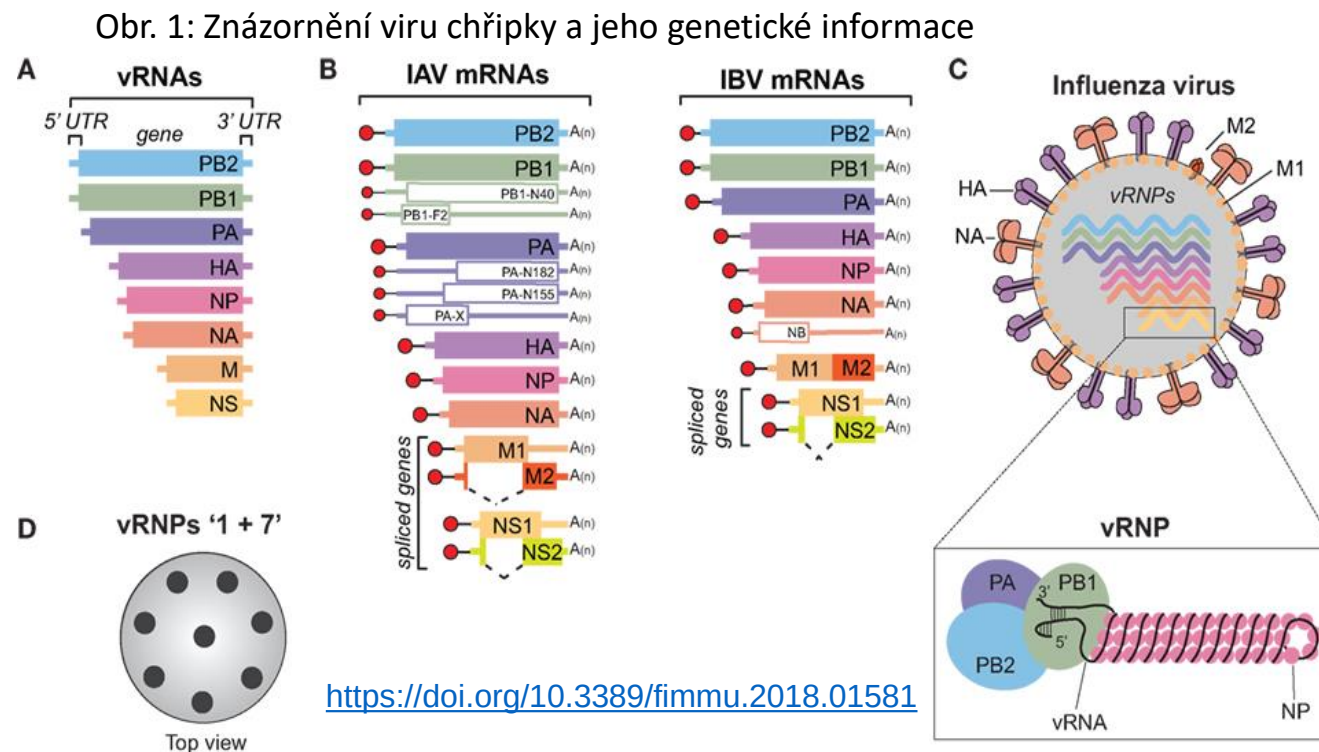
T. Suri¹, A. Nagy², D. Vostrak, A. Jasica¹, D. Husakova¹, M Trinklova¹, J. Vecerova¹,

Influenza virus –factors - pandemic potential



Influenza **A**,B,C virus

1. Infl A – zoonotic, migrating waterfowl as a reservoir – low impact of infection, LPAI
2. RNA virus with segmented genome
3. Birds – theoretically 160 subtypes, identified about 130



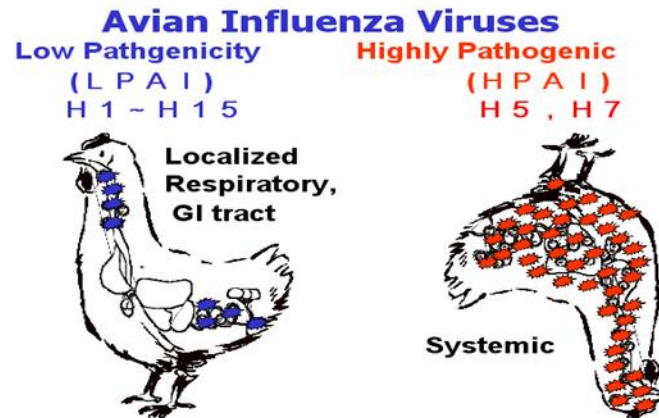
I .Virus chřipky – reassortment – tvorba nových subtypů kombinací genetických segmentů

1. Pokud dojde k situaci, že **jedna buňka je infikována dvěma různými subtypy viru chřipky**, může se **vytvořit virus, který je zcela nový a přesto velmi dobře adaptovaný na nového hostitele**. Tomuto jevu říkáme **reassortment**.
2. Novost spočívá v nově získaných segmentech a adaptace je důsledkem přítomnosti segmentů typický pro virus běžně cirkulující v populaci člověka, nebo v populaci ptáků, v současné situaci například v populaci racků.
3. **Virus ptačí chřipky může v případech, že je člověk vystaven vysoké virové dávce přímo infikovat člověka či jiné savce**. Většinou však nedochází k takové adaptaci viru, aby se virus dále přenášel v lidské populaci. Velmi dlouho se předpokládalo, že důležitým mezihostitelem pro vytvoření viru pocházejícího z ptačí říše, který by byl plně adaptován na člověka, je třeba **prasete jako mezihostitele**. Prasata jsou běžně infikována viry lidské chřipky, současně mají své prasečí viry chřipky a stejně tak je možné je infikovat i některými viry ptačí chřipky.
4. **Reassortment je proces, který není náhodný**, ale přesné mechanismy, které umožní kombinaci některých segmentů a jiných naopak neumožní, neznáme. U některých subtypů známe velmi mnoho kombinací, některé jsou naopak dlouhodobě stabilní.
5. Příkladem vysoce promiskuitního segmentu, tedy segmentu, který je nalézán v mnoha kombinacích subtypů ptačí chřipky je právě segment kódující H5.

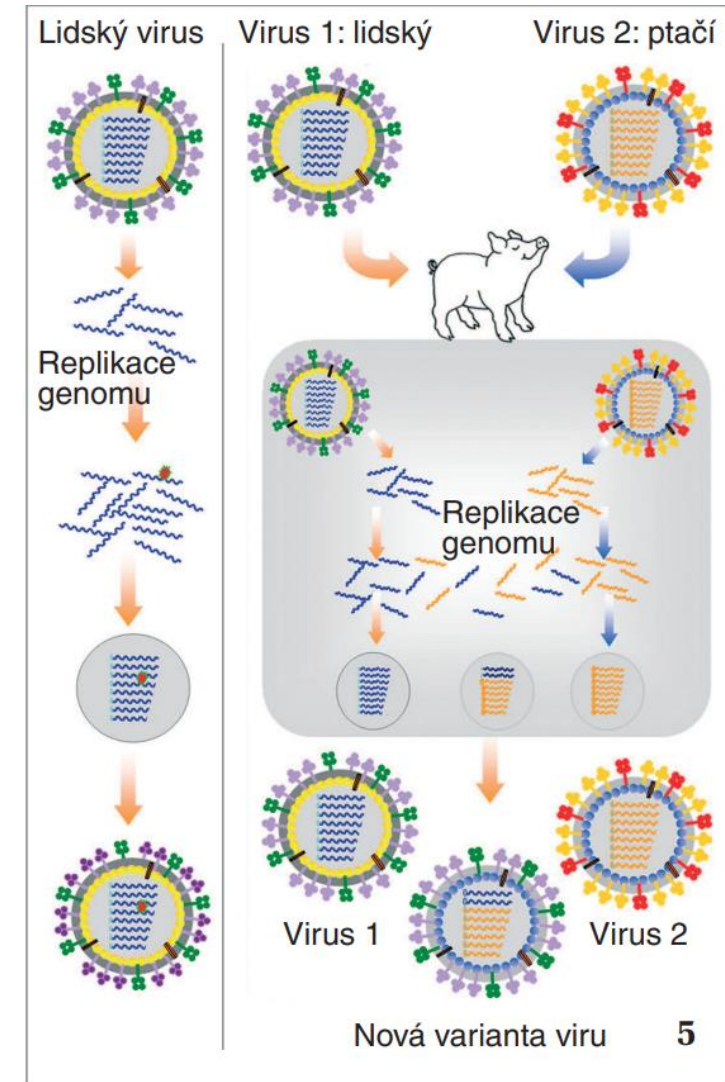
Vysoce (HPAI) nízce patogenní (LPAI) viry ptačí chřipky

V tomto případě se týká pouze termínu veterinárního. Známe pouze 2 subtypy ptačí chřipky, které se kromě nízce patogenní formy (tedy typického ptačího viru) vyskytují i v takzvané vysoce patogenní formě. Jedná se o subtypy H5 a H7. Vysoce patogenní tvorba se vytvoří pouze tehdy, je-li infikována nízce patogenním subtypem H5/H drůbež. V případě onemocnění ptáků (včetně drůbeže) nízce patogenním subtypem viru chřipky, je virus lokalizován pouze v respiračním a urogenitálním traktu. V případě vysoce patogenní formy H je virus rozšířen do všech tkání, včetně podkoží nebo nervové tkáně. Proto není manipulace s ptáky uhynulými na vysoce patogenní chřipky bezpečná.

Obr. 4



Obr. 3: Příklad reassortment viru ptačí a lidské chřipky (převzato z <https://ziva.avcr.cz/files/ziva/pdf/chripka-infekcni-evergreen.pdf>)



Vlastnosti viru

Segmentovaný genom – reassortment + adaptační mutace na savce + mutace vedoucí ke změnám v klinickém průběhu u drůbeže (pozdější úhyn o 2 až 3 dny)

- 1. Ochota H5 k reassortmentu s běžně cirkulujícími viry LPAI** cirkulující u různých druhů bez závažnějších dopadů ⇒ hromadné úhyby volně žijících ptáků nejrozličnějších druhů dříve adaptovaných na ptačí chřipku včetně dravců a mrchožravých ptáků –
 - ohrožení některých vzácných druhů ptáků, včetně dravců dopad na ekosystém
 - Vysoká virová dávka v prostředí v případě hromadných úhynů – možnost dalšího šíření – např. psi, kočky, lidé
- 2. Velké spektrum infikovaných savců bez ohledu na genotyp** – masožraví a mrchožraví savci
 - Ohrožení některých druhů již tak vzácných savců, především mořských (lachtani, kytovci)
 - Závažné neurologické projevy u některých druhů savců připomínající vzteklinu (lišky, kočky, psi bez příznaků – teoretické ohrožení majitele)
- 3. Možnost šíření ve chovech drůbeže i přes přijatá přísná opatření** (Moravskoslezský kraj), včetně pozdního rozpoznání infekce v chovu
- 4. Celoroční cirkulace – globální rozšíření**
- 5. Mírně zvýšené riziko pro člověka** – aktuálně většinou zaznamenáno jen málo případů, a to i téměř inaparentních i velmi vážných



Diverzita H5N1 jako důsledek reassortmentu HPAI x LPAI



1997 – první detekce – husa Guandong

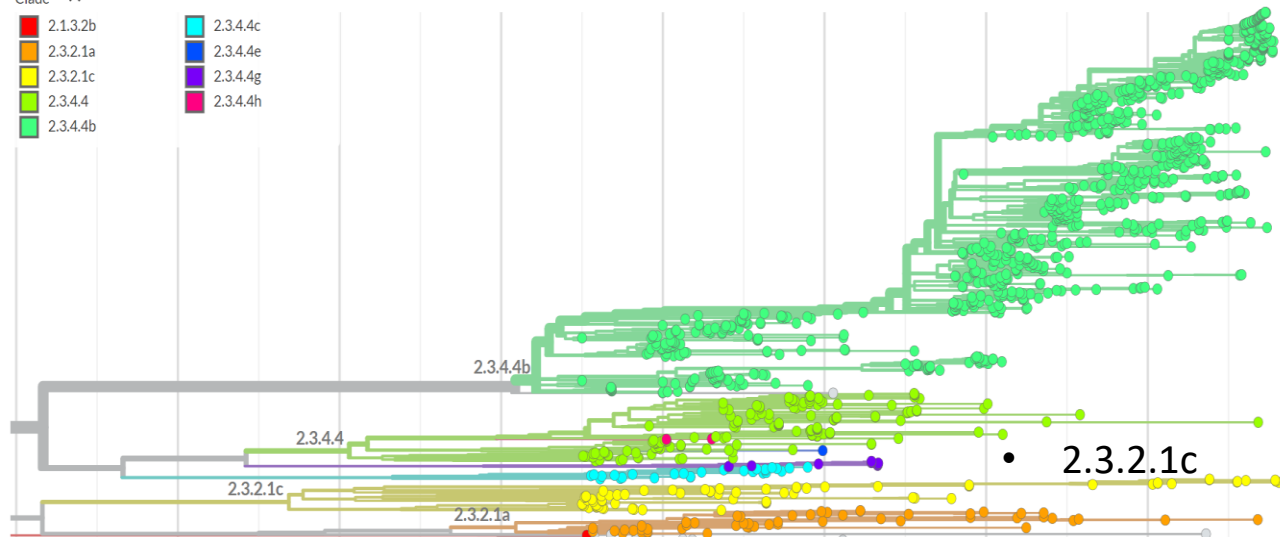
Phylogenetics of Influenza virus H5Nx across the Globe

Updated by Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) and enabled by data from [GISAID](#)

Showing 1 178 of 1 178 genomes collected between Jan 2016 and Aug 2024, last updated 2024-09-06

Phylogeny

Clade



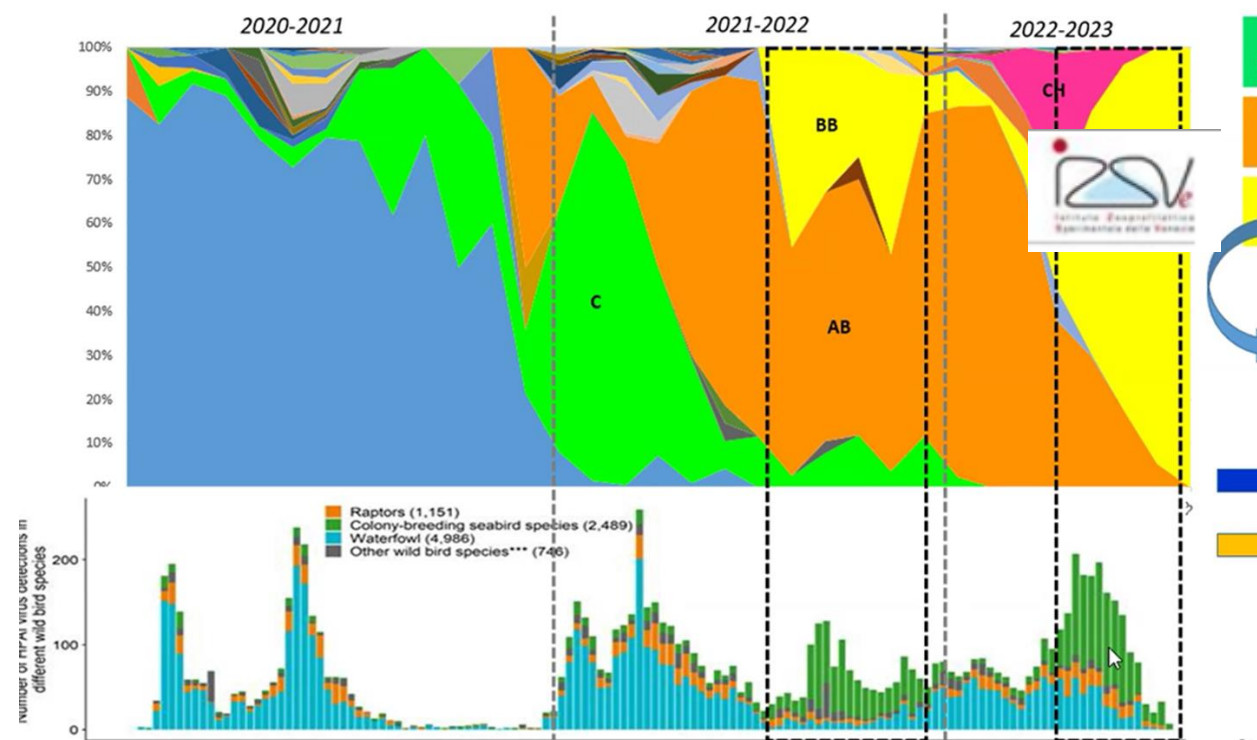
Evropa genotypy 06/2023-09/ 2024: AB BB DA DB DG DI

Subtype	Genotype	Reference virus	PB2	PB1	PA	HA	NP	NA	MP	NS	N. viruses
H5N1	AB	H5N1 A/duck/Saratov/29-02/2021-like									600
	BB	H5N1 A/Herring_gull/France/22P015977/2022-like									226
	CH	H5N1 A/Eurasian_Wigeon/Netherlands/3/2022-like									116
	CC	H5N1 A/chicken/Germany-NI/AI04794/2022-like									33
	AF	H5N1 A/chicken/Italy/IZSLT122448_21VIR9218-1/2021-like									16
	C	H5N1 A/Eurasian_Wigeon/Netherlands/1/2020-like									5
	CB	H5N1 A/Mallard/Netherlands/19/2022-like									2
	CA	H5N1 A/Mallard/Netherlands/18/2022-like									1
	CF	H5N1 A/mallard/Italy/22VIR9762-1/2022-like									1
	CD	H5N1 A/swan/Italy/22VIR10875-2/2022-like									1
	CG	H5N1 A/flamingo/Italy/22VIR11494-1/2022-like									1
	CI	H5N1 A/Great_Cormorant/Netherlands/1/2022-like									1
	CK	H5N1 A/chicken/Poland/H05-N/2023-like									1
	CM	H5N1 A/Corvus_monedula/Belgium/11918_0006/2022-like									1
	CN	H5N1 A/great_egret/France/22P021741/2022-like									1
	CO	H5N1 A/Peregrine_falcon/Netherlands/4/2023									1
	CP	H5N1 A/Peregrine_falcon/Netherlands/4/2024									1
	CE	H5N1 A/laying_hen/Spain/3135-17_22VIR10586-1/2022-like									1
	CR	H5N1 A/pheasant/England/251536/2022									1

20 genotypy

- 19 H5N1
- 1 H5N2

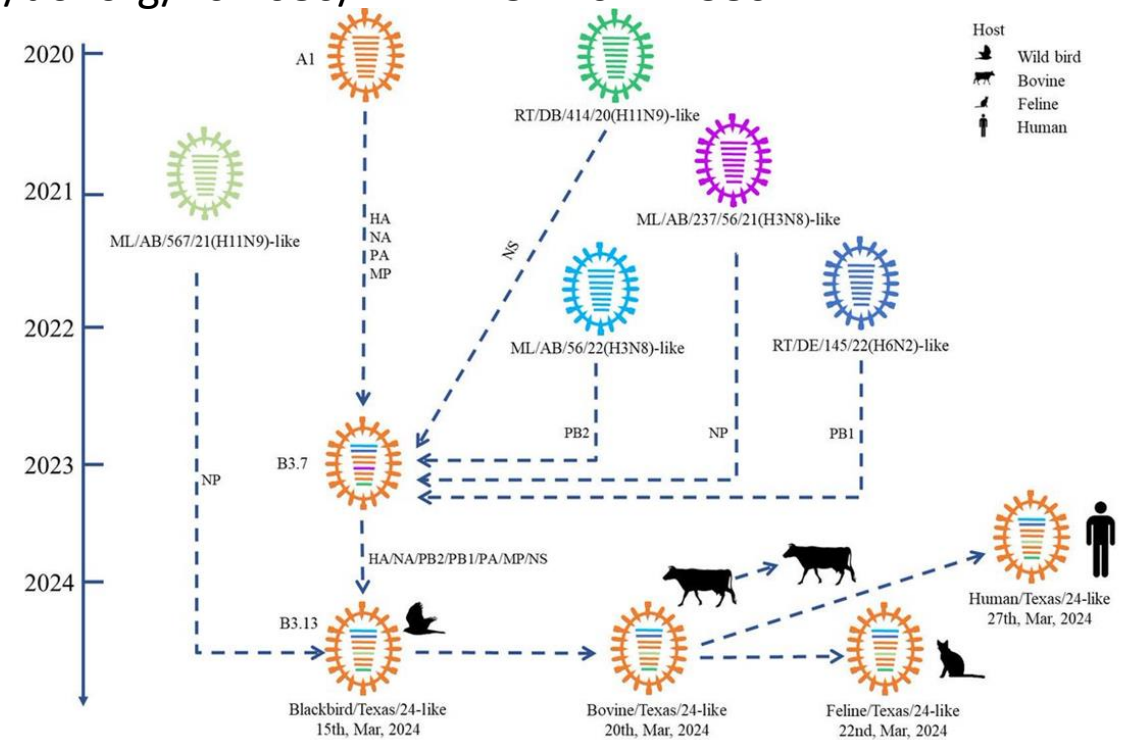
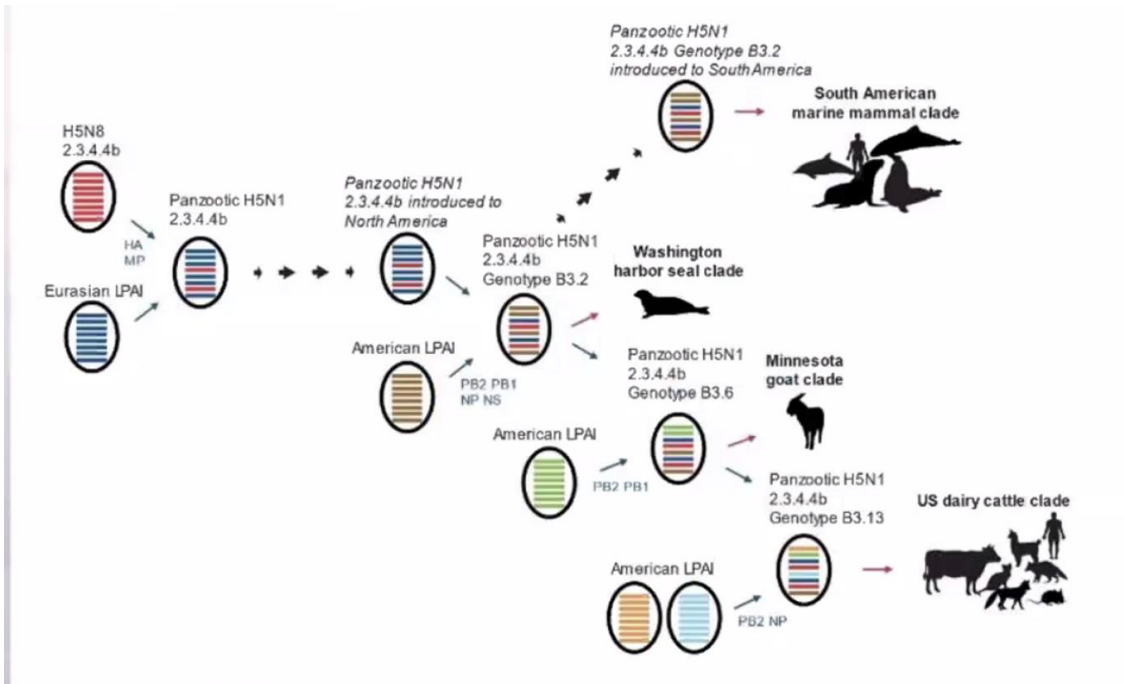
Temporal dynamics of the virus genotypes: January 2021 - April 2023



Vývoj H5N1 od roku 2020

Virus H5N1, který aktuálně cirkuluje v USA (kláda 2.3.4.4.b, genotyp B3.13) je důsledkem reassortmentu 6 virů ptačí chřipky:

H5N1, H11N9x2, H3N8x2 and H6N2 <https://doi.org/10.1080/22221751.2024.2380421>



HPAI detection

- A(H5N1), domestic birds (887)
- ★ A(H5N1), wild birds (656)
- A(H5N2), domestic birds (2)
- ★ A(H5N2), wild birds (1)
- A(H5N4), dome(2); birds (1)
- ★ A(H5N5), wild birds (3)
- A(Not typed), domestic birds (1)
- ★ A(Not typed), wild birds (1)
- A(H5Nx), domestic birds (2)
- ★ A(H5Nx), wild birds (2)

Author: EFSA
Data sources: ADIS, WOAH
Date updated: 02/12/2022

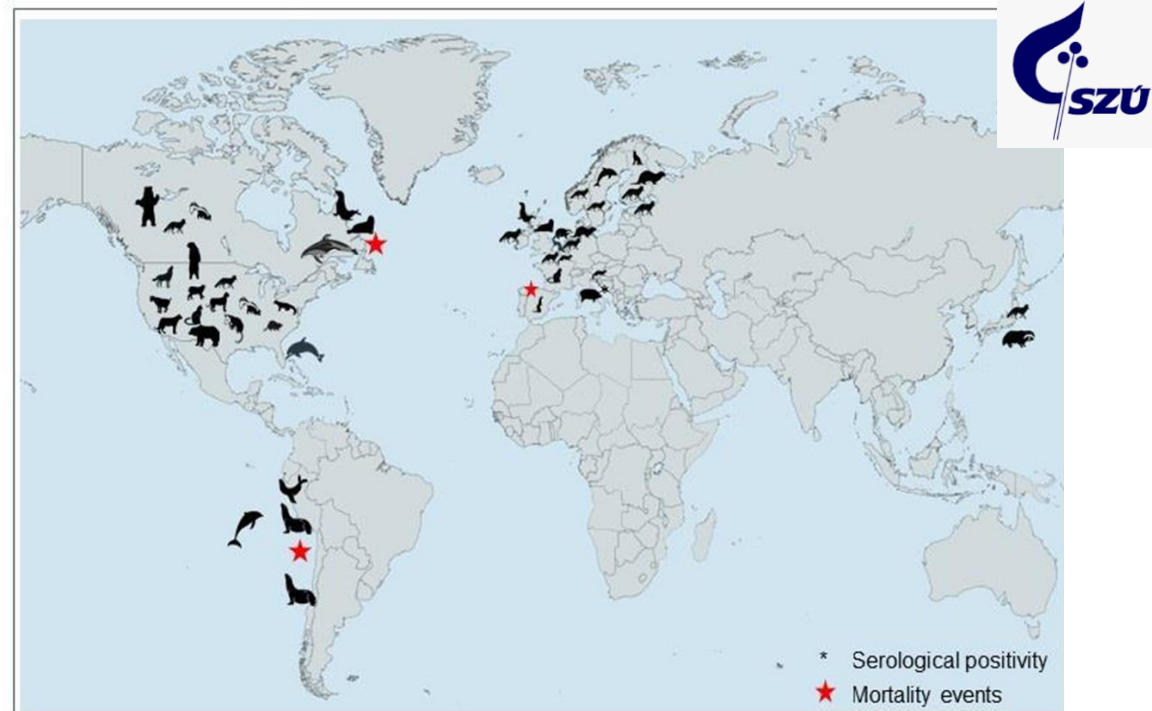
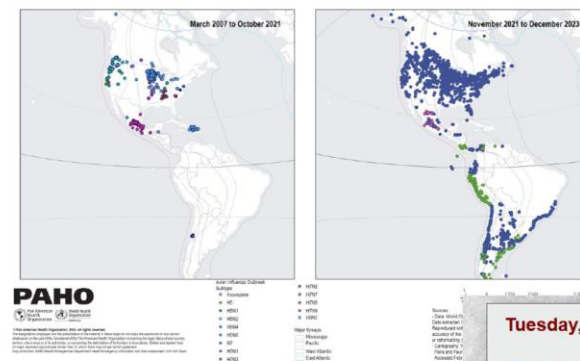


Figure 3. Avian influenza outbreaks and main migratory routes of wild birds. Region of the Americas, March 2007 to October 2021 and November 2021 to December 2023.

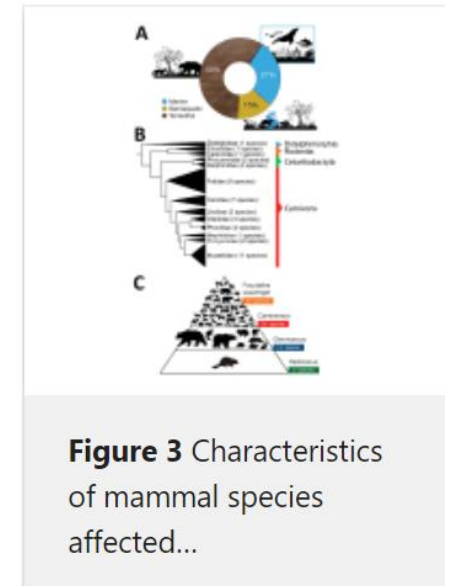
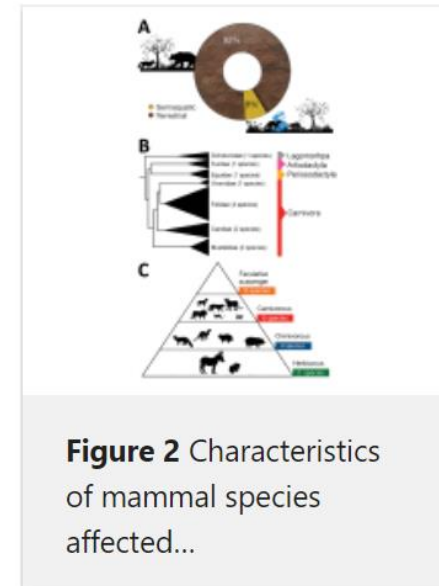
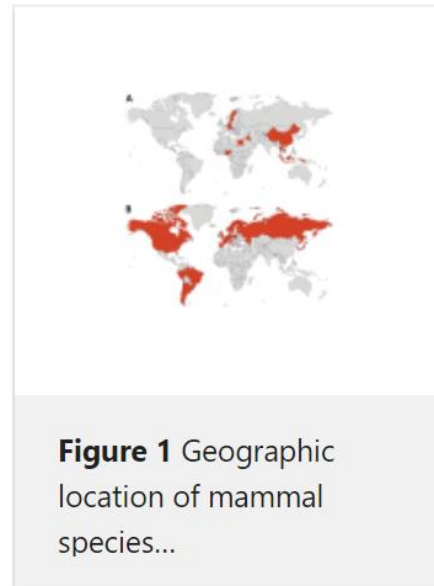
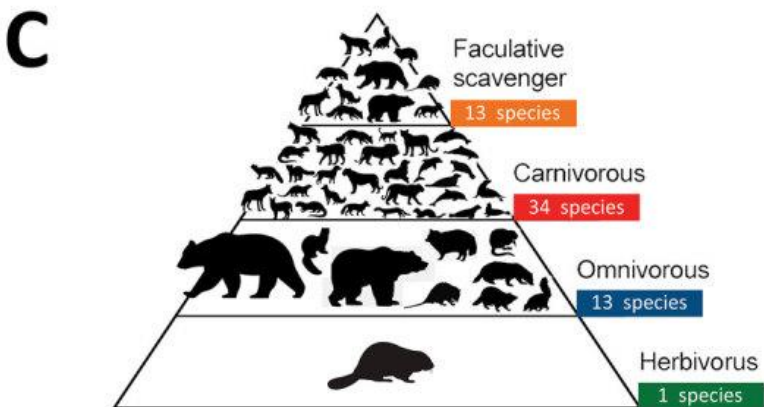
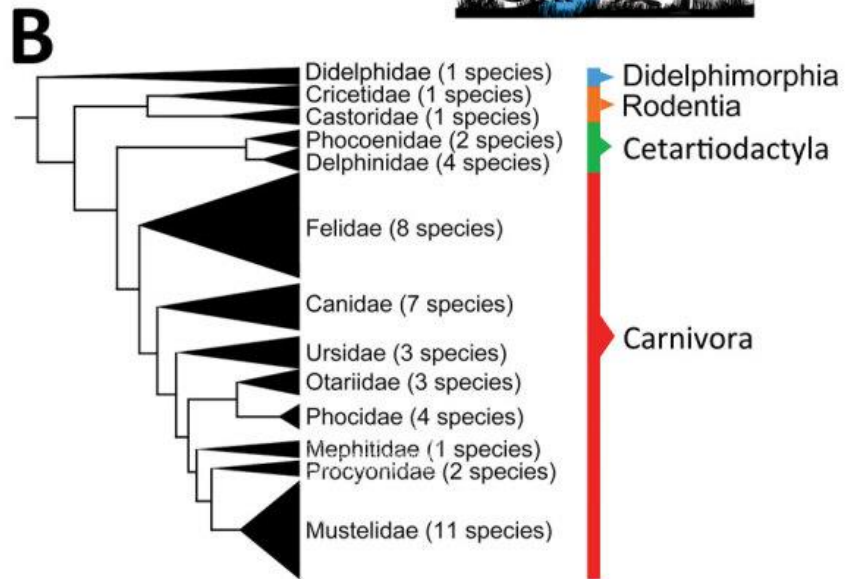
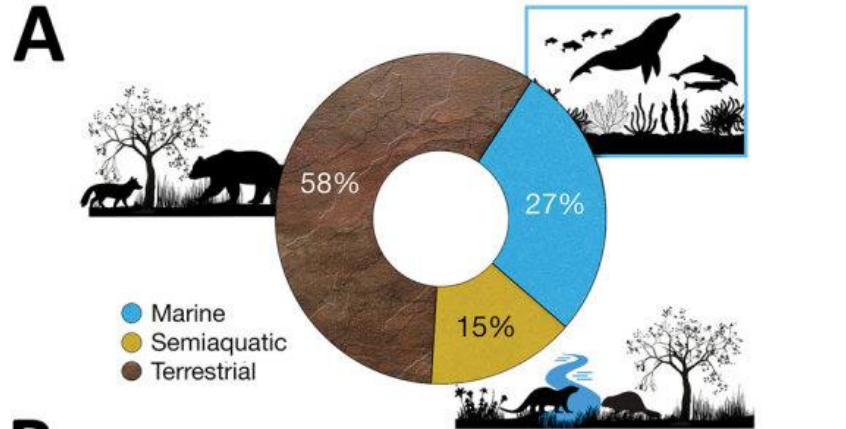


Tuesday, October 31, 2023

EID Journal: Mass Mortality of Sea Lions Caused by HPAI A(H5N1) Virus (Peru)



Rozšiřující se spektrum savců

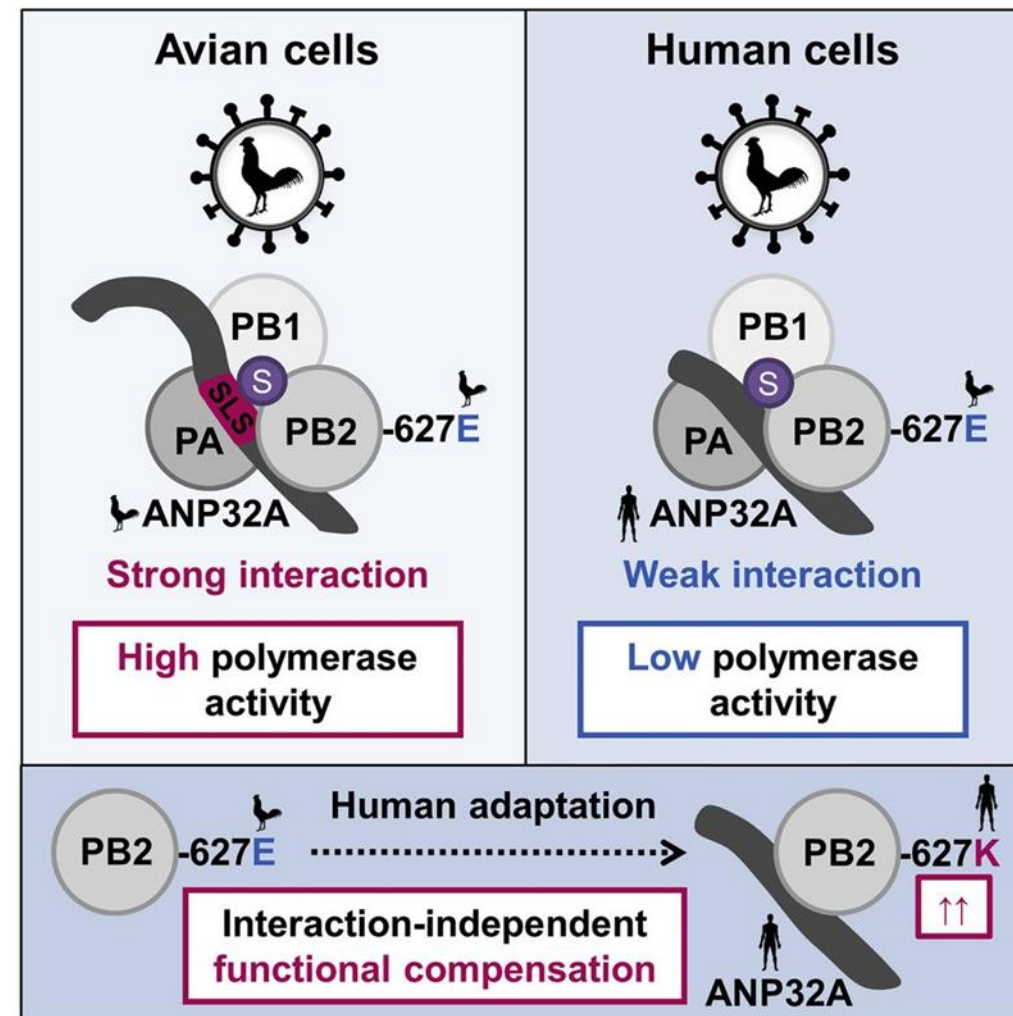


Plaza PI, Gamarra-Toledo V, Euguí JR, Lambertucci SA. Recent Changes in Patterns of Mammal Infection with Highly Pathogenic Avian Influenza A(H5N1) Virus Worldwide. *Emerg Infect Dis.* 2024 Mar;30(3):444-452. doi: 10.3201/eid3003.231098. PMID: 38407173; PMCID: PMC10902543.

Adaptační mutace



- Obrana proti virům ptačí chřipky
- **BTN3A3** butyrophilin subfamily 3 member A3
- **ANP32A a ANP32B** -
- slouží k modifikaci a remodelaci chromatinu
- kofaktory pro aktivitu virové polymerázy, subjednotky PB2.
- určují permisivitu hostitele:
- jedinečná inserce 33 aminokyselin v ptačím ANP32A (avANP32A), která se nenachází v lidském ANP32A (huANP32A), určuje, že virus je ptačí.
- E627K
- Ve všechpandemických virech od roku 1918 do roku 2009 v PB2 podjednotce umožňuje efektivní množení viru v lidských buňkách.
- PB2: M631L, R340K, E249G
- NEP: Y41C a [E75G](#)



Butyrofiliny

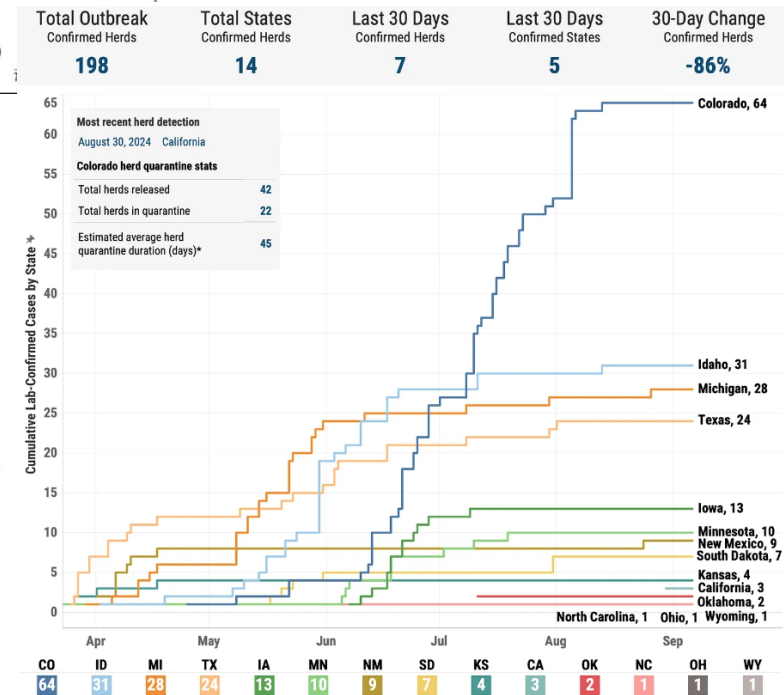
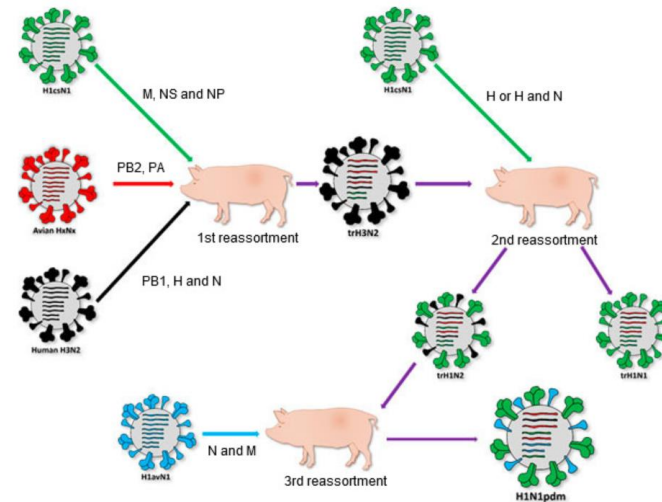
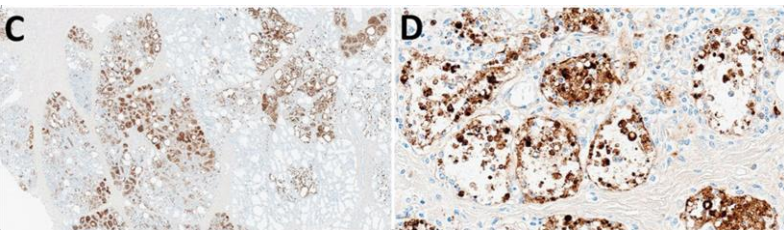
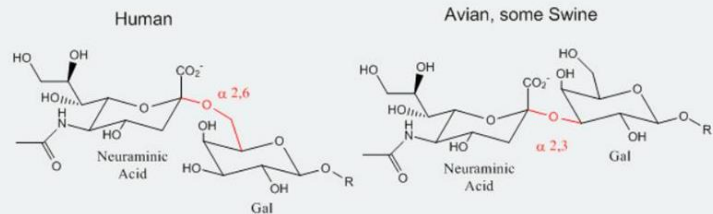
- membránové proteiny patřící do skupiny imunoglobulinů
- Geny pro butyrofilin (Btn) tvoří podskupinu nejméně 10 genů člověka, myši, krávy, kozy a dalších druhů
- Exprese
 - během laktace v sekrečním epitelu mléčné žlázy.
 - v kosterním svalstvu a střevech a erytroidních buňkách.
 - široce exprimovány v mnoha tkáních, což naznačuje, že strukturální domény proteinů Btn mohou mít jak univerzální, tak tkáňově specifické funkce.
- Mezi typy patří:
 - BTN1A1 - Reguluje sekreci kapének mléčného tuku
 - BTN2A2 - Podílí se na metabolismu lipidů, mastných kyselin a sterolů
 - BTN3A1 - Představuje fosfoantigeny gama delta T buňkám

Adaptační mutace



- PB2 spojené s adaptací viru (Evropa: E627K, D701N nebo K526R, USA: E627K , M631L, R340K, E249G) – ovlivnění dvou zásadních kofaktorů BTN3A3 (butyrylkináza – membránový protein podobný imunoglobulinu, inátní imunitní rezistence, epitel dýchacích cest) a ANP32A/B – jaderný protein podílející se na remodelaci chromatinu
- HA S133A, S154N, T156A,
- NP-Y52N , Y41C a E75G

- zvýšení polymerázové aktivity a replikace u savců
- zvýšená virulence;
- zvýšená/udělená odolnost vůči antivirotikům;
- zvýšená in vitro vazba na receptory lidského typu alfa2,6-SA;
- snížená antivirová odpověď u fretek;



NOTE: This figure shows the cumulative number of lab-confirmed H5N1 cases in livestock by state over time. Each line represents the total cases reported in a state, accumulating as new cases are confirmed. **AFFECTED SPECIES:** MN includes 1 goat farm, ID includes 1 alpaca farm, and others are dairy herds. **30-DAY CHANGE (%):** Change between confirmed cases in the most recent 30 days vs. the 30 days prior | **AVERAGE HERD QUARANTINE DURATION (DAYS):** Estimated

C) distribuci viru ptačí chřipky. D) silnou jadernou a intracytoplazmatickou imunoreaktivitu intaktních a odloupených epiteliálních buněk v alveolech mléčné žlázy. doi: 10.3201/eid3007.240508

H5N1 – detekce viru v USA

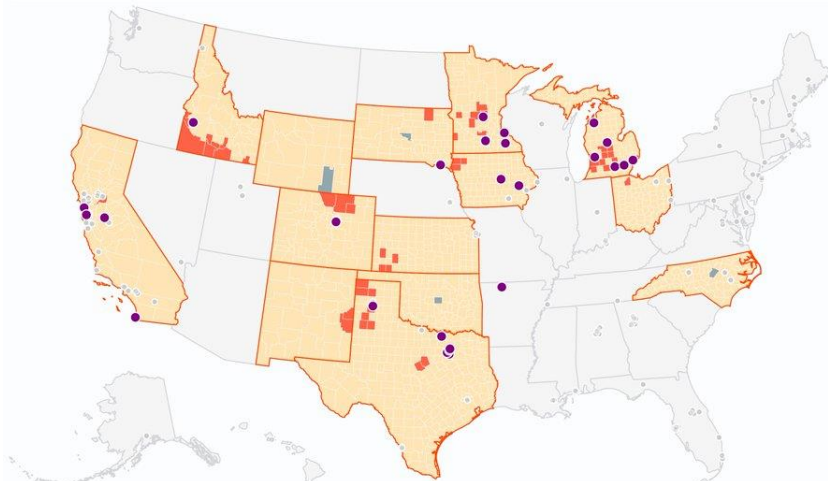
H5N1 je detekována RNA viru chřipky typu A v odpadních vodách některých států, poslední data uvádí tabulka 1, Virus je rovněž detekován u volně žijících ptáků, tedy v USA se opakuje situace z Evropy, kdy došlo k vymizení sezónnosti.

2024 U.S. Highly Pathogenic Avian Influenza in Livestock H5N1 Livestock Detections and H5 Influenza Wastewater Data

Herd detections from 7 Mar to 30 Aug 2024; Wastewater data from 16 May to 4 Sep 2024



@FluRadar



WastewaterSCAN Sites

H5 Marker has been detected at 29 wastewater sites in 9 states.

● H5 detected at the site ● H5 not detected at the site

Influenza A(H5N1) Detections in Livestock

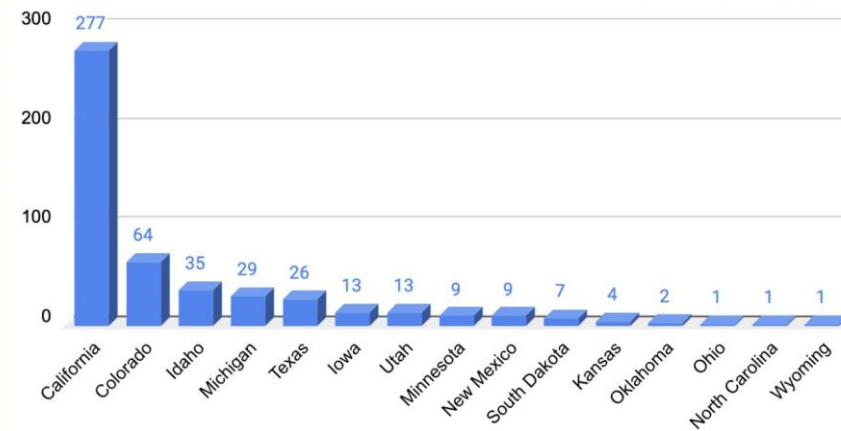
198 herds confirmed (196 dairy herds, 1 alpaca herd, 1 goat herd) in 14 states.

● Reported affected states ● Reported affected counties*

*Some herd detection counties are reported to WOA with altered location for privacy: CA (Sacramento), CO (Broomfield), WY (Albany), SD (Hughes), OK (Oklahoma), and NC (Wake)
Data Sources (as of Sep 9, 2024): WastewaterSCAN: These data were collected as part of a partnership between Stanford University, Emory University, and Verily funded philanthropically through a gift to Stanford University. Citation: Boehm, A.B., Wolfe, M.K., Wigginton, K.R. et al. Human viral nucleic acids concentrations in wastewater solids from Central and Coastal California USA. Sci Data 10, 396 (2023) | World Organisation for Animal Health (WOAH) | Minnesota Board of Animal Health

H5N1-infected dairy herds as confirmed by USDA

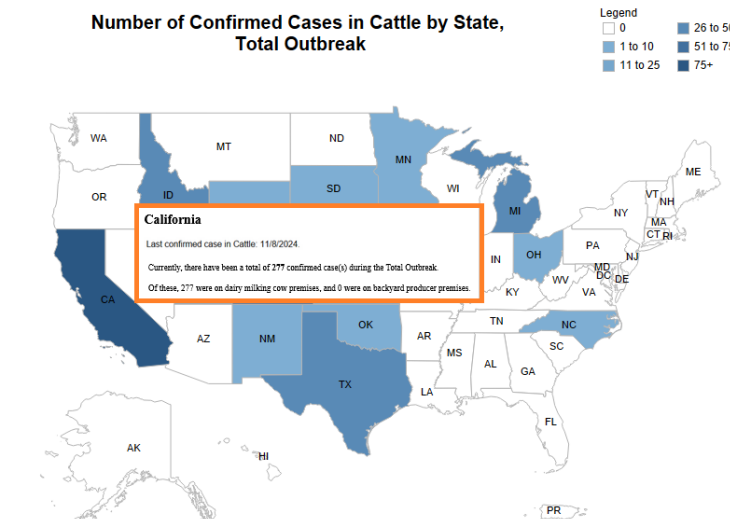
cumulative national tally: 491



Situational Update

In the Total Outbreak, in Cattle, there were:
491 Confirmed Cases in 15 States

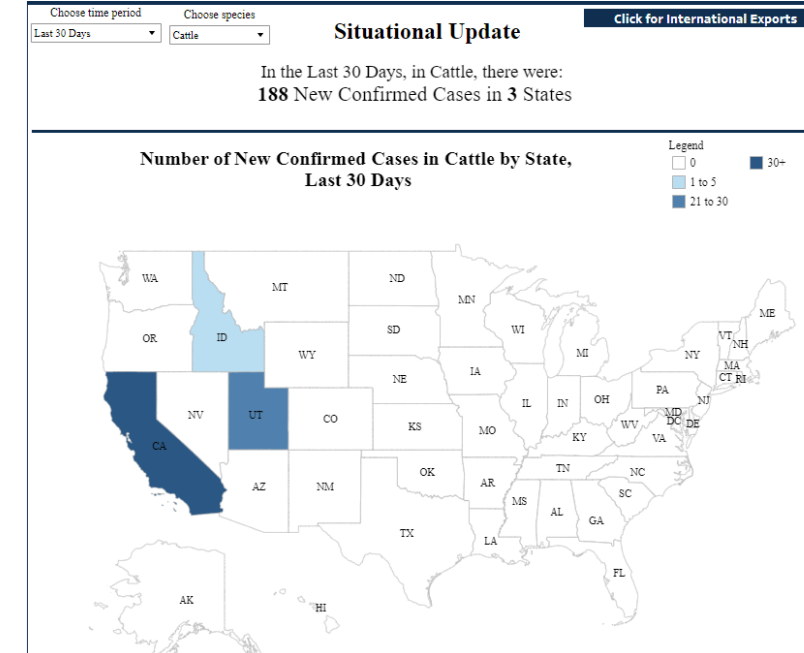
Number of Confirmed Cases in Cattle by State, Total Outbreak



Situational Update

In the Last 30 Days, in Cattle, there were:
188 New Confirmed Cases in 3 States

Number of New Confirmed Cases in Cattle by State, Last 30 Days



- 5 serologicky pozitivních případů, metodou reverzního mapování se snaží CDC určit, zda protilátky byly vytvořeny v důsledku mírné infekce H5N1 2.3.4.4b.
- Michigan – 7% seropozitivita u osob v ohniscích u dojných krav
- experimentálně prokázán přenos vzdušnou cestou u myši a fretek, (Gu, C., Maemura, T., Guan, L. *et al.* A human isolate of bovine H5N1 is transmissible and lethal in animal models. *Nature* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08254-7>).
- Epizootií u drůbeže je postiženo 48 států, 15 států čelí epizootickému výskytu u krav (výskyt prokázán u celkem 492 stád), aktuálně virus cirkuluje ve 188 stádech krav pouze v Kalifornii, Utahu a Idaho.
- Nově byl detekován jeden případ onemocnění H5N1 v Kanadě, v Britské Kolumbii, jedná se o clade 2.3.4.4b H5 a genotyp B.3.13. <https://www.canada.ca/en/public-health> - těžký stav, 15letý zdravý chlapec
- V rámci šíření viru v Severní Americe se objevují nové genotypy, které vznikají reasortmentem s nízkce patogenními viry ptačí chřipky.

State	Cattle	Poultry	Unknown	State Total
California	21	0	0	21
Colorado	1	9	0	10
Michigan	2	0	0	2
Missouri	0	0	1	1
Texas	1	0	0	1
Washington	0	11	0	11
Source Total	25	20	1	46

- CDC i nadále hodnotí riziko nákazy ptačí chřipkou pro běžnou populaci USA jako velmi nízké.

<https://www.cdph.ca.gov/Programs/OPA/Pages/NR24-035.aspx>
https://gis.cdc.gov/grasp/fluview/Novel_Influenza.html

Humánní infekce

JV Asie: 2.3.2.1.c

1/2003 - 07/2024 260, CFR 55%.

Kambodža 10 (1 x reassortment) 17

Od 2003 - 72 případů, 43 úmrtí (smrtnost 59,7 %).

Austrálie 1

Čína 1

Vietnam 1

USA – 2.3.4.4B (B.3.13)

46 případů, 1 bez. epid souvislosti

Kanada – 1 těžké onemocnění (DI)

H5N1 influenza: monthly reported cases

Monthly reported human cases of H5N1, a type of highly-pathogenic avian influenza. Only a small fraction of potential cases are tested by labs to confirm whether they have influenza and to identify their strain.

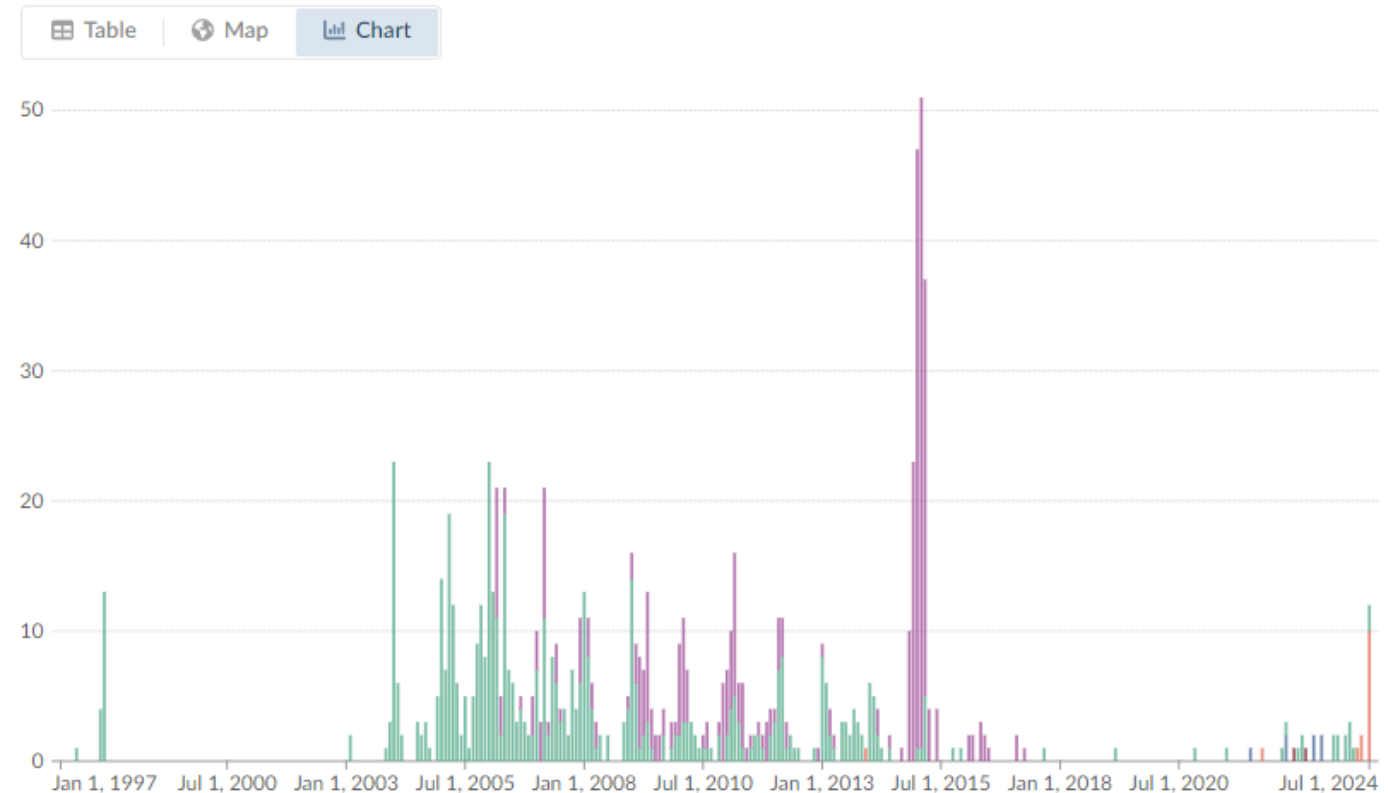




Table 4: Human cases due to avian influenza viruses reported globally, including virus subtypes reported in 2024

Subtype	New cases reported 21 June–20 September 2024	Number of reports with disease onset or detection in 2024	Total cases (deaths)	Countries reporting human cases
A(H5N1)	Six cases of A(H5N1) and five cases of A(H5) in the USA*; five cases in Cambodia (including one death).	27**	909 (464) since 2003.	A total of 24 countries reported cases. EU/EEA: Spain, with virus fragment detections in two poultry workers (considered to be contamination and not productive infections).
A(H5N2)	-	1	1 (1) first reported in 2024.	Mexico (1).
A(H5N6)	One fatal case in China.	3	93 (38) since 2014.	China (92), Laos (1).
A(H9N2)	One case in China; one case in Ghana.	10***	140 (2) since 1998.	No EU/EEA country. China (124), Egypt (4), Bangladesh (3), Cambodia (2), India (2), Ghana (1), Oman (1), Pakistan (1), Senegal (1), Vietnam (1).
A(H10N3)	-	1	3 (0) since 2021.	China (3)
A(H10N5)	-	-	1 (1) first reported in 2024.	China (1)

Doporučení ECDC v rámci prevence přenosu ptačí chřipky na člověka:

- Neomezovat virologickou surveillance pouze na respirační sezónu.
- Subtypovat všechny SARI vzorky pozitivní na chřipku typu A, a v případě onemocnění encefalitidou či meningoencefalitidou je třeba zvážit i vyšetření na chřipku A. Všechny tyto vzorky je třeba zasílat do NRL.
- Informovat lékaře o symptomech typických pro infekci H5N1 (respirační onemocnění, konjunktivitidy, encefalitidy a meningoencefalitidy) a v případě pozitivní epidemické anamnézy zajistit vyšetření na chřipku A
- V ohniscích ptačí chřipky zvýšit epidemický dohled nad osobami vystavenými riziku nákazy
- Zvážit serologické vyšetření infekci exponovaných osob
- Na základě aktuálně dostupných informací WHO/ECDC hodnotí současné riziko pro obecnou populaci, které tento virus představuje, jako nízké.
- V současnosti detekuje SVS ohniska H5N1 u drůbeže ani ohniska v populacích volně žijících ptáků. Přesto je vhodné subtypovat všechny vzorky pozitivní na chřipku typu A a v případě onemocnění encefalitidou či meningoencefalitidou je třeba zvážit i vyšetření na chřipku A. Všechny tyto vzorky je třeba zasílat do NRL.
- Inaktivovaná vakcína pro dospělé: Seqirus A/Astrakhan/3212/2020 (H5N8)-like strain (CBER-RG8A) (clade 2.3.4.4b EMA)

ECDC zdroj:

<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Enhanced%20test%20of%20severe%20avian%20influenza%20virus%20infections.pdf>

Doporučení ECDC v rámci prevence přenosu ptačí chřipky na člověka:

- Neomezovat virologickou surveillance pouze na respirační sezónu.
- Subtypovat všechny SARI vzorky pozitivní na chřipku typu A, a v případě onemocnění encefalitidou či meningoencefalitidou je třeba zvážit i vyšetření na chřipku A. Všechny tyto vzorky je třeba zasílat do NRL.
- Informovat lékaře o symptomech typických pro infekci H5N1 (respirační onemocnění, konjunktivitidy, encefalitidy a meningoencefalitidy) a v případě pozitivní epidemické anamnézy zajistit vyšetření na chřipku A
- V ohniscích ptačí chřipky zvýšit epidemický dohled nad osobami vystavenými riziku nákazy
- Zvážit serologické vyšetření infekci exponovaných osob
- Na základě aktuálně dostupných informací WHO/ECDC hodnotí současné riziko pro obecnou populaci, které tento virus představuje, jako nízké.
- V současnosti detekuje SVS ohniska H5N1 u drůbeže ani ohniska v populacích volně žijících ptáků. Přesto je vhodné subtypovat všechny vzorky pozitivní na chřipku typu A a v případě onemocnění encefalitidou či meningoencefalitidou je třeba zvážit i vyšetření na chřipku A. Všechny tyto vzorky je třeba zasílat do NRL.

Inaktivovaná vakcína pro dospělé: Seqirus A/Astrakhan/3212/2020 (H5N8)-like strain (CBER-RG8A) (clade 2.3.4.4b) EMA)

ECDC zdroj:

<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Enhanced%20test%20of%20severe%20avian%20influenza%20virus%20in%20humans.pdf>

Mpox

Outbreak clade II - subclade IIb mpox více než 100,000 případů ve 122 zemích (115 nová infekce)



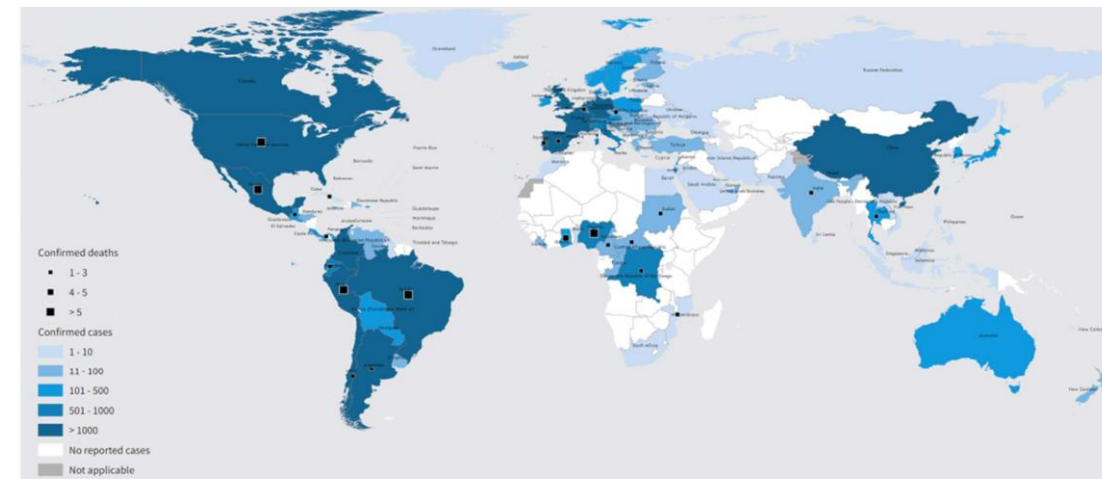
MPXV Ib aktuální situace k 29. říjnu 2024

- Aktuálně je prokázána infekce variantou Ib mpox v Německu, jedná se o přímý import a souvislost s šířením mpox v Africe. Jedná se o 5. případ prokázaný v zemích mimo africký kontinent : 2x Švédsko, 1 x Thajsko, 1 x Indie 1 x Německo, 4 x UK
- Riziko rozšíření v zemích Evropy je stále nízké.
- V Africe je MPXV Ib prokázána v 8 státech: Kamerun, Středoafrická republika, Republika Kongo, Demokratická republika Kongo, Uganda, Keňa, Rwanda, Burundi,.
- V souvislosti s infekcí došlo k 1 100 úmrtím.
- MPXV Clade Ib: Nejpostiženější věkovou kohortou jsou mladí dospělí ve věku 20 – 40 let.

Zdroj: ECDC, GISAID



10



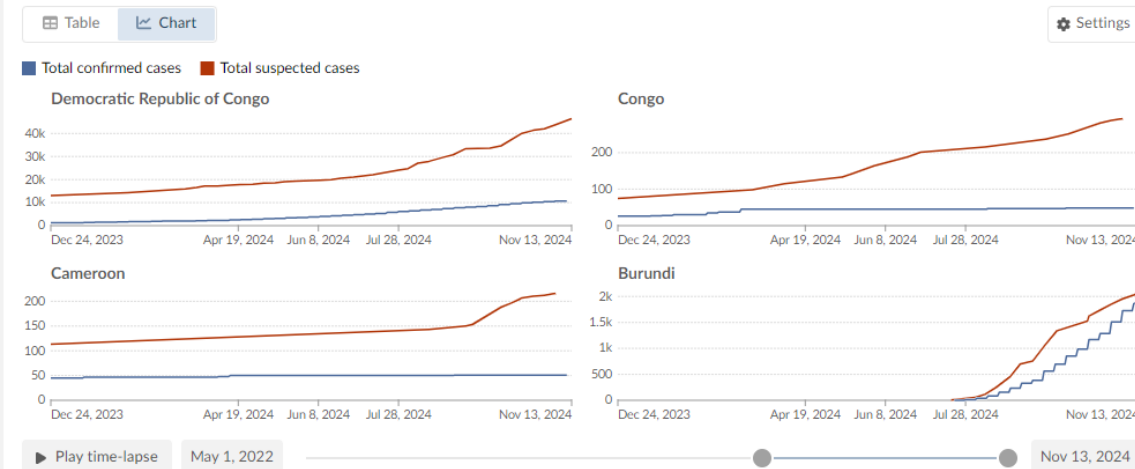
The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of WHO concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Health Organization
Map Production: WHO Health Emergencies Programme
Map Date: 30 September 2023



Mpox: Cumulative confirmed and suspected cases

Confirmed cases are those that have been verified through laboratory testing. Suspected cases are those where mpox is likely based on an individual's initial clinical signs and symptoms, but the diagnosis has not yet been confirmed through laboratory testing.



Evolve Orthopoxvirů, VARV a MPXV

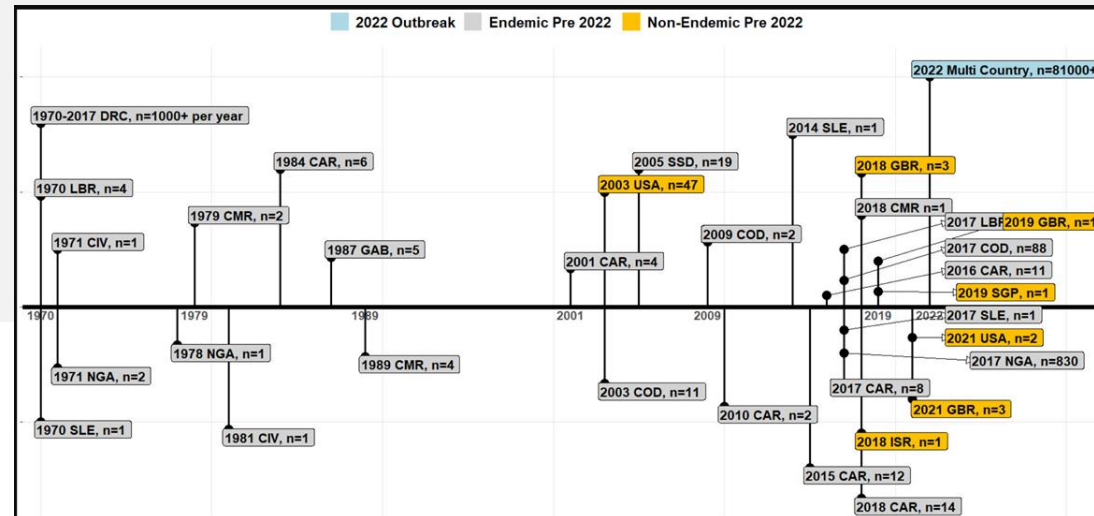


- Na základě současných sekvenačních VARV DNA a DNA nových druhů orthopoxvirů – **změny v molekulární evoluci**
- Orthopoxviry Starého a Nového světa se oddělily přibližně před 40 000 lety;
- Moderní druhy orthopoxvirů vznikly před 1700 až 6000 lety, s výjimkou VARV, který se objevil přibližně v roce 300 našeho letopočtu.
- K oddělení genetických variant některých druhů došlo později -
 - MPXV clade II (WA) vznikl přibližně před 600 lety a
 - subtyp VARV minor alastrim se objevil přibližně před 300 lety.
 - MPXV IIb 2016
 - MPXV IB - 2024

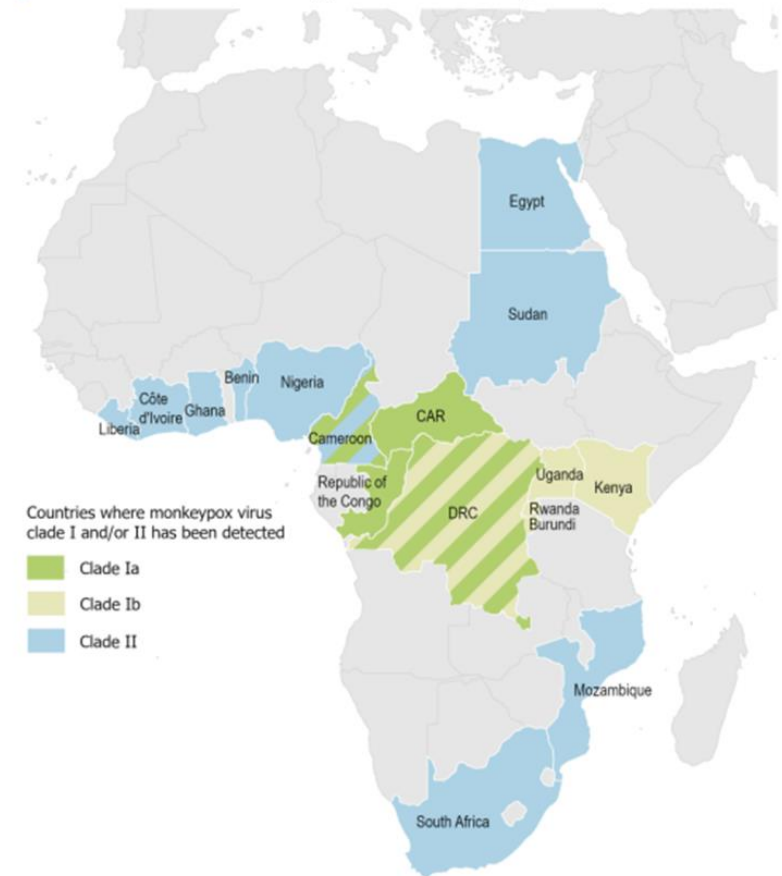
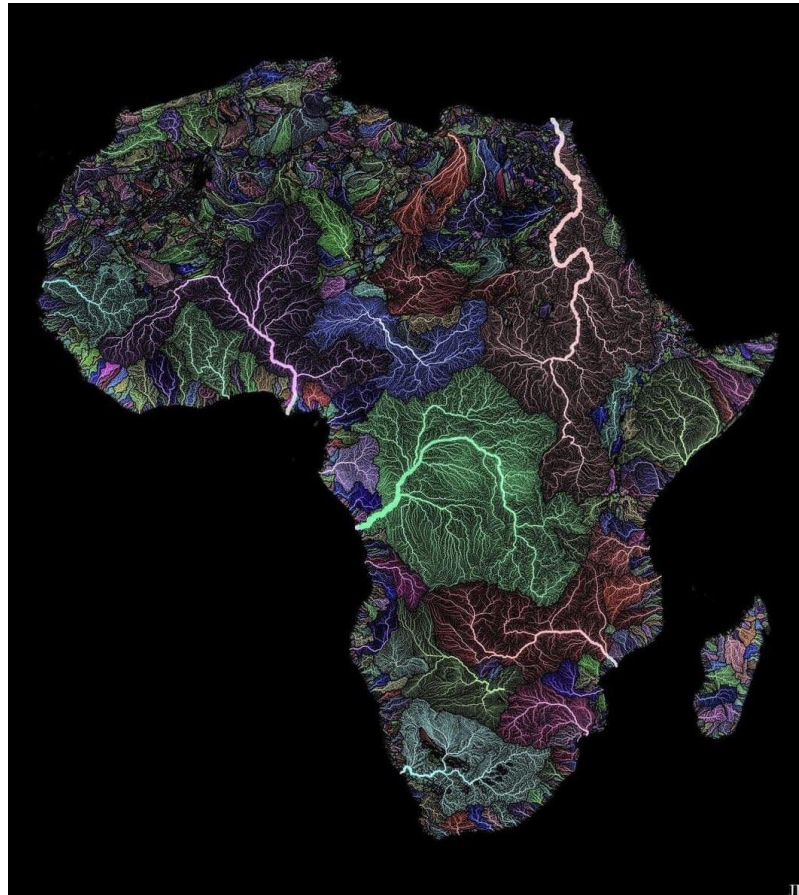
MPOX - clade II – souhrn



- 1958 u makaka (*Macaca fascicularis*) v Dánsku
- Od 1970 – souvislost s eradikací varioly a ukončením očkování v 2 oblastech
- **Kongo bazén – clade I** (80. – 90. léta ohniska Kongo, Súdán, až 10% CFR) a v
- **Západní Africe (Nigérie) clade II** – méně případů, mírnější symptomy
- 2003 – tajemná choroba USA související s prodejem „pets“ – psoun prériový, zdroj krysa obrovská – detektivka MPOX clade II
- 2017-18 Nigérie + 16 ZA zemí, epidemie, především děti – **Izrael, Velká Británie,**
- **2019 Singapur**
- **2021 Velká Británie**
- 2022 – epidemie USA, Evropa (pás Portugalsko, Španělsko, Německo, Dánsko, přímá evoluční návaznost na 2018 kmeny z Nigérie, pravděpodobně skryté šíření, detekce i v ČR, majoritní postiženou skupinou MSM, HIV pozitivní



Endemické oblasti MPXV I/II –v souvislosti s geografii



Genomic epidemiology of mpox viruses across clades



Built with [nextstrain/mpox](#). Maintained by [Nextstrain team](#). Data updated 2024-11-02. Enabled by data from [GenBank](#).

Showing 543 of 543 genomes.



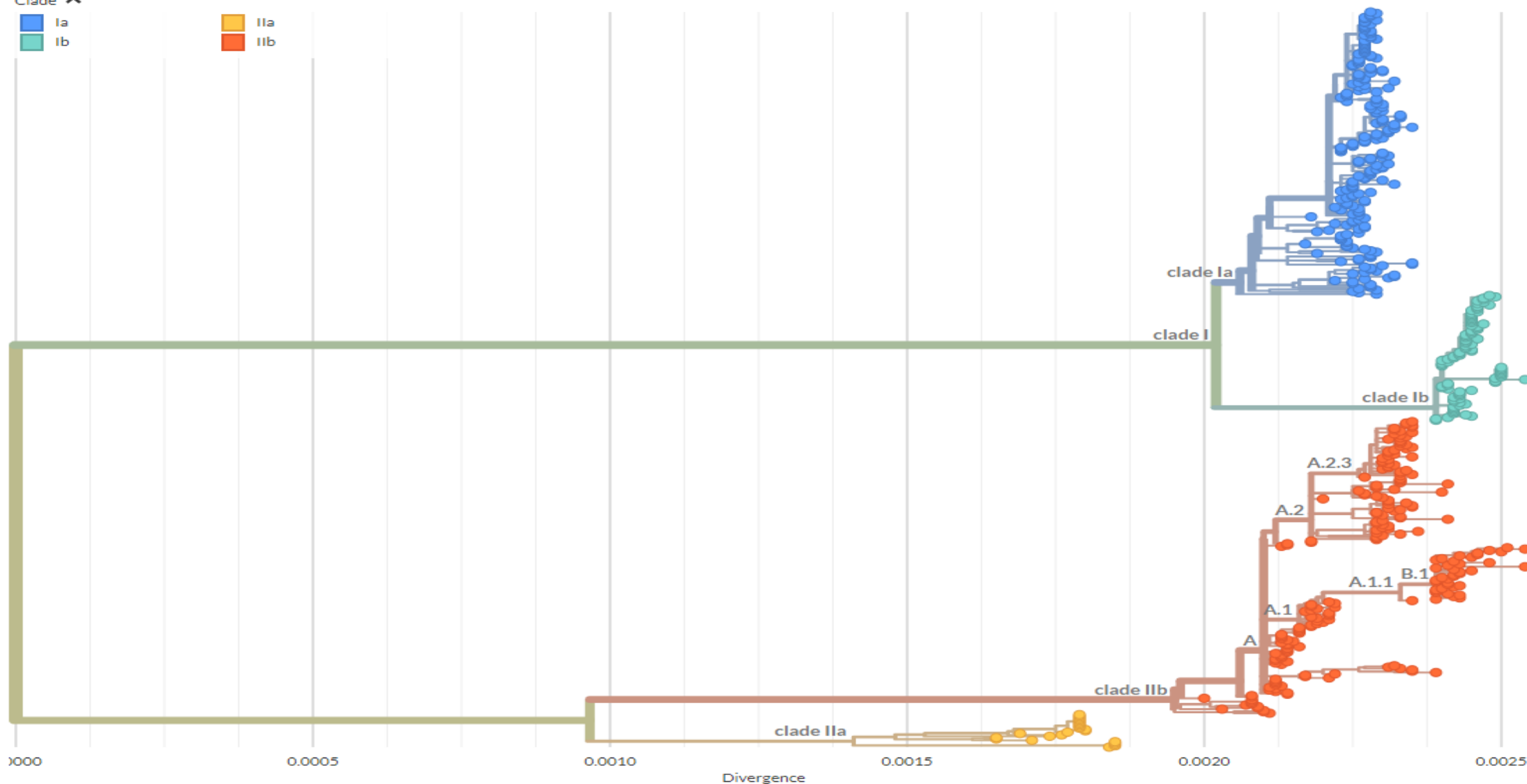
Phylogeny

Clade ^



ZOOM TO SELECTED

RESET LAYOUT



MPXV

Referenční kmen: Monkeypox virus UK/MPXV-UK_P2/2020

Genom: centrální konzervovaná oblast: "housekeeping" geny (transkripce, replikace, assembly)

Geny v terminálních oblastech se liší dle příslušnosti k rodu, druhu a ovlivňují virulenci, patogenitu, hostitelské spektrumů.

Pojmenování genů: HindIII RE digesce vaccinia viru – podle velikosti od A až P, dále jsou číslovány a podle směru transkripce značeny R doprava, nebo L, doleva

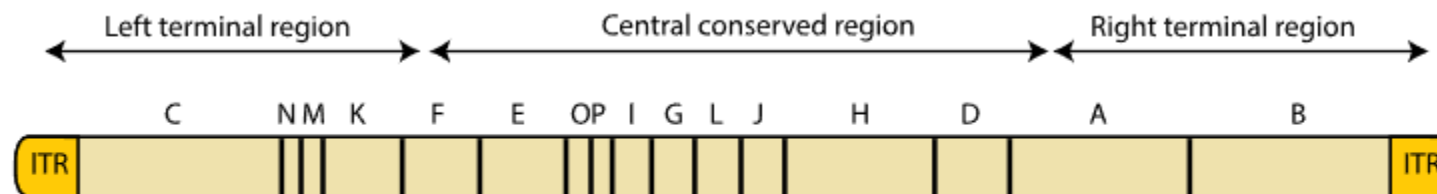
E9L -fragment E , 9. pozice, transkripce doleva.

Mutační rychlost? 10^{-5} až 10^{-6} na nukleotid/rok (o 1 až 3 řády pomaleji než virus spalniček),.

[Fundamentals of Molecular Virology, 2nd Edition](#); N. H.

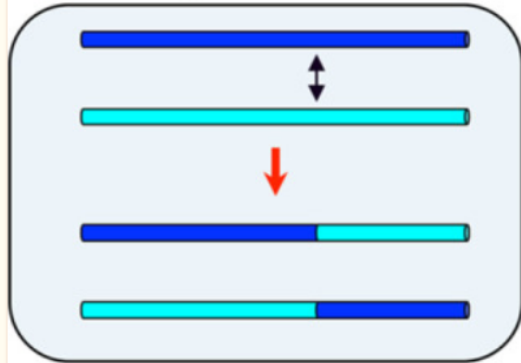
Acheson, Wiley ISBN: 978-0-470-90059-8

Monkeypox reference strain: Nextstrain, Richard Neher.

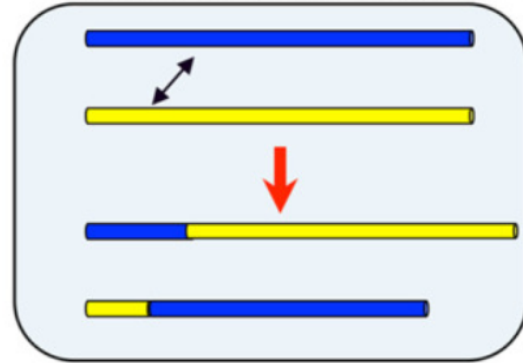


ITR= Inverted terminal repeats

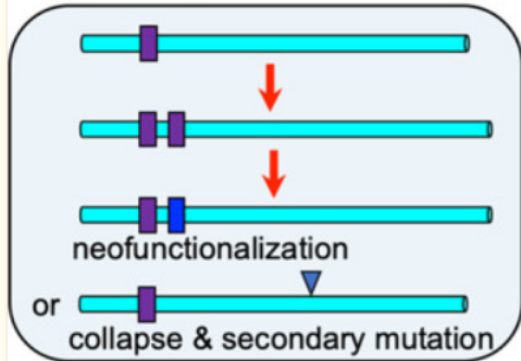
A homologous recombination



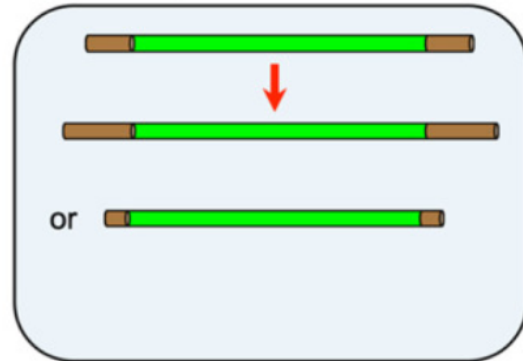
B non-homologous recombination



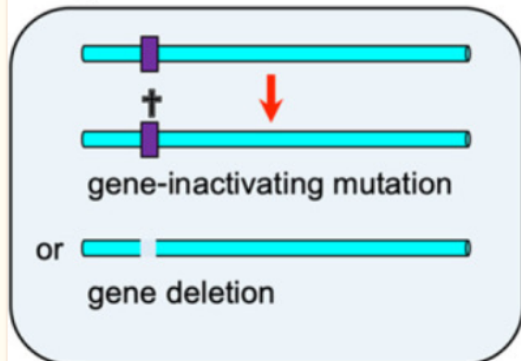
C gene duplication



D ITR expansion/contraction



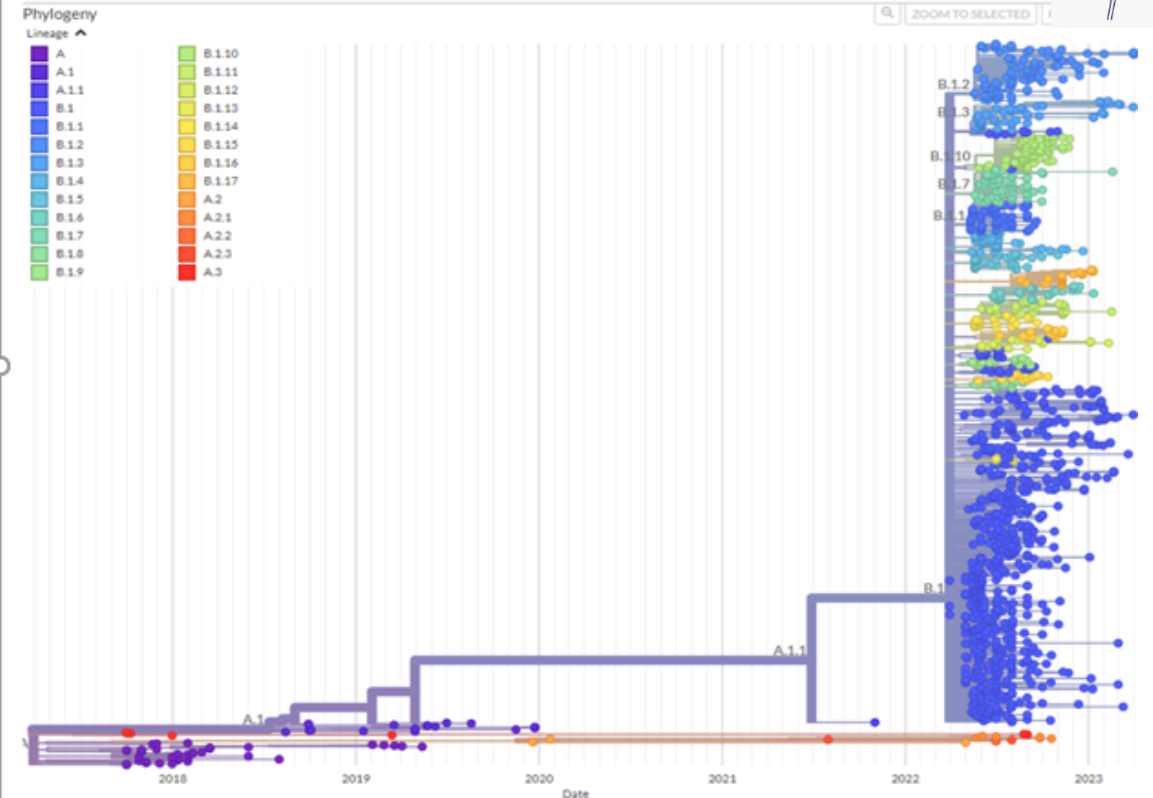
E gene loss



Genomic epidemiology of monkeypox virus

Built with nextstrain/monkeypox. Maintained by Nextstrain team. Enabled by data from GenBank.

Showing 1428 of 1428 genomes sampled between Oct 2017 and Apr 2023.



Příčiny plasticity genomu Poxviridae

- nejen **APOBEC3 C $\Rightarrow$ T (A)**

- cytidin deamináza innátní obrana (retroviry, HIV, herpetické viry)

Orthopox

- Cytoplazmatická lokalizace – na rozdíl od jiných DNA virů nepotřebují inkorporaci do buněčného jádra (vyjma African swine fever viru) – kompartmenty: viral factories (VFs).
- Přichycení na buňku - glycosaminoglycany (GAGs) ⇒
 - endocytosu nebo
 - apoptotic mimicry - phosphatidyl serin receptory (PS) – buňky imun. system rozpoznají jako signál umírajících buněk)
- Flaviviry (West Nile Virus, Dengue, Yellow Fever), filoviry (Ebola, Maburg), New World arenaviry (Junin, and Machupo), baculovirus, and alphaviry (Chikungunya)
- **X** Old World arenaviry (Lassa – haemorrhagic fever), koronaviry, influenza A virus, herpes simplex virus 1

Fosfatidylserin APOPTOTIC MIMICRY

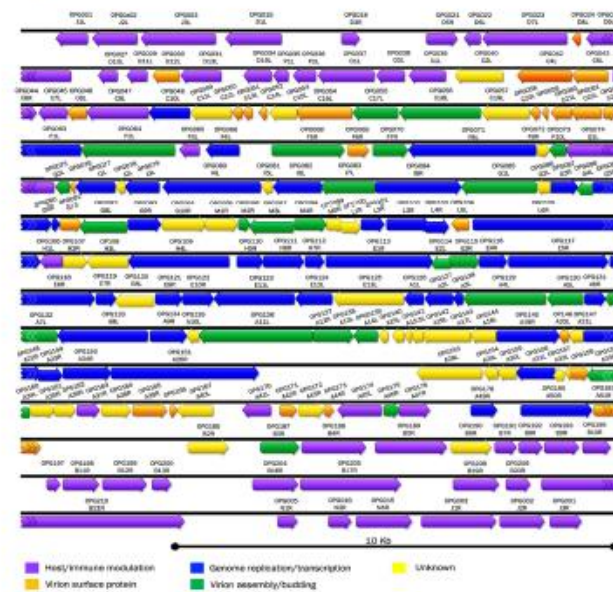
- Fosfatidylserin (zkratka **Ptd-L-Ser** nebo **PS**) je fosfolipid (konkrétně glycerolfosfolipid), který je složkou buněčných membrán
- nese záporný náboj (na rozdíl od jiných běžnějších fosfolipidů).
- vyskytuje se téměř výhradně ve **vnitřním listu membrány**,
- Díky fosfatidylserinu může např. řada signálních proteinů rozeznávat vnitřní stranu membrány (např. proteinkináza C).
- Když se fosfatidylserin objeví na vnějším listu membrány, značí to probíhající programovanou buněčnou smrt (apoptózu) a signalizuje to např. makrofágům, aby danou buňku pozřeli.

Orthopoxviry – imunomodulační NSP

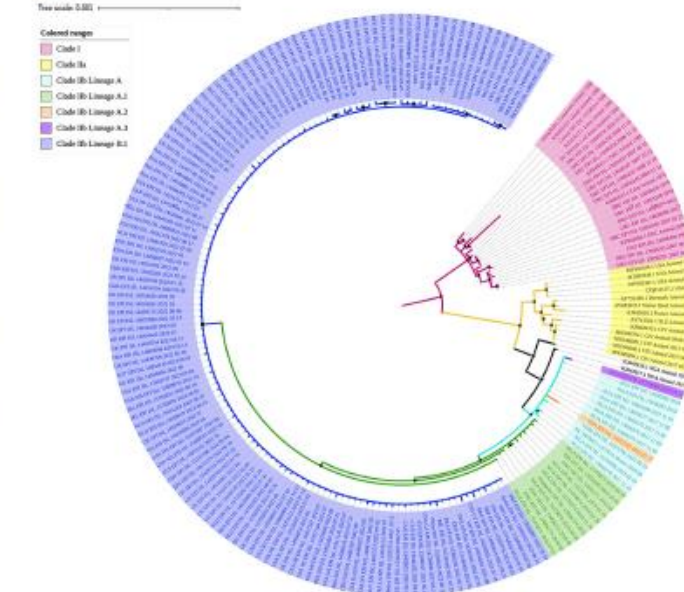


- **BR-203: virulence protein**
- role in avoiding apoptosis of infected lymphocytes
- **BR-209: interleukin-1 β binding protein**
- prevents IL-1 β from binding to the IL-1 receptor - affects the inflammatory response upon infection
- **COP-C3L: complement control protein**
- inhibits early steps of the host complement cascade - The ortholog present in variola virus has been called the smallpox inhibitor of complement enzymes (SPICE)
- **COP-A44L: hydroxysteroid dehydrogenase**
- influences virulence by increasing steroid production, leading to suppression of the immune system
- **COP-B7R: virulence, ER-resident protein - ???**
- **COP-C10L: IL-1 β antagonist**
- structurally resemble IL-1 receptor antagonist, a protein whose function is to inhibit IL-1
- **COP-E3L: IFN-resistance protein**
- The monkeypox virus only codes the short E3L protein (the C-terminal domain that binds double-stranded RNA) due to mutations in the gene ([49](#)). Thus it is unclear what activity the protein encoded by monkeypox has.

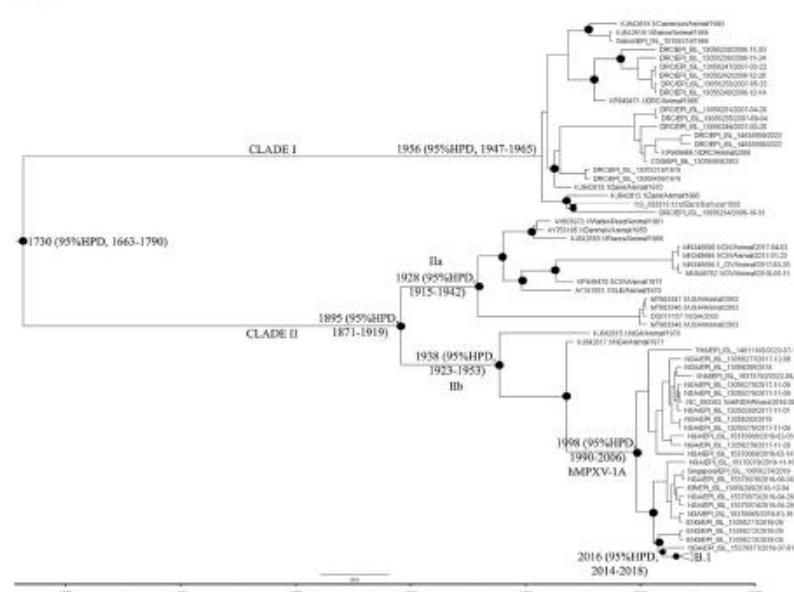
A



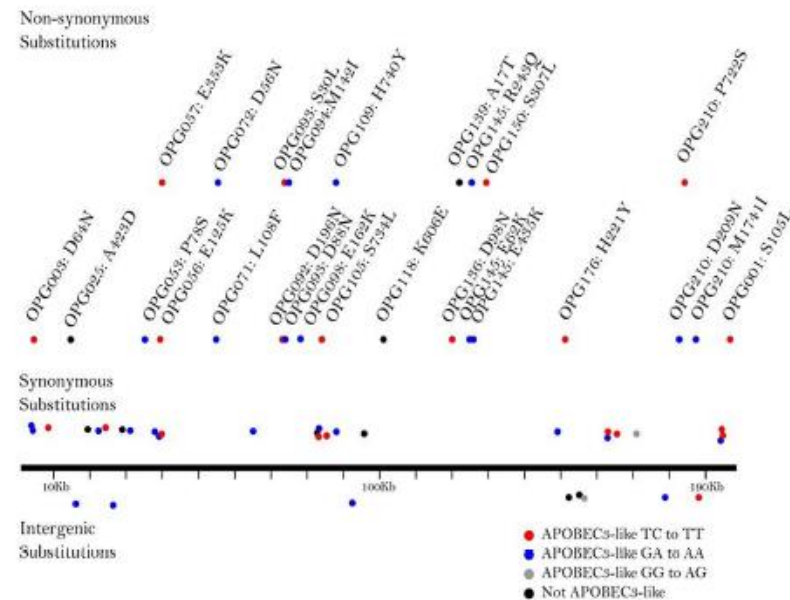
B



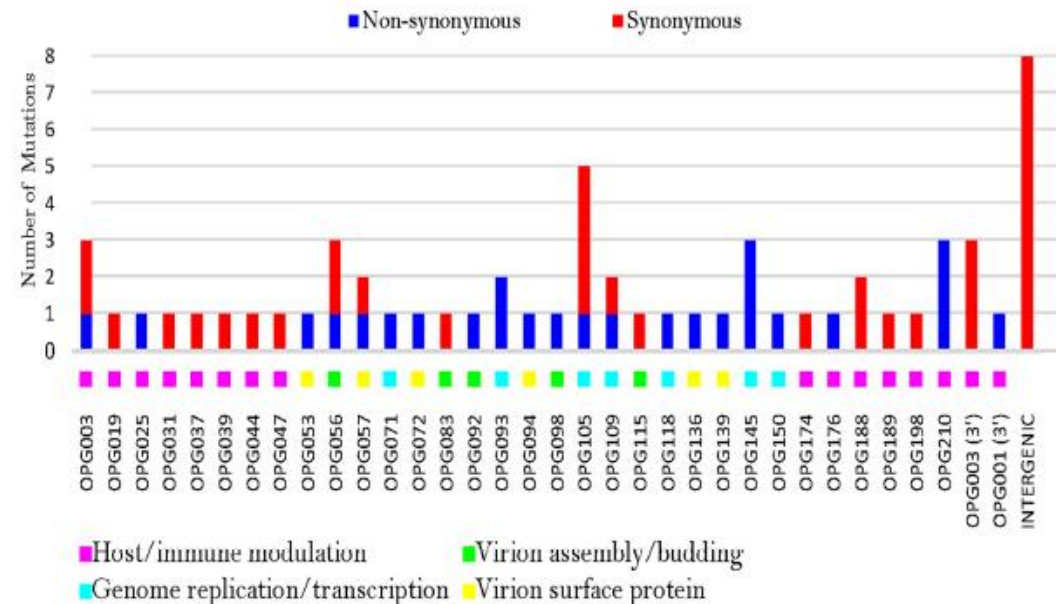
C



D



E



MPOX clade II/IIb



Přenos sexuální cestou 82.5 – 96 %

Přímý kontakt 5 – 17 %

Kapénkami

Symptomy:

Jakákoli vyrážka 90.3%

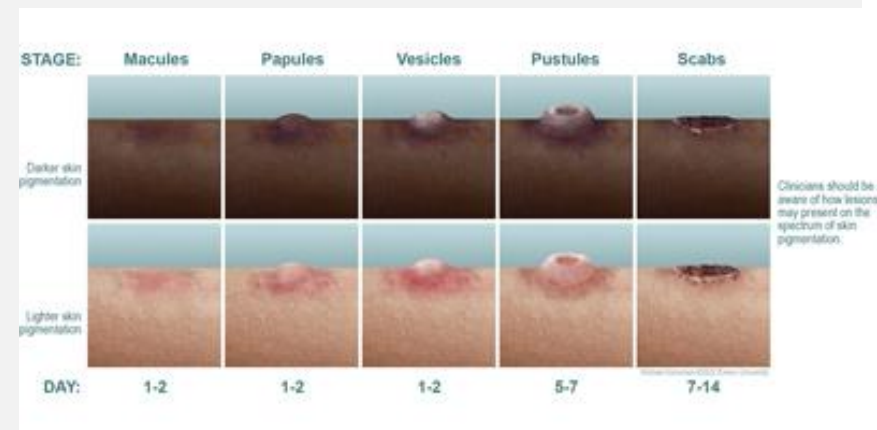
Horečka 58.2%

Systémový výsev 56.0%

Výsev na genitáliích 50.6%

lymfadenopatie (maxilární, cervikální, inguinální)

HIV pozitivita 52.7%



Klasická klinická manifestace (clade I/Ia/Ib)

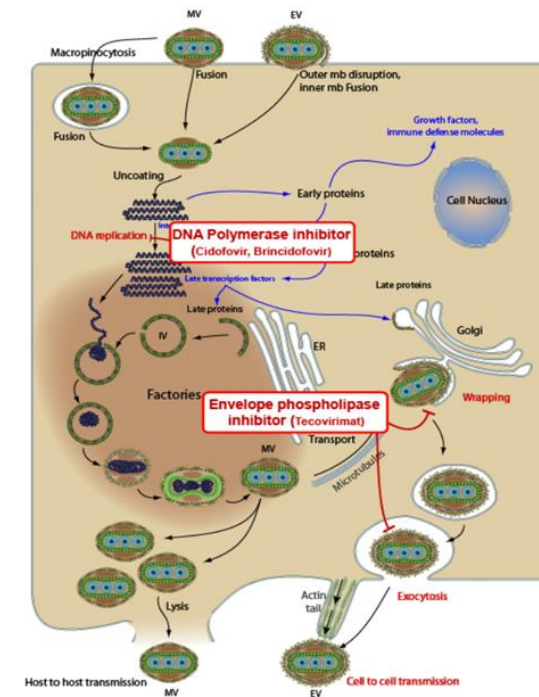
- připomíná variola vera
- průběh je mírnější s několika odchylkami
- inkubace 7-21 dní
- prodromální obtíže – bolest hlavy, svalů, horečka
- **lymfadenopatie (maxilární, cervikální, inguinální)**
- exantém na dlaních a ploskách
- obvyklý je výsev exantému centrifugálně
- morfy obvykle v jednom vývojovém stadiu makula-papula-vezikula-pustula-krusta (na rozdíl od VZV)
- komplikace – bronchopenumonie, postižení GIT, encefalitida, keratitida
- smrtnost 1 % u WA clade, až 11 % u CB clade



Prevence a léčba

- původní očkování proti variole až 90 % imunních 25 – 75 let po vakcinaci
- Vaccinia virus, vždy 2 dávky, 85 % protekce
- Dryvax FDA 1931 (produkce na kůži telat) ukončena výroba
- ACAM2000 – odvozen od klonu Dryvax, příprava na buněčné kultuře
- JYNNEOS/Ivamex modifikovaný živý virus Ankara-Bavarian Nordic (MVA-BN), který se nereplikuje
- LC16 – 3 generace
- Antivirotika
- Cidofovir/Brincidofovir
- Tecovirimat
- vakcinia IG (VIG)

Antiviral drugs



Sources: CDC Smallpox Prevention and Treatment



Cidofovir

Class: Viral DNA polymerase inhibitor

Status: Under testing, emergency use possible

Target: Viral DNA polymerase

Administration: Injection

Notes: Repurposed drug approved against herpes viruses. It inhibits viral replication by selectively inhibiting viral DNA polymerases. It also incorporates into viral DNA, inhibiting viral DNA synthesis during replication.

Brincidofovir (Tembexa)

Class: Viral DNA polymerase inhibitor

Status: Approved (FDA 2021)

Target: Viral DNA polymerase

Administration: Oral

Notes: Is a prodrug of cidofovir. The compound conjugated to a lipid is designed to facilitate entry into cells, allowing higher intracellular and lower plasma concentrations.

Tecovirimat (ST-256)

Class: viral phospholipase inhibitor

Status: Approved (FDA 2018)

Administration: Oral

Target: Envelope phospholipase F13

Notes: Prevents the second envelopment of the mature virion in the Golgi, preventing cell-to-cell transmission of the virus.

Hammarlund, E., Lewis, M., Hansen, S. *et al.* Duration of antiviral immunity after smallpox vaccination. *Nat Med* **9**, 1131–1137 (2003). <https://doi.org/10.1038/nm917>

Lum FM, Torres-Ruesta A, Tay MZ, Lin RTP, Lye DC, Réna L, Ng LFP. Monkeypox: disease epidemiology, host immunity and clinical interventions. *Nat Rev Immunol.* 2022 Oct;22(10):597-613. doi: 10.1038/s41577-022-00775-4. Epub 2022 Sep 5. PMID: 36064780; PMCID: PMC9443635.

Rezervoár



Krysa obrovská
africké veverky rodu *Funisciurus*,
nebo plši rodu *Graphiurus* (perzistující infekce)
Pro virus citlivých zvířat je pravděpodobně mnohem více:
Primáti: mangabej - *Cercocebus atys*
psoun prériový - *Cynomys ludovicianus*,

vačici opossum (*Didelphis marsupialis*), činčila (*Chinchilla lanigera*), kopytníci, rejsci, ježci (*Atelerix* spp.)



Co nás čeká ? MPXV



- Endemický virus mimo dosavadní typický region?
- Rozšíření hostitelského spektra?
- Rozšíření klády I (Congo basin clade) mimo Kongo? – příklad Súdán
- diverzifikace Ia/Ib
- Evoluce doprovázená ztrátou genů či jejich úseků a rekombinacemi u klád IIa a IIb (West African clade)?
- Tedy evoluce k vyšší klinické závažnosti? ❌
- Povinné očkování? ❌

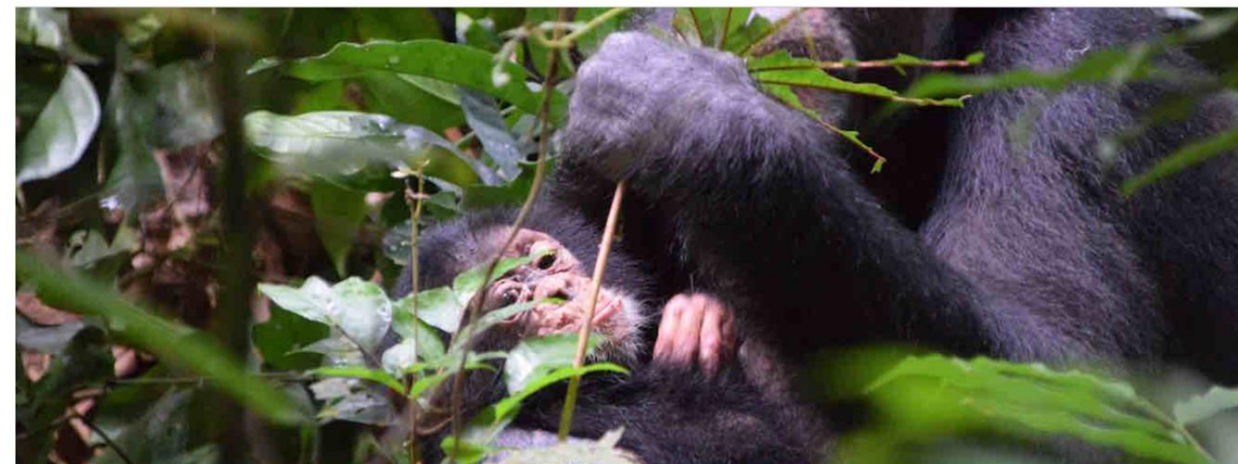
Nelze zapomínat na:

- Šíření viru v zoonotickém rezervoáru v Africe
- Zoonotické atypické symptomatologie (asymptomatické či pouze respirační projevy u šimpanzů)
- Neuroafinitu viru
- Šíření vzdušnou cestou

Mongabay Series: [Great Apes](#)

Mystery ailments, asymptomatic individuals: Spotlight on monkeypox in chimps

by Shreya Dasgupta on 5 June 2020



Děkuji za pozornost

helena.jirincova@szu.gov.cz