

## Viry a boj s nimi

- Virové epidemie nebo pandemie jsou jednou z největších současných hrozeb.
- Zásadním způsobem ohrožují stabilitu společnosti.
- S největší pravděpodobností se budou opakovat.
- Nejsme na ně dostatečně připraveni.
- Prioritou by se měl stát vývoj nových vakcín na virová onemocnění, u kterých existuje reálná možnost, že se budou na našem území objevovat.
- Klíčový je také výzkum a vývoj širokospektrých antivirotik, která budou působit jako určitý nárazník v situacích, kdy vakcína nebude k dispozici.
- Nebezpečí virů spočívá i v jejich potenciálním zneužití v podobě biologických zbraní.
- Rizikem je i genetická manipulace s genomy nebezpečných virů.

Probíhající pandemie onemocnění covid-19 způsobená koronavirem SARS-CoV-2 ukázala, jak nedostatečně je naše společnost připravena na jednu z největších hrozeb globalizované společnosti – virovou epidemii nebo pandemii. Je přitom zřejmé, že virové infekce mohou být jedním z klíčových faktorů ohrožujících stabilitu společnosti, ať již z pohledu zdraví populace, nebo ekonomického dopadu na její fungování. Pochopení hrozby, které v tomto ohledu čelíme, a možnosti, jak toto nebezpečí zvládnout, je proto pro bezpečnost celé naší společnosti zásadní. Jak řekl Bill Gates ve své TED přednášce v roce 2015: „Pokud něco v příštích desetiletích zabije více než 10 milionů lidí, pak to bude s největší pravděpodobností vysoce nakažlivý virus spíše než válka.“

V tomto textu jsme se pokusili stručně shrnout různé typy virů, které jsou zásadními lidskými patogeny, a mají proto potenciál takovouto hrozbou se stát, a naše současné možnosti těmto nebezpečím čelit. Snažili jsme se zároveň zohlednit také případné využití virů jako biologických zbraní.

## BOJ S VIRY – DLOUHODOBÁ PERSPEKTIVA

Všechny velké epidemie a pandemie, které jsme v tomto a minulém století zažili a jež přinesly nejen enormní ztráty na životech, ale také nedozírné ekonomické zatížení společnosti, byly způsobeny virovými onemocněními. Přestože nelze generalizovat, zda se jednalo o RNA-, DNA- nebo retroviry, v porovnání s bakteriálními patogeny, které byly od objevu penicilinu a dalších antibiotik víceméně pod kontrolou jak v minulém, tak tomto století, zažívá naše čím dál víc globalizovaná společnost opakovaně pandemické vlny virových onemocnění.

Je nepravděpodobné, že budeme v nejbližší budoucnosti schopni připravit účinné vakcíny vůči všem virovým patogenům, které mají vysoký potenciál takovouto onemocnění způsobovat.

Na druhé straně, výskyt těchto hrozeb nemůžeme podceňovat, a jak je zjevné z vývoje spojeného s onemocněním covid-19, naše globální společnost je na podobné pandemické vlny stále velmi špatně připravena.

Skutečnost, že na některé druhy virových patogenů v současné době nemáme účinné vakcíny a v některých případech, jako jsou infekce rychle mutujícími RNA viry typu pikornavirů, univerzální vakcínu nelze v principu vyvinout, musí být naše společnost připravena alespoň do určité míry dostupností protivirové terapie.

V principu musíme být připraveni zejména na epidemie a pandemie způsobené viry, které jsou přenášeny vzduchem a kapénkovými infekcemi. Jde zejména o viry chřipky, případně bioteroristické útoky patogeny typu pravých neštovic, které by mohly zdecimovat citelnou část populace.

Nicméně současná situace a nedávné ohniskové výskyty flavivirových infekcí (zika, západonilská horečka nebo dengue), naznačují, že do budoucna musíme být připraveni i na onemocnění způsobená těmito patogeny, a to zejména na úrovni vývoje širokospektrých antivirových. Umožní nám efektivní terapii proti novým, v současné době přehlíženým nebo opomíjeným patogenům.

Prioritou by se proto měl stát jak vývoj nových vakcín na virová onemocnění, u kterých existuje reálná možnost, že se budou ve střednědobém a dlouhodobém horizontu na našem území objevovat, tak výzkum a vývoj širokospektrých antivirových, jež budou působit jako určitý nárazník v situacích, kdy takováto vakcína nebude k dispozici.



Foto: Biologické centrum AV ČR



### ZBRAŇ č. 1: ANTIVIROTIKA

Přestože je vývoj nových antivirových poměrně mladým oborem, můžeme vysledovat několik aspektů, které jsou pro úspěšné terapie virových onemocnění společné. Obecně je možné říci, že nejúspěšnější přístupy pro léčbu virových onemocnění jsou v dnešní době založeny na použití kombinace látek, které zasahují virus v různých fázích jeho životního cyklu, čímž významným způsobem omezují nebo zcela zastavují virovou replikaci. Moderním trendem je využití látek, jež mohou ovlivňovat imunitní odpověď organismu na virovou infekci, eventuálně zasahovat struktury hostitelských buněk, které jsou nezbytné pro množení virů.

V průběhu nenadálých epidemií mohou být s výhodou využita zejména antivirovika s poměrně širokospektrým účinkem. Určitý arzenál těchto léčiv by měl být rozhodně součástí státních hmotných rezerv, přestože většina jich má omezenou dobu použitelnosti.

### Stálá součást hmotných rezerv státu

Měla by se tudíž vybírat tak, aby co možná nejmenší množství preparátů bylo schopno pokrývat co nejširší spektrum potenciálních patogenů. Příkladem mohou být preparáty založené na látce cidofovir, které vykazují širokospektrý účinek vůči velké skupině DNA virů (ne-li vůči všem).

V případě patogenů ze skupiny RNA virů by se jednalo o širokospektré inhibitory RNA-dependentní RNA polymerázy, např. ribavirin, remdesivir a favipiravir, eventuálně další léčivo účinné jmenovitě proti virům chřipky založené na jiném mechanismu účinku, např. oseltamivir nebo zanamivir, popřípadě novější preparáty na podobném principu. Účinná obnova zásob těchto léčiv by mohla být spojena s využitím preparátů po datu spotřeby pro akademický výzkum (zpětná izolace aktivních sloučenin), kterému by měla být dána přednost před jejich přímou likvidací.

Přes obrovský pokrok ve vývoji nových protivirových léčiv za posledních padesát let je arzenál našich širokospektrých antivirových poměrně omezený a podpora základního výzkumu nových sloučenin s potenciálním širokospektrým využitím v protivirové terapii by se měla stát jednou z prioritních aktivit výzkumu v České republice.



### ZBRAŇ č. 2: VAKCÍNY

Další možný nástroj pro boj s viry představují vakcíny. Při vakcinaci je imunitní systém zdravého jedince záměrně vystaven méně nebezpečnému patogenu, jeho fragmentu nebo toxinu, čímž dojde k vytvoření dlouhodobé imunity i proti onomu nebezpečnému patogenu (případně jím produkovánému toxinu), proti němuž je vakcinace namířena.

Procesu vakcinace, tj. k vytvoření imunity, aniž by došlo k plné infekci nebezpečným patogenem, lze docílit mnoha rozličnými způsoby.

Historicky nejstarší jsou atenuované vakcíny založené na vakcinaci živým oslabeným patogenem, který zcela ztratil schopnost vyvolat onemocnění, anebo způsobuje onemocnění pouze s mírným průběhem. Atenuovaná vakcína vedla ke globálnímu



## VÝZKUM ANTIVIROTIK

### JAK VIRUS ZABLOKOVAT

Hlavním pilířem většiny úspěšných protivirotických terapií jsou deriváty nukleosidů a nukleotidů, které jsou přirozenými stavebními jednotkami genetické informace všech živých organismů včetně virů. Jejich chemickou úpravou je možné připravit látky, jež selektivně zabraňují produkci pouze virových nukleových kyselin, ale neovlivňují přirozené procesy v buňkách, především syntézu buněčných nukleových kyselin.

Tyto látky principiálně blokují centrální enzym virové replikace, tzv. polymerázu, a to jak u DNA virů, tak RNA- nebo retrovirů. Tyto látky mohou disponovat několika odlišnými mechanismy účinku, které ale obecně vedou ke stejnému výsledku – zabraňují produkci virové nukleové kyseliny, která je pro životní cyklus virů naprosto zásadní.

V léčbě významných virových onemocnění jako např. HIV/AIDS, hepatitidy B a C, ale také herpetických infekcí hrají tyto látky zásadní roli a jsou základem jejich terapie.

### JAKÁ JSOU DALŠÍ SLABÁ MÍSTA VIRŮ?

Nukleosidové/tidové inhibitory virových polymeráz však nejsou jediným použitelným přístupem k terapii virových onemocnění. V klinické praxi se velmi často využívají také další léčiva, která cílí na jiné enzymy produkované virem, jež jsou nepostradatelné pro jejich unikátní životní cyklus. Jak v terapii retrovirových onemocnění, tak v léčbě hepatitidy typu C dnes hrají významnou roli například inhibitory virových proteáz.

Tyto virové enzymy mají často za úkol upravovat/rozstříhat proteiny, které si virem připravují, a tím je vlastně upravit do aktivní formy. Také další proteiny nezbytné pro životní cyklus jednotlivých virů jako například helikáza, methyltransferáza nebo integráza, případně povrchové a kapsidové proteiny, mohou být cílem terapie onemocnění, které virem způsobují. Většina takovýchto proteinů je bohužel pro jednotlivé virem nebo přinejmenším skupiny virem specifická a význam léčiv na ně cílících je proto ze strategického hlediska dlouhodobé připravenosti na možné virové epidemie méně zásadní.

### JAK VIRY Odstříhnout OD ZDROJŮ

Zcela specifickou skupinou léčiv proti virům jsou látky schopné cílit na hostitelské buňky, respektive struktury v lidských buňkách, které virem využívají v průběhu svého životního cyklu a jsou na nich závislé.

Výhodou tohoto přístupu je výrazně nižší mutační potenciál lidských buněk vedoucí k nižší pravděpodobnosti vzniku rezistence virových onemocnění vůči léčivům, jež jsou na tomto mechanismu účinku založena.

Na druhé straně, ovlivnění struktur (například enzymů), které lidský organismus využívá také pro další životní funkce, může být vzhledem k toxicitě takovýchto látek problematické.

## COVID-19 JAKO KATALYZÁTOR POKROKU

Pandemie koronaviru SARS-CoV-2, původce onemocnění covid-19, v roce 2020 podnítila rychlý technologický pokrok ve vývoji vakcín proti tomuto patogenu. Uplatnily se při něm tradiční, v minulosti dobře odzkoušené postupy i moderní, do praxe doposud neuvedené technologie.

Zatímco v minulosti vývoj a klinické testování vakcín vyžadovalo řadu let, nyní se zdá, že vakciny proti SARS-CoV-2 budou uvedeny na trh v horizontu několika měsíců, tj. v době kratší než jeden rok od počátku jejich vývoje.

Obecnou výhodou těchto moderních typů vakcín založených na adenovirové nebo mRNA technologii je jejich rychlý vývoj. Pokud se tedy prokáže, že je některá z nich úspěšná v aktuálním boji s pandemií způsobenou virem SARS-CoV-2, může se v budoucnu stát dominantní pro rychlé zvládnutí případných dalších pandemií způsobených jinými virovými patogeny.

## VAKCÍNY PROTI SARS-COV-2 V KLINICKÉ FÁZI TESTOVÁNÍ

Klinickým testováním nyní v různé fázi prochází několik desítek vakcín. Které z nich jsou nejnadějnější?

Tradiční technologii inaktivovaných vakcín využívají čínské firmy Sinovac a Sinopharm.

Moderní, avšak v minulosti již odzkoušenou technologii rekombinantních vakcín využívá vakcína NVX-CoV2373 firmy Novavax a vakcína firem Sanofi/GSK. Ty jako antigen využívají rekombinantní protein S (tzv. „spike“ protein) virem SARS-CoV-2.

Další technologie používají rozličné způsoby, jak do těla očkování jedince vnést genetickou informaci pro protein S virem SARS-CoV-2, který je následně na základě této genetické informace produkován přímo v těle očkování jedince. Nosiči této genetické informace mohou být např. neškodné virem ze skupiny adenovirů, molekuly mRNA nebo molekuly DNA.

Adenovirová technologie byla v minulosti využita např. při vývoji vakciny proti virem ebola. Ve vývoji vakcín proti SARS-CoV-2 ji využívá např. vakcína AZD1222, kterou vyvíjí firma AstraZeneca ve spolupráci s oxfordskou univerzitou, vakcína Ad26.COV2.S firem Johnson&Johnson/Janssen, ruská vakcína Sputnik V nebo čínská vakcína Ad5-nCoV firmy CanSinoBio.

Nejmodernější, do praxe v minulosti dosud neuvedené technologie mediátorové RNA (mRNA) využívají např. vakciny BNT162b2 firem Pfizer/BioNTech, mRNA-1273 firmy Moderna nebo vakcína CVnCoV firmy CureVac. Konečně DNA technologii využívá vakcína INO-4800 firmy Inovio.



Foto: Biologické centrum AV ČR

vymýcení pravých neštovic roku 1978. Dnes se atenuované vakciny využívají např. pro vakcinaci proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám, planým neštovicím, rotavirům nebo žluté zimnici.

Inaktivované vakciny využívají suspenze usmrcených patogenů. Příkladem jsou vakciny proti dětské obrně, klíšťové encefalitidě, japonské encefalitidě, hepatitidě typu A nebo vzteklině.

Štěpené vakciny využívají látky připravené štěpením inaktivovaných virů jako například vakcína proti chřipce.

Rekombinantní vakciny využívají purifikované proteiny z patogenu připravené biotechnologickými metodami za použití genového inženýrství. Příkladem jsou vakciny proti hepatitidě typu B nebo lidským papilomavirům.

## VIRY: HROZBA PRO LIDI I ZVÍŘATA

Viry obecně můžeme rozdělit podle jejich genetické informace, která je zakódována do nukleové kyseliny – na DNA nebo RNA viry. Specifickou skupinou RNA virů jsou retroviry, jež sice nesou svou genetickou informaci v molekule RNA, ale v průběhu svého životního cyklu ji v buňkách přepíší do DNA.

### DNA viry

DNA viry mají genom obsahující deoxyribonukleovou kyselinu (DNA) a replikují se pomocí DNA závislé DNA polymerázy. Genomová deoxyribonukleová kyselina se může vyskytovat ve formě dvouvláknové či jednovláknové DNA, a to lineární či cirkulární. Většina DNA virů je typická svým chronickým charakterem, latentním stadiem a následnou reaktivací. Např. polyomaviry, papilomaviry nebo herpetické viry se postupně vyvinuly v úzkém vztahu s lidským hostitelem během vývoje člověka a jsou nyní jeho jediným přirozeným rezervoárem, ačkoli před miliony lety byly na člověka přeneseny ze zvířat. Způsobují nejčastěji různé formy rakoviny, onemocnění kůže a sliznice.

Epidemický potenciál DNA virů je v porovnání s obrovským epidemickým potenciálem RNA virů menší, avšak nesmí být opomen. Aby mohl virus způsobit rozsáhlou pandemii, musí být nejen schopen infikovat člověka, ale také se velmi účinně přenášet z jednoho člověka na druhého. Jedním takovým velmi účinným DNA virem byl virus pravých neštovic (variola).

DNA viry nezpůsobují závažné infekce jen u lidí, ale představují vážnou hrozbu pro chov hospodářských zvířat – např. adenovirové infekce drůbeže či africký mor prasat. Virus afrického moru prasat je jediným DNA virem, který přenáší klíšťata. Je velmi nakažlivý a šíří se přímým kontaktem s infikovanými zvířaty a kontaminovanými předměty. Rozšířil se do mnoha evropských států a v červnu 2017 byl potvrzen první výskyt u divokých prasat v České republice.

### VIRUS PRAVÝCH NEŠTOVIC

Virus pravých neštovic (*variola*) způsobil pravidelné epidemie již od dob starověkého Egypta. Pravděpodobně se vyvinul z viru afrického hlodavce, přenesl se na člověka nejspíše před 160 000–68 000 lety, ustanovil v něm trvalou infekci, a tudíž již nebyla nutná opakovaná reinfekce ze zvířete.

Virus neštovic se velmi brzy rozšířil z Afriky do Asie a celé Evropy a způsoboval cyklicky se opakující epidemie vždy, když u obyvatelstva poklesla imunita. Zvláště decimující účinky nemoci se projevíly při zavlečení viru neštovic do Ameriky mezi původní, imunologicky naivní obyvatele.

DNA viry sice mutují s mnohem menší rychlostí než RNA viry, ale i přesto došlo nejspíše mezi 16. a 17. stoletím k mutaci ve viru neštovic, která měla za následek zvýšení virulence a nové rozsáhlé pandemie v celé Evropě.

Neštovice bylo první a bohužel zatím jediné virové onemocnění, které bylo vymýceno díky účinné celosvětové imunizační kampani, oficiálně v roce 1979.

Virus neštovic náleží do čeledi poxviry, mezi které patří další viry, jež jsou schopné napadnout člověka (virus opičích neštovic, virus kravských a ovčích neštovic).

### VIRUS OPIČÍCH NEŠTOVIC

Virus opičích neštovic se přirozeně vyskytuje v opicích a hlodavcích v západní a centrální Africe. První přenos na člověka byl zaznamenán v roce 1970 a od té doby propuklo již několik menších epidemií, hlavně v Demokratické republice Kongo.

Četnost přenosů na člověka stále vzrůstá zejména poté, co skončila vakcinace proti pravým neštovicím, které nejspíše poskytovaly ochranu i proti tomuto viru.

V Demokratické republice Kongo je tento virus již endemický a od roku 2005 je každoročně zaznamenáno více než 1000 případů, přičemž dochází i k omezenému přenosu z člověka na člověka.

Mezi další zvířecí DNA viry, u kterých byl zjištěn přenos na člověka, jsou: opičí adenovirus, opičí polyomavirus SV40, a opičí alfa herpes virus.

### RNA viry

RNA viry mají genetickou informaci zakódovanou v podobě ribonukleové kyseliny (RNA). RNA nese informaci pro syntézu bílkovinných molekul, které mají různé enzymatické či regulační funkce nebo se podílejí na stavbě virové částice; virová RNA slouží též jako předloha pro syntézu kopií RNA, jež jsou následně balené do nově vznikajících virových částic. Virová RNA může mít různou podobu – u některých virů vytváří dvouřetězcovou strukturu sestávající ze dvou vzájemně komplementárních vláken, zatímco u většiny ostatních virů z této skupiny má podobu pouze jednoho vlákna.

RNA viry tvoří velmi rozsáhlou skupinu, do níž náleží zástupci velkého počtu virových čeledí. V tomto souboru virů nacházíme mnohé z těch, které vyvolávají rozsáhlé epidemie a způsobují různá onemocnění jako například encefalitidy, hepatitidy, respirační nákazy či hemoragické horečky. Například komáry přenášený virus dengue každoročně infikuje 50 až 100 milionů lidí; rinoviry, původci rýmy či běžného nachlazení, napadnou každý rok podstatnou část světové populace a každý z nás prodělal alespoň jednou za život gastroenteritidu způsobenou astroviry nebo kaliciviry.

### Retroviry

Retroviry obecně přepisují svoji genomovou ribonukleovou kyselinu pomocí enzymu reverzní transkriptázy do DNA, která se dále integruje do hostitelského genomu. Vytvoření provirové DNA v hostiteli umožňuje retrovirům vyvinout persistentní infekci a integraci do zárodečných buněk a následně přenos do dalších generací. Mezi nejvýznamnější zástupce způsobující choroby u lidí patří virus lidské imunitní nedostatečnosti (HIV) a lidský T-lymfotropní virus (HTLV).

### RETROVIRY – PŘENOSY Z OPIC

Virus lidské imunitní nedostatečnosti (HIV-1) způsobil jednu z největších pandemií v novodobých dějinách s více než 32 miliony mrtvých od prvního popsání AIDS, syndromu získaného selhání imunity, v osmdesátých letech minulého století. HIV-1 se rozšířil v lidech prostřednictvím minimálně tří zoonotických přenosů viru opičí imunitní nedostatečnosti ze šimpanzů v první polovině 20. století.

Také u lidského T-lymfotropního viru (HTLV-1) se předpokládá přenos z opic, jelikož obdobné viry byly objeveny v řadě nehumanoidních primátů. HTLV-1 byl jedním z prvních virů, který byl spojen se vznikem rakoviny u člověka; v současnosti se odhaduje, že ve světě žije až 20 milionů nakažených lidí. Šíří se obdobně jako HIV krví, pohlavním stykem a z matky na dítě.

Příbuzný HTLV-2 je mnohem méně rozšířen a není zatím spojen s žádnou nemocí. Nové zoonotické přenosy lymfotropních virů byly dokumentovány v Kamerunu a vedly k objevu HTLV-3 a HTLV-4, avšak jejich pandemický potenciál a účinnost přenosu z člověka na člověka jsou zatím neznámé.



## DNA VIRY: PŘEHLED VYBRANÝCH SKUPIN

### 1. Polyomaviry

Jde o neobalené malé viry, které obvykle způsobují přetrvávající bezpříznakové infekce. U lidí se sníženou imunitou však mohou vyvolat nádorové onemocnění, závažná onemocnění mozku a ledvin. Odhaduje se, že tímto typem viru je infikováno až 80 % lidstva. Rozlišujeme dva hlavní druhy, BK a JC polyomavirus.

### 2. Papilomaviry

Papilomaviry zahrnují velkou skupinu neobalených virů, které způsobují benigní onemocnění kůže a sliznice, avšak některé vyvolávají i nádory krku, ústní dutiny, děložního čípku, penisu a konečníku. S některým typem papilomavirové infekce se během svého života setká více než 80 % světové populace. Bylo vyvinuto několik vakcín, jež člověka chrání před dvěma až devíti druhy papilomavirů.

### 3. Adenoviry

Adenoviry patří mezi největší neobalené DNA viry, rozeznáváme mezi nimi více než 50 druhů, které mohou způsobit infekci u lidí. Zapříčiňují rozsáhlé spektrum nemocí od mírných respiračních onemocnění u dětí až po život ohrožující nemoci u jedinců s oslabenou imunitou. Mezi časté choroby řadíme infekce horních cest dýchacích, bolest v krku, akutní respirační onemocnění, pneumonie, zánět spojivek, gastrointestinální infekce, záněty jater a další.

### 4. Parvoviry

Parvoviry, malé neobalené viry obsahují jednořetězcovou DNA. Je známo několik virů, které infikují lidi, ale jen parvovirus B19 způsobuje lokální epidemie hlavně u malých dětí. Projevuje se tzv. pátou nemocí, která jen ojediněle vyžaduje lékařský zásah.

### 5. Herpesviry

Tyto velké obalené viry náleží mezi nejrozšířenější viry napadající člověka a zvířata. Vyznačují se latentním průběhem s možností reaktivace. Častým projevem jsou rozšiřující se kožní léze a puchýře. K nejvýznamnějším patří herpes simplex viry 1 a 2, varicella zoster virus způsobující plané neštovice a pásový opar, cytomegalovirus vyvolávající mononukleózu, virus Epstein-Barrův, jenž způsobuje mononukleózu a nádorové onemocnění. Aspoň jedním z nich se za život nakazí téměř každý.

### 6. Poxviry

Jde o velmi velké, převážně obalené viry, které se replikují výlučně v cytoplazmě hostitelské buňky. Patří mezi ně již vymýcený virus pravých neštovic a také molluscum contagiosum, virus, který se přenáší pohlavně a způsobuje kožní léze. U celé řady poxvirů u opic a domácích zvířat (ovce, krávy) byly doloženy přenosy na lidi.

## RNA VIRY: PŘEHLED VYBRANÝCH SKUPIN

### 1. Pikornaviry

Pikornaviry (název této skupiny je odvozen od *piko* = velmi malý a *RNA*) jsou skupinou malých virů (25–30 nm v průměru), jejichž struktura je geometricky pravidelná a má podobu dvacetistěnu. Pikornaviry zahrnují několik významných patogenů člověka. Většina zástupců této skupiny způsobuje bezpříznakové střevní infekce. Do této skupiny ale řadíme i virus dětské obrny, virus hepatitidy typu A nebo rhinoviry, které způsobují běžnou rýmu nebo nachlazení.

### 2. Flaviviry

Mezi flaviviry (*flavus* = žlutý) řadíme jednak virus hepatitidy C (je přenášen krví, pohlavním stykem a z matky na dítě při porodu a je původcem zánětlivého onemocnění jater), jednak celou řadu virů přenášených bezobratlými přenašeči – komáry a klíšťaty. Typickými příklady přenášených bezobratlými vektory je virus klíšťové encefalitidy, virus žluté zimnice, virus západonilské horečky, virus dengue či virus zika. Některé z nich způsobují u člověka encefalitidy, jiné jsou původci krvácivých horeček či poškozují plod.

### 3. Koronaviry

Koronaviry získaly název podle svého typického vzhledu – v elektronovém mikroskopu se jeví jako kulovitý útvar obklopený „korunou“ tvořenou povrchovými proteiny. Lidské koronaviry jsou původci běžných respiračních onemocnění – rýmy nebo běžného nachlazení, ale některé mohou způsobit i závažná onemocnění, jako je SARS (těžký akutní respirační syndrom, původem z Číny), MERS (respirační syndrom Středního východu, původem ze Saúdské Arábie) nebo onemocnění covid-19 (z angličtiny, „coronavirus disease 2019“).

### 4. Rhabdoviry

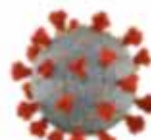
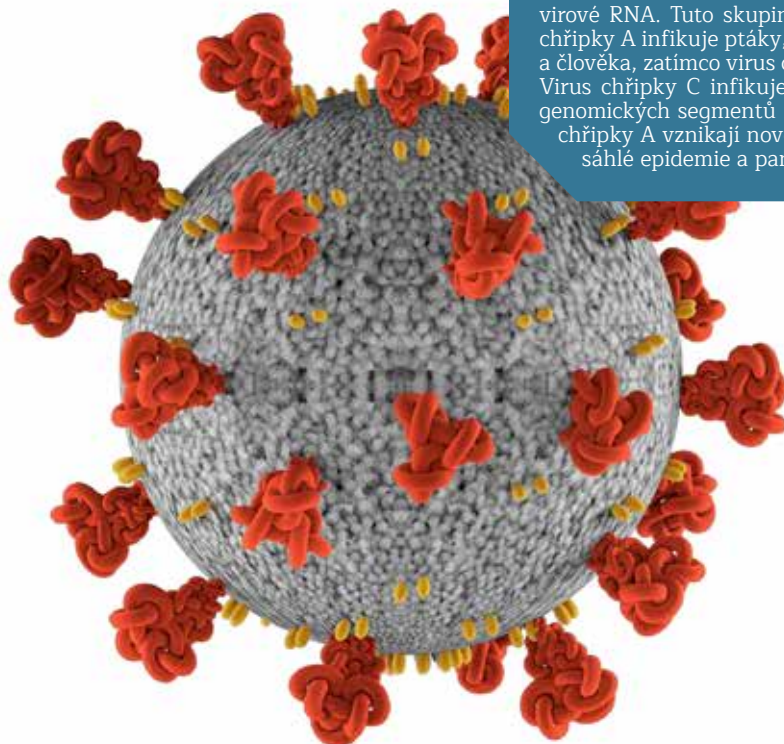
Rhabdoviry mají podobu nábojnice o velikosti 75 x 180 nm. Nejvýznamnějším zástupcem této skupiny je virus vztekliny, závažného onemocnění, které má charakter především encefalitidy. Jakmile dojde k rozvoji klinických příznaků, onemocnění je ve 100 % případů smrtelné. ČR je od roku 2004 pokládána za území, kde se vzteklina nevyskytuje, ale přesto u nás hrozí riziko nákazy virem vztekliny následkem kousnutí netopýrem. Celosvětově způsobuje virus vztekliny každoročně tisíce úmrtí, především u dětí v rozvojových zemích.

### 5. Filoviry

Filoviry mají vláknitý až nitkovitý tvar o průměru cca 80 nm a délky až 790–970 nm. Do této skupiny řadíme dva zástupce, virus ebola a virus marburg. Jedná se o původce vážných a ve vysokém procentu případů smrtelných krvácivých (hemoragických) horeček. K přenosu dochází především prostřednictvím těsného kontaktu s infikovanými tělesnými tekutinami.

### 6. Ortomyxoviry

Ortomyxoviry mají kulovitý tvar o průměru cca 80–120 nm. Uvnitř virové částice se nachází sedm nebo osm segmentů virové RNA. Tuto skupinu tvoří viry chřipky A, B a C. Virus chřipky A infikuje ptáky, koně, prasata, norky, tuleně, velryby a člověka, zatímco virus chřipky B je čistě lidským patogenem. Virus chřipky C infikuje člověka a prasata. Výměnou celých genomických segmentů nebo jejich částí různých kmenů viru chřipky A vznikají nové varianty, které mohou způsobit rozsáhlé epidemie a pandemie.





## VIRY JAKO POTENCIÁLNÍ BIOLOGICKÉ ZBRANĚ

Viry jsou významná agens, co se týče jejich potenciálního zneužití jako biologických zbraní. Aby mohlo být infekční agens považováno za vhodné a použitelné jako biologická zbraň, musí splňovat alespoň některé z následujících základních charakteristik: vysoká morbidita a ideálně i letalita (smrtnost), vysoká infektivita (nízká infekční dávka vyjádřená jako ID50), snadná disperze (především v podobě aerosolu), snadná příprava ve velkém množství, dlouhodobá stabilita při skladování (ideálně v okamžité použitelném stavu), vysoká odolnost ve volném prostředí (proti vyschnutí, UV záření...) a ideálně necitlivost na léčbu (tedy rezistence k antibiotikům, antivirotikům), možnost uniknout detekci i případnému fungování vakcín.

Specifickou vlastností biologických zbraní je, že efekt po jejich nasazení nastává až po určité době, což může být problém pro použití armádami ve válce, ale naopak významnou výhodou v případě teroristického útoku.

Biologický útok může být také mylně detekován a identifikován jako přirozeně vzniklá epidemie. V případě nasazení biologických zbraní ve válce připadá jako metoda rozšíření prakticky výlučně aerogenní cesta, zatímco u terorismu je nejenom škála využitelných agens, ale i vlastních cest rozšíření významně širší a pestřejší, což pochopitelně komplikuje detekci a možnosti ochrany. Včasně rozpoznání biologického útoku je přitom naprosto klíčovým faktorem.

### Jakou šanci mají biologičtí útočníci

Možnost spáchání útoku biologickou zbraní jakéhokoli typu značně závisí na (finančních) zdrojích, vzdělání a zkušenostech pachatele. Státní aktéři jsou v zásadě limitováni pouze vlastní ochotou dodržovat mezinárodní úmluvy. Na opačné straně stojí jedinec, označovaný jako „vlk samotář“ (lone wolf), odhodlaný spáchat čin sám, bez finanční, materiální či jiné podpory organizované skupiny.

Obecně lze konstatovat, že spáchat sofistikovaný útok pomocí virů je poměrně komplikované. Kultivace virů je náročný proces, jenž vyžaduje speciální laboratorní vybavení, velmi drahá kultivační média, která nelze podomácku nahradit, a v neposlední řadě i zkušenost pracovníků. Vzhledem k popsaným obtížím lze u takového pachatele předpokládat spíše útok biologickým toxinem (např. dobře dostupný a připravitelný ricin) na nějakou část potravinového řetězce nebo infekci potravin jednoduše kultivovatelnými mikroorganismy. K těmto typům útoků v minulosti již také došlo.

Jako dobrý zdroj informací slouží volně dostupné internetové zdroje obsahující jednoduché návody na přípravu aktivního ricinového toxinu ze semen skočce obecného (*Ricinus communis*), které zvládnou i jedinci bez biologického vzdělání.

Organizované skupiny, obzvláště ty, které disponují dostatečnými finančními zdroji, představují podstatně významnější riziko. Mohou si totiž poměrně snadno opatřit profesionální vybavení a najmout lidi s potřebnými znalostmi. Ale i tak je útok pomocí virů obtížný a nemusí být úspěšný, jak ostatně dosvědčuje příklad japonské sekty Ōm šinrikjó (Aum Shinrikyo). Přestože byla schopna v podstatě průmyslově vyprodukovat nervově paralytické látky sarin a VX a s jejich pomocí úspěšně spáchat útoky, včetně teroristického útoku v tokijském metru, při získání a rozšíření viru ebola byla naštěstí neúspěšná, ačkoli o to usilovala.

Na opačné straně spektra možných nestátních útočníků stojí velké soukromé farmaceutické a biotechnologické firmy, jejichž možnosti a zdroje se v zásadě vyrovnají státním aktérům a v mnoha aspektech je i předčí. Následky takového činu by se nepochybně vyrovnaly použití biologických zbraní státem a jejich dopad by byl katastrofální.

Viry, na rozdíl od mikroorganismů, jsou (až na výjimky) významně více citlivé na zevní vlivy (vyschnutí, UV záření, teplo...) a postrádají i opravné mechanismy, které by takto vzniklé škody a mutace v genomu sanovaly. Z tohoto důvodu je účinná stabilizace a disperze virů (především aerogenní cestou) nejenom zcela nezbytná, ale zároveň i technicky velmi obtížná a pravděpodobnost spáchání takového útoku je tak přímo úměrná finanční a vědecké základně pachatele.

## CO JE TO BIOLOGICKÁ ZBRANĚ

Za biologickou zbraň označujeme biologické agens, které může být záměrně využito (zneužito) jako zbraň ve válce nebo ke spáchání teroristického útoku.

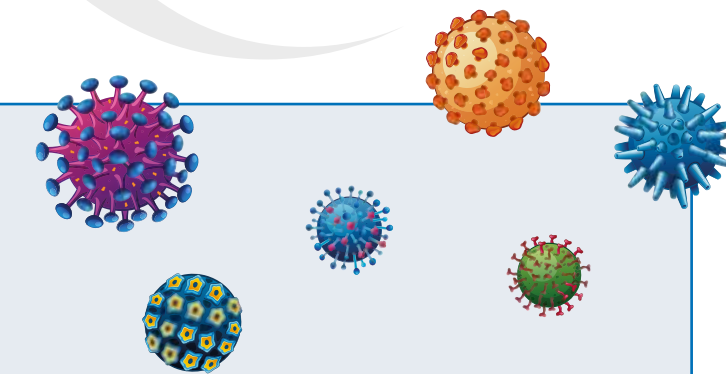
Takovým biologickým původcem může být mikroorganismus (bakterie, plíseň, kvasinka nebo prvok), virus, hmyz, toxin (jedovatá látka biologického původu) nebo jiná biologicky aktivní látka vzniklá metabolismem (biomodulátor, hormon, cytokin atd.) schopná zabít nebo zneschopnit člověka, zvíře či rostlinu.

Vzhledem k značnému a plošnému účinku řadíme biologické zbraně mezi zbraně hromadného ničení. Jejich významných rysem je vysoká míra paniky, která po jejich použití následuje, byť by šlo pouze o hrozbu útoku.

### KLASIFIKACE POUŽITÍ BIOLOGICKÝCH ZBRANÍ

S ohledem na pachatele a motiv takového skutku rozlišujeme biologickou válku, biologický terorismus nebo trestný čin (zločin) spáchaný biologickou zbraní.

- **Biologickou válku** mohou v zásadě vést pouze státní aktéři, kteří jsou ovšem zároveň limitováni existujícími úmluvami o zákazu vývoje, výroby a použití biologických a chemických



zbraní. Specifickým případem je tzv. státní terorismus nebo atentáty spáchané zvláštními službami regulérních států pomocí biologických zbraní.

- **Biologický terorismus** je použití biologických zbraní s cílem dosáhnout politický, náboženský nebo jiný ideologický cíl.
- **Zločin spáchaný biologickou zbraní** je kriminální čin spáchaný ze zjištěných důvodů nebo z důvodu osobní msty pachatele směrem k oběti.

Hranice mezi těmito skutky není striktně vymezena ani vnímána. Vymezení pojmu biologický útok nebo bioterorismus tak může být poměrně široké a neexistuje jedna obecně přijímaná definice. Americké CDC ho například definuje jako úmyslné vypuštění virů, bakterií nebo jiných agens za účelem infikování lidí, hospodářských zvířat nebo zemědělských plodin.



## RIZIKO: MANIPULACE S GENOMEM NEBEZPEČNÝCH PATOGENŮ

V této souvislosti je nutné zmínit ještě jedno další významné riziko – genetické manipulace. Manipulace s genomem vysoce rizikových agens mohou (ať již cíleně, nebo náhodou) vést k vytvoření organismu rezistentního k účinkům antibiotik, antivirotik nebo vakcín, zvýšení stability agens v prostředí, k přípravě více virulentního kmene, k vnesení genu pro produkci toxinu nebo jiné biologicky aktivní molekuly, k přípravě organismu schopného uniknout běžné detekci atd.

Mohou ale také podnítit vývoj úplně nového, doposud neznámého patogenu či adaptaci stávajícího na nového hostitele (člověka). Scénáře takového činu se pravidelně objevují ve sci-fi literatuře nebo v konspiračních teoriích, naposledy s probíhající pandemií viru SARS-CoV-2, při níž se široce diskutuje možný umělý původ nebo modifikace viru.

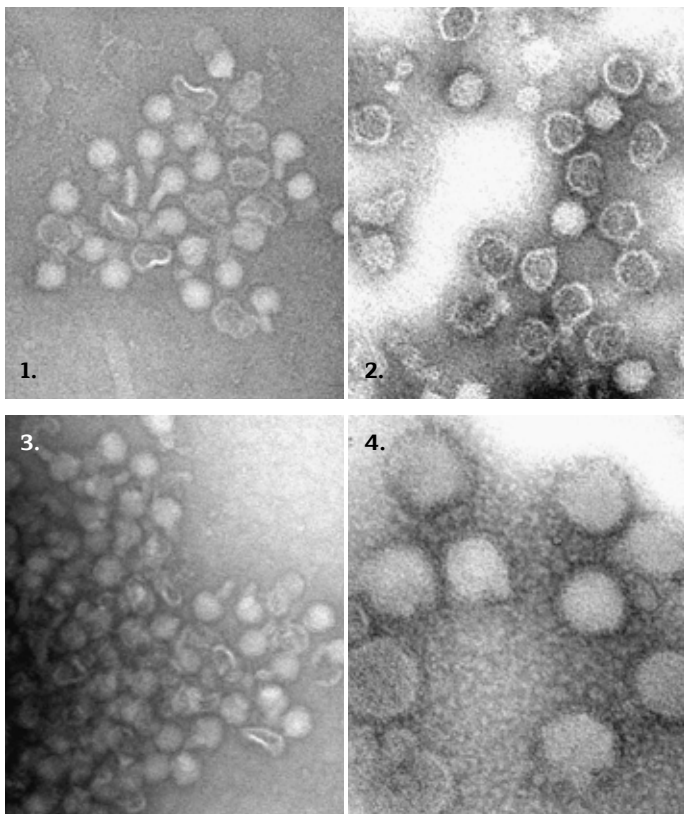
Alarmující také je již experimentálně prokázaná možnost stvoření infekčního viru de novo, tedy bez přítomnosti přírodního izolátu, pouze ve zkumavce pomocí chemické syntézy.

Zvláštní případ útoku biologickými zbraněmi představuje tzv. agroterrorismus, tedy útok vedený proti zemědělským plodinám a užitkovým zvířatům s cílem způsobit hospodářské škody, obchodní izolaci, strach a nedůvěru obyvatelstva napadeného státu v kvalitě dodávaných potravin a z toho pramenící sociální otřesy, které mohou vyústit až v politické změny.

Výhodou pro pachatele je, že drtivá většina použitelných agens není přenosná na člověka (pachatel se tak nevystavuje riziku nákazy) a vzniklá epidemie se může snadno maskovat jako přírodního původu.

Jako zbraň volby (weapon of choice) se ideálně nabízí virus slintavky a kulhavky (Foot-and-mouth disease virus), schopný zdecimovat nejen chovy hospodářských zvířat, ale i zemědělství a obchod napadené země.

Shodou okolností se v tomto případě jedná o agens, které je extrémně odolné na zevní vlivy, vzduchem se dokáže šířit až do vzdálenosti 300 km, a proto se jedná o jeden z nejinfekčnějších doposud popsaných virů.



**Obr. 1, 2, 3:** Virus klíšťové encefalidity. Snímek z transmisního elektronového mikroskopu.

**Obr. 4:** Virus horečky údolí Rift. Snímek z transmisního elektronového mikroskopu.

**Foto:** Petra Formanová a Pavel Kulich, Výzkumný ústav veterinárního lékařství, Brno.

## BIOLOGICKÉ ZBRANĚ V HISTORII

Použití biologických zbraní na bitevním poli zdaleka není nové. Hroty šípů otrávené přírodními toxiny nebo kontaminované fekáliemi za účelem vyvolání gangrény či tetanu jsou známé od nepaměti.

První, řádně zdokumentované primitivní použití biologických zbraní se datuje do období 600 let před Kristem během obléhání města Cirrha, kdy obléhající athénské vojsko otrávil protivníkovy zdroje vody jedovatou bylinou rodu čemeřice (*Helleborus*).

Ve středověku se poměrně běžně vrhaly fekálie a mrtvá těla zvířat i lidí za hradby obléhaných hradů a měst, aby vyvolaly epidemie. I na území Českého království máme dobře zdokumentované použití biologických zbraní například během obléhání hradu Karlštejna husitskými vojsky v roce 1422, kdy na hrad bylo mimo jiné vrženo téměř dva tisíce soudků naplněných fekáliemi a mršinami a útočníci kontaminovali i vodu v hradní studni.

Do 17. století lze datovat jedny z prvních biologických útoků za použití virů (tehdy pochopitelně ještě neznámých). Roku 1650 polský generál Siemienovitz nařídil, aby se dutiny v kulcích plnily slinami psů se vzteklinou. Značně devastující efekt na oběti mělo také rozdávaní dek po nemocných s pravými neštovicemi americkým indiánům v 18. století.

S rozvojem vědy a techniky se započalo s vědeckým přístupem také k přípravě a použití biologických zbraní. Dobře zdokumentované je použití původců anthraxu a vozňivky německými agenty proti koním a skotu protivníka během první světové války.

Obrovského rozměru (včetně testování na lidech) dosáhl výzkum na poli biologických zbraní za druhé světové války v Japonsku v nechvalně známé jednotce 731. V době studené války vyvíjely biologické zbraně v podstatě všechny relevantní mocnosti a absolutního vrcholu nejen ve výzkumu, ale i v uvedení do bojového stavu dosáhl bývalý Sovětský svaz. Minimálně snahy o využití biologických zbraní lze vysledovat prakticky v jakémkoli konfliktu, včetně současných.

## VIRY JAKO BIOLOGICKÁ ZBRAŇ

Mezi nejzávažnější agens potenciálně zneužitelná jako biologické zbraně lze zařadit několik desítek druhů virů. Na pomyslný vrchol se nepochybně řadí virus variola major, původce pravých neštovic, dnes již eradikovaného onemocnění. Vysoká mortalita, morbidita i infektivita neštovic by – v současnosti již imunologicky prakticky naivní populaci a při neexistenci obecně dostupného specifického léku – způsobila naprostou pohromu. V případě armádního použití se u varioly hovoří jako o jediné biologické zbraně se strategickými dopady.

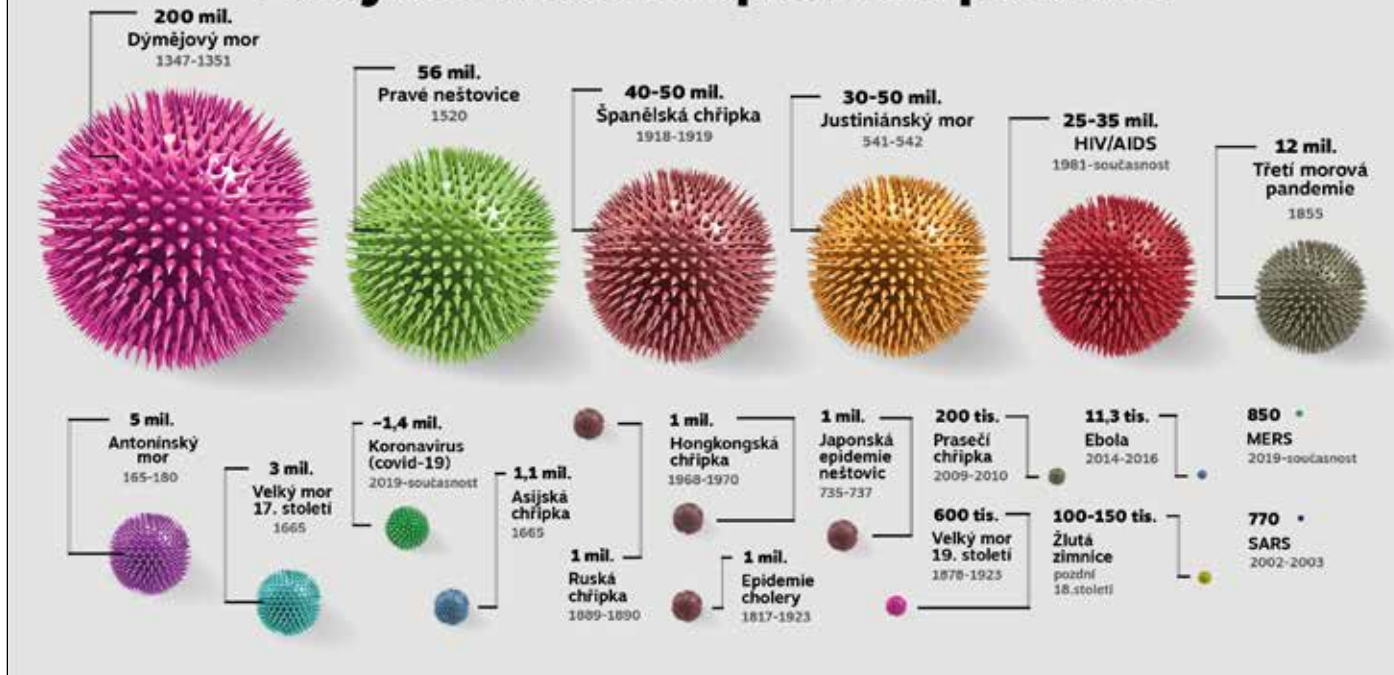
Další nejzávažnější skupinou jsou původci virových hemoragických (krvácivých) horeček s typickými zástupci jako ebola, marburg, lassa, junin, machupo, virus krymsko-konžské hemoragické horečky (Crimean-Congo haemorrhagic fever virus), hantaviry, virus dengue atd.

Mezi nejnebezpečnější viry se, kvůli jejich příbuznosti s virem varioly a často fatálnímu průběhu infekce u člověka, řadí i některé zvířecí poxviry, především virus opičích neštovic.

Dále do skupiny rizikových agens patří viry způsobující encefalidity (zánět mozku) jako např. virus nipah, virus australské encefalidity (Murray Valley encephalitis virus), virus encefalidity St. Louis (St. Louis encephalitis virus), virus klíšťové encefalidity (Tick-borne encephalitis virus) nebo virus ruské jaro-letní encefalidity (Russian Spring-Summer encephalitis virus).

Z dalších nejdůležitějších virů je nutné ještě zmínit virus lymfocytární choriomeningitidy, žluté zimnice (Yellow fever virus), západonilské horečky (West Nile virus), virus chřipky A (především kmene H5N1) a mnoho dalších.

## Počty úmrtí během epidemií a pandemií



### ZÁVĚRY

Současná situace nás naučila, že na virové pandemie, které se v globalizované společnosti rychle šíří, není Česká republika (ani jiné země) dobře připravena. Základními pilíři boje s viry musí být schopnost rychle a efektivně diagnostikovat onemocnění způsobená těmito patogeny, okamžitě vypracovat postup, na jehož základě bude možno v dostatečné míře poskytovat i v případě rozsáhlé pandemie kvalitní zdravotní péči, kvalifikovaně předvídat vývoj pandemie a navrhnout přijímání vhodných opatření a také rychle reagovat na potřebu použití a vývoje efektivních terapeutik a vakcín.

Pro budoucí ochranu zdraví obyvatel je tedy třeba vybudovat odpovídající instituci, resp. infrastrukturu, koncentrující hlavní směry výzkumu virů do jednoho místa a zároveň propojující virologické a další relevantní vědecké týmy napříč Českou republikou, i se zahraničím. Taková instituce pak zajistí nejen lepší připravenost České republiky na zvládnání budoucích pandemických situací a posílení odolnosti ekonomiky, ale také sjednocení názorů jednotlivých vědců tak, aby mohli Parlamentu a vládě České republiky poskytovat jednoznačná a vědecky odůvodněná doporučení.

### CITACE

Akademie věd České republiky. *Viry a boj s nimi*. In: AVex: expertní stanovisko AV ČR [online]. Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, v. v. i., 2020 [cit. 4. 12. 2020]. Dostupné z: <https://www.avcr.cz/cs/veda-a-vyzkum/avex/files/2020-06-Viry-a-boj-s-nimi.pdf>.

AVEX SPECIÁL: VIRY A BOJ S NIMI, PROSINEC 2020

Přehled použité literatury: <http://www.avcr.cz/cs/veda-a-vyzkum/avex/>

AVex je nezávislé a nestranné expertní stanovisko, které Akademie věd České republiky připravuje pro legislativní potřeby zákonodárců Poslanecké sněmovny a Senátu Parlamentu České republiky.

Připravila Akademie věd ČR, odborným garantem je Ústav organické chemie a biochemie AV ČR.

Odpovědná redaktorka: Markéta Růžičková, e-mail: [avex@kav.cas.cz](mailto:avex@kav.cas.cz), <http://www.avcr.cz/cs/veda-a-vyzkum/avex/>

Kontaktní osoba: Radim Nencka, Ph.D., e-mail: [radim.nencka@uochb.cas.cz](mailto:radim.nencka@uochb.cas.cz)



**Text vypracoval kolektiv autorů:**

Radim Nencka<sup>1</sup>, Daniel Růžek<sup>2</sup>, Kamil Hercík<sup>1</sup>, Martin Klíma<sup>1</sup>, Jan Weber<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ústav organické chemie a biochemie Akademie věd České republiky, v. v. i., Flemingovo náměstí 542/2, 160 00 Praha 6

<sup>2</sup>Biologické centrum Akademie věd České republiky, v. v. i., Branišovská 1160/31, 37005 České Budějovice

**Literatura a zdroje**

1. Gates, B. *The next outbreak? We're not ready* (Bill Gates | TED2015):2015. [https://www.ted.com/talks/bill\\_gates\\_the\\_next\\_outbreak\\_we\\_re\\_not\\_ready](https://www.ted.com/talks/bill_gates_the_next_outbreak_we_re_not_ready)
2. Desai, M. C.; Meanwell, N. A. *Successful Strategies for the Discovery of Antiviral Drugs*. Cambridge: Royal Society of Chemistry: 2013. <https://pubs.rsc.org/en/content/ebook/978-1-84973-657-2>
3. Wong, S. S. Y.; Yuen, K. Y. Antiviral therapy for respiratory tract infections. *Respirology* **2008**, *13*, 950-971. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1440-1843.2008.01404.x>
4. Felicetti, T.; Manfroni, G.; Cecchetti, V.; Cannalire, R. Broad-Spectrum Flavivirus Inhibitors: a Medicinal Chemistry Point of View. *ChemMedChem*. In press. <https://doi.org/10.1002/cmdc.202000464>
5. Adalja, A.; Inglesby, T. Broad-Spectrum Antiviral Agents: A Crucial Pandemic Tool. *Expert Review of Anti-Infective Therapy* **2019**, *17*, 467-470. <https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1635009>
6. Eyer, L.; Nencka, R.; de Clercq, E.; Seley-Radtke, K.; Růžek, D. Nucleoside analogs as a rich source of antiviral agents active against arthropod-borne flaviviruses. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy* **2018**, *26*, 2040206618761299. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5890575/>
7. De Clercq, E.; Li, G. D. Approved Antiviral Drugs over the Past 50 Years. *Clinical Microbiology Reviews* **2016**, *29*, 695-747. <https://cmr.asm.org/content/29/3/695.long>
8. De Clercq, E. The design of drugs for HIV and HCV. *Nature Reviews Drug Discovery* **2007**, *6*, 1001-1018. <https://www.nature.com/articles/nrd2424>
9. Seley-Radtke, K. L.; Yates, M. K. The evolution of nucleoside analogue antivirals: A review for chemists and non-chemists. Part 1: Early structural modifications to the nucleoside scaffold. *Antiviral Research* **2018**, *154*, 66-86. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0166354218306375>
10. Edinger, T. O.; Pohl, M. O.; Stertz, S. Entry of influenza A virus: host factors and antiviral targets. *Journal of General Virology* **2014**, *95*, 263-277. <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/vir.0.059477-0>
11. Linero, F. N.; Sepulveda, C. S.; Giovannoni, F.; Castilla, V.; Garcia, C. C.; Scolaro, L. A.; Damonte, E. B. Host Cell Factors as Antiviral Targets in Arenavirus Infection. *Viruses-Basel* **2012**, *4*, 1569-1591. <https://www.mdpi.com/1999-4915/4/9/1569>
12. Brown, A. J.; Won, J. J.; Graham, R. L.; Dinnon, K. H.; Sims, A. C.; Feng, J. Y.; Cihlar, T.; Denison, M. R.; Baric, R. S.; Sheahan, T. P. Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic deltacoronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase. *Antiviral Research* **2019**, 169. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0166354219300993?via%3Dihub>

13. Warren, T. K.; Jordan, R.; Lo, M. K.; Ray, A. S.; Mackman, R. L.; Soloveva, V.; Siegel, D.; Perron, M.; Bannister, R.; Hui, H. C.; Larson, N.; Strickley, R.; Wells, J.; Stuthman, K. S.; Van Tongeren, S. A.; Garza, N. L.; Donnelly, G.; Shurtleff, A. C.; Retterer, C. J.; Gharaibeh, D.; Zamani, R.; Kenny, T.; Eaton, B. P.; Grimes, E.; Welch, L. S.; Gomba, L.; Wilhelmsen, C. L.; Nichols, D. K.; Nuss, J. E.; Nagle, E. R.; Kugelman, J. R.; Palacios, G.; Doerffler, E.; Neville, S.; Carra, E.; Clarke, M. O.; Zhang, L. J.; Lew, W.; Ross, B.; Wang, Q.; Chun, K.; Wolfe, L.; Babusis, D.; Park, Y.; Stray, K. M.; Trancheva, I.; Feng, J. Y.; Barauskas, O.; Xu, Y. L.; Wong, P.; Braun, M. R.; Flint, M.; McMullan, L. K.; Chen, S. S.; Fearn, R.; Swaminathan, S.; Mayers, D. L.; Spiropoulou, C. F.; Lee, W. A.; Nichol, S. T.; Cihlar, T.; Bavari, S. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature* **2016**, 531, 381-385. <https://www.nature.com/articles/nature17180>
14. <https://www.vakciny.net>
15. Mulligan, M. J.; Lyke, K. E.; Kitchin, N.; Absalon, J.; Gurtman, A.; Lockhart, S.; Neuzil, K.; Raabe, V.; Bailey, R.; Swanson, K. A.; Li, P.; Koury, K.; Kalina, W.; Cooper, D.; Fontes-Garfias, C.; Shi, P. Y.; Tureci, O.; Tompkins, K. R.; Walsh, E. E.; Frenck, R.; Falsey, A. R.; Dormitzer, P. R.; Gruber, W. C.; Sahin, U.; Jansen, K. U. Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature* **2020**, 586, 589-593. <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2639-4>
16. Jackson, L. A.; Anderson, E. J.; Roupheal, N. G.; Roberts, P. C.; Makhene, M.; Coler, R. N.; McCullough, M. P.; Chappell, J. D.; Denison, M. R.; Stevens, L. J.; Pruijssers, A. J.; McDermott, A.; Flach, B.; Doria-Rose, N. A.; Corbett, K. S.; Morabito, K. M.; O'Dell, S.; Schmidt, S. D.; Swanson, P. A.; Padilla, M.; Mascola, J. R.; Neuzil, K. M.; Bennett, H.; Sun, W.; Peters, E.; Makowski, M.; Albert, J.; Cross, K.; Buchanan, W.; Pikaart-Tautges, R.; Ledgerwood, J. E.; Graham, B. S.; Beigel, J. H.; m, R. N. A. S. G. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2-Preliminary Report. *New England Journal of Medicine* **2020**, 383, 1920-1931. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2022483>
17. Folegatti, P. M.; Ewer, K. J.; Aley, P. K.; Angus, B.; Becker, S.; Belij-Rammerstorfer, S.; Bellamy, D.; Bibi, S.; Bittaye, M.; Clutterbuck, E. A.; Dold, C.; Faust, S. N.; Finn, A.; Flaxman, A. L.; Hallis, B.; Heath, P.; Jenkin, D.; Lazarus, R.; Makinson, R.; Minassian, A. M.; Pollock, K. M.; Ramasamy, M.; Robinson, H.; Snape, M.; Tarrant, R.; Voysey, M.; Green, C.; Douglas, A. D.; Hill, A. V. S.; Lambe, T.; Gilbert, S. C.; Pollard, A. J.; Oxford, C. V. T. G. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet* **2020**, 396, 467-478. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31604-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31604-4/fulltext)
18. Sadoff, J.; Le Gars, M.; Shukarev, G.; Heerwegh, D.; Truyers, C.; de Groot, A. M.; Stoop, J.; Tete, S.; Van Damme, W.; Leroux-Roels, I.; Berghmans, P.-J.; Kimmel, M.; Van Damme, P.; De Hoon, J.; Smith, W.; Stephenson, K.; Barouch, D.; De Rosa, S.; Cohen, K.; McElrath, J.; Cormier, E.; Scheper, G.; Hendriks, J.; Struyf, F.; Douoguih, M.; Van Hoof, J.; Schuitemaker, H. Safety and immunogenicity of the Ad26.COV2.S COVID-19 vaccine candidate: interim results of a phase 1/2a, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *medRxiv* **2020**, 2020.09.23.20199604. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.09.23.20199604v1>
19. Keech, C.; Albert, G.; Cho, I.; Robertson, A.; Reed, P.; Neal, S.; Plested, J. S.; Zhu, M.; Cloney-Clark, S.; Zhou, H.; Smith, G.; Patel, N.; Frieman, M. B.; Haupt, R. E.; Logue, J.; McGrath, M.; Weston, S.; Piedra, P. A.; Desai, C.; Callahan, K.; Lewis, M.; Price-Abbott, P.; Formica, N.; Shinde, V.; Fries, L.; Lickliter, J. D.; Griffin, P.; Wilkinson, B.; Glenn, G. M. Phase 1-2 Trial of a SARS-CoV-2



- Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. *N Engl J Med* **2020**, 383, 2320-2332.  
<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2026920>
20. Smith, T. R. F.; Patel, A.; Ramos, S.; Elwood, D.; Zhu, X. Z.; Yan, J.; Gary, E. N.; Walker, S. N.; Schultheis, K.; Purwar, M.; Xu, Z. Y.; Walters, J.; Bhojnagarwala, P.; Yang, M.; Chokkalingam, N.; Pezzoli, P.; Parzych, E.; Reuschel, E. L.; Doan, A.; Tursi, N.; Vasquez, M.; Choi, J.; Tello-Ruiz, E.; Maricic, I.; Bah, M. A.; Wu, Y. H.; Amante, D.; Park, D. H.; Dia, Y.; Ali, A. R.; Zaidi, F. I.; Generotti, A.; Kim, K. Y.; Herring, T. A.; Reeder, S.; Andrade, V. M.; Buttigieg, K.; Zhao, G.; Wu, J. M.; Li, D.; Bao, L. L.; Liu, J. N.; Deng, W.; Qin, C.; Brown, A. S.; Khoshnejad, M.; Wang, N. S.; Chu, A.; Wrapp, D.; McLellan, J. S.; Muthumani, K.; Wang, B.; Carroll, M. W.; Kim, J. J.; Boyer, J.; Kulp, D. W.; Humeau, L.; Weiner, D. B.; Broderick, K. E. Immunogenicity of a DNA vaccine candidate for COVID-19. *Nature Communications* **2020**, 11. <https://www.nature.com/articles/s41467-020-16505-0>
  21. Rauch, S.; Roth, N.; Schwendt, K.; Fotin-Mleczek, M.; Mueller, S. O.; Petsch, B. mRNA based SARS-CoV-2 vaccine candidate CVnCoV induces high levels of virus neutralizing antibodies and mediates protection in rodents. *bioRxiv* **2020**, 2020.10.23.351775.  
<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.10.23.351775v1>
  22. Fields, B. N., Knipe, D. M., Howley, P. M. *Fields virology. 5th ed.* Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins: 2007. <https://shop.lww.com/Fields-Virology/p/9781451105636>
  23. Taylor, M. W. *Viruses and Man: A History of Interactions.* Cham: Springer International Publishing : Imprint: Springer: 2014. <https://www.springer.com/gp/book/9783319077574>
  24. Reynolds, M. G.; Doty, J. B.; McCollum, A. M.; Olson, V. A.; Nakazawa, Y. Monkeypox re-emergence in Africa: a call to expand the concept and practice of One Health. *Expert Review of Anti-Infective Therapy* **2019**, 17, 129-139.  
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14787210.2019.1567330?journalCode=ierz20>
  25. Woolhouse, M. E. J.; Brierley, L.; McCaffery, C.; Lycett, S. Assessing the Epidemic Potential of RNA and DNA Viruses. *Emerging Infectious Diseases* **2016**, 22, 2037-2044.  
[https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/22/12/16-0123\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/22/12/16-0123_article)
  26. Switzer, W. M.; Salemi, M.; Qari, S. H.; Jia, H.; Gray, R. R.; Katzourakis, A.; Marriott, S. J.; Pryor, K. N.; Wolfe, N. D.; Burke, D. S.; Folks, T. M.; Heneine, W. Ancient, independent evolution and distinct molecular features of the novel human T-lymphotropic virus type 4. *Retrovirology* **2009**, 6. <https://retrovirology.biomedcentral.com/articles/10.1186/1742-4690-6-9>
  27. Zheng, H. Q.; Wolfe, N. D.; Sintasath, D. M.; Tamoufe, U.; LeBreton, M.; Djoko, C. F.; Dikko, J. L.; Pike, B. L.; Heneine, W.; Switzer, W. M. Emergence of a novel and highly divergent HTLV-3 in a primate hunter in Cameroon. *Virology* **2010**, 401, 137-145.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0042682210001637>
  28. White, D. O., Fenner, F. J. *Medical Virology, 4th ed.* San Diego: Academic Press: 1994.
  29. Strauss, J. H., Strauss, E. G. *Viruses and Human Disease. Second Edition.* San Diego: Academic Press: 2007. <https://www.elsevier.com/books/viruses-and-human-disease/strauss/978-0-12-373741-0>
  30. Jansen, H. J.; Breeveld, F. J.; Stijns, C.; Grobusch, M. P. Biological warfare, bioterrorism, and biocrime. *Clinical Microbiology and Infection* **2014**, 20, 488-496.  
[https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(14\)64173-2/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(14)64173-2/fulltext)

31. Millett, P. D. The Biological Weapons Convention: From International Obligations to Effective National Action. *Applied Biosafety* **2010**, 15(3), 113-118.  
<https://doi.org/10.1177/153567601001500303>
32. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Emergency Preparedness and Response. Bioterrorism Anthrax. <https://www.cdc.gov anthrax/bioterrorism/index.html>
33. Frischknecht, F. The history of biological warfare - Human experimentation, modern nightmares and lone madmen in the twentieth century. *Embo Reports* **2003**, 4, S47-S52.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1326439/>
34. Smart, J. K. *History of chemical and biological warfare: an American perspective*. In: Smart JK, Sidel FR, Takafuji ET, Franz DR, (eds). *Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare*. Washington DC: Borden Institute, Walter Reed Army Medical Center: 1997.
35. Powell W. *The Anarchist Cookbook*. New York: L. Stuart: 1971.
36. Olson, K. B. Aum Shinrikyo: once and future threat? *Emerging Infectious Diseases* **1999**, 5, 513-6.  
[https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/5/4/99-0409\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/5/4/99-0409_article)
37. Andersen, K. G.; Rambaut, A.; Lipkin, W. I.; Holmes, E. C.; Garry, R. F. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine* **2020**, 26, 450–452. <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0820-9>
38. Cello, J.; Paul, A. V.; Wimmer, E. Chemical synthesis of poliovirus cDNA: Generation of infectious virus in the absence of natural template. *Science* **2002**, 297, 1016-1018.  
<https://science.sciencemag.org/content/297/5583/1016>
39. Darling, R.G., Burgess, T.H., Lawler, J.V., Endy, T.P. *Virologic and Pathogenic Aspects of the Variola Virus (Smallpox) as a Bioweapon*. In: Lindler, L.E., Lebeda, F.J., Korch, G.W. (eds). *Biological Weapons Defense. Infectious Disease*. Humana Press. 2005.  
<https://link.springer.com/chapter/10.1385/1-59259-764-5:099>
40. Vyhláška č. 474/2002 Sb. kterou se provádí zákon č. 281/2002 Sb., o některých opatřeních souvisejících se zákazem bakteriologických (biologických) a toxinových zbraní a o změně živnostenského zákona.  
[https://www.sujb.cz/fileadmin/sujb/docs/legislativa/vyhlasky/vyhlaska\\_474\\_verze\\_2013.pdf](https://www.sujb.cz/fileadmin/sujb/docs/legislativa/vyhlasky/vyhlaska_474_verze_2013.pdf)
41. Yeh, J. Y.; Seo, H. J.; Park, J. Y.; Cho, Y. S.; Cho, I. S.; Lee, J. H.; Hwang, J. M.; Choi, I. S. Livestock Agroterrorism: The Deliberate Introduction of a Highly Infectious Animal Pathogen. *Foodborne Pathogens and Disease* **2012**, 9, 869-877.  
<https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/fpd.2012.1146>
42. Alexandersen, S.; Zhang, Z.; Donaldson, A. I.; Garland, A. J. M. The pathogenesis and diagnosis of foot-and-mouth disease. *Journal of Comparative Pathology* **2003**, 129, 1-36.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0021997503000410?via%3Dihub>