

Každý máme genetický potenciál pro zdatnější imunitu



Brambory se právě vyorávají: fyzická práce, kontakt se zvířaty a nechemizované potraviny v podání Petra Jílka, jeho otce a koně Breda.

S přirozenou obranyschopností jsme na tom hůře než naši předkové. To však vůbec neznamená, že jde o nějaké fatum, neboť imunitu lze vcelku jednoduše trénovat. Jak říká odborný asistent PharmDr. Petr Jílek, CSc., z Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové, stejně jako u sportu i zde je důležité začít brzy.



typické pouze pro mikroby, buněčnou stěnu bakterií, glukany, typické motivy DNA a další. Mikroby jsou i pro buňky přirozené imunity rozeznatelné, ne sice přesně, specificky, ale dostatečně spolehlivě, aby bylo možné označit mikroba jako cosi, co je „stranger“. S tím souvisí teorie využívající slova „danger“: rozeznání mikroba závisí na okolnostech, kontextu, kdy se tak děje. Pokud je mikrob zaznamenan v situaci, kdy poškozuje tělo hostitele, tedy když jsou přítomny látky uvolněné ze zabíjených buněk, např. bílkoviny tepelného šoku, pak je reakce přirozené imunity intenzivnější. Poškozující mikrob je daleko nebezpečnější než mikrob třeba ze skupiny patogenů, který v danou chvíli neškodí. Díky naznačeným poznatkům můžeme vysvětlovat účinek léků, které působí prostřednictvím TLR. Jde např. o polybakteriální imunomodulátory, glukany nebo probiotika. Další zajímavou „novinkou“ v posledním vydání učebnice je teorie o tzv. neutrofilových pastích. Neutrofilové pomáhají likvidovat mikroby mj. tak, že se své jaderné DNA vytvoří trojrozměrnou síť, past, v níž mikroby uvíznou a ztrácejí tak virulenci a posléze život.

Vaše monografie o imunologii vyšla počtvrté a s podtitulem Imunologie stručně, jasně, přehledně. Jak byste stručně, jasně a přehledně vyjádřil, v čem je největší posun mezi prvním a posledním vydáním?

Učebnice imunologie je opravdu stručná, uvádí většinou základní poznatky, které byly známy již před prvním vydáním v roce 2002. Nicméně doplnil jsem informace z teorií, které začaly být od té doby všeobecně přijímány a hlavně praxí potvrzovány. Šlo především o poznání způsobu, jakým dávno známé buňky tzv. přirozené imunity – neutrofilové, monocy-

ty, makrofágy, dendritické buňky – reagují na přítomnost poškozujících mikrobů v těle. Jako začínající učitel imunologie jsem byl na rozpacích, když jsem popisoval začátek fagocytózy, likvidaci mikrobů jejich pohlcením a strávením, a nevěda co říci, více méně ve výkladu přeskočil způsob, jak fagocyt pozná to, co má pohltit a kdy skutečně k pohlcení dojde. Rád jsem proto do výkladu i učebnice zařadil teorii o molekulách podobných receptorům Toll. Ty byly původně nalezeny u mušek octomilek. Dnes víme, že i obratlovci mají analogické receptory (TLR), jimiž jejich fagocyty i další buňky rozeznávají struktury

Co dnes studenty na imunologii nejvíce zajímá?

Studenti jsou zavaleni řadou studijních povinností, stávají se z nich spíše posluchači a sběratelé kreditů. Mám výhodu, že na základní povinný kurs imunologie na FaF UK v Hradci Králové navazuje volitelný předmět imunofarmakologie, kde je příležitost rozebrat praktické využití poznatků imunologie. Zde se setkávám s dotazy na zdravotní problémy studentů a jejich blízkých, letos byly asi nejčastějším tématem otázky povinného očkování. Samozřejmě že studenti přinášejí i témata zmiňovaná v médiích, např. léčbu kmenovými buňkami. Ač nerad, musím většinou informace uvádět na pravou míru.

Kde všude vidíte dopady obrovského nárůstu poznatků o imunitě v posledních desetiletích?

Imunologie je vědní obor, jehož poznatky jsou velmi rychle zaváděny do zdravotnické praxe. Někdy praxe teorii i předběhne: první virus byl popsán asi 150 let potom, co bylo zavedeno očkování virem vakcinie. Ostatně očkování, jako průnik poznatků mikrobiologie a imunologie, představuje největší úspěch zdravotnictví. Mysleme na desítky milionů životů těch z nás, kdo by zemřeli na nemoci, proti nimž se očkuje a které už ani neznáme. Pokud se podíváme na imunofarmaka, pak v oblasti imunosuprese zdaleka není dosaženo ideálu. Dosud se nedaří navodit stav tzv. imunologické tolerance, při níž imunita neodmítá vlastní tkáň jako při autoagresivních chorobách nebo tkáň transplantované. I přesto jsou k dispozici taková imunosupresiva, jimiž lze účinně léčit pacienty s nemocemi z autoimunity a chránit transplantované tkáň a orgány. Úžasné výkony transplantačních chirurgů by bez současných imunosupresiv neměly smysl. Pokud jde o další poznatky z imunologie, pak si dnešní zdravotnictví neumíme představit bez růstových faktorů podporujících krvetvorbu, cytokinů stimulujících protinádorovou imunitu, interferonu beta při léčbě roztroušené sklerózy (aniž bychom s určitostí věděli, jaký je mechanismus účinku) nebo široké palety monoklonálních protilátek. V době, kdy jsem s imunologií začínal, se rodily poznatky, které jsou základem dnešní praxe.

Rýsuje se podle vás v imunologii nějaký velký, průlomový objev?

Nejsem vizionář, navíc slovo průlom si přivlastnili politici. Pokud jde o „průlom“ imunologie do zdravotnické praxe, přál bych si ještě prožít situaci, při níž v roce 1980 bylo na semináři v Lékařském domě oznámeno: „Nešto-více neexistují.“ Následoval potlesk vsedě, nebyl ani raut, ani ohňostroj. Ale o mne nejde, průlomový objev bych přál těm, kdo s ním přijdou, jako zadostiučinění za jejich práci a hlavně těm, kterým pomůže. Nevím, zda se něco takového „revolučního“ stane, ale s jistotou vím, že probíhá evoluce, v níž se postupně uplatňují objevy, které média halasně neoslavují, které přesto přinášejí pokrok v léčbě řady nemocí, prodlužují život spolu se zvyšováním jeho kvality.

Vezmeme-li v potaz praktické aspekty vašeho oboru, co obranyschopnost dnešní populace nejvíce podlamuje? Kloníte se k hygienické hypotéze, že slábnutí přirozené obranyschopnosti a nástup alergií lze přičítat modernitě, tedy ústupu od farmářského způsobu života, nebo je to podle vás zatím jen spekulace?

Na tuto otázku najdeme řadu odpovědí. Pro jednoduchost bych vyšel z konstatování jednoho faktu a jedné analogie. Asi přijmeme skutečnost, že díky vyspělé zdravotnické péči je na tom naše, tedy česká a evropská populace s imunitou hůře než naši předkové před 100 lety nebo naši současníci žijící dosud s „nedostatečnou“ zdravotnickou péčí. Musíme předpokládat, že se poněkud zhoršuje genofond: díky očkování a antibiotikům přežívají ti, které by infekční nemoci zahubily. Tuto skutečnost asi do doby, než se budou „opravovat geny“, příliš nezměníme. Horší imunitu bychom měli předpokládat i u těch, kdo mají „správný genotyp“ zkombinovaný z genů předků „zdravých jako řípa“.

Proč?

Protože obecně chybí trénink imunity. Téměř všichni máme genetický potenciál pro zdatnější imunitu stejně jako pro vyšší tělesnou zdatnost. Většinou tento potenciál neuplatňujeme, imunita je málo vytěžována, neboť od narození je dítě „udržováno v čistotě“. Chybí mikroby z domácího prostředí nebo od domestikovaných zvířat, s nimiž naši předkové, dárci našich genů, od začátku neolitu žili. Vždyť ještě před 100 lety byly i v Praze králíkárný či kurníky, ještě před 30 lety jsme pili symbolicky pasterované mléko přinášející mikrobiotu kravínů a kysnoucí během pár dnů na tvaroh. Toto bychom mohli přirovnat k tréninku všeobecné tělesné zdatnosti, jako je např. lezení po stromech, chůze do více či méně vzdálené školy, pomoc rodičům při práci atd. Naši imunitě se nedostává ještě jiného tréninku, než je konfrontace se „špínou“. Jde o absenci nebo aspoň redukci závažných infekčních nemocí, které provázely naše předky. My jsme chráněni očkováním, což je velmi účinný trénink proti dané nemoci, ne však proti ostatním, jsme chráněni antibiotiky, která kontakt s mikroby, a tedy i trénink zkracují, jsme chráněni hygienickými opatřeními, která k nám mikroby nepustí, jako jsou „nezávadné“ potraviny, izolovaní nemocní, dezinfekce. Této situaci se začalo říkat hygienická hypotéza, ale přesněji stav vystihuje pojem hypotéza mikrobiálně-deprivační. Deprivovaná, nerovnoměrně trénovaná imunita může mít problémy s „běžným“ infektem, zatímco lidé s dostatečným tréninkem potíže nemají. Analogicky, člověk jezdící všude a vždy autem má problém ujít, natož uběhnout 20 km, zatímco trénovaný běžec s touto vzdáleností problém nemá, ba dokonce má z běhu potěšení. Abychom uzavřeli analogii tréninků, položíme si otázku, kdy začít? V obou případech brzo, postupně soustavně. Totiž postupné zatěžování v dětství vybuduje zdatnost, která funguje i v dospělosti – u imunity se těžko dokazuje, ale potkáme-li fyzicky zdatného penzistu, je to nejspíš ten, kdo



PharmDr. Lucie Kotlářová
Edukafarm, Praha



Petr Jílek
Imunologie –
stručně, jasně,
přehledně
GRADA, 96 stran

Instruktivní, jednoduchá, praktická a mimořádně didaktická pomůcka pro pochopení základů imunity a dějů úzce souvisejících. Úspěšná publikace (předchozí tři vydání pod názvem Základy imunologie jsou rozebrána) vychází poprvé pod novým titulem. Bohatě obrazově vybavená celobarevná publikace se 40 schematickými obrázky a 15 tabulkami je určena studentům medicíny humánní i veterinární, farmacie, studentům magisterského a bakalářského studia nelékařských zdravotnických oborů, mladým lékařům a všem zdravotníkům – „neimunologům“, kteří daný obor potřebují ke své profesi. Publikaci recenzovali prof. RNDr. Jan Krejssek, CSc., a doc. Ing. Bc. Igor Špíchal, CSc.

soustavně v dětství a mládí sportoval, zatímco ten, kdo si nechal budoucí kondice až na penzi, nebude celoživotnímu sportovci stačit.

Lze v tomto ohledu dát nějaká praktická doporučení?

Přijmeme-li výše uvedenou hypotézu jako východisko pro udržování či zlepšování imunity, pak je na místě otázka, jak se s deprivací vyrovnat. Můžeme romanticky doporučovat život na farmě, kde jsou děti imunitně nejlépe konstituované, mají např. nejméně alergie; realističtější však bude život s domácím mazlíčkem, opuštění kultu čistoty, minimalizace podávání antibiotik, nezatežování imunity kosmetikou a xenobiotiky obecně, používání „solistikované špíny“ ve formě přirozených (jogurty) či farmaceutických probiotik. Abych uklidnil ty, kdož farmu holt nemají, musím jako ten, kdo v selském stavení vyrůstal a neustále se tam vrací, uvést, že selské děti jsou na tom lépe statisticky, mají např. nižší riziko alergie, ale i mezi nimi jsou např. těžcí astmatici nebo ekzematici. Mezi „městskými“ dětmi je pořád spousta těch, které problémy nemají.

Kladete ve výuce důraz i na způsoby, jak faktory oslabující naši obranyschopnost eliminovat?

Abych pravdu řekl, pár informací o imunopresi jako vedlejším účinku především cytostatické léčby nebo o imunomodulačním efektu stresu či malnutrice studenti dostávají. Na druhou stranu si říkáme, že se dosud neobjevila látka fatálně poškozující imunitu, tak jak to známe u viru HIV či jaderných havárií. Je to ostatně důvod, proč imunotoxicita nového léku není povinně hodnocena, oproti třeba teratogenitě.

Jak nahlížíte z imunofarmakologického pohledu na téma parenterálně podávaného vitamínu C?

S touto problematikou jsem se mohl seznámit díky semináři společnosti Edukafarm, na němž vystoupila spoluautorka tohoto postupu, americká lékařka Jeanne A. Drisko, působící na University of Kansas School of Medicine. Jde o zcela racionální, experimentální a klinicky ověřený postup s jasně definovanou terapeutickou, nebo spíše paliativní hodnotou. V žádném případě nejde o zázračný lék, jak publikovala média. Teď jde nejspíš o to, aby se tento typ terapie etabloval.

Zajímavou skupinou imunomodulujících látek jsou glukany, které jsou dokonce v Japonsku registrovány pro své protinádorové účinky jako léčivé přípravky. U nás se začíná imunoglukan využít v komplementárních přístupech v onkologii. Jak nahlížíte na tuto oblast imunomodulačních látek?

S glukany, jako látkami s vysokým imunomodulačním potenciálem, jsem se seznámil téměř před 30 lety, kdy na kongresu v Košicích referovali o jejich účincích japonské kolegové. Hovořili především o lentinanu a schizoflanu, resp. o jejich dobrých terapeutických výsledcích u onkologických pacientů. Mezitím se objevila spousta prací popisujících jednak mechanismus účinku, který je zprostředkovan patrně buňkami přirozené imunity, a to prostřednictvím receptorů podobných molekulám Toll, zmíněným výše. Česká a slovenská výzkumná pracoviště se snažila o přípravu, testování a klinické uplatnění především kvasinkových glukanu. Jejich imunostimulační, a díky tomu i protinádorový účinek je nesporný. Proč tedy není registrovaný přípravek k dispozici? Pokud si – bez záruky – pamatuji ze seminářů o této problematice, je možnou příčinou technologický problém glukanu tkvící v jejich složité struktuře. Glukany mají různé konformace, z nichž jen některá je účinná, zatímco jiná, byť izolovaná naprosto stejnými metodami, nefunguje. Ať stojí za absencí glukanu mezi registrovanými přípravky uvedený důvod nebo úplně jiný, je třeba

doufat, že se nějaký přípravek s obdobnou terapeutickou hodnotou objeví. Uvědomme si, že většina onkologických terapií může poškozovat imunitu. Například cytostatika tlumí i množení imunocytů, podobně ozařování, rozsáhlá onkologická chirurgie působí krevní ztráty, všechny terapie jsou doprovázeny stresem. Navíc se musíme obávat, že některé nádorové buňky odolají chemoterapii, nebudou zničeny ozařováním nebo zůstanou neodstraněny chirurgem. Ve všech těchto situacích by měla být pacientova imunita v dobré kondici, aby předešla případným infekčním komplikacím a aby dokázala „zbytkové“ nádorové struktury zničit. V této situaci má imunofarmakologie málo co nabídnout a právě účinné glukany by mohly být užitečné. Ovšem i pro „běžný život“ těch, koho sužují v důsledku mírného imunodeficitu opakované infekty respirační, by se velmi hodil další imunostimulační přípravek.

V době alergií přichází ke slovu SIT – systémová alergická imunoterapie, navozující toleranci imunitního systému vůči alergenům. Tento koncept je tělu blízký, protože se nejedná o inhibiční procesy, ale o regulační mechanismy v rámci imunity. Jaká je dle vás perspektiva těchto imunologických směrů?

Použití SIT (nebo též SAIT) má více než 110letou tradici, v jejím případě opět praxe zásadně předešla teorii. Dle současného poznání je tento způsob řešení alergických problémů opodstatněný a účinný. V principu jde o imunizaci alergenem, který působí pacientovy obtíže. Cílem je tvorba protilátek proti alergenům, které ovšem alergii nezprostředkovávají, ale naopak tlumí. Alergické obtíže vyvolávají protilátky ze třídy IgE, pomocí SAIT se snažíme vyvolat tvorbu protilátek ze třídy IgG. Tyto protilátky vážou alergen. Takto zachycený alergen se nemůže vázat s protilátkami třídy IgE, které se nacházejí na povrchu žírných buněk a způsobují uvolnění granúl s histaminem. Čím je SAIT účinnější, tím více protilátek IgG pacient má, tím více alergenů vychytají, tím méně ho zůstane pro degranulaci žírných buněk zprostředkovanou IgE. Dalším efektem SAIT je změna nastavení imunitního systému. Vlivem SAIT by se měly aktivovat mechanismy imunní reaktivity řízené lymfocyty Th1, zatímco větve imunity řízené lymfocyty Th2, by měla být poněkud potlačena. Obě větve imunity, tedy buňky a jejich produkty, fungují na principu jin–jang. U alergiků jsou v nerovnováze, převládá proalergická větev Th2, třeba proto, že Th1 byla méně trénována, jak jsem zmínil dříve. Shrneme-li, pak SAIT je dlouhotrvající, nicméně kauzální léčba. Farmaceuti, kteří pacientům vydávají antialergika, by měli o této terapii informovat tak, aby se posílila adherence k této dlouhodobé, výsledky pozvolna přinášející léčbě.

Co byste vzkázal kolegům lékárníkům, kteří jsou každodenně vystavováni dotazům na imunopřpravky?

Pokud by měl farmaceut hovořit s pacienty o podpoře imunity „z lékárny“ pak lze cosi nabídnout, resp. doporučit k předepsání. Nelze čekat, že by léky zásadně vyřešily mírný, leč manifestní imunodeficit, jenž má hluboké a spletené kořeny. Navíc, léky, které by podporovaly imunitu, mizí. Pamětníkům připomínám Impulsin, Levamisol, Immodin nebo thymové hormony. Máme polybakteriální imunomodulátory, jsou rostlinná léčiva (*Echinacea*), probiotika, izoprinosin nebo již zmiňované glukany. Pokud ovšem neodstraníme příčiny imunodeficitů v životním stylu a prostředí, pak mnoho nezmůžeme (stejně jako si nepomůžeme ke zdatnému tělu konzumací svalotvorných přípravků bez pohybu). Imunita je ovšem nadána značnou sebeobnovnou silou, která se uplatní, pokud poškozující faktory odstraníme nebo omezíme. V tom je naděje.