

Příspěvek k současným poznatkům o COVID-19 (Coronavirus disease 2019).

Lubomír Janda¹ a Matuš Mihalčin²

1. Klinická imunologie a imunologie infekčních chorob, Výzkumný ústav veterinárního lékařství, Brno
2. Klinika infekčních chorob, Fakultní nemocnice Brno

V dnešní době čelí lidstvo pandemii způsobené novým virem SARS-CoV2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2). Tento virus patří do podčeledi Coronavirinae, což je pestrá skupina podobných virů lékařského i veterinárního významu. Tuto podčeď lze rozdělit na čtyři rody alfa-, beta-, gama- a deltacoronavirus (α -, β -, γ - a δ -CoV). Pro nás jsou důležité první dva rody. Do skupiny alfacoronaviru patří viry HCoV-NL63 a HCoV-229E, které vyvolávají respirační onemocnění u dětí nebo nachlazení, se kterými se sezónně setkáváme. Do skupiny betacoronavirů patří HCoV-OC43 a HCoV-HKU1, což jsou viry způsobující respirační onemocnění horních cest dýchacích a stejně jako druhé dva alfacoronaviry se běžně vyskytují v populaci. Do druhé skupiny betacoronavirů však patří i viry, které mají mnohem závažnější průběh onemocnění (SARS-CoV, SARS-CoV2 a MERS). Tropismus různých koronavirů se pohybuje mezi respiračním a gastrointestinálním traktem. Částice koronaviru obsahuje alespoň čtyři kanonické strukturální proteiny: E (obalový protein), M (membránový protein), N (nukleokapsidový protein) a S (spike protein). Viry patřící k linii betacoronavirů navíc exprimují membránově vázaný protein HE (hemagglutinin-esterázu). Klíčovým proteinem pro vstup do hostitelské buňky je glykoprotein S (tzv. spike protein). Na N-konci glykoproteinu S někdy označované jako S1 podjednotka má receptorovou vazebnou doménu (RBD). Na C-konci glykoproteinu S označovanou jako S2 podjednotka se vyskytují domény zapojené do fúze membrán (Hulswit a spol., 2016).

Má COVID-19 vztah ke střevní mikrobiotě?

Gao a jeho spolupracovníci retrospektivně zjistili, že kromě klinických projevů jako je horečka, kašel a dušnost, produkovali pacienti s infekcí SARS-CoV2 sputum, měli bolesti hlavy, hemoptýzu a také gastrointestinální příznaky, jako je průjem (2%-10,1%), nevolnost a zvracení (1-3,6%). Ve své práci dokazovali propojení transportní funkce aminokyselin přes ACE2 (Angiotensin converting enzyme 2) s mikrobiální ekologií v gastrointestinálním traktu. Mutanti ACE2 vykazovali sníženou expresi antimikrobiálních peptidů, což vedlo ke změnám střevní mikrobioty. V současné době žádný přímý klinický důkaz neprokázal, že modulační střevní mikrobioty má terapeutickou roli v léčbě COVID-19, ale předpokládají, že zacílení na střevní mikrobiotu by mohlo být novou terapeutickou možností, nebo alespoň adjuvantní terapeutickou volbou. V současné době není známá jednoznačně účinná antivirová léčba (antivirotika remdesivir, lopinavir/ritonavir, ribavirin, uminefovir, atazanavir, darunavir, cobistat, baloxavir, favipiravir nebyly původně určeny k léčení nemoci COVID-19) a proto spekulují, že probiotika by mohla modulovat střevní mikrobiotu tak, aby příznivě změnila gastrointestinální symptomy a mohla by také uplatňovat ochranu dýchacích cest (Gao a spol., 2020; Wong a spol., 2020).

Proč je smrtnost v Německu a Rakousku nižší, než v jiných zemích?

Smrtnost není monofaktoriální problém. Určitě v tom hraje roli kvalita péče, stáří populace, třígenerační sociální propojení rodin apod. Jeden z udávaných faktorů je, že lidé, kteří žijí na sever od Alp, se častěji dostanou do kontaktu se sezónními virovými onemocněními včetně koronavirových (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-HKU1). Proto mají nastaven imunitní systém jinak, než středomořské národy. Produkce proteinů

jako je IFITM3, PUSL1, TPST1 a WDR33 inhibuje invazi virů do buněk a ovlivňuje imunitní systém (Brass a spol. 2009; Almen a spol., 2012). To by mohlo vysvětlovat nižší smrtnost u severských národů.

Podobnou anomálii jako je smrtnost u SARS-CoV2 lze vysledovat také u prevalence celiakie, která se pohybuje v Německu a Rakousku na úrovni 0,2-0,4% a přitom celosvětový průměr je kolem 1-1,4%. I u této nemoci hraje roli gastrointestinální trakt, respektive jeho kondice. V Německé populaci je kolem 26% osob s genetickým znakem HLA-DQ2/HLA-DQ8, což je hlavní podmínka ke vzniku celiakie. Přitom prevalence celiakie se pohybuje kolem 0,2-0,4%. V Itálii je frekvence HLA-DQ2/HLA-DQ8 v populaci méně jak poloviční (11%), ale prevalence se pohybuje od 0,7-1,1% (Mustalahti a spol. 2010; Catassi a spol. 2015). Pokud se podíváme po jednotlivých státech, tak Rakousko a Česká republika má podobnou prevalenci celiakie (0,2-0,4%) jako má Německo. I v těchto státech je smrtnost na SARS CoV2 hluboko pod průměrem ostatních států (Německo 1,6%; Rakousko 1,8%, Česká republika 1,6 % srovnaj s Itálií 12,5%, Španělsko 9,7%; WHO-Situation report 78). Jedním z navrhovaných vysvětlení je, že v těchto státech je obliba jídla, které prochází kvasným procesem (zelí, kváskový chléb, jogurty apod.) Mimochodem Korejci, kteří mají také nižší smrtnost (1,7%), mají ve svém jídelníčku kvašený salát kimchi (z čínského zelí, bílé ředkve, jarní cibulky, chili, mrkve, česneku, zázvoru a rybí omáčky).

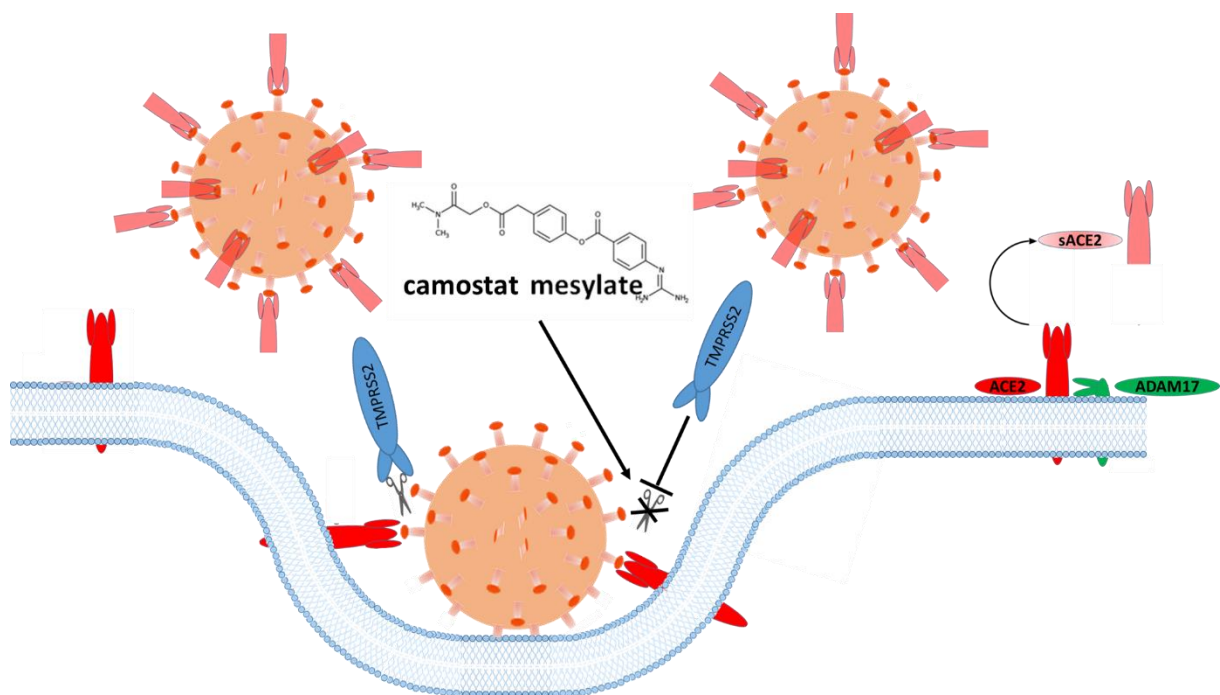
Dá se cirkulující forma ACE2 využít k zamezení vstupu SARS-CoV2 do hostitele?

Aby se virus dostal do buňky, je potřeba uvolnit S2 podjednotku obsahující dva fúzní peptidy (FP1 a FP2 fusion peptide) a dvě opakující se sekvence (heptad repeat). Po uvolnění této C-koncové domény glykoproteinu S dochází k fúzi virové membrány s membránou hostitelské buňky. Toto uvolnění se děje prostřednictvím ACE2 receptorové peptidázy, na kterou nasedá virová částice díky S-glykoproteinu v otevřené konformaci za přispění furinu. Právě všudypřítomně exprimované serinové proteázy furinového typu (TMPRSS2, PACE, PCSK3) jsou klíčovým hráčem, který štěpí S-glykoprotein v polybasickém motivu (Braun a Sauter 2019). Silný polybasický motiv je právě tím rozdílovým faktorem mezi SAR-CoV (Leu-Arg) a SARS-CoV2 (Pro-Arg-Arg-Ala-Arg), který umožňuje efektivní uvolnění S2 podjednotky glykoproteinu.

Se zajímavou myšlenkou přišli kolegové z Northwestern University, Chicago. Dipeptidyl membránová proteáza ACE2 může u některých nemocných lidí cirkulovat v těle díky ADAM17 metaloproteináze (viz obr. 1) (Anguiano a spol., 2017; Kaur a spol., 2015). Díky tomu koluje v těle sACE2 receptor (soluble Angiotensin converting enzyme 2) (Jiang a spol., 2014). Rozpustná forma sACE2 totiž postrádá membránovou kotvu a cirkuluje v malém množství v krvi. Tato rozpustná forma by mohla působit jako kompetitivní inhibitor SARS-CoV2 a dalších koronavirů tím, že zabráni vazbě virové částice na povrchově vázaný ACE2 receptor (obr. 1). Studie *in vitro* skutečně ukázaly, že replikace SARS-CoV byla blokována rozpustnou formou sACE2 v buněčné linii Vero-E6 ledvin u opic. Navíc bylo popsáno, že ACE2 fúzovaný s Fc částí imunoglobulinu neutralizuje SARS-CoV2 *in vitro* a SARS-CoV2 váže ACE2 s vyšší afinitou než SARS-CoV (Batlle a spol., 2020). Pokud by se podařilo aktivovat metaloproteinázu ADAM17 (také známá pod označením TACE – TNF α -converting enzyme), nebo podobnou proteázu, která by byla schopna uvolnit ACE2 do séra, mohlo by dojít k vyvázání virové částice na cirkulující receptor a tím by se zpomalilo nebo dokonce zabránilo průniku přes membránu do buněk (Saad, a spol., 2019; Düsterhöft a spol., 2019).

Jinou možností, jak zabránit invazi SARS-CoV2 je zablokovat furinovou proteázu. Markus Hoffmann a jeho kolegové z Leibnizova ústavu v Göttingenu zjistili, že SARS-CoV2,

stejně jako SARS-CoV, používá pro vstup do buněk hostitelské proteiny receptorový protein ACE2 a TMPRSS2 proteázu. Je tedy předpoklad, že oba koronaviry by měly infikovat podobné buňky u pacientů a mohou způsobovat onemocnění podobnými mechanismy. Vědci pak zkoumali, zda jsou k dispozici nějaká léčiva, která by mohla zastavit vstup koronaviru SARS-CoV2 do buňky zablokováním účinku proteázy TMPRSS2. Z předchozí práce na SARS-CoV v roce 2003 identifikovali jednu potenciální látku zvanou camostat mesylát a ukázali, že lék v *in vitro* studii zastavil SARS-CoV2 v infikování plicních buněk (Hoffmann a spol. 2020). Prof. Stefan Pöhlmann ze stejného ústavu v rozhovoru na stránkách Thailand Medical News (<https://www.thailandmedical.news/news/coronavirus-drug-research-german-researchers-identify-japanese-drug-camostat-mesylate-that-could-be-repurposed-to-treat-COVID-19>) dodává, že z jejich předchozí práce věděli, že camostat mesylát je aktivní proti jiným koronavirům, včetně SARS-CoV. Další výzkum ukázal, že camostat mesylát blokuje vstup infekce SARS-CoV2 do plicních epitelálních buněk, což dokládají i na příkladu pacientů se SARS-CoV2. Vzhledem k tomu, že camostat mesylát již byl u lidí testován a byl schválen japonským úřadem FDA, i když nikoli konkrétně pro léčbu choroby COVID-19, lze jej snadno znovu použít (camostat mesylát známý pod obchodním názvem Foipan byl v Japonsku schválen pro léčbu řady neinfekčních stavů u lidí, jako je chronická pankreatitida a pooperační refluxní ezofagitida).



Obr. 1. Schéma průniku koronaviru přes cytoplasmatickou membránu. ACE2 receptorová proteáza (Angiotensin converting enzyme 2) váže RBD (Receptor binding domain) glykoproteinu S virové částice. V plicních buňkách se glykoprotein S procesuje pomocí proteázy TMPRSS2 furinového typu. Po odštěpení S1 proteinu dochází k obnažení fúzních peptidů, které spojí membránu virové částice s membránou cílové buňky. Dojde k průniku virové částice do buňky. Membránově vázaný ACE2 lze odštěpit metaloproteinázou ADAM17, čímž se vytvoří rozpustná forma ACE2. Fyziologický význam rozpustného ACE2 není zcela objasněn. Jako inhibitor serinové proteázy TMPRSS2 byl testován camostat mesylate, v Japonsku známý jako lék na chronickou pankreatitidu a pooperační refluxní ezofagitidu pod obchodním názvem jako Foipan.

Nebude se COVID-19 chovat každý rok jako sezónní nachlazení nebo chřipka?

Koronaviry používají konformační maskování a glykanové stínění k omezení rozpoznávání imunitní odpovědí infikovaných hostitelů. Vstup koronaviru do hostitelských buněk je složitý proces, který vyžaduje koordinovaný účinek vazby na receptor a proteolytického štěpení S-glykoproteinu tak, aby mohlo dojít k zprostředkování fúze viru s buňkou. Distální podjednotka glykoproteinu S tzv. S1 podjednotka obsahuje doménu vázající se na receptor (RBP) a přispívá ke stabilizaci před-fúzního stavu podjednotky S2 ukotvené na membránu, která obsahuje kompletní fúzní aparát. U všech CoV je S-glykoprotein štěpen hostitelskými proteázami v tak zvaném místě S2', které se nachází bezprostředně před fúzním peptidem (Walls a spol., 2020).

Trimer SARS-CoV2 glykoproteinu S existuje ve více konformačních stavech vyplývajících z otevření podjednotky S1 glykoproteinu na vrcholu trimery. Na rozdíl od toho byly detekovány pouze uzavřené trimery glykoproteinu S pro čtyři další lidské infikující koronaviry: HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-HKU1 a HCoV-229E. Protože je známo, že HCoV-NL63 a HCoV-229E zapojují proteinové receptory prostřednictvím S1 podjednotky glykoproteinu S, očekává se také, že dojde k otevření trimery, čímž se odhalí jejich RBD, které jsou jinak schovány na rozhraní mezi protomery v uzavřených trimerech glykoproteinu S. Bez ohledu na povahu receptoru a umístění domén vázajících se na receptor se očekává, že pro všechny koronaviry bude nezbytné, aby všechny koronaviry umožňovaly konformační změny ve velkém měřítku podjednotky S2 glykoproteinu vedoucí k fúzi virové a hostitelské membrány (Walls a spol., 2020).

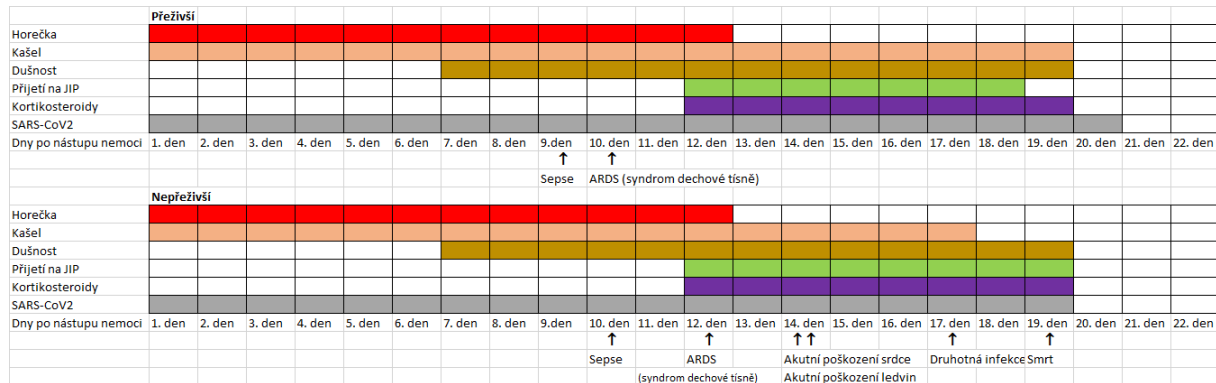
Souhrnně publikovaná data zdůrazňují, že trimery S-glykoproteinů nalezené ve vysoce patogenních lidských koronavirech se zdají být v částečně otevřených stavech, zatímco ty ostatní koronaviry, spojené s běžným nachlazením zůstávají z velké části uzavřené ve struktuře trimery S-glykoproteinu. Vazebná afinita CoV pro receptory korelovala s rychlostí replikace virů, jakož i s přenositelností a závažností onemocnění. Je předpoklad, že nejvíce patogenní koronaviry budou mít trimery S glykoproteinů spontánně přecházející z uzavřené do otevřené konformace, jako je tomu v případě SARS-CoV2, SARS-CoV a MERS-CoV. Pokud tedy dojde k prodělání této nemoci, nebo v případě použití vakcíny, mohli by neutralizační protilátky mířené na otevřenou konformaci SARS-CoV2 navodit trvalou imunitu proti této nemoci (Walls a spol., 2020).

Jakou roli v nemoci COVID-19 hraje prozánětlivý faktor IL-6?

Zprávy z Číny ukázaly, že přibližně u 20% pacientů s COVID-19 se vyvinulo těžké onemocnění, což mělo za následek 4% smrtelnost. Z pohledu imunologů, s ohledem na respirační selhání, mají kriticky nemocní pacienti COVID-19 společné rysy: 1) náhlé zhoršení nemoci přibližně jeden až dva týdny po nástupu; 2) mnohem nižší počet lymfocytů a zejména NK buněk v periferní krvi; 3) extrémně vysoké zánětlivé parametry, včetně C reaktivního proteinu (CRP) a prozánětlivých cytokinů (IL-6, TNF α , IL-8, apod.); 4) narušený imunitní systém demonstrováný atrofií sleziny a lymfatických uzlin, spolu s redukcí počtu lymfocytů v lymfatických uzlinách; 5) většina infiltrovaných imunitních buněk v plicní tkáni byly monocyty a makrofágy, ale jen s minimálním nálezem lymfocytů; 6) napodobení vaskulitidy, hyperkoagulační stav a multiorgánové postižení (Zhang, Zhao a spol., 2020).

Ve srovnání s lehčími případy, měla většina těžkých průběhů COVID-19 přetrvávající velmi vysokou míru sedimentace erytrocytů (ESR), sérovou koncentraci CRP a prozánětlivých cytokinů IL-6, TNF α , IL-1 β , IL-8, IL2R, což bylo spojeno s ARDS (syndrom dechové tísně), hyperkoagulací a diseminovanou intravaskulární koagulací (DIC). Je nanejvýš pravděpodobné, že cytokinová bouře zhoršuje poškození plic a vede k dalším fatálním

komplikacím. (Zhang, Zhao a spol. 2020). Ve zpětné, multicentrické kohortové studii vykazovala skupina pacientů s COVID-19, kteří nepřežili, signifikantní zvýšení hladiny IL-6 ve srovnání se zbytkem pacientů, kteří přežili (Zhou a spol., 2020). Ve světle těchto klinických údajů se ukazuje, že u těžkých pacientů dochází ať už k mírné, nebo prudké cytokinové bouři, což je jednou z důležitých příčin úmrtí.



Léčba cytokinové bouře se proto stala důležitou součástí léčby těžkých pacientů. Interleukin-6 (IL-6) hraje důležitou roli v syndromu uvolňování cytokinů (CRS). Pokud dokážeme blokovat signální transdukční dráhu IL-6, dá se očekávat, že tento přístup se stane novou metodou podpurné léčby těžkých pacientů. V současné době se uvažuje o využití použít inhibitoru Tocilizumab (TZC), který se specificky váže na rozpustné a membránově vázané receptory IL-6 (IL-6R).

Může mikrobiom modulovat produkci IL-6?

Li a jeho kolegové studovali vliv kouření na plicní mikrobiom u myši. Zjistili, že zástupci třídy Proteobacteria a Firmicutes hráli důležitou roli ve složení mikrobiální komunity a udržovali relativně vyváženou homeostázi. Pokud byla navozena mikrobiomová dysbióza, došlo k narušení rovnováhy imunitního systému **s přímým vlivem na záněť plic**. V této studii popsali, že IL-6 nebo CRP korelovaly se specifickým mikrobiomem dolních dýchacích cest na různých úrovních, což naznačuje, že **mikrobiomová dysbióza může přes stimulovaný imunitní systém myši ovlivňovat záněť**. (Li a spol., 2019)

Druhá zajímavá studie kolegů z Dánska se zabývala hodnocením vlivu denního příjmu kombinace probiotických kmenů, *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* and *Lactobacillus rhamnosus GG*, na odpověď u očkování proti *Streptococcus pneumoniae* a *Bordetella pertussis* u zdravých dětí. Sörrensen a jeho spolupracovníci prokázali, že:
 -podávané probiotické kmeny lze detekovat ve stolici a proliferovaly ve střevech,
 -po půl roce podávání probiotických bakterií nedošlo ke změně střevní struktury mikrobioty
 -nezjistili rozdíl ve specifické protilátkové odpovědi mezi probiotickou a placebovou skupinou vůči oběma vakcínám. **Zjistili ovšem významný rozdíl mezi produkcí IL-6 v krvi ze skupiny dostávající probiotika a placebo skupinou** (Sörrensen a spol. 2019).

Kromě vztahu mikrobiom/imunitní systém hostitele nalezneme i důkazy o tom, že mikrobiom přímo reaguje na virové infekce. Poučný je v tomto ohledu přehledný článek Robinsona a Pfeifferové (2014). Ačkoliv byl poznatek o tom, že bezmikrobní myši jsou náchylnější na infekci chřipkovým virem A než myši konvenční, publikován již v 60. letech minulého století, vysvětlení pro tato pozorování dlouho chyběla. V poslední době důkazy ukazují, že komensální **bakterie dokážou omezit chřipkové infekce** nepřímo, na základě signálů předaných imunitnímu systému **přispívajících k zlepšené kalibraci a účinnosti tohoto**

systemu (Robinson a Pfeifferová, 2014). Kromě nepřímého zapojení mikrobiomu do boje proti virové nemoci Chen a jeho spolupracovníci našli i přímý důkaz, že komenzální bakterie lidské nosní dutiny *S. epidermidis* se přímo podílí na proti virovém účinku, díky obrovskému Embp proteinu (Extracellular matrix-binding protein) (Chen a spol. 2016). Za zajímavé je dále třeba považovat pozorování, že **masivní infekce respiračními viry** mohou naopak způsobovat **dysbiosy mikrobiomu** respiračního traktu a následné sekundární bakteriální pneumonie, které mohou být svým průběhem nakonec i nebezpečnější než virové nákazy (Hanada a spol. 2018).

Desinfekce rukou a jeho vliv na mikrobiom kůže.

Virové onemocnění SARS-CoV2 (pandemie) má i nepřímé zdravotní dopady na celou populaci a to je navození dysbiózy kůže kvůli nadměrnému používání dezinfekce. Nejde jen o ruce ale i o obličej a ostatní části kožního mikrobiomu, které mohou přicházet do styku s antiseptickými přípravky.

WHO totiž doporučuje jako účinnou obranu proti šíření COVID-19 mytí a desinfekci rukou. K tomuto doporučení vydalo „Pokyny pro hygienu rukou ve zdravotnictví“ (WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care 2009). Čtenář v této příručce najde veškeré informace, které se týkají ochrany pacientů i ochrany pracovníků ve zdravotnictví. Je tam přesně formulováno, za jakých podmínek může dojít ke kontaminaci zdravotníka, ale i pacienta. Klíčové v zabránění přenosu infekce při dodržení všech bezpečnostních doporučení je správné používání vhodných antiseptických přípravků.

Jak se v příručce dále píše, časté užívání antibakteriálních přípravků (mýdel, detergentů a alkoholu) vede k narušení rezidentního bakteriálního mikrobiomu kůže, který sídlí pod povrchovými buňkami stratum corneum a lze ho také nalézt na povrchu kůže. Dominantním druhem kožního mikrobiomu je *Staphylococcus epidermidis* a *Staphylococcus hominis* a další stafylokoky negativní na koagulázu, následované koryneformními bakteriemi (propionibacteria, corynebacteria, dermobacteria a micrococci). Rezidentní flóra má dvě hlavní ochranné funkce: mikrobiální antagonismus a soutěžení o živiny v ekosystému. Díky narušení kožního mikrobiomu může dojít ke dvěma typům kožních reakcí. První a nejčastější typ zahrnuje příznaky, které se mohou lišit od docela mírných až po oslabující, včetně sucha, podráždění, svědění a dokonce i praskání a krvácení. Tato řada příznaků se označuje jako dráždivá kontaktní dermatitida. Druhý typ kožní reakce, alergická kontaktní dermatitida, je vzácná a představuje alergii na některou složku přípravku na hygienu rukou. Příznaky alergické kontaktní dermatitidy se mohou také pohybovat od mírných a lokalizovaných po těžké a generalizované. Ve své nejzávažnější formě může být alergická kontaktní dermatitida spojena s dýchacími potížemi a dalšími příznaky anafylaxe.

Paradoxní situace podobná dysbiose mikrobiomu respiračního traktu potom může nastat u mikrobiomu kůže, jehož poruchy (dysbiosy) mohou vést k závažným chronickým i akutním onemocněním (Stehlíková a spol. 2019). Ačkoliv jedna nedávná studie nepozorovala významné zhoršení zdraví kůže nebo složení mikrobiomu kůže v důsledku používání alkoholových desinfekcí po dobu sedmi dní (Mukherjee a spol. 2018), přesto autoři doporučují jako vhodné ošetření kosmetickými přípravky **s přidavkem složek normálního mikrobiomu kůže**. Nicméně další dvě studie prokazatelně ukazují na negativní vliv alkoholových desinfekcí na mikrobiom kůže ať již z pohledu snížení jeho diverzity (Zapka a spol. 2017) nebo i zvýšení výskytu kožních patogenů, zejména bakterií *Staphylococcus aureus* a *Staphylococcus haemolyticus* u zdravotníků s kůží na ruce poškozenou častým mytím nebo používáním ochranných rukavic (Rocha a spol. 2009). U osob používajících často

desinfekcí a antibakteriálních mýdel byl výskyt *Staphylococcus aureus* zvýšen o 67 %, gram negativních bakterií o 198 % a patogenních kvasinek o 34 % oproti jedincům se zdravou kůží. Jasně se tedy ukazuje, že dysbiotická až abiotická kůže po intenzivním používání desinfekcí v době virových epidemií ztratila svoji (mikro)biologickou ochranu a po rychlém odpaření chemie je opět náchylnější k sekundárním infekcím patogeny.

Výzkumný ústav veterinárního lékařství se podílí na vývoji mikroemulze s obsahem látek a enzymů z komensální bakterie kůže *Staphylococcus epidermidis* označené nedávno časopisem Science za hlavního strážce zdraví kůže (Stacy a Belkaid, 2019). Tato emulze se nově zavádí na trh. V rámci současné pomoci zdravotníkům v době virové epidemie COVID-19 věnovala firma BiomCare s.r.o. se sídlem na Dobříši větší množství vzorků této mikroemulze bezplatně zdravotníkům na COVID jednotkách FN Motol v Praze, FN v Brně Bohunicích a FN u sv. Anny v Brně, kde nyní probíhá jejich intenzivní aplikace.

Literatura:

Almen, MS., Bringeland, N., Fredriksson, R., Schiöth, BH. The Dispanins: A Novel Gene Family of Ancient Origin That Contains 14 Human Members. **2012**. *PLOS One* 7 (2)

Anguiano, L., Rieraa, M., Pascuala, J., Solera, MJ. Circulating ACE2 in Cardiovascular and Kidney Diseases. *Current Medicinal Chemistry*, **2017**, 24, 3231-3241

Battle, D., Wysocki, J., Satchell, K. Soluble angiotensin-converting enzyme 2: a potential approach for coronavirus infection therapy? *Clinical Science*, **2020** Mar 13;134(5):543-545.

Brass AL, Huang I.C, Benita, Y, John, SP, Krishnan, MN, Feeley, E.M., Ryan BJ, Weyer JL, van der Weyden L, Fikrig E, Adams DJ, Xavier R.J, Farzan M, Elledge SJ. The IFITM proteins mediate cellular resistance to influenza A H1N1 virus, West Nile virus, and dengue virus. *Cell*. **2009** Dec 24;139(7):1243-54.

Braun, E., Sauter, D. Furin-mediated protein processing in infectious diseases and cancer. *Clin Transl Immunology*. **2019** Aug 5;8(8):e1073: 1-19.

Catassi, C., Gatti, S., Lionetti, E. World perspective and celiac disease epidemiology. *Digestive Disease*. **2015**;33(2):141-6

Düsterhöft, S., Lokau, J., Garbers, C. The metalloprotease ADAM17 in inflammation and cancer. *Pathol Res Pract*. **2019** Jun;215(6):152410.

Gao, QY., Chen, YX., Fang, JY. 2019 novel coronavirus infection and gastrointestinal tract. *J Dig Dis*. **2020** Feb 25; 21:125–126

Gopallawa, I., Uhal, BD. Molecular and cellular mechanisms of the inhibitory effects of ACE-2/ANG1-7/Mas axis on lung injury **2014**. *Curr Top Pharmacol*. January 1; 18(1): 71–80.

Hanada, S., Pirzadeh, M., Carver, KY., Deng, JC. Respiratory Viral Infection-Induced Microbiome Alterations and Secondary Bacterial Pneumonia *Front Immunol*. **2018** Nov 16;9:1-15, 2640.

Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T., Herrler, G., Wu, NH., Nitsche, A., Müller, MA., Drosten, C., Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. **2020** Mar 4.

Hulswit, RJ., de Haan, CA., Bosch BJ. Coronavirus Spike Protein and Tropism Changes. *Adv Virus Res*. **2016**;96:29-57.

Chen, HW., Liu, PF., Liu, YT., Kuo, S., Zhang, XQ., Schooley, RT., Rohde, H., Gallo, RL., Huang, CM., Nasal commensal *Staphylococcus epidermidis* counteracts influenza virus. *Sci Rep*. **2016** Jun 16;6:27870.

Jiang, J., Yang, J., Zhang, Y., Dong, M., Wang, S., Zhang, Q., Liu, FF., Zhang, K., Zhang, Ch. Angiotensin-converting enzyme 2 and Angiotensin 1–7: novel therapeutic targets. *Nat. Rev. Cardiol* **2014**. 11;7:413–426

Kaur, P., Muthuraman, A., Kaur, M. The Implications of ANGIotensin-Converting Enzymes and Their Modulators in Neurodegenerative Disorders: Current and Future Perspectives *ACS Chem. Neurosci* **2015** Apr 15;6: 508–521

Li, KJ., Chen, ZL., Huang, Y., Zhang, R., Luan, XQ., Lei, TT., Chen, L. Dysbiosis of lower respiratory tract microbiome are associated with inflammation and microbial function variety. *Respir Res.* **2019** Dec 3;20(1):272.

Mukherjee, PK., Chandra, J., Retuerto, M., Arters, KA., Consolo, MC., Patterson, A., Bajaksouzian, S., Arbogast, JW., Cartner, TJ., Jacobs, MR., Ghannoum, MA., Salata, RA. Effect of alcohol-based hand rub on hand microbiome and hand skin health in hospitalized adult stem cell transplant patients: A pilot study. *J Am Acad Dermatol.* **2018** Jun;78(6):1218-1221.e5

Mustalahti, K., Catassi, C., Reunanen, A., Fabiani, E., Heier, M., McMillan, S., Murray, L., Metzger, MH., Gasparin, M., Bravi, E., Mäki, M. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med* **2010** Dec;42(8):587-595.

Robinson, CM., Pfeiffer, JK. Viruses and the Microbiota. *Annu Rev Virol.* **2014**;1:55-69.

Rocha, LA., Ferreira de Almeida E Borges, L., Gontijo Filho, PP. Changes in hands microbiota associated with skin damage because of hand hygiene procedures on the health care workers. *Am J Infect Control.* **2009** Mar;37(2):155-9.

Saad, MI., Rose-John, S., Jenkins, BJ. ADAM17: An Emerging Therapeutic Target for Lung Cancer. *Cancers (Basel).* **2019** Aug 21;11(9).

Adler Sørensen, C., Fuglsang, E., Jørgensen, CS., Laursen, RP., Larnkjær, A., Mølgaard, C., Ritz, C., Michaelsen, KF., Krogh, KA., Frøkiær, H2. Probiotics and the immunological response to infant vaccinations; a double-blind randomized controlled trial. *Clin Microbiol Infect.* **2019** Apr;25(4):511.e1-511.e7.

Stacy, A., Belkaid Y., Microbial guardians of skin health *Science.* **2019** Jan 18;363(6424):227-228.

Stehlikova, Z., Kostovcik, M., Kostovcikova, K., Kverka, M., Juzlova, K., Rob, F., Hercogova, J., Bohac, P., Pinto, Y., Uzan, A., Koren, O., Tlaskalova-Hogenova, H., Jiraskova Zakostelska, Z. Dysbiosis of Skin Microbiota in Psoriatic Patients: Co-occurrence of Fungal and Bacterial Communities. *Front Microbiol.* **2019** Mar 21;10:438

Uhal, BD.; Li, X., Piasecki, ChC., Molina-Molina, M. Angiotensin signalling in pulmonary fibrosis. **2013.** *Int J Biochem Cell Biol.* 44(3): 465–468.

Walls, AC., Park, YJ., Tortorici, MA., Wall, A., McGuire, AT., Veesler, D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell.* **2020** Mar 6.

WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. 2009 Geneva: World Health Organization; 2009. WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care: First Global Patient Safety Challenge Clean Care Is Safer Care.

WHO: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 78

Wong, SH., Lui, RN., Sung, JJ., Covid-19 and the Digestive System. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020 Mar 25. doi: 10.1111/jgh.15047. [Epub ahead of print]

Wysocki, J., González-Pacheco, FR., Batlle, D. Angiotensin-converting enzyme 2: possible role in hypertension and kidney disease. *Curr Hypertens Rep.* **2008** Feb;10(1):70-77.

Zapka, C., Leff, J., Henley, J., Tittl, J., De Nardo, E., Butler, M., Griggs, R., Fierer, N., Edmonds-Wilson, S. Comparison of Standard Culture-Based Method to Culture-Independent Method for Evaluation of Hygiene Effects on the Hand Microbiome. *mBio*. **2017** Mar 28;8(2).

Zhang, C., Wu, Z., Li, JW., Zhao, H., Wang, GQ. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents*. **2020** Mar 28:105954.

Zhang, W., Zhao, Y., Zhang, F., Wang, Q., Li, T., Liu, Z., Wang, J., Qin, Y., Zhang, X., Yan, X., Zeng, X., Zhang, S. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol*. **2020** Mar 25;214:108393.

Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., Cao, B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. **2020** Mar 28;395(10229):1054-1062.