

**Začiatok konca eboly ?**

Lucia Kozumplíková

Hoci sa nás, v stredoeurópskych krajinách netýka, poznáme ju. Ebola vírus (EBOV) patrí medzi nákazlivé a vysoko letálne<sup>1</sup> RNA vírusy čeľade *Filoviridae*, spôsobuje ochorenie EVD (Ebola virus disease) u ľudí a nehumánných primátov s charakteristickou hemoragickou horúčkou<sup>2</sup> s CFR<sup>3</sup> od 70%- 90% u neliečených pacientov.<sup>9</sup> Jedná sa o vírus zoonotického<sup>4</sup> typu, prvý krát objavený v roku 1976 v oblasti Zaire, dnešnej Konžskej demokratickej republiky (KDR) a Sudáne, ktoré boli následne identifikované ako druhy ZEBOV<sup>5</sup> a SEBOV<sup>6</sup> a spolu s ďalšími dvoma druhmi BEBOV<sup>7</sup> a CIEBOV<sup>8</sup> sú patogénne pre ľudí. Evidujeme ešte štvrtý druh Reston vírus (RESTV), ktorý sa nepreukázal ako patogénny u ľudí.<sup>10</sup> Napriek vedomí o zoonotickom type, zvierací rezervoár doposiaľ nie je známy, avšak na základe štúdií o podobných vírusoch sa predpokladá, že rezervoár predstavujú ovocné netopiere primárne žijúce v oblasti KDR, Libérie, Gabunu.<sup>3</sup> Všetky doterajšie vzniknuté ohniská naznačujú, že ide o vírus vyskytujúci sa endemicky<sup>9</sup> najmä v oblasti KDR, Guinei, Libérie, Sierra Leone a Sudánu, kde aj kvôli zlej infraštruktúre týchto krajín vznikli v histórii najsmrteľnejšie epidémie. Za väčšinu týchto vzniknutých ohnisk v histórii eboly je zodpovedný druh ZEBOV.<sup>11</sup> 9 8 Prenos eboly z človeka na človeka je sprostredkovaný prostredníctvom kontaktu očí, úst, mukózných membrán alebo otvorenej kože s telovými tekutinami (krv, zvratky, moč, sliny, vaginálny výtok, plodová voda, pot,...) osoby, ktorá je nakazená alebo po smrti. Inkubačná doba je asymptomatická, kedy pacient nie je infekčný a trvá 2-21 dní s priemerom 8-10 dní, prvé symptómy tzv. suché sú bolesť hlavy, horúčka, únava, okolo štvrtého dňa pacient zvyčajne začína zvracať a mať diareu<sup>10</sup>, čo má za následky vysokú infekčnosť kvôli obsahu vírusu v týchto telesných výpotkoch. Krvácanie (epistaxa<sup>11</sup>) je vo všeobecnosti prítomná iba u <15% prípadov. U neliečených pacientov nastáva smrť po 7-10 dňoch po nástupe choroby z príčiny multiorgánového zlyhania a hypovolemického<sup>12</sup> šoku, koncentrácia vírusu je najvyššia práve v mŕtvych telách. 9 2 Veľký problém v diagnostike EVD predstavuje neprítomnosť patognomických<sup>13</sup> symptómov a často dochádza ku

---

<sup>1</sup> Smrteľné

<sup>2</sup> Charakterizovaná ako nevoľnosť horúčka, vaskulárna permeabilita, znížený objem plazmy, abnormality krvácania, rôzne stupne krvácania<sup>2</sup>

<sup>3</sup> Miera úmrtnosti prípadov

<sup>4</sup> Prechodného typu zo zvierat na človeka

<sup>5</sup> Zaire ebolavirus

<sup>6</sup> Sudan ebolavirus

<sup>7</sup> Bundibugyo ebolavirus

<sup>8</sup> Tai Forest ebolavirus

<sup>9</sup> Vyskytujúci sa iba na určitom území

<sup>10</sup> Hnačka

<sup>11</sup> Krvácanie z nosovej dutiny

<sup>12</sup> Šok spôsobený z nedostatku cirkulujúcich tekutín (krv)

<sup>13</sup> Konkrétnych, charakterizujúcich

zamenení s inými ochoreniami. V prípade, že sa pacienti vyliečia, do jedného roka po vyliečení majú 5- násobne vyššiu úmrtnosť ako všeobecná populácia.<sup>9</sup>

Vzhľadom na tieto skutočnosti bolo nevyhnutné, aby sa pristúpilo k vytvoreniu účinnej vakcíny proti EVD. Národné mikrobiologické laboratórium agentúry pre verejné zdravie v Kanade skonštruovalo vakcínu, ktorá bola ďalej vyvinutá spoločnosťami NewLink Genetics Corp. a Merck & Co a následne registrovaná spoločnosťou Merck. EBOV je vláknitý, obalený vírus obsahujúci 19 kb<sup>14</sup>, negatívny reťazec RNA genómu<sup>15</sup>, ktorý kóduje 7 génov a 9 proteínov.<sup>8</sup> Vírus po adsorpcii na povrch bunky prostredníctvom receptorov penetruje<sup>16</sup> do vnútra bunky, RNA vírusy sa replikujú v cytoplazme, kde sa zvlčú pôsobením bunkových enzýmov a uvoľní sa NK<sup>17</sup>, následne sa vírus transkribuje a replikuje, pospája a rozpadnutím odumretej bunky sa vírus uvoľňuje a proces sa opakuje v ďalších bunkách.<sup>13</sup> Medzi 9 proteínov kódujúcich EBOV sa zahŕňa aj glykoproteín (GP) nachádzajúci sa na povrchu vírusovej obálky zodpovedný za väzbu a fúziu<sup>18</sup> receptorov. Z tohto faktu vychádza aj najnovšia v decembri 2019 registrovaná vakcína Ervebo (rVSVΔG-ZEBOV-GP, V920) . Jedná sa o atenuovanú<sup>19</sup> vakcínu rekombinantného vírusu vezikulárnej stomatitídy (VSV) Pseudo-typizovaný glykoproteínom Ebola Zaire – Kikwit, z čoho následne vychádza, že vakcína je účinná len voči druhu ZEBOV. 9 5 VSV je negatívny, jednovláknový RNA vírus, z rodiny *Rhabdoviridae* rodu *Vesiculovirus*, ktorý postihuje hovädzí dobytok, ovce, ťavy a iné prežúvavce s následným vznikom vezikulov, vredov a eróziou alebo je priebeh choroby asymptomatický. Prípadné lézie<sup>20</sup> sa objavujú najmä v ústnej dutine, na chodidlách a strukoch. I keď vírus nespôsobuje smrť, môže viesť ku bolesti a anorexii.<sup>6</sup> Zároveň sa jedná o zoonotický typ vírusu, kedy u ľudí sa prejavuje miernym chrípkovým syndrómom, a práve vďaka miernym symptómom býva často používaný ako prirodzene oslabený vektor pre vývoj vakcín proti infekčným chorobám, rakovine a ako onkolytický<sup>21</sup> vírus. Medzi ďalšie výhody sa zaraďuje aj to, že vírusová RNA VSV sa neintegruje<sup>22</sup> do hostiteľa, čo predstavuje malé riziko onkogenézy<sup>23</sup> a alebo mutagenézy.<sup>5</sup> V princípe je vakcína V920 zložená z vírusu VSV, ktorého povrchový proteín VSV-I G<sup>24</sup> je exprimovaný<sup>25</sup> GP vírusu ZEBOV ( Obr.1) Vakcína

---

<sup>14</sup> Kilobáz – 1000 báz DNA alebo RNA=1 kilobáza

<sup>15</sup> Súbor všetkých genetických informácií konkrétneho organizmu

<sup>16</sup> Preniká

<sup>17</sup> Nukleová kyselina

<sup>18</sup> Splynutie

<sup>19</sup> Oslabenú

<sup>20</sup> Poškodenia

<sup>21</sup> Vyvoláva zánik nádoru

<sup>22</sup> Nezjednocuje

<sup>23</sup> Vývoj zhubného nádoru

<sup>24</sup> Glykoproteín VSV- Indiana

bola testovaná v troch fázach. V predklinických fázach bola testovaná na potkanoch, myšiach a makakoch *Cynomolgus*, kde nevykazovala žiadne známky toxicity a ani teratogénne účinky<sup>26</sup>.<sup>5</sup> V jednej zo štúdií boli makaky očkovaní rôznymi dávkami vakcíny a výsledky jednoznačne potvrdzovali 97%-nú účinnosť. (Tab.1)<sup>9</sup> U potkanov a nehumánných primátov boli hlásené prechodné hladiny virémie, v postimunizačných štúdiách boli namerané u makakov významné protilátkové reakcie meraním IgE<sup>27</sup> (metóda ELISA) a neutralizačného testu s vysokou účinnosťou. <sup>7</sup> V klinických fázach bolo očkovaných >18000 účastníkov po celom svete a bolo uskutočnených niekoľko štúdií. V štúdiách bola použitá aj tzv. kruhová vakcinačná metóda t.j. kontakty pacienta s potvrdeným EBOV ( členovia rodiny, ošetrovací personál,..) predstavujú prvý kruh , kontakty kontaktov s potvrdeným EBOV ( susedia, širší členovia rodiny,..) – druhý kruh , možné kontakty – tretí kruh, všetci títo potencionálne vystavený riziku nakazenia boli zaočkovaný po rozdelení na skupinu zaočkovaných hneď a po 21 dňoch.<sup>9</sup> V štúdiách boli opísané prípady prechodnej virémie, začervenania a bolesti v mieste vpichu, myalgie či únavy v závislosti od množstva podanej vakcíny. Po podaní vakcíny intramuskulárne<sup>28</sup> do deltového svalu v jedenástich rôznych dávkach si telo vytvára protilátky a aktivuje imunitné reakcie voči ZEBOV-GP, zároveň sa zistilo , že vírus infikuje predovšetkým dendrické bunky a makrofágy. Vo všetkých troch klinických fázach sa vakcína V920 preukázala ako vysoko účinná a imunogenicitná<sup>29</sup> u >95% subjektov vykazovalo prítomnosť IgG (ELISA), ktoré okrem iného napomáhajú inaktivácii vírusu a neutralizačných protilátok<sup>30</sup> ,8 imunitné odpovede na vakcínu pretrvávali do 24 mesiacov po vakcinácii, 5 7 4 následne bola V920 registrovaná a uvedená na trh pod menom ERVEBO určená na aktívnu imunizáciu osôb nad 18 rokov, ktorým hrozí riziko infekcie EBOV.<sup>12 9</sup>

V zálohe sú aj iné navrhnuté vakcíny proti EBOV.<sup>8</sup> Zabránenie vzniku veľkých ohnísk by znamenalo nielen progres v oblasti medicíny ale aj zvýšenie komfortu a životnej úrovne v problematických krajinách Afriky. Rekombinantná vakcína ERVEBO taktiež predstavuje veľkú nádej do budúcnosti nielen v boji proti ebrole ale vďaka možnostiam rekombinácie vírusov aj proti aktuálnemu SARS-CoV-2 a mnohým ďalším infekčným ochoreniam. 14

---

<sup>25</sup> Nahradený

<sup>26</sup> Fyzikálne/chemické faktory, ktoré vyvolávajú vznik malformácie, narušenie orgánu, celého organizmu

<sup>27</sup> Uplatňuje sa predovšetkým pri ochranných reakciách proti mnohobunkovým parazitom na slizniciach

<sup>28</sup> Do svalu

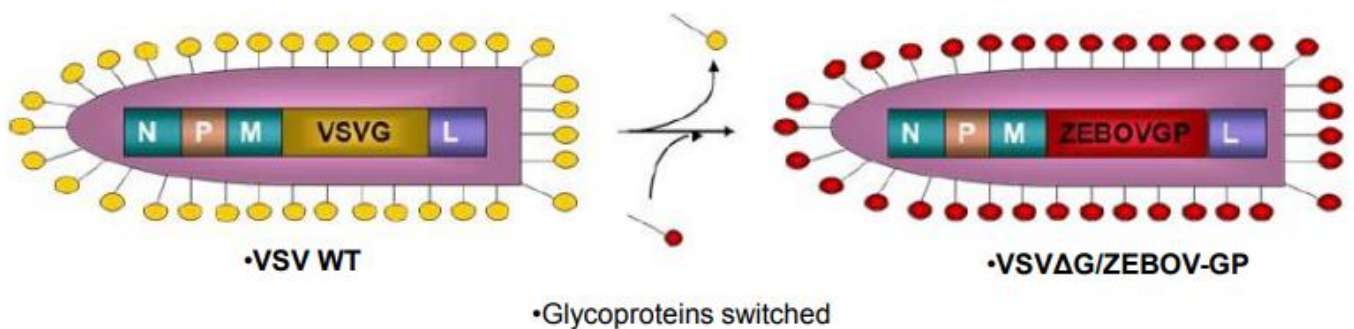
<sup>29</sup> Schopnosť vyvolať humorálnu/bunkovú imunitnú reakciu

<sup>30</sup> Blokujú naviazanie vírusu na bunku tým, že bránia jeho interakcii s receptorom na hostiteľskej bunke

Tabuľky a obrázky:

USAMRIID číslo štúdie AP-14-009 (III)	IM podaná vakcína v dávke (pfu)	Počet dní od vakcinácie po infikovanie živým EBOV	Prežitie
Imunogenicita a účinnosť vakcíny na makakoch cynomolgus v dávkach od $3 \times 10^6$ do $1 \times 10^8$ pfu	$1 \times 10^8$	42	8/8 100%
	$2 \times 10^7$	42	7/7 100%
	$3 \times 10^6$	42	7/8 88%
	žiadna, podaný fyziologický roztok	42	0/3 0%
USAMRIID číslo štúdie AP-15-001-02	IM podaná vakcína v dávke (pfu)	Počet dní od vakcinácie po infikovanie živým EBOV	Prežitie
Imunogenicita a účinnosť vakcíny na makakoch cynomolgus v dávkach od $3 \times 10^2$ do $3 \times 10^6$ pfu	$3 \times 10^6$	42	4/4 100%
	$3 \times 10^5$	42	4/4 100%
	$3 \times 10^4$	42	4/4 100%
	$3 \times 10^3$	42	5/5 100%
	$3 \times 10^2$	42	5/5 100%
	žiadna, podaný fyziologický roztok	42	0/2 0%

Tab. 1 Štúdia (MERCK) vykonaná na makakoch dokazuje účinnosť  $1 \times 10^6$  pfu – plakotvorné jednotky



Obr. 1 Schematické zobrazenie výmeny povrchových GP. Žltý povrchový GP- VSV GP , červený povrchový GP- ZEBOV GP

## Použitá literatura:

1. Medaglini, D., Santoro, F., & Siegrist, C. A. (2018). Correlates of vaccine-induced protective immunity against Ebola virus disease. *Seminars in immunology*, *39*, 65–72. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2018.07.003>
2. Rivera, A., & Messaoudi, I. (2016). Molecular mechanisms of Ebola pathogenesis. *Journal of leukocyte biology*, *100*(5), 889–904. <https://doi.org/10.1189/jlb.4RI0316-099RR>
3. Leroy, E. M., Kumulungui, B., Pourrut, X., Rouquet, P., Hassanin, A., Yaba, P., Délicat, A., Paweska, J. T., Gonzalez, J. P., & Swanepoel, R. (2005). Fruit bats as reservoirs of Ebola virus. *Nature*, *438*(7068), 575–576. <https://doi.org/10.1038/438575a>
4. Basler C. F. (2017). Molecular pathogenesis of viral hemorrhagic fever. *Seminars in immunopathology*, *39*(5), 551–561. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0637-x>
5. Monath, T. P., Fast, P. E., Modjarrad, K., Clarke, D. K., Martin, B. K., Fusco, J., Nichols, R., Heppner, D. G., Simon, J. K., Dubey, S., Troth, S. P., Wolf, J., Singh, V., Collier, B. A., Robertson, J. S., & Brighton Collaboration Viral Vector Vaccines Safety Working Group (V3SWG) (2019). rVSV $\Delta$ G-ZEBOV-GP (also designated V920) recombinant vesicular stomatitis virus pseudotyped with Ebola Zaire Glycoprotein: Standardized template with key considerations for a risk/benefit assessment. *Vaccine: X*, *1*, 100009. <https://doi.org/10.1016/j.jvacx.2019.100009>
6. Wang, J., Zhang, T., Lu, Y., Zhou, G., Chen, Q., & Niu, B. (2018). Vesicular stomatitis forecasting based on Google Trends. *PloS one*, *13*(1), e0192141. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192141>
7. Bache, B. E., Grobusch, M. P., & Agnandji, S. T. (2020). Safety, immunogenicity and risk-benefit analysis of rVSV- $\Delta$ G-ZEBOV-GP (V920) Ebola vaccine in Phase I-III clinical trials across regions. *Future microbiology*, *15*, 85–106. <https://doi.org/10.2217/fmb-2019-0237>
8. Medaglini, D., & Siegrist, C. A. (2017). Immunomonitoring of human responses to the rVSV-ZEBOV Ebola vaccine. *Current opinion in virology*, *23*, 88–94. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2017.03.008>
9. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2020-02/Ebola-02-Choi-508.pdf>

10. Marcinkiewicz, J., Bryniarski, K., & Nazimek, K. (2014). Ebola haemorrhagic fever virus: pathogenesis, immune responses, potential prevention. *Folia medica Cracoviensia*, 54(3), 39–48.
11. <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/history/chronology.html>
12. [file:///C:/Users/Spr%C3%A1vca/Desktop/Lucia%20obrazky/Ebola/ervebo-epar-medicine-overview\\_sk.pdf](file:///C:/Users/Spr%C3%A1vca/Desktop/Lucia%20obrazky/Ebola/ervebo-epar-medicine-overview_sk.pdf)
13. BETÁKOVÁ, T.- PASTOREKOVÁ, S.- KOSTRÁBOVÁ, A. 2017. *Biosytéza vírusov*. Bratislava : Univerzita Komenského v Bratislave vo Vydavateľstve UK, 2017. 135 s. ISBN 978-80-223-4402-9
14. Case, J. B., Rothlauf, P. W., Chen, R. E., Kafai, N. M., Fox, J. M., Smith, B. K., Shrihari, S., McCune, B. T., Harvey, I. B., Keeler, S. P., Bloyet, L. M., Zhao, H., Ma, M., Adams, L. J., Winkler, E. S., Holtzman, M. J., Fremont, D. H., Whelan, S., & Diamond, M. S. (2020). Replication-Competent Vesicular Stomatitis Virus Vaccine Vector Protects against SARS-CoV-2-Mediated Pathogenesis in Mice. *Cell host & microbe*, S1931-3128(20)30421-2. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.07.018>

Použité obrázky:

Obr.1

[https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fdc.engconfintl.org%2Fcgi%2Fviewcontent.cgi%3Farticle%3D1022%26context%3Dvaccine\\_vi&psig=AOvVaw1WYD6qTVI57C\\_PYvEI46LD&ust=1598696899307000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCKjj-ZfYvesCFQAAAAAdAAAAABAJ](https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fdc.engconfintl.org%2Fcgi%2Fviewcontent.cgi%3Farticle%3D1022%26context%3Dvaccine_vi&psig=AOvVaw1WYD6qTVI57C_PYvEI46LD&ust=1598696899307000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCKjj-ZfYvesCFQAAAAAdAAAAABAJ)