proLékaře.cz | 12.11.2026

SOUHRNNÉ SDĚLENÍ

Patogeneze klíšťové encefalitidy a možnosti antivirové terapie

Růžek D.[1, 2]

[1]Oddělení virologie, Výzkumný ústav veterinárního lékařství, Brno
[2]Laboratoř arbovirologie, Parazitologický ústav Biologického centra Akademie věd České republiky, České Budějovice

SOUHRN

Klíšťová encefalitida (KE) představuje značný zdravotnický problém v rozsáhlých oblastech střední a východní Evropy a Ruska. Tato práce shrnuje současné poznatky týkající se interakcí viru KE s hostitelským organismem se zvláštním zřetelem na mechanismy poškození neuronů virem, imunologickou a imunopatologickou odezvu v centrální nervové soustavě (CNS) a faktory, které určují průběh a následky po KE. Jsou diskutovány aktuální trendy výzkumu možností terapie KE včetně kombinování nízkomolekulárních inhibitorů replikace viru KE s imunomodulačními látkami, které by měly jednak potlačit množení viru a současně minimalizovat nežádoucí účinky imunitního systému v CNS.

KLÍČOVÁ SLOVA:

virus klíšťové encefalitidy – klíšťová encefalitida – antivirová terapie – patogeneze

ABSTRACT

Růžek D.: Tick-borne encefalitis – pathogenesis and therapeutic approaches

Tick-borne encephalitis (TBE) is a major public health threat in large areas of Central and Eastern Europe and in Russia. This review summarizes the current data on the interactions between the TBE virus and the host, with a particular focus on the mechanisms of neuronal injury, immune response and immunopathology in the central nervous system (CNS), and factors that determine the course and outcome of TBE. Novel trends of experimental therapy of TBE are discussed. Combining small molecule inhibitors targeting viral replication with immunomodulatury agents might be a way to maximize viral clearance and minimize immunopathology in the CNS during TBE.

KEYWORDS:

tick-borne encephalitis virus – tick-borne encephalitis – antiviral therapy – pathogenesis

Epidemiol. Mikrobiol. Imunol., 64, 2015, č. 4, s. 204–209

ÚVOD

Virus klíšťové encefalitidy (KE) je klíšťaty přenášený neurotropní zástupce čeledi *Flaviviridae*. Částice viru KE jsou kulovitého tvaru o velikosti 40–60 nm a sestávají z ikozaedrální kapsidy nesoucí virový genom v podobě jednořetězcové RNA pozitivní polarity. Kapsida viru je obklopena lipoproteinovou obálkou [11, 28]. Nákaza virem KE se vyskytuje endemicky v nerovnoměrně rozložených ohniscích v oblastech střední a východní Evropy a dále v pásu napříč Ruskem a severní Čínou až po Japonsko [11, 26, 28]. Celosvětově se eviduje přibližně 10–13 tis. případů KE za rok [26], v České republice bývá každoročně zaznamenáno 500–800 diagnostikovaných případů s maximem 1029 nemocných v roce 2006 [22]. Globální klimatické změny přispívající k rozšíření klíšťat a zvyšující se obliba volnočasových aktivit v přírodě, během kterých může dojít ke kontaktu člověka s klíštětem, jsou důvodem nárůstu počtu osob postižených KE v posledních desetiletích [11, 26, 28].

PRŮNIK A ŠÍŘENÍ VIRU V TĚLE HOSTITELE

Virus KE se do hostitelského organismu dostává v naprosté většině případů při sání infikovaného klíštěte, v našem prostředí zejména klíštěte obecného (*Ixodes ricinus*) [11, 26, 28]. Kromě toho existuje ještě alimentární způsob přenosu viru při konzumaci kontaminovaného nepasterizovaného mléka či mléčných produktů (kozího a ovčího původu, v menší míře kravského) [21]. Klíštěcí sliny nejsou pouhým vehikulem mechanicky přenášejícím virus do hostitele. Obsahují řadu farmakologicky aktivních látek, které působí proti hemostáze (vazodilatátory, antikoagulanty, inhibitory agregace destiček, fibrinolytické faktory), snižují bolest a také modulují imunitní odpověď hostitele. A právě potlačení imunitní reakce hostitele na sání klíšťat usnadňuje přenos a počáteční množení klíšťaty přenášených patogenů včetně viru KE [31]. V místě sání klíštěte dochází k primárnímu pomnožení viru v různých buněčných typech kůže a podkoží včetně keratinocytů [24]. Dendritické buňky kůže jsou prvními antigen prezentujícími buňkami, které předkládají antigeny viru KE T lymfocytům a kromě toho slouží jako přenašeči viru KE z podkoží do spádových lymfatických uzlin [27]. Po pomnožení v uzlinách je virus uvolňován do krevního řečiště – nastává tzv. primární virémie. Během primární virémie je virus zanesen do nejrůznějších tkání a orgánů v těle včetně jater, sleziny, kosterní svaloviny,

proLékaře.cz | 12.11.2026

kostní dřeně apod. V těchto orgánech, preferenčně však v buňkách retikuloendoteliálního systému, probíhá další množení viru, následované rozvojem tzv. sekundární virémie. Toto období se klinicky manifestuje nespecifickými symptomy (zvýšená tělesná teplota, únava, bolesti hlavy apod.) a odpovídá první fázi onemocnění. Během sekundární virémie, kdy je virus přítomen v krvi ve vysokém titru, dojde k jeho průniku do CNS, coby cílového orgánu [26, 45]. Uvažuje se o několika možných mechanismech, jakými virus překonává hematoencefalickou bariéru. Z hlavních jmenujme především:

a) šíření viru po nervových zakončeních od periferních nervů či přes čichový nerv;
b) překonání bariéry mechanismem tzv. „Trojského koně“, kdy virem infikované imunokompetentní buňky migrují do CNS;
c) následkem infekce buněk vystýlajících endotel mozkových kapilár a konečně
d) díky zvýšené propustnosti hematoencefalické bariéry.

Prozánětlivé cytokiny jako TNF-α a IL-6, jejichž sérové hladiny jsou často zvýšené u pacientů s KE [2, 35], zvyšují permeabilitu hematoencefalické bariéry. Dendritické buňky, monocyty, T lymfocyty a neutrofily jsou citlivé k infekci virem KE a mohou tedy zanést virus do CNS [51]. Dosavadní výzkumy naznačují hematogenní cestu průniku viru do CNS, na které se zřejmě podílí několik různých mechanismů současně. Infekce a následné poškození buněk CNS se klinicky projevuje jako druhá (neurologická) fáze onemocnění [26, 45].

POŠKOZENÍ NEURONŮ PŘI KE, IMUNITNÍ ODEZVA A IMUNOPATOLOGIE V CNS

Rozvoj KE je dán schopností viru KE infikovat a poškozovat neurony v CNS. V mozkové tkáni zemřelých pacientů na KE nacházíme, kromě jiných změn jako formování perivaskulárních infiltrátů apod., rozšířená ložiska poškozených/degenerovaných či nekrotických neuronů [9, 10]. K poškození neuronů dochází jednak přímo virovou infekcí, jednak nepřímo následkem imunitní odezvy v CNS.

V infikovaných neuronech lze pozorovat celou řadu ultrastrukturních změn včetně proliferace a vzniku prstenců endoplazmatického retikula, přestavby Golgiho komplexu apod. Neurony aktivují přirozenou protivirovou odezvu v podobě autofagie, která ovšem paradoxně zvyšuje intenzitu množení viru [6]. Infikované neurony exprimují dále molekuly Rsad2 (viperin), PKR a RNázu L, které mají protivirový účinek. Infekce neuronu může vyústit v buněčnou smrt procesem apoptózy či nekrózy [46]. Dvouřetězcové replikační intermediáty virové RNA jsou identifikovány patogen-rozpoznávajícími receptory („pathogen-recognition receptors“, PRR), například Toll-like receptory (TLR) a receptory podobnými RIG-I, které spustí protivirovou odezvu založenou na aktivaci kaskád přes IRF-3 a IRF-7 a vedoucí k produkci interferonů prvního typu. Flaviviry ovšem mají obecně schopnost snižovat interferonovou odezvu hostitelských buněk. U viru Langat, blízkého příbuzného viru KE, bylo například pozorováno, že virový protein NS3 váže v hostitelské buňce kaspázu 8, což vede k zesílení procesu apoptózy zprostředkované tímto mediátorem [39]. Lze předpokládat, že podobný mechanismus je uplatněn i v případě infekce neuronu virem KE. Spouštěcím mechanismem nekrózy infikovaných neuronů je pravděpodobně intenzivní pučení zrajících virových částic do endoplazmatického retikula. Virem indukovaná apoptóza a nekróza neuronů bezpochyby přispívá k dysfunkci CNS v případě těžkých případů KE [26, 45].

Kromě samotného poškození neuronů primárně virovou infekcí dochází k narušení funkce či smrti neuronů i vlivem působení cytotoxických mediátorů produkovaných infikovanými nebo jen aktivovanými neuronálními a non-neuronálními buňkami [26, 45].

Astrocyty sice nepředstavují pro virus KE cílovou buněčnou populaci, experimentálně však bylo prokázáno, že určité procento astrocytů je k infekci virem citlivé. Astrocyty a mikroglie reagují na infekci v CNS svou aktivací a produkcí širokého spektra prozánětlivých molekul [34]. Mediátory typu Cxcl10, IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α atd. vykazují potenciálně toxický efekt vedoucí k nevratné atrofii a odumírání neuronů [34]. Infikované či aktivované mikroglie tvoří volné kyslíkové radikály, které mohou způsobit oxidativní poškození neuronů.

Protilátková odpověď po průniku viru do CNS nesehrává již příliš efektivní roli v neutralizaci viru díky jeho přímému šíření z buňky do buňky. Intratekální protilátková odezva tak nekoresponduje se závažností průběhu KE [15]. Studie s využitím laboratorních myší i histopatologické vyšetření mozků zemřelých pacientů s KE naznačují, že T-buněčná odpověď představuje jednu z hlavních zánětlivých reakcí na infekci CNS virem KE. Absence funkčních $CD4^+$ a $CD8^+$ T-lymfocytů má za následek nedostatečnou likvidaci viru z CNS. Na druhou stranu, nadměrná odpověď $CD8^+$ T-lymfocytů může vést k poškození a smrti infikovaných, ale i neinfikovaných neuronů. Histopatologické vyšetření mozkové tkáně pacientů zemřelých na infekci virem KE poukázalo na nedokonalou topografickou korelaci zánětlivých ložisek a oblastí pozitivních na přítomnost virového antigenu, kdy se nemalé množství $CD8^+$ T-lymfocytů vyskytovalo v blízkosti neinfikovaných neuronů [9, 10].

Protektivní reakce $CD8^+$ T-lymfocytů spočívá v aktivaci NK buněk, spuštění procesu buněčné smrti cílových buněk pomocí perforinu, vazbou Fas-Fas ligandů apod. Aktivace $CD8^+$ T-lymfocytů a celkově dominující Th1 odpověď u pacientů s KE je dokumentována zvýšenými hladinami β-2-mikroglobulinu, neopterinu a IL-12 v mozkomíšním moku [12]. Infikované neurony zvyšují expresi molekul MHC I, prezentují virové antigeny, a vystavují se tak působení cytotoxických T-lymfocytů. Jak naznačeno výše, úloha $CD8^+$ T-lymfocytů je ovšem duální – v závislosti na okolnostech převládá protektivní, ale jindy imunopatologická reakce. Naše laboratoř byla jednou z prvních na světě, jež přinesly experimentální data potvrzující skutečnost, že se mohou při KE uplatňovat imunopatologické reakce v CNS [47]. V našich experimentech bylo pozorováno, že plně imunokompetentní myši kmene BALB/c přežívají po infekci virem KE kratší dobu než myši nesoucí těžkou kombinovanou imunosupresi (SCID). Adoptivní transfer $CD8^+$ T-lymfocytů, pocházejících ať již z naivních BALB/c myší či myší imunizovaných proti viru KE, myším SCID, vedl po infekci virem KE ke zkrácení jejich střední doby přežití [47]. Tyto výsledky naznačily, že se při KE uplatňují imunopatologické reakce, kterých se účastní $CD8^+$ T-lymfocyty. Na druhou stranu ovšem infekce dospělých imunokompetentních myší atenuovaným kmenem viru KE nevede k rozvoji

proLékaře.cz | 12.11.2026

neurologické fáze onemocnění a myši infekci přežívají. Jsou-li ale tímtéž kmenem infikovány myši SCID, dochází k rozvoji sice pozvolné, přesto však smrtelné neuroinfekce. V mozkové tkáni jsou pak jasně patrná rozsáhlá ložiska poškozených, nekrotických nervových buněk [47]. Skutečnost, že oslabená imunitní reakce může přispět k virem indukovanému poškození CNS, dokládá dále zjištění, že polymorfismus v genu pro chemokinový receptor CCR5, který sehrává důležitou roli v transportu leukocytů přes hematoencefalickou bariéru, je spjat se zvýšeným rizikem rozvoje KE [17]. Tato pozorování jednoznačně dokládají, že za rozvoj KE zodpovídají oba faktory – jednak samotné poškození nervových buněk virem, jednak patologie způsobená přehnanou reakcí imunitního systému. Je však nesprávné hovořit o KE jako o infekci čistě imunitně podmíněné.

Imunitní reakce v případě infekce virem KE tedy balancuje na hraně mezi protektivní rolí vedoucí k eliminaci viru a rolí imunopatologickou. To, která z těchto dvou rolí převládne, ovlivňuje celá řada faktorů. Mnozí nahlížejí na virus KE jako na uniformní entitu, ale již od 60. let minulého století víme, že mezi přírodními izoláty viru KE lze nalézt nejrůznější biologicky odlišné varianty – od vysoce virulentních až po nevirulentní, od neuroinvazivních po non-neuroinvazivní [29, 49]. Jedním ze zásadních činitelů určujících charakter imunitní odezvy a případný rozvoj imunopatologické reakce jsou tedy biologické vlastnosti konkrétního kmene viru, jako je jeho virulence, tropismus, množství produkovaného virového antigenu v CNS apod. Současně nelze opominout biologické faktory na straně hostitele. Zvýšená závažnost a frekvence trvalých následků, které postihují pacientův život po prodělané KE, korelují s rostoucím věkem pacienta [11, 26, 28]. Dnes víme, že i určité genotypy pacientů představují rizikový faktor pro KE [3–5, 17, 18, 30, 36]. Bylo například zjištěno, že „missense" mutace (substituční mutace bodová) v genu pro TLR-3, vedoucí k expresi funkčně nerušeného receptoru, snižuje riziko rozvoje KE [18].

HEMATOENCEFALICKÁ BARIÉRA A JEJÍ ÚLOHA V NEUROPATOGENEZI KE

Hematoencefalická bariéra (v užším slova smyslu) vytváří přechod mezi krevními kapilárami mozku a mozkovou tkání. Morfologickým podkladem hematoencefalické bariéry je z krevní strany souvislá vrstva endotelu mozkových kapilár, bazální membrána a z mozkové strany vrstva astrocytů a pericytů. Endotel mozkových kapilár se odlišuje od endotelu v jiných částech těla tím, že je bez fenestrací a endotelové buňky jsou spojeny těsnými kontakty („tight junction"). U pacientů s KE byly zjištěny vyšší sérové hladiny neurospecifických proteinů jako α-1 mozkový globulin či neuron-specifické enolázy [13], což naznačuje narušenou integritu hematoencefalické bariéry. Podobně byly u pacientů zaznamenány zvýšené hodnoty matrixové metaloproteinázy-9 (MMP-9) v séru [37] a v mozkomíšním moku [16]. Řada experimentálních studií prokázala, že právě MMP-9 představuje klíčový mediátor prolomení hematoencefalické bariéry [38, 41, 42]. Hlavními producenty MMP-9 v CNS jsou aktivované astrocyty [34]. U myší infikovaných virem KE jsme pozorovali markantní zvýšení permeability hematoencefalické bariéry v pozdních fázích infekce, kdy již byl přítomen vysoký titr viru v mozku. Prolomení bariéry tedy není nutné pro samotný průnik viru do CNS a dochází k němu spíše následkem nadměrného uvolňování prozánětlivých mediátorů v mozkové tkáni [48].

Prozánětlivé cytokiny a chemokiny produkované buňkami CNS navádějí antigen-specifické $CD8^+$ T-lymfocyty do CNS. Kromě toho interakce CD40 s CD40L a TNFα se svým receptorem zesilují migraci $CD8^+$ T-lymfocytů přes hematoencefalickou bariéru, pravděpodobně díky zvýšení exprese adhesivních molekul mikrovaskulárními endoteliálními buňkami mozku. Migrace $CD8^+$ T-lymfocytů do mozkové tkáně ale sama o sobě prolomení hematoencefalické bariéry nezpůsobuje [48].

Hematoencefalická bariéra představuje jistý problém z hlediska průniku antivirotik do CNS, což může velmi znesnadnit možnou terapii. Přes hematoencefalickou bariéru pronikají látky, které jsou liposolubilní a mají molekulovou hmotnost nižší než 180–400 Da. U KE, pokud má být specifické terapeutikum nasazeno během druhé fáze onemocnění, je jeho překonání přes hematoencefalickou bariéru zcela klíčové. Způsoby cílené dopravy antivirotik do mozku jsou proto předmětem intenzivního výzkumu a zahrnují například použití nanočástic či různých peptidů cílených na endogenní transportní systémy, narušení integrity bariéry farmakologicky, kdy se uplatní zejména bradykinin, jeho agonista labradimil, histamin, leukotrien C4 apod., nebo může být provedeno tranzitorní osmotické narušení integrity bariéry aplikací hypertonického roztoku, nejčastěji manitolu [52].

Občas se setkáváme s názorem, že arteficiální narušení hematoencefalické bariéry při virové neuroinfekci pro dopravení účinného virostatika do mozku může být velmi rizikové. Nejnovější výzkumy zaměřené na studium patogeneze různých neurovirových nákaz mluví ale spíše o opaku [43, 44, 54]. Virové neuroinfekce, u kterých dochází k narušení integrity hematoencefalické bariéry až v pozdějších fázích infekce, nebo takové, u kterých k narušení bariéry nedochází, se obvykle vyznačují méně efektivní likvidací viru v CNS a celkově horším průběhem. Klasickým příkladem budiž nákaza virem vztekliny [43, 44, 54]. V CNS myší infikovaných vysoce letálním kmenem viru vztekliny byla pozorována obdobně intenzivní imunitní reakce jako u myší nakažených atenuovaným virem. V případě infekce vysoce letálním kmenem ale nedošlo k narušení integrity hematoencefalické bariéry a díky tomu byla omezena migrace efektorových buněk z periferie do CNS [43, 44]. Zatímco u myší infikovaných atenuovaným kmenem byla pozorována zvýšená permeabilita hematoencefalické bariéry usnadňující účinnou likvidaci viru v CNS [43, 44]. Arteficiální zvýšení propustnosti hematoencefalické bariéry vedlo k intenzivnější likvidaci viru a vyšší míře přežití [44]. Intaktní hematoencefalická bariéra tak může být pro infikovaného jedince nevýhodná. Prolomení bariéry až v pozdějších fázích infekce následkem nadprodukce cytokinů a chemokinů v CNS způsobí, že se efektorové cytotoxické buňky octnou v prostředí s nadbytkem virového antigenu i cytokinových signálů a to může přispět k následné imunopatologii.

MOŽNOSTI ANTIVIROVÉ TERAPIE KE

V současné době neexistuje žádná specifická terapie KE. V tomto souhrnném sdělení záměrně necháváme stranou

proLékaře.cz | 12.11.2026

možnosti symptomatické a podpůrné léčby KE, které jsou přehledně zpracovány jinde [14]. Místo toho se zaměříme na problematiku nových možností a strategií léčby KE, které jsou předmětem intenzivního výzkumu.

Vycházíme-li z poznání mechanismů patogeneze KE, lze konstatovat, že ideální možnost terapie KE by kombinovala nízkomolekulární inhibitory replikace viru KE či na protilátkách založená antivirotika spolu s imunomodulačními látkami. Z hlediska imunomodulace je nutné, aby docházelo:

a) k posílení protektivní imunitní odezvy,
b) k normalizaci imunitních regulací a
c) k potlačení nežádoucího účinku imunitního systému.

Vhodným se ukázalo být například podání tetracyklinu, který zmírňuje rozvoj zánětu v CNS [2], či jeho derivátů, z nichž jmenujme například minocyklin. Podobně řada klinických studií poukázala na pozitivní imunomodulační účinky v případě terapie virových neuroinfekcí intravenózně podávanými vysokými dávkami nespecifických imunoglobulinů (IVIG) – 1–2 g na kg tělesné hmotnosti po dobu 2–5 dní. Mezi hlavní účinky IVIG patří indukce exprese protizánětlivých cytokinů, potlačení poškození zprostředkovaných komplementem, potlačení diferenciace dendritických buněk, snížení exprese prozánětlivých cytokinů, potlačení T-buněčné odpovědi a obecně tlumení zánětlivé reakce [7]. Další mechanismy účinku IVIG nejsou ještě plně objasněny [7, 50]. Z hlediska terapie KE je nutné poukázat na fakt, že jednotlivé komerční preparáty IVIG obsahují různé koncentrace specifických protilátek proti viru KE v závislosti na geografické oblasti původu konkrétního preparátu [40]. Dosud nepublikované údaje z naší laboratoře prokazují, že tyto specifické protilátky účinně neutralizují virus KE v podmínkách *in vitro*, nicméně podání i vysokých dávek některých preparátů IVIG nedokáže zabránit rozvoji letální infekce KE u dospělých laboratorních myší. V souvislosti s přítomností specifických protilátek proti viru KE v preparátech IVIG se naskýtá otázka možného protilátkami zesíleného množení viru. Tento efekt byl popsán v podmínkách *in vitro* a tato zjištění vedla k následnému zákazu užívání specifických imunoglobulinů v terapii KE [33]. Nutno však podotknout, že tento efekt se nepodařilo potvrdit *in vivo* [20], a zůstává tak stále předmětem debat a spekulací. V literatuře nacházíme jen ojedinělé případy terapie KE s využitím IVIG [19]. Tento terapeutický přístup by bylo tedy rozhodně vhodné ověřit v rozsáhlejší randomizované studii [50].

Na území Ruské federace se osvědčila v případě léčby KE aplikace antioxidantů typu cytoflavin (Polysan, Rusko), emoxypin (mexidol; Pharmasoft Pharmaceuticals, Rusko), či širokospektrého antivirotika a imunomodulačního preparátu panavir [25, 53]. Jedná se ovšem o látky, jejichž použití není na území Evropské unie schváleno. Na buněčných kulturách vykazovala protivirový účinek kombinace thymalinu (peptid s imunomodulačními účinky), leukinferonu (koktejl cytokinů zahrnutých v buněčné imunitní odezvě na infekci) a lidského IFN-γ [23]. Z hlediska imunomodulační terapie při KE by zajisté bylo vhodné provést testování série dostupných protizánětlivých látek, inhibitorů TNF-α, represoru NF-κB, antioxidantů apod. V tomto směru je ale výzkum stále ještě v plenkách.

Jak již bylo zdůrazněno výše, ideální terapie KE bude kombinovat imunomodulační látky redukující nežádoucí účinky imunitního systému se specifickými antivirotiky. Naproti tomu jsme se však setkali s názorem, že hlavní roli v postižení CNS při KE nehraje virus, ale hlavní poškození při infekci je imunitně podmíněné a cílená antivirová terapie v takovém případě pozbývá smyslu. Tento názor ovšem vychází z ne zcela správného pochopení mechanismů patogeneze KE v CNS. Je sice pravdou a řada odborných prací včetně našich nasvědčuje tomu, že imunopatologie sehrává velmi významnou roli při rozvoji KE [45, 47]. Je ale nutné mít na paměti, že v tomto případě imunitní systém vykazuje duální roli – jednak protektivní, jednak patologickou, a mezi těmito dvěma funkcemi neexistuje ostrá hranice. Imunosupresivní terapie sice potlačí imunopatologickou reakci v CNS, ale současně povede k oslabení protektivní role imunitního systému a výsledkem pak může být rozsáhlé poškození mozkové tkáně způsobené přímo napadením neurálních buněk virem. Z toho důvodu není tedy možné stavět terapii KE výhradně jen na použití imunomodulačních látek. Vždy zde bude eixistovat riziko, že imunomodulace sice potlačí imunopatologickou reakci, současně ale i reakci protektivní, a tím způsobí masivnější množení viru a následné virem indukované poškození CNS. Z hlediska účinné terapie KE musíme tedy primárně zaměřit naši pozornost na inhibici množení viru, ideálně pomocí účinného antivirotika, a ruku v ruce s tím uvažovat o použití imunomodulačních látek vedoucích k inhibici imunopatologické reakce.

Cílený protivirový efekt byl mimo jiné prokázán *in vitro* v případě použití specifické siRNA [1]. Nedávné výpočetní analýzy identifikovaly 17 nízkomolekulárních látek se schopností vázat obalový glykoprotein klíšťaty přenášených flavivirů (virus KE, virus Omské hemoragické horečky, virus Powassan). Z nich dvě účinně inhibovaly replikaci viru KE *in vitro* [32].

V naší laboratoři se podařilo zjistit, že nukleosidový inhibitor označovaný jako 7-deaza-2´-C-methyladenosin vykazuje v podmínkách *in vitro* i *in vivo* vysoký inhibiční účinek na množení viru KE [8]. Současně se tato látka vyznačuje slibnými farmakologickými a farmakokinetickými vlastnostmi, zejména pak nízkou toxicitou. Látka specificky interaguje s aktivním místem virové RNA-dependentní RNA polymerázy. Domníváme se proto, že tato molekula představuje vhodného kandidáta pro další testování coby potenciálního léčiva v případě KE a dále pro přípravu jejích předlékových forem, snadněji prostupujících hematoencefalickou bariérou a majících vyšší afinitu k CNS.

ZÁVĚR

KE představuje závažný zdravotnický problém nejen v České republice, ale i v dalších zemích střední a východní Evropy a Ruska. Navzdory značnému zdravotnímu významu tohoto onemocnění zůstává stále řada otázek týkajících se mechanismů patogeneze nezodpovězených. Důkladné pochopení virových a hostitelských faktorů, které determinují průběh a následky po KE, je zcela zásadní pro vývoj cílené terapie. K poškození neuronů při KE dochází jednak přímo virovou infekcí, jednak nepřímo následkem imunitní odezvy v CNS. Oba způsoby sehrávají zcela klíčovou roli při KE a jsou vzájemně funkčně propojené. Kombinace nízkomolekulárních inhibitorů replikace viru KE s imunomodulačními látkami by tak

proLékaře.cz | 12.11.2026

měla představovat ideální způsob, jak maximalizovat potlačení množení viru a současné minimalizovat nežádoucí účinky imunitního systému v CNS.

LITERATURA

1. Achazi K, Patel P, Paliwal R, et al. RNA interference inhibits replication of tick-borne encephalitis virus in vitro. *Antiviral Res,* 2012;93(1):94–100.
2. Atrasheuskaya AV, Fredeking TM, Ignatyev, GM. Changes in immune parameters and their correction in human cases of tick-borne encephalitis. *Clin Exp Immunol,* 2003;131(1):148–154.
3. Barkhash AV, Perelygin AA, Babenko VN, et al. Single nucleotide polymorphism in the promoter region of the CD209 gene is associated with human predisposition to severe forms of tick-borne encephalitis. *Antiviral Res,* 2012;93(1):64–68.
4. Barkhash AV, Perelygin AA, Babenko VN, et al. Variability in the 2'-5'-oligoadenylate synthetase gene cluster is associated with human predisposition to tick-borne encephalitis virus-induced disease. *J Infect Dis,* 2010;202(12):1813–1818.
5. Barkhash AV, Voevoda MI, Romaschenko AG. Association of single nucleotide polymorphism rs3775291 in the coding region of the TLR3 gene with predisposition to tick-borne encephalitis in a Russian population. *Antiviral Res,* 2013;99(2):136–138.
6. Bílý T, Palus M, Eyer L, et al. Electron tomography of tick-borne encephalitis virus infection in human neurons. *Sci Rep,* 2015;5:10745.
7. Boros P, Gondolesi G, Bromberg JS. High dose intravenous immunoglobulin treatment: mechanisms of action. *Liver Transpl,* 2005;11(12):1469–1480.
8. Eyer L, Valdés JJ, Gil VA, et al. Nucleoside inhibitors of tick-borne encephalitis virus. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015;59(9):5483–5493.
9. Gelpi E, Preusser M, Garzuly F, et al. Visualization of Central European tick-borne encephalitis infection in fatal human cases. *J Neuropathol Exp Neurol,* 2005;64(6):506–512.
10. Gelpi E, Preusser M, Laggner U, et al. Inflammatory response in human tick-borne encephalitis: analysis of postmortem brain tissue. *J Neurovirol,* 2006;12(4):322–327.
11. Gritsun TS, Lashkevich VA, Gould EA. Tick-borne encephalitis. *Antiviral Res,* 2003;57(1–2):129–146.
12. Günther G, Haglund M, Lindquist L, et al. Intrathecal production of neopterin and beta 2 microglobulin in tick-borne encephalitis (TBE) compared to meningoencephalitis of other etiology. *Scand J Infect Dis,* 1996;28(2):131–138.
13. Chekhonin VP, Zhirkov YA, Belyaeva IA, et al. Serum time course of two brain-specific proteins, alpha(1) brain globulin and neuron-specific enolase, in tick-born encephalitis and Lyme disease. *Clin Chim Acta,* 2002;320(1–2):117–125.
14. Chrdle A. *Terapie klíšťové encefalitidy*. In: Růžek D a kol. Klíšťová encefalitida. Praha: Grada; 2015.
15. Kaiser R, Holzmann H. Laboratory findings in tick-borne encephalitis - correlation with clinical outcome. *Infection,* 2000;28(2):78–84.
16. Kang X, Li Y, Wei J, et al. Elevation of matrix metalloproteinase-9 level in cerebrospinal fluid of tick-borne encephalitis patients is associated with IgG extravassation and disease severity. *PLoS One,* 2013;8(11):e77427.
17. Kindberg E, Mickiene A, Ax C, et al. A deletion in the chemokine receptor 5 (CCR5) gene is associated with tickborne encephalitis. *J Infect Dis,* 2008;197(2):266–269.
18. Kindberg E, Vene S, Mickiene A, et al. A functional Toll-like receptor 3 gene (TLR3) may be a risk factor for tick-borne encephalitis virus (TBEV) infection. *J Infect Dis,* 2011;203(4):523–528.
19. Kleiter I, Jilg W, Bogdahn U, et al. Delayed humoral immunity in a patient with severe tick-borne encephalitis after complete active vaccination. *Infection,* 2007;35(1):26–29.
20. Kreil TR, Eibl MM. Pre- and postexposure protection by passive immunoglobulin but no enhancement of infection with a flavivirus in a mouse model. *J Virol,* 1997;71(4):2921–2927.
21. Kříž B, Beneš C, Daniel M. Alimentary transmission of tick-borne encephalitis in the Czech Republic (1997–2008). *Epidemiol Mikrobiol Imunol,* 2009;58(2):98–103.
22. Kříž B, Beneš C, Daniel M, et al. Incidence of tick-borne encephalitis in the czech republic in 2001–2011 in different administrative regions and municipalities with extended power. *Epidemiol Mikrobiol Imunol,* 2013;62(1):9–18.
23. Krylova NV, Leonova GN. Comparative in vitro study of the effectiveness of various immunomodulating substances in tick-borne encephalitis. *Vopr Virusol,* 2001;46(1):25–28.
24. Labuda M, Austyn JM, Zuffova E, et al. Importance of localized skin infection in tick-borne encephalitis virus transmission. *Virology,* 1996;219(2):357–366.
25. Lani R, Moghaddam E, Haghani A, et al. Tick-borne viruses: a review from the perspective of therapeutic approaches. *Ticks Tick Borne Dis,* 2014;5(5):457–465.
26. Lindquist L. Tick-borne encephalitis. *Handb Clin Neurol,* 2014;123:531–559.
27. Málková D, Filip O. Histological picture in the place of inoculation and in lymph nodes of mice after subcutaneous infection with tick-borne encephalitis virus. *Acta Virol,* 1968;12(4):355–360.
28. Mansfield KL, Johnson N, Phipps LP, et al. Tick-borne encephalitis virus – a review of an emerging zoonosis. *J Gen Virol,* 2009;90(Pt 8):1781–1794.
29. Mayer V, Kozuch O. Study of the virulence of tick-borne encephalitis virus. XI. Genetic heterogeneity of the virus from naturally infectious Ixodes ricinus ticks. *Acta Virol,* 1969;13(6):469–482.
30. Mickienė A, Pakalnienė J, Nordgren J, et al. Polymorphisms in chemokine receptor 5 and Toll-like receptor 3 genes are risk factors for clinical tick-borne encephalitis in the Lithuanian population. *PLoS One,* 2014;9(9):e106798.
31. Nuttall PA, Labuda M. Dynamics of infection in tick vectors and at the tick-host interface. *Adv Virus Res*, 2003;60:233–272.
32. Osolodkin DI, Kozlovskaya LI, Dueva EV, et al. Inhibitors of tick-borne flavivirus reproduction from structure-based virtual screening. *ACS Med Chem Lett,* 2013;4(9):869–874.
33. Ozherelkov SV, Kalinina ES, Kozhevnikova TN, et al. Experimental study of the phenomenon of antibody dependent tick-borne encephalitis virus infectivity enhancement in vitro. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol,* 2008;(6):39–43.
34. Palus M, Bílý T, Elsterová J, et al. Infection and injury of human astrocytes by tick-borne encephalitis virus. *J Gen Virol,* 2014;95(Pt 11):2411–2426.
35. Palus M, Formanová P, Salát J, et al. Analysis of serum levels of cytokines, chemokines, growth factors, and monoamine neurotransmitters in patients with tick-borne encephalitis: identification of novel inflammatory markers with implications for pathogenesis. *J Med Virol,* 2015;87(5):885–892.
36. Palus M, Vojtíšková J, Salát J, et al. Mice with different susceptibility to tick-borne encephalitis virus infection show selective neutralizing antibody response and inflammatory reaction in the central nervous system. *J Neuroinflammation*, 2013;10:77.
37. Palus M, Žampachová E, Elsterová J, et al. Serum matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in patients with tick-borne encephalitis. *J Infect,* 2014;68(2):165–169.
38. Paul R, Lorenzl S, Koedel U, et al. Matrix metalloproteinases contribute to the blood-brain barrier disruption during bacterial meningitis. *Ann Neurol,* 1998;44(4):592–600.

proLékaře.cz | 12.11.2026

39. Prikhod'ko GG, Prikhod'ko EA, Pletnev AG, et al. Langat flavivirus protease NS3 binds caspase-8 and induces apoptosis. *J Virol,* 2002;76(11):5701–5710.
40. Rabel PO, Planitzer CB, Farcet MR, et al. Tick-borne encephalitis virus-neutralizing antibodies in different immunoglobulin preparations. *Clin Vaccine Immunol,* 2012;19(4):623–625.
41. Roe K, Kumar M, Lum S, et al. West Nile virus-induced disruption of the blood-brain barrier in mice is characterized by the degradation of the junctional complex proteins and increase in multiple matrix metalloproteinases. *J Gen Virol,* 2012;93(Pt 6):1193–1203.
42. Rosenberg GA, Dencoff JE, Correa N Jr, et al. Effect of steroids on CSF matrix metalloproteinases in multiple sclerosis: relation to blood-brain barrier injury. *Neurology*, 1996;46(6):1626–1632.
43. Roy A, Phares TW, Koprowski H, et al. Failure to open the blood--brain barrier and deliver immune effectors to central nervous system tissues leads to the lethal outcome of silver-haired bat rabies virus infection. *J Virol,* 2007;81(3):1110–1118.
44. Roy A, Hooper DC. Lethal silver-haired bat rabies virus infection can be prevented by opening the blood-brain barrier. *J Virol,* 2007;81(15):7993–7998.
45. Růžek D, Dobler G, Donoso Mantke O. Tick-borne encephalitis: pathogenesis and clinical implications. *Travel Med Infect Dis,* 2010;8(4):223–232.
46. Růžek D, Vancová M, Tesarová M, et al. Morphological changes in human neural cells following tick-borne encephalitis virus infection. *J Gen Virol,* 2009;90(Pt 7):1649–1658.
47. Růžek D, Salát J, Palus M, et al. CD8+ T-cells mediate immunopathology in tick-borne encephalitis. *Virology,* 2009;384(1):1–6.
48. Růžek D, Salát J, Singh SK, et al. Breakdown of the blood-brain barrier during tick-borne encephalitis in mice is not dependent on CD8+ T-cells. *PLoS One,* 2011;6(5):e20472.
49. Růžek D, Gritsun TS, Forrester NL, et al. Mutations in the NS2B and NS3 genes affect mouse neuroinvasiveness of a Western European field strain of tick-borne encephalitis virus. *Virology,* 2008;374(2):249–255.
50. Růžek D, Dobler G, Niller HH. May early intervention with high dose intravenous immunoglobulin pose a potentially successful treatment for severe cases of tick-borne encephalitis? *BMC Infect Dis,* 2013;13:306.
51. Schnoor M, Parkos CA. Disassembly of endothelial and epithelial junctions during leukocyte transmigration. *Front Biosci,* 2008;13:6638–6652.
52. Strazielle N, Ghersi-Egea JF. Factors affecting delivery of antiviral drugs to the brain. *Rev Med Virol,* 2005;15(2):105–133.
53. Udintseva IN, Bartfel't NN, Zhukova NG, et al. Mexidol in the complex treatment of patients in the acute period of tick borne encephalitis. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova,* 2012;112(8):34–38.
54. Wang L, Cao Y, Tang Q, et al. Role of the blood-brain barrier in rabies virus infection and protection. *Protein Cell,* 2013;4(12):901–903.

Poděkování
Vydání publikace bylo podpořeno projekty GAČR P502/11/2116 a GA14-29256S a projektem LO1218 financovaným Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy v rámci programu NPU I.

Do redakce došlo dne 14. 5. 2015.

Adresa pro korespondenci:

doc. RNDr. Daniel Růžek, Ph.D.
Výzkumný ústav veterinárního lékařství, v.v.i.
Hudcova 70
621 00 Brno
e-mail: ruzekd@paru.cas.cz