

# How do viruses enter the body?



Aerosol



Ingestion



Bite



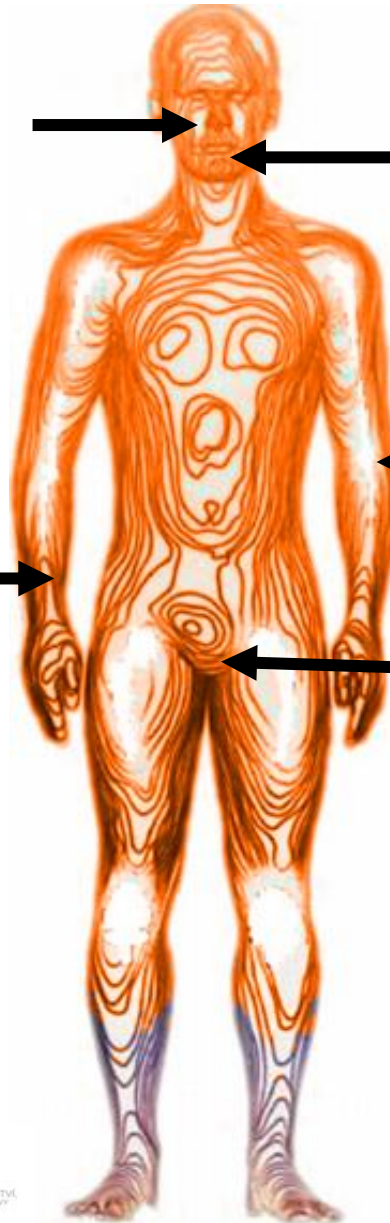
Injection/  
Injury



by  
vector

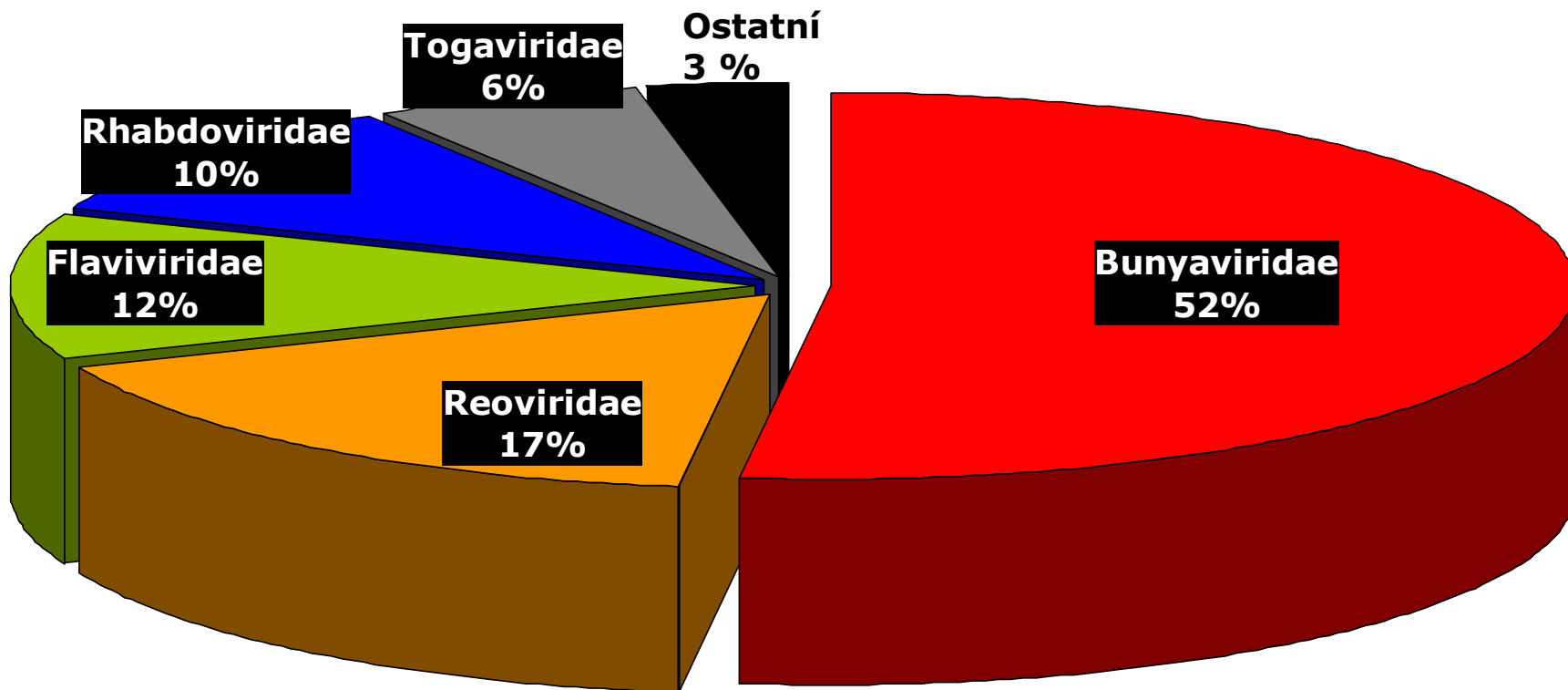


Sexual  
contact



# Co je to ARBOVIRUS?

- ✘ **AR**thropod-**BO**rne **VIRUS** (Hammon 1958)
  - ✘ biologický přenos (hematofágními) členovci
- ✘ celosvětově téměř 500 arbovirů (*International Catalogue of Arboviruses*)
- ✘ 9 čeledí: Bunyaviridae, Reoviridae, Flaviviridae, Rhabdoviridae, Togaviridae, Orthomyxoviridae, Poxviridae, Asfaviridae, Nodaviridae



■ **Bunyaviridae**

■ **Reoviridae**

■ **Flaviviridae**

■ **Rhabdoviridae**

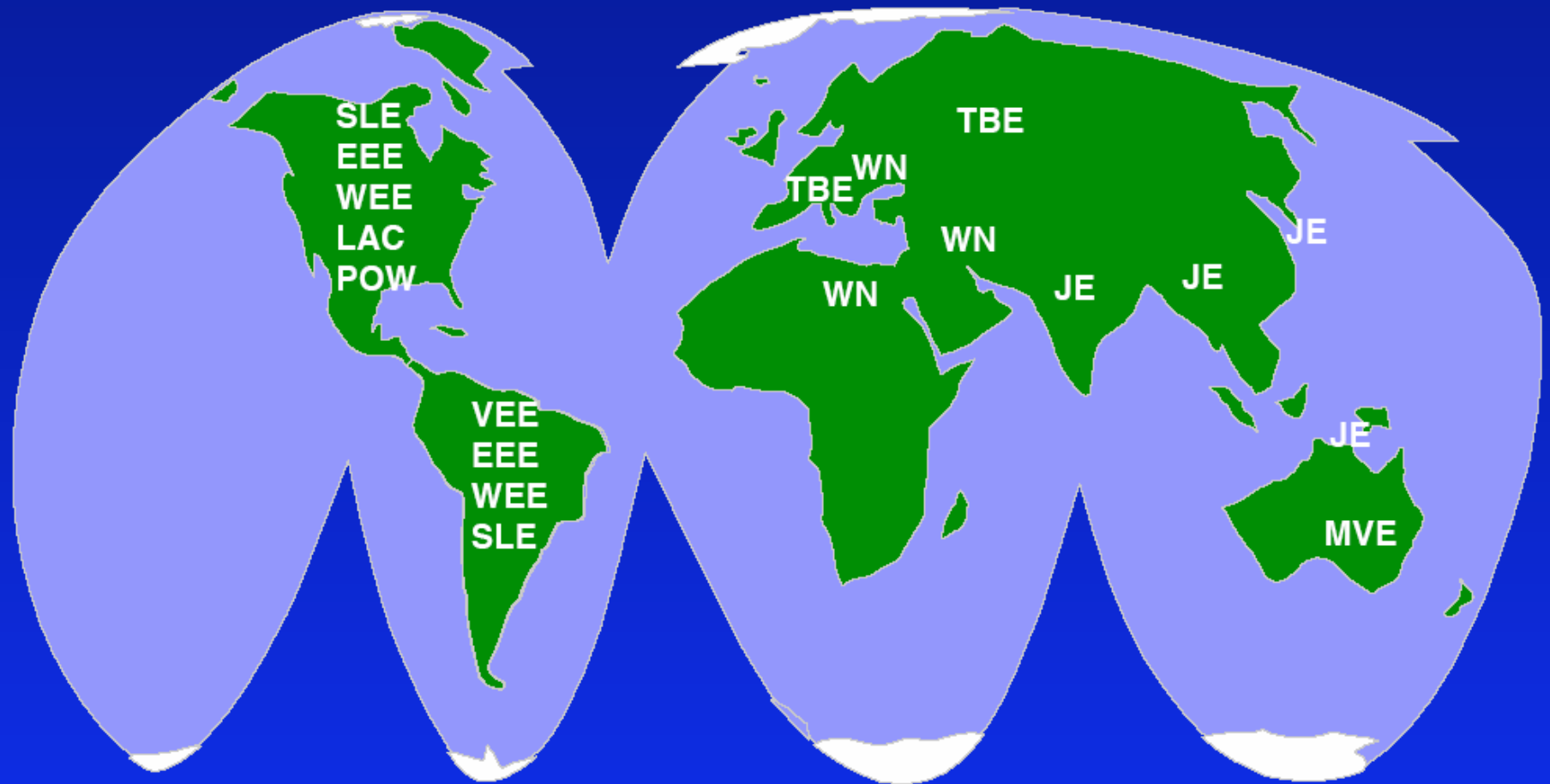
■ **Togaviridae**

■ **Orthomyxoviridae, Poxviridae, Asfaviridae, Nodaviridae a ostatní**

# Arboviry patogenní pro člověka

- ✘ ca 100 arbovirů původci onemocnění člověka
- ✘ ČR: 8 arbovirů: klíšťová encefalitida, WN, Batai, Ťahyňa, Lednice, Sedlec, Uukuniemi, Tribeč + protilátky proti Sindbis, Eyach
- ✘ emergentní arbovirózy:
  - West Nile – USA, 2003 – 9 858 případů (262 úmrtí)
  - Japonská encefalitida – 30-50 000 případů jen v Asii  
(10 000 smrtelných)
  - Dengue – více než 50 milionů lidí celosvětově
    - pandemie tropů

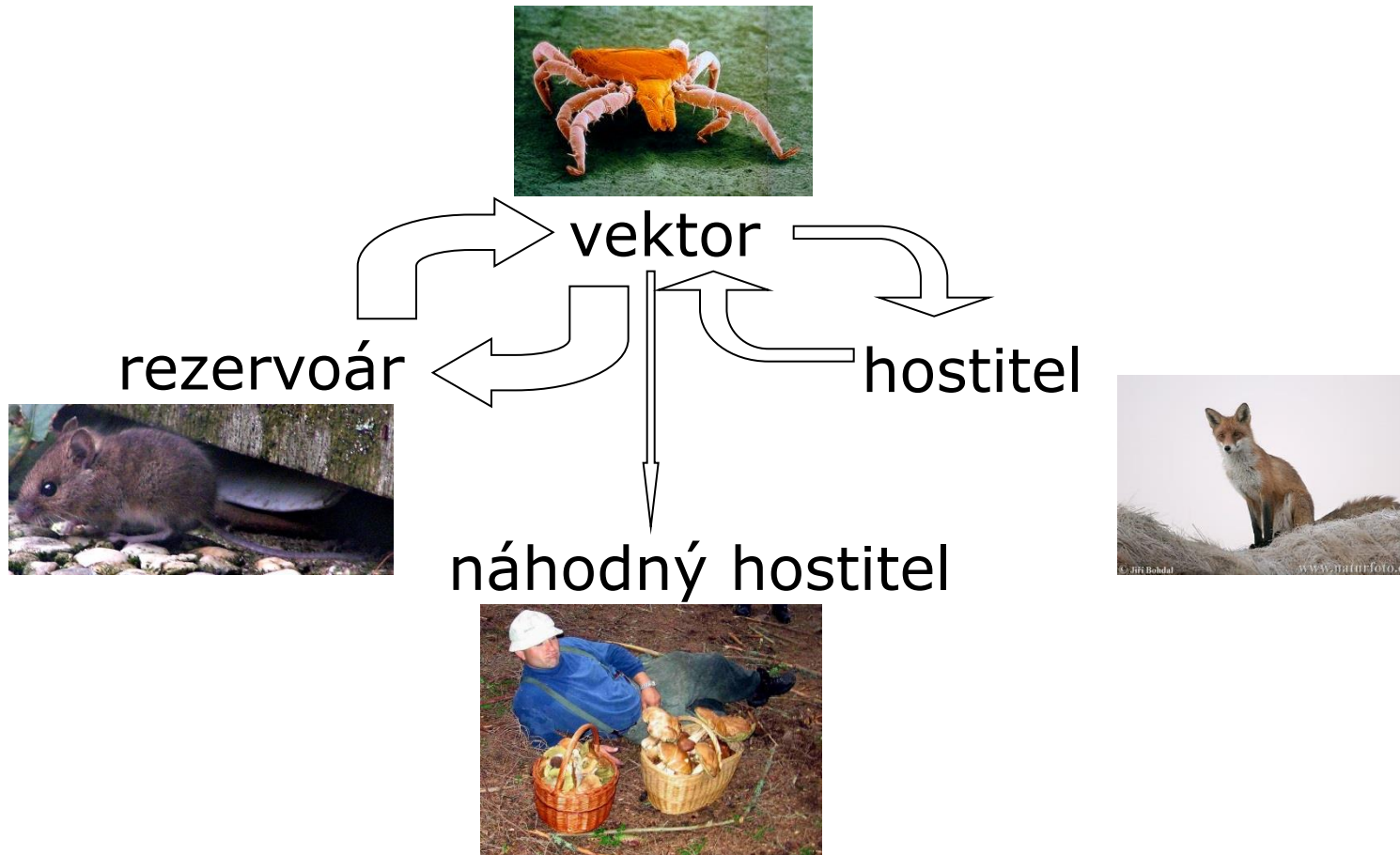
# Worldwide Distribution of Major Arboviral Encephalitides



EEE: Eastern equine encephalitis  
JE: Japanese encephalitis  
LAC: LaCrosse encephalitis  
MVE: Murray Valley encephalitis  
POW: Powassan encephalitis

SLE: St. Louis encephalitis  
TBE: Tick-borne encephalitis  
WEE: Western equine encephalitis  
WN: West Nile encephalitis  
VEE: Venezuelan equine encephalitis

# Virus, vektor, hostitel... Kdo je kdo?



sylvatický (exantropní) vs. urbánní (synantropní cyklus)

# Hematofágní členovci



- ✘ více než 14 000 druhů hmyzu a klíšťat hematofágních
- ✘ biologický přenos virů jen u několika skupin členovců

## ✘ Insecta (hmyz)

- Anoplura (vši) – málo
- **Diptera (dvoukřídlí)** – komáři – DEN, WN, JE, SLE, YF, Chik, AEE....
  - flebotomové - Flebovirus
- Hemiptera (ploštice)
- Siphonaptera (blechy) – žádné viry (KE)

## Chelicerata (klepítkatci) – Acarina (roztoči)

- **Ixodidae (klíšťatovití)** – KE, POW, LI, KFD, OHF, CCHF
  - žádný Alfavirus
- **Argasidae (klíšťákovití)** – (Keterah, (WN))



www.ezoo.cz



# Specifika přenosu členovci

= transmisivní přenos

- mechanický – nízká účinnost, jen za urč. podmínek
- biologický (inokulativní, kontaminativní)
  - propagativní
  - cyklometamorfní

- × míra infikovatelnosti (infection rate) – podíl jedinců vektora, kteří se infikují sáním na viremickém hostiteli
- × míra přenositelnosti (transmission rate) – podíl infikovaných jedinců vektora, kteří nakazili vnímavého hostitele při sání na něm

Kompetence vektora



**TABLE 14.1 Mechanical Transmission of EEE by Mosquitoes and Pins**

Time postexposure (hours)	Percent transmission	
	Pins	Mosquitoes
0	100	100
1	100	90
4	100	70
20	20	60
70	5	10

Adapted from *Annu. Rev. Entomol.* 6: 371–390, 1961.

# Co musí virus absolvovat při přenosu?

## 1. nasátí viru

- dostatečná viremie



## 2. překonání bariér a amplifikace

- střevní bariéra, hemocoel (+ imunita), bariéra slinných žláz
- extrinsická inkubační doba – doba od nasátí do možnosti přenosu

## 1. nasátí viru

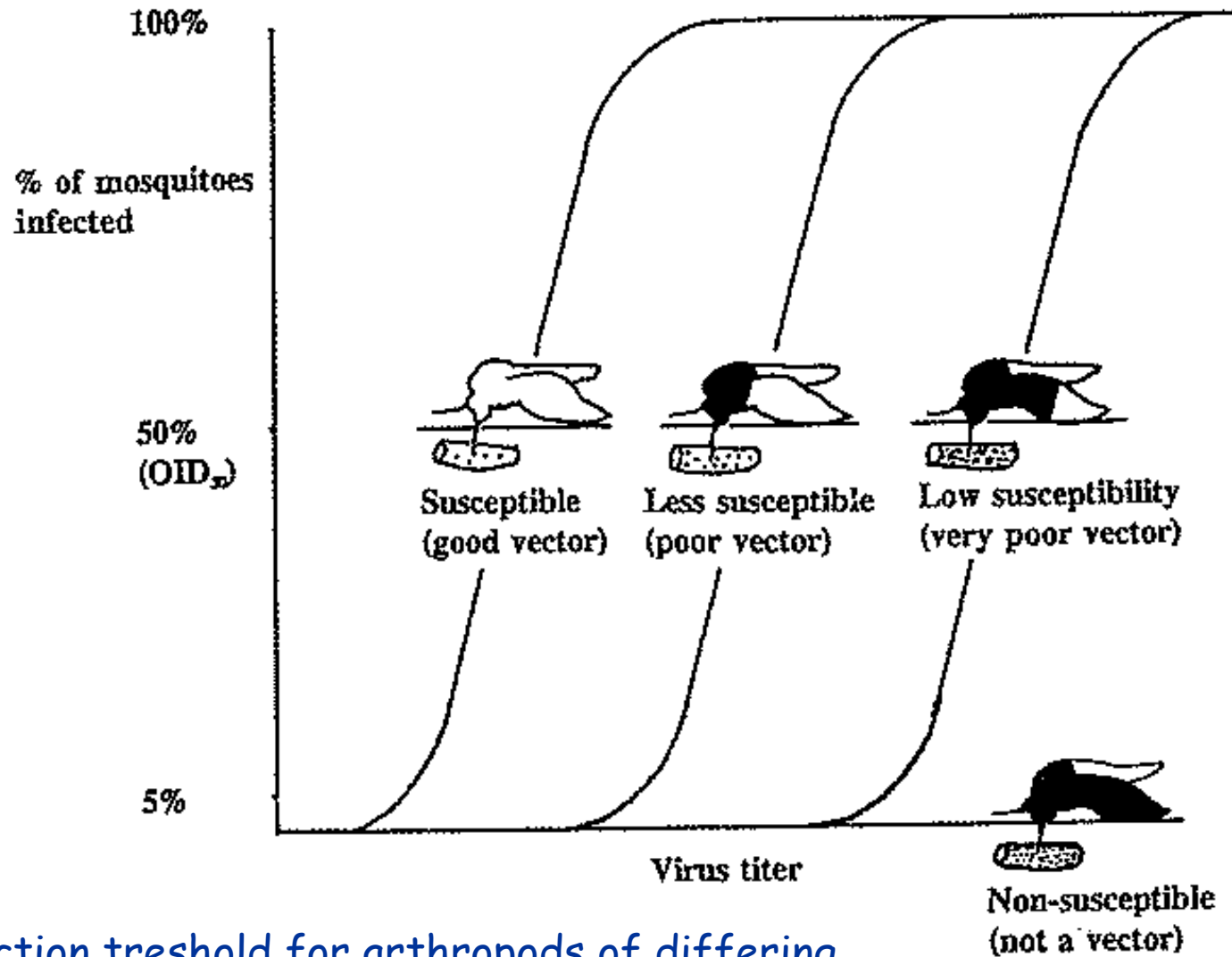
- dostatečná viremie

## 2. překonání bariér a amplifikace

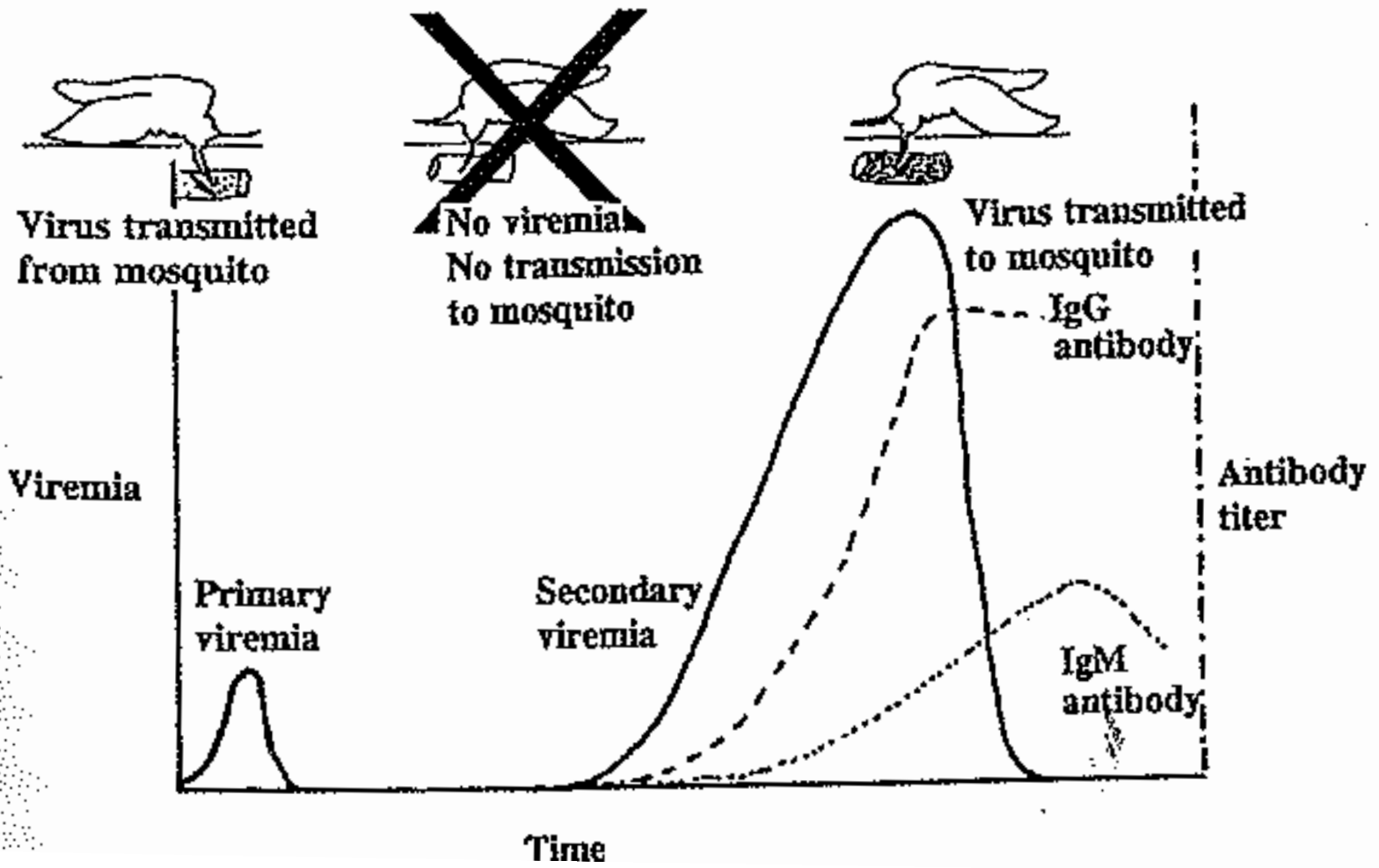
- střevní bariéra, hemocoel (+ imunita), bariéra slinných žláz
- extrinsická inkubační doba – doba od nasátí do možnosti přenosu

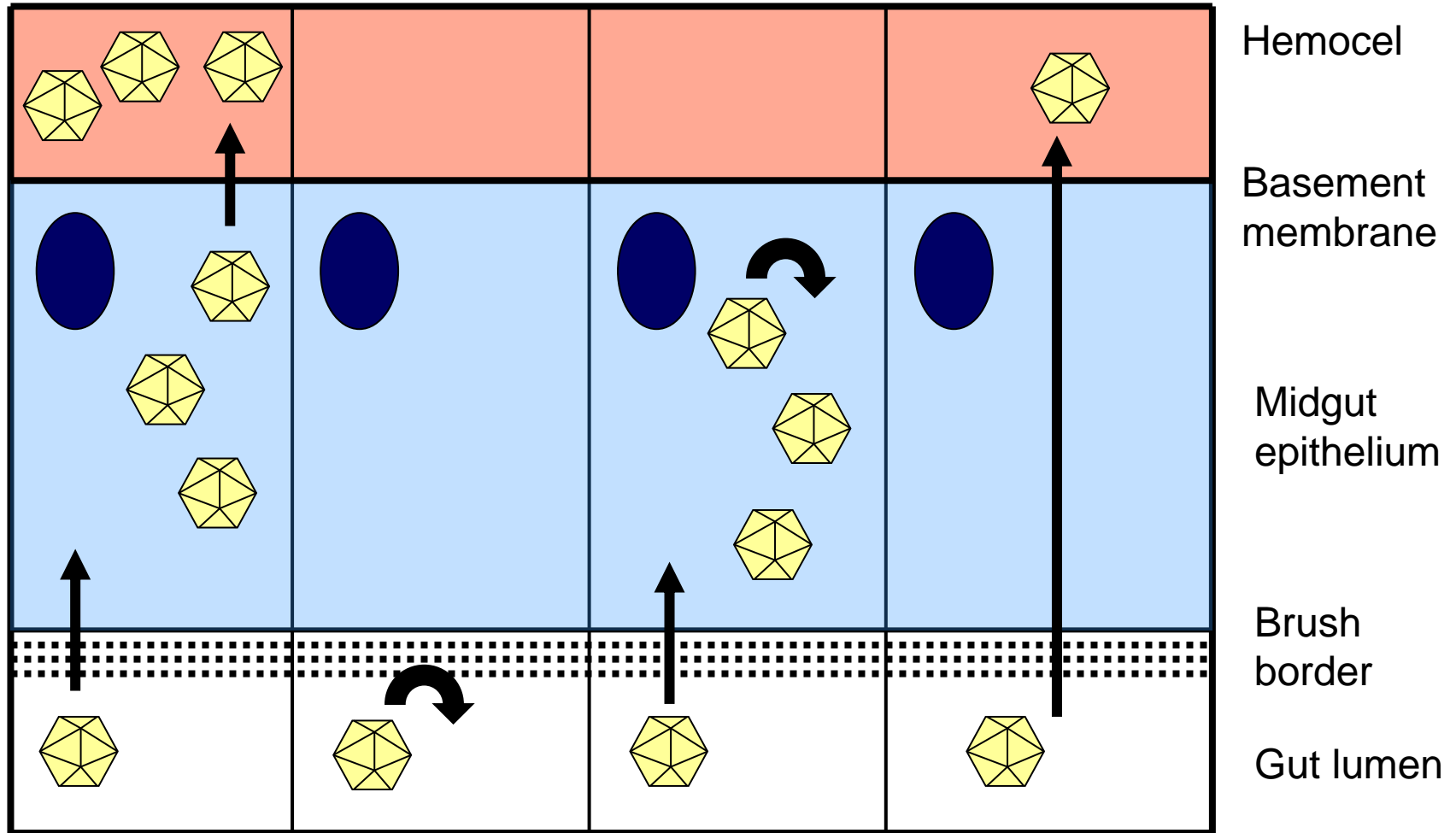
## 3. inokulace do teplokrevného hostitele

- kompetence hostitele, imunomodulační a farmakologické účinky slin (slinami aktivovaný přenos)



Infection treshold for arthropods of differing susceptibilities to viral infection





PERMISSIVE

BARRIER

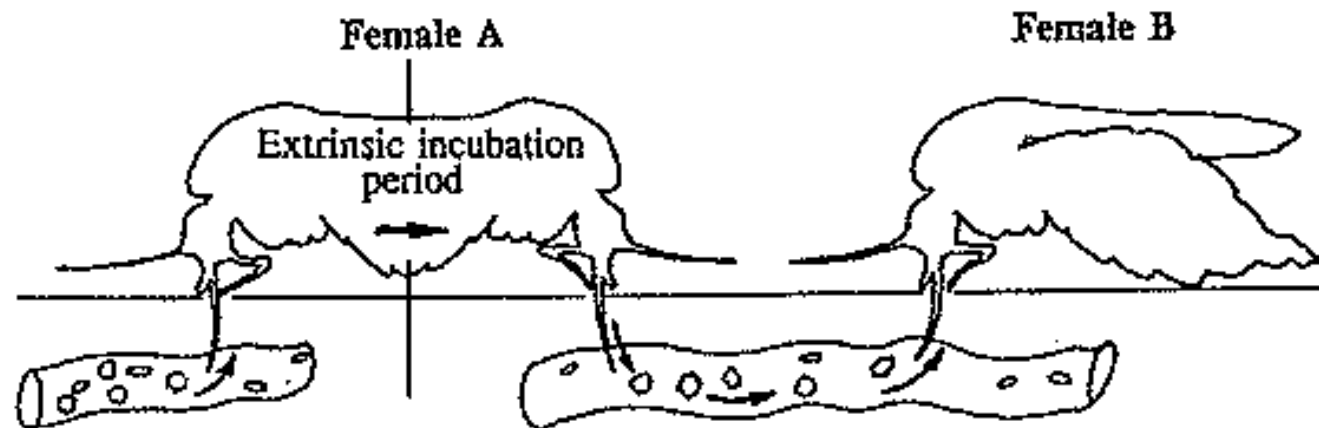
DISSEMINATION  
BARRIER

LEAKY

# Další cesty cirkulace arbovirů

- × transstadiální přenos
- × transovariální přenos
- × „co-feeding“
- × mechanický přenos - Rift Valley fever virus
- × přenos přímým kontaktem s vektorem – YF, JE, Rift Valley, LI

## HORIZONTAL TRANSMISSION (FEMALE TO FEMALE)



b

## HORIZONTAL TRANSMISSION (VENEREAL MALE TO FEMALE)



c



# Vertical transmission



**TRANSOVARIAL**  
(Virus in egg)

**TRANSOVUM**  
(Virus on egg surface)

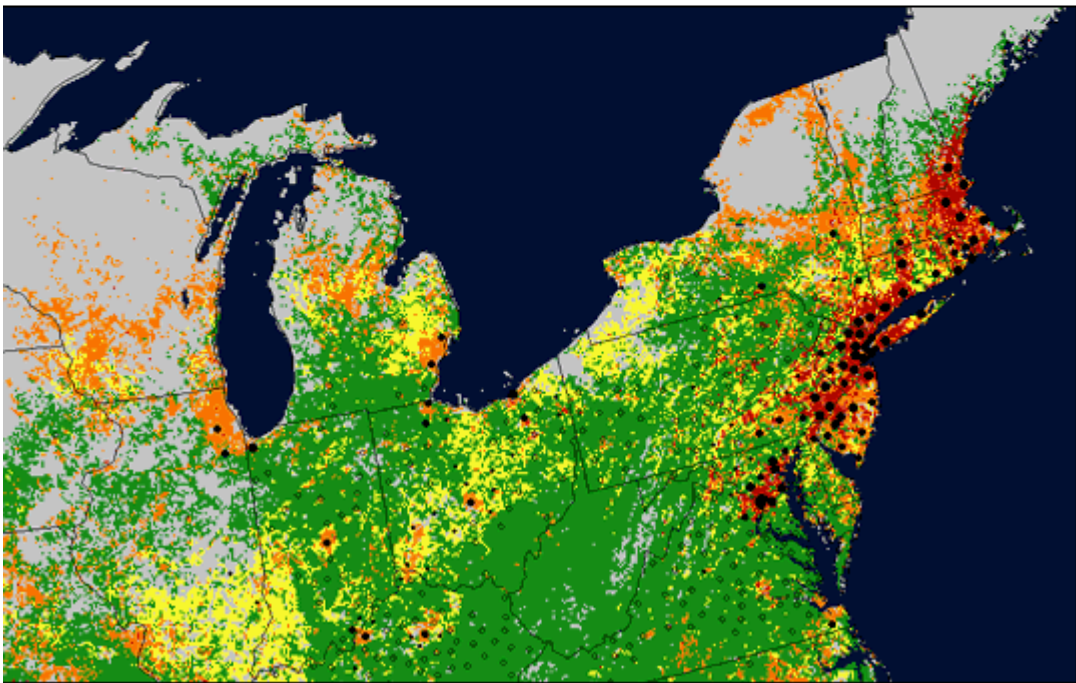
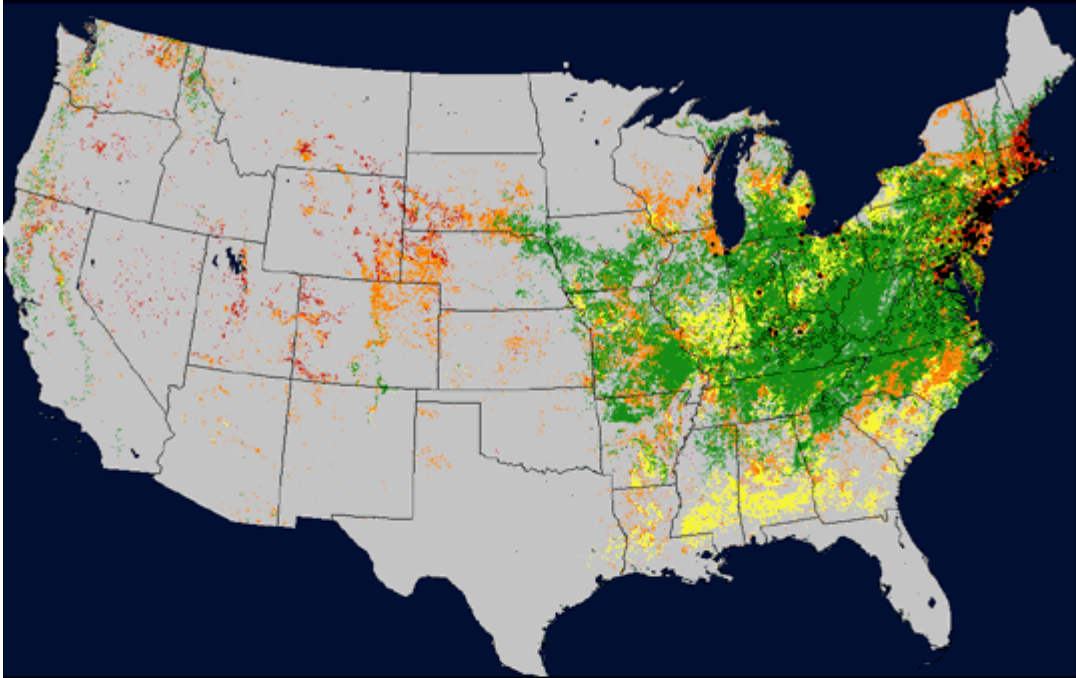
a

## Some key questions regarding arboviruses

-Can we predict and prevent spread of arboviruses?

-Is there some Achilles' heel of the virus during the infectious process that we can employ for the treatment?

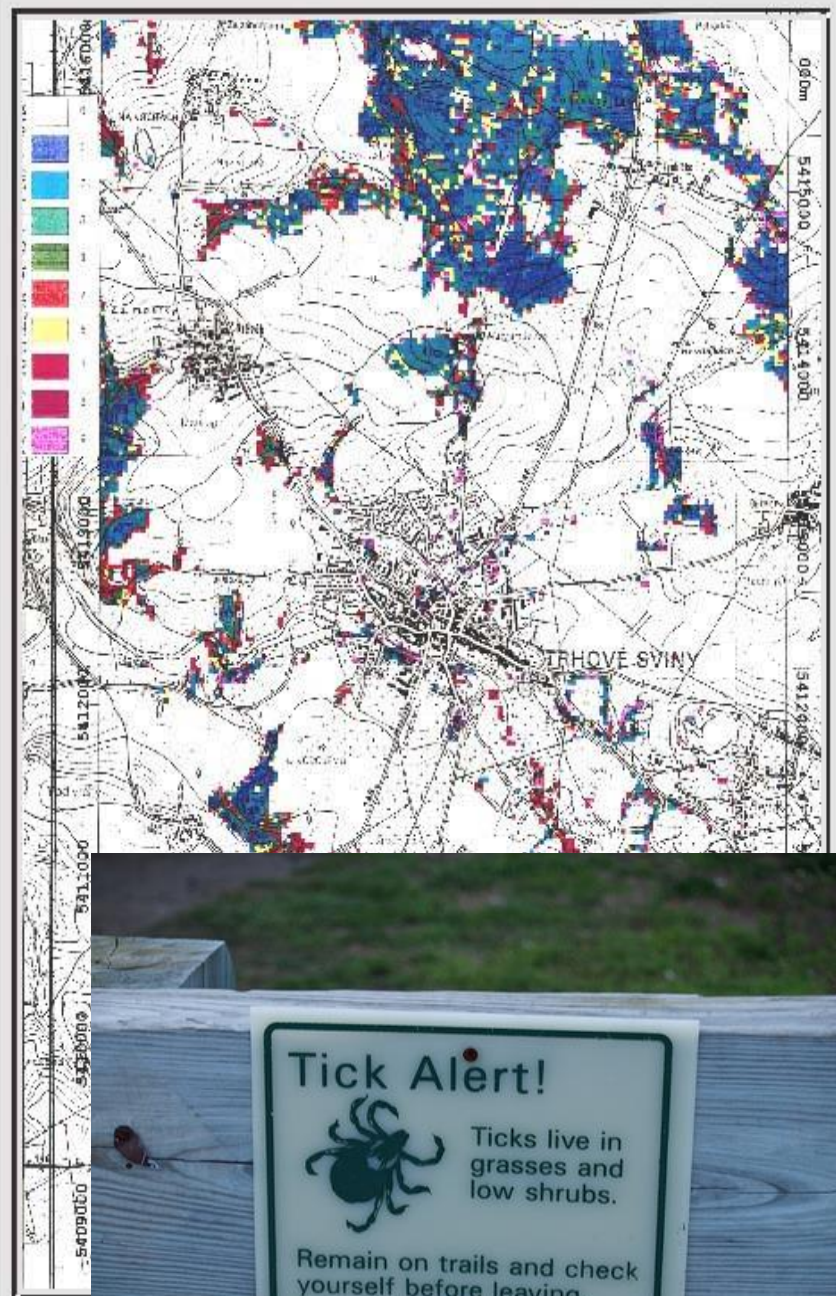
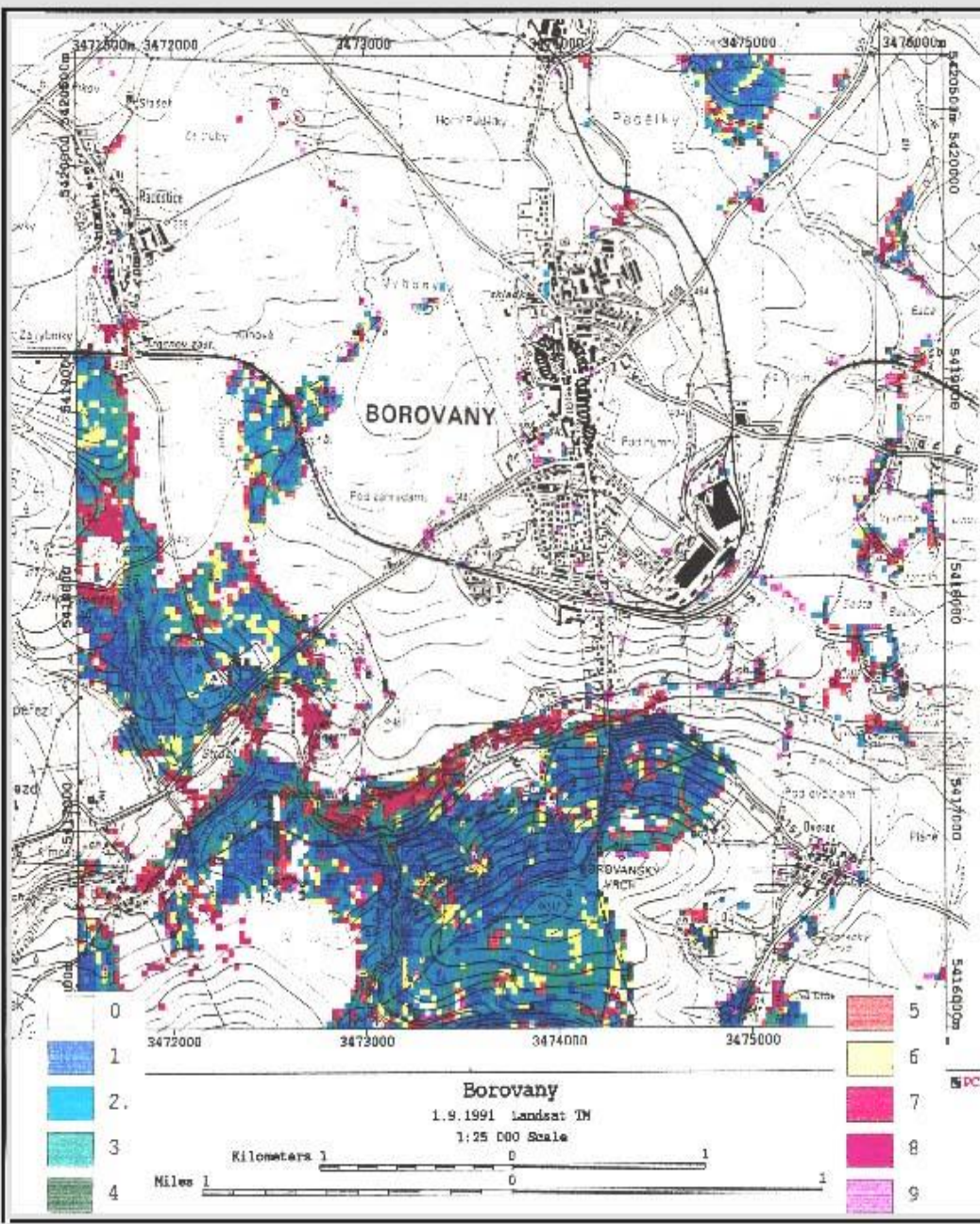
-Are there some drugs against arbovirus infections?



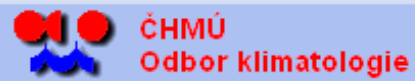
○ uninfected crow ● infected crows □ no data no risk ■ increased risk











## Předpověď aktivity klíštěte obecného na území České republiky

Předpověď je vydávána pro období víkendu (pátek – neděle) ve spolupráci se [Státním zdravotním ústavem](#) a za podpory Ministerstva zdravotnictví ČR. Čím vyšší je stupeň aktivity, tím vyšší je i pravděpodobnost napadení člověka nebo zvířete klíštětem a pravděpodobnost nakažení klíšťovou encefalitidou nebo lymeskou boreliózou.

Předpověď je aktualizována každý čtvrtek do 14.00 h v období od března do října. Konkrétní termíny zahájení a ukončení vydávání předpovědi jsou závislé na aktuálním průběhu počasí.

Den	pátek	sobota	neděle
Datum	2. 5. 2008	3. 5. 2008	4. 5. 2008
Stupeň aktivity	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>4</b>

### Stupně aktivity

- **Stupeň 1 = malé riziko**
  - Doporučení : Pro návštěvu listnatých a smíšených porostů a křovin s bylinnou vegetací zvolit oblečení z hladké světlé látky a občas prohlédnout, zejména kalhoty, a případně odstranit přichycená klíšťata (totéž i v dalších stupních rizika). Večer a ráno prohlídka těla, případně odstranění klíšťat.
- **Stupeň 2 = mírné riziko**
  - Doporučení : Použití repelentu, nesadat a nehat v porostech. Večer a ráno prohlídka těla, případně odstranění klíšťat.
- **Stupeň 3 = středně velké riziko**
  - Doporučení : Použití repelentu, nesadat a nehat v porostech, nevstupovat do křovin a bylinné vegetace. Večer a ráno prohlídka těla, případně odstranění klíšťat.
- **Stupeň 4 = velké riziko**
  - Doporučení : Použití repelentu, nesadat a nehat v porostech, nevstupovat do křovin a bylinné vegetace, zejména na okraji lesa, na okraji vodních toků a listnatého mlází. Večer a ráno prohlídka těla, případně odstranění klíšťat.
- **Stupeň 5 = nejvyšší riziko**
  - Doporučení : Použití repelentu. Nevstupovat volně do listnatých a smíšených lesů, pohyb pouze po zpevněných cestách. Večer a ráno prohlídka těla, případně odstranění klíšťat.

# *Flaviviridae*

- × Hepacivirus (HCV), Pestivirus (Bovine viral diarrhea),  
**Flavivirus**


	Year of first isolation	Location of isolation	Source of isolation	Geographic distribution	Principal vector species	Principal host species	Human disease
Alkhurma	1995	Saudi Arabia	Human beings	Arabian Peninsula?	<i>Ornithodoros savignyi</i> ?	Human beings, sheep, camels	Haemorrhagic fever
Apoi	1954	Japan	Pooled rodents	Japan	Unknown	Rodents?	Encephalitis
Bagaza	1966	Central African Republic	<i>Culex</i> spp	Africa	<i>Culex</i> spp	Unknown	Fever
Banzi	1956	South Africa	Human beings	Africa	<i>Culex</i> spp	Unknown	Fever
Bussuquara	1956	Brazil	<i>Aloatta belzebul</i>	Brazil	<i>Culex</i> spp	Unknown	Fever
Dakar bat	1962	Senegal	Pooled bats	Africa	Unknown	Bats?	Fever
Dengue 1	1944	Hawaii	Human beings	Tropics, subtropics	<i>Aedes aegypti</i>	Human beings	Fever, rash, vasculopathy
Dengue 2	1944	New Guinea	Human beings	Tropics, subtropics	<i>Aedes aegypti</i>	Human beings	Fever, rash, vasculopathy
Dengue 3	1957	Philippines	Human beings	Tropics, subtropics	<i>Aedes aegypti</i>	Human beings	Fever, rash, vasculopathy
Dengue 4	1957	Philippines	Human beings	Tropics, subtropics	<i>Aedes aegypti</i>	Human beings	Fever, rash, vasculopathy
Ilheus	1944	Brazil	Pooled <i>Aedes</i> and <i>Psorophora</i>	South and Central America	<i>Culex</i> spp?	Birds	Fever
Japanese encephalitis	1935	Japan	Human beings	Asia	<i>Culex tritaeniorhynchus</i>	Birds	Encephalitis
Koutango	1969	Senegal	<i>Tatara kempi</i>	Senegal	Unknown	Rodents?	Fever, rash
Kyasanur Forest disease	1957	India	<i>Presbytis entellus</i>	India	<i>Haemaphysalis spinigera</i>	Monkeys	Haemorrhagic fever
Langat	1956	Malaysia	<i>Ixodes Granulatus</i>	Malaysia, Thailand, Siberia	<i>Ixodes granulatus</i>	Unknown	Encephalitis
Louping ill	1929	Scotland	<i>Ovis aries</i>	UK, Ireland	<i>Ixodes</i> spp	Sheep, grouse, hares	Encephalitis
Modoc	1958	USA	<i>Peromyscus</i>	USA	Unknown	<i>Peromyscus maniculatus</i>	Encephalitis
Murray Valley encephalitis	1951	Australia	Human beings	Australia, New Guinea	<i>Culex annulirostris</i>	Birds	Encephalitis
Ntaya	1943	Uganda	Mosquitoes	Africa	Mosquitoes	Unknown	Fever
Omisk haemorrhagic fever	1947	Russia	Human beings	Western Siberia	<i>Derma-centor pictus</i>	Musk-rats, rodents?	Haemorrhagic fever
Powassan	1958	Russia, USA, Canada	<i>Ixodes</i> spp/ <i>Derma-centor</i> spp/ <i>Haemaphysalis</i> spp	Russia, USA, Canada	<i>Ixodes</i> spp	Small mammals	Encephalitis
Rio Bravo	1954	USA	<i>Tadania brazillensis mexicana</i>	USA, Mexico	Unknown	<i>Tadania brazillensis mexicana</i>	Fever
Rocio	1975	Brazil	Human beings	Brazil	<i>Culex</i> spp?	Birds	Encephalitis
St Louis encephalitis	1933	USA	Human beings	South and Central America	<i>Culex</i> spp	Birds	Encephalitis
Sepik	1966	New Guinea	<i>Mansonia septempunctata</i>	New Guinea	Mosquitoes	Unknown	Fever
Spondweni	1955	South Africa	<i>Mansonia uniformis</i>	Africa	<i>Aedes circumluteolus</i>	Unknown	Fever
Tick-borne encephalitis	1937	Russia	Human beings	Europe, Asia	<i>Ixodes</i> spp	Rodents?	Encephalitis
Usutu	1959	South Africa	<i>Culex neavei</i>	Africa	Mosquitoes	Birds	Fever, rash
Wesselsbron	1955	South Africa	<i>Ovis</i> spp	Africa, Asia	<i>Aedes</i> spp	Unknown	Unknown
West Nile	1937	Uganda	Human beings	Worldwide	Mosquitoes, ticks	Birds	Encephalitis
Yellow fever	1927	Ghana	Human beings	Sub-Saharan Africa, South America	<i>Aedes</i> spp/ <i>Haemagogus</i> spp	Monkeys	Pantropic
Zika	1947	Uganda	<i>Macaca mulatto</i>	Africa, Asia	<i>Aedes</i> spp	Monkeys?	Fever, rash

Adapted from reference 1. Question marks indicate that the principal host identified is probably correct.

Table: Flaviviruses that are pathogenic for human beings by designation, year of first isolation, location and source of isolation, geographic distribution, principal vector species, principal host species, and disease associations

## rod *Flavivirus*

➤ Vektor neznámý → Rio Bravo, Modoc...

➤ Přenos komáry →  West Nile, Dengue, Žluté zimnice, Japonské encefalitidy...

➤ Přenos klíšťaty

➤ Mořští ptáci



→ Tyulenyi, Maeban,  
Kadam, Saumarez Reef

➤ Savci

➤ Různá patogenita pro člověka →

Karshi, Royal Farm,  
Gadget Gully, Langat,  
Powassan, Louping ill

*Omské hemoragické  
horečky, Horečky  
Kjasanurského lesa,  
Klíšťové encefalitidy*



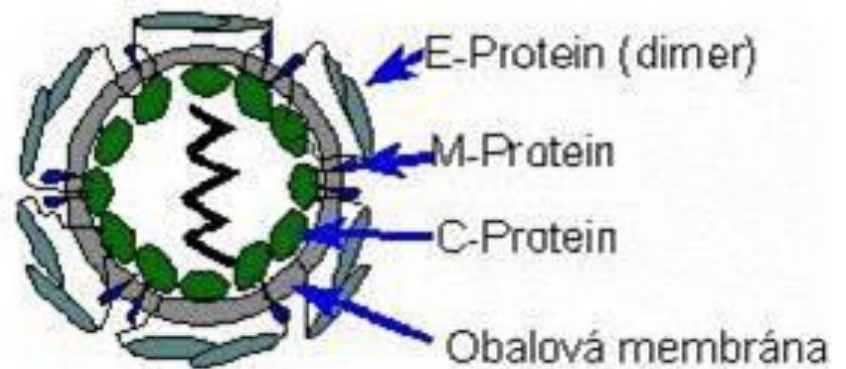
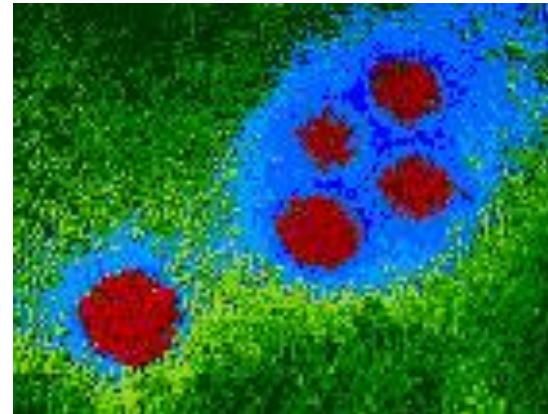
# Flaviviruses - general characterisation

- Family *Flaviviridae*  
Genus *Flavivirus*

- Virions of oval shape, 40 to 60 nm in diameter

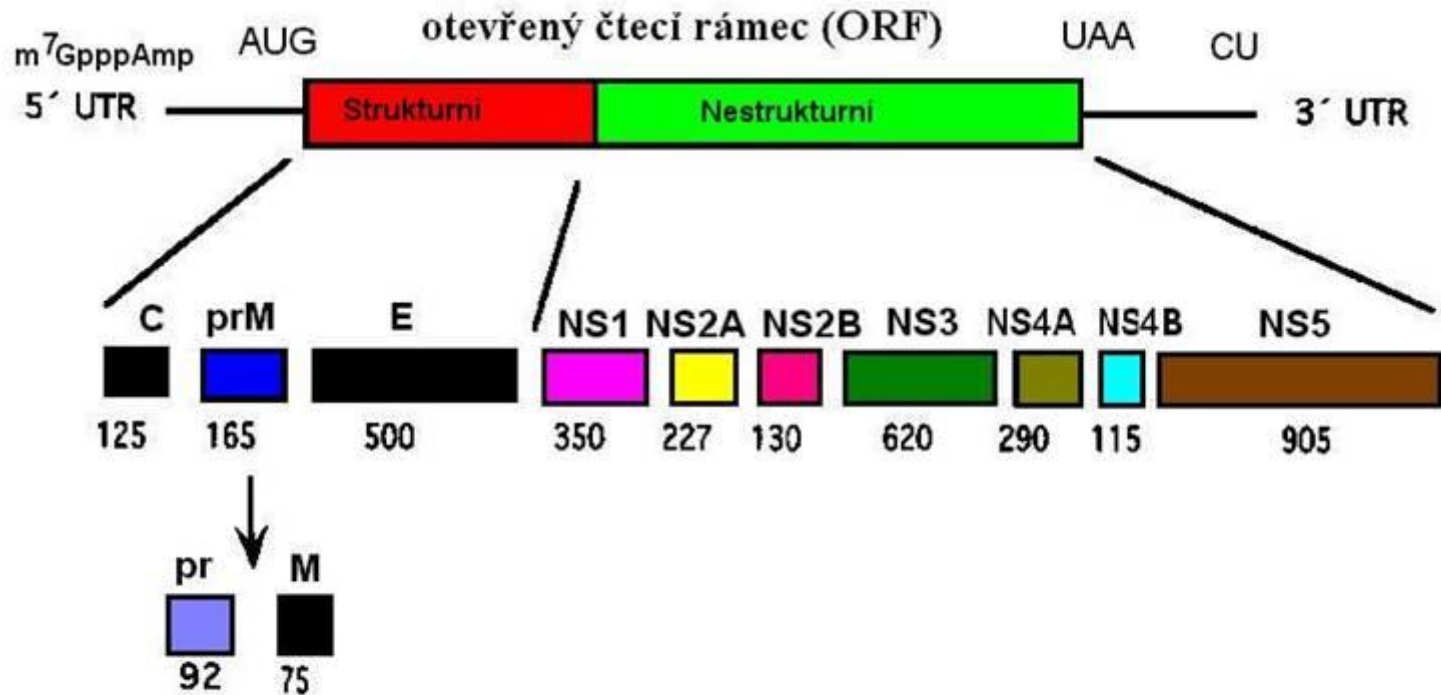
- ss(+)RNA

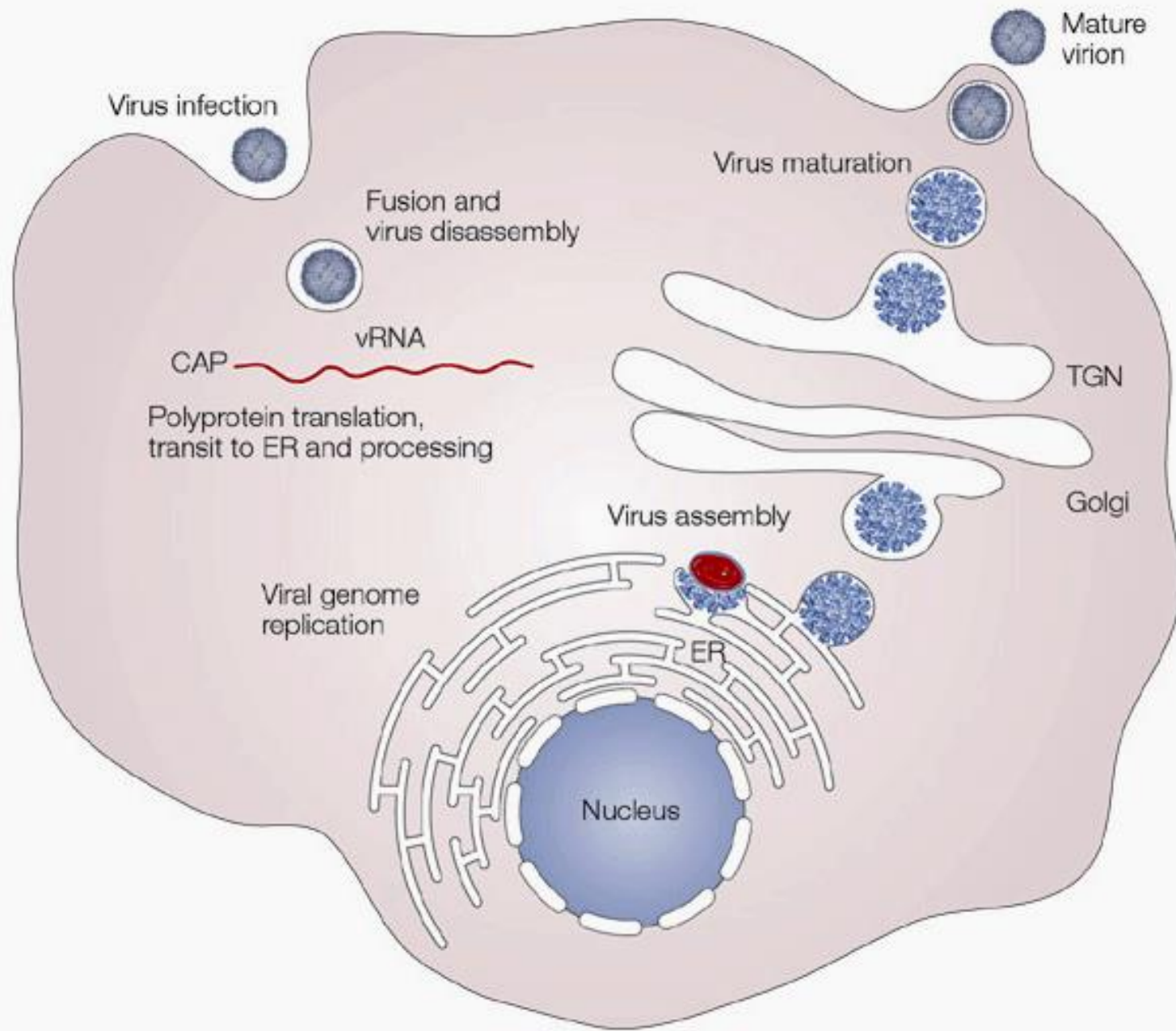
- capsid protein C, membrane protein M, envelope protein E

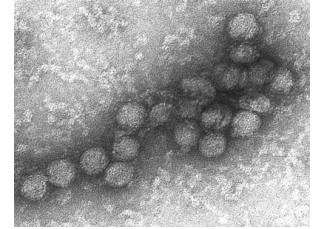


# Genome organisation of flaviviruses

## STRUKTURA GENOMU VIRU KLÍŠŤOVÉ ENCEFALITIDY (~11 kilobases)



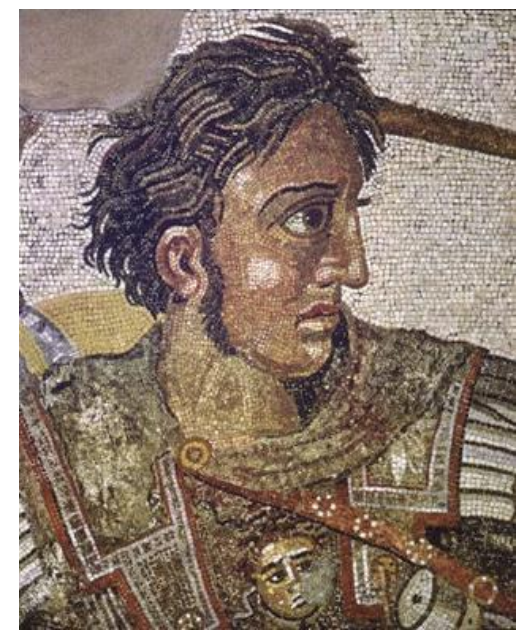
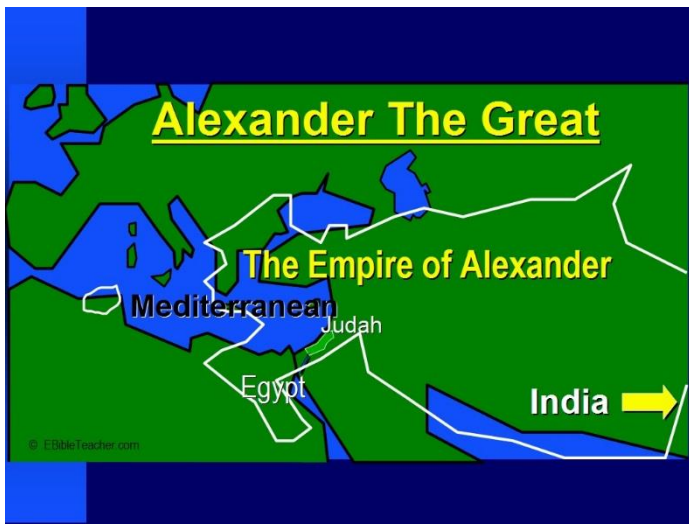




## Rod *Flavivirus* – virus západního Nilu

- × endemický v částech Afriky, Asie, Evropy, Sev. Amerika, dnes i Střední a Jižní Amerika
- × zdroj: vodní a krkavcovití ptáci, méně hlodavci, přežvýkavci
- × zvíře: encefalomyelitida lichokopytníků (20-30% letalita)
- × vektor: ornitofilní komáři rodu *Culex* (*C. univittatus*, *C. pipiens*, *C. modestus*)
- × nemoc člověka: prudce zvýš. teplota, bolest svalů, kloubů, hlavy, někdy vyrážka trupu a končetin, zarudnutí obličeje
- × ca 10 % pac. encefalitida, 5-10 % letalita





**Alexander The Great** died on West Nile virus infection in Babylon in 323 B.C.

Table. Medical history and physical examination of Alexander the Great

Patient characteristics	Medical history	Clinical symptoms
Male	Ten years before death, traveled widely (Mediterranean, North Africa, and Middle East)	Escalating fever associated with chills
Born in Macedonia	Unexplained fever 5 years previously	Excessive thirst, diaphoresis
32 years of age	Penetrating right chest wound one year before final illness	Acute abdominal pain
Soldier	Onset of final illness May 29, 323 BC	Single episode of back pain at onset of fever
Heavy drinking	Death June 10, 323 BC	Increased weakness leading to prostration with intermittent periods of energy
Frequent bathing		Delirium
Married to many wives		Aphonia
One son		Terminal flaccid paralysis



- 1937: West Nile District, Uganda
- 1950
  - Egypt
    - Ecology studied
    - Disease varies
  - Israel
    - 1951-54
    - 1957-  
Meningoencephalitis in elderly

Embassy      West Nile district  
 Other post



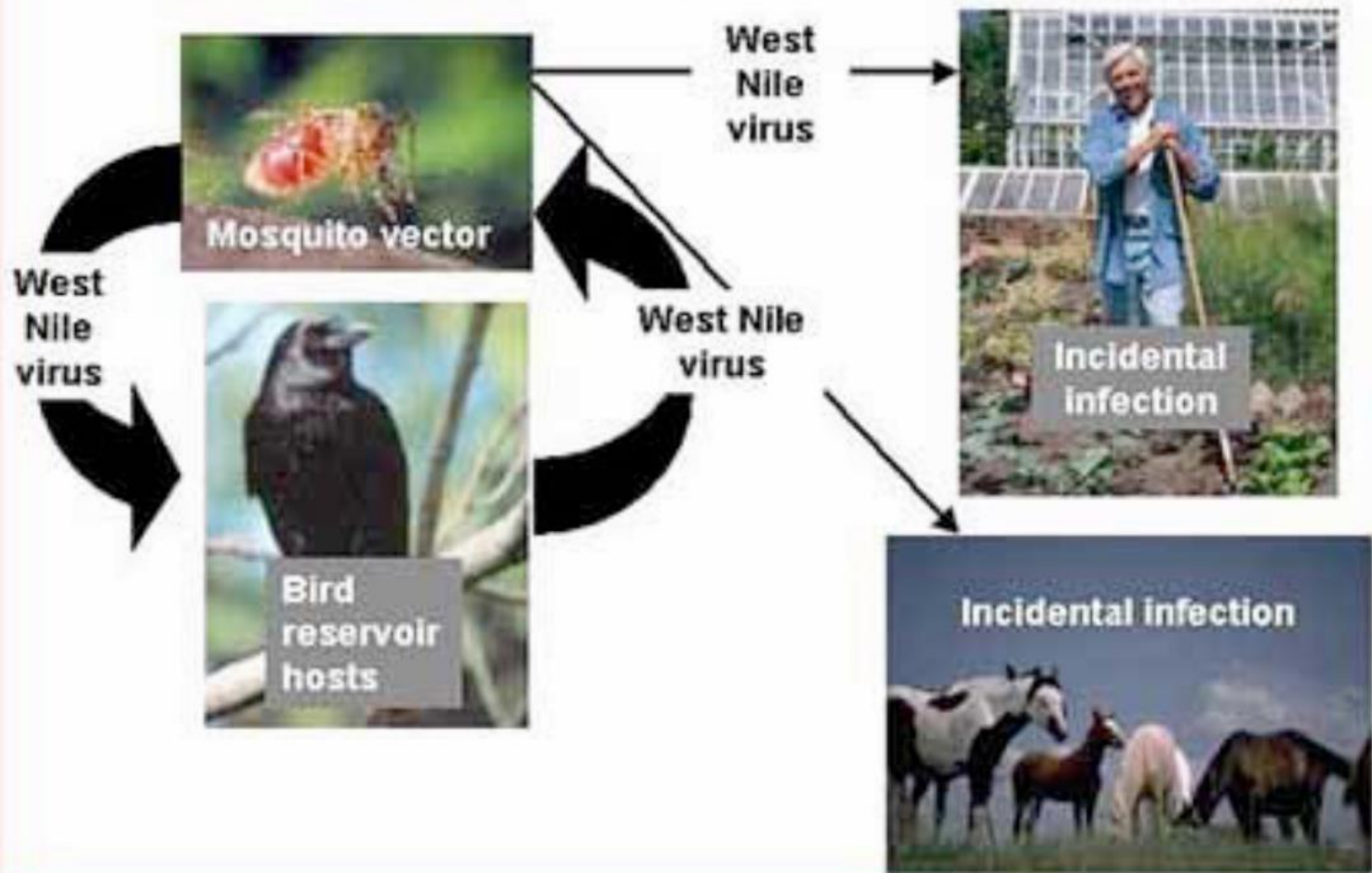
# Sylvatický cyklus



# Urbánní cyklus



# West Nile Virus Transmission Cycle



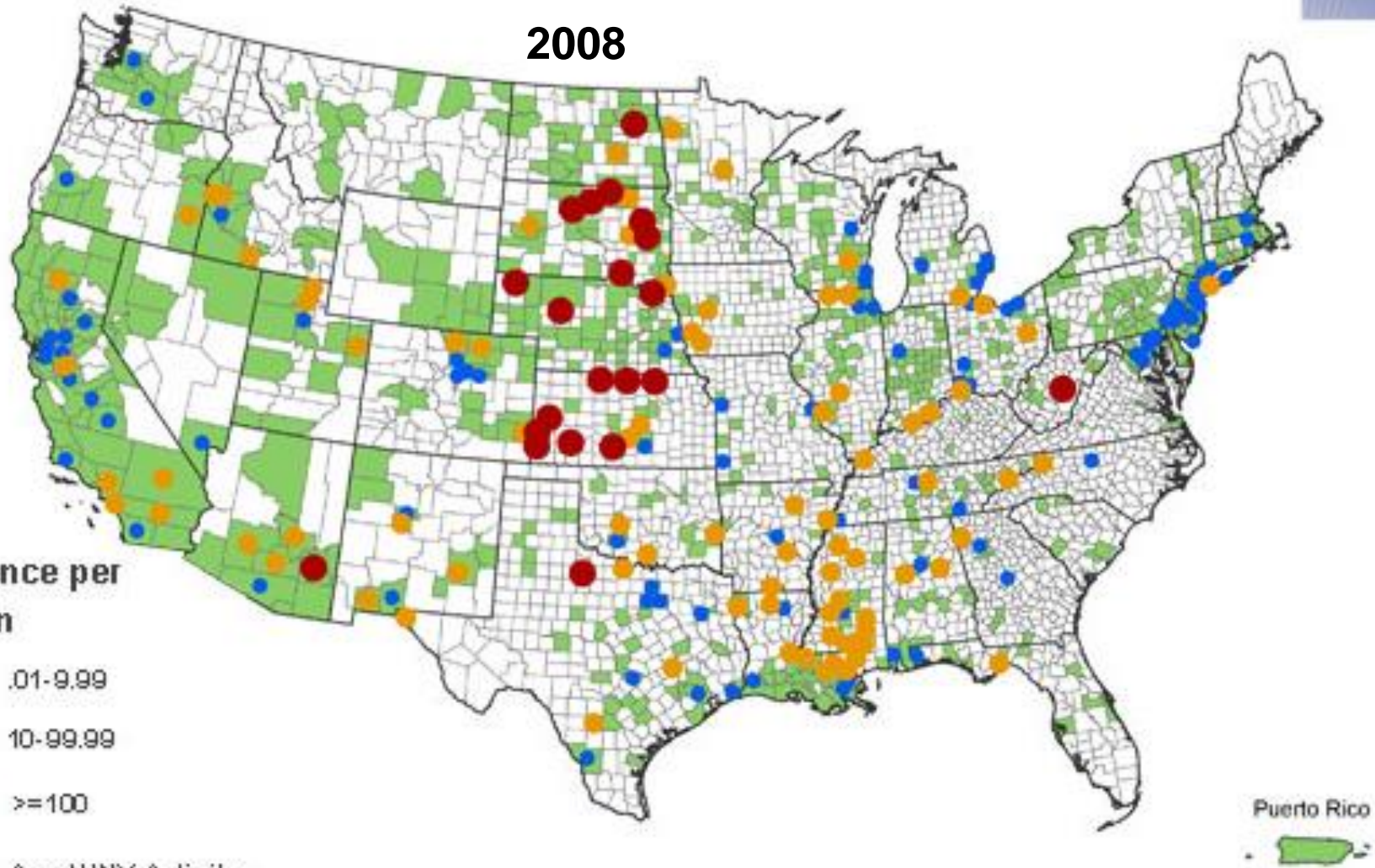
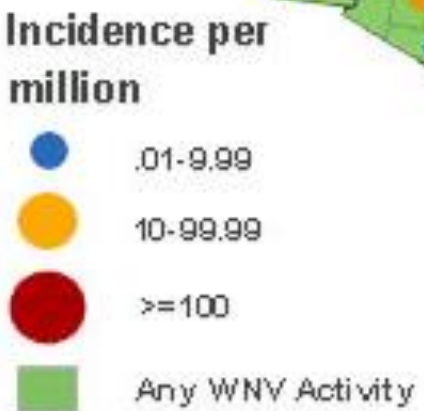


- 1962, 2000: France
- 1973-74: South Africa
- 1996: Romania
  - First outbreak in industrialized urban area
- 1998: Italy
- 1999
  - Russia
  - United States, New York
    - First occurrence in the western hemisphere

# United States - 1999

- New York City
  - 62 cases
  - 7 deaths
  - Zoo birds, crows, horses
- St. Louis Encephalitis virus first suspected
- Similar to virus strain found in Israel

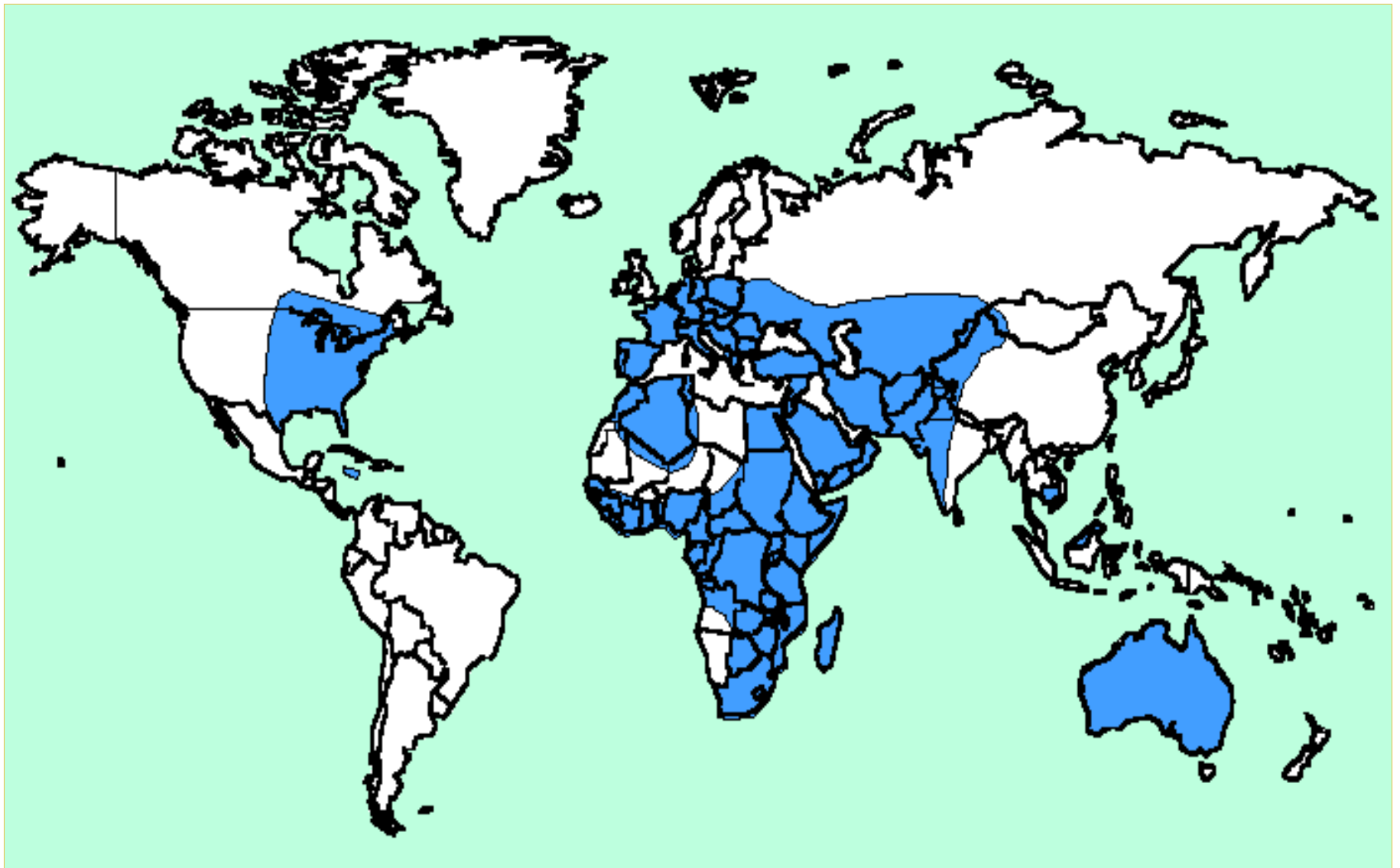
2008



West Nile virus infections in the USA

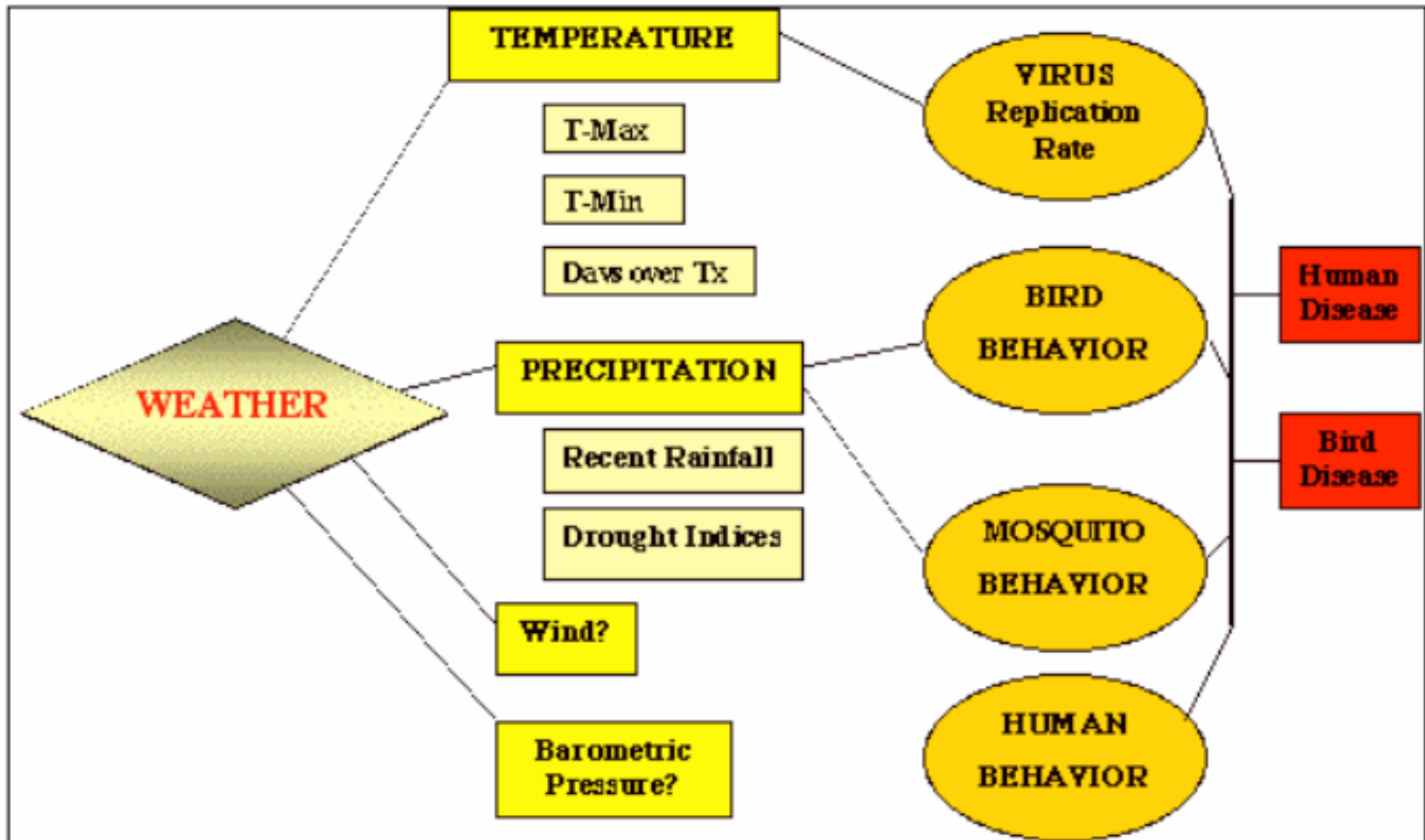
# Possible Modes of Introduction of West Nile Virus into the U.S.

- Infected human host
- Human-transported vertebrate host
  - Legal
  - Illegal
- Human-transported vector(s)
- Storm-transported vertebrate host (bird)
- Intentional introduction



# Hypothesis: Ecology of Transmission of WNV to Humans

[\[ Back to Out](#)



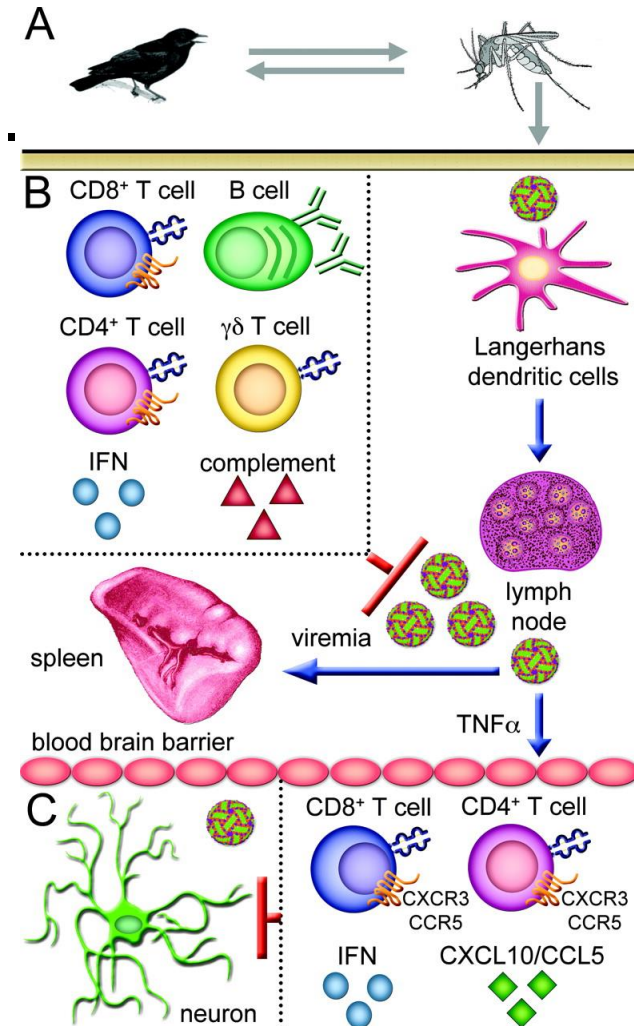


# Virus West Nile - patogeneze

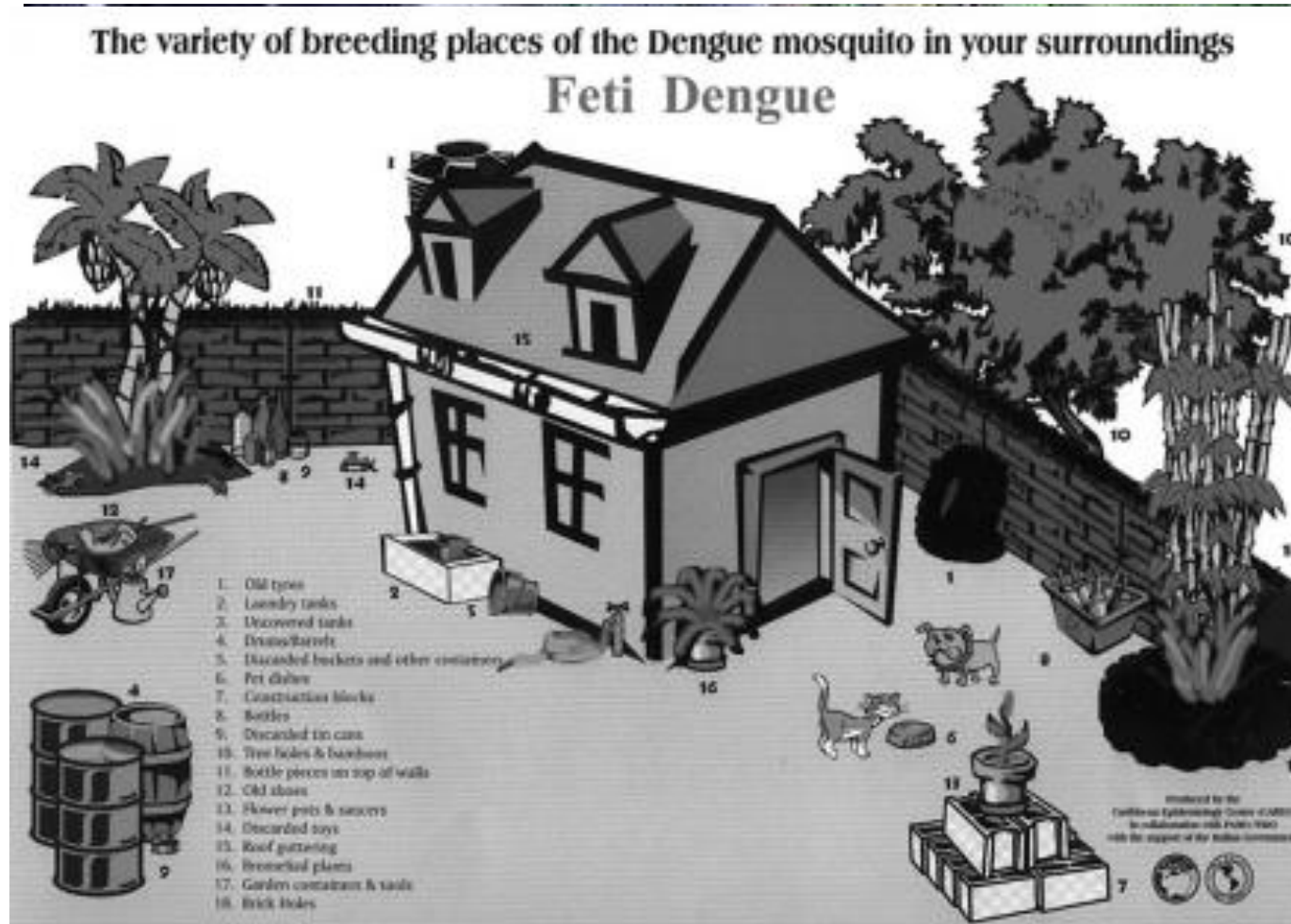
1. inokulace, pomnožení v dendritických b.
2. lymfatické uzliny – pomnožení
3. primární viremie, diseminace do dalších org.
4. pomnožení, infekce CNS
5. virus odstraněn z krve

- ✗ není znám receptor
- ✗ modulace imunitní odpovědi
- ✗ není znám mechanismus průniku hematencefalickou membránou (NO, „Trojský kůň“)

- ✗ vakcíny zatím jen zvířecí



# virus Dengue („ki denga pepo“)



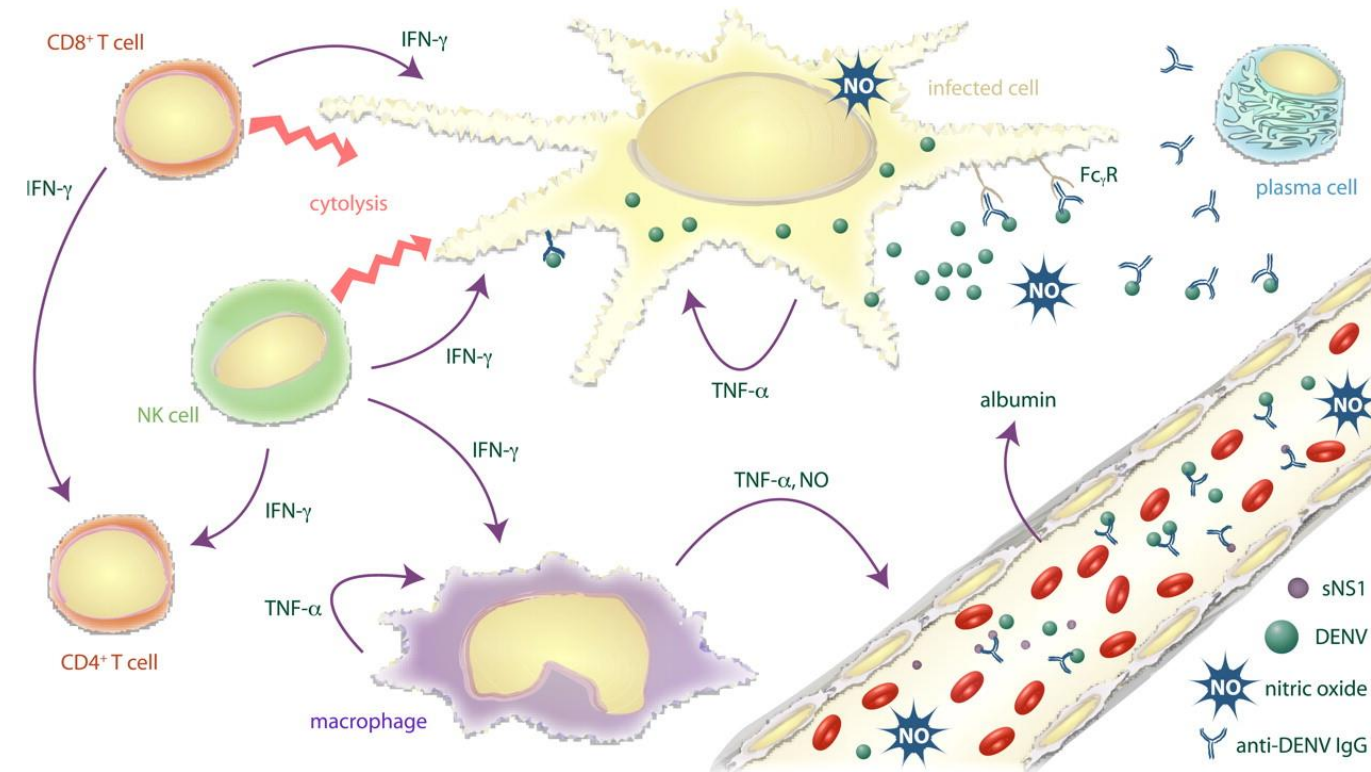
Asie,  
rok

**Without containers there is no mosquito; without mosquitoes there is no Dengue.  
Get rid of breeding places in your surroundings.**



# Virus Dengue - patogeneze

- ✗ infikuje řadu buněk – iniciálně dendritické a monocyty/makrofágy
- ✗ „antibody-dependant enhancement“



- ✗ „quasispecies“
- ✗ imunomodulace
- ✗ rozdíly ve virulenci – Asie vs. Afrika

# Dengue – formy onemocnění

- ✘ DF – horečka, bolest hlavy, retro-orbitální tlak, svalová únava, bolest kloubů, vyrážka
- ✘ DHF/DSS – ca před 50 lety v jihovýchodní Asii
  - zvýš. permeabilita cév, trombocytopenie, hemoragie
    - => únik tekutin do tkání => šok
- ✘ vakcína neexistuje

# Virus žluté zimnice

- × ca 200 000 případů ročně na světě (underreported)
- × rozšíření: Afrika (90 %), Stř. a Jižní Amerika (dříve i Evropa, Asie)
- × zdroj: opice, další trop. lesní savci, vačice, člověk (urbánní cyklus)
- × vektor: *Aedes aegypti* – urbánní cyklus, *Haemagogus spp.*, *Aedes spp.* - sylvatický cyklus
  
- × do Karibiku zaneseno s otroky (infikovaní komáři *Ae. aegypti*, infikovaní otroci)
- × 17. a 18. st. – velké epidemie ve Španělsku, Portugalsku
- × Reed et al. – 1900 – Havana, Gorgas et al. – Panama

*Compliments of the writers*

[Reprinted from THE PHILADELPHIA MEDICAL JOURNAL, October 27, 1900.]

## THE ETIOLOGY OF YELLOW FEVER.

A Preliminary Note.<sup>1</sup>

By WALTER REED, M.D., Surgeon, U. S. A.,

AND

JAMES CARROLL, M.D., A. AGRAMONTE, M.D., JESSE  
W. LAZEAR, M.D.,<sup>2</sup> Acting Assistant Surgeons, U. S. A.



Reed



Carroll



Agramonte



Lazear

# Žlutá zimnice

✘ onemocnění člověka:

1. febrilní fáze – teplota, únava, svalové bolesti, bolesti zad

2. ca 2 dny relaps symptomů

3. 15 % pacientů – horečka, zvracení, ikterus, krvácení

=> typicky multiorgánové onemocnění (zejména játra, ledviny, někdy encefalitida)

✘ ca 5-40 % letalita

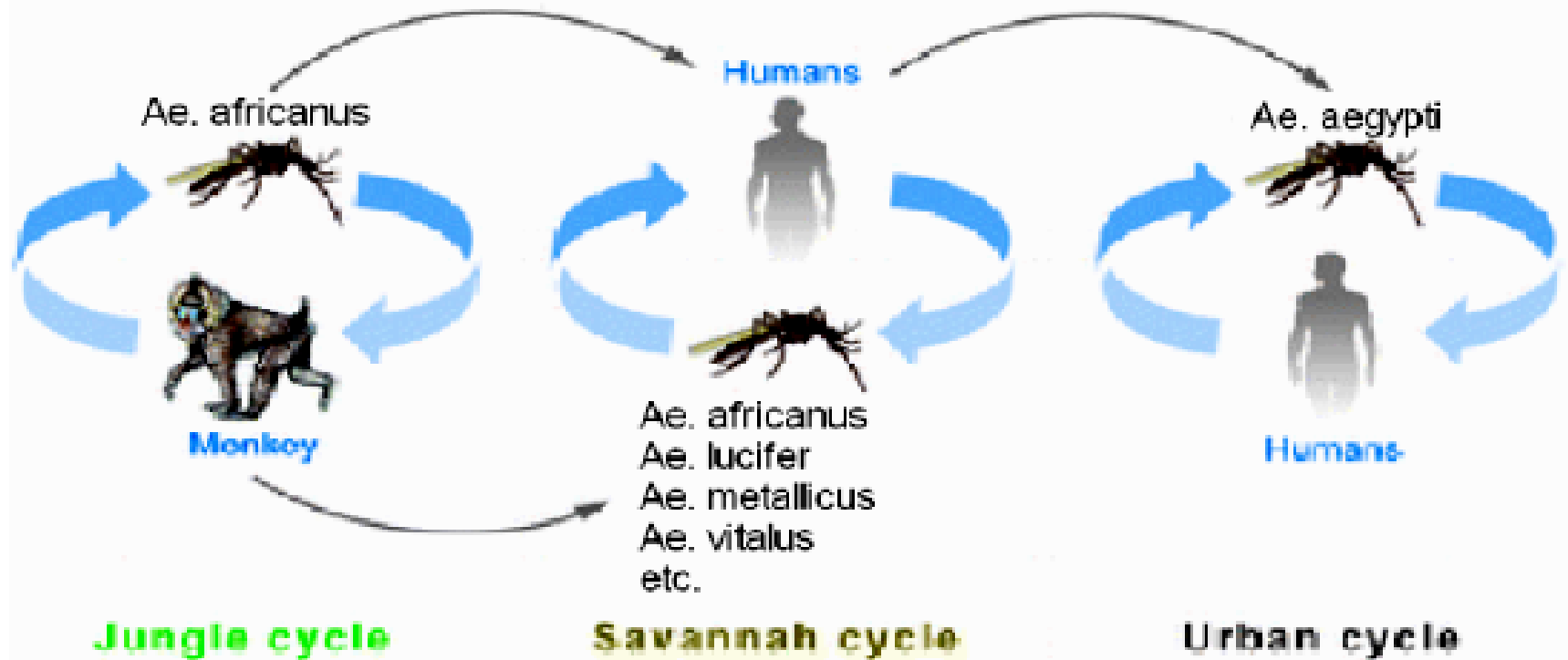
✘ vakcíny - odvozeny od kmene 17D  
- přecitlivělost, YEL syndromy

## Endemic zones of YF



200,000 illnesses and 30,000 deaths every year

# AFRICA





# Další komáry přenášené flaviviry

## ✘ Virus Japonské encefalitidy

- východní a jihovýchodní Asie
- zdroj: ptáci, koně, prasata
- vektor: komáři rodu *Culex*
- encefalitida s parézami, letalita 20-40 %, 30-40 %  
těžké následky

## ✘ Virus St. Louiské encefalitidy

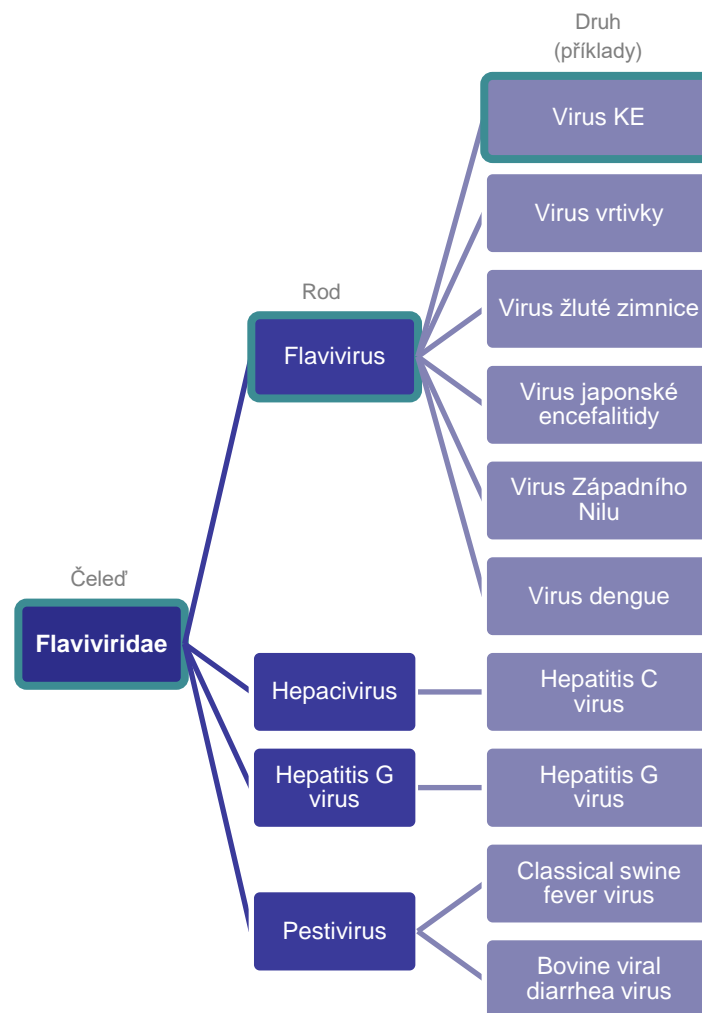
- Sev. Amerika, sporadicky Střední Amerika
- zdroj: ptáci (vrabci, holubi...), netopýři, lišky
- vektor: komáři rodu *Culex*
- meningitidy, encefalitidy, letalita až 20 %

# Virus KE:

## Zástupce čeledi *Flaviviridae*

- Virus KE patří do rodu *Flavivirus* v rámci čeledi *Flaviviridae*, která představuje rodinu asi 70 RNA virů
- *Flavus* znamená v latině „žlutý“
- Pojmenování flavivirů je odvozeno od viru žluté zimnice (prototypového zástupce čeledi) .
- Většina flavivirů je přenášena pomocí nakažených členovců, zejména klíšťat a komárů (arboviry).

Virus KE patří mezi flaviviry s největším dopadem na člověka



# Objev viru KE

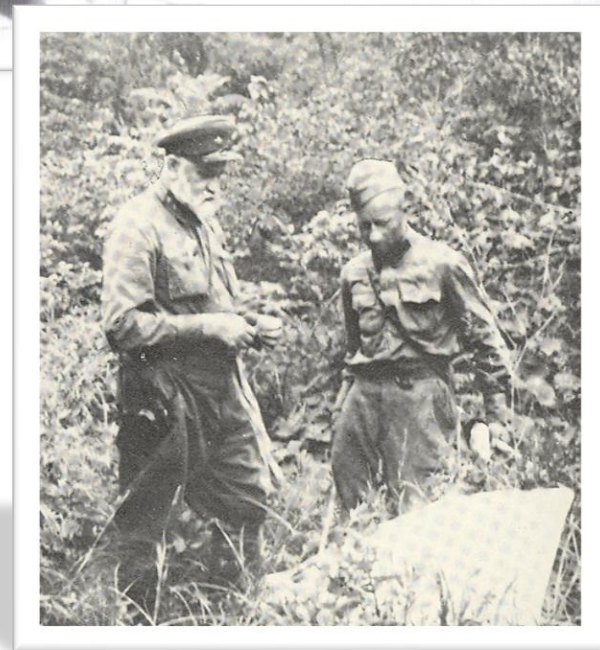
- poprvé popsáno roku 1931, kdy rakouský lékař H. Schneider pozoroval pravidelný sezónní výskyt nemoci, kterou pojmenoval „Epidemische akute Meningitis serosa“
- Lidový komisariát zdravotnictví SSSR v roce 1937 vypravil sérii expedicí na ruský Dálný východ, za účelem zkoumání nového onemocnění tehdy označovaného jako ruská jaro-letní encefalitida.

*„Postupovali jsme v zákrytu za sebou a často jsme se zastavovali, abychom si navzájem sňali klíšťa... Po dvou až tří kilometrovém pochodu lze na sobě nalézt stovku i více klíšťat“*



# Objev viru KE

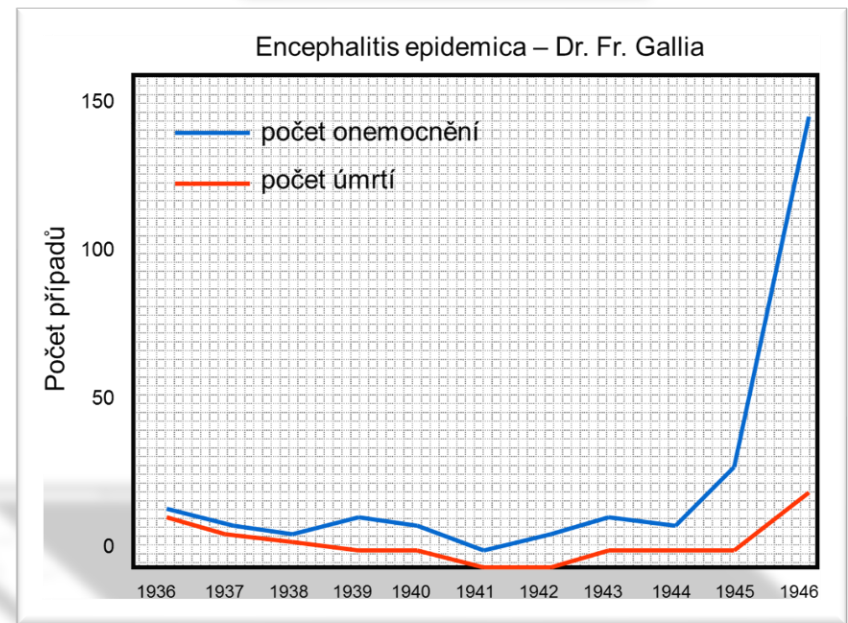
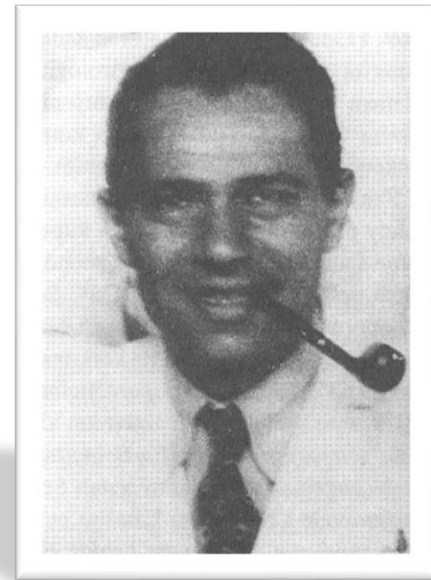
- Řada členů expedice onemocněla, někteří měli těžký průběh, někteří zemřeli, jiní ztratili zrak nebo ochrnuli.
- Michail P. Čumakov – částečné ochrnutí a poškození sluchu
- Podařilo se izolovat nový virus z pacientů, hlodavců i klíšťat
- E. N. Pavlovský definoval teorii o přírodní ohniskovosti

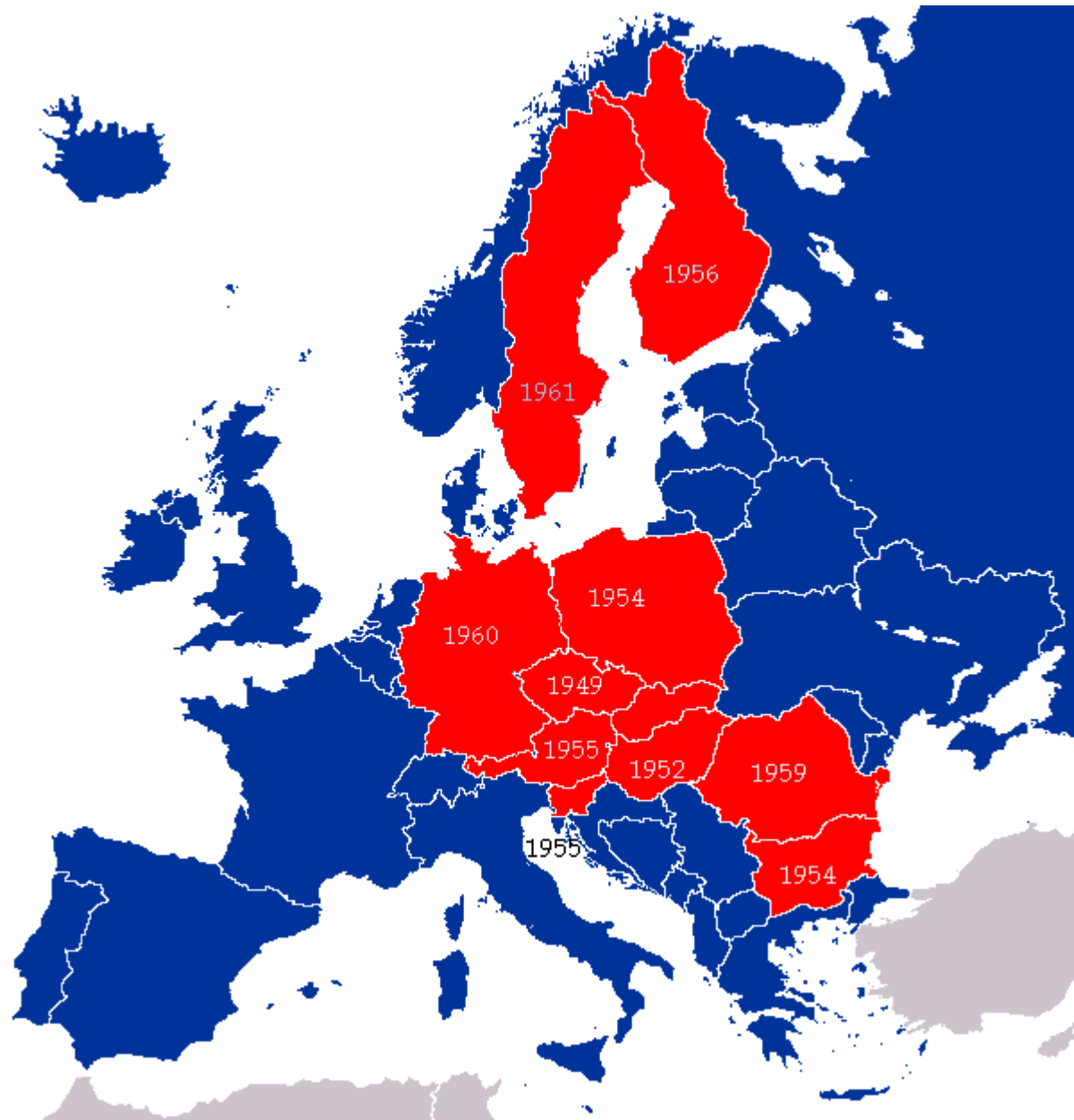


# Objev viru KE ve Evropě

- 1948: Krejčí (a Gallia); Rampas a Gallia – první izolace viru KE v Evropě
- Dr. F. Gallia zemřel následkem klíšťové encefalitidy komplikované sekundární laboratorní infekcí ve věku 38 let
- *„Pacient ohrožoval ostatní nemocné, vstal z postele a násilím sousedovi vnucoval snídani, vyhrožoval mu, že ho uškrtní, a skutečně ostatní pacienti ho museli násilím odtrhnout. ....někdy se pacient choval tak, že to působilo, jako by si z lékařů dělal dobrý den.“* *„Pacient měl zrakové halucinace (viděl myšky), i sluchové. Stále vykřikoval, že Kristus byl první socialista.“*

Lékařské listy, 1949



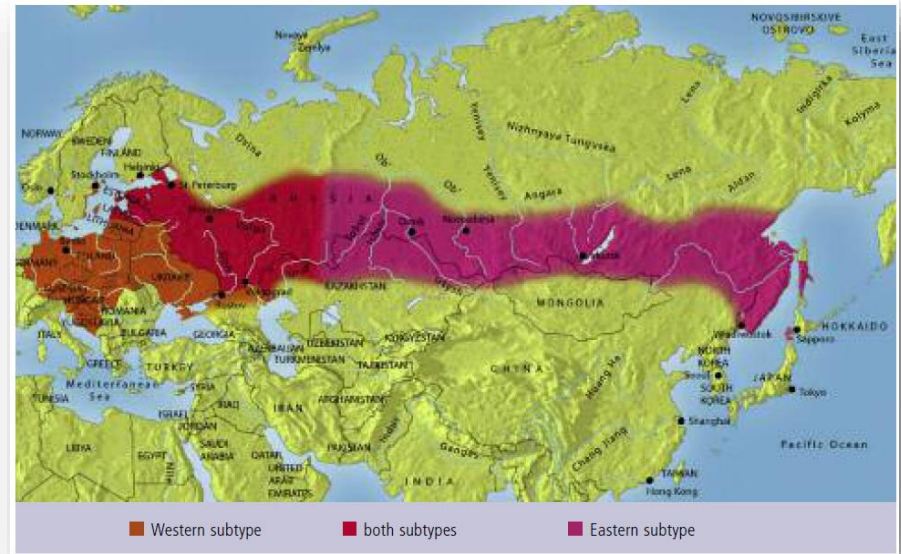




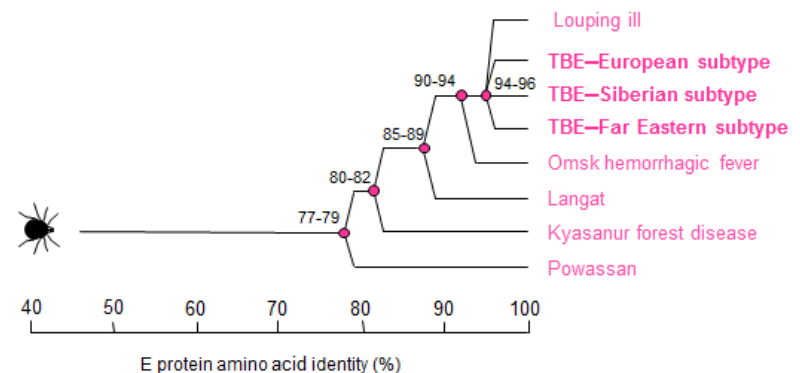
# Virus KE:

## Geografická distribuce

- Virus KE se vyskytuje v většině Evropy a v severní a východní Asii včetně Ruské federace, severní Číny, jižního Japonska a Koreje
- Genetická analýza kmenů z různých oblastí odhalila, že existují 3 genetické linie viru KE.
- Na základě jejich geografické distribuce, byly pojmenovány jako:
  - Evropský subtyp
  - Sibiřský subtyp
  - Dálnovýchodní subtyp



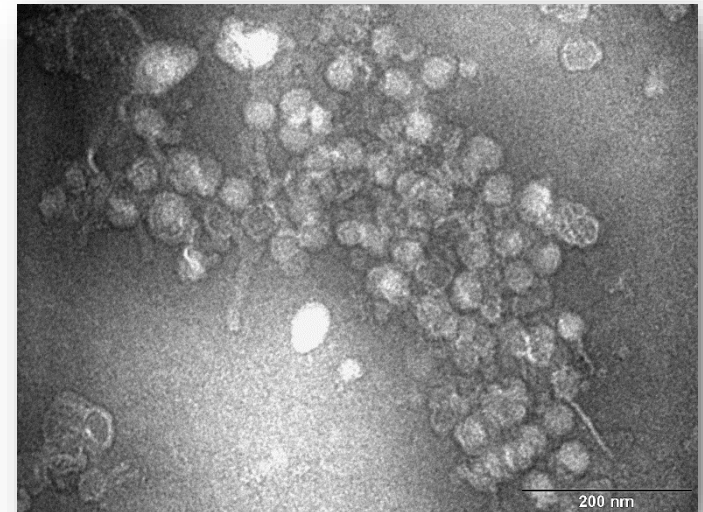
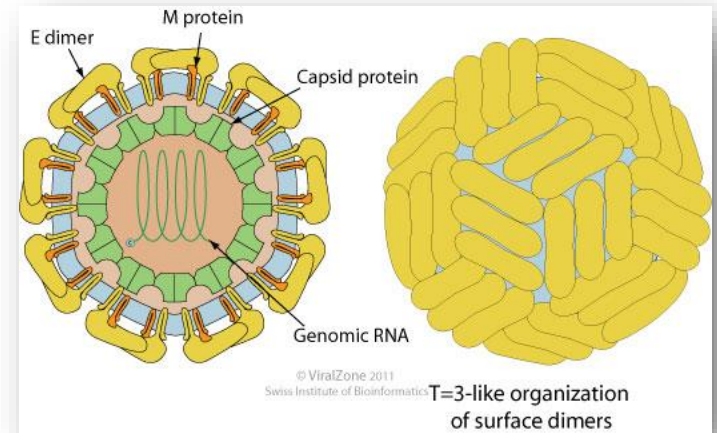
Distribution of European, Siberian, and Far-Eastern TBE virus subtypes (Barrett 2008<sup>5</sup>)



# Virus KE:

## Stručná charakteristika

- Genetická informace viru je tvořena jednořetězcovou (+)RNA
- Částice viru jsou sférického tvaru, o průměru přibližně 50 nm.
- Virová částice sestává z nukleokapsidu obklopeného lipidickou dvouvrstvou. Virus KE je tedy obalený virus, jehož membrána chrání nukleokapsid..
- Zralý virion je tvořen 3 strukturními proteiny:
  - Obalový (E) protein je hlavním virovým antigenem
  - Kapsidový (C) protein tvoří kapsid a uzavírá virovou RNA
  - Membránový (M) protein

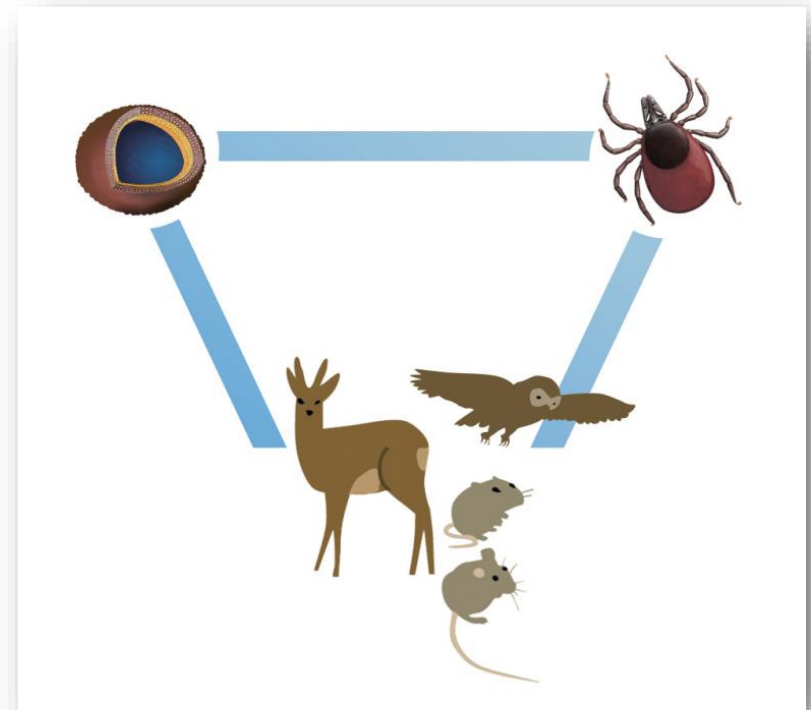


# Virus KE:

## Co je potřeba pro udržení viru KE v přírodě?

Existence a přežití viru KE v přírodě záleží na přítomnosti:

- klíšťat, která slouží současně jako vektor i rezervoár viru
- k nákaze citlivých **obratlovců**, kteří slouží jako rezervoár viru (hlodavci) nebo hostitelé klíšťat (větší savci, ptáci a plazi)

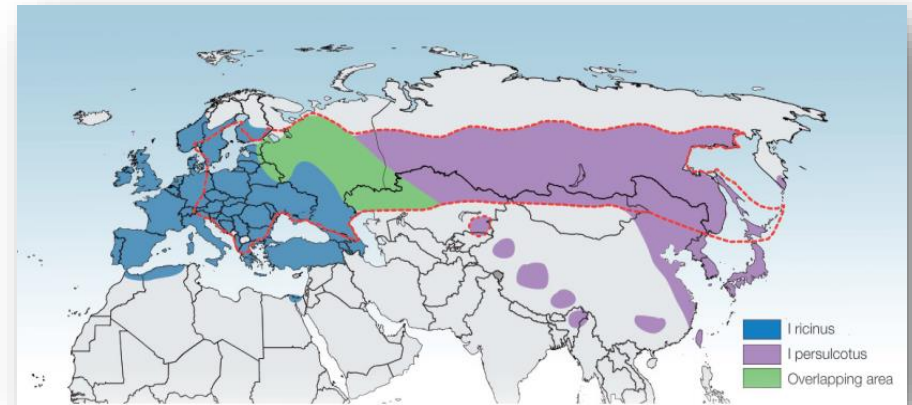


**Parazitický trojúhelník viru KE:**  
Virus KE—klíšťata—hostitelé

# Klíšťata:

## Nejvýznamnější druhy klíšťat z hlediska přenosu viru KE

- *Ixodes ricinus*, nejčastější klíště ve většině oblastí Evropy, dále v Turecku, severním Íránu a na Kavkazu. Je hlavním vektorem **evropského subtypu** viru KE.
- *Ixodes persulcatus* se vyskytuje v pásu od východní Evropy přes Sibiř a Čínu, po Japonsko. Je hlavním vektorem **sibiřského a dálnovýchodního subtypu** viru KE.
- Oblasti výskytu těchto dvou druhů klíšťat **se překrývají**, v oblastech východní Evropy, evropské části Ruska, v Estonsku a Litvě.



Geographical distribution of *Ixodes* spp. The dotted red line defines the border for the TBE-endemic area, within which the disease is focally distributed. The distribution of *Ixodes* in China is uncertain (adapted from Lindquist 2008).

# Klíšťata:

## Vývojová stadia

- Vývoj klíšťat rodu *Ixodes* sestává ze třech stadií: larva, nymfa a dospělec.
- Kopulace se obvykle odehrává na hostiteli před nebo během sání krve. Po několika měsících oplodněná samička klade 500 až 5000 **vajíček** do půdy.
- Po několika týdnech se líhnou **larvy**. Ty sají na hostiteli několik dní, než se upustí a metamofují na nymfy.
- **Nymfy** sají na drobných obratlovcích a metamofují na dospělé (imága).
- V každém vývojovém stadiu klíště saje obvykle **jednou**. Každé vývojové stadium trvá přibližně jeden rok, ale může být kratší i delší.

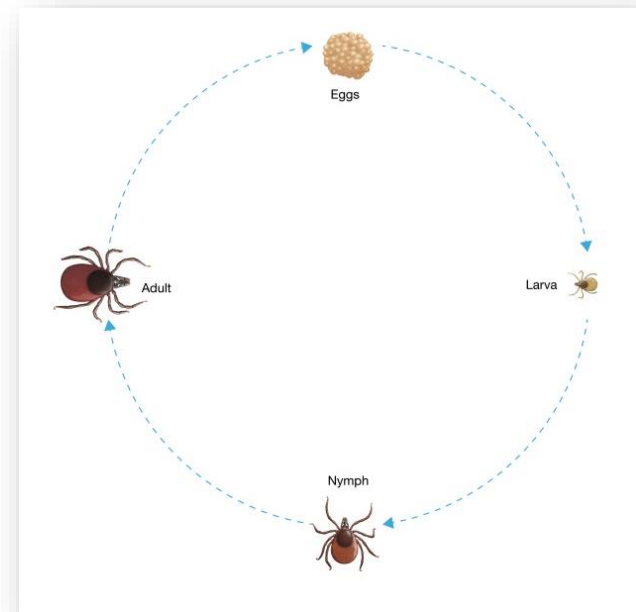
Klíšťata se tedy vyznačují **dlouhým vývojovým cyklem**. To je také důvodem, proč jsou **účinnými vektory**, ale i **rezervoáry** viru KE.



Kopulace

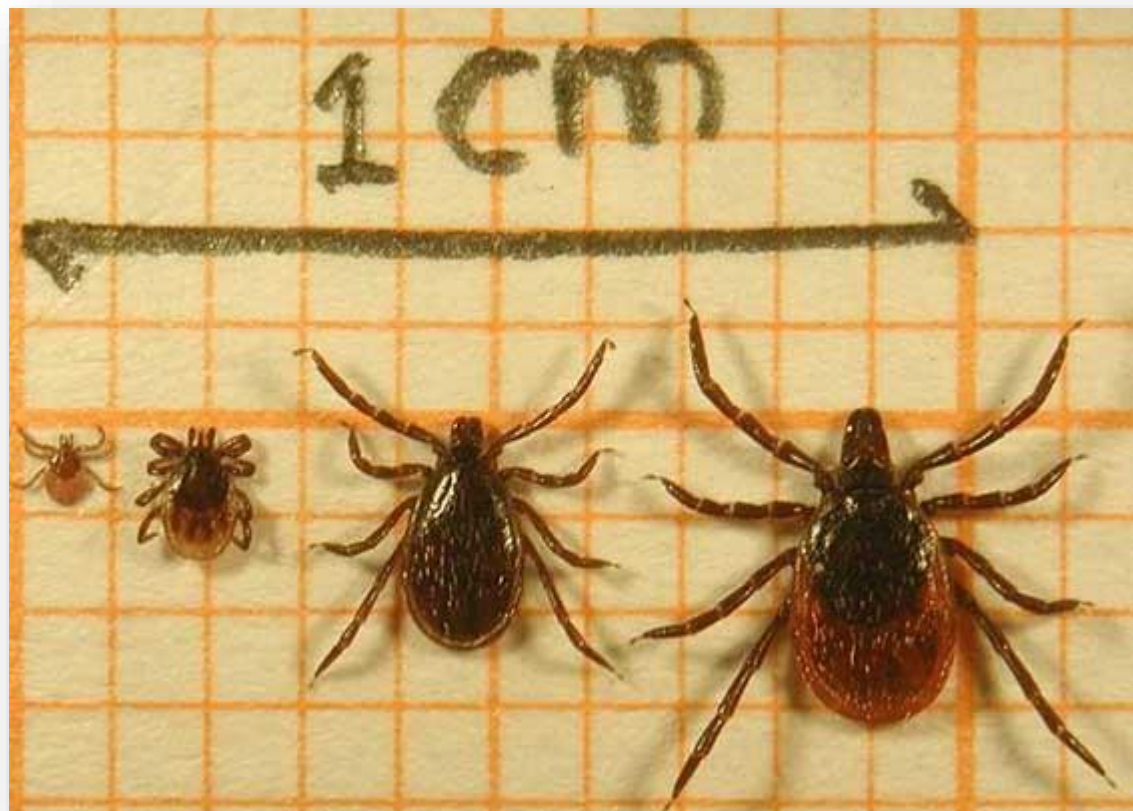


Nymfa s vajíčky





## Klíšťata: Vývojová stadia



- Larvy jsou 0,6 – 1 mm velké, sají 2-4 dny a zvětší svůj objem 10 – 20x
- Nymfy, velikost 1-2 mm, sají 3-5 dní a zvětší své tělo 15-40x
- Dospělci, velikost 2,5-4 mm, sání 6-10 dní, zvětšení 100-200x

# Klíšťata: Ústní ústrojí

- *I ricinus* má ústní ústrojí sestávající z řezného a sacího aparátu
- Klíštěcí sliny obsahují
  - bioaktivní látky s antikoagulačním účinkem, lokální anestetika, a protizánětlivé látky
  - toxiny
  - další látky, jako např. cement, kterým se klíště zafixuje v ráně
- Virus je přenášen spolu se slinami

Mouthpart of  
*Ixodes ricinus*



Sucking female



Sucking ticks (computer graphics)

# Klíšťata:

## Jak se nakazí virem KE?

### z hostitele na klíště

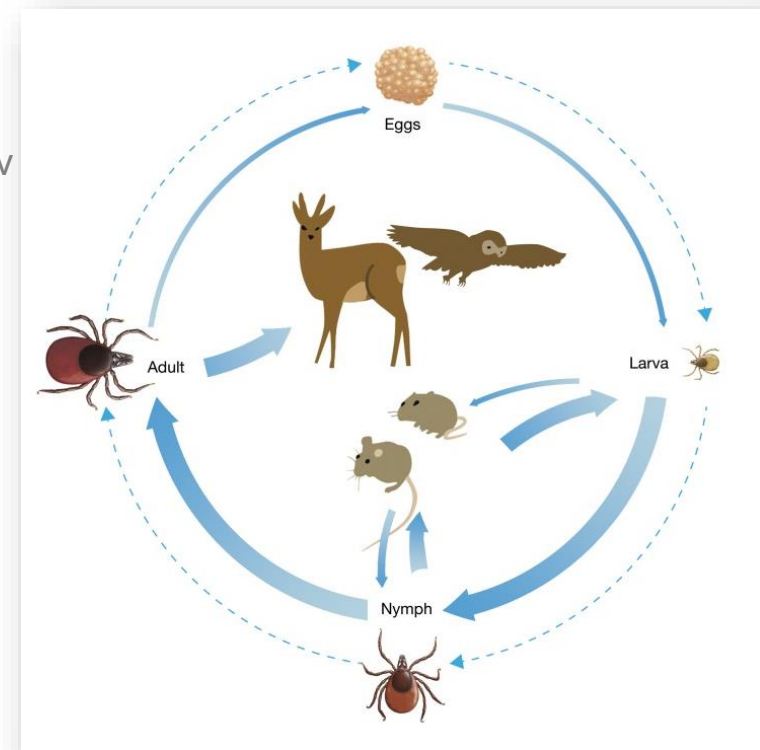
- Klíšťata se nakazí při sání viremickém hostiteli, tzn. v okamžiku, kdy má hostitel dostatečnou hladinu viru v krvi.

### z klíštěte na klíště

- Virus může být přenášen **transovariálně** z infikované samice na potomstvo (frekvence ale nízká, obvykle méně než 0.5%).

Jakmile se klíště jednou nakazí, je infikováno celoživotně.  
Virus klíštěti nezpůsobuje žádné poškození.

Klíšťata mohou být infikována při společném sání nakažených a nenakažených jedinců na jednom hostiteli. Jedná se o tzv. **co-feeding**.



# Klíšťata:

## Kdy jsou nejaktivnější?

- Všechna vývojová stadia hibernují pod vrstvou listů nebo v půdě, když teplota poklesne na nebo pod 0°C.
- Aktivita klíšťat začíná na jaře, kdy teplota půdy vzroste na 5–7°C, tedy v březnu a dubnu, a končí, když teplota poklesne na tutéž teplotu, tedy v říjnu a listopadu.
- Vlhká léta a mírné zimy zvyšují hustotu populace klíšťat.
- Ve střední Evropě,
  - 2 vrcholy počtu případů na začátku a na konci léta
  - zdá se ale, že profil je postupně nahrazován monofazickou distribucí, s jedním vrcholem v červenci a srpnu, podobně jako v severní Evropě

# Klíšťata:

## Jejich přirozený biotop

- Vyžadují relativní vlhkost vzduchu minimálně 80%.
- přírodní ohniska se nacházejí v biotopech s optimálním prostředím pro klíšťata a jejich hostitele, tedy v **lesích a přiléhajících loukách**.
- Klíšťata nalézáme i v **parcích a zahradách**.
- Klíšťata obvykle nešplhají výše než **20–70 cm**
  - **Larvy** nacházíme ve trávě do výšky 30 cm.
  - **Nymfy** jsou na rostlinách až do 1 m.
  - **Dospělci** mohou být na rostlinách a ve větvích až do 1,5 m. .



**Parazitologický trojúhelník viru KE:**  
virus KE—klíště—hostitel



# Hostitelé:

## Drobní obratlovci, velcí obratlovci, ptáci

Drobní obratlovci, jako jsou hraboši nebo myšice, mají dlouhodobou virémii a produkují velké množství viru. Virus může v nich také přezimovat.



U velkých obratlovců je virémie krátkodobá a titry viru poměrně nízké. Nicméně na nich může docházet k nevirémickému přenosu při kofeedingu. **Během viremické fáze je virus uvolňován do mléka koz, ovcí a krav.**



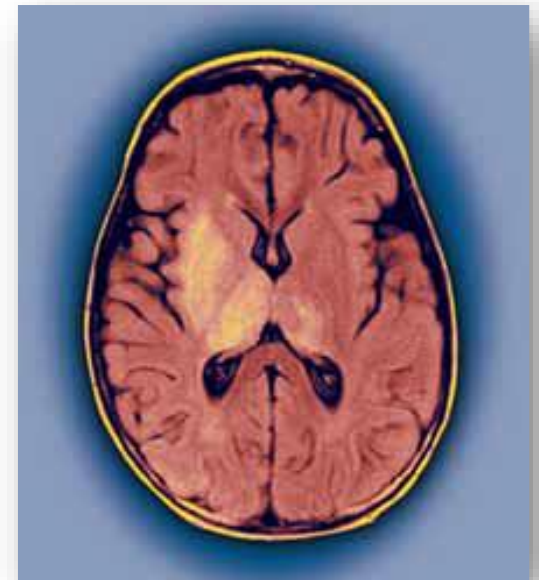
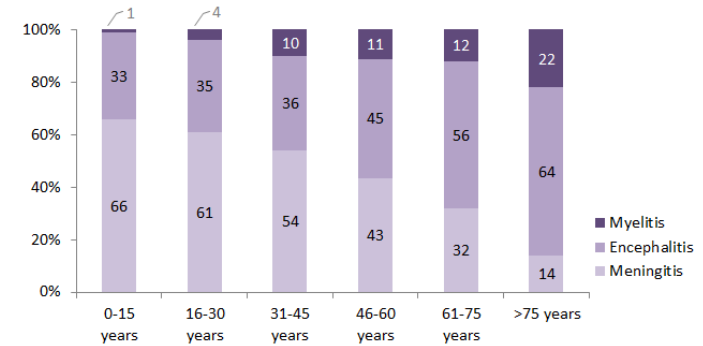
**Ptáci** mají velmi krátkodobou virémii a nesehrávají žádnou roli jako rezervoáry viru. Ale hostí nižší stádia klíšťat a přispívají k šíření viru.



# Hostitelé:

## Člověk jako náhodný hostitel viru KE

- **Inaparentní onemocnění**
- Chřipkové onemocnění (1. fáze ): teplota, bolest hlavy, kloubů a nevěle. Trvá zhruba týden může být dalším projevem infekce.
- **Meningitická forma:** znovu teplota, bolest hlavy, světloplachost, závrať, zvracení a meningeální dráždění, po několika dnech dochází k ústupu teplot a postupnému ústupu i dalších potíží.
- **Encefalitická forma:** závažnější postižení funkcí mozku, poruchy spánku, paměti, třes, poruchy vědomí zpomalením psychomotorického tempa, spavost až bezvědomí, delirantní stavy, zmatenost. Poruchy hybnosti (obrny) hlavových nervů, n.VII.
- **Encefalomyelitická forma** je charakterizována rozvojem chabých obrn, často jde o postižení horních končetin.



# Hostitelé:

## Člověk jako náhodný hostitel viru KE

Úmrtí: 0,6%

Poruchy hybnosti alespoň přechodné 11,7 %

Významnější obrny: 6,1 %

(chabá obrna paže při myelitidě v 1%)

Mozečkové poruchy (rovnováha, třes aj.) 81 %

Poruchy vědomí: spavost 17 %

těžké bezvědomí 4 %

Psychické poruchy

mírnější 13 %

těžké poruchy (halucinatorní) 3 %

### ▪ Následky

Bolest hlavy: 69,4 %

Třes: 54,5 %

Poruchy spánku: 32,9 %

Závratě: 31,3 %

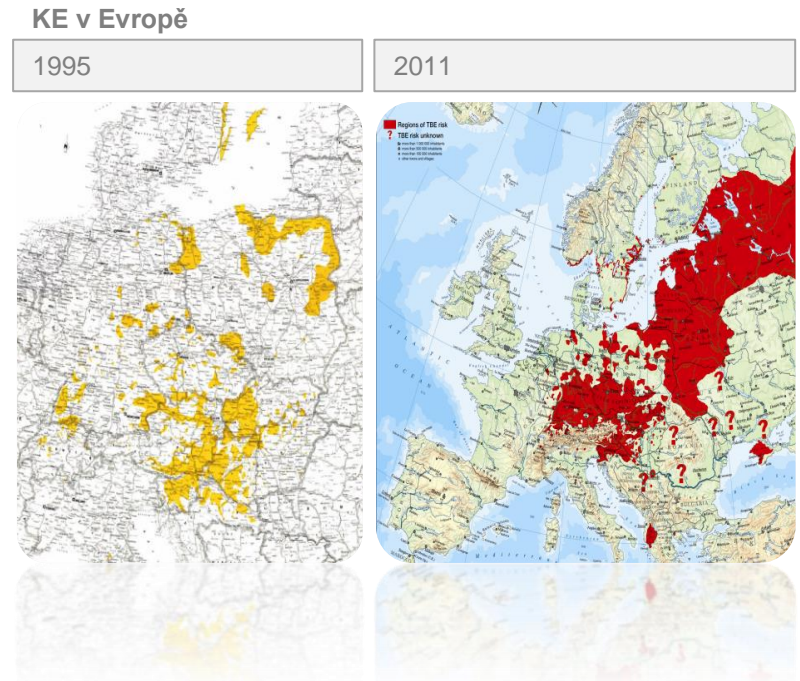
Poruchy koncentrace: 24,9 %

Postencefalický syndrom: 24,3 %



# Dramatický nárůst KE během posledních 20 let

- V mnohých evropských zemích se v posledních letech objevila **nová ohniska nákazy a nárůst počtu případů nákazy**
- To může být částečně způsobeno **předchozí nedostatečnou diagnostikou nebo hlášením**
  - nicméně nárůst byl pozorován i v zemích s propracovanými metodikami diagnostiky a hlášení
- Výjimkou je Rakousko, kde byla provedena rozsáhlá vakcinační kampaň a počet případů dramaticky poklesl
- na vině jsou klimatické změny (klíšťata se dostávají do vyšších nadmořských výšek, míně zimy...), změny v obhospodařování krajiny (přemnožení hlodavců...), změny lidského chování, socioekonomické faktory apod.



# Hostitelé:

## Přenos viru KE alimentárním způsobem

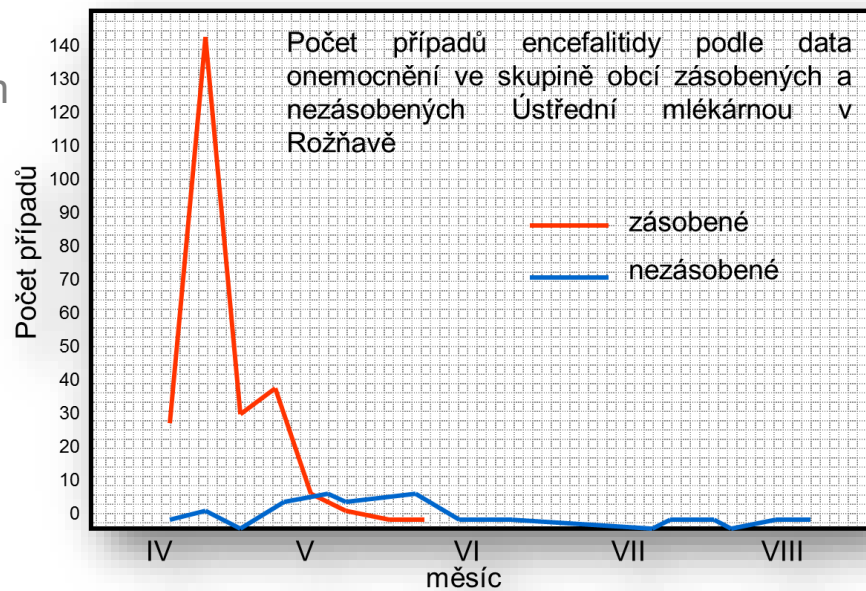
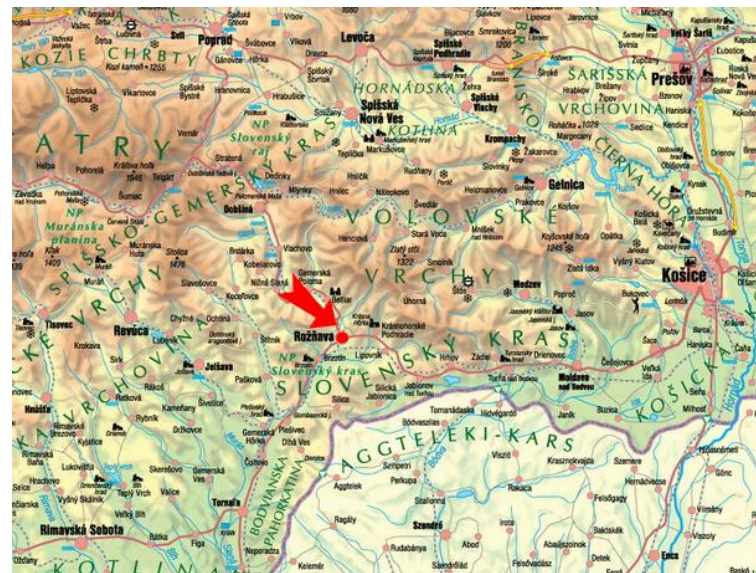
- Případy nákazy člověka virem KE alimentární cestou byly prokázány v Rusku, České republice, Maďarsku, Rakousku, Slovensku, Litvě, Estonsku, Albánii, Bosně a v Srbsku
- lidé byli nakaženi po konzumaci nepasterizovaného či nedostatečně tepelně upraveného mléka a mléčných výrobků
- z posledních epidemií možno jmenovat: 2007 – Maďarsko – 154 exponovaných osob, z toho 25 potvrzených případů; 2008 – Rakousko – 7 exponovaných osob, z toho 4 potvrzené případy; dále 2011 Maďarsko, 2012 Slovinsko a další sporadické případy infekce v České republice, na Slovensku a v dalších zemích endemického výskytu nákazy.





# Přenos viru KE alimentárním způsobem: Rožňavská epidemie (1951)

- Nakaženo přes 660 lidí mlékem z místní mlékárny, z nich 271 bylo hospitalizováno
- v mlékárně byl porouchán pasterizační přístroj
- kravské mléko bylo pančováno mlékem kozím
- jedná se o největší epidemii alimentární KE v historii







Short communication

## Tick-borne encephalitis outbreak in Hungary due to consumption of raw goat milk

Zsuzsanna Balogh<sup>a</sup>, Katalin N. Szomor<sup>a</sup>, Maria Tak

Show more

### RAPID COMMUNICATIONS

## Tick-borne encephalitis transmitted by unpasteurised cow milk in western Hungary, September to October

DISPATCHES

## Tick-borne Encephalitis Associated with Consumption of Raw Goat Milk, Slovenia, 201

Neda Hudopisk, Miša Korva, Evgen Janet, Marjana Simetinger, Marta Grgič-Vitek, Jakob Gubensek, Vladimir Natek, Alenka Kraigher, Franc Strle, and Tatjana Avšič-Županc

Tick-borne encephalitis (TBE) developed in 3 persons in Slovenia who drank raw milk; a fourth person, who had been vaccinated against TBE, remained healthy. TBE virus RNA was detected in serum and milk of the source goats. Persons in TBE-endemic areas should be encouraged to drink only boiled/pasteurized milk and to be vaccinated.

K Szomor<sup>3</sup>, E Ferenczi<sup>3</sup>, Á Székelyné Gáspár<sup>4</sup>, Á Csohán<sup>2</sup>, K (hu)<sup>2</sup>  
an Programme for Intervention Epidemiology Training (EPIET)  
Stockholm, Sweden  
ment of Infectious Disease Epidemiology, National Center for  
al Reference Laboratory for Viral Zoonoses, National Center  
di, Óriszentpéteri, Szentgotthárd, Vasvári Public Health I  
Vas County Government Office, Körmend, Hungary

## PREVALENCE OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS VIRUS (TBEV) IN SAMPLES OF RAW MILK TAKEN RANDOMLY FROM COWS, GOATS AND SHEEP IN EASTERN POLAND

Ewa Cisak<sup>1</sup>, Angelina Wójcik-Fatla<sup>1</sup>, Violetta Zajac<sup>1</sup>, Jacek Sroka<sup>1,2</sup>, Alicja Buczek<sup>3</sup>, Jacek Dutkiewicz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unit of Zoonotic Diseases, Institute of Agricultural Medicine, Lublin, Poland

<sup>2</sup>Department of Parasitology, National Veterinary Research Institute, Puławy, Poland

<sup>3</sup>Chair of Department of Biology and Parasitology, Medical University of Lublin, Lublin, Poland

## Tick-borne Encephalitis from Eating Goat Cheese in a Mountain Region of Austria

nn, Stephan W. Aberle, Verner, Andreas Mischak, us Netzer, Stefan Koppi, and Franz X. Heinz

of tick-borne encephalitis virus in nonpasteurized goat milk to 6 months in an alpine pasture 1,500 m above sea level. This outbreak indicates the emergence of TBEV at high altitudes in central Europe and the transmission of TBEV.

# Přenos viru KE alimentárním způsobem:

## Počet případů v ČR

**Table 1.** Number of cases of tick-borne encephalitis with alimentary transmission, CR, 1997-2008

year	no. of cases
1997	2
1998	1
1999	28
2000	0
2001	0
2002	5
2003	6
2004	2
2005	8
2006	0
2007	8
2008	4
total	64

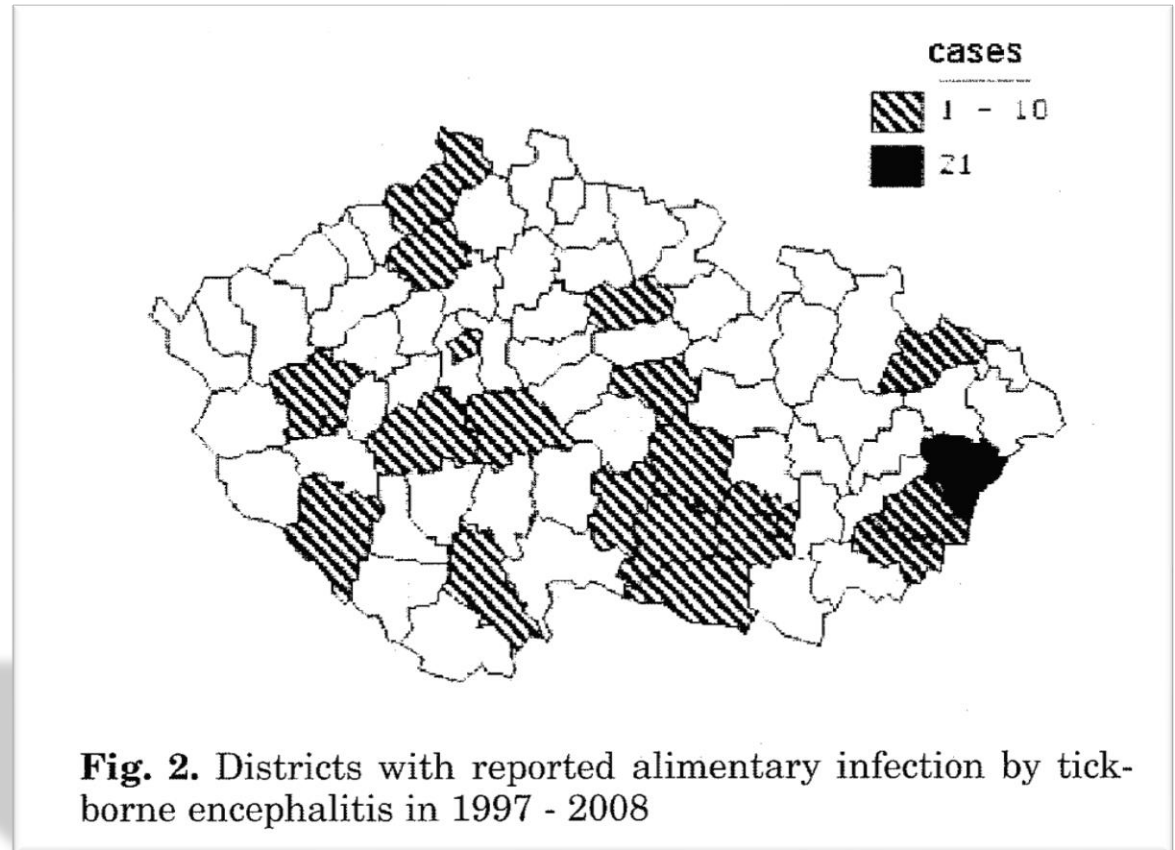
age group	no. of cases	/ 100 000 *
1 - 4	2	0,56
5 - 9	10	1,94
10 - 14	3	0,47
15 - 19	1	0,15
20 - 24	3	0,38
25 - 34	12	0,75
35 - 44	12	0,89
45 - 54	9	0,57
55 - 64	5	0,42
65 - 74	6	0,73
75 +	1	0,17
total	64	0,63

- 36 pacientů (0,9% všech KE v ČR); (56,3%) po požití kozího mléka, 21 pacientů (32,8%) po požití ovčího sýra
- 51,6% lokálních epidemií bylo rodinných po zakoupení mléka nebo mléčných výrobků od malých producentů

# Přenos viru KE alimentárním způsobem:

## Výskyt případů v ČR

- případy alimentární KE zaznamenány v 23 okresech
- nejvíce postižená je [Vysočina](#), [Vsetínsko](#) a další oblasti vhodné pro pastevectví a ekologické zemědělství



# Přenos viru KE alimentárním způsobem:

## Vyšetřování mléka koz, krav a ovcí

- 20,7 % vyšetřovaných koz mělo mléko pozitivní na virovou RNA
- 22,2 % ovcí mělo mléko pozitivní na virovou RNA
- 11,1 % krav mělo mléko pozitivní na virovou RNA
- protilátky proti viru KE chyběly nebo byly přítomny jen v málo případech

**Table 1.** Prevalence of TBEV in milk samples from various animal species, determined by RT-PCR.

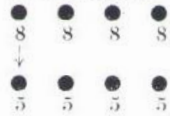
Animal species	Number of examined animals	Total positive	%
Cows	63	7	11.1
Goats	29	6	20.7
Sheep	27	6	22.2
Total	119	19	16.0

**Table 2.** Prevalence of anti-TBEV antibodies in milk samples from various animal species, determined by ELISA test.

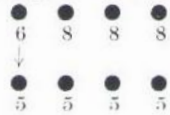
Animal species	Number of examined animals	Total positive	%
Cows	63	2	3.2
Goats	29	0	0
Sheep	27	4	14.8
Total	119	6	5.0

# Přenos viru KE alimentárním způsobem: Stabilita viru v mléku a mléčných výrobcích

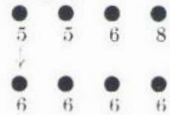
Smotana injikovaná ipt



Maslo injikované ipt



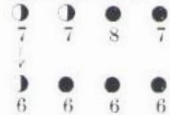
Maslo injikované i. cut.



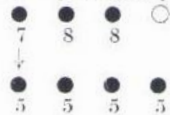
Tvaroh injikovaný ipt



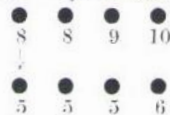
Tvaroh injikovaný i. cut.



Srvátka injikovaná ipt



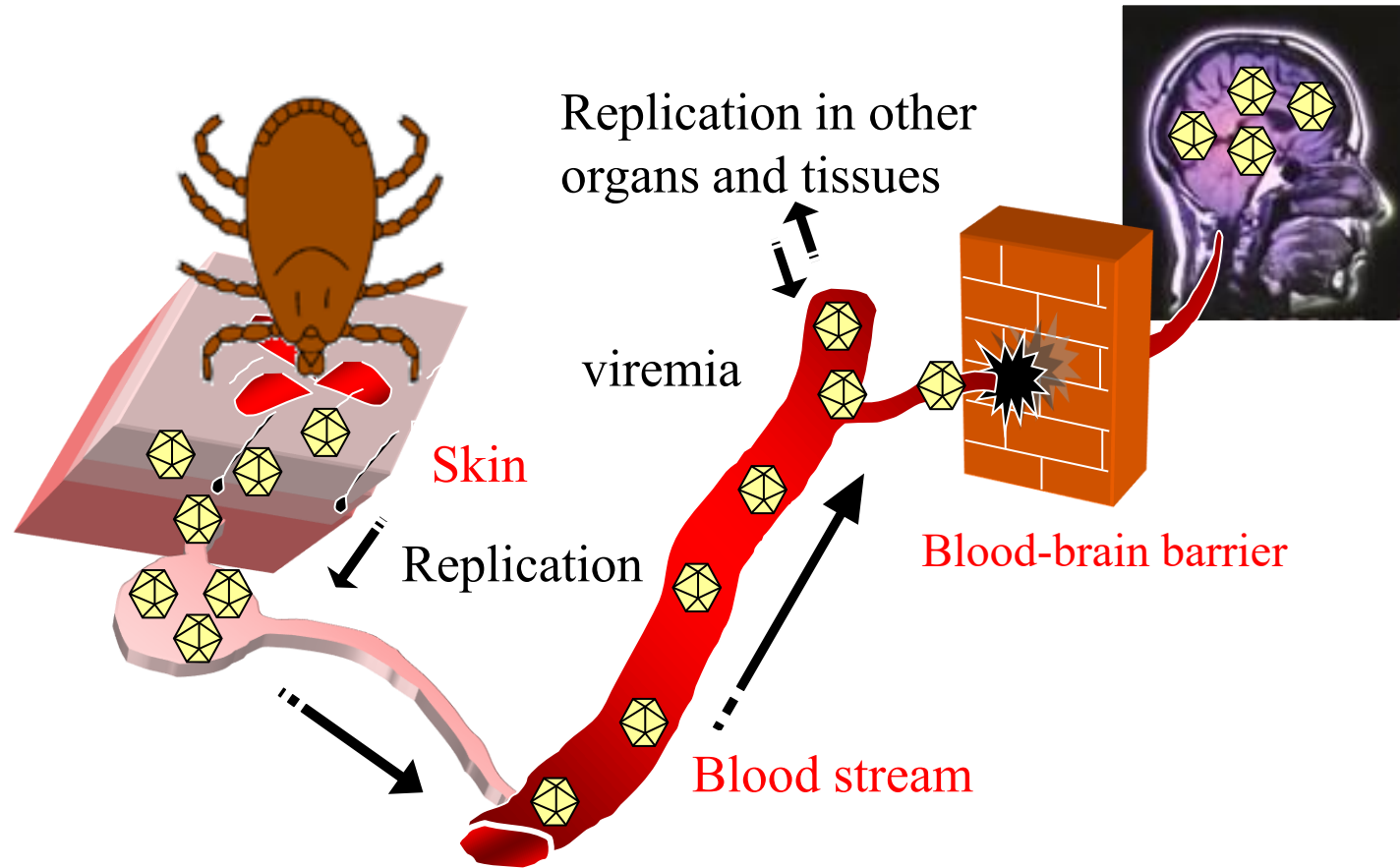
Srvátka injikovaná i. cut.



- Infekčnost viru je plně zachována v různých mléčných výrobcích, včetně jogurtu, smetany, másla, tvarohu a srvátky.

Graf. 4. Izolácia viru klišťovej encefalitídy z mliečnych výrobkov.

# Encephalitic arboviruses - pathogenesis

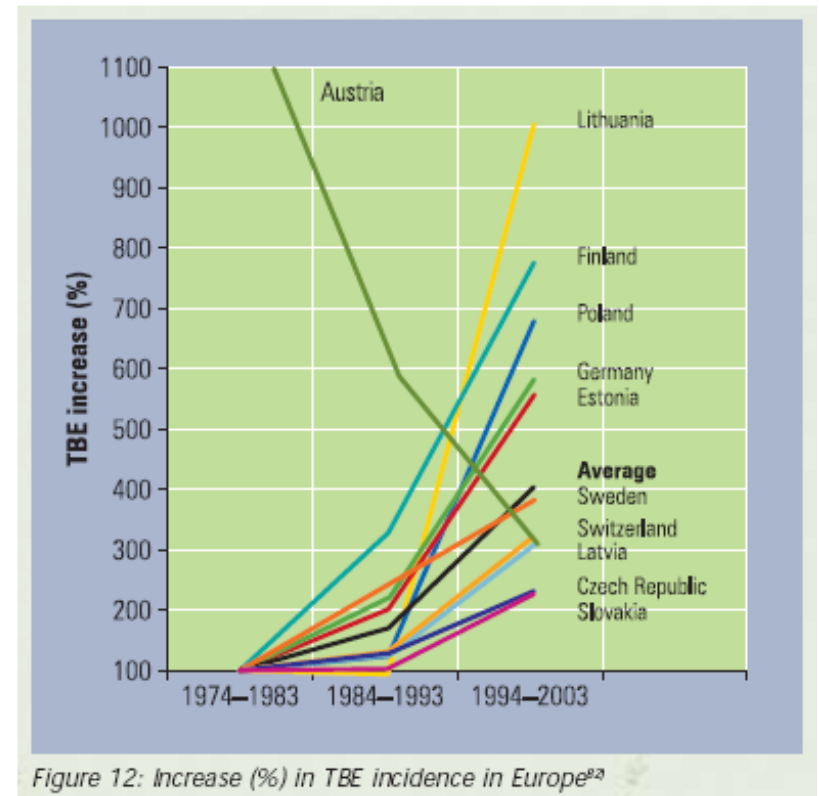
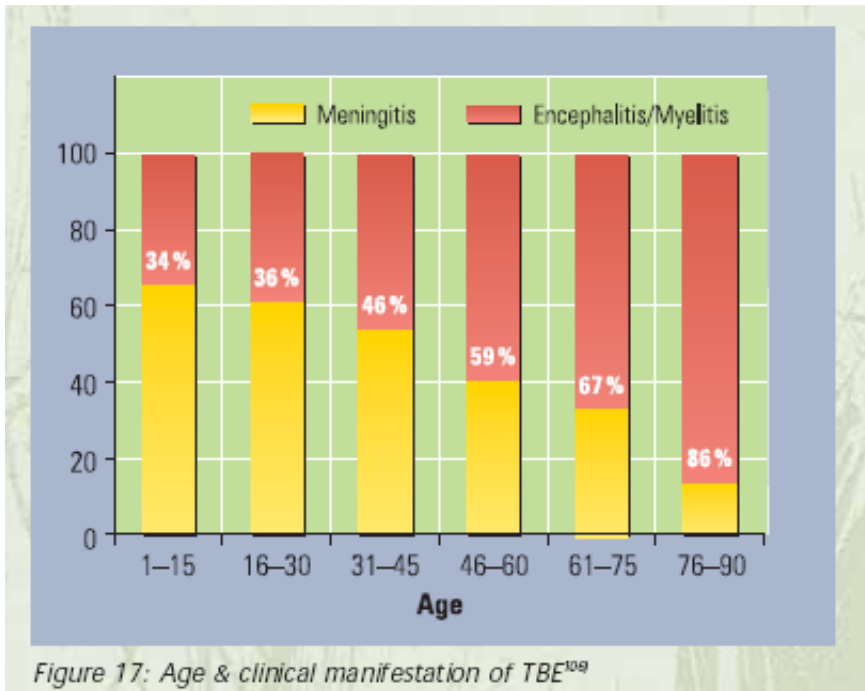




# Průběh onemocnění

1. inkubační doba typicky 7-14 dní (2-28)
  2. 1. fáze (2-4 dny) – viremie, nespecifické „chřipkovité“ příznaky: bolest hlavy, únava, svalové bolesti, teplota
  3. relaps symptomů (většinou ca 8 dní)
  4. 2. fáze – ca 1/3 pacientů
    - infekce CNS: meningitis, encephalitis, meningoencephalitis, meningoencephalomyelitis
    - těžké bolesti hlavy, strnulost šíje, vysoká teplota
    - v těžkých případech ztráty vědomí, poškození řečových schopností, neuropsychiatrické příznaky, parézy (zejména horních končetin)
- ✘ mnohotvárný průběh onemocnění





[http://www.isw-tbe.info/upload/medialibrary/Monograph\\_TBE.pdf](http://www.isw-tbe.info/upload/medialibrary/Monograph_TBE.pdf)

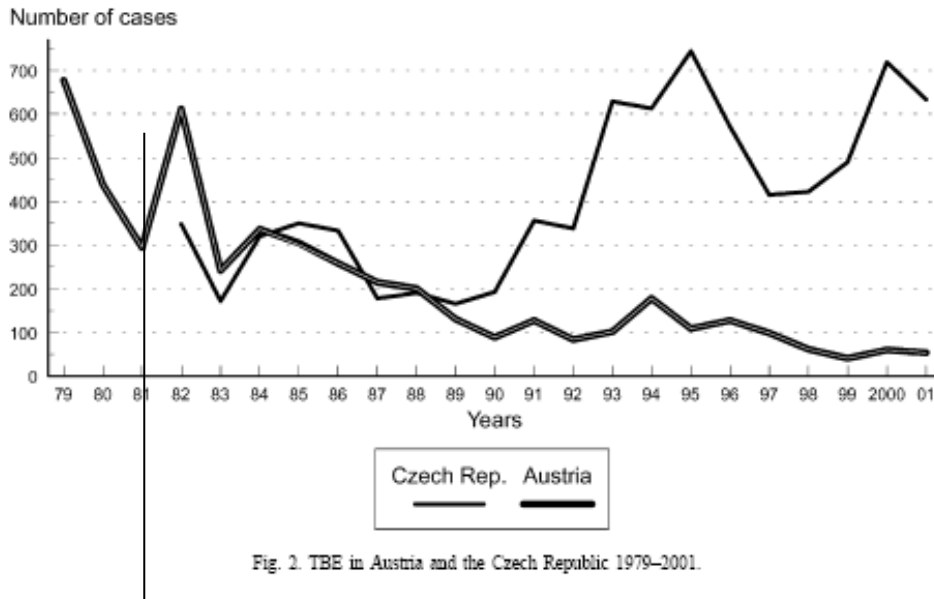
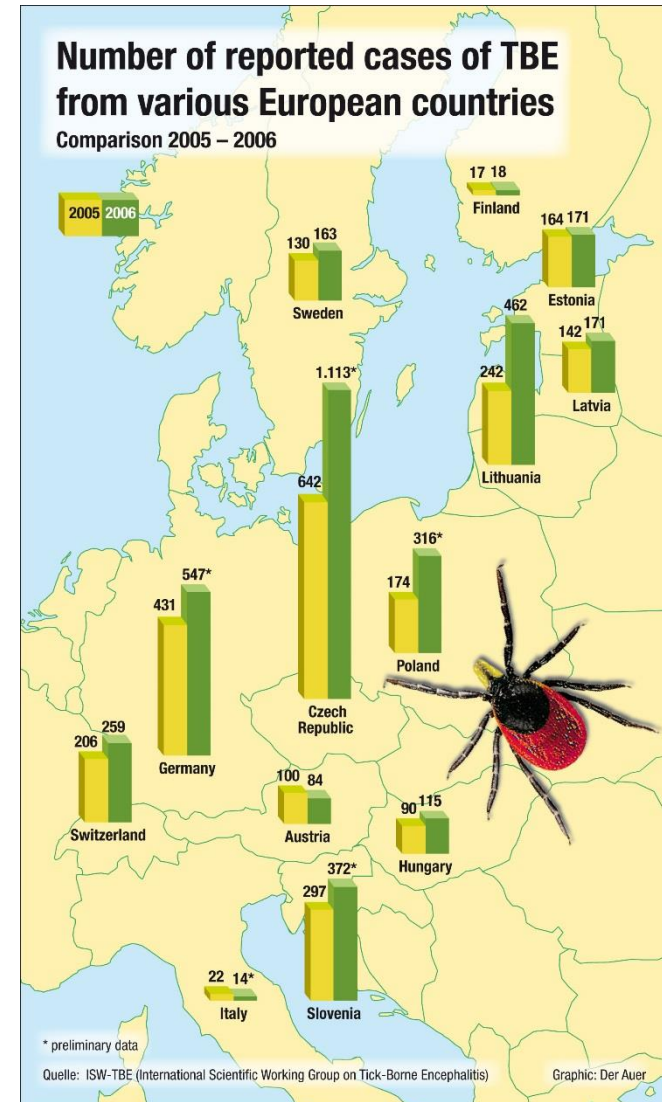
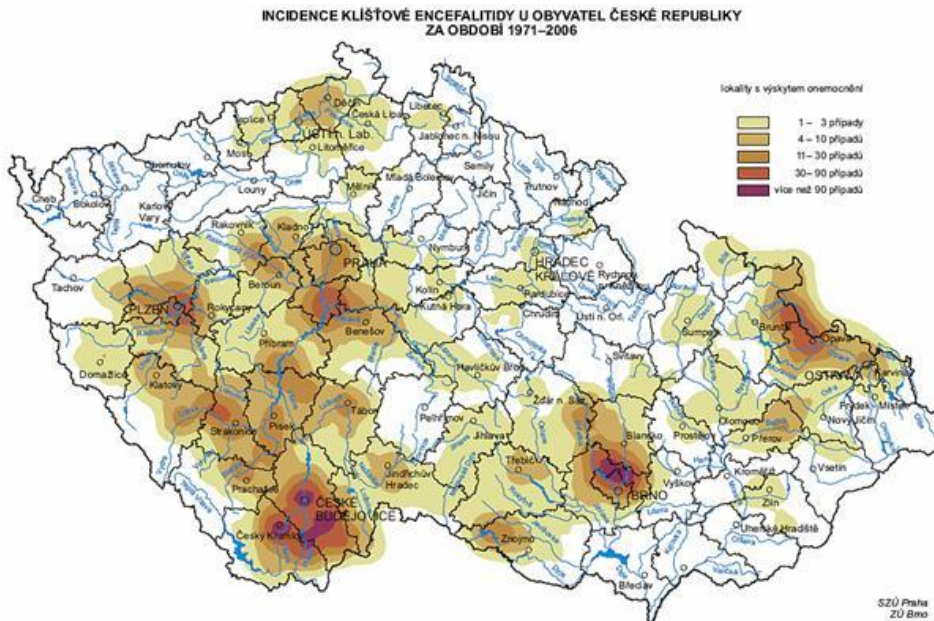


Fig. 2. TBE in Austria and the Czech Republic 1979–2001.

Kunz, 2003

zahájení vakcinační kampaně



✘ klasická PON, boskemická  
ohniska

✘ fokalita

✘ krátká viremie =>  
„cofeeding“, TOP

✘ různý příspěvek různých  
hostitelů v různých částech  
sezóny

✘ alimentární přenos



h

PLATE 1. Ticks (*Ixodes ricinus*), including a co-feeding aggregation, on a yellow-necked mouse (*Apodemus flavicollis*). Photo credit: V. Tagliapietra.



# Další klíšťaty přenášené flaviviry

## ✘ Virus Omské hemoragické horečky

- Sibiř (Omsk, Novosibirsk, Kurgan, Tjumeň)
- zdroj: ondatry, hryzci, žáby, ještěrky
- vektor: *Dermaceter reticulatus*, + přímý kontakt, alimentární přenos

## ✘ Virus horečky kjasanurského pralesa

- Indie + Saudská Arábie (Alkhurma)
- zdroj: opice, netpýři, hmyzožravci + ovce, kozy (Alk.)
- vektor: *Haemaphysalis spinigera* (rezervoár),  
(pravděpodobně *O. savignyi* u Alkhurma)
- meningitidy, encefalitidy, letalita až 20 %

- horečka, bolesti hlavy, končetin, faryngitida, někdy encefalitidy, hepatitida, žloutenka, hemoragie
- letalita až 25 %, dlouhá rekonvalescence; očkování proti KE