

## Odhalí děti své tajemství? Koronavirové dilema.

V stále narůstající záplavě informací o koronaviru, kde nezanedbatelnou část představují i odborné články publikované vysoce renomovanými časopisy, často překvapivě zcela bez recenzního řízení a s extrémně rychlým redakčním zpracováním, je zajímavým příspěvkem článek italských autorů, který byl právě po jednom kole revizního řízení přijat k publikaci v *European Respiratory Journal* (***Will children reveal their secret? The coronavirus dilemma. Luca Cristiani, Enrica Mancino, Luigi Matera, Raffaella Nenna, Alessandra Pierangeli, Carolina Scagnolari, Fabio Midulla. Eur Respir J, 2020 – in press***).

Článek autorů z pediatrického pracoviště a z virologické laboratoře oddělení molekulární medicíny Univerzity Sapienza v Římě se zamýšlí nad otázkami infekce a klinického průběhu onemocnění u nového koronaviru SARS-CoV-2 ve vztahu k pediatrické populaci.

Tento nový lidský koronavirus byl vyhlášen pandemickým 11. března 2020 a k 24. březnu (datum odevzdání přijaté revize do tisku) bylo ve světě zaznamenáno 372 757 SARS-CoV-2 případů a 16 231 úmrtí v souvislosti s tímto onemocněním. V Itálii, která se stala původním epicentrem nemoci v Evropě, bylo ke stejnému datu evidováno 62 844 nakažených a 5 542 zemřelých.

Autoři se v článku zabývají především skutečností, která vyplývá z dosavadních dat i z jejich vlastní zkušenosti, že infekce u dětí zřejmě probíhá odlišně proti dospělým. Z celkového počtu 44 672 případů hlášených z Číny bylo 0,9 % u dětí ve věku 0-9 let bez zaznamenaného úmrtí, a 1,2 % ve věkové skupině 10-19 let s jen jedním registrovaným úmrtím (Centrum pro kontrolu nemocí a jejich prevenci, ČLR). Podobně vycházejí i nejnovější data italská s 0,5 % případů ve skupině 0-9 let; 0,7 % ve skupině 10-19 let). V těchto souborech nebyla potřebná intenzivní péče ani nebylo zaznamenáno žádné úmrtí. I když se od té doby objevilo několik sporadických hlášení o úmrtí u nemocných v dětském věku, tento rozdíl zůstává velmi nápadným a dosud nebyl spolehlivě vysvětlen. I když u dětí ve věku do pěti let bývají virové respirační infekce častější než u dospělých, u infekce SARS-CoV-2 se zdá být situace odlišnou.

Některé publikované studie sice poukazují na to, že děti mohou onemocnět stejně často, jako dospělí [1], nicméně autoři této práce poukazují na data z italského města Vo'Euganeo v oblasti Veneto, které je považováno za jedno z počátečních epicenter infekce v Itálii. Tam ve skupině dětí do 14 let byla pozitivita pouhých 0,6 % (2 z 316), zatímco pozitivita u dospělých ve věkové skupině 65-74 let sahala až k 5,1 % [2]. Validita těchto dat je podtržena skutečností, že šlo o striktně izolovanou oblast s podrobně vyšetřenou populací. To často není případ jiných postižených oblastí, především v původních čínských ohniscích nákazy, odkud často přicházejí konfliktní data. Jejich zkreslení může být někdy dáno skutečností, že šlo často o pouze klinicky diagnostikované a dále neverifikované případy. Obecně se ale zdá, že jak výskyt klinicky manifestního onemocnění, tak hlášení závažných případů a úmrtí jsou u dětí zřetelně nižší, než u dospělých. Vysvětlení tohoto jevu je předmětem jak různých spekulací, tak i seriózních výzkumných aktivit. Jako možné vysvětlení se nabízí zatím především interakce hostitelského imunitního systému a virových patogenních mechanismů.

Jednou z možných teorií je otázka „vstupní brány“. Podobně jako při onemocnění SARS-CoV, je receptorem pro vstup viru SARS-CoV-2 do buňky receptor ACE-2. Tento enzym je membránovým proteinem v mnoha tkáních, například v plicích, srdci, střevech a ledvinách a je zapojen do procesu maturace angiotenzinu II. Podrobné studie struktury tohoto proteinu ukázaly silnější vazebnou afinitu SARS-CoV-2 k ACE2 spolu s účinnějším rozpoznáváním receptorem, což může mít vztah k mezilidskému přenosu [4, 5]. Při infekci SARS-CoV-2 dochází ke snížení exprese tohoto

membránového proteinu, což vede k dysbalanci mezi angiotenzinem II a jeho metabolitem angiotenzinem-(1-7). Zvýšení koncentrace ACE nebo nízká exprese ACE2 může vést k hypertenzi, chronickému srdečnímu selhání a poškození plic [6]. Proto se zdá, že ACE2 působí jako ochranný faktor a infekce SARS-CoV-2 může způsobit nerovnováhu mezi hladinou Ang II / Ang1-7 a vést tak k zánětu a hypoxii [7]. Podle některých studií se zdá, že spolu s věkem exprese ACE-2 klesá. Z těchto faktů by se dalo odvodit, že zvýšená koncentrace ACE-2 na pneumocytech u dětské populace je protektivním faktorem bránícím vážnému průběhu infekce SARS-CoV-2.

Dalším významným faktorem determinujícím interakci dětského organismu a infekce SARS-CoV-2 je odpověď imunitního systému.

Virový genom SARS-CoV-2 se podařilo sekvenovat a ukázalo se, že je ze 75 až 80 % identický s virovým genomem SARS-CoV [8]. Genetické a klinické důkazy tak naznačují, že SARS-CoV-2 má podobné patogenetické mechanismy jako SARS-CoV a MERS-CoV [9, 10].

Buňky vrozené imunity rozpoznávají molekulární vzorce spojené s patogenem (PAMP) pomocí rozpoznávacích receptorů (Pattern Recognition Receptors - PRR), které zahrnují mj. Toll-like receptory (TLR). PRR spouští aktivaci navazující signalizační kaskády, která vede k produkci interferonů typu I a III (IFN) a dalších prozánětlivých mediátorů. Ty iniciují vrozenou a adaptivní imunitní reakci. IFN typu I aktivuje cestu JAK / STAT, která hraje kritickou roli při regulaci imunitní odpovědi. Interferony mohou také přímo aktivovat imunitu prostřednictvím stimulace dendritických buněk a tak zvyšovat aktivitu cytotoxických T a NK buněk [11]. NK buňky navíc migrují na místa vstupu infekce a reagují na viry produkující IFN-gama, zabíjejí virem infikované buňky a posilují adaptivní imunitní odpověď [11].

Cytokiny a IFN usnadňují obranný zánět, ale jsou také odpovědné za poškození plic při akutní virové infekci. U těžkých průběhu infekce SARS-CoV-2 byly v závažných případech zjištěny vysoké koncentrace vrozených prozánětlivých cytokinů, především IL-1, IL-6 a interferonů. Podobně jako u infekcí SARS-CoV a MERS-CoV některé studie poukazovaly na zvýšený výskyt neutrofilů a snížený počet lymfocytů u pacientů se SARS-CoV-2 s nástupem tzv. „cytokinové bouře,“ což by podporovalo hypotézu o vrozené imunitní odpovědi jako obranném i destruktivním mechanismu současně [9]. V poslední době se objevují informace o možné blokádě těchto přehnaných nežádoucích cytokinových reakcí cílenými inhibitory. První slibná data i již ojedinělé pozitivní klinické zkušenosti jsou hlášeny při použití inhibitoru IL-6 tocilizumabu.

Mírnější průběh onemocnění u dětí může být spojen s tzv. „vyškolenou imunitou“. Tato „vyškolená“ či „trénovaná“ imunita je tvořena vrozenými imunitními buňkami, které se po expozici antigenu staly „paměťovými buňkami“ [12]. Vyškolená imunitní paměť je zprostředkována epigenetickými modifikacemi hematopoietických progenitorů a buněk vrozené imunity, představuje zkříženou ochranu proti různým patogenům a může být aktivována například i očkováním [12].

Časté virové infekce i aplikace vakcín u dětí mohou vyvolat zvýšenou aktivaci vrozeného imunitního systému a tím i účinnější obranu proti různým patogenům [13].

Relativně nízký podíl trénované imunity u kojenců (nedokončená imunizace a dosud nevýznamná expozice virovým infekcím), i nižší produkce IFN-I může vysvětlit závažnější průběh infekce SARS-CoV-2 u nejmladších dětí ve srovnání s dětmi staršími [3].

Při infekci SARS-CoV-2 hraje také zásadní roli adaptivní imunitní odpověď. Prozánětlivé mediátory aktivují imunitní odpověď typu Th1 (CD4+ a CD8+ T lymfocyty) a B lymfocyty, které pak spouštějí virově specifickou protilátkovou odpověď [14]. Dospělí pacienti infikovaní SARS-CoV-2, zejména při

závažném onemocnění mají obvykle snížený počet lymfocytů. U dětí s SARS-CoV-2 lymfocyty periferní krve zůstávají většinou v normálním rozmezí, což naznačuje méně vyjádřenou imunitní dysfunkci [12, 15]. U zdravých dětí to by mohlo souviset se skutečností, že lymfocyty, zejména NK buňky, jsou konstitučně početnější, než u zdravých dospělých. Počet lymfocytů je v prvních měsících života velmi vysoký a klesá v pozdějším dětství a v dospívání [16]. Navíc by lymfocyty mohly být u dětí vyšší i vlivem téměř permanentní stimulace imunitního systému virovými infekcemi v prvních letech života.

Na základě těchto dostupných údajů italská autoři nabízejí vysvětlení, že vysoké koncentrace ACE2 receptoru, trénovaná imunita a konstitučně vyšší počet lymfocytů u dětí mohou částečně vysvětlit mírnější průběh onemocnění pozorovaný v této skupině pacientů. Závěrem nicméně konstatují, že děti své tajemství zřejmě nikdy zcela nevyzradí, neboť naštěstí je počet infikovaných dětí příliš nízký na to, aby umožnil kvalitní imunologické studie o dostatečném počtu subjektů.

#### Literatura:

- [1] Qifang B, Yongsheng W, Shujiang M, Chenfei Y, Xuan Z, Zhen Z, Xiaojian L, Lan W, Shaun AT, Tong Z, Wei G, Cong C, Xiujian T, Xiaoliang W, Yu W, Binbin S, Suli H, Yu S, Juncen Z, Ting M, Justin L, Teijian F. Epidemiology and Transmission of COVID-19 in Shenzhen China: Analysis of 391 cases and 1286 of their close contacts, MedRxiv, 2020.
- [2] Regione Veneto. Azienda Zero. Esito dei tamponi eseguiti nella popolazione di Vo' (PD) [https://it.scribd.com/document/450608044/Coronavirus-Regione-Veneto-Azienda-Zero-pdf#from\\_embed](https://it.scribd.com/document/450608044/Coronavirus-Regione-Veneto-Azienda-Zero-pdf#from_embed).
- [3] Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, Tong S. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. Pediatrics, 2020.
- [4] Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, Zhong W, Hao P. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modelling of its Spike protein for risk of human transmission. Sci China Life, 2020.
- [5] Li F, Li W, Farzan M, Harrison SC. Structure of SARS coronavirus Spike receptor-binding domain complexed with receptor, Science, 309: 1864-1868, 2005.
- [6] Tikellis C, Thomas MC. Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Is a Key Modulator of the Renin Angiotensin System in Health and Disease, Int J Pept, 2012.
- [7] Chhinder PS et al. Attenuation of pulmonary ACE2 activity impairs inactivation of des-Arg9 bradykinin/BKB1R axis and facilitates LPS-induced neutrophil infiltration, Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 314(1): L17-L31, 2018.
- [8] Zhou P, Yang X-L, Wang X-G et al. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in 2 humans and its potential bat origin, bioRxiv, 2020.
- [9] Eakachai P, Chutitorn K et al. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic, Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology, 2020.
- [10] Amy HN, Amber C. et al. The host immune response in respiratory virus infection: balancing virus clearance and immunopathology, Semin Immunopathology, 38: 471-482, 2016.
- [11] Myśliwska J. et al. Immunomodulating effect of influenza vaccination in the elderly differing in health status, Experimental Gerontology, 39: 1447-1458, 2004.
- [12] Qing Cao, Yi-Ching Chen, SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics, Journal of the Formosan Medical Association, 2020.
- [13] Christine SB, Mihai GN. A small jab – a big effect: nonspecific immunomodulation by vaccines. Trends in Immunology, Vol. 34, No. 9, 2013.
- [14] Medzhitov R, Janeway Jr C. Innate immunity: impact on the adaptive immune response, Current Opinion in Immunology, 9: 4-9, 1997.

[15] Nicholls JM, Poon LL, Lee KC, Ng WF, [14] Zhang YH, Lin DJ, Xiao MF, Wang JC, Wei Y, Lei ZX et al. 2019 novel coronavirus infection in a three-month-old baby, Zhonghua Er Ke Za Zh, 58: E006, 2020.

[16] F. Tosato, G. Buccioli et al. Lymphocytes Subsets Reference Values in Childhood, International Society for Advancement of Cytometry, 2014.

**Zpracoval:** Prof. MUDr. Petr Pohunek, CSc., Pediatriká klinika, 2. LF UK FN Motol, Praha