

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

Epidemiologie SARS-CoV-2 v České republice
Bakalářská práce

2021

Simona Šeredová

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE (projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Simona Šeredová**
Osobní číslo: **C18285**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Téma práce: **Epidemiologie SARS-CoV-2 v České republice**
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

1. Seznamte se s literárními prameny v dané oblasti a vypracujte rešerši na zadané téma. V úvodu práce se věnujte shrnutí základních informací o koronavirech.
2. Zpracujte literární rešerši o onemocněních způsobovaných koronaviry v posledních letech.
3. Zaměřte se zejména na epidemiologii SARS-CoV-2, a to v rámci České republiky.
4. Bakalářskou práci zpracujte v souladu se Směrnicí č. 7/2019 Univerzity Pardubice „Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací“.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. David Šilha, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **18. prosince 2020**

Termín odevzdání bakalářské práce: **2. července 2021**

L.S.

prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D.
vedoucí katedry

Prohlašuji:

Práci s názvem Epidemiologie SARS-CoV-2 v České republice jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č.121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností, až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 30. 6. 2021

Simona Šeredová v. r.

Poděkování:

Ráda bych poděkovala panu Ing. Davidu Šilhovi, Ph.D. za odborné vedení, velkou ochotu a pomoc při zpracování této bakalářské práce. Také bych chtěla poděkovat svým blízkým za jejich obrovskou podporu.

ANOTACE

Tato bakalářská práce se věnuje epidemiologii SARS-CoV-2 v prostředí České republiky. V práci jsou shrnuty obecné informace a koronavirech, novém koronaviru SARS-CoV-2, onemocnění COVID-19, jeho klinických příznacích a vývoji pandemie u nás i ve světě.

KLÍČOVÁ SLOVA

Vir, koronavirus, SARS-CoV-2, COVID-19, diagnostika onemocnění COVID-19, epidemiologie SARS-CoV-2

TITLE

Epidemiology of SARS-CoV-2 in the Czech Republic

ANNOTATION

This bachelor thesis is dedicated to the SARS-CoV-2 epidemiology in the Czech Republic environment. General information about the coronaviruses, the new coronavirus SARS-CoV-2, the clinical symptoms of the disease COVID-19 and the development of a pandemic in our country and in the world are summarized in this thesis.

KEYWORDS

Virus, coronavirus, SARS-CoV-2, COVID-19 disease, diagnosis of COVID-19 disease, epidemiology of SARS-CoV-2

Obsah

Seznam obrázků	9
Seznam tabulek	9
Seznam grafů.....	10
Seznam zkratk a značek	11
Úvod	12
1 Historie a obecná charakteristika koronavirů.....	13
1.1 Historie objevu koronavirů	13
1.2 Klasifikace koronavirů a jejich obecná charakteristika	14
1.2.1 Řád Nidovirales.....	14
1.2.2 Čeleď Coronaviridae.....	15
1.3 Koronaviry	17
1.4 Struktura koronavirů	17
1.4.1 Strukturní proteiny	18
1.4.2 Genom koronavirů	19
1.5 Replikace a reprodukce viru.....	19
1.6 Zdroj a přenos nákazy	21
2 Koronavirus SARS-CoV-2.....	23
2.1 Struktura SARS-CoV-2.....	23
2.2 Způsoby přenosu infekce	24
2.2.1 Přenos kapénkami	24
2.2.2 Přenos vzduchem	25
2.2.3 Přenos kontaminovanými povrchy.....	25
2.3 Inkubační doba a období nakažlivosti.....	25
2.4 Vstup do hostitelské buňky	26
2.5 Zdroj a přenos nákazy SARS-CoV-2.....	27
3 Onemocnění COVID-19.....	29
3.1 Pacienti s asymptomatickým průběhem onemocnění	29
3.2 Pacienti se symptomatickým průběhem onemocnění	30

3.3	Imunitní odpověď na COVID-19.....	31
3.4	Diagnostika onemocnění COVID-19.....	32
3.4.1	Přímý průkaz SARS-CoV-2 metodou RT-PCR.....	32
3.4.2	Přímá detekce antigenu SARS-CoV-2.....	36
3.4.3	Stanovení protilátek infekce SARS-CoV-2.....	38
3.5	Prevence a léčba onemocnění COVID-19.....	40
3.5.1	Preventivní opatření v populaci.....	40
3.5.2	Preventivní opatření ve zdravotnictví.....	41
3.6	Léčba onemocnění COVID-19.....	42
3.6.1	Remdesivir (GS-5734).....	43
3.6.2	Favipiravir.....	43
3.6.3	Chlorochin (CQ) a hydroxychlorochin (HCQ).....	44
3.6.4	Lopinavir/Ritonavir.....	44
3.6.5	Tocilizumab.....	45
3.6.6	Rekonvalescentní plazma.....	45
3.7	Vakcíny proti SARS-CoV-2.....	46
3.7.1	Genetické mRNA vakcíny.....	47
3.7.2	Virové vektorové vakcíny.....	49
4	Epidemiologie SARS-CoV-2.....	51
4.1	Pandemie COVID-19 ve světě.....	51
4.2	Pandemie COVID-19 v České republice.....	55
	Závěr.....	64
	Použitá literatura.....	65

Seznam obrázků

Obrázek 1 Fotografie humánních respiračních koronavirů B814 rostoucích na tkáňové kultuře (Schoeman et al., 2021).	13
Obrázek 2 Organizace genomu koronavirů (Masters, 2006).....	19
Obrázek 3 Replikace RNA virů (upraveno dle Reece et al., 2014).....	21
Obrázek 4 Genom a struktura SARS-CoV-2 (Kumar and Saxena, 2021).	24
Obrázek 5 Schématický model životního cyklu viru SARS-CoV-2 (Dlouhý <i>et al.</i> , 2020).....	27
Obrázek 6 Záznam metody RT-PCR dokládající pozitivitu vzorku na přítomnost viru SARS-CoV-2 (WHO, 2021).	35
Obrázek 7 Průběh RT-PCR reakce (upraveno dle Ruml, 2021).	35
Obrázek 8 Průběh antigenního testu na principu laterálního průtoku (Lee et al., 2013).....	38
Obrázek 9 Postup detekce protilátek viru SARS-CoV-2 (upraceno dle Ackerman et al., 2020).	39
Obrázek 10 Rozsah pandemie COVID-19 ve světě k 24. 3. 2021 (upraveno dle WHO, 2021).	52
Obrázek 11 Kumulativní počet osob s potvrzenou nákazou onemocněním COVID-19 od začátku pandemie do 26. 6. 2021 v přepočtu na 100 000 obyvatel (MZČR, 2021).	61

Seznam tabulek

Tabulka 1 Přehled humánních koronavirů (upraveno dle Hubáček, 2020).....	16
Tabulka 2 Ukázka možného RT-PCR programu (Xiao, et al., 2020).	34
Tabulka 3 Přehled aktuální situace v ohledu COVID-19 na celém světě k 29. 6. 2021 (WHO, 2021).	53
Tabulka 4 Přehled aktuální situace infekce COVID-19 v ČR (WHO, 2021).	56
Tabulka 5 Přehled jednotlivých dat za období od počátku pandemie až do 26. 6. 2021 vzhledem k jednotlivým krajům ČR (WHO, 2020).	59
Tabulka 6 Počet osob s potvrzeným onemocněním COVID-19 v přepočtu na 100 000 obyvatel jednotlivých krajů ČR (MZČR, 2021).....	60
Tabulka 7 Přehled vykázaných očkování v ČR ke dni 28. 6. 2021 (MZČR, 2021).....	62
Tabulka 8 Přehled vykázaných očkování v ČR jednotlivými vakcínami od 27. 12. 2020 až do 28. 6. 2021 (MZČR, 2021).	63

Seznam grafů

Graf 1 Počty potvrzených případů onemocnění COVID-19 celosvětově (upraveno dle WHO, 2021).	54
Graf 2 Počty úmrtí na onemocnění COVID-19 celosvětově (upraveno dle WHO, 2021).	54
Graf 3 Počty potvrzených případů onemocnění COVID-19 vzhledem k jednotlivým oblastím (upraveno dle WHO, 2021).	55
Graf 4 Počty potvrzených případů onemocnění COVID-19 v České republice (upraveno dle WHO, 2021).	56
Graf 5 Počty úmrtí na onemocnění COVID-19 v České republice (upraveno dle MZČR, 2021).	57
Graf 6 Počty vyléčených osob z onemocnění COVID-19 v České republice (upraveno dle MZČR, 2021).	57
Graf 7 Přehled hospitalizací osob s laboratorně prokázaným onemocněním COVID-19 (MZČR, 2021).	58
Graf 8 přehled počtu provedených PCR a antigenních testů (MZČR, 2021).	58
Graf 9 Celkový počet osob s onemocněním COVID-19 dle jednotlivých krajů ČR (MZČR, 2021).	60
Graf 10 Přehled vykázaných očkování v jednotlivých krajích České republiky (MZČR, 2021).	63

Seznam zkratek a značek

ACE2	Angiotenzin-konvertující enzym 2 (z <i>angl.</i> angiotensin-converting enzyme 2)
CoV	Koronavirus (z <i>angl.</i> Coronavirus)
CQ	Chlorochin (z <i>angl.</i> Chloroquine)
ČR	Česká republika
EU	Evropská Unie (z <i>angl.</i> European Union)
HCQ	Hydrochlorochin (z <i>angl.</i> Hydroxychloroquine)
HE	Hemagglutinin-esteráza (z <i>angl.</i> hemagglutinin-esterase)
ICTV	Mezinárodní výbor pro klasifikaci virů (z <i>angl.</i> International Committee on Taxonomy of Viruses)
IL-6	Interleukin-6
LNP	Lipidové nanopartikelky (z <i>angl.</i> Lipid nanoparticles)
MERS	Blízkovýchodní respirační syndrom (z <i>angl.</i> Middle East Respiratory Syndrome)
MHV	Vir myši hepatitidy (z <i>angl.</i> Mouse Hepatitis Virus)
SARS	Těžký akutní respirační syndrom (z <i>angl.</i> Severe Acute Respiratory Syndrome)
WHO	Světová zdravotnická organizace (z <i>angl.</i> World Health Organization)

Úvod

Již v 60. letech byly koronaviry identifikovány jako humánní patogeny. Jedná se o obalené RNA viry z řádu *Nidovirales*. Díky charakteristickému povrchu mají viriony koronavirů pod elektronovým mikroskopem vzhled podobný sluneční koróně, a proto jsou viry na základě této podobnosti pojmenovány podle latinského slova *corona* (ECDC, 2021).

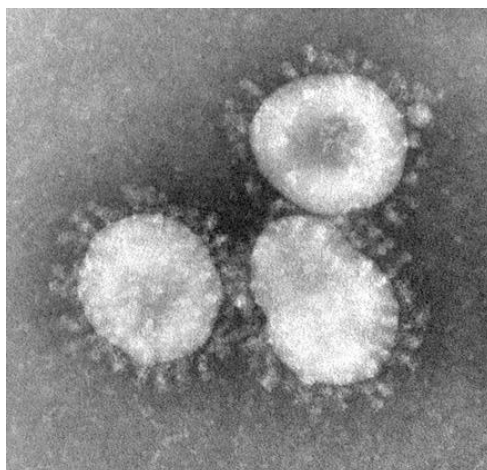
Nový koronavirus SARS-CoV-2 způsobující onemocnění COVID-19, spadá do rodu *Nitroviridae* patřící mezi ssRNA viry. Poprvé byl tento vir zaznamenán na konci roku 2019 v Číně ve městě Wu-chan, odtud se následně začal šířit do celého světa. V současné chvíli představuje vir SARS-CoV-2 významné ohrožení života a zdraví v celosvětovém měřítku.

Cílem mé bakalářské práce je seznámení s koronaviry, jejich skupinami, charakteristikou a strukturou. Důraz je kladen především na epidemiologii SARS-CoV-2 a onemocnění COVID-19 v prostředí České republiky. Dále se zaměřuji na pandemický potenciál a zasažení populace tímto onemocněním z celosvětového pohledu. Nedílnou součástí mé bakalářské práce jsou také informace o počtech nakažených, klinických průbězích nemoci, statistikách a datech vyplývajících z národních institučních zdrojů.

1 Historie a obecná charakteristika koronavirů

1.1 Historie objevu koronavirů

Koronaviry se vyskytují kosmopolitně a jsou známy jako původci onemocnění u lidí a různých druhů zvířat, včetně ptáků a savců (Schoeman *et al.*, 2021). První koronavirus s označením B814 byl objeven týmem britských vědců, pod vedením Davida Tyrrella v roce 1962, a byl detekován ve výtěrech z nosohltanu. Téhož roku Tyrrellův tým prozkoumal další kmen humánního koronaviru označeného jako HCoV-229E řadící se mezi rod *Alphacoronavirus*, který byl izolován ze vzorků odebraných z dýchacích cest šesti studentů medicíny (Chauhan, 2020).



Obrázek 1 Fotografie humánních respiračních koronavirů B814 rostoucích na tkáňové kultuře (Schoeman *et al.*, 2021).

Viroložka June Almeida, jež byla součástí Tyrrellova týmu, je osoba zodpovědná za vizualizaci prvního humánního koronaviru B814, který můžeme vidět na obrázku 1 (Chauhan, 2020). Proces vizualizace viru zahrnoval smísení virových částic s protilátkami, které spolu následně tvořily shluky, což usnadnilo odlišení virů od ostatních přítomných objektů v mikroskopu (Almeida, 2008). Při mikroskopickém zkoumání si June Almeida všimla, že humánní koronavirus B814 je velmi podobný virovým částicím chřipky, ale není totožný (Chauhan, 2020). V roce 1964 June Almeida pozorovala v elektronovém mikroskopu kulatou šedou tečku, pokrytou malými paličkovitě zakončenými výběžky připomínající, sluneční korónu, z čehož byl odvozen název koronavirus (Almeida, 2008).

Virologové po dlouhou dobu nepovažovali koronaviry za příliš zajímavé. Většina koronavirů byla totiž spojována s relativně mírnými infekcemi horních cest dýchacích jako je běžné nachlazení (Nakagawa *et al.*, 2016). Teprve mnohem později, s vypuknutím těžkého akutního respiračního syndromu (SARS) v roce 2002, nabývala skupina koronavirů daleko větší důležitosti ve vztahu k lidskému zdraví (Schoeman *et al.*, 2021). Bylo prokázáno, že někteří původci vyvolávají onemocnění, spojené s vážnými infekcemi dolních cest dýchacích a jsou významným ohrožením veřejného zdraví (Nakagawa *et al.*, 2016).

1.2 Klasifikace koronavirů a jejich obecná charakteristika

1.2.1 Řád Nidovirales

Řád *Nidovirales* zahrnuje šest čeledí, a to čeleď *Arteriviridae*, *Coronaviridae*, *Mesnidovirineae*, *Mononiviridae*, *Ronidovirineae* a *Tobaniviridae*. Všechny známé *Nidovirales* mají lineární polycistronickou ribonukleovou kyselinu (Bartas *et al.*, 2020), jejíž syntézu řídí replikativní komplexy, včetně RNA-dependentní RNA polymerázy a helikázových enzymů (Enjuanes *et al.*, 2008).

Délka genomu nidovirů je popisována přes 25 kb s rozdílem velikostí v rozmezí ± 5 kb (Bartas *et al.*, 2020). Aktuálně se dle znalostí známá horní hranice délky genomu těchto virů zvýšila na více než 41 kb (Ogando *et al.*, 2019). Zařazení virů do taxonomických čeledí závisí na jejich velikosti, počtu, poloze a také orientaci virových genů v molekule RNA (Modrow *et al.*, 2013).

Další sekvence genomu nidovirů jsou nadále zkoumány a popisovány, a to vše díky rozsáhlému úsilí o studium těchto virů. Proces objevování virů je v posledních desetiletích založen hlavně na metagenomice (Ogando *et al.*, 2019). Metagenomika je věda zabývající se biologickou diverzitou, která je založena na analýze příbuzných genomů, ale ne zcela identických mikrobiálních populací, za použití genetických a molekulárních technik (Handelsman *et al.*, 1998). Klasifikace těchto virů bude nepochybně vyžadovat vytvoření dalších taxonů nidovirů (Ogando *et al.*, 2019).

Zástupci řádu *Nidovirales* infikují širokou škálu hostitelů, některé savce, včetně lidí (Sawicki *et al.*, 2006). Nidovirová infekce začíná vazbou viru na receptor buněčné membrány hostitelské buňky a následuje fúze viru do buňky zprostředkovaná jedním z hlavních povrchových glykoproteinů (Enjuanes *et al.*, 2008). Lipidová dvojvrstva glykoproteinů umožňuje lepší průchod viru do hostitelské buňky (Khalaf *et al.*, 2020). Virová ribonukleová

kyselina se začlení do nukleové kyseliny napadené buňky, donutí infikovanou buňku tvořit virové částice (NK, proteiny a další) a následně dochází ke vzniku nových virových částic. Syntéza RNA je řízena nidovirovými enzymy označovanými jako „replikázy“ (Bartas *et al.*, 2020). Nové částice nidovirů jsou shromažďovány v cytoplazmě buňky a následně dochází k jejich uvolnění z buňky (Enjuanes *et al.*, 2008).

1.2.2 Čeleď Coronaviridae

Do čeledi *Coronaviridae* patří dvě podčeledi, a to podčeď *Coronavirinae* (King *et al.*, 2012), která zahrnuje rod *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus*, *Deltacoronavirus* (MacLachlan *et al.*, 2016), a podčeď *Torovirinae* (King *et al.*, 2011), která zahrnuje rod *Torovirus* a *Bafinivirus*.

Viry čeledi *Coronaviridae* jsou obalené viry, které mají různorodé tvary. Koronaviry mají nejčastěji pleomorfní tvar, velmi často také tvar sférický. Toroviry a bafiniviry zaujímají spíše tvar diskový, ledvinový či tyčkovitý (MacLachlan *et al.*, 2016). Koronaviry jsou patogenní převážně pro lidi a zvířata, zatímco toroviry jsou považovány za příčiny zvířecích gastroenteritid, byly ale také nalezeny ve výkalech u dětí i dospělých. Přesná etiologická role torovirů však prozatím zůstává nejasná (Peiris, 2012). Přehled humánních koronavirů je uveden v tabulce 1 (MacLachlan *et al.*, 2016).

Podčeď *Coronavirinae*, zahrnuje několik lidských patogenů. Ty mohou být rozděleny do čtyř hlavních podskupin, jak již bylo uvedeno výše, a to na základě sérologických a genetických vlastností. Zatímco *Alphacoronavirus* a *Betacoronavirus* zjevně pocházejí ze saveců, zejména z netopýrů, *Gammacoronavirus* a *Deltacoronavirus* pocházejí z prasat a ptáků (Velavan and Meyer, 2020).

Rod *Alphacoronavirus* zahrnuje humánní virus HCoV-229E (Burrell *et al.*, 2017), který vyvolává běžná onemocnění horních dýchacích cest (Weiss and Leibowitz, 2011). Dále zahrnuje humánní koronavirus HCoV-NL63 (Burrell *et al.*, 2017), který je považován za původce život ohrožujících onemocnění u malých dětí jako je pseudokrup, bronchitida, bronchiolitida, zápal plic a další (Weiss and Leibowitz, 2011). Rod *Alphacoronavirus* rovněž zahrnuje velké množství zvířecích virů, například vir prasečí gastroenteritidy (TGEV), netopýří koronaviry (Mi-Bat CoV HKU7, Mi-Bat CoV HKU8) a mnoho dalších zvířecích koronavirů (MacLachlan *et al.*, 2016). Obecně jsou humánní *Alphacoronavirus* považovány za původce asymptomatických nebo mírně symptomatických infekcí (Velavan and Meyer, 2020).

Rod *Betacoronavirus* je rozdělen do čtyř skupin značených řeckými písmeny či číselně (MacLachlan *et al.*, 2016). Do těchto čtyř skupin jsou zařazeny koronaviry myší hepatitidy (MHV), tři humánní viry HCoV-OC43, SARS-CoV, HCoV-HKU1 a blízkovýchodní respirační syndrom zvaný MERS spolu s řadou dalších animálních koronavirů (Burrell *et al.*, 2017). Nově je do tohoto rodu řazen humánní *Betacoronavirus* SARS-CoV-2, který má velice blízký vztah k SARS-CoV (Yang *et al.*, 2020). Zástupci rodu *Betacoronavirus* jsou obecně považováni za původce závažných onemocnění, někdy vedoucích až k úmrtí (Velavan and Meyer, 2020).

Rod *Gammacoronavirus*, který byl dříve řazen do třetí skupiny betakoronavirů, zahrnuje virus infekční bronchitidy (IBV), krůtí koronavirus (TCoV) a několik nových, ale stále do značné míry nedostatečně charakterizovaných druhů gamakoronavirů volně žijících ptáků a mořských savců (MacLachlan *et al.*, 2016).

Rod *Deltacoronavirus* je nově identifikovaný rod podčeledi *Coronavirinae*, který zahrnuje viry izolované z prasat a ptáků (Burrell *et al.*, 2017), stejně jako vir z divoké asijské leopardí kočky (MacLachlan *et al.*, 2016). O deltakoronavirech v podstatě nejsou žádné dostupné informace, vzhledem k tomu, že prozatím byly studovány v malé míře.

Tabulka 1 Přehled humánních koronavirů (upraveno dle Hubáček, 2020).

Čeď a podčeď	Rod	Druh humánních koronavirů
<i>Coronaviridae – Orthocoronavirinae</i>	<i>Alphacoronavirus</i>	HCoV-229E
		HCoV-NL63
	<i>Betacoronavirus</i>	HCoV-HKU-1
		HCoV-OC43
		SARS-CoV
		SARS-CoV-2
		MERS-CoV
	<i>Deltacoronavirus</i>	
	<i>Gammacoronavirus</i>	

1.3 Koronaviry

Koronaviry infikují lidi i zvířata a jsou spojovány hlavně s respiračními a enterickými chorobami (Sawicki *et al.*, 2006). Z několika koronavirů, které jsou pro člověka patogenní, je většina spojena s mírnými klinickými příznaky, ale jsou popsány i takové případy, kdy je průběh onemocnění daleko závažnější a může vést až k úmrtí (Schoeman *et al.*, 2021), zejména u osob imunokompromitovaných, osob trpících diabetem mellitem či hypertenzí, osob s kardiovaskulárním nebo jiným chronickým onemocněním. Závažnější průběh onemocnění je také popisován u osob vyššího věku (Wiersinga *et al.*, 2020).

V posledních několika letech se stále více prokazuje, že koronaviry způsobují závažnější infekce dolních cest dýchacích, jako je bronchitida, pneumonie a dokonce syndrom akutní respirační tísně (ARDS), a mohou vést až k úmrtí (Schoeman *et al.*, 2021).

SARS-CoV byl prvním koronavirem, který způsoboval těžký akutní respirační syndrom označovaný jako SARS. Toto vedlo v letech 2002–2003 k pandemii a předpokládalo se, že vir SARS-CoV pochází z Jihovýchodní Asie. Druhým závažným onemocněním byl blízkovýchodní respirační syndrom zvaný MERS, který byl způsoben koronavirem MERS-CoV. Tato varianta byla poprvé identifikována na Arabském poloostrově v roce 2012 (Wiersinga *et al.*, 2020). Posledním známým koronavirem způsobující závažné onemocnění COVID-19 je vir SARS-CoV-2, který byl původce pandemie v roce 2020 (Hurych and Štícha, 2020) a je stále aktuální i v roce 2021.

1.4 Struktura koronavirů

Koronaviry jsou obalené viry helikální symetrie s jednovláknovou RNA (ssRNA) pozitivní polaritou a v současné době s vůbec nejdelším nesegmentovaným genomem mezi RNA viry (Hurych and Štícha, 2020). Velikost koronavirů je udávána v rozmezí 60–140 nm a velikost jejich genomu se pohybuje okolo 27–32 kb (Alanagreh *et al.*, 2020). Z pojmu pozitivní polarita vyplývá, že genomická RNA může posluhovat přímo jako mediátorová RNA (Sawicki *et al.*, 2006). To znamená, že po vstupu do buňky funguje ssRNA jako mediátorová RNA (mRNA) a po navázání na ribozomy se začne přepisovat do virem kódovaných polypeptidů (Hurych and Štícha, 2020). Viry pozitivní polaritou s ssRNA mají velký sklon k mutacím a jsou infekční i v extrahované formě (Bednář *et al.*, 1996). Nukleokapsida koronavirů bývá kulatá až eliptická, často také pleomorfního tvaru (Trojánek *et al.*, 2020).

Strukturní proteiny tvoří nukleokapsidu a jsou zodpovědné především za infekci hostitele, fúzi buněčných membrán, zabudování viru do buňky, morfogenezi a uvolňování virových částic z buňky, zatímco nestrukturní proteiny mají spíše funkce regulační a uplatňují se zejména při replikaci viru a jeho přepisu v buňce (Lin *et al.*, 2020).

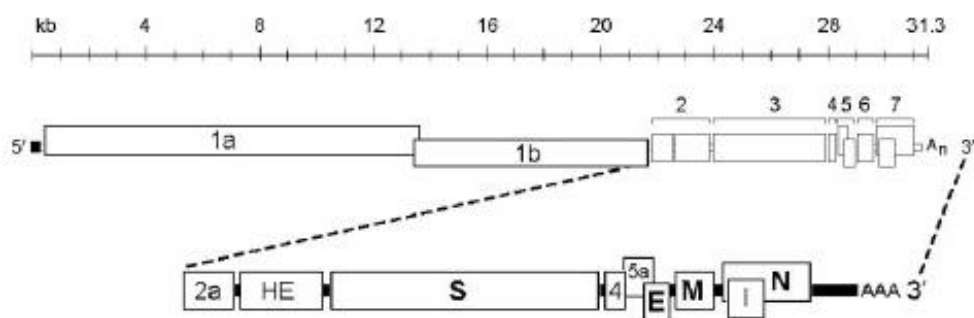
1.4.1 Strukturní proteiny

Povrch viru je pokryt lipidovým obalem, ze kterého vyčnívají trimerické hrotové S proteiny. Dále je lipidový obal viru tvořen transmembránovými M proteiny a obalovými E proteiny (Yang *et al.*, 2020). Při pohledu do elektronového mikroskopu je viditelná glykoproteinová *corona*, která je tvořena těmito třemi strukturními proteiny, což je typickým znakem koronavirů (Hurych and Štícha, 2020).

Povrchový **S protein** viru tvoří klíčový mechanismus při vazbě virionu na buněčné receptory, který usnadňuje vstup viru do hostitelské buňky (Mittal *et al.*, 2020). Tento S protein je tvořen dvěma podjednotkami, a to S1 a S2 (Lin *et al.*, 2020). První z podjednotek (S1) slouží k vazbě virionu na buněčné receptory a její struktura ovlivňuje buněčný a hostitelský tropismus viru. Druhá podjednotka (S2) se uplatňuje hlavně při fúzi viru s buněčnou membránou (Trojáněk *et al.*, 2020). V případě navázání domény S proteinu na specifické cílové receptory hostitelské buňky, dojde ke konformačním změnám v tomto S proteinu a to umožní vstup viru do buňky (Lin *et al.*, 2020). U některých koronavirů jsou na povrchu obalu patrné ještě další, kratší výběžky. Tvoří je glykoprotein HE (hemaglutinin-esteráza), který se váže na acetylovanou kyselinu sialovou na buněčné membráně a odpovídá tak za virovou hemaglutinaci a hemadsorbci (Masters, 2006). Membránové **M proteiny** jsou nejhojněji zastoupené proteiny v membráně viru tvořené 221-262 aminokyselinami (Lin *et al.*, 2020). Tyto M proteiny hrají klíčovou roli při sestavování a tvarování virionů (Alanagreh *et al.*, 2020). Obalové **E proteiny**, které jsou tvořeny 76-109 aminokyselinami jsou přítomny na obalu viru pouze v malém množství (Lin *et al.*, 2020). Hlavní funkce E proteinu spočívá ve shromažďování a uvolňování virionů z hostitelské buňky (Alanagreh *et al.*, 2020). Tento fakt nám může potvrdit i skutečnost, že koronaviry, které neobsahují E proteiny mají výrazně snížené virové titry (Lin *et al.*, 2020). Dalším známým koronavirovým proteinem je **N protein**, který je po navázání na virovou RNA zodpovědný za sbalení virového RNA genomu (Masters, 2006) do spirálovitého ribonukleoproteinového komplexu, který je umístěn uvnitř virového obalu. Význam N proteinu tedy spočívá v sestavování nových virových částic (Lin *et al.*, 2020).

1.4.2 Genom koronavirů

Genom viru obsahuje otevřené čtecí rámce (Trojánek *et al.*, 2020) a kóduje čtyři strukturální proteiny, jako je obalový S protein, membránový M protein, obalový E protein a nukleokapsidový N protein (Zeng *et al.*, 2020) a několik nestrukturních proteinů (Trojánek *et al.*, 2020). Koronavirový RNA genom zahrnuje 5' methylovaný začátek a 3' polyadenylovaný konec, který se připojuje k ribozomu hostitelské buňky a dochází k její syntéze od 5' methylovaného začátku (Masters, 2006).



Obrázek 2 Organizace genomu koronavirů (Masters, 2006).

Mezi nestrukturní proteiny, které tento genom kóduje, patří RNA-dependentní RNA polymeráza, která je zodpovědná za replikaci virového genomu pomocí hostitelské buňky do nových kopií RNA viru (Lin *et al.*, 2020). Nedílnou součástí koronavirů tvoří další nestrukturní proteiny, které zajišťují v buňce přesnější replikaci a eliminují tak vznik bodových mutací, vznik inverzí či delecí (Sawicki *et al.*, 2005). Mezi nestrukturní proteiny kromě RNA-dependentní RNA polymerázy patří také dvě cysteinové proteázy, proteázy podobné papainu, hlavní proteáza štěpící polyprotein koronaviru, stejně tak i helikáza (Hubáček, 2020). Celou organizaci genomu koronavirů můžeme vidět na obrázku 2.

1.5 Replikace a reprodukce viru

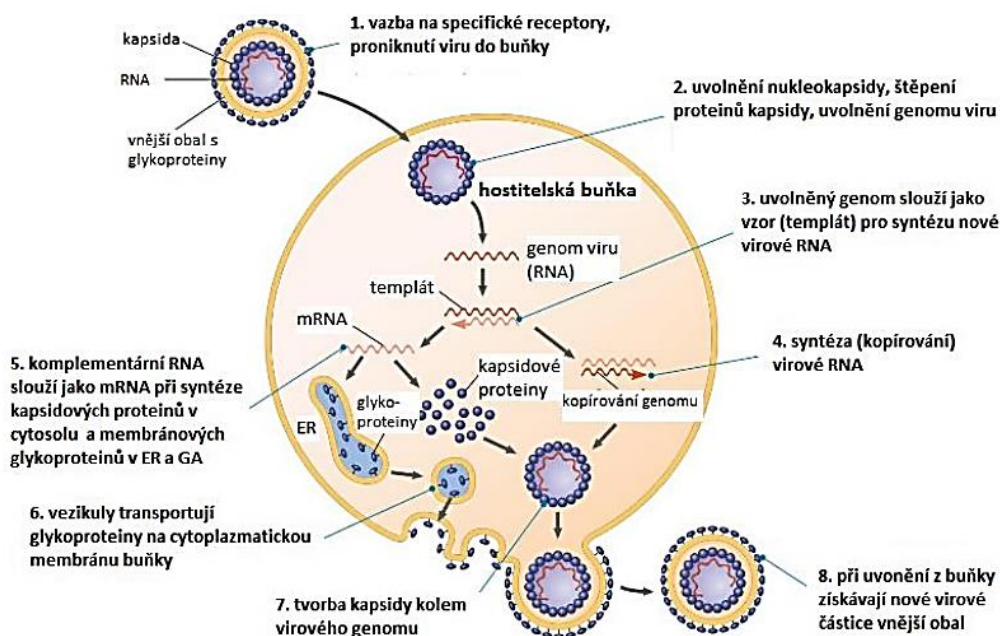
Viry se řadí mezi obligátní intracelulární parazity. K jejich rozmnožování tedy dochází pouze v hostitelské buňce, v případě RNA virů je to v cytoplazmě. V případě, že buňka není pro konkrétní vir vnímavá, nedojde k jejímu infikování. Vnímavost buňky je dána přítomností příslušných receptorů, které si nese na povrchu hostitelská buňka (Bednář *et al.*, 1996).

Receptory buňky umožňují viru dva základní kroky, a to přilnutí (adsorpci) a proniknutí (penetraci) virionu do buňky (Ryu, 2017).

K úplné replikaci viru musí mít hostitelská buňka nezbytné metabolické vybavení. Záměrem replikace virů je rozmnožení jejich genomu, přičemž pro produkci životaschopného potomstva je stejně důležitá i syntéza všech virových proteinů a dalších složek viru (Bednář *et al.*, 1996).

Adsorpce neboli přilnutí viru na vnímavou buňku je velice složitý proces. Molekulární povaha buněčných receptorů je různorodá, většinou od membránových glykoproteinů po sacharidové zbytky, na které se vir naváže (Ryu, 2017). Na procesu adsorpce má také kromě vnímavosti hostitelské buňky obrovský vliv vnější prostředí. **Penetrace**, taktéž průnik viru do buňky, probíhá u obalených virů fúzí obalu viru s buněčnou plazmatickou membránou (Bednář *et al.*, 1996). To znamená, že obal viru splyne s plazmatickou membránou hostitelské buňky (Ryu, 2017). Do cytoplazmy buňky tedy proniká pouze nukleokapsida viru. Tento proces může být také zprostředkován endocytózou, při které hostitelská buňka přijímá struktury na svém povrchu vchlipováním membrány (Bednář *et al.*, 1996). Dojde ke splynutí virového obalu s membránou endosomu a do cytoplazmy se uvolní pouze nukleokapsida (Ryu, 2017). **Dekapsidace** je dalším stupněm rozmnožování RNA virů. Dochází k odpláštění a transportu virového genomu na místo replikace. Tento děj je zprostředkován pomocí proteolytických enzymů buňky a u některých virů se na tomto procesu podílejí i enzymy kódované virem (Bednář *et al.*, 1996). **Replikace** virů nastává po procesu dekapidace. Po uvolnění z kapsidy si virová nukleová kyselina podřídí metabolismus buňky, tak aby tvořila místo svých bílkovin a nukleových kyselin, bílkoviny a nukleové kyseliny virové (Ryu, 2017). Syntéza těchto látek je řízena většinou virovými enzymy a odehrává se na buněčných ribosomech na úkor hospodaření hostitelské buňky (Bednář *et al.*, 1996). Virová RNA působí jako mRNA, infikovaná buňka tvoří RNA-dependentní RNA polymerázu a následně dle matrice rodičovské ribonukleové kyseliny vystaví komplementární vlákna, která slouží jako vzor pro stavbu dceřiných molekul RNA. Tyto vlákna fungují jako mRNA pro biosyntézu nových strukturálních virových proteinů (Ryu, 2017). **Maturace** je proces, při kterém se nově vytvořené složky viru shromažďují v cytoplazmě a virové proteiny v buněčné membráně. Následně dochází k agregaci a vzniku virového nukleokapsidu (Bednář *et al.*, 1996). Sestavování kapsidy viru probíhá bez dalších enzymů a bez energie. Při sestavování vznikají i částice nedokonale sestavené nebo prázdné. Tyto částice vadí při množení viru, proto se jim říká defektní interferující částice (Ryu, 2017). **Uvolňování** zralých virových částic ven z buňky,

nastává po procesu maturace pučením přes buněčnou membránu, membránovými kanálky, nebo fúzí buněčných membrán od přilehlých buněk. Tento cyklus se po uvolnění virů z buňky opakuje (Bednář *et al.*, 1996). Celý tento složitý proces reprodukce viru od adsorpce, až po uvolnění virionů z hostitelské buňky, je znázorněn na obrázku 3.



Obrázek 3 Replikace RNA virů (upraveno dle Reece *et al.*, 2014).

1.6 Zdroj a přenos nákazy

Divoká zvířata jsou považována za přirozené hostitele a rezervoáry různých virů, jež hrají klíčovou roli při jejich přenosu (Wu *et al.*, 2020). Pravděpodobným zdrojem nákazy, kterou koronaviry způsobují, jsou ve velké většině netopýři. Koronaviry se šíří z netopýřů na mezihostitele, kterými mohou být například cibetkovité šelmy, fretky, mývalovití psiáci a další exotická zvířata. Lidé se nakazí od těchto infikovaných zvířat na trzích s čerstvým masem, kde jsou prodávána a konzumována (Shereen *et al.*, 2020). Dalším přenosem nákazy může být manipulace s těmito zvířaty (King *et al.*, 2012). Od roku 2005 bylo z netopýřů vyizolováno mnoho nových koronavirů a existují přímé důkazy o tom, že sami netopýři mohou být i přímým zdrojem nákazy pro člověka (Burrell *et al.*, 2017).

Například vir SARS-CoV způsobující onemocnění SARS se přenášel z netopýřů na lidskou populaci prostřednictvím malých šelem z čeledi cibetkovitých a vir MERS-CoV způsobující onemocnění MERS se přenášel z netopýřů na lidstvo prostřednictvím velbloudů jednohrbých (Shereen *et al.*, 2020).

Podobně jako u jiných RNA virů se i koronaviry vyznačují významnou genetickou variabilitou a vysokou rychlostí rekombinace, která umožňuje jejich snadnou distribuci mezi lidmi a zvířaty po celém světě (Tu *et al.*, 2020).

2 Koronavirus SARS-CoV-2

Koronavirus SARS-CoV-2 je patogenní koronavirus způsobující těžký akutní respirační syndrom, který ohrožuje zdraví člověka a veřejnou bezpečnost (Hu *et al.*, 2021). Jedná se o nový koronavirus řadící se do rodu *Betakoronavirus*, který je příčinou vzniku onemocnění COVID-19 a do roku 2019 nebyl u lidí identifikován (ECDC, 2020). SARS-CoV-2 je třetí koronavirus, který v posledních dvou desetiletích způsobil pandemické šíření závažného onemocnění u lidí (Wiersinga *et al.*, 2020). Nový koronavirus SARS-CoV-2 je vysoce přenosný a rychle se rozšířil do celého světa. Snadno překonal počet nakažených lidí i rozsah rozšíření epidemie SARS nebo MERS (Hu *et al.*, 2021).

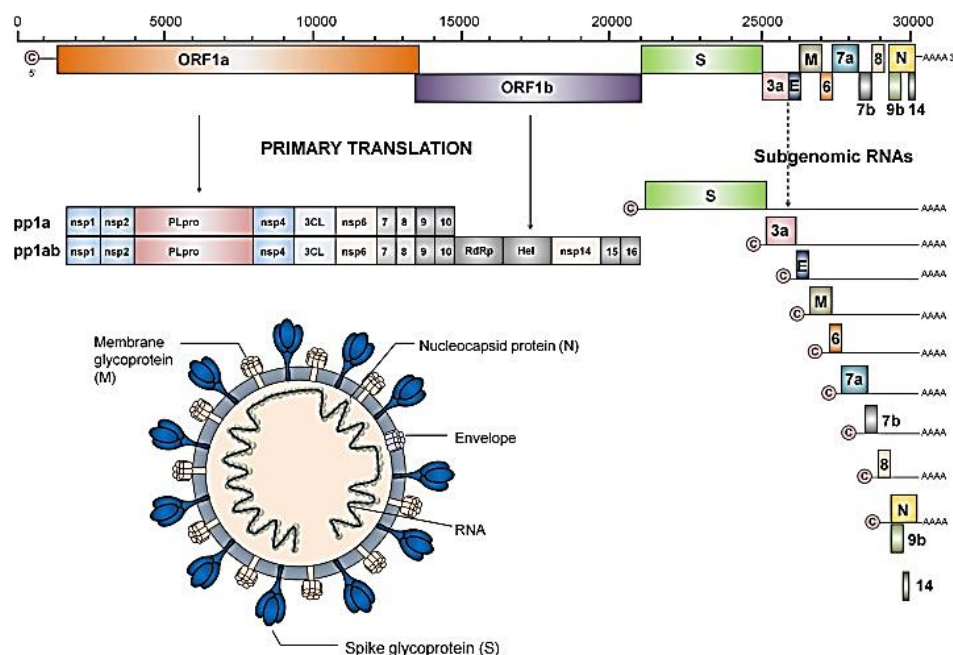
Stejně jako ostatní koronaviry je i SARS-CoV-2 citlivý na ultrafialové záření, ionizující záření a vyšší teplotu. Kromě toho mohou být tyto viry účinně inaktivovány lipidovými rozpouštědly obsahující ethanol a ether, dále dezinfekčními prostředky, které obsahují chlor, chloroform a kyselinu peroxyoctovou (Mlejnková *et al.*, 2020).

2.1 Struktura SARS-CoV-2

Základní struktura SARS-CoV-2 je tvořena stejnými čtyřmi strukturálními proteiny jako je tomu u ostatních koronavirů. Hlavní faktor virulence u SARS-CoV-2 představuje především již zmíněný povrchový S protein, který se uplatňuje také při tvorbě neutralizačních protilátek. Protilátky jsou většinou namířeny právě proti tomuto S proteinu (Mittal *et al.*, 2020). Tyto povrchové S proteiny, které vyčnívají z povrchu viru SARS-CoV-2, jsou od sebe vzdáleny v rozmezí 9–12 nm (Wiersinga *et al.*, 2020).

Genom SARS-CoV-2 obsahuje zhruba 29 800 nukleotidů kódujících 6–11 otevřených čtecích rámců (ORF), 4 strukturální a 16 nestructurálních proteinů (*nsp1–nsp16*). Tyto proteiny jsou pro životní cyklus koronaviru SARS-CoV-2 nezbytné (Krafčíková *et al.*, 2020).

Organizace genomu koronaviru je uspořádána od 5' methylovaného začátku k 3' polyadenylovanému konci následovně: 5'-replikáza ORF1a/ORF1b-S-E-M-N-3' kódující strukturální proteiny. Dále tento genom zahrnuje dalších sedm ORF kódující doplňkové subgeny, které jsou uspořádány mezi těmito geny kódující strukturální proteiny. Replikáza (ORF1a/ORF1b) pokrývá zhruba 67 % genomu od jeho 5' methylovaného začátku. Tato replikáza kóduje 16 nestructurálních proteinů (nsps) souhrnně označovaných jako p1ab. Na obrázku 4 je zobrazena struktura viru SARS-CoV-2 včetně organizace jeho genomu (Kumar and Saxena, 2021).



Obrázek 4 Genom a struktura SARS-CoV-2 (Kumar and Saxena, 2021).

2.2 Způsoby přenosu infekce

K šíření viru z člověka na člověka dochází v důsledku blízkého kontaktu s infikovanou osobou, přenosem viru do organismu přes sliznici úst, nosu či očí, prostřednictvím respiračních kapeček, aerosolů, kontaminovaných povrchů (Shereen *et al.*, 2020, Dlouhý *et al.*, 2020) a dalšími způsoby jako je například fekálně-orální přenos, transplacentární přenos, pohlavní přenos, přenos krví a mnoho dalších možných přenosů, které nejsou v současné době dostatečně prozkoumány (Meyerowitz *et al.*, 2020).

2.2.1 Přenos kapénkami

Primární mechanismus přenosu SARS-CoV-2 je stejně jako u ostatních známých humánních koronaviřů prostřednictvím infikovaných sekretů, přičemž virová infekce se přenáší přímým nebo nepřímým kontaktem s infikovanou osobou (Cevik *et al.*, 2020) kašláním, kýčáním, mluvením či zpíváním (Stejskal, 2020). Tyto infikované kapalné sekrety mají různé velikosti, od větších „respiračních kapiček“ po menší „aerosoly“ (Meyerowitz *et al.*, 2020). Infekční dávka COVID-19 je odhadována na více než 100–1 000 partikulí SARS-CoV-2 (Stejskal, 2020).

2.2.2 Přenos vzduchem

Přenos viru SARS-CoV-2 vzduchem prostřednictvím malých vzdušných aerosolů byl také intenzivně diskutován. Důkazy o přenosu COVID-19 vzduchem nejsou v současné době úplné (Morawska *et al.*, 2020). Zpočátku se předpokládalo, že vzdušný přenos SARS-CoV-2 je nepravděpodobný. Postupné výzkumy však dokazují, že infekční kapénky jsou natolik malé, aby dostatečně dlouho setrvaly ve vzduchu a potenciálně mohly způsobovat onemocnění (Cevik *et al.*, 2020).

Je dokázáno, že při jednom výdechu se uvolňuje zhruba 50–5 000 kapének s minimem virových partikulí, které mají pouze malou rychlost. Mluvením se uvolňování kapének i virových partikulí zvyšuje, a může dosáhnout až několikanásobně vyšších hodnot. Při kašli se uvolní kolem 3 000 kapének, při kýchnutí až 30 000 kapének, s přibližným obsahem 200 milionů virových partikulí, které jsou mnohem menší a přenášejí se na větší vzdálenosti (Stejskal, 2020).

2.2.3 Přenos kontaminovanými povrchy

Kapénky vylučované dýchacími cestami infikovaných jedinců přispívají ke kontaminaci povrchů. Přenos infekce z kontaminovaných povrchů na sliznici očí, nosu a úst prostřednictvím neumytých rukou je tedy možnou cestou přenosu (Cevik *et al.*, 2020). Životaschopný vir SARS-CoV-2 lze izolovat z kontaminovaných povrchů, a to i po několika hodinách či dnech v závislosti na okolním prostředí a typu povrchu, na kterém se vir SARS-CoV-2 nachází. Mezi povrchy, na kterých životaschopný vir setrvává nejdéle, patří například plasty a nerezová ocel (Meyerowitz *et al.*, 2020).

2.3 Inkubační doba a období nakažlivosti

Aktuální data naznačují, že inkubační doba onemocnění COVID-19 se pohybuje okolo 3–7 dní (Wiersinga *et al.*, 2020). Nicméně některé publikace uvádí inkubační dobu delší než dva týdny. Tato informace se však může měnit vzhledem k dosud nedostatečným informacím o této nemoci (Meyerowitz *et al.*, 2020).

Období nakažlivosti u osob s onemocněním COVID-19 zatím není přesně definováno. Některé studie uvádí pravděpodobnost vylučování infekčního viru z nakažených osob do okolí již za 48–72 hodin po nákaze (Wiersinga *et al.*, 2020).

Jiná ze studií poskytla informaci o přibližné době nakažlivosti u pacientů s asymptomatickým, až středně závažným průběhem onemocnění zhruba 6–9 dní (Meyerowitz *et al.*, 2020). U pacientů se závažným průběhem onemocnění je odhadovaná doba nakažlivosti od nástupu příznaků do negativního RT-PCR testu přibližně 13 dní. Další studie předpokládají, že infekční doba je u asymptomatických i symptomatických případů stejná. V současné době však k tomuto předpokladu neexistuje dostatek dat ani informací, jedná se tedy pouze o presumpci (Byrne *et al.*, 2020).

2.4 Vstup do hostitelské buňky

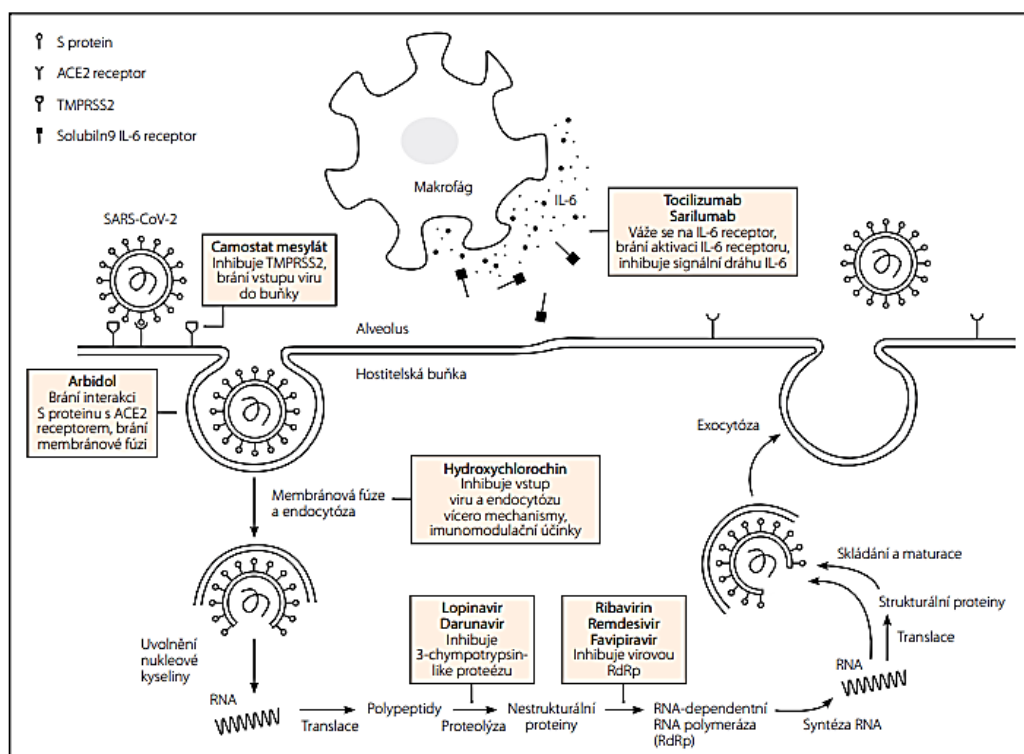
Díky mnoha genetickým rekombinancím a variacím se mohou koronaviry přizpůsobit novým hostitelům a infikovat je (Wiersinga *et al.*, 2020). Základním rozhodujícím krokem k tomu, aby byly koronavirem infikovány citlivé hostitelské buňky, je interakce mezi virovým S proteinem a cílovými buněčnými receptory (Lin *et al.*, 2020).

Virový vstup do hostitelské buňky je vícestupňový proces (Mittal *et al.*, 2020). Viry vstupují do organismu vstupními branami, nejčastěji přes slizniční povrchy, kde využívají řadu specifických receptorů (Šedivá, 2020). Vir primárně infikuje řasinkové buňky bronchiálního epitelu a pneumocyty typu II. Váže se na povrchový receptor (Alanagreh *et al.*, 2020) angiotensin-konvertující enzym (ACE2) na lidských buňkách. Vstup do hostitelských buněk je zprostředkován prostřednictvím rozsáhlých konformačních změn v S proteinu (Mittal *et al.*, 2020), a to vede ke vstupu do buněk a jejich infikování (Wang *et al.*, 2020).

Lidská serinová proteáza TMPRSS2, která je asociovaná s katepsinem a povrchem buňky, je zodpovědná za štěpení a aktivaci povrchového S proteinu (Alanagreh *et al.*, 2020). Studie naznačují, že angiotensin konvertující enzym 2 je hlavním lidským receptorem pro vstup viru SARS-CoV-2 do hostitelských buněk (Kooshkaki *et al.*, 2020). Kromě ACE2 může vir využívat i další receptory, například receptor CD147. Přítomnost viru v organismu je také detekována vazbou na *toll-like* receptory (TLR), nebo cytoplazmatickými receptory. Aktivace těchto receptorů vede k aktivaci adaptorových proteinů, které dále aktivují buněčné kinázy. Kinázy spouští signální cesty vedoucí k produkci interferonů a zánětlivých cytokinů. Produkty interferonové dráhy se snaží zabránit účinné replikaci viru a následnému napadení okolních buněk virem pomocí mnoha účinných mechanismů. Celý životní cyklus viru SARS-CoV-2 od adsorpce, až po uvolnění zralých virových částic z hostitelské buňky, je zobrazen na obrázku 5 (Šedivá, 2020).

Vstup a šíření SARS-CoV-2 do hostitelských buněk závisí na životaschopnosti viru, virovém titru, virové zátěži, vnímavosti hostitelské buňky, přítomnosti ACE2 receptoru a na mnoha dalších faktorech (Kooshkaki *et al.*, 2020). Dosavadní analýzy ukazují, že SARS-CoV-2 se váže na ACE2 s více než 10krát vyšší afinitou než SARS-CoV (Wang *et al.*, 2020).

Zranitelnost jedince vůči infekci, trvání a závažnost onemocnění způsobené virem SARS-CoV-2 jsou také závislé na faktorech imunitního systému daného jedince, jeho genetice, věku, pohlaví a na dalších neméně důležitých faktorech (Kooshkaki *et al.*, 2020).



Obrázek 5 Schématický model životního cyklu viru SARS-CoV-2 (Dlouhý *et al.*, 2020).

2.5 Zdroj a přenos nákazy SARS-CoV-2

Přesto, že se zejména na začátku pandemie objevovaly různé konspirativní teorie o původu SARS-CoV-2, zdá se, že se jedná o zoonotické onemocnění (Hubáček, 2020). Různé výzkumy ukázaly, že původci SARS-CoV-2 jsou pravděpodobně netopýři (Shereen *et al.*, 2020), popřípadě hmyzožraví luskouni (Hubáček, 2020). Tyto výzkumy byly založeny na podobnosti genetické sekvence SARS-CoV-2 s jinými známými koronaviry (Shereen *et al.*, 2020). Pozitivní vzorky na SARS-CoV-2 byly následně porovnány se sekvencí

virové RNA z netopýřů a byla prokázána 96,2 % podobnost. Je tedy velice pravděpodobné, že netopýři jsou hlavním rezervoárem nového koronaviru (Khalaf *et al.*, 2020).

Všechny koronaviry, které dříve způsobily onemocnění lidí, měly animální původ (Rabi *et al.*, 2020). V současné chvíli je pro nás důležité zjistit, zda se SARS-CoV-2 přenáší přímo z netopýřů nebo prostřednictvím hostitelů, a popřípadě o jaké mezihostitele se jedná (Shereen *et al.*, 2020). Konkrétní způsob přenosu z netopýřů na člověka tedy prozatím zůstává nejasný (Khalaf *et al.*, 2020), avšak rychlý přenos z člověka na člověka byl opakovaně potvrzen (Shereen *et al.*, 2020).

3 Onemocnění COVID-19

Vir SARS-CoV-2 je dle provedených studií infekčnější než SARS-CoV nebo MERS-CoV. Infekčnost viru byla hodnocena na základě R hodnot vypočítaných v rané fázi ohniska (Kooshkaki *et al.*, 2020). Hodnota R udává předpoklad průměrného počtu dalších osob, které se přímo nakazí od jednoho nakaženého pacienta. Čím vyšších hodnot reprodukční číslo nabývá, tím rychleji se nemoc šíří (Trojánek *et al.*, 2020). Příznivým epidemiologickým ukazatelem je snižování právě této R hodnoty (Dlouhý *et al.*, 2020).

Dostupné studie uvádí hodnotu R_0 pro onemocnění COVID-19 v rozmezí 1,9–6,5. Hodnota R_0 se však vzhledem k jednotlivým studiím výrazně liší, a to souvisí s řadou zdravotních opatření dané populace a na společenských faktorech (Trojánek *et al.*, 2020).

Přestože nákaza novým koronavirem SARS-CoV-2 probíhá u většiny osob mírně, či zcela asymptomaticky, u některých pacientů může docházet k těžkému průběhu onemocnění s rozvojem závažných komplikací, které mohou vést až ke smrti pacienta (Wiersinga *et al.*, 2020). Přesné příčiny této diverzity nejsou doposud plně pochopeny, diskutuje se o řadě rizikových faktorů, které mohou tuto rozmanitost ovlivňovat. Rizikové faktory ovlivňující průběh infekce COVID-19 jsou analyzovány již od začátku pandemie (Stejskal, 2020) a řadí se mezi ně například obezita, arteriální hypertenze a další kardiovaskulární choroby, neméně významné jsou také chronické plicní choroby (CHOPN, astma bronchiale, cystická fibróza), diabetes mellitus a nádorová onemocnění (Teotônio *et al.*, 2021).

3.1 Pacienti s asymptomatickým průběhem onemocnění

Většina asymptomatických jedinců, kteří nemají žádné nebo jen mírné příznaky onemocnění COVID-19, může rozšiřovat virové partikule na ostatní jedince, což je nesmírně problematické pro zabránění šíření infekce COVID-19. Tito jedinci pro nás tedy představují obrovské riziko neovzvládnutelného šíření tohoto onemocnění (Kooshkaki *et al.*, 2020).

Asymptomatické průběhy onemocnění COVID-19 jsou podle prozatím dostupných dat hlášeny u 10–50 % osob a pouze účinné testování přítomnosti tohoto viru prokáže jeho přítomnost v organismu pacienta (Dlouhý *et al.*, 2020).

3.2 Pacienti se symptomatickým průběhem onemocnění

Nejčastějšími popisovanými klinickými příznaky u laboratorně potvrzených případů onemocnění COVID-19 jsou příznaky podobné chřipce, jako je horečka, suchý kašel, únava až vyčerpanost, dušnost, zimnice, bolest svalů a kloubů, tvorba sputa, bolest v krku a bolest hlavy (Teotônio *et al.*, 2021). Mezi méně časté příznaky tohoto onemocnění řadíme průjem, nechutenství, nauzeu a zvracení (Dhama *et al.*, 2020). U některých nemocných osob byla ojediněle zaznamenána i ztráta chuti a čichu, či zánět očních spojivek (Wiersinga *et al.*, 2020).

Vzhledem k závažnosti průběhu onemocnění rozlišujeme mírný, středně závažný, závažný a kritický průběh onemocnění COVID-19. Mírný průběh onemocnění se vyznačuje akutní respirační infekcí s klinickými symptomy popsány výše, avšak bez radiologického nálezu zánětlivých změn na plicích (Trojánek *et al.*, 2020). Tyto obtíže zpravidla trvají 10–20 dní, poté odezní. Pacienti s tímto mírným průběhem nemoci nevyžadují hospitalizaci v nemocničních zařízeních (Tali *et al.*, 2021). U pacientů se středně závažným průběhem onemocnění jsou navíc přítomné radiologicky prokázané zánětlivé změny v plicním parenchymu (Trojánek *et al.*, 2020). V případě závažného průběhu se nemoc projevuje postižením plic. Postižení plic se potvrdí typickým obrazem zastření plicní tkáně na rentgenovém snímku nebo na vyšetření výpočetní tomografií (CT) a snížením obsahu kyslíku v krvi. Kritickému průběhu odpovídá závažná pneumonie, kterou komplikuje respirační selhání vyžadující umělou plicní ventilaci (Wiersinga *et al.*, 2020). Onemocnění s kritickým průběhem si žádá pobyt pacienta na jednotce intenzivní péče, a to tehdy jestliže postižení plic je tak velkého rozsahu, že znemožňuje dostatečnou distribuci plynů mezi vzduchem a krví, či nemocnému člověku začnou selhávat jiné životně důležité orgány (Trojánek *et al.*, 2020).

Mezi závažnější komplikace onemocnění COVID-19 se v současnou chvíli řadí syndrom akutní dechové tísně (ARDS), arytmie, septický šok, akutní poškození dýchacích cest, akutní poškození ledvin (Dhama *et al.*, 2020), kardiovaskulární komplikace, zahrnující akutní myokardiální léze, poruchy srdečního rytmu a kardiomyopatii. Tyto kardiovaskulární komplikace jsou popisovány zhruba u 7–17 % hospitalizovaných pacientů. Nejčastěji se jedná o sinusovou tachykardii, méně často fibrilaci síní, závažné bradyarytmie, komorová tachykardie či fibrilace nebo srdeční zástavy (Grebnyuk *et al.*, 2020) či následné multiorgánové selhání vedoucí k úmrtí pacienta (Dhama *et al.*, 2020).

3.3 Imunitní odpověď na COVID-19

Organismus může na koronavirovou infekci reagovat různými imunitními mechanismy pomocí přirozené (nespecifické) imunity a adaptivní (specifické) imunity (Wiersinga *et al.*, 2020). Efektivní zásah přirozené imunity je zásadní pro boj s ranými fázemi primární infekce cytopatickými viry, které narušují metabolismus infikované buňky a její životní funkce (Maggi *et al.*, 2020). Nespecifická imunita se dělí na humorální a buněčnou imunitu. Humorální imunita zahrnuje komplement a solubilní produkty imunitních buněk, souhrnně označované jako cytokiny. Buněčná imunita zahrnuje neutrofile, monocyty, makrofágy, dendritické buňky a NK buňky (Kooshkaki *et al.*, 2020), které tvoří aktivní přechod k iniciaci reakcí získané imunity. Aktivace mechanismů adaptivní imunity trvá v řádu několika dní a je zprostředkována T-lymfocyty, B-lymfocyty, protilátkami, jejich specifickými subpopulacemi a odvozenými cytokiny (Šedivá, 2020). Obranu proti infekci pak zajišťují tzv. cytotoxické lymfocyty (Kooshkaki *et al.*, 2020), což jsou specializované bílé krvinky schopné rozpoznat buňky infikované virem a zničit je. První nízké afinitní IgM specifické protilátky se objeví po 6-7 dnech, následované tvorbou vysoce afinitních IgG a IgA protilátek, které se postupně tvoří v řádu několika týdnů. Protilátky typu IgM i IgA přetrvávají v organismu většinou krátce, v řádu dnů až týdnů. IgG protilátky jsou však trvalejší, ale dlouhodobý charakter imunitní odpovědi na COVID-19 bude potvrzen či vyvrácen až s odstupem času dalšími provedenými studiemi (Maggi *et al.*, 2020). Přirozená imunita slouží hlavně k rozpoznání infekce a obraně převážně v místě vstupu infekce v časných stádiích onemocnění. Úlohou adaptivní imunity je cílená obrana, která vede k eliminaci infekce a zároveň k vytvoření imunitní paměti, která by měla zajistit ochranu na delší časový interval (Šedivá, 2020).

V počátku pandemie někteří odborníci opakovaně zpochybňovali dlouhodobou imunitu u infekce SARS-CoV-2. Tvrdili, že neexistuje dostatek důkazů k prokázání dlouhodobé ochranné imunitní reakce proti infekci způsobené virem SARS-CoV-2 (Fergie and Srivastava, 2021). Po uplynutí 13 měsíců od počátku pandemie COVID-19 však některé studie zabývající se studiem imunitních buněk uvádí informace, že dlouhodobá imunitní odpověď proti infekci COVID-19 je možná (Turner *et al.*, 2021). Imunitní systém pracuje podle určitých pravidel a podobně jako u jiných virových infekcí si po prodělané infekci organismus vytvoří mnoho účinných zbraní, připravených k boji při potenciální reinfekci tímto virem (Chowdhury *et al.*, 2020). Rozsáhlé studie byly zaměřeny na paměťové B-lymfocyty nacházející se v kostní dřeni u pacientů, kteří onemocnění COVID-19 prodělali. U převážně

většiny pacientů s dříve prodělanou infekcí byly tyto paměťové buňky přítomny i po 7 měsících. Dle tohoto vědci usuzují, že by imunita proti COVID-19 měla vydržet roky (Turner *et al.*, 2021).

Velikost protilátkové odpovědi je pravděpodobně závislá na závažnosti tohoto onemocnění, tudíž opravdu nemusí být dlouhodobá u osob s asymptomatickým průběhem infekce, či osob s mírným průběhem onemocnění (Tali *et al.*, 2021). Prozatím bylo zjištěno, že hladiny protilátek proti onemocnění COVID-19 si organismus pacienta s prodělaným onemocněním udržuje na dostatečné úrovni zhruba 3 měsíce po infekci (Turner *et al.*, 2021).

Jak dlouhá imunita proti onemocnění COVID-19 u člověka přetrvá, není však doposud zcela jasné (Fergie and Srivastava, 2021). K tomuto zjištění budou zapotřebí dlouhodobé vědecké studie, které studují imunitu pacientů v delším časovém intervalu (Tali *et al.*, 2021). Informace ohledně doby imunitní ochrany jsou klíčovou otázkou pro vývoj vakcín a potřebu pravidelné revakcinace proti viru SARS-CoV-2 (Fergie and Srivastava, 2021).

3.4 Diagnostika onemocnění COVID-19

Včasná diagnóza infekce SARS-CoV-2 je velmi zásadní pro identifikaci infekčních případů, aby se zabránilo dalšímu šíření onemocnění COVID-19 v populaci (Mathuria *et al.*, 2020). V současné chvíli je dostupných několik citlivých a specifických laboratorních testů, které nám mohou pomoci rozpoznat infekci SARS-CoV-2 (Zalzala, 2020). Mezi tyto testy se řadí přímý průkaz SARS-CoV-2 metodou RT-PCR, přímý průkaz antigenu SARS-CoV-2 nebo stanovení protilátek IgM, IgA či IgG (Dlouhý *et al.*, 2020).

Pro úspěšnost testů je zcela zásadní správnost a kvalita odběru klinického materiálu a vybavení laboratoře vhodnými metodami. Všechny dosud prováděné laboratorní testy, včetně odběru biologického materiálu za přísně definovaných hygienických pravidel, musí provádět zdravotní pracovníci (Zalzala, 2020).

3.4.1 Přímý průkaz SARS-CoV-2 metodou RT-PCR

Polymerázová řetězová reakce s reverzní transkripcí (RT-PCR) je složitá *in vitro* metoda slouží k amplifikaci, izolaci a průkazu vybrané části genetické informace RNA viru z odebraného klinického materiálu pacienta (Dlouhý *et al.*, 2020). RT-PCR je jedna z diagnostických metod, která se aktuálně řadí mezi nejcitlivější, nejspolehlivější a celkově nenahraditelné metody, které můžou odhalit již malé množství viru v biologickém materiálu

(Stejskal, 2020). Jedná se o hojně využívanou metodu, například při klonování genů, diagnostice infekčních chorob v genetickém inženýrství nebo molekulární biologii (Ghannam and Varacallo, 2021). Polymerázová řetězová reakce s reverzní transkripcí je, vzhledem k provedení, časově náročnější (Bustin, 2000) a je často zaměňována s metodou Real-time PCR, jedná se však o rozdílné metody (Ghannam and Varacallo, 2021).

Velkou výhodou pro nás metoda RT-PCR představuje i nyní při pandemii COVID-19, jelikož nám pomáhá diagnostikovat onemocnění již v časně fázi infekce. Pro průkaz virové RNA viru SARS-CoV-2 jsou vyžadovány speciální diagnostické soupravy (Zuuren *et al.*, 2021). RT-PCR se k rychlé a citlivé diagnostice podobných virových respiračních infekcí začala používat již v roce 2003 při propuknutí epidemie SARS a následně byla také využita v letech 2008–2009 během pandemie mexické prasečí chřipky, kterou způsobil vir značený A/H1N1. Od té doby se toto RT-PCR vyšetření běžně využívá k rutinní diagnostice jak virových, tak i bakteriálních respiračních infekcí (Stejskal *et al.*, 2020).

Velice zásadní pro tuto metodu je kvalitní technika odběru klinického vzorku, který se nejčastěji získává z horních cest dýchacích (Dlouhý *et al.*, 2020). Špatně provedený odběr může způsobit falešnou negativitu výsledku (Goudouris, 2021). Odběr je prováděn hlubokým výtěrem z nosohltanu přes nosní dutinu. V případě intubovaných osob se preferuje tracheobronchiální aspirát (Dlouhý *et al.*, 2020).

Výtěr z nosohltanu se provádí dakronovým nebo polyesterovým tampónem (Goudouris, 2021), jedná se o plastovou tyčinku na jejímž jednom konci je jemný kartáček ze syntetického materiálu. K výtěru nelze použít špejli ze dřeva ani vaty, jelikož by díky těmto materiálům došlo k inhibici RT-PCR reakce (Bidkar *et al.*, 2021). Dakronový tampón se po odběru vkládá do zkumavky s virologickým médiem a následně je transportován do laboratoře, dle přesně definovaných postupů. Při dodržení přísně stanovených pravidel je možno akceptovat pro vyšetření PCR i některé jiné biologické materiály (Goudouris, 2021).

Laboratorní část vyšetření zahrnuje nejprve izolaci virové RNA. Ta však nemůže sloužit jako templát pro metodu RT-PCR. Z tohoto důvodu dochází ve druhém kroku tohoto testu k reverzní transkripci RNA do cDNA, tedy přepis z molekuly RNA do DNA prostřednictvím specifického enzymu reverzní transkriptázy. Dále následuje PCR amplifikace a vyhodnocení dat (Yüce *et al.*, 2021).

Pro provedení RT-PCR testu byly identifikovány specifické sekvence RNA viru SARS-CoV-2. Konkrétně se jedná o helicázu, nukleokapsidový protein N, transmembránový protein M, obalový protein E a povrchový protein S, dále o hemaglutinin-esterázu, otevřené

čtecí rámce ORF1ab. Doporučuje se použít alespoň dva molekulární cíle, aby se zabránilo možnému genetickému driftu SARS-CoV-2 a zkřížení reakce s jinými možnými endemickými koronaviry (Mathuria *et al.*, 2020).

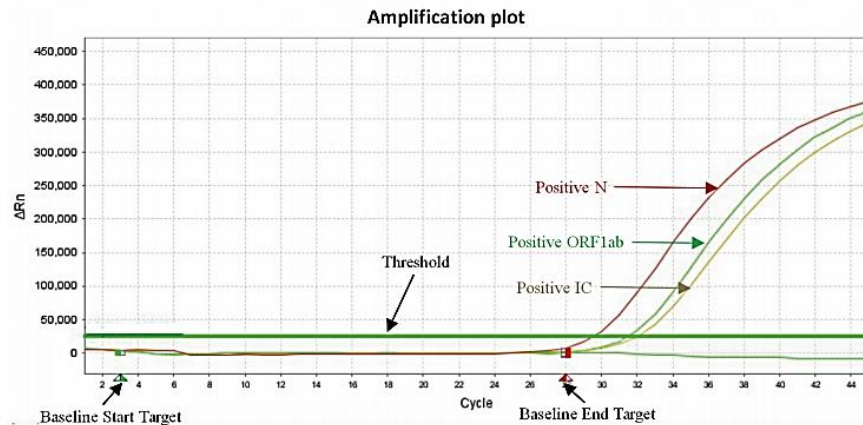
Amplifikace vzorku cDNA polymerázovou řetězovou reakcí probíhá v opakujících se cyklech, za měnící se teploty. Přístroj, na kterém se RT-PCR provádí, je v podstatě termocykler (Ghannam and Varacallo, 2021). Prvním krokem RT-PCR je tedy přepis jednořetězcové RNA do dvouřetězcové cDNA. Ve druhém kroku dochází k mnohonásobnému pomnožení genetické informace na měřitelné hodnoty a k rozštěpení DNA, kterého lze dosáhnout například zahřátím. Tomuto procesu se říká denaturace (Goudouris, 2021). Ve třetím kroku dochází k nasednutí primerů na řetězce ssDNA. Primer určí místo, odkud se řetěze DNA začnou kopírovat (Bustin, 2000). Používají se genově specifické primery, oligo dT primery nebo náhodného primery, které slouží k amplifikaci pouze vybrané oblasti na genomu viru (Ghannam and Varacallo, 2021). Ve čtvrtém kroku se uplatní klíčový enzym DNA polymeráza, který nasedá na primery a zahájí syntézu nových řetězců DNA. V pátém kroku dochází k exponenciálnímu nárůstu množství DNA (Garibyan and Avashia, 2013). Každý nově nasyntetizovaný řetězec poskytuje díky fluorescenční značce signál, který je přímo úměrný množství genu ve vzorku (Goudouris, 2021). V současné době se jako markery RT-PCR pro detekci specifického genetického cíle používají nejružnější fluorescenční barviva (Mathuria *et al.*, 2020). Po 30 cyklech RT-PCR vznikne z jedné molekuly DNA více než miliarda kopií (Goudouris, 2021). Tabulka 2 zahrnuje ukázkou možného průběhu RT-PCR reakce (Xiao *et al.*, 2020).

Tabulka 2 Ukázka možného RT-PCR programu (Xiao, *et al.*, 2020).

Krok	Čas	Teplota	Počet cyklů
Reverzní transkripce	20 min	48 °C	1 cyklus
Aktivace polymerázy	3 min	95 °C	1 cyklus
Denaturace	15 s	95 °C	45 cyklů
Anealing + Extenze	30 s + čtení	58 °C	

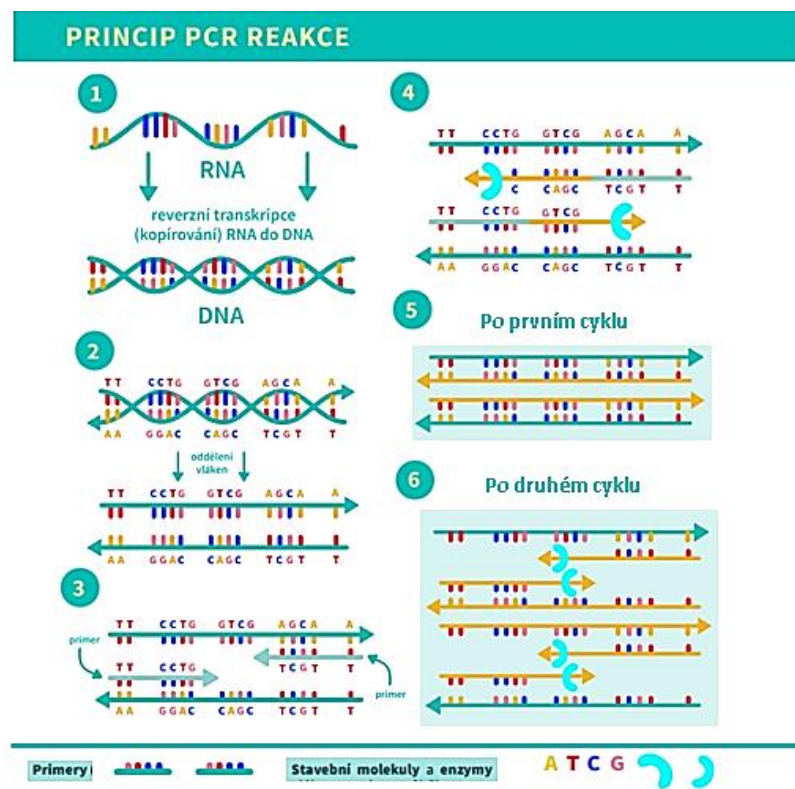
Při metodě RT-PCR dochází k měření prahové hodnoty cyklu (Ct) virové RNA, která je definována jako počet cyklů potřebných k tomu, aby fluorescenční signál překročil prahovou hodnotu a virová RNA SARS-CoV-2 se stala detekovatelnou (Mathuria *et al.*, 2020). Všechny výsledky vzorků po proběhlé RT-PCR reakci je možné vydat až po kontrole negativních

a pozitivních kontrol pro tuto metodu. Pokud jsou tyto kontroly neplatné, nelze interpretovat ani vzorek pacienta. Všechny výsledky s hodnotou $Ct \leq 40$ považovány za pozitivní (Xiao *et al*, 2020). Na obrázku 6 vidíme pozitivní výsledek RT-PCR testu na vir SARS-CoV-2 (WHO, 2021).



Obrázek 6 Záznam metody RT-PCR dokládající pozitivitu vzorku na přítomnost viru SARS-CoV-2 (WHO, 2021).

Na obrázku 7 je znázorněn celý proces RT-PCR reakce včetně amplifikace po proběhnutí prvního a druhého cyklu (Goudouris, 2021).



Obrázek 7 Průběh RT-PCR reakce (upraveno dle Ruml, 2021).

3.4.2 Přímá detekce antigenu SARS-CoV-2

Antigenní testy se běžně používají při diagnostice respiračních patogenů, včetně chřipkových virů a respiračních syncytiálních virů (Marca *et al.*, 2020). Antigenní testy se řadí mezi testy přímé detekce viru. Diagnostika je založena na detekci specifického antigenu pro dané infekční agens (Peeling *et al.*, 2021). Detekuje se přítomnost virových proteinů v biologickém vzorku pacienta, jako jsou výtěry z dutiny nosní nebo slin (Service, 2020).

Výhodou antigenních testů je jejich rychlost (výsledek do 15 až 30 minut), snadnost provedení a relativně nízká cena (Peeling *et al.*, 2021). Mezi další velké výhody antigenních testů patří, že nevyžadují žádné drahé vybavení, chemikálie ani vysokoškolsky vzdělané odborníky, jako je tomu například u již zmíněné metody RT-PCR (Service, 2020).

Metody přímé detekce antigenu SARS-CoV-2 jsou založeny na detekci a identifikaci zejména virového S proteinu a N proteinu. Antigenní rychlotesty pracují na podobném principu, jako testy serologické. Na vývoji těchto rychlotestů, které dostaly schválení pro nouzové použití od FDA, a kterých je v současnou chvíli na trhu stovky, se podílelo mnoho společností (Tali *et al.*, 2021). Rychlotesty se využívají hlavně k vyšetření pacientů u ambulantních lékařů či v nemocničních zařízeních, kde je nutné znát výsledek testu co nejdříve. Dále se tyto testy také využívají k vyšetření osob bez příznaků onemocnění COVID-19, ale s rizikovou anamnézou, jako je kontakt s osobou pozitivní na SARS-CoV-2 (Stejskal, 2020). Testy se také hojně používají k testování lidí v různých institucích, školách a jiných provozech, což má kladný vliv na rychlejší izolaci pozitivních jedinců, a tím snížení rizika šíření onemocnění COVID-19 v populaci (Service, 2020).

Antigenní rychlotesty však mají i své nevýhody. Nevýhodou antigenních testů na SARS-CoV-2 je například jejich nižší citlivost oproti metodě RT-PCR, či jiným testům amplifikace nukleových kyselin (Marca *et al.*, 2020). Výsledky testů je tedy nutné interpretovat s velkou obezřetností a v kontextu s aktuální epidemiologickou situací, zvláště pak pamatovat na možné riziko falešné negativity (Peeling *et al.*, 2021). Falešná negativita může vznikat například důsledkem nízké virové zátěže nebo k tomu mohou přispět nízké virové titry v případě nesprávného odběru klinického materiálu (Marca *et al.*, 2020). K ředění virového titru dále přispívá smísení vzorku pacienta s médiem potřebným k umožnění toku materiálu přes testovací proužky. Citlivost antigenních testů je uváděna mezi 50–90 % (Service, 2020). Nejvyšší pravděpodobnost zachycení virového antigenu SARS-CoV-2 v klinickém materiálu je na vrcholu infekce těsně před manifestací onemocnění (Peeling *et al.*, 2021).

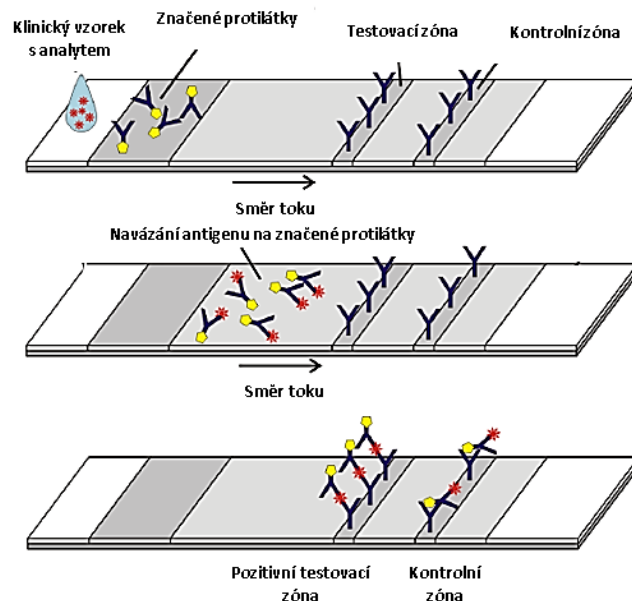
Detekce antigenu SARS-CoV-2 je založena na několika mechanismech. Jmenovat můžeme například technologii laterálního průtoku s vizuálním odečtem (LFIA), znázorněná na obrázku 8. Další možností je detekce antigenu za použití fluorescenční LFIA, mikrofluidní imunofluorescenční test nebo chromatografický imunotest (Tali *et al.*, 2021).

Antigenní testy pro detekci viru SARS-CoV-2 pracují na principu sendvičové imunoanalýzy, která detekuje specifické antigeny SARS-CoV-2 v klinických vzorcích. Dochází k zachycení virového antigenu pomocí specifické monoklonální protilátky, která je navázána na pevnou fázi a následně dojde k detekci pomocí volných značených imunoglobulinů taktéž specifických pro SARS-CoV-2 (Marca *et al.*, 2020). Pozitivní antigenní test na SARS-CoV-2 infekci potvrzuje (Dlouhý *et al.*, 2020). V tomto případě dojde k tvorbě konjugátu imunoglobulin-antigen-značený imunoglobulin (Marca *et al.*, 2020). V případě negativního antigenního testu je to však jinak, ten infekci nevyklučuje (Dlouhý *et al.*, 2020). Na obrázku 8 je znázorněna technologie laterálního průtoku s vizuálním odečtem.

Mezi nejvíce používané antigenní rychlotesty v České republice patří například COVID-19 Ag RAPID TEST DEVICE, SARS-CoV-2 Rapid Antigen a SARS-CoV-2 Antigen Rapid Test Kit. Několik studií se zabývá porovnáváním rychlých antigenních testů vzhledem k jejich citlivosti a specifitě (Baro *et al.*, 2021).

COVID-19 Ag RAPID TEST DEVICE, jehož výrobcem je společnost ABBOTT Panbio je test s uváděnou citlivostí 93,3 % a specifitou 99,4 %. SARS-CoV-2 Rapid Antigen Test SD vyvinutý společností BIOSENSOR (Roche) jehož citlivost je 96,5 % a specifita je uváděna 99,6 % a test SARS-CoV-2 Antigen Rapid Test Kit vyvinutý společností LEPU MEDICAL TECHNOLOGY je test, jehož citlivost je dle výrobce uváděna 92 % a specifita 99,2 % (Lei *et al.*, 2021).

Z některých studií však vyplývá, že citlivost testů se liší vzhledem k virovému titru. V těchto studiích vyšel test od firmy ABBOTT Panbio nejcitlivější i vzhledem k nízkým virovým titrům, o něco nižší citlivost měl test od společnosti BIOSENSOR (Roche) a jako test s nejnižší citlivostí vzhledem k nižším virovým titrům vyšel Antigen Rapid Test Kit vyvinutý společností LEPU MEDICAL TECHNOLOGY (Baro *et al.*, 2021; Lei *et al.*, 2021).



Obrázek 8 Průběh antigenního testu na principu laterálního průtoku (Lee *et al.*, 2013).

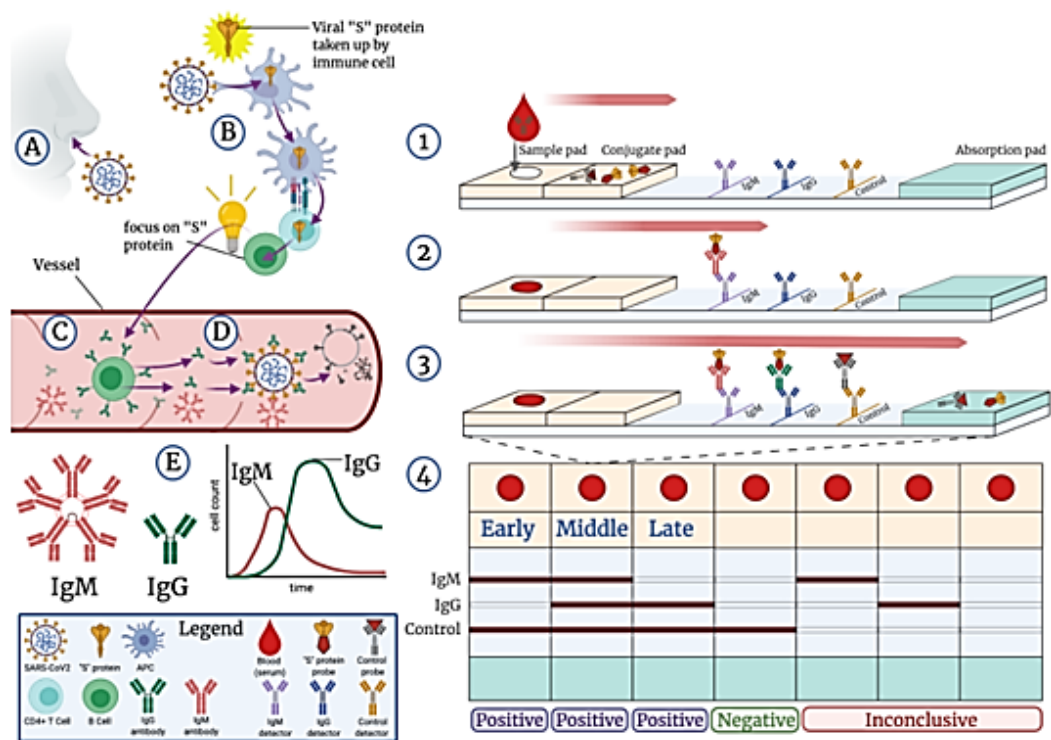
3.4.3 Stanovení protilátek infekce SARS-CoV-2

Zvýšená pozornost a kontrola se v současnosti taktéž věnuje sérologickým testům onemocnění COVID-19 (Tali *et al.*, 2021). Testy založené na detekci protilátek tedy slouží k identifikaci pacientů, kteří onemocnění COVID-19 prodělali již dříve (Tali *et al.*, 2020). Význam těchto testů spočívá zejména v retrospektivním průkazu infekce či při objasňování role asymptomatických jedinců (Trojánek *et al.*, 2020). Dále se tyto testy využívají k pochopení, kolik lidí bylo infikováno virem SARS-CoV-2 a zda přítomnost protilátek proti tomuto viru danému jedinci zaručuje imunitní obranu (Mathuria *et al.*, 2020). Velký význam mají také jako doplňkové testy při opakovaně negativním PCR testu na SARS-CoV-2, kdy je vysoké klinické podezření onemocnění COVID-19, a také při hodnocení současné epidemiologické situace v populaci (Trojánek *et al.*, 2020).

Pro detekci protilátek je aktuálně k dispozici mnoho testů. Do této kategorie testů řadíme například komerční testy průkazu protilátek IgM, IgA a IgG, které pracují na principu ELISA a jejich modifikacích. Jako modifikace můžeme zmínit chemiluminiscenční imunotesty (CLIA), imunotesty laterálního toku (LFIA) považované za rychlé diagnostické testy a další (Ejazi *et al.*, 2020). Pro stanovení protilátek přítomných v séru pacienta je nejvhodnější použít virus neutralizační test (VNT), který nám umožňuje s vysokou specifitou a sensitivitou kvantifikovat titr protilátek v séru (Trojánek *et al.*, 2020). Stanovení neutralizačních protilátek je také potřebné k výběru potenciálních dárců rekonvalescentní plazmy, k léčbě onemocnění COVID-19 (Dlouhý *et al.*, 2020).

Všechny tyto testy jsou určeny ke zjištění, zda se v krvi pacienta nachází protilátky proti infekci SARS-CoV-2 (Tali *et al.*, 2021). Protilátky jsou imunoglobuliny tvaru Y, jež produkuje imunitní systém člověka k boji proti infekcím (Mathuria *et al.*, 2020). Protilátky jako takové se detekují ze séra či plasmy pacienta (Ejazi *et al.*, 2020). Pro rychlé imunochromatografické testy je také možno využít pacientovu plnou krev, případně tekutinu z dutiny ústní (Goudouris, 2021). Sérologická vyšetření však nehrají zásadní roli v diagnostice rané fáze infekce (Trojánek *et al.*, 2020), jelikož protilátky se v těle pacienta začínají vytvářet zhruba za 7-14 dnů od počátku příznaků onemocnění COVID-19 (Dlouhý *et al.*, 2020).

V těle infikovaného pacienta virem SARS-CoV-2 se vytváří protilátky typu IgM, IgA a IgG (Štefan *et al.*, 2021). Protilátky typu IgM a IgA v těle přetrvávají pouze krátkou dobu a postupem času jsou nahrazovány protilátkami typu IgG, které jsou mnohem specifitější a v těle zůstávají po daleko delší dobu, tudíž jsou klíčem pro budování imunity proti viru SARS-CoV-2 (Tali *et al.*, 2021). Někdy se však všechny tyto protilátky mohou tvořit současně. Jsou i takové případy, kdy se protilátky typu IgG začnou tvořit dříve než protilátky typu IgM, či se u osoby s asymptomatickou infekcí nebo s mírnými příznaky nevytvoří vůbec. Princip detekce protilátek je zobrazen na obrázku 9 (Štefan *et al.*, 2021).



Obrázek 9 Postup detekce protilátek viru SARS-CoV-2 (upraceno dle Ackerman *et al.*, 2020).

Pokud je daný pacient infikován virem SARS-CoV-2, vir přichází do styku s imunitním systémem pacienta. Klíčové buňky imunitního systému, začnou produkovat cílené protilátky. Jakmile jsou tyto protilátky produkovány, cirkulují v těle a připojí se ke každému rozpoznanému viru. V případě, že je vir rozpoznán protilátkami, tělo aktivuje mechanismy ničení viru SARS-CoV-2 (Mathuria *et al.*, 2020).

3.5 Prevence a léčba onemocnění COVID-19

Vzhledem k pandemii COVID-19 bylo vydáno nesčetné množství příslušných bezpečnostních opatření, které nám všem mají umožnit chránit své okolí i sebe před nákazou způsobenou virem SARS-CoV-2 a zabránit tak šíření onemocnění COVID-19 v populaci (Lotfi *et al.*, 2020).

3.5.1 Preventivní opatření v populaci

Preventivní opatření v populaci zahrnují používání respirátorů a ústních roušek, přičemž jejichž správné použití, skladování, čištění nebo likvidace je nezbytná, pro jejich dostatečnou účinnost a efektivitu (Lotfi *et al.*, 2020). Cílem všeobecné povinnosti nosit ústenky je zadržovat respirační sekrety u infikovaných osob s asymptomatickým průběhem nebo před začátkem symptomů onemocnění, a tak zamezit dalšímu nekontrolovatelnému šíření onemocnění COVID-19 (Dlouhý *et al.*, 2020). Dále je doporučeno zakrývat si ústa při kašli nebo kýchání ohnutým loktem (Zuuren *et al.*, 2021) a nedotýkat se obličeje, zejména pak úst, očí či nosu což může vést k zanesení viru do organismu (Dlouhý *et al.*, 2020). Mezi neméně důležitá opatření patří častá a pečlivá hygiena rukou trvající alespoň 20 sekund za použití nejméně 60 % dezinfekčního prostředku na bázi alkoholu nebo mytí rukou mýdlem a teplou vodou, což vede k eliminaci viru (Lotfi *et al.*, 2020). Při pandemii COVID-19 je také doporučeno vyhýbat se blízkému kontaktu osob alespoň na 1,5 metru, za účelem snížení rizika přenosu infekce při kašláním, kýcháním nebo mluvením (Zuuren *et al.*, 2021).

Mezi další doporučení patří omezit cestování a vyhýbat se přeplněným veřejným místům. Nesmírně důležité je také pravidelné dezinfikování a mytí často používaných povrchů či předmětů, jako jsou kliky dveří, stoly, obrazovky telefonu a další, vzhledem k životaschopnosti viru SARS-CoV-2 v prostředí po určitou dobu dle materiálu na kterém vir ulpí (Lotfi *et al.*, 2020). Neméně důležitým opatřením je také chránit před nákazou seniory

a další osoby spadající do rizikových skupiny populace a vyhýbat se velkému shluku lidí (Dlouhý *et al.*, 2020).

3.5.2 Preventivní opatření ve zdravotnictví

Prvotním opatřením, které je součástí účinných systémů prevence při pandemii COVID-19 ve zdravotních zařízeních je účinné třídění pacientů, dle jejich zdravotního stavu hned při vstupu do zdravotních zařízení, následné vyhodnocení a posouzení rizika přenosu či vzniku infekce. Pacienti, kteří byli vyhodnoceni jako riziková směřují ihned na speciálně vytvořená COVID pracoviště, která se v nemocnicích vytvořila na začátku pandemie (Dlouhý *et al.*, 2020). Personál nemocnice musí ke všem pacientům s již potvrzenou infekcí SARS-CoV-2, i k těm, kteří byli vyhodnoceni jako riziková, přistupovat s použitím osobních ochranných pomůcek zahrnující plášť či tyvek, ochranné jednorázové rukavice, certifikované respirátory typu FFP2 či FFP3, čepici a brýle nebo štít, návleky zakrývající obuv a kotníky až po lýtka (Tan *et al.*, 2020). Bezpečné oblékání a odstraňování osobních ochranných pomůcek, je vzhledem k šíření onemocnění COVID-19 velice důležité a lze jej provádět několika doporučenými způsoby, které si můžeme dohledat například na stránkách WHO, European Medicines Agency a dalších (Lotfi *et al.*, 2020).

Dalším opatřením, které nemocnice zavedly bylo odkládání odložitelných léčebných a diagnostických výkonů, včetně operací a hospitalizací pacientů, za účelem poskytnutí plánované péče, kterou je možné uskutečnit bez výrazného dopadu na zdravotní stav pacientů (Collaborative, 2020). Zásadním požadavkem ovšem je, aby z důvodu pandemie nedošlo k zanedbání zdravotní péče u nemocných s jinou diagnózou, než je onemocnění COVID-19 (Dlouhý *et al.*, 2020)

Nedílnou součástí prevence šíření SARS-CoV-2 ve zdravotnických zařízeních je také dostatečný a pečlivý úklid, dezinfekce a dekontaminace všech prostor, povrchů a předmětů dezinfekčními prostředky s vysokou účinností (Chrdle *et al.*, 2020), bezpečná manipulace s použitým prádlem a odpadem dle přesně definovaných postupů a spousty dalších opatření a doporučení, které postupně během pandemie COVID-19 vydalo Ministerstvo zdravotnictví České republiky.

3.6 Léčba onemocnění COVID-19

Mnoho vědců z celého světa se snaží porozumět novému koronaviru SARS-CoV-2 a vyvinout tak specifickou léčbu pro toto potenciálně smrtelné onemocnění (Rawat *et al.*, 2021). V současnosti proti onemocnění COVID-19 neexistuje žádná účinná antivirová léčba. Léčí se pouze symptomy neboli příznaky, tohoto onemocnění, které s ním souvisí. Velký důraz je kladen na klidový režim pacienta jak po fyzické, tak i po psychické stránce (Trojánek *et al.*, 2020). K léčbě symptomů se používají běžně dostupné léky, jež mohou pomoci zmírnit příznaky, které toto onemocnění doprovází. Léčba každého pacienta je čistě individuální vzhledem k symptomům, které pacient prodělává, či jaká je jejich závažnost (Kooshaki *et al.*, 2020).

Základním požadavkem u jedince infikovaného SARS-CoV-2 je jeho izolace v domácích podmínkách, kterou nařizuje místně příslušná hygienická stanice (Chmelař *et al.*, 2020). V případě mírného průběhu onemocnění, které není nijak komplikované, se k léčbě používají nejčastěji antipyretika (paracetamol, ibuprofen, metamizol), dále antitusika, která se, popřípadě podávají v kombinaci s expektorancii (Trojánek *et al.*, 2020). Oxygenoterapie, je indikovaná při saturaci hemoglobinu kyslíkem <93 % (Chmelař *et al.*, 2020). Z počátku pandemie COVID-19 se předpokládalo, že léky obsahující ibuprofen, zejména pak nesteroidní antiflogistika mohou být kontraindikativní v souvislosti s onemocněním COVID-19, nicméně žádné dosud existující studie tento předpoklad neprokázaly, jedná se tedy pouze o domněnky (Trojánek *et al.*, 2020). Středně těžký a těžký průběh nemoci COVID-19 již vyžaduje hospitalizaci nemocného na lůžkách infekčních oddělení. Na jednotkách intenzivní péče a resuscitačních odděleních jsou pak umístěni pacienti, kteří potřebují orotracheální intubaci a umělou plicní ventilaci (Chmelař *et al.*, 2020). Jelikož imunitní systém hraje klíčovou roli v patogenezi infekce SARS-CoV-2, při vývoji účinné vakcíny je velmi důležité porozumět imunitní odpovědi a jejím základním mechanismům (Rawat *et al.*, 2021).

Remdesivir je jediný lék pro léčbu onemocnění COVID-19 schválený Food and Drug Administration (FDA). K terapii onemocnění COVID-19 se také používá rekonvalescenční plazma, u které však není známa její přesná účinnost (Stejskal *et al.*, 2020).

3.6.1 Remdesivir (GS-5734)

Remdesivir je širokospektré antivirotikum ze třídy nukleosidových analogů (Chmelař *et al.*, 2020), které působí jako kompetitivní inhibitor virové RNA-dependentní RNA polymerázy (Frediansyah *et al.*, 2021). Remdesivir má široké spektrum účinnosti, mimo jiné také proti filovirům, koronavirům a paramyxovirům (Trojánek *et al.*, 2020). Tento lék byl dříve navržen pro léčbu eboly, dále byl použit při léčbě infekce MERS-CoV, SARS-CoV, a proti dalším koronavirům, jako jsou CoV-OC43, CoV-229E a PDCoV.

Jelikož sekvence RNA-dependentní RNA polymerázy SARS-CoV-2 a SARS-CoV vykazují vyšší podobnost než 80 %, předpokládá se tedy, že remdesivir bude mít při léčbě onemocnění COVID-19 zdárné účinky (Frediansyah *et al.*, 2021).

Remdesivir se aplikuje intravenózně (Dlouhý *et al.*, 2020), následně je tento lék v těle pacienta intracelulárně metabolizován na analog adenosintrifosfátu, který inhibuje virovou RNA-dependentní RNA polymerázu (Trojánek *et al.*, 2020). První den se aplikuje v dávce 200 mg a následně 100 mg jedenkrát denně v infuzi trvající 30-60 minut, po celkovou dobu 5-10 dnů (Dlouhý *et al.*, 2020).

Remdesivir byl používán v několika zemích jako nouzový lék pro pacienty s onemocněním COVID-19 a u některých pacientů díky němu došlo ke zlepšení jejich klinických výsledků (Frediansyah *et al.*, 2021). Některé studie naznačují, že pacienti po léčbě remdesivirem měli o 7,1 % nižší letalitu, než pacienti s placebem a doba hospitalizace byla zkrácena téměř o 31 % (Chmelař *et al.*, 2020). Aby bylo možné adekvátně posoudit účinnost remdesiviru, je zapotřebí dalších studií. Klinické studie na lék remdesivir v současnou chvíli probíhají v zemích jako je USA, Norsko, Kanada, Francie a Čína (Frediansyah *et al.*, 2021).

3.6.2 Favipiravir

Favipiravir je antimalarikum, které je intracelulárně aktivováno fosforylací na ribofuranosyl-trifosfát, analog adenosinu a guaninu, jenž poté inhibuje RNA-dependentní RNA polymerázu, a tak zabraňuje virové transkripci a replikaci (Trojánek *et al.*, 2020). Favipiravir se používá převážně k léčbě chřipky, nicméně při testování na zvířatech se prokázalo, že má širokospektré protivirové účinky také proti viru eboly, západonilské horečky, žluté zimnice a ostatním známým koronavirům (Cai *et al.*, 2020).

Podává se perorálně v úvodní dávce dvakrát 1800 mg první den, od druhého dne dvakrát 800 mg, nejdéle však po dobu 14 dní. Jelikož je favipiravir potenciálně teratogenní, před jeho podáním je nutné vyloučit těhotenství (Chmelař *et al.*, 2020).

Některé dosavadní studie prokazují, že Favipiravir účinně inhibuje infekci SARS-CoV-2, nicméně jsou naléhavě nutné klinické studie k vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti tohoto antivirového nukleosidu pro léčbu COVID-19 (Cai *et al.*, 2020).

3.6.3 Chlorochin (CQ) a hydroxychlorochin (HCQ)

CQ a HCQ jsou léčiva patřící do skupiny aminochinolinů. Jedná se o již v minulosti posaná léčiva používaná při léčbě malárie. Antivirové vlastnosti těchto léků byly již dříve široce studovány, a to i proti koronaviřům, kde byla prokázána jejich dostatečná účinnost (Oscanoa *et al.*, 2020).

CQ a HCQ blokují vstup viru do buňky inhibicí glykosylace receptoru ACE2 hostitelské buňky (Dlouhý *et al.*, 2020). Koncentrují se v intracelulárních vezikulích, zvyšují pH v endosomech, lyzosomech a Golgiho aparátu. Současně narušují glykosylaci ACE2, prostřednictvím něhož se vir váže na cílové hostitelské buňky (Trojánek *et al.*, 2020). Obě látky mají vůči SARS-CoV-2 *in vitro* prokázaný inhibiční efekt. Jedna ze studií prokázala, že po použití CQ či HCQ dojde k rychlejšímu ústupu kašle, horečky a dalším příznakům onemocnění COVID-19 (Dlouhý *et al.*, 2020).

Na základě výsledků studie se doporučuje podávat úvodní dávku 400 mg HCQ či CQ orálně dvakrát denně, následovanou udržovací dávkou 200 mg dvakrát denně, a to po dobu 4 dnů při infekci virem SARS-CoV-2. Aspekty bezpečnosti antivirových účinků CQ a HCQ jsou intenzivně studovány již více než 50 let, nicméně důkazy o jejich účincích vzhledem k onemocnění COVID-19 musí být dále intenzivně studovány (Oscanoa *et al.*, 2020).

3.6.4 Lopinavir/Ritonavir

Lopinavir/Ritonavir je kombinace inhibitorů proteáz, které se běžně používají při léčbě infekce HIV (Zhu *et al.*, 2020). Inhibicí HIV proteázy dochází k zabránění štěpení gag-pol polyproteinu, které vede k tvorbě nezralého, neinfekčního viru (Trojánek *et al.*, 2020). V úvodu pandemie COVID-19 byla prokázána jeho *in vitro* účinnost i proti infekci SARS-CoV-2 (Chmelař *et al.*, 2020), díky schopnosti inhibovat koronavirové 3-chymotrypsin-like proteázy. Dle některých studií mělo klinický efekt podání

Lopinaviru/Ritonaviru význam pouze v rané fázi onemocnění, a to v prvních 7-10 dnech (Dlouhý *et al.*, 2020).

Doporučené dávkování Lopinaviru/Ritonaviru je 400mg/100mg dvakrát denně po dobu jednoho týdne (Zhu *et al.*, 2020). Vzhledem k četným nežádoucím účinkům (gastrointestinální porucha, poruchy krvevotvorby, psychiatrické příznaky a další) a lékovým interakcím nemá Lopinavir/Ritonavir v léčbě onemocnění COVID-19 velkou perspektivu (Dlouhý *et al.*, 2020).

3.6.5 Tocilizumab

Tocilizumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti lidskému receptoru interleukinu-6 (Giambenedetto *et al.*, 2020). Používá se zejména k léčbě revmatoidní artritidy a u pacientů s neadekvátní imunologickou odpovědí (Chmelař *et al.*, 2020).

Předpokládaným mechanismem účinku u pacientů s COVID-19 je možné zmírnění zánětlivé reakce v plicích související s uvolněním IL-6, což je prozánětlivý cytokin, produkovaný různými typy buněk včetně T-lymfocytů a B-lymfocytů, monocytů a fibroblastů (Trojáněk *et al.*, 2020). Informace o použití tohoto léku při infekci SARS-CoV-2 jsou stále předběžné, ale slibné výsledky několika studií přispěly k zahrnutí tocilizumabu jako možného léčiva pro léčbu COVID-19 (Giambenedetto *et al.*, 2020).

3.6.6 Rekonvalescentní plazma

Rekonvalescentní plazma je plazma pocházející z uzdravených pacientů po onemocnění COVID-19, která disponuje protilátkami proti viru SARS-CoV-2. Dárci plazmy jsou dospělí jedinci, jejichž příznaky COVID-19 odezněly před více než 2 týdny, se zdokumentovanými negativními RT-PCR testy na COVID-19 a negativními sérologickými testy na syfilis a jiné viry přenášené krví, (Omrani *et al.*, 2020).

U různých infekčních onemocnění, včetně těch respiračních se rekonvalescentní plazma používá již desítky let (Štefan a Grebenyuk, 2020). Díky tomu se velké naděje při léčbě COVID-19 vkládaly do podávání rekonvalescentní plazmy (Stejskal, 2020). Podání rekonvalescentní plazmy mělo mít největší efekt v rané fázi onemocnění (Chmelař *et al.*, 2020), tudíž v prvních 7-10 dnech infekce, kdy je viremie nejvyšší (Dlouhý *et al.*, 2020). Nedávno publikovaná studie prokázala, že po použití rekonvalescentní plazmy došlo u pacientů k mírnému zlepšení jejich zdravotního stavu a snížila se i úmrtnost (Vegivinti *et al.*, 2021). Nicméně k naprostému potvrzení tohoto faktu jsou potřeba opět další dlouhodobé studie (Omrani *et al.*, 2020).

3.7 Vakcíny proti SARS-CoV-2

Prozatím není dostupná účinná léčba pro onemocnění COVID-19, je tedy kladen velký důraz na vývoj vakcín, které by mohly pandemii zastavit a onemocnění dostat trvale pod kontrolu (Šindelková, 2020). Celá řada společností, univerzit a laboratoří po celém světě se snaží o vývoj účinné očkovací látky proti onemocnění COVID-19 (Dlouhý *et al.*, 2020). Vyvíjeno bylo více než 250 kandidátních vakcín (Šindelková, 2020), pro nouzové použití (Voysey *et al.*, 2021). Každá vakcína se před obdržáním registrace a uvedením na trh musí důkladně otestovat. Schvalovací proces je velice složitý a zahrnuje několik fází. Testování zahrnuje kontrolu kvality vakcíny, její účinnost, bezpečnost, způsob výroby, možné nežádoucí účinky (Han, 2015), ale také definování fyzikálních, chemických a biologických vlastností vakcíny, toleranci vakcíny lidským organismem, řeší se množství antigenu ve vakcíně, nejvhodnější vakcinační schéma, velikost a počet dávek a mnoho dalších souvisejících aspektů (Šindelková, 2020).

Od objevu po udělení licence obvykle trvá vývoj a výzkum vakcíny několik let (10-15 let). Je tomu tak právě z důvodů zajištění bezpečnosti, omezení vedlejších účinků a zajištění funkčnosti vakcíny (Han, 2015). Vzhledem k tomu, že se jedná o naléhavou epidemiologickou situaci, vývoj vakcín proti COVID-19 je celosvětově urychlen. Vakcíny proti COVID-19 musejí být schváleny podle stejných standardů farmaceutické jakosti, bezpečnosti a účinnosti, jaké platí pro všechny léky v EU. Tyto standardy jsou zavedeny ve farmaceutické legislativě EU, kterou musí dodržovat všechny společnosti vyvíjející vakcíny (EMA, 2020).

Vysoká mortalita a morbidita spojená s pandemií COVID-19 způsobila v roce 2020 nejrychlejší a nejrozsáhlejší celosvětový vývoj vakcín v historii. Úsilí o co nejrychlejší vytvoření očkovací látky proti COVID-19 vyvrcholilo vznikem několika vakcín, které ještě roku 2020 obdržely povolení pro nouzové použití (Voysey *et al.*, 2021).

Vakcíny jsou vyvíjeny na několika technologických platformách, jak na již osvědčených a používaných, jako jsou živé atenuované vakcíny, inaktivované vakcíny či polysacharidové vakcíny, tak i těch vyvinutých v posledních letech, mezi které patří DNA/RNA vakcíny, rekombinantní proteinové vakcíny či virové vektorové vakcíny (Nečas, 2020). Vědci z celého světa se při vývoji vakcíny zaměřují zejména na povrchový S protein. Tudiž zde diskutujeme o imunopatologických základech navrhování vakcín, které lze použít pro vývoj vakcín proti infekci SARS-CoV-2 (Rawar *et al.*, 2021).

Zatím byly publikovány výsledky klinických studií tří vakcín. Všechny tyto vakcíny prokázaly dostatečnou celulární i humorální imunogenitu (Nečas, 2020)

a následně došlo k jejich ověření a schválení institucí European Medicines Agency (EMA). K dnešnímu datu (21. 6. 2021) jsou v ČR registrovány čtyři vakcíny proti COVID-19, schválené Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (EMA, 2020).

3.7.1 Genetické mRNA vakcíny

mRNA vakcíny patří mezi první vakcíny proti COVID-19, které vstoupily do klinických studií (Knezevic *et al.*, 2021). Vakcíny jsou založeny na genetické informaci v podobě nukleových kyselin, které kódují vakcinační antigen. Cílem tohoto mechanismu je, aby si buňky člověka samy produkovaly vakcinační antigen (Petráš, 2021). mRNA nese informaci o cílovém antigenu, který je velmi nestabilní v běžném prostředí (Kyriakidis *et al.*, 2021), nicméně v buněčném cytosolu přetrvá až šest dní (Petráš, 2021). Tyto mRNA vakcíny běžně vyžadují pro dlouhodobé skladování teploty mezi -70 až -20 °C, což velmi komplikuje logistiku distribuce těchto druhů vakcín (Kyriakidis *et al.*, 2021). Pro stabilizaci při velmi nízkých teplotách se jako kryoprotektant využívá sacharóza (Petráš, 2021).

Lipidové nanočástice fungují jako přenašeče virové RNA do hostitelské buňky a chrání ji před degradací (Knezevic *et al.*, 2021). Lipidové nanočástice získaly označení nanopartikule. Dále jsou tyto LNP nepostradatelné při výrobě a definici velikosti částic, regulují vazbu částic s proteiny plazmy a odhaduje se, že mohou fungovat jako zesilovače imunitní odpovědi (Petráš, 2021). LNP se skládají z různých lipidů, často včetně fosfolipidů, cholesterolu, iontových lipidů a lipidů konjugovaných s polyethylenglykolem, které tvoří vhodné centrum, ve kterém jsou umístěny nabitě molekuly mRNA (Knezevic *et al.*, 2021). Obě dostupné vakcíny BNT162b2 Pfizer-BioNTech COVID-19, mRNA-1273 COVID využívají celkem čtyři lipidy tak, aby zajistily dostatečnou funkčnost a strukturu lipidových nanopartikulí. Transport do hostitelských buněk při intramuskulární aplikaci může probíhat také endocytózou, primárně buňkami imunitního systému. Následně jsou translokovány do buněčného cytosolu, kde se mRNA uvolní a posléze naváže na ribosom. Takto vzniká vakcinační antigen (Petráš, 2021), který je následně prezentován v T lymfocytech a je také přímo rozpoznáván B lymfocyty hostitele, čímž iniciuje adaptivní imunitní reakci namířenou proti S proteinu viru.

Průběh následné imunitní odpovědi je stejný jako u jakýchkoliv jiných používaných vakcín (Kyriakidis *et al.*, 2021). Očkování s mRNA vakcínami je zatím indikováno osobám starším 18 let. V případě použití vakcíny BNT162b2 Pfizer-BioNTech COVID-19 lze očkovat osoby starší 12 let (Petráš, 2021).

3.7.1.1 Vakcína Comirnaty

Vakcína Comirnaty označovaná také BNT162b2 Pfizer-BioNTech COVID-19 patří mezi mRNA vakcíny (Kadali *et al.*, 2021). Vakcína BNT162b2 kóduje prefúzně stabilizovaný membránově ukotvený virový S protein, modifikovaný dvěma prolinovými mutacemi pro udržení jejího prostorového uspořádání. Lipidové nanopartikelky se skládají z ionizovatelného aminolipidu, fosfolipidu, cholesterolu a polyethylenglykol lipidu (Prüß, 2021). mRNA je uložena v lipidových částicích, ve kterých je dopravena do cytosolu hostitelské buňky. Tam dojde k její translaci na ribozomech a expresi virového S proteinu. Vzniká buněčná i humorální imunita (Štefan *et al.*, 2021).

Vakcína BNT162b2 se skládá ze dvou dávek (30 µg, každá 0,3 ml) podávaných intramuskulárně s odstupem 21 dnů (Kadali *et al.*, 2021). Ochrana vakcínou před vznikem onemocnění COVID-19 je 95 %. Spolehlivá ochrana nastupuje 7–14 dní po druhé dávce.

Mezi nejčastější nežádoucí účinky po podání této vakcíny patří lokální bolest, zarudnutí a indurace v místě vpichu, horečka, bolesti hlavy, svalů a kloubů. Ukazuje se, že po podání této vakcíny je vyšší riziko vzniku anafylaktické reakce, než po jiných vakcínách. Nicméně vakcína významně snižuje riziko, že bude očkovaná osoba zdrojem nákazy (Štefan *et al.*, 2021).

3.7.1.2 Vakcína COVID-19 Vaccine Moderna

Vakcína COVID-19 Vaccine Moderna uváděná také pod označením mRNA-1273 COVID od společnosti Moderna kóduje virový S protein. Dvě substituce prolinů stabilizují povrchový S protein a tím dochází ke zvýšení imunogenicity. Biologická stabilita je zvýšena nahrazením uridinu za N1-methyl-pseudouridinem. Virová mRNA je do lidských buněk dodávána pomocí lipidových nanočástic, jejich složení však pro širší veřejnost není známo (Prüß, 2021). Princip účinku vakcíny mRNA-1273 COVID je tedy totožný jako u vakcíny BNT162b2.

Vakcína se podává intramuskulárně, stejně jako vakcína BNT162b2 Pfizer-BioNTech COVID-19. Nutné jsou 2 dávky v odstupě 28 dní a maximální ochrana nastupuje zhruba 14 dní po druhé dávce vakcíny. Účinnost je udávána 94 %. Vakcínu je nutné skladovat při teplotě -20 °C (Štefan *et al.*, 2021).

Nežádoucí hlášené příznaky po očkování vakcínou byly nejčastěji lokalizovaná bolestivost v místě vpichu, celková slabost, myalgie, bolest hlavy, zimnice, horečka, bolesti kloubů, nevolnost a mnoho dalších (Kadali *et al.*, 2021).

3.7.2 Virové vektorové vakcíny

Virové vektorové vakcíny využívají oslabený nepatogenní virus jako vektor potřebné genetické informace (Šindelková, 2020). V případě virových vektorových vakcín proti onemocnění COVID-19 nejčastěji používá geneticky upravený zvířecí adenovirus (Voysey *et al.*, 2021). Upravený adenovirus se dostane do hostitelských buněk, které začnou produkovat proteiny koronaviru. Na tuto reakci tělo reaguje vytvářením imunitní odpovědi (Šindelková, 2020). Imunitní odpověď, kterou si jedinec vytvoří ho, chrání před možným budoucím setkáním se skutečným virem (Štefan *et al.*, 2020).

Výhodou vektorových vakcín je jejich relativně levná výroba. Rovněž je obrovskou výhodou, že do organismu nepříjde celý virus způsobující dané onemocnění, ale pouze vektor s potřebnou genetickou informací. Nevýhodou lidských adenovirů je, že mají širokou cirkulaci a mohou způsobit běžné nachlazení a chřipku (Šindelková, 2020).

3.7.2.1 Vakcína Vaxzevria (AstraZeneca)

Vakcína Vaxzevria (AstraZeneca) označovaná také ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222), obsahuje šimpanzí nereplikační adenovirový vektor. Jedná se tedy o vakcínu kódující povrchový S protein SARS-CoV-2 (Voysey *et al.*, 2021). Tento adenovir vakcíny ChAdOx1 nCoV-19 byl upraven tak, aby obsahoval gen pro produkci povrchového S proteinu SARS-CoV-2. Po podání vakcíny se v lidském těle vytváří povrchový S protein, proti kterému si tělo vytváří přirozenou imunitní odpověď, ale nedochází k rozvoji onemocnění COVID-19 (Štefan *et al.*, 2021).

Vakcína ChAdOx1 nCoV-19 byla ve Velké Británii schválena pro nouzové použití již 30. prosince 2020, poté byla tato vakcína schválena i v mnoha dalších zemích (Voysey *et al.*, 2021). Vakcína se podává intramuskulárně ve dvou dávkách s odstupem 4–12 týdnů. Účinnost této vakcíny se udává cca 70–76 %. Vakcínu je nutné skladovat při teplotě 2–8 °C (Štefan *et al.*, 2021).

Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky této vakcíny patří horečka, lokalizovaná bolestivost v místě vpichu, myalgie, zimnice, bolesti kloubů, nevolnost a mnoho dalších (Voysey *et al.*, 2021). Tato vakcína také vzbudila pozornost vzhledem k trombotickým komplikacím po očkování. Podle šetření EMA byla tato skutečnost prokázána u velmi vzácných trombotických komplikací, používání vakcíny je tedy nadále doporučeno, jelikož prospěšnost podání převažuje případná rizika (Štefan *et al.*, 2021).

3.7.2.2 Vakcína COVID-19 Vaccine Janssen

Vakcína COVID-19 Vaccine Janssen označovaná také COVID-19 Janssen vaccine (Ad26.COV2.S) od společnosti Janssen Biotech využívá rekombinantní geneticky upravený lidský adenovirový vektor. Po podání vakcíny se v lidském těle vytváří povrchový S protein, stejně jako je tomu u vakcíny ChAdOx1 nCoV-19, proti kterému si tělo vytváří přirozenou imunitní odpověď.

Vakcína se podává intramuskulárně pouze v jedné dávce (Shay *et al.*, 2021). Účinnost vakcíny je uváděna přibližně 66 %. Vakcínu je nutné uchovávat při teplotě -25 až -15 °C. Nežádoucí příznaky této vakcíny po očkování je lokální bolest v místě vpichu injekce, bolest hlavy, únava, myalgie a nauzea. Mezi velmi vzácné komplikace po očkování vakcínou patří trombózy a trombocytopenie někdy doprovázené krvácením a žilní trombózy (EMA, 2021) Další vakcíny se zatím v ČR nepoužívají. Nicméně v klinických studiích je v současnou dobu několik dalších vakcín proti onemocnění COVID-19, které budou pravděpodobně co nejdříve schváleny pro nouzové použití.

4 Epidemiologie SARS-CoV-2

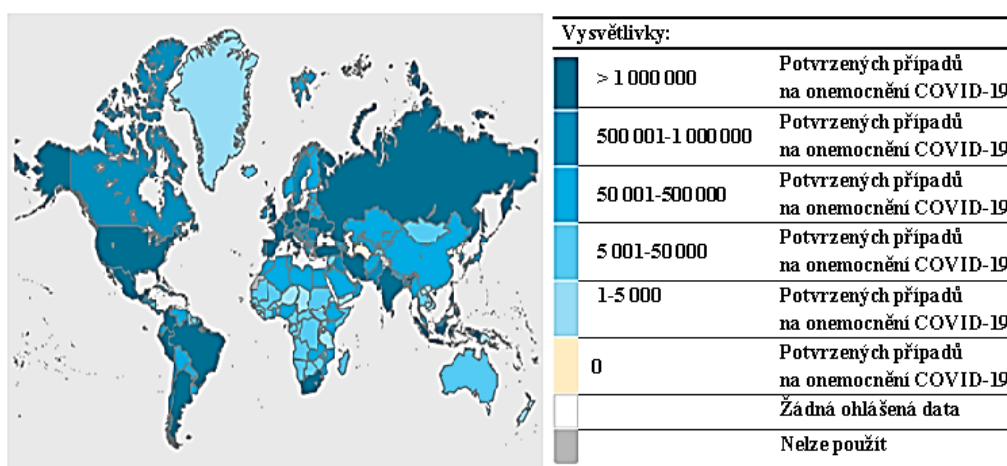
4.1 Pandemie COVID-19 ve světě

Některá zdravotnická zařízení ve Wu-chanu v čínské provincii Chu-pej ohlásila na konci prosince 2019 několik pacientů s pneumonií neznámé příčiny (Hu *et al.*, 2020). Následně bylo potvrzeno, že jde o akutní respirační infekci způsobenou novým betakoronavirem SARS-CoV-2 (Wu *et al.*, 2020), který je mírně odlišný od již identifikovaných betakoronavirů SARS-CoV a MERS-CoV. Tento vir byl WHO dočasně pojmenován jako „2019-nCoV“ a poté jej Mezinárodní výbor pro taxonomii virů (ICTV) oficiálně pojmenoval „SARS-CoV-2“ (Tang *et al.*, 2020).

Onemocnění se objevilo u lidí, kteří navštívili nebo pracovali na trhu, kde jsou prodávána živá zvířata jako jsou ryby, mořské plody, kuřata, netopýři, svišti, ptáci a jiní živočichové, a kde dochází nejen k jejich zpracování, ale také konzumaci (Shereen *et al.*, 2020). Na základě velkého počtu infikovaných lidí, kteří byli epidemiologicky spojeni s tímto trhem se předpokládá, že se pravděpodobně jedná o zoonotický původ nemoci (Rothan a Byrareddy, 2020) Epidemie nového koronaviru se z Wu-chanu masivně rozšířila (Lipsitch *et al.*, 2020), během 1 měsíce do všech 34 čínských provincií (Hu *et al.*, 2020). K 30. lednu 2020 bylo v Číně potvrzeno 7734 případů akutní respirační infekce a dalších 90 případů bylo hlášeno také z řady zemí, mezi které patří Tchaj-wan, Thajsko, Malajsie, Vietnam, Nepál, Srí Lanka, Kambodža, Singapur, Japonsko, Republika Korea, Spojené arabské emiráty, Filipíny, USA, Indie, Austrálie, Kanada, Finsko, Francie a Německo (Rothan a Byrareddy, 2020). Za méně než 3 měsíce od prvního popsání nového koronaviru se infekce rozšířila do nejméně 114 zemí a způsobila více než 4000 úmrtí. World Health Organization 11. března oznámila propuknutí akutní respirační infekce, označovanou jako COVID-19 za pandemii (Park, 2020) a vyzvala všechny země světa, aby zavedly přísná omezení kontaktu osob a karanténní opatření k zabránění šíření viru (Hiscott *et al.*, 2020). K 15. listopadu 2020 bylo prostřednictvím WHO kumulativně hlášeno 53,7 milionu potvrzených případů a 1,3 milionu úmrtí na toto onemocnění (WHO, 2020). K 14. březnu 2021 již bylo na celém světě hlášeno více než 122 milionů případů, včetně více než 2,7 milionu úmrtí (Zuuren *et al.*, 2021).

Globální ohrožení veřejného zdraví novým respiračním koronavirem je nejzávažnější od dob pandemie španělské chřipky H₁N₁ a také bude mít velice závažný celkový dopad na sociální a ekonomické oblasti (Dzúrová end Jarolímek, 2020). Vývoj samotné pandemie není

doposud zcela předvídatelný (Trojánek et al., 2020). V době, kdy první evropské ohnisko, jímž byla Itálie, čelila vrcholu první vlny pandemie COVID-19 a Česká republika se k vrcholu pandemie blížila, čínská provincie Chu-pej měla již tuto první vlnu pandemie téměř za sebou (Dzúrová end Jarolímek, 2020). Na obrázku 10 je znázorněno rozsah pandemie světem ke dni 24. 3. 2021 (WHO, 2021).



Obrázek 10 Rozsah pandemie COVID-19 ve světě k 24. 3. 2021 (upraveno dle WHO, 2021).

Na závěr je třeba zdůraznit, že na šíření pandemie je třeba pohlížet v rozsáhlejších časovém a prostorovém úseku a odpovídající preventivní opatření proti šíření infekce zavádět a udržovat dlouhodobě a plošně (Stejskal, 2020). Záznamy o procesu šíření onemocnění COVID-19 se aktualizují každým dnem, použitelné jsou retrospektivní údaje, avšak s určitou mírou opatrnosti (Dzúrová end Jarolímek, 2020). Diskutované rychlé „promoření“ populace by znamenalo příliš vysoký počet těžkých případů a úmrtí onemocnění COVID-19, přesněji řečeno stav na hranici zvládnutí zdravotními systémy (Trojánek et al., 2020). Předpokládá se, tedy že vakcinace bude jedním z nejdůležitějších prvků boje proti pandemii COVID-19 nebo, že v budoucnu bude objeven účinný lék na toto onemocnění (Nečas, 2020).

Díky pandemii COVID-19 došlo v mnoha zemích světa k výraznému snížení ekonomické činnosti. Mezi nejvíce ohrožené skupiny obyvatelstva vzhledem k sociálním a zdravotním důsledkům patří chudší země a ty, které mají nedostatečnou zdravotní péči (Silný, 2020). Rok 2020 a 2021 bude dlouho připomínán jako rok COVID-19 pro jeho ničivé zdravotní, sociální a ekonomické důsledky pro celý svět. Tyto roky si však budeme také pamatovat jako dobu vědecké spolupráce a bezprecedentních inovací, v níž se spojily různé složky výzkumu a vývoje a v rekordním čase vytvořily úplně nové technologie v boji proti

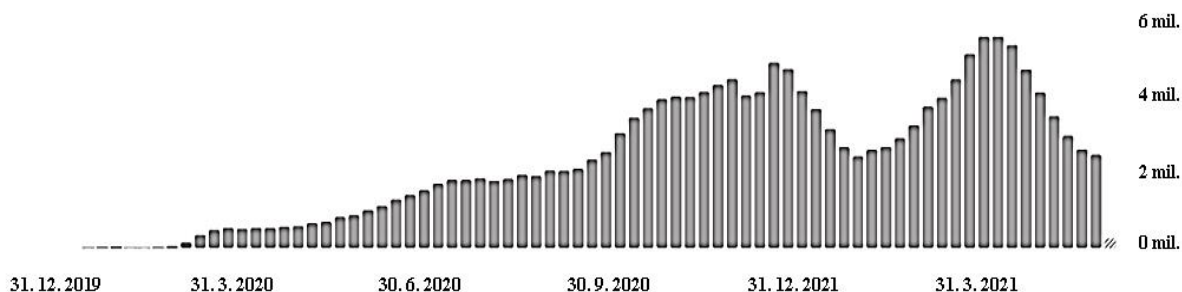
pandemii (Lurie *et al.*, 2021). Společnosti vyrábějící parfémy začaly vyrábět dezinfekční prostředky na ruce a povrchy, průmyslové společnosti začaly vyrábět respirátory. Vědci z výzkumných oborů, kteří byli nuceni zastavit svou vědeckou činnost, přeměnili své laboratoře na diagnostická testovací centra SARS-CoV-2 (Hiscott *et al.*, 2020). Nikdo z nás není v současnou chvíli schopen odhadnout, jak dramatické budou dlouhodobé následky této krize, a jak si s nimi vlády a společnosti na národní a mezinárodní úrovni poradí (Silný, 2020). Šíření pandemie COVID-19 celosvětově nadále pokračuje. První vlna pandemie zasáhla svět v únoru roku 2020 (Cacciapaglia *et al.*, 2021) a je charakterizována rychlým nástupem potvrzených případů onemocnění COVID-19 (Coccia, 2021). Tato první vlna nejvíce zasáhla Spojené státy americké, Španělsko, Německo, Itálii, Francii, Spojené Království, Turecko, Írán, Čínu a Rusko (Durmuş, 2021). Z těchto deseti zemí měli Spojené státy americké, Španělsko a Německo k 25. dubnu 2020 nejvyšší počet potvrzených případů onemocnění COVID-19, včetně nejvyššího počtu úmrtí na celém světě (Durmuş, 2021). Po pěti měsících se podařilo díky zavedeným protiepidemiologickým opatřením na celém světě snížit počty nakažených osob a červenec roku 2020 je považován za konec první vlny pandemie (Coccia, 2021).

Druhá vlna pandemie přišla na podzim roku 2020 (Cacciapaglia *et al.*, 2021) a vyznačuje se mnohem větším počtem potvrzených případů onemocnění COVID-19 včetně případů na jednotkách intenzivní péče, avšak s nižší úmrtností. Nejvíce zasažené země druhou vlnou pandemie jsou Belgie, Česká republika, Slovensko, Nizozemsko, Polsko, Slovinsko, Bulharsko, Maďarsko, Řecko a Rumunsko (Grabowski *et al.*, 2021). Druhou vlnu pandemie se podařilo dostat pod kontrolu přibližně v březnu roku 2021, kdy opět došlo k výraznému snížení počtu potvrzených případů v populaci, a to díky účinným a rozšířeným protiepidemiologickým opatřením a zavedení vakcinace proti onemocnění COVID-19 (Cacciapaglia *et al.*, 2021). V níže uvedené tabulce můžeme vidět aktuální situaci vzhledem k celému světu ke dni 29. června roku 2021. Tabulka 3 zahrnuje kumulativní počty potvrzených případů a úmrtí onemocnění COVID-19 za celé pandemické období včetně nových aktuálních případů onemocnění COVID-19 (WHO, 2021).

Tabulka 3 Přehled aktuální situace v ohledu COVID-19 na celém světě k 29. 6. 2021 (WHO, 2021).

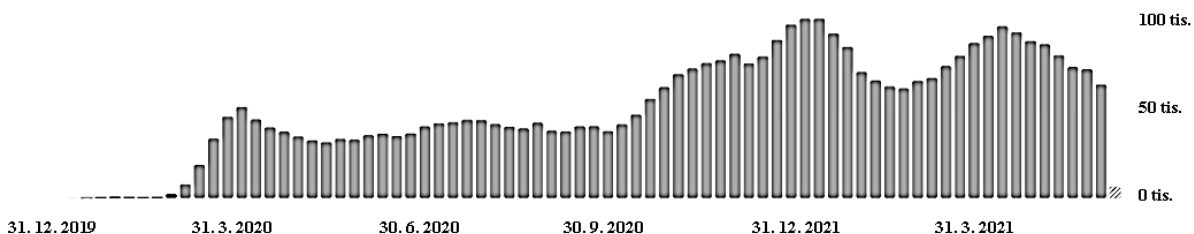
Potvrzené případy COVID-19	180 817 269
Aktuální případy onemocnění COVID-19	325 138
Úmrtí	3 923 238

Na níže uvedeném grafu 1 můžeme vidět počty potvrzených případů onemocnění COVID-19, z celosvětového pohledu od začátku pandemie vzhledem k jednotlivým týdnům, až do 21. 6. 2021 (WHO, 2021).



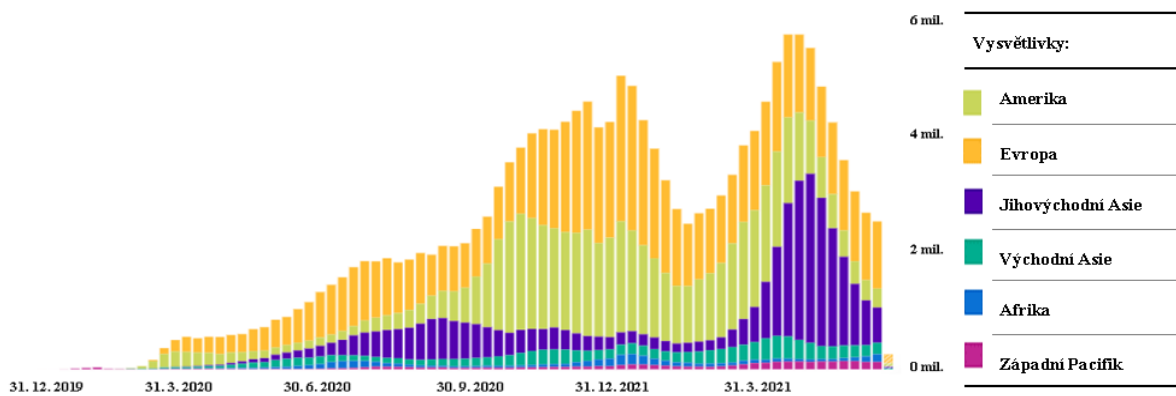
Graf 1 Počty potvrzených případů onemocnění COVID-19 celosvětově vzhledem k jednotlivým týdnům v rámci vývoje pandemie (upraveno dle WHO, 2021).

Graf 2 vyobrazuje počty úmrtí onemocnění COVID-19 celosvětově v průběhu celé pandemie až do 21. 6. 2021 (WHO, 2021). Mezi země s nejvyšším počtem úmrtí onemocnění COVID-19 patří USA, Itálie, Anglie, Španělsko a Polsko.



Graf 2 Počty úmrtí onemocnění COVID-19 celosvětově vzhledem k jednotlivým týdnům v rámci vývoje pandemie (upraveno dle WHO, 2021).

Následující graf 3 prezentuje počty potvrzených případů onemocnění COVID-19 v porovnání jednotlivých oblastí světa. Nejvíce potvrzených případů onemocnění zahrnuje Evropa a nejnižší počet nakažených vykazuje Západní Pacifik.



Graf 3 Počty potvrzených případů onemocnění COVID-19 vzhledem k jednotlivým oblastem světa (upraveno dle WHO, 2021).

4.2 Pandemie COVID-19 v České republice

Počátek pandemie COVID-19 v České republice je spojován s jarními prázdninami v roce 2020, kdy desítky tisíc Čechů vyjely do severní Itálie na dovolenou. Na území České republiky byly evidovány první tři případy nákazy virem SARS-CoV-2 dne 1. března 2020 (Dzúrová end Jarolímek, 2020). Vláda České republiky 12. března 2020 vyhlásila nouzový stav s celou řadou protiepidemických opatření pro občany České republiky, který trval až do 17. května 2020 (Kubek, 2021). Ke dni 16. března 2020 byly hlášeny první tři případy vyléčených osob z onemocnění COVID-19 v České republice a aktuální počet osob s prokázaným onemocněním byl 377 (MZČR, 2020). První případ úmrtí na COVID-19 byl hlášen již 22. 3. 2020 (Kubek, 2021). Prudký nástup pandemie byl poznamenán nedostatkem osobních ochranných pomůcek (Dzúrová end Jarolímek, 2020). Vrcholem první vlny pandemie byl duben 2020, kdy je v České republice celkem evidováno 4570 nakažených osob ke dni 11. 4. 2020. Koncem téhož měsíce dochází ke snižování počtu nakažených osob a následně k rozvolňování protiepidemických opatření. Od 1. března 2020 do 1. července 2020 zemřelo v České republice na COVID-19 celkem 347 osob. Začátkem září roku 2020 byl poprvé překročen počet 1000 potvrzených případů onemocnění COVID-19 za den (MZČR, 2020). Druhý nouzový stav byl vyhlášen od 30. září 2020 až do 11. dubna 2021.

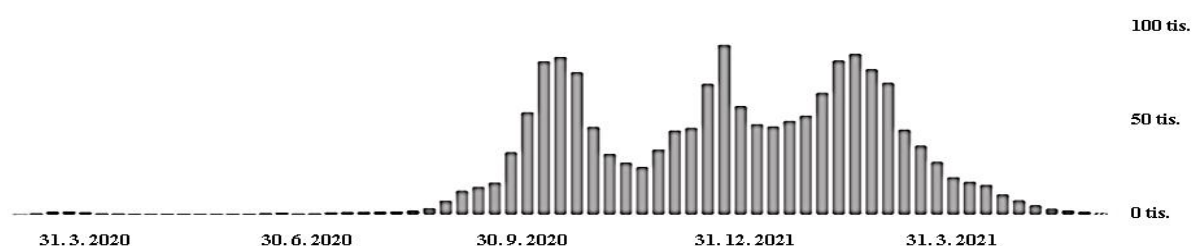
Za nejhorší měsíce vzhledem k pandemii COVID-19 jsou považovány listopad a prosinec roku 2020 a leden roku 2021. Tyto měsíce jsou také považovány za vrchol druhé vlny pandemie. Dne 3. 11. 2020 zemřelo na onemocnění COVID-19 celkem 261 pacientů a počet nových případů na toto onemocnění převyšoval 15700 osob. Rekordní počet nakažených pacientů v roce 2020 byl zaznamenán 30. prosince, a to v počtu 17 043 osob (Kubek, 2021). Na počátku ledna roku 2021, necelý rok od doby diagnostikovaných prvních

případů onemocnění, jsme byli svědky rekordních denních nárůstů nejen počtu nových případů onemocnění, ale i počtu hospitalizovaných pacientů, včetně těch na jednotkách intenzivní péče a osob, které zemřely na infekci způsobenou virem SARS-CoV-2 (WHO, 2021; MZČR, 2021, ECDC, 2021). Počet potvrzených případů onemocnění COVID-19 nadále rostl a 6. ledna 2021 překročil počet 118 460 nakažených osob. Dne 3. 2. 2021 překročil počet prokázaných případů onemocnění COVID-19 od počátku pandemie jeden milion případů. Od začátku března roku 2021 se počet potvrzených případů osob nakažených virem SARS-CoV-2 začal snižovat díky přísným protiepidemickým opatřením a zavedení plošné vakcinace proti tomuto onemocnění (Kubek, 2021). V tabulce 4 můžeme vidět souhrnná data aktuální situace v České republice k 26. 6. 2021 za celkové období (WHO, 2021).

Tabulka 4 Přehled aktuální situace infekce COVID-19 v ČR (WHO, 2021).

Potvrzené případy	1 666 958
Aktuální počet hospitalizovaných	60
Vyléčení	1 634 739
Úmrtí	30 298

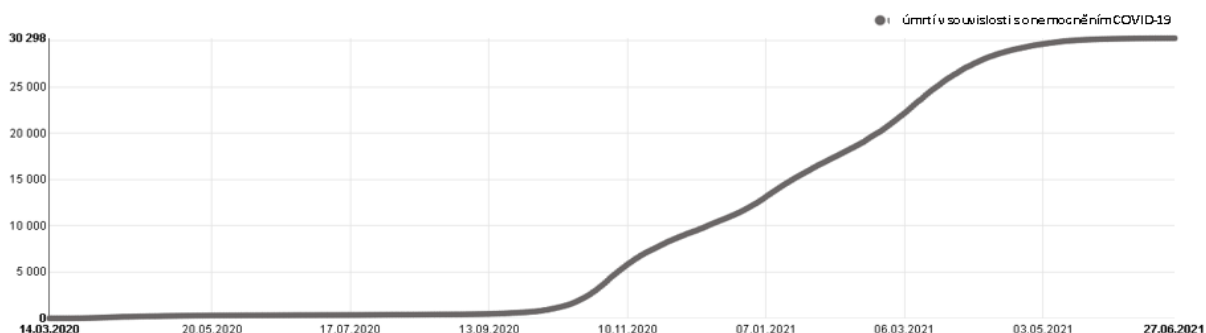
V grafu 4 můžeme vidět grafické znázornění počtu potvrzených případů onemocnění COVID-19 v České republice vzhledem k jednotlivým týdnům od začátku vývoje pandemie až do 21. 6. 2021 (WHO, 2021).



Graf 4 Počty potvrzených případů onemocnění COVID-19 v České republice vzhledem k jednotlivým týdnům v rámci vývoje epidemie (upraveno dle WHO, 2021).

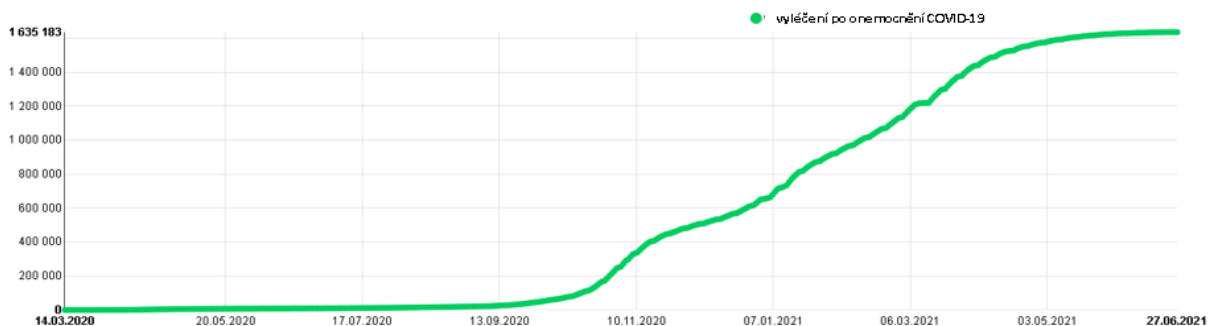
Níže uvedený graf 5 pojednává o kumulativních počtech úmrtí onemocnění COVID-19 v České republice opět od počátku pandemie do 27. 6. 2021. Jedním z nejhorších

dnů vzhledem k úmrtí osob s onemocněním COVID-19 byl 3. listopad 2020. V tento den zemřelo s tímto onemocněním celkem 261 pacientů (MZČR, 2021).



Graf 5 Počty úmrtí v souvislosti s onemocněním COVID-19 v České republice (upraveno dle MZČR, 2021).

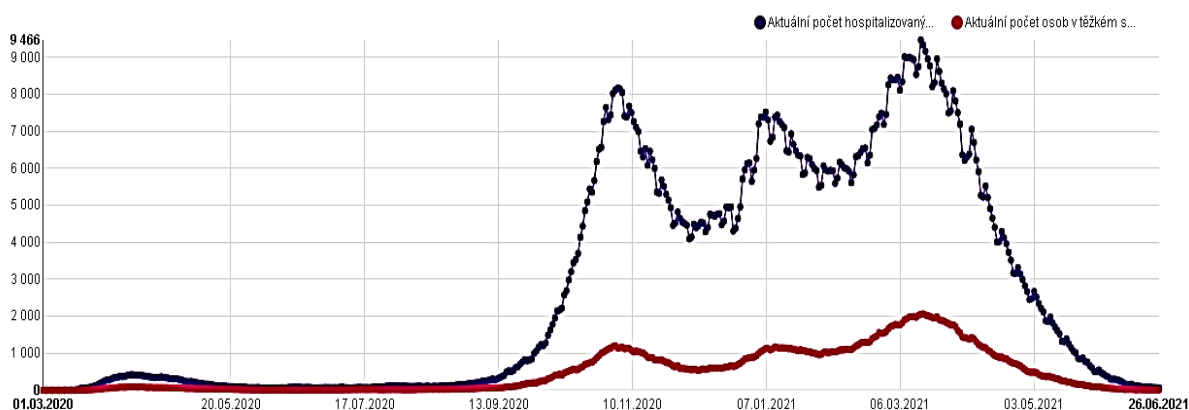
Graf 6 vyobrazuje kumulativní počet vyléčených osob z onemocnění COVID-19 v České republice za celé pandemické období až do 27. 6. 2021. Vzhledem k počtu vyléčených by se 14. leden 2021 dal považovat za jeden z nejúspěšnějších dní. Tento den se vyléčilo z onemocnění COVID-19 celkem 18 037 pacientů (MZČR, 2021).



Graf 6 Počty vyléčených osob z onemocnění COVID-19 v České republice (upraveno dle MZČR, 2021).

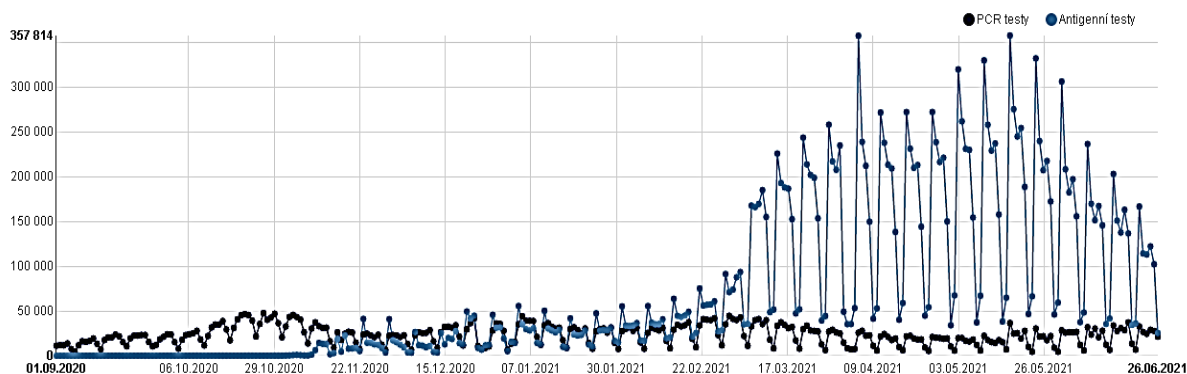
Počty hospitalizovaných osob a osob v těžkém stavu od 1. 3. 2020 do 26. 6. 2021 můžeme vidět na grafu 7 (MZČR, 2021). Jeden z nejkritičtějších dnů pro nemocniční zařízení v České republice je považován 15. března 2021, kdy bylo v nemocnicích celkem hospitalizováno nejvíce pacientů za celou dobu pandemie, a to 9 466 pacientů s potvrzenou nákazou

onemocněním COVID-19 z toho bylo 2 051 lidí v těžkém stavu (MZČR, 2021).



Graf 7 Přehled počtu hospitalizovaných osob s laboratorně prokázaným onemocněním COVID-19 v ČR v rámci vývoje epidemie (MZČR, 2021).

V počátcích pandemie COVID-19 byla metoda RT-PCR hlavním způsobem k prokázání viru SARS-CoV-2. V průběhu roku 2020 však začaly být dostupnější antigenní testy na průkaz viru SARS-CoV-2 z důvodu co nejrychlejšího odhalení pozitivních jedinců a zamezení šíření infekce COVID-19 v populaci. Tyto antigenní testy postupně byly veřejnosti více či méně přístupné. Plošné antigenní testování onemocnění COVID-19 bylo v České republice zahájeno 2. 11. 2020 (MZČR, 2021). Počty nově diagnostikovaných případů s onemocněním COVID-19 začaly strmě stoupat v důsledku provádění velkého množství antigenních testů. Toto antigenní testování však vedlo k úspěšnému mapování dalších nakažených osob v populaci a k následné izolaci nakažených jedinců virem SARS-CoV-2 (ÚZIS, 2021). Na níže uvedeném grafu 8 vidíme kompletní přehled provedených RT-PCR testů a antigenních testů pro průkaz viru SARS-CoV-2 od 1. 9. 2020 až do 26. 6. 2021 (MZČR, 2021).



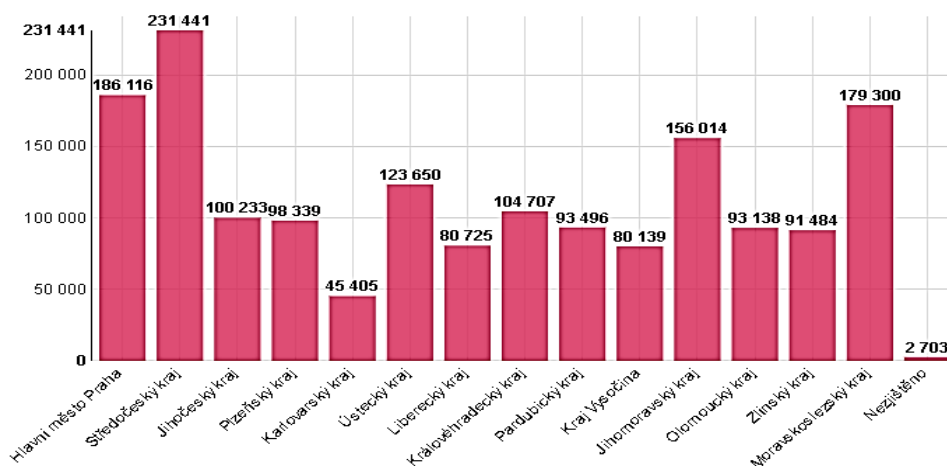
Graf 8 Přehled počtu provedených RT-PCR a antigenních testů v České republice od 1. 9. 2020 až do 26. 6. 2021 (MZČR, 2021).

Níže uvedená tabulka pojednává o celkovém počtu zjištěných pozitivních případů, celkovém počtu vyléčených a počtu úmrtí s onemocněním COVID-19 v daných krajích České republiky. Z tabulky je patrné, že nejvyšší počet potvrzených případů onemocnění COVID-19 byl zaznamenán ve Středočeském kraji a nejnižší počet potvrzených případů onemocnění COVID-19 v kraji Karlovarském. Z uvedených dat také vyplývá, že nejvyšší počet potvrzených případů onemocnění COVID-19 nekoresponduje s nejvyšším počtem úmrtí i počtem uzdravených jedinců v daném kraji. V tabulce 5 můžeme vidět souhrnná data za celkové období aktualizovaná ke dni 8. 7. 2021 vzhledem k jednotlivým krajům České republiky onemocnění COVID-19 (MZČR, 2021).

Tabulka 5 Přehled jednotlivých dat za období od počátku pandemie až do 26. 6. 2021 vzhledem k jednotlivým krajům ČR (WHO, 2020).

Kraj	Celkový počet zjištěných pozitivních případů	Celkový počet úmrtí	Celkový počet vyléčených
Jihočeský kraj	100 276	1 985	98 281
Ústecký kraj	123 692	2 590	121 085
Pardubický kraj	93 531	1 442	92 026
Liberecký kraj	80 795	1 283	79 551
Středočeský kraj	231 766	3 425	227 907
Kraj Vysočina	80 213	1 377	78 732
Plzeňský kraj	98 539	1 913	96 459
Olomoucký kraj	93 180	1 710	91 494
Jihomoravský kraj	156 156	3 421	152 687
Moravskoslezský kraj	179 448	3 531	175 585
Zlínský kraj	91 543	1 600	89 916
Hlavní město Praha	186 900	2 758	183 246
Královéhradecký kraj	104 739	1 811	103 010
Karlovarský kraj	45 424	1 485	43 939

Na grafu 9 je znázorněn celkový počet laboratorně potvrzených osob s onemocněním COVID-19 za celkové kumulativní období od počátku pandemie až ke dni 26. 6. 2021 dle jednotlivých krajů České republiky hlášených krajskými hygienickými stanicemi (MZČR, 2021).



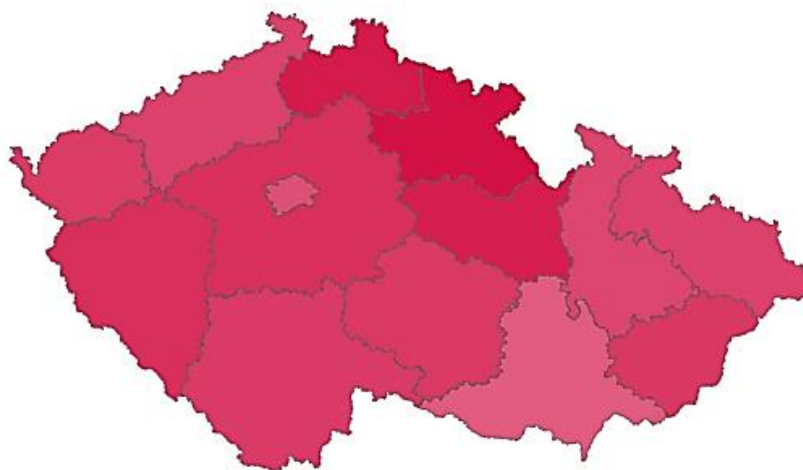
Graf 9 Celkový počet osob s onemocněním COVID-19 dle jednotlivých krajů ČR ke dni 26. 6. 2021 (MZČR, 2021).

Tabulka 6 Počet osob s potvrzeným onemocněním COVID-19 v přepočtu na 100 000 obyvatel jednotlivých krajů ČR (MZČR, 2021).

Jihočeský kraj	15 574,99
Ústecký kraj	15 134,56
Pardubický kraj	17 881,79
Liberecký kraj	18 243,93
Středočeský kraj	16 555,19
Kraj Vysočina	15 748,98
Plzeňský kraj	16 638,27
Olomoucký kraj	14 771,57
Jihomoravský kraj	13 051,99
Moravskoslezský kraj	15 031,43
Zlínský kraj	15 769,87
Hlavní město Praha	13 940,40
Královéhradecký kraj	19 009,88
Karlovarský kraj	15 480,16

V tabulce 6 můžeme vidět jednotlivé počty potvrzených případů onemocnění COVID-19 v přepočtu na 100 000 obyvatel v jednotlivých krajích České republiky. Z výše uvedené tabulky je patrné že nejvyšší počet potvrzených případů onemocnění COVID-19 v přepočtu na 100 000 obyvatel byl zaznamenán v kraji Královéhradeckém, avšak z celkového kumulativního pohledu potvrzených případů se tento kraj dle výše uvedených informací řadí spíše mezi méně zasažené kraje pandemií COVID-19. Nejnižší počet potvrzených případů onemocnění COVID-19 v přepočtu na 100 000 obyvatel vykazuje kraj Jihomoravský (MZČR, 2021).

Na obrázku 11 je znázorněno kumulativní zasažení jednotlivých krajů České republiky od počátku pandemie až ke dni 26. 6. 2021. Kumulativní počty nakažených osob v konkrétních krajích jsou uvedeny v tabulce 5. Tři kraje s nejvyššími počty osob s potvrzeným onemocněním COVID-19 v přepočtu na 100 000 obyvatel jsou Královehradecký kraj, Liberecký kraj a Pardubický kraj (znázorněny na mapě nejtmaší barvou). Naproti tomu mezi kraje s nejnižšími kumulativními počty osob s potvrzeným onemocněním COVID-19 v přepočtu na 100 000 obyvatel (znázorněné na mapě nejsvětlejší barvou) se řadí Jihomoravský kraj, Hlavní město Praha (MZČR, 2021).



Obrázek 11 Kumulativní počet osob s potvrzenou nákazou onemocněním COVID-19 od začátku pandemie do 26. 6. 2021 v přepočtu na 100 000 obyvatel (MZČR, 2021).

Vzhledem k závažné pandemické situaci zavedla Česká republika mnoho protiepidemických opatření za účelem zamezení šíření nákazy v populaci (Kubek, 2021). Jedním z prvotních opatření, které Česká republika zavedla bylo zavření škol, uzavření státních

hranic a zavedla povinnost nosit roušky. Díky těmto opatřením došlo ke snižování počtu nakažených osob a k následnému rozvolňování protiepidemických opatření (MZČR, 2021). V České republice v průběhu letního období roku 2020 prakticky neplatila žádná protiepidemická opatření. Toto rozhodnutí se ukázalo jako nesprávné, jelikož v září roku 2020 došlo k velkému nárůstu nových případů s potvrzeným onemocněním COVID-19. Opět byla zavedena povinnost nosit roušky a byl vytvořen protiepidemický systém PES (Kubek, 2021). Dne 27. 12. 2020 došlo k zprísnění protiepidemických opatření vzhledem k nezlepšující se situaci a tento den bylo také zahájeno očkování proti onemocnění COVID-19 v České republice. V únoru 2021 byla zavedená povinnost nosit respirátory. Dne 26. 2. 2021 byl v České republice vyhlášen *lockdown* (MZČR, 2021). Následně došlo k opětovnému uzavření všech škol a vláda uložila pracovní povinnost zdravotníkům. K otevření škol došlo až v dubnu téhož roku. Od 22. 4. 2021 až do současnosti dochází k opětovnému rozvolňování protiepidemických opatření. Velké přičinění na rozvolňování je připisováno zavedení očkování v České republice a dodržování dříve zavedených protiepidemických opatření (Kubek, 2021). V tabulce 7 můžeme vidět celkové počty provedených očkovaní od 27. 12. 2020 až do 28. 6. 2021 (MZČR, 2021)

Tabulka 7 Přehled vykázaných očkovaní v ČR ke dni 28. 6. 2021 (MZČR, 2021).

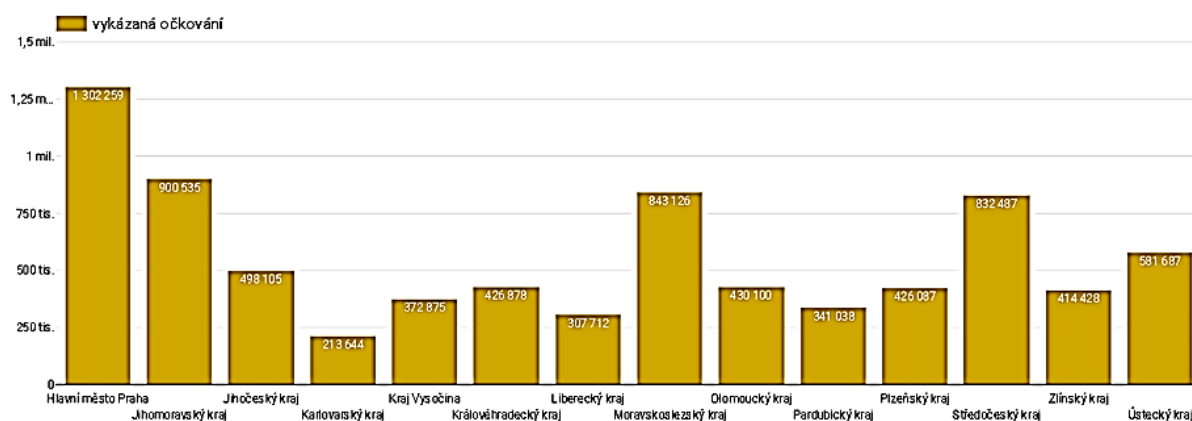
Očkování	Počet vykázaných očkovaní
Celkový počet vykázaných očkovaní	7 890 961
První dávka očkovaní	4 876 552
Druhá dávka očkovaní	2 927 719
Ukončené očkovaní	3 014 409

Nejlepším možným východiskem z pandemie COVID-19 je považovaná dostatečná proočkovanost populace v co nejkratším časovém intervalu. V České republice se začalo celoplošně očkovat 27. 12. 2020. Populace v České republice je v současné době nejvíce proočkovaná vakcínou Comirnaty jak můžeme vidět v následující tabulce. Tabulka 8 znázorňuje počty jednotlivých druhů vykázaných vakcín na onemocnění COVID-19 od 27. 12. 2020 až do 28. 6. 2021 (MZČR, 2021).

Tabulka 8 Přehled vykázaných očkování v ČR jednotlivými vakcínami od 27. 12. 2020 až do 28. 6. 2021 (MZČR, 2021).

Druh vakcíny	Počet vykázaných očkování
Comirnaty	6 413 193
COVID-19 Vaccine Moderna	677 211
Vaxzevria	713 867
COVID-19 Vaccine Janssen	86 690

Následující graf 10 nám znázorňuje počty vykázaných očkování vzhledem k jednotlivým krajům české republiky od 27. 12. 2020 do 28. 6. 2021. Můžeme zde vidět, že hlavní město Praha má v současnou dobu největší počet vykázaných vakcín, a to v počtu 1 302 259 naopak nejnižší počet vykázaných vakcín proti onemocnění COVID-19 má Karlovarský kraj (MZČR, 2021)



Graf 10 Přehled vykázaných očkování v jednotlivých krajích České republiky (MZČR, 2021).

Závěr

Práce pojednává o viru SARS-CoV-2 vyvolávající onemocnění COVID-19, který způsobil celosvětovou pandemii v roce 2020, a je stále aktuální i v roce 2021. Na pandemii COVID-19, která náhle a nečekaně zasáhla celý svět, nikdo z nás nebyl připraven, a tak celý svět čelí nejzávažnější zdravotní hrozbě za poslední desetiletí. Celé dva roky byly poznamenány vlnami viru COVID-19, které u nás i ve světě zasáhly ve velké míře zdravotnictví, většinu podnikatelských odvětví, obchodu, školství, a mnoho dalších sfér.

Po dlouhou dobu nebyly koronaviry považovány za příliš zajímavé. Tato skupina nabyla mnohem větší důležitosti až v letech 2002 s vypuknutím těžkého akutního respiračního syndromu SARS. Od této doby jsou koronaviry široce studovány.

Vir SARS-CoV-2 nám dokazuje, že i přes dříve proběhnuté epidemie či pandemie nejsme a zřejmě nikdy nebudeme dobře připraveni na takové nenadálé krizové situace. Tato situace nám dokazuje, jak je člověk proti přírodě malý a zranitelný. Příroda a všechny její součásti jsou dokonale připraveny bojovat proti našim lidským nerozumným činům a my bychom si měli uvědomit, že bychom ji měli více chránit a vážit si jí.

Nicméně rok COVID-19 prokázal také dobrou soudržnost, ochotu a solidaritu lidí. V současné chvíli se celý svět soustředí na vývoj vakcín proti tomuto onemocnění. Všichni doufáme, že v nejbližší době bude vyvinut i účinný lék, proti tomuto onemocnění a celý svět se bude moci vrátit k běžnému životu.

Použitá literatura

1. **ALANAGREH, L., F. ALZOUGHLOOL a M. ATOUM.** The Human Coronavirus Disease COVID-19: Its Origin, Characteristics, and Insights into Potential Drugs and Its Mechanisms. *Pathogens*. 2020, **9**(5), 331.
2. **ALMEIDA, J.** June Almeida (née Hart). *The British Medical Journal*. 2008, **336**(7659), 1511.
3. **BARO B., RODO P., OUCHI D., BORDOY A. E., AMARO E. N. S., SALSENCH S. V., MOLINOS S., ALEMANY A., UBALS M., CORBACHO-MONNÉ M., MILLAT-MARTINEZ P., MARKS M., CLOTET B., PRAT N., ARA J., VALL-MAYANS M., G-BEIRAS C., BASSAT Q., BLANCO I., MITJÀ O.** Performance characteristics of five antigen-detecting rapid diagnostic test (Ag-RDT) for SARS-CoV-2 asymptomatic infection: A head-to-head benchmark comparison. *MedRxiv*. 2021, **1**(1), 553.
4. **BARTAS M., BRÁZDA V., BOHÁLOVÁ N., CANTARA A., VOLNÁ A., STACHUROVÁ T., MALACHOVÁ K., JAGELSKÁ E.B., PORUBIAKOVÁ O., ČERVEŇ J., PEČINKA P.** In-Depth Bioinformatic Analyses of Nidovirales Including Human SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV Viruses Suggest Important Roles of Non-canonical Nucleic Acid Structures in Their Lifecycles. *Frontiers in Microbiology*. 2020, **11**(1), 1583.
5. **BEDNÁŘ, M., V. FRAŇKOVÁ, J. SCHINDLER, A. SOUČEK a J. VÁVRA.** *Lékařská mikrobiologie Bakteriologie, virologie, parazitologie*. 1996. ISBN 8594031505280.
6. **BIDKAR, V., K. SELVARAJ, M. MISHRA, V. SHETE a A. SAJJANAR.** A comparison of swab types on sample adequacy, suspects comfort and provider preference in COVID-19. *American Journal of Otolaryngology*. 2021, **42**(2), 102872.
7. **BURRELL, C. J., C. R. HOWARD a F. A. MURPHY.** Coronaviruses. *Fenner and White's Medical Virology*. 2017, **1**(1), 437-446.
8. **BUSTIN, S.** Absolute quantification of mRNA using real-time reversetranscription polymerase chain reaction assays. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2000, **25**(2), 169–193.
9. **BYRNE A.W., MCEVOY D., COLLINS A.B., HUNT K., CASEY M., BARBER A., BUTLER F., GRIFFIN J., LANE E.A., MCALOON C., O'BRIEN K., WALL P., WALSH K.A., MORE S.J.** Inferred duration of infectious period of SARS-CoV-2:

- Rapid scoping review 2 and analysis of available evidence for asymptomatic and symptomatic 3 COVID-19 cases. *MedRxiv*. 2020, **1**(1), 1-45.
10. **CACCIAPAGLIA, G., C. COT a F. SANNINO.** Multiwave pandemic dynamics explained: how to tame the next wave of infectious diseases. *Scientific reports*. 2021, **11**(6638), 38-66.
 11. **CAI Q., YANG M., LIU D., CHEN J., SHU D., XIA J., LIAO X., GU Y., CAI Q., YANG Y., SHEN CH., LI X., PENG L., HUANG D., ZHANG J., ZHANG S., WANG F., LIU J., CHEN L., CHEN S., WANG Z., ZHANG Z., CAO R., ZHONG W., LIU Y., LIU L.** Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *ScienceDirect*. 2020, **10**(6), 1192-1198.
 12. **CEVIK, M., K. KUPPALLI a M. PEIRIS.** Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *The British Medical Journal*. 2020, **371**(1), 74-79.
 13. **COCCIA, M.** The impact of first and second wave of the COVID-19 pandemic in society: comparative analysis to support control measures to cope with negative effects of future infectious diseases. *Environmental research*. 2021, **197**(111099), 97-99.
 14. **COLLABORATIVE, S.** Elective surgery cancellations due to the COVID-19 pandemic: global predictive modelling to inform surgical recovery plans. *British Journal of Surgery*. 2020, **107**(11), 1440-1449.
 15. **DHAMA K., KHAN S., TIWARI R., SIRCAR S., BHAT S., MALIK Y. S., SINGH K. P., CHAICUMPA W, BONILLA-ALDANA D. K., RODRIGUEZ-MORALES A. J.** Coronavirus Disease 2019–COVID-19. *Clinical Microbiology Reviews*. 2020, **33**(4), 20-28.
 16. **DLOUHÝ, P., J. PAZDERKOVÁ, H. BARTOŠ, Š. CIMRMAN, J. BENEŠ, J. ŠKOLA a D. VACULÍKOVÁ.** COVID-19: diagnóza, terapie a prevence. *Acta medicae*. 2020, **8**(9), 36-46
 17. **DURMUŞ, V.** Epidemic trends of COVID-19 in 10 countries compared with Turkey. *Vacunas*. 2021, **22**(1), 10-19.
 18. **DZÚROVÁ, D. A J. JAROLÍMEK.** COVID-19 Pandemic spread across geographical and social borders: Can we face it? *Geografie*. 2020, **125**(1), 1-20.
 19. **EJAZI, S.A., S. GHOSH a N. ALI.** Antibody detection assays for COVID-19 diagnosis: An early overview. *Immunology and Cell Biology*. 2020, **99**(1), 21-33.
 20. **ENJUANES, L., A.E. GORBALENYA, R.J. GROOT, J.A. COWLEY, J. ZIEBUHR a E.J. SNIJDER.** Nidovirales. *Encyclopedia of Virology*. 2008. ISBN 978-0-12-374410-4

21. **FERGIE, J. A. A. SRIVASTAVA.** Immunity to SARS-CoV-2: Lessons Learned. *Frontiers in Immunology*. 2021, **12**(654165), 1-91.
22. **FREDIANSYAH, A., F. NAINU, K. DHAMA, M. MUDATSIR a H. HARAPAN.** Remdesivir and its antiviral activity against COVID-19: A systematic review. *Clinical Epidemiology and Global Health*. 2021, **9**(1), 123-127.
23. **GARIBYAN, L. A N. AVASHIA.** Research Techniques Made Simple: Polymerase Chain Reaction (PCR). *The Journal of investigative dermatology*. 2013, **133**(3), 1-18.
24. **GHANNAM, M. G. a M. VARACALLO.** Biochemistry, Polymerase Chain Reaction. *Anatomy and Basic Science*. 2021, **1**(1), 1-4.
25. **GIAMBENEDETTO S.D., CICCULLO A., BORGHETTI A., GAMBASSI G., LANDI F., VISCONTI E., VERME L.Z.D., BERNABEI R., TAMBURRINI E., CAUDA R., GASBARRINI A.** Off-label use of tocilizumab in patients with SARS-CoV-2 infection. *Journal of Medical Virology*. 2020, **92**(10), 1787-1788.
26. **GOUDOURIS, E. S.** Laboratory diagnosis of COVID-19. *Jornal de Pediatria*. 2021, **97**(1), 7-12.
27. **GRABOWSKI, J., N. WITKOWSKA a L. BIDZAN.** Letter to the editor: Excess all-cause mortality during second wave of COVID-19 – the Polish perspective. *Euro surveillance*. 2021, **26**(7), 2700117.
28. **GREBENYUK, V., H. ROHÁČOVÁ a M. TROJÁNEK.** Clinical features and laboratory findings in patients with COVID-19. *Farmakoterapeutická revue*. 2020, **5**(1), 37-44.
29. **HAN, S.** Clinical vaccine development. *Clinical and experimental vaccine research*. 2015, **4**(1), 46-53.
30. **HANDELSMAN, J., M. R. RONDON, S. F. BRADY, J. CLARDY a R. M. GOODMAN.** Molecular biological access to the chemistry of unknown soil microbes: A new frontier for natural products. *Chemistry and Biology*. 1998, **5**(10), 245-249.
31. **HISCOTT, J., M. ALEXANDRIDIS, M. MUSCOLINI, E. TASSONE, E. PALERMO, M. SOULTSIOTI a A. ZEVINI.** The global impact of the coronavirus pandemic. *Cytokine Growth Factor Review*. 2020, **53**(1), 1-9.
32. **HU, B., H. GUO, P. ZHOU a Z. SHI.** Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*. 2021, **19**(1), 141–154.
33. **HUBÁČEK P., STEJSKAL F., GÖPFRETOVÁ D., FABIÁNOVÁ K., NEČAS T., ŠTEFAN M., CHMELAŘ J., KOSINA P., CHLÍBEK R., CHRDLÉ A., NOVOTNÁ E., PUŠKAŠ F.** Nový koronavirus SARS-CoV-2 a onemocnění covid-19:

Nově popsany koronavirus SARS-CoV-2 a jeho biologické souvislosti. *Farmaceutická revue*. 2020, **5**(1), 15-22.

34. **HURYCH, J. a R. ŠTÍCHA.** *Lékařská mikrobiologie: Repetitorium*. Praha: Triton, 2020. ISBN 978-80-7553-844-4.
35. **CHAUHAN, S.** Comprehensive review of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Biomedical Journal*. 2020, **43**(4), 334-340.
36. **CHMELAŘ, J., P. KOSINA a R. CHLÍBEK.** COVID-19 disease in the standard ward. *Farmakoterapeutická revue*. 2020, **5**(1), 70-73
37. **CHOWDHURY, M. A., N. HOSSAIN, M. A. KASHEM, A. SHAHID a A. ALAME.** Immune response in COVID-19: A review. *Journal of Infection and Public Health*. 2020, **13**(11), 1619-1629.
38. **CHRDLE, A., E. NOVOTNÁ a F. PUŠKÁŠ.** Personal protective equipment in healthcare workers in the context of COVID-19 pandemic. *Farmaceutická revue*. 2020, **5**(1), 79-84.
39. **KADALI, R.A., R. JANAGAMA, S. PERURU a S.V. MALAYALAE.** Side effects of BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: A randomized, cross-sectional study with detailed self-reported symptoms from healthcare workers. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021, **106**(1), 376-381.
40. **KHALAF, K., N. PAPP, J. TIN-TSEN CHOU, D. HANA, A. MACKIEWICZ a M. KACZMAREK.** SARS-CoV-2: Pathogenesis, and Advancements in Diagnostics and Treatment. *Frontiers in Immunology*. 2020, **11**(1), 570927.
41. **KING, A. M.Q., M. ADAMS, E. B. CARSTENS a E. J. LEFKOWITZ.** Family – Coronaviridae. *Virus Taxonomy*. 2012. ISBN 978-0-12-384684-6.1.
42. **KNEZEVIC, I., M.A. LIU, K. PEDEN, T. ZHOU a H. KANG.** Development of mRNA Vaccines: *Scientific and Regulatory Issues*. MDPI. 2021, **9**(2), 81.
43. **KOOSHKAKI O., DERAKHSHANI A., CONRADIE A. M., HEMMAT N., BARRETO S. G., BAGHBANZADEH A., SINGH P. K., SAFARPOUR H., ASADZADEH Z., NAJAFI S., BRUNETTI O., RACANELLI V., SILVESTRIS N., BARADARAN B.** Coronavirus Disease 2019: A Brief Review of the Clinical Manifestations and Pathogenesis to the Novel Management Approaches and Treatments. *Frontiers in Oncology*. 2020, **10**(572329), 523-534.
44. **KRAFČÍKOVÁ, P., J. SILHAN, R. NENCKA a E. BOURA.** Structural analysis of the SARS-CoV-2 methyltransferase complex involved in RNA cap creation bound to sinefungin. *Nature communication*. 2020, **11**(1), 3717.

45. **KUBEK, M.** Deník epidemie. *Tempus medicorum*. 2021, **30**(6), 12-15.
46. **KUMAR, S. A S. K. SAXENA.** Structural and molecular perspectives of SARS-CoV-2. *Methods*. 2021, **8**(4), 10-16.
47. **KYRIAKIDIS, N. C., A. LÓPEZ-CORTÉS, E. V. GONZÁLEZ, A. B. GRIMALDOS a E. O. PRADO.** SARS-CoV-2 vaccines strategies: a comprehensive review of phase 3 candidates. *Npj Vaccines*. 2021, **6**(28), 595.
48. **LEE, L., E. NORDMAN, M. JOHNSON a M. OLDMAN.** A Low-Cost, High-Performance System for Fluorescence Lateral Flow Assays. *Research Gate*. 2013, **3**(1), 360-373.
49. **LEI, Z., L. HAIXIA, Z. JUNLI A L. KANNG.** Different Methods of COVID-19 Detection. *Health Science Journal*. 2021, **3**(001), 1-6.
50. **LIN, P., M. WANG, Y. WEI, T. KIM a X. WEI.** Coronavirus in human diseases: Mechanisms and advances in clinical treatment. *MedComm*. 2020, **1**(3), 270-301.
51. **LIPSITCH, M., David L. SWERDLOW, D. L. FINELLI a L.** Defining the Epidemiology of Covid-19 — Studies Needed. *The New England Journal of medicine*. 2020, **382**(1), 1194-1196.
52. **LOTFI, M., M. R. HAMBLIN a N. REZAEIF.** COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*. 2020, **508**(1), 254-266.
53. **LURIE, N., G. T. KEUSCH a V. J DZAU.** Urgent lessons from COVID 19: Why the world needs a standing, coordinated system and sustainable financing for global research and development. *The Lancet*. 2021, **397**(10280), 1229-1236.
54. **MACLACHLAN, N. J. a E. J. DUBOVI.** Coronaviridae. *Fenner's Veterinary Virology*. 2016, **1**(1), 435-461.
55. **MAGGI, E. a L. MORETTA.** COVID-19: Unanswered questions on immune response and pathogenesis. *Science Direct*. 2020, **1**(146), 18-22.
56. **MARCA, A.L., M. CAPUZZO, T. PAGLIA, L. ROLI, T. TRENTI a S.M. NELSOND.** Testing for SARS-CoV-2 (COVID-19): A systematic review and clinical guide to molecular and serological in-vitro diagnostic assays. *Reprod Biomed Online*. 2020, **41**(3), 483–499.
57. **MASTERS, P. S.** The Molecular Biology of Coronaviruses. *Advances in Virus Research*. 2006, **66**(1), 193-292.

- 58. MATHURIA, J. P., R. YADAV a RAJKUMAR.** Laboratory diagnosis of SARS-CoV-2 - A review of current methods. *Journal of Infection and Public Health*. 2020, **13**(7), 901-905.
- 59. MEYEROWITZ, E. A., A. RICHTERMAN, R. GANDHI a P. E. SAX.** Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Annals of internal medicine*. 2020, **174**(1), 69-79
- 60. MITTAL, A., K. MANJUNATH, R. K. RANJAN, S. KAUSHIK, S. KUMAR a V. VERMA.** COVID-19 pandemic: Insights into structure, function, and hACE2 receptor recognition by SARS-CoV-2. *PLOS Pathogens*. 2020, **16**(8), 62-87.
- 61. MLEJNKOVÁ, H., V. OČENÁŠKOVÁ, K. SOVOVÁ, P. VAŠÍČKOVÁ a E. JURANOVÁ.** Koronavirus SARS-CoV-2 v povrchových a odpadních vodách. *Vodohospodářské technicko-ekonomické informace*. 2020, **62**(3), 28–32.
- 62. MODROW, S., D. FALKE, U. TRUYEN a H. SCHÄTZL.** Viruses with Single-Stranded, Positive-Sense RNA Genomes. *Molecular Virology*. 2013. ISBN: 978-3-642-20717-4
- 63. MORAWSKA L, TANG J.W., BAHNFLETH W., BLUYSSSEN P. M., BOERSTRA A., BUONANNO G., CAO J., DANCER S., FLOTO A., FRANCHIMON F., HAWORTH CH., HOGELING J., CHRISTINAISAXON , JIMENEZ J. L., KURNITSKI J., LI Y., LOOMANS M., MARKS G., MARR L. C., MAZZARELLA L., MELIKOV A., MILLER S., MILTON D. K., NAZAROFF W., NIELSEN P. V., NOAKES C., PECCIA J., QUEROL X., SEKHAR CH., SEPPÄNEN O., TANABE S., TELLIER R., THAM K. W., WARGOCKI P., WIERZBICKA a YAO M.** How can airborne transmission of COVID-19 indoors be minimised? *Environment International*. 2020, 142(105832), 32-58.
- 64. NAKAGAWA, K., K.G. LOKUGAMAGE a S. MAKINO.** Chapter Five - Viral and Cellular mRNA Translation in Coronavirus-Infected Cells. *Advances in Virus Research*. 2016, **1**(96), 165-192.
- 65. NEČAS, T.** COVID-19 in children and pregnant women. *Farmakoterapeutická revue*. 2020, **5**(1), 50-56.
- 66. OGANDO, N. S., F. FERRON, E. DECROLY, B. CANARD, C. C. POSTHUMA a E. J. SNIJDER.** The Curious Case of the Nidovirus Exoribonuclease: Its Role in RNA Synthesis and Replication Fidelity. *Frontiers in Microbiology*. 2019, **10**(1), 1813.
- 67. OMRANI A.S., ZAQOUT A., BAIYOU A., DAGHFAL J., ELKUM N., ALATTAR R.A., BAKDACH D., ABUSRIWIL H., MOSTAFA A.M., ALHARIRI B.,**

- AMBRA N., KHATIB M., ELDEEB A.M., MERENKOV Z., FAWZI Z., HMISSI S.M., HSSAIN A.A, COYLE P.V., ALSOUB H., ALMASLAMANI M.A, ALKHAL A.** Convalescent plasma for the treatment of patients with severe coronavirus disease 2019: A preliminary report. *Journal of Medical Virology*. 2020, **93**(3), 1678-1686.
- 68. OSCANOVA, T.J., R. ROMERO-ORTUNO, A. CARVAJAL a A. SAVARINO.** A pharmacological perspective of chloroquine in SARS-CoV-2 infection: An old drug for the fight against a new coronavirus? *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020, **56**(3), 106078.
- 69. PARK, S. E.** Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19. *Clinical Experimental Pediatr* 2020, **63**(4), 119-124.
- 70. PEELING, R., P. L. OLLIARO, D. I. BOERAS a N. FONGWEN.** Scaling up COVID-19 rapid antigen tests: promises and challenges. *The Lancet Infectious disease*. 2021, **1**(1), 48-70.
- 71. PEIRIS, J. S. M.** Coronaviruses. *Medical Microbiology*. 2012. ISBN 978-0-7020-4089-4.
- 72. PETRÁŠ, M.** Očkování proti onemocnění covid-19 mRNA vakcínami. *Farmaceutická revue*. 2021, **1**(1), 13-14.
- 73. PRŮB, B.M.** Current State of the First COVID-19 Vaccines. MDPI. 2021, **9**(1)
- 74. RABI, F. A., M. S. A. ZOUBI, G. A. KASASBEH, D. M. SALAMEH a A. D. AL-NASSER.** SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. *Pathogens*. 2020, **9**(3), 231.
- 75. RAWAT, K., P. KUMARI a L. SAHA.** COVID-19 vaccine: A recent update in pipeline vaccines, their design and development strategies. *European Journal of Pharmacology*. 2021, **1**(892), 173751.
- 76. REECE, J.B., URRY, L.A., CAIN, M.L., WASSERMAN, S.A., MINORSKY, P.V., JACKSON, R.B.** Campbell Biology. *Pearson Education*. 2014. ISBN 978-0- 321-77565-8
- 77. ROTHAN, H. A. a S. N. BYRAREDDY.** The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of autoimmunity*. 2020, **1**(109), 102433.
- 78. RYU, W.** Virus Life Cycle. *Molecular Virology of Human Pathogenic Viruses*. 2017, **1**(1), 31-45.

- 79. SAWICKI, S. G., D. L. SAWICKI, D. YOUNKER, Y. MEYER, V. THIEL, H. STOKES a S. G. SIDDELL.** Functional and Genetic Analysis of Coronavirus Replicase-Transcriptase Proteins. *PLOS Pathogens*. 2006, **2**(2), 17.
- 80. SERVICE, R.F.** Coronavirus antigen tests: quick and cheap, but too often wrong? *Science*. 2020, **368**(6493), 810-811.
- 81. SHAY D. K., GEE J., SU J. R., MYERS T. R., MARQUEZ P., LIU R., ZHANG B., LICATA CH., CLARK T. A., SHIMABUKURO T. T.** Safety Monitoring of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 Vaccine - United States, March-April 2021. *Morbidity and mortality weekly report*. 2021, **70**(18), 680-684.
- 82. SHEREEN, M. A., S. KHAN, A. KAZMI, N. BASHIR a R. SIDDIQUEA.** COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research*. 2020, **24**(1), 91-98.
- 83. SCHOEMAN, D., B. GORDON a B. C. FIELDING.** Pathogenic Human Coronaviruses. *Reference Module in Biomedical Sciences*. 2021. ISBN 978-0-12-801238-3.
- 84. SILNÝ, J.** Krize a příležitosti ekonomické a sociální dopady epidemie *COVID-19*. 2020. ISBN 978-80-907997-1-4.
- 85. STEJSKAL, F.** COVID-19 – nine months of experiences. Are we using rational measures to control it?. *Farmakoterapeutická revue* 2020, **5**(1), 8-14.
- 86. ŠEDIVÁ, A.** Immunity in COVID-19. *Farmakoterapeutická revue*. 2020, **5**(1), 23-28.
- 87. ŠINDELKOVÁ, M.** Přehled vakcín proti COVID-19: mechanismy účinku, výhody a nevýhody. *Medicínské centrum Praha*. 2020, **202**(1), 162-192.
- 88. ŠTEFAN, M. a V. GREBENYUK.** Treatment options of COVID-19. *Farmakoterapeutická revue*. 2020, **5**(1), 65-68.
- 89. ŠTEFAN, M., A. CHRDLÉ, P. HUSA a J. DLOUHÝ.** Covid-19: diagnostika a léčba. *Společnost infekčního lékařství*. 2021, **1**(1) 1-10.
- 90. TALI S. H. S., LEBLANC J. J., SADIQ Z., OYEWUNMI O. D., CAMARGO C., NIKPOUR B., ARMANFARD N., SAGAN S. M., JAHANSHAHI-ANBUHI S.** Tools and Techniques for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/COVID-19 Detection. *Clinical Microbiology Reviews*. 2021, **34**(3), 1-338.
- 91. TAN L., KOVOOR J., WILLIAMSON P., TIVEY D., BABIDGE W., COLLINSON T., HEWETT P., HUGH T., PADBURY R., LANGLEY S.,**

- MADDERN G.** Personal protective equipment and evidence-based advice for surgical departments during COVID-19. *Journal of Surgery*. 2020, **90**(9), 1566-1572.
- 92. TANG, D., P. COMISH a R. KANG.** The hallmarks of COVID-19 disease. *PLOS Pathog*. 2020, **16**(5), 1008536.
- 93. TEOTÔNIO I. M. S. N., CARVALHO L. J., CASTRO L. C., NITZ N., HAGSTROM L., RIOS G. G., OLIVEIRA M., DALLAGO B. S. L., HECHT M.** Clinical and biochemical parameters of COVID-19 patients with prior or active dengue fever. *Acta tropica*. 2020, **214**(1), 105782.
- 94. TROJÁNEK M., GREBENYUK V., HERRMANNOVÁ K., NEČAS T., GREGOROVÁ J., KUCBEL M., ŠÍN R., ROHÁČOVÁ H. a STEJSKAL F.** Nový koronavirus (SARS-CoV-2) a onemocnění COVID-19. *Pro Lékaře*. 2020, **1**(12), 55–66.
- 95. TU Y., CHIEN CH., YARMISHYN A. A., LIN Y., LUO Y., LIN Y., LAI W., YANG D., CHOU S., YANG Y., WANG M., CHIOU S.,** A Review of SARS-CoV-2 and the Ongoing Clinical Trials. *International Journal of Molecular Science*. 2020, **21**(7), 2657.
- 96. TURNER J. S., KIM W., KALAININA E., GOSS CH. W., RAUSEO A. M., SCHMITZ A. J., HANSEN L., HAILE A., KLEBERT M. K., PUSIC I., O'HALLORAN J. A., PRESTI R. M., ELLEBEDY A. H.** SARS-CoV-2 infection induces long-lived bone marrow plasma cells in humans. *Nature*. 2021, **12**(20), 36-47.
- 97. VEGIVINTI CH., PEDERSON J., SARAVU K., GUPTA N., EVANSON K. W., KAMROWSKI S., SCHMIDT M., BARRETT A., TRENT H., DIBAS M., REIERSON N. L., MIKOFF N., PISIPATI S., JOSEPH B. A., SELVAN P. T., DMYTRIIV A. A., PULAKURTHI Y. S., KEESARI P., SRIRAM V., CHITTAJALLU S., BRINJIKJI W., KATAMREDDY R., CHIBBAR R., DAVIS A. R., MALPE M., MISHRA H. K., KALLMES K. M., HASSAN A. E.** Efficacy of convalescent plasma therapy for COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical apheresis*. 2021, **36**(3), 470-482.
- 98. VELAVAN, T. P. a Ch. G. MEYER.** The COVID-19 epidemic. *Tropical Medicine and International Health*. 2020, **3**(25), 278-280.
- 99. VOYSEY M., CLEMENS S.A.C., MADHI S., WECKX L.Y., FOLEGATTI P.M., ALEY P.K., ANGUS B., BAILLIE V.L., BARNABAS S.L., BHORA Q.E.** Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on

- immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *The lancet*. 2021, **397**(10277), 881-891.
100. **WANG, M., R. ZHAO, L. GAO, X. GAO, D. WANG a J. CAO.** SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2020, **1**(1), 587269.
101. **WEISS, S. R. A J. L. LEIBOWITZ.** Coronavirus Pathogenesis. *Advances in Virus Research*. 2011, **1**(81), 84-164.
102. **WIERSINGA, W. J., A. RHODES, A. C. CHENG, S. J. PEACOCK a H. C. PRESCOTT.** Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Network*. 2020, **324**(8), 782-793.
103. **WU, D., T. WU, Q. LIU a Z. YANG.** The SARS-CoV-2 outbreak: What we know. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020, **6**(94), 44-48
104. **XIAO, Y., Z. LI, X. WANG, Y WANG, Y. WANG, G. WANG, L. REN a J. LI.** Comparison of three TaqMan real-time reverse transcription-PCR assays in detecting SARS-CoV-2. *Journal of virological methods*. 2021, **2**(228), 114030.
105. **YANG Y., XIAO Z., YE K., HE X., SUN B., QIN Z., YU J., YAO J., WU Q., BAO Z., ZHAO W.** SARS-CoV-2: characteristics and current advances in research. *Virology Journal*. 2020, **17**(117), 20-29.
106. **YÜCE, M., E. F. ILIZTEKIN a K. G. ÖZKAYA.** COVID-19 diagnosis. A review of current methods. *Biosensors and Bioelectronics*. 2021, (5)172, 112752.
107. **ZALZALA, H.** Diagnosis of COVID-19: facts and challenges. *New Microbes and New Infections*. 2020, **38**(1), 100761.
108. **ZENG W., LIU G., MA H., ZHAO D., YANG Y., LIU M., MOHAMMED A., YANG Y., DING CH., MA X., WENG J., GAO Y., HE H., JIN T.** Biochemical characterization of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2020, **527**(3), 618-623.
109. **ZHU, Z. a Y. XUE.** Arbidol monotherapy is superior to lopinavir/ritonavir in treating COVID-19. *Science Direct*. 2020, **81**(1), 21-23.
110. **ZUUREN, E. J.** COVID-19 (Novel Coronavirus). *DynaMed*. 2020, **1**(1), 1-16.
111. **www.ecdc.europa.eu.** COVID-19. In: *European Centre for Disease Prevention and Control* [online]. 2021 [cit. 2021-04-12]. Dostupné z: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19>.
112. **www.ema.europa.eu.** COVID-19: latest updates. In: *European Medicines Agency*. [online]. 2021 [cit. 2021-04-12]. Dostupné z:

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/covid-19-latest-updates>.

- 113.** www.researchamerica.org. ACKERMAN, S., M. V. EISENBURG. Explained: How a COVID-19 serology test works and obstacles to its use. In: Research America [online]. [cit. 2021-06-21]. Dostupné z: <https://www.researchamerica.org/blog-tags/serology-testing>.
- 114.** www.who.int.. Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update. In: World health organization [online]. 2020 [cit. 2021-03-12]. Dostupné z: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
- 115.** <https://biomikro.vscht.cz>. RUMML, T. Testy na SARS-CoV-2: PCR TEST. In: Ústav biochemie a mikrobiologie VŠCHT Praha. [online]. 202 [cit. 2021-03-12]. Dostupné z: <https://www.vscht.cz/files/uzel/0059125/0002~~C0ktLqmMD3AOAgA.pdf?redirected>
- 116.** <https://onemocneni-aktualne.mzcr.cz>. Onemocnění aktuálně. Přehled aktuálních informací o nemocech v České republice. In: *Ministerstvo zdravotnictví České republiky* [online]. 2021 [cit. 2011-03-28]. Dostupné z: <https://onemocneni-aktualne.mzcr.cz/covid-19>
- 117.** <https://www.uzis.cz>. Prezentace, analýzy. COVID-19. In: *Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR*. [online]. 2021 [cit. 2011-03-28]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/>