



**MASARYKOVA
UNIVERZITA
PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA
ÚSTAV EXPERIMENTÁLNÍ BIOLOGIE**



**VAKCINACE VE VZTAHU
K NÁKAZÁM PŘENOSNÝM
KREVSAJÍCÍMI ČLENOVCI**

Bakalářská práce

Jana Zarzycká

Bibliografický záznam

Autor:	Jana Zarzycká Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita Ústav experimentální biologie
Název práce:	Vakcinace ve vztahu k nálezám přenosným krevsajícími členovci
Studijní program:	Biologie
Studijní obor:	Obecná biologie – Fyziologie živočichů
Vedoucí práce:	RNDr. Helena Nejezchlebová, Ph.D.
Akademický rok:	2011/2012
Počet stran:	55
Klíčová slova:	Vakcinace; Vakcína; Krevsající členovec; Očkování; Hematofágní; lymeská borelióza; klíšťová encefalitida

Bibliographic Entry

Author Jana Zarzycká
Faculty of Science, Masaryk University
Department of Experimental Biology

Title of Thesis: Vaccination in Relation to the Diseases Transmitted by
Blood Sucking Arthropods

Degree programme: Biology

Field of Study: General biology - Animal Physiology

Supervisor: RNDr. Helena Nejezchlebová, Ph.D.

Academic Year: 2011/2012

Number of Pages: 55

Keywords: Vaccination; Vaccine; Blood Sucking Arthropod; Lyme
disease; Tick-borne encephalitis

Abstrakt

Předložená bakalářská práce se věnuje možnostmi vakcinace proti nákazám přenosným hematofágními členovci se zaměřením členovce, kteří se běžně vyskytují na území České republiky, jakou jsou klíšťata, komáři, blechy, vši aj. Mezi nejvýznamnější nákazy přenášené právě těmito členovci patří lymeská borelióza, klíšťová encefalitida, ehrlichioza, Q-horečka a dýmějový mor. Každá z těchto nemocí je velmi nebezpečná nejen pro člověka, ale mnohdy také pro další savce, je tedy jasné, že vakcinací by se mnohonásobně snížilo riziko přenosu dané nákazy. Proti mnohým z nich však dosud vakcína pro humánní či veterinární účely neexistuje, což nabízí mnoho možností pro další výzkumy.

Abstract

The presented thesis deals with the possibilities of vaccinations against diseases transmitted by blood-sucking arthropods with the main focus on arthropods commonly found in the Czech Republic such as ticks, mosquitoes, fleas, lice, etc. The most important diseases transmitted by these arthropods include Lyme borreliosis, tick-borne encephalitis, ehrlichiosis, Q fever and plague. Each of these diseases is very dangerous not only for humans but also often for other mammals, so it is clear that the vaccine would greatly reduce the risk of transmission of a disease. For many of those there is no such a vaccine yet, neither for human nor veterinary use and that offers a lot of possibilities for further research.



Vysoká škola: Masarykova univerzita

Fakulta: přírodovědecká

Ústav: Ústav experimentální biologie

Akademický rok: 2011/2012



ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

Bakalářský studijní program: Biologie

Studijní obor: Obecná biologie, zaměření Fyziologie živočichů

Student(ka): Jana Zarzycká

Vedoucí bakalářské práce Vám ve smyslu zákona vlády ČR č. 111/1998 Sb., o státních závěrečných zkouškách a státních rigorózních zkouškách, určuje tuto bakalářskou práci:

Název tématu: Vakcinace ve vztahu k nálezům přenosným krevsajícími členovci

Název tématu anglicky: Vaccination in Relation to the Diseases Transmitted by Blood Sucking Arthropods

Vedoucí bakalářské práce: RNDr. Helena Nejezchlebová, Ph.D.

Odborný konzultant: ---

Zásady pro vypracování

Anotace: Krevsající členovci (klíšťata, komáři, ...) jsou významnými přenašeči patogenů, kteří mohou po přenosu na člověka vyvolat závažná protozoální, bakteriální a virová onemocnění. Práce (formou literární rešerše) by měla podat stručný přehled těchto nálezů a zejména se zaměřit na prevenci s důrazem na současný vývoj a možnosti v oblasti vakcinace. Zhodnocena bude situace jak ve veterinární, tak humánní oblasti. Práce se stane podkladem pro navazující experimentální diplomovou práci.

Časový harmonogram řešení (postup):

- říjen, listopad 2011: osnova práce, vyhledávání vhodné literatury
- prosinec 2011 - únor 2012: literární rešerše, sepisování práce
- březen 2012: finální úpravy
- duben 2012: odevzdání práce

Rozsah bakalářské práce: 30 stran

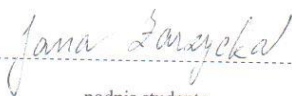
Rozsah grafických příloh: neurčeno

Seznam odborné literatury:

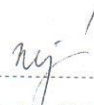
1. samostatně získané zdroje z odborných recenzovaných časopisů
2. články dodané vedoucí práce
3. Z. Hubálek, I. Rudolf: Mikrobiální zoonózy a sapronózy. Brno : Masarykova univerzita, 2007. ISBN 978-80-210-4460-9. (podpůrná literatura)
4. J. L. Goodman, D. T. Dennis, D. E. Sonenshine: Tick-borne diseases of humans. ASM Press, 2005. ISBN 1-55581-238-4.
- 5.

Datum zadání bakalářské práce: 27. 10. 2011

Termín odevzdání bakalářské práce: Dle harmonogramu akademického roku.



podpis studenta



podpis vedoucího bakalářské práce



ředitel ústavu

Poděkování

Na tomto místě bych chtěla poděkovat RNDr. Heleně Nejezchlebové, Ph.D., vedoucí své bakalářské práce za cenné rady a připomínky, odborné vedení a ochotu pomoci nejen při vypracování této bakalářské práce.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem svoji bakalářskou práci vypracovala samostatně s využitím informačních zdrojů, které jsou v práci citovány.

V Brně 9. května 2012


.....
Jméno Příjmení

Obsah

1. Úvod.....	8
2. Krevsající (hematofágní) členovci.....	9
2.1. Klíšťatovití (<i>Ixodidae</i>)	10
2.2. Klíšťákovití (<i>Argasidae</i>).....	12
2.3. Vši (<i>Anoplura</i>)	13
2.4. Štěnicovití (<i>Cimicidae</i>)	14
2.5. Komárovití (<i>Culicidae</i>).....	15
2.6. Ovádovití (<i>Tabanidae</i>).....	16
2.7. Blechy (<i>Siphonaptera</i>)	17
3. Vybrané obecné aspekty vakcinace	19
3.1. Úvod do vakcinace.....	19
3.1.1. Pasivní imunizace	19
3.1.2. Aktivní imunizace	19
3.2. Historie vakcinace.....	20
3.3. Vakcinace v České republice	21
3.3.1. Povinné očkování	22
3.3.2. Doporučené očkování	24
3.4. Rizika vakcinace	24
3.4.1. Thiomersal	24
3.4.2. Skvalen	25
3.4.3. Hliník.....	26
4. Vakcinace proti nákazám přenášeným krevsajícími členovci	27
4.1. Lymeská borelióza	27
4.2. Klíšťová encefalitida.....	31
4.3. Dýmějový mor	34
4.4. Ehrlichioza	36
4.5. Q-horečka.....	38
4.6. Další vakcinačně významné nákazy	39
4.7. Vybrané cizokrajné nákazy a jejich vakcinace	41
5. Závěr.....	44

1. Úvod

Krevsající členovci sužují lidstvo již od nepaměti, avšak možnost, že mohou přenášet nějaké nákazy, je uznávána relativně krátce. I v dnešní době tyto patogeny způsobují nemalé počty případů a také bohužel úmrtí. Vakcinace je možností, jak těmto nákazám předejít a radí se tudíž na přední místo v prevenci před onemocněním, ať už je vektorem hematofágní členovec, nebo je nákaza způsobena odlišným typem přenosu.

Cílem této práce je představit epidemiologicky nejvýznamnější členovce, přenášející nákazy především na území ČR, dále vyložit základní obecné informace o vakcinaci a v neposlední, nejdůležitější části se zaměřit na vybrané vakcinačně významné nákazy, které se výhradně vyskytují, nebo vyskytovaly také na území České republiky. Touto prací bych chtěla pozvednout důležitost výzkumu vakcinace, ať už pro humánní nebo veterinární účely, neboť prevence je tou nejlepší možností ochrany pro člověka i zvíře.

2. Krevsající (hematofágní) členovci

Členovci (*Arthropoda*) jsou obecně nejpočetnějším živočišným kmenem, který zahrnuje asi 1 milion známých druhů a odhaduje se, že obsahuje 5 až 30 miliónů druhů dosud neznámých (Sedlák, 2006). Tělo členovců je článkované, přičemž články splývají ve větší celky: obvykle v hlavu (*cephalon*), hrud' (*thorax*) a zadeček (*abdomen*). Končetiny jsou článkované, spojeny kloubovitě a většinou jsou vytvořeny na všech tělních člancích. U mnoha typů končetin se původní funkce změnila v jinou. Tělo členovců je kryto chitinózní kutikulou. Zástupci kmene *Arthropoda* jsou gonochoristi s častým pohlavním dimorfismem, ontogenetický vývoj se děje přes larvální stádia různých typů.

Hematofágní členovci patří do 2 živočišných tříd: mezi klepítkatce (*Chelicerata*) a hmyz (*Insecta*) (Hubálek & Rudolf, 2007). V systematickém zařazení jsou zvýrazněny čeledě či řády, které budou dále v této kapitole charakterizovány.

Systematické zařazení hematofágních členovců:

kmen: **Členovci** (*ARTHROPODA*)

třída: Klepítkatci (*Chelicerata*)

řád: Roztoči (*Acarina*)

podřád: Klíšťata (*Ixodides*)

čeleď: **Klíšťatovití** (*Ixodidae*)

čeleď: **Klíšťákovití** (*Argasidae*)

podřád: Zákožkovci (*Acariformes*)

čeleď: Sametkovití (*Trombiculidae*)

čeleď: Čmelíkovití (*Dermanyssidae*)

třída: Hmyz (*Insecta*)

řád: **Vši** (*Anoplura*)

řád: Ploštice (*Heteroptera*)

čeleď: **Štěnicovití** (*Cimicidae*)

čeleď: **Zákeřnicovití** (*Reduviidae*)

řád: Dvoukřídli (*Diptera*)

čeleď: **Komárovití** (*Culicidae*)

čeleď: Flebomotové (*Psychodidae*)

čeleď: Pakomárcovití (*Ceratopogonidae*)

čeleď: Muchničkovití (*Simuliidae*)

čeleď: **Ovádovití** (*Tabanidae*)

čeleď: Bodalkovití (*Stomoxysidae*)

čeleď: Glosiny (*Glossinidae*)

čeleď: Klošovité (*Hippoboscidae*)

řád: **Blechy** (*Siphonaptera*)

Třída klepítkatci je význačná nepřítomností tykadel, spojením hlavy a hrudi v hlavohrud' (*cephalothorax*), která má 2 páry ústních končetin (chelicery, pedipalpy) a přítomností 4 párů nohou (larvy roztočů mají pouze 3 páry). Ontogenetický vývoj roztočů se uskutečňuje proměnou dokonalou: larva – nymfa – imago (dospělec).

Třída hmyz je význačná především přítomností křídel, jednoho páru tykadel a trachejí, které ústí stigmaty na povrch těla a přivádějí vzduch. Na hrudi hmyzu jsou umístěny tři páry nohou a křídla. Hmyz se vyvíjí pomocí metamorfózy, ve většině případů proměnou dokonalou: larva – kukla – imago, ale některé skupiny (vši, ploštice) uskutečňují proměnu nedokonalou: larva 1 – larva 2 – larva 3 – imago; chybí stádium kukly.

Podkapitoly se zabývají stručnou charakteristikou epidemiologicky nejvýznamnějších skupin hematofágních členovců (tříd a čeledí), které se vyskytují na území České republiky. U každé skupiny jsou uvedeny nejdůležitější nákazy, které přenášejí. Charakteristika daných nákaz bude dále rozebírána v kapitole o vakcinaci proti nálezům přenosným hematofágními členovci.

2.1. Klíšťatovití (*Ixodidae*)

třída: Klepítkatci (*Chelicerata*)

řád: Roztoči (*Acarina*)

podřád: Klíšťata (*Ixodides*)

čeleď: **Klíšťatovití** (*Ixodidae*)

Klíšťata jsou velcí roztoči s dorzoventrálně zploštělým oválným tělem (Hubálek & Rudolf, 2007). Jejich ústní ústrojí, které je uzpůsobeno k dlouhému sání na hostiteli, je

tvorené bodcovitým hypostomem, chelicerami a palpami. Samci mají hřbetní štítek (*scutum*) po celé ploše hřbetní části, samice pouze v přední části hřbetu, zbytek tvoří *alloscutum* se zřaseným integumentem, pomocí kterého se může samička při sání roztáhnout a nasát větší objem krve.

Vývojový cyklus (vajíčko – larva – nymfa – imago) může probíhat na jednom, dvou nebo třech hostitelích. Nejtypičtější je pro klíšťata trojhostitelský cyklus: každé vývojové stádium parazituje na jiném hostiteli. To má velký význam právě při přenosu patogenů.

Nejběžnějším klíšťetem v Evropě je *Ixodes ricinus* (klíšťe obecné) (Wall & Shearer, 2001). Dospělci mají většinou červeno-hnědé zbarvení, ale samičky mohou být po nasátí většího množství krve šedé. Samečci mají asi 2,5 až 3 mm na délku. Naproti tomu nenasáté samičky mají na délku 3 až 4 mm. Po nasátí mohou svou velikost zvětšit až na 10 mm.

Ixodes ricinus je typickým příkladem trojhostitelského klíšťete, přičemž vývoj od vajíčka po dospělého trvá tři roky (každý rok jedno stádium). Sání krve na hostiteli přitom trvá pouze pár dní. Samička v létě naklade přibližně 1000 až 2000 vajíček do půdy. Po vylíhnutí se larva poprvé nasaje až následující léto. Larva je velká asi 1 mm, má nažloutlé zbarvení a pouze 3 páry nohou. Klíšťe v larválním stádiu saje na hostiteli asi 3 až 5 dní, poté se pustí zpět do vegetace a vyvine se v nymfu. Nymfa, která je asi 2 mm dlouhá a má již čtyři páry nohou, začne hledat hostitele přibližně za 12 měsíců. Vybírá si větší hostitele než larva (např. ptáky, králíky, veverky). Po přeměně v dospělého pokračuje hledání hostitele opět asi po 12 měsících.

Klíšťata *Ixodes ricinus* jsou běžnou součástí ekosystému mírného pásu Evropy. Pro své přežití vyžadují vysokou vlhkost prostředí (obvykle 80 %). Největší aktivitu vykazují v dubnu a květnu. Ke své aktivitě potřebují teplotu nad 7° C. Požadavek na vysokou vlhkost vzduchu snižuje aktivitu klíšťat v letním období. Klíšťata vyhledávají k životu především opadavé lesy, ale vyskytují se také na loukách a rašeništích.

Kromě vakcinace je velmi důležitá i jiná prevence před těmito členovci (Fritz, 2009). Jeden ze způsobů je modifikace prostředí, tj. posekání vegetace či snížení počtu hostitelských zvířat, ale tato možnost je obecně velmi nepraktická, především pro rozsáhlé oblasti. Důležité je tudíž změnit chování jedince, tzn. omezit možnost kontaktu jedince s klíšťetem. Hlavní zásadou je vyhýbat se oblasti výskytu klíšťat. Pokud je nevyhnutelné do dané oblasti jít, měl by se člověk či jeho zvíře vyhýbat především nepěstovaným travinám a keřům. Psi by měli být na vodítku vedení uprostřed cest a lidé by se měli oblékat do dlouhých kalhot a vršků s dlouhými rukávy, pokud možno světlé barvy, na které budou roztoči velmi dobře viditelní. Účinné je také nanášení chemických repelentů na oblečení nebo kůži.

V dnešní době je i velmi důležitý monitoring klíšťat a patogenů, které přenášejí (Žáková a kol., 2011). Například v Brně se monitoruje výskyt klíšťat (*Ixodes ricinus*) na několika lokalitách, kdy pomocí metody vlajkování probíhá sběr klíšťat, která se poté vyšetřují metodou zástinové mikroskopie (DFM) na přítomnost patogenních spirochét. V případě pozitivity na dané patogeny se vzorky vyšetřují pomocí metody PCR. Díky monitoringu je možné porovnávat množství a proměnlivost vzorků mezi lokalitami, v průběhu let, ale také třeba množství klíšťat v závislosti na teplotě a vlhkosti vzduchu.

Klíště může být vektorem pro mnoho nálezů, mezi nejrozšířenější patří především lymeská borelióza (bakterie *Borellia burgdorferi*), dále klíšťová encefalitida (viry ze skupiny *Flaviridae*), tularémie (*Francisella tularensis*), Q-horečka (*Coxiella burnetii*), ehrlichioza a anaplazmóza (bakterie rodu *Ehrlichia* a *Anaplasma*), bartonellóza (*Bartonella henselae*) a babesióza (prvek rodu *Babesia*) (Hubálek & Rudolf, 2007).



Obr. 1. *Ixodes ricinus* – samička (URL 1)

2.2. Klíšťákovití (*Argasidae*)

třída: Klepítkatci (*Chelicerata*)

řád: Roztoči (*Acarina*)

podřád: Klíšťata (*Ixodides*)

čeleď: **Klíšťákovití** (*Argasidae*)

Čeleď klíšťákovití se liší od klíšťatovitých především absencí hřbetního štítu – *scutum* (Cox, 1993). Dospělec je dorzoventrálně zploštělý, ústní ústrojí má umístěné na ventrální straně těla, ze shora není viditelné. Mezi 1. a 2. párem kyčlí má koxální žlázy, které filtrují koxální tekutinu a přebytek vylučují z těla. To může mít vliv na přenos patogenů na hostitele.

Vajíčka mají voskový povlak, který jim umožňuje přežít v nepříznivých podmínkách až několik měsíců. V ideálních podmínkách se z vajíček po pár týdnech líhne larva s 3 páry nohou. Larvy se snaží co nejrychleji nasát krev z hostitele a vyvinout se v nymfu. Nymfální stádium trvá kolem 12 měsíců. Dospělec může přežít i několik let bez potravy.

Klíšťáci vyhledávají především sušší oblasti, vyskytují se v prasklinách zdí, ve škvírách podlah, v přírodě například v norách savců, hnízdech ptáků aj. Jsou to typicky noční živočichové. Zástupci čeledi klíšťákovití sají krev na hostiteli podstatně rychleji než zástupci čeledi klíšťatovití, v řádu minut až hodin.

Klíšťák může být vektorem pro mnoho nákaz, na našem území jsou to ale především virové onemocnění drůbeže či ptáků (např. *Borrelia gallinarum*), může se objevit i Q-horečka (*Coxiella burnetii*) (Hubálek & Rudolf, 2007).



Obr. 2. Klíšťák holubí (URL 2)

2.3. Vši (Anoplura)

třída: Hmyz (*Insecta*)

řád: **Vši** (*Anoplura*)

Malý (0,5-10 mm), bezkřídlý, dorzoventrálně zploštělý oválný hmyz bělavého až žlutavého zbarvení – občas i hnědavý či šedavý (Dunn, 1996). Hlava, která je užší než abdomen, nese ústní ústrojí, uzpůsobené k bodání a sání a tři až pěti-člankové antény.

Vajíčka (hnidy) lepí samička na srst či vlasy hostitele, nebo do švů oblečení. Larvy se několikrát svlékají, dokud nedosáhnou dospělosti. Vzhledem k tomu, že hostitel poskytuje stabilní a jednotnou teplotu těla a ideální podmínky k přežití (dostatek potravy), během roku se vylíhne několik nových generací.

Vši se zaměřují pouze na savce, ve většině případů nejsou schopné přežít déle než dva dny mimo hostitele a jejich přenos je díky přímému kontaktu hostitele s jiným jedincem. Lidské vši se rozšiřují se pomocí oblečení (čepice, klobouky, atd.) či v místech spánku.

Veš je vektor především tří patogenů: *Rickettsia prowazekii*, původce tyfu, dále *Borrelia recurrentis*, původce recidivující horečky a v poslední řadě *Bartonella quintana*, původce zákopové horečky, endokarditidy a chronické lymfadenopatie. (Raoult & Roux, 1999).



Obr. 3. Veš dětská (URL 3)

2.4. Štěnicovití (*Cimicidae*)

třída: Hmyz (*Insecta*)

řád: Ploštice (*Heteroptera*)

čeleď: **Štěnicovití** (*Cimicidae*)

Štěnice je oválný, bezkřídlý, dorzoventrálně zpoštělý hmyz (Service, 2008). Je asi 5-7 mm velký. Pokud není nasátý, má žlutavou až hnědavou barvu, ale po nasání získá typickou tmavě až mahagonově hnědou barvu.

Samička naklade 2-3 vajíčka denně například do škvír v nábytku, prasklin ve zdech a v podlaze, atd. Po vylíhnutí larva prochází 5 stádií, než dospěje.

Štěnice se živí především v noci na spících lidech. Pokud nemají v dosahu lidského hostitele, živí se na jiných menších savcích, např. králících, potkanech, atd. Přes den se schovávají na tmavých a suchých místech.

Přes veškeré obavy mnoha lidí zatím nebyl prokázán případ přenosu patogenu na člověka pomocí štěnice jako vektoru (Doggett & Russell, 2009). Avšak některé výzkumy dokazují v těle štěnice přítomnost mnoha původců různých nemocí, z nichž nejdůležitější

mohou být *Coxiella burnetii* (Q-horečka), *Trypanosoma cruzi* (Chagasova choroba), *Aspergillus spp.*, virus hepatitidy B či dokonce virus HIV (Delaunay a kol., 2011).



Obr. 4. Štěnice domácí (URL 4)

2.5. Komárovití (*Culicidae*)

třída: Hmyz (*Insecta*)

řád: Dvoukřídlí (*Diptera*)

čeleď: **Komárovití** (*Culicidae*)

Zástupci čeledě komárovití dosahují velikosti 3-16 mm a jejich charakteristickým znakem jsou dlouhé nohy (Volf a kol., 2007). Mají bodavě sací ústní ústrojí, které je tvořeno dlouhým a tenkým sosákem. Na druhém článku tykadel je umístěn tzv. Johnstonův orgán, který slouží především k rozpoznávání různých pachů a změn koncentrace CO₂.

Většina druhů se páří ve vzduchu, samička poté klade vajíčka na vodní hladinu. Vývoj probíhá od vajíčka přes pohyblivou larvu a kuklu až po dospěléce. Larvy i kukly žijí ve sladkovodních stojatých vodách a živí se filtrováním organických zbytků. Krev sají pouze samičky.

Komárovití jsou kosmopolitně rozšířeni, tato čeleď zahrnuje více než 3200 druhů. Mezi nejznámější rody u nás patří rod *Aedes* (např. komár útočný) typický nápadným kontrastním zbarvením (bílé proužky) a rod *Culex* (např. komár písklavý).

Komáři mohou být vektorem pro mnohé nákazy, nejznámějšími ve světě jsou malárie (prvok *Plasmodium*), žlutá zimnice (*Flavivirus*) a horečka dengue (*Flavivirus*), které se na našem území příliš nevyskytují. V ČR mohou komáři přenášet například virovou valtickou horečku (virus Ťahyňa, TAHV), nebo západonilskou horečku (*Flavivirus*).

V dnešní době je velmi diskutované téma, zda mohou komáři přenášet také patogeny lymeské boreliózy (např. Kosik-Bogacka a kol., 2006). Výzkumy Kosika-Bogacky naznačují,

že přítomnost bakterií *Borrelia burgdorferi* v komárech může hrát velkou roli v epidemiologii lymeské boreliózy.

Podobný výzkum probíhal v letech 2004-2008 také v České republice, konkrétně v Blansku, kde během těchto let probíhal v létě a na podzim sběr larev komárů, které se poté metodou zástinové mikroskopie (DFM) vyšetřili na přítomnost spirochét a pozitivní vzorky se dále vyšetřovali metodou PCR pro zjištění genomu *Borrelia burgdorferi* sensu lato (Nejedlá a kol., 2009). Během těchto čtyř let se tedy nasbíralo 1 179 larev, z nichž 25,4 % bylo pozitivních na přítomnost spirochét, ale pouze u 4 z nich byl pomocí metody PCR potvrzen genom *B. burgdorferi* s.l., což tvoří 0,3 % z celkového počtu vzorků.



Obr. 5. Komár rodu *Aedes* (URL 5)

2.6. Ovádovití (*Tabanidae*)

třída: Hmyz (*Insecta*)

řád: Dvoukřídli (*Diptera*)

čeleď: **Ovádovití** (*Tabanidae*)

Ovádi jsou velcí, často pestře zbarvení dvoukřídli (Volf a kol., 2007). Mají krátká a silná tykadla a velké oči, které mohou mít smaragdové, zlatavé či bronzové zbarvení. Ústní ústrojí mají bodavě sací.

Vývoj probíhá od vajíčka přes larvu a kuklu až k dospělci. Larvy se vyvíjí ve vlhké podmáčené půdě. Samci se živí rostlinnými nektary, samičky jsou hematofágní.

Ovádi jsou celosvětově rozšíření, hostitele napadají pouze ve vnějším prostředí, při slunečném počasí nebo před bouřkou.

Jsou to především trapiči lidí a zvířat, ale vzhledem k velikosti sacího ústrojí mohou být také pasivní přenašeči tularémie, antraxu, atd.



Obr. 6. Ovád velký (URL 6)

2.7. Blechy (Siphonaptera)

třída: Hmyz (*Insecta*)

řád: **Blechy** (*Siphonaptera*)

Blecha je malý, asi 1-9 mm dlouhý, bezkřídlý hmyz červenohnědé zbarvení (Young & Kritsky, 2002). Na malé hlavě jsou čelisti uzpůsobené ke kousání. Blecha má šest nohou s chloupky a drápy, které jsou uzpůsobené k zachytávání na hostiteli. Třetí pár nohou je uzpůsoben ke skákání.

Vývoj blechy probíhá přes vajíčko, larvy (3 stádia) a kuklu až k dospělci (Kettle, 1984). Samičky kladou 2 až 6 vajíček denně, tudíž za celý svůj život mohou naklást až 400 vajíček. Larvy se živí organickými látkami, např. krví bohatými výkaly dospělých jedinců.

Blechy jsou rozšířeny kosmopolitně a v ČR se vyskytuje více než 100 druhů (Volf a kol., 2007). Nejsou úzce vázány na hostitele, mohou proto přecházet z jednoho hostitelského druhu na jiný. Jsou schopny také přežívat dlouhodobě bez hostitele.

Blechy mohou být přenašeči mnoha patogenů. Mezi nejdůležitější patří *Yersinia pestis*, původce moru, ale mohou přenášet i patogeny způsobující například bartonelózu u koček, endemickou myší skvrnivku či myxomatózu u králíků.



Obr. 7. Blecha kočičí (URL 7)

3. Vybrané obecné aspekty vakcinace

3.1. Úvod do vakcinace

„Nemoci čelte, než přijde.“

Aulus Persius Flaccus (34 n.l. – 62 n.l.)

Zdraví je v dnešní době nenahraditelnou potřebou nejen člověka, ale i zvířat. I přes velký pokrok v medicíně a možnosti léčit nejrůznější choroby je pro nás stále primární prevence před infekčními nákazami. Toho lze dosáhnout především antigenně specifickou imunomodulací, tzn. navození reakce imunitního systému právě proti specifickému antigenu.

Antigen (dále Ag) je chemická látka, která je schopná vyvolat imunitní reakci daného organismu, je to tedy látka, kterou imunitní systém rozpozná a reaguje na ni (Hořejší & Bartůňková, 2009). Oblast na molekule Ag, kterou rozeznávají imunitní receptory, se nazývá epitop (determinant). Velmi zjednodušeně tedy Ag stimuluje imunitní systém, který mimo jiné spouští tvorbu paměťových buněk a tzv. obranných proteinů = protilátek.

Je tedy možné experimentálně navodit specifickou imunitní reakci proti určitému Ag. Toho lze dosáhnout dvěma způsoby: aktivní imunizací (vakcinace) a pasivní imunizací (přenesením specifických protilátek).

3.1.1. Pasivní imunizace

Pasivní imunizace je uskutečňována mechanickým přenosem protilátek do těla příjemce. Může být přirozená, např. prostupem mateřským protilátek do krve plodu nebo díky protilátkám obsažených v mateřském mléce.

Terapeuticky se využívají především zvířecí protilátky proti různým toxinům (např. hadí jed), nebo se používají protilátky z imunizovaného jedince k ochraně pacienta akutně ohroženého určitou infekcí, např. vzteklinou a tetanem.

3.1.2. Aktivní imunizace

Aktivní imunizace, tj. vakcinace (očkování) je postup, při kterém se pomocí antigenu vyvolá imunitní reakce, která může později chránit před patogenem, který daný antigen nese (Sadanand, 2011). Aktivní imunizace může být do jisté míry i přirozená - vytvoření ochrany po prodělané nemoci.

Do organismu mohou být injikovány vakcíny, které obsahují tyto formy patogenů: živé mikroorganismy v oslabené, nepatogenní formě, inaktivované (usmrcené) patogeny, určité části mikroorganismu nebo pouze produkt daného patogenu.

Nejdůležitějšími vlastnostmi vakcíny by měly být především její bezpečnost, trvalost, ochrana před nemocí vyvolanou daným patogenem aj. Pro dosažení optimálního účinku se přidávají do vakcín tzv. **adjuvancia** – látky, které napomáhají pohlcení Ag Antigenprezentujícím buňkám (APC), nebo napomáhají nespecifické stimulaci úvodních fází imunitní odpovědi. V humánní medicíně se používá především hydroxid hlinitý (*alum*), na jehož malé částice se naváže daný Ag, který je pak lépe pohlcen APC. Kromě adjuvancia se do vakcín používají také různé konzervační látky a látky zabraňující kontaminaci.

3.2. Historie vakcinace

„Být někdy nemocen je zdravé.“

Henry David Thoreau (1817-1862)

I před tisíci lety bylo známo, že lidé, kteří již prodělali infekční chorobu, zřídka kdy onemocní touto chorobou znovu (Morgan & Parker, 2007). Již ve staré Číně se lidé snažili chránit před pravými neštovicemi pomocí tzv. variolizace. Tato metoda spočívala ve vdechování usušených a rozdrcených puchýřků od nakaženého, injekcí hnisu z puchýřků pod kůži zdravého člověka, nebo i přímou injekcí prášku z puchýřku do žíly jedince.

V Evropě variolizaci zavedla lady Mary Wortley Montague, manželka britského velvyslance v Turecku. Předpokládaná ochrana pomocí variolizace byla 80 %, přičemž 2 % byla v jejím důsledku úmrtnost. Úmrtnost na pravé neštovice byla asi 30 %.

Za prvního imunologa a zároveň zakladatele vakcinace se považuje britský venkovský lékař **Edward Jenner** (1749-1823), (Riedel, 2005). Jeho práce je známá po celém světě a velkou měrou přispěla k vymýcení pravých neštovic (vyhlášeno WHO v roce 1980).

Edward Jenner, který již v mládí slyšel příběhy dojiček krav, které nebyly nikdy nakaženy pravými neštovicemi, protože prodělaly lehčí formu neštovic zvanou kravské neštovice, došel k závěru, že kravské neštovice nejen chrání před pravými neštovicemi, ale také že mohou být úmyslně přeneseny z nakažené osoby na jinou kvůli ochraně. V roce 1796 odebral tedy z lézí na ruce nakažené dojičky Sarah Nelms tekutinu, pomocí které poté nakazil kravskými neštovicemi osmiletého chlapce Jamese Phippse. O týden později chlapec začal mít lehké projevy nemoci, ale uzdravil se. Po několika týdnech Jenner chlapci naočkoval do čerstvých řezů na kůži pravé neštovice, chlapec však zůstal zdravý. I po několika dalších pokusech chlapec pravými neštovicemi neonemocněl. Jenner také poprvé zavedl označení „vakcinace – vaccination“ (od latinského slova *vacca* – kráva).

Dalším průkopníkem v oblasti vakcinace byl **Louis Pasteur** (1822-1895), známý francouzský mikrobiolog a chemik, který prohloubil a zobecnil dosavadní poznatky o vakcinaci. Kromě metody konzervace potravin zvané pasterizace a dalších mikrobiologických výzkumů se zabýval také bakteriálními vakcínami pro prevenci proti chorobám zvířat i lidí.

Velmi důležitý byl jeho výzkum vakcíny proti antraxu (sněť slezinná - *Bacillus anthracis*) na dobytku (Pasteur, 1881). V městečku zvaném Pouilly-le-Fort získal na své výzkumy 60 ovcí, kdy 25 z nich naočkoval vakcínou proti antraxu (oslabený agens), poté tyto ovce (očkované) a 25 ovcí nenačkovaných nakazil velmi virulentní formou antraxu. Všech 50 ovcí umístil do stejné ohrady. Po jisté době všechny nenačkované ovce zemřely, očkované ovce, které bez výjimky přežily, byly srovnávány s deseti ovce, které byly po celou dobu výzkumu oddělené, tudíž zdravé. Do dalšího výzkumu zapojil i krávy a kozy, tím dokázal, že vakcinace působí i na jiná užitková zvířata, čímž velmi překvapil odbornou veřejnost. Zajímavostí je, že do dnešní doby není zcela jasná Pasteurova metoda výroby dané vakcíny, každopádně je tento výzkum velmi prospěšný i nyní, kdy se přistupuje k vakcinaci proti antraxu nejen u dobytka, ale také u lidí.

Největším jeho triumfem byla ovšem vakcína proti vzteklině (Pearce, 2002). Poprvé v roce 1885 pomocí čtrnácti dávek vakcíny, přičemž každá byla více virulentní než předešlá, vyléčil devítiletého chlapce, pokousaného vzteklým psem.

Do konce 19. století byly objeveny další tři vakcíny: proti tyfu, choleře a moru. Před první světovou válkou bylo zjištěno mnoho důležitých poznatků, např. i usmrcené bakterie cholery způsobují imunizaci organismu. Byly položeny základy pasivní imunizace (Emil von Behring). Do konce první světové války byly vyvinuty mnohé vakcíny s živými i inaktivovanými patogeny, např. proti břišnímu tyfu, tuberkulóze, záškrtu a tetanu.

3.3. Vakcinace v České republice

Vakcinace má v České republice velmi dlouhou tradici (Beran a kol., 2005). Již v roce 1821 se zde začalo očkovat proti pravým neštovicím, v roce 1918 profylakticky proti vzteklině, v roce 1946 proti záškrtu a v roce 1947 proti tuberkulóze. Díky zavedení povinného pravidelného očkování se výskyt některých infekcí velmi rychle snižoval. U dětské obrny se dokonce dosáhlo ve velmi krátké době eliminace, u dětí se v podstatě nevyskytuje záškrta, tetanus a téměř se neobjevují ani spalničky. Nízký výskyt má také dávnivý kašel, tuberkulóza, průšnice a zarděnky.

Očkování v ČR je řízeno dle vyhlášky č. 299/2010 Sb., kterou se mění vyhláška č. 537/2006 Sb., o očkování proti infekčním nemocem, ve znění pozdějších předpisů (URL 8).

Povinnost fyzických osob podrobit se stanovenému druhu pravidelného a zvláštního očkování je uvedena v § 46 zákona č. 258/2000 Sb., o ochraně veřejného zdraví.

Podle vyhlášky č. 537/2006 Sb. o očkování proti infekčním nemocem ve znění....., § 2, se v ČR očkování člení na:

- a) **pravidelné očkování** – proti tuberkulóze (pouze pro určité skupiny), záškrtu, tetanu, dávnému kašli, invazivnímu onemocnění vyvolanému původcem *Haemophilus influenzae b*, přenosné dětské obrně, virové hepatitidě B, spalničkám, zarděnkám, příušnicím a pneumokokovým nákazám (pouze pro určité skupiny).
- b) **zvláštní očkování** – proti virové hepatitidě typu A a typu B, vzteklině (pro osoby v riziku, např. pro zdravotníky, pracovníky v laboratořích pracujících s tímto infekčním materiálem, atd.)
- c) **mimořádné očkování** – očkování osob k prevenci při mimořádných infekčních situacích
- d) **očkování při úrazu, poranění, nehojící se ráně a před určitými léčebnými výkony** – proti tetanu a vzteklině
- e) **očkování na žádost fyzické osoby** – doporučená očkování, očkování před odjezdem do ciziny

3.3.1. Povinné očkování

Ještě nedávno patřilo mezi povinné očkování i očkování proti tuberkulóze (TBC), nyní se proti této nemoci očkuje pouze v případě, že měl někdo ze členů rodiny aktivní TBC, vyskytoval se ve státě s vyšším výskytem této nemoci, nebo byl-li jedinec sám v kontaktu s nakaženým člověkem (URL 8).

Od ukončeného 9. týdne života se obvykle aplikuje 1. dávka hexavakcíny, která obsahuje složky proti 6 různým infekcím (záškrt, tetanus, černý kašel, hemofilová invazivní infekce, žloutenka typu B a dětská obrna), (Beran a kol., 2008). Další dvě dávky hexavakcíny se aplikují do jednoho roku života a čtvrtá vakcína maximálně šest měsíců po podání třetí vakcinační dávky. Přeočkování jednotlivých nákaz probíhají rozdílně dle očkovacího kalendáře.

Proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím se očkuje po dosažení 15. měsíce života. Druhá dávka se podává s odstupem 6-10 měsíců.

Mezi další státem garantované očkování patří pravidelné očkování proti chřipce a pneumokokovým nákazám u seniorů, přeočkování proti tetanu, ve speciálních případech očkování dětí proti pneumokokovým infekcím, očkování proti hepatitidě typu B u osob pracujících ve zdravotnictví, atd.

Očkovací kalendář platný od 1. 11. 2010 (URL 8):

Věk dítěte	Očkování	Očkovací látka
1. - 2. měsíc	tuberkulóza pouze u dětí s indikací dle přílohy č. 3 vyhlášky	BCG vaccine SSI
od 9. týdne 1. dávka	záškrť, tetanus, dáivý kašel, invazivní onemocnění vyvolané bakterií <i>Haemophilus influenzae b</i> , přenosná dětská obrna, virová hepatitida B	Infanrix Hexa
za měsíc po 1. dávce 2. dávka	záškrť, tetanus, dáivý kašel, invazivní onemocnění vyvolané bakterií <i>Haemophilus influenzae b</i> , přenosná dětská obrna, virová hepatitida B	Infanrix Hexa
za měsíc po 2. dávce 3. dávka	záškrť, tetanus, dáivý kašel, invazivní onemocnění vyvolané bakterií <i>Haemophilus influenzae b</i> , přenosná dětská obrna, virová hepatitida B	Infanrix Hexa
nejdříve za 6 měsíců po 3. dávce 4. dávka (nejpozději do 18 měsíců věku)	záškrť, tetanus, dáivý kašel, invazivní onemocnění vyvolané bakterií <i>Haemophilus influenzae b</i> , přenosná dětská obrna, virová hepatitida B	Infanrix Hexa
od 15. měsíce 1. dávka	spalničky, příušnice a zarděnky	Priorix
21. - 25. měsíc, event. později přeočkování	spalničky, příušnice a zarděnky	Priorix
od dovršení 5. do dovršení 6. roku přeočkování	záškrť, tetanus a dáivý kašel	Infanrix, Adacel
od dovršení 10. do dovršení 11. roku přeočkování	přenosná dětská obrna, záškrť, tetanus, dáivý kašel	Boostrix Polio, Adacel Polio
od dovršení 12. do dovršení 13. roku u neočkovaných v prvních letech	virová hepatitida B	Engerix B paed.

života, (schéma 3 dávky – 0, 1 a 6 měsíců)	bude ukončeno v roce 2012	
od dovršení 14. do dovršení 15. roku u neočkovaných v 10 – 11 letech věku a dále každých 10 – 15 let, u ostatních od dovršení 25. roku a dále každých 10 – 15 let	tetanus	Tetavax ,

3.3.2. Doporučené očkování

Doporučená očkování nejsou na rozdíl od povinného očkování hrazená státem (Beran a kol., 2008). V České republice patří mezi doporučené očkování vakcíny proti pneumokokovým onemocněním (Prevenar), klíšťové encefalitidě (Encepur, FSME-Immun), meningokokovým onemocněním, virové hepatitidě typu A, nebo A+B, planým neštovicím, chřipce a infekcím způsobenými lidskými papilomaviry, rotavirovými infekcemi, herpetickými nákazami, aj.

Mezi státem nehrazené vakcinace patří také očkování při cestách do zahraničí. Nejčastější žádaná očkování jsou proti hepatitidě typu A a typu B, dále meningokokové meningitidě, chřipce, břišním tyfu, klíšťové encefalitidě, choleře a žluté zimnici.

3.4. Rizika vakcinace

Očkování i v dnešní době zachraňuje mnoho životů, ale jako mnohé další léčebné procesy má i své nevýhody a rizika (Offit & Jew, 2003). Vakcíny velmi často obsahují konzervanty, které zabraňují antimikrobiální kontaminaci, dále pomocné látky, které zvyšují imunitní reakci organismu (adjuvans) a přídavné látky, které mají za úkol stabilizovat oslabené patogeny. Kromě toho mohou vakcíny obsahovat také malé množství látek, které se používají v průběhu výroby dané vakcíny (formaldehyd, antibiotika, aj.) Někteří rodiče jsou znepokojeni množstvím přídavných látek, které by mohly poškodit jejich děti. Nicméně autoři tohoto článku uvádějí, že množství rtuti, hliníku, formaldehydu a dalších látek obsažených ve vakcínách nebylo shledáno jako škodlivé pro člověka nebo pokusná zvířata.

3.4.1. Thiomersal

Thiomersal (anglicky thimerosal) je organická sloučenina rtuti, která se přidává do vakcín jako konzervační a antimikrobiální látka a zabraňuje kontaminaci vakcíny

bakteriálními nebo plísňovými agens (Offit, 2007). Rtuť je toxická nejen pro plod v prenatálním vývoji, ale také pro narozené dítě.

V dnešní době se hovoří o možné spojitosti thiomersalu mimo jiné i s vyšším výskytem autismu u dětí. Pod tlakem veřejnosti již v roce 1999 stahovaly farmaceutické firmy thiomersal ze svých vakcín. I přes to se dnes tato látka vyskytuje v některých vakcínách proti chřipce. V roce 2004 dokonce guvernér Kalifornie, Arnold Schwarzenegger, zakázal vakcíny proti chřipce, které tuto látku obsahovaly. V USA je situace tak daleko, že rodiče převádějí děti do systému domácího vyučování, aby se vyhnuly očkování proti chřipce ve školách. Předpokládá se, že v budoucnu bude thiomersal z vakcín odstraněn úplně.

I přes všechny tyto informace výzkumy jedinců prenatálního a kojeneckého věku až do dnešní doby zatím nedokázaly zvýšené riziko autismu po vakcinaci vakcínou s obsahem thiomersalu (např. Price a kol, 2010).

3.4.2. Skvalen

Před nasazením americkým vojáků do operace Pouštní bouře, která proběhla v roce 1990-1991, dostali daní vojáci standardní sérii očkování, nicméně po příjezdu 150 000 z nich dostalo další vakcínu (proti antraxu), která údajně obsahovala skvalen jako adjuvans (Lippi a kol., 2010). Poté se u těchto vojáků rozvinuly četné nevysvětlitelné příznaky, např. chronická únava, vyrážky, bolesti hlavy, svalů, průjem, ztráta paměti, autoimunitní onemocnění štítné žlázy, artritida, abnormální ztráta vlasů a chlupů, lymfadenopatie, aj. Po testování byla zjištěna přítomnost antiskvalenové protilátky v těle veteránů, kteří byli očkováni vakcínou proti antraxu, čímž byly zvýšeny obavy z použití této látky do vakcín. Avšak do dnešní doby tato teorie nebyla zcela uznána. Po roce 1992 se začal používat termín syndrom války v zálivu.

Skvalen je uhlovodík, který je obsažen v mnoha přírodních zdrojích, mimo jiné například v olivovém oleji, palmovém oleji, ve žraločích játrech, ale také v lidském těle (Huang a kol., 2009). Zde je prekurzorem pro cholesterol, tudíž se vyskytuje prakticky ve všech orgánech a je také hlavní složkou kožních lipidů, kde působí jako změkčovaadlo, má hydratační, antioxidační a protinádorové účinky.

Po použití skvalenu do vakcín se zvedla vlna kritiky od odborníků, kteří varovali před následky této vakcíny (Lippi a kol., 2010). Vzhledem k tomu, že skvalen je látka, která se běžně vyskytuje v lidském těle, přidáním této látky do vakcín by mohlo dojít k silné autoimunitní reakci. I přes to je skvalen stále obsažen v několika vakcínách, např. proti viru chřipky A (H1N1). Každopádně výzkumy do dnešní doby poukazují na to, že nízké hladiny

protilátek proti skvalenu mohou mít i lidé nevakcinovaní a skvalen je velmi špatně imunogenní, tudíž obavy z vakcinace, kdy je jako adjuvans použit právě skvalen, jsou doposud neopodstatněné.

3.4.3. Hliník

Hliník (např. ve formě hydroxidu hlinitého, fosforečnanu hlinitého, atd.) se do vakcín používá jako adjuvans, tudíž má zvýšit imunitní reakci organismu (Bergfors a kol., 2003).

Některé výzkumy poukazují na fakt, že hliník ve vakcínách může posilovat přecitlivělost na tuto látku. Například ve Švédsku probíhal výzkum na 76 000 dětech, které byly naočkovány vakcínou proti černému kašli (adjuvans hydroxid hlinitý), přičemž u 645 z nich byl zjištěn otok, svědění a zarudnutí v místě vpichu. U 75 % z těchto dětí přetrvávaly symptomy přecitlivělosti další 4 roky. Doporučuje se, aby se děti, které měly dříve hypersenzibilní reakci na vakcíny s hliníkem, dále takovéto vakcíně vyhnuly.

Jiné výzkumy se zabývají možnou spojitostí hliníku ve vakcínách s onemocněním nazývaným se makrofágová myofascitida (Exley a kol., 2008). Klinické projevy této nemoci jsou horečka, svalová slabost a chronická únava. Histopatologické vyšetření dokázalo infiltraci svalů makrofágy a lymfocyty. Elektronová mikroskopie odhalila přítomnost krystalického materiálu v cytoplazmě makrofágů, který byl označen jako forma hydroxidu hlinitého. Doba mezi očkováním a nástupem onemocnění je mezi 3 měsíci až 10 lety. Další onemocnění ve spojitosti s hliníkem ve vakcínách může být také chronický únavový syndrom.

4. Vakcinace proti nákazám přenášeným krevsajícími členovci

Vakcinace je v tomto případě primární prevencí před danými nákazami. Velmi často se nedá úplně ovlivnit možnost útoku hematofágního členovce na člověka či zvíře a díky tomu je výzkum těchto vakcín důležitý, má velký potenciál do budoucna a může zachránit mnoho lidí.

Tato kapitola se zabývá epidemiologicky a vakcinačně nejvýznamnějšími nákazami, kdy vektorem jsou hematofágní členovci a je zaměřena především na infekce vyskytující se na území ČR. Pro úplnost je zde zařazena také zmínka o dýmějovém moru a skvrnitým tyfu, které se již na území ČR nevyskytují, avšak v minulosti byly pro naši zemi také významné. Je důležité poznamenat, že vakcinace daných nákaz není rozebrána pouze z hlediska humánního, ale také z hlediska veterinárního.

4.1. Lymeská borelióza

Lymeská borelióza je onemocnění způsobené bakterií *Borrelia burgdorferi* (Bartůněk a kol., 2006). V Evropě se vyskytují geneticky charakterizované skupiny (genospecies) *B. afzelli*, *B. garinii* a *B. burgdorferi* sensu stricto, které se souhrnně označují jako druh *Borrelia burgdorferi* sensu lato. *Borrelia* je gramnegativní bakterie spirálovitého tvaru (spirochéta) s 7-9 bičíky na konci těla.

Lymeská borelióza se považuje za nejčastější zoonózu. Bakterie jsou přenášeny na člověka či zvíře pomocí klíštěte, ale uvažuje se také o komárech jako o možných vektorech boreliózy. V přírodě jsou rezervoárem nemoci především hlodavci, ale i další větší zvěř. Lymeská borelióza se objevuje také u domácích zvířat, především u psů, ale i u koňů či dalších hospodářských zvířat.

Zajímavostí je, že doba sání klíštěte na hostiteli je velmi důležitá pro přenos bakterií *Borellia*, jehož riziko se značně zvyšuje s delším časem sání (Hugli a kol., 2009). Dobu sání lze poměrně přesně zjistit tzv. štítkovým indexem, který u klíštěte poměruje délku těla s šířkou štítku.

Tato nemoc má u člověka tři fáze: časnou infekci, časně rozšířenou infekci a chronickou infekci (Burrascano, 2008). Jako u většiny infekcí také zde platí obecné pravidlo: čím dříve od nákazy je započata léčba, tím vyšší je míra úspěšnosti. Neléčená či špatně léčená nákaza se po určitém čase projeví v chronickou infekci, kdy už je diagnostika i léčba velmi komplikovaná.

Hlavním příznakem časně fáze infekce je především tzv. *erythema migrans* – červená skvrna, která se vytváří během čtyř dnů až několik týdnů po přisátí klíštěte, ale objevuje se pouze u méně než poloviny nakažených. V této fázi je nemoc ještě poměrně dobře léčitelná, avšak ignorace skvrny či její nepřítomnost zabraňují časnému rozpoznání infekce. Po tomto lokálním stádiu se bakterie krevními a lymfatickými cestami rozšiřují do celého těla.

Za několik týdnů či měsíců se mohou objevit příznaky další rozšířené fáze infekce, tzv. stádia diseminačního (Bartůněk a kol., 2006). Ve většině případů tato fáze probíhá jako běžná viróza – objevuje se únava, bolest svalů a kloubů, bolest v krku, tlak v zátylku. U některých pacientů se mohou rozvinout záněty kloubů a svalů, skvrny na kůži, neurologické potíže, vysoká horečka, atd.

V posledním stádiu nemoci se tělo nemocného přestává bránit dalším nákazám, vznikají arthritické, neurologické a srdeční komplikace, mohou se objevit autoimunitní choroby, aj. V této fázi nemoc není léčitelná, avšak pomocí dlouhodobé léčby lze alespoň potlačit její symptomy a ulevit od nepříjemných příznaků.

Vakcinace lymeské boreliózy

Přestože existuje poměrně účinná léčba této nemoci, nejlepším přístupem je prevence, do níž neodmyslitelně patří také vakcinace.

V roce 1998 uvedla firma GlaxoSmithKline na trh vakcínu LYMERix (Lyme Disease Vaccine Recombinant OspA) (Nigrovic & Thompson, 2007). Tato vakcína byla tvořena proteinem OspA, který se běžně vyskytuje na povrchu borélií. Avšak u některých jedinců se objevila autoimunitní reakce na danou vakcínu, především ve formě revmatoidní artritidy.

Další výzkum ukázal spojitost osob s genem pro HLA-DR4 a zvýšeným rizikem chronické artritidy. U těchto lidí, produkujících vysokou hladinu protilátek proti OspA v synoviální tekutině (tekutina obklopující klouby), je určitá podobnost mezi OspA antigeny a molekulami vyskytujícími se na povrchu kloubních tkání. V důsledku několika soudních sporů s poškozenými pacienty a velkou mediální bouří poptávka po vakcíně silně klesla a v roce 2002 firma vakcínu stáhla z prodeje.

V současné době tedy není k dispozici vakcína pro humánní účely (Srivastava & de Silva, 2008). Díky poměrně velké promořenosti klíšťat borelií je vývoj vakcíny dosti naléhavou záležitostí. Aktuálním kandidátem na výrobu vakcín je kromě OspA další z vnějších povrchových proteinů - OspC.

Předpokládá se, že genové exprese proteinů OspA a OspC jsou spuštěny v různých případech. Protein OspA se exprimuje v době kolonizace střeva klíštěte, exprese proteinu

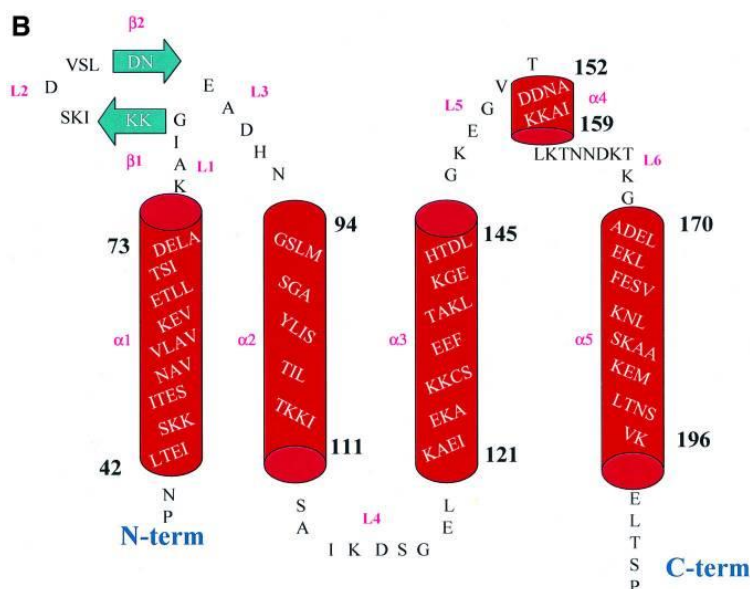
OspC je však zahájena v době, kdy se borelie translokují ze střeva do slinných žláz klišťete. Proteiny OspA jsou proto potřeba právě pro kolonizaci střeva a bývají na bakteriích přítomny před tím, než se klišťete nasaje, naopak proteiny OspC hrají roli při přijímání potravy a v počátcích infekce v těle hostitele.

Signály, které mohou hrát roli ve změně exprese genů pro OspA a OspC jsou teplota, pH a hustota buněk (klišťete – vysoké pH, nízká teplota, hostitel – nízké pH, vysoká teplota).

Význam proteinů OspC na povrchu bakterií není zatím zcela znám (Önder a kol., 2012). Nejnovější výzkumy se zabývají možností, že protein OspC je receptorem pro plazminogen (prekurzor plazminu). Je dokázáno, že v případě, kdy jsou na povrchu bakterie přítomny proteiny OspC, mohou se zde vyskytovat také molekuly plazminogenu. Předpokládá se, že plazmin může zvýšit infekčnost a pravděpodobnost vstupu bakterie do hostitele, či zmenšit pravděpodobnost napadení bakterie imunitním systémem.

Protein OspC, díky své imunodominanci a důležité roli nejen při přenosu bakterie z vektora na hostitele, ale také v počátcích infekce, je velice atraktivní pro výrobu vakcíny proti lymeské borelióze (Earnhart & Marconi, 2007a). Avšak jeho nevýhoda spočívá ve velké variabilitě různých typů OspC. Je tedy nutné vytvořit vakcínu, která by obsahovala všechny důležité typy OspC.

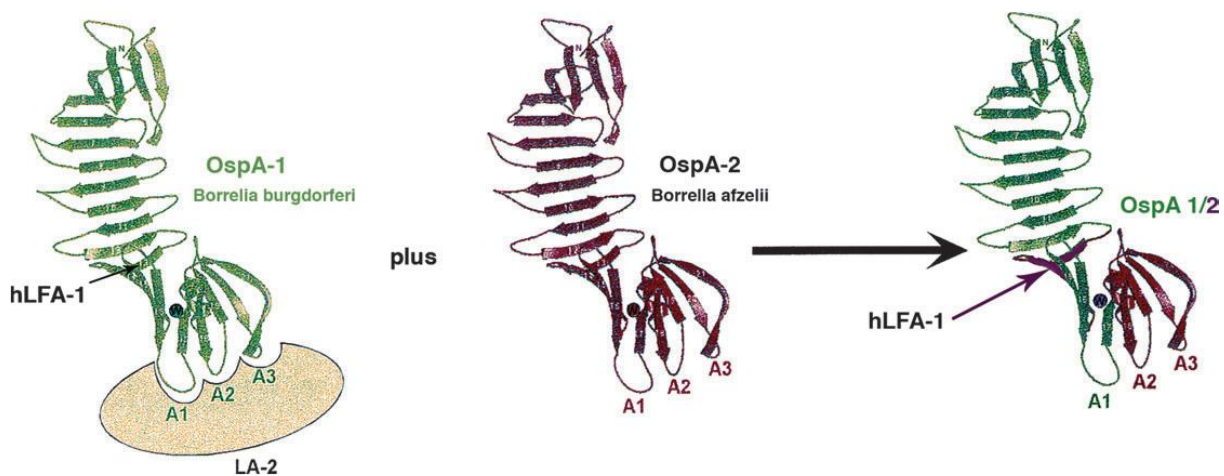
Cílem mnoha vědeckých skupin je vytvořit chimérickou polyvalentní vakcínu, ve které budou proteiny OspC se všemi typově specifickými epitopy. Analytické výzkumy prokazují, že počet epitopů OspC potřebných pro zařazení do široce ochranné chimérické vakcíny je omezený a díky tomu je vývoj vakcíny možný.



Obr. 8. Monomer proteinu OspC ve tvaru α -helixu (Kumaran a kol., 2001)

V roce 2007 pánové Earnhart a Marconi vyvinuli oktavalentní chimérickou vakcínu (Earnhart & Marconi, 2007b). Principem této vakcíny je rozvoj chimérických proteinů, které nesou více regionů obsahujících typově specifické epitopy. Tyto epitopy leží v C-terminální oblasti proteinu OspC (viz obr. 8.). V tomto případě se studie zabývala vývojem proteinů, které obsahují regiony s typově specifickými epitopy z proteinů OspC typu E, N, I, C, A, K, B a D, dále označovaných jako OspC-A8. Dané epitopy byly shledány jako vysoce imunogenní. Tato studie může být významným krokem k vývoji polyvalentní vakcíny, která by zahrnovala všechny identifikované epitopy a byla by tudíž schopna poskytovat ochranu proti lymeské borelióze po celém světě.

Další výzkum se zaměřuje opět na vnější povrchový protein OspA (Livey a kol., 2011). Je dokázáno, že OspA epitop (LA-2) koreluje s vytvořenou imunitou po očkování. Tato studie se zabývá vývojem rekombinantní molekuly OspA (viz obr. 9.), vytvořené z proximální části 1. sérotypového kmene (*B. burgdorferi* ss.) a distální části 2. sérotypového kmene (*B. afzelli*). Je ovšem zřejmé, že ochrana vyvolaná tímto antigenem se nevztahuje na jiné typy borelií (*B. garinii*). Přesto tato studie ukazuje, že je možné navrhnout další molekuly OspA a tudíž usnadnit vývoj vakcíny pro globální využití.



Obr. 9. Vznik rekombinantní molekuly OspA $\frac{1}{2}$ (Livey a kol., 2011)

V České republice se zabývá vývojem vakcíny také farmaceutická firma Bioveta z Ivanovic na Hané (URL 9). Vedení Biovety v roce 2008 vypustilo do médií zprávu, že firma dokončila vývoj prototypu vakcíny pro humánní účely. Přesné složení každopádně zůstává kvůli konkurenci tajemstvím, mělo by ale jít o rekombinantní vakcínu. Schválení lidské vakcíny ovšem trvá nejméně pět let, tudíž kdy a pokud vůbec se dostane vakcína na trh, je dosud nejasné.

Naopak vakcína proti lymeské borelióze pro veterinární účely je běžně k dostání (URL 10). V České republice je na trhu např. vakcína Borrelym 3 (od firmy Bioveta). Léčivá složka této vakcíny je inaktivovaná *Borrelia burgdorferi* sensu lato (*B. garinii*, *B. afzelii*, *B. burgdorferi* ss.), jako adjuvans je použit hydroxid hlinitý 2 %. Vakcína je určena k aktivní imunizaci psů, koček a koňů od 12. týdne stáří. Po první vakcinační dávce je potřeba provést revakcinaci v intervalu 14 - 21 dnů. Pro udržení stálosti imunity se doporučuje každoroční revakcinace. Při testování nebyly zjištěny žádné nežádoucí účinky, avšak mohou se vyskytnout přiměřené lokální reakce a vzácně také hypersenzitivní reakce.

4.2. Klíšťová encefalitida

Klíšťová encefalitida je nemoc způsobená virem TBEV (Goodman a kol., 2005). Tento virus patří k čeledi *Flaviviridae* do rodu *Flavivirus*. Mnoho virů z rodu *Flavivirus* jsou arboviry (arthropod-borne viruses), např. viry žluté zimnice, horečky dengue, západonilské horečky, aj. Flaviviry, včetně TBEV, jsou malé RNA viry s lipidovým obalem o průměru 40-60 nm. V lipidovém obalu jsou lokalizovány 3 proteiny – protein C, M a E. Právě protein E patří mezi nejvýznamnější imunogeny.

TBEV má tři hlavní podtypy, jsou jimi evropský podtyp, sibiřský podtyp a dálnévýchodní podtyp (Ecker a kol., 1999). Všechny tyto podtypy spolu úzce souvisí geneticky i antigenně. Flaviviry obecně vykazují vysokou frekvenci mutací, avšak TBEV je v přírodních podmínkách pozoruhodně stabilní.

Vektorem evropského typu klíšťové encefalitidy je především klíště *Ixodes ricinus*, avšak objevují se zprávy o přenosu infekce z tepelně neupraveného mléka či mléčných výrobků (URL11). V České republice se posledním případem tohoto typu zabývalo Centrum epidemiologie a mikrobiologie, které v roce 2007 potvrdilo přenos tohoto onemocnění na tři rodinné příslušníky, kdy zdrojem nákazy byly dvě laktující kozy z domácího chovu (sérologická vyšetření krve koz pozitivní na virus klíšťové encefalitidy).

Inkubační doba této nákazy je obvykle 7-14 dní a mezi příznaky první fáze patří bolest hlavy, bolesti krku, ramen a zad, únava, nevolnost a vysoká horečka (URL12). Poté se velmi často objevuje asymptomatické období, které trvá 2-10 dní. V některých případech může infekce skončit pouze u této první fáze (tzv. abortivní forma).

Většinou však dochází k druhé fázi onemocnění, kdy bývá zasažena centrální nervová soustava. Tato fáze se může lišit na formu meningitickou (zánět mozkových blan),

meningoencefalitickou (postižení šedé a bílé hmoty mozkové) a meningoencefalomyelitickou (postižení míchy).

V horších případech může dojít k trvalým následkům, jako jsou např. chronické bolesti hlavy, obrna horních končetin, neurologické poruchy, aj.

Vakcinace klíšťové encefalitidy

První vakcína proti tomuto viru byla vyvinuta již v roce 1937 v bývalém Sovětském svazu (WHO, 2011). Tato vakcína byla sice poměrně účinná, avšak měla časté nežádoucí účinky.

V současné době existují 4 široce používané vakcíny proti viru evropského typu viru: FSME-Immun pro dospělé a FSME-Immun junior, vyráběné v Rakousku a Encepur pro dospělé, Encepur pro děti vyráběné v Německu. V Ruské federaci se dále používají vakcíny proti viru dálnévýchodního podtypu (TBE-Moskva, Encevir). V Číně je také k dispozici další vakcína, avšak přesné složení a účinnost nebyly zveřejněny v mezinárodních časopisech.

Vakcína **FSME-Immun** je tvořena z Neudörfl kmene viru evropského podtypu. Jako kultivační médium jsou použity kuřecí embryonální fibroblasty a inaktivace virů probíhá pomocí formaldehydu. Obsah antigenu v jedné dávce je pro dospělého člověka 2,4 mg a pro dítě 1,2 mg, dále se do vakcíny přidává hydroxid hlinitý jako adjuvans, lidský albumin jako stabilizátor a mohou se vyskytnout v konečném přípravku také zbytky látek používaných při výrobě, např. formaldehyd. Každá injekční dávka obsahuje 0,5 ml tekutiny pro dospělé a 0,25 ml pro dítě.

Vakcína **Encepur** je tvořena z K23 kmene viru evropského podtypu. Jako kultivační médium jsou použity opět kuřecí embryonální fibroblasty a inaktivace virů probíhá pomocí formaldehydu. Obsah antigenu je 1,5 mg pro dospělého člověka a 0,75 mg pro dítě. Jako adjuvans je zde použit také hydroxid hlinitý, avšak jako stabilizátor se používá sacharóza. Konečný výrobek může obsahovat zbytky látek používaných při výrobě, např. neomycin, chlortetracyklin. Každá injekční dávka obsahuje 0,5 ml tekutiny pro dospělé a 0,25 ml pro dítě.

Tyto vakcíny jsou určeny pro dospělé a děti od jednoho roku života (Petráš & Lesná, 2010). Nejlepší doba na 1. dávku je v zimě, před startem nové sezóny klíšťat. Při běžném očkovacím schématu je rozestup mezi první a druhou dávkou 1-3 měsíce, mezi druhou a třetí dávkou 5-12 měsíců. První revakcinace je potřeba provést nejpozději za 3 roky po aplikaci

3. dávky, následná přeočkování jsou doporučena v závislosti na epidemiologické místní situaci v rozmezí 3-5 let.

Mohou se vyskytnout nežádoucí účinky (viz **tab. 1.**). S počtem podaných dávek roste také tolerance k vakcíně, tzn. postvakcinační reakce se častěji objevují po podání první dávky a jejich výskyt se 3-5x snižuje po druhé dávce.

Typ reakce	Četnost	Popis
Lokální reakce	Velmi časté: $\geq 10\%$	Bolest a citlivost v místě vpichu; reakce se objevují nejpozději do sedmi dní po očkování, spontánně odezní
	Neobvyklé (Méně časté): $\geq 0,1\%$ a $< 1\%$	Zarudnutí, otok, zatvrdnutí v místě vpichu
Celkové reakce	Časté: $\geq 1\%$ a $< 10\%$	Nauzea, únava, nevolnost, myalgie a artralgie, bolest hlavy, zvýšená teplota; tyto reakce obvykle vymizí i bez léčby do 72 hodin po očkování.
	Neobvyklé (Méně časté): $\geq 0,1\%$ a $< 1\%$	Zvracení, horečka; lymfadenopatie
	Vzácné: $\geq 0,01\%$ a $< 0,1\%$	Malátnost, návaly, pocení, diarea; parestesie (svědění, necitlivost), artralgie a myalgie v krční oblasti; generalizovaná urtikárie, slizniční edém, stridor, dušnost, bronchospasmus anebo hypotenze; otok přilehlých lymfatických uzlin (místa vpichu), granulom
	Velmi vzácné: $< 0,01\%$	Nespecifické poruchy vidění, rozmazané vidění a světloplachost, bolest očí; poruchy centrálního nebo periferního nervového systému jako je postupující paralýza, v těžkých případech s respirační paralýzou (např. Guillain-Barré syndrom), ztuhlost, poruchy chůze, meningismus, závratě, neuritida; hypersenzitivita, anafylaktický šok, zarudnutí, svědění, kopřivka; serom; přechodná trombocytopenie

Tab. 1. Přehled nežádoucích reakcí na vakcíny proti klíšťové encefalitidě (URL13)

Účinnost této vakcinace je poměrně vysoká, některé studie uvádějí až 99 % (Heinz a kol., 2007). V případě nepravidelného přeočkování je ochrana menší (cca 95 %). V tomto ohledu je nejvýznamnější zemí Rakousko, kde 88 % obyvatel bylo v minulosti očkováno proti encefalitidě a 58 % se dále nechá očkovat dle doporučeného plánu.

Některé studie se zabývají účinností vakcíny proti viru evropské podtypu na virus dálnévýchodního podtypu (Fritz a kol., 2012). Bylo zjištěno, že vakcína poskytuje určitou ochranu i proti jinému typu viru, než z jakého je vyrobena.

Rakousko, Finsko, Německo, Maďarsko, Lotyšsko, Rusko, Slovinsko, Švýcarsko a nedávno také Itálie mají zavedené povinné očkování proti klíšťové encefalitidě (Donoso Mantke a kol., 2011). Ve zbývajících evropských státech (kromě Bosny a Hercegoviny a Rumunska) je dané očkování zařazeno mezi doporučené a není hrazeno zdravotním systémem.

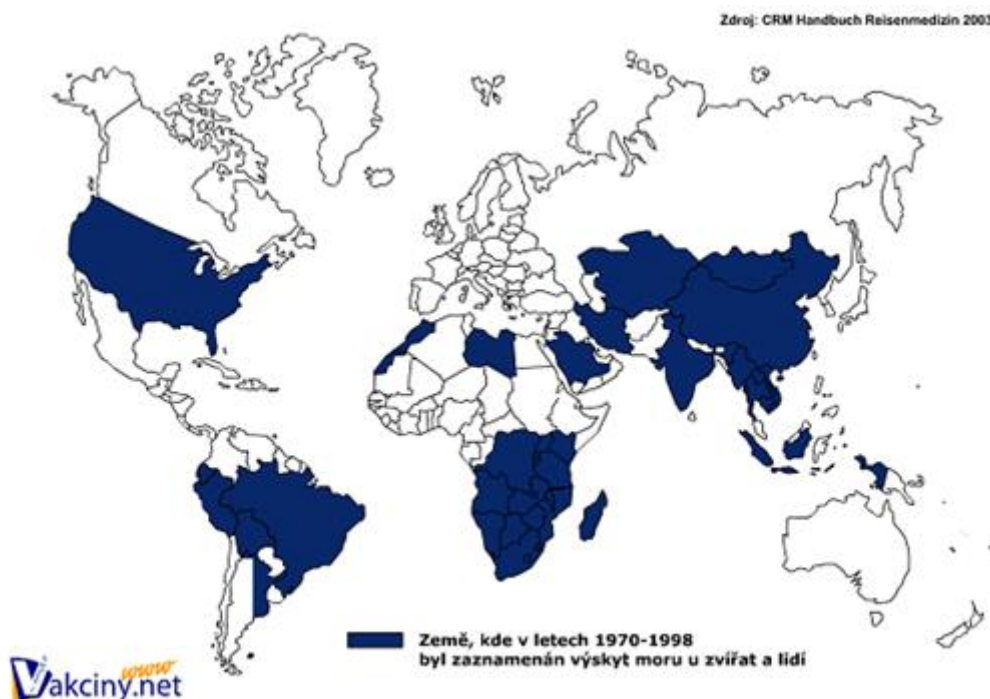
Případy klíšťové encefalitidy u zvířat byly hlášeny z různých zemí (např. Rakousko, Česká republika, Švédsko, Švýcarsko, aj.), avšak vakcína pro veterinární účely neexistuje.

4.3. Dýmějový mor

První zmínka o moru se objevuje již v Bibli, podle které Bůh tímto prostředkem trestal lidstvo za jeho hříchy (Beran a kol., 2005). Do Evropy se mor rozšířil ve 13. a 14. století. V té době „černá smrt“ zahubila v Evropě na 20 miliónů lidí (asi ¼ obyvatel). Již ve 14. století se vědělo, že epidemie souvisí s výskytem krys či potkanů ve městech.

Uvádí se, že od poloviny 14. století až do začátku 18. století prošlo Evropou nejméně 10 morových epidemií. Na začátku 19. století na mor zemřely v Evropě statisíce lidí, např. v Bosně roku 1813 zemřelo 105 000 osob (skoro ½ obyvatel). Morové epidemie se objevily také ve 20. století, avšak do blízkosti Evropy se mor dostal jen na konci druhé světové války, kdy propukla epidemie v Alžíru.

K výraznému omezení morových epidemií došlo po zavedení účinné deratizace a dezinfekce a samozřejmě také po zvýšení životní úrovně obyvatel. V současné době je největší výskyt této nemoci v endemických oblastech střední a jižní Afriky a ojediněle v Asii a Severní i Jižní Americe.



Obr. 10. Mapa výskytu moru v letech 1970-1998 (URL14)

Vzhledem k této historii je mor označován jako problém minulosti (Stenseth a kol., 2008). Nicméně, i v současné době je to poměrně velká hrozba nejen pro endemické oblasti, ale také kvůli možnosti zneužití patogenu jako prostředek bioterorismu.

Dýmějový mor je způsoben gramnegativní nepohyblivou bakterií *Yersinia pestis*, z čeledi *Enterobacteriaceae*. Rezervoárem pro tuto bakterii jsou různí hlodavci a vektorem pro přenos na člověka je blecha. Vzhledem k rozšíření a uchovávání bakterie v hlodavcích není v podstatě možné tuto nemoc vymýtit. Přestože je počet případů nakažení morem poměrně nízký, byla by velká chyba možné ohrožení podcenit či přehlížet.

Inkubační doba této nemoci je 2-8 dní, začátek symptomatické části nákazy je charakteristický vysokou horečkou, silnými bolestmi hlavy a únavou (Beran a kol., 2005). Poté dojde ke značnému zduření mízních uzlin příslušných místu vniknutí infekce (nejčastěji nohy – zduření tříselných uzlin). Nákaza se dále šíří lymfatickými cestami, čímž mohou zduřet i další uzliny. Proniknou-li bakterie do krevního řečiště, nakažený jedinec umírá na sepsi. U neléčených nemocných se letalita pohybuje kolem 50 %. Existuje však také plicní forma moru, kdy je infekce přenášena kapénkami do okolí. V případě této formy nákazy je letalita 100 %.

Vakcinace dýmějového moru

Očkování proti této nákaze bylo vyvinuto již v roce 1897, kdy první inaktivovanou vakcínu připravil Waldemar Haffkin (Beran a kol., 2005). V roce 1908 byla připravena živá atenuovaná vakcína, jejíž obdoba, tzv. EV76 se používala dále v bývalém SSSR a ve francouzských koloniích. Její protekční účinnost byla sice poměrně vysoká, avšak kvůli silným lokálním i celkovým postvakcinačním reakcím se již nepoužívá.

V současné době se používá vakcína vyrobená formaldehydovou inaktivací bakteriální suspenze *Yersinia pestis*, kmene 195/P (vyrobena americkou firmou Greer Lab). V základním očkovacím schématu jsou tři dávky vakcíny, přičemž druhá dávka se aplikuje po 1-3 měsících a třetí dávka 5-6 měsíců po podání druhé dávky. Boosterující (posilující) dávka se doporučuje po 6 měsících od primovakcinace a revakcinace je doporučena každé 1-2 roky.

Po kompletní primovakcinaci je protektivní účinnost až 90 %. Nevýhodou této vakcíny je její krátkodobá účinnost a nejspíše mizivá účinnost v případě plicní formy moru. Poměrně často se také objevují nežádoucí reakce (až u 10 %), především lokálního charakteru.

Nejnovější výzkumy vakcín proti dýmějovému moru se zabývají především výrobou vakcíny, která by chránila nejen před klasickým morem, ale také před jeho plicní formou (Sun a kol., 2010). Důvodem je nejen potenciál přirozené infekce, ale také možnost zneužití

Y. pestis jako biologické zbraně. V tomto případě je výhodou vývoj živé atenuované vakcíny, protože poskytuje teoretickou ochranu proti mnoha antigenům.

Studie z roku 2010 se zabývá vývojem živé atenuované vakcíny pomocí receptorového proteinu CRP, což je důležitý transkripční faktor, který reguluje expresi mnoha genů. Byl vyvinut kmen, ve kterém je syntéza CRP závislá na přítomnosti arabinosy (cukr, který není přítomen v hostitelských tkáních). V době *in vitro* růstu kolonií byla arabinosa přítomna, avšak jakmile kmen napadl hostitelské buňky, kde arabinosa není k dispozici, jeho virulence podstatně klesla. Poté byla porovnávána účinnost této vakcíny s vakcínou, ve které byl mutantní kmen *Y. pestis*, z něhož byl protein CRP odstraněn. Myši očkované vakcínou bez CRP byly ochráněné proti klasickému dýmějovému moru na 80%, avšak nikoliv proti plicní formě. Naopak vakcína tvořena mutantní *Y. pestis* s CRP závislým na arabinose byla kompletní ochranou proti klasické formě moru a asi 70% ochranou proti plicní formě.

Další studie se zabývá vývojem vakcíny určené pro volně žijící zvířata, která jsou rezervoárem pro tuto nemoc, což může být potencionálně atraktivní strategie pro snížení výskytu onemocnění (Bhattacharya a kol., 2010). Úkolem byl vývoj virové vakcíny, kdy virus je použit k vyjádření fúzních proteinů F1 a V, přítomných u *Y. pestis*. Výsledky potvrdily, že jedna dávka této vakcíny podaná perorálně zvýšila titry protilátek, které dosáhly vrcholu po 3 týdnech a zůstaly zvýšené po dobu 45 týdnů. Vakcína poskytuje u myši až 100% ochranu.

4.4. Ehrlichioza

Ehrlichioza je onemocnění způsobené bakterií rodu *Ehrlichia* z čeledě *Anaplasmataceae* (Kalinová a kol., 2009). Do této čeledě patří také bakterie rodu *Anaplasma*, nejznámější je *Anaplasma phagocytophilum* (dříve nazývána *Ehrlichia*), způsobující nemoc velmi podobnou ehrlichioze - lidskou granulocytární anaplazmózu. Dále se ovšem budeme zabývat výhradně rodem *Ehrlichia*.

Ehrlichie jsou malé (0,5-2 μm), gramnegativní, nepohyblivé, obligátně intracelulární bakterie, napadající buňky imunitního systému (monocyty, granulocyty). Rezervoárem v Evropě mohou být hlodavci, vysoká zvěř, lišky, hovězí dobytek, ovce, koně a psy. Vektorem této nákazy je klíště, v Evropě především *Ixodes ricinus*.

Nejznámější zástupce rodu *Ehrlichia* je *Ehrlichia chaffeensis*, způsobující lidskou monocytární ehrlichiozu. Inkubační doba této nákazy je 1-3 týdny a první symptomy jsou nespecifické, nejčastěji se objevuje horečka, bolesti hlavy, bolesti svalů a kloubů, únava a

malátnost. Dále se může objevit nauzea, zvracení, bolesti břicha, průjem a příležitostně i vyrážka. Při komplikacích se vyskytuje meningitida, perikarditida a postižení respiračního systému.

Jsou však známy mnohé další druhy ehrlichii, které způsobují onemocnění u člověka (Buller a kol., 1999). Jsou jimi např. *E. sennetsu*, *E. muris* a *E. ewingii*, která byla již dříve známa jako patogen způsobující ehrlichiozu u psů.

Většina bakterií z rodu *Ehrlichia* způsobují primárně onemocnění zvířat, mezi nejdůležitější patří *E. ruminantium*, což je přísně veterinární patogen způsobující akutní infekci u domácích přežvýkavců (především v Africe), kdy se udávaná letalita pohybuje v rozmezí 50-90 % (McBride & Walker, 2010). Dalším z řady těchto patogenů je například *E. canis*, přenosný též na člověka a je udáván jako agens onemocnění monocytární ehrlichiozy u psů.

Vakcinace ehrlichiozy

Očkování proti ehrlichioze doposud neexistuje, avšak mnoho vědeckých týmu se touto problematikou zabývá (McBride & Walker, 2010). Výzkumy se zaměřují především na vakcínu pro veterinární účely, neboť v těchto případech ehrlichioza způsobuje velké množství úhynů, především hospodářských zvířat, ale také domácích mazlíčků.

Vývoj těchto vakcín závisí na porozumění nejen patogenezi daného mikroorganismu, ale také jeho antigenního a molekulárního složení a identifikaci složek organismu, které stimuluje ochrannou imunitu.

Existují tři experimentální vakcíny proti nákaze způsobené *E. ruminantium*: inaktivovaná, živá atenuovaná a rekombinantní (Allsopp, 2009).

Inaktivovaná vakcína byla vyráběna na tkáňových kulturách a inaktivace probíhala pomocí azidu sodného. Tato vakcína byla poměrně málo účinná, celková letalita klesla z 78 % (neočkované) na 54 % (očkované) u ovcí a z 67 % (neočkované) na 19 % (očkované) u skotu. Nevýhodou této vakcíny jsou vysoké náklady na její výrobu (velké množství výrobního materiálu) a velký polymorfismus mezi jednotlivými kmeny *E. ruminantium*.

Poměrně slibným kandidátem je živá atenuovaná vakcína z kmene Welgevonden, která by měla chránit nejen před homologním kmenem, ale také před čtyřmi dalšími heterologními kmeny druhu *E. ruminantium*. Tato vakcína v testech uspěla u určitých druhů přežvýkavců až 100% ochranou. Vývoj této vakcíny je důležitý především pro endemické oblasti nálezů, alespoň jako prozatímní řešení, dokud nebude vyvinuta vakcína rekombinantní.

Rekombinantní vakcína je naopak velice slibný kandidát na ochranu před tímto patogenem. Výhod těchto rekombinantních vakcín je mnoho, např. menší náklady na výrobu, snadnější výroba, delší doba skladování a také využitelnost kdekoliv ve světě. Je důležité poznamenat, že kandidátské vakcíny se musí testovat na přežvýkavcích, neboť testy na myším modelu nemohou spolehlivě předvídat, jak bude vakcína reagovat u přežvýkavců.

Jedním z dalších možných kandidátů je vakcína založená na vnějších membránových proteinech P28 a Hsp60, což jsou hlavní antigenní bílkoviny ehrlichie (Thomas a kol., 2011). V této studii bylo dokázáno, že vakcína založená na membránových proteinech P28 a Hsp60 z *E. muris* podněcuje produkci specifických protilátek u různých druhů ehrlichii. Tato strukturální vakcína může mít v budoucnu velký potenciál nejen ve veterinární, ale také humánní vakcinaci.

4.5. Q-horečka

Původcem tohoto onemocnění je obligátní intracelulární gramnegativní bakterie *Coxiella burnetii*, patřící do řádu *Legionellales* (Porter a kol., 2011). Její cílové buňky jsou makrofágy a monocyty. Tato bakterie se může vyskytovat ve dvou formách, ve fázi I. a fázi II. Rozdílem mezi těmito fázemi je kolísání povrchových lipopolysacharidů (LPS). Pouze bakterie ve fázi I. má kompletní LPS na povrchu a je tedy virulentní.

Po uplynutí inkubační doby (1-3 týdny) se nemoc může projevit ve dvou formách: akutní a chronické. Akutní forma probíhá z 50-60 % případů bez příznaků, ale u verze symptomatické se objeví horečka, bolesti hlavy, únava, myalgie, pneumonie, může dojít k poškození plic, u těhotných žen k potratům, předčasnému porodu, aj. Chronická Q-horečka spočívá v přetrvání infekce po dobu delší než 6 měsíců. Dále je pozorována endokarditida, chronická hepatitida, osteomyelitida, plicní onemocnění, chronický únavový syndrom, různé neurologické potíže a další symptomy.

Q-horečka postihuje i jiné savce, především hospodářská zvířata, ale bakterie byla nalezena u mnoha dalších divokých i domácích savců, včetně psů a koček a také u ptáků. U hospodářských zvířat způsobují velmi často aborty, narození mrtvého plodu, předčasný porod, neplodnost, mastitidu, atd.

Tato infekce se může přenášet mnoha způsoby, nejvýznamnější z nich je především inhalace kontaminovaných aerosolů nebo prachu, dále přímým kontaktem s infikovanými zvířaty. K přenosu může dojít pozřením mléka a mléčných výrobků infikovaných krav a byl zjištěn i přenos transfúzí. Infikovaná zvířata vylučují patogeny do prostředí kontaminovanými

placentárními tkáněmi, plodovou vodou, exkrementy, močí a vaginálním sekretem. Vektorem této nemoci je také klíště, které má velký význam pro uchovávání infekce v přírodě.

Vakcinace Q-horečky

V Evropě se v současné době humánní očkování proti Q-horečce neprovádí a dostupnost očkovacích látek je poměrně velký problém i v jiných částech světa (Porter a kol., 2011). Nicméně tato vakcína může být přínosem především pro osoby pracující v prostorách možného výskytu nákazy, např. veterináře, zemědělce, pracovníky na jatkách a pracovníky v laboratořích zabývající se výzkumem této bakterie.

V dnešní době se očkuje proti této nemoci pouze v Austrálii vakcínou z inaktivovaného (formaldehydem) Henzerling kmene *C. burnetii*, u které se uvádí až 100 % ochrana před onemocněním (Ackland a kol., 1994). Očkování je účinné minimálně po dobu pěti let.

Pro veterinární účely se také v Evropě v současné době používá vakcína Coxevac, určená pro aktivní imunizaci skotu a koz (Arricau-Bouvery a kol, 2005). Léčivá látka je formaldehydem inaktivovaná *C. burnetii*, blížeji kmen Nine Mile. Vakcína podstatně snižuje potraty a vylučování patogenů v mléku, vaginálním sekretu a výkalech.

4.6. Další vakcinačně významné nákazy

Tularémie

Tato nemoc je způsobena bakterií *Francisella tularensis*, což je gramnegativní bakterie ve tvaru kokotyčky (URL15). *F. tularensis* může infikovat celou řadu zvířat, včetně savců, ptáků, obojživelníků, ryb i bezobratlých. Rezervoárem pro tuto nemoc jsou především králíci a různí další hlodavci.

Jednou z možností přenosu dané nákazy je přímý kontakt s infikovaným jedincem, další možností je přenos pomocí vektoru, v tomto případě klíštěte nebo ováda. Člověk se může nakazit také pozřením nedostatečně tepelně upraveného masa (z infikovaného zvířete) či infikovaným mlékem.

Onemocnění se vyskytuje v několika klinických formách, které se rozlišují podle způsobu vniknutí patogenu do organismu, tzn. kůží, vdechnutím a pozřením. Společným znakem je však malátnost a vysoké horečky.

K očkování rizikových jedinců byla vyvinuta vakcína z živé atenuované bakterie (LVS) a doposud zůstává jediným preventivním opatřením proti tomuto patogenu (Oyston & Quarry, 2005). Vzhledem k možnému zneužití tohoto patogenu jako biologické zbraně jsou

výzkumy na vývoj lepší vakcíny v plném proudu, což bude vyžadovat pochopení různých mechanismů a faktorů virulence u *F. tularensis*.

Skvrnitý tyfus

Skvrnitý tyfus způsobuje krátká, gramnegativní, intracelulární bakterie *Rickettsia prowazekii* (Service, 2001).

Epidemie tyfu se v minulosti objevovaly především na lokalitách s nedostatečnou hygienou (věznice, koncentrační tábory) a při válkách či přírodních katastrofách. Vektorem této nemoci je veš lidská. I v současné době se vyskytují epidemie tyfu (např. Afrika), ojedinělé případy jsou hlášeny z USA, kde se předpokládá přenos z veverek.

Inkubační doba nemoci je asi 10 dní, poté se objevují první symptomy, jako jsou vysoká horečka, bolest a ztuhlost svalů a kloubů a bolest hlavy. Kolem třetího až pátého dne se začíná objevovat vyrážka s vystouplými zarudlými místy, po dvou týdnech se mohou objevit neurologické potíže, dále může dojít k dalším problémům, jako jsou embolie, gangréna, nekróza, atd.

Vakcína proti skvrnitému tyfu byla vyrobena z inaktivované bakterie *R. prowazekii* a poprvé byla použita za druhé světové války (Walker, 2009). Ochrana této vakcíny dosahovala až 96 %. V dnešní době, kdy hrozí zneužití tohoto patogenu jako biologické zbraně, se mnohé výzkumné týmy zaměřují na vývoj rekombinantní vakcíny, která by kromě *R. prowazekii* chránila také před dalšími rickettsiázami (*R. rickettsii*, *R. conorii*, *R. typhi*).

Králičí myxomatóza

Myxomatóza je velice infekční onemocnění králíků způsobené leporipoxvirem (URL16). Ztráty mnohdy sahají až k 90 %. Vektorem této nákazy je krevsající hmyz, především komáři.

Inkubační doba je 7-9 dní, při klasickém průběhu objeví otoky víček s hnisavým výtokem, dále se na různých částech těla objevují pevné útvary – myxomy. Po několika dnech obvykle nastává úhyn.

K účinné vakcinaci je potřeba dodržet určité zásady: vakcinaci započít v předjaří (únor-březen), vakcinovat mláďata již od 6. týdne věku a pravidelně zvířata revakcinovat (půlroční intervaly).

V ČR je například k dostání vakcína Myxoren (firma Bioveta), hlavní léčivá látka je živý atenuovaný *Poxvirus myxomatosa* (URL17).

4.7. Vybrané cizokrajné nákazy a jejich vakcinace

V této kapitole jsou stručně popsány 3 nejvýznamnější nákazy z jiných částí světa, které ročně způsobují neuvěřitelné množství nových případů a velký počet úmrtí.

Horečka dengue

Horečka dengue je způsobena viry patřící do rodu *Flavivirus* (Gurugama a kol., 2010). Existují čtyři velmi úzce související sérotypy virů způsobující tuto nemoc.

Vektorem přenosu je v tomto případě komár patřící do rodu *Aedes*. Nejvýznamnější z nich je *A. aegypti*, který se vyskytuje především v tropickém a subtropickém pásu.

Inkubační doba nemoci je 3-7 dní, poté se objevují příznaky jako vysoká horečka, silná bolest hlavy, únava, bolesti svalů a kloubů, kovová pachuť v ústech, zvracení, průjem, bolesti břicha, atd. U mnoha pacientů se objevuje vyrážka na rukou, nohou, obličeji a krku. Hemoragická horečka dengue následuje po první fázi, kdy se projevují hemoragické jevy, selhávání oběhové soustavy a hepatomegálie. Může se objevit syndrom šoku a úmrtnost je v tomto případě téměř 50 %.

V dnešní době neexistují žádné komerčně dostupné vakcíny, avšak několik typů vakcín již bylo vyvinuto (Konishi, 2011). Například bylo zjištěno, že důležité proteiny pro navození imunity jsou prM, E a NS1. Na základě poznatků o těchto proteinech byly vytvořeny geneticky modifikované vakcíny proti horečce dengue.

Další možností je vývoj živé atenuované vakcíny. Monovalentní vakcína bohužel chrání pouze proti jednomu typu viru, tudíž v oblasti zájmu je v současnosti tetravalentní vakcína, obsahující všechny čtyři typy viru. V klinické studii je v současné době tetravalentní živá atenuovaná vakcína od firmy GlaxoSmithKline.

Pokrok v genovém inženýrství umožnil také vývoj nových chimérických virů, kdy specifické proteiny z jednoho viru nahrazují u druhého viru jeho specifické proteiny. V tomto případě byl chimérický virus postaven na výměně prM a E proteinů (ze všech čtyř typů Flaviviru) za homologní proteiny viru žluté zimnice. V současné době probíhají klinické studie této možné vakcíny.

Malárie

Malárie (česky zimnice) je jedna z nejvýznamnějších infekčních nemocí, která ročně masově zabíjí milióny lidí, především děti v subtropickém a tropickém pásu (nejvíce případů je v Africe) (Bottone, 2006). Malárie je způsobena prvokem *Plasmodium*, z kmene

Apicomplexa. Tuto nemoc mohou způsobit 4 druhy plasmodií, přičemž nejvíce virulentní je *Plasmodium falciparum*.

Vektorem pro tuto nákazu je komár rodu *Anopheles*. Avšak jsou zaznamenány i případy přenosu při transplantacích, transfuzích, stykem s infikovanou krví, či sdílením kontaminovaných jehel, apod.

V hostiteli (obratlovec) má *Plasmodium* dvě fáze: exoerytrocytární (v játrech) a erytrocytární. Po přenosu do těla se prvok uchytlí v játrech, kde dojde ke zmnožení a přechodu prvoků do dalšího stádia – merozoitu. Merozoity jsou poté schopné vstupovat do erytrocytů, kde dochází k jejich reprodukci a poté se masově opět uvolňují do těla.

Inkubační doba malárie je 13-17 dní. Typické symptomy jsou horečka, zimnice, ztuhlost kloubů, křeče a může se objevit také mravenčení v kůži. Pro tuto nemoc je typické střídání fáze klidu a fáze horeček, kdy dochází k masovému uvolnění merozoitů do těla. V některých případech se může objevit kóma a později také smrt.

Vývoj vakcíny by významně přispěl k utlumení nákazy především v endemických oblastech (Alonso a kol., 2004). Výzkumem vakcíny proti malárii se zabývá mnoho vědeckých týmů, které vytvářejí subjednotkové vakcíny na bázi různých proteinů.

Typickým příkladem je RTS, S/AS02A vakcína založená na povrchových proteinech *Plasmodium falciparum* RTS a S, za přidání adjuvancia AS02. Výzkumy dokázaly, že tato vakcína je účinná, imunogenní a bezpečná.

Další možnou vakcínou je například vakcína založená na povrchovém receptoru MSP, kdy výzkum dokázal spojitost s nižším výskytem malárie a anti-MSP protilátek (Chauhan a kol., 2010).

Avšak v současné době je v popředí výzkumu vakcína založená na RTS, S/AS01E, která prokázala přibližně 50% účinnost u dětí ve věku 5-17 měsíců po dobu minimálně 15 měsíců (Olotu a kol., 2011). Tato vakcína vypadá jako velice slibný kandidát v boji proti dětské malárii v endemických oblastech.

Žlutá zimnice

Žlutá zimnice je další velmi nebezpečná nákaza, vyskytující se především v tropické části Afriky a Jižní Ameriky (Staples a kol., 2010). Původcem je další zástupce rodu *Flavivirus*, vektorem je komár rodu *Aedes*, nejčastěji *A. aegypti* a rezervoárem viru jsou primáti, včetně člověka. WHO (World Health Organization) odhaduje roční počet úmrtí díky této nemoci až na 30 000 osob.

U většiny nakažených osob se objevuje asymptomatická forma žluté zimnice. Inkubační doba této nemoci je 3-6 dnů a poté se při symptomatické formě objeví velmi rychlý nárůst horečky a bolesti hlavy, dále se mohou objevit bolesti svalů, břicha, fotofobie, zvracení a žloutenka. U některých osob dochází k multisystémovému selhání orgánů a k úmrtí dochází v 20-50 %. Jelikož neexistuje účinná léčba, je vakcinace a další prevence velmi důležitou součástí boje proti této zákeřné infekci.

Vakcína se doporučuje především pro osoby cestující do endemických oblastí. V současné době existují 2 vakcíny, obě tvořené virem *Febris flavae*, kmenem 17D: 17DD a 17D-204. Vakcína 17DD je vyráběna v Brazílii a používána v Brazílii a dalších jihoamerických státech. Naopak vakcína 17D-204 je používána v jiných částech světa, včetně České republiky. Studie dokazují, že imunitní odpověď těchto dvou vakcín se neliší.

U nás je tato vakcína k dostání pod názvem Stamaril a je vyrobena z živého, atenuovaného viru *Febris flavae* (URL18). Dávkování pro dospělé a děti od 9. měsíce života je jedna 0,5 ml dávka vakcíny. Očkování by mělo být provedené minimálně 10 dnů před vstupem do endemické oblasti a revakcinace se doporučuje každých 10 let výhradně u osob, které jsou v riziku expozice.

5. Závěr

Závěrem této bakalářské práce bych chtěla shrnout její nejdůležitější části. První část práce se zabývala hematofágními členovci, vyskytující se také mimo jiné na území České republiky, se zaměřením především na čeled' klíšťatovití, jakožto přenašeče velkého množství patogenů, z nichž nejdůležitější jsou lymeská borelióza a klíšťová encefalitida. Zmínila jsem se dále také o čeledích klíšťákovití, štěnicovití, komárovití a ovádovití a řádech vši a blechy. U každého řádu či čeledi jsem uvedla nákazy, které mohou přenášet.

Poměrně zajímavá informace je dle mého soudu objevení patogenů lymeské boreliózy u čeledi komárovití. Ač se mnoho odborníků domnívá, že komáři lymeskou boreliózu nepřenaší, už jen z důvodu nepoměrně kratší doby sání krve na hostiteli než např. u klíšťat, myslím si, že opatrnost je potřebná v nejvyšší míře a vzhledem k možnosti uvolnění patogenu do prostředí při zabití komára se obávám, že mechanický přenos bakterie není až tak nemožný.

Další část této práce se zabývá obecnými informacemi o vakcinaci, ať už je to pouhé vysvětlení principu vakcinace, její historie, vakcinační řád v České republice a v neposlední řadě také vakcinační rizika. Přiřazením podkapitolky rizika vakcinace jsem se snažila poukázat na to, že známá rčení „všeho moc škodí“ a „nic se nemá přehánět“ jsou prospěšná i v této oblasti a ačkoliv vakcinace zachránila v průběhu let už milióny lidí, myslím, že přemíra vakcín proti nejrozličnějším infekčním nemocem by byla spíše ke škodě než ku prospěchu organismu. V návaznosti na tyto informace se domnívám, že Česká republika má velice střízlivý očkovací kalendář, naproti tomu představa, že v USA dítě od narození do svých 18 let dostane téměř 70 dávek vakcín je naprosto neuvěřitelná.

Nejdůležitější část této bakalářské práce se zabývá vakcinací právě těch nákaz, které jsou způsobené přenosem hematofágním členovcem. V této části jsem se zabývala humánní i veterinární možností vakcinace, jejím výzkumem a její důležitostí nejen kvůli možnému přenosu daným vektorem, ale u mnohých také v poměrně nové možnosti zneužití daného patogenu jako nástroj bioterorismu. V popředí této kapitoly je lymeská borelióza, která je nejrozšířenější zoonózou v Evropě a proti níž dosud v humánní medicíně neexistuje vakcína. Dále se zmiňuji o klíšťové encefalitidě, ehrlichioze, Q-horečce a také o dýmějovém moru, který se již v Evropě příliš nevyskytuje, avšak jehož důsledkem zemřely v historii v této části světa milióny lidí. V souhrnné podkapitolce Další vakcinačně významné nákazy jsem stručně představila tři infekce, ať už humánní (skvrnitý tyfus, tularémie), nebo čistě veterinární (myxomatóza), které se vyskytují, nebo vyskytovaly

na území ČR a proti kterým existuje vakcína. V poslední podkapitole této části jsem krátce představila 3 velmi významné cizokrajné nákazy, horečku dengue, malárii a žlutou zimnici, které ve světě způsobují ročně tisíce až milióny nových případů.

Touto bakalářskou prací bych chtěla poukázat na důležitost výzkumu vakcín nejen pro humánní, ale také veterinární potřeby. Výzkum především lymeské boreliózy je v zájmu mnoha vědeckých týmů a tato práce byla vypracována také z části na popud všech mých kamarádů a známých, kteří si touto zákeřnou nemocí prošli.

Použité zkratky:

- **DFM** - Zástinová mikroskopie (Dark Field Microscopy)
- **PCR** - Polymerázová řetězová reakce (Polymerase Chain Reaction)
- **Ag** - Antigen
- **APC** - Antigen-prezentující buňka
- **LPS** - Lipopolysacharid
- **WHO** - Světová zdravotnická organizace (World Health Organization)

Použitá literatura:

1. **Ackland, J. R., Worswick, D. A., Marmion, B. P.** 1994. Vaccine prophylaxis of Q fever. A follow-up study of the efficacy of Q-Vax (CSL) 1985-1990. *The Medical journal of Australia*. vol. 160, no. 11, p. 704-708.
2. **Allsopp, B. A.** 2009. Trends in the control of heartwater. *The Onderstepoort journal of veterinary research*. vol. 76, no. 1, p. 81-88.
3. **Alonso, P. L., Sacarlal, L., Aponte, J. J., Leach, A., Macete, E., Milman, J., Mandomando, I., Spienssens, B., Guinovart, C., Espasa, M., Bassat, Q., Aide, P., Ofori-Anyinam, O., Navia, M. M., Corachan, S., Ceuppens, M., Dubois, M. C., Demoitié, M. A., Dubovsky, F., Menéndez, C., Tornieporth, N., Ballou, W. R., Thompson, R., Cohen, J.** 2004. Efficacy of the RTS,S/AS02A vaccine against *Plasmodium falciparum* infection and disease in young African children: randomised controlled trial. *Lancet*. vol. 364, no. 9443, p. 1411-1420.
4. **Arricau-Bouvery, N., Souriau, A., Bodier, CH., Dufour, P., Rousser, E. M., Rodolakis, A.** 2005. Effect of vaccination with phase I and phase II *Coxiella burnetii* vaccines in pregnant goats. *Vaccine*. vol. 23, no. 35, p. 4392-4402.
5. **Bartůněk, P., Bojar, M., Calda, P., Diblík, P., Hercogová, J., Hoza, J., Hulínská, D., Janovská, D., Pícha, D., Valešová, M.** *Lymeská borelióza*. 3. vydání. 2006. 128 s. ISBN 80-247-1543-0.
6. **Beran, J., Havlík, J. a kol.** *Lexikon očkování*. 2008. 352 s. ISBN 978-80-7345-164-6.
7. **Beran, J., Havlík, J., Vonka, V., Hanzálek, Z., Němečková, Š.** *Očkování – minulost, přítomnost, budoucnost*. 2005. 348 s. ISBN 80-7262-361-3.
8. **Bergfors, E., Trollfors, B., Inerot, A.** 2003. Unexpectedly high incidence of persistent itching nodules and delayed hypersensitivity to aluminium in children after the use of adsorbed vaccines from a single manufacturer. *Vaccine*. vol. 22, no. 1, p. 64-69
9. **Bhattacharya, D., Mescas, J., Hu, L. T.** 2010. Development of a vaccinia virus based reservoir-targeted vaccine against *Yersinia pestis*. *Vaccine*. vol. 28, no. 48, p. 7683-7689
10. **Bottone, E. J.** *An Atlas of the clinical mikrobiology of infectious diseases: Viral, fungal and parasitic diseases*. 2nd edition. 2006. 248 s. ISBN 1-8421-240-2

11. **Buller, R. S., Arens, M., Hmiel, S. P., Paddock, C. D., Sumner, J. W., Rikhisa, Y., Unver, A., Gaudreault-Keener, M., Manian, F. A., Liddell, A. M., Schmulewitz, N., Storch, G. A.** 1999. Ehrlichia ewingii, a newly recognized agent of human ehrlichiosis. *The New England journal of medicine*. vol. 341, no. 3, p. 148-155.
12. **Burrascano, J. J.** 2008. Diagnostic Hints and treatment guidelines for Lyme and other tick borne illnesses. *International Lyme and Associated Diseases Society*. 16th edition. 37 s.
13. **Cox, F. E. G.** *Modern Parasitology: A Textbook of Parasitology*. 2nd edition. 1993. 277 s. ISBN 0-632-02585-9.
14. **Delaunay, P., Blanc, V., Del Guidice, P., Levy-Bencheton, A., Chosidow, O., Marty, P., Brouqui, P.** 2011. Bedbugs and infectious diseases. *Clinical infectious diseases*. vol. 52, no. 2, p. 200-210.
15. **Doggett, L. S. & Russell, R.** 2009. Bed bugs: What the GP needs to know. *Australian family physician*. vol. 38, no. 11, p. 880-884.
16. **Donoso Mantke, O., Escadafal, C., Niedrig, M., Pfeffer, M.** 2011. Tick-borne encephalitis in Europe, 2007 to 2009. *Euro Surveillance*. vol. 16, no. 39, <<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19976>>
17. **Dunn, G. A.** *Insects of the Great Lakes Region*. 1996. 325 s. ISBN 0-472-06515-7.
18. **Earnhart, Ch. G. & Marconi, R. T.** 2007a. OspC Phylogenetic Analyses Support the Feasibility of a Broadly Protective Polyvalent Chimeric Lyme Disease Vaccine. *Clinical and Vaccine Immunology*. vol. 14, no. 5, p. 628-634.
19. **Earnhart, Ch. G. & Marconi, R. T.** 2007b. An Octavalent Lyme Disease Vaccine Induces Antibodies That Recognize All Incorporated OspC Type-Specific Sequences. *Human Vaccines*. vol. 3, no. 6, p. 281-289.
20. **Ecker, M., Allison, S. L., Meixner, T., Heinz, F. X.** 1999. Sequence analysis and genetic classification of tick-borne encephalitis viruses from Europe and Asia. *Journal of General Virology*. vol. 80, no. 1, p. 179-185.
21. **Exley, Ch., Swarbrick, L., Gherardi, R. K., Authier, F.** 2008. A role for the body burden of aluminium in vaccine-associated macrophagic myofasciitis and chronic fatigue syndrome. *Medical hypotheses*. vol. 72, no. 2, p. 135-139.

22. **Fritz, L. C.** 2009. Emerging Tick-borne diseases. *The veterinary clinics of North America. Small animal practise.* vol. 39, no. 2, p. 265-278.
23. **Fritz, R., Orlinger, K. K., Hofmeister, Y., Janecki, K., Traweger, A., Perez-Burgos, L., Barrett, P. N., Kreil, T. R.** 2012. Quantitative comparison of the cross-protection induced by tick-borne encephalitis virus vaccines based on European and Far Eastern virus subtypes. *Vaccine.* vol. 30, no. 6, p. 1165-1169.
24. **Goodman, J. L., Dennis, D. T., Sonenshine, D. E.** *Tick-borne diseases of humans.* 2005. 405 s. ISBN 1-55581-238-4.
25. **Gurugama, P., Garg, P., Perera, J., Wijewickrama, A., Seneviratne, S. L.** 2010. Dengue viral infections. *Indian journal of dermatology.* vol. 55, no. 1, p. 68-78.
26. **Heinz, F. X., Holzmann, H., Essl, A., Kundi, M.** 2007. Field effectiveness of vaccination against tick-borne encephalitis. *Vaccine.* vol. 25, no. 43, p. 7559-7567.
27. **Hořejší, V., Bartůňková, J.** *Základy imunologie.* 4. vydání. 2009. 320 s. ISBN 978-80-7387-280-9.
28. **Huang, Z., Lin, Y., Fang, J.** 2009. Biological and Pharmacological Activities of Squalene and Related Compounds: Potential Uses in Cosmetic Dermatology. *Molecules.* vol. 14, no. 1, p. 540-554.
29. **Hubálek, Z. & Rudolf, I.** *Mikrobiální zoonózy a sapronózy.* 2. vydání. 2007. 176 s. ISBN 978-80-210-4460-9.
30. **Hugli, D., Moret, J., Rais, O., Moosmann, Y., Erard, P., Malinverni, R., Gern, L.** 2009. Tick bites in a Lyme borreliosis highly endemic area in Switzerland. *International Journal of Medical Microbiology.* vol. 299, no. 2, p. 155-160.
31. **Chauhan, V. S., Yazdani, S. S., Gaur, D.** 2010. Malaria vaccine development based on merozoite surface proteins of *Plasmodium falciparum*. *Human vaccines.* vol. 6, no. 9, p. 757-762.
32. **Kalinová, Z., Čisláková, L., Halánová, M.** 2009. Ehrlichioza/Anaplazmóza. *Klinická mikrobiologie a infekční lékařství.* roč. 15, č. 6, s. 210-213.
33. **Kettle, D. S.** *Medical and Veterinary Entomology.* 1984. 661 s. ISBN 0-85664-839-6.
34. **Konishi, E.** 2011. Issues related to recent dengue vaccine development. *Tropical medicine and health.* vol. 39, no. 4, p. 63-71.

35. **Kosik-Bogacka, D. I., Kuźna-Grygiel, W., Górnik, K.** 2006. Detection of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in mosquitoes (Culicidae) in recreational areas of the city of Szczecin. *Annals of agricultural and environmental medicine*. vol. 9, no. 1, p. 55-57.
36. **Kumaran, D., Eswaramoorthy, S., Luft, B. J., Koide, S., Dunn, J. J., Lawson, C. L., Swaminathan, S.** 2001. Crystal structure of outer surface protein C (OspC) from the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*. *The Embo journal*. vol. 20, no. 5, p. 971-978.
37. **Lippi, G., Targher, G., Franchini, M.** 2010. Vaccination, squalene and anti-squalene antibodies: Facts or fiction? *European journal of Internal medicine*. vol. 21, no. 2, p. 70-73.
38. **Livey, I., O'Rourke, M., Traweger, A., Savidis-Dacho, H., Crowe, B. A., Barrett, N., Yang, X., Dunn, J. J., Luft, B. J.** 2011. A New Approach to a Lyme Disease Vaccine. *Clinical infectious diseases*. vol. 52, no. 3, p. 266-270.
39. **McBride, J. W. & Walker, D. H.** 2010. Progress and obstacles in vaccine development for the ehrlichioses. *Expert review of vaccine*. vol. 9, no. 9, p. 1071-1082.
40. **Morgan, A. J. & Parker, S.** 2007. Translational mini-review series on vaccines: The Edward Jenner Museum and the history of vaccination. *Clinical and experimental immunology*. vol. 147, no. 3, p. 389-394.
41. **Nejedlá, P., Norek, A., Vostal, K., Žáková, A.** 2009. What is the percentage of pathogenic borreliae in spirochaetal findings of mosquito larvae? *Annals of agricultural and environmental medicine*. vol. 16, no. 2, p. 273-276.
42. **Nigrovic, L. E. & Thompson, K. M.** 2007. The Lyme vaccine: a cautionary tale. *Epidemiology and infection*. vol. 135, no. 1, p. 1-8.
43. **Offit, P. A.** 2007. Thimerosal and vaccines--a cautionary tale. *The New England journal of medicine*. vol. 357, no. 13, p. 1278-1279.
44. **Offit, P. A. & Jew, R. K.** 2003. Addressing Parents' Concerns: Do Vaccines Contain Harmful Preservatives, Adjuvants, Additives, or Residuals? *Pediatrics*. vol. 112, no. 6, p. 1394-1397.

45. **Olotu, A., Lusingu, J., Leach, A., Lievens, M., Vekemans, J., Msham, S., Lang, T., Gould, J., Dubois, M. C., Jongert, E., Vansadia, P., Carter, T., Njuguna, P., Awuondo, K. O., Malabeja, A., Abdul, O., Gesage, S., Mturi, N., Drakeley, C. J., Savarese, B., Villafana, T., Lapierre, D., Ballou, W. R., Cohen, J., Lemnge, M. M., Peshu, N., Marsh, K., Riley, E. M., von Seidlein, L. Bejon, P.** 2011. Efficacy of RTS,S/AS01E malaria vaccine and exploratory analysis on anti-circumsporozoite antibody titres and protection in children aged 5-17 months in Kenya and Tanzania: a randomised controlled trial. *The Lancet infectious diseases*. vol. 11, no. 2, p. 102-109.
46. **Önder, Ö., Humhrey, P. T., McOmber, B., Korobova, F., Francella, N., Greenbaum, D. C., Brisson, D.** 2012. OspC is a potent plasminogen-receptor on the surface of *Borrelia burgdorferi*. *The journal of biological chemistry*. [Epub ahead of print]. <<http://www.jbc.org/content/early/2012/03/20/jbc.M111.290775>>. DOI: 10.1074/jbc.M111.290775
47. **Oyston, P. C. & Quarry, J. E.** 2005. Tularemia vaccine: past, present and future. *Antonie van Leeuwenhoek*. vol. 87, no. 4, p. 277-281.
48. **Pasteur, L.** 1881. Summary report of the experiments conducted at Pouilly-le-Fort, near Melun, on the anthrax vaccination. *Yale journal of biology and medicine*. vol. 75, no. 1, p. 59-62.
49. **Pearce, J. M. S.** 2002. Louis Pasteur and rabies: a brief note. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. vol. 73, no. 1, p. 82-82.
50. **Petráš, M. & Lesná, I. K.** *Manuál očkování 2010*. 3. vydání. 2010. 650 s. ISBN-13: 978-80-254-5419-0.
51. **Porter, S. R., Czaplicki, G., Mainil, J., Guattéo, R., Saegerman, C.** 2011. Q Fever: Current State of Knowledge and Perspectives of Research of a Neglected Zoonosis. *International journal of Microbiology*. vol. 2011. <<http://www.hindawi.com/journals/ijmb/2011/248418/>>. DOI:10.1155/2011/248418
52. **Price, S. C., Thompson, W. W., Goodson, B., Weintraub, E. S., Croen, L. A., Hinrichsen, V. L., Marcy, M., Robertson, A., Eriksen, E., Lewis, E., Bernal, P., Shay, D., Davis, R. L., Destefano, F.** 2010. Prenatal and infant exposure to thimerosal from vaccines and immunoglobulins and risk of autism. *Pediatrics*. vol. 126, no. 4, p. 656-664.

53. **Raoult, D. & Roux, V.** 1999. The body louse as a vector of reemerging human diseases. *Clinical infectious diseases*. vol. 29, no. 4, p. 888-911.
54. **Riedel, S.** 2005. Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. *Proceedings (Baylor University, Medical center)*. vol. 18, no. 1, p. 21-25.
55. **Sadanand, S.** 2011. Vaccination: The Present and the Future. *Yale journal of biology and medicine*. vol. 84, no. 4, p. 353-359.
56. **Sedlák, E.** *Zoologie bezobratlých*. 2. vydání. 2006. 337 s. ISBN 80-210-2892-0.
57. **Service, M.** *Medical Entomology for Students*. 4th edition. 2008. 300 s. ISBN 978-0-521-70928-6.
58. **Service, M.** *The Encyclopedia of Arthropod-transmitted Infection*. 2001. 579 s. ISBN 0-85199-473-3.
59. **Srivastava, S. Y. & de Silva, A. M.** 2008. Reciprocal expression of ospA and ospC in single cells of *Borrelia burgdorferi*. *Journal of bacteriology*. vol. 190, no. 10, p. 3429-3433.
60. **Staples, J. E., Gershman, M. Fischer, M.** 2010. Yellow fever vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report*. vol. 59, no. 7, p. 1-27.
61. **Stenseth, N. Ch., Atshabar, B. B., Begon, M., Belmain, S. T., Bertherat, E., Carniel, E., Gage, K. L., Leirs, H., Rahalison, L.** 2008. Plague: Past, Present, and Future. *PLoS medicine*. vol. 5, no. 1, p. 9-13.
62. **Sun, W., Roland, K. L., Kuang, X., Branger, CH. G., Curtiss, R.** 2010. *Yersinia pestis* with Regulated Delayed Attenuation as a Vaccine Candidate To Induce Protective Immunity against Plague. *Infection and immunity*. vol. 78, no. 3, p. 1304-1313.
63. **Thomas, S., Thirumalapura, N. R., Crocquet-Valdes, P. A., Luxon, B. A., Walker, D. H.** 2011. Structure-Based Vaccines Provide Protection in a Mouse Model of Ehrlichiosis. *PLoS One*. vol. 6.
<<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0027981>>
DOI:10.1371/journal.pone.0027981
64. **Volf, P., Horák, P., Flegr, J., Svobodová, M., Čepička, I., Lukeš, J., Vávra, J., Mikeš, L., Votýpka, J.** *Paraziti a jejich biologie*. 2007. 393 s. ISBN 978-80-7387-008-9.

65. **Walker, D. H.** 2009. The realities of biodefense vaccines against Rickettsia. *Vaccine*. vol. 27, no. 4, p. 52-55.
66. **Wall, R. & Shearer, D.** *Veterinary Ectoparasites: Biology, Pathology and Kontrol*. 2nd edition. 2001. 262 s. ISBN 0-632-05618-5.
67. **World Health Organization.** 2011. Vaccines against tick-borne encephalitis: WHO position paper. *Weekly epidemiological record*. vol. 86, no. 24, p. 241-256.
68. **Young, F. N. & Kritsky, G.** *A Survey of Entomology*. 2002. 284 s. ISBN 0-595-22143-2.
69. **Žáková, A., Kučerová, H., Nejezchlebová, H., Bartoňková, N., Rašovská, T., Norek, A.** 2011. Monitoring prevalence patogenní *Borrelia burgdorferi sensu lato* v klíšťatech ve dvou lokalitách v Brně. *Klinická mikrobiologie a infekční lékařství*. roč. 17, č. 5, s. 179-182.

Internetové zdroje:

URL1: **Biopix**. Biopix, Sheep or Pasture tick (*Ixodes ricinus*) [online]. 2003 [citováno dne 2. 3. 2012], dostupné na www: <http://www.biopix.com/sheep-or-pasture-tick-ixodes-ricinus_photo-57858.aspx>.

URL2: **firma Pařez**. Katalog škůdců: Klíšťák holubí [online]. 2009 [citováno dne 5. 3. 2012], dostupné na www: <<http://www.parez.cz/cze/pages/parez-katalog-skudcu-klistak-holubi>>.

URL3: **Gathany, J.** Head lice (*Pediculus humanus capitis*) [online]. 2006 [citováno dne 6. 3. 2012], dostupné na www: <<http://www.biolib.cz/cz/taxonimage/id17518/>>.

URL 4: **Naskrecki, P.** Bed bug [online]. 2006 [citováno dne 9. 3. 2012], dostupné na www: <http://en.wikipedia.org/wiki/Bed_bug>.

URL5: **Gathany, J.** *Aedes albopictus* [online]. 2003 [citováno dne 15. 3. 2012], dostupné na www: <http://en.wikipedia.org/wiki/File:Aedes_Albopictus.jpg>.

URL6: **Biopix**. *Tabanus* sp. [online]. 2003 [citováno dne 15. 3. 2012], dostupné na www: <http://www.biopix.com/tabanus-sp_photo-76158.aspx>.

URL 7: **Špreňarová, E.** Veška a bleška - nepohádka o ektoparazitech [online]. 2006 [citováno dne 15. 3. 2012], dostupné na www: <<http://zmlu.vlcak.cz/cs/sav/zdravi.aspx>>.

URL8: **Částková, J.** Očkovací kalendář v ČR [online]. 2011 [citováno dne 20. 3. 2012], dostupné na www: <<http://www.szu.cz/tema/vakciny/ockovaci-kalendar-v-cr>>.

URL9: **Lázňovský, M.** Česká vakcína na půli cesty [online]. 2008 [citováno dne 2. 4. 2012], dostupné na www: <http://www.lidovky.cz/ceska-vakcina-na-puli-cesty-dd3-/ln_veda.asp?c=A080125_085614_ln_veda_nev>.

URL10: **Bioveta**. Borrelym 3, veterinární suspenze pro psy, kočky, koně [online]. 2011 [citováno dne 3. 4. 2012], dostupné na www: <<http://www.bioveta.cz/cs/veterinarni-divize/pripravky/katalog-pripravku/borrelym-3-injekcni-suspenze-pro-psy-kocky-kone.html>>.

URL 11: **Orlíková, H.** Rodinný výskyt klíšťové encefalitis po konzumaci nepasterovaného kozího mléka z domácího chovu [online]. 2007 [citováno dne 4. 4. 2012], dostupné na www: <http://www.szu.cz/uploads/15_zaverecka_KE.pdf>.

URL12: **Kříž, B., Beneš, Č.** Situace ve výskytu klíšťové encefalitidy do roku 2011 v České republice [online]. 2012 [citováno dne 4. 4. 2012], dostupné na:

<<http://www.szu.cz/tema/prevence/situace-ve-vyskytu-klis>>.

URL13: **Vakciny.net.** Klíšťová encefalitida [online]. 2012 [citováno dne 5. 4. 2012], dostupné na www: <http://www.vakciny.net/doporucene_ockovani/tbe.html>.

URL14: **Vakciny.net.** Očkování proti moru [online]. 2006 [citováno dne 8. 4. 2012], dostupné na www: <http://www.vakciny.net/ockovani_cizina/mor.html>.

URL15: **Černý, Z.** Tularémie – epidemiologie, klinické formy a léčba. 2000 [citováno dne 17. 4. 2012], dostupné na www: <<http://www.zdn.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/tularemie-epidemiologie-klinicke-formy-a-lecba-128588>>.

URL16: **Čambala, J.** Myxomatóza [online]. 2009 [citováno dne 17. 4. 2012], dostupné na www: <<http://www.hrusky.cz/deska/myxomatoza--pdf-9748.pdf>>.

URL17: **Bioveta.** Myxoren inj. sicc. ad us. vet [online]. 2011 [citováno dne 17. 4. 2012], dostupné na www: <<http://www.bioveta.cz/cs/veterinarni-divize/pripravky/katalog-pripravku/myxoren-inj-sicc-ad-us-vet.html>>.

URL18: **Vakciny.net.** Souhrn údajů o přípravku [online]. 2010 [citováno dne 20. 4. 2012], dostupné na www:

<http://www.vakciny.net/ockovani_cizina/STAMARIL%20Souhrn%20SPC.pdf>.