

Genetický základ klinického obrazu a závažnosti klíšťové encefalitidy

NV19-05-00457

Řešitel: prof. RNDr. Daniel Růžek, Ph.D.

Příjemce: Výzkumný ústav veterinárního lékařství, v.v.i.

Spolupříjemce: Fakultní nemocnice Brno; Ústav molekulární genetiky AV ČR, v. v. i.

Spolupracovníci: Mgr. Andrea Fořtová, Ph.D.; doc. MUDr. Lenka Krbková, CSc.; MUDr. Martina Pýchová, Ph.D.; doc. Marie Lipoldová, CSc.

Klíšťová encefalitida je jednou z nejvýznamnějších a nejzávažnějších virových neuroinfekcí v Evropě a severovýchodní Asii. Česká republika patří k zemím s nejvyšší incidencí klíšťové encefalitidy ve světě. V našich podmínkách umírá < 1 % nakažených, ale asi 25 % pacientů trpí po prodělané klíšťové encefalidě dlouhodobými či trvalými následky různé závažnosti. Proti klíšťové encefalidě je dostupná účinná vakcína, ale proočkovanost v mnoha zemích endemického výskytu, včetně ČR, je stále poměrně nízká. Hlavním cílem tohoto kolaborativního biomedicínského projektu byla identifikace genetických faktorů, které ovlivňují závažnost klíšťové encefalitidy u pacientů v ČR, a určení vztahu různých klinických forem klíšťové encefalitidy k expresi specifických biomarkerů přítomných v séru a mozkomíšním moku.

Projekt přinesl několik zásadních zjištění: 1) na základě provedené celogenomové studie byly identifikovány polymorfismy ve dvou genech, které předurčují klinický průběh a závažnost klíšťové encefalitidy, 2) bylo identifikováno, že fosforylovaný neurofilament, konkrétně jeho těžký řetězec, může být použit ve vzorcích séra i mozkomíšního moku jako biomarker poškození mozkové tkáně při klíšťové encefalidě, 3) byla studována matrixová metaloproteináza 9 (MMP-9) jako nový biomarker při klíšťové encefalidě a genetická asociace s pozorovanou hladinou MMP-9 v séru pacientů, 4) byly vyvinuty lidské monoklonální protilátky proti viru klíšťové encefalitidy – na základě charakterizace protilátkové odpovědi u pacientů s klíšťovou encefalitidou a jedinců vakcinovaných proti viru klíšťové encefalitidy –, které mají potenciál být využívány jako postexpoziční profylaxe či raná terapie klíšťové encefalitidy, 5) byla shromážděna klinická a laboratorní data u českých pacientů s klíšťovou encefalitidou, která se stala součástí multicentrické evropské studie, sumarizující tyto údaje u celkem 553 pacientů s klíšťovou encefalitidou, 6) byl popsán pozoruhodný případ klíšťové encefalitidy u 8,5měsíčního kojence s horečnatými záchvaty a 7) byla charakterizována protilátková odpověď mířená vůči nestrukturnímu proteinu 1 (NS1) u pacientů s klíšťovou encefalitidou a jedinců imunizovaných proti klíšťové encefalidě.

Tento projekt tedy identifikoval řadu nových poznatků, které zásadním způsobem rozšiřují naše povědomí o klíšťové encefalidě, přinesl nové možnosti genetické analýzy za účelem identifikace obzvláště rizikových pacientů, odhalil nové biomarkery, které umožňují monitorovat stupeň poškození mozkové tkáně v průběhu infekce, a konečně vedl k izolaci nových patientských protilátek, které mají vysoký terapeutický potenciál a vstupují do klinického testování.

Zdroj: brožura MZ ČR vydaná u příležitosti udílení Ceny ministra zdravotnictví za zdravotnický výzkum a vývoj, 2023