

Imunopatogeneze infekce koronavirem SARS-CoV-2, s důrazem na roztroušenou sklerózu

prof. RNDr. Jan Krejsek, CSc.

Ústav klinické imunologie a alergologie, LF UK a FN, Hradec Králové

Virus SARS-CoV-2, který je příčinou pandemie, vstupuje do buněk po interakci mezi glykoproteinem S a buněčným membránovým enzymem ACE2. Všechny buněčné typy, které ACE2 exprimují, jsou virem SARS-CoV-2 infikovatelné. Onemocnění covid-19, které je následkem infekce SARS-CoV-2, probíhá s významnými odlišnostmi. Ty jsou způsobeny především individuální imunitní reaktivitou každého jedince. U nemocných, kteří nejsou schopni eliminovat dostatečně rychle infekci SARS-CoV-2, může dojít k ne-regulovanému poškozujícímu zánětu. Ten postihuje především dýchací systém. Virus SARS-CoV-2 lze považovat za neurotropní. Buněčné struktury CNS exprimují ACE2. Virus SARS-CoV-2 může do CNS vstupovat různými způsoby. Nemocní s roztroušenou sklerózou nejsou ve zvýšeném riziku infekce SARS-CoV-2. Profitují z léčby a aktivní imunizace u většiny z nich povede k navození protektivní imunity proti SARS-CoV-2 s minimálními riziky nežádoucích účinků očkování.

Klíčová slova: SARS-CoV-2, obrana, CNS, roztroušená skleróza, léčba, imunizace.

Immunopathogenesis of coronavirus SARS-CoV-2 infection with respect to the multiple sclerosis

SARS-CoV-2 virus which is pandemic is entering host cells via interaction between viral spike glycoprotein S with membrane bound ACE2 enzyme. All cells expressing ACE2 are infectable by SARS-CoV-2 virus. The natural course of COVID-19 diseases which is caused by SARS-CoV-2 infection is very individual. It is caused especially by individual immune reactivities. Those infected people who are unable to control and eliminate SARS-CoV-2 infection effectively can progress into severe harm inflammatory response affecting especially respiratory tract. However, SARS-CoV-2 virus could be recognized as neurotropic. Cellular structure of CNS are expressing ACE2 viral receptor. There are several putative ways for SARS-CoV-2 to enter CNS. Patients with multiple sclerosis are not at increased risk of SARS-CoV-2 infection. These patients will profit from active immunisation against SARS-CoV-2. This immunisation will induced at least partial protection against SARS-CoV-2 with very limited risk of harm effects of immunisation.

Key words: SARS-CoV-2, immunity, CNS, multiple sclerosis, treatment, immunisation.

Koronavirus SARS-CoV-2, imunobiologické charakteristiky

SARS-CoV-2 vstoupil do lidské populace na konci roku 2019 v lidnaté čínské oblasti Chubei, v mnohamilionovém městě Wu-han. Je považováno za prokázané, i na základě závěru šetření WHO, že virus je přírodního původu. Z přirozeného rezervoáru, který představují s velkou jistotou netopýři, vstoupil přes neznámého hostitele do člověka. V lidské populaci se začal rychle šířit a jeho šíření dosáhlo

pandemických rozměrů. Lze konstatovat, že se stal nejvýznamnějším zdravotním a sociálním problémem současnosti (Krejsek, 2021).

SARS-CoV-2 je řazen mezi koronaviry. Genom viru tvoří pozitivní ssRNA (single stranded RNA), která obsahuje poměrně složitou genetickou informaci, kódující hlavní strukturní glykoproteiny a proteiny viru. Virus je obalený biomembránou hostitelského původu. Z ní prominují glykoproteiny, označované jako S. Jsou strukturně složité a slouží pro interakci SARS-CoV-2 s receptorem na

hostitelských buňkách člověka, kterým je angiotenzin konvertující enzym (ACE2). Pro interakci je nezbytná aktivace glykoproteinu S membránovými proteolytickými enzymy lidských buněk. V membráně se dále nacházejí tzv. E proteiny (envelope) a M proteiny (membránové). Vnitřní kapsidu tvoří nukleokapsidový protein N. Po vazbě na receptor ACE2 dochází v několika krocích k fúzi s biomembránou hostitelské buňky. Virus vstupuje do cytoplazmy, kde je zbaven obalů. Virová RNA přechází na ribozomy lidské buňky, kde jsou



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. RNDr. Jan Krejsek, CSc., jan.krejsek@fnhk.cz
Ústav klinické imunologie a alergologie, LF UK a FN Hradec Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Neurol. praxi 2021; 22(3): 236–241
Článek přijat redakcí: 12. 4. 2021
Článek přijat k publikaci: 23. 4. 2021

tvořeny zmíněné strukturální proteiny a také překládány další tzv. ORF (Open Reading Frames), které jsou nezbytné pro replikaci virové RNA, zpracování virových polyproteinů a sestavení virionu. Ty následně pronikají přes cytoplazmatickou membránu buňky a mohou infikovat další buněčné elementy (Wang et al., 2020).

Virus se přenáší respirační cestou v kapénkách produkovaných infikovanými osobami. Je prokázáno, že největší virová nálož je tvořena ještě před klinickou prezentací onemocnění. Tento fakt výrazně usnadňuje šíření viru v populaci. S ohledem na komplexní fyziologické působení ACE2 je tento enzym vyjádřen na buňkách mnoha tělních orgánů. Z nich zdůrazníme především epitelové buňky respiračního traktu, zvláště pneumocyty II. typu a buňky řasinkového epitelu. Dýchací trakt je prvním orgánem, který je při infekci SARS-CoV-2 zasažen. U části lidí mohou být projevy postižení trávicího traktu. SARS-CoV-2 infikuje také epitelové buňky nosní sliznice. Důsledkem je přechodná ztráta čichu a chuti u většiny infikovaných osob. Z primárních míst, kde dochází k pomnožení SARS-CoV-2 se virus hematogenní cestou, vázán ale většinou na buňky, dostává do dalších orgánů vnímavých k této infekci. Velmi zjednodušeně zdůrazňujeme především ledviny a buňky myokardu. Ovlivnění struktur nervové soustavy bude řešeno dále. V buněčném substrátu imunity SARS-CoV-2 infikuje makrofágy, především plicní. Může být internalizován heterogenní populací dendritických buněk. Nelze vyloučit internalizaci do jiných buněk imunity. Tak může být skrytě roznášen se zvláštním důrazem na vstup do CNS (El-Sayed et al., 2021).

Virus SARS-CoV-2 je RNA virus a z této genetické podstaty vyplývá jeho značná proměnlivost. Jsme svědky, že během relativně krátké doby vznikají mutace v genech, které kódují především glykoproteiny S. Akumulace více mutací vede ke vzniku nové varianty viru, která se vyznačuje novými imunobiologickými charakteristikami. Byly již popsány např. britská mutace, jihoafrická mutace, brazilská mutace. Lze čekat přirozenou evoluci viru, která bude dále akcentována selekčním tlakem populační imunity, která bude selektovat nové agresivní varianty viru. S tím musíme do budoucna počítat především v kontextu

konstrukce vakcín. Virus SARS-CoV-2 je relativně složitý a kromě této genetické proměny, která vede k antigenním proměnám, využívá mnoho dalších mechanismů úniku. Z nich podstatná je jeho schopnost zasahovat do indukce tvorby interferonů I. a III. třídy. Interferonový systém sehrává zásadní úlohu v obraně proti všem patogenním virům. Je zapojen po překonání přirozených obranných bariér, které jsou představovány povrchovými strukturami na epitelových buňkách, hlenem, antimikrobiálními peptidy, očištnými mechanismy sliznic a také ochranným vlivem přirozené mikrobioty. Interferony I. a III. třídy tvoří všechny buňky našeho těla v odpovědi na virovou infekci. Infikovaná buňka již z tohoto obranného mechanismu neprofituje. Zahyne buď cytopatickým působením viru, nebo vlivem cytotoxických aktivit imunitní reakce. Interferony, které před tím vyprodukuje, se váží na definované receptory pro interferony dosud neinfikovaných buněk. V nich navozují stav virové non-permisivity, protože v nich indukuje tvorbu nukleáz štěpících virovou RNA a faktorů, které interferují s translací virových RNA na ribosomech. Mezi interferony I. třídy řadíme cca 20 interferonů α , které tvoří všechny jaderné buňky. Interferony β jsou tvořeny převážně leukocyty. Do III. třídy interferonů nověji řadíme interferony λ . Ty jsou tvořeny především epitelovými strukturami a zesilují bariérové funkce epitelů. V kontextu infekce SARS-CoV-2 se ukazuje, že tato obranná linie představuje velmi časnou a účinnou obranu, která kontroluje a ukončuje virovou infekci. V populaci existuje daleko více lidí s defekty v interferonovém systému, než jsme v minulosti počítali. Tyto defekty jsou preferenčně nalézány u nemocných s nejtěžší formou covid-19 nebo u lidí, kteří na následky infekce SARS-CoV-2 zemřeli (Ruetsch et al., 2020).

Virem infikované buňky jsou likvidovány cytotoxickými buňkami vrozené imunity, označovanými jako ILC (Innate Lymphoid Cells). Cena za tuto reakci je ztráta buňky. Podstatným pro protivirovou obranu je fakt, že všechny naše buněčné elementy jsou vybaveny nitrobuněčnými receptory, které identifikují přítomnost virových nukleových kyselin, případně virových PAMP (Pathogen Associated Molecular Patterns). Obecně tyto receptory označujeme jako receptory PRR

(Pattern Recognition Receptors). Řadíme sem některé receptory z rodiny TLR (Toll-Like Receptors), konkrétně TLR3, 7 a TLR9, které jsou přítomny v endozomálním kompartmentu buněk. V cytoplasmě jsou rozptýleny strukturně rozmanité receptory souhrnně označované jako RLR (Rig Like Receptors). Aktivace receptorů TLR vede v několika krocích k aktivaci transkripčních faktorů NF κ B, které jsou následně translokovány do jádra buňky. Zde stimulují přepis několika set genů, které kódují působky podílejícími se na vzniku a rozvoji zánětlivé reakce, především cytokiny. Aktivací receptorů RLR jsou stimulovány signální cesty, které vedou k produkci interferonů.

V postižené tkáni, primárně plicní, dochází k organizaci buněčného substrátu obranného zánětu. Lze konstatovat, že tyto první obranné fáze jsou ve většině případů účinné a vedou k eliminaci viru. To je typické pro bezpříznakově nakažené osoby nebo pacienty s minimálními klinickými příznaky. Pokud nedojde na této úrovni k potlačení virové invaze, přetrvává přítomnost virových vzorů PAMP a rychle vzrůstá přítomnost vzorů vnitřního poškození DAMP (Damage Associated Molecular Patterns). Jejich přítomnost vede k rozvoji intenzivní zánětlivé reakce, která je charakterizována především tvorbou prozánětlivých cytokinů, např. TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-17, IL-23, G-CSF a celého spektra chemokinů. Tvorba cytokinů je natolik mohutná, že je označována jako cytokinová bouře. Prozánětlivé prostředí vede k akumulaci neutrofilních granulocytů a makrofágů polarizovaných do subsetu M1. V patofyziologii lokálního i systémového poškození působením SARS-CoV-2 hraje podstatnou úlohu infekce endotelových buněk cév, která vede k endotelitidě. Jsou zřetelně popsány poruchy v koagulačním systému a je významný sklon k trombóze. Enzym ACE2 je po interakci s glykoproteiny S SARS-CoV-2 internalizován. Tento proteolytický enzym má širokou substrátovou specifitu. Mezi substráty patří také kalikrein, který za fyziologických podmínek štěpí kininogeny za vzniku kininů, především vasoaktivního bradykininu. Internalizací ACE2 je ztracena tato regulační funkce a lokálně tvořený bradykinin zvyšuje cévní permeabilitu s výsledným tkáňovým otokem. To je kriticky významné především v poškození plicního parenchymu. Pro klinické

rozhodování jsou užitečné jednoduché parametry, jako je relativní a absolutní počet lymfocytů a neutrofilních granulocytů v periferní krvi. S tíží nemoci se prohlubuje lymfopenie. Je obvykle zvýšená hladina C reaktivního proteinu. Jsou přítomny D dimery. K dispozici jsou informace o mnoha dalších biomarkerech.

Jako poslední se do obranného zánětu indukovaného infekcí SARS-CoV-2 zapojuje specifická T a B lymfocytární imunita. Je obtížně představitelné, že každý člověk je předem vybaven tak obrovským repertoárem receptorů na T lymfocytech (TcR) a B lymfocytech (BcR), že je schopen odpovědět specifickou imunitní reakcí i na pro člověka zcela nový virový patogen. Může nám být povzbuzením, že kapacita našeho repertoáru T a B lymfocytů je tak velká, že budeme schopni odpovědět i na příští invaze novými patogeny. Repertoár řetězců receptorů TcR a BcR vzniká v embryonálním vývoji bez příští znalosti potřeb organismu v procesu tzv. genového přeskupení. T lymfocyty rozpoznávají virové antigeny, které jim byly předloženy po zpracování prezentujícími buňkami z heterogenní skupiny dendritických buněk. Antigenní peptidy jsou prezentovány v kontextu HLA molekul. K efektivnímu rozpoznání, následné klonální expanzi a funkční polarizaci virově specifických T lymfocytů je nutná dostatečná úroveň membránových interakcí a optimální cytokinové mikroprostředí. Subset TH1 T lymfocytů reguluje cytotoxické aktivity, ale prostřednictvím interferonu γ zasahuje regulačně prakticky do všech úrovní obranného zánětu. B lymfocyty rozpoznávají virové antigeny v jejich nativní podobě. Výsledkem je klonální expanze a tvorba primárních protilátek v třídě IgM, ke které dochází s odstupem cca týdne po počátku infekce. Efektivní specifická protilátková odpověď však vyžaduje regulační podporu subsetu TH2 T lymfocytů. Pouze pod jejich vlivem prodělávají virem stimulované B lymfocyty procesy izotypového přepnutí nutného ke tvorbě protilátek IgG a IgA. Probíhá v nich také proces somatické mutace, zvyšující specifitu protilátek, které jsou produkovány terminálním diferenciačním stadiem vývoje B lymfocytů po antigenní stimulaci, tj. plazmatickými buňkami. Izotypově přepnuté a afinitně maturované specifické protilátky reagující s glykoproteiny S a nukleoproteinem

N, jsou detekovatelné již po cca 10–15 dnech. Jsou používány rutinně jako nepřímý průkaz infekce. Nelze z nich však dovodit úroveň obrany proti SARS-CoV-2. Jsou totiž stanoveny různými metodami a nelze se jimi vyjádřit k přítomnosti neutralizačních protilátek. Jejich stanovení v klinické praxi nelze přeceňovat. Postupně jsou ověřovány v klinické praxi i metody, které určují míru specifické T lymfocytární imunity. Jsou postaveny na stimulaci virově specifických T lymfocytů periferní krve syntetickými peptidy odvozenými od glykoproteinu S a dalších antigenů SARS-CoV-2. Po krátkodobé inkubaci tyto stimulované T lymfocyty tvoří interferon γ . V budoucnu by mohly být vhodným doplněním našich možností, jak sledovat specifickou imunitní reakci indukovanou infekcí SARS-CoV-2.

V průběhu přirozené odpovědi jsou vytvářeny paměťové T a B lymfocyty, které mají zajistit rychlou a efektivní obranu při příštím setkání s daným podnětem. Ze stejné premise vychází i aktivní imunizace. Máme stále více důkazů, že i vrozená imunita se z kontaktu s infekční invazí „poučí“ a při příštím setkání reaguje efektivněji. Hovoříme o tzv. trénované vrozené imunitě (Sette et Crotty, 2021).

Z epidemiologických dat je jasné, že infekce SARS-CoV-2 vede ke smrti cca 1 % infikovaných osob. To je relativně značný podíl. Nelze to však vykládat selháním obranné kapacity, protože většina nejzávažněji probíhajících nemocí covid-19 je u seniorů vyššího věku a pacientů s různými komorbiditami. Schopnost převážné většiny osob dobře reagovat na přirozenou infekci SARS-CoV-2 je dobrým předpokladem, že podobně dobrá bude i odpověď na aktivní imunizaci. Kontrola pandemie SARS-CoV-2 bude možná pouze při kombinaci protiepidemických opatření a aktivní imunizace (Zrzavy et al., 2019).

SARS-CoV-2 a nervová soustava

Na počátku pandemie SARS-CoV-2 nebylo postižení nervové soustavy v patofyziologii onemocnění COVID-19 považováno za významné. Poukazováno bylo pouze na přechodnou ztrátu chůze a chuti u části infikovaných osob v určité souvislosti s tíží průběhu nemoci. V současné době je dostatek důkazů, že nervová soustava patří mezi tělní systémy nejvíce postižené infekcí SARS-CoV-2. S odstu-

pem času to není překvapivé, protože většina pro člověka patogenních virů, bez ohledu na jejich imunobiologické odlišnosti, je schopna přímo poškozovat centrální nervovou soustavu (CNS) a (nebo) periferní nervy. K sekundárnímu poškození nervové soustavy vede řada patofyziologických mechanismů, často jako součásti poškozujícího zánětu, na jejichž počátku byl virový inzult (Jha et al., 2021).

Buňkami permissivními pro SARS-CoV-2 jsou buněčné elementy, které exprimují molekuly ACE2, sloužící jako hlavní receptor pro vstup viru. ACE2 je ve vysoké densitě vyjádřen na biomembránách neuronů, astrocytů, oligodendrocytů a mikroglíí. ACE2 se nachází ve vysoké densitě také na endotelových buňkách cévního řečiště CNS. ACE2 lze prokázat ve většině funkčně významných oddílů mozku, především v mozkovém kmeni. Všechny struktury exprimující ACE2 jsou virem SARS-CoV-2 infikovatelné. Infekce může způsobit jejich dysfunkci až smrt.

Neuroinvaze SARS-CoV-2 se uskutečňuje několika mechanismy. Jmenovat můžeme hematogenní prostup přes krevně-mozkovou bariéru. Receptory ACE2 jsou vyjádřeny na endotelových buňkách kapilár, které tak mohou být infikovány viriony SARS-CoV-2 přítomnými v krvi. Dochází k jejich přímému poškození, které ještě může být zesíleno obrannou zánětlivou reakcí. Výsledkem je oslabení bariérových funkcí krevně-mozkové bariéry. Přes krevně-mozkovou bariéru může být virus SARS-CoV-2 přenesen také imunocyty, tj. buňkami monocyto-makrofágové linie a dendritickými buňkami, které ho internalizovaly. SARS-CoV-2 může pronikat do CNS z infikovaných buněk čichového epitelu podél čichového nervu do čichového laloku CNS. Efektivní vstup SARS-CoV-2 do CNS zajišťuje retrogradní transsynaptické šíření. To je prokázáno pro řadu neurotrovních virů, včetně koronavirů. V nervovém vlákne se virus pohybuje za pomoci některých proteinů podél mikrotubulů. Následně je exocytózou uvolněn do synaptické štěrby a endocytózou vchází do dalšího nervu. Takto se šíří periferními nervy. Může být transportován z enterického nervového systému střeva, kde je v epitelových buňkách GIT přítomna značná nálož virionů SARS-CoV-2 (Keyhanian et al., 2021).

Poškození CNS v průběhu infekce SARS-CoV-2 bude vždy multifaktoriální a bude zahrnovat souběžně různé patofyziologické procesy

INZERCE

probíhající v CNS i v periférii. To vše v individuální dynamice. Infikované buněčné struktury CNS mohou v extrémním scénáři podléhat cytopatickému působení viru SARS-CoV-2. Daleko pravděpodobnější je však alterace jejich funkcí. V reakci na přítomné virové PAMP a lokálně vzniklé vzory vnitřního poškození DAMP se v CNS rozvíjí zánětlivá reakce. Přispívají do ní mikroglie a astrocyty. Přes narušenou krevně-mozkovou bariéru migrují do CNS neregulovaně buňky imunity. Z nich makrofágy mohou aktivně vnášet internalizované viriony. V rámci zánětlivé odpovědi na přítomnost SARS-CoV-2 v CNS je analogicky jiným orgánům, samozřejmě v limitech daných unikátními regulacemi imunitní odpovědi v CNS, zvýšená produkce prozánětlivých cytokinů. Ta se do značné míry svým spektrem podobá „cytokinové bouři“ prokazované např. v plících nemocných s pokročilou formou covid-19. Detailní znalosti o kvantitativních poměrech cytokinové bouře v CNS jsou z pochopitelných důvodů neznámé. Je jisté, že zvýšená hladina prozánětlivých cytokinů má negativní dopady na buněčné struktury CNS. Ty jsou dále poškozovány cytotoxickou obrannou reakcí namířenou proti virem infikovaným buněčným elementům. Cytotoxické reakce zprostředkovávají v časové dynamice jako první buňky ILC (Innate Lymphoid Cells). Působení virově specifických CD8+ cytotoxických T lymfocytů je s časovou prodlevou. Je pravděpodobné, že ve strukturách CNS je omezena, s ohledem na nízkou expresi molekul HLA I. třídy na buněčných strukturách CNS. V akutní fázi primoinfekce SARS-CoV-2 ještě nejsou vytvořeny specifické protilátky. To omezuje efektivnost všech obranných mechanismů se spolupodílem specifických protilátek, např. aktivaci komplementu klasickou drahou, cytotoxicitu závislou na protilátce a míru opsonizace (Jalkh et al., 2021).

Buněčné struktury CNS podstupují různé formy buněčné smrti z různých příčin. Významným důvodem může být hypoxie mozkových tkání způsobená omezením funkce plic typická pro pokročilá stadia covid-19. Zajištění kyslíku potřebného pro CNS je obvykle také omezeno patologiemi cévního zásobení. Virus SARS-CoV-2, který infikuje endotelové buňky, vyvolává endotelitidu, která je spojena s koagulopatií a cévní trombózou. Patologické smrti buněčného substrátu CNS, tj. nekróza, nekroptóza a pyroptóza, vedou k masivnímu

uvolnění vzorů DAMP, zesílenému i oxidačním stresem. Vše prohlubuje poškozující zánět postihující CNS za současné ztráty podpory, kterou prostřednictvím mezibuněčných kontaktů a tvorbou růstových faktorů imunitní systém strukturám CNS fyziologicky poskytuje.

U osob s dobře popsány rizikovými faktory, kteří progredují do vyšších klinických stadií covid-19, dochází k postupnému přesmyku od obranného k poškozujícímu zánětu. Byly popsány desítky biomarkerů, především v periferní krvi, s určitou prediktivní hodnotou. Pro konkrétní klinické rozhodování mají výpovědní hodnotu pouze rutinně měřitelné parametry s rychlou odezvou. Ve vztahu k CNS takové parametry nejsou určeny. Opírat se lze pouze o výsledky klinického vyšetření, zobrazovací metody a v indikovaných případech o vyšetření likvoru (Zrzavy et al., 2020).

Doba trvání pandemie infekce SARS-CoV-2 a prevalence nemocných s roztroušenou sklerózou mozkomíšní (RS) je podkladem pro již poměrně rozsáhlá epidemiologická data, jak infekce SARS-CoV-2 ovlivňuje nemocné s RS. Data jsou získávána především z velkých národních registrů. Jsou k dispozici rovněž údaje získávané v postmarketingových studiích. Množství publikovaných prací v kvalitních časopisech umožňuje i rozsáhlé metaanalýzy. Takovou je např. práce Möhna et al. 2020. Z dostupných dat je jasné, že nemocní s RS nejsou ve zvýšeném riziku nákazy SARS-CoV-2, pokud je porovnáme s běžnou populací nebo s nemocnými trpícími jinými imunopatologickými chorobami. Klinický průběh infekce SARS-CoV-2 se významně neodlišuje od zdravých osob. Do klinicky závažnějších forem nemoci covid-19 progredují především nemocní s RS, kteří trpí komorbiditami. V souladu s jinými skupinami nemocných covid-19 je i zde významným rizikovým faktorem vyšší věk, obezita, onemocnění kardiovaskulárního systému, anamnéza nádorového onemocnění. Specificky pro RS lze za významný rizikový faktor zahrnout absenci terapie charakteru DMT a vysoký stupeň disability.

Dlouhodobě je diskutována otázka léčby v kontextu zvýšené vnímavosti k infekci SARS-CoV-2 a tíži průběhu onemocnění covid-19. Terapie není považována sama o sobě za rizikový faktor. Pokud léčebné zásahy rozdělíme podle mechanismů účinku, lze konstatovat, že imunomodulační terapie rekombinantními in-

terferony a glatiramer acetátem lze považovat za bezpečné. Jiné terapeutické zásahy, které mohou vést ke snížení počtu lymfocytů v periferní krvi, zřejmě také nepředstavují pro většinu nemocných zvýšené riziko. Největší podíl nemocných s RS, kteří se nakazili SARS-CoV-2, jsou nemocní léčení depleční terapií antiCD20. Nejsou informace, zda ve sledované metaanalýze byl výskyt infekce SARS-CoV-2 indexován na počty nemocných léčených danou modalitou. Bylo by zajímavé toto porovnat s nemocnými léčenými alemtuzumabem nebo kladribinem. Zatím můžeme spekulovat, že terapie antiCD20 ovlivňuje spíše imunomodulační aktivity vedoucí k protektivnímu zánětu vyvolanému SARS-CoV-2. Snížení hladin protilátek po této terapii není zřejmě rozhodující (Jalkh et al., 2021).

Výše zmíněné úvahy je třeba rozpracovat i v kontextu možného benefitu nebo rizika aktivní imunizace proti SARS-CoV-2 u nemocných s RS. Jsou k dispozici dostatečné údaje, že aktivní imunizace nemocných s RS schválenými vakcínami proti SARS-CoV-2 pro ně nepředstavuje riziko. Rozdílné léčebné zásahy mohou vést k rozdílné imunitní odpovědi a míra protekce může být mezi očkovánými nemocnými s RS odlišná. Imunizace pacientů s RS musí být i v případě SARS-CoV-2 zvažována individuálně v kontextu všech proměnných. Významnou úlohu pro některé léčebné modality bude hrát také časování aktivní imunizace. Lze uzavřít, že i u nemocných s RS lze očekávat benefit aktivní imunizace. Riziko infekce SARS-CoV-2 nesmí být považováno za důvod k přerušení terapeutických zásahů (Jakimovski et al., 2020; Ciotti et al., 2020; Otruba et al., 2020; Mares et Hartung, 2020).

Závěr

Centrální i periferní nervový systém je přímo nebo nepřímo postižen u většiny nemocných s infekcí SARS-CoV-2. Klinické příznaky postižení jsou asociovány s tíží nemoci covid-19. Zatím nemáme údaje, jaké budou dlouhodobé dopady prodělané infekce SARS-CoV-2 na nervovou soustavu. Není také známo, zda nedojde s časovým odstupem ke zvýšení incidence neurologických onemocnění, v jejichž patofyziologii je zapojen zánět.

*Podpořeno Univerzitou Karlovou,
Lékařskou fakultou v Hradci Králové.
Projekt č. PROGRES Q40/10.*

LITERATURA

1. Ciotti JR, Valtcheva MV, Cross AH. Effects of MS disease-modifying therapies on responses to vaccinations: a review. *Multiple Scler Related Disorders* 2020; 45: 102439. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102439>.
2. El-Sayed A, Aleya L, Kamel M. Covid-19: a new emerging respiratory disease from the neurological perspective. *Environmental Sci Pollution Research* 2021; <https://doi.org/10.1007/s11356-021-12969-9>.
3. Jakimovski D, Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, Dwyer MG, Zivadinov R. Infections, vaccines and autoimmunity: a multiple sclerosis perspective. *Vaccines* 2020; 8(50). doi: 10.3390/vaccines8010050.
4. Jalkh G, Nahed RA, Macaron G, Rensel M. Safety of newer disease modifying therapies in multiple sclerosis. *Vaccines* 2021; 9(12). <https://dx.doi.org/10.3390/vaccines9010012>.
5. Jha NK, Ojha S, Jha SK, Dureja H, Singh SK, Shukla SD, Chellappan DK, Gupta G, Bhardwaj S, Kumar N, Jeyaraman M, Jain R, Muthu S, Kar R, Kumar D, Goswami VK, Ruokolainen J, Kesari KK, Singh SK, Dua K. Evidence of coronavirus (CoV) pathogenesis and emerging pathogen SARS-CoV-2 in the nervous system: a review on neurological impairments and manifestations. *J Mol Neurosci* 2021; <https://doi.org/10.1007/s12031-020-01767-6>.
6. Keyhanian K, Umeton RP, Mohit B, Davoudi V, Hajighasemi F, Ghasemi M. SARS-CoV-2 and nervous system: from pathogenesis to clinical manifestation. *J Neuroimmunol* 2021; 350: 577436. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2020.577-436>.
7. Krejssek J. Aktivní imunizace, reálná cesta ke kontrole šíření infekce koronavirem SARS-CoV-2. *Remedia* 2021; 31(1): 1–5.
8. Otruba P, Bardoň J, Kolář M, Petroušová L, Raška M, Salzman R, Dorňák T, Hlušík P, Hok P, Hvizdošová L, Kaiserová M, Král M, Kurčová S, Mareš J, Mateášiková Z, Menšíková K, Nevrlý M, Polidar P, Rous M, Rous Z, Svrčinová T, Šaňák D, Veverka T, Vašítek M, Čecháková E, Kaňovský P. Neurologické komplikace koronavirové infekce SARS-CoV-2 (covid-19). *Neurol. praxi* 2020; 21(Suppl. G).
9. Möhn N, Konen FF, Pul R, Kleinschnitz Ch, Prüss H, Witte T, Stangel M, Skripuletz T. Experience in multiple sclerosis patients with covid-19 and disease-modifying therapies: a review of 873 published cases. *J Clin Med* 2020; 9: 4067. doi:10.3390/jcm9124067.
10. Mares J, Hartung HP. Multiple sclerosis and covid-19. *Bio-med Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2020; 164(3): 217–225.
11. Ruetsch C, Brglez V, Crémoni M, Zorzi K, Fernandez C, Boyer-Suavet S, Benzaken S, Demonchy E, Rizzo, K, Courjon J, Cua E, Ichai C, Dellamonica J, Passeron T, Seitz-Polski B. Functional exhaustion of type I and II interferons production in severe COVID-19 patients. *Front Med* 2020; 7: 603961. doi: 10.3389/fmed.2020.603961
12. Sette A, Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell* 2021; 184(4): 861–880.
13. Wang MY, Zhao R, Gao LJ, Gao XF, Wang DP, Cao JM. SARS-CoV-2: structure, biology, and structure-based therapeutics development. *Front Cell Infect Microbiol* 2020; 10: 587269. doi: 10.3389/fcimb.2020.587269.
14. Zrzavy T, Kollaritsch H, Rommer PS, Boxberger N, Loebermann M, Wimmer I, Winkelmann A, Zettl UK. Vaccination in multiple sclerosis: friend or foe? *Frontiers Immunol* 2019; 10: 1883. doi: 10.3389/fimmu.2019.01883.
15. Zrzavy T, Wimmer I, Rommer PS, Berger T. Immunology of covid-19 and disease-modifying therapies: the good, the bad and the unknown. *Eur J Neurol* 2020; 0: 1–16. doi: 10.1111/ene.14578.