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 parazitičtí 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 platforem 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 fatálním 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 vyjádřené solidarity s lidmi na celé planetě. Svobodomyslný 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 diferenciace imunitních buněk

Helmintoterapie je specifický typ experimentální imunoterapie chronických zánětlivých onemocnění, alergických a autoimunitních chorob (resp. transplantační reakce proti štěpu) 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 poškození, 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) změnily jejich diferenciaci z prozánětlivé větve TH1 a TH17 na protizánětlivé TH2 lymfocyty. Změna diferenciace T lymfocytů má za následek snížení hladin prozánětlivých informačních molekul – cytokinů interleukinu 12 a interferonu gama se současným nárůstem 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 antiparazitické 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 produkcí 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. Diferenciace plicních makrofágů do aktivovaného stavu M1 vede k nekontrolované produkci zánětlivých faktorů, které způsobí poškození plic, cytokinovou bouři a multiorgánové selhání. Protože existuje možnost změnit diferenciaci makrofágů ze zánětlivého stavu M1 do neutrálního nebo protizánětlivého, rýsuje 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, neumožňuje studium účinku placeba 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 diferenciace lymfocytů helminty použitými k léčbě či prevenci vede ke zhoršení imunity proti virům a bakteriím, takže namísto jedněch 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.

© Nakladatelství Academia, SSČ AV ČR, v. v. i., 2021. Přetisk článků včetně obrázků se výslovně zapovídá. Veškerá práva včetně práva reprodukce jsou vyhrazena.