

Rozhovor s Liborem Grubhofferem Vakcíny – naše naděje i jistota jak zkrotit původce infekčních nemocí

S očkováním naší populace proti nemoci covid-19 a vzrušenou diskuzí v souvislosti s pandemií SARS-CoV-2 se média denně zabývají otázkou vakcinace, typy používaných vakcín proti tomuto viru, jejich bezpečností a účinností. V rozhovoru s ředitelem Biologického centra Akademie věd ČR prof. RNDr. Liborem Grubhofferem, CSc., Hon. D.Sc., dr. h. c., jenž je zároveň vedoucím Laboratoře molekulární ekologie vektorů a patogenů Parazitologického ústavu Biologického centra AV ČR v Českých Budějovicích a vyučujícím v přeshraničním studijním programu Biological Chemistry Přírodovědecké fakulty Jihočeské univerzity v Českých Budějovicích a Univerzity Johanna Keplera v Linci, se věnujeme historii výzkumu a vývoje vakcín proti virovým původcům infekčních onemocnění u nás a výzkumným tématům v jeho českobudějovické laboratoři.



Vedle poctivého zpravodajství o vakcínách se objevují i nepřesné, zavádějící až poplašné zprávy na základě nesprávných argumentů. Je něco, co v množství informací k očkování ve veřejném prostoru v současné době postrádáte?

Očkování proti covidu-19 se právem dostalo do popředí zájmu odborné i laické veřejnosti, vedou se rozsáhlé debaty o jeho významu pro dosažení kýžené kolektivní imunity (anglicky herd immunity), ale také diskuzní střety s lidmi, pro které je očkování z nejrůznějších důvodů zcela nepřijatelné. Často to bývá nedůvěra v bezpečnost vakcín, posílená skutečností mimořádně rychlého vývoje a výroby vakcín proti novému čínskému koronaviru SARS-CoV-2. Terčem námitek jsou vedlejší účinky na zdraví očkovaných lidí. To je oblast, kterou moderní vakcinologie rozhodně nepodce-

1 Prof. Libor Grubhoffer v laboratoři Parazitologického ústavu Biologického centra Akademie věd ČR, zabývající se výzkumem klíšťat a jimi přenášených původců klíšťové encefalitidy a lymfské boreliózy.
Foto D. Procházková, BC AV ČR

ňuje a možné komplikace, které spadají v jednotkách procent do skupiny mírných vedlejších účinků a v desetinách až setinách promile mezi závažné vedlejší účinky, bere s naprostou vážností a snaží se hledat racionální vysvětlení na základě poznatků moderní medicíny, zejména klinické imunologie a alergologie, ale také neurologie. Pokud se tyto diskuze vedou v racionální rovině, jsou ku prospěchu všech, neboť nás všech, celé lidské populace se bytostně týká, jak úspěšně a kdy



se vyrovnáme s pandemií infekčního onemocnění covid-19. Lidstvo řeší tento problém v globální podobě poprvé ve své historii. Poprvé proto, že dosud nikdy, ani před 100 lety v čase pandemie španělské chřipky, nedosáhla naše civilizace vrcholu globalizace, jako je tomu nyní, na počátku třetího tisíciletí. Biologická rizika v podobě epidemických a pandemických událostí spojených se šířením nového původce infekčního onemocnění člověka zpravidla zoonotického původu jsou kategoričným imperativem globalizovaného světa moderní éry vývoje života na Zemi.

Očkování je považováno za jedno z hlavních dobrodiní, která přinesla medicína, a podíváme-li se zpět do minulosti, nezbyvá než souhlasit. Díky aktivnímu imunizaci očkovacími látkami bylo lidstvo zbaveno řady nebezpečných infekčních agens virového nebo bakteriálního původu. Přesto nedůvěra v očkování a jeho principy ve společnosti spíše sílí. Bohužel jsou šířeny nejrůznější pavědecké názory o negativním působení vakcín, často jsou tak neuvěřitelně naivní nebo zcela mimo jakoukoli racionální diskuzi, až nad nimi zůstává rozum stát. Nezbyvá proto než je trpělivě a s použitím vědeckých poznatků vyvracet a uvádět na pravou míru. Jde o nikdy nekončící souboj s alternativními názory, zcela legitimními ve svobodné společnosti demokratické země, jakou je ta naše. Je příznačné, že o plošném povinném očkování se nepřipouští diskutovat v totalitních režimech, třeba v komunistické Číně. V současné době, kdy se do České republiky dostávají očkovací látky, a pevně věřím, že jejich dodávky brzy dosáhnou plánovaných množství pro jednotlivé fáze očkovací kampaně, jak byly načasovány v národní očkovací strategii, postrádám ve veřejném prostoru potřebnou osvětovou kampaň, která by vtipným a současně obsahově zajímavým a srozumitelným způsobem přibližovala očkování proti covidu-19 a příslušné vakcíny široké veřejnosti. Aby jasně vysvětlila nezbytnost očkování všech spoluobčanů rizikových skupin z hlediska věku a zdravotních problémů, kriticky přibližovala problematiku možných nežádoucích reakcí jedinců na očkování, zjednodušeně objasňovala mechanismus působení očkovací látky na imunitní systém daného jedince a dávala jej do souvislosti s poznatků o vývoji imunity přirozeně infikovaného člověka, pacienta s covidem-19, včetně dosud pouze předpokládaných časových relací trvanlivosti specifické adaptivní imunity očkování jedince a člověka po prodělaném onemocnění.

Pandemie nového čínského koronaviru poprvé v dějinách medicíny infekčních onemocnění mobilizovala přední virologická pracoviště v Evropě a ve světě společně s vývojovými laboratořemi nadnárodních farmaceutických společností k využití moderních biotechnologií pro přípravu nových generací vakcín. Podařilo se něco naprosto výjimečného, když bylo možné během necelého jednoho roku využít v laboratořích již dříve připravených a pro jiná virová agens ověřovaných technologických platforem pro nejmodernější vakcíny (rekombinantní, vektorové, genové, viz dále). Technické vlastnosti dostupných vakcín, které jsou dodávány nebo budou dodány do naší země pro plošné očkování proti covidu-19, je rovněž nutné v přiměřeném rozsahu přibližovat mimo jiné také na pozadí nových variant SARS-CoV-2.

Rádi bychom se teď vrátili blíže k počátku – můžete přiblížit důležité mezníky vakcinace v naší republice a významná jména těch, kteří se na této problematice podíleli?

Bývalé Československo patřilo už od druhé poloviny 50. let 20. století, navzdory politicky rozdělenému světu, k průkopníkům v oblasti výzkumu, vývoje a výroby očkovacích látek proti závažným virovým onemocněním. Navazovali jsme tehdy na tradici v oblasti vývoje sér a očkovacích látek proti bakteriálním onemocněním z časů první republiky, kdy krátce po vzniku Československa a díky mezinárodnímu věhlasu a autoritě našeho prvního prezidenta Tomáše Garrigua Masaryka byl v Praze na Vinohradech vybudován moderní Státní zdravotní ústav z prostředků Rockefellerovy nadace včetně pražského Paterova ústavu. Tato instituce měla společně s lékařskou fakultou Univerzity Karlovy významné průkopníky lékařské mikrobiologie, virologie a epidemiologie, mezi které nepochybně patřili profesori František Patočka a Karel Raška. Právě oni se stali doma i v cizině respektovanými veličinami ve svých disciplínách, zakladateli pražských škol virologie a epidemiologie. Po druhé světové válce se jim podařilo vychovat generaci mladých lékařů, brzy mimořádně úspěšných v boji se závažnými infekčními nemocemi, trápícími děti i dospělé.

Za všechny lze uvést v souvislosti s bojem proti virovým infekcím tehdy mladé lékaře Dimitrije Slonima a Karla Žáčka. Ti se právě v polovině 50. let rozhodli opustit akademickou dráhu na pražské lékařské fakultě v ústavu prof. Patočky a přijmout životní nabídku hlavního hygienika prof. Viléma Škovránka. Byla to výzva z největších, znamenala připravit nejprve inaktivovanou (usmrcenou) vakcínu podle amerického virologa Jonase Salka proti dětské přenosné obrně a posléze i živou oslabenou (atenuovanou) vakcínu proti tomuto onemocnění, známému pod označením polio, kterou vyvinul další americký virolog Albert Sabin. Zákeřné infekční onemocnění epidemickou poliomyelitidou pronásledovalo lidskou civilizaci odedávna, ovšem od 30. let minulého století, kdy se zejména v USA, ale i v západoevropských vyspělých zemích začaly používat ve velkém saponáty pro snadnější a účinnější udržování hygieny v domácnostech,



2

vracely se epidemie přenosné obrny ohrožující životy a zdraví dětí častěji. Batolata lezoucí po pečlivě saponátý ošetřených podlahách v moderních domácnostech najednou nebyla vystavena kontaktu s virem přenosné obrny a jejich imunitní systém posílený v útlém věku mateřskými protilátky nebyl stimulován jinak stále v lidské společnosti přítomným enterovirem, původcem kruté infekční metly lidstva. Československá vláda si stanovila v r. 1955 za cíl vyrobit nejprve inaktivovanou vakcínu podle J. Salka, který se rozhodl svůj objev, učiněný v témže roce, nepatentovat a věnovat ho lidstvu. Přesto úkol realizovat Salkovu technologii v tehdejší komunistickém Československu byl pro virology Slonima a Žáčka mimořádně náročným, vždyť v důsledku studené války bylo Západem uvaleno embargo na vývoz produktů pokročilých technologií, včetně těch nezbytných pro výrobu vakcín, do zemí komunistického tábora. Představitelé naší země dali programu výroby polio vakcíny prioritu, díky které se Slonimovu týmu podařilo znovu vyvinout Salkovu vakcínu v našich podmínkách. Znamenalo to zejména zavést poprvé u nás kultivaci buněk tkáňových kultur *in vitro* v laboratorním a posléze výrobním měřítku. Byla to tehdy v poválečné době revoluční metoda, vyžadovala spolupráci se skláři a optimalizaci správného složení skla určeného pro výrobu kultivačních lahví, znamenalo to též spolu s oceláři optimalizovat složení oceli pro trubičky do kultivačních setů a v neposlední řadě také s gumárenskými odborníky připravit netoxické gumové zátky a těsnění pro kultivační aparatury. Realizačnímu týmu se všechny tyto kroky, bez nichž by celá technologie velkoobjemové produkce virulentního kmene polia neměla naději na úspěch, podařily v rekordní době. Už v r. 1957 byla československá Salkova vakcína na světě a po nezbytných testech bezpečnosti jejího použití byla k dispozici pro očkování dětí.

Sabinova živá atenuovaná polio orální vakcína („na lížičce“) byla založena na celkem třech oslabených kmenech polio viru cirkulujících mezi lidmi. Před Slonimovým týmem v Ústavu sér a očkovacích

látek (ÚSOL) a K. Žáčkem v Nemocnici Bulovka, jehož členem byl též epidemiolog Ervín Adam (později odešel do USA na Baylor College v Texasu), byl ještě o stupeň náročnější úkol – vyvinout v našich podmínkách také Sabinovu vakcínu, mnohem složitější z hlediska množení oslabených kmenů polio viru v buněčných tkáňových kultur opičích ledvin a kontroly stability jejich oslabení. I to se ale podařilo, a tak v r. 1960 Československo uskutečnilo jako první země na světě celoplošnou aplikaci orální polio vakcíny u dětí. Během pouhých 6 měsíců mohla tehdejší vláda oznámit, že na našem území byl potlačen výskyt onemocnění dětskou obrnou. Šlo o velký úspěch socialistického zdravotnictví, kterému se v čase studené války přikládala velký politický význam. Úspěchu československé lékařské vědy jsme si však dlouho neužili. V Sovětském svazu se tehdy rozhodovalo, kdo bude nakonec vyrábět polio vakcínu pro země socialistického tábora. A tak práce našich lékařů a virologů v podobě živé vakcíny putovala do Moskvy, kde právě na začátku 60. let dokončili výstavbu Institutu encefalitid a poliomyelitid.

Středisko virových vakcín doc. Slonima v Ústavu sér a očkovacích látek v Praze však pokračovalo dále ve vývoji vakcín. Ještě na další dvě z nich si dělali nárok v Moskvě – šlo o vakcíny proti klíšťové encefalitidě a vzteklině. V polovině 60. let se D. Slonim se svým týmem blýsknul vakcínou proti pravým neštovicím (varirole), jiné metle sužující život lidí na celém světě od nepaměti. Díky prof. Karlu Raškovi, v té době generálnímu řediteli divize infekčních nemocí Světové zdravotnické organizace v Ženevě, se podařilo v silně polarizovaném světě vyhlásit program na eradikaci pravých neštovic na naší planetě. Znamenalo to během několika málo let plošně naočkovat obyvatele zemí s endemickým výskytem tohoto viru. To bylo možné jedinečně zajištěním dostatečného množství vakcín od celé řady producentů a Slonimova vakcína byla v celé kampani za vymýcení pravých neštovic vyhodnocena Světovou zdravotnickou organizací jako třetí nejkvantitnější očkovací látka. V 70. letech pak vy-



2 Pohled na areál Státního zdravotního ústavu v r. 1927. V budově 3 (šipka) byly laboratoře a umývárna laboratorního skla 2. oddělení pro výrobu sér a očkovacích látek proti neštovicím a později i proti vzteklině. Reprofoto z časopisu *Nová Praha* (1. září 1927), převzato z publikace J. Kříže a R. Beranové (2005)

3 Dimitrij Slonim (první zleva) s pracovníky laboratoře preparativní virologie Ústavu sér a očkovacích látek v r. 1986. Z archivu L. Grubhoffera

vinul opět jím vedený tým živou atenuovanou vakcínu proti spalničkám, závažnému virovému onemocnění spojenému obvykle s dětským věkem, ohrožujícímu děti na životě a zdraví a zanechávajícímu vážné zdravotní následky. Oslabený spalničkový virus byl pomnožován v buňkách tkáňových kultur psích ledvin, stejně jako poslední živá vakcína proti příušnicím z produkce Slonimova týmu, dokončená a do očkovací praxe zavedená v polovině 80. let 20. století. Obě byly nakonec u nás dětem podávány formou divakviny – proti spalničkám a příušnicím zároveň.

Legenda československé virologie doc. MUDr. Dimitrij Slonim (1925–2017, blíže o něm také v *Živě* 2015, 4: LXXI–LXXIII; a 2017, 1: XIV) se zapsal bez nadsázky nemsazatelným způsobem do historie boje s virovými původci závažných onemocnění člověka, zásadně přispěl ke šťastnému životu obrovského počtu dětí, které mohly vyrůstát v bezstarostném mládí, alespoň pokud jde o nebezpečné infekční nemoci. Osobnost tohoto vynikajícího odborníka s mimořádným smyslem pro uplatnění teoretických poznatků v technologických aplikacích nám nesmírně chybí právě v dnešní pandemické situaci. Byl to člověk z masa a kostí, nesmírně lidsky vnímavá bytost a současně měl obrovskou autoritu i obdivuhodnou schopnost řešit krizové situace. Tolik bychom ho potřebovali v čase koronavirové pandemie, aby nás provedl jejími úskalími.

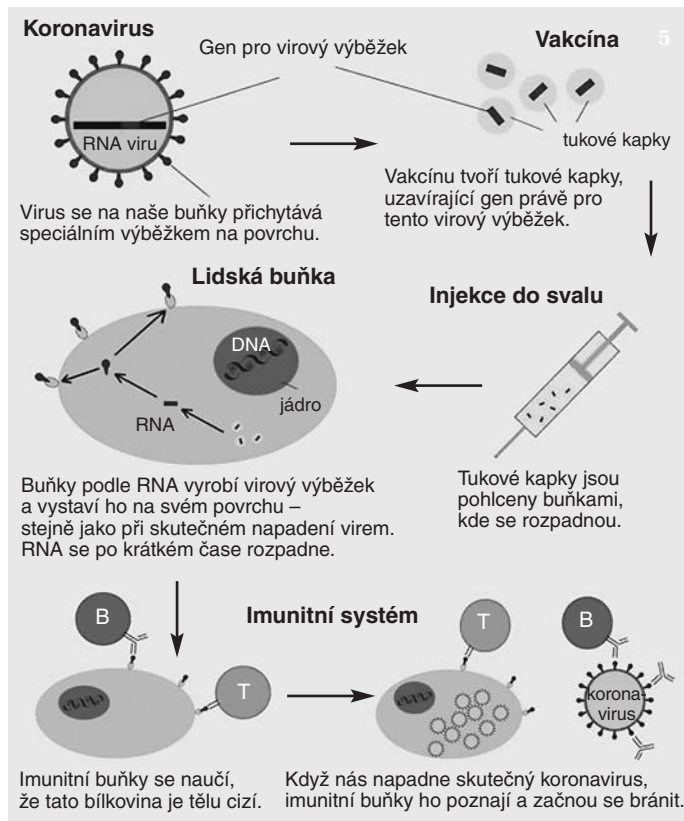
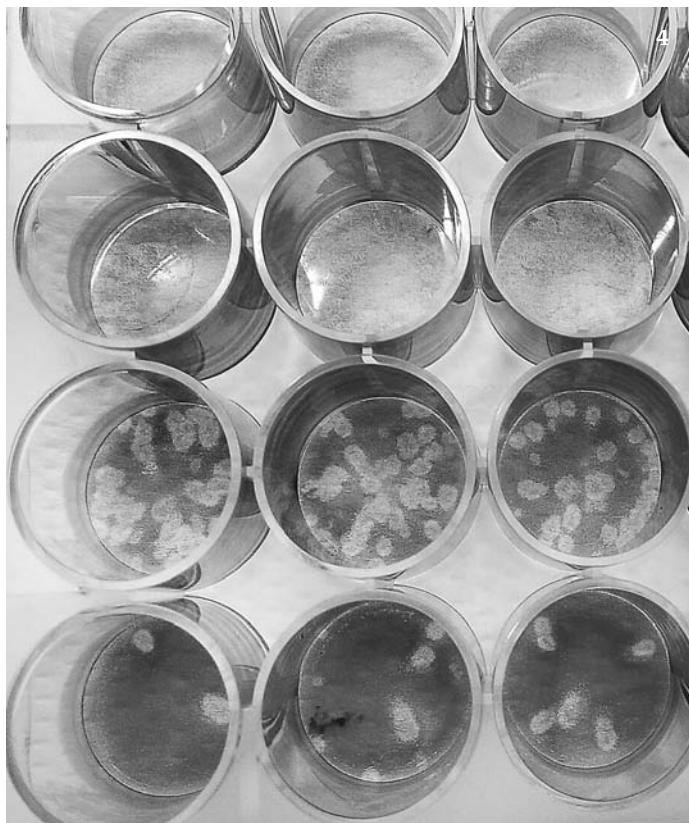
Můžete prosím shrnout, jaké máme obecně typy vakcín, na co jsou zaměřeny (patogeny, přenašeče...)

a jaké jsou hlavní rozdíly mezi genetickou a konvenční vakcínou?

Moderní biotechnologie virových vakcín rozlišují čtyři generace vakcín. Do té první patří nejstarší inaktivované vakcíny, jejichž podstatou jsou usmrcené virové částice (viriony) virulentního divokého viru, který je sám původcem onemocnění. O Salkově polio vakcíně jsme již hovořili. Divoký virus je pomnožen ve velkém objemu ve vnímavých produkčních buňkách příslušné tkáňové kultury. V případě Salkovy vakcíny to bývaly buňky odvozené z opičích ledvin. V současné době je u nás taková dostupná a používaná např. vakcína proti klíšťové encefalitidě, u níž je divoký virus kultivován ve velkých objemech média v kuřecích fibroblastech, kožních buňkách kuřecích zárodků, a následně usmrcen vhodným chemickým činidlem. Tím bývá např. beta-propiolakton, nevrátným způsobem poškozující nukleovou kyselinu viru a schopnost její replikace. Úspěch inaktivované vakcíny z hlediska míry vedlejších nežádoucích účinků závisí na technologickém postupu konečné purifikace (vyčištění) usmrcených virových částic a jejich zbavení kontaminujících bílkovin produkčních buněk. V případě koronavirové SARS-CoV-2 bylo od začátku pandemie vyvinuto několik inaktivovaných vakcín proti covidu-19 v Číně, Indii a v Rusku. Do jedné z nich se rozhodlo investovat i naše Ministerstvo zdravotnictví, s poněkud naivní představou. Celý projekt skončil po několika měsících přípravou virionového antigenu, purifikovaných a usmrcených koronavirových částic, a ověření jeho biologické nezávadnosti a imunogenních vlastností, tedy schopnosti indukovat buněčnou a protilátkovou složku imunitní odpovědi laboratorních myší. Důvodem, proč se v případě koronavirové platformy inaktivované virové vakcíny nezdá být vhodná, je nutnost náročné purifikace koronavirových částic množených v buňkách opičí linie od kontaminujících složek produkčních buněk opičího původu a současně i relativně nízká imunogenita samotných koronavirových částic. Usuzujeme na ni z celkově slabší imunitní odpovědi pacientů na přirozenou infekci.

Mezi vakcíny první generace řadíme též živé oslabené (atenuované) vakcíny. Už ty historicky nejstarší bývaly právě těmi oslabenými očkovacími látkami v dobách, kdy zdaleka neexistovaly schvalovací autority typu lékových agentur FDA ve Spojených státech amerických nebo EMA v Evropské unii. Připomeňme např. očkovací látku proti variole v podobě viru vakcinie, původce kravských neštovic. Britský lékař Edward Jenner provedl v r. 1796 odvážný a úspěšný imunizační experiment s původcem kravských neštovic na člověku. Variola byla na celém světě vymýcena r. 1979 zásluhou prof. Rašky a dalších odborníků z bývalého Československa, jak jsem již zmínil. V 19. století přišel francouzský chemik a mikrobiolog Louis Pasteur s nápadem oslabit virus vztekliny, původce smrtelného onemocnění. Přenašel vzorky míchy nemocných psů do králíků, pasážoval virus v alternativním hostiteli, a vypitvané vzorky králíčí míchy sušil na vzduchu a slunci. Takto připraveným preparátem oslabené očkovací látky zachránil odvážný Pasteur v r. 1885 chlapce pokousaného vzteklym psem. Jeho riskantní čin odvrátil poprvé ukrutnou smrt člověka na vzteklinu. V současné době je v očkovací praxi tropického lékařství původní živá vakcína proti žluté zimnici, onemocnění způsobenému flavivirem příbuzným viru klíšťové encefalitidy, ale přenašenému komáry v tropických zemích Afriky a Jižní Ameriky. Divoký virus žluté zimnice oslabený v buňkách z mozkové tkáně myši používaný jako vakcína (nese označení 17D) poskytuje dlouhodobou až celoživotní imunitu. V posledních desetiletích se obecně ustupuje od živých vakcín zejména kvůli vyššímu riziku nežádoucích vedlejších reakcí a též riziku zpětných mutací, které by mohly navrátit viru jeho původní virulenci. To jsou též důvody, proč v případě covidu-19 žádná z více než 200 vyvíjených vakcín nebyla a není z kategorie živých atenuovaných vakcín.

Druhou generaci vakcín představují už technologicky pokročilé podjednotkové vakcíny, vycházející z určité antigenní strukturní složky virové částice. Zpravidla to bývá některý z povrchových proteinů či glykoproteinů. U obalených virů, jakými jsou koronaviry, se při konečném dotváření virové částice centrální genomová část virionu (nukleoprotein) obalí kouskem buněčné membrány s předem zabudovanými obálkovými proteiny či glykoproteiny virového původu – to jsou ony výběžky (spikes) povrchových antigenů virové částice. V experimentálních vakcínách byly v minulosti tyto podjednotkové vakcíny na bázi povrchových antigenů virů formulovány do lipidických váčků – liposomů. Většího rozšíření se tomuto typu vakcín dostalo až s technologií přípravy rekombinantních virových proteinů. Také v případě SARS-CoV-2 jsou vyvíjeny vakcíny na bázi výběžkového glykoproteinu S koronavirové nebo jeho části označované jako RBD (Receptor Binding Domain), receptor vázající domény, umístěné na povrchu kvartérní struktury výběžkového glykoproteinu S. Doménu můžeme nazvat Achillovou patou koronavirové, neboť protilátky imunního člověka po prodělané přirozené infekci nebo po očkování namířené proti



úseku RBD nejsou jen tak ledajaké, nýbrž jde o specifické protilátky neutralizující virus, přímo zabraňující vazbě virové částice na receptor na povrchu vnímavé buňky, a tudíž bránící vstupu virionu do vnímavé buňky v dýchacím ústrojí. Takovou podjednotkovou vakcínu na bázi rekombinantního glykoproteinu S bude vakcína americké firmy Novavax vyráběná v jejich závodě v Bohumili u Prahy v buňkách motýla blýskavky kukuřičné (*Spodoptera frugiperda*) s bakulovirovým vektorem. Rekombinantní technologie zpřístupnila zásadním způsobem možnosti vývoje a výroby tohoto typu vakcíny oproti původní velmi pracné preparaci antigenních struktur z virionů množených v produkčních buňkách. Jinou podjednotkovou vakcínu bude proteinová vakcína Sanofi Glaxo-SmithKline (GSK) na bázi rekombinantního výběžkového proteinu S koronavirové vyráběná v rostlinných buňkách.

Třetí generaci představují vektorové vakcíny, jež využívají nereplikující se (nemnožící se) formy vektorových virů pro dopravení genetické informace pro syntézu koronavirového výběžkového glykoproteinu S v buňkách imunitního systému očkovaného jedince. Jako vektorový virus se v případě SARS-CoV-2 nabízí lidský nebo opičí adenovirus. Adenoviry způsobují onemocnění z nachlazení, jsou původci rýmy. Pro účely covidové vakcíny se hodí oba – opičí i lidské adenoviry. Jejich kruhová dvouvláknová genomová DNA je doplněna o krátký úsek DNA odpovídající genu pro výběžkový glykoprotein S koronavirové. Před tím však musí být šimpanzí (AstraZeneca) nebo lidský adenovirus (Johnson & Johnson; Sputnik V) pomnožen naveliko v buňkách opičí nebo lidské buněčné linie. Následně je do genomu adenovirových částic vnesen gen pro výběžkový glykoprotein S koronavirové, přičemž výsledná rekombinantní adenovirová částice

(chiméra) není schopna se množit (replikovat) ve vnímavých buňkách. Vrací nás to zpět k inaktivovaným vakcínám, adenovirové částice v injekci očkovací látky donesou genetickou informaci o výběžkovém glykoproteinu S po vnitrosvalovém podání očkovací látky do vnímavých buněk pro adenovirové částice. Ty mají receptory zejména na povrchu epiteliálních buněk dýchacích cest a plicních buněk, ale také na povrchu buněk jiných tkání vnitřních orgánů včetně buněk imunitního systému. V jádře těchto buněk je gen pro výběžkový protein přepsán do mediátorové (m)RNA, která opustí jádro buňky, aby jako krátký počítačový program přepnula ribozomální linku vyrábějící buněčné bílkoviny na syntézu glykoproteinu S koronavirové.

Do pomyslné čtvrté generace vakcín patří genové či genetické vakcíny, založené na RNA nebo DNA kódující syntézu příslušného virového antigenu *in situ* a indukující specifickou adaptivní imunitu v těle očkovaného jedince. K těmto RNA vakcínám patří dvě proti čínskému koronavirové – z vývoje a produkce firm Pfizer/BioNTech a Moderna (nově též CureVac). Od lékových agentur získaly příslušná povolení jako první a jsou již plošně aplikovány v mnoha zemích světa včetně Evropy.

Genová RNA vakcína proti covidu-19 je založena na řetězích informační mRNA, která nese informaci pro syntézu glykoproteinu S z povrchu koronavirové částice. Proti ní jsou v těle očkovaného jedince vytvářeny protilátky a další faktory specifické imunitní obrany. Řetězky mRNA s genem pro koronavirovou bílkovinu S jsou na začátku výroby vakcíny připraveny ve velkém množství chemickým klonováním pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR), tedy biochemickou syntézou. Nemohou proto být kontaminovány žádnými zbytky produkčních buněk, které by mohly vyvolávat nežádoucí vedlejší reakce po očkova-

ní, jak tomu může být u tradičních vakcín. V další fázi výroby jsou řetězky mRNA umístěny do lipidických nanočástic (tukových kapek), velikostí a strukturou velmi podobných virovým částicím. Vakcína je suspenzí těchto lipidických nanočástic s řetězky mRNA nesoucími gen pro glykoprotein S z povrchu koronavirové a musí být transportována a uchovávána při hlubokém zmrazení z důvodu nestability řetězky RNA a celých nanočástic.

Lipidické měchýřky s mRNA se v očkovací dávce dostávají do svalu očkovaného člověka, kde s nimi obranné buňky zacházejí jako s vetřelci virového původu, a jsou směřovány do lymfatických uzlin coby lokálních center imunity. Následně jsou pozřeny lymfoidními buňkami, řetězky mRNA s genem pro glykoprotein S z povrchu koronavirové částice se uvolní z lipidických nanočástic v cytosolu lymfoidní buňky a jsou směřovány do ribozomů, buněčné továrny na bílkoviny. Poté je spuštěna syntéza výběžkového proteinu S koronavirové včetně jeho glykosylace, která ho opatří oligosacharidovými antény. Takto v hostitelské buňce připravený koronavirový glykoprotein S představuje křížený antigen vakcíny, jež v lymfatických uzlinách indukuje adaptivní imunitní odpověď vedoucí k syntéze specifických protilátek a faktorů buněčné imunity proti koronavirové bílkovině S, a v konečném důsledku tedy i proti covidu-19. Vakcínu indukovaná specifická adaptivní imunita má navíc paměťovou složku, ve výsledku zabrání původci covidu-19, aby se v těle očkovaného jedince uchýlil, rozmnožil a způsobil rozvoj onemocnění. Pro vytvoření plnohodnotné imunitní odpovědi včetně její paměťové složky s trvanlivostí nejméně jednoho roku je nezbytné očkovat ve dvou dávkách s doporučeným časovým odstupem.

Genové RNA vakcíny představují moderní technologickou platformu očkova-

4 Plaková titrace koronaviru SARS-CoV-2, původce onemocnění covid-19 v opičích buňkách Vero E6. Plaky (léze) typické morfologie ve vrstvě buněk infikovaných koronavirem v různém ředění. Foto D. Růžek, Parazitologický ústav BC AV ČR, Výzkumný ústav veterinárního lékařství

5 Jak funguje RNA vakcína. Schéma technologické platformy RNA vakcíny proti viru SARS-CoV-2 a mechanismy jejího působení v organismu očkováného jedince. Orig. O. Lenz, Ústav molekulární biologie rostlin BC AV ČR

cích látek nové generace, která prakticky vylučuje možnost nežádoucích vedlejších reakcí podobných těm u tradičních vakcín. Jde o čistou a na biologickou bezpečnost spolehlivě prověřenou vakcínu s výraznou adaptivní imunitní odpovědí a vysokou ochrannou účinností (95 %) před následnou infekcí cirkulujícím divokým koronavirem.

Krátce bych se chtěl ještě vrátit k jednomu argumentu zpochybňujícímu bezpečnost RNA vakcín proti covidu-19. Výběžkový glykoprotein S je během replikace koronaviru ve vnímavých buňkách přirozenou infekcí napadeného jedince rozštěpen na dvě podjednotky S1 a S2, které vytvoří trimery výběžků v obálce koronaviru zanořené částí S2 do obálky virové částice. Podjednotky S1 se vážou na receptory ACE-2 dalších vnímavých buněk v plicích, zatímco podjednotka S2 funguje jako fúzní faktor. Fúzní faktory jsou poměrně konzervované molekuly široce zastoupené nejen u virů, ale též v buňkách živých organismů v celé šíři jejich historického vývoje. Jejich hlavní fyziologickou úlohou je iniciovat a zajistit splyvání buněčných membrán v reprodukčních procesech, v embryogenezi, ale též při průniku virových vetřelců do hostitelských buněk. Strukturální podoba fúzního faktoru S2 koronaviru s tkáňovým fúzním faktorem syncitin-1 v placentě s sebou nese obavu, zda specifické protilátky proti výběžkové podjednotce S2 koronaviru vznikající během přirozené infekce nebo po očkování nemohou nežádoucím způsobem křížově reagovat se syncitinem-1 u očkováných žen a negativně poznamenat jejich reprodukční možnosti. Tvůrci RNA vakcín proti koronaviru měli toto riziko na paměti, když vymýšleli detaily. Chemicky modifikovali řetízky mRNA kódující glykoprotein S tak, aby protein S syntetizovaný v ribosomech nemohl být štěpen membránovou serinovou proteázou hostitelské buňky na podjednotky S1 a S2. Podjednotka S2 s fúzní aktivitou tak zůstává maskována uvnitř nově syntetizovaného antigenu vakcíny, není vystavena imunitnímu systému očkováného jedince. Protilátky proti ní tak prakticky nemohou vznikat.

Lze vzhledem k variabilitě povrchových antigenů v důsledku nových mutací koronaviru očekávat, že bude třeba vyvíjet každý rok novou vakcínu?

Změny genetické informace virů mutacemi, chybovostí virové specifických polymeráz, probíhají neustále, v každém okamžiku. Větší mutační aktivitou trpí RNA viry

v porovnání s viry DNA, příčinou je vysoká chybovost RNA polymeráz virů s RNA genomem. Mezi RNA viry jsou však velké rozdíly ve vnitřní mutagenitě, retrovirus HIV je např. v tomto ohledu velmi náchylný k mutacím (a jde také o zásadní problém pro vývoj vakcíny proti HIV), desetkrát častěji než pozorujeme u virů epidemické chřipky – hovoříme o antigenním driftu jako důsledku bodových mutací se záměny nebo delecemi aminokyselin v primárních strukturách virových proteinů. Koronaviry jako jediné viry mají tzv. proof-reading endonukleázu – enzym, jenž dokáže do určité míry opravovat vznikající bodové mutace. Výsledkem je, že i SARS-CoV-2 mutuje dvakrát až pětkrát pomaleji než chřipkové viry. Přesto k mutacím u původce covidu-19 dochází, jak se již přesvědčujeme v této pandemii. Britská mutace má na dvě desítky bodových mutací, z nichž dvě jsou v blízkosti oblasti RBD, rozpoznávající receptor vnímavých buněk ACE-2, a delecí dvou aminokyselin. Tyto mutace nevedly k zásadní změně architektury výběžku S, která by znamenala, že specifické protilátky indukované vakcínami ztratí schopnost chránit před infekcí britskou variantou koronaviru. Funkčnost stávající RNA vakcíny proti britské, dokonce i jihoafrické variantě potvrdila provedenými experimenty společnost Moderna.

Měla by se před očkováním stanovovat hladina protektivních protilátek, a totéž po očkování, aby se zjistilo, zda je očkováný jedinec dostatečně chráněn? Má smysl očkovat člověka s nízkou hladinou protilátek relativně krátce (tři měsíce) po proděláním onemocnění covid-19? Bude i v České republice probíhat výzkum zaměřený na výsledky použití vakcíny?

Obvykle v této souvislosti připomínám, že pokud bychom byli vystaveni této pandemii před 30 až 40 lety, neměli bychom k dispozici velmi nákladnou diagnostiku na bázi RT-qPCR (pozn. kvantitativní reverse transcription PCR je používána pro RNA, nebo mRNA, která je nejprve reverzní transkriptázou přepsána do komplementární cDNA, jež pak slouží jako předloha – templát – pro polymerázovou řetězovou reakci), měli bychom kvalitní metody sérologické diagnostiky, založené na analýze specifických protilátek v krvi nemocných, a též antigenní testy, využívající sérotypově specifické protilátky podobně, jak se dosud používají v diagnostice chřipkových virů. Mrzí mě, že se od nástupu pandemie poněkud zapomnělo na starou dobrou sérologii, a hlavně na význam detailního studia specifických protilátek pro diagnostiku onemocnění. Naštěstí se značná pozornost upíná k vývoji terapeutických protilátek pro léčbu těžších případů covidu-19. Se zahájením plošného očkování se však přímo nabízí, že by bylo třeba mít dostupné stanovení specifických protilátek, kdykoli to situace vyžaduje. Zejména pro pacienty, kteří onemocnění prodělali, nebo jej prodělali v mírné či bezpříznakové formě, by bylo žádoucí znát hladinu specifických protilátek, stejně tak u očkováných jedinců po celostátní přehled o epidemiologické bdělosti (surveillance). To je nesmírně důležité pro další řízení postupující, a doufej-

me brzy též ustupující, pandemie. Lékařští imunologové doporučují očkovat nejdříve 6 měsíců po proděláném onemocnění, přesnější představu o době trvání adaptivní imunity v takových případech dosud nemáme. Lze předpokládat, že nakonec bude delší než půl roku.

Brazílská varianta se zdá podle dosavadních zkušeností virulentnější variantou než britská či jihoafrická, přestože obě bodové mutace a jimi způsobené změny dvou aminokyselin ve výběžkovém glykoproteínu S koronaviru jsou obsaženy v jihoafrické variantě a jedna z těchto záměn aminokyselin v britské variantě. Analýza účinnosti RNA vakcíny Pfizer/BioNTech vůči brazilské variantě koronaviru v laboratoři Texaské univerzity v Galvestonu potvrdila její dostatečný ochranný účinek. V přirozené cirkulaci koronaviru jsou však zaznamenávány případy reinfekce novými variantami u lidí, kteří prodělali covid-19 způsobený původní variantou. S tím je nutné počítat i v době kratší, než je půl roku. Imunitní odpověď po proděláném onemocnění je spíše krátkodobá a navíc se může délkou ochranného účinku velmi výrazně měnit v jednotlivých případech. Důležité je, že existující imunita po proděláném onemocnění, případně očkování, výrazně přispívá k lehkému průběhu onemocnění a naopak významně snižuje pravděpodobnost případů onemocnění s těžkým průběhem.

Jak je to s tvorbou protilátek u genetikých vakcín, které jsou zaměřeny na buněčnou imunitu, jaká jsou očekávání (srovnatelnost) z hlediska trvání protektivitu u vakcín založených na různých principech?

U genových či genetických vakcín na bázi mRNA v nanolipidických částicích jsou tyto částice po injekci do svalu rozpoznávány obrannými buňkami jako částice virových vetřelců a směřovány do lymfatických uzlin. Výběžkový antigen S koronaviru, syntetizovaný v lymfoidních buňkách, následně indukuje adaptivní imunitní odpověď buněčné i protilátkové části imunity. První dávku očkovací látky je adaptivní odpověď iniciována a druhou dávku je indukce potřebným způsobem posílena, včetně přípravy paměťové složky imunitní odpovědi. Již preklinické zkoušky těchto vakcín na laboratorních zvířatech ukázaly, že intenzita protilátkové i buněčné složky specifické imunity je výrazně vyšší než po přirozené infekci SARS-CoV-2, nebo po očkování jiným typem vakcíny, uvádí se až pětkrát vyšší. Mám za to, že jde o příznivý důsledek mechanismu působení těchto vakcín navozených do lymfatických uzlin. Adaptivní imunita navozená mRNA vakcínou má charakter systémové imunity, postrádá přirozeně onu slizniční složku v plicích, coby bránu vstupu původce covidu-19. Na rozdíl od vektorových vakcín na bázi adenovirových vektorů, jejichž osud v organismu očkováného jedince umožňuje vstup rekombinantních adenovirových částic do buněk vnímavých pro specifický i nespecifický vstup v různých tkáních. Tedy i do buněk plicní tkáně, které mají na svém povrchu receptory pro adenoviry a jsou přirozenou bránou vstupu i pro koronavirus onemocnění covid-19.

Řada vakcín vzniká v základním výzkumu, než dojde na jejich komerční využití (nebo na ně také někdy nedojde z různých důvodů vůbec). Můžete přiblížit způsob financování vývoje vakcín, v jakých částkách se řádově pohybují náklady v základním výzkumu a jaké jsou pak spojeny s celým procesem uvedení dané vakcíny do praxe?

Vývoje a výroba vakcín nových generací představuje vskutku finančně mimořádně náročnou záležitost, kterou v demokratických zemích na svá bedra nemohou dosti dobře vzít národní rozpočty v jednotlivých státech disponujících pokročilými biotechnologiemi. Proto se do těchto projektů mohou pustit zpravidla již v minulosti úspěšné a bohaté farmaceutické firmy, a to ještě většinou v nadnárodním konsorciu, jehož členem bývá kvalitní výzkumný tým některé z předních univerzit, jako např. AstraZeneca, britsko-švédské konsorcium s virologem Oxfordské univerzity. V případě vývoje a výroby vakcíny proti SARS-CoV-2 i některé vlády západních zemí vložily nemalé finanční prostředky do vývoje a výroby a lze tak v budoucnu očekávat složitosti při řešení dopadu výroby vakcín s finanční spoleučásti státu na tvorbu jejich cen. Předchozí prezident Donald Trump uvolnil z rozpočtu USA 4,5 miliardy dolarů pro čtyři přední farmaceutické společnosti, z nichž některé již uspěly v závodě o koronavirovou vakcínu. V celkových objemech jde v západním světě o desítky až sto miliard dolarů pro vývoj takové vakcíny nové generace se zajištěním výroby stovek milionů až jednotek miliard dávek očkovací látky. Velký díl finančních prostředků stojí tyto farmaceutické firmy preklinické, a zejména klinické testy v zemích s pandemií probíhající neřízeným způsobem, jako je Brazílie, Mexiko, Indie nebo Jižní Afrika.

Kterými typy vakcín se zabýváte v Parazitologickém ústavu Biologického centra Akademie věd?

V Parazitologickém ústavu se tradičně věnujeme výzkumu protiklíštěcích vakcín a ve spolupráci se zahraničními partnery též vakcínám proti lymeské borelióze. Protiklíštěcími vakcínami rozumíme vakcíny proti sání klíštěte na hostiteli se současným ochranným účinkem proti patogenům přenášeným klíšťatou, zejména viru klíšťové encefalitidy, spirochétám lymeské boreliózy a proti babezióze. Pokud klíště zaútočí na hostitele imunizovaného po klíštěcím sání, vyhodnotí situaci jako nebezpečnou a během krátkého časového intervalu opustí podkoží hostitele a odpadne z povrchu jeho těla. Tím se výrazně zkrátí čas potřebný k případnému přenosu patogenu, pokud se nacházel ve vnitřním prostředí klíštěte. Tradičně nás zajímají proteiny klíšťat, jejichž geny jsou aktivovány sáním krve na hostiteli bez přítomnosti patogenu nebo v jeho přítomnosti. Před několika lety jsme se spojili s dalšími pěti evropskými výzkumnými skupinami, vytvořili jsme konsorcium ANTIDoTE (Anti-tick vaccines to prevent Tick-borne Diseases in Europe) pod vedením kolegů z Amsterdamské univerzity a úspěšně se ucházeli o finanční podporu z Evropské unie. Rozsáhlou transkriptomickou analýzou vybraných tkání klíštěte obecného (*Ixodes ricinus*) jsme vy-



tipovali zhruba desítku klíčtějších proteinů, enzymů a vazebných proteinů, jejichž geny byly v klíšťatech exprimovány po sání krve na hostiteli. Potvrdili jsme tak některé již dříve vytvářené klíštěcí bílkoviny s tím, že testování těchto molekul jako kandidátů protiklíštěcích vakcín ještě nebylo dokončeno. Jde o časově náročnou fázi, kdy na testování účinnosti vakcinačního efektu musíme mít vhodný model, což v případě některých patogenů, jako jsou spirochéty lymeské boreliózy nebo babezie, není snadná záležitost. Nevzdáváme úsilí vložené do vývoje této vakcíny a v případě úspěchu bychom počítali v první řadě s jejím zavedením pro veterinární použití.

Pokud jde o vakcíny proti lymeské borelióze, je ambicí očkování lidí proti tomuto infekčnímu onemocnění, které zejména při zanedbání jeho diagnózy i zahájení antibiotické léčby dokáže velmi dramaticky zkomplikovat kvalitu života postižených jedinců. Před 15 lety jsme spolupracovali s firmou Baxter v rakouském Orthu na ověřování protektivního účinku jejich rekombinantní chimérické vakcíny. Navzdory slibným výsledkům v závěrečné fázi testování však byl projekt přerušen a posleze ukončen náhlou změnou jejich výzkumného programu. Moji mladí kolegové z Parazitologického ústavu Radek Šíma a Ondřej Hajdůšek těsně před příchodem čínského koronaviru oznámili mimořádně vysokou účinnost kandidátní vakcíny proti lymeské borelióze vyvinuté francouzskou farmaceutickou společností Sanofi. Potvrdili tak na evropském druhu původce onemocnění *Borrelia afzelii* shodně, více než optimistické závěry vakcinačních experimentů získaných americkou laboratoří Sanofi s americkými druhy borelií. Pevně doufáme, že dopady koronavirové pandemie nezhatí pokračování této práce na více než slibné a potřebné vakcíně.

Co je hlavní příčinou, že na některé typy virů lze vytvořit vakcínu relativně rychle (chřipka), zatímco u jiných věda tápe (třeba horečka dengue)? A proč je to tak složité u eukaryotních parazitů (protista), např. u původce malárie?

Možnosti úspěšného vývoje protivirových vakcín přímo souvisí s biologickými vlastnostmi virových původců infekčních onemocnění. Rozhodující jsou zejména mechanismy patogenese přirozené nákazy viry, jejich tkáňová specifika a dostupnost distribuce virových agens a jejich replikace ve vnitřním prostředí organismu člověka nebo organismu hostitelů jiných živočiš-

ných druhů, dostupnost účinných nástrojů imunity v oblastech vnitřního šíření viru v infikovaném jedinci a možnosti prezentace replikujících se virových částic imunitnímu systému. Druhou okolností neméně zásadního významu je frekvence mutací virových agens. Zkušenosti z posledních let dávají za pravdu skeptikům, že v případě retroviru HIV, původce AIDS, se vakcínu jen tak nepodaří vyvinout. Důvodem je náchylnost HIV k mutacím a snadné unikání divokého cirkulujícího HIV působení protilátek ve vakcínou imunizovaném organismu. Na podobné komplikace narazili virologové při vývoji vakcíny proti flaviviru hepatitidy C (HCV). Naštěstí v obou těchto případech se podařilo nalézt vhodná antivirotika, která zachraňují statisíce a miliony nakažených lidí. V případě chřipky se přes veškeré úsilí dosud nepodařilo vyvinout univerzální protichřipkovou vakcínu, dosud nemáme gen viru chřipky a jím kódovaný antigen, který by univerzálně indukoval virus neutralizující či ochranné specifické protilátky. Proto se každý rok radí odborníci z národních referenčních laboratoří v rámci Světové zdravotnické organizace o nejpravděpodobnějších antigenických typech viru chřipky A a B v příští sezoně epidemické chřipky. Hledají konsenzus na základě sérologických údajů z poslední a předcházejících sezon. Jakmile se dohodnou na nejpravděpodobnějších sérotypech chřipkových virů, vydají pokyn pro výrobu sezonní vakcíny v příslušných výrobních závodech. Děje se tak dosud klasickým způsobem – pomnožením vybraných chřipkových sérotypů v kuřecích embryích, virus se uvolňuje do chorioalantoidní tekutiny v embryích, ta se v optimálním čase sbírá a slouží v přečištěné podobě k finální formulaci očkovací látky proti epidemické chřipce příští sezony.

Jinou virovou metlou lidstva, proti níž zůstává vývoj vakcíny dosud neřešitelným problémem, je flavivirus dengue, virus v tropech přenášený komáry, docela blízký příbuzný našeho viru klíšťové encefalitidy. Na rozdíl od klíšťové encefalitidy má ale dengue díky své evoluci celkem čtyři mírně odlišné virové původce, a proto máme celkem čtyři různá onemocnění – dengue 1, 2, 3 a 4. Infekce jedním z nich vyvolá silnou imunitní reakci a vzniklé protilátky v případě, že se takový jedinec potká s jiným typem/druhem viru horečky dengue, zhorší bouřlivou imunitní odpověď. Protilátky v tomto případě nechrání, ale zhoršují imunopatogenezi onemocnění v kontextu s buněčnou složkou imunity mechanismem protilátkově zesílené imunitní odpovědi (ADE – antibody dependent enhancement), následované protilátkami zesíleným vstupem virových částic do vnímavých buněk a jejich replikací, což vede ke zhoršení průběhu onemocnění.

A vakcíny proti parazitickým protistům coby eukaryotickým jednobuněčným mikroorganismům jsou dalším příkladem původců závažných infekčních nákaz (parazitóz), jež odolávají snahám tlumit nebo vymýtit tyto parazity ohrožující životy v tropických a subtropických oblastech. Důvodem je opět jejich schopnost měnit „kabát“ v jednotlivých stádiích složitého životního cyklu, který se navíc odehrává nejenom v organismu člověka či jiného

obratlovce, ale současně i v bezobratlém přenašeči (vektoru). V případě malárie jsou přenašeči malarického plasmodia komáři rodu *Anopheles* a ročně onemocní v tropických krajinách na tři miliony dětí. Dalším onemocněním tropů a subtropů je leishmanióza, jejíž původci, leishmanie, jsou přenášeny flebotomy, krevsajícím dvoukřídlým hmyzem, nebo africká trypanozomiáza – spavá nemoc šířená mouchami tse-tse (rod *Glossina*). Přes soustavné úsilí parazitických prvoci, původci závažných parazitóz člověka a zvířat již dlouho odolávají snaze najít jejich Achillovu patu a využít ji k přípravě spolehlivě fungující vakcíny. Doufejme, že pokrok, který nastal také díky SARS-CoV-2 ve vývoji platformy vektorových a genových vakcín, nám pomůže přiblížit se na dohled úspěchu třeba právě s vakcínou proti malárii.

Naše společnost je dost rozdělená, zejména v mladší generaci již před

pandemií řada lidí odmítala nechat očkovat své děti i zcela prověřenými vakcínami. Jak přesvědčit ty, kteří se obávají očkování a čekají, že se nechají naočkovat „ti druzí“, a tím budou i oni chráněni?

Zdá se, že některým našim spoluobčanům nedochází, že jediný způsob, jak dosáhnout „bezbolestně“ kýžené kolektivní imunity (již zmíněná herd imunity – stádní imunita) proti čínskému koronaviru, je plošné očkování všech rizikových skupin – z věkového hlediska i z hlediska zdravotních rizik. V opačném případě by nás čekalo úmorné dlouhé období promořování populace divokým koronavirem s fatální dopadem na zdraví a životy. Očkování je jediná cesta, zdá se totiž, že potrvá ještě dlouho, než se podaří vyvinout účinné a široce dostupné antivirotikum. Vakcíny jsou tedy jediná naděje, ty nejmodernější navíc mohou velmi pružně reagovat na nové varianty koronaviru díky jejich

stavebnicovým řešením. Pro každého, komu nebrání jeho zdravotní stav očkování podstoupit, to má význam kategorického imperativu, význam vyjádřeného solidaritě s lidmi na celé planetě. Svobodomyšlný výklad očkování není v naší naléhavé pandemické situaci výrazem zodpovědného přístupu. Ostatně není to tak dávno, kdy nebylo možné pobývat v USA, aniž by se člověk prokázal prodělaným onemocněním spalničkami nebo očkováním proti nim. Fatální zkušenosti severoamerických indiánů a prvních osadníků se zavlečením spalniček do Nového světa v dávné minulosti zanechaly v paměti Američanů po generace předávané vzpomínky a velký respekt z této metly lidstva. Diskuze o přijatelnosti či nepřijatelnosti osvědčení o očkování nebo prodělaném onemocnění mi připadají z pohledu závažnosti situace, ve které se nachází nejen naše země, nejen Evropa, ale naše planeta, velmi malicherné.

Děkujeme velmi za rozhovor.

Ilja Trebichavský

Helmintoterapie vede ke změně diferenciaci imunitních buněk

Helmintoterapie je specifický typ experimentální imunoterapie chronických zánětlivých onemocnění, alergických a autoimunitních chorob (resp. transplantáční reakce proti štetu) pomocí parazitických červů nebo jejich vajíček, jak přiblížil také dvoudílný seriál v Živě (2020, 6 a 2021, 1). Teoreticky vychází z hygienické hypotézy o nárůstu frekvence výše uvedených chorob po vymizení helmintů z lidského střeva ve vyspělých zemích.

Bylo skutečně prokázáno, že helminti vyvinuli během dlouhé koevoluce se svými savčími hostiteli mechanismy, jimiž se brání zánětlivým reakcím imunitního systému, které by je mohly poškodit. Dosahují této obrany tím, že vykazují na sliznici zažívacího traktu a dýchacího systému imunomodulační účinek, jímž ovlivňují diferenciaci imunitních buněk hostitele. Naopak hostitelé využívají tuto změněnou diferenciaci k obraně proti helmintům, takže je patrný vliv dlouhé společné evoluce vzájemně se ovlivňujících parazitů a hostitelů.

Narušením epitelových buněk střeva svými proteolytickými enzymy vyvolávají helminti ve tkáni signály poškozování, které aktivují dendritické buňky. Tyto strážní buňky imunity jsou přítomny pod epitelem. Červi svými proteiny ovlivňují polarizaci těchto buněk, aby při předkládání antigenních peptidů červů T lymfocytům (tato instrukce je zásadní pro vznik specifické imunitní reakce) změnila jejich diferenciaci z prozánětlivé větve TH1 a TH17 na protizánětlivé TH2 lymfocyty. Změna diferenciaci T lymfocytů má za následek snížení hladin prozánětlivých informačních molekul – cytokinů interleukinu 12 a interferonu gama se současným nárůs-

tem TH2 protizánětlivých cytokinů interleukinů 4, 5, 10 a 13. Tyto protizánětlivé cytokiny jsou však také důležité pro imunitní odpověď proti helmintům, neboť vedou k tvorbě protilátek IgE, které vyvolají vypuzení aktivních granul z přivolaných „chemických zabíječů“ – žírných buněk a eozinofilů. Látky uvolněné z těchto granul jednak vyvolají stahy hladké svaloviny, jednak působí na červy jako anti-parazitické proteiny a enzymy. Prostředí se stane pro parazita nepříznivým a vede k jeho vypuzení.

Helminti ovlivňují také diferenciaci makrofágů do protizánětlivých populací M2a, které potlačují funkce zánětlivých makrofágů a podporují diferenciaci TH lymfocytů do výše uvedených protizánětlivých TH2 populací a do populací regulačních T lymfocytů, jež brání rozvoji zánětu produkci cytokinů interleukinu 10 a transformačního růstového faktoru beta. Regulační lymfocyty jsou patrně další příčinou příznivého vlivu parazitických červů na alergická, autoimunitní a zánětlivá imunopatologická onemocnění.

Manipulace buněk zánětu je v současné době intenzivně studována ve spojitosti s rozsáhlým studiem patologických projevů plicních makrofágů při těžké infekci pandemickým koronavirem. Diferenciaci plicních makrofágů do aktivovaného stavu M1 vede k nekontrolované produkci zánětlivých faktorů, které způsobí poškození plic, cytokinovou bouři a multiorganové selhání. Protože existuje možnost změnit diferenciaci makrofágů ze zánětlivého stavu M1 do neutrálního nebo protizánětlivého, rysuje se zde i terapeutická možnost zastavit poškozování plic při virové infekci. Manipulace buněk imunitního systému však

patří k nejobtížnějším postupům, protože dodnes neznáme vlastnosti všech stovek produktů, jejichž geny jsou při zánětu aktivovány, a zejména složité vztahy mezi nimi.

Helmintoterapie by mohla být využita v léčbě astmatu a těžkých chronických zánětlivých onemocnění střeva, jako jsou Crohnova choroba a ulcerózní kolitida, jejichž četnost je ve vyspělých zemích hrozivá a které ohrožují především mladou dospělou produktivní populaci. Nespornou výhodou helmintoterapie je její vysoká efektivita a zejména cenová dostupnost ve srovnání s biologickou léčbou monoklonálními protilátkami. Pro dosažení účinku musejí být použiti živí helminti, protože s izolací účinných chemických složek z těchto organismů klesá jejich terapeutická účinnost. Použití živých červů způsobuje ovšem jisté estetické problémy, možnost infekce okolí i reinfekce pacienta po léčbě, nemožňuje studium účinku placebo a zavádí do těla řadu neznámých složek, z nichž některé mohou mít nežádoucí účinky. Někteří helminti vylučují např. řadu alergenů a mohou naopak alergický zánět potencovat.

Následkem potlačení zánětlivé odpovědi je současně snížena imunitní odpověď proti patogenním organismům a alergenům. Změna diferenciaci lymfocytů helminty použitými k léčbě či prevenci vede ke zhoršení imunity proti virům a bakteriím, takže namísto jedné onemocnění mohou nastoupit jiná. To je obecný problém biologické léčby, která manipuluje s imunitními procesy. Je známo, že dosavadní biologická léčba chronických zánětlivých chorob (monoklonálními protilátkami proti cytokinům zánětu) může aktivovat tuberkulózu, herpesviry, JCV (John Cunningham virus) nebo další vážné oportunní (latentní a u zdravých lidí vzácné) infekce. S takovým rizikem musí do budoucna počítat i helmintoterapie, která se řadí do skupiny biologické léčby, a to ještě předtím, než opustí experimentální vody.

Použitá literatura uvedena na webu Živy. K dalšímu čtení např. Živa 2020, 3: 129–132 a 5: 285–287; 2021, 1: 6–8.