

Západ imunity v třetím věku

*Když jsou lidé dost staří, aby to věděli lépe,
nevědí už vůbec nic.*
Oscar Wilde

V posledních desetiletích lze pozorovat trvalý pokles dětské úmrtnosti a prodloužení průměrného věku ve většině zemí světa. V současné době žije na Zemi jedna miliarda lidí starších 60 let, za 30 let to budou už asi dvě miliardy. Rychlý nárůst lidské populace je výzvou pro lékařství, ale zejména pro imunologii, protože stárnutí je spojeno také s poklesem obranyschopnosti. Tento jev nazval před půl stoletím Roy Lee Walford, profesor patologie na kalifornské univerzitě v Los Angeles, imunosenescence – stárnutí imunity. Gerontologové Claudio Franceschi z univerzity v italské Bologni a Judith Campisiová z kalifornského Buckova institutu pro výzkum stárnutí jej před 7 lety výstižně označili výrazem *inflammaging* (doslova zánětlivé stárnutí) a vyzdvihli tak základní škodlivý rys imunity seniorů – chronický systémový zánět.



Orig. V. Renčín

Seniři mají v plazmě i při nepřítomnosti klinických symptomů vyšší hladiny mnoha faktorů zánětu, jako jsou cytokiny TNF alfa (faktor nekrotizující nádory), interleukin 6 nebo CRP (C-reaktivní protein). Uvedené faktory stimulují buňky přirozené imunity monocyty a makrofágy k dalším zánětlivým aktivitám, což je jakýsi bludný kruh – *circulus vitiosus* – stárnoucí imunity. Při normální regulaci zánětu dochází k diferenciaci prozánětlivých M1 makrofágů na protizánětlivé M2 makrofágy, ale tato změna je ve stáří omezena.

Vyšší aktivitu monocytů a makrofágů provází zvýšení aktivity neutrofilních granulocytů. Tyto bílé krvinky jsou přivolané chemickými signály do místa infekce a v případě, že je nezvladatelná, páchají sebevraždou tím, že vyvrhnou ze svého jádra DNA ve formě sítě zvané NET (neutrofilová buněčná past). Ta obsahuje četné antimikrobiální peptidy, ale také enzymy a faktory zánětu. NET obalují patogeny, ale současně působí na makrofágy jako zesilovače zánětu, vyvolávají poškození orgánů (zejména svými proteázami) a ovlivňují krevní destičky, takže dochází ke

srážení krve a trombóze. Přitom běžné funkce neutrofilních granulocytů, jako je pohlcování cizorodých partikulí, jsou ve stáří sníženy.

Neustálé dráždění přirozené imunity je ve stáří doprovázeno poklesem výkonnosti imunity specifické. V thymu (hrudní žláze brzlíku) dochází k ustávání novotvorby T lymfocytů zajišťujících funkci specifické imunity. Redukce nových (naivních) T lymfocytů schopných reagovat na nové podněty je provázána poklesem tvorby naivních B lymfocytů v kostní dřeni, schopných vytvářet protilátky proti novým antigenům. A protože T lymfocyty jsou zodpovědné za pomoc B lymfocytům při tvorbě protilátek, jejich nedostatek a zhoršení funkce vede i k poklesu tvorby protilátek. Vznikají nízkovazebné polyreaktivní protilátky, které se tvoří i bez pomoci T lymfocytů.

Stárnutí imunity tedy charakterizuje zhoršení specifické imunitní odpovědi, nárůst frekvence zánětlivých projevů, nádorových onemocnění, snížení tvorby specifických protilátek proti novým infekčním činitelům i zhoršení odpovědi na vakcíny.

Proto je nezbytné při strategii boje proti virové pandemii zaměřit se u seniorů na snížení zánětlivého stavu a imunosenescence. Je zajímavé, že ve stáří se také mění střevní mikroflóra – zatímco v mládí převažují bakterie rodu *Firmicutes* nad *Bacteroidetes*, ve stáří je tomu naopak. Mikroflóra střeva přitom představuje něco jako další orgán imunity, s imunitním systémem je úzce propojena a ovlivňuje ho.

Imunitní systém je u seniorů zahlcen množstvím oligoklonálních paměťových buněk (buněk málo různorodých), jež vznikly jako odpověď na některé infekce v průběhu života či jsou udržovány reakcí na stále přítomné potenciálně patogenní mikroorganismy. V tomto procesu, který má výrazné nepříznivé účinky, hrají významnou roli herpesviry. Paměťové buňky vytvořené v odpovědi na chronickou infekci jedním z nich – cytomegalovirem – představují ve stáří celou čtvrtinu všech cytotoxických antivirových lymfocytů. Následkem toho není k dispozici dostatek antivirových buněk schopných zajistit tvorbu specifických klonů proti novým virovým podnětům. Imunitu seniorů můžeme přirovnat ke starému počítači, v němž se nahromadily chyby (mutace v genech B lymfocytů vedoucí k lymfoproliferativním onemocněním, např. chronické B buněčné leukemii, či maligním nádorovým nemocem, jako je mnohočetný myelom) nebo viry (chronické infekce) a který reaguje pomalu, protože došlo během let k zanesení zbytečnými záznamy (množství oligoklonálních paměťových lymfocytů).

Imunita a pandemie

Stárnutí imunity se výrazně projevuje u současné pandemie. Virus vyvolává souběžně banální i vražedné onemocnění organismu, který napadne. Téměř polovina infikovaných má bezpříznakovou infekci – není zaregistrována a slouží k rychlému šíření viru. U seniorů nalezne příhodný „inflammaging“ terén, takže přirozená imunita může v některých případech zesilovat zánět až k nebezpečné cytokinové bouři, projevující se fatálně a systémově. U seniorů bývají přítomny zánětlivé komorbidity jako cukrovka, nádory, periodontitis (zánět ozubice) nebo obezita. Proto s rostoucím věkem narůstá mortalita. Totéž bylo patrné u časově krátké, ale daleko nebezpečnější epidemie první varianty SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) v r. 2003, kde dosahovala smrtnost u lidí starších 65 let až 50 %.

U jiných virových infekcí nebyla schopnost vyvolat cytokinovou bouři u seniorů tak zřejmá – probíhaly v zemích, kde v populaci převažují mladí lidé – jako u hemoragické horečky Marburg, eboly, MERS (Middle East Respiratory Syndrome). V případě španělské chřipky (1918–19), kdy největším postižením trpěla tehdejší generace dvaceti- až třicetiletých, zažila starší generace už předešlou pandemií ruské chřipky (v letech 1889–90) a měla proti příbuznému viru pravděpodobně dostatečnou ochranu. U mladých lidí byla v té době navíc velmi rozšířena další komorbidity – tuberkulóza. Mladá generace prožila mimo jiné obrovský stres a vyčerpání v zákopecích první světové války, kterou tehdejší pandemie v podstatě ukončila.

Protivirová obrana lidského organismu po prodělané infekci nebo vakcinaci může mít velmi dlouhé trvání, u mnoha virových patogenů i celoživotní. V r. 2005 byl vědci z Mount Sinai a Patologického armádního ústavu ve Washingtonu, D.C., rekonstruován virus španělské chřipky 1918 izolací RNA z plic lidí zemřelých při této pandemii, které zůstaly zachovány v permafrostu na Aljašce. Tento rekonstruovaný virus, známý schopností vyvolat také cytokinovou bouři, byl použit k detekci specifických protilátek namířených proti němu. V r. 2008 byly takové protilátky izolovány pracovníky Dětské nemocnice ve Vanderbiltu (USA) z krve lidí přeživších dávnou pandemií a starých až 101 let. To znamená, že imunologická paměť proti viru z r. 1918 byla v jejich těle uchována po celých 90 let.

Očkování – bezpečný trénink imunity
Stejně jako protilátková paměť je dlouhodobá i paměť buněčné imunity – tedy T lymfocytů specifických pro dané virové peptidy. Na tom je založena např. celoživotní ochrana po proděláním spalniček. Peptidy jsou pro T lymfocyty připraveny buňkami předkládajícími antigeny – nejúčinnější z nich jsou buňky dendritické. Tyto všudypřítomné strážní buňky imunity zprostředkují rozpoznání antigenu už na sliznicích, v kůži, na povrchu dýchací

i trávicí soustavy. Ve stáří dochází k poklesu počtu dendritických buněk a jejich nesprávné diferenciaci. Je méně plazmocytoidních dendritických buněk, které díky tvorbě interferonů první třídy hrají významnou roli v obraně proti virům, a naopak více myeloidních dendritických buněk, tvořících řadu prozánětlivých cytokinů. Dochází také k ochabování dalších funkcí, jako je předkládání antigenu T lymfocytům.

Pokles zaznamenává i důležitá populace regulačních T lymfocytů, které dokážou ovlivňovat funkce prozánětlivých Th1 lymfocytů, a proto je prostředí senescentního organismu ve stavu vychýlení směrem k chronickému zánětu. Deregulace populací buněk imunity vedou také k výskytu četnějších autoimunitních onemocnění a tvorbě nízkovazebných autoprotilátek reagujících s antigeny buněk se změněnými mitochondriemi či dalšími organelami, tedy buňkami poškozenými stářím.

Vzhledem k ochabování četných specifických funkcí imunity je nezbytné trénovat imunitní systém včas, dokud je schopen plně reagovat. Toho se dá docílit jedine očkovaním, protože nemůžeme počítat s tím, že se všemi potenciálními patogeny se setkáme ve svém mládí. Virová agens, zejména RNA viry, rychle mutují, ale přesto T lymfocyty a protilátky, které se setkaly

s původním agens, mohou zkříženě zareagovat proti novým mutacím. Na tom je založeno očkování proti chřipce. Viry nemutují najednou ve všech svých proteinech, a proto mohou některé jejich peptidy vyvolat v paměťových T buňkách rychlejší výbavnou odpověď a protilátky mohou zachytit jiné části proteinu.

Je výhodné trénovat imunitu v době jejího vrcholu (zhruba ve stáří 25 let), než dojde k jejímu zahlcení a ochabnutí v pozdním věku. Vakcinace seniorů má zase ten význam, že je u nich mnohem bezpečnější nabudít imunitní odpověď obrazem infekce, než vystavovat léty zatížený organismus nebezpečné infekci přímo. Promoování celé populace přirozenou infekcí je v případě pandemie zcestné a vede ke katastrofálním ztrátám na životech.

Život člověka se prodloužil, ale prodloužil se jen průměrný věk, nikoli život lidského druhu. Zdraví lidé ojedinele dosahovali věku 90 let i dříve. Jinak bychom neznali mýty o dlouhověkých, jako byli bibličtí Metuzalém, Abrahám nebo Mojžíš. Naše imunita je však jednou z podmínek *sine qua non*, které nám umožní dlouhého věku dosáhnout.

Použitá literatura uvedena na webu Živy. K dalšímu čtení např. Živa 2013, 3: 98–100; 2015, 3: 106–107.

Alena Nováková, František Novák

Penicilin – zázračný lék

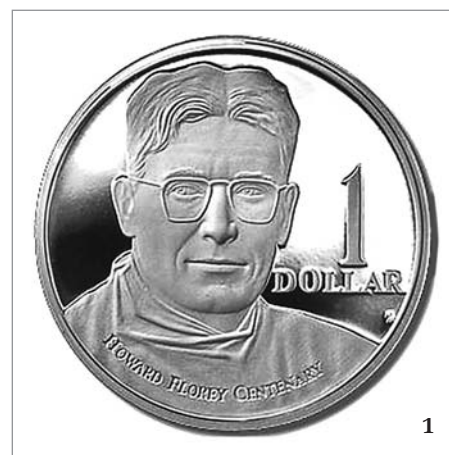
V r. 2018 uplynulo 90 let od objevení antibiotických vlastností mikroskopické houby rodu *Penicillium*, které posléze pokračovalo i objevem prvního antibiotika použitého v lékařské praxi – penicilinu. Jde o všeobecně známý lék a téměř každý člověk si vybaví bílé pilulky, ale možná i rod *Penicillium* a jméno Alexandra Fleminga (kterého připomíná také článek na str. 98–102 této Živy). Z chemického hlediska je penicilin bicyklická organická kyselina, mírně rozpustná ve vodě, s lepší rozpustností v alkoholu, éteru, chloroformu a dalších organických rozpouštědlech. Patří mezi betalaktamová antibiotika s baktericidními účinky hlavně proti grampozitivním bakteriím (streptokoky, stafylokoky, listerie, bacily, klostridia a aktinobakterie), ale i proti některým gramnegativním bakteriím (neisserie, borelie, treponemy a leptospiry). Betalaktamová antibiotika včetně penicilinu obecně brzdí syntézu bakteriálních buněčných stěn.

Objev penicilinu a jeho využití při léčbě onemocnění člověka patří mezi jeden z nejvýznamnějších objevů 20. století. Léky založené na této přírodní látce snížily nejen počet infekcí a amputací mezi zraněnými americkými a britskými vojáky během druhé světové války, ale od konce války do současnosti vyléčily obrovské množství bakteriálních nemocí. Po r. 1945 se penicilin rozšířil do celého světa a začala nová éra medicíny. Stal se nepostradatelným díky obecně rychlému působení. Některé druhy bakterií si však za dlouhou dobu

jeho používání v léčbě dokázaly vytvořit rezistenci a tato rezistence bakterií k penicilinu i dalším antibiotikům se stala novodobým problémem.

Historické ohlédnutí

Antibiotické vlastnosti mikroskopické houby rodu *Penicillium* byly objeveny v r. 1928 zcela náhodně. Skotský lékař a mikrobiolog Alexander Fleming (1881–1955), působící v inokulačním oddělení londýnské nemocnice St. Mary, se zabýval výzkumem stafylokoků. Po návratu z dovolené v srpnu



1



2

2028 objevil ve své laboratoři několik „zapomenutých“ Petriho misek s kulturami stafylokoků, na nichž se objevila kontaminace ve formě kolonií modrozelené mikroskopické houby, plísně. V jejich okolí byl růst stafylokoků výrazně inhibován.