

Zprac.: MUDr. Vladimír Plesník

Nastojte!

(Neobvyklý pohled na viry ; Virulence *Toxoplasma gondii* ; Eradikace poliomyelitidy)

Vznik a úloha virů

Viry jsou přenašeči závažných genetických informací, počínaje vývojem fotosyntézy až po vznik patogenity. Mají významnou úlohu při regulaci mikrobiálně ovládaného koloběhu uhlíku, dusíku a fosforu v oceánu. Viry, kteří infikují bakterie (bakteriofágové), posloužili jako vzor pro moderní molekulární biotechniky. Podle Forterrový hypotézy se viry podíleli na vzniku prvních organismů a asi napomohli ke tvorbě DNA. Pro většinu virů je však jejich patogenita slepou cestou další existence. Interakce mezi viry a hostiteli jsou obvykle spletité a neočekávané.

Viry mohli napomoci k utváření všech tří hlavních okruhů života. Vědci, kteří se zabývají historií života na světě, si stále nejsou jisti úlohou virů na vzniku života. Jakýmsi ukazatelem jejich tápání jsou internetové stránky Projektu „Strom života“, což je kolektivní práce shrnující vše co je známo o existenci a vztazích živých a vymřelých organismů. Prvá kapitola „Život na Zemi“ obsahuje obecně přijímaný názor: z jednoho společného kořene pochází tři větve, reprezentující tři domény života. Jedna větev, Eubacteria, zahrnuje bakterie jako např. *Escherichia coli*. Druhá větev, Archea, obsahuje mikroby jiné linie, kteří jsou méně známí, ale stejně častí. Třetí větev, Eukaryotes, tvoří prvoci i mnohobuněčné organismy, lidi nevyjímaje. Ale mimo těchto tří větví je ještě nezařazená čtvrtá skupina, pojmenovaná „Viry“.

Rostoucí počet vědců uznává, že k pochopení vzniku života je nezbytné znát úlohu virů. Viry jsou na Zemi nejen až nepředstavitelně četné organismy (biomasa všech oceánů tvoří z velké míry viry), ale jsou také mimořádně geneticky různorodí. To je z části tím, že mohou přijímat geny svých hostitelů. Později mohou tyto geny přenést na jiné hostitele, což je může nasměrovat na nové cesty vývoje.

Patrick Forterre, evoluční biolog na francouzské Universitě Paříž-Jih v Orsay, tvrdí, že viry jsou hlavním motorem evoluce a že se zasloužili o vznik dvojité šroubovice DNA. Jeho hypotéza vyvolala mezi odborníky mimořádnou pozornost, ale o její pravdivosti nejsou všichni přesvědčeni. Mnoho vědců dnes považuje většinu virů za osamostatněné fragmenty genomů. Mimo jiného proto, že viry nemají všechny známky života: nemají schopnost vlastní replikace a nemají vlastní metabolismus. Jednoduše přepadají buňky hostitele a nutí je k produkci svých kopií. Nejlepším vysvětlením se zdá být to, že viry vznikly z genů „prvotních“ organismů. Mutace umožnily těmto odrodilým genům opustit jejich genomy a opatřit si ochranný proteinový obal. Pokud by tomu tak bylo, měly by být enzymy virů podobné enzymům jejich hostitelů. Ale replikační enzym T4 vůbec není podobný enzymům bakterie infikované virem. Na tuto námitku Forterre říká, že možná T4 patří ke čtvrté doméně, které již zanikla. Předpokládá, že viry pochází z prabuňky, možná před vznikem tří domén. Tuto teorii opírá více o enzymy virů, než o geny, které je kódují. Pokrok v sekvenování DNA přinesl spoustu nových informací o genomech virů. Podle Forterra to potvrzuje jeho domněnku, že mnoho virů pochází z dávných časů. Například se ukázalo, že geny pro nejběžnější proteiny virové obálky mají viry, kteří infikují příslušníky všech tří domén. To naznačuje, že tyto geny pochází z nějakého viru, který infikoval buňku – předchůdce všech tří domén. Nachází se stále více evolučních souvislostí mezi viry různých domén. Nové objevy zcela vyvrací staré představy o původu virů jako osamostatněvších se fragmentech buněk. Když vědci rozštěpili DNA kódující replikaci enzymů zjistili, že určité sekvence bakterií se

naprosto liší od sekvencí u archeí a eukaryotů. Tato odlišnost domén života znamená, že DNA nezbytná pro život pochází z různých zdrojů, nebo že vznikla v dávnověku evoluce.

Forterre předpokládá, že geny pro replikaci DNA získaly bakterie od svých virů. Rozšířil své prvotní představy na teorii o společném vzniku virů a živých buněk. Domnívá se, že viry přispěli k životu buněk více, než jen předáním genů pro replikaci DNA. Zastává názor, že DNA-organismy jsou potomky jednodušších RNA-organismů. Ty se mnohem lépe adaptují na primitivní život. Nejen mohou nést genetické informace, ale mohou se i podílet, na způsob enzymů, na chemických reakcích. RNA-organismy jsou schopny vstřebávat živiny, replikovat se a dále vyvíjet. Podle teorie o „světě RNA“ se tyto organismy podílely na vzniku bílkovin a DNA. Forterre se domnívá, že vývoj RNA-organismů dospěl do stádia vlastní replikace a tvorby vlastních proteinů. V tomto bodě vznikly první viry. Tito RNA-viry byli parazité RNA-organismů a donutili je k tvorbě kopií těchto virů. Prvotní (primordiální) linie RNA-virů mohly být předky dnešních RNA-virů, např. virů chřipky, HIV, nebo respiračních virů.

Teorie o „světě RNA“ má však některá úskalí. Jedním z hlavních je odpověď na otázku, jak a proč došlo k vývoji DNA-organismů. Nemálo vědců uvádí, že DNA je mnohem stabilnější než RNA a méně podléhá mutacím. Tato stabilita je podle Forterra trvalou předností, významnější, než krátce se uplatňující mutace s následnou přírodní selekcí úspěšnějších forem života. Domnívá se, že viry se uplatňují jako nositelé změn. Pro viry je DNA-organismus mnohem výhodnější, protože jim umožňuje vyhnout se obranným reakcím hostitele. V současnosti jsou totiž buňky vybaveny proti RNA-virům řadou obranných mechanismů. Dokážou zneškodnit virovou RNA vlastními specifickými RNA-molekulami, nebo umí rozštěpit genom viru. Forterre si myslí, že nějaký starý předek RNA-virů překonal tuto obranu změnou struktury své RNA. DNA je v podstatě modifikací RNA.

Podle Forterrova názoru se ve „světě RNA“ některé DNA viry postupně domestikovaly, pozbyli geny, které jim umožňovaly únik z buňky a tvorbu bílkovinného pouzdra. Zbyla jim téměř jen holá DNA s geny pro vlastní replikaci. Pouze za této situace mohlo dojít k přeměně světa RNA a ke vzniku DNA.

Forterrové hypotézy jsou mezi vědci přijímány s velkým zájmem. Někteří (Penny a kol.) však namítají, že ke vzniku DNA-organismů mohlo dojít řadou postupných evolučních změn, z nichž každá snižovala podíl omylů během replikace. Jiní (Koonin, Martin) souhlasí s tím, že viry vznikly ve světě RNA a že se mohly podílet na vzniku DNA. Ale podle jejich představ první živé organismy vznikly ve voštinovitých dutinách hornin okolo hydrotermálních prúdů. Takové prostředí je důležité pro pozdější vznik stěn a membrán buněk. Zpočátku docházelo k selekci molekul RNA podle rychlosti jejich replikace. Nejúspěšnější molekuly mohly přecházet z jednoho prostředí do druhého. Během času došlo k přirozené selekci molekul RNA, které spolupracovaly na vlastní reprodukci. To je právě doba v níž vznikly viry, ještě před vznikem buněk. Woese a jiní tvrdí, že nejlepším postupem pro potvrzení Forterrové teorie je nalézt a analyzovat více virů. „V současnosti známe jen velmi málo virů přítomných v živém světě. Známe několik virů, kteří jsou patogeny lidí a některé, kteří infikují bakterie a uplatňují se v potravinářském průmyslu. Ale u řady organismů nemáme ani ponětí o jejich virech.“

Sám Forterre se nyní snaží rozšířit poznatky o virech studiem kmenů, žijících v teplomilných mikrobech větve Archea. Ukázalo se, že jejich viry jsou zvláště odlišné a bizarní. Uchovali si pozoruhodné spektrum biochemických „triků“, mají mnohem širší paletu genů a řadu zajímavých enzymů. V každém případě vede jeho teorie na cestu objevů překvapivých molekulárních mechanismů.

(Zimmer C.: Did DNA Come From Viruses ? *Science*, Vol. 312, 12 May 2006. s. 869-872)

Proč jsou virulentní jen některé kmeny toxoplasem ?

Ač zhruba čtvrtina lidí je infikovaná *Toxoplasma gondii*, naprostá většina nákaz probíhá asymptomaticky. Závažné onemocnění vzniká hlavně u imunokompromitovaných osob. Vzácně však může infekce způsobit i u zdravých osob s intaktním imunitním systémem těžké postižení oka nebo CNS, u plodu pak vrozené vývojové vady, až smrt. Sibley se spolupracovníky zjistil pomocí složité analýzy genomů, že zhruba 90 % případů virulentní toxoplasmózy vyvolávají kmeny mající v genomu gen ROP18. Pracovníci z univerzity ve Stanfordu (Kalifornie) studovali toxoplasmovou infekci u laboratorních myší. Prokázali, že geny ROP18 a ROP16 produkují bílkovinné kinázy, které interferují s reakcí napadené buňky a potlačují imunitní odpověď na toxoplasmy obsahující tyto geny.

Podle Sibley-ho se tak našla příčina virulence a nová cesta k terapii toxoplasmové infekce, spočívající v pátrání po selektivních inhibitech těchto kináz. Nebude to jednoduché, protože infekci lidí vyvolává více než 500 různých kmenů toxoplasmat. Objev ROP-genů a jimi produkovaných kináz však může mít ještě další význam. V budoucnu bude možné zjistit složení genomu *T. gondii* u infikované osoby z její krve a nebude nutná biopsie, navíc bude možné odhadnout závažnost a rizika infekce virulentními kmeny.

(Larkin Marilyn: Toxoplasma virulence explained. Infection. The Lancet, Vol. 7. February 2007, s. 87)

Eradikace poliomyelitidy ?

V poslední roce přišli někteří experti na ochranu veřejného zdraví s kacírskou představou, že možná je už načase přestat myslet na eradikaci polia. Místo úsilí o odstranění této infekce je asi rozumnější spokojit se s její kontrolou a užít ušetřené peníze na mnohem naléhavější zdravotní problémy, jakými jsou třeba malárie, nebo HIV/AIDS. Tento nápad si rychle získal nemálo zastánců, avšak chybí mu podrobnější vysvětlení o jaký způsob kontroly by se mělo jednat a co by tak asi stál.

Pracovníci Harvardského ústavu veřejného zdraví v Bostonu vymysleli a použili k ověření uvedeného nápadu speciální matematický model. Rozpracovali celkem 12 různých scénářů kontroly, od velmi tvrdých opatření k minimalizaci počtu nemocných až po mírnější postupy, připouštějící i větší výskyt nemoci. Pak u každého scénáře vypočetli provozní náklady na jedno onemocnění polio.

K dosažení eradikace polia, je-li vůbec možné, budou potřebné miliardy dolarů. Bude to však pořád levnější než jakékoli kontrolní opatření, dokonce i takové, které sníží počet případů polia na 200 000/rok. Podle Dr K. Thompsona, který patří mezi vedoucí pracovníky uvedeného počítačového modelu, „by kontrolní opatření nevedla k žádným úsporám. Nejlepším řešením je eradikace a to nejen z ekonomického, ale i z humanitárního hlediska“.

Ale kritici eradikace neskládají ruce v klín. Polio je jednou z velmi malého počtu na celém světě se vyskytujících infekcí, u nichž lze uvažovat o eradikaci, protože jde o nákazu nemající zvířecí rezervoáry a protože máme proti ní poměrně levné a účinné vakcíny. To nelze popřít, když díky vakcinaci klesl počet nemocných o 99 %, zhruba ze 350 000 v roce 1988 na asi 2000 v roce 2006. Přesto v posledních sedmi letech se ročně objeví kolem 1300 případů a polio se udržuje ve čtyřech státech – Indii, Nigérii, Afganistanu a Pakistanu. Odtud čas od času proniká do již polia prostých zemí. V letech 2003-2006 bylo na potlačení takto vzniklých epidemií poliomyelitidy ve 25 státech vynaloženo 450 milionů USD.

Většina expertů soudí, že eradikace polia je technicky možná budou-li k dispozici neomezené zdroje peněz, lidí a vakcín. Eradikační program však stále musí zápasit s nedostatkem financí, s pomluvami bezpečnosti vakcíny, s religiozní a politickou opozicí, s místními šarvátkami i s technickými potížemi se zajištěním opakovaného podávání většího počtu dávek vakcíny každému dítěti na světě. Jak jsou vyhlášovány a překračovány termíny eradikace, roste únava a znechucení z marnosti, klesá také ochota k dalšímu poskytování prostředků na eradikaci. Proto není divu, že se někteří ptají, zda má vůbec smysl usilovat o eradikaci polia.

Isao Arita, zkušený pracovník podílející se na eradikační kampani varioly i poliomyelitidy, napsal (Science, 12 May 2006, s. 852): „soudíme, že nastal čas nové globální strategie boje s poliomyelitidou a ke změně eradikace na účinnou kontrolu“.

Na modelu zkoumali co se stane, když se v zemích endemického výskytu polia sníží počet očkovacích akcí. Do jaké míry a za jak dlouho by došlo k nové epidemii? Model pracující se skutečnými podklady ze dvou států (Uttar Pradesh a Bihar), v nichž přes rozsáhlou vakcinaci přetrvává intenzivní přenos poliovirů, zohlednil nejdůležitější faktory jako rychlost replikace viru, úroveň imunity populace a šíření viru v populaci. Model potvrdil to, k čemu docházelo v posledních letech. Snížení intenzity očkování o pouhých 10 % by zvýšilo očekávaný počet případů v roce nejméně o 5000 dalších onemocnění navíc a to jen v těchto dvou státech.

Na modelu také testovali různé scénáře kontroly a eradikace poliomyelitidy v ekonomicky slabých státech, kde by byl výskyt této infekce asi největší. Kontrolní postupy v podstatě připouštějí určitý počet případů za rok, ale není shody v tom, jak velký může být tento „určitý počet“. Například Arita navrhl hranici nanejvýš 500 případů polia/rok.

Thompsonová doporučila začít počty odpovídající současné situaci, tj. cca 1300 případů poliomyelitidy za rok. Ví se, že k udržení této situace je třeba ročně zhruba 680 milionů USD. Z této částky připadá asi 400 milionů USD na surveillanci, rutinní poliovakcinaci a dvě kola dodatkové imunizace v chudých státech. Dalších 280 milionů USD stojí čtyři mimořádná kola vakcinace v endemických oblastech. Tento postup definovala jako „agresivní“, nebo „intenzivní“ kontrolu. Pokud by tato forma kontroly trvala déle než 20 let (při tom však kontrolní opatření musí být časově neomezená) dojdeme k těžko představitelným nákladům ve výši 10 miliard USD.

Pak si pohrála s několika méně agresivními kontrolními postupy. Při rutinní imunizaci bez doplňkových kol imunizace a bez vzniku epidemie by se výskyt polia rychle zvýšil na 200.000 případů ročně. Jakýmsi kompromis představuje rutinní imunizace obohacená každé tři roky o dvě doplňková imunizační kola a agresivnější opatření v ohnisku výskytu polia. Tento postup by mohl udržet situaci s ročním počtem 46.000 případů a během 20 let by stál celkem 8 miliard USD. V podstatě výsledky modelování situace a opatření ukázaly, že při nízkých nákladech je velký počet onemocnění a naopak.

Spolupracovníci Thompsonové sledovali na modelu také čtyři velmi diskutované postupy po dosažení eradikace: (1) zastavení rutinní imunizace po té, co dojde k přerušení cirkulace divokého viru, (2) pokračování v imunizaci orální poliovakcínou, (3) pokračování rutinní imunizace OPV doplněné o mimořádné očkovací akce a (4) přechod na očkování dražší inaktivovanou poliovakcínou. Náklady na tyto čtyři scénáře poeradikačních postupů se za 20 let pohybují zhruba od 80 milionů USD až po 5,5 miliard USD. Do těchto částek nejsou zahrnuty především náklady na eradikaci, které by podle odhadu Aymarda představovaly další 2 miliardy USD.

Nejhorší možností, podobající se současné situaci, je váhání nad dalším postupem. Při výraznějším omezení výskytu polia, jak tomu bylo v roce 2001, některým lidem se zdálo, že se na tuto infekci věnuje příliš mnoho prostředků a snaží se je přesunout na jiné. Výskyt polia by však zase stoupl a vyžádal si další náklady. Tak se stane, že na kontrolní opatření bude třeba mnohem více peněz, než na dokončení eradikace poliomyelitidy.

(Roberts L.: Polio: No Cheap Way Out. SCIENCE, Vol. 316, 20 April 2007, s. 362-3)

Poznámka:

Omlouvám se čtenářům za neobvyklý titul tohoto SMS, který jsem zvolil na základě pro mne překvapujících informací v něm obsažených. Obávám se také, že už nebudu moci zodpovědět došlé dotazy a reagovat na Vaše náměty. Uvidíme