

IMUNITNÍ SYSTÉM V PREVENCI A LÉČBĚ VIROVÝCH INFEKČÍ

MUDr. Karel Nouza, DrSc., MUDr. Martin Nouza, CSc.

Centrum klinické imunologie, Praha

Ve světě patogenních a potenciálně patogenních mikroorganismů (bakterií, parazitů a virů) přežil druh *homo sapiens* jen díky všestranné a bezchybné funkci svého imunitního systému. Některým virům se přesto dařilo pronikat dovnitř tělesných buněk a stát se součástí jejich genomu. Jiné i v současnosti osídlují ve „spící“ formě organismy většiny zdravých lidí. Vedle typických infekčních onemocnění se mikroorganismy podílejí na vzniku a rozvoji řady neinfekčních chorob. V obraně proti patogenním mikroorganismům se uplatňují všechny složky přirozené i získané imunity, stačí však i jejich částečné selhání, aby mikroorganismy – zvláště „spící“ viry – projevíly škodlivé působení. Při boji proti patogenním virům i proti „probuzeným“ usídleným virům pomáhají moderní antivirotika, těžiště obrany ovšem spočívá v imunoterapii. Patří do ní aktivní očkování upravenými viry a jejich složkami a pasivní imunoterapie uskutečňovaná přenosem specifických přirozených i monoklonálních protilátek a dalších imunitních faktorů. Velmi časté je podávání nespecifických imunomodulačních (imunostimulačních) preparátů.

Klíčová slova: patogenní mikroorganismy, patogenní viry, „spící“ viry, přirozená a získaná protivirová obrana, antivirotika, aktivní imunizace, pasivní imunoterapie.

Med. Pro Praxi 2007; 4(10): 406–409

Mikroorganismy a imunitní systém

Už první lidé byli konfrontováni nejen s krutým životním prostředím a nepřátelskými představiteli živočišné říše, ale i s neviditelným „mikrosvětem“ choroboplodných mikroorganismů – parazitů, bakterií a virů. Jedinou obranu v nemilosrdném boji, v němž lidstvo několikrát téměř vyhynulo, představoval jeho imunitní systém. K „nejúspěšnějším“ formám mikroorganismů, jimž se podařilo prolomit vnější i vnitřní imunitní obranu a staly se trvalou součástí našich těl a buněk, patří některé viry. I dnes jsme obklopeni z velké části nepoznaným mikrosvětem: přesně je určeno jen asi 0,5 % mikrobiálních druhů.

Většina kontaktů mezi mikroorganismy a člověkem se odehrává na povrchu zevních a vnitřních tělesných bariér – kůže a sliznic, kde se uplatňují jak nástroje přirozené – vrozené imunity (fagocyty, dendritické buňky, komplement, interferony atd.), tak složky získané – specifické imunity (lymfocyty a jejich produkty, protilátky a cytokiny). Skutečné infekční onemocnění se projeví teprve poté, co patogeny bariéry překonají a proniknou do tělních tekutin, mezibuněčných prostorů a do nitra buněk.

V dlouhém období střetů se ustavila mezi člověkem a mikroorganismy **labilní rovnováha**. V každém lidském organismu (na kůži, ve střevě,

v nose, v orofaryngu a ve vagíně) je přítomno 10× více nepostradatelných užitečných (proti patogenním chránících) bakteriálních buněk než vlastních buněk, méně jednoznačné a ne plně poznané je postavení virové „5. kolony“ – retrovirové sekvence představují 1 % lidského genomu. Trvalé ohrožení lidské populace představují herpetické viry – herpes simplex virus (HSV) I a II, varicella-zoster virus (VZV), virus Epsteina a Barrové (EBV) a cytomegalovirus (CMV), které snadno (obvykle v dětství) kolonizují organismus a usídlují se trvale uvnitř jeho buněk (např. epitelii, neuronů či dokonce lymfocytů a makrofágů).

Mnohé „relikty“ mikroorganismů zakotvené v lidském organismu v průběhu evoluce neumíme zatím určit.

Infekční choroby, které zahubily v minulosti nesčetné miliony lidí, zůstávají přes usilovný staletý boj proti nim globálním problémem. I dnes jsou zodpovědné za 33 % všech úmrtí, zatímco kardiovaskulární choroby za 30 % a zhoubné nádory za 12 % úmrtí.

Tabulka 1. Účast infekčních škůdců se předpokládá u řady tzv. „parainfekčních“ chorob (Emerg Infect Dis 2006 CDC a další zdroje).

Bakterie a paraziti:	
Angiomatóza, neuroretinitidy	<i>Rochalimea (Bartonella) henselae</i>
Whippleova nemoc	<i>Tropheryma whipplei</i> , <i>Aktinomycety</i>
Revmatická horečka	Beta-hemolytické streptokoky
Chagasova nemoc	<i>Trypanosoma cruzi</i>
Lymská nemoc	<i>Borrelia burgdorferi</i>
Ankylozující spondylitida	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
Střevní záněty	<i>M. paratuberculosis</i>
Rakovina močového měchýře	<i>Schistosoma spp</i>
Chronická Lymská nemoc	<i>Borrelia burgdorferi</i>
Guillain-Barrého syndrom	<i>Campylobacter jejuni</i>
Žaludeční vřed	<i>Helicobacter pylori</i>
Viry:	
Subakutní sklerózující panencefalitida	Spalničkové viry
Guillainův-Barrého syndrom	Chřipkové viry, Viry EBV
Zarděnková encefalopatie	Viry rubeolly
Nodózní polyarteritida	Viry hepatitidy B
Myokarditida	Coxsackie viry B3
Diabetes I. typu	Coxsackie viry, CMV, viry rubeolly
Mnohotná (roztřesená) skleróza	Viry spalniček a d.
Smišená kryoglobulinémie	HCV
Paralýza	West Nile viry

Tabulka 2. Účast mikroorganismů se předpokládá při vzniku a rozvoji řady dalších onemocnění

Koronární skleróza	Primární biliární cirhóza
Sarkoidóza	Kawasakiho choroba
Tropická sprue	Systémový lupus erythematoses – SLE
Alzheimerova choroba	Chronický únavový syndrom – CFS
Zhoubné nádory – až v 16 %:	
ca žaludku – H. pylori	ca moč. měchýře – schistosoma
ca cervixu a vulvy – HPV	Kaposiho sa. – HHV-8
ca jater – HBV, HCV	akutní leukémie – HTLV-1
lymfomy (Burkittův) – EBV	

Podle častosti výskytu infekčních chorob jsou uváděny respirační infekce (zvláště pneumonie), průjmová onemocnění, malárie, TBC, pertuse, trypanozomiáza, leishmanióza, amébiáza, schistosomiáza, z virových infekcí varicella (a herpes zoster), rotavirózy, RS virózy, EB virózy, CM virózy, encefalitidy, AIDS, chřipka, žlutá zimnice, spalničky, hepatitidy B a C a D.

Protivirová imunitní obrana

Základním **přirozeným (vrozeným)** protivirovým působkem je **interferon „1. typu“**, který po průniku virů vytváří naprostá většina buněk. Liší se od „imunitního“ interferonu gama, který v procesu získané imunitní odpovědi vyrábějí CD4+ a CD8+ T lymfocyty.

Významně se uplatňuje **fagocytóza** virů, kterou zajišťují makrofágy a dendritické buňky. Ty za účasti TLR (Toll-like receptorů) aktivují **CTL (cytotoxické T lymfocyty)** a tvorbu **interferonu**. U některých virových infekcí jsou v obraně důležité i eozinofily a neutrofilní leukocyty, které vedle fagocytózy uvolňují interferonům podobné látky.

NK buňky jsou svébytnou linií lymfocytů ničících buňky infikované viry a nádorové buňky. Nemají ani T- ani B- receptory, rozpoznávají cílové buňky na principu reakce lektinu a cukru. Vlastní HLA „sebeznačky“ přítomné na zdravých buňkách buňky NK cestou inhibičního receptoru odpuzují.

Účinným protivirovým nástrojem **získané imunity** jsou **protilátky** – v tělních tekutinách IgM a IgG, na sliznicích (a v sekretech) IgA třídy. Dokážou aglutinovat viry (IgM), bránit splynutí povrchu virů a buněk (IgA), neutralizovat vstup virů do buněk, opsonizovat je pro fagocyty a zapojit komplement (IgG). Komplement je schopný vedle opsonizace infikované buňky usmrcovat. U mnoha virových infekcí zajišťují protilátky jak obranu proti nákaze, tak ochranný účinek očkování (spalničky, příušnice, zárděnky, plané neštovice – zoster, vzteklin, hepatitidy A a B, meningoencefalitidy, infekce RSV, rotaviry, CMV, EBV).

Je ovšem nezbytné upozornit, že existují i nežádoucí protilátky, usnadňující virům (např. blokádu „terců“ obranných buněk) vyvolat nákazu a dále se množit.

Mezi **T lymfocyty** se u většiny virů připisuje klíčový obranný účinek „zabíječským“ **CD8+ CTL**. Ty rozpoznávají na povrchu infikovaných buněk virové peptidy předkládané na HLA znacích I. třídy, a takto označené buňky usmrcují. Podceňovat nelze ani pozitivní aktivitu **CD4+ T pomocných buněk**, významných např. u chřipky. Jindy – např. u hepatitidy B typu – je však jejich působení na imunitu tlumivé, a proto nežádoucí. (Tento mechanismus umožňuje např. vysvětlit intrauterinní infekce dětí HBV).

V poslední době se prohlubují znalosti o třetí populaci T lymfocytů – **Treg (regulačních) – tlumivých elementech**. Jsou charakteristické fenotypem (CD4+ CD25^{high}) a jaderným faktorem Foxp-3. De norma „vyladují“ obranné děje do optimální účinnosti, při nadměrné aktivitě mohou však obrannou odpověď oslabit nebo umožnit její přesmyk do autoimunitní reakce (např. u některých forem hepatitid, zánětů štítné žlázy nebo mozku.)

Děje T buněčných obranných reakcí jsou zajišťovány řadou **cytokinů** – vedle interferonu gama i interferonem alfa, interleukinem (IL)-2, IL-12 a tumor-necrosis faktorem (TNF) alfa. Důležité jsou i některé chemokiny a jejich receptory.

Viry ovšem nejsou proti imunitní obraně bezbranné. Během vývoje „objevily“ mnoho způsobů, jak imunitu osálit nebo potlačit (tabulka 3).

Nedostatečnost imunitní protivirové obrany

Není-li imunita plně vyvinuta (jak je tomu u některých vrozených poruch imunity a v dětství) nebo je-li vyčerpána (ve stáří a u některých závažných chorob, např. těžkého astmatu, diabetu či u zhoubných nádorů a při jejich léčbě) může imunita i selhat. Pak mají mikrobiální patogeny situaci usnadněnu.

Při infekcích vyvolaných **bakteriemi** se můžeme cítit bezpečněji – proti řadě z nich nás chrání očkování v dětském věku, k dispozici je trvale se zvyšující počet účinných antibiotik.

V případě infekcí vyvolaných **virů** je situace méně příznivá. I zde sice nás proti mnohým virům chrání očkování, podařilo se eradikovat černé neštovice a ve značné části světa i poliomyelitidu, trvají však stále vážné hrozby, které představují HIV vyvolávající AIDS, viry ptačí chřipky, viry hepatitidy B a C a další (původci Ebola, Lhasa, Marburg a d.), proti nimž zatím nejsou kvalitní vakcíny k dispozici nebo obecně dostupné.

Pozoruhodné je, že v organizmech vysokého procenta jinak zdravých lidí jsou trvale usídleny viry herpetické skupiny HSV-1 a HSV-2, viry Epstein-Barrové (EBV), cytomegaloviry (CMV) a viry varicella-zoster (VZV).

Trvalé přetrvávání latentní infekce některými viry umožňuje jejich schopnost usazovat se trvale v mnoha typech buněk, např. fibroblastech a leukocytech (CMV), v epitelových buňkách (VZV), v nervových buňkách (HSV), nebo dokonce v elementech imunitního systému. HIV se například usídluje v pomocných T lymfocytech a v makrofágách (přes receptory CD4+ a CCR5), viry EBV napadají B lymfocyty a množí se v nich. Usazené viry vedou u jedinců s oslabenou imunitou k destrukci buněk a tkání, spouštějí imunopatologické procesy a jsou schopny vyvolat i nádorovou transformaci buněk.

Tabulka 3. Hlavní protiimunitní nástroje virů

potlačení mechanismů tlumivých replikací virů (řada typů virů)
únik účinkům IFN alfa a IFN beta (VHC)
omezení prezentace virových antigenů na infikovaných buňkách (HSV I a II)
omezení exprese buněčných MHC I (CMV) a MHC II (CMV, HIV, viry spalniček)
potlačení aktivit komplementu (viru vakcinie-zosteru, HSV)
schopnost měnit svoji antigenní výbavu (rhinoviry, viry chřipky, HIV)
schopnost potlačovat imunitu (viru příušnice, spalniček, EBV, CMV, HIV)
vytváření imunosupresivních cytokinů
Existují i další mechanismy: Např. studie DL Barbera et al (2006) u myši s virovou chronickou choriomeningitidou vyvolanou LCMV ukázala, že dysfunkce antigen-specifických T buněk je zaviněna aktivací apoptotické cesty. Blokáda aktivátoru protilátkou obnovila jejich obranné schopnosti.

CMV patří k DNA virům. Jsou schopny infikovat většinu buněk včetně leukocytů. Obranu proti nim zajišťují NK buňky, CTL a protilátky. Zvláště nebezpečné mohou být u jedinců s oslabenou imunitou, kde vyvolávají hepatitidy, pneumonie, encefalitidy a retinitidy. V léčbě se uplatňují acyklovir, derivát guaninu gancyklovir, valgancyklovir, málo se dnes užívají dříve běžné foskarnet a protivirové protilátky.

EBV infikují už v dětství většinu (až 95 %) populace, často bezpříznakově nebo pod obrazem infekční mononukleózy či pouze lymfadenopatie nebo hepatopatie. Selhání imunitní kontroly umožňuje např. rozvoj hepatitidy, při těžké vrozené poruše (na X chromozom vázaná imunodeficiencie) se může rozvinout lymfoproliferační onemocnění, předpokládá se i účast na vzniku Burkittova lymfomu. Obranu zajišťují hlavně CTL, NK a protilátky. Léčebně se používá acyklovir, valacyklovir, méně často kloksuridin, vzácně i monoklonální protilátka anti-CD20 (znaku viry infikovaných B lymfocytů).

U osob s imunodeficiencí mohou probíhat závažně a opakovaně i infekce **HSV-1** a **HSV-2**, a také **herpes zoster**. Příslušné viry sídlí v neuronech paravertebrálních ganglií senzitivních nervů, jimiž putují do místa lézí. Léčebně se používá acyklovir, famcyclovir a valacyklovir.

Ani prostá nákaza viry neschopnými trvalé kolonizace např. **rhinoviry** – nachlazení, common cold – nemusí být bezvýznamná. Tyto viry vstupují do slizničních buněk cestou důležitého imunitního receptoru ICAM-1. U oslabené imunitní obrany mohou vyvolat (většinou vinou bakteriální superinfekce) otitidy, sinusitidy, zhoršení astmatu, záněty dolních dýchacích cest, např. bronchopneumonie. V léčbě se osvědčuje interferon alfa2 (intranazálně) a pleconaril, u bakteriálních komplikací ATB.

Výzkumy ukazují, že osud nemocného s chronickou virovou infekcí může být zlepšen komplexní léčbou, konečný výsledek však plně závisí na schopnosti imunitního systému udržet infekci v únosném rozsahu. Úplná eliminace virů z infikovaného organismu je sotva možná.

Protivirové léky

K látkám blokujícím vstup virů do buněk patří **amantadin**, používaný jako účinný lék chřipky. Ve stejné fázi infekce působí **pleconaril**, který je účinný proti rhinovirům (vyvolávajícím „common cold“), a enterovirům (původcům průjmů, meningitidy a encefalitidy).

Na viry, které už pronikly do nitra buněk, působí analoga nukleotidů a nukleosidů (např. **ribavirin**) a působky inhibující virovou polymerázu. Jejich prototypem je **acyklovir**, nejběžnější lék herpetických infekcí, do skupiny patří valacyklovir, famciclovir, ganciclovir a další a také foskarnet.

Z léků inhibujících virovou reverzní transkriptázu se **lamivudin** využívá v léčbě hepatitidy B.

Další léky tlumí vazbu transkripčních faktorů (zahajujících tvorbu mRNA) k virové DNA. Mezi „anti-sense“ molekuly, narušující virové DNA nebo RNA, patří např. **fomivirsen** (účinný na komplikace AIDS vyvolané CMV) a další látky.

Proti infekcím vyvolaným VHC i HIV jsou využívány **ribozomová antivirovika** a **inhibitory virových proteáz**.

Podařilo se i sestojit léky, které zasahují vry uvolňované z buňky. Preparáty **zanamivir** (Relenza) a **oseltamivir** (Tamiflu) zvyšují naději na zvládnutí obávané pandemie vyvolané vry ptáčích chřipky.

Většinu protivirových léků lze podávat ústy, u závažných průběhů se volí nitrožilní cesta nebo inhalace (např. virazol).

Aktivní imunizace – očkování

Očkování je nejúčinnější způsob ochrany proti virovým infekcím. Používají se celé vry (buď oslabené nebo inaktivované), purifikované virové makromolekuly, rekombinantní vektory, DNA (RNA) vakcíny, syntetické peptidy a multivalentní podjednotky. Často se ke zvýšení imunogenity vakcín využívají různá adjuvantia a prosazuje se trend přecházet od injekčních k perorálním vakcínám.

Protivirové očkovací látky jsou k dispozici proti většině u nás se vyskytujících virů. Pravidelné očkování zajišťuje ochranu proti dětské obrně, hepatitidě typu B, spalničkám, příušnicím a zarděnkám. Doporučeno je očkování proti herpesům (HSV, varicella – zoster), chřipce („úřadující“ kmeny a ptačí chřipka), klíšťové encefalitidě, papilomaviróze, rotaviróze, vzteklině a hepatitidě typu A. Před cestami do rizikových zahraničních oblastí zajišťují Centra cestovní medicíny očkování proti japonské encefalitidě a žluté zimnici (*podrobnosti na www.vakciny.net*).

Zdokonaluje se schéma očkování dětí, příkladem je zavedení hexavakcíny, chránící proti tetanu, záškrtu, černému kašli, infekci Haemophilus influenzae, žloutence typu B a poliomyelitidě.

Velká pozornost je věnována papilomavirům (HPV). Dnes jsou k dispozici vakcíny s oslabenými nejrizikovějšími typy HPV, od nichž se očekává zásadní redukce výskytu karcinomu děložního čípku a karcinomů dalších tkání a orgánů (28). Očekává se, že v dohledné budoucnosti budou připraveny i účinné vakcíny proti HIV.

Intenzivní výzkum pokračuje i v oblasti herpetických virů: nedávno byly např. aktualizovány směrnice pro prevenci varicelly (4) a jedna studie prokázala, že u 38 000 starých lidí (kde „vyvanula“ v dětství získaná odolnost proti VZV) snížila revakcinace výskyt pásového oparu o 51 % (11).

Pasivní imunizace

Do skupiny patří posilování imunity přirozenými nebo podle přirozených složek zkonstruovanými složkami imunitní obrany. Ze složek přirozené imunity je např. využíván **přirozený i rekombinantní interferon alfa** jako lék hepatitidy B a C, testují se i některé další cytokiny.

V preantibiotické éře se **polyklonální protilátky** osvědčovaly u řady bakteriálních i virových infekcí. Z virových nákaz projevovaly protilátky účinnost u vztekliny, spalniček, příušnic, zarděnek, planých neštovic a herpes zoster, u hepatitid A a B, CMV infekcí a některých encefalitid. Polyklonální protilátky byly postupně vytlačeny celkově nebo intranazálně podávanými **monoklonálními** protilátkami. Jedna je k dispozici k léčbě dětí infikovaných RSV (palivizumab – Synagis), další se zavádějí (zvláště u imuno-

kompromitovaných pacientů) do léčby hepatitidy B a C, infekcí CMV a EBV (u transplantovaných), a do léčby závažně probíhajících infekcí rotaviry, polioviry, Lassa a Ebola viry, enteroviry, parvoviry B19, viry spalniček, zarděnek a zosteru.

Pasivní imunizace imunitními buňkami rekonvalescentů do praxe léčby virových infekcí nepřešoupila.

Imunomodulační léčba

Průkaz defektů v buněčné i humorální imunitě u virových infekcí inicioval snahy o jejich příznivé ovlivnění **imunomodulátory**, posilujícími imunitní odpověď zvýšením aktivity NK buněk, makrofágů i T a B lymfocytů a vystupňováním produkce některých cytokinů (např. IFN gama, IL-1) a imunoglobulinů, především sekrečních IgA. Dnes se už řidčeji užívají syntetické látky typu levamisolu (Decaris), který t. č. není na trhu, nebo Isoprinosinu (který vedle podpory imunity inhibuje syntézu virusových nukleových kyselin) a většinou se využívají bakteriální lyzáty, zvláště Bronchovaxom, Urovaxom, Biostim, Luivac a Ribomunyl.

K významným prostředkům, podporujícím převážně buněčnou imunitu, patří dialyzát leukocytů transfer faktor (Immodin, Imunor) a thymové extrakty (dříve TP-1 Serono, Tymoziny, Tymulin, dnes m. j. Thymunex).

Z rostlinných působků se pozornosti těší vřtačky z **trpatky nachové** (*Echinacea purpurea*), ze **jmelí** (*Viscum album*), z australského čajovníku **tea-tree** (*Melaleuca alternifolia*), z **ženšenu** (*Panax ginseng*), z **eleuterokoku** (*Eleutherococcus senticosus*), z houby **šit-také** (*Lentinus edodes*) a z **jinanu dvoulaločného** (*Ginkgo biloba*).

Příznivý efekt, zvláště u střevních infekcí, projevují i perorální aplikace **probiotických přípravků** obsahující laktobacily a další mikroorganismy, mnozí lékaři oceňují imunitu upravující a posilující působení preparátů **systémové enzymoterapie** (např. Wobenzymu).

MUDr. Karel Nouza, DrSc.
Centrum klinické imunologie
Havelská 14, 110 00 Praha 1
e-mail: karel-nouza@volny.cz

Literatura

- Angel J, Franco MA, Greenberg HB. Rotavirus vaccines: recent developments and future considerations. *Nature Rev Microbiol* 2007; 5: 529–539.
- Antiviral drugs. Wikipedia, the free encyclopedia (http://en.wikipedia.org/wiki/Antiviral_drug)
- Barber DI, Wherry EJ, Masopust D et al. Restoring function of exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. *Nature* 2006; 439: 682–687.
- Barclay L. Guidelines updated for varicella prevention in children, teens, adults. *MMWR Morb Mortal Wkly* 2007; 56: 1–40.
- Bartůňková J. Primární a sekundární imunodeficity. V *Imunologie* '98, M. Nouza a K. Nouza (Eds), Praha: Galén 1999; 19–35.
- Busca A, de Fabritiis P, Ghisetti V et al. Oral valganciclovir as preemptive therapy for cytomegalovirus infection post allogeneic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2007; 9(2): 102–107.
- Bystroň J. Thymostimulin (TP-1 Serono) – současné možnosti léčebného použití a dávkování. *Fórum imunologie* 1994; 2: 101–104.

8. Bystroň J. Perorální bakteriální imunomodulátory a medicína založená na důkazech. *Alergie* 2003; 5(4): 284–290.
9. Casadevall A, Scharff MD. Return to the past: The case for antibody-based therapies in infectious diseases. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 150–161.
10. Kawai T, Akira S. Innate immune recognition of viral infection. *Nature Immunology* 2006; 7: 131–137.
11. Kimberlin DW, Whitley RJ. Varicella-zoster vaccine for the prevention of herpes zoster. *N Engl J Med* 2007; Mar 29, 35: 1338–1343.
12. Mils J. Virové infekce. In: Základní a klinická imunologie. DP Sites, AI Terr (Eds), Victoria publishing 1991; 581–590.
13. Nouza K, John C. Zdraví v novém miléniu – Imunologie. Ve Sborníku ze semináře v PSP ČR, 2001; 26(11): 15–22.
14. Nouza K, Nouza M. Využití pasivní imunoterapie v onkologii a imunologii. *Lek Listy* 2002; 34: 19–21.
15. Nouza K, Nouza M. Léčebné možnosti aplikace imunomodulátorů. *Lek Listy* 2000; 34: 6–7
16. Nouza K, Nouza M. Nachlazení nemusí být bezvýznamné. *Lek listy* 2002; 34: 10–12.
17. Nouza M. Interakce parazita s hostitelem. *Lek Listy* 2000; 34: 1–2.
18. Nouza M. Nejrozšířenějším lidským virem ve světě je CMV. *Lek Listy* 2000; 34, 258: 2.
19. Nouza M. Role viru Epstein a Barrové v soužití s člověkem. *Lek Listy* 2000; 34: 3.
20. Okano M, Gross TG. A review of Epstein-Barr virus infection in patients with immunodeficiency disorders. *J Am J Med Assoc*, 2000; 319 (6): 392–396.
21. Pekárek J. Léčebné využití přípravku Immodin Sevac (Transfer faktor) u některých poruch buněčné imunity. *Praktický lékař* 1993; 73: 148–150.
22. Pitkäranta A, Hayded FG. What's New With Common Colds?: Pathogenesis and Diagnosis. *Infect Med* 1998; 1: 50–59 and 1998; 2: 117–226.
23. Pružinec P. Isoprinosine. *Klinická imunológia a alergológia* 1995; 5: 21–24,
24. Současné možnosti imunomodulační léčby v praxi. *Farmakoterapeutické informace* 2005; 1: 1–2.
25. Sedláček D. Herpetické viry a jejich význam v patogenezi lidských onemocnění. *Lek Listy* 2001; 35: 20–22.
26. Sedláček D. Antivirotika pro systémové použití. *Lek Listy* 2002; 8: 23–25.
27. Štruncová V. Klíšťová encefalitida. *Lek Listy* 2001; 35: 16–19.
28. Vonka V, Hamšíková E. Vakcína proti lidským papillomavirům: co jí předcházelo, jaká je a co nás čeká v budoucnosti. *Vakcinologie* 2007; 1(1): 6–16.
29. Zeitlin L. Cone R. A: *Emerging Infectious Diseases* 1999; 5: 1–13.