



Charismatický a nekonfliktní živočich pomáhá zároveň získávat podporu veřejnosti pro ochranu životního prostředí.

**8** Opatření proti šíření nemoci covid-19 potvrdila, jak velký význam mají pro obyvatele měst zelené plochy, jako jsou parky. Snímky J. Plesníka

### Je nejvyšší čas jednat

Výstupem summitu se stalo výmluvné prohlášení Naléhavá výzva jednat, které podepsalo celkem 126 laureátů Nobelovy ceny ve všech oborech, v nichž se uděluje, tedy fyzice, chemii, fyziologii nebo lékařství, ekonomii, literatuře a úsilí o zachování míru. Podle něj čelí lidstvo současně pandemii, krizi životního prostředí, podnebí a informací a vzrůstající nerovnosti mezi lidmi. Řešením zůstává široce pojatá transformace, k níž může dojít již při tolik vyhlášené obnově běžného života po odeznění či utlumení pandemie covidu-19 a která by se týkala zásadní a systémové reorganizace, zahrnující techniku, hospodářství i lidskou společnost včetně základních idejí, vzorců myšlení, cílů a hodnot. Někdy o ní



hovoříme jako o spravování planety (planetary stewardship). Nejde jen o snížení emisí skleníkových plynů na polovinu a zastavení ničení přírody. Sedm návrhů nobelistů

se zaměřuje na již zmiňované doplnění HDP ukazateli kvality lidského života a stavu přírody, rozumné inovace, boj proti dezinformacím, celoživotní vzdělávání, recyklaci a obnovu materiálů a podporu mezioborové vědy a často nedoceňovaného základního výzkumu.

Prohlášení bylo postoupeno britskému premiéru Borisu Johnsonovi, předsedajícímu vrcholné schůzce skupiny G7, sdružující vedoucí představitele hospodářsky nejvyspělejších států světa, které proběhlo 11.–13. června 2021 v St. Ives v Cornwallu.

Názor nositelů Nobelovy ceny zazněl i na dlouho očekávané Konferenci OSN o změně klimatu, konané 30. října až 13. listopadu 2021 ve skotském městě Glasgow. Seznámení s ním budou rovněž delegáti opakovaně odložené obdobné celosvětové akce, která se bude zabývat biologickou rozmanitostí a která by se měla uskutečnit ještě letos v čínském Kchun-ming.

**Bližší informace včetně videozáznamů na <https://www.nobelprize.org/events/nobel-prize-summit/2021>**

jež rozpoznávají, zaniknou a dají příležitost novým klonům reagujícím s jiným peptidem. Tak se mohou vytvářet i klony rozpoznávající peptidy, které v přírodě neexistují. Tato pestrost čelí schopnosti rychle se množících mikroorganismů mutovat a vyvíjet neustále nové proteiny. Specifická imunita je však velmi pomalá, protože reaktivní klon lymfocytů se namnoží do potřebných kvant teprve za řadu týdnů. Po čas latence musí být tedy podněta okamžitou imunitou vrozenou, kterou mají všechny buňky těla. Úspěšný klon lymfocytů vytvoří paměťové buňky, které mohou vydržet v těle mnoho let, a to je žádoucí výsledek očkování.

### Buněčná imunita a covid-19

Paměť buněčné imunity může zahrnout i peptidy, tedy další specifity podobné těm, proti nimž vznikla. U lidí přirozeně rezistentních ke covidu-19 byly nalezeny T lymfocyty rozpoznávající peptidy koronaviru SARS2 (SARS-CoV-2). Specifity T lymfocytů podobné peptidům SARS-CoV-2 byly zjištěny v krvi lidí i dříve, než byla identifikována pandemie covidu-19. Tento fakt lze vysvětlit zkříženou reaktivitou T lymfocytů proti podobným peptidům

Ilja Trebichavský

## Kde se učí imunita

V mezihrudí, mezi oběma plícemi máme uložen orgán růžové barvy, jehož funkce byla donedávna záhadou. Je nápadný u novorozenců, u nichž měří kolem 5 cm. Jeho odstranění v dospělosti nebo ve stáří nemá žádný vážný důsledek, a proto bylo teprve před 60 lety zjištěno, že se v něm už od prenatálního období projevuje tolerance imunity. Zrají zde T lymfocyty důležité pro obranu proti virovým infekcím. Úlohu thymu (brzlíku) objevil australský biolog Jacques F. A. P. Miller, kterého napadlo vyjmout orgán jednodenním myším. Tím vyvolal takový útlum imunity, jaký nastává např. u AIDS, kdy jsou T lymfocyty ničeny retrovirem.

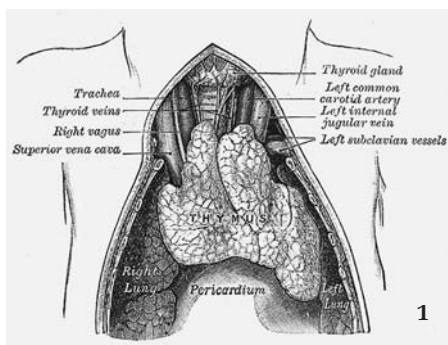
V thymu se po celý život geneticky vytváří repertoár buněčné imunity, která má teoretický potenciál rozpoznávat snad až  $10^{15}$  odlišných cizorodých peptidů. Samozřejmě na vytvoření takové variability by ne-

stačil ani celý lidský život a skutečný počet specifit se udržuje ve výši kolem  $10^7$ . Od každé existuje klon několika tisíc T lymfocytů, jež vycestují z thymu do celého těla a které, pokud se nesetkají s antigenem,

jiných koronaviřů, které se běžně vyskytují v naší populaci.

Buněčná imunita je u covidu-19 patrně rozhodující. Asi desetina lidí s mírným průběhem onemocnění si nevytvoří protilátky, a naopak i lidé s vysokým titrem protilátek mohou covid-19 dostat a prodělat onemocnění s delším průběhem. Některým vyléčeným neutralizační protilátky zcela chybějí. Titr neutralizačních protilátek vytvořených po infekci nebo vakcinaci klesá už po několika měsících. Protilátky samotné nezvládnou těžký covid-19 ukončit, proto se přestala používat k léčbě rekonvalescentní plazma. Naopak při mírném průběhu bylo proti mutaci delta velmi účinné terapeutické podání monoklonálních protilátek proti spike (S) proteinu, vazebnému místu pro cílové struktury buněk hostitelů. Terapeutické monoklonální protilátky je však třeba vždy přizpůsobit evoluci viru, při níž se mutacemi mění struktura S proteinu.

Na rozdíl od protilátkové imunity poskytují cytotoxické T lymfocyty dlouhodobější ochranu. Zabíjejí infikované buňky a tím zastaví šíření viru v organismu. Těžký covid-19 (podobně jako původní těžký akutní respirační syndrom, SARS, za epidemie v letech 2002–03) bohužel provází pokles tvorby nových lymfocytů v kostní dřeni a vyčerpání T lymfocytární populace, zejména potřebných cytotoxických buněk. Zdá se však, že paměťové T lymfocyty proti koronaviřům jsou dlouhověké. Ty, které vznikly u původního onemocnění SARS, byly nalezeny i po 17 letech. Paměťové T lymfocyty se vytvářejí jak po proděláním covidu-19, tak po očkování. Vakcíny mRNA se dostávají díky své penetraci a inertnosti (označovány jako stealth – skryté) i do slizničního systému a indukují zde buněčnou i protilátkovou imunitu. Proti názoru, že nitrosvalová injekce nevybudí slizniční (mukózní) imunitu, lze namítnout, že tyto nové vakcíny v tukových kapkách indukují IgA protilátky i v nosní sliznici a slinách. Budoucí vakcinace proti SARS-CoV-2 se však budou muset přizpůsobovat novým mutacím koronaviřů, tak jako se vývoj vakcín proti chřipce přizpůsobuje pravděpodobným kmenům chřipkových virů, jejichž dominanci lze předpokládat v daném roce.



1 Umístění thymu (brzlíku) v hrudní dutině člověka. Ilustrace od Henryho Vandyke Cartera (1831–1897) z 20. vydání lékařské učebnice Anatomy of the Human Body od Henryho Graye (1827–1861)

### Vznik a vývoj buněčné imunity

Specifity lymfocytů se vytvářejí po celý život v jejich DNA náhodným přeskupováním mnoha genových segmentů, které kódují vazebné místo receptoru pro antigen. Rozmanitost je dále zvětšena vkládáním až 6 nukleotidů do genových segmentů. Část DNA kódující receptor pro antigen je jedinou částí DNA, která se nedědí, ale vzniká v klonu lymfocytů neustále po celý život nově. Proto má každý jedinec unikátní imunitu, ale také různou odolnost k odlišným infekcím. Samozřejmě mohou náhodnou rekombinací vznikat vadné receptory, např. takové, které budou reagovat s proteiny vlastního těla. Aby k tomu nedošlo, podstupují lymfocyty složité selekce a většina jich zanikne ještě v thymu.

T lymfocyty se vytvářejí z lymfocytů kostní dřene při interakcích s buňkami thymového epitelu. Zde dochází k výběru lymfocytů, které rozpoznávají kód vlastního organismu daný soustavou HLA molekul (Human Leukocyte Antigens – jde o tytéž molekuly, na něž reaguje imunitní systém při transplantaci orgánů jako na cizorodé znaky jiného jedince). Bez vazby na tento kód, přítomný na buňkách vlastního těla, ale ne jiných jedinců, nemohou T lymfocyty zahájit imunitní odpověď. Tudíž je každý antigenní peptid rozpoznán T lymfocitem teprve tehdy, když se naváže na molekulu HLA. Tento nesmírně složitý systém tvoří účinnou obranu proti dezín-

formacím mikrobiálního světa, jejichž účelem je zmařit imunitu.

Jak již bylo zmíněno, v thymu dochází k selekci T lymfocytů, zajišťující toleranci k vlastním proteinům organismu. V epitelových buňkách thymu je aktivován transkripční faktor AIRE (autoimunitní regulátor), který aktivuje spící geny pro proteiny z jiných orgánů těla, např. jater či pankreatu (geny pro všechny proteiny jsou přítomny v každém vlákně DNA). Vzniká kolekce proteinů organismu čili jakýsi chemický homunkulus. Peptidy těchto proteinů ostatních tkání jsou v komplexu s HLA předkládány T lymfocytům a lymfocyty se silnou vazbou ke komplexu HLA a peptidu zaniknou. Ustaví se centrální tolerance k chemickému složení vlastního těla. Pokud tato funkce selže, dochází k autoimunitním chorobám.

V thymu probíhá zrání T lymfocytů už dlouho před narozením, v 8. týdnu nitroděložního vývoje. Po pubertě dochází k involuci – funkční epitel je nahrazován tukovou tkání a vazivem. Od věku 40 let ubývá kolem 1 % epitelu ročně, v 70 letech epitel zaujímá už jen desetinu orgánu a téměř z něj vymizel nezralé T lymfocyty. Množství namízných T buněk, které odcházejí z thymu na periferii (vyhledávat nové antigeny v lymfatických uzlinách a slezině), klesne v 80 letech na pouhou tisícinu původního množství. To znamená, že thymus ve vysokém stáří sice ještě pracuje, ale má velmi zúžený repertoár rozpoznávání nových patogenních vetřelců. Systém buněčné imunity spoléhá ve stáří na paměť vybudovanou v průběhu života při setkání se stovkami různých patogenů.

V současné době se imunologové snaží pochopit mechanismy involuce thymu a prodloužit jeho aktivitu, protože průměrný lidský věk se zvýšil a mnoho seniorů se dožívá přes 90 let. Existují cytokiny, které mohou prodloužit imunitní funkce thymu – růstový faktor keratinocytů KGF, podporující epitel, nebo interleukin 7, jenž se účastní diferenciaci T lymfocytů. Dále připadá v úvahu potlačení sexuálních steroidů, protože je známo, že s nástupem puberty se urychlí involuce thymu a že kastrace nebo odstranění pohlavních hormonů má za následek vzestup naivních T buněk a aktivity thymového epitelu. U myši měly příznivý efekt také růstový hormon či leptin (hormon sytosti) a ghrelin (hormon hladu). Všechny tyto biologické faktory však hluboce zasahují do dalších pochodů, takže snaha o prodloužení aktivity thymu musí být provázena sledováním možných negativních účinků, které známe u většiny zákroků biologické léčby. Navíc by byl tento zásah finančně náročný.

Pokud by se však našla možnost prodloužit funkčnost thymu do pozdního stáří, zlepšila by se celková imunita seniorů, protože T lymfocyty jako centrální buňky obrany řídí i vrozenou imunitu a tvorbu protilátek. Díky vytváření dalších naivních T lymfocytů schopných reagovat na nové antigeny by klesla nemocnost a zlepšila by se kvalita života ve stáří. To vše závisí na malém procesoru naší obrany, thymu, který imunitu vyučuje.

Použitá literatura uvedena na webu Živý. Dále např. také Živa 2021, 3 a 6.

