

12. Mezinárodní symposium o bordetelách, Brusel

12th International Symposium on Bordetella, Brussels

Kateřina Fabiánová, Jana Zavadilová

Ve dnech 9.–12. dubna 2019 se konalo 12th International Symposium on Bordetella, tentokrát na půdě Lékařské fakulty, Université Libre de Bruxelles, v posluchárně Julese Bordeta. Celkem se na symposium zaregistrovalo přes 300 účastníků. Historicky první symposium se konalo již v roce 1962 v Praze.

Symposium zahájili a všechny účastníky přivítali organizátor letošní akce **dr. Camille Locht** a prorektor Univerzity Libre de Bruxelles **profesor Oberdan Leo**, který také připomněl, že symposium se koná v sále Julese Bordeta, který obdržel v roce 1919 Nobelovu cenu za fyziologii a medicínu, a že tedy v letošním roce uplyne 100 let od jejího udělení.

Slavnostního zahájení se zúčastnili také příbuzní Julese Bordeta. Jeho praprapravnučka **Nathalie Devroey** zajímavou prezentací přiblížila posluchačům práci a život svého slavného předka a dokumentovala ji řadou rodinných a pracovních fotografií a dokumentů.

Přehledem problematiky pertuse a pertusových vakcín „The 112-years odyssey of pertussis and pertussis vaccines – mistakes made and implications for the future“ zahájil odbornou část symposia **prof. James D. Cherry** (University of California, USA). Nahrazení celobuněčných vakcín (wP) proti pertusi bezpečnějšími, ale méně účinnými acelulárními vakcínami (aP) v roce 1997 v USA vedlo během 15 let k velkým epidemiím, které ukázaly na nedostatky aP vakcín, zejména na nízký počet pertusových antigenů ve vakcíně a odlišnou imunitní odpověď po aP vakcinaci. Po aP vakcinaci je indukována Th1/Th2 imunitní odpověď, naopak wP vakcinace a přirozená infekce indukují Th17/Th1 odpověď, která chrání před infekcí a onemocněním a poskytuje delší protektivitu než imunitní odpověď Th1/Th2. Malé množství antigenů v aP vakcínách vede k supresi vázaných epitopů. Tato suprese bohužel vede k tomu, že všechny děti primárně očkované aP vakcínami (aP kohorta) budou během svého života vnímavější k pertusi; snížit tuto vnímavost bude velmi obtížné.

Poté následoval samostatný speciální blok věnovaný adenylát-cyklázovému toxinu. V prezentaci „For the love of ACT“ **F. Heat Damron** (West Virginia University, USA) zdůraznil kariéru, úspěchy a vize dr. Erika Hewletta, který se kromě výzkumné práce (věnované zejména bordetelovému toxinu adenylátcykláze, ACT) významně zapojil do organizování odborníků v problematice bordetel a rovněž do pořádání mnoha mezinárodních symposií.

Dr. Erik Hewlett (University of Virginia, USA) ve své přednášce „The saga of Bordetella adenylate cyclase toxin: how did we get here and where are we going?“ popsal ACT jako nový virulentní faktor *Bordetella pertussis* již v roce 1976. ACT je klíčovým faktorem virulence u *B. pertussis*. Dr. Hewlett nastínil také nové perspektivy a možnosti ACT jako bakteriálního toxinu a jeho použití (například jako terapeutického přípravku nebo jako účinného nosiče pro antigeny, kdy byla používána enzymaticky neaktivní ACT, nebo jako adjuvans).

Na sdělení dr. Hewletta navázali **Daniel Ladant** (Institut Pasteur, France) prezentací „The adenylate cyclase toxin form *Bordetella pertussis*: a jack of many trades“ a profesor **Peter Sebo** (Institute of Microbiology, Czech Academy of Sciences, Czech Republic) s přednáškou „The why and what for of Bordetella pertussis adenylate cyclase toxin“.

Po skončení série prezentací prvního dne pokračovala diskuze v prostorách Muzea medicíny, které se nachází přímo v univerzitním kampusu. V muzeu je na 10 000 exponátů, které ilustrují vývoj medicíny, včetně mnoha artefaktů a fotografií věnovaných J. Bordetovi.

Druhý den zahájila blok s názvem „Klinické a epidemiologické aspekty pertuse“ **dr. Nicola Klein** (Kaiser Permanente Vaccine Study Center, USA) v prezentaci „Evolving pertussis epidemiology: impact of a mature acellular pertussis vaccine program“ shrnula data ze systému Kaiser Permanente Northern California (jednoho z osmi v USA). Přes vysokou proočkovanost dětské populace pěti dávkami před 7. rokem života (povinné pro vstup do školy v Kalifornii a některých státech USA) a šestou dávkou mezi 11. a 12. rokem, zaznamenala Kalifornie v letech 2010 a 2014–2015 velké epidemie pertuse. Ukazuje se, že k vyvanutí imunity po očkování dochází velmi rychle. Dr. Klein na datech z Kalifornie ukázala, že očkování proti pertusi v graviditě je v 90 % účinné proti onemocnění pertusí u dětí do dvou měsíců věku s určitou ochranou do 1 roku věku. U neočkovaných dětí je 13× vyšší riziko onemocnění než u dětí očkovaných a 1,9× vyšší riziko u dětí nekompletně očkovaných. Závěrem shrnula dr. Klein, že hlavní roli v současných epidemiích onemocnění hrají nedostatečná účinnost pertusové vakcíny a vyvanutí imunity.

Robert Read (University of Southampton, UK) ve své prezentaci „A human controlled infection model of *Bordetella pertussis* colonisation“ ukázal výsledky modelování nazofaryngeální kolonizace *B. pertussis* u lidí. Popsal zajímavý pokus na zdravých dobrovolnících, kterým byla za hospitalizace provedena intranasální inokulace kmenem Bp1917 a následně pravidelně odebírány vzorky na vyšetření. Maximum koloniformních jednotek ve vzorku bylo zachyceno 11. den po inokulaci. 14. den byli dobrovolníci zaléčeni azithromycinem; eradikace kolonizace Bp1917 byla během 48 hodin pozorována u 88 % jedinců. Závěrem přednášející dr. Read shrnul, že odběr vzorků obvyklým výtěrem z nosu a krku byl méně efektivní než nosní výplach (aspirát), který se jeví jako nejcitlivější diagnostická metoda, a že azithromycin byl účinný při likvidaci nasální kolonizace.

V další prezentaci „An update on the maternal pertussis immunization programme in England“ **Helen Campbell** (Public Health England, UK) shrnula zavedení očkování v těhotenství ve Velké Británii (říjen 2012). Očkování bylo zahájeno nejprve vakcínou dT3aP/IPV (difterie, tetanus, pertuse s třemi antigenními komponentami a inaktivovaná poliovakcína) a v roce 2014 nahrazeno dT5aP/IPV vakcínou, jejíž účinnost se ukázala vyšší (VE 92 % vs. 87 %). Od roku 2016 je očkování doporučeno po 18.–20. gestačním týdnem. Proočkovanost těhotných v období duben 2017 až březen 2018 byla v UK kolem 71,9 %. Účinnost očkování pro děti do dvou měsíců věku je stabilně kolem 90 % (VE proti hospitalizaci byla 89 %, proti úmrtí 97 %). Nebyl registrován rozdíl v účinnosti vakcíny při rozdílném timingu očkování, do 47. měsíce věku nebyl zaznamenán vliv bluntingu.

Helen Marshall (The University of Adelaide, Australia) navázala prezentací „Severe hospitalized pertussis and effectiveness of maternal vaccination against severe pertussis in infants aged <6 months“. Potvrdila, že účinnost vakcinace v těhotenství je nejvyšší u nejmladších dětí.

Matt Edmunds (Public Health England, UK) popsal epidemii pertuse na dívčí střední škole v jižní Anglii: „Evaluation of symptomatic and asymptomatic transmission of *Bordetella pertussis* during an outbreak in a secondary boarding school, England, 2018“. Výsledky této epidemie podporují úvahy o zavedení booster dávky proti pertusi pro adolescenty.

Norman Fry (Public Health England, UK) „External quality assessment for the detection of *Bordetella pertussis* by PCR in Europe“ popsal výsledky dvou kol externího hodnocení kvality evropských referenčních laboratoří pro PCR detekci *B. pertussis* (2012 – 21 laboratoří a 2018 – 27 laboratoří), kterých se zúčastnila také Národní referenční laboratoře pro pertusi a difterii (ČR). Konstatoval, že účast v EQA zlepšuje PCR detekci a identifikaci i dalších bordetel, což přispívá ke zlepšení zajištění surveillance onemocnění na evropském území.

V odpolední sekci zazněla řada prezentací věnovaných biologii a patogenezi bordetel.

Tod Merkel (Food and Drug Administration, USA) ve svém sdělení „Pertussis pathogenesis and transmission: insights from the baboon model“ zdůraznil, že objasnění mechanismu patogeneze pertuse je klíčové pro vývoj nových druhů pertusových vakcín. Pro porozumění patogeneze a přenosu včetně podílu bakteriálních faktorů slouží modelování onemocnění na pavíanech.

11. 4. byl na programu blok přednášek zaměřený na imunitu a očkování. **Kingston Mills** (Trinity College Dublin, Ireland) ve své prezentaci „Mechanism of sustained natural and vaccine-induced protective immunity against nasal colonization with *Bordetella pertussis*“ sdělil výsledky z myšího modelu: ochranná adaptivní imunita proti pertusové infekci generovaná infekcí nebo očkováním wP očkovací látkou je převážně zprostředkována T1 buněčnou odpovědí a opsonizačními protilátkami a podílem Th17 buněk. Naopak očkování aP očkovací látkou indukuje toxin-neutralizační protilátky a Th2 buňky, ale má omezenou schopnost indukovat Th1 nebo Th17 buňky.

Camille Locht (Institut Pasteur de Lille, France) „Development of the live attenuated BPZE1 pertussis vaccine“, výsledek klinické studie ukázal, že vakcína BPZE1 je bezpečná u mladých dospělých dobrovolníků, je schopná přechodně kolonizovat respirační trakt a indukuje protilátky proti pertusovému toxinu, filamentóznímu hemagglutininu, pertactinu a fimbrinům.

Ang Lin (Karolinska Institutet, Sweden) „Characterization of the immune responses in humans generated to the live *Bordetella pertussis* vaccine BPZE1“ seznámil účastníky s tím, že BPZE1 vakcína byla již testována ve fázi Ib klinické studie. Studii provedla Public Health Agency of Sweden. Byla analyzována vrozená a adaptivní imunitní odpověď indukovaná podáním BPZE1 u dříve neočkovaných zdravých dospělých. Závěr je, že BPZE1 indukuje robustní vrozenou a adaptivní Th1 imunitní odpověď u lidí.

12. 4. v bloku Evoluční a genomické aspekty Bordetell zazněla zajímavá přednáška **Andrewa Prestona** (University of Bath, UK) „The hidden genome of *B. pertussis*“ a **Qiushui He** (University of Turku, Finland) „Surveillance of circulating *Bordetella pertussis* strains in Europe“, který uvedl výsledky „European Research Programme for Improved Pertussis Strain Characterization and Surveillance“ založeného v roce 1999. Od té doby se z Evropských zemí podařilo vytvořit rozsáhlá sbírka izolátů, sběr probíhal ve 4 cyklech. Analýza izolátů zahrnovala genotypizaci, sérotypizaci, pulzní gelovou elektroforézu, metodu MLVA a expresi vakcinačních antigenů zahrnutých v acelulárních pertusových vakcínách.

V bloku Jiné Bordetely než *Bordetella pertussis*, měl přednášku **Eric Harvill** (University of Georgia, USA) „Emergence of *Bordetella* species as pathogens“. Zajímavý byl výsledek z myšího modelu: *B. pertussis* může růst v nosní sliznici myši, může zde přetrvávat delší dobu, a z myši může být přenášena do okolního prostředí.

Důležitou součástí symposia byly posterové sekce s mnoha zajímavými výsledky v oblastech genomiky a evoluce bordetel, patogeneze a imunity, epidemiologie a nových přístupů k očkování proti pertusi. Jako autoři a spoluautoři byli uvedeni za ČR na 3 posterech: „Pertussis surveillance in the Czech Republic“ (Fabianova, Zavadilova, Gasperek), druhý poster uvedl výsledky grantového projektu „Využití omics technologií pro lepší poznání patogenity *Bordetella pertussis*“, na kterém spolupracuje SZÚ s Mikrobiologickým ústavem AV ČR „Comparative integrated omics analysis of Czech vaccine strains and recent isolates of *Bordetella pertussis*“ (Dientsbier, Stipl, Amman, Zavadilova, Fabianova, Drzmisek, Capek, Petrackova, Kumar, Wildung, Pouchnik, Vecerek).

Třetí poster „Understanding whooping cough resurgence in Europe by a population genomics approach“ prezentoval výsledky celogenomového sekvenování izolátů *B. pertussis* v 10 evropských zemích. Do této studie bylo za ČR poskytnuto 24 izolátů. WGS byla provedena v Pasteurově Institutu v Paříži.

Během konference byl hlasováním účastníků zvolen sedmičlenný výbor „Bordetella Society“ v následujícím složení: F. Heath Damron, Kathy Edwards, Eric Harvill, Erik Hewlett, Tod Merkel, Kingston Mills a Peter Sebo. Členové výboru následně zvolili další dva členy: Camille Locht a Rachel Fernandez, která bude organizátorkou v pořadí již 13. bordetelového symposia v Britské Kolumbii.

MUDr. Kateřina Fabiánová, PhD.
Oddělení epidemiologie infekčních nemocí

Mgr. Jana Zavadilová
NRL pro pertusi a difterii