

Význam vrozené imunity u nových virových pandemií

Čím víc se učíte, tím víc poznáváte, že neexistují žádné odpovědi, ale jen další otázky.

Norman Mailer

Začátkem tohoto století proběhly daleko od Evropy a bez naší velké pozornosti dvě epidemie koronavirových (SARS-CoV-1 a MERS-CoV), které byly velmi brzy potlačeny. Ještě menší zájem vzbudila panzootie (globální epidemie zvířat) prasečího reprodukčního a respiračního syndromu (PRRS) v 90. letech 20. století. Toto vážné respirační onemocnění prasat vyvolal arterivirus příbuzný koronavirovým a z téhož řádu *Nidovirales*. Inhibicí vrozené imunity – protivirového interferonu alfa – překonal virus PRRS obranu dýchacích cest a pronikl do plic (Trebichavský a Valíček 1998; interferony jsou řazeny do tří tříd, z nichž třídy I a III mají výrazný antivirový účinek). Podobnou strategii má i recentní pandemický koronavirus SARS-CoV-2, který inhibuje produkci interferonu lambda, nezbytného pro ochranu sliznic dýchacích a trávicího traktu, a u těžkého covidu-19 inhibuje rovněž interferon alfa. Oba viry tedy cílí na vrozenou imunitu na hranici organismu s vnějším prostředím.

Vrozená imunita zahrnuje obranné mechanismy všech buněk zajišťující okamžitou odpověď. Její nejvýznamnější funkcí je iniciace zánětu. Má však daleko více zbraní. U mladých lidí je SARS-CoV-2, etiologický původce covidu-19, vyčítán v dýchacích cestách pomocí polyspecifických antiglykanových protilátek a lektinu, proteinu, který váže polysacharid manan. Polyspecifické (tzv. přirozené) protilátky vznikají spontánně bez antigenní stimulace, chrání organismus ještě před narozením a přetrvávají do dospělosti. Tyto protilátky i manan vázající lektin se vážou na cukry, jimiž jsou koronaviry pokryty, a tím je neutralizují. Cukry představují pro viry maskování, které ukrývá peptidy jeho buněčné kotvy před imunitním rozpoznáním. U lidí však klesá ve stáří koncentrace antiglykanových protilátek na pouhou setinu, což vážně snižuje jejich účinnost proti pandemickému viru.

Další zbraní vrozené imunity proti virům je nespecifická stimulace zvaná trained immunity (vyškolená imunita – podle osobního sdělení imunologa Petra Šímy). Makrofágy a lymfocyty vrozené imunity prodělávají po stimulaci antigeny epigenetické změny – změny v genomu, které vedou k určité krátkodobé paměti a vyšší reaktivitě. Protože po prodělaném covidu-19 mohou specifické protilátky dokonce chybět, ukazuje se, že nemoc byla potlačena vrozenou humorální, případně buněčnou imunitou.

Specifická imunita vyžaduje rekombinaci genových segmentů a celoživotní vytváření milionů různých specifit klonů lymfocytů, které po setkání s příslušným antigenem proliferují. Odpověď na antigen je zpožděna o dobu nutnou pro namnožení klonu. Pokud „svůj“ antigen lymfocyty nepotkají, zaniknou. V kladném případě zahájí imunitní odpověď a vytvoří zásobu paměťových buněk.



Specifická imunitní reakce probíhá u těžkého covidu-19 chaoticky. Buněčná imunita (T lymfocyty vznikající diferenciací v thymu) je v protivirové obraně zásadní, je však ohrožena smrtí mnoha T lymfocytů. U těžkého akutního respiračního syndromu SARS1 (Severe Acute Respiratory Syndrome) a PRRS dochází až k vyčerpání thymu. Naopak B lymfocyty protilátkové imunity, diferencující se v kostní dřeni, se překotně množí. Třetina z nich tvoří bez podpory pomocných T lymfocytů polyspecifické protilátky, některé z nich charakteru autoprotilátek proti složkám rozpadlých vlastních buněk nebo regulátorům imunity (interferonu alfa, cytokinům, které zajišťují také informační funkce v imunitním systému), což přivodí v obranném systému chaos. Infekce nezřídka vyvolá

autoimunitní choroby jako neurologický Guillainův–Barrého syndrom či tromboembolie. Při lehčím průběhu onemocnění nebo po vakcinaci dojde k tvorbě neutralizačních protilátek, které brání rozvoji infekce do té míry, že již neohrožuje přežití nakaženého jedince.

U starých lidí zhoršuje průběh nemoci zánětlivý stav organismu. Makrofágy seniorů se obtížně vracejí do klidového stavu kvůli nedostatku regulačních T lymfocytů, které zánět brzdí. Mají k dispozici málo naivních T lymfocytů (specifit rozpoznávajících různé antigeny bývá u seniorů až 100x méně než v dětství), takže imunitní systém odpovídá hůře na antigeny nových infekčních činitelů. Zásoba cytotoxických antivirových T lymfocytů je ze třetiny zahlcena paměťovými buňkami, které se nahromadily po celoživotním dráždění herpesviry. Také tvorba specifických protilátek je nižší.

Z uvedených důvodů bývá frekvence těžších případů covidu-19 spojených s poškozením plic a případně i dalších orgánů u seniorů vysoká. Slavný francouzský romanopisec Robert Merle by mohl dnes napsat místo románu *Les hommes protégés* (Muži pod ochranou, 1974), v němž vylíčil fiktivní epidemii viru zabíjejícího výhradně muže, knihu *Les seniors protégés*. Neočkování seniori starší 65 let totiž představují 80 % všech hospitalizací a riziko úmrtí na covid-19 je u nich 23x vyšší než u ostatní populace.

Pandemie jsou odpovědí živé přírody na *Crescite terramque replete* lidstva – množte se a naplňte zemi – a zasahují i přemnožená domestikovaná zvířata. Panzootie PRRS v 90. letech byla přibrzděna teprve důslednou vakcinací chovů, podobně bude muset být eliminována i pandemie covidu-19. Ostatně při srovnání (tab. 1) najdeme u obou mnoho podobného ve virové manipulaci a dezinformaci imunity.

Použitá literatura uvedena na webu Živý.

Tab. 1 Srovnání některých charakteristik pandemie covidu-19 a panzootie prasečího reprodukčního a respiračního syndromu (PRRS); ¹ virus indukující v cytoplazmě infikovaných buněk vytvoření vakuol, v nichž se ukrývá před imunitními mechanismy, ² splynutí infikovaných buněk, ³ buněčná smrt, která je spojena s produkcí prozáněťových látek, ⁴ buněčná smrt leukocytů spojená s vyvržením sítě vláken DNA indukující velmi silný zánět. Orig. I. Trebichavský

	Těžký covid-19	PRRS
inhibice interferonu	+	+
vytvoření replikačních továren viru ¹	+	+
vytváření syncytií ²	+	+
pyróptóza plicních buněk ³	+	+
netóza neutrofilů ⁴	+	+
vadná diferenciacie B buněk	+	+
autoprotilátky	+	+
úbytek T buněk	+	+
potenciál pandemie, resp. panzootie	+	+