

Vírus Zika

Katarína Briestenská¹, Jela Mistríková^{1,2}

¹Katedra mikrobiológie a virológie, Prírodovedecká fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave

²Virologický ústav, Biomedicínske centrum, Slovenská akadémia vied, Bratislava

Vírus Zika (ZIKV) je flavivírus prenášaný komármi, ktorý bol prvýkrát izolovaný zo sentinelového makaka rézusa v ugandskom lese Zika v roku 1947. Tento doposiaľ málo známy vírus bol v poslednej dekáde príčinou rozsiahlych epidémií v krajinách západnej pologule. Infekcia ZIKV má zvyčajne mierny priebeh s nešpecifickými symptómami, zahŕňajúcimi horúčku, makulopapulárnu vyrážku, artralgiu a konjunktivitídu. Boli evidované aj prípady pacientov so závažnejším priebehom infekcie, asociovaným s neurologickými komplikáciami. Najväčšie obavy však ZIKV vzbudzuje pre spojitosť medzi infekciou v tehotenstve a fetálnou mikrocefáliou, prípadne inými kongenitálnymi malformáciami.

Kľúčové slová: vírus Zika, arbovírusy, *Flaviviridae*, transplacentárny prenos, kongenitálne malformácie

Zika virus

Zika virus (ZIKV) is a mosquito-transmitted flavivirus that was first isolated from a sentinel rhesus macaque in the Zika Forest in Uganda in 1947. Over the last decade, ZIKV has emerged from a relatively obscure status to causing large epidemics in countries in the Western Hemisphere. While ZIKV infection symptoms are typically nonspecific and mild, consisting of fever, maculopapular rash, arthralgia and conjunctivitis, there have been reports of more severe reactions associated with neurological complications. Much of the concern surrounding ZIKV has focused on the link between infection in pregnancy and foetal microcephaly and other congenital malformations.

Keywords: Zika virus, arboviruses, *Flaviviridae*, transplacental transmission, congenital malformations

NewsLab, 2018; roč. 9 (2): 92 – 97

Úvod

Vírus Zika (ZIKV) je arbovírus zaradený do čeľade *Flaviviridae* a rodu *Flavivirus*. Až do roku 2015 bol vírus Zika (ZIKV) považovaný za málo známy tropický vírus. Do povedomia sa dostal pre vysoký nárast prípadov mikrocefálie u novorodencov v Brazílii. Vzhľadom na šíriacu sa epidémiu ZIKV a závažnosť vrodených vývinových anomálií vyhlásila Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) 1. februára 2016 celosvetový núdzový stav, ktorý trval do novembra 2016. ZIKV však stále predstavuje globálnu hrozbu^(1,2).

História

V 40. rokoch 20. storočia prebiehal vo východnej Afrike program, ktorý bol zameraný na zvýšenie kontroly nad šírením vírusu žltej horúčky. Do ugandského lesa Zika bola umiestnená sentinelová opica druhu makak rézus (*Macaca mulatta*), u ktorej sa rozvinulo febrilné ochorenie. V roku 1947 bol v krvi tohto makaka detegovaný nový vírus. Ten dostal názov podľa oblasti, v ktorej bol prvýkrát identifikovaný – vírus Zika. Nasledujúci rok bol ZIKV izolovaný z komára *Aedes africanus*, ktorý pochádzal z rovnakej oblasti^(1,3,4).

Prvá infekcia ZIKV u ľudí bola zaznamenaná v roku 1952 počas sérologických výskumov u obyvateľov Ugandy a Tanzánie. O dva roky bol prvý ľudský ZIKV izolát získaný z 10-ročného dievčaťa z Nigérie. Počas nasledujúcich desaťročí sa tento vírus šíril Afrikou a tropickými časťami Ázie, kde sporadicky spôsoboval epidémie s podobnými príznakmi ako pri

infekcii vírusom dengue (DENV). Počas týchto období však ZIKV nebol považovaný za nebezpečný⁽⁵⁾. V Ázii bol ZIKV prvýkrát zaznamenaný v Malajzii v roku 1966, keď bol izolovaný z komára *Aedes aegypti*^(6,7).

V 50. rokoch 20. storočia bol uskutočnený experimentálny prenos ZIKV z infikovaného jedinca na komára *A. aegypti*. Po tomto úspešnom pokuse bol celosvetovo rozšírený komár *A. aegypti* označený za pravdepodobného vektora ZIKV. Prítomnosť ZIKV bola neskôr potvrdená aj pri niekoľkých ďalších druhoch komára rodu *Aedes* vrátane komára tigrovaného (*A. albopictus*)⁽¹⁾.

Prvá vážnejšia epidémia ZIKV prepukla v roku 2007 na tichomorskom ostrove Yap v Mikronézii. Epidémia trvala od apríla do júla. Zahŕňala 49 potvrdených prípadov a 59 pravdepodobných prípadov⁽⁸⁾. Po epidémii na ostrove Yap niekoľko rokov neboli zaznamenané žiadne vážnejšie epidémie ZIKV. Sporadicky boli potvrdené prípady infekcie ZIKV u turistov, ktorí cestovali do Juhovýchodnej Ázie. V októbri 2013 prepukla veľká epidémia ZIKV vo Francúzskej Polynézii. Odhaduje sa, že infekcia sa rozšírila medzi 66 % celkového obyvateľstva. Epidémia trvala do apríla 2014. Následne sa ZIKV rozšíril na ďalšie ostrovy v južnej časti Tichého oceána vrátane Novej Kaledónie, Cookových ostrovov a Veľkonočného ostrova. Na konci roku 2014 sa vírus dostal do Brazílie, kde s rozšírením infekcie ZIKV stúpol aj počet novorodencov s mikrocefáliou a počet pacientov s Guillainovým-Barrého syndrómom (GBS)⁽¹⁾.

Epidemiológia

Všeobecne platí, že ZIKV pochádza z Afriky, konkrétne z územia Ugandy. Odtiaľ sa vírus pravdepodobne rozšíril do ďalších oblastí afrického kontinentu a taktiež na ostrovy južného Pacifiku a do Juhovýchodnej Ázie⁽⁴⁾. Dôkazom je existencia dvoch geograficky izolovaných vývojových línií ZIKV. Jednou z nich je africká línia a druhou je ázijsko-americká línia, ktorá je zodpovedná za epidémie v Južnej Amerike a na tichomorských ostrovoch⁽²⁾. Odhaduje sa, že ZIKV sa dostal z Afriky do Juhovýchodnej Ázie na začiatku 20. storočia⁽¹⁾. Prostredníctvom štúdií genómu ZIKV a fylogenetických analýz bolo zistené, že kmeň vírusu, cirkulujúci v Južnej Amerike, je na viac ako 99 % identický s kmeňom, ktorý bol izolovaný počas epidémie vo Francúzskej Polynézii. Zároveň bolo zistené, že s africkým kmeňom je tento vírus identický na 89 %. Iné zdroje uvádzajú až tri samostatné vývojové línie: západoafrická, východoafrická a ázijská⁽⁹⁾. V Ugande, kde bol vírus objavený, neboli evidované choroby vyvolané ZIKV. Napriek tomu bol výskyt protilátok proti ZIKV v sére obyvateľov asi 10 – 20 %⁽³⁾. Ázijská vývojová línia vznikla následkom hromadenia mutácií v genóme africkej línie ZIKV. Tieto mutácie spôsobili zmeny v interakcii vírusu s hosťateľskými bunkami, v patogenite vírusu, v schopnosti prenosu prostredníctvom vektora, ako aj zvýšený epidemický potenciál⁽⁹⁾.

Americké Centrum pre kontrolu a prevenciu chorôb (CDC) hlásilo od decembra 2015 približne 440 000 – 1 300 000 pravdepodobných prípadov infekcie ZIKV v Brazílii, Salvádore, Venezuele, Kolumbia, Brazília, Surinam, Francúzska Guyana, Honduras, Mexiko a Panama boli od januára 2016 považované za krajiny, v ktorých pretrvávala epidémia ZIKV⁽⁸⁾. Existujú rôzne teórie, podľa ktorých vírus expandoval z ostrovov južného Pacifiku do Južnej Ameriky počas niektorých športových podujatí, a to napríklad počas majstrovstiev sveta v kanoistike 2014 v Brazílii. Na súťaži sa zúčastnili aj krajiny južného Pacifiku, kde sa vírus predtým vyskytoval. To je však zanedbateľné, pretože Brazília víta ročne okolo 6 miliónov turistov. Veľké množstvo cestujúcich otvára brány na занесenie vírusu do nových oblastí. Od 2. februára 2016 boli hlásené prípady infekcií ZIKV z mnohých krajín a ostrovov Južnej a Strednej Ameriky. Medzi ne patrili: Americká Samoa, Barbados, Bolívia, Brazília, Kolumbia, Honduras, Kostarika, Ekvádor, Salvádor, Svätý Martin, Fidži, Francúzska Guyana, Guadeloupe, Guatemala, Guyana, Haiti, Jamajka, Maldivy, Martinik, Mexiko, Nová Kaledónia, Nikaragua, Panama, Paraguaj, Portoriko, Dominikánska republika, Samoa, Surinam, Venezuela a Americké Panenské ostrovy. Prípady boli hlásené aj z Thajska a ostrovov Tonga, Vanuatu a Šalamúnových ostrovov. Neobvyklá závažnosť epidémie a vplyv na obyvateľstvo na západnej pologuli je výsledkom náhodného zavlečenia vírusu do rozsiahlej populácie bez predošlej získanej imunity^(1,8).

Na začiatku roku 2015 boli registrované prvé prípady lokálneho prenosu ZIKV prostredníctvom vektora v severovýchodnej časti Brazílie. V rovnakom čase rapídne stúpol počet novorodencov s mikrocefáliou v častiach Brazílie infikovaných ZIKV. Táto skutočnosť odhalila hrozbu vertikálneho prenosu ZIKV z matky na plod. Do februára 2016 bolo zaevidovaných viac ako 4 000 prípadov mikrocefálie u novorodencov. V súvislosti s týmto faktom prebehli retrospektívne štúdie epidémie vo Francúzskej Polynézii. Tieto štúdie ukázali rovnako zvýšený výskyt mikrocefálie u novorodencov počas epidé-

mie v rokoch 2013 a 2014. Kmeň ZIKV z Francúzskej Polynézie je geneticky najviac príbuzný kmeňom izolovaným počas epidémií na ostrove Yap v roku 2007 a v Kambodži v roku 2010. Z Francúzskej Polynézie sa vírus rozšíril aj do susedných ostrovov južnej časti Tichého oceánu – do Novej Kaledónie, Cookových ostrovov a Veľkonočných ostrovov. Vírus bol odtiaľto zavlečený taktiež do Austrálie, Japonska, Talianska a Nórska⁽³⁾. Počas vzniknutej epidémie v Južnej Amerike sa predpokladalo, že ZIKV sa rozšíri aj do Severnej Ameriky. Prvé prípady prenosu ZIKV komármi boli hlásené z Floridy v júli 2016. Do januára 2017 bolo v tejto oblasti potvrdených 211 prípadov. V novembri 2016 boli hlásené prípady lokálneho prenosu ZIKV v Texase. Do januára 2017 bolo v Texase potvrdených ďalších 5 prípadov. K 10. januáru 2017 bolo v USA zaevidovaných 37 novorodencov s vrodeným defektom a 5 potratov asociovaných so ZIKV⁽¹⁰⁾. Sú predpoklady, že ZIKV sa v nasledujúcich rokoch rozšíri na území USA. Najviac by mali byť zasiahnuté južné oblasti ako Texas a Florida vzhľadom na podnebie vhodné na šírenie vektorov⁽¹¹⁾. Avšak skúsenosti s podobnými arbovírusmi (DENV a vírus chikungunya) predpovedajú, že ZIKV sa nedokáže rozšíriť v oblastiach USA⁽¹⁾. Existuje určité riziko, že ZIKV sa bude ďalej šíriť po svete vzhľadom na rozvinutý turizmus. V Európe zatiaľ neboli známky lokálneho prenosu ZIKV vektormi. Prípady infekcie v Európe boli zaevidované u cestujúcich z krajín postihnutých epidémiou⁽⁶⁾.

Prenos, klinické príznaky a patogenéza

Rovnako ako iné arbovírusy sa i ZIKV šíri prostredníctvom vektora v džungľovom cykle, pričom človek je iba náhodným hosťateľom ZIKV. Je všeobecne známe, že džungľový cyklus je udržiavaný prostredníctvom nehumánnych primátov, ktoré slúžia ako amplifikačný hosťateľ. Podľa niektorých štúdií však ZIKV koluje aj medzi inými zvieratami, ako sú napr. kozy, slony, ovce a pod., u ktorých boli nájdené protilátky proti ZIKV⁽¹³⁾.

Najvýznamnejším vektorom ZIKV je komár *A. aegypti*. Druhým najvýznamnejším vektorom je stredomorský komár *A. albopictus*. Vírus bol detegovaný aj pri ďalších druhoch komára rodu *Aedes* vrátane *A. africanus*, *A. apicoargenteus*, *A. vitattus*, *A. furcifer*, *A. luteocephalus*, *A. hensilli*⁽⁸⁾.

Bol potvrdený aj sexuálny prenos vírusu a prenos prostredníctvom transfúzie krvi. Vírus sa taktiež môže šíriť transplantárne a infikovať plod ženy v prvom trimestri gravidity. Vírus bol doposiaľ detegovaný v krvi, moči, slinách, ejakuláte, nervovom tkanive, plodovej vode, ale aj v materskom mlieku infikovaných matiek. Po inokulácii materského mlieka na Vero bunky sa však nenašli stopy replikácie vírusu^(1,9).

V minulosti sa infekcia ZIKV prejavovala u ľudí ako mierne, spontánne odznievajúce ochorenie s príznakmi chrípky, pričom tieto príznaky sa objavili asi u 20 % infikovaných pacientov. Po nedávnych epidémiách sa však infekcia ZIKV dáva do súvislosti aj so závažnými ochoreniami vrátane multiorgánového zlyhania a trombocytopenickej purpury⁽¹²⁾.

Inkubačná lehota ochorenia sa pohybuje od 3 do 12 dní. Symptomatický priebeh infekcie môže byť sprevádzaný akútnym nástupom horúčky, makulopapulárnou vyrážkou, myalgiou, artralgiou, poruchami gastrointestinálneho traktu, bolesťami hlavy, vracaním alebo rôznymi oftalmologickými komplikáciami. Konjunktivitídu vyvoláva asi u 15 % infikovaných jedincov. Dôvodom je pravdepodobne počiatočná infek-

cia zrakového orgánu. U niektorých infikovaných jedincov sa vyskytli aj závraty, opuch, bolesť za očami, zápal dúhovky, lymfadenopatia, krv v ejakuláte, problémy so sluchom, trombocytopenia a podkožné krvácanie. Akútny syndróm vyvolaný ZIKV zvyčajne odznie po 1 – 2 týždňoch, no artralgia môže pretrvávať aj niekoľko týždňov po odznení choroby^(3,8,9,12). Takéto klinické príznaky neboli v 50. rokoch 20. storočia v Afrike evidované. Z toho vyplýva, že evolúcia ZIKV so sebou priniesla zvýšenú patogenitu⁽⁹⁾. V niektorých prípadoch môže mať infekcia ZIKV dokonca fatálne následky, a to najmä u pacientov s predošlými zdravotnými komplikáciami alebo u imunodeficientných jedincov⁽¹⁾. V porovnaní s ostatnými flavivírusmi (napr. západonílsky vírus) je ZIKV u dospelých ľudí iba zriedkavo neuroinvasívny. Sporadicky spôsobuje meningitídu alebo encefalitídu⁽¹²⁾.

Vírus možno izolovať z krvi približne 10 dní po infekcii. V 99 % prípadov vírus vymizne zhruba po 24 dňoch. V moči môže vírus zotrvať 12 alebo viac dní po infekcii, v ejakuláte aj viac ako 60 dní. Tehotenstvo môže ovplyvniť dĺžku trvania vylučovania vírusu. V jednom prípade bola žena vo viremickkej fáze minimálne 10 týždňov počas tehotenstva, no 11 dní po ukončení vírus vymizol. Protilátky proti ZIKV možno detegovať približne 9 dní po infekcii. Zatiaľ nie je známe, na aký dlhý čas sa zachováva získaná imunita proti ZIKV. Môže však byť celoživotná ako pri ostatných flavivírusoch. Komár sa stáva infekčným zhruba po 10 dňoch od bodnutia infikovaného človeka. ZIKV u komára pretrváva pravdepodobne až do smrti⁽¹⁾.

Pri bodnutí komárom ZIKV po preniknutí do kože človeka infikuje fibroblasty v podkožnom tkanive, keratinocyty a Langerhansove bunky. Tieto bunky obsahujú povrchové štruktúry, ktoré slúžia ako receptory na prichytenie viriónov ZIKV. Sú to konkrétne receptory DC-SIGN, AXL, Tyro3 a TIM-1. Infekcia ZIKV v týchto bunkách spôsobuje zvýšenie expresie mRNA pre toll-like receptor 3 (TLR3). TLR3 indukuje syntézu interferónov α a β , čím vzniká imunitná odpoveď proti vírusu⁽¹³⁾. Aby sa však ZIKV mohol v bunkách replikovať, musí túto imunitnú odpoveď zdolať. Deje sa tak prostredníctvom neštruktúrneho proteínu NS5, ktorý podporuje proteazomálnu degradáciu transkripčného faktora STAT2. Ten pôsobí ako aktivátor transkripcie génov pre interferóny⁽¹²⁾. ZIKV taktiež zvyšuje schopnosť svojej replikácie indukciou autofágie v hostiteľských bunkách. Po replikácii v kožnom tkanive sa vírus šíri prostredníctvom krvného riečiska do regionálnych lymfatických uzlín. Odtiaľto sa môže vírus rozšíriť do ďalších orgánov a tkanív, napríklad do orgánov centrálnej nervovej sústavy (CNS) a srdcového svalu^(1,13).

Mikrocefália

Počas brazílskej epidémie ZIKV sa infekcia týmto vírusom začala dávať do súvisu s mikrocefáliou. Ide o vzácnu poruchu plodu, resp. novorodenca. Je definovaná zmenšenou veľkosťou hlavy (**obrázok 1**) oproti ostatným zdravým plodom (novorodencom) rovnakého veku, pohlavia a etnika.

Mikrocefália je často spájaná s poruchami intelektu⁽¹⁵⁾. Je sprevádzaná zníženou schopnosťou učiť sa a negatívne ovplyvňuje fungovanie každodenného života. Postihnutí nie sú schopní samostatne vykonávať každodenné potreby – najesť sa, starať sa o osobnú hygienu a podobne. Majú tiež poruchy zraku a sluchu. Môže nastať oneskorenie vo vývine rečového prejavu dieťaťa a takisto v jeho pohybovom vývine.

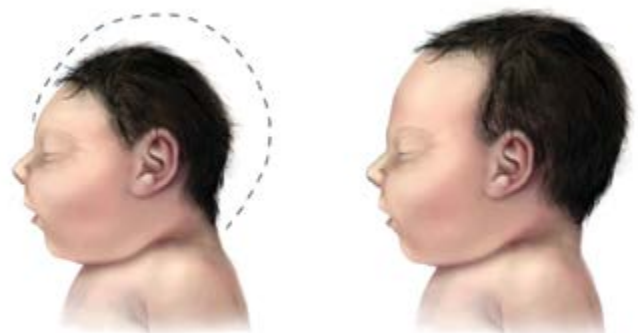
Deti s mikrocefáliou majú problémy so sedením, vstávaním a s kráčaním. Stav môže byť smrteľný a tieto osoby dokážu prežiť len vďaka lekárskeму dohľadu⁽¹⁶⁾.

Existujú dva druhy mikrocefálie. Primárna mikrocefália nastáva už počas vnútro maternicového vývinu plodu, preto býva označovaná ako kongenitálna mikrocefália. Sekundárna mikrocefália sa nazýva postnatálna, pretože sa prejavuje až po narodení. Zatiaľ čo primárna mikrocefália je spôsobená úbytkom množstva neurónov produkovaných počas neurogenézy, sekundárnu mikrocefáliu podľa všetkého spôsobuje úbytok synaptických spojení a pokles vo vedení nervových vzruchov. Už v minulosti bola primárna mikrocefália asociovaná s vírusovou infekciou, konkrétne s infekciou vírusom rubeoly a cytomegalovírusom⁽³⁾.

ZIKV prioritne infikuje a poškodzuje nervové progenitorové bunky (NPC), z ktorých diferenciaciou vznikajú maturované neuróny. To môže vysvetľovať príčinu nedostatočného vývoja mozgu u novorodencov s mikrocefáliou⁽¹²⁾. Centrozomálne abnormality v infikovaných bunkách môžu byť taktiež asociované s mikrocefáliou. Centrozómy sú bunkové organely, ktoré slúžia na organizovanie mikrotubulov v živočíšnych bunkách. Majú dôležitú úlohu počas mitózy a počas vezikulárneho transportu molekúl medzi organelami. Zvýšené množstvo centrozómov môže spôsobiť poruchy mitotického delenia buniek a taktiež vyvolávať apoptózu. To môže viesť k nedostatkom počas vývoja neurónov a v konečnom dôsledku k poklesu množstva mozgového tkaniva. Zatiaľ nie je potvrdené, či ZIKV priamo ovplyvňuje vývoj centrozómov v bunke. Jedným z dôkazov by však mohla byť existencia špecifických proteínov, ktoré sa zúčastňujú na vývoji centrozómov, ale aj autofágie, do ktorej ZIKV zasahuje⁽⁴⁾. Vírusové neštruktúrne proteíny NS4A a NS4B sú inhibítormi bunkovej signálnej dráhy Akt-mTOR (**obrázok 2**). Spôsobujú tak abnormality v autofágii a smrť NPC buniek⁽¹⁷⁾.

Súvis ZIKV s mikrocefáliou podporujú laboratórne analýzy, pri ktorých bol detegovaný vírus alebo bola stanovená vírusová génová expresia v plodovej vode, alebo rôznych tkanivách plodov s mikrocefáliou. Analyzované boli tiež tkanivá detí, ktoré zomreli počas pôrodu alebo následkom potratu (**tabuľka 1**). Špecifické IgM protilátky proti ZIKV boli detegované v mozgovomiechovom moku a v sére novorodencov s mikrocefáliou. Súvis potvrdzuje aj štúdia, pri ktorej 13 z 32 novorodencov s mikrocefáliou bolo infikovaných ZIKV,

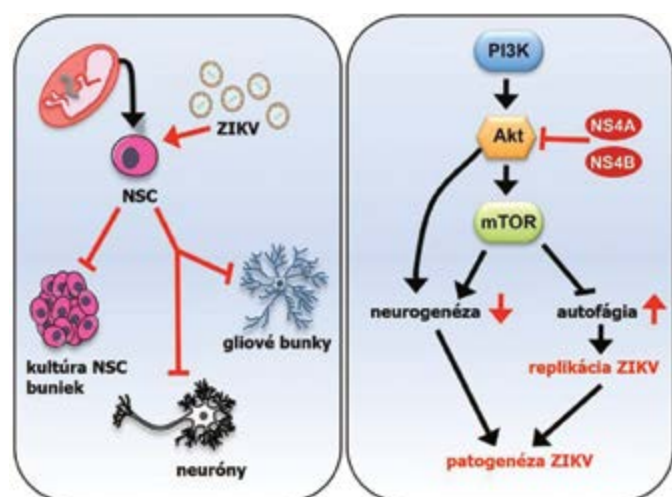
Obrázok 1. Vpravo – hlava zdravého dieťaťa, vľavo – hlava dieťaťa postihnutého mikrocefáliou⁽¹⁴⁾



príčom ani jeden zo 62 kontrolných zdravých novorodencov nebol pozitívny na ZIKV⁽³⁾.

Pokus infikovať novorodené myši senegalským izolátom ZIKV viedol k 30 % úmrtnosti. Pri ďalšom experimente boli novorodené myši infikované klinickým izolátom ZIKV z Portorika. Testované myši vykazovali vážne neurologické poruchy a stratu hmotnosti, pričom časť z nich zahynula. Ďalšia štúdia bola zameraná na infekciu 6-týždňových myší, ktorým

Obrázok 2. ZIKV infekcia NSC buniek (neural stem cells), resp. NPC buniek (neural progenitor cells), plodu vedie k inhibícii signálnej dráhy Akt-mTOR, čo má za následok prerušenie neurogenézy a indukciu autofágie⁽¹⁸⁾



chýbali tri regulačné transkripčné faktory pre interferóny. Tieto myši boli vnímavější na infekciu ZIKV izolátom z Kambožde. U myší nastala infekcia CNS, ktorá viedla k apoptóze NPC buniek. V inej štúdiu bol gravidným samiciam myší subkutánne aplikovaný izolát ZIKV z Francúzskej Polynézie. Vírus infikoval rôzne trofoblasty, endotelové bunky placenty a napokon cez placentu infikoval hlavu plodu. Kongenitálna infekcia u imunodeficientných myší mala za následok obmedzený vnútro maternicový rast plodu a v konečnom dôsledku jeho úmrtie. Väčšina pokusov na myšiach bola opakovaná aj na nehumánnych primátoch. Infekcia gravidných samíc makaka sviňochvostého (*Macaca nemestrina*) kambodžským izolátom ZIKV mala za následok tvorbu lézií na mozgu a hypopláziu bielej hmoty⁽¹²⁾.

Guillainov-Barrého syndróm

Retrospektívne štúdie udávajú 20násobný nárast prípadov GBS vo Francúzskej Polynézii počas rokov 2013 a 2014. Ochorenie sa dáva do súvisu práve s epidémiou ZIKV, ktorá v týchto rokoch na ostrove prepukla. Ide o autoimunitné ochorenie, pri ktorom imunitné bunky napádajú periférny nervový systém. To má za následok trpnutie, svalové ochabnutie, paralýzu či dokonca smrť. GBS bol v minulosti asociovaný s infekciami DENV a vírusom chikungunya. Počas nedávnej epidémie ZIKV v Severnej a Južnej Amerike bol taktiež zaznamenaný zvýšený počet prípadov GBS. Štúdia na pacientoch s GBS potvrdila výskyt anti-ZIKV IgM alebo IgG protilátok u 41 zo 42 pacientov s GBS⁽³⁾. V Kolumbii sa počas epidémie ZIKV výskyt prípadov GBS strojnásobil oproti

Tabuľka 1. Zhrnutie zaznamenaných prípadov asociácie ZIKV so zdravotnými komplikáciami⁽⁹⁾

Krajina	Rok	Počet pacientov	Symptómy	Skúmaná vzorka	Metóda detekcie ZIKV
Slovinsko	2015	1	PM	mozgové tkanivo plodu	qRT-PCR
Havaj	2015	1	PM	skúmaná vzorka neuvedená	laboratórne potvrdené (metóda neuvedená)
Brazília	2015	2	PM	mozgové tkanivo plodu	RT-PCR, anti-ZIKV ELISA
Brazília	2015	2	PM	plodová voda	qRT-PCR, ZIKV sekvenovanie
Brazília	2015	1	PM	tkanivo a krv plodu	molekulárno-biologická metóda (bližšie neopísaná)
Brazília	2015	2	potrat	tkanivo placenty	RT-PCR, anti-ZIKV ELISA
Brazília	2015	1	PM	mozgová kôra, predĺžená miecha a mozgovomiechový mok plodu, plodová voda	qPCR
Brazília	2015	12	PM	mozgovomiechový mok plodu	anti-ZIKV IgM ELISA
Brazília	2015 – 2016	12	abnormality plodu	moč a/alebo krv matky	qRT-PCR
Brazília	2016	1	PM	mozgové tkanivo plodu, plodové obaly, placenta, pupočník	qRT-PCR
Francúzska Polynézia	2013	1	GBS	sérum	anti-ZIKV IgG ELISA, PRNT
Francúzska Polynézia	2013 – 2014	42	GBS	sérum	VNT, anti-ZIKV IgG/IgM ELISA
Martinik	2015	2	GBS	moč	RT-PCR
Brazília	2015	7	GBS	skúmaná vzorka neuvedená	laboratórne potvrdené (metóda neuvedená)
Brazília	2015	4	GBS	sérum alebo mozgovomiechový mok	RT-PCR a/alebo anti-ZIKV IgM ELISA
Surinam	2015	2	GBS	skúmaná vzorka neuvedená	RT-PCR
Portoriko	2015 – 2016	5	GBS	sérum	RT-PCR a/alebo anti-ZIKV IgM ELISA
Venezuela	2016	6	GBS	skúmaná vzorka neuvedená	RT-PCR
Venezuela	2016	1	GBS	sérum, mozgovomiechový mok	qRT-PCR

Skratky: ELISA – enzýmová imunoabsorbentová analýza; GBS – Guillainov-Barrého syndróm; Ig – imunoglobulín; PM – prenatálna mikrocefália; PRNT – plak-redukčný neutralizačný test; RT-PCR – polymerázová reťazová reakcia s reverznou transkripciou; qRT-PCR – kvantitatívna RT-PCR; VNT – vírus neutralizačný test; ZIKV – vírus Zika

počiatočnému výskytu ochorenia. Vo Venezuele bol taktiež zaznamenaný súvis GBS s epidémiou ZIKV.

Doposiaľ nebol opísaný presný mechanizmus, akým ZIKV vyvoláva GBS. Predpokladá sa však, že opakované arbovírusové infekcie dráždia imunitný systém a spúšťajú imunopatologické procesy, ktoré atakujú periférne nervy⁽¹⁹⁾. Existuje niekoľko hypotéz, ktoré vysvetľujú mechanizmus vzniku GBS, zapríčineného infekciou ZIKV. Jedna z nich sa opiera o autoimunitnú reakciu mechanizmom molekulárnych mimikry. Polyproteín ZIKV totiž pripomína proteíny asociované s myelinizáciou, funkciou axónov a vývojom nervov. Neutralizačné protilátky proti ZIKV môžu teda vykazovať skríženú reaktivitu s proteínmi periférnych nervov, čo môže viesť k ničeniu nervových spojov imunitným systémom. Ďalším mechanizmom vzniku GBS je protilátkami zosilnená infekcia (*antibody-mediated enhancement*, ADE) ZIKV. Takýto fenomén môže nastať po predošlej infekcii iným flavivírusom, napríklad DENV. Napriek takmer 40 % genetickej odlišnosti vykazujú protilátky proti DENV a protilátky proti ZIKV skříženú reaktivitu⁽²⁰⁾. Vo všeobecnosti sa protilátky naviažu na vírusové častice, a tým ich neutralizujú, čo ma za následok ich rozpoznanie a pohltenie fagocytmi⁽²¹⁾. Pri ADE sa však protilátky iba čiastočne naviažu na virióny ZIKV, čo sprostredkuje endocytózu prostredníctvom Fc-receptora do dendritových buniek, monocytov alebo makrofágov. Vírus je následne schopný replikovať sa vnútri týchto buniek, čo vedie k zvýšenej produkcii vírusových častíc⁽²²⁾. V endemických oblastiach DENV, v ktorých bola zaznamenaná taktiež epidémia ZIKV, predošlá infekcia DENV môže u pacienta takýmto mechanizmom zosilniť replikáciu ZIKV. Ďalší hypotetický mechanizmus môže zahŕňať imunitnú odpoveď T-lymfocytov, spúšťanú ZIKV. T-lymfocyty môžu v tomto prípade zacieliť neurálne, axonálne a myelínové antigény aj antigény Schwannových buniek. Táto hypotéza vychádza z nálezu perineurálnych infiltrátov T-lymfocytov v nervovom tkanive počas autopsie jedincov s GBS. Štvrtým možným mechanizmom vzniku GBS je priamy efekt vírusovej infekcie na bunky periférneho nervového systému. Infekcia môže viesť k akútnej motorickej axonálnej neuropatii (AMAN) alebo k akútnej zápalovej demyelinizačnej polyradikuloneuropatii (AIDP)⁽²⁰⁾.

Ďalšie neurologické ochorenia, asociované s vírusom Zika

Okrem mikrocefálie a GBS sú so ZIKV spájané ďalšie neurologické ochorenia. Ich súvis s vírusovou infekciou je však diskutabilný, pretože je doložený iba 1-2 prípadmi. U 81-ročného muža infikovaného ZIKV sa po 10 dňoch od príchodu z Novej Kaledónie prejavila vysoká horúčka a strata vedomia. Tieto symptómy a snímky z magnetickej rezonancie naznačovali meningoencefalitídu. ZIKV bol potvrdený pomocou polymerázovej reťazovej reakcie s reverznou transkripciou (RT-PCR), ale aj kultivačným vyšetrením mozgovomiechového moku. Bol opísaný aj prípad fatálnej meningoencefalitídy u pacienta infikovaného ZIKV, ktorému boli podané imunosupresíva po transplantácii srdca. Infekcia ZIKV bola potvrdená pomocou RT-PCR, imunohistochemickým vyšetrením, imu-

nofluorescenciou a elektrónovou mikroskopiou mozgového parenchýmu a mozgovomiechového moku. Pätnásťročnému dievčaťu z Guadeloupe lekári diagnostikovali akútnu myelitídu 7 dní po expozícii ZIKV. Prítomnosť vírusovej RNA bola potvrdená metódou RT-PCR v mozgovomiechovom moku, v sére a v moči. Prítomnosť ZIKV v mozgovomiechovom moku poukazuje na skutočnosť, že vírus je vysokoneurotropný⁽²³⁾. Je pravdepodobné, že s pokrokom vo výskume budú známe ďalšie neurologické, ale aj iné ochorenia asociované so ZIKV⁽³⁾.

Profylaxia a terapia

Napriek tomu, že symptomatická infekcia ZIKV má väčšinou ľahký priebeh, pacienti by mali byť monitorovaní vzhľadom na možné nebezpečenstvo koagulopatie a zlyhania orgánov. Zatiaľ neexistuje žiadne ciele antivirotoikum proti tomuto vírusu. V symptomatických prípadoch sa využíva iba symptomatická liečba (napr. antipyretiká alebo antihistaminiká). Neodporúča sa aplikovať nesteroidné antiflogistiká a aspirín pre nebezpečenstvo krvácania⁽⁶⁾.

Najväčšou výzvou je v súčasnosti vývoj efektívnej vakcíny proti ZIKV. Vývoj vakcín proti flavivírusom je limitovaný povahou epidémií, ktoré sú sporadické a nepredvídateľné. To je hlavnou prekážkou aj pri rapídnom vývoji vakcín s cieľom zabrániť šíreniu ZIKV. Preventívne očkovanie obyvateľstva na zabránenie vzniku epidémie sa navyše môže javiť ako neprímerane drahé. Začiatkom roka 2016 sa objavili správy o tom, že istá indická biotechnologická spoločnosť ohlásila vývoj dvoch kandidátskych vakcín, ktoré čakali na predklinické skúšky⁽⁹⁾. Americká spoločnosť SynCon Pharmaceuticals vyvinula DNA vakcínu proti ZIKV, ktorá mala podstúpiť prvú fázu klinických štúdií do konca roka 2016. DNA vakcínu a živú atenuovanú vakcínu vyvinuli v americkom Národnom inštitúte pre alergie a infekčné choroby (NIAID). V súčasnosti prebiehajú klinické štúdie týchto vakcín. Vedci NIAID pracujú aj na vývoji mRNA vakcín, ktoré mali vstúpiť do klinických štúdií koncom roka 2017^(13,24).

Pre *in vitro* výskum cielej antivírusovej liečby ZIKV boli pripravené ľudské NPC bunky. Vzhľadom na príbuznosť ZIKV a DENV by mohlo byť mnoho poznatkov o DENV aplikovaných aj pri vývoji antivirotoika proti ZIKV. Najpodstatnejšou úlohou by však mal byť výskum cielej liečby pre infikované tehotné ženy⁽⁹⁾.

Medzi preventívnymi opatreniami nesmie chýbať dohľad nad vektormi. V oblastiach výskytu ZIKV je dôležitá ochrana pred uštipnutím komárom. Ľudia, ktorí cestovali do oblastí, zamorených ZIKV, by mali zvážiť darovanie krvi⁽⁶⁾. Muži, ktorí cestovali do oblastí s výskytom ZIKV, by sa mali vyvarovať nechráneného pohlavného styku s tehotnou partnerkou. Cestujúcim z týchto krajín, ktorí nevykazujú žiadne známky ochorenia, sa odporúča používať antikoncepciu 28 dní od návratu. V oblastiach s lokálnym výskytom ZIKV poskytujú zdravotnícke orgány prístup k antikoncepcii, predpôrodnej starostlivosti a v prípade komplikácií k vykonaniu bezpečnej interrupcie⁽⁹⁾.

LITERATÚRA

1. Lessler J, Chaisson LH, Kucirka LM, et al. Assessing the global threat from Zika virus. *Science* 2016; 353(6300): aaf8160.
2. Mlacker S, Shafa G, Aldahan AS, et al. Origin of the Zika virus revealed: a historical journey across the world. *Int J Dermatol* 2016; 55(12): 1369-1372.
3. Song BH, Yun SI, Woolley M, et al. Zika virus: History, epidemiology, transmission and clinical presentation. *J Neuroimmunol* 2017; 308: 50-64.
4. Chang C, Ortiz K, Ansari A, et al. The Zika outbreak of the 21st century. *J Autoimmun* 2016; 68: 1-13.
5. Shragai T, Tesla B, Murdock C, et al. Zika and chikungunya: mosquito-borne viruses in a changing world. *Ann N Y Acad Sci* 2017; 1399(1): 61-77.
6. Sharma S, Tandel K, Dash PK, et al. Zika virus: A public health threat. *J Med Virol* 2017; 89(10): 1693-1699.
7. Teng Y, Bi D, Xie G, et al. Model-informed risk assessment for Zika virus outbreaks in the Asia-Pacific regions. *J Infect* 2017; 74(5): 484-491.
8. Demir T, Kilic S. Zika virus: a new arboviral public health problem. *Folia Microbiol* 2016; 61(6): 523-527.
9. Shrama A, Lal SK. Zika Virus: Transmission, Detection, Control, and Prevention. *Front Microbiol* 2017; 8: 110.
10. Yun SI, Lee YM. Zika virus: An emerging flavivirus. *J Microbiol* 2017; 55(3): 204-219.
11. Valentine G, Marquez L, Pammi M. Zika virus epidemic: an update. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2016; 14(12): 1127-1138.
12. Miner JJ, Diamond MS. Zika Virus Pathogenesis and Tissue Tropism. *Cell Host Microbe* 2017; 21(2): 134-142.
13. Aziz H, Zia A, Anwer A, et al. Zika Virus: Global Health Challenge, threat and current situation. *J Med Virol* 2016; 89(6): 943-951.
14. <https://en.wikipedia.org/wiki/Microcephaly>
15. Wu J, Huang DY, Ma JT, et al. Available Evidence of Association between Zika Virus and Microcephaly. *Chin Med J* 2016; 129(19): 2347-2356.
16. Rather IA, Lone JB, Bajpai VK, et al. Zika Virus Infection during Pregnancy and Congenital Abnormalities. *Front Microbiol* 2017; 8: 581.
17. Souza BSF, Sampaio GLA, Pereira CS, et al. Zika virus infection induces mitosis abnormalities and apoptotic cell death of human neural progenitor cells. *Sci Rep* 2016; 6: 39775.
18. Liang Q, Luo Z, Zeng J, et al. Zika Virus NS4A and NS4B Proteins Downregulate Akt-mTOR Signaling in Human Fetal Neural Stem Cells to Inhibit Neurogenesis and Induce Autophagy. *Cell Stem Cell* 2016; 19(5): 663-671.
19. Blázquez AB, Saiz JC. Neurological manifestations of Zika virus infection. *World J Virol* 2016; 5(4): 135-143.
20. Muñoz LS, Barreras P, Pardo CA. Zika Virus-Associated Neurological Disease in the Adult: Guillain-Barré Syndrome, Encephalitis and Myelitis. *Semin Reprod Med* 2016; 34(5): 273-279.
21. Tsunoda I, Omura S, Sato F, et al. Neuropathogenesis of Zika Virus Infection: Potential Roles of Antibody-Mediated Pathology. *Acta Med Kinki Univ* 2016; 41(2): 37-52.
22. Vatti A, Monsalve DM, Pacheco Y, et al. Original antigenic sin: A comprehensive review. *J Autoimmun* 2017; 83: 12-21.
23. Russo FB, Jungmann P, Beltrão-Braga PCB. Zika infection and the development of neurological defects. *Cell Microbiol* 2017; 19(6): e12744.
24. <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/zika-vaccines>



RNDr. Katarína Briestenská

Univerzita Komenského v Bratislave
Prírodovedecká fakulta
Katedra mikrobiológie a virológie
Ilkovičova 6, 842 15 Bratislava
e-mail: briestensk10@uniba.sk

GUTTA

GUTTA Slovakia spol. s r. o. je obchodná spoločnosť zameraná na distribúciu, prenájom a servis špeciálnej zdravotníckej techniky a materiálu. Patrí jej popredné miesto v oblasti denzitometrie, mamografie a laboratórnej diagnostike na slovenskom, českom a maďarskom trhu.

UZATVORENÉ/VÁKUOVÉ
ODBEROVÉ SYSTÉMY

VACUSERA® vákuový systém na odber krvi a moču, odberové ihly, systém najvyššej kvality s vysokou úrovňou bezpečnosti.

BIOPTICKÝ SPOTREBNÝ
MATERIÁL

VIGEO produktová rada predstavuje riešenia pre oblasť intervenčnej rádiológie, urológie, onkológie, starostlivosti o prsia, hematológie a iné.

LASEROVÁ ABLÁCIA

ECHOLASER je unikátny systém na perkutánnu alebo endoskopickú laserovú abláciu nádorov plne integrovateľný na ultrazukové systémy (prípadne MR), aktuálne používaný na pečeň, pľúca, prostatu alebo prsia.